

生、熟大黄及其在下瘀血汤中对热结血瘀模型大鼠血液流变学的影响

赵玲, 胡昌江*, 耿媛媛, 潘新, 胡麟, 熊瑞, 陈志敏

成都中医药大学, 四川 成都 611137

摘要: **目的** 比较生、熟大黄及其入下瘀血汤对热结血瘀模型大鼠的血液流变学的影响, 以阐释生大黄泻热通便、熟大黄活血化瘀的炮制作用。**方法** 采用 ig 热性中药结合 sc 盐酸肾上腺素的方法, 复制大鼠热结血瘀模型, 再 ig 不同剂量的生、熟大黄以及生、熟大黄组成下瘀血汤, 观察对模型大鼠血液流变学的影响。**结果** 熟大黄各剂量组与等剂量的生大黄相比, 其血液流变学的各项指标检测值均有所改变, 其中熟大黄高剂量组全血黏度、红细胞刚性指数与变形指数 (TK) 与生大黄相比, 差异具有显著性 ($P < 0.01$); 熟大黄复方组与等剂量生大黄复方组比较, 其血液流变学的各项指标也有明显改变。**结论** 熟大黄的活血化瘀作用强于生大黄, 大黄炮制后可增强其活血化瘀作用。

关键词: 生大黄; 熟大黄; 下瘀血汤; 热结血瘀; 血液流变学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)02-0113-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.004

Influence of raw and stewed rhubarb and Xiayuxue Decoction on hemorheological parameters in rats with heat accumulation of blood stasis

ZHAO Ling, HU Chang-jiang, GENG Yuan-yuan, PAN Xin, HU Lin, XIONG Rui, CHEN Zhi-min

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To clarify the effects of raw and stewed rhubarb and Xiayuxue Decoction on hemorheological parameters in rats with heat accumulation of blood stasis by comparing the influence of them on purgative and promoting blood circulation. **Methods** The rat model with heat accumulation of blood stasis was established by ig administration with heat Chinese medicine and sc injection with adrenaline hydrochloride. At the same time, raw and stewed rhubarb and Xiayuxue Decoction at different doses were given. Then the hemorheological parameters of the rats were observed and compared. **Results** Compared with the same dose of raw rhubarb, the stewed rhubarb changed each hemorheological parameter and there were extremely significant differences in whole blood viscosity, erythrocyte rigidity index, and erythrocyte deformation index (TK) between raw and stewed rhubarb at high dose ($P < 0.01$). There were differences in hemorheological parameters of complex prescription with raw and stewed rhubarb at the same dose. **Conclusion** The efficiency of stewed rhubarb on promoting blood circulation to remove blood stasis is definitely better than that of raw rhubarb, and processing of the raw rhubarb could strengthen the effect of promoting blood circulation to remove blood stasis.

Key words: raw rhubarb; stewed rhubarb; Xiayuxue Decoction; heat accumulation of blood stasis; hemorheology

大黄自古以来就为泻热通便常用中药, 其炮制品种繁多, 现在常用的 4 种炮制品为生大黄、熟大黄、酒大黄、大黄炭^[1]。生大黄苦寒泻下, 是临床治疗热结便秘的常用药物, 制成熟大黄后, 其苦寒之性得到缓和、峻下的副作用减弱, 并且增强了活血化瘀的作用^[2]。本文旨在研究大黄炮制前后对热结血瘀模型大鼠血液流变学的影响, 研究大黄炮制前后泻下通便和活血化瘀作用的差别, 阐释大黄生

泻熟缓的炮制机制, 并为日后大黄的临床遣方用药提供科学依据。目前, 已有关于大黄各种炮制品对寒凝血瘀模型或是右旋高分子糖酐所致的急慢性血瘀模型大鼠的血液流变学影响的报道^[3-4]。但是对“病症结合”模型大鼠血液流变学影响的研究较少, 因此采用热结血瘀模型对生、熟大黄及将生、熟大黄纳入下瘀血汤后的活血化瘀作用进行研究, 以期阐明生熟有别的科学内涵。

收稿日期: 2013-09-19

基金项目: 中医药行业科研专项 (20110700710)

作者简介: 赵玲, 硕士, 从事中药炮制原理研究。E-mail: zhaoling0221@126.com

*通信作者 胡昌江, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制原理的研究。E-mail: hhccjj@hotmail.com

1 材料

1.1 药材

大黄购于四川成都新荷花大黄种植基地,经本校炮制教研室卢先明教授鉴定为蓼科植物药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的干燥根茎。生大黄炮制工艺:刮去外皮,切厚片或块,60℃烘干。熟大黄的炮制工艺^[5]:取净生大黄片或块,用黄酒拌匀闷润,待闷润至药透汁尽后,置于高压蒸锅内,于121℃下高压蒸制4h,取出,60℃干燥。

