

## 碧血胶囊对急性血瘀证模型大鼠 血液流变性的影响

刘新军, 苏式兵<sup>\*</sup>, 王秀峰, 杜佳

(上海中医药大学复杂系统研究中心, 上海 201203)

[摘要] 目的: 探讨中药复方碧血胶囊对急性血瘀证模型大鼠血液流变性的影响。方法: 取雄性 SD 大鼠 60 只, 随机分成正常组、模型组、通心络对照组、碧血胶囊低、中、高剂量(242, 484, 968 mg·kg<sup>-1</sup>)组, 各治疗组分别 ig 相应的药物, 共 7 d, 然后 sc 盐酸肾上腺素加冰水浴法复制大鼠血瘀证模型, 观察碧血胶囊对急性血瘀证模型大鼠血液流变性的影响。结果: 与模型组比较, 碧血胶囊能降低急性血瘀证大鼠的全血低切黏度、红细胞压积和红细胞聚集指数( $P < 0.05$ )。结论: 碧血胶囊能降低大鼠血瘀证模型的红细胞的聚集程度, 改善其血液黏度。

[关键词] 碧血胶囊; 血瘀证; 血液流变学; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0174-03

## Effects of Bixue Capsule on Hemorheological Changes in Rats with Acute Blood Stasis

LIU Xin-jun, SU Shi-bing<sup>\*</sup>, WANG Xiu-feng, DU Jia

(Research Center for Traditional Chinese Medicine Complexity System, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Bixue Capsule on hemorheological changes in a rat model of acute blood stasis. **Method:** Sixty SD rats were divided at random into normal control group, model control group, Tongxinluo Capsule control groups, Low dose group, middle dose groups and high dose group (242, 48, 968 mg·kg<sup>-1</sup> accordingly) of Bixue Capsule. Rats were treated with oral medication daily for 7 days. The acute blood stasis was induced by subcutaneous injection of large dose of adrenaline hydrochloride and ice-water socking for the rats. Then, the hemorheological parameters were observed for evaluating the effects of Bixue Capsule. **Result:** As compared with vehicle, Bixue Capsule obviously decreased the low shear viscosity of whole blood, the hematocrit and erythrocyte aggregation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Bixue Capsule significantly reduced the degree of red blood cells aggregation and improved blood viscosity in rats with blood stasis syndrom.

[Key words] Bixue Capsule; blood stasis syndrom; hemorheology; rat

[收稿日期] 2010-07-21

[基金项目] 上海市教委 E-研究院中医内科建设计划项目 (E03008)

[第一作者] 刘新军, 主治医师, 在读博士生, 研究方向: 中药药理, Tel: 021-51322755, E-mail: liuxj@mail@126.com

[通讯作者] <sup>\*</sup> 苏式兵, 研究员, 博士生导师; 研究方向: 中医药系统生物学, Tel: 021-51323013, E-mail: shibingsu@yahoo.com

中医认为血瘀证是各种原因所致的血液瘀滞, 血流不畅的证候, 由于心主血脉, 最终造成心脉失养, 从而引起心脏疾病。现代研究认为, 血瘀证最具特征性的变化是血液流变性的异常改变, 冠心病患者与急性心肌缺血动物的血液流变性出现明显异常, 并推测这些异常变化是增加血流阻力、加重心肌缺血的重要因素<sup>[1]</sup>。所以改善血液流变性的病理变化, 从而减少冠心病的发生意义至为重要。

血瘀证的主要病机为心脉痹阻,脉管阻塞。碧血胶囊是在民间验方的基础上通过实验筛选的中药复方制剂,有活血化瘀、健脾祛痰之效。本研究拟在血瘀证大鼠模型观察其对血液流变性的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** SD大鼠,60只,雄性,体重(200±20)g,上海西普尔必凯实验动物有限公司提供。合格证号SCXK(沪)2008-0016。

**1.2 药品及试剂** 碧血胶囊(由水蛭,三七,绞股蓝等组成),每粒胶囊0.43g,由上海埃克生物制品有限公司提供,批号080228;盐酸肾上腺素注射液:上海禾丰制药有限公司,批号081202;通心络胶囊:石家庄以岭药业股份有限公司,批号090112。

**1.3 仪器** 赛希科德SA-6000血液流变仪,北京赛科希德科技发展有限公司。

## 2 方法

**2.1 造模、分组及治疗** 将受试动物随机分为6组,分别为正常组、模型组、通心络胶囊组、碧血胶囊低、中、高剂量组,每组10只。碧血胶囊低、中、高剂量分别为242,484,968 mg·kg<sup>-1</sup>(约为临床剂量的3.75,7.5,15倍);通心络胶囊剂量为500 mg·kg<sup>-1</sup>(约为临床剂量的10倍);将药物溶于2 mL的去离子水中,ig,1次/d,正常和模型对照ig等容量去离子水。连续7 d,于末次药后1 h造模<sup>[2]</sup>,除正常组外,其他各组动物均sc盐酸肾上腺素(0.06 mg·kg<sup>-1</sup>),2 h后,将动物放入冰水中(4℃)浸泡5 min,

