

生、熟大黄对高分子右旋糖酐所致 血瘀大鼠血液流变性的比较

杨涛,胡昌江*,李文兵,张彤,李倩,高源
(成都中医药大学药学院,成都 611137)

[摘要] **目的:**比较生、熟大黄对高分子右旋糖酐所致血瘀模型大鼠血液流变性的影响,以阐明大黄生泻下、熟活血的炮制机制。并考察熟大黄炮制过程中加酒与否对其活血化瘀功效的影响。**方法:**采用 ip 高分子右旋糖酐制备大鼠血瘀模型,同时给予不同剂量生大黄、熟大黄及不加酒制熟大黄 2.5,5.0 g·kg⁻¹,ig,连续 7 d,观察对实验动物的血液流变性的影响。**结果:**熟大黄高、低剂量组各指标检测值与等剂量生大黄组比较均有所减少,其中熟大黄低剂量组全血黏度与生大黄低剂量组比较具有极显著性差异($P < 0.01$);而无酒熟大黄高、低剂量组各指标检测值则普遍较等剂量熟大黄组高,其中全血黏度和红细胞压积均与熟大黄组有明显差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论:**熟大黄活血化瘀作用明显较生大黄好;加酒熟大黄活血化瘀作用明显优于无酒熟大黄。

[关键词] 大黄;熟大黄;血液流变学;高分子右旋糖酐;黄酒

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0248-03

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120827.1043.002.html>

[网络出版时间] 2012-08-27 10:43

Comparative Study on the Influence of Stewed Rhubarb and Rhubarb on Hemorheological Parameters in Rats with Blood Stasis Induced by High Molecular Dextran

YANG Tao, HU Chang-jiang*, LI Wen-bing, ZHANG Tong, LI Qian, GAO Yuan
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To clarify the mechanism of purgative and promoting blood circulation on stewed rhubarb and rhubarb, by comparing the influence of them on hemorheological parameters in rats with blood stasis induced by high molecular dextran; and the influence of yellow wine in processing rhubarb on promoting blood circulation to remove blood stasis. **Method:** Rats with blood stasis were made by injected high molecular dextran into the abdominal cavity, in the same time, stewed rhubarb without yellow wine, stewed rhubarb and rhubarb in different doses (2.5, 5.0 g·kg⁻¹, ig, for 7 days) were given. Then the hemorheological parameters of the rats were observed and compared. **Result:** The parameters of stewed rhubarb were lower than those for rhubarb at the same dose, and there was extremely significant difference in whole blood viscosity between stewed rhubarb at low dose and rhubarb at low dose ($P < 0.01$). The parameters of stewed rhubarb without yellow wine were higher than those of stewed rhubarb, and there was significant difference in whole blood viscosity and hematocrit between stewed rhubarb and rhubarb ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** The efficiency on promoting blood circulation to remove blood stasis of stewed rhubarb is definitely better than rhubarb, and stewed rhubarb is definitely better

[收稿日期] 20120306(219)

[基金项目] 中医药行业科研专项(20110700710)

[第一作者] 杨涛,硕士,从事中药炮制原理研究,E-mail:yangtao.21@163.com

[通讯作者] *胡昌江,教授,博士生导师,从事中药炮制原理的研究,E-mail:hhecj@hotmail.com

than stewed rhubarb without yellow wine.

[Key words] rhubarb; stewed rhubarb; hemorheology; high molecular dextran; yellow wine

