

四物汤对急性血瘀模型大鼠活血祛瘀有效部位筛选

贾梅, 郑传柱, 张丽*, 丁安伟

(南京中医药大学江苏省方剂高技术重点实验室,
江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 南京 210023)

[摘要] **目的:**比较四物汤不同溶剂提取部位对急性血瘀模型大鼠血液流变学、凝血功能和血小板系统的影响,筛选四物汤活血祛瘀有效部位。**方法:**四物汤经水煎煮后,采用系统溶剂提取法分别得到4个溶剂提取部位。雌性SD大鼠80只分为8组,每组10只,分别为正常组,模型组,复方丹参滴丸组($0.15\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),四物汤组($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),石油醚提取液组($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),乙酸乙酯提取液组($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),正丁醇提取液组($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),水提取液组($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。除正常组外,其余各组采用*ih*盐酸肾上腺素加冰水浴复制大鼠急性血瘀模型,比较四物汤不同提取部位给药后大鼠血液流变学,凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT),活化部分凝血活酶时间(APTT),血浆纤维蛋白原(FIB),血小板聚集率,血浆中血栓素 B_2 (TXB_2)和6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)含量的差异。**结果:**与正常组比较,模型组各切变率全血黏度、血浆黏度明显升高,TT,PT,APTT明显缩短,FIB含量明显升高,血小板聚集率明显升高,血浆 TXB_2 含量明显升高,6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 的含量明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,四物汤乙酸乙酯组明显降低大鼠各切变率全血黏度、血浆黏度,明显延长TT,PT,APTT,明显降低FIB含量、血小板聚集率、血浆 TXB_2 的含量,明显升高6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 的含量($P < 0.01$);石油醚组可明显降低高切变率下全血黏度($P < 0.05$),降低 TXB_2 含量、升高6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 的含量($P < 0.01$);正丁醇组、水提组可明显降低 TXB_2 含量、升高6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 含量($P < 0.01$)。**结论:**乙酸乙酯部位是四物汤活血祛瘀的最有效部位。

[关键词] 四物汤; 活血祛瘀; 部位筛选

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0119-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160119

Screening of Active Fractions of Siwu Tang on Acute Blood Stasis Model Rat JIA Mei, ZHENG Chuan-zhu, ZHANG Li*, DING An-wei (Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research for Traditional Chinese Medicine (TCM) Formulae, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To screen active fractions of Siwu Tang for activating blood and removing stasis by comparing their effects on the blood rheology, function of blood coagulation and platelet system of the acute model rats. **Method:** After Siwu Tang was boiled with water, the system solvent extraction method was adopted to extract four fractions respectively. Totally 80 female SD rats were divided into eight groups: the control group, the model group, the Compound Danshen dropping pill group ($0.15\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the Siwu Tang group ($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the Petroleum ether extract group ($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the Ethyl acetate extract group ($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the N-butyl alcohol extract group ($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and the water extract group ($7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Except for the normal group, the ice water bath and subcutaneous injection with adrenaline hydrochloride were applied in all of the rest groups to establish the acute blood stasis rat model, in order to compare different extracted fractions in the hemorheology of rats after the administration, prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activate parts thrombin time (APTT), fibrinogen (FIB), platelet aggregation rate, plasma thromboxane B_2 (TXB_2) and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$). **Result:** Compared with the normal group, the model group showed significant decreases in the shear rate of whole blood viscosity, plasma viscosity, TT, PT, APTT and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and significant increases in FIB,

[收稿日期] 20141027(010)

[基金项目] 江苏省高校自然科学基金项目(12KJA360002);江苏高校优势学科建设工程项目(ysxk-2014)

[第一作者] 贾梅,在读硕士,从事中药复方机制研究,Tel:18351895576,E-mail:jiamei19891230@163.com

[通讯作者] *张丽,博士,教授,博士生导师,主要从事中药复方及质量标准研究,Tel:025-85811519,E-mail:zhanglijuanxiong@163.com

platelet aggregation rate, plasma TXB₂. Compared with the normal group, ethyl acetate fractions of Siwu Tang can significantly reduce the shear rate of whole blood viscosity, plasma viscosity, significantly extend TT, PT, APTT, significantly reduce FIB, platelet aggregation rate, plasma TXB₂, elevate 6-keto-PGF_{1α}; the Petroleum ether group can notably decrease the whole blood viscosity at a high shear rate ($P < 0.05$), reduce TXB₂ content, increase 6-keto-PGF_{1α} content ($P < 0.01$); N-butyl alcohol fractions and water extracts can obviously reduce TXB₂ and increase 6-keto-PGF_{1α} ($P < 0.01$). **Conclusion:** Ethyl acetate fractions of Siwu Tang have the most effective effect in removing blood stasis.

