

天降血栓通丸治疗冠心病的药效学研究^Δ

李文洁^{1*}, 李莹莹^{2,3,4,5}, 边疆^{2,3,4,5}, 刘婷^{2,3,4,5}, 关云轩^{2,3,4,5}, 张希彪¹, 周士亮¹, 孙莉¹, 姜溪^{2,3,4,5#}
(1.天津市北辰区中医医院制剂室,天津 300400;2.天津天诚新药评价有限公司,天津 300462;3.天津市药代动力学和药效动力学重点实验室,天津 300462;4.天津市新药非临床评价技术工程中心,天津 300462;5.药物成药性评价与系统转化全国重点实验室,天津 300462)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)11-1358-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.11.12



摘要 **目的** 研究天降血栓通丸对冠心病的治疗效果。**方法** 根据冠心病常见发病机制,以Wistar大鼠或SD大鼠为研究对象,建立急性心肌缺血模型、高脂血症模型、血瘀模型、颈动脉血栓模型,评价高、中、低剂量(0.6、1.2、2.4 g/kg)天降血栓通丸对上述模型大鼠血流动力学和心肌酶指标[乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]、氧化应激因子[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)]、炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)]、心肌梗死百分比、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)]、血小板聚集功能[血小板最大聚集百分率(MAR)]、血栓形成指标[血栓形成时间、血栓质量、血栓蛋白含量和纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)、组织纤维溶酶原激活物(t-PA)]的影响。**结果** 在抗急性心肌缺血方面,高剂量的天降血栓通丸可显著降低大鼠血清中CK-MB、LDH、MDA、GSH、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1含量和心肌梗死百分比($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。在降血脂方面,高剂量的天降血栓通丸可显著降低大鼠给药第2、4周时血清中TC、LDL含量,显著升高HDL含量($P<0.01$)。在抗血瘀方面,不同剂量的天降血栓通丸均可显著降低大鼠的MAR($P<0.01$)。在抗血栓方面,高剂量的天降血栓通丸可显著延长血栓形成时间($P<0.01$),显著降低血栓质量、血栓蛋白含量和血清中PAI-1含量($P<0.01$)。**结论** 天降血栓通丸可通过抗心肌缺血、降血脂、抗血栓形成等多维度协同作用,发挥治疗冠心病的作用。

关键词 天降血栓通丸;冠心病;急性心肌缺血;高脂血症;血小板聚集;血栓;血瘀

Pharmacodynamic study of Tianjiang xueshuantong pills in the treatment of coronary heart disease

LI Wenjie¹, LI Yingying^{2,3,4,5}, BIAN Jiang^{2,3,4,5}, LIU Ting^{2,3,4,5}, GUAN Yunxuan^{2,3,4,5}, ZHANG Xibiao¹, ZHOU Shiliang¹, SUN Li¹, JIANG Xi^{2,3,4,5} (1. Tianjin Beichen Traditional Chinese Medical Hospital, Tianjin 300400, China; 2. Tianjin Tiancheng Drug Assessment Co., Ltd., Tianjin 300462, China; 3. Tianjin Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin 300462, China; 4. Tianjin Engineering Research Center of Drug Preclinical Assessment Technology, Tianjin 300462, China; 5. National Key Laboratory for Drug Formation Evaluation and System Transformation, Tianjin 300462, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the efficacy of Tianjiang xueshuantong pills in the treatment of coronary heart disease. **METHODS** In accordance with the common pathogenesis of coronary heart disease, acute myocardial ischemia model, hyperlipidemia model, blood stasis model, and carotid artery thrombosis model were established using Wistar rats or SD rats as the experimental subjects. The effects of Tianjiang xueshuantong pills administered at high, medium, and low doses (0.6, 1.2 and 2.4 g/kg) on hemodynamic parameters and myocardial enzyme markers [lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase-MB (CK-MB)], oxidative stress factors [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH)], inflammatory cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], myocardial infarction percentage, serum lipid indexes [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL)], platelet aggregation function [maximum aggregation rate (MAR)], and thrombus formation

