

• 药理与临床 •

胶艾汤与四物汤对血瘀模型大鼠活血功效的比较研究

郑传柱, 贾梅, 张丽*, 姚卫峰, 宿树兰, 唐于平, 丁安伟, 段金廛

南京中医药大学 江苏省方剂高新技术研究重点实验室, 江苏 南京 210046

摘要: 目的 比较胶艾汤和四物汤对急性血瘀模型大鼠血液流变学、凝血功能和血小板聚集率的影响, 探讨胶艾汤衍化为四物汤后活血功效变化的机制。方法 采用 sc 肾上腺素加冰水浴复制大鼠急性血瘀模型, 检测各组大鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞压积(HCT)、凝血4项、血小板聚集率。结果 与对照组比较, 模型组大鼠全血黏度、血浆黏度、HCT明显升高($P < 0.01$), 凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)明显缩短, 纤维蛋白原(FIB)的量明显增加($P < 0.01$), 血小板聚集率明显增大($P < 0.01$)。与模型组比较, 四物汤组大鼠全血黏度、血浆黏度、HCT明显降低($P < 0.05, 0.01$), TT、PT、APTT明显延长($P < 0.05$)、FIB的量明显降低($P < 0.01$), 血小板聚集率明显降低($P < 0.01$); 胶艾汤中剂量组大鼠 1 s^{-1} 切变率下的全血黏度与HCT明显降低($P < 0.05, 0.01$), APTT明显延长($P < 0.05$), PT明显缩短($P < 0.01$), 血小板聚集率明显降低($P < 0.05$)。与胶艾汤中剂量组比较, 四物汤组大鼠PT明显延长($P < 0.01$)。结论 胶艾汤和四物汤均具有不同程度改善血液流变性、延长凝血时间、抑制血小板聚集等活血作用, 胶艾汤衍化为四物汤后活血作用增强。

关键词: 胶艾汤; 四物汤; 急性血瘀模型; 衍化方; 凝血功能

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)18-2652-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.18.015

Comparison on activating blood circulation effects of Jiaoai Decoction and Siwu Decoction on acute blood stasis rats

ZHENG Chuan-zhu, JIA Mei, ZHANG Li, YAO Wei-feng, SU Shu-lan, TANG Yu-ping, DING An-wei, DUAN Jin-ao

Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: **Objective** To compare the effects of Jiaoai Decoction and Siwu Decoction on hemorheology, blood coagulation function, and platelet aggregation in acute blood stasis rats, and reveal that Jiaoai Decoction evolved into Siwu Decoction could increase the efficacy of activating blood circulation and dissipating blood stasis. **Methods** Ice water bath and sc injection of adrenaline were both used to establish the acute blood stasis rat model. The whole blood viscosity (WBV), plasma viscosity (PV), haematocrit (HCT), thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), plasma fibrinogen (FIB), and platelet aggregation (PAG) were detected to observe the effects of Jiaoai Decoction and Siwu Decoction on the acute blood stasis rat model. **Results** Compared with the normal control group, the model group could significantly increase hemorheological indices ($P < 0.01$), shorten TT, PT, and APTT ($P < 0.01$), and increase the FIB content ($P < 0.01$) and platelet aggregation ($P < 0.01$). Compared with the model group, Siwu Decoction could significantly decrease WBV, PV, and HCT ($P < 0.05, 0.01$), prolong TT, APTT, and PT ($P < 0.05$), and reduce the content of FIB ($P < 0.01$) and platelet aggregation ($P < 0.01$). The mid-dose Jiaoai Decoction could significantly decrease WBV in 1 s^{-1} and HCT ($P < 0.05, 0.01$), prolong APTT ($P < 0.05$) and shorten PT ($P < 0.01$), and reduce the platelet aggregation ($P < 0.01$). Compared with mid-dose Jiaoai Decoction, Siwu Decoction could significantly prolong the TT ($P < 0.01$). **Conclusion** Jiaoai Decoction evolved into Siwu Decoction could increase the efficacy of activating blood circulation and dissipating blood stasis. Meanwhile, the study reveals the scientific evidence for Jiaoai Decoction and Siwu Decoction in clinical application.

