

活血促愈胶囊对外伤血瘀证大鼠模型的影响

徐琳本*, 陈丽萍, 肖梅英

(湖南省中医药研究院中药研究所, 长沙 410013)

[摘要] 目的:探讨活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠模型的影响。方法:用自由落体组织损伤法建立外伤血瘀证大鼠模型,造模后,将动物随机分为模型对照组、三七伤药胶囊对照组、活血促愈胶囊低、中、高剂量组(2.75, 8.25, 16.50 g·kg⁻¹),每组动物 10 只,每天测小腿周长及损伤部位的机械刺激痛阈值;各治疗组分别 ig 相应的药物,共 5 d。然后肉眼观察局部组织损伤程度,进行病理组织学检查,并观察活血促愈胶囊对血液流变学的影响,另设正常对照组。结果:活血促愈胶囊能明显抑制外伤血瘀大鼠受伤部位的软组织肿胀($P < 0.01$),减轻机械刺激引起的受伤部位的软组织疼痛($P < 0.01$),并能降低外伤血瘀大鼠全血黏度($P < 0.01$),提高红细胞聚集指数($P < 0.05$),病理检查结果亦表明对外伤血瘀大鼠受伤部位的软组织损伤有明显的修复作用($P < 0.01$)。结论:活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证具有一定的治疗作用。

[关键词] 活血促愈胶囊; 血瘀证; 软组织损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0270-04

Effects of Huoxue Cuyu Capsule on Rats with Acute Blood Stasis

XU Lin-ben*, CHEN Li-ping, XIAO Mei-ying

(Hunan Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410013, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Huoxue Cuyu capsule on acute soft tissue injury in rats with acute blood stasis. **Method:** The rat model with acute blood stasis was established by freely falling mass damsages

[收稿日期] 20120725(009)

[通讯作者] * 徐琳本,高级实验师,从事中药药理、毒理研究, Tel:0731-88807174, E-mail: xlb651227@163.com

- [2] Ryu S M, Kim H J, Cho K R, et al. Myocardial protective effect of tezosentan, an endothelin receptor antagonist, for ischemia-reperfusion injury in experimental heart failure models. [J]. Korean Med Sci, 2009, 24: 782.
- [3] 王卓瓔, 张雯, 李晓珍, 等. 两种测定大鼠心肌缺血再灌注损伤后梗死面积方法的比较[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2011, 31(8): 1101.
- [4] Zhu X H, Yuan H J, Wu Y N, et al. Non-invasive limb ischemic pre-conditioning reduces oxidative stress and attenuates myocardium ischemia-reperfusion injury in diabetic rats[J]. Free Radic Res, 2011, 45(2): 201.
- [5] 黄东越, 常业恬, 刘流, 等. 硫氮卓酮对瓣膜置换术病人心肌的保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2007, 23(3): 187.
- [6] Horváth B, Magid L, Mukhopadhyay P, et al. A new cannabinoid CB2 receptor agonist HU-910 attenuates oxidative stress, inflammation and cell death associated with hepatic ischaemia/reperfusion injury [J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(8): 2462.
- [7] 张书霞, 郝润英, 李雪政, 等. 肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶和钠尿肽联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 16: 2464.
- [8] 龚明玉, 张力, 杜超, 等. 灯盏花素对缺血再灌注大鼠心肌超微结构及细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 147.
- [9] Dremina E S, Sharov V S, Schöneich C. Heat-shock proteins attenuate SERCA inactivation by the anti-apoptotic protein Bcl-2; possible implications for the ER Ca²⁺-mediated apoptosis. [J]. Biochem J, 2012, 444(1): 127.
- [10] 吕纪华, 贺敏, 黄建春, 等. 玉卮伞黄酮对心肌缺血再灌注损伤心肌组织 ATP 酶和凋亡蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 162.

[责任编辑 聂淑琴]

models. After modeling, rats were at random divided into model control group, Sanqi capsule control groups, low dose group, middle dose groups and high dose group ($2.75, 8.25, 16.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) of Huoxue Cuyu capsule, 10 rats each group. calf circumference and the threshold value of mechanical stimulus in injuries was tested every day. Rats were treated with oral medication daily for 5 days, the visual observation of local tissue damage, histological examination, determination of blood viscosity was made. A normal control group was set up in addition.

Result: Huoxue Cuyu capsule had an apparent effect on acuting soft tissue injury in rats with acuting blood stasis, easing the suffer in soft tissue injury from the mechanical stimulus, reducing the blood viscosity, and increasing the erythrocyte aggregation index, also it had an obvious utility in repairing the soft tissue injury. **Conclusion:** Huoxue Cuyu capsule is benefit for acuting soft tissue injury from blood stasis.

