

桃核承气汤及其拆方组对蓄血症大鼠  
模型“瘀热”相关指标的影响

陈光辉,陈子珺,陈德兴\*  
(上海中医药大学,上海 201203)

〔摘要〕 目的:观察桃核承气汤及其拆方组对蓄血症大鼠模型“瘀热”相关指标的影响。方法:间隔 24 h 两次大鼠尾静脉注射内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  造模。第 1 次尾静脉注射后 0.5,12 h,第 2 次尾静脉注射后 0.5 h 灌胃给药。给药组剂量全方组 10  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,调胃组 5.7  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,调桃组 8.6  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,调桂组 7.1  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,桃桂组 4.3  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。模型对照组,空白对照组给相应剂量生理盐水。末次注射后 2 h 取血,检测血清中组织纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator, t-PA),纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),丙二醛(malondialdehyde, MDA),一氧化氮(nitric oxide, NO)及血浆中内皮素-1(endothelin-1, ET-1),6-酮-前列腺素-1 $\alpha$ (6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$ , 6-keto- F1 $\alpha$ ),血栓烷素 B<sub>2</sub>(thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>)。结果:全方组,调胃组,调桂组,调桃组能上调 SOD( $P<0.01$ ),下调 MDA( $P<0.01$ )。全方组,调胃组,调桂组能下调 PAI-1 及 t-PA/PAI-1( $P<0.01$ )。调胃组,调桂组还能上调 t-PA( $P<0.01$ )。桃桂组对 SOD,MDA 及 PAI-1 干预作用小,与全方组比较有差异( $P<0.01$ )。各给药组均能升高大鼠血浆中 TXB<sub>2</sub>,降低 6-Keto-PGF1 $\alpha$ /TXB<sub>2</sub>,降低 NO。结论:桃核承气汤对“瘀热”指标均有积极的干预作用。各拆方组中,调胃组处于核心地位,对“瘀热”指标作用均比较好。调桂组对反映“瘀”的指标干预作用好于全方组。桃桂组在调解“瘀热”指标中表现均最差。

〔关键词〕 桃核承气汤;拆方组;蓄血症  
〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)21-0282-05

Experimental Study of Taohe Chengqi Decoction and its Decomposed  
Recipes on Rat Model with Heat and Blood Stasis Syndrome

CHEN Guang-hui, CHEN Zi-jun, CHEN De-xing\*  
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To Study ‘stasis heat’ index of Taohe Chengqi decoction and its decomposed recipes on rat model with heat and blood stasis syndrome. **Method:** The rats were injected with lipopolysaccharide (LPS 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) via tail veins at interval of 24 hours to make rat stasis syndrome model. Each group was orally administrated the test drugs or saline after the first injection of LPS for 0.5, 12 h and the second injection of LPS for 0.5 h. The dosages of Taohe Chengqi group, Tiaowei group, Tiaotao group, Tiaogui group and Taogui group were respectively 10, 5.7, 8.6, 7.1, 4.3  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  body weight. Model group and normal control group were given the same volume saline. Blood were collected at last injection. The serum tissue type plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) and plasma endothelin-1 (ET-1), 6-keto- prostagland in F1 $\alpha$  (6-keto- F1 $\alpha$ ), thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) were measured. **Result:** Taohe Chengqi group, Tiao wei group, Tiao tao group and Tiaogui group increased SOD ( $P<0.01$ ) and decreased MDA ( $P<0.01$ ). Tao he Cheng qi group, Tiaowei group decreased

〔收稿日期〕 20120628(004)  
〔基金项目〕 上海市博士学位点建设科研项目(2011bs1002)  
〔第一作者〕 陈光辉,博士生,副研究员,从事中医方剂物质基础和作用机制研究,E-mail: cghhb1973@126.com  
〔通讯作者〕 \* 陈德兴,教授,博士生导师,Tel: 021-51322206,E-mail: cdx419@163.com。

PAI-1 and t-PA/PAI-1 ( $P < 0.01$ ). Tiao wei group, Tiaogui group increased t-PA ( $P < 0.01$ ). Taogui group had no obvious effect on SOD, MDA and PAI-1, but showed significant difference compared with Tao he Cheng qi group. All test drug group increased TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ /TXB<sub>2</sub> and descended NO. **Conclusion:** Tao he Cheng qi decoctionon ‘stasis’ and ‘hot’ is superior to other compatibility groups. Tiao wei group has good regulating effects on ‘stasis’ and ‘hot’. Tiao gui group in the regulation of ‘stasis’ was better than Tao he Cheng qi group. Tao gui group was the worst in the regulating effects on ‘stasis’ and ‘heat’.