Key words: Jiaoai Decoction; Siwu Decoction; acute blood stasis; derived prescriptions; blood coagulation function

收稿日期: 2013-12-21

基金项目: 江苏省高校自然科学基金项目(12KJA360002)

作者简介: 郑传柱(1988—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药复方机制研究。Tel: 18252066865 E-mail: zhengchuanzhu@hotmail.com

*通信作者 张丽, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药复方及质量标准研究。Tel: (025)85811519 E-mail: zhangliguanxiong@163.com

胶艾汤出自东汉张仲景《金匮要略》^[1], 全方由阿胶、艾叶、当归、川芎、干地黄、芍药和甘草7味药组成, 保血安胎。四物汤出自唐蔺道人《仙授理伤续断秘方》^[2], 由胶艾汤减去阿胶、艾叶和甘草, 干地黄易为熟地, 芍药定为白芍而成, 调益营卫、滋养气血。胶艾汤衍化为四物汤, 功用由补血和血衍化为养血活血, 主治病机由冲任虚损衍化为营血虚滞, 主治病证由漏下、半产出血及妊娠下血、妊娠腹痛衍化为血虚血瘀、月经不调, 但其活血作用发生变化的机制尚未明确, 故本实验采用血瘀动物模型评价胶艾汤衍化为四物汤前后活血效应, 以期阐明两方衍化配伍规律和临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

LG—R—80B型血液流变仪、LG—PABER—1半自动凝血分析仪(北京世帝科学仪器有限责任公司), Anke—LXJ—11B离心机(上海安寿科学仪器厂), SHANGPING YP601N型1/10电子天平(上海精密科学仪器有限公司), Agilent1290高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), 分析天平(SARTORIUS AG; BP211D, $d=0.01\text{ mg}$)。

1.2 试剂

枸橼酸钠(柠檬酸三钠, 国药集团化学试剂有限公司), 盐酸肾上腺素注射剂(上海禾丰制药有限公司, 批号H31021062), 水合氯醛(Kermel)。试剂盒: 凝血酶原时间(PT, 批号STG20101-49)、凝血酶时间(TT, 批号STG20301-35A)、活化部分凝血活酶时间(APTT, 批号ST20201-41)、血浆纤维蛋白原(FIB, 批号STY20401-42), 二磷酸腺苷(ADP粉剂1瓶, ADP缓冲液10 mL/瓶)均为北京世帝科学仪器公司生产。阿魏酸、甘草酸铵、甘草苷、毛蕊花糖苷、没食子酸、咖啡酸、香草酸对照品购自中国食品药品检定研究院(批号分别为110773-201212、110731-201116、110736-201136、111610-201106、111530-201208、855-200105、110776-200402)。乙腈为色谱纯(TEDIA), 超纯水自制, 甲酸为色谱纯(ACS)。

1.3 药物

当归、川芎、白芍、甘草、艾叶、生地黄、熟地饮片购于安徽丰源铜陵中药饮片有限公司(批号分别为121203、121203、121106、120908、121106、120908、120908), 阿胶购于山东福胶集团东阿镇

阿胶有限公司(批号1105234), 各饮片经南京中医药大学唐于平教授鉴定, 分别为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. 的干燥根、伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎、毛茛科植物芍药 *Paeonialactiflora* Pall. 的干燥根、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎、菊科植物艾 *Artemisia argyi* Lévl. et Vant. 的干燥叶、玄参科植物地黄 *Rehmanniaglutinosa* Libosch. 的干燥块根、马科动物驴 *Equus asinus* L. 的干燥皮或鲜皮加工制成品。复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司, 批号111103)。

1.4 动物

清洁级雌性SD大鼠, 体质量180~220 g, 由浙江省实验动物中心提供, 许可证号SCXK(浙)2008-0033, 合格证号0006238。

2 方法

2.1 各汤剂的制备

胶艾汤: 按照阿胶-甘草-川芎-艾叶-当归-生地黄-白芍2:2:2:3:3:4:4比例, 称取各组方药味饮片, 共计4.50 kg; 四物汤: 按照川芎-当归-熟地-白芍1:1:1:1比例, 称取各组方药味饮片, 共计0.75 kg; 胶四汤: 按照川芎-当归-生地黄-白芍2:3:4:4比例, 称取各组方药味饮片, 共计0.90 kg; 胶三汤: 按照阿胶-甘草-艾叶2:2:3比例, 称取各组方药味饮片, 共计0.45 kg。胶艾汤、胶四汤、胶三汤按胶艾汤古法煎煮^[1,3], 四物汤按照四物汤古法煎煮^[4], 各汤煎出液浓缩成浸膏, 减压真空干燥, 制成粉末。胶艾汤、四物汤、胶四汤、胶三汤得率分别为43.33%、45.07%、37.33%、48.00%。

