

# 气血并治方及其配伍对高脂血症血瘀大鼠 血管活性物质的影响

马鲁波<sup>1</sup>, 刘剑刚<sup>1\*</sup>, 史大卓<sup>1</sup>, 王永炎<sup>2</sup>, 李秀玲<sup>3</sup>, 梁鑫淼<sup>3</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 中国中医科学院, 北京 100700;  
3. 中国科学院大连物理化学研究所, 辽宁 大连 110011)

**[摘要]** 目的: 观察气血并治方及方中活血药和理气药对大鼠脂质代谢、血管活性因子及活血化瘀的作用, 比较全方及方中活血药和理气药的作用差异。方法: 实验采用高脂饲料和应激方法造成大鼠高脂血症血瘀模型, 灌胃给药2周后, 检测大鼠血脂水平、血管活性物质含量和血液流变性指标的变化。结果: 全方组、活血药组及理气药组对TC均有显著降低作用, 作用强度依次为全方组、理气药、活血药, 对LDL-C也有显著降低作用, 和模型组比较有明显差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 理气药组和全方组对TG有显著降低作用, 和模型组比较有明显差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 全方组能显著降低TC/HDL比值, 和模型组比较有明显差异( $P < 0.01$ ); 全方组对内皮素(ET)含量有显著抑制作用, 和模型组比较有明显差异( $P < 0.01$ ), 全方、活血药对血管紧张素II(AngII)有显著抑制作用。全方和活血药均有降低大鼠血液黏度、抑制血小板聚集性, 降低红细胞聚集等作用。结论: 气血并治方及方中活血药和理气药可作用于引起动脉粥样硬化的不同环节, 二者配伍后的疗效在某些方面有一定增加; 活血药组对血液流变性作用明显, 全方组、理气药组次之, 有效作用项目较少。

**[关键词]** 气血并治方; 高脂血症; 血瘀证; 活血化瘀; 脂质代谢; 血管活性物质

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)04-0032-04

## Effect of Qixuebingzhifang Extract on Vasoactive Substance and Activating Blood Circulation in Hyperlipidemia and Blood Stasis Rats

MA Lu-bo<sup>1</sup>, LIU Jian-gang<sup>1\*</sup>, SHI Da-zhuo<sup>1</sup>, WANG Yong-yan<sup>2</sup>, LI Xiu-ling<sup>3</sup>, LIANG Xin-miao<sup>3</sup>

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing 100091, China;

2. China Academy of TCM, Beijing 100091, China;

3. Institute of Physical Chemistry, Academia Sinica, Dalian 110011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of prescription of treating both Qi and Blood, Qi Regulating Drugs and Blood Activating Drugs on lipid metabolism, vascular active factors of rats, compare the difference between the three agents. **Methods:** To establish the rat hyperlipidemia and blood stasis model, rats were given stress with high lipid food. Plasm lipid, vascular endothelia function and hemorheology were observed in the three groups. **Results:** Compared with control group, all the three agents can significantly depress TC and LDL-c ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); Qi-blood group and drugs for regulating Qi group can reduce TG, compared with control group there is markedly difference ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Qi-blood group can significantly decrease TC/HDL ratio ( $P < 0.01$ ). Compared with control group, Qi-blood group depressed endothelin(ET) level ( $P < 0.01$ ); Qi-blood and blood groups markedly reduce angiotensin II (Ang II) level ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Qi-blood and blood agent can depress blood viscosity, restrain platelet aggregation ratio and erythrocyte

**[收稿日期]** 2005-08-12

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展规划项目课题(G1999054405)

**[通讯作者]** 刘剑刚, Tel: (010) 62875599-6407

aggregation ratio. **Conclusion:** Qi-blood prescription and its Qi agent and blood agent can play various roles in targets relevant with atherosclerosis, the compatibility of Qi and blood agent can increase certain effects. Blood agent show more obvious effects in hemorheology than Qi-blood prescription and Qi agent.

