

## 固本益肾胶囊对急性血瘀症模型动物 血液流变学的影响

马骏<sup>1\*</sup>, 傅毓<sup>1</sup>, 秦惠龙<sup>1</sup>, 罗琦<sup>1</sup>, 何志雄<sup>1</sup>, 贾小翠<sup>2</sup>

(1. 甘肃中医学院 药理教研室, 兰州 730000; 2. 甘肃省庆阳市人民医院, 甘肃 庆阳 745000)

**[摘要]** 目的:探讨固本益肾胶囊对急性血瘀症模型大、小鼠的血液流变学指标的影响。方法:50 只大鼠,随机分为正常对照组,血瘀症模型组,血府逐瘀胶囊组(1.2 g·kg<sup>-1</sup>),固本益肾胶囊高剂量组(2.25 g·kg<sup>-1</sup>),固本益肾胶囊低剂量组(0.75 g·kg<sup>-1</sup>)。采用 sc 0.1% 肾上腺素,之后进行寒冷刺激造成急性血瘀症模型,分别测定各组大鼠高、中、低切变率(230, 11.50 s<sup>-1</sup>)下的全血黏度,血浆黏度、血清黏度、纤维蛋白原黏度、全血还原黏度、红细胞压积、血小板聚集电阻值及小鼠凝血时间。结果:固本益肾胶囊 2.25, 0.75 g·kg<sup>-1</sup> 2 个剂量组能明显降低高、中、低切变率下的全血黏度,降低血浆黏度及纤维蛋白原黏度,降低高、低切变率下的全血还原黏度、降低红细胞压积,减少血小板聚集电阻值,延长小鼠凝血时间( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论:固本益肾胶囊可明显改善急性血瘀症模型动物的血液流变性。

**[关键词]** 固本益肾胶囊;急性血瘀症模型;血液流变学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0169-04

## Effects of Guben Yishen Capsule on Hemorheological Parameters in Acute Blood Stasis Animals

MA Jun<sup>1\*</sup>, FU Yu<sup>1</sup>, QING Hui-long<sup>1</sup>, LUO Qi<sup>1</sup>, HE Zhi-xiong<sup>1</sup>, JIA Xiao-cui<sup>2</sup>

(1. Teaching and Research Section of Pharmacology, Gansu College of Chinese Tradition Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Qingyang People's Hospital, Qingyang 745000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of Guben Yishen Capsule (GB-C) on the hemorheological parameters for acute blood stasis in rats and mice. **Method:** The model of blood stasis in rats was prepared by injection of 0.1% epinephrine and putting them into ice-water for several minutes. The model of stasis in mice was established in the similar manner. The whole blood viscosities at low, middle and high shear rates, plasma viscosity, serum viscosity, fibrinogen viscosity, whole blood reduction viscosity, hematocrit, platelet aggregation resistance index and the clotting-time of mice were measured. **Result:** GB-C at 2.25, 0.75 g·kg<sup>-1</sup> doses could markedly decrease the whole blood viscosities at low, middle and high shear rates, plasma viscosity, fibrinogen viscosity, and whole blood reduction viscosities at low, high shear rates and hematocrit were decreased, decrease platelet aggregation resistance index, and the clotting-time of mice was extended ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** GB-C can ameliorate the indexes in hemorheology in animals with acute blood stasis.

**[Key words]** Guben Yishen Capsule; acute blood stasis model; hemorheology

**[收稿日期]** 20101030(008)

**[基金项目]** 庆阳市科技局项目(0902NKCM065)

**[通讯作者]** \* 马骏, 教授, 硕导, 主要从事中药药理学教学与研究, Tel: 0931-8765395, E-Mail: mj@gszy.edu.cn

固本益肾胶囊是由人参、三七、紫河车、水蛭等多味中药组成的复方制剂,具有固本益气、补肾活血、去瘀生新之功效。临床上用于治疗各种原因引起的急慢性肾缺血及肾损伤、肾小球肾炎。作者先前对其提高机体免疫功能进行了研究,发现该药对

免疫缺陷小鼠特异性及非特异性免疫功能有促进作用(另文发表)。降低血液黏稠度及调节免疫、代谢方面的功能,可促进肾组织的再生和修复<sup>[1]</sup>。本实验通过建立急性血瘀症模型,观察固本益肾胶囊对大鼠血液流变学的影响,进一步探讨该药对肾脏的保护作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级健康 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重 200~220 g;清洁级昆明种小鼠,雌雄兼用,体重 18~22 g,由兰州大学实验动物中心提供,生产许可证号 SCXK(甘)2009-0004,合格证号 0000793。

