



# 灯盏细辛注射液药理和毒理作用研究进展

郭婷<sup>1</sup>, 黎元元<sup>2\*</sup>

(1. 云南生物谷灯盏花药业有限公司, 云南 昆明 652300;  
2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 灯盏细辛注射液是灯盏细辛经提取酚酸类成分制成的灭菌水溶液, 现收载于2010年版《中国药典》中, 广泛应用于临床。灯盏细辛注射液主要具有舒张血管, 改善微循环, 提高心脑血管供血; 调节血脂, 降低血液黏稠度, 改善血液流变性; 抑制血小板及红细胞聚集, 促进纤溶活性; 清除氧自由基, 对抗脂质过氧化及缺血再灌注损伤等药理作用。笔者对灯盏细辛注射液药理和毒理作用的研究进展进行了综述。

**[关键词]** 灯盏细辛注射液; 药理作用; 毒理作用

灯盏细辛又名灯盏花、东菊, 是菊科植物短葶飞蓬的干燥全草。能入药的短葶飞蓬只有3种, 主要产于云南、广西、四川、湖南、贵州及西藏等地, 而云南能入药的灯盏细辛占全国的95%以上<sup>[1]</sup>。灯盏细辛注射液是灯盏细辛经提取酚酸类成分制成的灭菌水溶液, 现收载于2010年版《中国药典》中, 广泛应用于临床。它主要含有野黄芩苷、芹菜素-O-葡萄糖醛酸等黄酮苷类成分, 以及咖啡酸、3,4-二咖啡酰奎宁酸、4,5-二咖啡酰奎宁酸、1,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸等咖啡酰类有机酸类成分。笔者查阅相关文献, 现将灯盏细辛注射液的药理和毒理作用综述如下。

## 1 药理作用

**1.1 舒张血管, 改善微循环, 提高心脑血管供血** 动物研究已证明, 灯盏细辛能降低实验动物血管张力, 对抗5-羟色胺(5-HT)和15-甲基前列腺素的缩血管作用, 增加血中环磷酸苷含量而扩张脑血管、冠状血管和外周血管, 使局部血流量增加, 改善局部供血。其扩张血管的特点是通过降低细胞内钙浓度, 松弛毛细血管前后括约肌起作用, 因此不产生张力性血管扩张<sup>[2]</sup>。

临床研究表明, 灯盏细辛注射液能通过降低血黏度, 增加红细胞变形能力; 扩张微细动脉和毛细血管, 提高脑组织供血, 改善脑供血不足。同时还能很好地抑制蛋白激酶C, 改善半暗带缺血, 限制梗死范围。

林小娟等<sup>[2]</sup>将44例脑梗死患者随机分为2组, 治疗组采用灯盏细辛注射液20 mL加入生理盐水250 mL内静脉滴注, 对照组采用复方丹参注射液20 mL加入生理盐水250 mL内静脉滴注。以上2组均每日1次, 14 d为1疗程。常规治疗2组相同, 治疗期间避免使用影响血液黏度和血小板聚集作用的药物。结果显示灯盏细辛组治疗后各项指标较治疗前均有显著性改善(均 $P < 0.01$ ), 而对照组治疗后除血小板聚集率有改善( $P < 0.05$ )外, 其余无明显改变, 全部病例均未见出血及过敏等不良反应。说明灯盏细辛注射液可扩张微细动脉, 提高脑组织供血; 通过降低血黏度, 增加红细胞变形能力。

彭华等<sup>[3]</sup>将66例脑梗死患者随机分为灯盏细辛治疗组和对照组, 2组均予常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上加用灯盏细辛注射液40 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注, 每日1次, 连用14 d。结果治疗组显效率为60.6%, 对照组为27.2%, 2组比较差异有极显著性( $P < 0.01$ ); 治疗组有效率为90.9%, 对照组为66.6%, 2组比较差异有显著性( $P < 0.05$ )。2组治疗前后TCD比较, 治疗组改变( $P < 0.01$ )明显优于对照组( $P < 0.05$ ), 表明灯盏细辛注射液可扩张毛细血管, 提高脑组织供血, 通过降低血黏度, 增加红细胞应变能力, 同时还能很好地抑制蛋白激酶C, 因而改善半暗带缺血, 限制梗死范围。