[ **Key words** ] Prescription of Treating both Qi and Blood; hyperlipidemia; blood stasis syndrome; activating blood circulation to remove blood stasis; lipid metabolism; vasoactive substance

高脂血症 (hyperlipidemia) 是形成动脉粥样病变 (atherosclerosis AS) 的重要因素。内皮损伤是引起粥样病变的始动因素, 高脂血症时往往损伤内皮细胞, 改变内皮细胞的部分正常功能, 促使血小板活化、聚集黏附。损伤动脉壁的内皮细胞可分泌多种活性物质, 如内皮素 (ET)、血管紧张素 (Ang II) 等。气血并治方由活血化瘀名方血府逐瘀汤化裁而来, 是中国中医研究院西苑医院临床治疗动脉粥样硬化 (AS) 的有效方药<sup>[1]</sup>。本实验观察气血并治方及方中理气药、活血药醇提取物对高脂血症大鼠脂质代谢、血管活性物质和活血化瘀的作用差异。

## 1 实验材料与方法

**1.1 动物** Wistar 大鼠, 清洁级, 雌雄各半, 体重 180~220g, 由中国科学院遗传研究所实验动物中心提供, 合格号: (1999) 036。实验前在本院二级动物室分笼饲养 1 周, 定时给予全价营养饲料喂食, 室温控制在 23~26℃, 湿度控制在 55~70%。

**1.2 药物制备与试剂** 气血并治方 (川芎、赤芍、桃仁、红花、柴胡、枳壳) 醇提物, 提取率为 22.1%; 活血药 (川芎、赤芍、桃仁、红花) 醇提物, 提取率为 22.3%; 理气药 (柴胡、枳壳) 醇提物, 提取率为 26.6%。以上药物制剂由中国科学院大连化学物理研究所制备。血脂康胶囊, 批号: 20030415 (主要成分红曲, 每粒胶囊 300mg 含洛伐他汀  $\geq 2.5$ mg), 北大维信生物科技有限公司生产。

胆固醇 (cholesterol TC), 批号: 010116; 甘油三酯 (triglyceride TG), 批号: 010126; 由北京中生生物工程高技术公司生产; 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein HDL-C), 批号: 010212; 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein LDL-C), 批号: 010215; 由北京利德曼生化技术有限公司生产; ET 试剂盒、降钙素基因相关肽 (CGRP) 试剂盒和血浆肾素活性 (plasma renin activity PRA) 试剂盒、Ang II 试剂盒, 由解放军总医院放射医学研究所提供。肾上腺素 (adrenaline hydrochloride) 注射液, 批号: 20010103, 北京永康制药厂生产; 聚乙烯吡咯烷酮 K-30 (PVP), 批号: 000817,

北京东环联合化工厂生产。

**1.3 仪器** RX-2000 型全自动生化仪, 美国 TECHNICON 公司生产。SN-682 型放射免疫  $r$  计数仪, 上海核辐射仪器有限公司。LBY-N6 型血液粘度计、LBY-BX<sub>2</sub> 型红细胞激光衍射测定仪, 由北京普利生公司生产。

**1.4 动物分组与造模** 动物饲养 1 周后, 除空白组外, 其余同时给予高脂饲料 (高脂饲料: 4% 胆固醇、10% 猪油、0.2% 甲基硫氧嘧啶、0.5% 胆盐、85% 普通饲料), 喂高脂饲料 7d 后, 随机分组, ①空白组: 喂普通饲料; ②模型组: 喂高脂饲料; ③阳性对照药: 血脂康胶囊 1.08g/kg; ④气血并治全方提取物, 6.3g (生药)/kg; ⑤活血药提取物, 2.78g (生药)/kg; ⑥理气药提取物, 1.35g (生药)/kg; 所试药物用自来水稀释相应浓度, 灌胃给药。造模第 2 周开始给药, 连续 2 周。除空白组外, 其余各组继续喂食高脂饲料, 空白组、模型组灌胃等量水。末次给药后, 4pm 给予各组动物 (除空白组外) 腹腔注射肾上腺素生理盐水溶液 (1mg/kg), 同时禁食不禁水 12h。第 2d, 实验前再次对各组动物 (除空白组外) 均给予注射肾上腺素生理盐水溶液 (1mg/kg)。1h 后麻醉, 腹主动脉取血, 进行血脂、血液流变学、血管活性物质等指标检测。

