

化癥丸的活血化癥作用研究

吴淑荣 陈宇东 周建萍 曹霞 陈阳(北京市临床药学研究所 北京 100035)

郭胜昔 石晶 胡爱平(北京同仁堂制药厂 北京 100051)

摘要 在激光致栓动物体内观察到化癥丸的抗血栓作用显著,抑制血小板聚集作用明显。本研究根据中

医大怒、大寒致瘀理论,制成大鼠血液流变学呈粘、浓、凝状态的急性“血瘀证”模型,证明化瘀丸能明显改善血液流变学诸多指标。化瘀丸对心脑血管作用明显,对急性脑缺血缺氧有显著保护作用,增加脑血流量,明显改善软脑膜微循环。化瘀丸还可使离体兔动脉环拮抗去甲肾上腺素的收缩作用。

关键词 化瘀丸 血栓 流变学 微循环

The Pharmacological Study of Huayu Pill

Wu Shurong, Chen Yudong, Zhou Jianping, Cao Xia, Chen Yang

(The Institute of Clinical Pharmacy, Beijing, 100035)

Guo Shengxi, Shi Jing, Hu Aiping

(Beijing Tongrentang Pharmaceutical Factory, Beijing, 100051)

Abstract: The antithrombosis of Huayu pill effect on thrombosis induced by laser in vivo and on the blood rheology in vitro were studied. The results showed that Huayu pill can inhibit the platelet aggregation effectively, and many indexes of blood rheology were improved. Huayu pill can also affect the cardiocerebral vessels by improving meningeal microcirculation, and antagonizing the contraction-induced by norepinephrine on the rabbit aortic ring. the Huayu pill can not only protect acute cerebral ischemia and anoxia but also promote the blood circulation.

Key words: Huayu pill, thrombosis, blood rheology, microcirculation

化瘀丸是北京中医医院临床应用 30 余年的协定处方,该方由水蛭、虻虫、王不留行、草河车、白芷、生牡蛎、桃仁、赤芍、当归、元胡、砂仁、生晒参、生黄芪和郁金等组成。临床用于治疗气虚血瘀诸证疗效较好,临床用量为每次 5g,1 日 2 次,1 个月为 1 个疗程。

本研究对化瘀丸的活血化瘀作用进行了实验观察,现报道如下:

1 实验材料

1.1 化瘀丸 浓缩水密丸制成丸剂前的粉末,北京同仁堂制药厂提供。

1.2 动物 昆明种小鼠,18~22g;Wistar 大鼠,200~250g;家兔和猫,2.5~3kg,均为雌雄各半,购自北京医科大学。

2 实验方法

2.1 实验分组和药液配制 将实验动物随机分为化瘀丸 3 个剂量组、已知药物对照组和空白对照组共 5 组,必要时增设模型对照组。给药剂量根据予试验确定。大、小鼠实验剂量在 1.25~5.0g/kg 之间,猫的脑血流量实验由于仅能给药 1 次,因而剂量较大,与小

动物实验剂量相同。

药液配制方法为临用前将药粉用蒸馏水配成 0.25 或 0.66g/ml 混悬液,分别供小鼠或大鼠灌胃用,此为大剂量组浓度;中、小剂量组依次稀释后使用。另将化瘀丸配成 0.625、0.31、0.16g/ml 混悬液,供猫胃插管给药用。

2.2 体内激光致栓实验^[1] 小鼠灌胃给药 7d,末次药后 1h,尾静脉注射 2%伊文思兰牛血清白蛋白 0.1ml/10g 体重。5min 后氩氛激光照射鼠耳静脉,局部功率 0.8mw,造成小鼠耳部血管内血栓。记录初栓形成和全部栓塞时间,比较用药组与对照组间的血栓形成时间差异。

2.3 血小板聚集功能实验^[1] 大鼠灌胃给予化瘀丸 7d,末次给药后 1h,以 3.8%枸橼酸钠(1:9)抗凝,自麻醉大鼠心脏取血,离心制备富血小板血浆(PRP)和贫血小板血浆(PPP)。以 PPP 调节 PRP 至 30 万/mm³,以二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集,BS631 型血小板聚集仪记录聚集峰,计算聚集百分率。

2.4 血液流变学实验^[2] 根据中医“暴怒”“寒邪”致瘀理论,制成大鼠血瘀模型。大鼠灌胃给药14d,实验当日末次给药后1h,皮下注射肾上腺素0.8mg/kg,冰水浸泡5min,复制大鼠血液流变学呈粘、浓、凝状态模型,用XN5型血液流变仪测定全血比粘度、全血还原粘度等7项指标。