^Δ基金项目 天津市北辰区科技计划项目(No. SHGY-2023023)
* 第一作者 主管中药师。研究方向:制剂工艺与质量研究。电话:022-86937497。E-mail:32656805@qq.com
通信作者 副研究员。研究方向:药物临床前药效学研究。电话:022-84845240。E-mail:jiangx@tjipr.com

indexes [thrombosis time, thrombus mass, thrombus protein content, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and tissue-type plasminogen activator (t-PA)] were evaluated in the rat models. **RESULTS** In myocardial ischemia tests, Tianjiang xueshuantong pills significantly reduced the percentage of myocardial infarction and the levels of CK-MB, LDH, MDA, GSH, IL-6, TNF- α , IL-1 β , and MCP-1 in serum ($P<0.05$ or $P<0.01$). In hyperlipidemia tests, high dose of Tianjiang xueshuantong pills significantly reduced the serum levels of TC, LDL and significantly increased the level of HDL in rats after 2 weeks and 4 weeks of administration. In blood stasis tests, different doses of Tianjiang xueshuantong pills significantly reduced MAR of rats ($P<0.01$). In artery thrombosis tests, high dose of Tianjiang xueshuantong pills significantly prolonged the time of thrombosis formation ($P<0.01$), significantly reduced the weight and protein content of thrombus and the level of PAI-1 in serum ($P<0.01$). **CONCLUSIONS** Tianjiang xueshuantong pills exert therapeutic effects on coronary heart disease through multi-dimensional synergistic actions, including anti-myocardial ischemia, lipid-lowering, and anti-thrombotic effects. **KEYWORDS** Tianjiang xueshuantong pills; coronary heart disease; acute myocardial ischemia; hyperlipidemia; platelet aggregation; thrombosis; blood stasis

近年来,随着人口数量增长和老龄化,我国心血管疾病的发病率和死亡率正在逐年上升,已对我国的公共健康造成严重威胁^[1]。冠心病是一种由冠状动脉粥样硬化导致的心肌缺血性疾病,其通常始于高血脂,随后经历动脉粥样硬化斑块的形成过程,最终因斑块破裂引发血小板聚集及动脉血栓形成,导致心肌供血不足^[2]。

中医药的应用历史悠久,具有多靶点、多路径的优势,在心血管疾病的防治方面具有重要的应用价值。天降血栓通丸是天津市北辰区中医医院院内制剂(津药制字Z20120938),由《医林改错》的“补阳还五汤”化裁而成,具有益气活血化瘀、活络通经开窍的功效^[3],临床将其应用于急性缺血性脑卒中、糖尿病视网膜病变、高脂血症等疾病^[4-6]。动物实验也表明,天降血栓通丸具有调节血脂、保护血管内皮功能、抑制炎症的作用^[7-8]。但目前关于天降血栓通丸治疗冠心病的作用尚不明确。基于此,本研究拟基于冠心病发病机制,从抗急性心肌缺血、抗血栓形成、降血脂等方面探讨天降血栓通丸对冠心病的预防和治疗作用,以期为该药的临床应用提供理论参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有540型血小板聚集仪(美国CHRONO-LOG公司)、BC-2800Vet型全自动动物血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)、PL3516型压力容积仪(澳大利亚ADInstruments公司)、753-2083R型Millar导管信号接收器(上海赞德医疗器械有限公司)、RT-6100型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)、YLS-14B型小动物血栓生成仪(济南益延科技发展有限公司)、7180型生化分析仪(日本Hitachi公司)。

1.2 主要药品与试剂

天降血栓通丸(批号23103114、24020104,规格3 g/丸;处方由蝮蛇、地龙、人参、黄芪、丹参、赤芍、川芎、山楂、烫水蛭、葛根、降香等组成)由天津市北辰区中医医院提供;阿司匹林、2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)(批号分别为MKCM5838、BCCJ6488)购自美国Sigma公司;单硝酸异山梨酯片(批号07230512,规格20 mg/片)购自鲁南贝特制药有限公司;辛伐他汀片(批号20230603,规格10 mg/片)购自山西鑫煜制药股份有限公司;羧甲基纤维素钠(CMC-Na;批号20200713)购自国药集团化学试剂有限公司;总蛋白(total protein, TP)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)测定试剂盒(批号20231229、20240314、20240308、20240227、20240306)购自南京建成生物工程研究所;大鼠纤溶酶原激活物抑制物1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、组织纤维溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)测定试剂盒(批号均为202312)均购自上海科顺生物科技有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物有SPF级雄性Wistar大鼠(体重180~220 g)、SPF级雄性SD大鼠(体重120~140 g),均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许