**1.5 实验检测指标和方法** TC、TG, 酶法 (CHOD-PAP 法); 高密度脂蛋白、低密度脂蛋白, 直接测定法; 内皮素、降钙素基因相关肽用免疫非平衡法测定; 血浆肾素活性、血管紧张素 II 用免疫分离剂法测定; 血液粘度采用锥-板法测量; 红细胞变形性, 采用激光衍射法测量; 红细胞聚集性采用光密度法测定。

**1.6 统计学处理** 所有数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 应用 SPSS10.0 软件处理, 组间比较采用单因素方差分析。

## 2 实验结果

**2.1 气血并治方及方中活血药和理气药对大鼠脂质代谢的影响** 结果见表 1, 模型组大鼠血清胆固醇含量显著升高, 同时 LDL-C 含量也显著升高, 和空白组比较有明显差异 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。全方

组, 活血药组, 理气药组对 TC 和 LDL-C 均有显著降低作用, 和模型组比较有明显差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 理气药组、全方组对 TG 有显著降低作用, 和模型组比较有明显差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 全方组能显著降低 TC/HDL 比值, 和模型组比较有明显差异 ( $P < 0.01$ )。

表 1 气血并治方及方中活血药和理气药  
对大鼠血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	血脂水平				
		TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TC/HDL
空白组	—	1.84 ± 0.34 <sup>2)</sup>	0.33 ± 0.20	1.19 ± 0.33 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.71 ± 0.20 <sup>1)</sup>
模型组	—	5.66 ± 1.05	0.51 ± 0.30	2.78 ± 0.54	1.37 ± 0.98	2.01 ± 0.14
血脂康	1.08	3.17 ± 0.58 <sup>2)</sup>	0.28 ± 0.06 <sup>2)</sup>	1.66 ± 0.30 <sup>1)</sup>	0.50 ± 0.24 <sup>2)</sup>	1.93 ± 0.31
气血并治方	6.30	3.41 ± 0.89 <sup>2)</sup>	0.30 ± 0.22 <sup>1)</sup>	2.47 ± 0.56	0.69 ± 0.22 <sup>1)</sup>	1.38 ± 0.14 <sup>2)</sup>
方中活血药	4.94	4.03 ± 1.30 <sup>1)</sup>	0.42 ± 0.10	2.26 ± 0.72	0.68 ± 0.27 <sup>1)</sup>	1.77 ± 0.20
方中理气药	1.35	3.92 ± 0.55 <sup>1)</sup>	0.31 ± 0.19 <sup>1)</sup>	1.91 ± 0.38 <sup>1)</sup>	0.51 ± 0.07 <sup>2)</sup>	2.02 ± 0.19

注: 与模型组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05, ^2)$   $P < 0.01$ 。

动物模型为外源性高脂饲料喂养, 血清胆固醇升高的同时, HDL-C 也显著升高, 和空白组比较有明显差异 ( $P < 0.01$ )。气血并治方药物三组之间对血脂指标无显著区别。

2.2 气血并治方及方中活血药和理气药对大鼠血管活性物质的影响 结果见表 2, 模型组大鼠 ET、PRA 明显增高 ( $P < 0.01$ ), 全方组、活血药组对 ET 有显著抑制作用, 和模型组比较有明显差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 对 CGRP 的升高作用不显著。对血管紧张素 II, 全方组有显著降低的作用, 对血浆 PRA, 活血药组有显著降低的作用。

气血并治方及方中活血药对大鼠血浆 ET 水平降低作用比方中理气药显著, 两者之间有显著差异 ( $P < 0.01$ )。

表 2 气血并治方及方中活血药和理气药  
对大鼠血管活性物质含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	血管活性物质含量			
		ET (pg/mL)	CGRP (pg/mL)	A II (pg/mL)	PRA (ng/mL)
空白组	—	128.08 ± 55.23 <sup>2)</sup>	72.23 ± 22.13	4172.30 ± 2236.01	0.13 ± 0.08 <sup>2)</sup>
模型组	—	151.33 ± 33.14	107.96 ± 50.26	5918.83 ± 3867.13	0.34 ± 0.26
血脂康	1.08	170.36 ± 25.39	96.71 ± 48.57	4321.30 ± 3164.05	0.24 ± 0.23
气血并治方	6.30	92.32 ± 46.62 <sup>2,3)</sup>	71.02 ± 18.24 <sup>3)</sup>	3126.34 ± 1329.06 <sup>1)</sup>	0.34 ± 0.23
方中活血药	4.94	117.01 ± 29.97 <sup>2,3)</sup>	103.51 ± 31.37	4668.40 ± 2293.53	0.16 ± 0.11 <sup>2,3)</sup>
方中理气药	1.35	155.41 ± 36.21	108.75 ± 23.01	4137.16 ± 2445.36	0.35 ± 0.27