**1.2 药物与试剂** 固本益肾胶囊,由人参、三七、紫河车、水蛭等多味中药组成,动物给药量按临床人用量的倍数计,由庆阳市人民医院提供,批号 090810;血府逐瘀胶囊,天津宏仁堂药业有限公司,批号 090514;盐酸肾上腺素注射液,上海禾丰制药有限公司,批号 090601;肝素钠注射液,天津市生物化学制药厂,批号 20070611;二磷酸腺苷二钠(ADP),Sigma 公司,批号 W10D05YDS。

**1.3 仪器** NXE-1B 型锥板黏度计,成都仪器厂生产;WNG-201 型红外血浆黏度计,成都仪器厂;QX-200 血小板聚集仪,上海医大仪器厂生产。

## 2 方法

**2.1 对血瘀症模型大鼠血液黏度及红细胞压积的影响**

**2.1.1 分组及给药** 50 只大鼠,随机分为正常对照组(生理盐水),血瘀症模型组(生理盐水),血府逐瘀胶囊组(1.2 g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床用量 15 倍),固本益肾胶囊高剂量组(2.25 g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床用量 15 倍)、固本益肾胶囊低剂量组(0.75 g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床用量 5 倍)。各组大鼠按 10 mL·kg<sup>-1</sup>ig 给药,1 d 1 次,连续 9 d。

**2.1.2 急性血瘀症模型的建立<sup>[2]</sup>** 末次给药后 1 h,除正常对照组外,每只大鼠 sc 0.1% 肾上腺素 0.8 mL·kg<sup>-1</sup>,1 d 2 次,2 次间隔 4 h,在 2 次注射肾上腺素之间(前后各间隔 2 h),将大鼠浸入冰水内 5 min,连续 2 d。

**2.1.3 血样的采集** 采血前禁食不禁水 12 h,大鼠于造模完成后次日从股动脉取血于含有肝素的试管中,及另一不含肝素的试管中。

**2.1.4 全血黏度测定** 取肝素钠抗凝血样 1.3 mL,用锥板黏度计测其在室温下高切变率(230

s<sup>-1</sup>)、中切变率(46 s<sup>-1</sup>)和低切变率(11.50 s<sup>-1</sup>)下的全血黏度。

**2.1.5 血浆黏度测定** 取肝素钠抗凝血样,以 2 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取血浆 0.7 mL,用红外血浆黏度计,测其在室温下的血浆黏度。

**2.1.6 血清黏度测定** 待不含抗凝剂全血血样自然凝固析出血清后,以 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取血清 0.7 mL,用红外血浆黏度计,测其在室温下的血清黏度。

**2.1.7 纤维蛋白原黏度** 纤维蛋白原黏度 = 血浆黏度 - 血清黏度。

**2.1.8 红细胞压积** 用毛细玻管取肝素钠抗凝血后,用橡皮泥封堵一端,置平板离心机 10 000 r·min<sup>-1</sup>离心 5 min,用精微量尺读取红细胞柱高。计算红细胞压积 = (红细胞柱高度/全柱高度)。

**2.1.9 全血还原黏度** 全血还原黏度 = 各切变率下的全血黏度与红细胞压积之比。

**2.2 对血瘀症模型大鼠血小板聚集的影响(电阻法)<sup>[3-4]</sup>** 50 只大鼠,分组、给药、造模方法及血液的采集同 2.1。取抗凝血 0.5 mL,置硅化管中,放入血小板聚集仪预热孔内 37 ℃ 恒温 30 min,加入 0.2 mol·L<sup>-1</sup>磷酸缓冲溶液 0.5 mL。移入测试孔,加入 5 μL ADP(2 μmol·L<sup>-1</sup>,以 0.2 mol·L<sup>-1</sup>磷酸缓冲溶液为溶剂)。测定 5 min 后的电阻值(Ω)来表示血小板聚集功能。

**2.3 对血瘀症模型小鼠凝血时间的影响(毛细玻璃管法)<sup>[5]</sup>** 50 只小鼠分为正常对照组(生理盐水),血瘀症模型组(生理盐水),血府逐瘀胶囊组(2.4 g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床用量 30 倍),固本益肾胶囊高剂量组(4.5 g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床用量 30 倍)、固本益肾胶囊低剂量组(1.5 g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床用量 10 倍)。各组小鼠均按 0.02 mL·g<sup>-1</sup>给药。1 d 1 次,连续 5 d。末次给药后 1 h,除正常对照组外,其余小鼠 sc 0.1% 肾上腺素 0.001 mL·g<sup>-1</sup>,1 d 2 次,2 次间隔 6 h,在 2 次注射肾上腺素之间(前后各间隔 3 h),将小鼠浸入冰水内 90 s,连续 2 d。造模完成后次日,将毛细玻璃管插入小鼠的眼内毗取血,自血液流入管内开始计时,平放于桌面 10 s 后,每隔 5 s 折断一端毛细管约 0.5 cm,并缓慢向左右拉开,观察折断处是否有血凝丝,至血凝丝出现为止,所历时间即为凝血时间。