[**Key words**] Huoxue Cuyu capsule; blood stasis syndrom; soft tissue injury

软组织损伤是骨伤科最常见的疾患,在劳动、运动及日常生活中经常发生。所谓软组织损伤就是人体的皮肤、皮下组织、肌肉、肌腱、筋膜、韧带、关节囊和神经、血管等受到暴力撞击,强力扭转,牵拉压迫等所引起的损伤,但无骨折、脱位。中医认为软组织损伤的本质是血瘀,损伤之后脉络破损,血离经而成瘀,瘀而化热,故治则以活血化瘀、清热凉血为主^[1]。活血促愈胶囊就是根据中医药理论,个人临床用药经验及现代中药研究成果研制而成,其主要成分为丹参、槐米、三七、积雪草。功能为活血化瘀、凉血消肿、通络止痛,用于急性软组织损伤,本文研究活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠模型的影响,以探讨其应用价值。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠,SPF级,体重220~240g,雌雄各半,由长沙市东创实验动物科技服务部提供,许可证号SCXK(湘)2009-0012,合格证号HNACSDC20101695;鼠用全价颗粒饲料由长沙市开福区东创实验动物科技服务部提供。

1.2 仪器 SOUTH990全自动血液黏度动态分析仪(重庆南方数控设备有限责任公司生产),YLS-3E型电子压痛仪(山东医学科学院设备站生产)。

1.3 药物与试剂 活血促愈胶囊,由丹参、槐米、三七、积雪草等中药经传统制药工艺制成。1g浸膏粉相当于4.67g生药,由本所制剂实验室提供,批号20101024。三七伤药胶囊(批号201106,由广西玉林制药有限责任公司生产),硫化钠(上海统亚化工科技发展有限公司产品,批号为071220),无水乙醇(湖南省汇虹试剂有限公司产品,批号060322),全血质控液(批号20110601),血浆质控液(批号20110601),均由重庆南方数控设备有限责任公司生产。

2 方法^[2-5]

2.1 动物分组、造模及给药 SD大鼠,体重220~

240g,雌雄各半,于试验前24h用8%硫化钠脱去左后大腿部毛,然后随机取10只大鼠作为对照组。其余各组大鼠分别侧位固定在软组织打击器上,选择左后小腿中部外侧软组织做好标记,将200g打击锤拉至20cm高度,对准标记处松开打击锤让其自由落下打击软组织连续打击5次,造成局部急性软组织损伤。然后随机分成5组,每组10只。分别为模型组、三七伤药胶囊组 $1.22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、活血促愈胶囊低、中、高剂量组($2.75, 8.25, 16.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。造模后,除正常对照组与模型组ig蒸馏水外,三七伤药胶囊组 $1.22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及活血促愈胶囊(低、中、高) $2.75, 8.25, 16.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组分别ig相应剂量的药物,体积为 $10.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天1次,连续5d。

2.2 标本处理 实验第5天给药1h后,用加压法测定损伤部位的机械刺激痛阈值(用施压数据“克”表示)观察损伤处的变化,用20%乌拉坦($5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉大鼠,腹部正中切口,腹主动脉取血5mL,迅速注入肝素抗凝管内,待用。然后切开损伤部位,取打击中心部位皮肤和肌肉组织用10%甲醛固定,石蜡包埋切片,HE染色,进行光镜观察。

2.3 检测指标 造模前和给药后每天测1次小腿周长(即肿胀度);每天给药后1h用加压法测定损伤部位的机械刺激痛阈值(用施压数据“克”表示);取肝素抗凝血,按SOUTH990全自动血液黏度动态分析仪说明书操作,检测血液流变学各项指标。

2.4 统计处理 所有测定数值采用SPSS 17.0软件进行统计处理。计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用方差分析,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠模型局部肿胀的影响 与模型组比较,活血促愈胶囊低、中、高剂量组给药后3d均对外伤引起大鼠腿部

肿胀有明显抑制作用,三七伤药胶囊在给药后第 1 天有明显的抑制作用,见表 1。

3.2 对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠受

伤部位压痛的影响 与模型组比较,活血促愈胶囊低、中、高剂量组和三七伤药胶囊组给药后 3 d 均能明显减轻机械刺激引起的疼痛,见表 2。

表 1 活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠局部肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mm

