

生血灵的止血作用和药理研究[△]

上海中医药大学附属岳阳医院血液病研究室(200437)

周永明* 薛志忠 黄振翹

方永华 黄松龄 黄 韬

上海中医药大学药理教研室

李仪奎

摘 要 观察中药制剂生血灵的止血和药理等作用。结果:生血灵能缩短小鼠的出、凝血时间;增加血小板数;增加家兔骨髓产板型巨核细胞;增加大鼠血浆皮质醇含量;延长小鼠负重游泳时间;增加未成年小鼠体重和肝肾脏器重量。提示生血灵的止血作用与其促进骨髓巨核细胞的分化成熟,增加血小板,加速止血,凝血,调节内分泌功能有关,且安全无毒。

关键词 生血灵 止血 药理实验

生血灵是我院血液科根据中医理论、结合长期临床经验而研制的治疗原发性血小板减少性紫癜的中药制剂,用于临床具有良好的止血作用^[1],为了进一步探索其作用机理,我们通过动物实验,观察了生血灵的止血和药理等作用。

1 实验材料

1.1 动物:昆明种小鼠,体重 17~22g;昆明种未成年小鼠,体重 10~12g;SD 大鼠,体重 200~250g;新西兰家兔 2.0~2.5kg。上述动物均健康,雌雄兼用,由上海中医药大学动物实验中心提供。

1.2 药物:生血灵选用黄芪、党参、当归、地黄、旱莲草、丹皮、大青叶、仙鹤草和甘草等中药,均购自上海市药材公司,由岳阳医院中药鉴定室徐玲玲主任药师鉴定。由岳阳医院中药制剂室煎煮浓缩分别制成含生药量 2g/ml、4g/ml 的生血灵水煎剂。对照药为安络血注射液,上海信谊药厂生产,批号 920203;止血敏注射液,上海第一制药厂生产,批号 92124;强的松片,上海信谊药厂生产,批号 9207090。

2 方法与结果

2.1 生血灵对小鼠出血时间(BT)的影响:采用田岛改良法^[2],取小鼠 60 只,随机均分

5 组,按表 1 灌胃给药,1 次/d,连续 5d,末次给药后 30min,将小鼠固定,露鼠尾于外,用手术刀切割 1/2 处左尾静脉(严格控制切割深度),待血流溢出开始用秒表计时,每隔 30s 用滤纸吸去血滴,但不能挤压断面,直至血流自然停止,观察并记录 BT。结果见表 1,中、高剂量生血灵均能缩短 BT,各剂量组与安络血组比较无显著差异($P>0.05$)。

表 1 生血灵对小鼠 BT 的影响($\bar{x}\pm s$,下同)

组别	n	剂量(/kg)	BT(min)
低剂生血灵	12	5g	3.64±1.08
中剂生血灵	12	10g	3.35±1.02*
高剂生血灵	12	20g	3.33±1.03*
安络血	12	15mg	3.26±1.34*
生理盐水	12	10ml	4.58±1.26

与生理盐水组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ (下同)

2.2 生血灵对小鼠凝血时间(CT)的影响:采用毛细玻管法^[3],取小鼠 60 只,随机均分 5 组,按表 2 灌胃给药,1 次/d,连续 5d,末次给药 30min 后,以毛细玻管作眼眶内眦穿刺,取血达 5cm 血柱,秒总计时,每隔 30s 折断毛细玻管一小截,检查有无血凝丝,记录从毛细玻管采血至出现血凝丝时间,结果生血灵各剂量组均能缩短 CT,与止血敏比较无显著差异($P>0.05$),见表 2。

* Address: Zhou Yongming, Yueyang Affiliated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

△ 本研究由国家中医药管理局基金资助

表 2 生血灵对小鼠 CT 的影响

组别	n	剂量(/kg)	CT(min)
低剂生血灵	12	5g	1.08±0.36**
中剂生血灵	12	10g	0.97±0.30**
高剂生血灵	12	20g	0.98±0.31**
止血敏	12	0.5mg	0.92±0.50**
生理盐水	12	10ml	1.56±0.56