**[Key words]** Taohe Chengqi decoction; decomposed recipes; heat and blood stasis syndrome

桃核承气汤出自张仲景《伤寒论》,该方由桃仁、大黄、桂枝、炙甘草、芒硝组成,临床上用于治疗中医下焦蓄血证。文献研究发现桃核承气汤在临床上的应用已不仅限于下焦蓄血证,还可广泛应用于多系统疾病的治疗,对桃核承气汤的实验研究也逐渐深入<sup>[1]</sup>。张仲景论桃核承气汤主治病证,既论病变部位在“热结膀胱”,又论病证表现在心而为发狂,旨在阐明运用桃核承气汤的核心不在于辨病变部位,而是突出审明病变证机,亦即运用桃核承气汤无论其病变部位在下焦还是在上焦,只要审明病变证机是“瘀热”,即可以法用之<sup>[2]</sup>。本课题组在实验前期已通过复制何氏模型<sup>[3-4]</sup>,即间隔 24 h 2 次大鼠尾静脉注射 LPS 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  制作“蓄血证”瘀热模型。LPS 可以引起模型大鼠血清或血浆中反映过氧化物状态的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)等值的改变,可以标识动物“热”的状态。组织纤溶酶原激活物(t-PA),纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)值可以反映动物纤溶系统活性。6-酮-前列腺素-1 $\alpha$ (6-keto- F1 $\alpha$ )、血栓烷素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)、内皮素-1(ET-1), NO 值可以反映微血管舒缩的功能状态,以上可标识动物“瘀”的状态。本文拟进一步研究桃核承气汤及其拆方组对模型大鼠血清及血浆中“瘀热”指标的影响。

## 1 材料

**1.1 药品** 实验药品:生大黄,桃仁,桂枝,芒硝,蜜炙甘草均购自上海康桥中药饮片有限公司。生大黄:桃仁:芒硝:桂枝:炙甘草 12:12:6:6:6。根据前期实验结果,确定桃核承气汤给药剂量为 10  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。各实验组为:桃核承气汤(生大黄、桃仁、芒硝、桂枝、炙甘草,简称全方组),调胃组分组(生大黄、芒硝、炙甘草,简称调胃组),调胃加桃仁组分组(生大黄、芒硝、炙甘草、桃仁,简称调桃组),调胃加桂枝组分组(生大黄、芒硝、桂枝、炙甘草,简称调桂组),桃仁桂枝组分组(桃仁、桂枝,简称桃桂组)。

**药物制备:**各组药物制备,各组药物加 10 倍量水,浸泡 30 min 后煎煮(不加入芒硝),水煮沸后 30

min,过滤药液;再加 5 倍量水,水沸后再煎煮 20 min,过滤药液;再加 3 倍量水,水沸后煎煮 10 min,过滤药液。合并 3 次药液,加入芒硝(桃桂组没有芒硝),60  $^{\circ}\text{C}$  水浴浓缩,至相当于生药全方组 1  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,调胃组 0.57  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,调桃组 0.86  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,调桂组 0.71  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,桃桂组 0.43  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。灌胃时各给药组按照 10  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  给药。

