

冠心巴布膏活血化瘀作用研究

王岚, 杜茂波, 刘淑芝, 梁日欣*, 王彦礼, 杨伟鹏, 王怡薇, 殷小杰, 杨庆
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**探讨冠心巴布膏(冠心膏)的活血化瘀作用,为其临床应用提供实验依据。**方法:**采用大鼠 sc 肾上腺素加冰浴的血瘀证模型,观察冠心膏高、中、低 3 个剂量(含生药 10.0, 5.0, 2.5 g·kg⁻¹)外用涂抹给药 5 d 对模型动物全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原含量、红细胞压积、血小板聚集的影响。采用 iv 脑垂体后叶素(0.5 U·kg⁻¹)造成大鼠急性心肌缺血模型,观察冠心膏(剂量同前)外用涂抹给药 7 d 对模型动物心律失常的发生时间、持续时间及室性心律失常发生率的影响。**结果:**冠心膏高剂量能降低血浆黏度[由(1.101 ± 0.064) mPa·s 降至(1.039 ± 0.025) mPa·s]、血小板聚集率[由(54.92 ± 6.53)% 降至(49.05 ± 4.15)%]、200 s⁻¹切变率下的全血黏度[由(3.81 ± 0.31) mPa·s 降至(3.53 ± 0.27) mPa·s],延迟心律失常的开始时间[由(20.90 ± 7.74) s 升至(36.08 ± 16.91) s],并降低心律失常的发生率(由 75% 降至 37.5%)及持续时间[由(1 133.75 ± 298.71) s 降至(881.20 ± 115.48) s]。低剂量能降低 10 s⁻¹切变率下的全血黏度[由(7.14 ± 0.88) mPa·s 降至(6.38 ± 0.69) mPa·s]以及 200 s⁻¹切变率下的全血黏度[由(3.81 ± 0.31) mPa·s 降至(3.48 ± 0.15) mPa·s],中剂量可以降低心律失常发生率(由 75% 降至 37.5%)和持续时间[由(1 133.75 ± 298.71) s 降至(816.43 ± 243.46) s],与模型组比较均具有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**冠心巴布膏可以改善血瘀证大鼠的血液流变学指标,防止心律失常的发生,具有一定的活血化瘀作用。

[关键词] 冠心巴布膏; 血液流变性; 心律失常; 心肌缺血

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0217-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120515.1550.020.html>

[网络出版时间] 2012-05-15 15:50

Study of Promoting Blood Circulation for Removing Blood Stasis by Guanxin Cataplastm

WANG Lan, DU Mao-bo, LIU Shu-zhi, LIANG Ri-xin*, WANG Yan-li,
YANG Wei-peng, WANG Yi-wei, YIN Xiao-jie, YANG Qing

(Institute of Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the actions of promoting blood circulation for removing blood stasis by Guanxin Cataplastm and provide the experimental basis for clinical applications of the cataplastm. **Method:** The rat blood stasis syndrome model was induced by subcutaneous injection of adrenalin with ice-bath, the indexes of hemorheology including fibrinogen, whole blood viscosity, plasma viscosity, packed cell volume and platelet aggregation. The acute rat myocardial ischemia model was established by sublingual vein injection of 0.5 U·kg⁻¹ posterior pituitary, and the electrocardiogram ECGs were recorded by polygraph to determine the incidence of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF), the mean duration and onset time of VT plus VF. **Result:** Compared with model group, high dosage group of guanxin cataplastm decreased plasma viscosity from (1.101 ± 0.064) mPa·s to (1.039 ± 0.025) mPa·s, platelet aggregation from (54.92 ± 6.53)% to (49.05 ± 4.15)%, and

[收稿日期] 20120228(207)

[基金项目] 重大新药创制—新药研究开发关键技术研究(2009ZX309502); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ2007046)

