

茜草与茜草炭药理作用比较研究

余旭东¹, 杨季菱^{2*}

(1. 河南省中医院, 河南 郑州 450000; 2. 郑州市妇幼保健院, 河南 郑州 450012)

[摘要] 目的: 比较茜草、茜草炭饮片在抗炎、镇痛、活血化瘀、止血等方面药理作用的强弱, 为临床两者分用提供药理学依据, 探讨茜草炮制的目的。方法: 小鼠耳廓肿胀法比较两者抗炎作用; 热板法、扭体法比较两者镇痛作用; 地塞米松 0.8 mg/kg 肌肉注射两周造成血瘀模型, 比较两者对血瘀模型的影响来比较活血化瘀作用; 剪尾法、毛细血管法测定出血时间及凝血时间比较两者止血作用的区别。结果: 茜草、茜草炭均有明显的抗炎、镇痛和活血化瘀作用, 茜草作用强于茜草炭 ($P < 0.05$); 茜草、茜草炭具有明显的止血作用, 茜草作用弱于茜草炭 ($P < 0.05$)。结论: 茜草炮制后, 抗炎、镇痛、活血化瘀等药理作用减弱, 但止血作用增强, 说明茜草炮制的目的是增强止血作用, 为临床分用提供了药理学依据。

[关键词] 茜草; 茜草炭; 抗炎; 镇痛; 活血化瘀; 止血

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)09-0053-04

茜草为茜草科植物茜草 *Rubia cordifolia* L. 的干燥根及根茎, 又名茜根, 始载于《神农本草经》。味苦, 性寒, 归肝经, 为临床常用中药。传统上认为茜草生用苦寒, 有凉血止血, 化瘀通经之效, 临床治月经闭塞, 恶露不下, 跌打损伤, 风湿痹痛, 痈疽肿毒等, 炒炭后味苦涩, 能增强止血作用, 临床用于咯血, 血痢, 尿血, 崩漏出血等; 但缺乏具体的药理学依据, 通过比较茜草炒炭前后药理作用的变化, 阐述其炮制意义, 为临床应用提供药理学依据。

1 材料与方法

1.1 动物和试剂、仪器 选用昆明种小鼠(购至河

南医科大学动物实验中心, 合格证号: 医动字第 410115 号), (20 ± 2) g, 普通级, 根据实验要求选用性别。二甲苯(天津市津东天正精细化学试剂厂生产, 批号: 2002123); 生理盐水(郑州市永和制药有限公司生产, 批号: 04071005); 阿斯匹林肠溶片(石家庄制药集团欧意药业有限公司, 批号: 041208); 冰醋酸(北京化工厂生产); 地塞米松注射液(开封前锋制药厂生产, 批号: 0411162); 肝素(2 mL 装, 1.25 万单位, 天津市生物化学制药厂生产, 批号: 20030611); 云南白药(广州白云山制药股份有限公司生产, 批号 20040713)。BS210S 型电子天平(北京市塞多利斯天平有限公司生产); LBY-N6A 型旋转式血液黏度计(北京普利生集团); 一次性 20 μL 采血管(江苏海门市耀华玻璃仪器厂); 电子恒温水浴锅(北京市光明

[收稿日期] 2006-11-16

[通讯作者] * 杨季菱, Tel: 13838529390

医疗仪器厂, D2kw-C 型)。

1.2 药物的制备 茜草药材购于郑州市药材公司, 经河南中医学院第二附属医院李中心教授鉴定为茜草科植物茜草 *Rubia cordifolia* L. 的干燥根及根茎。按照 2005 版《中国药典》方法炮制成茜草和茜草炭饮片。1 g·mL⁻¹ 茜草水煎液、1 g·mL⁻¹ 茜草炭水煎液: 分别取茜草、茜草炭饮片 100 g, 加水 800, 600, 600 mL, 分 3 次煎煮, 将 3 次煎煮液合并浓缩至 100 mL 即成 1 g·mL⁻¹ 水煎液; 20 mg·mL⁻¹ 阿斯匹林混悬液: 称取 1 g 药粉, 加蒸馏水至 50 mL 即得; 0.6% 冰醋酸: 精密量取 0.6 mL 冰醋酸, 加生理盐水至 100 mL 即得; 0.08 mg·mL⁻¹ 地塞米松注射液: 取地塞米松注射液(2 mg·mL⁻¹) 0.4 mL 加生理盐水至 10 mL 即得; 0.05 g·mL⁻¹: 取云南白药胶囊 2 粒加生理盐水 10 mL 即可。