**1.2 试剂** t-PA 酶联免疫试剂盒(批号 KF2012E108), PAI-1 酶联免疫试剂盒(批号 KF2012E164),以上购自上海柯丰生物科技有限公司。SOD 测试盒(批号 20080226),MDA 测试盒(批号 20080227),NO 测试盒(批号 20110922),以上购自南京建成生物工程研究所。ET-1 放免试剂盒(批号 20110520),TXB<sub>2</sub> 放免试剂盒(批号 20110720),6-keto-PG F1 $\alpha$  放免试剂盒(批号 20110820)北京北方生物技术研究所。无水乙醇,AR,(批号 20100318),冰醋酸,AR,(批号 T20080108),以上购自上海国药集团化学试剂有限公司。EDTA-Na<sub>2</sub> 购自上海国药化学试剂公司,临用前用蒸馏水配制成 10% 溶液。大肠杆菌内毒素 *E. Coli* 0127:B8(批号 069k4092),美国 Sigma 公司(10mg/支)。用生理盐水配成 200  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  母液,临用时用生理盐水稀释 10 倍即 20  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,用时涡旋震荡 2 min。

**1.3 动物** SD 雄性大鼠 56 只,体重 300 ~ 350 g,由上海中医药大学动物实验中心提供,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号码 SCXK(沪)2007-0005。

**1.4 仪器** 3-16K 型高速冷冻离心机(Sigma 公司,德国),DK600 型电热恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司),SH21-1 恒温磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司),Thermo Multiskan MK3 型酶标仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],Spectramax190 连续波长酶标仪(Molecular Devices 公司,美国),OHAUS 天平(奥豪斯仪器上海有限公司),754N 型紫外-可见分光光度计(上海精密科学

仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药 大鼠分为 7 个组,每组 8 只。各给药组剂量全方组 10 g·kg<sup>-1</sup>,调胃组 5.7 g·kg<sup>-1</sup>,调桃组 8.6 g·kg<sup>-1</sup>,调桂组 7.1 g·kg<sup>-1</sup>,桃桂组 4.3 g·kg<sup>-1</sup>。大鼠给药容积 10 mL·kg<sup>-1</sup>体重。模型对照组,模型组给相应容积生理盐水。

2.2 造模 各组均采用灌胃给予受试药物,模型对照组,模型组灌胃等剂量生理盐水。第 1 天上午 8:30 各组开始第 1 次尾静脉注射 LPS 50 μg·kg<sup>-1</sup>。在注射 0.5, 12 h 后给药。第 2 天第 2 次尾静脉注射 LPS 50 μg·kg<sup>-1</sup>之后 0.5 h 给药。模型对照组注射等剂量生理盐水。

2.3 检测指标 实验动物造模结束后 2 h,采用 25% 乌拉坦,4 mL·kg<sup>-1</sup>腹腔麻醉。固定于鼠板上,采用腹主动脉取血,取血量 8 mL。制备血清并根据说明书方法进行以下指标的检测:Griess 法检测 NO,ELISA 检测 t-PA, PAI-1,试剂盒法测血清 SOD, MDA。制备血浆(10%的 EDTA-Na<sub>2</sub> 抗凝)通过放免法测定 ET-1, 6-keto- F1α, TXB<sub>2</sub>。

2.4 统计学处理 数据处理采用 SPSS 15.0 统计软件,计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组计量资料采用单因素方差分析,组内两两比较采用 *q* 检验。*P* < 0.05 为显著性界值。

3 结果

3.1 对模型大鼠血清 SOD 活性,MDA 含量的影响 模型对照组的 SOD 活性低于正常组(*P* < 0.01),MDA 高于正常对照组(*P* < 0.01)。提示血清内的 SOD 处于过度消耗状态。与模型对照组比较,全方组与调胃组,调桃组,调桂组均能明显升高 SOD 值(*P* < 0.01)明显降低 MDA 值(*P* < 0.01)。有调胃组分的各给药组均能升高 SOD 值,桃桂组不能升高 SOD 值,不能降低 MDA 值,与全方组比较有差异(*P* < 0.01)。见表 1。

