

调经补血丸主要药效学研究

胡金芳¹, 刘 静¹, 冯 玥¹, 王春风², 申秀萍¹

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 厦门中药厂有限公司, 福建 厦门 361009

摘要: **目的** 研究调经补血丸的补血养血、理气通经及镇痛作用。**方法** 采用大鼠气滞血瘀模型、失血性血虚小鼠模型、缩宫素疼痛模型及缩宫素引起的大鼠子宫条收缩模型, 考察调经补血丸的药理作用。**结果** 调经补血丸在 0.3~2.4 g/kg 剂量下, ig 给药能够非常显著地降低气滞血瘀模型大鼠的全血黏度和血浆黏度; 能够显著增加失血性血虚小鼠红细胞数量和血红蛋白量; 能够显著地减少缩宫素所致小鼠扭体次数; 在终质量浓度 3.6×10^{-5} 、 1.2×10^{-4} 、 3.6×10^{-4} 、 1.2×10^{-3} g/mL 对缩宫素引起的大鼠子宫条收缩有非常显著的拮抗作用。**结论** 调经补血丸具有较好的活血化瘀、补血养血、理气通经及镇痛作用。

关键词: 调经补血丸; 补血养血; 理气; 通经; 镇痛

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)05-0363-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.010

Studies on main pharmacodynamics of Tiaojingbuxue Pill

HU Jin-fang¹, LIU Jing¹, FENG Yue¹, WANG Chun-feng², SHEN Xiu-ping¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Xiamen traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Xiamen 361009, China

Abstract: Objective To investigate the function of Tiaojingbuxue Pill in nourishing blood, promoting menstruation by regulating *Qi* and analgesia. **Methods** The pharmacological action of Tiaojingbuxue Pill was observed by rats model of *Qi*-stagnation and blood stasis, hemorrhagic deficiency models of mice, oxytocin pain models, and uterine contraction models of rats induced by oxytocin. **Results** Tiaojingbuxue Pill (ig 0.3—2.4 g/kg) could significantly reduce the blood viscosity and plasma viscosity of rats with *Qi*-stagnation and blood stasis, also could markedly increase the amounts of erythrocyte and hemoglobin of mice with hemorrhagic anemia and lower the frequency of body-torsion of mice induced by oxytocin. Meanwhile, Tiaojingbuxue Pill (3.6×10^{-5} , 1.2×10^{-4} , 3.6×10^{-4} , and 1.2×10^{-3} g/mL) had antagonistic action on uterine contraction of rats induced by oxytocin. **Conclusion** Tiaojingbuxue Pill has the significant effect of activating blood circulation to dissipate blood stasis, nourishing blood, promoting menstruation by regulating *Qi* and analgesia.

Key words: Tiaojingbuxue Pill; nourishing blood; regulating *Qi*; promoting menstruation; analgesia

调经补血丸为厦门中药厂有限公司的品种, 主要含有当归、白术、香附、熟地黄、益母草、木香、续断、丹参和鸡血藤膏, 其功能主治为理气、养血、通经, 用于血虚气滞, 月经不调, 腰酸腹痛。本实验对调经补血丸进行了主要药效学实验研究, 以期为其临床应用提供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 动物

ICR 种小鼠, 雌性; SD 种大鼠, 雌性。由北京维通利华实验动物技术有限公司和天津实验动物中

心提供, 许可证号分别为 SCXK(京)2007-0001 和 SCXK(津)2005-0001。上述动物均饲养于有中央空调的观察室(津实设施准第 012 号, 符合屏障级标准)。大、小鼠喂饲专用全价营养块料(天津市华荣实验动物科技有限公司生产), 饮自来水。

1.2 药品

调经补血丸, 黑色水丸, 由厦门中药厂有限公司生产, 批号 070703。

乌鸡白凤丸, 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂生产, 批号 4820009。

收稿日期: 2013-05-27

作者简介: 胡金芳(1980—), 女, 助理研究员, 主要从事药理、毒理学研究。Tel: (022) 84845247 E-mail: hujf@tjpr.com

