

• 药理 •

# 少腹逐瘀汤对寒凝血瘀大鼠模型血液流变性 及卵巢功能的影响

宿树兰<sup>1</sup>, 段金廛<sup>1\*</sup>, 王团结<sup>2,1</sup>, 余黎<sup>1</sup>, 华永庆<sup>1</sup>, 唐于平<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046;

2. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013)

[摘要] 目的: 评价少腹逐瘀汤对寒凝血瘀SD大鼠模型血液流变性及卵巢功能的影响。方法: 采用冰水浴及注射肾上腺素的方法造成SD大鼠急性血瘀模型, 对其血液流变性及卵巢分泌功能进行测定。结果: 少腹逐瘀汤能改善寒凝血瘀SD大鼠血液流变性指标; 对卵巢功能也显示出一定改善作用。结论: 少腹逐瘀汤能改善寒凝血瘀SD大鼠全血黏度、血浆黏度、血沉、红细胞压积及调节E<sub>2</sub>和P的水平。

[关键词] 少腹逐瘀汤; 寒凝血瘀; 血液流变学; 卵巢功能

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)12-0041-03

## Evaluating the Effects of Shaofu Zhuyu Decoction on Hemorheology and Ovarian Function in Rat Model of Han-Ning Blood Stasis

SU Shu-lan<sup>1,2</sup>, DUAN Jin-ao<sup>1\*</sup>, WANG Tuan-jie<sup>2,1</sup>, YU Li<sup>1</sup>, HUA Yong-qing<sup>1</sup>, TANG Yu-ping<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory for Modern Research of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Department of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effects of Shaofu Zhuyu decoction (SFZYD) on hemorheology and ovarian function in rat mode of Han-Ning blood stasis. **Methods:** The method of ice water bath combined with injection of adrenalin was adopted to established cold stagnation and blood stasis in rats. The indexes of hemorheology and E<sub>2</sub> and P were detected. **Result:** The results stated that SFZYD and ethanol supernatant showed significant improvements in the hemorheological indexes of rats in the model of blood stasis and regulation for the secret function on rat ovarian. **Conclusion:** SFZYD can improve the indexes of hemorheology in rat model of blood stasis and regulate the secretion of E<sub>2</sub> and P.

[Key words] Shaofu Zhuyu Decoction; cold stagnation and blood stasis; hemorheology; ovarian function

少腹逐瘀汤源于清代王清任的《医林改错》,方

中以当归、赤芍、川芎为君药活血化瘀、养血调经; 辅以五灵脂、蒲黄、延胡索、没药通利血脉祛瘀止痛; 小茴香、干姜、官桂为佐药, 温经散寒、理气止痛, 并引诸药直达少腹, 全方组合具有温经散寒、活血化瘀、消肿止痛的功效, 是调理气血的良方, 也是寒凝血瘀型痛经治疗的代表方之一<sup>[1]</sup>。在本课题组开展四物汤类方治疗妇科血瘀证痛经的前期研究工作的基础

[收稿日期] 2008-08-12

[基金项目] 江苏省高校自然科学重大基础研究项目(06KJA36022), 江苏省“青蓝工程”科技创新团队建设资助(2006-G-20)

[通讯作者] \* 段金廛, Tel/Fax (025) 85811116; E-mail: dja@njutcm.edu.cn

上<sup>[2-5]</sup>, 为了探讨少腹逐瘀汤治疗寒凝血瘀型痛经的作用途径及活性物质, 本文进行了少腹逐瘀汤及富集部位对寒凝血瘀 SD 大鼠模型血液流变性及卵巢功能影响的研究。

### 1 实验材料与仪器

**1.1 药物及制备** 称取少腹逐瘀汤组方药材(5.58 kg), 按照当归: 川芎: 赤芍: 肉桂: 小茴香: 五灵脂: 没药: 蒲黄: 延胡索: 干姜 3: 1: 2: 1: 0.5: 2: 1: 3: 1: 1 比例配比, 经粉碎至粒径为 40 目, 水煎煮提取 2 次, 第 1 次加 10 倍量水煎煮 2 h, 第 2 次加 8 倍量水煎煮 2 h, 合并两次煎出液, 浓缩至 5 kg 左右, 取出 1/2 浓缩至所需浓度, 作为少腹逐瘀汤水煎剂供试样品(SF-1); 另 1/2 水煎液用 95% 乙醇调至醇浓度为 80%, 放置 12 h, 过滤沉淀, 上清液浓缩至所需浓度, 作为少腹逐瘀汤醇溶部位样品(SF-2); 醇沉沉淀部位真空干燥后, 溶解制备成所需浓度, 作为少腹逐瘀汤醇沉部位样品(SF-3)。动物给药剂量按下式计算: 人临床用量 × 0.018/200 × 得率 × 1000 × 临床等效量的倍数。