文军等<sup>[4]</sup>将60例慢性脑供血不足(CCCI)随机分为2组, 治疗组用灯盏细辛注射液40 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注, 每日1次, 连用14 d; 对照组用丹参注射液40 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL中, 用法疗程同治疗组。结果治疗组治愈12例(37.50%), 显效10例(31.25%), 有效8例(25.00%), 无效2例(6.25%), 总有效率93.75%。对照组治愈8例(28.57%), 显效5例(17.86%), 有效8例(28.57%), 无效7例(25.00%), 总有效率75.00%。2组总有效率比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),

**[稿件编号]** 20120715014

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)“中药上市后评价关键技术研究”

**[通信作者]** \*黎元元, 医学博士, 主治医师, 研究方向为中医药防治糖尿病及其中药风险评估与控制, Tel: (010) 64014411-3351, E-mail: chibjyy@163.com

**[作者简介]** 郭婷, 硕士, 研究方向为药物新剂型的开发与应用, Tel: 13903067925, E-mail: guoting@biovalley.cn



治疗组疗效优于对照组。

**1.2 调节血脂,降低血液黏稠度,改善血液流变性** 马西宽等<sup>[5]</sup>将134例慢性肺心病患者随机分为2组,2组视病情需要给予常规及对症治疗。治疗组同时给予灯盏细辛注射液30 mL溶于生理盐水或5%葡萄糖250 mL中静脉输注,40滴/min,每日1次,2组均治疗14 d。结果显示治疗组对纠正慢性肺心病患者的心律减慢时间、紫绀消退时间、浮肿消退时间及平均住院时间与对照组有明显缩短( $P < 0.05$ );高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、纤维蛋白原下降幅度,治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

陈超等<sup>[6]</sup>将老年慢性肾功能衰竭(CRF)患者38例进行临床分组,肾功能不全失代偿组28例和尿毒症组10例。2组患者每日静脉点滴灯盏细辛注射液20 mL,连用14 d为1个疗程,本治疗组在灯盏细辛治疗之中不再加用其他任何扩血管和活血化瘀的药物。观察治疗前后血压、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血黏度、血尿素氮、血肌酐等指标的变化。结果显示治疗后患者收缩压和舒张压均下降,尤以收缩压下降极为显著( $P < 0.01$ );胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白也下降,高密度脂蛋白增高较为显著( $P < 0.05$ )。治疗后全血黏度、全血低切黏度、血纤维蛋白原和全血高切黏度均显著下降( $P < 0.05$ ),血小板最大聚集率略有下降,但无统计学意义。肾功能不全失代偿组前后血尿素氮、血肌酐均有明显下降( $P < 0.05$ ),尿毒症组治疗前后血尿素氮、血肌酐也下降( $P < 0.05$ )。

王玉果等<sup>[7]</sup>对灯盏细辛注射液对缺血性脑卒中患者血液流变学指标及血脂水平的影响进行了研究,结果显示患者应用灯盏细辛注射液治疗后血液黏度指标明显改善,胆固醇及甘油三酯水平明显下降,高密度脂蛋白水平明显上升。认为灯盏细辛注射液不但可以作为缺血性脑卒中急性发作期改善血液流变性调节血脂的常规治疗方法之一,也可以应用于缺血性脑卒中中的一级预防和二级预防中。

**1.3 抑制血小板及红细胞聚集,促进纤溶活性** 宋吉菊等<sup>[8]</sup>用灯盏细辛注射液治疗脑梗死48例,观察治疗前后血浆中溶血磷脂酸(LPA)及酸性磷脂(AP)含量的变化,并与40例健康人对比。结果脑梗死患者血浆中LPA及AP含量明显高于健康人。经用灯盏细辛注射液治疗后,血浆中LPA及AP明显降低。结果表明灯盏细辛注射液可降低血黏度,保护细胞膜,从而降低血浆LPA及AP的含量。

