

## · 药理实验与临床观察 ·

## 丹皮酚和阿司匹林对大鼠血液流变性影响的比较

重庆大学生物工程学院和国家教育部生物力学、生物流变学开放实验室(400044)

李薇\* 王远亮 蔡绍 张海雁 施红艳 黄凤玲 曹雪波

**摘要** 本实验选取了能够反映血液流变性特征的各种参数,对丹皮酚和阿司匹林两个药物改变血液流变性的能力进行了比较,以期为临床开发和应用这两个药物提供准确的实验依据。实验结果表明:丹皮酚对血液流变学指标的影响是多方面的,主要表现在降低全血表观粘度、使红细胞压积降低,同时降低红细胞聚集性和血小板粘附性,使红细胞的变形能力显著增强。而阿司匹林改变血液流变性的能力则较为局限,除了能降低血小板粘附率外,其它方面未能表现出对血液流变性的改变有积极的影响。

**关键词** 丹皮酚 阿司匹林 血液流变学参数

**Effects of Paeonol in Comparison with Aspirin on Hemorrhheological Parameters in Rats**

Bioengineering Research Institute of Chongqing University (Chongqing 400044) Li Wei, Wang Yuanliang, Cai Shaoxi, Zhang Haiyan, Shi Hongyan, Huang Fengling and Cao Xuebo

**Abstract** In order to provide experimental data for the development and application of the two drugs in clinic, the hemorrhheological parameters of paeonol was studied, *ex vivo*, in comparison with aspirin. Results showed that paeonol had a more broad spectrom than those of aspirin. The major hemorrhheological changes of paeonol included such items as decreasing whole blood viscosity, lowering Hematocrit (Het), the RBC's aggregation and platelet adhesion rate and increasing the RBC's deformation ability. For aspirin, however, beside it's action to decrease platelet adhesion rate, showed no obvious effects on other hemorrhheological parameters.

**Key words** paeonol aspirin hemorrhheological parameter

丹皮酚(paeonol, Pae)为中药牡丹皮(芍药科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* 的根皮)和徐长卿(萝藦科植物徐长卿 *Cynanchum paniculatum* 的全草)的主要活性成分。现代药理研究表明,其药理活性广泛:镇静、镇痛、催眠、解热、抗炎、抗过敏、免疫调节等<sup>[1]</sup>。近年来,随着对传统中药新用途的开发研究不断深入,关于丹皮酚在心血管系统的药理作用的实验性依据也日益增多。其作用不仅表现在对心脏肌力、频率以及血压的调节作用<sup>[2]</sup>,而且还表现在通过抑制血小板聚集和抗脂质过氧化物对血管内膜的损伤而达到的抗血栓形成和抗动脉粥样硬化的作用<sup>[3]</sup>。值得注意的是,丹皮酚的抗血小板聚集作用是通过抑制环氧化酶反应,使血栓素 A<sub>2</sub> 的合成减少来实现的<sup>[4]</sup>。其作用机制与目前临床上广泛使用的防治心脑血管血栓性疾病的经典药物阿司匹林是相同的,这更加使我们意识到丹皮酚作为防治血栓性

疾病主要药物的潜力。

众所周知,心脑血管血栓性疾病的发生和发展过程中,常伴随着血液流变学性质的异常<sup>[5]</sup>。因此,我们研究了丹皮酚对大鼠血液流变学性质的影响,并将其与阿司匹林进行了同步比较,以期为这两种药物临床应用和开发提供实验依据。

**1 实验材料**

1.1 药品与试剂:丹皮酚为上海第一制药厂产品;阿司匹林由西南制药厂提供。2%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液、3.8%枸橼酸钠溶液、12.5%亚硫酸钠溶液、血小板稀释液、双缩脲试剂、EDTA 试液等均由市售分析纯试剂配制而成。

1.2 实验仪器:Low shear-30 粘度仪(瑞士);80-2 型离心沉淀机(上海手术器械厂);3F-2 型微量压积仪(江苏无锡电子仪器厂);721-A 型分光光度计(上海第三分析仪器厂);生物显微镜(日本)。微管实验