注: 与模型组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05, ^2)$   $P < 0.01$  与方中理气药比较, <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

2.3 气血并治方及方中活血药和理气药对大鼠血液黏度的影响 结果见表 3, 模型组大鼠血液黏度显著升高, 和空白组比较有明显差异 ( $P < 0.01$ )。全方组, 活血药组, 理气药组均可不同程度的降低大鼠

不同剪切率下的血液黏度, 和模型组比较有明显差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。气血并治方药物三组之间对血液黏度指标无显著区别。

表 3 气血并治方及方中活血药和理气药  
对大鼠血液黏度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	血液黏度 (MPa·s)				
		1.0s <sup>-1</sup>	5.0s <sup>-1</sup>	35.0s <sup>-1</sup>	50.0s <sup>-1</sup>	120.0s <sup>-1</sup>
空白组	—	18.52 ± 1.42 <sup>2)</sup>	16.40 ± 1.75 <sup>2)</sup>	13.70 ± 2.70 <sup>2)</sup>	7.57 ± 1.00 <sup>1)</sup>	4.98 ± 0.48 <sup>1)</sup>
模型组	—	25.26 ± 6.63	25.43 ± 9.22	17.32 ± 5.88	9.77 ± 2.92	7.41 ± 3.45
血脂康	1.08	21.40 ± 4.43	17.55 ± 3.55 <sup>2)</sup>	11.08 ± 3.59 <sup>2)</sup>	7.17 ± 0.68 <sup>1)</sup>	4.83 ± 0.45 <sup>2)</sup>
气血并治方	6.30	15.32 ± 3.35 <sup>2)</sup>	19.57 ± 3.55 <sup>1)</sup>	8.97 ± 2.52 <sup>2)</sup>	5.41 ± 1.45 <sup>2)</sup>	3.68 ± 0.01 <sup>1)</sup>
方中活血药	4.94	17.23 ± 3.79 <sup>2)</sup>	14.97 ± 3.35 <sup>2)</sup>	10.39 ± 3.55 <sup>2)</sup>	6.39 ± 1.94	4.48 ± 1.21 <sup>1)</sup>
方中理气药	1.35	17.51 ± 2.94 <sup>2)</sup>	15.45 ± 3.57 <sup>2)</sup>	10.34 ± 2.07 <sup>2)</sup>	5.98 ± 1.28 <sup>2)</sup>	4.11 ± 0.06 <sup>2)</sup>

注: 与模型组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05, ^2)$   $P < 0.01$ 。

2.4 气血并治方及方中活血药和理气药对大鼠红细胞聚集性和变形性的影响 结果见表 4, 全方组, 活血药组均可有效降低红细胞的聚集性, 与模型组比较有明显差异 ( $P < 0.01$ )。三组对红细胞变形指数无明显影响 ( $P > 0.05$ )。气血并治方及方中活血药对红细胞聚集指数降低幅度和方中理气药比较有显著差异 ( $P < 0.05$ )。

表 4 气血并治方及方中活血药和理气药  
对大鼠红细胞流变性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	红细胞流变性	
		红细胞聚集指数 (%)	红细胞变形指数 (%)
空白组	—	12.12 ± 1.01 <sup>2)</sup>	34.73 ± 1.60
模型组	—	15.48 ± 2.45	34.08 ± 2.10
血脂康	1.08	15.36 ± 2.07	35.35 ± 2.50
气血并治方	6.30	13.29 ± 1.75 <sup>2,3)</sup>	32.15 ± 4.68
方中活血药	4.94	13.21 ± 3.39 <sup>1,3)</sup>	31.91 ± 9.97
方中理气药	1.35	15.55 ± 2.60	33.84 ± 1.99