2.5 急性脑缺血实验^[3] 将化瘀丸灌胃给予小鼠14d,末次给药后1h,自小鼠耳后部断头,造成脑部急性缺血缺氧,记录断头后强直性张口呼吸的时间和次数。

2.6 软脑膜微循环实验^[4] 小鼠尾静脉注射2.5%葡聚糖,0.24ml/20g体重,造成软脑膜微循环障碍,再灌胃给予化瘀丸。显微镜下观察给药前及给药后30min微血管管径、流速、毛细血管开放数和交叉点变化,观察药物对其影响。

2.7 脑血流量实验^[2] 实验用猫麻醉后气管插管,分离结扎颈外动脉,以电磁血流量计测量颈总动脉血流量,代表颈内动脉流量,同时测量椎动脉流量。胃插管给予化瘀丸后30min再次测量血流量,比较给药前后变化。

2.8 离体主动脉环实验^[2] 取健康家兔主动脉,制成4~5mm主动脉环,两环连接后与张力换能器相连。记录去甲肾上腺素32 μ mol/L的收缩幅度及化瘀丸对其收缩幅度的影响。

3 实验结果

3.1 化瘀丸的抗血栓作用 ①抗激光致栓作用 结果表明化瘀丸可明显延长激光所致小鼠血栓形成时间,与对照组比较有显著差异(表1)。

表1 化瘀丸的抗激光致栓作用($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	初栓时间(min)	全栓时间(min)
对照	—	10	2.00 \pm 0.35	6.43 \pm 1.07
化瘀丸	1.25	10	2.70 \pm 0.89*	8.73 \pm 3.63
	2.50	10	3.75 \pm 1.14***	10.50 \pm 3.19**
	5.00	10	3.30 \pm 1.08**	9.50 \pm 2.79**
阿斯匹林	0.03	10	4.15 \pm 1.58***	11.35 \pm 3.48**

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (表2、4、6同)

②对血小板聚集功能的影响 结果表明化瘀丸对大鼠血小板聚集功能有明显抑制作用,抑制率达30~50%以上(表2)。

表2 化瘀丸对血小板聚集功能的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	聚集率(%)	抑制率(%)
对照	—	10	46.88 \pm 14.56	—
化瘀丸	1.25	10	32.88 \pm 12.94*	29.86
	2.50	10	31.00 \pm 15.30*	33.87
	5.00	10	21.75 \pm 18.83**	53.60
阿斯匹林	0.03	10	31.89 \pm 14.46*	31.97

3.2 化瘀丸对血液流变学的改善作用 化瘀丸可使“血瘀”大鼠的全血粘度、全血还原粘度和血浆粘度下降,使红细胞电泳速度加快,并可降低纤维蛋白原含量,与模型组比较,有显著差异(表3)。

3.3 化瘀丸对急性脑缺血的保护作用 化瘀丸可明显增加断头后强直性张口呼吸的次数,延长呼吸时间。提示该药对缺血缺氧的脑中枢有一定兴奋作用,提高脑组织的耐缺氧能力(表4)。

3.4 化瘀丸对软脑膜微循环的影响 结果表明化瘀丸对软脑膜的血管管径、流速、毛细血管开放数和交叉点均有明显改善作用(表5)。

表3 化瘀丸对“血瘀”大鼠血液流变学各项指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	全血比粘度(s)		全血还原粘度(s)		血浆比粘度(s)	纤维蛋白原含量(mg/ml)	红细胞电泳时间(s)	压积(%)	血沉(mm)
		低切	高切	低切	高切					
空白对照		8.0 \pm 1.1	5.0 \pm 0.4	14.0 \pm 2.1	8.2 \pm 0.8	1.55 \pm 0.08	380.2 \pm 62.2	49.1 \pm 3.6	49.7 \pm 2.4	1.4 \pm 2.0
模型对照		11.0 \pm 1.8 $\Delta\Delta$	6.6 \pm 0.8 $\Delta\Delta$	19.0 \pm 2.8 $\Delta\Delta$	10.7 \pm 1.2 $\Delta\Delta$	1.95 \pm 0.11 $\Delta\Delta$	830.0 \pm 84.1 $\Delta\Delta$	56.6 \pm 3.3 $\Delta\Delta$	52.1 \pm 3.4	5.1 \pm 5.6
丹七片	0.9	8.8 \pm 1.2**	5.9 \pm 0.7*	15.0 \pm 1.9**	9.4 \pm 1.2*	1.81 \pm 0.06**	731.2 \pm 69.5**	56.4 \pm 4.1	52.2 \pm 2.0	8.4 \pm 9.6
化瘀丸	2.5	8.3 \pm 0.8**	5.6 \pm 0.4**	14.0 \pm 1.5**	8.9 \pm 1.0**	1.79 \pm 0.05**	720.2 \pm 80.4**	51.4 \pm 2.9**	52.0 \pm 4.1	3.5 \pm 7.4
化瘀丸	1.875	10.0 \pm 1.9	6.4 \pm 0.9	16.6 \pm 2.9	9.9 \pm 1.4	1.82 \pm 0.09**	826.3 \pm 84.1	51.1 \pm 2.7**	54.1 \pm 3.2	6.0 \pm 6.9
化瘀丸	1.25	10.4 \pm 1.4	6.4 \pm 0.5	17.8 \pm 2.1	10.3 \pm 1.4	1.84 \pm 0.14*	892.1 \pm 182.8	52.7 \pm 5.4	52.5 \pm 2.8	10.6 \pm 7.4