2.2 供试品溶液的制备

2.2.1 药效研究用供试品溶液的制备 分别称取四物汤、胶四汤、胶三汤粉末63.10、59.73、38.40 g, 胶艾汤粉末208.0、104.0、52.00 g, 加水溶解并稀释至400 mL, 制得含生药量分别为0.35 g/mL的四物汤供试品溶液、0.4 g/mL的胶四汤供试品溶液、0.2 g/mL的胶三汤供试品溶液及1.2、0.6、0.3 g/mL的胶艾汤高、中、低剂量供试品溶液。复方丹参滴丸加水研碎, 制成7.5 mg/mL溶液。

2.2.2 HPLC法定性分析用供试品溶液的制备 分别取胶艾汤粉末1.00 g、四物汤粉末0.63 g、胶四汤0.56 g、胶三汤0.39 g, 置25 mL量瓶中, 加30%乙腈20 mL超声(500 W, 50 Hz)使溶解, 加30%乙腈至刻度, 13 000 r/min离心10 min, 取上清液,

0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.3 胶艾汤、四物汤、胶四汤、胶三汤的 HPLC 法定性分析色谱条件

色谱柱为 Extend C_{18} (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.1%甲酸溶液 (A)-乙腈 (B), 梯度洗脱程序为: 0~25 min, 1%~8% B; 25~45 min, 8%~15% B; 45~70 min, 15%~18% B; 70~100 min, 18%~50% B; 100~105 min, 50%~100% B; 体积流量 1 mL/min, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长为 280 nm, 进样量 10 μL 。

2.4 动物分组及给药

大鼠随机分为 9 组, 每组 10 只, 分别为对照组, 模型组, 复方丹参滴丸组, 四物汤组, 胶艾汤高、中、低剂量组, 胶四汤组, 胶三汤组。除胶艾汤高剂量和低剂量外, 各给药组均按临床给药量 2 倍换算得动物剂量, 即复方丹参滴丸组 150 mg/kg, 四物汤组生药量 7 g/kg, 胶艾汤高、中、低剂量组分别为生药量 24、12、6 g/kg, 胶四汤组生药量 8 g/kg, 胶三汤组生药量 4 g/kg。各组按 2 mL/100 g 体积 ig 给予相应药物, 每日 1 次, 连续 8 d, 对照组与模型组 ig 生理盐水。

2.5 模型的制备

参照文献方法复制急性血瘀大鼠模型^[5]。第 7 天给药后, 对照组于大鼠背部两侧 sc 等量生理盐水, 其余各组大鼠背部 sc 盐酸肾上腺素, 注射剂量为 1 mL/kg, 共 2 次, 中间间隔 4 h, 并在第 1 次注射 2 h 后将大鼠浸入 0~2 $^{\circ}\text{C}$ 冰水中冰浴 5 min, 最后 1 次注射盐酸肾上腺素后大鼠禁食不禁水饲养。

2.6 血小板聚集率、凝血功能、血液流变学指标的测定

第 8 天给药 40 min 后, 将各组大鼠以 10% 水合氯醛麻醉, 颈总动脉取血, 3.8% 枸橼酸钠 1:9 抗凝。吸取 1 mL 全血置于压积管中 3 000 r/min 离心 30 min, 测定红细胞压积 (HCT); 取 1 mL 全血使用血液流变仪测定全血黏度; 剩余全血以 800 r/min 离心 10 min, 取上清血浆得富血小板血浆 (PRP), 再以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清血浆得贫血小板血浆 (PPP)。分别使用血液流变仪测定血浆黏度; 使用半自动凝血分析仪, 以 ADP 为诱导剂测定血小板聚集率, 计算血小板聚集抑制率 (血小板聚集抑制率 = 模型组血小板聚集率 - 给药组血小板聚集率 / 模型组血小板聚集率); 使用半自动凝血分析仪, 按 TT、PT、APTT、FIB 试剂盒说明书测定凝

