祛栓灵胶囊对急性血瘀模型兔和大鼠血液流变学的改善研究

谢涛¹, 薛洁², 朱路佳², 谢梅林^{2*}

1. 苏州大学附属第二医院 高新区医院, 江苏 苏州 215151

2. 苏州大学 药学院 药理学系, 江苏 苏州 215123

摘要: **目的** 观察祛栓灵胶囊对急性血瘀模型动物兔和大鼠的血液流变学的影响。**方法** 动物 ig 祛栓灵胶囊 7 d 后, 分别以 iv 10% 高分子右旋糖酐和 sc 肾上腺素加冰浴制备兔和大鼠急性血瘀模型, 然后分别测定血液流变学指标的变化。**结果** 兔连续 ig 祛栓灵胶囊 37.5~150 mg/kg 7 d 后, 可降低高分子右旋糖酐血瘀模型兔的全血黏度、全血还原黏度和红细胞聚集指数。大鼠连续 ig 祛栓灵胶囊 62.5~250 mg/kg 7 d 后, 同样可降低 sc 肾上腺素+冷刺激所致急性血瘀模型大鼠的全血黏度、血浆黏度、红细胞压积和纤维蛋白原。**结论** 祛栓灵胶囊对急性血瘀兔和大鼠的血液流变学指标具有一定的改善作用。

关键词: 祛栓灵胶囊; 血液流变学; 兔; 大鼠

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)02-0139-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.007

Improvement of Qushuanling Capsule on hemorheology in rabbits and rats with acute blood stasis

XIE Tao¹, XUE Jie², ZHU Lu-jia², XIE Mei-lin²

1. Suzhou New District Hospital, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215151, China

2. Department of Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Qushuanling Capsule on the hemorheology in rabbits and rats with acute blood stasis. **Methods** After the animals were ig given Qushuanling Capsule for 7 d, the models of acute blood stasis were established by means of iv giving rabbits 10% high molecular dextran solution and sc giving rats adrenalin plus swim in ice-bath, respectively. The changes of hemorheology were then observed. **Results** After ig administration for 7 d, Qushuanling Capsule at 37.5—150 mg/kg could decrease the whole blood viscosity, whole blood reduced viscosity, and erythrocyte aggregation index in rabbits with acute blood stasis. Qushuanling Capsule at 62.5—250 mg/kg could also decrease the whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit and fibrinogen in rats with acute blood stasis. **Conclusion** Qushuanling Capsule could improve the indexes of hemorheology in rabbits and rats with acute blood stasis in some extent.

Key words: Qushuanling Capsule; hemorheology; rabbits; rats

祛栓灵胶囊是由丹参、绞股蓝、熟黄芪、银杏叶、山楂、大麦、大黄、野菊花和甘草 9 味中药组成的复方制剂, 原是保健品, 为“五邦牌海尔斯袋泡茶”, 人用量每天 6 g, 可以较好地预防由血栓引发的心脑血管疾病。先前的研究证明, 祛栓灵胶囊具有抑制动物血栓形成和血小板聚集的作用^[1-2], 因此本实验分别以高分子右旋糖酐和肾上腺素+冷刺激所致兔和大鼠急性血瘀模型, 观察祛栓灵胶囊对

血瘀模型动物血液流变学的影响, 以期为临床用于治疗血瘀证所致的心脑血管疾病提供更可靠的药理学实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物

祛栓灵胶囊提取物, 为棕褐色固体块状, 每克提取物相当于 10.3 g 生药材, 上海五邦医药科技有限公司提供, 批号 20040809。临用前研磨粉碎后,

收稿日期: 2013-07-23

作者简介: 谢涛(1987—), 男, 江苏苏州人, 住院医师, 主要从事脑外科临床工作。Tel: (0512) 66164509 E-mail: 1055056675@qq.com

*通信作者 谢梅林, 教授, 博士, 博导, 从事心血管药理学研究。Tel: (0512) 69566553 E-mail: xiemeilin@suda.edu.cn

用 0.5%羧甲基纤维素钠溶液配成相应的药物质量浓度。血栓心脉宁胶囊,黄棕色粉末,由川芎、丹参、水蛭、毛冬青等组成,临床用于脑血栓、冠心病、心绞痛属气滞血瘀证者,由通化永康药业股份有限公司提供,批号 040101-5,规格为 0.5 g/粒,临用前用 0.5%羧甲基纤维素钠溶液配成相应的质量浓度。

1.2 动物

SD 大鼠,雌雄各半,体质量 250~280 g,清洁级;新西兰兔,雄性,体质量 2.3~2.6 kg,普通级,均由苏州大学实验动物中心供应,实验动物生产许可证号 XCYK(苏)2002-0008,实验动物使用许可证号 SYXK(苏)2002-0037。实验期间饲养室温度(20±2)℃。

