

# 伊血安颗粒的主要药效学实验研究

侯小涛<sup>1\*</sup>, 慕丽群<sup>2</sup>, 周江煜<sup>1</sup>, 戴航<sup>1</sup>

(1. 广西中医学院, 广西, 南宁 530001; 2. 广西万寿堂药业有限公司, 广西 南宁 530219)

**[摘要]** 目的: 观察伊血安颗粒止血、行气止痛等功效及对有效性作出评价。方法: 以小鼠出血及凝血时间、兔凝血酶原时间和优球蛋白溶解时间、大鼠血小板聚集性、豚鼠在体子宫收缩性为指标, 考察伊血安颗粒的促凝血作用; 以及对兔耳皮下血斑吸收的影响, 考察其活血作用; 以缩宫素诱发小鼠痛经及醋酸致痛为指标, 观察其镇痛作用; 以对幼龄小鼠子宫重量的影响为指标, 考察雌激素样作用。结果: 伊血安颗粒有缩短小鼠出血时间和凝血时间、缩短兔凝血酶原时间、延长兔优球蛋白溶解时间的作用, 有增强大鼠血小板聚集性的作用趋势; 对豚鼠在体子宫有明显的兴奋作用, 使其张力明显提高、收缩力明显增强、收缩频率明显加快, 但在实验剂量下未见引起强直性收缩。对缩宫素诱发小鼠痛经模型及醋酸所致小鼠腹痛均有一定的镇痛作用。对兔耳皮下血斑吸收及幼龄小鼠子宫重量无明显影响。结论: 伊血安颗粒有明显的促凝血、缩宫、镇痛作用, 未表现出雌激素样作用。

**[关键词]** 伊血安颗粒; 凝血; 活血; 镇痛; 雌激素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)01-0109-04

伊血安颗粒(原名“复方”妇血康颗粒)为广西瑶族民间专治妇科血症的验方, 以瑶药滇桂艾纳香为君药, 配以益母草、延胡索、甘草等, 制成黄棕色至棕褐色颗粒, 有活血止血、行气止痛的功效, 用于血瘀证之产后恶露不绝、流产后子宫出血不净的治疗, 为广西万寿堂药业有限公司研制开发的3类中药新药。本文对伊血安颗粒促凝血作用、镇痛作用、雌激素样作用等进行了药效学初步研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 药物与试剂** 伊血安颗粒, 广西万寿堂药业有限公司, 批号 950616; 己烯雌酚注射液, 上海第九制药厂,  $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 批号 950308-111; 缩宫素注射液, 广州明兴制药厂, 批号 940225-1; 100%生化汤, 广西药检所药理室煎制(生化汤组方药材当归、川芎、桃仁、炮姜、甘草(炙)的饮片皆购自广西药材站)。组织凝血活酶, 广西药检所药理室制备。其余试剂为自制。

**1.1.2 动物** 昆明种小鼠, 普通级, 广西中医药研究所动物室提供。SD系大白鼠, 普通级, 广西中医

药研究所动物室提供。日本大耳白兔, 普通级, 广西药检所动物室提供。豚鼠, 普通级, 雌性, 无孕, 广西生物制品厂动物车间提供。

动物雌雄分笼群养(兔单养), 每笼5~6只, 自由饮水进食, 喂固体饲料(兔及豚鼠加喂适量青菜)。室温  $25 \sim 27^\circ\text{C}$ (空调), 相对湿度  $60\% \sim 75\%$ 。

**1.1.3 仪器** SPA-4型多功能血小板聚集仪, 上海科达测试仪器厂产品; XWTD-204台式自动平衡记录仪, 上海大华仪表厂产品; T2型张力传感器, 上海医科大学药理教研室提供; MP120-2型电子天平( $1/1000\text{g}$ ), 上海第二天平仪器厂产品。

## 2 实验方法及结果

**2.1 对小鼠出血时间的影响** 取小鼠72只(雌雄各半, 体重  $18 \sim 22\text{g}$ ), 随机均分为6组。4个组给受试药物, 阳性对照组给生化汤, 空白对照组给常水, 剂量见表1,  $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ , 给药体积为  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 连续5d。末次给药后50min, 将小鼠置固定器内, 用剪尾法<sup>[2]</sup>测定出血时间。结果见表1。