取出擦干,2 h后再次注射同剂量盐酸肾上腺素。

## 2.2 观测指标

**2.2.1 一般情况** 大鼠的精神状态,活动情况。

**2.2.2 血液流变学检测指标** 造模后禁食20 h,后用20%乌拉坦(5 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉大鼠,腹部正中切口,腹主动脉取血。用血液流变仪检测其全血黏度,血浆黏度,红细胞压积,红细胞聚集指数,红细胞刚性指数,红细胞变形指数,全血高低切还原黏度,纤维蛋白原等指标。

**2.3 统计学处理** 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 11.5 for windows统计软件处理,计量资料用方差分析、SNK检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 碧血胶囊对模型大鼠一般状态的影响** 正常组大鼠精神状态良好,饮食正常,活动状况好。模型组大鼠较安静,叫声低沉,活动性差。各用药组大鼠较模型组精神状态有所改善,活动情况良好,尤以碧血胶囊高剂量组改善最为明显。

### 3.2 碧血胶囊对模型大鼠血液流变性的影响

**3.2.1 碧血胶囊对模型大鼠全血黏度的影响** 见表1。模型组在4个切变率下的全血黏度明显高于正常对照组( $P < 0.01$ ),提示造模使大鼠伴有高黏血症。通心络胶囊组和碧血胶囊中、高剂量组能明显降低低切变率下全血黏度,与模型对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 碧血胶囊对模型大鼠全血黏度的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	全血黏度/mPa·s			
		200 s <sup>-1</sup>	30 s <sup>-1</sup>	5 s <sup>-1</sup>	1 s <sup>-1</sup>
正常	-	4.68 ±1.04 <sup>2)</sup>	6.94 ±1.61 <sup>2)</sup>	14.01 ±3.45 <sup>2)</sup>	36.76 ±9.59 <sup>2)</sup>
模型	-	5.72 ±0.76	8.82 ±1.43	18.86 ±3.88	52.07 ±12.77
通心络胶囊	500	5.16 ±0.50	7.73 ±0.91 <sup>1)</sup>	15.86 ±2.42 <sup>1)</sup>	42.13 ±7.87 <sup>1)</sup>
碧血胶囊	242	5.45 ±0.64	8.33 ±1.11	17.59 ±3.03	48.04 ±10.29
	484	5.42 ±0.22	7.94 ±0.50	15.79 ±1.63 <sup>1)</sup>	40.88 ±5.87 <sup>1)</sup>
	968	5.51 ±0.25	8.14 ±0.44	16.42 ±1.24	43.02 ±4.18 <sup>1)</sup>

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

**3.2.2 碧血胶囊对模型大鼠红细胞压积、刚性指数、聚集指数和变形指数的影响** 见表2。模型组大鼠红细胞压积增高,红细胞聚集指数增加,与正常对照组有差异显著( $P < 0.01$ ),复方碧血胶囊中、高剂量对血瘀证大鼠红细胞压积和红细胞聚集指数有明显的降低作用,与模型组比较, $P < 0.05$ 。通心络

组的各项指标有降低的趋势,但无统计学意义。

**3.2.3 碧血胶囊对模型大鼠全血高、低切还原黏度、血浆黏度和纤维蛋白原的影响** 见表3。模型组大鼠的低切还原黏度和血浆黏度都高于正常组( $P < 0.01$ ),各用药组与模型组比较无统计学差异。

表 2 碧血胶囊对模型大鼠红细胞压积、刚性指数、聚集指数和变形指数的影响(  $\bar{x} \pm s, n = 10$  )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	红细胞压积	红细胞刚性指数	红细胞聚集指数	红细胞变形指数
正常	-	0.44 ± 0.03 <sup>2)</sup>	6.45 ± 2.04	7.80 ± 0.57 <sup>2)</sup>	0.92 ± 0.20
模型	-	0.48 ± 0.03	6.72 ± 1.34	9.02 ± 1.25	0.91 ± 0.10
通心络胶囊	500	0.46 ± 0.03	5.76 ± 0.45	8.34 ± 1.14	0.88 ± 0.04
碧血胶囊	242	0.48 ± 0.02	5.88 ± 0.81	8.80 ± 1.50	0.85 ± 0.05
	484	0.46 ± 0.02 <sup>1)</sup>	6.40 ± 0.39	7.53 ± 0.94 <sup>1)</sup>	0.93 ± 0.03
	968	0.45 ± 0.03 <sup>1)</sup>	6.63 ± 0.29	8.26 ± 1.11 <sup>1)</sup>	0.95 ± 0.09

