

川芎定痛颗粒活血化瘀作用的研究

潘媛, 彭成*, 刘建林
(成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] **目的:** 观察川芎定痛颗粒对小鼠耳廓微循环障碍及气滞血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响。**方法:** 72 只 KM 小鼠随机分为空白对照组(A 组)、模型组(B 组)、复方丹参滴丸组(C 组)、川芎定痛颗粒高剂量组(D 组)、川芎定痛颗粒中剂量组(E 组)、川芎定痛颗粒低剂量组(F 组), C~F 组分别按 0.135, 1.75, 0.88, 0.44 g·kg⁻¹ 灌胃给药 3 d 后, 以耳廓局部滴加 1:1 000 盐酸肾上腺素致小鼠耳廓局部微循环障碍, 用 BI2000 数字图像分析系统观察小鼠在造模后 10, 20, 30 min 的微血管流速、口径、毛细血管开放量等指标的变化; 60 只 SD 大鼠分组与给药剂量与小鼠相同, 灌胃给药 5 d 后, 以冰水浴联合皮下注射盐酸肾上腺素制备“气滞血瘀”大鼠模型, 取股动静脉混合血测定血液流变学指标。**结果:** 川芎定痛颗粒能显著加快耳廓微循环障碍小鼠造模 10, 20, 30 min 的微血管流速 ($P < 0.05$), 扩大其微血管静脉口径及微动脉口径 ($P < 0.05$), 并且还能增加其毛细血管开放量 ($P < 0.05$); 还能显著降低气滞血瘀大鼠模型的全血黏度 ($P < 0.05$)、全血高切相对指数 ($P < 0.05$), 并且有降低全血低切相对指数趋势的作用。**结论:** 川芎定痛颗粒具有活血化瘀作用。

[关键词] 川芎定痛颗粒; 微循环; 血液流变学指标

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0174-04

[doi] 10.11653/zgsyfyjxzz2013070174

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130123.1532.006.html>

[网络出版时间] 2013-01-23 15:32

Experimental Study of the Chuangxiong Dingtong Grainules in Promoting Blood Circulation

PAN Yuan, PENG Cheng*, LIU Jian-lin

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Chuangxiong Dingtong grainules (CXDT) on promoting blood circulation to dissipate blood stasis. **Method:** Seventy-two Kuenming mice were randomly divided into six groups: normal control group (A), model group (B), compound Danshen dripping pills group (C), high-dose CXDT group (D), middle-dose CXDT group (E), low-dose CXDT group (F). Mice in group C-F were ig medicine 0.135, 1.75, 0.88, 0.44 g·kg⁻¹ for 3 days. 1:1 000 epinephrine hydrochloride was dropped to the auricle of mice to induce local microcirculation disturbance. BI-2000 medical image analysis system was used to observe the microcirculation of mice at 10, 20, 30 minutes after dropping epinephrine hydrochloride. Sixty SD rats were grouped and gavaged as Kuenming mice. The qi-stagnancy and blood stasis rat model were established by epinephrine hydrochloride subcutaneous injection and ice water immersion. The femoral arteriovenous mixed-blood was used to assay hemorheology. **Result:** CXDT could significantly accelerate the microvascular flow rate of auricle microcirculation, expand its microvascular vein caliber and micro-artery diameter ($P < 0.05$), increase the amount of open capillaries ($P < 0.05$), significantly reduce the whole blood viscosity and the high shear blood relative index of blood stasis rat mode ($P < 0.05$). On the other hand, CXDT could reduce the trend of the whole

[收稿日期] 20121008(015)

[基金项目] 国家科技支撑计划立项项目(2009BAI84B00)

[通讯作者] * 彭成, 研究员, 博导, 从事中药药理与毒理研究, Tel: 13708001778, E-mail: pengchengchengdu@126.com

blood relative index. **Conclusion:** Chuanxiong Dingtong granules has the effect of promoting blood circulation.