1.3 试剂与仪器

肝素钠由中国医药(集团)上海化学试剂公司提供,批号 F990814。盐酸肾上腺素注射液由上海禾丰制药有限公司提供,批号 030302-7,规格为 1 mg/mL。高分子右旋糖酐(Dextran T500)由 Pharmacia 公司提供,批号 243862。LBY 型血液流变仪由北京普力生科贸集团提供。抗凝毛细血管,规格 1.5 mm×75 mm,由无锡东方血液流变学研究所提供。

1.4 兔急性血瘀模型的制备和分组

取雄性新西兰兔 48 只,随机分为 6 组,分别为祛栓灵胶囊 37.5、75.0、150.0 mg/kg 剂量组以及血栓心脉宁胶囊(300.0 mg/kg)组、对照组和模型组。给药组以 1 mL/kg ig 给药,对照组和模型组 ig 给予等容积 0.5%羧甲基纤维素钠溶液,连续给药 7 d,于末次给药后 30 min,用 10%高分子右旋糖酐按 15 mL/kg 进行 iv 给药,制备兔急性血瘀模型^[3-4]。1.5 h 后颈总动脉放血,全血、抗凝剂按 9:1 置于肝素抗凝管 5 mL,用于检测血液流变学指标,包括全血高切、中切和低切,血浆黏度,红细胞压积以及纤维蛋白原,然后根据普力生黏度计算软件计算全血还原低切、中切和高切,以及红细胞聚集指数。

1.5 大鼠急性血瘀模型的制备和分组

取大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组大鼠 10 只,雌雄各半,分别为祛栓灵胶囊 62.5、125.0、250.0 mg/kg 剂量组以及血栓心脉宁胶囊(500.0 mg/kg)组、对照组和模型组。给药组以 1 mL/100 g ig 给药,对照组和模型组 ig 给予等容积的 0.5%羧甲基纤维

素钠溶液,连续给药 7 d,于第 7 天给药后 1 h 建立 sc 肾上腺素+冰浴诱发的急性血瘀模型^[5],大鼠禁食过夜,但不禁水,次晨用 25%乌拉坦按 0.4 mL/100 g ip 麻醉后腹主动脉取血,并用肝素抗凝,同上方法检测各指标。

1.6 统计学方法处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件包进行组间 *t* 检验。

2 结果

2.1 对急性血瘀模型兔血液流变学的影响

结果显示,与对照组比较,高分子右旋糖酐血瘀模型组兔的全血低切、中切、高切和全血还原低切、中切、高切均显著升高($P < 0.01$),红细胞聚集指数和纤维蛋白原也明显升高($P < 0.05$),而红细胞压积显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,祛栓灵胶囊各剂量组均能显著降低高分子右旋糖酐所致全血低切、中切、高切和全血还原低切、中切的升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),对全血还原高切和纤维蛋白原也有一定的降低作用。此外,祛栓灵胶囊 75、150 mg/kg 组亦能显著性降低红细胞聚集指数($P < 0.01$),但对血浆黏度和红细胞压积未见有明显的影响。见表 1。

2.2 对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响

结果显示,与对照组比较,急性血瘀模型组大鼠能显著升高全血低切、中切和高切,血浆黏度,红细胞压积,全血还原低切、中切和高切,红细胞聚集指数和纤维蛋白原含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,祛栓灵胶囊能剂量相关性地降低急性血瘀模型大鼠全血黏度(包括低、中、高切)、血浆黏度和纤维蛋白原,当给药剂量大于 125 mg/kg 时,差异均具有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。祛栓灵胶囊也能明显降低红细胞压积($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但对全血还原黏度和红细胞聚集指数未见有明显的降低作用。见表 2。

3 讨论

中医辨证认为,血瘀证患者的血液流变性具有黏、浓、凝、聚之共性,影响微循环中血液的正常灌注,甚至引起局部或全身的微循环障碍,从而导致心脑血管疾病的发生^[6],因此在临床上常采用活血化瘀中药来改善血液的流变性和微循环,以达到治疗心脑血管疾病的目的^[7-9]。

祛栓灵胶囊由丹参、银杏叶、山楂、熟黄芪和

表1 祛栓灵胶囊对高分子右旋糖酐血瘀模型兔血液流变性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effects of Qushuanling Capsule on hemorheology in rabbits with acute blood stasis induced by high molecular dextran ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	全血低切/ (mPa·s ⁻¹)	全血中切/ (mPa·s ⁻¹)	全血高切/ (mPa·s ⁻¹)	血浆黏度/ (mPa·s ⁻¹)	红细胞压积/%
对照	—	6.09±0.72	3.86±0.27	3.38±0.27	2.75±0.62	33.64±2.18
模型	—	12.22±1.85 ^{△△}	7.01±0.76 ^{△△}	6.10±0.62 ^{△△}	3.30±1.00	30.33±1.99 ^{△△}
祛栓灵胶囊	37.5	9.37±1.71 ^{**}	5.67±0.93 ^{**}	4.96±0.71 ^{**}	3.19±0.64	32.23±2.73
	75.0	9.18±0.55 ^{**}	5.72±0.45 ^{**}	5.13±0.39 ^{**}	3.41±0.41	32.16±2.17
	150.0	9.15±1.01 ^{**}	5.68±0.74 ^{**}	5.09±0.61 ^{**}	2.89±0.58	30.85±2.45
血栓心脉宁胶囊	300.0	10.06±0.89 [*]	6.11±0.41 [*]	5.41±0.35 [*]	3.27±0.48	30.98±1.23