大黄始载于《神农本草经》,2010版《中国药典》收载蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎入药,味苦,性寒^[1],单用或组方均可。其炮制品众多,功效亦各有偏重。生大黄泻下作用峻烈,具有攻积导滞、泻火解毒的功能;而熟大黄经酒蒸后,泻下作用缓和,并能增强活血祛瘀之功^[2]。通过大黄生、熟炮制品对“血瘀”模型动物血液流变性影响的研究,为临床遣方使用生、熟大黄发挥不同功效提供科学依据。目前,已有生/熟大黄等大黄不同炮制品对急性寒凝模型大鼠血液流变性影响的相关报道^[3-6],但经笔者考察验证,效果并不理想,因此查阅相关文献资料^[7-8],采用高分子右旋糖酐模型进行考察,此造模方法简单易行,成功率高而被普遍采用。另外,酒蒸熟大黄中,酒作为炮制过程中的重要辅料,因其本身独特的品质及助溶活性等,其取舍对于熟大黄活血化瘀之功是否有影响,在此一并作一探索。

1 材料

1.1 药材 大黄药材购自四川成都新荷花大黄种植基地,经本校炮制教研室卢先明教授鉴定为蓼科植物药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根茎。各炮制品炮制方法^[2]为生大黄:刮去外皮,切厚片或块,低温烘干;熟大黄:取生大黄片或块适量,用黄酒拌匀,闷1.5 h至酒被吸尽,置笼屉内,隔水蒸24 h,取出,干燥。每100 kg大黄片或块,用黄酒30 kg;无酒熟大黄:取生大黄片或块适量,用清水拌匀,蒸制方法与时间同熟大黄。

1.2 试药 黄酒(四川省仪陇银明黄酒有限责任公司),高分子右旋糖酐(Dextran 500,瑞士Amwesham Biosciences公司),医用生理盐水,乙醇(分析纯)等。阳性对照药藻酸双酯钠(薄膜衣片,天津金世制药有限公司)。

1.3 仪器 血液流变仪(北京普利生公司, LBYN6K型),真空采血管(添加肝素钠,成都瑞琦科技实业有限责任公司)。

2 方法与结果

2.1 药液的制备 分别取生、熟大黄和无酒熟大黄饮片适量,粉碎成粗颗粒,相继用10倍量75%乙醇和水各提取2次,提取时间为60 min和40 min,过滤,低温减压回收乙醇,合并滤液,浓缩至相当于含

原生药量 $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,冷藏备用。另取藻酸双酯钠片适量,刮去外层包衣,粉碎,称重,用纯水溶解配制成 $0.01 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,冷藏备用。

2.2 动物及分组 SD大鼠100只,雌雄各半,体重 $(240 \pm 20) \text{ g}$,由四川简阳达硕实验动物中心提供,(许可证号SCXK(川)2008-24)。大鼠随机分为10组:空白对照组、模型对照组、生大黄低、高剂量组、熟大黄低、高剂量组、无酒熟大黄低剂量组、无酒熟大黄高剂量组、藻酸双酯钠低、高剂量组,每组10只。

2.3 药效学试验^[9] 除空白对照组外,其余各组均按 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 15%高分子右旋糖酐生理盐水溶液连续7 d造模,造模同时生大黄、熟大黄、无酒熟大黄 $(2.5, 5.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1})$ 及藻酸双酯钠 $(0.05, 0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1})$ 各组每日按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig,空白对照组及模型对照组以相应体积的生理盐水 ig, 1次/d,连续7 d,各组末次药后均禁食不禁水,次晨股动脉取血约3 mL,用加有肝素钠的采血管收集,检测血液流变学指标。

2.4 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析中的Dunnett检验法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2.5 结果 各组大黄对血瘀模型大鼠血液流变性的影响,见表1。

模型对照组各血液流变学指标与空白组比较均有明显改变($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),说明模型复制成功。生、熟大黄各组指标较模型组比较有所下降,绝大多数均明显改变($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),说明生、熟大黄均有一定的活血化瘀作用,其中熟大黄高剂量组效果最为显著,如切变率 1 s^{-1} 和 5 s^{-1} 时与空白对照组比较已无统计学差异;纤维蛋白原显示差异不明显,给药各组中仅熟大黄高剂量组与模型组有明显差异($P < 0.01$)。与生大黄各组比较,等剂量熟大黄组检测值均有所下降,其中,熟大黄低剂量组各切变率下全血黏度与生大黄低剂量组均具有极显著性差异($P < 0.01$)。另外,熟大黄高、低剂量组各指标较接近阳性对照藻酸双酯钠组,说明其对血瘀模型大鼠血液流变性的改变作用已接近藻酸双酯钠。由此说明熟大黄在改善高分子右旋糖酐所致血瘀大鼠血液流变性方面的作用更为显著,且明显强于生大黄。而无酒熟大黄高、低剂量组各血液流

