



Synergetic Effect of Glycyrrhetic Acid and Tetramethylpyrazine on Anticoagulation and Antithrombosis in Rats

Jingwen GONG¹, Xueying ZHANG¹, Yanling ZHANG², Jun JIANG¹, Yonghui LI¹,
Yingfeng TAN¹, Junqing ZHANG¹ & Youbin LI^{1,*}

¹ Hainan Provincial Key Laboratory of R&D of Tropical Herbs, School of Pharmacy,
Hainan Medical University, Haikou, 571199, China

² School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

SUMMARY. Thrombosis can be a fatal event in venous thromboembolic disorders and cardiovascular diseases. It is closely related to the activation of platelets and factor Xa. Recent years, combination use of factor Xa inhibitor and antiplatelet has become an attractive strategy for thrombosis treatment considering its better therapeutic effect and less bleeding risk. This study was aimed to determine the synergistic anticoagulation effect, antithrombotic effect and bleeding risk of factor Xa inhibitor glycyrrhetic acid and antiplatelet agent tetramethylpyrazine. Venous and arterial thrombi was formed by FeCl₃ solution. Synergetic antithrombotic effect of glycyrrhetic acid and tetramethylpyrazine was observed in the venous thrombosis model in a dose-dependent manner ($p < 0.05$). Meanwhile, the bleeding times of the combined groups in the rat tail transection model were not significantly prolonged. Thus, glycyrrhetic acid and tetramethylpyrazine have demonstrable synergistic antithrombotic effect in venous thrombosis rat model without prolonged homeostasis, indicating a combination worthy of further clinical assessment.

RESUMEN. La trombosis puede ser un evento fatal en trastornos tromboembólicos venosos y enfermedades cardiovasculares. Está estrechamente relacionada con la activación de las plaquetas y el factor Xa. En los últimos años, el uso combinado del inhibidor del factor Xa y del antiplaquetario se ha convertido en una estrategia atractiva para el tratamiento de la trombosis, considerando su mejor efecto terapéutico y menos riesgo de sangrado. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto sinérgico de la anticoagulación, el efecto antitrombótico y el riesgo de hemorragia del ácido glicirretínico inhibidor del factor Xa y del agente antiplaquetario tetrametilpirazina. Los trombos venosos y arteriales se formaron por solución de FeCl₃. Se observó un efecto antitrombótico sinérgico del ácido glicirretínico y tetrametilpirazina en el modelo de trombosis venosa de una manera dependiente de la dosis ($p < 0,05$). Mientras tanto, los tiempos de sangrado de los grupos combinados en el modelo de transección de cola de rata no se prolongaron significativamente. Por lo tanto, el ácido glicirretínico y la tetrametilpirazina tienen un efecto antitrombótico sinérgico demostrable en el modelo de rata de trombosis venosa sin homeostasis prolongada, lo que indica una combinación digna de una evaluación clínica adicional.

KEY WORDS: antithrombotic, bleeding time, glycyrrhetic acid, oral factor Xa inhibitor, synergistic effect, tetramethylpyrazine.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* liyoubinli@sohu.com