[**Key words**] CXDT; microcirculation; hemorheology

偏头痛(migraine)是一种间断性反复发作的、以一侧头痛为主的搏动性头痛疾病,常伴有视觉、感觉、运动、情绪及胃肠道植物神经功能紊乱等症状。现代医学之偏头痛在中医学中多属内伤头痛,属于中医“头风”、“脑风”、“偏头痛”、“厥头痛”等疾病范畴。川芎定痛颗粒为中药复方制剂,主要由川芎、白芷、延胡索、钩藤等组方组成,功效活血镇痛,平肝潜阳,用于偏头痛发作或左或右,久发则全身刺痛、胀痛,或兼头晕,易急易怒,舌质暗,舌底脉络瘀紫,脉弦或脉细,血管神经性头痛见上述症状者。微循环观察与血液流变学检测对偏头痛具有重要的临床意义^[1-2]。本实验观察了川芎定痛颗粒对小鼠微循环及大鼠血流变学指标的影响。

1 材料

1.1 药物 川芎定痛颗粒浸膏粉(由川芎、菊花、白芷、延胡索、钩藤、天麻等组成,由奥康药物研究所提供,批号100501,每1g浸膏粉相当生药5.6g),复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司,批号101218,实验前用蒸馏水配成 $13.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的药液备用),盐酸肾上腺素注射液(上海禾丰制药有限公司,批号110701,4℃避光保存备用)。

1.2 动物 昆明种小鼠,雌雄各半,体重(20 ± 2)g;SD大鼠,雌雄各半,体重(200 ± 20)g,均由成都中医药大学实验动物研究中心提供,动物质量许可证号SCXK(川)2008-11。

1.3 仪器 LG-R-80A全自动血液黏度仪,北京中勤世帝科学仪器有限公司生产;BI2000数字图像分析系统,成都泰盟公司生产

2 方法

2.1 小鼠耳廓微循环试验

2.1.1 分组及给药 取72只小鼠,适应环境1周后,按体重随机分为6组,每组12只。高、中、低剂量组分别ig川芎定痛颗粒(以浸膏粉量计为1.75,0.88,0.44 $\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,分别相当于人临床服用剂量的20,10,5倍),复方丹参滴丸组ig给予复方丹参滴丸0.135 $\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,模型组、正常对照组ig给予蒸馏水,各组ig容积均为10 $\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,1次/d,连续3d。

2.1.2 耳廓微循环检测 参考文献[3]方法,给药第2天后每鼠用8%硫化钠脱毛,再用温水洗净,24h后进行试验。第3天给药后,以20%乌拉坦麻醉小鼠,将小鼠固定在观察台上(耳廓表面滴加少

许液体石蜡),置显微镜载物台上,在投射光下用100倍镜观察小鼠给药30min后耳廓微循环。观察后,除正常对照组外,其余5组于耳廓滴加1:1000肾上腺素0.1 $\text{ mL}/\text{只}$,以致微循环障碍模型,正常对照组耳廓滴加等体积生理盐水。观察造模后10,20,30min小鼠耳廓微循环。

2.2 血液流变学试验

2.2.1 分组与给药 取60只健康SD大鼠,待适应环境1周后,按体重随机分为6组,每组10只。高、中、低剂量组分别ig给予川芎定痛颗粒1.75,0.88,0.44 $\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (分别相当于人临床服用剂量的20,10,5倍),复方丹参滴丸组ig给予复方丹参滴丸0.135 $\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,模型组、正常对照组ig给予蒸馏水,各组ig容积均为10 $\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,1次/d,连续ig5d。

2.2.2 气滞血瘀模型 参考文献[4-5]方法,第5日给药0.5h后,除空白组外,其余各组皮下注射盐酸肾上腺素1.2 $\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,间隔4h后再次注射,且在第1次注射之后2h置于0~4℃冰水浴5min,之后禁食不禁水16h后取血检测。取血4h内以LG-R-80A全自动血液黏度仪检测其全血黏度1,2,3,4(切变率200 s^{-1} ,30 s^{-1} ,5 s^{-1} ,1 s^{-1}),全血高切相对指数,全血低切相对指数,血浆黏度值(切变率200 s^{-1})、红细胞聚集指数。

2.3 统计学分析 实验数据均采用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多样本均数的比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠耳廓微循环试验