盛净等<sup>[9]</sup>研究发现,单纯尿激酶溶栓治疗有一定再通率,但再通时间较长,并有明显的再闭塞发生率。而在尿激酶溶栓治疗同时应用灯盏细辛注射液能明显改善尿激酶溶栓后血小板聚集率、血小板血栓素 $B_2$ ( $TXB_2$ )、6-酮-前列环素等方面的变化,能升高血中组织型纤溶酶原激活物(Tpa)、抗凝血因子Ⅲ(AT-Ⅲ)浓度,降低纤溶酶原激活物的抑制物(PAI)浓度,从而使冠脉溶栓治疗后再通率增加,再闭塞减

少。证实了灯盏细辛注射液确实具有较好的抑制血小板凝集活性的作用,达到控制血栓形成及阻止其进一步发展的功效。

**1.4 清除氧自由基,对抗脂质过氧化及缺血再灌注损伤** 灯盏细辛注射液中的有效成分黄酮类化合物是一种很强的抗氧化剂,具有结合自由基和抗脂质过氧化作用,可使超氧化物歧化酶(SOD)活性增高,降低脑缺血再灌注损伤。此外,灯盏细辛注射液中的另一大类活性物质咖啡酰类化合物具有抗炎、肝细胞保护、抑制血小板聚集等作用,动物研究表明3,5-二咖啡酰奎宁酸对脑缺血-再灌注损伤有较好的保护作用,其作用机制可能与抗自由基生成有关。

熊劲等<sup>[10]</sup>应用灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死,并以丹参为对照组,治疗后SOD及一氧化氮明显升高,丙二醛明显降低,说明灯盏细辛注射液具有较强的抗自由基损伤作用,并明显提高缺血性卒中患者的临床疗效,恢复神经功能缺损,减少病残率,提高临床治愈率。

廖维靖等<sup>[11]</sup>采用核磁共振 $T_2$ 加权成像( $T_2$ WI)和局域质子谱技术,研究大脑成像和神经代谢物 $N$ -乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸/磷酸肌酸(Cr/PCr)、胆碱(Cho)和乳酸(Lac)的变化。结果显示灯盏细辛注射液治疗组的高信号强度区信号较同时刻同时间点缺血损伤组减弱、体积小, $T_2$ 减小,NAA大,Cr/NAA和Cho/NAA比值小,未见乳酸峰;大脑表面的血管呈扩张状态。说明灯盏细辛注射液有助于缺血脑组织的血液循环重建,改善神经元的代谢。

刘华等<sup>[12]</sup>采用线栓法制作大鼠脑缺血再灌注不同时间点模型,观察灯盏细辛注射液对脑缺血1.5 h再灌注24,48,96 h的 $T_2$ WI和局域质子谱显示的一些代谢分子NAA,Cr,Cho的影响,取出脑组织进行红苯氮唑(TTC)染色测定脑梗死面积比。结果表明灯盏细辛注射液治疗组NAA/Cr,Cho/Cr与同时间点模型组相比,均有所改善;TTC染色显示灯盏细辛注射液治疗后减小了脑梗死面积比。说明灯盏细辛注射液能对脑物质代谢产生影响,减轻脑梗死,从而对脑缺血再灌注损伤起到一定程度的改善作用。

詹海涛等<sup>[13]</sup>将SD大鼠随机分为假手术组、脑缺血/再灌注组和灯盏细辛注射液预处理组3组,各组再分脑缺血/再灌注后5,24 h 2组,各组大鼠在相应时间测定血清神经元稀醇化酶含量、脑梗死体积和神经功能缺损评分。结果表明灯盏细辛注射液预处理可显著减少脑缺血/再灌注大鼠血清神经元稀醇化酶生成、缩小脑梗死体积比、改善神经功能评分,明显减轻脑缺血再灌注损伤。

周弋人等<sup>[14]</sup>采用大鼠大脑中动脉缺血/再灌注梗死(MCAO)模型,将大鼠随机分为MCAO模型组、短期给药组(腹腔内注射灯盏细辛注射液7 d)、较长期给药组(腹腔内注射灯盏细辛28 d)和正常对照组4组。分别于MCAO术后1 h、1,2,4周末进行神经功能评分,分别计算1,2,4周末与1 h的差值;4周末进行脑梗死相对体积比测定和电镜观察梗死边缘神经元结构。结果表明各组神经行为学评分差值及脑梗死