[Key words] Siwu Tang; removing blood stasis; fraction screening

四物汤出自唐蔺道人《仙授理伤续断秘方》^[1], 系由胶艾汤减去阿胶、艾叶、甘草3味药衍化而来, 全方由当归、川芎、白芍、熟地黄4味药组成, 具“调益营卫, 滋养气血”之功效, 临床上主要用于治疗妇科血虚血瘀类疾病。文献研究表明, 四物汤的核心功效是补血和血^[2], 本实验室前期研究亦表明四物汤具有较好的活血祛瘀效果, 但迄今为止, 四物汤活血祛瘀物质基础方面的报道较少。因此, 本文拟采用急性血瘀模型大鼠, 筛选四物汤活血祛瘀的有效部位, 为深入揭示四物汤活血祛瘀的物质基础提供依据。

1 材料

1.1 动物 雌性SD大鼠80只, SPF级, 体重(200±20)g, 由浙江省实验动物中心提供, 动物合格证号SCXK(浙)2014-0001。

1.2 药物及试剂 当归、川芎、白芍、熟地黄饮片均购于安徽丰源铜陵中药饮片有限公司, 批号分别为121203, 121203, 121106, 120908。上述饮片经南京中医药大学段金廛教授鉴定为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* 的干燥根、伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的干燥根茎、毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根和玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* 的干燥块根经加工而成。复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司, 批号111103), 枸橼酸钠(国药集团化学试剂有限公司, 批号F20110506), 盐酸肾上腺素注射剂(上海禾丰, 批号W131101), 水合氯醛(Kermel, 批号B1420001), 羧甲基纤维素钠(上海久亿, 批号20090910), NaCl(西陇化工股份有限公司, 批号1109241), 甲醛(国药集团化学试剂有限公司, 批号20130325), 硅藻土(天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号20090710), 石油醚(60~90℃), 乙酸乙酯、正丁醇均为国产分析纯。试剂盒: 凝血酶原时间(PT, 批号STG20101-49), 凝血酶时间(TT, 批号STG20301-35A), 活化部分凝血活酶时间(APTT, 批

号ST20201-41), 血浆纤维蛋白原(FIB, 批号STY20401-42), 二磷酸腺苷(ADP粉剂1瓶, ADP缓冲液10mL/瓶), 均为北京世帝科学仪器公司生产。血浆中血栓素B₂(TXB₂)ELISA检测试剂盒(苏州卡尔文生物科技有限公司, 批号CK-E30421R), 6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})ELISA检测试剂盒(苏州卡尔文生物科技有限公司, 批号CK-E30144R)。

1.3 仪器 SA-5000型血液流变仪(北京赛科希德科技发展有限公司), LG-PABER-1型半自动凝血分析仪(北京世帝科学仪器有限责任公司), Anke-LXJ-11B型离心机(上海安寿科学仪器厂), SHANGPINGYP601N型1/10电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 供试品溶液的制备 称取四物汤组方饮片1680g(当归-川芎-白芍-熟地黄1:1:1:1)依古法加水煎煮, 水煎液减压浓缩得到四物汤浸膏, 取四物汤浸膏适量减压真空干燥, 得四物汤干燥粉末, 保存备用。剩余浸膏趁热用硅藻土拌样(硅藻土-浸膏1:1.5)后置减压真空干燥箱55℃烘干。再采用系统溶剂提取法对四物汤干燥药粉进行提取, 各溶剂提取物减压真空干燥至干, 得石油醚部位浸膏, 乙酸乙酯部位浸膏, 正丁醇部位浸膏, 水部位浸膏分别为0.4577g(得率0.027%), 22.8g(得率1.36%), 92.7g(得率5.52%), 253.3g(得率15.08%)。分别称取适量的四物汤及4个提取部位浸膏, 加0.5%CMC-Na溶液适量, 制得浓度(按生药量计算)分别为0.35, 0.35, 0.35, 0.35, 0.35g·mL⁻¹的各供试品溶液, 另取复方丹参滴丸适量, 加0.5%CMC-Na溶液制成质量浓度为7.50g·L⁻¹复方丹参滴丸溶液, 各供试品溶液置4℃冰箱内保存备用。