血 4 项。

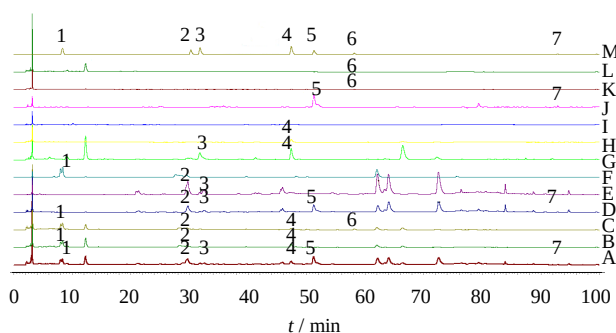
2.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行双样本 t 检验及方差分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 胶艾汤、四物汤、胶四汤、胶三汤的 HPLC 法定性分析

通过对胶艾汤、四物汤、胶四汤、胶三汤及其组方药味的 HPLC 定性分析和主要成分的归属, 初步比较了各方剂的化学差异, 胶艾汤中检出了没食子酸、香草酸、咖啡酸、阿魏酸、甘草苷、甘草酸; 与胶艾汤相比, 四物汤未检出咖啡酸、甘草苷、甘草酸; 与四物汤相比, 胶四汤中检出了毛蕊花糖苷; 胶三汤中检出了香草酸、咖啡酸、甘草苷、甘草酸。色谱图见图 1。



A~M 分别为胶艾汤、四物汤、胶四汤、胶三汤、艾叶、白芍、川芎、当归、阿胶、甘草、生地、熟地和混合对照品
1-没食子酸 2-香草酸 3-咖啡酸 4-阿魏酸 5-甘草苷 6-毛蕊花糖苷 7-甘草酸

A—M Jiaoai Decoction, Siwu Decoction, Jiaosi Decoction, Jiaosan Decoction, Artemisiae Argyi Folium, Paeoniae Radix Alba, Chuanxiong Rhizoma, Angelicae Sinensis Radix, Asini Corii Colla, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Rehmanniae Radix, Rehmanniae Radix Praeparata, mixed reference

1-gallic acid 2-vanillic acid 3-caffeic acid 4-ferulic acid
5-liquiritin 6-verbascoside 7-glycyrrhizic acid

图 1 各样品的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of each sample

3.2 对血瘀模型大鼠 ADP 诱导的血小板聚集率的影响

与对照组比较, 模型组大鼠血小板聚集率明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 复方丹参滴丸 ($P < 0.05$)、四物汤 ($P < 0.01$)、胶艾汤高剂量 ($P < 0.05$)、胶艾汤中剂量 ($P < 0.05$)、胶四汤 ($P < 0.01$) 对 ADP 诱导的血小板聚集率具有明显的抑制作用。见表 1。

表 1 各样品对血瘀模型大鼠 ADP 诱导的血小板聚集率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of each sample on PAG in acute blood stasis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /	血小板聚集率	
	(g·kg ⁻¹)	/ %	聚集抑制率 / %
对照	—	12.78 ± 2.76	—
模型	—	32.93 ± 6.27**	—
复方丹参滴丸	0.15	25.93 ± 3.09 [#]	21.26
四物汤	7	19.60 ± 5.19 ^{##}	40.48
胶艾汤	24	22.13 ± 6.15 [#]	32.80
	12	22.77 ± 7.60 [#]	30.85
	6	26.13 ± 5.11	20.65
胶四汤	8	21.95 ± 4.41 ^{##}	33.34
胶三汤	4	32.03 ± 6.15	2.73