体积间比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),且较长期给药组效果优于短期给药组( $P < 0.05$ );电镜下观察显示较长期给药组大鼠脑组织病理学改变较轻。说明较长疗程灯盏细辛注射液治疗对脑缺血恢复期的神经保护作用较短期治疗明显。

## 2 毒理作用

灯盏细辛注射液安全性试验表明,家兔耳缘静脉注射灯盏细辛注射液每天1次,连续3d,注射部位未见明显刺激作用;兔溶血性试验结果表明灯盏细辛注射液无溶血现象;隔日给豚鼠腹腔注射灯盏细辛注射液,连续3次,给药后14、21d静脉注射该药未见过敏阳性反应。

急性毒性试验表明小鼠单次静脉或腹腔注射灯盏细辛注射液后出现活动减少,卧伏不动,呼吸急促,唇、尾紫绀,继而出现行动失调,惊厥,惊跳,而后死亡。采用Bliss法测得雌、雄静脉推注灯盏细辛注射液的 $LD_{50}$ 分别为1 676.75, 1 740.76  $mg \cdot kg^{-1}$ ,雌、雄动物的 $LD_{50}$ 无明显差异。腹腔注射灯盏细辛粉针的 $LD_{50}$ 为1 770.92  $mg \cdot kg^{-1}$ 。

灯盏细辛注射液对大鼠长期毒性试验结果表明,大鼠腹腔注射给予灯盏细辛注射液30,120,480  $mg \cdot kg^{-1}$ ,每天1次,连续给药2个月。观察一般药物反应,检测血液学、血液生化以及病理组织学等指标,480  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组雄性大鼠出现体重增长缓慢,病理检查发现肾组织内皮质部部分肾管上皮有轻度混浊、肿胀;120,30  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组未发现与药物有关的明显改变和损伤,停药恢复2周未见延迟毒性产生。说明灯盏细辛注射液120  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量对大鼠为安全无毒性反应剂量。

灯盏细辛注射液对比格狗的长期毒性试验结果表明,连续静脉给予灯盏细辛注射液60d,160  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组动物给药过程中出现明显的流涎、伸舌、恶心、呕吐等反应;药后不能立即进食,伏卧,活动减少,并伴有呼吸、心率减慢。血液生化检查发现给药30d肌酐升高。40  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组部分动物给药过程中出现流涎、伸舌、恶心、呕吐等反应,仅有1只动物的反应程度与160  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组动物相当;药后动物出现伏卧,活动减少。血液生化检查发现给药后总蛋白升高。10  $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量对动物精神、行为、饮食、粪便、体重、尿液生化等均未见明显影响。血液学检查、血液生化检查、眼科检查、心电图检查、骨髓象检查与对照组相比未见明显的变化。该剂量为未观测到毒性反应的剂量。

## 3 小结

综上所述,灯盏细辛注射液主要具有舒张血管,改善微循环,提高心脑血管供血;调节血脂,降低血液黏稠度,改善血液流变性;抑制血小板及红细胞聚集,促进纤溶活性;清除氧自

由基,对抗脂质过氧化及缺血再灌注损伤等药理作用。它是目前临床上广泛使用的治疗心脑血管病的有效药物,主要用于瘀血阻滞,中风偏瘫,肢体麻木,口眼歪斜,言语謇涩及胸痹心痛;缺血性中风、冠心病心绞痛见上述证候者。因此在临床应用时应注意药物间的相互作用和对肝肾功能的影响,以及中药注射液的不良反应。

