

丹天颈舒胶囊对椎动脉型颈椎病家兔血液流变学的影响

缪艳燕¹, 张永萍^{1*}, 杨翔宇², 刘毅¹, 徐剑¹, 赵罗娜¹

(1. 贵阳中医学院药学院, 贵阳 550002; 2. 贵阳中医学院第二附属医院, 贵阳 550002)

[摘要] **目的:**研究丹天颈舒胶囊对家兔椎动脉型颈椎病(CSA)模型血液流变学的影响。**方法:**日本大耳兔随机分为正常组,模型组,丹天颈舒胶囊 0.36, 0.72, 1.44 g·kg⁻¹剂量组,颈复康颗粒阳性药组 1.0 g·kg⁻¹,西比灵组 0.001 g·kg⁻¹;采用 775 组织硬化剂注射家兔左侧颈椎横突切迹周围肌肉制作椎动脉颈椎病模型,造模后普通饮水饮食,均于第 8 周开始 ig, 每日 1 次。正常组及模型组不作任何治疗处理。连续 ig 2 周后测定家兔全血表观黏度、血浆黏度、全血还原黏度,红细胞压积(HCT),红细胞刚性指数(ERI),红细胞聚集指数(FAI)和红细胞变形指数 EDI 的变化。**结果:**与正常组比较,模型组的全血黏度,血浆黏度,HCT,EAI,全血还原黏度的变化均呈显著性提高($P < 0.01$)。与模型组比较,丹天颈舒胶囊高、中、低剂量组能明显降低 CSA 家兔的血液黏度($P < 0.01$),明显降低 CSA 家兔血液中红细胞的聚集($P < 0.05$),增强红细胞变形能力而降低血液黏度($P < 0.01$)。**结论:**丹天颈舒胶囊能改善 CSA 家兔的血液流变学,其机制可能是使红细胞聚集减少,红细胞变形能力增强降低血液黏度从而改善头部缺血症状。

[关键词] 丹天颈舒胶囊; 椎动脉型颈椎病; 血液流变学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0143-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160143

Effect of Dantian Jingshu Capsule on Hemorheology of CSA Model Rabbits MIAO Yan-yan¹, ZHANG Yong-ping^{1*}, YANG Xiang-yu², LIU Yi¹, XU Jian¹, ZHAO Luo-na¹ (1. Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guiyang Chinese Medicine College, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Dantian Jingshu capsule on hemorheology of vertebral artery type cervical spondylosis (CSA) model rabbits. **Method:** Seventy rabbits were randomly divided into 7 groups: normal group, model group, Dantian Jingshu capsule group (0.36, 0.72, 1.44 g·kg⁻¹), positive control group (Jing Fukang granules 1.0 g·kg⁻¹ and flunarizine 0.001 g·kg⁻¹). Rabbits were injected with 775 injection (tissue sclerosing agent) in the left side of cervical vertebrae to make animal model of CSA. To observe the effects of Dantian Jingshu capsule on hemorheology [whole blood viscosity, plasma viscosity, whole blood viscosity reduction, hematocrit (HCT), erythrocyte aggregation index (EAI), red cell rigidity index (ERI), red cell deformation index (EDI) and fibrinogen] of the rabbits by intragastric administration after two weeks. **Result:** Compared with normal group, the hemorheology index of model group (blood viscosity, plasma viscosity, HCT, whole blood viscosity reduction, EAI) were obviously decrease. So there was significant differences between normal group and model group ($P < 0.01$). Compared with model group, blood viscosity and aggregation of red-cells were obviously decrease and erythrocyte deformability was increased in Dantian Jingshu capsule group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Dantian Jingshu capsule could reduce the CSA model rabbits erythrocyte aggregation and reinforce the ability of erythrocyte deformability so that improve its blood viscosity. Dantian Jingshu capsule can improve the CSA model rabbits' symptom of cerebral ischaemia.