[第一作者] 王岚, 副主任技师, 从事中药药理实验, Tel: 010-64014411-2948, E-mail: wl11111@sina.com

[通讯作者] * 梁日欣, 博士, 研究员, 从事中药药理研究, Tel: 010-64014411-2948, E-mail: liangrixin2009@sina.com

whole blood viscosity under the shear rate of 200 s^{-1} from $(3.81 \pm 0.31)\text{ mPa}\cdot\text{s}$ to $(3.53 \pm 0.27)\text{ mPa}\cdot\text{s}$; meanwhile the delayed duration of VT plus VF from $(1\ 133.75 \pm 298.71)\text{ s}$ to $(881.20 \pm 115.48)\text{ s}$ and onset time of VT plus VF from $(20.90 \pm 7.74)\text{ s}$ up to $(36.08 \pm 16.91)\text{ s}$ with reduced incidence of VT plus VF from 75% to 37.5% were observed. Small and middle dosage group led to a reduction in whole blood viscosity under 10 s^{-1} from $(7.14 \pm 0.88)\text{ mPa}\cdot\text{s}$ to $(6.38 \pm 0.69)\text{ mPa}\cdot\text{s}$ and that under 200 s^{-1} from $(3.81 \pm 0.31)\text{ mPa}\cdot\text{s}$ to $(3.48 \pm 0.15)\text{ mPa}\cdot\text{s}$ shear rate, and in the incidence decreased from 75% to 37.5% and duration decreased from $(1\ 133.75 \pm 298.71)\text{ s}$ to $(816.43 \pm 243.46)\text{ s}$ for VT plus VF respectively ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Conclusion: Guanxin cataplasm can obviously improve indexes of hemorheology and afford a protection against occurring of VT plus VF, which may contribute to its function of promoting blood circulation for removing blood stasis.

[**Key words**] Guanxin cataplasm; hemorheology; arrhythmia; myocardial ischemia

心血管疾病是威胁人类健康最常见的疾病之一,其中冠心病的发病率及病死率均占心血管疾病首位,有上升趋势,且发病年龄亦趋年轻化。目前,临床对于冠心病的治疗,主要采用药物治疗、介入疗法及手术治疗。其中中西医结合的药物疗法在冠心病的治疗中得到了广泛的应用,对减轻临床症状的发生率以及减少介入性治疗和手术治疗的干预,降低其死亡具有重要意义。经皮给药系统(transdermal therapeutic system 简称 TDDS TTS)是经皮肤敷贴方式用药,药物由皮肤吸收进入全身血液循环达到有效的血药浓度,实现疾病治疗或预防的制剂^[1]。将片剂改剂型为巴布膏剂,可维持较长时间的有效血药浓度,从而发挥长效作用^[2],并且在药效学方面探索了经皮给药的可行性^[3]。精制冠心病方又称冠心病 II 号方,由丹参、红花、降香、川芎、赤芍 5 味中药组成,全方具有活血化瘀、理气止痛功能,主治“胸痹”,适用于冠心病(心绞痛、心肌梗死等)^[4]。精制原方为水提后直接进粒,出膏率高,服用量大,患者依从性较差;近年来,大孔吸附树脂逐步用于中药有效成分和复方制剂的分离纯化^[5]。为降低其得膏率,使原方有效成分高度富集,方便制剂,课题组采用大孔吸附树脂对冠心病全方水提物进行了精制,制备成冠心病巴布膏,并对其活血化瘀作用进行了观察,为其实际应用提供科学依据。

1 材料

1.1 药材 丹参(山东)、赤芍(内蒙)、川芎(四川)、红花(新疆)、降香(海南)均购自亳州芳草堂饮片厂。冠心病巴布膏由中国中医科学院中药所剂型研究室刘淑芝研究员提供。

1.2 药品 地奥心血康(100 mg/粒,成都地奥制药有限公司,批号 0911016),垂体后叶注射液($6\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$,南京新百药业有限公司,批号