可证号为SCXK(京)2021-0006。大鼠饲养于天津天诚新药评价有限公司动物实验楼屏障环境中,动物实验通过天津天诚新药评价有限公司动物使用和管理委员会批准(伦理批准号分别为2023122703、2024030101、2024051303、2024051305)。

2 方法

2.1 天降血栓通丸对急性心肌缺血大鼠的影响

将110只健康雄性Wistar大鼠随机分为假手术组($n=10$)和造模组($n=100$)。参考文献[9—11]方法造模,先以异氟烷麻醉大鼠,测定结扎前的Ⅱ导联心电图后,胸部前外侧去毛,常规消毒,开胸拉出心脏,结扎冠状动脉前降支;心脏回纳胸腔后,及时排气关胸(假手术组大鼠仅在相应冠脉位置穿线)。大鼠冠状动脉结扎后15 min,若心电图ST段变化 ≥ 0.10 mV则表明造模成功。取造模成功的50只大鼠随机分为模型组,天降血栓通丸低、中、高剂量组(0.6、1.2、2.4 g/kg,其中中剂量为临床等效剂量,下同),阳性对照组(单硝酸异山梨酯片,8 mg/kg,剂量根据临床等效剂量设置),每组10只。分组当天,各组大鼠灌胃相应药物(给药体积为10 mL/kg),假手术组和模型组灌胃等体积0.5% CMC-Na溶液,每天1次,连续7 d。给药期间,模型组死亡2只大鼠,天降血栓通丸各剂量组均死亡1只大鼠。

给药结束后,以异氟烷麻醉大鼠,用Millar导管沿颈动脉逆向插入至左心室,分别记录心室内和颈动脉的血流动力学数据,包括左室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左室舒张末期压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)、心率(heart rate, HR)、左室最大上升速率(maximal left ventricular pressure rising rate, max dp/dt)、左室最小上升速率(minimum left ventricular pressure rising rate, min dp/dt)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、平均动脉压(mean arterial blood pressure, MABP);然后腹主动脉取血,以3 000 r/min离心10 min,取上清液,根据试剂盒说明书方法操作,测定大鼠血清中心肌酶指标(LDH、CK-MB)、氧化应激因子(SOD、MDA、GSH)、炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、ICAM-1)含量。腹主动脉取血后,打开胸腔,取出心脏,剪去右心室,以生理盐水冲洗后,置于-20℃条件下冷冻;然后将心脏均匀切成1 mm厚的切片,置于1% TTC中染色,经病理图像分析系统测定心肌梗死区面积,再计算心肌梗死百分比[心肌梗死百分比(%)=切片中梗死区总面积/切片总面积 $\times 100\%$]。

2.2 天降血栓通丸对高脂血症大鼠血脂水平的影响

将100只健康SD雄性大鼠随机分为正常组($n=10$)和造模组($n=90$),参考文献[12—14]方法,给予正常组大鼠正常饲料,给予造模组大鼠高脂饲料,连续10周。造模第10周,各组大鼠眼眶静脉丛取血(禁食过夜),采用生化分析仪测定大鼠血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)含量,当造模大鼠血清中TC含量比正常大鼠升高50%以上,表明造模成功。将造模成功的大鼠随机分为模型组,天降血栓通丸低、中、高剂量组(0.6、1.2、2.4 g/kg),阳性对照组(辛伐他汀,4 mg/kg,剂量根据临床等效剂量设置),每组10只。各组大鼠每天灌胃给药1次,给药体积均为10 mL/kg,连续4周。正常组和模型组大鼠同法灌胃等体积0.5% CMC-Na溶液。各组大鼠分别于给药前、给药第2周、给药第4周眼眶取血,血样以3 000 r/min离心,取上清液,采用生化分析仪测定大鼠血清中TC、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)含量。