[Key words] Dantian Jingshu capsule; vertebral artery type cervical spondylosis; hemorheology

[收稿日期] 20150313(004)

[基金项目] 贵州省科技厅项目(黔科合重大专项字[2011]6005,黔科合重G字[2012]4001)

[第一作者] 缪艳燕, 硕士, 讲师, 从事中药新技术与新剂型研究, Tel:18908506694, E-mail: mmyy79@163.com

[通讯作者] *张永萍, 教授, 从事中药新技术与新剂型研究, Tel:0851-5652056, E-mail: gyzhyph@yahoo.com.cn

丹天颈舒胶囊是贵阳中医学院沈冯君教授根据肝肾亏虚、气滞血瘀而致眩晕理论拟定本方剂,主要由丹参、天麻、杜仲等中药组成,具有活血化瘀、补益肝肾功效,经多年的临床观察对 CSA 疗效稳定、可靠、可信。椎动脉型颈椎病(CSA)是颈椎病的常见类型,其发病率呈显著增高趋势,已成为影响人们生活质量和工作效率的常见疾病。血液流变学的改变是椎动脉型颈椎病发病的一个重要病理基础。因此降低红细胞压积、血浆黏度、降低全血表现黏度和红细胞聚集性乃是治疗眩晕的主要手段之一。本研究发现颈椎病患者血液呈浓黏、凝聚状态^[1],且血液黏稠度增高又可能引起或加重颈椎病病情^[2]。故改善血液流变学的性状,也是中医药治疗椎动脉型颈椎病的方法之一。目前尚无对该药治疗 CSA 作用机制的研究,本实验选用丹天颈舒胶囊对 CSA 家兔进行灌胃治疗,检测血液流变学相关指标的变化,以探讨丹天颈舒胶囊对椎动脉型颈椎病的作用机制,为临床用药提供药理学的实验数据。

1 材料

1.1 动物 封闭群日本大耳白兔 70 只,体重 2 ~ 3 kg,年龄 1 ~ 2 岁,由华西医科大学动物饲养中心提供,合格证号 SCXK(111)1999-0011,医学动物饲养环境设施为成都中医药大学动物实验中心(国家中医药管理局三级实验室)。

1.2 药物 丹天颈舒胶囊(由丹参、天麻、钩藤、杜仲、川芎、栀子等配方,用水煎煮提取,滤过,滤液浓缩至稠膏,加入辅料制颗粒,干燥,整粒,装胶囊即得)由贵阳中医学院制剂实验室提供(批号 20110815),每颗胶囊含原生药 5 g。颈复康颗粒(河北省承德颈复康药业集团有限公司生产,批号 20110325)。西比灵(西安杨森制药有限公司生产,批号 20110218)。775 注射液(成都中医药大学附属医院痔瘻科院内制剂,体积分数 20%)。

1.3 仪器 四柱正弦摆动秋千和 BL-410 型生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司),LBY-N6A 型自清洗旋转式黏度计(北京普利生仪器有限公司),LG-B-190 型血细胞聚集变形仪(北京中勤世帝科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组 健康日本大耳兔适应性喂养 1 周,按质量排序,利用 SPSS 统计软件的 Proc plan 过程随机化,将动物分为正常组、造模组、颈复康组(中药阳性药组)、西比灵组(西药阳性药组),丹天颈舒胶囊高、中、低剂量组共 7 组,每组 10 只,雌雄各半。

2.2 椎动脉型颈椎病模型制作 取组织硬化剂 775 注射液 10 mL,体积分数 20%,注射于兔左侧第 3 ~ 5 颈椎横突切迹周围肌肉,并于第 2 周重复 1 次^[3]。

2.3 给药 造模后普通饮水饮食,均于第 8 周开始 ig 给药。剂量分别为:颈复康组 1.0 g·kg⁻¹,西比灵组 1 mg·kg⁻¹,丹天颈舒胶囊高剂量组 1.44 g·kg⁻¹,中剂量组 0.72 g·kg⁻¹,低剂量组 0.36 g·kg⁻¹,每天 ig 1 次,连续 14 d。正常组及模型组不作任何治疗处理。所用药物均用乐百氏纯净水调制药物溶液浓度。

2.4 观察指标

2.4.1 取样 所有家兔均在早晨空腹时耳缘静脉采血,血量 3 mL,经肝素干燥管抗凝,严防溶血和凝固,测试前仔细检查血样。

2.4.2 检测指标 采用旋转椎板式黏度计测定 CSA 家兔全血 200,30,5,1 s⁻¹切变率下的全血表观黏度、血浆黏度、全血还原黏度、红细胞压积、红细胞刚性指数等指标;血细胞聚集变形仪测定红细胞聚集指数和红细胞变形指数。

2.5 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 for windows 软件包对数据进行统计分析,以 one-way ANOVA 和 *t* 检验作显著性差异分析,*P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 CSA 家兔全血黏度和血浆黏度的影响 与正常组比较,模型组家兔在 200,30,5,1 s⁻¹切变率下的全血黏度和血浆黏度均明显增加(*P* < 0.05),说明造模成功。与模型组比较,丹天颈舒胶囊中、低剂量组与西比灵对照组对不同切变率下的全血黏度和血浆黏度的异常升高均有显著降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1。

