

康心复脉颗粒耐缺氧和活血化瘀作用的研究

郑军, 万素君, 陈朝, 刘如秀*, 黄世敬

(中国中医科学院广安门医院基础医学研究室, 北京 100053)

[摘要] 目的: 对康心复脉颗粒进行与功能主治相关的药理研究, 为临床治疗提供佐证。方法: 应用密闭容器造常压缺氧环境, 观察康心复脉颗粒对小鼠耐缺氧能力的影响。皮下注射肾上腺素2次外加冷刺激造大鼠急性“血瘀”模型, 观察对血瘀大鼠血液流变学指标的影响。结果: 康心复脉颗粒对常压缺氧条件下的小鼠存活有明显的保护作用, 可推迟死亡时间。能降低血瘀大鼠全血黏度、红细胞压积以及聚集指数, 改善机体血液流变性, 与模型对照比较有明显的差异。结论: 康心复脉颗粒能提高小鼠耐缺氧能力。明显降低血液“浓、黏、聚、凝”状态, 具有良好的活血化瘀作用。

[关键词] 康心复脉颗粒; 缺氧; 活血化瘀; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)09-0029-02

缓慢性心律失常或病态窦房结综合征是中老年常见病。康心复脉颗粒为中医药复方制剂, 具有通阳复脉、益气养血作用, 由炙附子、丹参等组成。由中国中医科学院广安门医院中药制剂室制成颗粒剂型。每次1袋, 每日3次。功能通阳复脉, 益气养血。本研究以中医理论为指导, 针对该药的功能主治, 从提高机体耐缺氧的能力, 活血化瘀等方面进行了药理学实验研究, 报告如下。

1 材料

1.1 药物及试剂 康心复脉颗粒, 每袋含原生药2.57 g, 由本院药剂科提供, 批号: 20050321; 复方丹参片, 由江西济民可信药业有限公司, 批号 050501; 盐酸肾上腺素注射液, 天津金耀氨基酸有限公司, 批号 0503011; 乌拉坦, 北京化学试剂公司, 批号 050125。

1.2 动物 昆明种小鼠, 清洁级, 购自军事医学科学院实验动物中心, 许可证号: SCXK-(军)2002-001。Wistar 大鼠, 清洁级, 购自军事医学科学院实验动物中心, 许可证号: SCXK-(军)2002-001。

1.3 仪器 LG-R-80F 全血粘度分析仪 LG-B-190 红细胞分析仪, 北京中勤世帝科学仪器有限公司; CA-6000 纤维蛋白原分析仪, Sysmex。

2 方法

2.1 对小鼠耐常压缺氧的影响 小鼠 50 只按体重分层随机分为 5 组, 每组 10 只, ♀ ♂各半。康心复脉颗粒设低、中、高 3 个剂量组: 低剂量组小鼠以 2.78 g 生药·kg⁻¹灌胃(人用剂量的 5 倍); 中剂量组小鼠以 5.55 g 生药·kg⁻¹灌胃(人用剂量的 10 倍); 高剂量组小鼠以 11.10 g 生药·kg⁻¹灌胃(人用剂量的 20 倍); 阳性参比药用复方丹参, 小鼠用量以 0.5 g·kg⁻¹灌胃相当于人用量的 10 倍; 每只小鼠以容量 0.01 mL·g⁻¹灌胃, 每日 1 次, 连续 5 d, 对照组灌等容量的无菌饮用水, 实验前小鼠禁食供饮 18 h。实验当日给药后 1 h, 以平行方式, 将每组各 1 只小鼠放入 560 mL 密闭容器内, 每个容器放 5 只, 密封(容器内底部放 30 g 钠石灰以吸收二氧化碳和水, 垫滤纸以吸收尿液)。秒表计时至呼吸停止, 记录小鼠的存活时间, 进行组间 *t* 检验, 结果见表 1。

表 1 康心复脉颗粒对小鼠耐常压缺氧的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

| 组别 | 剂量(g·kg ⁻¹) | 存活时间(min) | 延长率(%) |
|------|-------------------------|----------------------------|--------|
| 对照组 | — | 8.96 ± 1.06 | — |
| 康心复脉 | 2.78 | 10.35 ± 0.90 ¹⁾ | 15.51 |
| 康心复脉 | 5.55 | 10.51 ± 1.30 ¹⁾ | 17.30 |
| 康心复脉 | 11.10 | 10.69 ± 1.10 ¹⁾ | 19.36 |
| 复方丹参 | 0.5 | 10.72 ± 1.11 ¹⁾ | 19.62 |

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.01

2.2 对“血瘀”大鼠血液流变学指标的影响 Wistar 大鼠 60 只, ♀ ♂各半, 体重(200~230)g, 按体重分层随机分为 6 组, 每组 10 只。正常对照组不作任何处理; 造模组 5 组, 康心复脉颗粒设低、中、高 3 个剂量

[收稿日期] 2006-12-14

[基金项目] 国家中医药管理局资助课题(02-03 LP53)

[通讯作者] * 刘如秀, Tel: (010) 88001018

组: 低剂量组大鼠以 2.22 g 生药·kg⁻¹ 灌胃(人用剂量的 4 倍); 中剂量组大鼠以 4.44 g 生药·kg⁻¹ 灌胃; 高剂量组大鼠以 8.88 g 生药·kg⁻¹ 灌胃; 阳性参比药用复方丹参。大鼠灌胃容积为 0.01 mL·g⁻¹, 每日 1 次, 连续 7 d, 对照组灌服等容积的无菌饮用水替代。除正常对照组外, 各组大鼠于末次给药 1 h 后 sc 0.7

mg·kg⁻¹ 肾上腺素注射液, 间隔 6 h 再注射 1 次, 其间将大鼠放入冰水中刺激 5 min, 禁食。次日晨用 20% 乌拉坦 ip 麻醉, 腹主动脉采血 4 mL, 加入肝素抗凝管中, 测定不同切变力全血黏度、红细胞压积、红细胞最大变形指数、最大聚集指数及纤维蛋白元等流变学指标, 结果见表 2。