**2.4 统计方法** 各组实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用

SPSS 11.5 统计软件进行单因素方差分析,两组间比较用  $t$  检验。 $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对血瘀症模型大鼠血液黏度、红细胞压积及血小板聚集的影响** 经 sc 肾上腺素及冰水浸泡造模后,模型组大鼠各切变率下全血黏度、血浆黏度、血清黏度、纤维蛋白原黏度、全血还原黏度、红细胞压积均明显升高,血小板聚集电阻值也明显增加,与正常对照组相比有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

固本益肾胶囊 4.5, 1.5  $g \cdot kg^{-1}$  2 个剂量组均能明显降低血瘀状态下高、中、低切变率下全血黏度,降低红细胞压积,降低血小板聚集电阻值,2.25  $g \cdot kg^{-1}$  剂量组还能显著降低血浆黏度、纤维蛋白原黏度及高、低切变率下的全血还原黏度,0.75  $g \cdot kg^{-1}$  剂量组还能显著降低高切变率下的全血还原黏度,与模型组相比有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。结果见表 1~3。

表 1 固本益肾胶囊对血瘀症模型大鼠全血黏度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	全血黏度/ $mPa \cdot s$		
		230 $s^{-1}$	46 $s^{-1}$	11.50 $s^{-1}$
正常对照	-	4.347 ± 0.98 <sup>2)</sup>	5.868 ± 0.99 <sup>2)</sup>	11.33 ± 2.62 <sup>2)</sup>
血瘀症模型	-	6.510 ± 1.08	8.232 ± 1.11	17.57 ± 3.19
血府逐瘀胶囊	1.20	5.018 ± 1.14 <sup>2)</sup>	6.292 ± 1.13 <sup>2)</sup>	13.33 ± 2.28 <sup>2)</sup>
固本益肾胶囊	2.25	5.194 ± 0.93 <sup>2)</sup>	6.750 ± 1.05 <sup>2)</sup>	14.60 ± 2.41 <sup>1)</sup>
	0.75	5.064 ± 1.13 <sup>2)</sup>	6.862 ± 1.67 <sup>1)</sup>	14.71 ± 2.74 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05, ^{2)}$  $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 固本益肾胶囊对血瘀症模型大鼠血浆黏度、血清黏度和纤维蛋白原黏度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	mPa·s		
		血浆黏度	血清黏度	纤维蛋白原黏度
正常对照	-	1.554 ± 0.29 <sup>1)</sup>	1.21 ± 0.28 <sup>1)</sup>	0.291 ± 0.12 <sup>1)</sup>
血瘀症模型	-	1.952 ± 0.42	1.49 ± 0.33	0.430 ± 0.14
血府逐瘀胶囊	1.20	1.752 ± 0.26	1.336 ± 0.17	0.306 ± 0.12 <sup>1)</sup>
固本益肾胶囊	2.25	1.614 ± 0.25 <sup>1)</sup>	1.296 ± 0.26	0.305 ± 0.10 <sup>1)</sup>
	0.75	1.675 ± 0.21	1.331 ± 0.17	0.337 ± 0.17

表 3 固本益肾胶囊对血瘀症模型大鼠全血还原黏度、红细胞压积、血小板聚集电阻值的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	全血还原黏度/ $mPa \cdot s$			红细胞压积	血小板聚集电阻值/ $\Omega$
		230 $s^{-1}$	46 $s^{-1}$	11.50 $s^{-1}$		
正常对照	-	10.92 ± 2.09 <sup>1)</sup>	13.93 ± 1.79 <sup>2)</sup>	30.09 ± 5.65 <sup>1)</sup>	0.362 ± 0.019 <sup>2)</sup>	7.14 ± 1.47 <sup>2)</sup>
血瘀症模型	-	13.54 ± 2.24	17.11 ± 2.28	36.25 ± 6.19	0.481 ± 0.011	15.59 ± 1.97
血府逐瘀胶囊	1.20	11.23 ± 2.40 <sup>1)</sup>	14.28 ± 2.63 <sup>1)</sup>	31.76 ± 5.64	0.442 ± 0.017 <sup>2)</sup>	9.33 ± 1.99 <sup>2)</sup>
固本益肾胶囊	2.25	11.10 ± 2.27 <sup>1)</sup>	15.02 ± 3.30	31.11 ± 4.60 <sup>1)</sup>	0.454 ± 0.028 <sup>1)</sup>	10.70 ± 2.59 <sup>2)</sup>
	0.75	11.35 ± 2.11 <sup>1)</sup>	14.76 ± 3.72	30.65 ± 6.20	0.466 ± 0.019 <sup>1)</sup>	10.55 ± 2.34 <sup>2)</sup>