**1.2 试剂** 盐酸肾上腺素液, 西南药业股份有限公司出品, 批号: 071101; 枸橼酸钠, 天津市生物化学制药厂生产, 批号: 20071107。

**1.3 实验动物** 实验用 SD 雌性大鼠, 体重(200 ± 10)g, 由南京医科大学实验动物中心(SPF 级)提供(许可证号 SCXK(苏)2002-0031)。

**1.4 仪器** LG-R-80 电脑血液黏度测试仪, 北京世帝科学仪器公司产品。

### 2 实验方法

**2.1 分组 造模与给药** 选用健康清洁级 SD 雌性大鼠 80 只, 适应性饲养 1 周后, 按随机数字表法将其分为 8 组, 每组 10 只, 即正常对照组(正常组)、模型对照组(模型组)、模型加少腹逐瘀汤高、低剂量组, 模型加少腹逐瘀汤醇沉部位高、低剂量组、模型加少腹逐瘀汤醇溶部位高、低剂量组。

正常组常规饲养, 模型组、治疗组大鼠置于 0 °C ~ 1 °C 冰水中 5 min, 每日 1 次, 连续 7 d。治疗组同时开始按剂量(高、低剂量相当于临床成人剂量的 10 倍、5 倍)给予少腹逐瘀汤各样品 ig, 每日 1 次, 连用 7 d, 正常组、模型组给予同体积的蒸馏水。于第 8 d sc 0.1% 肾上腺素 0.1 ml · 100g<sup>-1</sup>, 共 2 次, 两次间隔时间 4 h。之后停食, 于次晨采血检测。

**2.2 大鼠血液黏度检测** 大鼠在 10% 水合氯醛麻

醉下, 从颈动脉插管放血, 以枸橼酸钠(3.8%) 1:9 抗凝, 用 LG-R-80 电脑血液黏度测试仪(北京世帝科学仪器公司)测定全血黏度和血浆黏度, 用温氏管法测定血沉、血球压积。按文献方法测定血浆纤维蛋白原(Fg)。

**2.3 雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)的测定** 采用进口 ECL2010 全自动电化学发光免疫分析仪, 全配套进口 E<sub>2</sub>、P 药盒和相关试剂, 严格按操作说明书操作。

**2.4 统计学方法** 应用 SPSS11.0 统计软件统计, 所有数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间均数比较采用 *t* 检验。

### 3 实验结果

**3.1 对寒凝血瘀证模型大鼠全血黏度的影响** 由表 1 可见, 与对照组相比, 模型组的全血黏度明显升高( $P < 0.05$ ), 表明血瘀模型成立。与模型组相比, SF-1 高剂量组在高、低切变率均明显降低全血黏度( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。SF-1 低剂量组仅在低切变率抑制全血黏度升高( $P < 0.05$ )。SF-2 高剂量组在高、中、低切变率均明显降低全血黏度( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); SF-2 低剂量组及 SF-3 高、低剂量组均未见明显效应。