表 2 康心复脉颗粒对“血瘀”大鼠血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 (g·kg ⁻¹) | 全血黏度(kPa) | | 红细胞压积 (L·L ⁻¹) | 变形指数 | 聚集指数 | 纤维蛋白元 (g·L ⁻¹) |
|------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | | 200 s ⁻¹ | 5 s ⁻¹ | | | | |
| 正常对照 | — | 4.57 ± 0.57 | 11.10 ± 1.86 | 0.49 ± 0.02 | 4.48 ± 0.23 ¹⁾ | 5.59 ± 0.65 | 1.63 ± 0.25 |
| 模型对照 | — | 5.13 ± 0.75 | 13.68 ± 2.76 | 0.49 ± 0.02 | 4.78 ± 0.32 | 6.48 ± 0.56 | 4.55 ± 0.21 |
| 康心复脉 | 2.22 | 4.71 ± 0.58 | 12.06 ± 2.04 | 0.48 ± 0.01 | 4.53 ± 0.27 | 6.02 ± 0.51 | 4.06 ± 0.37 ¹⁾ |
| 康心复脉 | 4.44 | 4.50 ± 0.28 | 11.17 ± 1.11 ¹⁾ | 0.48 ± 0.02 | 4.47 ± 0.16 ¹⁾ | 5.83 ± 0.51 ¹⁾ | 3.73 ± 0.85 ¹⁾ |
| 康心复脉 | 8.88 | 5.06 ± 0.61 | 13.47 ± 2.41 | 0.51 ± 0.06 | 4.52 ± 0.32 | 6.50 ± 0.71 | 4.07 ± 0.85 |
| 复方丹参 | 0.5 | 4.55 ± 0.61 | 11.60 ± 2.70 | 0.49 ± 0.02 | 4.45 ± 0.18 ¹⁾ | 6.07 ± 0.93 | 4.07 ± 0.21 ¹⁾ |

注: 与模型对照组比较, ¹⁾ P < 0.05

结果显示, 大鼠 sc 肾上腺素外加冷刺激可使外周血管强烈收缩, 血液流变学可发生异常。康心复脉颗粒对低切变率下的全血黏度有明显的改善作用。在血黏度增高的情况下, 红细胞变形受到影响, 康心复脉颗粒治疗组具有保护其正常的变形性, 与正常对照组比较无明显差异, 与模型对照组比较有明显差异。在抗红细胞聚集的作用上, 较复方丹参片作用力强。造模后, 血中纤维蛋白元的含量显著增加, 接受康心复脉颗粒治疗的大鼠, 其血液中纤维蛋白元的含量比较模型对照组有明显降低, 从而显示出较好的治疗作用。本法造模对全血黏度高切应力 200 s⁻¹ 和红细胞压积影响不大。

3 讨论

康心复脉颗粒是临床治疗病态窦房结综合症及缓慢性心率失常的有效方药。结果表明, 在常压密闭容器实验条件下, 康心复脉颗粒能明显提高小鼠的耐缺氧的作用, 这对胸闷憋气, 心悸气短可有明显疗效, 这与临床治疗指证相符。

通过对急性“血瘀”证大鼠血液流变学指标的检测, 康心复脉颗粒显示出良好的活血化瘀的作用。“血得热则行”, 阳气回复则血脉温而畅通, 瘀血得解。机理在于: 血黏度升高血流速度减慢可使组织缺血、缺氧。低氧时可导致血小板黏附和聚集性增强。低切变率下血液黏度升高的主要原因之一是红

细胞聚集, 形成的聚集体愈大, 血液黏度升高愈显著, 血液流动阻力也就愈增大。康心复脉颗粒能改善低切变率下的全血黏度, 抑制红细胞聚集, 这种作用有利于血液流动。治疗上可起到活血通脉, 增加心脏的血液供应, 收到复脉的治疗效果, 符合临床主治之证, 其作用效力较复方丹参片好。

此外红细胞变形也是影响全血黏度的重要因素之一, 是血液微循环有效灌注的必要条件。在全血黏度增高的情况下, 红细胞受到冲击而变形受到影响。康心复脉颗粒有降低血黏度的作用, 能使红细胞变形性受到保护, 与正常对照大鼠比较无明显差别。

[参考文献]

[1] 郑富稳, 周玉娟, 赵学增, 等. 冠心静胶囊的药效学实验研究[J]. 中成药, 1992, 21(2): 8.

[2] 严常开, 刘惟莞, 敖英, 等. 丹参素胶囊活血化瘀作用的实验研究[J]. 中成药, 2003, 25(8): 637.

[3] 钟正贤, 周桂芬, 陈学芬, 等. 黄杞总黄酮活血化瘀作用的研究[J]. 广西中医药, 1999, 22(4): 45.

[4] 黄河清, 吴伟康, 唐铁军, 等. 保心胶囊对大鼠急性缺血及血流变学的影响[J]. 中成药, 2000, 22(4): 285.

[5] 王柏生. 临床血液流变学[M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 103, 115.