表 2 桃核承气汤及其拆方组分对模型大鼠血清中 t-PA, PAI, t-PA/ PAI-1 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | t-PA/ng·L <sup>-1</sup>     | PAI-1/ng·L <sup>-1</sup>         | t-PA / PAI-1                 |
|------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 正常对照 | -                     | 8 525 ± 655                 | 371. 21 ± 26. 63                 | 23. 07 ± 2. 52               |
| 模型对照 | -                     | 6 681 ± 727 <sup>2)</sup>   | 401. 68 ± 40. 36                 | 16. 74 ± 2. 14 <sup>2)</sup> |
| 全方   | 10                    | 6 668 ± 419                 | 313. 20 ± 31. 40 <sup>4)</sup>   | 21. 53 ± 3. 04 <sup>4)</sup> |
| 调胃   | 5. 7                  | 7 733 ± 363 <sup>4,6)</sup> | 352. 07 ± 56. 15 <sup>4,5)</sup> | 22. 75 ± 5. 82 <sup>4)</sup> |
| 调桃   | 8. 6                  | 7 662 ± 326 <sup>4,6)</sup> | 369. 06 ± 26. 88 <sup>6)</sup>   | 20. 86 ± 1. 84 <sup>3)</sup> |
| 调桂   | 7. 1                  | 7 929 ± 540 <sup>4,6)</sup> | 357. 15 ± 26. 40 <sup>3,5)</sup> | 22. 36 ± 2. 74 <sup>4)</sup> |
| 桃桂   | 4. 3                  | 7 017 ± 637                 | 381. 95 ± 35. 79 <sup>6)</sup>   | 18. 44 ± 1. 59               |

表 1 桃核承气汤及其拆方组分对模型大鼠血清 SOD,MDA 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | SOD /U·L <sup>-1</sup>         | MDA /nmol·mL <sup>-1</sup>  |
|------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 正常对照 | -                     | 157. 23 ± 12. 65               | 4. 78 ± 1. 57               |
| 模型对照 | -                     | 123. 47 ± 26. 80 <sup>2)</sup> | 8. 04 ± 1. 79 <sup>2)</sup> |
| 全方   | 10                    | 154. 81 ± 10. 19 <sup>4)</sup> | 5. 87 ± 1. 13 <sup>4)</sup> |
| 调胃   | 5. 7                  | 150. 30 ± 20. 92 <sup>4)</sup> | 5. 90 ± 0. 69 <sup>4)</sup> |
| 调桃   | 8. 6                  | 152. 02 ± 18. 01 <sup>4)</sup> | 6. 10 ± 0. 71 <sup>4)</sup> |
| 调桂   | 7. 1                  | 152. 29 ± 12. 04 <sup>4)</sup> | 6. 28 ± 1. 19 <sup>3)</sup> |
| 桃桂   | 4. 3                  | 129. 13 ± 17. 38 <sup>6)</sup> | 7. 90 ± 1. 63 <sup>6)</sup> |

注:与正常对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05,<sup>2)</sup> *P* < 0.01;与模型对照组比较<sup>3)</sup> *P* < 0.05,<sup>4)</sup> *P* < 0.01;与全方组比较<sup>5)</sup> *P* < 0.05,<sup>6)</sup> *P* < 0.01 (表 2 ~4 同)。

3.2 t-PA,PAI 的检测 与模型对照组比较调胃组,调桃组,调桂组能明显升高 t-PA 值(*P* < 0.01)。全方组与调胃组,调桃组,调桂组比较有差异(*P* < 0.01)。与模型对照组比较全方组及桃桂组不能升高 t-PA 值。全方组、调胃组能降低 PAI-1 值(*P* < 0.01),调桂组亦能降低 PAI-1 值(*P* < 0.05)。桃桂组不能降低 PAI-1 值。全方组降低 PAI-1 值能力最强,其余各给药组与全方组比较有差异。与模型对照组比较全方组、调胃组、调桂组能升高 t-PA/PAI-1 比值(*P* < 0.01)。调桃组亦能升高 t-PA/ PAI-1 比值(*P* < 0.05)。与模型对照组比较,桃桂组不能提升 t-PA / PAI-1。见表 2。