2.3 天降血栓通丸对血瘀大鼠血小板聚集功能的影响

将60只健康雄性Wistar大鼠随机分为正常组、模型组和天降血栓通丸低、中、高剂量组(0.6、1.2、2.4 g/kg)以及阳性对照组(阿司匹林,200 mg/kg,剂量根据临床等效剂量设置,下同),每组10只。各组大鼠灌胃相应药物,正常组和模型组大鼠灌胃等体积0.5% CMC-Na,每天1次,连续7 d。给药第6天,除正常组外,其余各组大鼠参考文献[15—17]方法皮下注射盐酸肾上腺素0.8 mg/kg(注射体积为2 mL/kg),共2次,间隔6 h,其间将大鼠放入冰水中游泳5 min,并禁食过夜,以复制血瘀模型大鼠。当造模大鼠的血小板最大聚集百分率(maximum platelet aggregation rate, MAR)相比正常大鼠显著升高时,提示造模成功。

第7天给药1 h后,各组大鼠腹腔注射20%乌拉坦(注射体积为5 mL/kg)进行麻醉,然后腹主动脉取血,血样以3.2%枸橼酸钠抗凝。将各组大鼠的血样分次离心,分别制备富血小板血浆、贫血小板血浆,采用全自动动物血细胞仪计数富血小板血浆中的血小板后,以贫血小板血浆调整富血小板血浆中的血小板数,使血小板密度为 $(7.5 \pm 0.5) \times 10^{11}$ 个/L。将调整密度后的富血小板血浆分别以二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、胶原(collagen, CG)诱导,进行血小板聚集实验,记录各诱导条件下样品的MAR,并计算血小板聚集抑制率[血小板聚集抑制率

(%)=(模型组MAR-给药组MAR)/模型组MAR×100%]。

2.4 天降血栓通丸对颈动脉血栓大鼠血栓形成的影响

将50只健康雄性Wistar大鼠,随机分为模型组和天降血栓通丸低、中、高剂量组(0.6、1.2、2.4 g/kg)以及阳性对照组(阿司匹林,200 mg/kg),每组10只。给药组大鼠每天灌胃相应药物,模型组大鼠灌胃等体积0.5% CMC-Na,每天1次,连续7 d,给药体积均为10 mL/kg。末次给药后,各组大鼠腹腔注射20%乌拉坦(注射体积为5 mL/kg),仰卧固定,参考文献[18-19]方法钝性分离颈部肌肉,暴露右侧颈总动脉;用血栓形成仪刺激探头勾于颈总动脉上,待搏动信号稳定后,以1.25 mA的电流持续刺激血管壁2.5 min,然后停止刺激,记录血栓形成时间;10 min后,结扎探头两端的颈动脉,剪下此段血管称质量后置于0.5 mol/L NaOH溶液中消化,测定血栓蛋白含量。各组大鼠腹主动脉取血,血样以3 000 r/min离心10 min,取上清液,测定血清中凝血功能相关指标(t-PA、PAI-1)含量。

2.5 统计学方法

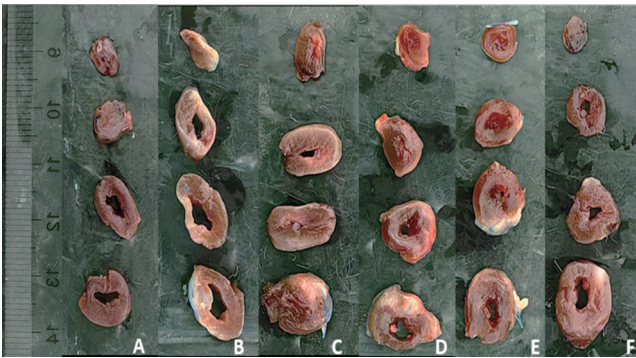
采用SPSS 25.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时则采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;方差不齐时则采用Kruskal-Wallis非参数检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 天降血栓通丸对急性心肌缺血大鼠的影响结果

与假手术组(心肌梗死百分比为0)比较,模型组大鼠LVEDP,血清中CK-MB、LDH、MDA、GSH、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1含量,心肌梗死百分比[(22.6±