结果可见, 伊血安两个较大剂量组的出血时间均短于空白对照, 差异有显著性意义。提示本品有缩短小鼠出血时间的作用。

**2.2 对小鼠凝血时间的影响** 取小鼠60只(雌雄各半, 体重  $18 \sim 22 \text{ g}$ ), 分组、给药同2.1。末次给药后1h, 分别用毛细玻璃管法和玻片法测定凝血时间。结果见表2。毛细玻璃管法测定结果, 伊血安3个较

**[收稿日期]** 2009-08-04

**[基金项目]** 科技部中小企业技术创新基金项目  
(05C26214501284)

**[通讯作者]** \*侯小涛, Tel: 13878858205, E-mail: xthou1@126.com

大剂量组的凝血时间均短于空白对照组;玻片法测定结果,伊血安大剂量组的凝血时间短于空白对照组;差异有显著性意义。提示本品有缩短小鼠凝血时间的作用。

表 1 对小鼠出血时间的影响结果( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	出血时间(min)	缩短率(%)
伊血安	67.2	11.5 $\pm$ 3.70 <sup>1)</sup>	22.8
	42.0	12.1 $\pm$ 3.08 <sup>1)</sup>	18.8
	33.6	13.3 $\pm$ 4.38	12.3
	16.8	13.0 $\pm$ 3.22	12.8
生化汤	20.2	11.4 $\pm$ 4.03 <sup>1)</sup>	23.5
空白对照	—	14.9 $\pm$ 3.33	—

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (下同)。

表 2 对小鼠凝血时间的影响结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	凝血时间(min)	
		毛细管法	玻片法
伊血安	67.2	0.80 $\pm$ 0.16 <sup>2)</sup>	1.00 $\pm$ 0.48 <sup>2)</sup>
	42.0	0.88 $\pm$ 0.42 <sup>1)</sup>	1.55 $\pm$ 0.75
	33.6	0.93 $\pm$ 0.34 <sup>1)</sup>	1.72 $\pm$ 0.61
	16.8	0.94 $\pm$ 0.96	1.76 $\pm$ 0.78
生化汤	20.0	0.89 $\pm$ 0.54 <sup>1)</sup>	1.54 $\pm$ 0.72
空白对照	—	1.62 $\pm$ 0.75	1.82 $\pm$ 0.48

**2.3 对兔凝血酶原时间的影响** 取兔 40 只(雌雄兼用,体重 2.5~3.0 kg),随机分为 5 组。3 个组给受试药物,阳性对照组给生化汤,空白对照组给常水,剂量见表 3, ig1 次/d, 给药体积为 10 mL · kg<sup>-1</sup>, 连续 3 d。末次给药后 1 h, 经耳动脉采血, 按 9 : 1 与 109 mmol · L<sup>-1</sup> 枸橼酸钠混合, 离心后取血浆按文献<sup>[2]</sup>方法测定凝血酶原时间(每个标本测定 3 次, 取均值)。结果见表 3。伊血安 3 个剂量组的凝血酶原时间均短于空白对照组, 差异有非常显著性意义。提示本品有缩短兔凝血酶原时间的作用。

**2.4 对兔优球蛋白溶解时间的影响<sup>[5]</sup>** 动物、分组、给药均同 2.3。末次给药后 1h, 经耳动脉采血, 按 9 : 1 与 109 mmol · L<sup>-1</sup> 枸橼酸钠混合, 离心分离出无血小板血浆。将无血小板血浆 0.5 mL、蒸馏水 9 mL、1% 醋酸 0.1 mL 加入离心管中, 混匀后置 4 °C 冰箱中 10 min, 离心取优球蛋白, 加硼砂缓冲液 0.5 mL, 搅拌 1 min 使其溶解, 置 37 °C 水浴中, 2 min 后加入 0.025 mol · L<sup>-1</sup> 氯化钙 0.5 mL, 待凝固后再置 37 °C 水浴中, 每 10 min 观察 1 次, 记录各管完全溶解所需时间(优球蛋白溶解时间)。结果见表

4。可见,伊血安两个较大剂量组的优球蛋白溶解时间均长于空白对照组, 差异有显著性意义。提示本品有延长优蛋白溶解时间的作用。

表 3 对兔凝血酶原时间的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	出血时间(min)	缩短率(%)
伊血安	33.6	28.7 $\pm$ 1.98 <sup>2)</sup>	30.7
	16.8	31.4 $\pm$ 2.18 <sup>2)</sup>	24.2
	8.4	32.8 $\pm$ 3.15 <sup>2)</sup>	20.8
生化汤	10.0	32.6 $\pm$ 3.03 <sup>2)</sup>	21.3
空白对照	—	41.4 $\pm$ 3.57	—