2.3 生血灵对小鼠血小板计数(BPC)的影响:取小鼠 60 只,随机均分 5 组,按表 3 灌胃给药,1 次/d,连续 5d,末次给药后 30min,摘眼球取血,用微吸管吸取 20 μ l 于 1%草酸铵溶液 0.4ml 内,充分摇匀,吸一小滴置于计数板,静止 10~15min 后在显微镜下用红细胞计数格计数,观察各组的 BPC,结果见表 3,生血灵各组均能升高小鼠的 BPC,与强的松组比较均无显著差异($P>0.05$)。

表 3 生血灵对小鼠 BPC 的影响

组别	n	剂量(/kg)	BPC($1\times 10^9/L$)
低剂生血灵	12	5g	252.40±32.12*
中剂生血灵	12	10g	271.90±36.62**
高剂生血灵	12	20g	269.30±34.42**
强的松	12	50mg	275.60±43.19**
生理盐水	12	10ml	224.30±31.32

2.4 生血灵对家兔骨髓产板型巨核细胞的影响:取家兔 40 只,随机均分 5 组,按表 4 灌胃给药,1 次/d,连续 21d,末次给药后 2h,骨穿取血,涂片镜检,计数巨核细胞总数及产板型巨核细胞百分比。结果见表 4。巨核细胞总数各组间无明显差异($P<0.05$);但产板型巨核细胞百分比中、高剂量生血灵二组明显高于生理盐水对照组,高剂量生血灵又显著高于强的松对照组($P<0.05$)。

表 4 生血灵对家兔骨髓巨核细胞的影响

组别	n	剂量(/kg)	巨核细胞总数	产板型巨核细胞(%)
低剂生血灵	8	2g	16.82±6.46	27.36±7.12
中剂生血灵	8	4g	18.02±7.16	36.16±8.16*
高剂生血灵	8	8g	19.12±8.12	37.84±8.69* Δ
强的松	8	20mg	19.48±7.28	28.62±7.82
生理盐水	8	10ml	16.24±6.22	24.36±6.32

与强的松组比较 $\Delta P<0.05$

2.5 生血灵对大鼠血浆皮质醇含量的影响:取大鼠 24 只,随机均分 2 组,给药组灌胃生

血灵 5g/kg,对照组给以等体积生理盐水,连续 40d 后断头处死,收集抗凝全血 2ml,离心取血浆,用放免法(由上海市放射医学免疫中心检测)测定皮质醇含量,结果皮质醇(ng/ml)含量:生血灵组 8.32±2.84,生理盐水组 5.81±2.36, $P<0.05$ 。生血灵能显著增加大鼠血浆皮质醇含量。

2.6 生血灵对小鼠抗疲劳试验的影响:小鼠负重游泳法,取小鼠 24 只,随机分成 2 组,给药组灌胃生血灵 10g/kg,对照组给予等体积生理盐水,连续 7d,末次给药后 1h,给小鼠尾部挂上 1/10 体重的负重物,放入 27 $^{\circ}$ C 水中,以小鼠沉于水底为指标,记录各鼠负重游泳时间(min)。结果:生血灵组 4.85±1.88,生理盐水组 2.64±1.16, $P<0.01$ 。指示生血灵能明显延长小鼠负重游泳时间。

2.7 生血灵对未成年小鼠生长的影响:取未成年小鼠 24 只,随机分成 2 组,分别灌胃生血灵 10g/kg 和等体积生理盐水,1 次/d,连续 15d,末次给药后 24h 称体重,处死动物,剖取心、肝、肺、脾、肾脏器称重,结果见表 5。表明生血灵对未成年小鼠生长有明显的促进作用,各脏器重量如以 mg/10g 体重表示,生血灵组肝、肾重高于生理盐水组,其余各脏器二组间无显著差异。

2.8 急性毒性试验:取小鼠 15 只,每只灌胃生血灵 80g/kg(相当于成人口服量的 200 倍),给药 1 次,观察 3d,未见小鼠死亡,亦无异常表现,毛色光润,活泼如常,表明小鼠最大耐受量 $>80g/kg$ 。