090201),盐酸肾上腺素注射液(广州白云明兴制药有限公司, $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,批号 20101212)。

1.3 动物 雄性 Wistar 大鼠,体重 $(200 \pm 20)\text{ g}$,购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,合格证号 SCXK(军)2007-004。

1.4 仪器 多道生理记录仪(Biopac),美国, LBY-N6K 自动血液流变仪、LBY-NW1 毛细管黏度计、C2000-4 血凝仪,北京普利生仪器有限公司, KH-120M 毛细管离心机,日本, KUBOTA 红细胞压积读数板, TGL-16 型台式离心机,上海安亭科学仪器厂, LBY-NJ4 血小板聚集仪,北京普利生仪器有限公司。

2 方法

2.1 对血瘀证大鼠血液流变性的影响

2.1.1 分组 实验大鼠随机分为 6 组,每组 10 只。赋形剂组;模型组;冠心病高、中、低剂量组(含生药 $10.0, 5.0, 2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),外用涂抹,连续 5 d;阳性药地奥心血康组($2.16\text{ 粒}/\text{kg}$),ig 连续 5 d。

2.1.2 大鼠血瘀证模型建立^[6] 末次给药次日 sc 肾上腺素 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,2 h 后,冰水内浸入 5 min,2 h 后,再次 sc 肾上腺素 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,处置后禁食,次日采血测定血液流变学指标。

2.1.3 样品采集及处理 禁食大鼠 20% 乌拉坦腹腔麻醉,腹主动脉采血 5 mL,按 9:1 的比例将全血与 3.8% 的枸橼酸钠溶液混匀抗凝,取 6 mL 抗凝血用于血小板、全血黏度和红细胞压积的测定,余 3 mL $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min 以分离血浆,用于血浆黏度和血浆纤维蛋白含量的测定。

2.1.4 血液流变学指标测定 将旋转式黏度计设定剪切率为 $10, 200\text{ s}^{-1}$,检测温度 $37\text{ }^\circ\text{C}$,加入 $710\text{ }\mu\text{L}$ 抗凝全血,观察并记录其不同切变率下的全血黏度;红细胞压积的测定用微量血细胞比积法:取 $1.5\text{ mm}\times 75\text{ mm}$ 的毛细管吸取 0.2 mL 抗凝血,一端封

闭,12 000 r·min⁻¹离心5 min,用刻度板读数,读数/0.9以去除抗凝剂的影响;血浆纤维蛋白原(Clauss法)分别按试剂盒说明书在血凝仪上进行测定。

2.2 对脑垂体后叶素造成大鼠急性心肌缺血的影响^[7] 实验分组同**2.1.1**。连续给药7 d,末次药后1 h,ip 戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹麻醉,固定大鼠,四肢皮下插电极,多导生理记录仪记录Ⅱ导联心电图(ECG),记录一段正常心电图(心电图异常者剔除)。以0.6 mL·min⁻¹的速度舌下iv垂体后叶素0.5 U·kg⁻¹,以心电图ST段上移及T波升高为指标,判断造模是否成功。连续检测Ⅱ导 ECG,观察室性心动过速(VT),室颤(VF)的发生时间,心律失常持续时间及发生率。

2.3 统计方法 应用SPSS 13.0统计软件,所有实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间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 对血癥证大鼠血液流变学指标的影响 冠心膏高剂量组减低血浆黏度、血小板聚集率、200 s⁻¹切变率下的全血黏度;与模型组比较有显著差异性($P < 0.05$)。但对红细胞压积和纤维蛋白原含量均没有影响;低剂量组仅降低10 s⁻¹,200 s⁻¹切变率下的全血黏度。见表1。

3.2 对脑垂体后叶素造成大鼠急性心肌缺血的影响 冠心膏高剂量降低心律失常的发生率,使心律失常的持续时间缩短,并延迟心律失常的开始时间,与模型组比较有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$);中剂量组缩短其持续时间,降低发生率;低剂量组对心律失常的发生没有影响。见表2。