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$, 下表同

^{**} $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group, same as below

表 2 各样品对血瘀模型大鼠全血黏度、血浆黏度和 HCT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of each sample on WBV, PV, and HCT in acute blood stasis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	全血黏度 / (mPa·s)				血浆黏度 / (mPa·s)	HCT / %
		200 s ⁻¹	30 s ⁻¹	5 s ⁻¹	1 s ⁻¹		
对照	—	3.63 ± 0.68	4.88 ± 0.21	7.79 ± 0.51	15.64 ± 1.10	0.99 ± 0.03	38.22 ± 3.60
模型	—	4.63 ± 0.20**	6.08 ± 0.24**	9.80 ± 0.41**	21.42 ± 1.23**	1.21 ± 0.08**	51.66 ± 7.92**
复方丹参滴丸	0.15	4.11 ± 0.14 ^{##}	5.23 ± 0.21 ^{##}	8.43 ± 0.43 ^{##}	17.56 ± 1.17 ^{##}	1.10 ± 0.03 [#]	39.17 ± 2.48 ^{##}
四物汤	7	4.12 ± 0.09 ^{##}	5.38 ± 0.37 ^{##}	9.10 ± 0.63 [#]	18.69 ± 1.24 ^{##}	1.08 ± 0.04 ^{##}	37.83 ± 1.72 ^{##}
胶艾汤高	24	4.44 ± 0.34	5.70 ± 0.44	9.60 ± 0.89	19.11 ± 1.78 [#]	1.08 ± 0.04 ^{##}	38.00 ± 0.93 ^{##}
	12	4.15 ± 0.59	5.80 ± 0.65	9.54 ± 0.78	19.18 ± 1.23 [#]	1.12 ± 0.05	36.33 ± 2.73 ^{##}
	6	4.29 ± 0.50	5.95 ± 0.37	9.62 ± 0.56	19.65 ± 1.22 [#]	1.19 ± 0.05	40.67 ± 3.33 [#]
胶四汤	8	4.16 ± 0.33 [#]	5.54 ± 0.52 [#]	9.22 ± 0.72	19.08 ± 1.46 [#]	1.11 ± 0.04 [#]	37.17 ± 2.04 ^{##}
胶三汤	4	4.23 ± 0.52	5.61 ± 0.75	9.57 ± 1.61	20.45 ± 2.21	1.36 ± 0.14 [#]	41.67 ± 4.37 [#]

3.4 对血瘀模型大鼠凝血功能的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 TT、PT、APTT 明显缩短, FIB 的量明显增加 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 复方丹参滴丸能明显延长血瘀大鼠 TT ($P < 0.05$)、PT ($P < 0.05$)、APTT ($P < 0.05$) 和减少 FIB 的量 ($P < 0.01$); 四物汤能明显延长 TT、PT、APTT 和减少 FIB 的量 ($P < 0.05$); 胶艾汤高剂量能明显延长 TT、APTT ($P < 0.05$), 明显降低 FIB 的量 ($P < 0.05$), 明显缩短 PT ($P < 0.05$); 胶艾汤中剂量能明显延长 APTT ($P < 0.05$), 明显缩短 PT ($P < 0.01$); 胶四汤能明显延长 APTT 和降低 FIB 的量, ($P < 0.05$)。胶三汤能明显缩短 PT ($P <$

3.3 对血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响

与对照组比较, 模型组大鼠全血黏度、血浆黏度和 HCT 均明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 复方丹参滴丸明显降低各切变率下的全血黏度 ($P < 0.01$)、血浆黏度 ($P < 0.05$) 和 HCT ($P < 0.01$); 四物汤明显降低各切变率下的全血黏度 ($P < 0.05$ 、 0.01)、血浆黏度 ($P < 0.01$) 和 HCT ($P < 0.01$); 胶艾汤高剂量明显降低 1 s⁻¹ 切变率下全血黏度 ($P < 0.05$)、血浆黏度 ($P < 0.01$) 和 HCT ($P < 0.01$); 胶艾汤中剂量明显降低 1 s⁻¹ 切变率下全血黏度 ($P < 0.05$) 和 HCT ($P < 0.01$); 胶艾汤低剂量明显降低 1 s⁻¹ 切变率下全血黏度 ($P < 0.05$) 和 HCT ($P < 0.05$); 胶四汤明显降低 200、30、1 s⁻¹ 切变率下的全血黏度 ($P < 0.05$)、血浆黏度 ($P < 0.05$) 和 HCT ($P < 0.01$); 胶三汤明显升高血浆黏度 ($P < 0.05$) 和降低 HCT ($P < 0.05$)。见表 2。