3.3 6-Keto-PGF1α,TXB<sub>2</sub> 检测 与模型对照组比较调胃组能降低 6-Keto-PGF1α 值(*P* < 0.05),调桂组降低 6-Keto-PGF1α 值更显著(*P* < 0.01)。全方组不能降低模型组大鼠的血浆 6-Keto-PGF1α 值,与调桂组比较有差异(*P* < 0.01)。与模型对照组比较

表3 桃核承气汤及其拆方组分对模型大鼠血浆中血管活性因子 6-Keto-PGF1a, TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF1a/ TXB<sub>2</sub> 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | 6-Keto-PGF1a<br>/ng·L <sup>-1</sup> | TXB <sub>2</sub><br>/ng·L <sup>-1</sup> | 6-Keto-PGF1a<br>/TXB <sub>2</sub> |
|------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| 正常对照 | -                     | 80. 83 ± 17. 73                     | 252. 60 ± 32. 40                        | 0. 32 ± 0. 08                     |
| 模型对照 | -                     | 118. 51 ± 28. 54 <sup>2)</sup>      | 148. 94 ± 33. 78 <sup>2)</sup>          | 0. 83 ± 0. 27 <sup>2)</sup>       |
| 全方   | 10                    | 107. 77 ± 17. 65                    | 232. 31 ± 40. 96 <sup>4)</sup>          | 0. 48 ± 0. 12 <sup>4)</sup>       |
| 调胃   | 5. 7                  | 97. 29 ± 14. 20 <sup>3)</sup>       | 223. 49 ± 39. 82 <sup>4)</sup>          | 0. 45 ± 0. 11 <sup>4)</sup>       |
| 调桃   | 8. 6                  | 100. 96 ± 13. 14                    | 212. 36 ± 44. 72 <sup>4)</sup>          | 0. 49 ± 0. 08 <sup>4)</sup>       |
| 调桂   | 7. 1                  | 77. 44 ± 13. 50 <sup>4, 6)</sup>    | 256. 05 ± 40. 33 <sup>4)</sup>          | 0. 31 ± 0. 07 <sup>4, 5)</sup>    |
| 桃桂   | 4. 3                  | 111. 32 ± 20. 54                    | 221. 30 ± 42. 68 <sup>4)</sup>          | 0. 52 ± 0. 13 <sup>4)</sup>       |

各给药组均能升高模型大鼠血清中的 TXB<sub>2</sub> ( $P < 0.01$ )。其中调桂组在数值上表现最好。但配伍桃仁后的全方组在数值上表现不如调桂组。与模型对照组比较各给药组均能明显降低 6-Keto-PGF1α/ TXB<sub>2</sub> 值( $P < 0.01$ )。其中调桂组表现的最好,与全方组比较有差异( $P < 0.05$ )。见表3。

**3.4 ET-1, NO 检测** ET-1 检测各组之间比较无差异。模型对照组的 NO 值高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ),各给药组均能降低 NO 值 ( $P < 0.01$ )。见表4。

表4 桃核承气汤及其拆方组分对模型大鼠血管活性因子 ET-1, NO 的影响

| 组别   | 剂量<br>/g·kg <sup>-1</sup> | ET-1<br>/ng·L <sup>-1</sup> | NO<br>/mmol·L <sup>-1</sup>    |
|------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 正常对照 | -                         | 48. 16 ± 10. 30             | 5. 38 ± 2. 96                  |
| 模型对照 | -                         | 53. 78 ± 17. 45             | 133. 36 ± 49. 77 <sup>2)</sup> |
| 全方   | 10                        | 60. 71 ± 18. 37             | 76. 17 ± 26. 48 <sup>4)</sup>  |
| 调胃   | 5. 7                      | 59. 44 ± 6. 43              | 94. 73 ± 29. 74 <sup>3)</sup>  |
| 调桃   | 8. 6                      | 45. 73 ± 21. 37             | 53. 83 ± 35. 03 <sup>4)</sup>  |
| 调桂   | 7. 1                      | 59. 82 ± 23. 47             | 98. 20 ± 34. 34 <sup>3)</sup>  |
| 桃桂   | 4. 3                      | 58. 99 ± 25. 58             | 94. 56 ± 49. 05 <sup>3)</sup>  |