3.7)%]均显著升高($P<0.01$);血清中SOD含量显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,阳性对照组大鼠LVEDP显著降低($P<0.05$);阳性对照组和天降血栓通丸高剂量组大鼠血清中上述指标水平均显著逆转,心肌梗死百分比[分别为(9.3±2.2)%、(11.9±2.8)%]均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);天降血栓通丸中剂量组大鼠血清中上述大部分指标显著逆转($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图1、表1、表2。



A:假手术组;B:模型组;C:天降血栓通丸低剂量组;D:天降血栓通丸中剂量组;E:天降血栓通丸高剂量组;F:阳性对照组。

图1 各组大鼠心肌梗死情况观察结果

3.2 天降血栓通丸对高脂血症大鼠血脂水平的影响结果

与正常组比较,模型组给药前血清中TC、LDL含量均显著升高,且持续至给药第4周($P<0.01$);给药第2周时HDL含量显著降低,且持续至给药第4周($P<0.01$)。与模型组比较,天降血栓通丸各剂量组大鼠给药第2、4周时血清中TC、LDL含量均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),给药第2周时血清中HDL含量显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且高剂量组持续至给药第4周($P<0.01$)。结果见表3。

表1 各组大鼠血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVSP/mmHg	LVEDP/mmHg	HR/(次/min)	max dp/dt/(mmHg/s)	min dp/dt/(mmHg/s)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	MABP/mmHg
假手术组	10	107.4±3.1	9.3±1.0	367.5±12.8	8 917.6±885.9	-7 940.2±655.2	89.4±3.3	59.0±2.6	74.9±3.3
模型组	8	96.9±3.4	15.2±1.7 ^a	344.5±12.5	7 479.1±711.9	-5 804.4±755.9	78.9±2.8	52.6±2.5	65.9±2.7
天降血栓通丸低剂量组	9	104.4±3.1	11.4±1.2	344.9±12.5	9 203.1±985.2	-7 103.1±531.4	90.3±2.9	61.3±2.8	77.2±2.9
天降血栓通丸中剂量组	9	97.2±3.5	14.5±1.5	330.6±11.3	7 490.0±578.7	-5 562.3±752.8	84.2±3.0	56.1±1.8	70.8±2.4
天降血栓通丸高剂量组	9	99.1±3.6	15.6±1.9	326.2±9.8	7 312.2±646.5	-5 621.3±709.1	87.0±3.8	58.0±2.9	72.4±3.6
阳性对照组	10	96.3±3.2	10.8±1.2 ^b	343.0±12.9	7 878.9±736.7	-6 062.1±567.0	83.7±3.4	57.4±3.1	71.5±3.3

a:与假手术组比较, $P<0.01$;b:与模型组比较, $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

表2 各组大鼠心肌酶指标、氧化应激因子、炎症因子含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CK-MB/(pg/mL)	LDH/(U/L)	SOD/(U/mL)	MDA/(nmol/mL)	GSH/(mg/L)	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	IL-1 β /(pg/mL)	ICAM-1/(pg/mL)	MCP-1/(pg/mL)
假手术组	10	81.8±1.5	1 045.6±52.1	140.8±3.5	3.8±0.3	15.4±1.5	119.5±2.3	247.3±6.6	84.7±4.0	42.2±1.9	753.7±16.0
模型组	8	101.3±3.3 ^a	2 334.5±92.0 ^a	105.0±3.8 ^a	7.3±0.5 ^a	49.1±3.4 ^a	138.9±4.7 ^a	314.6±5.9 ^a	106.5±2.3 ^a	47.6±1.8	1 038.1±44.3 ^a
天降血栓通丸低剂量组	9	100.2±2.9	2 102.0±70.4	114.2±4.0	6.8±0.5	42.4±3.5	137.7±3.3	299.4±10.6	95.4±3.5	44.9±2.3	971.3±43.1
天降血栓通丸中剂量组	9	94.4±2.3	1 967.2±95.8 ^b	118.9±5.7 ^c	5.8±0.5 ^c	31.7±3.0 ^b	127.9±4.6	289.9±11.1	91.7±5.2 ^c	46.0±2.0	954.8±40.1
天降血栓通丸高剂量组	9	92.9±2.5 ^c	1 893.5±95.4 ^b	125.1±3.3 ^b	4.9±0.7 ^b	25.4±2.9 ^b	123.6±5.1 ^c	284.2±8.6 ^c	88.5±4.1 ^b	44.7±1.9	912.6±47.6 ^c
阳性对照组	10	91.1±2.2 ^b	1 985.3±91.2 ^b	126.1±4.0 ^b	5.0±0.4 ^b	25.6±2.7 ^b	124.4±4.5 ^c	285.3±8.3 ^c	91.7±3.8 ^c	46.0±2.9	898.3±39.2 ^c