表 4 对兔优球蛋白溶解时间的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	优球蛋白溶解时间(min)	延长率(%)
伊血安	33.6	4.85 $\pm$ 1.59 <sup>1)</sup>	63.8
	16.8	4.88 $\pm$ 1.54 <sup>1)</sup>	64.9
	8.4	3.72 $\pm$ 0.97	25.7
生化汤	10.0	5.42 $\pm$ 2.06 <sup>1)</sup>	83.1
空白对照	—	2.96 $\pm$ 1.82	—

**2.5 对大鼠血小板聚集性的影响** 取大鼠 40 只(雌雄兼用, 体重 135~165 g), 分组、给药同 2.3, 剂量见表 5, ig 1 次/d, 给药体积为 20 mL · kg<sup>-1</sup>, 连续 7 d。末次给药后 30 min, 戊巴比妥钠 ig 40 mg · kg<sup>-1</sup> 麻醉后经腹主动脉采血(接触血小板的器具均硅化后使用), 按 9 : 1 与 109 mmol · L<sup>-1</sup> 枸橼酸钠混合于试管中, 以 500 r · min<sup>-1</sup> 离心 2 min 后吸取上层富含血小板血浆 (PRP), 余下血浆再经 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 10 min 后, 吸取上层贫血小板血浆 (PPP)。计 PRP 中血小板数, 以 PPP 调 PRP 使血小板数在 60~70 万/μL。以血小板聚集仪按比浊法<sup>[5]</sup>测定血小板聚集性(聚集诱导剂为 ADP-Adr 混合液), 每分钟观察 1 次, 记录最大聚集百分率和最大聚集时间。结果见表 5。结果可见, 伊血安 3 个剂量组的小血小板最大聚集率均稍大于空白对照组, 而血小板最大聚集时间均小于空白对照组, 但差异无显著性意义, 提示本品有增强大鼠血小板聚集性的作用趋势。

表 5 对大鼠血小板聚集性的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	最大聚集率(%)	最大聚集时间(s)
伊血安	67.2	52.0 $\pm$ 13.8	148.7 $\pm$ 88.1
	33.6	54.7 $\pm$ 12.7	168.4 $\pm$ 96.0
	16.8	50.3 $\pm$ 14.8	187.6 $\pm$ 86.7
生化汤	20.0	60.1 $\pm$ 16.6	143.2 $\pm$ 81.7
空白对照	10 mL · kg <sup>-1</sup>	42.5 $\pm$ 12.2	228.5 $\pm$ 80.1

**2.6 对豚鼠在体子宫收缩性的影响<sup>[6]</sup>** 取雌性无孕豚鼠 32 只(体重 250~350 g),随机均分为 4 组。实验前 24 h 均 sc 己烯雌酚注射液 4 mg·kg<sup>-1</sup> 以提高其子宫对药物的敏感性。各鼠分别 ip 乌拉坦 1 g·kg<sup>-1</sup> 麻醉后,仰卧固定于恒温手术台上,手术开腹,作十二指肠插管供给药用;分离一侧子宫,剥离其周围组织,子宫两端分别缝线固定于特制的玻璃罩两端,宫体中央缝线连接张力传感器(加 1 g 负荷),以记录仪记录其张力变化。待描记曲线稳定 30 min 后,记录一段曲线作为药前值,随即经十二指肠给药:高,低剂量组分别按 33.6 g·kg<sup>-1</sup>、16.8 g·kg<sup>-1</sup> 给受试药物,阳性对照组给生化汤 10.0 g·kg<sup>-1</sup>,空白对照组给等体积生理盐水,均为 10 mL·kg<sup>-1</sup>。记录药后 60 min 内的曲线变化,计算药后提高百分率。结果见表 6~8。可见,伊血安两个剂量组的子宫张力、收缩波幅及频率提高百分率均明显大于空白对照组,差异有显著性意义。提示本品对豚鼠在体子宫有明显的兴奋作用,使其张力明显提高、收缩力明显增强、收缩频率明显加快,但在实验剂量下未见引起强直性收缩。

表 6 对豚鼠在体子宫收缩频率的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	药前值 (次/分)	药后提高百分率(%)		
			10 min	30 min	60 min
伊血安	33.6	1.17±0.03	38.3±23.6 <sup>2)</sup>	80.9±16.4 <sup>2)</sup>	38.0±17.2 <sup>2)</sup>
	16.8	0.87±0.34	38.8±35.4 <sup>1)</sup>	76.0±16.5 <sup>2)</sup>	53.9±29.7 <sup>2)</sup>
生化汤	10.0	1.02±0.42	0.9±14.8	2.1±16.6	-3.4±19.8
空白对照	—	1.13±0.44	-4.3±12.7	-0.5±10.3	-0.1±6.8

