

赤芍与白芍的药理作用比较

王瑞^{1,2}, 鲁岚¹, 李颖伟¹, 胡月娟¹, 王峥涛^{1,2*}

(1. 上海中医药大学 中药学院 中药研究所 教育部中药标准化重点实验室, 上海 201203;

2. 上海中药标准化研究中心, 上海 201203)

[摘要] 目的: 对赤芍和白芍的 80% 乙醇提取物及其脂溶性成分和水溶性成分进行药理活性比较, 为阐明其药效物质奠定基础。方法: 以二甲苯致小鼠耳肿胀法和醋酸致小鼠腹腔毛细血管渗出法比较赤芍和白芍的抗炎作用; 以血液流变学指标和 ADP 诱导血小板聚集比较赤芍和白芍的活血化瘀作用。结果: 赤芍与白芍的提取物及其脂溶性和水溶性成分均有不同程度的抗炎以及抑制血小板聚集作用, 均有明显延长部分凝血活酶时间的作用, 而均无明显延长凝血酶原时间的作用。结论: 白芍总提取物对抑制炎症性水肿和炎症渗出均有很好的效果, 而在抑制血小板聚集方面, 赤芍总提取物的作用明显优于白芍总提取物。

[关键词] 赤芍; 白芍; 抗炎; 凝血

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0112-03

A Comparison on Pharmacological Actions Between Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba

WANG Rui^{1,2}, LU Lan¹, LI Ying-wei¹, HU Yue-juan¹, WANG Zheng-tao^{1,2*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai R&D Center for Standardization of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Objective: To compare the differences of Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba by pharmacodynamical studies accordingly. **Method:** The influences of elution parts of Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba on inflammation and blood coagulation were investigated. **Result:** The experimental extracts showed the effects of anti-inflammation, anti-platelet aggregation and delaying of blood coagulation. **Conclusion:** The extract of Radix Paeoniae Alba has obvious effect of anti-inflammation. The extract of Radix Paeoniae Rubra has marked effect on inhibition of platelet aggregation.

[Key words] Radix Paeoniae Rubra; Radix Paeoniae Alba; anti-inflammation; coagulation

《中国药典》2005 年版规定赤芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *P. veitchii* Lynch. 的干燥根, 白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora*

Pall. 的干燥根^[1]。历代医家不断丰富赤、白芍各自的功用, 并逐渐重视两者的区别。现代方书多记载赤芍具有清热凉血, 散瘀止痛之功效, 用于温毒发斑, 吐血衄血, 目赤肿痛, 肝郁胁痛, 经闭痛经, 跌扑损伤, 痈肿疮疡等; 白芍具有平肝止痛、养血调经、敛阴止汗之功效, 用于头痛眩晕, 胁痛, 腹痛, 四肢挛痛, 血虚萎黄, 月经不调自汗, 盗汗等^[1]。结合前期对赤、白芍化学成分与 HPLC 指纹图谱研究, 选择白芍和赤芍的 80% 乙醇提取物及其脂溶性成分和水溶性成分进行药理作用比较研究。用二甲苯致小鼠耳廓肿胀和醋酸诱发小鼠毛细血管通透性增高观察提取物的抗炎作用; 用提取物对小鼠凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝

[收稿日期] 20100220(001)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-021), 中医药行业科研专项(200707009), 上海市自然科学基金(08ZR1419100)

[作者简介] 王瑞, 副教授, 硕士生导师, 从事中药活性成分与质量标准化研究, Tel: (021) 51322181, E-mail: ellewangtcm@gmail.com

[通讯作者] * 王峥涛, Tel: (021) 51322507, E-mail: wangzht@shutcm.edu.cn.

血活酶时间(APTT)的影响和对大鼠血小板聚集的影响,考察提取物的活血化瘀作用。为进一步研究赤、白芍的药效物质奠定基础。

1 材料

1.1 动物 SPF级昆明种小鼠,雌雄各半,体重18~22g;SD雄性大鼠,体重180~220g;均由上海中医药大学实验动物中心提供,合格证号依次为SCXK(沪)2003-0003和SCXK(沪)2003-0002。

1.2 实验样品的制备 赤芍药材购自四川成都,白芍药材购自上海华宇药业有限公司,经上海中医药大学王峥涛教授鉴定分别为毛茛科植物芍药 *P. witchii* 和 *P. lactiflora* 的干燥根,标本保存在上海中医药大学。取赤芍和白芍药材各1.0kg,分别加8倍量80%乙醇溶液回流提取3次,每次2h,合并提取液,减压回收,得浸膏。将浸膏平均分成两份,一份作为赤芍和白芍总提物;另一份浸膏加水稀释(1g生药/mL),加乙酸乙酯萃取3次,合并乙酸乙酯层,减压回收,得浸膏,作为赤芍和白芍脂溶性提取物;水层浓缩,得浸膏,作为赤芍和白芍水溶性提取物。将浸膏冷冻干燥,得粉末,作为实验样品。