a:与假手术组比较, $P<0.01$;b:与模型组比较, $P<0.01$;c:与模型组比较, $P<0.05$ 。

表3 各组大鼠血清中血脂相关指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmol/L}$)

组别	TC			TG			HDL			LDL		
	给药前	给药第2周	给药第4周	给药前	给药第2周	给药第4周	给药前	给药第2周	给药第4周	给药前	给药第2周	给药第4周
正常组	1.65±0.07	1.67±0.12	1.45±0.10	0.75±0.05	0.86±0.06	0.70±0.05	0.37±0.02	0.47±0.02	0.39±0.02	0.36±0.02	0.31±0.02	0.23±0.01
模型组	3.58±0.33 ^a	2.89±0.10 ^a	2.68±0.13 ^a	1.38±0.57	0.78±0.04	0.72±0.03	0.28±0.04	0.22±0.03 ^a	0.22±0.02 ^a	1.14±0.11 ^a	1.10±0.05 ^a	1.01±0.05 ^a
天降血栓通丸低剂量组	3.38±0.26	2.33±0.11 ^b	1.50±0.15 ^b	1.52±0.28	0.96±0.05	0.62±0.04	0.34±0.03	0.35±0.03 ^b	0.26±0.02	0.97±0.07	0.76±0.05 ^b	0.44±0.05 ^b
天降血栓通丸中剂量组	3.46±0.28	2.37±0.11 ^b	1.71±0.17 ^b	1.59±0.53	0.94±0.10	0.61±0.03	0.29±0.04	0.31±0.03 ^b	0.27±0.03	1.01±0.05	0.82±0.06 ^b	0.51±0.07 ^b
天降血栓通丸高剂量组	3.50±0.29	2.23±0.12 ^b	1.81±0.10 ^b	1.63±0.49	0.85±0.07	0.66±0.04	0.36±0.04	0.34±0.03 ^b	0.33±0.03 ^b	0.96±0.07	0.75±0.06 ^b	0.53±0.04 ^b
阳性对照组	3.57±0.32	2.07±0.20 ^b	1.99±0.09 ^b	1.48±0.55	0.83±0.07	0.67±0.03	0.30±0.04	0.28±0.03	0.26±0.03	1.08±0.11	0.72±0.11 ^b	0.61±0.05 ^b

a: 与正常组比较, $P<0.01$; b: 与模型组比较, $P<0.01$; c: 与模型组比较, $P<0.05$ 。

3.3 天降血栓通丸对血瘀大鼠血小板聚集功能的影响结果

与正常组比较,各诱导条件下模型组大鼠的MAR均显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,各诱导条件下阳性对照组和天降血栓通丸各剂量组大鼠的MAR均显著降低($P<0.01$)。结果见表4。

表4 各组大鼠不同诱导条件下MAR和血小板聚集抑制率比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	ADP诱导		AA诱导		CG诱导	
	MAR/%	血小板聚集抑制率/%	MAR/%	血小板聚集抑制率/%	MAR/%	血小板聚集抑制率/%
正常组	26.7±2.6	—	1.7±0.3	—	3.9±0.8	—
模型组	55.5±3.1 ^a	—	64.2±3.9 ^a	—	53.9±4.3 ^a	—
天降血栓通丸低剂量组	41.8±3.1 ^b	24.7	9.2±6.0 ^b	85.7	6.9±2.6 ^b	87.2
天降血栓通丸中剂量组	44.0±2.6 ^b	20.7	22.2±9.2 ^b	65.4	4.4±1.0 ^b	91.8
天降血栓通丸高剂量组	37.6±3.3 ^b	32.3	9.4±7.2 ^b	85.4	3.9±2.0 ^b	92.8
阳性对照组	34.9±2.5 ^b	37.1	1.5±0.2 ^b	97.7	2.9±0.4 ^b	94.6