表 7 对豚鼠在体子宫收缩幅度的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	药前值 (g)	药后提高百分率(%)		
			10 min	30 min	60 min
伊血安	33.6	0.52±0.15	32.1±16.6 <sup>2)</sup>	99.2±22.9 <sup>2)</sup>	110.0±45.2 <sup>2)</sup>
	16.8	0.60±0.15	25.7±20.3 <sup>1)</sup>	40.4±14.6 <sup>2)</sup>	9.6±21.6
生化汤	10.0	0.63±0.15	5.6±13.6	8.3±13.9	17.8±20.4
空白对照	—	0.78±0.26	1.5±3.7	1.5±3.7	6.4±7.4

表 8 对豚鼠在体子宫张力的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	药前值 (g)	药后提高百分率(%)		
			10 min	30 min	60 min
伊血安	33.6	0.47±0.10	50.8±40.1 <sup>1)</sup>	124.2±83.7 <sup>1)</sup>	65.3±67.9
	16.8	0.52±0.25	37.5±26.8 <sup>1)</sup>	82.2±36.2 <sup>2)</sup>	56.9±65.5
生化汤	10.0	0.50±0.25	55.6±60.1	104.2±46.6 <sup>2)</sup>	64.4±37.4 <sup>1)</sup>
空白对照	—	0.30±0.18	0.0±0.0	12.5±30.6	16.7±21.1

**2.7 对兔耳皮下血斑吸收的影响** 取兔 24 只雌雄各半,体重(2.2~3.0 kg),各兔均作耳背皮下血斑造型:将自身血液分别注入两耳背皮下无血管处,每处 0.1 mL,形成皮下血丘,轻压血丘后形成皮下血斑。随后测量各兔耳血斑的最大直径,并随机分 4 组及给药:两个组给受试药物,阳性对照组给生化汤,空白对照组给常水,剂量见表 7,ig 1 次/d,给药体积为 10 mL·kg<sup>-1</sup>,直至血斑完全吸收。以血斑直径缩小  $\frac{1}{2}$ 、血斑完全消失的时间分别作为血斑 50%、100% 吸收时间。结果见表 9。结果可见,伊血安两个剂量组的血斑吸收时间与空白对照组相近,差异无显著性意义。提示本品对兔耳皮下血斑的吸收无明显影响。

表 9 对兔耳皮下血斑吸收的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	血斑数	药前直径 (cm)	血斑吸收时间(d)	
				50	100
伊血安-高	16.8	12	1.08±0.31	2.62±0.52	4.75±0.71
伊血安-低	8.4	12	1.11±0.28	2.72±0.45	4.75±0.46
生化汤	10.0	12	1.10±0.32	2.10±0.32	4.60±0.62
空白对照	—	12	1.07±0.30	2.44±0.73	4.50±0.73

**2.8 对缩宫素诱发小鼠痛经模型的影响<sup>[7]</sup>** 取雌性小鼠 50 只(体重 18~21 g),分组、给药同 2.3 剂量见表 10,ig 1 次/d,给药体积均为 20 mL·kg<sup>-1</sup>,连续 3d。末次给药后 1 h,每鼠均 ip 缩宫素以诱发宫缩痛。记录各鼠 ip 缩宫素后 20 min 内的扭体次数。结果见表 10。结果可见,伊血安大剂量组的扭体次数比空白组减少 78.0%,差异有显著性意义。提示本品对缩宫素诱发小鼠痛经模型有一定的镇痛作用。

表 10 对缩宫素诱发小鼠痛经的影响结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量(g·kg <sup>-1</sup> )	20 min 扭体次数	抑制率(%)
伊血安	67.2	1.1±1.9 <sup>1)</sup>	78.0
	33.6	2.9±2.4	42.0
	16.8	4.2±4.1	16.0
生化汤	20.0	1.9±1.7 <sup>1)</sup>	62.0
空白对照	—	5.0±4.5	—

**2.9 对醋酸所致小鼠腹痛的影响(扭体法)<sup>[6]</sup>** 取小鼠 50 只(雌雄各半,体重 18~22 g),分组、给药同 2.3,剂量见表 11,给药体积均为 20 mL·kg<sup>-1</sup>,连续 ig 5 d。末次给药后 1 h,各鼠均 ip 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL,记录各鼠 10 min 内的扭体次数。结果见表 11。结果可见,伊血安 3 个剂量组的扭体次数均少