模型组与空白对照组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 给药组与模型组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ $n = 10$

表 4 化癍丸对小鼠脑缺血的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	n	呼吸次数	呼吸时间(s)
对照	—	10	11.6±1.5	18.9±2.4
化癍丸	1.25	10	16.1±4.2**	22.5±3.1**
	2.50	10	17.1±2.5***	20.8±1.8*
	5.00	10	17.8±1.6***	23.0±2.2***
维脑路通	0.30	10	18.7±2.2***	21.0±1.9*

表 5 化癍丸对脑膜微循环的改善作用($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	管径扩张(格)	交叉点增加数	流速改善	毛细血管增加开放数
化癍丸	5.00	0.95±0.50***	2.1±2.0***	0.9±0.2***	6.0±4.0***
	2.50	0.75±0.42***	2.3±1.1***	1.0±0.0***	3.0±2.7*
	1.25	0.15±0.24	0.3±0.5	0.2±0.6	0.5±0.9
维脑路通	0.3	0.30±0.26**	2.9±0.9***	0.8±0.4***	5.3±3.9***
模型对照	—	0.00±0.24	0.0±0.2	0.0±0.5	0.0±0.0

自身配对 t 检验 * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001 n=10

3.5 化癍丸对脑血流量的增加作用 实验结果可见化癍丸对颈内动脉流量增加明显。详见表 6。

表 6 化癍丸对猫脑血流量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	n	颈内动脉流量增加值 (ml/min)	椎动脉流量增加值 (ml/min)
化癍丸	1.25	5	9.20±3.77**	0.66±0.80
	2.50	5	11.20±4.55**	-0.44±1.0
	5.00	5	12.80±4.76**	0.65±0.74
维脑路通	0.3	5	11.90±3.01***	0.44±0.54
空白对照	—	5	2.33±2.42	0.35±0.24

表 7 化癍丸对兔离体动脉的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	最终浓度(mg/ml)	n	抑制率(%)
化癍丸	80	10	66.06±16.63
	160	10	69.28±28.43
	320	10	89.37±7.11
异博定	0.1	10	42.38±17.31

3.6 化癍丸对兔主动脉环的影响 以 32μmol/L 去甲肾上腺素使主动脉收缩的幅度为 100%，当化癍丸最终浓度为 80～

320mg/ml 时,可使去甲肾上腺素的收缩作用受到拮抗(表 7)。

4 小结与讨论

体内激光致栓模型较体外血栓实验法干扰因素少,更接近病理生理状态。其作用机理为对正常组织无损的低功率氩氛激光照射于血管时,注射于循环血液中的伊文思兰吸收激光转换成微量的热能,致使血管内皮生化过程发生变化,引起血小板聚集形成血栓。血栓为白色血栓,形态学检查证实为血小板堆积而成。化癍丸的体内抗血栓作用明显,表明其作用肯定。血小板聚集功能实验亦表明该药抗血栓作用与抑制血小板聚集功能有关。本研究根据中医“暴怒”“寒邪”致癍的理论,复制大鼠“血癍证”模型,其血液流变学呈粘、浓、凝状态。化癍丸对血癍证大鼠的多项流变学指标有明显改善作用。该方对心、脑血管作用明显,可拮抗去甲肾上腺素对主动脉的收缩作用,增大脑血流量,改善软脑膜微循环,从而起到活血化癍作用。

参考文献

- 1 吴淑荣,陈宇东,侯小明. 消栓冲剂的抗血栓作用研究. 中国医院药学杂志,1990,10(7):297~299
- 2 陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社,1993. 564~566,540~545
- 3 徐叔云,卞如濂,陈修主编. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991. 948
- 4 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海科学技术出版社,1991. 89~90

(收稿:1997-06-12)