

参莲方对高黏血症大鼠血液流变性的影响

陈丽娜, 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 周立运, 朱晓新*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察参莲方对急性高黏血症模型大鼠血液流变性的影响。方法: 50 只大鼠随机分为参莲方高、中、低(2.7, 1.35, 0.68 g·kg⁻¹) 3 个剂量组及空白对照组和模型组。连续给药 7 d 后, 采用肾上腺素注射加冰浴的方法复制高黏血症模型, 观察参莲方对血液流变学参数的影响。结果: 与模型组比较, 参莲方各剂量可降低全血黏度及血浆纤维蛋白原含量、降低血小板聚集率, 延长凝血酶原时间。结论: 参莲方可以明显改善高黏血症大鼠的血液流变性。

[关键词] 参莲方; 高黏血症; 血液流变学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)14-0154-03

Influence of Danshen Chuanxinlian Decoction on Hemorheological Parameters in Rats with High Blood Viscosity

CHEN Li-na, LI Yu-jie, YANG Qing, WENG Xiao-gang, ZHOU Li-yun, ZHU Xiao-xin*

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

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Danshen Chuanxinlian Decoction (DCD) on the hemorheological parameters of the rat model with high blood viscosity. **Method:** Fifty rats were divided into 5 groups: control group, model group and experimental groups. After 7 days of medication, a model with high blood viscosity by injecting NE and iced bath, and observed the effects of these two herbs on hemocheological parameters. **Result:** Blood viscosity and the content of plasma fibrinogen were decreased in DCD group compared with those in model group, and the combination of Danshen and Chuanxinlian could inhibit platelet aggregation and prolong prothrombin time. **Conclusion:** The combination of Danshen and Chuanxinlian can obviously improve the hemorheological parameters in rats with high blood viscosity.

[Key words] Danshen Chuanxinlian Decoction; blood viscosity; hemorheology

近年来, 心脑血管疾病的发病率不断上升。高黏血症是缺血性心脑血管疾病的高危因素之一^[1]。高黏血症又称血液高黏滞综合征, 临床上主要表现为血液流变性的异常和微循环不良。心脑血管疾病出现之前, 往往已有一种或多种血黏度指标增高, 因

此, 积极地治疗高黏血症可以延缓、阻止心脑血管等疾病的进一步发展。

参莲方由丹参和穿心莲 2 味中药组成。丹参是传统的活血化瘀中药, 文献表明丹参可通过抗凝、促进纤溶、抗氧化、抑制血小板的激活和聚集, 改善血管内皮细胞功能等多个环节改善血液流变学指标^[2-4]。穿心莲属清热解毒药, 现代研究表明穿心莲具有改善血液流变性, 抑制血小板聚集, 保护血管内皮细胞的活性^[5-6]。本文旨在通过建立急性高黏血症模型, 观察参莲方对于血液流变性的影响。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠, 60 只, SPF 级, 体重 200 ~ 250 g, 由中国医学科学院实验动物研究所提

[收稿日期] 2010-03-17

[基金项目] 国家直属科研院所技术开发研究专项资金 [NCSTE-2007-JKZX-301]; 国家自然科学基金面上项目 [30973901]; 中国中医科学院资助选题项目 [ZZ2006117]

[第一作者] 陈丽娜, 现就职于国家中医药管理局科技司。

[通讯作者] * 朱晓新, Tel: 010-64015008, E-mail: zhuxx59@yahoo.com.cn

供,合格证号 SCXK11-00-0006。

1.2 药品与试剂 盐酸肾上腺素注射液(北京市永康药业有限公司,批号 03070241);氨基甲酸乙酯(北京化学试剂公司,批号 031208);柠檬酸三钠(北京化工厂,批号 020216);二磷酸腺苷(上海丽珠东风生物技术有限公司,批号 990812B)。纤维蛋白原试剂盒(上海太阳生物技术公司,批号 FN08);凝血酶原时间试剂盒(上海太阳生物技术公司,批号 N45);参莲方采用醇提取,大孔吸附树脂富集纯化的方法制备,由中国中医科学院中药研究所化学室提供。

1.3 仪器 LBY-N6A 自清洗旋转式黏度计(北京普利生医疗器械科技有限公司);LBY-NW1 毛细管黏度计(北京普利生医疗器械科技有限公司);TDL-5 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂);KH-120M 毛细管离心机(日本 KUBOTA 公司);C2000-4 血液凝聚仪(北京普利生医疗器械科技有限公司);PA-3210 血小板聚集仪(日本 DIC Company)。