1.3 动物的分组及模型制作^[1] 取昆明种小鼠 60 只, ♂ 随机分成 6 组, 每组 10 只, 依次为: (1) 空白组, 给生理盐水(0.2 mL/10 g), (2) 阿司匹林组(给阿司匹林 0.1 mL/10 g), (3) 茜草组高剂量组(给茜草 0.2 mL/10 g), (4) 茜草低剂量组(给茜草 0.05 mL/10 g), (5) 茜草炭高剂量组(给茜草炭 0.2 mL/10 g), (6) 茜草炭低剂量组(给茜草炭 0.05 mL/10 g); 每日按所给剂量灌胃 1 次, 用药 5 d, 于第 6 d 末次给药 30 min 后, 用微量进样器将二甲苯涂在小鼠左耳前后两面, 每面 20 μ L, 右耳作对照。1 h 后脱颈椎处死小鼠, 沿耳廓基线剪下两耳, 将两耳重叠, 用直径为 8 mm 的打孔器打下圆耳片, 置电子天平上称重。按肿胀度 = 左耳重 - 右耳重公式计算。

1.4 对物理性刺激小鼠的镇痛作用——热板法^[2]
取(20 \pm 2) g 小鼠, 实验前禁食(不禁水) 6 h 后, 在热板上(55 \pm 0.5) $^{\circ}$ C 筛选小鼠正常痛阈, 选痛阈在(5~30) s 的小鼠 60 只, 根据痛阈随机分成 6 组, 分别为空白组、阿司匹林组、茜草大剂量组、茜草小剂量组、茜草炭大剂量组、茜草炭小剂量组, 给药剂量及方式同 1.3, 连续给药 7 d, 于末次给药后 30, 60, 90, 120 min 分别在热板上测小鼠痛阈, 凡痛阈超过 60 s 者按 60 s 计, 痛阈提高值为负数者按 0 计。计算痛阈提高值。

1.5 对化学性刺激小鼠的镇痛作用——扭体法^[1]
取昆明种小鼠 60 只, ♂ 分组, 给药方式及剂量同 1.3, 连续用药 7 d, 于第 7 d 给药 1 h 后, 每鼠腹腔注射新配制的 0.6% 冰醋酸(0.1 mL/10 g), 观察小鼠首

次出现扭体反应的潜伏期及 10 min 内扭体发生次数。

1.6 地塞米松致小鼠血瘀模型的制作 取昆明种小鼠 70 只, (20 \pm 2) g, ♂ 随机分为 7 组, 每组 10 只, 依次为: (1) 空白组, (2) 血瘀模型组, (3) 云南白药组, (4) 茜草大剂量组, (5) 茜草小剂量组, (6) 茜草炭大剂量组, (7) 茜草炭小剂量组, 其中空白组及血瘀模型组均给生理盐水 0.2 mL/10 g, 云南白药组给云南白药 0.1 mL/10 g, 其余各组给药剂量同 1.3。每日上午, 除空白对照组外, 其余各组后腿肌肉注射地塞米松(0.2 mL/20 g), 下午灌胃, 除血瘀模型组给生理盐水外, 其余各组按所给剂量给药。连续用药 2 周。末次给药后断食给水, 12 h 后, 摘眼球取血, 将血液置于预先用肝素处理过的 1.5 mL 一次性离心管内, 然后在 150/s, 60/s, 10/s 下测定全血高切、中切、低切黏度, 根据低切与高切之比计算红细胞聚集指数。

