

牛黄上清软胶囊活血化瘀作用的实验研究

王 静¹, 杨 军¹, 郑祖国²

(1 安徽省生物医药重点实验室, 合肥 230061; 2 合肥神鹿药业有限公司, 合肥 230041)

关键词: 牛黄上清软胶囊; 血小板聚集; 血液粘度; 血栓; 微循环

中图分类号: R285.5 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(1999)05-0034-02

牛黄上清软胶囊处方源于部颁标准(WS₃-B-1509-93)“牛黄上清片”, 由牛黄、大黄、黄连、地黄、连翘、栀子、赤芍等 19 味药材组成, 经现代加工工艺提取、生产的中药新药制剂。本方具有清热泻火、散风止痛、开窍醒脑之功效, 临床上治疗脑血管性痴呆取得明显疗效。本文从治疗缺血性脑病相关实验角度出发, 详细研究分析牛黄上清软胶囊活血化瘀、改善血液流变学状态的作用。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠及 Wistar 大鼠, 由安徽省医学科学研究所实验动物研究室提供, 具备安徽省实验动物管理委员会核发的皖医实动准字 01 号合格证。青紫蓝家兔, 由安徽省防疫站动物室提供。

1.2 药物 牛黄上清软胶囊由安徽省大东方药业有限责任公司提供, 批号: 980201。使用时将内容物颗粒以蒸馏水配成不同浓度的药液, 小、大剂量组分别相当于成人临床用量 9、18 倍。牛黄上清片为安徽省巢湖正大药业有限公司产品, 皖卫药准字(1996)第 201491 号, 批号: 970309, 剂量为 0.75g/kg, 相当于临床量 9 倍。

1.3 试剂 ADP 和胶原蛋白为 Sigma 公司产品, 其余所用试剂均为市售品, 分析纯。

2 方法与结果

2.1 牛黄上清软胶囊对小鼠体内血栓形成的影响 取雄性健康昆明种小鼠 40 只, 体重 28~32g, 随机分为对照组、小、大剂量牛黄上清软胶囊和片剂组, 每组 10 只。灌胃给药, 每

鼠 0.8ml/d, 对照组给予等容量饮用水, 连续灌胃 10d。末次给药后, 自小鼠尾静脉注射胶蛋白(225 μ g/只)与肾上腺素(9 μ g/只)的混合诱导剂, 注射后即观察 5min 内小鼠死亡数和 15min 内小鼠偏瘫未恢复数, 计算药物对小鼠脑血栓的保护率^[1]。实验发现: 对照组小鼠死亡率为 90.0%, 小、大剂量组及片剂组小鼠死亡率分别为 70.0%、50.0%、40.0%。给药各组相应显著提高偏瘫小鼠的偏瘫恢复率。

2.2 牛黄上清软胶囊及片剂对家兔血小板聚集的影响 取雄性健康青紫蓝家兔 32 只, 雌雄各半, 体重 2.0~3.0kg, 分组同上, 每组 8 只。每只灌胃 2.0ml/kg/d, 对照组给予等容量饮用水, 连续 10d。末次给药后 1h, 心脏抽血, 以 3.8% 枸橼酸钠溶液抗凝, 枸橼酸钠与血液比例为 1:9。将抗凝血以 500rpm 离心 5min, 制备富血小板血浆 (PRP); 将部分 PRP 以 3000rpm 离心 10min, 制备贫血小板血浆 (PPP)。实验时, 在聚集管中加入 500 μ l 的 PRP, 置于沪产 MPG-3E 多功能血液凝聚仪中, 描记基线, 随即加入 ADP 诱导剂 20 μ l, 使溶液中 ADP 终浓度达到 5×10^{-5} , 记录 5min 内血小板聚集情况, 观察最大血小板聚集率 (PAG_M)、达到聚集高峰时间 (T_M)、1、2、5min 时血小板聚集率 (PAG₁、PAG₂、PAG₅), 计算平均聚集率 (PAG_{av}), 结果见表 1。与对照组相比, 牛黄上清软胶囊组可显著抑制家兔血小板 PAG_M, 2、5min 时 PAG₂、PAG₅ 和 PAG_{av}。各给药组均可显著缩短血小板 T_M, 以大剂量组作用最为显著, 表明牛