**3.2 对血瘀症模型小鼠凝血时间的影响** 结果显示,经 sc 肾上腺素及冰水浸泡造模后,模型组小鼠凝血时间显著缩短(22.0 ± 5.45) s,与正常对照组(33.3 ± 3.80) s 相比有统计学意义( $P < 0.01$ )。固本益肾胶囊 4.5, 1.5  $g \cdot kg^{-1}$  2 个剂量组均能明显延长急性血瘀模型小鼠的凝血时间分别为(33.8 ± 3.5) s, (31.4 ± 2.8) s, 与模型组相比有统计学意义

( $P < 0.01$ )。

### 4 讨论

肾损伤及肾小球肾炎患者不论是否合并肾功能衰竭,均存在血液流变学改变。血液流变学指标的改变(血液呈黏、浓、凝、聚)多早于临床表现,恢复正常又晚于临床症状和体征的消失,因此药物治疗血瘀症的疗效确定应以血液流变学指标为标准<sup>[6]</sup>。

全血黏度是血液最基本的流动特性<sup>[7]</sup>,全血黏度增加,血流受阻,氧气和养分供应不足,能量代谢障碍,可导致肾脏功能受损。全血黏度在体内主要受到血浆黏度、红细胞压积等因素的影响<sup>[8]</sup>。红细胞是血液中数量最多的有形成分,红细胞压积的增加,可成倍地增加血液黏度。本研究采用建立急性血瘀症模型模拟了临床肾损伤病人血液流变学黏、浓、凝、聚的状态,造模后大鼠全血黏度、血浆黏度、血清黏度、纤维蛋白原黏度、全血还原黏度及红细胞压积均明显升高。本研究结果表明,固本益肾胶囊能明显降低血瘀症大鼠各切变率下的全血黏度、降低血浆黏度及纤维蛋白原黏度、减少红细胞压积。在排除红细胞压积影响后计算的全血还原黏度在高、低切变率下也有明显的下降,说明其改善全血黏度的作用并不仅仅是通过降低红细胞压积。进一步研究表明,固本益肾胶囊具有抑制 ADP 诱导的血小板聚集作用,还能延长血瘀症模型小鼠的凝血时间,说明该药降低血瘀症模型动物血液高聚集性和高凝固性,也是其改善血液流变学的主要原因之一。

本研究证实,固本益肾胶囊可从多环节改善血瘀症模型大、小鼠的血液流变性,与其活血化瘀的功效相符,提示该作用可能是临床治疗肾缺血、肾损伤及肾小球肾炎的主要机制之一。

#### [参考文献]

- [1] 胡建平,裴玉琴.活血化癥法治疗慢性肾小球肾炎的体会[J].河北中医,2002,24(2):124.
- [2] 张建浩,黄绪亮,黄海波,等.复方血栓通滴丸对大鼠血液流变学及小鼠凝血时间的影响[J].中国中药杂志,2004,39(5):351.
- [3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:564,507.
- [4] 武新梅,江明华.抗凝剂、孵育温度及时间对电阻抗法检测全血血小板聚集的影响[J].检验医学教育,2005,12(4):41.
- [5] 邓伟峰,赵伟杰,吕莉,等.乌苏瑞宁对家兔血液流变学和凝血时间及小鼠出血和凝血时间的影响[J].中草药,2009,40(7):1116.
- [6] 刘丹丹,孙君社.大蒜素对急性血瘀症大鼠血液流变性及其红细胞生理特性的影响[J].时珍国医国药,2007,18(7):1669.
- [7] 廖福龙.临床血液流变学[M].天津:天津科技翻译公司,1988:111.
- [8] 秦任甲.临床血液流变学[M].北京:北京大学医学出版社,2003:9.

[责任编辑 聂淑琴]

---

### 本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿,请登录本刊网站 [www.syfjxzz.com](http://www.syfjxzz.com) 注册会员,登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后,如录用,请按通知要求交纳论文发表费。详见本刊稿约第 7 条:投稿及缴费。