1.3 试剂 扑尔敏(马来酸苯氯那敏注射液),批号010901,上海禾丰制药有限公司。APTT测定试剂盒,批号040201,PT测定试剂盒,批号040201,上海医科大学华山医院技协生物试剂公司。华法林钠片,批号030601,上海九福药业有限公司。二磷酸腺苷二钠(ADP),批号093K7009, SIGMA公司。阿司匹林(ASP),批号20041101,上海医药集团有限公司信谊制药厂。

1.4 仪器 Spectra MAX 190 酶标仪(Molecular Devices Corporation, USA, N02711), SHANGPING JA1003 电子天平(上海天平仪器厂), XW-80A 漩涡震荡混和器(上海医科大学仪器厂), Hettich UNIVERSAL 32 台式冷冻离心机(Germany Hettich Corporation), TYXN-96 多功能智能血液凝聚仪(上海通用机电技术研究所)。

2 方法与结果

2.1 对二甲苯所致小鼠耳廓炎症的影响^[2] 取健康小鼠96只,雌雄各半,按体重随机分为8组,即空白对照组、阳性对照组、赤芍和白芍总提物组、赤芍和白芍脂溶性提取物组、赤芍和白芍水溶性提取物组。各给药组 ig 给药剂量折合成生药量为15g·kg⁻¹;阳性对照组 ig 给予扑尔敏50mg·kg⁻¹,给药容

积0.2mL·10g⁻¹,供试液均用双蒸水配制,空白对照组 ig 同容积生理盐水,连续给药6d。第6日给药1h后,于左耳前后两面均匀涂抹二甲苯,右耳作空白对照。30min后将小鼠脱颈椎处死,沿耳廓基线剪下两耳,用8mm打孔器于同一部位打下圆耳片,称重,以两耳片质量差表示炎症程度,以组间 t 检验比较各给药组与模型组间差异的显著性。

结果见表1。小鼠连续给药6d后,白芍总提物、白芍水溶性提取物和赤芍水溶性提取物对二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀有较好的抑制作用,与对照组相比有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但组间无明显差别。而赤芍总提物、白芍脂溶性提取物和赤芍脂溶性提取物对二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀抑制作用较弱,与对照组相比无显著性差异。

2.2 对 ip 醋酸(HAc)所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响^[2] 小鼠分组与给药同2.1。第6日给药1h后,各鼠由 ip 0.7%醋酸溶液0.1mL·10g⁻¹,并尾静 iv 0.5%伊文思蓝0.1mL·10g⁻¹,20min后将小鼠脱颈椎处死,轻揉腹部数下,剪开腹部皮肤肌肉,用5mL生理盐水逐次洗涤小鼠腹腔,并收集腹腔液,3000r·min⁻¹离心10min,取上清液于590nm比色测吸收率(A),以组间 t 检验比较各给药组与模型组间差异的显著性。

结果见表1。小鼠连续给药6d后,白芍总提物、赤芍总提物和赤芍脂溶性提取物对醋酸所致的小鼠腹腔色素渗出有较好的抑制作用,与对照组相比有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$),但组间无明显差别。白芍脂溶性提取物、赤芍水溶性提取物和白芍水溶性提取物对醋酸所致的小鼠腹腔色素渗出无明显抑制作用,与对照组相比无显著性差异。

表1 赤芍和白芍对小鼠急性炎症的反应的影响(柳±s, n=12)

| 组别 | 剂量 / g·kg ⁻¹ | 左右耳质量差 / mg | A |
|----------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 空白对照组 | — | 12.21 ±4.53 | 0.43 ±0.15 |
| 赤芍总提物 | 15 | 10.00 ±4.13 | 0.23 ±0.09 ²⁾ |
| 白芍总提物 | 15 | 6.70 ±5.29 ²⁾ | 0.25 ±0.09 ²⁾ |
| 赤芍脂溶性提取物 | 15 | 10.08 ±5.90 | 0.18 ±0.07 ³⁾ |
| 白芍脂溶性提取物 | 15 | 9.82 ±3.74 | 0.33 ±0.20 |
| 赤芍水溶性提取物 | 15 | 6.75 ±4.09 ²⁾ | 0.51 ±0.17 |
| 白芍水溶性提取物 | 15 | 8.08 ±3.39 ¹⁾ | 0.49 ±0.14 |
| 扑尔敏组 | 0.05 | 12.21 ±4.53 | 0.26 ±0.13 ²⁾ |

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$;赤芍与白芍相同提取物组间比较⁴⁾ $P < 0.05$ (下同)。

2.3 对小鼠凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT) 的影响^[3,4] 小鼠分组同 **2.1**; 各给药组 ig 给予供试液, 折合成生药量的给药剂量 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 阳性对照组 ig 给予华法林钠 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 给药容积 $0.2 \text{ mL} \cdot 10 \text{ g}^{-1}$ 。第 6 日给药 1 h 后, 通过眶后静脉丛取血 $500 \mu\text{L}$, 用枸橼酸钠抗凝 (1:9)。血样 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离血浆。按试剂盒中的说明测定 PT 和 APTT, 以组间 t 检验比较各给药组与模型组间差异的显著性。结果见表 2。