1.7 茜草饮片炮制前后对小鼠出血时间、凝血时间的影响时间动物模型的制作^[1] 取小鼠 60 只, 体重(20 \pm 2) g, ♀ ♂ 各半, 随机分为 6 组, 分别为: (1) 空白组, (2) 云南白药组, (3) 茜草大剂量组, (4) 茜草小剂量组, (5) 茜草炭大剂量组, (6) 茜草炭小剂量组。给药方式及剂量同 1.3, 连续用药 3 d, 于末次给药 1 h 后用滤纸卷成与小鼠身体大小差不多直径的滤纸筒, 一端封闭, 让小鼠钻入; 然后用剪刀剪小鼠尾尖约 3 mm, 从出血开始按下秒表计时, 每隔 15 s 用滤纸轻点小鼠尾尖, 直至无血迹或看不清血迹为止, 记下时间即为出血时间。另取小鼠 60 只, 按出血时间测定法分组给药方式及剂量同 1.3, 给药 3 d 后, 于末次给药 1 h 后, 一次性 20 μ L 采血管插入小鼠内眦球后静脉丛取血, 取满 20 μ L 血。每隔 15 s 折断毛细血管一小段, 检查有无血凝丝出现, 记录从采血至出现血丝的时间, 即为凝血时间。

1.8 统计学处理 各组计量数据用 SPSS10.0 软件处理, 采取单因素方差分析(one-way ANOVA) 检验。

2 结果

2.1 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响^[1] 结果见表 1。

表 1 结果表明, 茜草大剂量组、茜草炭大剂量以及阿司匹林均有极明显的抗二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的作用($P < 0.01$), 茜草小剂量有明显作用($P < 0.05$), 茜草炭小剂量没有明显作用($P > 0.05$), 仅有作用趋势, 也表明了茜草作用强于茜草炭。实验结

果提示: 茜草饮片炮制后抗炎作用降低。

表 1 茜草饮片炮制前后对二甲苯所致小鼠耳廓
肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	耳廓肿胀度(mg)
空白组	—	8.55 ± 1.72
阿司匹林	0.2	5.42 ± 1.78 ²⁾
茜草大剂量组	20	3.83 ± 1.78 ²⁾
茜草小剂量组	5	5.09 ± 1.92 ¹⁾
茜草炭大剂量组	20	5.55 ± 1.33 ^{2,3)}
茜草炭小剂量组	5	6.91 ± 2.30 ^{2,3)}

注: 与空白组相比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与茜草大剂量组相比较³⁾ $P < 0.05$ (下同)。

2.2 对物理性刺激小鼠的镇痛作用结果见表 2。

表 2 结果表明: 茜草大剂量在 (30~ 90) min 内能

表 2 茜草饮片炮制前后对小鼠热板法致痛的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	正常痛阈 (s)	给药后不同时间痛阈(s)			
			30 min	60 min	90 min	120 min
空白组	—	22.85 ± 2.78	25.10 ± 2.13 (2.60 ± 2.17)	24.50 ± 1.96 (2.00 ± 1.63)	24.60 ± 2.12 (1.90 ± 1.10)	24.80 ± 2.20 (2.00 ± 1.25)
阿司匹林组	0.2	23.35 ± 2.89	46.30 ± 4.62 (22.20 ± 4.02) ²⁾	38.80 ± 4.02 (15.70 ± 5.06) ²⁾	30.80 ± 4.02 (7.70 ± 3.83) ²⁾	26.00 ± 2.67 (3.00 ± 1.94) ¹⁾
茜草大剂量组	20	23.30 ± 3.28	39.70 ± 6.50 (16.70 ± 7.66) ²⁾	35.40 ± 5.64 (24.40 ± 5.74) ²⁾	32.70 ± 5.50 (9.70 ± 5.12)	28.90 ± 5.47 (4.90 ± 4.04) ¹⁾
茜草小剂量组	5	22.70 ± 3.79	31.30 ± 2.45 (8.60 ± 4.09) ²⁾	29.10 ± 1.45 (6.40 ± 4.03) ¹⁾	25.80 ± 2.29 (3.10 ± 2.99) ¹⁾	22.60 ± 2.22 (2.50 ± 1.72) ¹⁾
茜草炭大剂量组	20	22.70 ± 3.32	24.70 ± 2.11 (2.80 ± 2.61) ³⁾	23.00 ± 1.41 (1.90 ± 1.97) ³⁾	23.00 ± 1.76 (2.00 ± 2.26) ³⁾	24.60 ± 2.32 (1.60 ± 0.84) ³⁾
茜草炭小剂量组	5	22.65 ± 3.36	24.70 ± 2.63 (2.10 ± 1.60) ³⁾	23.70 ± 2.67 (1.80 ± 2.39) ³⁾	23.00 ± 2.28 (1.90 ± 1.66) ³⁾	22.90 ± 2.28 (1.70 ± 1.16) ³⁾