于空白组,差异有显著性意义。提示本品对小鼠腹膜醋酸致痛有一定的镇痛作用。

表 11 对醋酸所致小鼠腹痛的影响结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量( $g \cdot kg^{-1}$ )	10 min 扭体次数	抑制率(%)
伊血安	67.2	$6.2 \pm 5.1^{2)}$	65.9
	33.6	$10.6 \pm 5.2^{2)}$	41.8
	16.8	$11.3 \pm 5.8^{1)}$	37.9
生化汤	20.0	$9.1 \pm 3.0^{2)}$	50.0
空白对照	—	$18.2 \pm 5.2$	—

2.10 对幼龄小鼠子宫重量的影响<sup>[8]</sup> 取幼龄雌性小鼠 60 只(24~27 日龄,体重 10~12 g),随机均分为 5 组。3 个组给受试药物 ig,1 次/d,连续 5 d;阳性对照组给己烯雌酚注射液, $d_1$ 、 $d_3$  各 im 1 次;空白对照组给常水,剂量见表 12。末次给药后禁饲 24 h,称体重,处死小鼠,剖取子宫于电子天平上称重,换算成子宫系数。结果见表 12。结果可见,伊血安 3 个剂量组的子宫系数均与空白对照组相近,差异均无显著性意义。提示本品对幼龄小鼠子宫重量无明显影响。

表 12 对幼龄小鼠子宫重量的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量( $g \cdot kg^{-1}$ )	子宫系数( $mg \cdot 10 g^{-1} \cdot bw^{-1}$ )
伊血安	67.2	$8.35 \pm 1.76$
	33.6	$8.32 \pm 1.87$
	16.8	$8.02 \pm 1.69$
己烯雌酚	$2 \times 10^{-3}$	$34.30 \pm 3.79^{2)}$
空白对照	—	$7.30 \pm 2.08$

### 3 讨论

综上所述试验结果表明,本品有明显的促凝血、缩宫、镇痛作用,其促凝血作用又以缩短凝血时间和凝血酶原时间、延长优球蛋白溶解时间为显著,表明本品对内源性和外源性凝血系统均有较强的激活作用,可加速凝血过程的第一阶段,促进凝血酶原激活物的形成;同时又有较强的抗“纤溶”效应,抑制纤维蛋白的降解;从而呈双重促凝血作用。其缩宫作用有利于子宫壁血窦的闭合。这些作用给本品临床用于妇科血症提供了一定的动物试验依据。

### [参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南[S],1994:60,87,168.
- [2] 刘贺之,庞健,王增岑. 菊三七止血作用的研究[J]. 中国医院药学杂志,1985,5(7):4.
- [3] 秦元满,全洪吉,孙良鹏,等. 苜蓿对小鼠凝血时间和出血时间的影响[J]. 中医药学报,2001,29(3):65.
- [4] 吴祯久,洪淳赞,金长炼,等. 洋虫对小鼠凝血时间和出血时间的影响[J]. 中药材,1996,19(7):361.
- [5] 徐叔云,陈修,卞如谦,等. 药理实验方法学(第 2 版)[M]. 人民卫生出版社,1994:838,1121,700.
- [6] 陈绮,王洁,刘桂敏,等. 贯众抗生育有效部分的药理研究[J]. 天津医药,1980,(8):488.
- [7] 王永汉,王民,柳树芳,等. 痛经灵治疗原发性痛经的药理研究[J]. 中成药,1986,(9):23.
- [8] 郑忠志,胡斌,毕玉彪,等. 葛根素对成年小鼠子宫的影响[J]. 武警医学,2005,03:177.

## 《中国中药杂志》2010 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于 1995 年 7 月,是创早最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医药科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、科研院所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128 页,2010 年定价每期 15 元,全年 24 期定价为 360 元。国内刊号 11—2272/R,国际刊号 1101—5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 [www.cjcm.com.cn](http://www.cjcm.com.cn) 或 [www.中国中药杂志.com](http://www.中国中药杂志.com)。

联系电话:稿件查询 010—64045830 转 602;主任电话 010—64058556;资源与栽培栏编辑:010—64048925;制剂栏编辑:010—64040392;化学栏编辑:010—64040113;药理栏编辑:010—84022522;临床栏编辑:010—64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010—64030625。