1.2 试药

黄酒(四川巨龙食品有限公司),盐酸肾上腺素[远大医药(中国)有限公司],医用生理盐水。复方丹参片(南京同仁堂药业有限公司)。附子、干姜、肉桂、吴茱萸、胡椒、桃仁、蛭虫购于四川温江康贝大药房,由成都中医药大学胡昌江教授鉴定为正品。

1.3 仪器

血液流变仪(北京普利生公司, LBY—N6K型),真空采血管(添加肝素钠,江苏康健医疗用品有限公司)。

1.4 动物

Wistar大鼠,体质量220~240g,雄性,由四川简阳达硕实验动物中心提供,许可证号SCXK(川)2008-24,饲养于本校动物饲养房内。

2 方法

2.1 药液的制备

热性中药的制备:参考文献方法^[6],取等量的附子、干姜、肉桂、吴茱萸、胡椒提取热性中药溶液,其中干姜、吴茱萸、胡椒、肉桂先提取挥发油后同其余药物合煎提取两次后,滤液浓缩至含生药2g/mL。加入挥发油,搅拌均匀后置冰箱保存,待用。

生/熟大黄药液的制备:生/熟大黄粉碎过8号筛,使用时用温水配制到所需的浓度,高剂量为5g/kg,低剂量为2.5g/kg^[7]。

下瘀血汤药液的制备:将桃仁、蛭虫按照4:3的比例,分别加入8、6、6倍量水提取3次,提取时间分别为60、30、30min。合并提取液,浓缩,加入生大黄粉末,配制成高(9g/kg)、低剂量(4.5g/kg)的药液(复方A),置冰箱储存待用;将复方A中的生大黄粉末换成熟大黄粉末,其余操作同复方A,即得复方B,浓度同复方A。

复方丹参片:取适量药片粉碎,加纯水配制成1.7g/kg。

2.2 动物及分组

Wistar大鼠110只,根据体质量随机分为空白组,模型组,阳性组,生大黄高、低剂量组,熟大黄高、低剂量组,复方A高、低剂量组,复方B高、低剂量组,每组10只大鼠。

2.3 药效学实验

参考文献方法^[6,8],空白组ig生理盐水,其余各组ig热性中药,给药体积均为10mL/kg,连续给药14d。给药第8天开始sc盐酸肾上腺素,上下午各一次,间隔为8h,剂量为0.9mg/kg。下午除空白与模型组ig生理盐水外,其余各组分别ig相应的药液,给药体积均为10mL/kg,时间为7d。最后一次注射后,禁食不禁水12h。次晨,ip10%的水合氯醛3mL/kg麻醉,股动脉取血,检测血液学各项指标。

2.4 数据处理

数据统计使用SPSS17.0软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间分析用单因素方差分析。

3 结果

3.1 各实验组对热结血瘀模型大鼠血液黏度及纤维蛋白原的影响

结果见表1。模型对照组的血液流变学各指标与空白组比较差异均有显著性($P<0.05$ 、 0.01),说明模型复制成功。与模型组比较,生、熟大黄及复方A、B均可显著降低模型大鼠的全血黏度、血浆黏度($P<0.05$ 、 0.01),说明大黄具有一定的活血化瘀作用;其中各高剂量组可显著性($P<0.01$)降低模型大鼠的全血黏度、血浆黏度,熟大黄、复方A、复方B的低剂量显著性($P<0.01$)降低血浆黏度。与等剂量生大黄相比,熟大黄高剂量组极显著($P<0.01$)降低模型大鼠的全血黏度,低剂量组显著($P<0.05$)改变全血黏度;与等剂量复方A相比,复方B高剂量组的全血黏度下降明显($P<0.05$),低剂量组1、30s⁻¹的全血黏度与等剂量复方A相比差异显著($P<0.05$),说明大黄炮制成熟大黄后可增强其活血化瘀作用。

3.2 各实验组对模型大鼠红细胞的影响

结果见表2。与模型组比较,生、熟大黄以及复方A、B各剂量组都可改变模型大鼠的红细胞刚性指数、变形指数(TK)和红细胞压积的水平($P<0.05$ 、 0.01),说明大黄可在一定程度上改善血液中红细胞的形态及变形能力;其中生、熟大黄的高剂量可使红细胞TK显著($P<0.01$)增加,复方B

高剂量可使红细胞压积显著 ($P<0.01$) 降低。与等剂量生大黄组比较, 熟大黄各剂量组均可显著 ($P<0.05$ 、 0.01) 改变红细胞刚性指数、TK、红细胞压积的水平; 与等剂量复方 A 相比, 复方 B 各剂