表 1 少腹逐瘀汤及分离部位对全血黏度的影响结果( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量(生药 g · kg <sup>-1</sup> )	全血黏度(η <sub>b</sub> /mPa · s)			
		1(s <sup>-1</sup> )	5(s <sup>-1</sup> )	30(s <sup>-1</sup> )	200(s <sup>-1</sup> )
空白组	—	16.1 ± 1.6	7.5 ± 0.8	4.3 ± 0.4	3.2 ± 0.2
模型组	—	17.9 ± 1.7	8.6 ± 0.7	4.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4
SF-1 组	41.8	16.4 ± 1.0 <sup>1)</sup>	7.6 ± 0.6 <sup>2)</sup>	4.4 ± 0.3 <sup>1)</sup>	3.4 ± 0.2 <sup>1)</sup>
	20.9	16.5 ± 1.3 <sup>1)</sup>	7.5 ± 1.1 <sup>1)</sup>	4.8 ± 0.6	3.7 ± 0.4
SF-2 组	41.8	15.7 ± 2.8 <sup>2)</sup>	7.6 ± 0.9 <sup>1)</sup>	4.3 ± 0.4 <sup>1)</sup>	3.3 ± 0.3 <sup>1)</sup>
	20.9	20.0 ± 2.2	8.5 ± 0.6	4.8 ± 0.3	3.6 ± 0.2
SF-3 组	4.4	21.7 ± 3.8	9.3 ± 1.4	5.2 ± 0.7	3.8 ± 0.5
	2.2	19.1 ± 2.7	8.2 ± 0.9	4.6 ± 0.4	3.5 ± 0.3

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ ; SF-3 组剂量为提取物 g · kg<sup>-1</sup>(下同)。

**3.2 对寒凝血瘀证模型大鼠血浆黏度、血沉、红细胞压积的影响** 由表 2 可见, 与对照组相比, 模型组血浆黏度、血沉、红细胞压积、纤维蛋白原含量均明显升高( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。与模型组相比, SF-1 高剂量组明显降低血浆黏度、血沉、红细胞压积( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。SF-1 低剂量组明显改善血沉、红细胞压积( $P < 0.05$ )。SF-2 高、低剂量组均明显降低血浆黏度、血沉、红细胞压积( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。SF-3 高剂量组对血浆黏度、血沉呈现一定

活性( $P < 0.05$ )。

表 2 少腹逐瘀汤及分离部位对大鼠血浆黏度、血沉、红细胞压积及纤维蛋白原含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

样品	剂量(生药 $g \cdot kg^{-1}$ )	血浆黏度 ( $\eta_{sp}/mPa \cdot s, 120/s^{-1}$ )	血沉 ( $mm \cdot h^{-1}$ )	红细胞压积 (%)	纤维蛋白原 ( $g \cdot L^{-1}$ )
空白组	—	1.32 $\pm$ 0.1 <sup>2)</sup>	1.67 $\pm$ 0.87 <sup>2)</sup>	38.1 $\pm$ 2.05	2.22 $\pm$ 1.16
模型组	—	1.69 $\pm$ 0.27	2.96 $\pm$ 1.02	43.6 $\pm$ 2.67	3.97 $\pm$ 0.30
SF-1 组	41.8	1.42 $\pm$ 0.10 <sup>2)</sup>	1.77 $\pm$ 0.73 <sup>2)</sup>	41.5 $\pm$ 0.67 <sup>2)</sup>	3.71 $\pm$ 0.79
	20.9	1.50 $\pm$ 0.2	2.06 $\pm$ 0.32 <sup>1)</sup>	41.3 $\pm$ 0.89 <sup>1)</sup>	3.75 $\pm$ 0.84
SF-2 组	41.8	1.45 $\pm$ 0.12 <sup>2)</sup>	2.05 $\pm$ 0.55 <sup>1)</sup>	41.3 $\pm$ 1.81 <sup>1)</sup>	3.90 $\pm$ 0.58
	20.9	1.43 $\pm$ 0.19 <sup>1)</sup>	2.05 $\pm$ 0.68 <sup>1)</sup>	41.5 $\pm$ 1.17 <sup>1)</sup>	4.27 $\pm$ 0.53
SF-3 组	4.4	1.36 $\pm$ 0.17 <sup>2)</sup>	1.70 $\pm$ 1.08 <sup>1)</sup>	43.1 $\pm$ 1.79	4.15 $\pm$ 0.39
	2.2	1.60 $\pm$ 0.18	3.05 $\pm$ 1.92	44.4 $\pm$ 3.23	4.36 $\pm$ 0.43

### 3.3 对寒凝血瘀证大鼠血清中 E<sub>2</sub> 和 P 含量的影响

由表 3 可见,与对照组相比,模型组大鼠血清中 E<sub>2</sub>, 含量明显升高, P 含量显著降低( $P < 0.01$ ), 表明采用冰水浴及注射肾上腺素可导致大鼠体内内分泌的紊乱。与模型组相比, SF-1, SF-2, SF-3 高、低剂量组均明显或显著降低血清中 E<sub>2</sub> 并升高血清中 P 含量( $P < 0.05 \sim P < 0.001$ )。