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	还原低切/ (mPa·s ⁻¹)	还原中切/ (mPa·s ⁻¹)	还原高切/ (mPa·s ⁻¹)	红细胞聚集 指数	纤维蛋白原/ (g·L ⁻¹)
对照	—	10.04±2.42	3.37±1.29	1.92±1.23	1.81±0.21	0.94±0.18
模型	—	29.54±7.49 ^{△△}	12.29±4.41 ^{△△}	9.27±4.13 ^{△△}	1.99±0.12 [△]	1.16±0.13 [△]
祛栓灵胶囊	37.5	19.26±5.45 ^{**}	7.67±3.44 [*]	5.40±3.21	1.89±0.16	1.02±0.18
	75.0	19.98±2.55 ^{**}	7.18±2.34 [*]	5.35±2.20 [*]	1.80±0.09 ^{**}	1.03±0.25
	150.0	20.29±3.43 ^{**}	7.11±3.18 [*]	5.30±2.95	1.80±0.10 ^{**}	1.03±0.26
血栓心脉宁胶囊	300.0	21.83±3.51 [*]	9.10±2.29	6.86±2.03	1.86±0.11 [*]	1.05±0.18

与对照组比较: [△]P<0.05 ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01
[△]P<0.05 ^{△△}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

表2 祛栓灵胶囊对急性血瘀模型大鼠血液流变性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effects of Qushuanling Capsule on hemorheology in rats with acute blood stasis ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	全血低切/ (mPa·s ⁻¹)	全血中切/ (mPa·s ⁻¹)	全血高切/ (mPa·s ⁻¹)	血浆黏度/ (mPa·s ⁻¹)	红细胞压积/%
对照	—	8.37±1.18	4.86±0.31	4.12±0.20	1.49±0.16	42.92±3.33
模型	—	11.88±1.33 ^{△△}	6.35±0.59 ^{△△}	5.38±0.48 ^{△△}	1.99±0.15 ^{△△}	47.05±1.57 ^{△△}
祛栓灵胶囊	62.5	11.10±1.09	5.90±0.38	4.93±0.29 [*]	1.90±0.16	45.10±1.40 [*]
	125.0	10.49±1.41 [*]	5.69±0.35 ^{**}	4.86±0.32 [*]	1.77±0.23 [*]	45.14±2.24 [*]
	250.0	9.88±2.19 [*]	5.43±0.81 ^{**}	4.58±0.60 ^{**}	1.75±0.20 ^{**}	42.11±3.35 ^{**}
血栓心脉宁胶囊	500.0	11.05±1.16	5.71±0.36 ^{**}	4.76±0.34 ^{**}	1.91±0.22	44.91±1.26 ^{**}

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	还原低切/ (mPa·s ⁻¹)	还原中切/ (mPa·s ⁻¹)	还原高切/ (mPa·s ⁻¹)	红细胞聚集 指数	纤维蛋白原/ (g·L ⁻¹)
对照	—	15.97±2.20	7.85±0.61	6.13±0.54	2.03±0.21	2.00±0.68
模型	—	21.01±2.67 ^{△△}	9.26±1.14 ^{△△}	7.20±0.91 ^{△△}	2.21±0.07 [△]	7.51±1.03 ^{△△}
祛栓灵胶囊	62.5	20.40±2.11	8.89±0.62	6.74±0.42	2.25±0.12	6.82±1.21
	125.0	19.25±2.18	8.68±0.39	6.85±0.40	2.15±0.20	6.31±0.96 [*]
	250.0	19.11±4.20	8.69±1.48	6.69±0.99	2.13±0.25	5.33±1.28 ^{**}
血栓心脉宁胶囊	500.0	20.35±2.21	8.50±0.92	6.32±0.88 [*]	2.33±0.22	5.05±1.31 ^{**}

与对照组比较: [△]P<0.05 ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01
[△]P<0.05 ^{△△}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