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	造模前肿胀	造模后不同时间的肿胀				
			1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
正常	-	4.24 ± 0.20	4.23 ± 0.20 ²⁾	4.23 ± 0.19 ²⁾	4.24 ± 0.20 ²⁾	4.23 ± 0.20	4.21 ± 0.21
模型	-	4.27 ± 0.17	5.42 ± 0.43	5.54 ± 0.29	4.89 ± 0.18	4.29 ± 0.17	4.36 ± 0.22
三七伤药胶囊	1.22	4.28 ± 0.16	5.88 ± 0.32 ²⁾	5.37 ± 0.32	4.71 ± 0.33	4.36 ± 0.24	4.33 ± 0.18
活血促愈胶囊	2.75	4.27 ± 0.14	5.69 ± 0.22 ¹⁾	5.18 ± 0.24 ²⁾	4.66 ± 0.22 ¹⁾	4.29 ± 0.15	4.26 ± 0.14
	8.25	4.26 ± 0.15	5.90 ± 0.19 ²⁾	5.29 ± 0.21 ¹⁾	4.66 ± 0.23 ¹⁾	4.28 ± 0.15	4.26 ± 0.15
	16.50	4.26 ± 0.16	5.85 ± 0.19 ²⁾	5.22 ± 0.13 ²⁾	4.47 ± 0.23 ²⁾	4.33 ± 0.22	4.26 ± 0.16

注:与模型组比较¹⁾P < 0.05,²⁾P < 0.01(表 2 ~ 5 同)。

表 2 活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠模型压痛的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

g

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	造模前压痛	造模后不同时间压痛				
			1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
正常	-	750.8 ± 73.3	746.4 ± 70.8	737.8 ± 75.5	747.7 ± 72.8	744.1 ± 68.3	761.1 ± 66.3
模型	-	727.9 ± 97.1	492.9 ± 88.8	511.1 ± 85.4	562.3 ± 77.1	664.1 ± 60.2	730.8 ± 82.6
三七伤药胶囊	1.22	703.6 ± 83.1	575.9 ± 55.2 ²⁾	612.5 ± 74.3 ²⁾	661.2 ± 76.7 ²⁾	693.0 ± 81.9	703.4 ± 87.5
活血促愈胶囊	2.75	734.3 ± 80.9	602.6 ± 59.9 ²⁾	660.1 ± 73.1 ²⁾	698.2 ± 64.6 ²⁾	739.3 ± 101.3 ¹⁾	751.2 ± 85.8
	8.25	731.3 ± 64.9	644.9 ± 72.5 ²⁾	691.3 ± 71.9 ²⁾	712.4 ± 68.9 ²⁾	758.4 ± 75.1 ²⁾	759.6 ± 85.4
	16.50	733.1 ± 61.1	627.5 ± 67.7 ²⁾	660.8 ± 65.3 ²⁾	671.1 ± 42.0 ²⁾	729.7 ± 75.7	725.9 ± 46.6

3.3 对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠软组织病理的影响 与模型组比较,病理观察结果可见,活血促愈胶囊中、高剂量组和三七伤药胶囊组分别对大鼠急性软组织损伤引起的外伤血瘀证软组织均有明显的治疗作用,但活血促愈胶囊低剂量组治疗作用不明显,见表 3。

表 3 活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠软组织病理的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	病理积分/分
正常	-	0.00 ± 0.00
模型	-	2.10 ± 0.74
三七伤药胶囊	1.22	0.90 ± 0.74 ²⁾
活血促愈胶囊	2.75	1.70 ± 0.48
	8.25	1.20 ± 0.92 ²⁾
	16.50	0.90 ± 0.99 ²⁾

3.4 活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠血液流变学指标的影响 与模型组比较,对大鼠急性软组织损伤引起的外伤血瘀证模型活血促愈胶囊中、高剂量组均能降低血液流变学指

标的血浆黏度及全血高切、中切、低切黏度。提高红细胞聚集指数,而活血促愈胶囊低剂量组均没有显示明显的作用。活血促愈胶囊 3 个剂量组对全血还原黏度、红细胞变形指数和红细胞压积均没有明显的影响,见表 4。

4 讨论

软组织损伤是指皮肤、皮下组织、筋膜、肌肉、肌腱韧带、骨膜、关节囊等软组织合并周围神经血管的损伤,为骨科常见病、多发病。其作用机理包括各种细胞因子、炎症因子、炎症介质等的变化及血液流变学变化等。病理机制是无菌性炎症的改变,病理变化以局部急性炎症与修复为主要特征。在无菌性炎症改变中,细胞因子,炎症因子,炎症介质等发挥重要的作用^[6]。中医认为,外来暴力猛烈撞击、重物挫压、不慎跌倒、强力扭转均可引起急性伤筋。受伤后,筋肉或损或断,经脉络脉随之受伤,气血互阻,血肿形成,引起疼痛、肿胀和功能障碍^[7]。现代医学研究表明,软组织损伤的病理变化,主要是损伤引起毛细血管破裂出血和细胞内液渗透到组织间隙引起肿胀,由于肌肉痉挛,炎性反应刺激神经末梢,从而