量组的红细胞刚性指数、TK 差异均有显著性 ($P<0.05$), 复方 B 高剂量的红细胞压积与复方 A 高剂量组差异有显著性 ($P<0.05$), 说明大黄炮制成熟大黄后对血液中红细胞的形态及变形能力增强。

表1 生、熟大黄以及下瘀血汤对热结血瘀模型大鼠血液黏度及纤维蛋白原的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effects of raw and stewed rhubarb and Xiayuxue Decoction on blood viscosity and fibrinogen in rats accumulation with heat of blood stasis ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	全血黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$				血浆黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	纤维蛋白原/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
		1 s^{-1}	5 s^{-1}	30 s^{-1}	200 s^{-1}		
空白	—	34.87 ± 1.54	$12.74 \pm 1.08^{**}$	$6.76 \pm 0.63^*$	$4.65 \pm 0.35^*$	$1.64 \pm 0.05^{**}$	$3.98 \pm 0.42^*$
模型	—	$38.77 \pm 0.98^{**}$	$16.77 \pm 0.87^{**}$	$8.27 \pm 0.64^*$	$6.01 \pm 0.51^*$	$1.74 \pm 0.03^{**}$	$6.27 \pm 0.39^*$
复方丹参片	1.7	$36.15 \pm 0.92^{##}$	$14.73 \pm 0.60^{##}$	$6.80 \pm 0.28^{##}$	$5.22 \pm 0.30^{##}$	$1.69 \pm 0.03^{##}$	$4.76 \pm 0.30^{##}$
生大黄	5.0	$37.91 \pm 1.22^{##}$	$15.82 \pm 0.48^{##}$	$7.73 \pm 0.30^{##}$	$5.67 \pm 0.38^{##}$	$1.70 \pm 0.02^{##}$	$5.82 \pm 0.15^{##}$
	2.5	$38.38 \pm 0.85^{\#}$	$16.34 \pm 0.52^{\#}$	$7.97 \pm 0.40^{\#}$	$5.90 \pm 0.11^{\#}$	$1.71 \pm 0.03^{\#}$	$6.04 \pm 0.10^{\#}$
熟大黄	5.0	$36.34 \pm 1.67^{##\Delta\Delta}$	$15.15 \pm 0.39^{##\Delta\Delta}$	$7.16 \pm 0.33^{##\Delta\Delta}$	$5.41 \pm 0.25^{##\Delta\Delta}$	$1.69 \pm 0.01^{##}$	$5.76 \pm 0.11^{\Delta}$
	2.5	$38.06 \pm 0.21^{\Delta\Delta}$	$16.07 \pm 0.26^{\Delta\Delta}$	$7.79 \pm 0.21^{\Delta\Delta}$	$5.78 \pm 0.29^{\Delta\Delta}$	$1.71 \pm 0.03^{##}$	$6.00 \pm 0.10^{\#}$
复方 A	9.0	$36.72 \pm 0.89^{##}$	$16.04 \pm 0.69^{##}$	$7.52 \pm 0.32^{##}$	$5.66 \pm 0.25^{##}$	$1.68 \pm 0.01^{##}$	$5.85 \pm 0.22^{##}$
	4.5	$38.32 \pm 0.80^{\Delta}$	$16.31 \pm 0.89^{##\Delta}$	$7.86 \pm 0.28^{##\Delta}$	$5.97 \pm 0.46^{\Delta}$	$1.74 \pm 0.04^{##}$	$6.04 \pm 0.15^{\#}$
复方 B	9.0	$36.07 \pm 0.28^{##\Delta}$	$15.95 \pm 0.40^{##\Delta}$	$7.21 \pm 0.21^{##\Delta}$	$5.63 \pm 0.27^{##\Delta}$	$1.68 \pm 0.01^{##}$	$5.83 \pm 0.12^{##}$
	4.5	$38.09 \pm 0.59^{\Delta\Delta}$	$16.11 \pm 0.65^{\Delta}$	$7.61 \pm 0.29^{\Delta}$	5.91 ± 0.19	$1.73 \pm 0.04^{##}$	$5.95 \pm 0.85^{##}$

与空白组比较: $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$; 与模型组比较: $^{\#}P<0.05$, $^{##}P<0.01$; 与等剂量生大黄比较: $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$; 与等剂量复方 A 比较: $^{\Delta\Delta}P<0.05$, 下表同

$^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ vs control group; $^{\#}P<0.05$ $^{##}P<0.01$ vs model group; $^{\Delta}P<0.05$ $^{\Delta\Delta}P<0.01$ vs raw rhubarb with same dose;