甘草等 9 味中药组成, 其中丹参、银杏叶、山楂具有活血化瘀作用^[10-13], 而黄芪、甘草具有益气的功效^[14-15], 全方可产生益气活血的作用, 在临床上适用于心脑血管疾病之气滞血瘀证者。实验结果表明, 祛栓灵胶囊对高分子右旋糖酐血瘀模型兔的全血黏度、全血还原黏度和红细胞聚集指数具有明显的改善作用, 但对血浆黏度和纤维蛋白原未见有明显的降低作用, 提示祛栓灵胶囊仅可明显改善高黏血症, 如高脂血症所致血液黏和聚的状态。祛栓灵胶囊对 sc 肾上腺素+冷刺激急性血瘀模型大鼠的全血黏度、血浆黏度、红细胞压积和纤维蛋白原也具有明显的改善作用, 而对全血还原黏度和红细胞聚集指数未见有明显的影响, 提示祛栓灵胶囊虽可明显改善寒冷应激下血液浓和凝的状态, 但对单位容积内血液黏度的降低作用是有限的, 对血液聚的状态未见有改善作用。由此可知, 祛栓灵胶囊对这两个急性血瘀模型动物的血液流变学指标均具有一定的改善作用, 即在改善血液黏度的基础上, 对高分子右旋糖酐所致血液聚的状态有明显改善作用, 而对肾上腺素+冷刺激所致血液凝的状态则有明显改善作用, 这在临床上可用于防治由高脂血症和寒冷应激引发的突发性心脑血管疾病。

丹参、银杏叶粉针剂以及丹参酮 II_A 磺酸钠、银杏内酯注射液广泛用于治疗心脑血管疾病^[16-19], 但有学者在动物模型上观察比较了丹参和银杏叶提取物合用和单用后, 从急性心肌缺血缺氧和脑缺血缺氧的保护作用、抑制动脉血栓和脑血栓形成作用以及抑制血小板聚集作用等方面较全面地评估了对心脑血管的保护作用, 结果发现, 丹参、银杏叶提取物合用的效果明显优于单用时的效果^[20]。而祛栓灵胶囊组方中活血化瘀药不仅有丹参和银杏叶, 还有山楂。山楂总黄酮对缺血性脑卒中大鼠也具有明显的活血化瘀作用^[13]。据此推测, 丹参、银杏叶和山楂中发挥活血化瘀作用的有效成分包括丹参素、丹参酮 II_A、银杏内酯、银杏黄酮和山楂总黄酮等可能产生的协同效应, 有待进一步加以研究证实。

参考文献

- [1] 张克平, 薛洁, 朱路佳, 等. 祛栓灵胶囊抑制动物血小板聚集功能的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(10): 800-804.
- [2] Xue J, Zhang K P, Zhu L J, *et al*. Inhibitory effects of Qushuanling Capsule on thrombus formation and platelet aggregation in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(2): 137-142.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 581-582.
- [4] 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: 141.
- [5] 毛娜娜, 谢梅林, 顾振纶, 等. 纳豆激酶对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 679-682.
- [6] 王彦. 血瘀与冠心病的相关性研究概况 [J]. 中医杂志, 2012, 53(19): 1699-1702.
- [7] 高崇玉. 活血化瘀法对缺血性脑血管病血液流变学指标的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(S1): 81-82.
- [8] 薛洁, 韩荣, 张海英. 阿魏胶囊对模型动物血脂、微循环及血液流变学的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 271-274.
- [9] 袁昌杰, 班小姣. 活血化瘀治疗中风的临床应用进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 911-912.
- [10] 于澎, 白静, 刘佳, 等. 丹参、王不留行药对活血化瘀作用研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 965-966.
- [11] 商丹, 彭飞, 赵艳芳. 银杏叶片临床应用研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(14): 1584-1585.
- [12] 孙波. 山楂的现代药理与临床应用分析 [J]. 中国医药指南, 2009, 7(12): 122-123.
- [13] 胡敏, 张晓丹, 涂映, 等. 山楂叶总黄酮对缺血性脑卒中活血化瘀作用研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 1-3.
- [14] 唐翎. 黄芪益气效用发微 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(2): 77-78.
- [15] 庄步辉, 张蕾. 浅谈甘草的功效与用法 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(22): 41.
- [16] 陈小明, 曾道亮, 陈奇坚, 等. 丹参粉针剂对高血压患者凝血功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(11): 1306-1308.
- [17] 赵风林, 卢先彬, 杨德钱, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗不稳定心绞痛临床观察 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(11): 1844-1845.
- [18] 王丽平, 王健. 银杏叶冻干粉针剂治疗中风瘀血阻络证 72 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(3): 40.
- [19] 任吉祥, 赵建军. 银杏内酯注射液治疗中风瘀血阻络证 48 例临床观察 [J]. 长春中医学院学报, 2006, 22(1): 16.
- [20] 黄汉明, 熊增慧, 刘辉, 等. 银杏叶和丹参提取物与单味银杏叶提取物对心脑血管的保护作用比较 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(35): 190-192.