2.2 动物分组及给药 动物按照随机数字表法随机分为8组, 每组10只, 分别为正常组、模型组、复方丹参滴丸组、四物汤组、石油醚提取液组、乙酸乙

酯提取液组、正丁醇提取液组、水提取液组。各给药组均按照临床给药剂量 2 倍折算成动物给药剂量,即复方丹参滴丸组 $0.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;四物汤组、石油醚组、乙酸乙酯组、正丁醇组、水提取液组均为 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (按生药量计算)。各给药组按 $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 给药量 *ig* 相应药物,正常组与模型组 *ig* 等剂量的 0.5% CMC-Na 溶液,每天给药 1 次,连续给药 7 d。

2.3 急性血瘀模型的复制 第 7 天给药后禁食不禁水,正常组于背部两侧皮下注射等量的生理盐水,其余各组皮下注射盐酸肾上腺素,注射剂量为 $0.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,共 2 次,中间间隔 4 h,并在第 1 次 *ih* 2 h 后将大鼠浸入 $0 \sim 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰水中冰浴 4 min,复制大鼠急性血瘀模型,于第 2 次注射盐酸肾上腺素之后 12 h 取血^[3]。

2.4 血液流变学、凝血四项、血小板聚集率、血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 含量的测定,子宫病理切片的检查 第 2 次注射盐酸肾上腺素 12 h 后大鼠颈总动脉取血,以 3.8% 枸橼酸钠抗凝,取 1 mL 全血用血液流变仪测定全血黏度,其余血液首先以 $800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 得 PRP,用半自动凝血分析仪以 ADP 为诱导剂测定血小板聚集率,然后再以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 得到 PPP 用血液流变仪测定血

浆黏度,用半自动凝血分析仪按照凝血 4 项说明书测定凝血 4 项,用 96 孔板分别按照 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} ELISA 检测试剂盒说明书测定血浆 TXB₂ 以及 6-keto-PGF_{1 α} 的含量。大鼠处死后,迅速摘取子宫,置 10% 福尔马林中固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,做组织形态学检查。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行分析,组间比较采用单因素方差分析,所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 与正常组比较,模型组大鼠高、中、低切变率下全血黏度显著升高 ($P < 0.01$),血浆黏度显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,乙酸乙酯组、四物汤组和复方丹参滴丸组显著降低模型大鼠高、中、低切变率下全血黏度 ($P < 0.01, P < 0.05$);石油醚组显著降低模型大鼠高切变率下全血黏度 ($P < 0.05$);各给药组(正丁醇组除外)均能明显降低急性血瘀模型大鼠血浆黏度 ($P < 0.01, P < 0.05$)。与乙酸乙酯组比较,石油醚组、正丁醇组、水提取液组均可显著升高模型大鼠血浆黏度 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 四物汤及其各溶剂提取部位对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Siwu Tang and different extraction parts on blood rheology of acute blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	全血黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$				血浆黏度 / $\text{mPa} \cdot \text{s}$
		1 s^{-1}	5 s^{-1}	30 s^{-1}	200 s^{-1}	
正常	-	25.39 ± 2.07	11.10 ± 0.82	6.18 ± 0.34	4.37 ± 0.19	1.17 ± 0.12
模型	-	$34.15 \pm 1.41^{1)}$	$13.95 \pm 0.41^{1)}$	$7.65 \pm 0.43^{1)}$	$5.59 \pm 0.42^{1)}$	$1.78 \pm 0.28^{1)}$
复方丹参滴丸	0.15	$31.78 \pm 1.29^{2)}$	$12.89 \pm 0.39^{3)}$	$6.73 \pm 0.70^{2)}$	$4.81 \pm 0.19^{3)}$	$1.27 \pm 0.07^{3)}$
四物汤	7	$28.44 \pm 3.66^{3)}$	$11.62 \pm 1.18^{3)}$	$6.31 \pm 0.31^{3)}$	$4.42 \pm 0.35^{3)}$	$1.20 \pm 0.09^{3)}$
石油醚提取液	7	32.56 ± 4.23	13.42 ± 1.39	7.21 ± 0.56	$4.99 \pm 0.25^{2)}$	$1.39 \pm 0.14^{3,5)}$
乙酸乙酯提取液	7	$28.96 \pm 3.11^{3)}$	$12.17 \pm 1.05^{3)}$	$6.69 \pm 0.50^{3)}$	$4.86 \pm 0.35^{3)}$	$1.19 \pm 0.08^{3)}$
正丁醇提取液	7	33.66 ± 1.48	14.00 ± 0.57	7.46 ± 0.36	5.31 ± 0.33	$1.52 \pm 0.25^{5)}$
水提取液	7	34.18 ± 4.45	14.03 ± 1.66	7.43 ± 0.71	5.26 ± 0.43	$1.54 \pm 0.17^{2,5)}$