$^{\Delta\Delta}P<0.05$ vs formula A with same dose, same as below

表2 生、熟大黄以及下瘀血汤对模型大鼠的红细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effects of raw and stewed rhubarb and Xiayuxue Decoction on erythrocyte of rats with heat accumulation of blood stasis ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ $(\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	红细胞聚集指数	红细胞刚性指数	红细胞变形指数	红细胞压积/ $(\text{L} \cdot \text{L}^{-1})$
空白	—	6.44 ± 0.66	3.94 ± 0.22	0.91 ± 0.06	0.45 ± 0.04
模型	—	$7.08 \pm 0.50^*$	$5.52 \pm 0.18^{**}$	$0.77 \pm 0.11^{**}$	$0.48 \pm 0.02^*$
复方丹参片	1.7	$6.76 \pm 0.19^{\#}$	$4.34 \pm 0.32^{##}$	$0.89 \pm 0.03^{##}$	$0.44 \pm 0.05^{##}$
生大黄	5.0	6.89 ± 0.18	$5.01 \pm 0.14^{\#}$	$0.87 \pm 0.02^{##}$	$0.45 \pm 0.01^{\#}$
	2.5	6.98 ± 0.13	$5.14 \pm 0.26^{\#}$	$0.80 \pm 0.02^{\#}$	0.47 ± 0.01
熟大黄	5.0	6.80 ± 0.25	$4.95 \pm 0.18^{##\Delta\Delta}$	$0.88 \pm 0.03^{##\Delta\Delta}$	$0.43 \pm 0.02^{\Delta\Delta}$
	2.5	6.96 ± 0.14	$5.12 \pm 0.06^{##\Delta}$	$0.81 \pm 0.02^{##\Delta}$	0.47 ± 0.01
复方 A	9.0	6.89 ± 0.19	$5.11 \pm 0.11^{\#}$	$0.85 \pm 0.01^{\#}$	0.47 ± 0.03
	4.5	7.02 ± 0.22	5.16 ± 0.04	0.79 ± 0.02	0.48 ± 0.03
复方 B	9.0	6.89 ± 0.20	$5.01 \pm 0.01^{\Delta}$	$0.86 \pm 0.02^{\Delta}$	$0.46 \pm 0.04^{##\Delta}$
	4.5	6.98 ± 0.14	$5.14 \pm 0.05^{\Delta}$	$0.80 \pm 0.01^{\Delta}$	0.48 ± 0.02

4 讨论

大黄味苦性寒, 功善泻下攻积, 主治实积便秘、热结胸痹, 因此本课题选用热结便秘模型, 研究大生、熟大黄的泻下通便作用; 另外大黄还具有活血

化瘀的功效, 主治血热瘀血, 因此采用血瘀模型研究生、熟大黄的活血化瘀作用。为契合大黄的药性药效, 并且与大黄的临床应用紧密结合, 本课题采用“病症结合”的热结血瘀模型, 研究大黄的活血

化瘀作用。

本课题研究结果显示,熟大黄的活血化瘀作用强于生大黄,尤其是高剂量(5 g/kg)时血液流变学差异极为明显。给药期间发现,生大黄组大鼠腹泻情况严重,复方A组次之,熟大黄组最为轻微;给药后期,生大黄组以及复方A组的大鼠被毛蓬松耸立无光泽,蜷缩少动,体质较差,说明生大黄泻下通便作用强于熟大黄,熟大黄的活血化瘀作用强于生大黄,同样也说明生大黄酒蒸后可缓和其峻下的副作用,符合大黄生泻熟缓的理论。此外本研究结果说明大黄在临床应用时确有区别,此结果可为临床正确、规范使用大黄的生熟饮片提供科学依据。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] Zheng Q X, Wu H F, Guo J, *et al.* Review of Rhubarbs: chemistry and pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2013, 5(1): 9-32.
- [3] 王鸣慧, 牛雯颖, 韩翠翠, 等. 虎杖不同提取物对急性血瘀大鼠血液流变学的影响 [J]. *中医药信息*, 2010, 27(5): 27-29.
- [4] 陈丹曼, 梁海清, 邓慧敏, 等. 蛇胆追风丸对肝气郁结、寒凝型血瘀证大鼠模型血液流变学的影响 [J]. *今日药学*, 2010, 20(8): 18-20.
- [5] 张 然. 九制大黄炮制工艺改革、质量标准及相关研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [6] 陈立军, 张廷模, 彭 成. 大黄不同炮制品对热结便秘模型大鼠结肠c-kitmRNA表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(4): 37-40.
- [7] 隋 峰, 闫美娟, 李 燕, 等. 不同炮制法对大黄活血化瘀作用影响的比对研究 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(6): 90-93.
- [8] 赵 玲, 魏海峰, 李雅莉, 等. 从血液流变学的改变分析肾上腺素致血瘀证大鼠模型的建立 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(2): 188-190.