表1 冠心膏对血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血浆纤维蛋白原 含量/g·L ⁻¹	血小板聚集率 /%	红细胞压积 /%	血浆黏度 /mPa·s	全血黏度/mPa·s	
						10 s ⁻¹	200 s ⁻¹
空白对照	-	2.76 ± 0.21 ³⁾	45.03 ± 3.36 ³⁾	46.36 ± 1.70	0.961 ± 0.037 ³⁾	5.42 ± 0.74 ³⁾	3.22 ± 0.66 ²⁾
模型	-	5.25 ± 0.39	54.92 ± 6.53	46.32 ± 2.54	1.101 ± 0.064	7.14 ± 0.88	3.81 ± 0.31
地奥心血康	2.16 ⁴⁾	5.15 ± 0.36	49.24 ± 4.67 ¹⁾	46.42 ± 2.64	1.048 ± 0.019 ¹⁾	6.37 ± 0.55 ¹⁾	3.53 ± 0.29 ¹⁾
冠心膏	10.0	5.24 ± 0.35	49.05 ± 4.15 ¹⁾	45.62 ± 2.42	1.039 ± 0.025 ¹⁾	6.65 ± 0.87	3.53 ± 0.27 ¹⁾
	5.0	5.25 ± 0.30	52.25 ± 5.52	46.60 ± 3.35	1.052 ± 0.044	6.76 ± 0.55	3.63 ± 0.18
	2.5	5.24 ± 0.26	52.17 ± 6.70	45.41 ± 1.83	1.063 ± 0.024	6.38 ± 0.69 ¹⁾	3.48 ± 0.15 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$;⁴⁾地奥心血康剂量单位:粒/kg(表2同)。

表2 冠心膏对脑垂体后叶素造成大鼠急性心肌缺血所致心律失常的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	心律失常		VT和VF发生率 /%
		开始时间/s	持续时间/s	
正常对照	-	-	-	-
模型	-	20.90 ± 7.74	1 133.75 ± 298.71	75.0
地奥心血康	2.16 ⁴⁾	46.73 ± 14.20 ²⁾	832.44 ± 167.42 ²⁾	12.5 ²⁾
冠心膏	10.0	36.08 ± 16.91 ¹⁾	881.20 ± 115.48 ¹⁾	37.5 ¹⁾
	5.0	26.63 ± 9.61	816.43 ± 243.46 ²⁾	37.5 ¹⁾
	2.5	26.18 ± 9.24	938.50 ± 275.98	60.0

4 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病是一种多因素参与的疾病,发病机制错综复杂。中医对冠心病的认识有悠久的历史,认为本病属中医“胸痹”、“心痛”、“真心痛”等病证范畴。病机为本虚标实,其病因多为胸阳不振、阴寒凝滞等,病变过程中均伴有心血瘀滞,故活血化瘀是治疗本病的常用手段之一。

中药复方大都含有芳香走窍之物,可以促进药物的透皮吸收,适合做成经皮给药制剂;巴布剂经皮

给药,有载药量大、可以避免胃肠道“首过效应”的优点^[7]。本实验发现,冠心巴布膏外用可降低血浆黏度、血小板聚集率、全血黏度,延迟心律失常的开始时间,降低心律失常的发生率及持续时间。结果提示,冠心巴布膏可以改善血癥证大鼠的血液流变学指标,防止心律失常的发生,具有一定的活血化癥作用。为探索经皮给药治疗冠心病的科学性,提供了实验依据。

经皮给药系统是指经皮肤给药起全身或局部治

滋阴地黄丸对兔眼脉络膜组织中 VEGF, bFGF 和 PEDF 表达的影响

胡婷婷¹, 曹鹏², 王志刚², 胡春萍², 杨杰², 蔡雪婷², 王炜^{2*}

(1. 南京江北人民医院, 南京 210035; 2. 江苏省中医药研究院, 南京 210028)