\* Address: Li Wei, Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing

现工作单位:广州市白云区机场路12号 广州中医药大学中药学院 邮政编码:510405

李薇女,1999年毕业于重庆大学生物医学工程学院,博士,副教授。读博期间研究方向为药物流变学。多年来主要从事中药制剂质量控制,中药鉴定和药理方面的研究,已发表学术论文16篇,编写出版专著和教材4部。  
重庆市应用基础研究基金项目资助

系统是由倒置显微镜(Axiover 35, Zeiss Co.)、显微操作器(MR 5170, eppendorf Co.)、压力控制与记录系统(本院自制)、电视摄像和磁带录像机(NV-HD100MC, Panasonic Co.)以及图像处理仪(Vidas21, Kontron Co.)等部分组成,其中,微管由普通国产毛细玻璃管在微管控制器(P87, Sutter Instrument Co.)上控制而成,内半径(2.25 ± 0.53) μm (n= 180)。

1.3 实验动物: Wistar 大鼠, 60 只, 雄性, 体重(208.41 ± 44.95) g, 由重庆医科大学实验动物中心提供。

## 2 实验方法

2.1 供试液的配制: 分别取丹皮酚和阿司匹林研成细粉, 用 1% CMC-Na 溶液分别配制成为一定浓度的混悬液; 同时将余下的 CMC-Na 溶液作为空白对照组用药备用。

2.2 动物处理及样本采集: 取大鼠, 称重, 随机分成 3 个组。ig 给药 5 d, 每天 1 次, 于末次给药后 1 h, 以戊巴比妥钠 40 mg/kg ip 麻醉, 腹主动脉取血, 将血样沿 EDTA 抗凝化处理的试管中, 然后用手握住试管中部搓动, 使血液和抗凝剂充分混匀, 不得凝血。

### 2.3 观察指标及方法

2.3.1 全血粘度(η<sub>b</sub>): 采用 Low Shear-30 粘度仪完成检测。选取的切变范围是 0.021 9 ~ 118.2 s<sup>-1</sup>, 并由高切到低切进行检测。

2.3.2 红细胞压积(Hct): 微量毛细管法<sup>[6]</sup>。将血样吸入毛细玻璃管中至 4/5 处, 再将毛细管封口, 置于高速离心机平面盘上于 1.2 × 10<sup>4</sup> ~ 1.5 × 10<sup>4</sup> r/min 转速下离心 5 min, 停机后取出, 在红细胞压积板上读数, 以小数表示。

2.3.3 血沉率(ESR): 温氏(Wintrobe)法<sup>[6]</sup>。

2.3.4 红细胞聚集指数(A. I.): 采用 Dintenfass 方法<sup>[7]</sup>。将低切变率下测得的表观粘度与高切变率下的表观粘度的比值作为红细胞的聚集指数。

2.3.5 血沉方程 K 值(K 值)<sup>[7]</sup>: 根据血沉率和红细胞压积计算出 K 值。计算公式为:

$$K = h_{ESR} / R, R = [ - (1 - H + \ln H) ]$$

式中 H 为红细胞压积, h<sub>ESR</sub> 为红细胞沉降率

2.3.6 血小板粘附率(PAR): 玻珠柱法<sup>[7]</sup>。将玻璃珠柱管一端插入盛血样试管内抽取血液, 并立即开动秒表, 让血液以 5 s/min 的速度通过一段玻璃柱, 一般玻璃柱有 4 段, 共 20 s。分别取通过玻璃珠前、后的血液按常规方法予以血小板计数, 并按公式算出血小板粘附率。计算公式为:

$$\text{血小板粘附率} = [ (\text{粘附前血小板数} - \text{粘附后血小板数}) / \text{粘附前血小板数} ] \times 100\%$$