2 方法

2.1 分组及给药 50 只大鼠随机分为 5 组,空白对照组,模型组,参莲方高、中、低剂量组,每组 10 只,普食喂养,自由饮水。适应性喂养 3 d 后,参莲方中剂量组给药 $1.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (生药量,相当于人临床用量等效剂量),高剂量组剂量加倍,低剂量组剂量减半,空白对照组和模型组 ig 蒸馏水,连续 7 d。

2.2 高黏血症动物模型复制 末次给药次日,空白对照组外,各组用肾上腺素注射加冰浴的方法复制高黏血症模型。具体为颈背部 sc $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肾上腺素,间隔 2 h,冰浴 5 min,间隔 2 h,颈背部 sc $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肾上腺素,间隔 2 h,冰浴 5 min,空白组注射同体积的生理盐水,无寒冷刺激,每次处理间隔 2 h。

2.3 标本样品采集及处理 末次处理 18 h 后,动物 ip 20% 乌拉坦溶液 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,腹主动脉取血,3.8% 枸橼酸钠 1:9 抗凝,部分全血用旋转黏度计测定不同切变率下的全血黏度和红细胞压积,其余 1 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,吸取上层米黄色悬液即得富血小板血浆 (PRP),再 3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,取上清液即得贫血小板血浆 (PPP),取 PPP 测定血浆黏度,纤维蛋白原含量,PRP 和 PPP 用于测定血小板聚集率。

2.4 血液流变学指标测定 采用旋转式黏度计观察并记录在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;血浆黏度用毛细管式黏度计测定;血浆纤维蛋白原的测定用 Clauss 凝固法,操作按试剂盒说明在血凝仪上进行;血浆凝血酶原时间测定按试剂盒说明在血凝仪上进行;血小板聚集率用 Born's 比浊法测定。

2.5 统计学处理 用 SPSS 11.0 对结果进行统计和分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,方差齐的计量资料用 LSD 检验,方差不齐的计量资料用 Tamhane's T2 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 参莲方对高黏血症大鼠全血黏度的影响 模型组不同切变率下的全血黏度明显升高,与空白对照组相比均有显著性差异 ($P < 0.01$);给药组可以降低 50 s^{-1} , 200 s^{-1} 切变率下的全血黏度 ($P < 0.05$), 10 s^{-1} 切变率下的全血黏度也有降低趋势,但无统计学差异。如表 1 所示。

表 1 参莲方对大鼠不同切变率下全血黏度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	全血黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$		
		$/10 \text{ s}^{-1}$	$/50 \text{ s}^{-1}$	$/200 \text{ s}^{-1}$
空白对照	-	$6.57 \pm 1.24^{2)}$	$4.34 \pm 0.29^{2)}$	$3.70 \pm 0.20^{2)}$
模型	-	8.54 ± 1.23	5.74 ± 0.62	4.33 ± 0.34
参莲方	0.68	7.48 ± 0.68	$5.14 \pm 0.37^{1)}$	$4.03 \pm 0.22^{1)}$
	1.35	7.73 ± 0.95	5.27 ± 0.49	4.07 ± 0.29
	2.70	7.51 ± 1.24	$5.16 \pm 0.59^{1)}$	$3.99 \pm 0.29^{1)}$

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

3.2 参莲方对高黏血症大鼠血浆黏度、血浆纤维蛋白原含量的影响 模型组血浆黏度和血浆纤维蛋白原含量与空白对照组比有明显升高 ($P < 0.01$);中剂量组血浆黏度有明显降低,高剂量组血浆纤维蛋白原含量也明显降低 ($P < 0.05$)。如表 2 所示。

表 2 参莲方对大鼠血浆黏度、血浆纤维蛋白原含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	血浆黏度	血浆纤维蛋白原
		$/\text{mPa} \cdot \text{s}$	$/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
空白对照	-	$1.02 \pm 0.02^{2)}$	$1.965 \pm 0.160^{2)}$
模型	-	1.13 ± 0.02	3.883 ± 0.520
参莲方	0.68	1.12 ± 0.02	3.654 ± 0.170
	1.35	$1.10 \pm 0.03^{1)}$	3.782 ± 0.385
	2.70	1.12 ± 0.02	$3.449 \pm 0.401^{1)}$

3.3 参莲方对高黏血症红细胞压积、血小板聚集率和凝血酶原时间的影响 各组红细胞压积无明显变

化;模型组血小板聚集率与空白组相比明显升高,不同剂量给药组有改善趋势,高剂量组可降低血小板聚集率($P < 0.05$);模型组凝血酶原时间比空白对照组明显缩短,参莲方高、低剂量组可以明显延长凝血酶原时间($P < 0.05$),其他组也有延长趋势,但无统计学意义。如表 3 所示。