3.2 对 CSA 家兔红细胞压积、全血还原黏度和全血相对黏度的影响 与正常组比较,模型组家兔的红细胞压积、全血(高切、低切)还原黏度均明显增加(*P* < 0.05),全血低切相对黏度均显著增加(*P* < 0.05),说明造模成功。与模型组比较,丹天颈舒胶囊低剂量组和阳性药组对红细胞压积、全血还原黏度和全血相对黏度均有显著降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01),丹天颈舒胶囊高、中剂量组对全血低切还原黏度、全血相对黏度降低也有作用(*P* < 0.05)。见表 2。

3.3 对 CSA 家兔红细胞聚集指数、刚性指数、变形指数及纤维蛋白原的影响 与正常组比较,模型组

表 1 丹天颈舒胶囊对 CSA 家兔全血黏度和血浆黏度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Dantian Jingshu capsule on whole blood and plasma viscosity in CSA rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	全血黏度/mPa·s				血浆黏度 /mPa·s
			200 s ⁻¹	30 s ⁻¹	5 s ⁻¹	1 s ⁻¹	
正常	8	-	3.83 ± 0.40	4.92 ± 0.61	8.06 ± 1.30	17.12 ± 3.60	1.40 ± 0.12
模型	8	-	4.59 ± 0.59 ¹⁾	5.93 ± 0.40 ¹⁾	11.84 ± 2.80 ¹⁾	28.65 ± 8.10 ¹⁾	1.65 ± 0.04 ¹⁾
丹天颈舒胶囊	7	0.36	3.88 ± 0.69	5.11 ± 0.93 ²⁾	8.73 ± 2.80	19.40 ± 4.87 ²⁾	1.57 ± 0.13
	9	0.72	3.93 ± 0.69 ²⁾	5.05 ± 1.05 ²⁾	8.29 ± 2.18 ²⁾	17.64 ± 5.80 ³⁾	1.36 ± 0.12 ³⁾
	8	1.44	4.60 ± 0.15	6.10 ± 2.30	10.48 ± 4.62	23.50 ± 12.12	1.32 ± 0.51
颈复康	7	1.00	4.37 ± 0.66	5.80 ± 0.98	9.97 ± 2.01	22.31 ± 5.37	1.60 ± 0.15
西比灵	8	0.001	3.66 ± 0.14 ³⁾	4.73 ± 0.65 ³⁾	7.78 ± 0.72 ³⁾	16.63 ± 2.36 ³⁾	1.38 ± 0.03 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ P < 0.05;与模型组比较²⁾ P < 0.05,³⁾ P < 0.01(表 2~3 同)。

家兔使红细胞聚集指数显著增加(P < 0.01),纤维蛋白原非常显著增加(P < 0.001)。与模型组比较,丹天颈舒胶囊高、中、低剂量组和阳性药组能明显降

低红细胞聚集指数(P < 0.05);高剂量组对红细胞变形指数也有影响(P < 0.01)。各组间红细胞刚性指数均无明显差异。见表 3。

表 2 丹天颈舒胶囊对 CSA 家兔红细胞压积、全血还原黏度和全血相对黏度的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Dantian Jingshu capsule on HCT and BRV(high or low cut) in CSA rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	红细胞压积	全血还原黏度/mPa·s		全血相对黏度/mPa·s	
				200 s ⁻¹	3 s ⁻¹	200 s ⁻¹	3 s ⁻¹
正常	8	-	0.36 ± 0.05	6.78 ± 0.62	44.33 ± 9.74	2.70 ± 0.01	12.02 ± 2.03
模型	8	-	0.42 ± 0.04 ¹⁾	7.80 ± 1.08 ¹⁾	70.91 ± 15.69 ¹⁾	2.76 ± 0.26	17.11 ± 3.83 ¹⁾
丹天颈舒胶囊	7	0.36	0.36 ± 0.06 ²⁾	6.39 ± 1.25 ²⁾	49.96 ± 13.59 ²⁾	2.45 ± 0.30	12.27 ± 2.41 ²⁾
	9	0.72	0.36 ± 0.08	7.22 ± 1.50	45.25 ± 12.20 ³⁾	2.88 ± 0.23	12.82 ± 2.83 ²⁾
	8	1.44	0.39 ± 0.05	8.19 ± 2.39	54.66 ± 22.67 ²⁾	4.36 ± 0.39 ³⁾	18.93 ± 3.29
颈复康	7	1.00	0.36 ± 0.04 ²⁾	7.61 ± 1.07	56.75 ± 12.15	2.73 ± 0.25	13.81 ± 2.28
西比灵	8	0.001	0.37 ± 0.02 ³⁾	6.18 ± 0.55 ³⁾	41.33 ± 6.96 ³⁾	2.64 ± 0.08	12.03 ± 1.60 ³⁾