4 讨论

桃核承气汤系调胃承气汤加桃仁、桂枝组成。全方有破血祛瘀之功,传统用于治瘀热蓄结于下焦之证。本课题前期研究复制蓄血证大鼠模型。发现在“热毒”LPS 作用下,模型大鼠有外观热象表现,并出现血液粘度增高,凝血时间缩短等现象。在血清中炎症分子分泌紊乱,NO 大量表达,MDA 含量升高,SOD 活性降低,模型大鼠血清或血浆中出现紊乱的过氧化状态为“热”的表现,纤溶系统被抑制,微血管处于舒张麻痹状态为“瘀”的表现。这种“因

热致瘀,热瘀互结”的表现与中医的蓄血证有一致性。为进一步研究桃核承气汤及其拆方对蓄血证模型的作用,把全方拆为调胃组、调胃加桃仁组、调胃加桂枝组、桃仁桂枝组。

各给药组对过氧化指标的影响 桃核承气汤全方组可以明显升高模型大鼠血清内 SOD 活性,降低 MDA 含量。提示桃核承气汤能够对抗内毒素通过激活巨噬细胞和中性粒细胞所产生氧自由基,提升机体清除氧自由基的能力。从而减轻其对血管内皮的破坏作用。与模型对照组比较,全方组与调胃组,调桃组,调胃桂组均能明显升高 SOD,降低 MDA。在此作用中,调胃组分起的作用最大,这与大黄酸具有清除氧自由基的作用;大黄、芒硝联合应用可保护肠道黏膜屏障、阻断内毒素血症的发生<sup>[5]</sup>;甘草水溶性总黄酮能间接减少自由基的产生,抑制自由基引起的损伤,降低 MDA 含量<sup>[6]</sup>。甘草的乙醇提取物对自由基有清除作用<sup>[7]</sup>。甘草的甲醇提取物具有抗氧化的能力能保护正常细胞免受氧化损害<sup>[8]</sup>等有直接关系。桃桂组分不能升高 SOD,降低 MDA。

各给药组对纤溶系统指标的影响 血管内皮细胞介导的纤溶主要包括 t-PA、PAI 的合成和释放。t-PA 主要通过活化纤溶酶原,消除纤维蛋白;PAI 通过特异地抑制 t-PA,进而抑制纤溶。二者相互制约,维持相对平衡,共同调解纤溶系统,保证体内血液正常流变性。二次注射 LPS 后,单核巨噬细胞系统被封闭,促凝血物质不能被清除,血液出现高凝状态<sup>[9]</sup>。在血清中模型大鼠血清内的 t-PA 值下调,PAI-1 值上升,提示模型大鼠处于纤溶系统的抑制状态。血液处于高凝状态。调胃组,调桃组,调桂组能明显升高 t-PA 值  $P < 0.01$ 。全方组及各给药组均能明显降低 PAI-1 值。以全方组表现最好。

t-PA / PAI-1 反映血清内纤溶系统的激活状

态,模型对照组 t-PA / PAI-1 值较正常对照组低提示纤溶系统处于抑制状态。全方组,调胃组,调桃组,调桂组能升高 t-PA / PAI-1 比值  $p < 0.05$ ,有利于解除血清中的高凝状态。桃桂组对以上 3 个指标的作用均较差。

血液中的高凝状态是一种热瘀互结的状态,是炎症反应与血液凝聚状态互为影响的状态。在此情况下,全方组的抗凝作用表现在下调 PAI-1 值,上调 t-PA / PAI-1 比值。调胃组及以调胃组为核心的调桂组,调桃组提升 t-PA 值作用强,桃桂组提升 t-PA 值作用有限。