a: 与正常组比较, $P<0.01$; b: 与模型组比较, $P<0.01$ 。

3.4 天降血栓通丸对颈动脉血栓大鼠血栓形成的影响结果

与正常组比较,阳性对照组和天降血栓通丸中、高剂量组大鼠血栓形成时间显著延长($P<0.05$ 或 $P<0.01$),阳性对照组和天降血栓通丸高剂量大鼠血栓质量、血栓蛋白含量均显著降低($P<0.01$),天降血栓通丸中、高剂量组大鼠PAI-1含量均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表5。

表5 各组大鼠血栓形成时间、血栓质量、血栓蛋白含量和血清中t-PA、PAI-1含量比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	血栓形成时间/s	血栓质量/mg	血栓蛋白含量/ μg	PAI-1/(pg/mL)	t-PA/(ng/mL)
正常组	179.0±19.0	5.4±0.2	5.7±0.4	66.4±1.4	19.9±0.7
天降血栓通丸低剂量组	347.0±71.0	4.5±0.5	5.0±0.4	63.1±2.6	20.7±1.1
天降血栓通丸中剂量组	365.0±67.0 ^a	4.3±0.3	4.6±0.5	58.6±2.5 ^a	20.9±0.8
天降血栓通丸高剂量组	441.0±66.0 ^a	3.9±0.5 ^b	3.9±0.5 ^b	56.3±1.9 ^b	21.2±0.9
阳性对照组	516.0±45.0 ^b	3.4±0.3 ^b	3.5±0.3 ^b	60.6±3.2	20.8±0.5

a: 与正常组比较, $P<0.05$; b: 与正常组比较, $P<0.01$ 。

4 讨论

冠心病的发病通常与动脉粥样硬化斑块在管腔内

的侵蚀或破裂相关,这一过程可导致血栓形成,引发血管突发性狭窄甚至急性闭塞,进而使心肌供血不足,最终引发心绞痛和心肌梗死^[20]。动脉粥样硬化的发病机制复杂,涉及多因素交互作用,目前普遍认为动脉粥样硬化起始于内皮细胞损伤,并伴有高脂血症和血小板过度活化等现象,这些因素共同促进了血栓的形成^[4]。

心肌缺血可引发氧供应不足,导致细胞内三磷酸腺苷合成障碍,电子传递链受损,并伴随大量活性氧生成,造成SOD消耗增加,提示氧化应激水平升高;同时,活性氧可促进细胞膜脂质过氧化,形成大量MDA,加剧细胞膜损伤;GSH水平升高作为应对机体氧化应激压力的代偿反馈;另外,氧化应激的加剧还可促进炎症因子水平的升高^[21]。本研究采用结扎冠状动脉前降支的方法来模拟临床心肌缺血的病理情况,结果发现,天降血栓通丸可升高急性心肌缺血大鼠血清中SOD含量,降低血清中MDA、GSH以及多种炎症因子、心肌酶含量,缩小心肌梗死面积,表现出良好的抗心肌缺血作用。本研究还进一步复制了高脂血症、血瘀、动脉血栓模型,来模拟冠心病的病理状态,结果显示,天降血栓通丸可降低血清中血脂相关指标水平和MAR,延长血栓形成时间,降低血栓质量、血栓蛋白含量以及血清中PAI-1含量,这提示天降血栓通丸可能通过抑制血小板活性、改善血脂水平,降低急性血栓的形成风险;还能促使纤溶系统的平衡向有利于血栓溶解的方向发展,加速已形成血栓的溶解。

综上所述,天降血栓通丸可通过抗心肌缺血、降血脂、抗血栓形成等多维度协同作用,发挥治疗冠心病的作用。天降血栓通丸治疗冠心病的机制可能涉及多途径、多靶点,未来研究可进一步探究其分子层面的作用机制,以及与其他抗血栓药物联用的协同作用,探索不同血栓形成机制下的个性化治疗策略。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

[1] 施仲伟. 回眸过去30年全球和中国的心血管疾病负担及其危险因素:1990年至2019年全球心血管疾病负担及其危险因素报告解读[J]. 诊断学理论与实践,2021,20(4):349-355.