表 3 丹天颈舒胶囊对 CSA 家兔其他血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Dantian Jingshu capsule on EAI, red cell rigidity index, red cell deformation index and fibrinogen in CSA rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	红细胞			纤维蛋白原 /g·L ⁻¹
			聚集指数	刚性指数	变形指数	
正常	8	-	4.44 ± 0.62	4.81 ± 0.53	0.92 ± 0.10	3.05 ± 0.15
模型	8	-	6.12 ± 1.02 ¹⁾	4.72 ± 0.42	0.84 ± 0.05	3.90 ± 0.36 ¹⁾
丹天颈舒胶囊	7	0.36	4.99 ± 0.77 ²⁾	4.08 ± 0.80	0.84 ± 0.15	3.83 ± 0.25
	9	0.72	4.41 ± 0.06 ³⁾	5.34 ± 1.38	0.98 ± 0.22	3.90 ± 0.06
	8	1.44	4.90 ± 0.77 ²⁾	4.79 ± 0.76	1.03 ± 0.12 ³⁾	3.92 ± 0.26
颈复康	7	1.00	5.05 ± 0.64 ²⁾	4.77 ± 0.56	0.91 ± 0.09	3.78 ± 0.28
西比灵	8	0.001	4.53 ± 0.57 ³⁾	4.48 ± 0.38	0.87 ± 0.06	2.60 ± 0.28 ³⁾

4 讨论

血液流变学指标主要是反映血液的浓、黏、凝、聚的物理性质^[4]。血液流变学的改变是椎动脉型颈椎病发病的一个重要病理基础。生物物理学、血液流变学和血液动力学认为红细胞压积、全血黏度、血浆黏度显著提高表明:全身血液红细胞之间的串联和串联状形成大量增加,红细胞和血小板黏附聚集增强,血黏稠度增高,血流速度缓慢,头部缺血而致眩晕。因此降低红细胞压积、血浆黏度、降低全血表现黏度和红细胞聚集性乃是治疗眩晕的主要手段之一^[5]。

CSA家兔灌服丹天颈舒胶囊2周后,血液流变学大多数指标均有显著改善,红细胞压积、红细胞聚集性、血浆黏度、全血表观黏度还原黏度、相对黏度都显著降低。说明丹天颈舒胶囊具有抑制红细胞聚集、降低血黏度而增加大脑血流量的明显作用。有研究结果提示:全血黏度增高是造成眩晕的重要原因,全血黏度的改善可使眩晕症状得到改善、好转或消失,说明全血黏度改变具有可逆性。中医认为眩晕的一个重要的病理基础在于血瘀,气滞血瘀则是其病理机制^[6]。本方中丹参作为中国传统医药中活血化瘀的代表药物,已被广泛用于血管性疾病中。因此用活血化瘀方丹天颈舒胶囊治疗眩晕正对其

法^[7]。现代药理学证明丹参复方具有抗凝血、抗血栓的药效,为丹天颈舒胶囊提供了改变血液流变学的现代药理学依据。

[参考文献]

- [1] 陈健,金忠棋. 颈椎退变性眩晕患者的血液流变学变化及加味补阳还五汤对其治疗作用的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1995, 3(1): 4-9.
- [2] 李建章. 脑血管治疗进展[M]. 北京:北京学术期刊出版社, 1990: 123.
- [3] 朱明双,郑重,黄勇,等. 注射硬化剂法制作家兔椎动脉型颈椎病动物模型[J]. 中医正骨, 2000, 12(12): 11-13.
- [4] 熊清平,石莹莹,张强华,等. 白藜芦醇对高脂血症大鼠血脂及血液流变学的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 517-521.
- [5] 宋敏,温孝明,郭成龙,等. 活血定眩丸对治疗椎动脉型颈椎病血液流变学的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9): 2167-2168.
- [6] 卢志明,唐占英,叶秀兰,等. 颈椎病的发病机理及传统手法治疗研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(1): 61-64.
- [7] 李雯. 活血化瘀治疗椎动脉型颈椎病的研究进展[J]. 内蒙古中医药杂志, 2009(8): 45-47.

[责任编辑 聂淑琴]