2.9 慢性毒性试验:取 SD 大鼠 30 只,随机均分 3 组,2 个药物组分别按成人口服量的 50 倍(20g/kg)和 100 倍(40g/kg)生血灵灌胃,对照组给等体积生理盐水,1 次/d,连续 6 月。结果生血灵对各组动物的体重、食欲无影响,肝肾功能和血常规均无异常,与对照组比较未见明显差异($P>0.05$),动物的心、肝、脾、肺、肾脏器的病理检查各组均未见异常。

表5 生血灵对未成年小鼠体重及脏器重量的影响

组别	n	体重增长(g)	心重(mg/10g)	肝重(mg/10g)	脾重(mg/10g)	肺重(mg/10g)	肾重(mg/10g)
生血灵	12	11.89±0.98**	52.67±4.40	546.92±38.51*	50.91±4.48	62.21±3.23	119.55±4.93*
生理盐水	12	10.67±0.82	50.11±3.66	510.50±26.79	50.67±3.83	60.31±4.22	115.25±4.70

3 讨论

原发性血小板减少性紫癜(ITP)是血液系统的常见病,临床以皮肤粘膜出血、血小板减少为主要特征,因此,控制出血、升提血小板数是治疗ITP的根本目的。生血灵具有健脾补肾泻火止血之功,治疗ITP取得了良好疗效,经临床和实验证实具有调节免疫,抑制血小板抗体等作用^[1,4]。本文研究表明,生血灵能显著缩短小鼠的出血时间和凝血时间;增加小鼠的血小板数,与强的松大致相似;增加家兔的骨髓产板型巨核细胞优于强的松,说明生血灵可作用于骨髓,促进巨核细胞的分化成熟,使血小板生成及释放增加,从而使外周血小板增高,促进凝血、止血,其中促进骨髓巨核细胞分化成熟的作用是强的松所不能及的(强的松可能仅使外周血小板分布增加)。生血灵能增加大鼠血浆皮质醇含量,提

示生血灵的止血作用又与调节动物内分泌功能有关,推测生血灵的调整免疫,抑制血小板抗体的作用部分可能是通过促进肾上腺皮质激素分泌来实现的。生血灵能延长小鼠负重游泳时间;增加未成年小鼠的体重和肝肾脏器重量,表明生血灵具有抗疲劳、耐缺氧,促进生长发育和强壮作用,这些可能是生血灵健脾补肾、扶正固本的药理作用基础,并为发现生血灵的新用途提供了线索。生血灵安全无毒副作用,这与临床应用相一致。

参考文献

- 1 周永明,等.上海中医药杂志,1991(3):1
- 2 小管卓夫.药学杂志(日),1981,101(6):501
- 3 药理实验编写组.药理学实验.北京:人民卫生出版社,1985.99
- 4 周永明,等.中西医结合杂志,1991,11(1):23

(1994-11-14 收稿)

Studies on Hemostatic Activity and Pharmacology of Shexueling

Zhou Yongming, Li Yikui, et al

Pharmacology of Shexueling(SXL), a traditional Chinese medicine used for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura, and its hemostatic activity were studied in experimental animals. Results showed that SXL shortened the time of bleeding and coagulation, raised BPC in mice, increased platelet megakaryocyte production in rabbit, prolong the time of swimming of loaded mice, increased body liver and kidney weights of young mice, increased plasma cortisol level. Acute and chronic toxicity tests revealed that SXL was nontoxic to mice or rats. These results suggested that hemostasis was associated with effects of SXL which could facilitate division and maturity of megakaryocyte, increase the BPC, accelerate coagulation and regulate the function of endocrine. SXL could resist fatigue, endure hypoxia, facilitate growth. It is safe and nontoxic in its use of SXL.

安徽省高校科技函授部 中医大专招生

经省教委批准继续面向全国招生,本着继承和发展祖国医学,培养具有专业技能的中医人才,选用12门全国统编中西医函授教材,与当前全国高等教育自考相配合,聘有专家教授进行教学,全面辅导和答疑。凡具有中学程度者均可报名,详情见简章。附邮5元至合肥市望江西路6-008信箱中函处,简章备索。邮编230022 电话 6551 5569396