表 3 碧血胶囊对模型大鼠全血高低切还原黏度、血浆黏度和纤维蛋白原的影响(  $\bar{x} \pm s, n = 10$  )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	全血高切还原黏度	全血低切还原黏度	血浆黏度 /mPa·s	纤维蛋白原 /g·L <sup>-1</sup>
正常	-	7.77 ± 2.42	77.92 ± 20.28 <sup>2)</sup>	1.17 ± 0.06 <sup>2)</sup>	2.79 ± 0.42
模型	-	8.85 ± 1.48	98.95 ± 19.77	1.33 ± 0.05	2.23 ± 0.44
通心络胶囊	260	8.34 ± 0.67	91.70 ± 13.14	1.42 ± 0.06	2.41 ± 0.40
碧血胶囊	242	8.29 ± 1.17	95.36 ± 19.15	1.40 ± 0.05	3.29 ± 1.49
	484	8.88 ± 0.34	86.52 ± 10.97	1.37 ± 0.05	2.46 ± 0.51
	968	9.19 ± 0.41	92.75 ± 7.46	1.38 ± 0.03	2.03 ± 0.16

#### 4 讨论

全血黏度是反映血液流变学特性的宏观指标,影响全血黏度的因素有:红细胞压积、血浆黏度、红细胞聚集性、红细胞变形性、血小板的凝聚性和黏附性等。而血液黏度与红细胞压积的关系又随剪切率的不同而有所不同,即剪切率越低,血液黏度随着压积增高而增高。红细胞压积的增高反过来又会引起血液黏度的增高。本试验模型组动物血液流变学指标与正常组比较出现显著变化,血液呈现浓、黏、聚、凝的状态,符合中医血瘀证血液流变性之共性。血瘀模型大鼠的高切、中切、低切、红细胞聚集指数、全血还原黏度、红细胞压积以及纤维蛋白原等指标均显著高于正常对照组,提示血瘀证模型是成功的。

碧血胶囊由水蛭,三七,绞股蓝等多味中药组成,具有活血、化瘀、通脉的作用。先前的研究表明,碧血胶囊中水蛭的乙酸乙酯部位显著地延长人凝血酶原时间(PT),活化的部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原凝固时间(FCT)<sup>[3]</sup>。其气雾对PT,TT,APTT有显著延长作用;对大鼠静脉血栓、动脉血小板血栓形成均有显著的抑制作用<sup>[4]</sup>。还可有效抑制凝血酶对血管内皮生长因子的表达,从而有保护内皮屏障的作用<sup>[5]</sup>。三七总皂苷可使血小板内环腺苷酸含量增加,减少血栓素A<sub>2</sub>的生成,抑制血小板聚集,从而降低血浆黏度<sup>[6]</sup>。绞股蓝也有降低全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数的作用<sup>[7]</sup>。

试验结果证实,碧血胶囊能降低模型大鼠的全血低切黏度,降低红细胞压积及红细胞聚集指数,尤以中剂量组作用最为显著。研究提示,碧血胶囊的活血健脾化痰功效,部分体现在改善血液流变学指标的作用上。

综上所述,中药复方碧血胶囊具有改善血瘀证大鼠模型的血液流变性的作用。其方剂组成成分之间的量效关系及其抗血瘀证的作用机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Chien S. Blood rheology in myocardial infarction and hypertension[J]. *Biorheology*, 1986, 23(6): 633.
- [2] 于秀华,张永和,关晓清. 复方蝶脉胶囊对血瘀证大鼠血液流变学指标的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(3): 43.
- [3] 冯光军,朱正光,余传林,等. 水蛭乙醇提取物体外抗凝血活性研究[J]. *中药材*, 2007, 30(8): 909.
- [4] 覃亮,叶春玲,冯娟,等. 水蛭素气雾给药对大鼠凝血功能和体内血栓形成的影响[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(4): 892.
- [5] 王敏,崔连群,张承俊,等. 凝血酶诱导血管内皮生长因子的表达及水蛭素的抑制作用[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(3): 226.
- [6] 刘丽萍. 三七总皂苷治疗高脂血症伴高血黏度临床观察[J]. *药物与临床*, 2006, 14(1): 66.
- [7] 谭华炳. 绞股蓝对兔高脂血症与血液流变学影响的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(15): 1497.
- [8] 吴汉卿,黄召谊,杨芙蓉. 老年气虚血瘀证患者微循环和血液流变学特征及通心络胶囊的治疗作用观察[J]. *微循环学杂志*, 2004, 14(2): 13.

[责任编辑 何伟]