注: 与模型组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05, ^2)$   $P < 0.01$  与方中理气药比较, <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

应激血瘀模型是一个多因素的复合模型, 给大鼠注射外源性肾上腺素, 引起动物应激性反应, 体内血管明显收缩, 使红细胞聚集性增强与变形性发生改变, 血液粘度升高, 造成应激性的血瘀, 为目前常用的血瘀模型<sup>[2]</sup>。高脂血症是形成动脉粥样病变的主要因素, 随着社会竞争日益激烈, 与应激 (stress) 有关疾病逐渐增多, 我们采用两者结合制造动物血瘀模型, 观察应激血瘀大鼠的病理变化, 并研究气血并治方及其方中理气药、活血药的干预作用及两者的配伍关系。

血浆胆固醇水平升高是动脉硬化病变的主要独立危险因素<sup>[3]</sup>。气血并治方醇提取物主要由黄酮

类、芍药苷及总酸类物质组成, 全方及方中活血药、理气药提取物对 TC 和 LDL-C 均有显著降低作用; 理气药和全方对 TG 有显著降低作用; 由于动物模型为外源性高脂饲料喂养, 血清胆固醇升高的同时, HDL-C 也显著升高, 几组药物对 HDL-C 均无显著升高作用。对大鼠脂质代谢的总效果, 全方组作用效果最好。实验研究证实, ET、AII 等血管活性物质主要由血管内皮细胞分泌, 主要作用是对血管舒缩功能、凝血系统及血小板聚集起平衡调节作用<sup>[4,5]</sup>。ET 具有强烈的缩血管、促血管细胞生长增殖作用, 并可促进 Ang II 的分泌, 而 Ang II 又可刺激 ET 的释放, 均可使血管内皮损伤。一旦血管内皮细胞受损, 内皮细胞内分泌功能紊乱, 可造成机体的血液循环障碍, 并引起血栓形成等病理状态<sup>[6]</sup>。CGRP 广泛分布于心血管系统, 是目前已知最强的扩血管物质, 具有强烈舒张血管、降血压, 抑制血管平滑肌增殖、血小板聚集等作用。本实验表明, 在高脂模型大鼠的血浆 ET 明显升高, CGRP 变化尚不明显, 气血并治全方及方中活血药对 ET 有显著抑制作用, 并和方中理气药有显著差异。肾素-血管紧张素系统在机体的血压、电解质平衡的调节起着重要作用, 而注射外源性肾上腺素(Adr) 造成应激血瘀模型后大鼠的 AII、PRA 显著升高, 其机理有待进一步研究, 气血并治方及方中活血药对 AII 有显著抑制作用。

气血并治方及方中活血药提取物对动物血浆中

血管活性物质的抑制作用强于理气药提取物, 全方及方中活血药对血液流变性有效作用项目较多, 均有降低大鼠血液黏度、降低红细胞聚集等作用, 理气药组有效作用项目较少。气血并治方在作用强度和广度方面有一定优势, 理气药具有协同作用, 说明复方配伍有一定的科学性。而活血药和理气药可作用于引起动脉粥样硬化的不同环节, 二者配伍后的疗效在某些方面有一定增加。

#### [参考文献]

- [1] 张红霞, 刘剑刚, 史大卓. 气血并治方对颈动脉粥样硬化患者超敏 C 反应蛋白等指标的影响[J]. 中医杂志, 2004, 45(12): 907-910.
- [2] 刘剑刚, 张红霞, 史大卓, 等. 免疫损伤、应激和高脂饮食多因素所致高脂血症血瘀动物模型的建立及机理研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 28(7): 55-57.
- [3] 赵水平. 临床血脂学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999. 209-215.
- [4] Springer J, Geppetti P, Fischer A. Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2003, 16(3): 121-125.
- [5] 董波, 张元震, 李惠丽, 等. 血管紧张素 II 与动脉粥样硬化发病关系的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2003, 18(1): 71-74.
- [6] Wolf G, Wenzel UO. Angiotensin II and cell cycle regulation[J]. Hypertension, 2004 Apr, 43(4): 693-698.