2.3.7 纤维蛋白原含量(Fib): 在双缩脲比色法<sup>[7]</sup>的基础上, 将纤维蛋白原含量改用标准曲线法测定和计算。先用人血清白蛋白标准品绘制标准曲线, 所得标准直线吸收方程为: A = 0.003 467 + 0.054 53C, 相关系数 r = 0.997 8。再将处理后的样品用 721-A 型分光光度计于 560 nm 处测定吸收度 A, 最后根据直线方程算出纤维蛋白原浓度 C。

2.3.8 红细胞变形能力: 利用微管吸吮法<sup>[8]</sup>测定大鼠体内用药后药物对红细胞变形性的影响。我们将实验结果进行了归一化处理并定义了一个表观变形指数(apparent deformation index, ADI), 即在单位负压下被吸入管内的红细胞长度(L)与管径(D)之比。我们根据测得的红细胞最初被吸入微管内的长度和红细胞被吸入微管内最大的长度计算出初始表观变形指数 ADI<sub>min</sub>和最大表观变形指数 ADI<sub>max</sub>, 然后测出最大变形时间 t<sub>max</sub>, 即达到最大变形时所需时间。通过这些数据的变化来反映红细胞变形的能力。

2.4 实验结果采用两样本均数的 t 检验进行统计学处理。

## 3 实验结果

3.1 对血液粘度的影响: 表 1 所示为丹皮酚和阿司匹林全血表观粘度(η)作用的比较。结果表明丹皮酚能显著降低在低切率(0.021 9 s<sup>-1</sup>)条件下的全血粘度, 而阿司匹林的降低作用并不显著。

表 1 丹皮酚和阿司匹林对血液粘度的影响(̄x ± s, n = 10)

组别	剂量 (mg/kg)	全血粘度(mPa·s)		
		0.0219 s <sup>-1</sup>	1.607 s <sup>-1</sup>	118.2 s <sup>-1</sup>
对照组	-	112.270 ± 28.423	14.707 ± 3.306	2.557 ± 0.933
丹皮酚	100	86.011 ± 20.187*	11.269 ± 4.536	2.433 ± 0.993
阿司匹林	100	97.423 ± 16.381	12.093 ± 4.634	2.349 ± 0.984

与对照组比较: P < 0.05

3.2 对血液成分的影响: 丹皮酚和阿司匹林对血浆纤维蛋白原含量影响的结果见表 2。二实验组与对照组相比无显著差异(P < 0.05)。

3.3 对红细胞聚集性的影响: 如表 3 所示。丹皮酚能够显著降低红细胞压积、红细胞聚集指数, 而阿司匹林则能够显著增加血沉率和 K 值。

3.4 对血小板粘附性的影响: 结果见表 4。丹皮酚和阿司匹林对血小板的粘附率均有明显的降低作用(P < 0.01)。

3.5 对红细胞变形的影响: 从表 5 中可以看出, 丹皮酚的初始表观变形指数(ADI<sub>min</sub>)和最大表观变形

表2 丹皮酚和阿司匹林对血浆纤维蛋白原含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量(mg/kg)	纤维蛋白原含量(g/L)
对照组	-	1.839 4 ± 0.496 5
丹皮酚	100	1.807 0 ± 0.601 3
阿司匹林	100	1.718 9 ± 0.815 3

表3 丹皮酚和阿司匹林对红细胞聚集性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量(mg/kg)	红细胞		血沉率(m ml/h)	红细胞聚集指数	血沉方程K值
		压积	压积			
对照组	-	0.31 ± 0.05	0.31 ± 0.05	1.11 ± 0.25	43.119 ± 8.899	2.29 ± 0.59
丹皮酚	100	0.25 ± 0.03**	0.25 ± 0.03**	1.21 ± 0.20	32.641 ± 7.874**	1.90 ± 0.37
阿司匹林	100	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.03	1.99 ± 0.29*	39.179 ± 6.643	3.46 ± 1.00**

与对照组比较: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

表4 各组对血小板粘附率的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量(mg/kg)	血小板粘附率(%)
对照组	-	49.53 ± 7.28
丹皮酚	100	33.37 ± 6.86**
阿司匹林	100	37.15 ± 9.68**