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$;与乙酸乙酯组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 对急性血瘀模型大鼠凝血功能的影响 与正常组比较,模型组大鼠 TT, PT, APTT 显著缩短 ($P < 0.01$),FIB 含量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,乙酸乙酯组、四物汤组、复方丹参滴丸组明显延长模型大鼠 TT, PT, APTT ($P < 0.01, P < 0.05$),降低 FIB 含量 ($P < 0.01$);正丁醇组明显延长模型大鼠 APTT ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 对 ADP 诱导的血小板聚集率,血浆 TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} 含量的影响 与正常组比较,模型组大鼠对 ADP 诱导的血小板聚集率显著升高,血浆 TXB₂ 含量显著升高,6-keto-PGF_{1 α} 含量显著降低, TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,乙酸乙酯组,四物汤组,复方丹参滴丸组可显著降低急性血瘀模型大鼠对 ADP 诱导的血小板聚

集率 ($P < 0.01, P < 0.05$); 与模型组比较, 各给药组均可显著降低急性血瘀模型大鼠血浆中 TXB_2 的含量, 升高 6-keto-PGF_{1a} 的含量, 降低 $TXB_2/6\text{-keto-PGF}_{1a}$ ($P < 0.01$); 与乙酸乙酯组比较, 四物汤组、复方丹参滴丸组均可显著降低急性血瘀模型大鼠血浆

中 TXB_2 的含量, 升高 6-keto-PGF_{1a} 的含量, 降低 $TXB_2/6\text{-keto-PGF}_{1a}$ ($P < 0.01, P < 0.05$); 石油醚组、水组均可显著升高急性血瘀模型大鼠血浆中 TXB_2 的含量, 降低 6-keto-PGF_{1a} 的含量, 升高 $TXB_2/6\text{-keto-PGF}_{1a}$ ($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 四物汤及其各溶剂提取部位对急性血瘀模型大鼠凝血功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	TT/s	PT/s	APTT/s	FIB/ $g \cdot L^{-1}$
正常	-	26.19 ± 3.41	16.88 ± 1.12	21.83 ± 1.55	2.51 ± 0.24
模型	-	21.44 ± 0.70 ¹⁾	13.85 ± 0.80 ¹⁾	17.32 ± 0.38 ¹⁾	5.41 ± 0.25 ¹⁾
复方丹参滴丸	0.15	23.88 ± 1.30 ³⁾	15.38 ± 0.93 ²⁾	19.41 ± 0.48 ³⁾	4.60 ± 0.37 ³⁾
四物汤	7	25.74 ± 1.39 ³⁾	15.84 ± 0.64 ³⁾	20.67 ± 0.46 ³⁾	4.46 ± 0.17 ³⁾
石油醚提取液	7	22.04 ± 0.85	14.43 ± 0.66	17.45 ± 0.35	5.32 ± 0.14
乙酸乙酯提取液	7	25.46 ± 1.40 ³⁾	15.58 ± 0.90 ³⁾	20.88 ± 0.58 ³⁾	4.73 ± 0.14 ³⁾
正丁醇提取液	7	21.19 ± 1.96	14.73 ± 0.59	18.36 ± 0.68 ²⁾	5.25 ± 0.16
水提取液	7	21.53 ± 0.91	14.48 ± 0.57	17.40 ± 0.56	5.24 ± 0.17