3.1.1 对耳廓微循环障碍小鼠微血管流速的影响 造模后10,20,30min,川芎定痛颗粒各组均可显著增加耳廓微循环障碍小鼠微血管流速($P<0.05$)。见表1。

3.1.2 对耳廓微循环障碍小鼠微血管微静脉口径的影响 在造模后10,20,30min,川芎定痛颗粒高、中、低剂量组均可显著增加耳廓微循环障碍小鼠微血管静脉口径($P<0.05$)。见表2。

3.1.3 对耳廓微循环障碍小鼠微血管微动脉口径的影响 川芎定痛颗粒可显著增加耳廓微循环障碍小鼠微血管动脉口径($P<0.05$)。见表3。

3.1.4 对耳廓微循环障碍小鼠毛细血管开放量的

影响 造模 10 min 后,川芎定痛颗粒高、中、低剂量组均可显著增加耳廓微循环小鼠毛细血管开放量 ($P < 0.05$);造模 20 min 后,高、中、低剂量组有增加

其血管开放量的趋势;造模 30 min 后,川芎定痛颗粒中剂量组可显著增加毛细血管开放量 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 川芎定痛颗粒对耳廓微循环障碍小鼠微血管流速的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

分组	剂量 /g·kg ⁻¹	流速			
		造模前	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
空白	-	54.20 ± 20.33	54.05 ± 20.78 ¹⁾	54.97 ± 20.21 ¹⁾	54.20 ± 20.46 ¹⁾
模型	-	58.20 ± 19.13	22.70 ± 10.89 ²⁾	24.53 ± 11.47 ²⁾	25.53 ± 13.28 ²⁾
复方丹参滴丸	0.135	49.34 ± 23.82	43.49 ± 17.05 ¹⁾	44.06 ± 20.16 ¹⁾	48.63 ± 20.73 ¹⁾
川芎定痛颗粒	1.75	54.75 ± 15.05	37.29 ± 13.84 ^{1,2)}	38.22 ± 16.27 ²⁾	40.56 ± 15.15 ¹⁾
	0.88	52.82 ± 21.16	37.43 ± 17.23 ^{1,2)}	40.49 ± 13.05 ^{1,2)}	40.97 ± 11.00 ¹⁾
	0.44	57.12 ± 11.62	39.58 ± 20.24 ^{1,2)}	38.35 ± 18.06 ^{1,2)}	42.05 ± 19.12 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$;与空白组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~5 同)。

表 2 川芎定痛颗粒对耳廓微循环障碍小鼠微血管微静脉口径的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

分组	剂量 /g·kg ⁻¹	微静脉口径			
		造模前	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
空白	-	53.19 ± 5.54	53.06 ± 5.43 ¹⁾	53.75 ± 5.82 ¹⁾	53.37 ± 5.39 ¹⁾
模型	-	52.99 ± 6.50	45.37 ± 5.02 ²⁾	45.25 ± 5.75 ²⁾	44.58 ± 4.93 ²⁾
复方丹参滴丸	0.135	50.81 ± 7.09	47.93 ± 6.91 ²⁾	49.24 ± 7.25 ²⁾	48.78 ± 7.05 ²⁾
川芎定痛颗粒	1.75	54.59 ± 4.16	52.75 ± 3.63 ¹⁾	51.27 ± 3.64 ¹⁾	51.77 ± 3.55 ¹⁾
	0.88	52.80 ± 5.94	51.20 ± 3.63 ¹⁾	51.09 ± 4.13 ¹⁾	51.20 ± 5.01 ¹⁾
	0.44	54.65 ± 4.20	50.87 ± 3.78 ¹⁾	51.01 ± 4.57 ¹⁾	51.13 ± 5.36 ¹⁾

表 3 川芎定痛颗粒对耳廓微循环障碍小鼠微血管微动脉口径的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