表 3 茜草饮片炮制前后对小鼠冰醋酸致痛的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	首次发生扭体反应 的潜伏期(min)	10 min 内扭体 发生数(次)
空白组	—	3.18 ± 0.88	20.50 ± 7.65
阿司匹林组	0.2	6.88 ± 1.56 ²⁾	3.80 ± 4.32 ²⁾
茜草大剂量组	20	5.47 ± 1.15 ¹⁾	8.20 ± 4.02 ¹⁾
茜草小剂量组	5	4.23 ± 1.03 ¹⁾	14.50 ± 4.40 ¹⁾
茜草炭大剂量组	20	4.22 ± 1.15 ¹⁾	13.90 ± 5.72 ¹⁾
茜草炭小剂量组	5	3.28 ± 1.33	20.10 ± 4.75

2.4 对地塞米松致小鼠血瘀影响 结果见表 4。地米 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌注 2 周可以造成小鼠全血黏度显著增加, 模型复制成功。云南白药能明显降低血瘀

极显著提高小鼠痛阈($P < 0.01$), 在 120 min 后有显著作用($P < 0.05$), 茜草小剂量在 (30~ 120) min 均有显著作用($P < 0.05$), 茜草炭大小剂量在 (30~ 120) min 内仅有提高小鼠痛阈趋势, 没有显著作用($P > 0.05$)。结果提示, 茜草饮片镇痛作用强于茜草炭, 炮制后镇痛作用降低。

2.3 对化学性刺激小鼠的镇痛作用结果见表 3。

由表 3 结果可以看出: 茜草大剂量能够极明显提高小鼠首次扭体反应潜伏期及 10 min 内扭体次数($P < 0.01$), 茜草小剂量及茜草炭大剂量有明显作用($P < 0.05$), 茜草炭小剂量仅有作用趋势($P > 0.05$)。结果提示, 茜草饮片炮制后镇痛作用降低。

模型小鼠全血高、中、低切黏度($P < 0.05$), 茜草大剂量极明显的降低低切黏度($P < 0.01$), 明显降低高、中切黏度($P < 0.05$), 茜草炭大剂量能明显降低中、低切黏度($P < 0.05$), 对高切黏度没有显著作用($P > 0.05$), 而茜草炭低剂量仅有降低全血黏度趋势($P > 0.05$), 茜草炭作用弱于茜草($P < 0.05$); 本实验结果还证明了, 地米、云南白药、茜草、茜草炭对小鼠红细胞聚集指数没有显著作用。以上结果表明, 茜草饮片炮制后活血化瘀作用降低。

2.5 茜草饮片炮制前后对小鼠出血时间、凝血时间的影响 结果见表 5。茜草、茜草炭大剂量与云南白药组均能极显著缩短小鼠出血及凝血时间($P < 0.01$), 二者小剂量也有明显作用($P < 0.05$), 茜草炭