表 3 四物汤及各溶剂提取部位对急性血瘀模型大鼠血小板聚集率, 血浆 $TXB_2, 6\text{-keto-PGF}_{1a}$ 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of Siwu Tang and different extraction parts on platelet aggregation rate, plasma TXB_2 and 6-keto-PGF_{1a} of acute blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	血小板聚集率/%	$TXB_2/ng \cdot L^{-1}$	6-keto-PGF _{1a} / $ng \cdot L^{-1}$	$TXB_2/6\text{-keto-PGF}_{1a}$
正常	-	16.73 ± 1.82	55.24 ± 6.04	104.41 ± 7.53	0.53 ± 0.07
模型	-	24.28 ± 2.15 ¹⁾	144.54 ± 8.69 ¹⁾	48.15 ± 6.63 ¹⁾	3.05 ± 0.46 ¹⁾
复方丹参滴丸	0.15	22.09 ± 1.04 ²⁾	87.80 ± 6.46 ^{3,4)}	95.22 ± 7.52 ^{3,5)}	0.92 ± 0.13 ^{3,5)}
四物汤	7	20.86 ± 1.42 ³⁾	82.67 ± 7.57 ^{3,5)}	90.92 ± 4.37 ^{3,5)}	0.91 ± 0.11 ^{3,5)}
石油醚提取液	7	23.58 ± 1.21	108.61 ± 4.47 ^{3,5)}	71.74 ± 2.72 ^{3,5)}	1.51 ± 0.07 ^{3,5)}
乙酸乙酯提取液	7	21.43 ± 0.59 ³⁾	96.40 ± 5.70 ³⁾	80.58 ± 3.46 ³⁾	1.20 ± 0.09 ³⁾
正丁醇提取液	7	24.17 ± 1.07	100.12 ± 6.27 ³⁾	80.69 ± 4.60 ³⁾	1.24 ± 0.10 ^{3,4)}
水提取液	7	23.98 ± 1.32	118.69 ± 6.89 ^{3,5)}	64.60 ± 4.67 ^{3,5)}	1.84 ± 0.09 ^{3,5)}

3.4 对大鼠子宫损伤的影响 正常组大鼠子宫切片可见血管切面较小, 无明显扩张现象, 无充血, 血管腔内无红细胞聚集; 模型组大鼠子宫切片可见血管明显扩张, 管腔内有大量红细胞聚集, 有明显的血瘀症病理表现; 各给药组子宫病理切片均表现出不同程度的降低血管腔内红细胞的聚集, 缓解血瘀症的病理表现。见图 1。

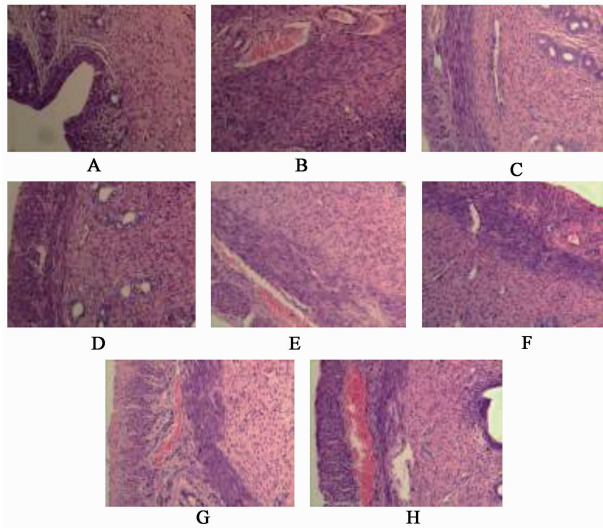
4 讨论

中医理论认为, 离经之血即为瘀, 《血证论·瘀血》曰: “盖血初离经, 清血也, 鲜血也, 然即是离经之血, 虽清血鲜血, 亦是瘀血^[4]。” 血瘀证一般都会伴有微循环障碍和因血流性状与成分发生改变而导致的血液流变学异常, 从而使血液表现出“黏”、“浓”、“凝”、“聚”的状态^[5]。“黏”表现在全血黏

度、血浆黏度的增加; “浓”表现在红细胞压积、胆固醇的增加; “凝”是指血液凝固性增加, 纤维蛋白原含量增加, 而纤维蛋白原浓度与高切变率下的全血黏度呈正相关; “聚”表现在血小板在血浆中电泳速度减慢, 血小板对 ADP 类诱导物质的聚集性增加^[6]