分组	剂量 /g·kg ⁻¹	微动脉口径			
		造模前	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
空白	-	45.76 ± 5.42	45.92 ± 5.01 ¹⁾	45.83 ± 4.98 ¹⁾	45.93 ± 5.26 ¹⁾
模型	-	42.99 ± 2.26	36.44 ± 2.09 ²⁾	36.20 ± 2.18 ²⁾	36.70 ± 2.11 ²⁾
复方丹参滴丸	0.135	43.08 ± 4.45	40.04 ± 4.80 ^{1,2)}	40.52 ± 4.68	40.74 ± 5.00 ^{1,2)}
川芎定痛颗粒	1.75	44.80 ± 3.88	41.96 ± 2.66 ^{1,2)}	42.00 ± 3.86 ¹⁾	40.43 ± 3.96 ^{1,2)}
	0.88	44.51 ± 5.85	40.08 ± 3.35 ^{1,2)}	40.83 ± 2.27 ¹⁾	39.90 ± 3.83 ²⁾
	0.44	44.08 ± 4.21	41.01 ± 4.02 ^{1,2)}	40.62 ± 4.68	40.49 ± 4.53 ^{1,2)}

表 4 川芎定痛颗粒对耳廓微循环障碍小鼠毛细血管开放量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

个/100 倍视野

分组	剂量 /g·kg ⁻¹	毛细血管开放量			
		造模前	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
空白	-	7.33 ± 1.44	7.50 ± 1.62 ¹⁾	7.50 ± 1.62 ¹⁾	7.42 ± 1.44 ¹⁾
模型	-	8.17 ± 1.53	5.42 ± 1.16 ²⁾	5.67 ± 1.30 ²⁾	5.83 ± 1.59 ²⁾
复方丹参滴丸	0.135	7.71 ± 1.27	7.28 ± 1.20 ¹⁾	7.07 ± 1.49 ¹⁾	6.86 ± 1.66
川芎定痛颗粒	1.75	7.82 ± 1.47	6.82 ± 1.94 ¹⁾	6.82 ± 1.47	7.00 ± 1.34
	0.88	8.33 ± 1.50	7.18 ± 1.47 ¹⁾	6.83 ± 2.21	7.17 ± 1.75 ¹⁾
	0.44	7.58 ± 1.16	7.00 ± 1.76 ¹⁾	6.75 ± 1.48	6.17 ± 1.19 ²⁾

3.2 血液流变学试验 大鼠造模后,全血黏度(切变率 200 s^{-1} , 30 s^{-1} , 5 s^{-1} , 1 s^{-1}),全血高切相对指数,全血低切相对指数均明显增大,模型组与空白组比较有统计学意义($P < 0.05$)。川芎定痛颗粒高、中、低剂量组能明显降低 200 s^{-1} , 30 s^{-1} 切变条件下

的全血黏度以及全血高切相对指数($P < 0.05$);中、低剂量组能明显降低 5 s^{-1} 切变条件下的全血黏度($P < 0.05$);对血浆黏度(切变率 $200\cdot\text{s}^{-1}$)、红细胞聚集指数影响较小。见表5。

表5 川芎定痛颗粒对气滞血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	全血黏度/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$				血浆黏度 / $\text{mPa}\cdot\text{s}$	红细胞 聚集指数	全血高切 相对指数	全血低切 相对指数
		200 s^{-1}	30 s^{-1}	5 s^{-1}	1 s^{-1}				
空白对照	-	$7.10 \pm 0.78^{1)}$	$9.65 \pm 2.00^{1)}$	$14.41 \pm 0.87^{1)}$	$32.31 \pm 2.03^{1)}$	1.64 ± 0.04	4.54 ± 0.53	$4.37 \pm 0.52^{1)}$	$19.64 \pm 0.95^{1)}$
模型对照	-	$10.17 \pm 2.05^{2)}$	$16.35 \pm 5.12^{2)}$	$26.33 \pm 7.85^{2)}$	$49.04 \pm 12.51^{2)}$	1.56 ± 0.14	4.96 ± 0.87	$6.54 \pm 1.24^{2)}$	$31.60 \pm 7.40^{2)}$
复方丹参滴丸	0.135	$6.42 \pm 0.50^{1)}$	$9.38 \pm 0.92^{1)}$	$16.48 \pm 2.53^{1)}$	37.06 ± 8.62	1.63 ± 0.03	6.17 ± 1.59	$3.94 \pm 0.28^{1)}$	24.02 ± 5.08
川芎定痛颗粒	1.75	$6.59 \pm 0.57^{1)}$	$9.51 \pm 1.14^{1)}$	16.64 ± 2.68	40.15 ± 9.62	1.64 ± 0.03	6.21 ± 1.89	$4.02 \pm 0.29^{1)}$	24.61 ± 6.20
	0.88	$6.39 \pm 0.44^{1)}$	$9.16 \pm 1.16^{1)}$	$15.82 \pm 2.59^{1)}$	36.58 ± 8.80	1.65 ± 0.04	5.79 ± 1.65	$3.86 \pm 0.24^{1)}$	22.19 ± 5.49
	0.44	$6.36 \pm 0.47^{1)}$	$9.53 \pm 1.24^{1)}$	$16.41 \pm 2.50^{1)}$	39.03 ± 9.20	1.65 ± 0.04	6.22 ± 1.78	$3.86 \pm 0.30^{1)}$	23.78 ± 5.89