作用强于茜草($P < 0.05$)。以上结果表明,茜草饮片 炮制后,止血作用明显增强。

表 4 茜草饮片炮制前后对地塞米松致小鼠血瘀模型的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	全血黏度($mPa \cdot s$)			红细胞聚集 指数
		10/s	60/s	150/s	
空白组	—	7.45 ± 1.30	5.02 ± 0.72	3.88 ± 0.53	1.98 ± 0.91
血瘀模型组	—	10.05 ± 1.21 ²⁾	6.23 ± 0.80 ¹⁾	4.67 ± 0.47 ¹⁾	2.12 ± 0.36 ³⁾
云南白药组	0.5	8.82 ± 1.22 ⁴⁾	5.20 ± 0.85 ⁴⁾	4.13 ± 0.50 ⁴⁾	2.20 ± 0.35 ³⁾
茜草大剂量组	20	7.81 ± 0.69 ⁵⁾	5.15 ± 0.71 ⁴⁾	3.89 ± 0.42 ⁴⁾	2.01 ± 0.11 ³⁾
茜草小剂量组	5	9.10 ± 0.99 ⁴⁾	6.04 ± 0.60 ⁶⁾	4.65 ± 0.43 ⁶⁾	1.96 ± 0.16 ³⁾
茜草炭大剂量组	20	8.79 ± 1.17 ^{4,7)}	5.66 ± 0.79 ⁴⁾	4.13 ± 0.73 ^{6,7)}	2.16 ± 0.30 ³⁾
茜草炭小剂量组	5	9.56 ± 0.86 ⁶⁾	6.43 ± 0.51 ⁶⁾	4.48 ± 0.48 ⁶⁾	2.15 ± 0.27 ³⁾

注:与空白组相比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.05$;与血瘀模型组相比⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$, ⁶⁾ $P < 0.05$;与茜草大剂量组相比⁷⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 茜草饮片炮制前后对小鼠剪尾出血时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	出血时间 (min)	凝血时间 (min)
空白组	—	5.43 ± 0.83	5.98 ± 0.99
云南白药组	0.5	3.83 ± 0.55 ²⁾	2.13 ± 1.00 ²⁾
茜草大剂量组	20	3.00 ± 0.62 ²⁾	2.53 ± 1.16 ²⁾
茜草小剂量组	5	4.85 ± 0.47 ¹⁾	4.78 ± 1.16 ¹⁾
茜草炭大剂量组	20	2.48 ± 0.48 ^{2,3)}	1.43 ± 0.78 ^{2,3)}
茜草炭小剂量组	5	4.58 ± 0.49 ¹⁾	4.08 ± 1.92

3 讨论

茜草生用苦寒,有凉血止血、活血祛瘀痛经之效,传统上认为生用活血通经,治疗月经闭塞,恶漏不下,跌打损伤,风湿痹痛,痈疽肿毒等,炒炭后味苦涩,能增强止血作用,临床用于咯血,血痢,尿血,崩漏出血等。现代药理学研究表明茜草的主要药理作用有:止血^[3],祛痰和抗乙酰胆碱^[4],升白细胞^[5],抗癌,抗菌、抗病毒^[6]等。但是茜草炭的药理学研究较

少,尤其是茜草炒炭前后药理作用的比较未见研究,我们进行了茜草炒炭前后药理作用比较研究。结果表明茜草炮制后抗炎、镇痛、活血化瘀作用减弱,但止血作用增强,为临床分用供了初步的药理学依据。

[参考文献]

- [1] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社. 1991. 350.
- [2] 苗明三. 实验动物与动物实验技术[M]. 北京: 中国中医药出版社. 1997. 187.
- [3] 宋善俊. 茜草凝血作用机理[J]. 武汉医学院学报, 1999, 8(2): 22.
- [4] 苏秀玲, 周运鹏. 茜草的药理作用及研究与应用[J]. 中医药研究, 1991, 3: 5456.
- [5] 苏秀玲, 周运鹏. 茜草、小红参药理作用的比较研究[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(6): 377.
- [6] 孙翠华, 赵金燕. 茜草及茜草炭药理作用比较研究[J]. 中成药, 1998, 20(12): 39.