表 1 生大黄、熟大黄及无酒熟大黄对血瘀模型大鼠血液流变性的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | 全血黏度/mPa·s | | | | 血浆黏度 /mPa·s | 红细胞压积 /L·L ⁻¹ | 纤维蛋白原 /g·L ⁻¹ |
|-------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | 1 s ⁻¹ | 5 s ⁻¹ | 30 s ⁻¹ | 200 s ⁻¹ | | | |
| 空白 | - | 45.31 ± 0.66 ²⁾ | 16.80 ± 0.33 ²⁾ | 7.42 ± 0.12 ²⁾ | 4.98 ± 0.09 ²⁾ | 1.72 ± 0.01 ²⁾ | 0.53 ± 0.11 ²⁾ | 4.40 ± 0.08 ¹⁾ |
| 模型 | - | 49.32 ± 0.43 | 18.10 ± 0.31 | 8.39 ± 0.37 | 5.52 ± 0.09 | 1.76 ± 0.02 | 0.56 ± 0.01 | 4.56 ± 0.05 |
| 生大黄 | 2.5 | 48.24 ± 0.76 ²⁾ | 17.67 ± 0.30 ²⁾ | 8.27 ± 0.22 | 5.44 ± 0.15 | 1.73 ± 0.01 ²⁾ | 0.54 ± 0.01 ²⁾ | 4.51 ± 0.17 |
| | 5.0 | 46.57 ± 0.62 ²⁾ | 16.76 ± 0.24 ²⁾ | 7.82 ± 0.19 ²⁾ | 5.04 ± 0.12 ²⁾ | 1.73 ± 0.01 ²⁾ | 0.54 ± 0.11 ²⁾ | 4.39 ± 0.07 |
| 熟大黄 | 2.5 | 46.38 ± 0.31 ^{2,4)} | 16.77 ± 0.08 ^{2,4)} | 7.84 ± 0.03 ^{2,4)} | 5.06 ± 0.04 ^{2,4)} | 1.74 ± 0.01 | 0.53 ± 0.11 ²⁾ | 4.44 ± 0.08 |
| | 5.0 | 46.06 ± 0.87 ²⁾ | 16.78 ± 0.31 ²⁾ | 7.81 ± 0.16 ²⁾ | 5.04 ± 0.09 ²⁾ | 1.72 ± 0.02 ²⁾ | 0.53 ± 0.01 ²⁾ | 4.32 ± 0.06 ²⁾ |
| 无酒熟大黄 | 2.5 | 47.83 ± 0.85 ^{2,6)} | 17.29 ± 0.26 ^{2,6)} | 8.04 ± 0.10 ^{2,5)} | 5.24 ± 0.07 ^{2,6)} | 1.76 ± 0.03 | 0.55 ± 0.01 ⁵⁾ | 4.53 ± 0.10 |
| | 5.0 | 47.42 ± 0.82 ^{2,6)} | 17.20 ± 0.20 ^{2,5)} | 8.03 ± 0.09 ^{2,5)} | 5.20 ± 0.07 ^{2,5)} | 1.74 ± 0.02 ⁵⁾ | 0.55 ± 0.01 ⁶⁾ | 4.48 ± 0.12 ⁵⁾ |
| 藻酸双酯钠 | 0.05 | 45.32 ± 0.19 ^{2,4)} | 16.22 ± 0.15 ^{2,4)} | 7.61 ± 0.10 ^{2,4)} | 5.05 ± 0.05 ^{2,4)} | 1.71 ± 0.01 ^{2,3)} | 0.53 ± 0.01 ^{2,3)} | 4.37 ± 0.05 ^{2,3)} |
| | 0.10 | 45.06 ± 0.23 ^{2,3)} | 15.98 ± 0.09 ^{2,4)} | 7.79 ± 0.42 ²⁾ | 4.97 ± 0.12 ^{2,3)} | 1.72 ± 0.02 ²⁾ | 0.52 ± 0.01 ^{2,4)} | 4.26 ± 0.03 ^{2,3)} |