4 讨论

微循环是指微动脉与微静脉之间的血液循环,是血循环的基本功能单位。耳廓微循环法具有简便、经济的优点,是常用的观察药物对微循环影响的方法之一^[6]。造成小鼠微循环障碍一些文献方法为腹腔注射盐酸肾上腺素^[7]或尾静脉注射10%高分子右旋糖酐^[8],本实验通过于耳廓滴加盐酸肾上腺素也可造成局部的微循环障碍。此外,还可观察药物对大鼠肠系膜微循环的改善作用^[9]。

血液流变学是研究血液及其组分——血细胞、血浆流动性质和变形规律的学科。本实验通过对大鼠皮下注射肾上腺素模拟暴怒时“气滞”、冰水浸泡模拟“寒凝血瘀”的状态,制备“气滞血瘀”大鼠模型,通过检测全血黏度、血浆黏度等指标,评价川芎定痛颗粒对“气滞血瘀”模型大鼠的影响^[6]。

有文献^[1,10]表明,大部分偏头痛患者会出现甲皱微循环障碍及血液流变学改变;微循环障碍体现为流态异常、襻顶瘀血、毛细血管管径缩小、襻周渗出等;血液流变学改变体现为全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞压积指标的升高。且微循环障碍及血流变异常与片头痛互为因果,既是其结果,又是其发病病因和病理基础。这又与中医对偏头痛的病理认识“脑络闭阻”相同。因此,选择具有活血化瘀功效的药物可治疗偏头痛。

本实验通过观察川芎定痛颗粒对耳廓微循环障碍小鼠和“气滞血瘀”模型大鼠的影响,结果显示,川芎定痛颗粒能对抗肾上腺素致小鼠耳廓微循环障碍,能改善“气滞血瘀”模型大鼠部分血液流变学指

标,具有活血化瘀的作用。本研究可为川芎定痛颗粒临床治疗偏头痛提供一定的实验依据。

[参考文献]

- [1] 孙桂兰,胡翠兰,王国华. 偏头痛患者的血流变及微循环变化[J]. 中国血液流变学杂志, 2005, 15(2):301.
- [2] 李小兵,卢军敏. 偏头痛患者血液微循环特征探讨[J]. 中国微循环, 2005, 9(2):124.
- [3] 郭文,陈东辉,周黎琴,等. 痹痛贴对小鼠耳廓微循环作用的实验研究[J]. 四川中医, 2012, 30(8):44.
- [4] 郑楚,唐金良,杨冬业,等. 活血散瘀颗粒的活血化瘀作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16):191.
- [5] 王岚,杜茂波,刘淑芝,等. 冠心巴布膏活血化瘀作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14):212.
- [6] 彭成. 中医药动物实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:940.
- [7] 许云峰,高立辉,牛艳芬,等. 丹莪妇康胶囊对小鼠耳廓微循环的影响[J]. 中国微循环, 2008, 12(5):310.
- [8] 杨文清,李子蓉,任冬青,等. 地龙胶囊对小鼠耳廓微循环障碍改善的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(3):235.
- [9] 杜建鹏,陈泽涛. 益气活血法改善微循环的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9):31.
- [10] 张柱权,李小兵. 偏头痛患者的甲皱微循环及血液流变学观察[J]. 中医研究, 1998, 11(6):6.

[责任编辑 聂淑琴]