[2] YILMAZ S, ADALI M K, KILIC O, et al. Effect of invasive strategy on long-term mortality in elderly patients presenting with acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc J Afr,2020,31(5):252-256.

[3] 戴立恒,施文甫,梁金荣,等. 天降血栓通丸对糖尿病视网膜病变非增殖期的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(14):72-74.

[4] 王居平,赵聪娜,张宝楠,等. 天降血栓通丸对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制研究[J]. 湖南中医杂志,2022,38(2):164-168.

[5] 李英红,刘阳阳,戴芳. 天降血栓通丸联合针刺治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 天津中医药,2023,40(9):1155-1159.

[6] 王建华,王海明,李彦宁,等. 天降血栓通丸对胆石症合并糖尿病患者围手术期机体凝血状态的影响[J]. 中药学报,2019,47(1):103-105.

[7] 赵聪娜,韩鹏飞,张宝楠,等. 天降血栓通丸抑制动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块形成的作用及其机制[J]. 山东医药,2022,62(14):25-30.

[8] 陈静,王颖,许可,等. 天降血栓通丸治疗高脂血症对照观察[J]. 实用中医内科杂志,2012,26(18):4-5.

[9] 石冰卓,郝春华,张蕊,等. 毛郁金醋酸乙酯提取物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的治疗作用[J]. 中草药,2018,49(3):633-639.

[10] 姜溪,邵凤,郑歆,等. 川芎救心滴丸对动物实验性心肌缺血的保护作用研究[J]. 现代药物与临床,2014,29(5):476-480.

[11] 高佳明,郭浩,张业昊,等. 补阳还五汤调控急性心肌梗死大鼠血小板自噬保护缺血心肌的作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2023,48(15):4156-4163.

[12] 奚玲,李璐,张日华,等. 雌激素对雌性大鼠脂质代谢及血糖影响的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(2):189-192.

[13] 刘才冬,侯亚义,蒋云,等. 银灵通胶囊调节实验性高脂饮食大鼠血脂的研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(26):5038-5041.

[14] 路晓荣,杨亚军,马宁,等. 高脂饲料诱导SD大鼠高脂血症模型的建立及评估[J]. 中兽医医药杂志,2020,39(6):8-12.

[15] 刘旭,吴宿慧,陈小菲,等. 基于vWF/GP I b-IX-V信号通路的丹红注射液对急性血瘀大鼠模型活血化瘀作用及机制研究[J]. 中草药,2023,54(4):1173-1183.

[16] 陈晓军,蒋珍藕,韦洁,等. 广西莪术70%乙醇洗脱部位对血栓模型大鼠抗血栓作用及机制研究[J]. 中药材,2018,41(3):725-729.

[17] 王宏,曲绍春,于晓风,等. 血栓心脉宁片对急性血瘀模型大鼠血小板功能及血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,30(22):3335-3337.

[18] 林贺,曲晓波,律广富,等. 中风回语颗粒活血化瘀作用研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(11):2607-2608.

[19] 胡靖,李八方,谢洁玲,等. 北极海参硫酸软骨素及其低分子量糖抗血栓活性研究[J]. 中国海洋药物,2016,35(6):46-51.

[20] 李子进,贺立群,陈昌贵,等. 尼可地尔联合不同剂量替罗非班治疗老年急性ST段抬高型心肌梗死患者的临床观察[J]. 中国药房,2025,36(7):848-852.

[21] 陈依春,高子昊,于欣颖,等. 檀香水提物和醇提物对心肌缺血损伤大鼠的保护作用[J/OL]. 中成药,2025:1-6 [2025-01-21]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFD&filename=ZCYA202501-20002>.

(收稿日期:2024-12-18 修回日期:2025-04-23)
(编辑:唐晓莲)