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与等剂量生大黄组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与等剂量熟大黄组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ 。

变学指标与模型组比较,仅切变率下全血黏度有明显下降($P < 0.01$),而血浆黏度、红细胞压积及纤维蛋白原水平却减少甚微,没有统计学差异。与等剂量熟大黄比较,无酒熟大黄各组检测指标普遍较高,除低剂量组血浆黏度和纤维蛋白原外,余均与熟大黄组有明显差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);比较不难发现,无酒熟大黄组各指标检测值甚至与等剂量生大黄组差异不大。由此可以说明熟大黄在炮制过程中不加酒对改善由高分子右旋糖酐所致血瘀大鼠血液流变性方面的作用远不如加酒熟大黄。

3 讨论

从生、熟大黄对血瘀大鼠血液流变性的影响比较结果可以看出,低剂量(2.5 g·kg⁻¹)差异明显,特别是在全血黏度方面,熟大黄明显优于生大黄,而高剂量(5.0 g·kg⁻¹)相差不大。但是,熟大黄在起到活血化瘀功效的同时,对于大黄导致泻下的副作用大大减轻;实验发现,在给药周期内,生大黄组大鼠腹泻严重,泻下次数明显多于熟大黄组及无酒熟大黄组,且生大黄组大鼠被毛蓬松耸立无光泽,蜷缩少动,后期体质较瘦弱。综合来看,熟大黄在发挥活血化瘀功效方面较生大黄具有显著的优势。

中医用药讲究炮制入药,而药物炮制过程中辅料的加入往往起着不可或缺的作用。本实验发现,在高、低剂量下两炮制品均存在明显差异,无酒熟大黄活血化瘀的作用远不及熟大黄,甚至在高剂量下比同等剂量下的生大黄效果还差。因此,熟大黄在炮制过程中加入黄酒对增加其活血化瘀功效是有重要意

义的,但具体是因为黄酒本身具有的活血功效与生大黄所产生的相加作用,还是由于黄酒的加入使得大黄在炮制过程中有利于某些活血化瘀的有效成分或有效部位的溶出,仍有待于做进一步的深入研究。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010;22.
- [2] 龚千锋.中药炮制学[M].北京:中国中医药出版社,2003;170.
- [3] 朱诗塔,李新中,文晓丽,等.大黄不同炮制品活血化瘀作用的比较研究[J].药学实践杂志,2010,28(5):354.
- [4] 王鸣慧,牛雯颖,韩翠翠,等.虎杖不同提取物对急性血瘀大鼠血液流变学的影响[J].中医药信息,2010,27(5):27.
- [5] 陈丹曼,梁海清,邓慧敏,等.蛇胆追风丸对肝气郁结、寒凝型血瘀证大鼠模型血液流变学的影响[J].今日药学,2010,20(8):18.
- [6] 钱晓丹,虞和永.生化汤对血液流变学、血栓形成及微循环作用的实验研究[J].中国中药杂志,2011,36(4):514.
- [7] 王伟平,李俊杰,张利民.夏至草提取物对血瘀大鼠器官血流量和血液流变学指标的影响[J].四川中医,2006,24(9):17.
- [8] 张建民,解志飞,关晶.化瘀消斑颗粒对家兔血瘀模型的作用[J].中国医院药学杂志,2009,29(7):596.
- [9] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:555.

[责任编辑 何伟]