1.3 试剂

生理盐水(天津市津兰药业有限公司,批号081011101);戊巴比妥钠(北京化学试剂公司德国进口分装,批号061206);盐酸肾上腺素注射液(天津金耀氨基酸有限公司,批号0808252);缩宫素注射液(上海第一生化药业有限公司,批号081215);苯甲酸雌二醇注射液(天津金耀氨基酸有限公司,批号0809012);肝素钙注射液(天津生物化学制药有限公司,批号20090301);KCL(天津市光复精细化工研究所,批号20051119);NaCL(批号20050713)、CaCl₂(批号20040310)、KH₂PO₄(批号20050321)、MgSO₄(批号20060403)、NaHCO₃(批号20030922)均为天津市天河化学试剂厂生产;GLU(天津市化学试剂三厂,批号20050908);Kerbs-Henselei液,自制,配制方法:称取NaCl 6.92 g, KCl 0.35 g, CaCl₂ 0.28 g, KH₂PO₄ 0.16 g, MgSO₄ 0.16 g, NaHCO₃ 2.1 g, GLU 2.0g, 加入蒸馏水配制成1 000 mL溶液。

1.4 仪器

Hemavet 950 动物血液分析仪(Drew Scientific, Inc); LXJ—II B 型低速大容量多管离心机(上海安亭科学仪器有限公司); Sunrise 酶标仪(奥地利日升); PL203 电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); LG—R—80C 血液黏度仪(北京中勤世帝仪器有限公司); T2000 电子天平(美国双杰兄弟有限公司); MP150 型多导生理记录仪(BIOPAC 公司); JZ101 型张力换能器(北京新航兴业科贸有限公司)。

2 方法

2.1 对气滞血瘀模型大鼠血液流变学的影响

选用60只雌性SD大鼠,体质量180~200 g,随机分为6组,每组10只。按表1所示剂量每日ig给药1次,连续给药7 d,对照组给予同体积蒸馏水。于给药第6天,除对照组大鼠外,其他各组大鼠sc 0.1%盐酸肾上腺素注射液0.8 mL/kg,2 h后将大鼠浸入冰水中5 min,2 h后再次sc 0.1%肾上腺素0.8 mL/kg,后禁食不禁水16 h,对照组大鼠同时禁食不禁水16 h,次日给药后1 h,ip 0.8 g/kg 乌拉坦麻醉动物,剖开腹部,分离腹主动脉,经腹主动脉取血,肝素钙抗凝,取0.8 mL全血,置入血液黏度仪中,测定切速为200、30、5、1 s⁻¹时的黏度。剩余血3 000 r/min离心,分离血浆,测定血浆黏度^[1-2]。

2.2 对失血性血虚小鼠红细胞(RBC)和血红蛋白(HGB)的影响

选用ICR小鼠60只,体质量20~22 g,雌性。随机分为6组,每组10只,每天ig给药1次,连续10 d,于给药第3天后,除对照组外,其余动物均眼静脉丛放血0.5 mL/只(10滴),造成失血性贫血。于给药第4天,给药后2 h,各组动物眼眶静脉丛取血3滴,加入含有EDTA-2K的炮弹管中,混匀,动物血液分析仪测定小鼠的RBC数及HGB含量^[3]。继续给药7 d,末次给药后2 h,各组动物眼眶静脉丛取血,同法测定各组动物的RBC、HGB值。

2.3 对缩宫素的镇痛作用

选用50只雌性ICR小鼠,体质量20~22 g,随机分为5组,每组10只。按表3所示剂量每日ig给药一次,连续给药7 d,于给药第4天ip苯甲酸雌二醇0.2 mL/只,连续3 d,对照组ig给予同体积蒸馏水。各组于末次给药后40 min,ip缩宫素注射液2 U/只,造模5 min后,用计数器记录10 min内每只小鼠的扭体次数^[4]。

2.4 对缩宫素引起的大鼠子宫条收缩的拮抗作用

选用合格雌性SD大鼠,体质量200~250 g,于实验前24 h ip己烯雌酚1 mg/kg,1%戊巴比妥钠麻醉,打开腹腔,迅速从子宫角和子宫颈部剪取子宫,立即置于盛有经混合气(95% O₂、5% CO₂)饱和的预冷洛氏液中,清除子宫周围的结缔及脂肪组织,制成长约1.5 cm小段,将标本固定于装有10 mL洛氏液的麦氏浴槽中,通入95% O₂、5% CO₂混合气,施加前负荷1 g,用多导生理记录仪记录子宫条活动。子宫条稳定1 h左右,待子宫条节律性自主收缩稳定后,记录10 min子宫条正常的收缩活动后加入1 U/mL缩宫素100 μL,记录子宫条的收缩活动,待子宫条收缩稳定后,再加入调经补血丸相应浓度的药液100 μL,记录子宫条的活动变化。测量各药物剂量组子宫条正常收缩、给予缩宫素后及给药后收缩活动的强度、张力、幅度及频率,计算抑制率^[4-5]。抑制率=(缩宫素后值-药后值)/(缩宫素后值-正常值)