## [参考文献]

- [1] 郭文平. 灯盏细辛注射液的临床研究及应用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 96.
- [2] 林小娟, 王梅平, 刘钦华. 灯盏细辛注射液对脑梗死患者血液流变学的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16(7): 375.
- [3] 彭华, 温仙红. 灯盏细辛注射液治疗脑梗死的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2005, 18(1): 73.
- [4] 文军, 李配富. 灯盏细辛注射液治疗慢性脑供血不足32例[J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(7): 453.
- [5] 马西宽, 洪利生, 劳家珩, 等. 灯盏细辛注射液对慢性肺心病患者血液流变学的影响[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(3): 207.
- [6] 陈超, 程世平. 灯盏细辛注射液对老年慢性肾功能衰竭患者血液流变学及肾功能影响的研究[J]. 海南医学, 2008, 19(9): 83.
- [7] 王玉果, 郭文平. 灯盏细辛注射液对缺血性脑卒中患者血液流变学指标及血脂水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(33): 4260.
- [8] 宋吉菊, 王光明. 灯盏细辛注射液对脑梗死患者血浆LPA及AP的影响[J]. 中华临床新医学, 2004, 4(3): 243.
- [9] 盛净, 赵佩琪, 黄振华, 等. 灯盏细辛干预血小板、凝血功能对急性冠状动脉血栓形成后溶栓的影响[J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27(2): 115.
- [10] 熊劲, 刘晓娟. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死的临床疗效及对SOD, MDA, NO的影响[J]. 广东医学, 2004, 25(12): 1463.
- [11] 廖维靖, 杨运煌, 范明, 等. 灯盏花制剂对大鼠缺血性脑损伤再灌注早期脑成像及神经代谢物的作用[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(2): 163.
- [12] 刘华, 廖维靖, 周华, 等. 灯盏细辛注射液对大鼠缺血再灌注损伤后梗死面积比和波谱的影响[J]. 中草药, 2006, 37(6): 898.
- [13] 詹海涛, 刘应时. 灯盏细辛对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(9): 1937.
- [14] 周弋人, 高励, 沈富伟, 等. 不同疗程的灯盏细辛对大鼠急性脑缺血恢复期的保护作用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(3): 203.



## Progresses on pharmacological and toxicological effects of Dengzhanxixin injection

GUO Ting<sup>1</sup>, LI Yuan-yuan<sup>2\*</sup>

(1. Yunnan Biovalley Dengzhanhua Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming 652300, China;

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[**Abstract**] Dengzhanxixin injection is extracted from herbs of *Erigeron breviscapus*. Its function includes activate blood, dispel stasis, unblock the collaterals and relieve pain. In clinical, it is widely used for static blood obstruction, wind-stroke and hemiplegia, numbness of limbs, deviated eyes and mouth, dysphasia, chest impediment, heart pain, ischemic stroke, coronary heart disease, and angina pectoris with the pattern mentioned above. In this paper, we planed to review the pharmacological and toxicological effects of Dengzhanxixin injection from relevant studies.

[**Key words**] Dengzhanxixin injection; pharmacological effect; toxicological effects

doi:10.4268/cjmm20121838

[责任编辑 陈玲]

### 注册登记式研究 (registry study)

美国医疗保健研究与质量局(the agency for healthcare research and quality, AHRQ)在《评价病人结局的注册登记研究指导原则》中指出:注册登记式研究是系统化地使用观察性研究方法收集规范化数据(临床或其他方面)以对特定人群的特定结局进行评价,其本身在设计之初就具备科学性、临床性和决策性。国际药物经济学和结果研究协会(international society for pharmacoconomics and outcomes research, ISPOR)分类决策设计工作组对“注册登记(Registry)”进行了明确定义,注册登记是对具备一定共同特征的人群使用前瞻性观察性研究方法,来收集已经产生和将要产生的数据,以评价和分析有明确定义的结局。该研究与以往研究形式不同,是在真实世界中进行的针对远期疗效的评价,样本量通常很大,且不需要设置对照组。

注册登记式研究是进行不间断登记,不能挑选病例,每一例均需登记,其目的有如下几点:①可以获得疾病自然史信息;②可以获得疾病在人群中的患病率和发病率,而且可以监控一段时间之内的发展趋势和生存率;③注册登记研究可以监控干预措施的安全性和质量控制;④注册登记研究可以发现干预措施的临床疗效和经济学价值;⑤注册登记研究可以为下一步的干预性研究提供基础。