与对照组比较: \*\* P < 0.01

表5 对红细胞表现变形指数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(mg/kg)	初始表现变形	最大表现变形	最大变形
		指数( $\times 10^{-3}$ )	指数( $\times 10^{-3}$ )	时间( $\times 10^{-3}$ )
对照组	-	257.69 ± 68.54	760.08 ± 202.74	980 ± 160
丹皮酚	100	665.19 ± 78.62*	1949.4 ± 386.33**	465 ± 156*
阿司匹林	100	225.25 ± 46.68	526.62 ± 122.55	797 ± 497

与对照组比较: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

酚和临床常用药物阿司匹林对大鼠血液流变学的影响。实验数据显示:丹皮酚对血液流变学指标的影响是多方面的。主要表现在降低全血表观粘度、使红细胞压积降低、同时降低红细胞聚集性和血小板粘附性,增强了红细胞的变形能力。而阿司匹林改变血液流变性的能力则较为局限,除了能降低血小板粘附率外,其它方面未能表现出对血液流变性的改变有积极的影响。我们知道,血栓栓塞性疾病除因血小板聚集活性增高外,尚与血液流变学的异常变化有关。特别是与血液粘度、红细胞压积以及红细胞的聚集

指数(ADI<sub>max</sub>)与对照组相比明显增大,最大变形时间(t<sub>max</sub>)明显减少;而阿司匹林的各项数据与对照组相比则未能表现出有积极的影响。

#### 4 小结与讨论

4.1 本文考察了传统中药牡丹皮的有效成分丹皮

性的升高和红细胞变形性降低等因素有关<sup>[5]</sup>,由此,我们可以认为丹皮酚的防治心血管疾病的潜力更大,值得进一步开发。

4.2 止血和血栓形成不仅是多细胞类型参与,也是多代谢途径参与的过程<sup>[9]</sup>,涉及到血栓调节作用(thromboregulation)。本实验结果显示,丹皮酚抑制血小板粘附、聚集的同时,还具有很强的改变红细胞变形性的能力。这说明丹皮酚在血栓形成的各个环节里都有干预作用。除此之外,红细胞变形性与血小板功能的改变之间是否存在某种联系,尚待进一步研究证实。

#### 参考文献

- 1 章灵华,等. 中国中西医结合杂志,1996,16(3):187
- 2 董华进,等. 基础中药杂志,1994,8(2):40
- 3 石琳,等. 中国药理学报,1988,9(6):555
- 4 李群爱. 中草药,1988,19(6):36
- 5 马新亮,等. 心血管病学进展,1989,10:34
- 6 严宗毅,等编著. 血液流变学——基础检测应用. 哈尔滨:黑龙江科学出版社,1993:89
- 7 翁维良,等编著. 血液流变学研究方法及其应用. 北京:科学出版社,1989:83,86,211
- 8 Shu Chien, et al. Biophys J, 1978,24:463
- 9 汪钟,等主编. 现代血栓病学. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997:235

(1999-04-05 收稿)

### 全国第四届天然药物资源学术研讨会通知

中国自然资源学会天然药物资源专业委员会定于2000年8月中旬在辽宁省大连市召开天然药物资源学术研讨会,并有产品开发及技术转让。现将有关事宜通知如下:

1、征集论文:(1)资源学理论及教学研究;(2)有关GAP的基础性研究及技术研究;(3)地区性药物资源的调查、资源量、资源动态、资源评价、资源区划的研究;(4)资源化学及产品开发,综合利用研究;(5)资源产品的工艺及应用研究;(6)天然药物的国际交流与新资源的引进。要求立论明确,文句通顺,未在其它刊物上发表过,并附作者单位、邮编、英文题目。来文请自留底稿,录用与否,均不退还。论文截止日期:2000年7月1日。

2、产品开发与技术转让:请将产品说明及技术要点的书面文字材料和需要展览的面积等填表,加盖公章送寄大会会务组。

大会会务组联系人:夏少杰 地址:南京童家巷24号中国药科大学150信箱  
邮编:210009 电话:(025)3315085