[摘要] 目的: 研究滋阴地黄丸对兔眼脉络膜组织中血管内皮生长因子(VEGF), 色素上皮衍生因子(bFGF), 碱性成纤维细胞生长因子(PEDF)表达的影响。方法: 用激光光凝建立兔眼脉络膜新生血管(CNV)动物模型, 给予滋阴地黄丸 9.75, 39 g·kg⁻¹, 连续 30 d 后取眼球进行免疫组织化学染色, 测定脉络膜中 VEGF, bFGF 及 PEDF 的表达。结果: 模型对照组兔眼脉络膜组织中 VEGF, bFGF 呈强阳性表达及 PEDF 的弱阳性表达, 滋阴地黄丸低、高剂量组中 VEGF, bFGF 的表达呈阳性或弱阳性, PEDF 则呈阳性或强阳性表达。滋阴地黄丸低、高剂量兔眼脉络膜 VEGF 的表达为 (1.20 ± 0.45), (0.40 ± 0.55) 分, 模型组为 (2.60 ± 0.55) 分, ($P < 0.01$); 低、高剂量组 bFGF 的表达为 (1.40 ± 0.55), (0.40 ± 0.55) 分, 模型组为 (2.80 ± 0.45) 分, ($P < 0.01$); 低、高剂量组 PEDF 为 (1.60 ± 0.89), (2.80 ± 0.45) 分, 模型组为 (0.40 ± 0.55) 分 ($P < 0.05, P < 0.01$)。滋阴地黄丸显著地抑制 VEGF 和 bFGF 的表达, 诱导了 PEDF 的表达。结论: 滋阴地黄丸通过抑制脉络膜中 VEGF, bFGF 的表达, 诱导 PEDF 的表达而抑制了 CNV 的形成。

[关键词] 滋阴地黄丸; 脉络膜新生血管; 血管内皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子; 色素上皮衍生因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0220-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120515.1513.005.html>

[网络出版时间] 2012-05-15 15:13

Effects of Ziyin Dihuang Wan on Expression of VEGF, bFGF and PEDF in Rabbit Choroid Tissue

[收稿日期] 20120228(208)

[基金项目] 江苏科技厅“科技基础实施建设计划”专项(BM2008152-KF04)

[第一作者] 胡婷婷, 住院医师, 学士, 从事心血管临床, Tel:025-57067000, E-mail:94482635@qq.com

[通讯作者] * 王炜, 主任医师, 研究员, 从事临床基础研究, Tel:025-85608666, E-mail:njhep66@126.com

疗作用的缓、控释制剂, 具有毒副作用低, 血药浓度维持稳定持久, 给药次数少, 可以随时终止给药等优点^[8]。本研究从活血化瘀角度, 对冠心巴布膏的药效学进行了评价, 结果说明冠心巴布膏作为治疗冠心病的经皮给药制剂是可行的。

[参考文献]

- [1] 华晓东, 任变文. 经皮给药系统的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 282.
- [2] 王彦礼, 刘淑芝, 王岚, 等. 黄连巴布膏中盐酸巴马汀和小檗碱的药动学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 129.
- [3] 王岚, 刘淑芝, 王彦礼, 等. 黄连巴布膏抗消化性溃疡

的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 194.

- [4] 中国药典. 一部[S]. 2005: 653.
- [5] 吴志诚, 刘淑芝, 李曼玲, 等. 精制冠心膏水提液的大孔树脂纯化工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 11.
- [6] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 564, 531.
- [7] 寿旦, 孙静芸. 化瘀巴布膏体外透皮吸收研究[J]. 中草药, 2003, 34(3): 220.
- [8] 吕丹, 裴元英. 透皮吸收促进剂应用及研究的新进展[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(4): 181.

[责任编辑 何伟]