表 3 参莲方对大鼠红细胞压积、血小板聚集率和凝血酶原时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	红细胞压积 /%	血小板聚集率 /%	凝血酶原时间 /s
空白对照	-	38.09 ± 2.01	43.03 ± 5.49 ²⁾	16.99 ± 0.70 ²⁾
模型	-	39.41 ± 1.80	57.65 ± 1.00	14.46 ± 1.04
参莲方	0.68	38.61 ± 1.32	55.13 ± 12.76	16.14 ± 2.24 ²⁾
	1.35	37.95 ± 2.50	55.89 ± 9.98	15.21 ± 0.93
	2.7	37.76 ± 2.05	51.13 ± 8.46 ¹⁾	16.32 ± 0.76 ²⁾

4 讨论

动脉粥样硬化是对人类健康危害最大的疾病之一,由它引起的心脑血管疾病是最主要的死亡原因。高黏血症是引起心、脑血管疾病的危险因素之一。血液黏稠度增高,血流变慢,内皮细胞受损,血管渗出增加,微血栓形成,血流受阻,血管局部缺血、缺氧、增厚变硬,最终导致动脉硬化,引起心、脑等重要器官病变。因此,积极地治疗高黏血症对防治心脑血管疾病具有重要意义。

高黏血症属于中医“血瘀”范畴。瘀毒之邪留脉络(形成动脉硬化斑块),阻碍气血运行,使脏腑功能严重受损。瘀血积滞日久化热,热毒久稽,损伤阴精,阴虚则血液浓黏,进而成瘀,热瘀互化,加重病情。瘀热之毒可加重炎症,促使斑块破裂、血栓形成,引起心脑血管事件。因此清热解毒、活血化瘀是治疗动脉粥样硬化的主要方法。参莲方即是在此治则指导下组成的方剂。

本次试验于造模前 7 d 开始给药,观察药物对急性高黏血症的预防效果。结果表明,模型组除红细胞压积外,其余各项指标均有显著变化,全血黏度明显升高,血浆黏度和血浆纤维蛋白原含量明显增高,血小板聚集率升高,凝血酶原时间缩短,呈现典

型的高黏血症的血液流变性改变,说明高黏血症模型复制成功。

影响血液黏度的因素主要有:红细胞聚集性及变形性、红细胞压积、纤维蛋白原的含量等^[7]。纤维蛋白原是血浆中的纤维状蛋白质,能在凝血酶的作用下转化为具有活性的纤维状蛋白,并形成互相交织的纤维网状结构,而构成血浆(结构)黏度,故此是导致血浆黏滞性升降的重要因素之一。全血黏度值在低切变率下可以反映红细胞的聚集程度。高切变率下可反映红细胞的变形程度。参莲方低剂量可降低中切和高切的全血黏度,明显延长凝血时间等多个环节改善大鼠的血液流变性;中剂量只对血浆黏度的升高有改善作用,其他指标无明显影响;高剂量能改善高、中切变率下的全血黏度,能明显延长凝血时间,并能降低血小板聚集率。试验结果提示,参莲方可明显改善高黏血症大鼠的血液流变性,显示了其防治心脑血管疾病的良好应用前景。

[参考文献]

[1] 武永庆,历辉.葛根汤注射液对高黏血症血液流变学指标的影响[J].临床医学,2009,29(1):42.

[2] 汪长生,杨解人,桂常青,等.丹参注射液对大鼠急性心肌缺血及血液流变学的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2002,7(1):30.

[3] 胡旺平,李雪梅,化长林,等.丹参对应激大鼠血液流变性的影响[J].中国微循环,2003,7(1):34.

[4] 孙莉莎,吴航宇,徐江平,等.丹酚酸 B 对家兔血液流变性的影响[J].微循环学杂志,2003,13(1):19.

[5] 方淑贤,郑恒,刘东,等.穿心莲内脂对二磷酸腺苷诱导血小板聚集的拮抗作用[J].医学导报,2004,23(11):805.

[6] 田凤胜,王元松,苏秀梅,等.穿心莲对糖尿病大鼠血管病变保护机制的研究[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(10):85.

[7] 沈干,王俊,朱上仪,等.加味血府逐瘀汤治疗高血黏滞症 119 例疗效观察[J].临床中老年保健,2003,6(4):247.

[责任编辑 何伟]