表 2 赤芍和白芍对小鼠凝血作用的影响 (均 $\pm s$, $n=12$)

| 组别 | 剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | PT/s | APTT/s |
|----------|--|---------------------------------|----------------------------------|
| 空白对照 | — | 9.33 \pm 3.50 | 37.78 \pm 11.29 |
| 赤芍总提物 | 12 | 10.32 \pm 3.02 | 96.14 \pm 31.39 ³⁾ |
| 白芍总提物 | 12 | 11.57 \pm 4.42 | 111.78 \pm 22.5 ³⁾ |
| 赤芍脂溶性提取物 | 12 | 14.94 \pm 14.03 | 96.99 \pm 34.87 ³⁾ |
| 白芍脂溶性提取物 | 12 | 17.26 \pm 15.00 | 114.65 \pm 12.79 ³⁾ |
| 赤芍水溶性提取物 | 12 | 13.57 \pm 5.78 | 111.06 \pm 21.43 ³⁾ |
| 白芍水溶性提取物 | 12 | 13.29 \pm 4.64 | 106.78 \pm 25.28 ³⁾ |
| 华法林钠 | 1.25×10^{-3} | 43.76 \pm 26.48 ³⁾ | 116.61 \pm 13.12 ³⁾ |

实验结果表明, 小鼠连续给药 6 d 后, 6 组提取物均无明显延长凝血酶原时间的作用, 与对照组相比无显著性差异; 6 组提取物均有明显延长部分凝血活酶时间的作用, 与对照组相比均有极显著性差异 ($P < 0.001$), 但 6 组提取物之间无显著性差异。

2.4 对大鼠血小板聚集的影响^[3,4] 雄性 SD 大鼠 64 只, 分组与给药同 **2.3**; 阳性对照组 ig 给予阿司匹林 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 给药容积 $1 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 。第 6 日给药 1 h 后, 腹主动脉采血 5 mL, 用枸橼酸钠溶液抗凝 (1:9)。血液经 $1\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 制备富血小板血浆 (PRP), 余血再以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 制备贫血小板血浆 (PPP), 测定由 ADP 诱导的血小板聚集, 以组间 t 检验比较各给药组与模型组间差异的显著性。结果见表 3。

实验结果表明, 大鼠连续 ig 给药 6 d 后, 赤芍总提物、白芍总提物、赤芍脂溶性提取物、白芍脂溶性提取物、赤芍水溶性提取物均能显著抑制大鼠血小板最大聚集率, 与对照组相比均有显著性差异 ($P < 0.05$); 尤其是赤芍总提物、赤芍脂溶性提取物和白芍脂溶性提取物作用更为突出 ($P < 0.001$), 且赤芍总提物的作用明显优于白芍总提物 ($P < 0.05$)。

表 3 赤芍和白芍对大鼠血小板聚集的影响 (均 $\pm s$, $n=6$)

| 组别 | 剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 最大聚集率 /% |
|----------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 空白对照 | — | 55.05 \pm 3.58 |
| 赤芍总提物 | 12 | 31.87 \pm 6.13 ^{3,4)} |
| 白芍总提物 | 12 | 44.70 \pm 3.70 ¹⁾ |
| 赤芍脂溶性提取物 | 12 | 36.43 \pm 5.18 ³⁾ |
| 白芍脂溶性提取物 | 12 | 34.93 \pm 7.89 ³⁾ |
| 赤芍水溶性提取物 | 12 | 41.91 \pm 4.75 ¹⁾ |
| 白芍水溶性提取物 | 12 | 47.83 \pm 14.77 |
| 阿斯匹林 | 0.05 | 37.40 \pm 5.43 ³⁾ |

3 讨论

赤芍与白芍的 6 组提取物均有不同程度的抗炎作用, 尤其是白芍总提物, 对抑制炎性水肿和炎性渗出均有很好的效果, 与白芍的功能主治相吻合。赤芍和白芍的水溶性提取物均有较好的抑制炎性水肿的作用, 脂溶性提取物对其影响较弱。而赤芍总提物和赤芍脂溶性提取物具有较好的抑制炎症渗出的作用, 尤其是赤芍脂溶性提取物抑制炎性渗出的作用更为突出。但赤芍脂溶性提取物在实验过程中观察到经 6 d 连续灌药后, 动物体重减轻, 有待于进一步研究。

赤芍与白芍的 6 组提取物均有不同程度的活血化瘀作用, 对机体内源性凝血系统和 ADP 诱导的血小板聚集具有抑制作用。在抑制机体凝血系统方面, 赤芍与白芍的 6 组提取物均有明显延长部分凝血活酶时间的作用, 而均无明显延长凝血酶原时间的作用, 可能与药物的作用机制有关。在抑制血小板聚集方面, 赤芍总提物的作用明显优于白芍总提物, 与赤芍的功能主治相吻合。脂溶性提取物的作用优于水溶性提取物, 说明抑制血小板聚集的活性成分可能为脂溶性成分。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 79, 125.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 356, 305.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 911.
- [4] 李文, 殷小杰, 廖福龙等. 六种产地赤芍对大鼠抗凝血及抗血小板聚集作用的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(6): 30.

[责任编辑 聂淑琴]