2.5 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用ANOVA。

3 结果

3.1 对气滞血瘀模型大鼠血液流变学的影响

结果(表1)显示,调经补血丸能够非常显著

地降低肝气郁结、寒凝型血瘀模型大鼠的全血黏度和血浆黏度,表明该药有非常显著的理气和活血化瘀作用,能够对因肝气郁结、寒凝血瘀造成的月经不调有显著的作用。

3.2 对失血性血虚小鼠 RBC 和 HGB 的影响

结果(表 2)显示,调经补血丸 2.4、1.2、0.6 g/kg 可显著增加失血性血虚小鼠 RBC、HGB 水平,表明该药具有明显的补血养血作用。

表 1 调经补血丸对血瘀模型大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Tiaojingbuxue Pill on rheology in blood stasis models of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分 组	剂 量/ (g·kg ⁻¹)	全血黏度/ mPa·s				血浆黏度/mPa·s
		200 s ⁻¹	30 s ⁻¹	5 s ⁻¹	1 s ⁻¹	
对照	—	3.48±0.26	4.99±0.41	9.64±0.99	24.25±3.05	1.22±0.08
模型	—	4.83±0.35 ^{△△}	7.05±0.64 ^{△△△}	13.96±1.68 ^{△△△}	35.92±5.36 ^{△△△}	1.72±0.42 ^{△△}
乌鸡白凤丸	6	4.06±0.33 ^{***}	5.80±0.51 ^{***}	11.14±1.29 ^{***}	27.90±4.31 ^{**}	1.45±0.06
调经补血丸	1.2	3.76±0.53 ^{***}	5.38±0.76 ^{***}	10.37±1.63 ^{***}	26.06±4.76 ^{***}	1.40±0.15 [*]
	0.6	3.84±0.46 ^{***}	5.61±0.69 ^{***}	11.14±1.59 ^{**}	28.76±4.90 ^{**}	1.46±0.09
	0.3	4.11±0.29 ^{***}	6.00±0.45 ^{***}	11.88±1.15 ^{**}	30.62±3.88 [*]	1.33±0.13 [*]

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$ ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 下表同

^{△△} $P < 0.01$ ^{△△△} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; same as below

表 2 调经补血丸对失血性血虚小鼠 RBC、HGB 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Tiaojingbuxue Pill on RBC and HGB in hemorrhagic anemia of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分 组	剂 量 / (g·kg ⁻¹)	给药 4 d		给药 10 d	
		RBC / ($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	HGB / (g·L ⁻¹)	RBC / ($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	HGB / (g·L ⁻¹)
对照	—	9.58±0.61	14.4±1.0	9.42±0.44	12.6±0.7
模型	—	7.73±0.48 ^{△△△}	10.9±0.8 ^{△△△}	8.67±0.25 ^{△△△}	11.3±0.6 ^{△△△}
乌鸡白凤丸	6	8.72±0.74 ^{**}	11.7±0.9 [*]	9.36±0.58 ^{**}	12.1±0.6 ^{**}
调经补血丸	2.4	8.23±0.51 [*]	11.5±0.6 [*]	8.99±0.40 [*]	11.8±0.6 [*]
	1.2	8.46±0.40 ^{**}	12.2±0.9 ^{**}	9.39±0.50 ^{**}	12.0±0.7 [*]
	0.6	8.39±0.53 ^{**}	11.5±0.6 [*]	9.51±0.36 ^{***}	11.9±0.6 [*]

3.3 对缩宫素的镇痛作用

结果(表 3)显示,调经补血丸各剂量组可显著地减少缩宫素所致小鼠扭体次数,其镇痛作用不低于乌鸡白凤丸,表明调经补血丸具有显著的通经镇痛作用。

表 3 调经补血丸的镇痛作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Analgesic effect of Tiaojingbuxue Pill
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分 组	剂量/ (g·kg ⁻¹)	平均扭体次数/次	抑制率/ %
对照	—	13.7±5.6	—
乌鸡白凤丸	6	6.7±5.1 ^{**}	51.8
调经补血丸	2.4	6.6±6.6 [*]	62.8
	1.2	5.1±4.2 ^{**}	59.1
	0.6	5.6±4.6 ^{**}	51.1