表4 活血促愈胶囊对急性软组织损伤引起的外伤血瘀证大鼠血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血浆黏度 /mPa·s	全血黏度/mPa·s			红细胞		
			200 s ⁻¹	60 s ⁻¹	1 s ⁻¹	聚集指数	变形指数	压积
正常	-	1.49 ± 0.40	10.14 ± 2.21	11.92 ± 2.62	23.28 ± 4.58	2.32 ± 0.29	0.92 ± 0.10	0.53 ± 0.05
模型	-	2.69 ± 1.48	12.64 ± 0.85	14.05 ± 1.57	26.40 ± 2.26	2.09 ± 0.13	0.93 ± 0.27	0.99 ± 1.43
三七伤药胶囊	1.22	2.28 ± 0.97	8.39 ± 1.22 ²⁾	9.56 ± 1.56 ²⁾	21.31 ± 3.57 ²⁾	2.54 ± 0.17	0.81 ± 0.22	0.52 ± 0.04
活血促愈胶囊	2.75	1.89 ± 1.13 ¹⁾	11.06 ± 1.79 ¹⁾	13.60 ± 1.34	25.15 ± 2.60	2.32 ± 0.35	1.02 ± 0.22	0.52 ± 0.06
	8.25	1.57 ± 0.26 ²⁾	8.36 ± 1.09 ²⁾	9.86 ± 1.10 ²⁾	21.18 ± 3.80 ²⁾	2.56 ± 0.58 ²⁾	0.92 ± 0.10	0.53 ± 0.04
	16.50	1.71 ± 0.31 ¹⁾	7.63 ± 1.32 ²⁾	8.49 ± 1.58 ²⁾	18.54 ± 4.21 ²⁾	2.41 ± 0.27 ¹⁾	0.79 ± 0.17	0.52 ± 0.06

引起疼痛和功能受限^[8]。四肢骨折的早期同样存在软组织损伤,瘀血阻滞是其主要的病理机制,故二者均表现为局部肿胀、疼痛、活动受限。治当以活血散瘀,消肿止痛,促进损伤组织愈合为法则^[9],活血促愈胶囊中三七味甘、微苦,性温,归肝、胃经,功专散瘀止血,消肿定痛,为方中君药;积雪草味苦、辛,性寒,归肝、脾、肾经,有清热利湿、活血止血、解毒消肿之功,既能助君药活血止血、消肿止痛,又能生肌,促进损伤组织愈合,故为方中臣药;丹参味苦,性微寒,归心、肝经,有祛瘀止痛,活血通经,清心除烦之效,伍积雪草助君药活血散瘀,消肿定痛,为方中的佐药;槐米味苦,性微寒,归肝、大肠经,功能凉血止血,清肝泻火,助丹参凉血消肿,为方中佐使。四药合用,共奏活血散瘀,消肿止痛,促进损伤组织愈合之功,用于急性软组织损伤、骨折早期瘀血阻滞所致的肿胀,疼痛,肢体功能障碍。

试验结果表明:活血促愈胶囊能明显抑制打击锤引起的外伤血瘀大鼠受伤部位的软组织肿胀,减轻机械刺激引起的受伤部位的软组织疼痛,并能降低外伤血瘀大鼠全血黏度,提高红细胞聚集指数,对外伤血瘀大鼠受伤部位的软组织损伤亦有明显的修复作用,以上作用都以中、高剂量组最为显著,提示活血促愈胶囊具有减轻外伤血瘀的作用。

综上所述,活血促愈胶囊有治疗急性软组织损伤、骨折早期瘀血阻滞所致的肿胀,疼痛,肢体功能

障碍等作用,为指导临床用药和开发应用提供了一定实验基础。

[参考文献]

- [1] 丁伟国,章建华. 中医药治疗急性软组织损伤实验研究进展[J]. 甘肃中医学院学报,2008,25(1):51.
- [2] 程嘉艺,梁瑞华,杨金玲. 劳损恢复片抗急性软组织损伤药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(6):61.
- [3] 刘新军,苏式兵,王秀峰,等. 碧血胶囊对急性血瘀证模型大鼠血液流变学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):174.
- [4] 余东安,杨士友,黄世福,等. 复方冰红软胶囊活血化瘀及治疗急性软组织损伤研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(11):644.
- [5] 钟广玲,陈渭良,陈燕平,等. 去伤片对创伤瘀血模型大鼠血液流变学的影响及毒理研究[J]. 广州中医药大学学报,2001,18(2):167.
- [6] 张贵富,王志义. 中医药治疗软组织损伤的作用机理研究进展[J]. 中国中医药科技,2011,18(2):174.
- [7] 张晨,王皓,高骏,等. 冰黄消肿镇痛剂对急性软组织损伤动物模型血液流变学改变的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2008,16(6):44.
- [8] 杨璐璐,宁亚功,钱子刚,等. 中医药治疗军事训练软组织损伤的现状[J]. 云南中医学院学报,2011,34(3):64.
- [9] 王涛,吕发明,陈平波. 中医药治疗急性软组织损伤的研究概况[J]. 内蒙古中医药,2011(7):79.

[责任编辑 聂淑琴]