血瘀证是许多临床疾病的常见证候, 根据其诱发病因的不同, 目前主要有寒凝血瘀、肾上腺素、右旋糖酐、高脂寒凝、高脂血症及血虚血瘀 6 种大鼠血瘀模型^[7]。其中, 冰水浴加皮下注射盐酸肾上腺素的方法复制大鼠急性血瘀模型符合“寒则凝, 凝则成瘀”中医血瘀证的表现, 被广泛用于血瘀证研究, 故本实验选择冰水浴加皮下注射盐酸肾上腺素复制大鼠急性血瘀模型。

复方丹参滴丸^[8]由丹参、三七、冰片组成, 以活



A. 正常组; B. 模型组; C. 复方丹参滴丸 $0.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; D. 四物汤 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E. 石油醚提取液 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; F. 乙酸乙酯提取液 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; G. 正丁醇提取液 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; H. 水提取液 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

图 1 四物汤及各溶剂提取部位对急性血瘀模型大鼠子宫损伤的影响 (HE, $\times 100$)

Fig. 1 Effects of Siwu Tang and different extraction parts on uterine trauma of acute blood stasis model rats (HE, $\times 100$)

血化瘀、理气止痛功效见长,具有改善微循环、抗血小板聚集、改善血液流变学等作用^[9],对血瘀证表现出的血液“黏”、“浓”、“凝”、“聚”具有较好的疗效,故本实验以复方丹参滴丸作为阳性药。

当机体因某种刺激造成出血时,可同时激活内源性、外源性凝血系统活性,凝血功能紊乱,同时体内血小板系统被激活,血小板聚集、黏附率升高^[10],形成病理性血栓,从而形成血瘀。前列腺素和血栓素是迄今为止调控血小板功能最强的一对内源性物质^[11],前列腺素和血栓素在体内的稳定代谢产物 6-keto-PGF_{1a} 和 TXB₂ 含量的高低可以直接反映血小板功能的强弱。本实验研究表明,与正常组比较,模型组各切变率下全血黏度与血浆黏度显著升高,TT,PT,APTT 明显缩短,FIB 含量显著升高,ADP 诱导的血小板聚集率显著升高,血浆中 TXB₂ 含量升高,6-keto-PGF_{1a} 含量明显降低,显示本实验造模成功。与模型组比较,乙酸乙酯提取液组可显著降低急性血瘀模型大鼠各切变率下全血黏度、血浆黏度;

明显延长 TT,PT,APTT,降低 FIB 含量;对 ADP 诱导的血小板聚集率有明显的抑制作用;显著降低血浆 TXB₂ 的含量,升高 6-keto-PGF_{1a},调节 TXB₂/6-keto-PGF_{1a} 的动态平衡。石油醚提取液组可降低高切变率下全血黏度;正丁醇提取液组、水提取液组可明显降低 TXB₂,升高 6-keto-PGF_{1a}。综上所述,乙酸乙酯部位是四物汤活血祛瘀最有效的部位。但四物汤发挥活血祛瘀药理作用的活性成分群以及化学成分与药理作用之间的关联性还需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 唐·蔺道人. 仙授理伤续断秘方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 28.
- [2] 戴美友. 四物汤核心功效是活血还是补血 [J]. 中国中医药报, 2013, 5, 30(4): 1-2.
- [3] 李伟霞, 黄美艳, 唐于平, 等. 大鼠急性血瘀模型造模方法的研究与评价 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1761-1765.
- [4] 张安玲. 《血证论》治瘀学术经验探讨 [J]. 山东中医杂志, 2004, 23(4): 197-199.
- [5] 王秋娟, 潘志伟, 岳攀, 等. 淫羊藿总黄酮对动物实验性心肌缺血及血液流变学的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 1039-1042.
- [6] 郭强中, 李云英. 血瘀证研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8): 45-49.
- [7] 宋程程, 王志斌, 苏斌, 等. 常用大鼠血瘀证模型的比较研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 94-98.
- [8] 毛娜娜, 谢梅林, 顾振纶, 等. 纳豆激酶对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 679-682.
- [9] 郭玉明, 张弛, 查青林, 等. 复方丹参滴丸治疗冠心病的系统评价 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(3): 24-31.
- [10] 项耀祖, 商洪才, 张柏礼. 抗血小板中药研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(2): 290-294.
- [11] 黄光英, 邹欣, 王开富, 等. 玄芷镇痛片对急性血瘀模型大鼠血浆 6-keto-PGF_{1a} 和 TXB₂ 的影响 [C]. 武汉: 第十一次全国中西医结合学会微循环学术会, 2011: 44-48.

[责任编辑 周冰冰]