表 3 少腹逐瘀汤及分离部位对血清中 E<sub>2</sub>, P 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

样品	剂量(生药 $g \cdot kg^{-1}$ )	E <sub>2</sub> ( $ng \cdot L^{-1}$ )	P ( $nmol \cdot L^{-1}$ )
空白组	—	168.43 $\pm$ 35.69 <sup>2)</sup>	384.98 $\pm$ 17.16 <sup>2)</sup>
模型组	—	237.50 $\pm$ 41.17	254.26 $\pm$ 62.35
SF-1 组	41.8	157.40 $\pm$ 12.78 <sup>2)</sup>	343.98 $\pm$ 48.27 <sup>1)</sup>
	20.9	164.60 $\pm$ 42.65 <sup>1)</sup>	339.94 $\pm$ 23.96 <sup>1)</sup>
SF-2 组	41.8	111.17 $\pm$ 15.63 <sup>3)</sup>	348.73 $\pm$ 27.56 <sup>3)</sup>
	20.9	106.57 $\pm$ 11.06 <sup>3)</sup>	342.13 $\pm$ 44.66 <sup>3)</sup>
SF-3 组	4.4	117.57 $\pm$ 16.91 <sup>3)</sup>	352.89 $\pm$ 79.14 <sup>1)</sup>
	2.2	102.83 $\pm$ 31.81 <sup>3)</sup>	389.78 $\pm$ 152.00 <sup>1)</sup>

## 4 讨论

少腹逐瘀汤是临床治疗寒凝血瘀型痛经的有效代表方剂之一,血瘀证的病理过程与血液循环障碍密切相关,主要表现为血液流变性异常(血液浓、黏、凝、聚)、微循环障碍和局部血液动力学异常等方面。本文采用冰水浴和注射肾上腺素结合的方法造成 SD 大鼠血瘀模型,结果显示全血黏度、血浆黏度、血沉、红细胞压积、纤维蛋白原等均发生病理变化,证明该模型一定程度上体现了寒凝血瘀患者部分临床表征。

少腹逐瘀汤及其醇溶部位能改善 SD 大鼠全血黏度、血浆黏度、血沉、红细胞压积等病理变化,而对纤维蛋白原作用不明显;醇沉部位对血液流变性的各项指标未呈现明显活性;提示其活性物质可能为醇溶性小分子物质,有待进一步分析研究。

实验结果显示,寒凝血瘀模型大鼠卵巢功能发生改变,血清 E<sub>2</sub> 明显升高, P 明显下降,与正常组比较有明显差异,这一病理变化与痛经患者发病机制相一致<sup>[6]</sup>,少腹逐瘀汤可调节卵巢的内分泌功能,可能为其临床治疗痛经的途径之一。其发挥作用的有效物质可能既包含醇溶性成分亦包含醇沉部位的糖类及蛋白等大分子物质。本文仅对少腹逐瘀汤及其醇溶、醇沉部位的效应进行初步评价,对其活性成分及其作用机制有待深入研究。

### [参考文献]

- [1] 张晶, 孙翠兰. 少腹逐瘀汤在妇科临床中的应用[J]. 中国自然医学杂志, 2002, 4(2): 109-112.
- [2] 宿树兰, 华永庆, 段金廛, 等. 少腹逐瘀汤对小鼠离体子宫收缩模型的生物效应及物质基础评价[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(6): 544-548.
- [3] 华永庆, 段金廛, 宿树兰, 等. 用于不同证型痛经的四物汤类方生物效应评价研究[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(1): 72-76.
- [4] 宿树兰, 赵新慧, 华永庆, 等. 四物汤及类方香附四物汤挥发性成分与子宫平滑肌收缩效应相关性研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(2): 50-57.
- [5] 刘涛, 卞慧敏, 张蕊, 等. 改良三甲散活血化瘀作用实验研究[J]. 实用中医药杂志, 2003, 19(10): 508-509.
- [6] 李继俊. 妇产科内分泌学治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 340.