黄上清软胶囊具有显著性抑制体内血小板聚集、并缩短血小板聚集高峰时间的作用。

表1 牛黄上清胶囊及片剂对家兔血小板聚集的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	PAG _M (%)	T _M (min)
对照组	55.0±5.0	3.7±0.5
软胶囊(小)	52.3±4.3	2.1±0.4**
软胶囊(大)	44.3±3.9**	1.6±0.4**
牛黄上清片	49.9±5.4	1.8±0.5**

与对照组相比** $P<0.01$ (以下表同)

2.3 牛黄上清胶囊及片剂对小鼠耳廓微循环的影响 取健康昆明种小鼠24只,雌雄各半,体重18~22g,分组同上,每组6只。1次性灌胃给药,每鼠1.0ml,对照组灌胃给予等容量饮用水。之后以20%乌拉坦溶液,0.7ml/100g。给小鼠肌注麻醉,用橡皮膏轻拉去小鼠耳廓鼠毛,俯式固定在观察台上,耳廓平展,在透射光下用10×10倍镜观察小鼠耳廓微循环在给药前后的变化,分别记录给药后40、60、80min耳廓毛细血管开放量,用显微测微尺测耳廓动脉(A)、静脉(V)口径^[6],结果见表2。与对照组相比,牛黄上清软胶囊各剂量组及片剂组均可显著增加给药后40、60、80min时小鼠耳廓毛细血管的开放量、耳廓毛细血管A、V脉口径。1次性给药,第60min时小鼠上述指标达到最大值,统计学意义极显著。

表2 牛黄上清软胶囊及片剂对毛细血管开放量、A和V口径的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	毛细血管开放量(个/mm)	A口径(μm)	V口径(μm)
	60min	60min	60min
对照组	0.20±0.45	0.20±0.84	0.60±0.55
软胶囊(小)	2.40±0.55**	3.20±0.84**	2.80±0.84**
软胶囊(大)	2.60±0.55**	3.20±0.45**	3.00±0.71**
牛黄上清片	2.20±1.09**	2.60±0.89**	2.80±0.84**

2.4 牛黄上清软胶囊对大鼠血液粘度的影响 取健康Wistar大鼠32只,体重180~220g,雌雄各半,分组同上,每组8只。灌胃给药,每鼠1.0ml/100g体重,对照组给予等容量饮用水,连续10d。末次给药后1h,自心脏

取血5ml,加入肝素化试管中。以LIANG-100血液比粘度计测定全血粘度、血浆相对粘度,并计算血浆纤维蛋白原比粘度,结果如下。

与对照组相比,牛黄上清软胶囊各剂量组均可显著降低微血管和微循环血管中的全血粘度及血浆相对粘度,表明牛黄上清软胶囊具有显著改善微循环血液流变性的作用。牛黄上清片对血浆相对粘度有明显降低作用。

表3 牛黄上清软胶囊对大鼠全血粘度及血浆相对粘度的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	T ₁ (sec)	T ₅ (sec)	血浆相对粘度
对照组	12.4±4.0	15.5±4.9	2.05±0.40
胶囊(小)	9.86±1.7*	10.7±2.1*	1.45±0.14**
胶囊(大)	9.01±1.5*	10.8±1.9**	1.28±0.20**
牛黄上清片	11.5±1.3	12.8±1.6	1.37±0.18**

T₁表示血液流经微血管的时间,T₅表示血液流经微循环血管时间;与对照组相比* $P<0.05$

3 讨论

脑血管性痴呆是由脑血管病引起的痴呆,发病率约占痴呆的40%,但日本和我国统计高达60%。多采用脑循环代谢剂和神经传导障碍治疗剂治疗^[2]。老年期痴呆主要分两大类型,即老年性痴呆(阿尔采默氏病)和脑血管性痴呆,前者属于中医的虚症范畴,而后者属于中医学中实证。牛黄上清软胶囊在治疗上针对上中焦火盛诸症,治以清热泻火、散风。

实验中证实,牛黄上清软胶囊可显著抑制ADP诱导的血小板聚集,降低全血、血浆粘度,抑制体内血栓形成,并改善机体微循环状态,显示出多角度的活血化瘀作用。

参考文献:

- [1] 郭月英.通脉健脑冲剂抗血栓形成及对低氧性脑障碍的保护作用[J].中成药,1991,13(7):26
- [2] 何家荣.实用神经医学[M].天津:科技翻译出版公司,1992.117

(收稿:1998-10-09)