3.4 对缩宫素引起的大鼠子宫条收缩的拮抗作用

结果(表 4)表明,调经补血丸(3.6×10^{-5} 、 1.2×10^{-4} 、 3.6×10^{-4} 、 1.2×10^{-3} g/mL)对缩宫素引起的大鼠子宫条收缩无论从强度、幅度、张力或频率均有非常显著的拮抗作用。

表 4 调经补血丸对缩宫素引起的大鼠子宫条收缩的影响

Table 4 Effect of Tiaojingbuxue Pill on uterine
contractions of rats caused by oxytocin

剂 量/ (g·mL ⁻¹)	强度/ Pa	张力/ N	幅度/ mm	频率/ (次·min ⁻¹)
3.6×10^{-5}	0.535	0.163	0.966	0.730
1.2×10^{-4}	3.785	0.242	1.050	1.053
3.6×10^{-4}	4.133	0.373	3.469	1.831
1.2×10^{-3}	15.078	0.404	7.051	2.500

4 讨论

本实验依据中医关于瘀证因“暴怒”、“寒邪”而致的病因、病机所设计,给大鼠 sc 大剂量的肾上腺素模拟暴怒时的机体状态,以冰水浸泡模拟“寒邪”侵袭,二者综合利用可迅速复制成黏、浓、凝状态的血瘀模型^[6],采用眼眶静脉丛放血方法形成失血性血虚模型,以观察调经补血丸对气滞血瘀血液流变学的影响及血虚的补血作用。缩宫素可引起子宫平滑肌痉挛性收缩,这种收缩类似于痛经子宫强烈收缩,因而常被用于建立痛经模型的工具药物,缓解子宫平滑肌痉挛的药物对原发性痛经有治疗作用^[7-8]。实验同时观察了其对缩宫素的镇痛作用及对子宫收缩的拮抗作用,从而综合考察其药效学作用。

实验结果显示,与模型组比较,ig 给予调经补血丸 0.3~2.4 g/kg 剂量能够非常显著地降低气滞血瘀模型大鼠的全血黏度 ($P<0.01$ 、 0.001) 和血浆黏度 ($P<0.05$);能够显著增加失血性血虚小鼠的 RBC、HGB ($P<0.05$ 、 0.01) 水平;能够显著地减少缩宫素所致小鼠扭体次数 ($P<0.05$ 、 0.01),作用强度均与阳性药相当。同时,终浓度 3.6×10^{-5} 、 1.2×10^{-4} 、 3.6×10^{-4} 、 1.2×10^{-3} g/mL 的调经补血丸对缩宫素引起的大鼠子宫条收缩有非常显著的拮抗作用。表明该药有非常显著的理气、活血化瘀作用,

补血养血作用和通经镇痛作用,为调经补血丸的进一步临床研究打下了较好的基础。

参考文献

- [1] 康广盛,李 然,刘立萍.丹参饮对气滞血瘀型大鼠血液流变性的影响 [J]. 中医药信息, 2004, 21(6): 29-30.
- [2] 陈利民,寿旗扬,潘永明,等.冠心宁片对气滞血瘀大鼠抗血小板聚集和保护血管内皮作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(5): 586-589.
- [3] 金翠英,周建平,王志斌.益气养元颗粒的主要药理实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(5): 26-28.
- [4] 佟继铭,刘玉玲,陈光晖.满药赤雹果水提取物治疗原发性痛经的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3050-3051.
- [5] 华永庆,段金廛,朱 荃,等.缩宫素诱导的小鼠离体痛经模型的实验方法研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(4): 489-493.
- [6] 卫 蓉,张雅丽,齐敏友.苦碟子注射液对血瘀证动物模型血液流变学及血管内皮素的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2002, 24(2): 57-58.
- [7] 孙海燕,曹永孝.小鼠痛经模型的建立 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(2): 223.
- [8] 华永庆,段金廛,王言才,等.小鼠离体子宫收缩模型定量药理学研究 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(11): 1527-1530.