各给药组对血管舒缩功能状态指标的影响 ET-1 是一种强烈的缩血管物质,  $TXB_2$  的前体血栓素  $A_2$  主要是由血小板微粒体合成并释放的一种具有促进血管收缩和血小板聚集的生物活性物质。6-Keto-PGF1 $\alpha$  的前体前列环素是由血管壁内皮细胞合成和释放的一种抗血小板聚集和舒张血管的生物活性物质<sup>[10]</sup>。NO 是扩张血管的物质。小剂量的 NO 有舒张血管作用,NO 大量表达会造成微血管处于舒张麻痹状态。LPS 首先刺激内皮细胞的 NO 合成,这就增强了乙酰胆碱的扩血管效应,抑制了肾上腺素的缩血管效应,继而由于内毒素对血管内皮细胞的毒性作用,可以造成血管运动生理功能的损害和无反应性<sup>[11]</sup>。实验结果提示模型大鼠微血管处于舒张麻痹,反应性失调状态。各给药组均能升高大鼠血浆中  $TXB_2$  值,降低 6-Keto-PGF1 $\alpha$  /  $TXB_2$  值(与模型对照组比较  $P < 0.01$ )。其中调桂组表现最好。各给药组均能降低 NO(与模型对照组比较  $P < 0.01$ )值。

总之,模型大鼠过氧化状态可以归纳为“热”的状态,血液高凝状态,纤溶系统受抑制以及血管的舒张麻痹状态可以归纳为“瘀”的状态。模型大鼠处于一种“瘀热互结”的状态。桃核承气汤对以上指标均有积极的干预作用。使失衡的相应指标向正常值恢复;各拆方组亦对以上指标有一定的干预作用,使失衡的相应指标向正常值恢复。通过综合分析发现各拆方组中,调胃组处于核心地位,对瘀热指标干预作用均比较好。调桃组和调桂组为调胃组加上桃仁或桂枝,两组对瘀热指标干预作用也很好。调桂组对反映“瘀”的指标的调解作用在数值上往往表

现最好,在干预 6-Keto-PGF1 $\alpha$ , 6-Keto-PGF1 $\alpha$  /  $TXB_2$ , t-PA, PAI-1 等指标上甚至好于全方组 ( $P < 0.01$ )。其原因或许与桂枝“温通”的作用有关(比如调桃组就是全方减去了桂枝,其在以上指标中作用就不突出)有待于进一步研究。桃桂组在干预“瘀热指标”中表现均最差。笔者认为,蓄血证模型大鼠是瘀热互结的状态,桃桂组组成药物为桃仁、桂枝,逐瘀而不泻热,故桃桂组在以上指标的表现最差。而桃桂组在全方中质量比最低仅占全方的 3/7,也是其表现差的原因之一。桃核承气汤所针对的病机是“瘀热”互结,因此全方药物配伍方能起效最为全面。

[参考文献]

[ 1 ] 魏洪玉,王泽颖. 桃核承气汤研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(7):281.

[ 2 ] 王付. 桃核承气汤的理论探索与实践[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(3): 211.

[ 3 ] 何赛萍. 论蓄血证的形成机理及临证特点[J]. 中医药学刊,2003,21(9):1557.

[ 4 ] 何赛萍,徐晓东,楼正青,等. 论蓄血证及动物模型的制作[J]. 浙江中医学院学报,2002, 26(6): 13.

[ 5 ] 周哲人. 大黄、芒硝在重症急性胰腺炎治疗中的联合应用[J]. 第四军医大学学报, 2009(3):8.

[ 6 ] 潘燕. 甘草水溶性总黄酮抗心肌缺血作用的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2004,31(2): 173.

[7] Amarowicz R, Pegg R B, Rahimi-Moghaddam P, et al. Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected-plant species from the Canadian prairies[J]. Food Chemistry, 2004, 84: 551.

[ 8 ] Lee S E, Hwang H J, Ha J S, et al. Screening of medicinal plant extracts for antioxidant activity[J]. Life Sciences, 2003, 73: 167.

[ 9 ] 张顺财. 内毒素基础与临床[M]. 北京:科学出版社, 2003:20.

[10] 刘茜,宋睿璞,陈桂敏. 柏叶汤中凉血止血药对脾胃虚寒出血大鼠血清  $TXB_2$ , 6-Keto-PGF1 $\alpha$  的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(5):172.

[11] 张顺财. 内毒素基础与临床[M]. 北京:科学出版社, 2003:147.

[责任编辑 聂淑琴]