0.05)。与胶艾汤中剂量组比较, 四物汤组 PT 明显延长 ($P < 0.01$)。见表 3。

4 讨论

血瘀证广泛存在于很多疾病中, 其中妇科血瘀证具有血瘀证的共同症候, 中医认为“寒则凝, 凝则成瘀”, “阳气虚衰则脉道拘急”, “血行不畅而寒凝血瘀”、“暴怒、气血运行不畅”形成寒凝气滞血瘀。目前, 造成血瘀的方法有寒冷刺激法、乙酰苯肼与环磷酸胺复合法、氢化可的松或氟氢考的松和肾上腺素综合法、结扎左侧颈总动脉、高脂饮食喂养、将瘀血块或新鲜血置于动物体内、刺激激怒、高分子右旋糖酐注射法等^[6], 其中最常用的急性血

表3 各样品对血瘀模型大鼠 TT、PT、APTT 和 FIB 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of each sample on TT, PT, APTT, and FIB in acute blood stasis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	TT / s	PT / s	APTT / s	FIB / (g·L ⁻¹)
对照	—	34.94 ± 4.51	15.63 ± 0.71	20.34 ± 1.7	2.78 ± 0.77
模型	—	25.42 ± 5.01**	13.59 ± 0.52**	17.94 ± 2.06**	5.59 ± 0.87**
复方丹参滴丸	0.15	30.33 ± 3.60 [#]	14.28 ± 0.42 [#]	20.94 ± 2.16 [#]	4.32 ± 0.59 ^{##}
四物汤	7	30.36 ± 3.80 [#]	14.73 ± 1.16 [#]	20.05 ± 1.11 [#]	4.38 ± 0.96 [#]
胶艾汤高	24	31.94 ± 5.86 [#]	12.90 ± 0.53 [#]	20.44 ± 2.07 [#]	4.35 ± 0.87 [#]
	12	27.52 ± 1.60	12.70 ± 0.55 ^{###△△}	20.02 ± 1.09 [#]	4.45 ± 1.11
	6	26.46 ± 2.93	13.30 ± 0.47	18.36 ± 1.53	4.98 ± 0.74
胶四汤	8	29.65 ± 3.42	13.89 ± 0.55	20.51 ± 1.46 [#]	4.40 ± 0.53 [#]
胶三汤	4	25.33 ± 2.73	13.01 ± 0.29 [#]	19.09 ± 1.48	5.80 ± 0.42

与四物汤组比较: $\triangle\triangle P < 0.01$ $\triangle\triangle P < 0.01$ vs Siwu Decoction group

瘀模型是采用大鼠冰水浴联合 sc 肾上腺素造成寒凝气滞血瘀。冰水的冷刺激会导致血管收缩、血压升高和血黏度增加,促进血管内的血栓形成;肾上腺素可使外周血管强烈收缩,心脏负荷增加,心肌耗氧量增加,心功能逐渐下降,使血液运行障碍,二者结合模拟寒邪侵袭、暴怒时的机体状态,使血液处于“浓、黏、凝、聚”的状态,造成瘀血的病理状态,与妇科血瘀证病因、病机相同^[6-7]。

本实验选择复方丹参滴丸作为阳性药,复方丹参滴丸主要组成为丹参、三七、冰片,具有广泛的心脑血管药理作用,能影响多种凝血因子、改善血液流变学、降低血液黏度、改善微循环。古人云“丹参一味,功同四物”,复方丹参滴丸对血瘀证患者血液的“黏、滞、聚”倾向有很好的疗效,具有抗凝血、抗血栓、降低血液黏度的作用,此外,还能激活纤维酶原,促进纤维蛋白转化为裂解产物,产生纤溶作用,从而促进血栓溶解^[8]。

现代研究认为,血瘀是由血管变性及渗出性病变、血栓形成、出血等引起的身体局部或全身的病变血液循环异常,通常表现为血液循环障碍、凝血系统及血小板功能和活性因子的异常等。血液循环障碍即血液流变学异常,常表现为血液黏度升高^[9],主要由 HCT 升高、红细胞聚集性增大、血浆黏度升高等内在因素的改变而导致。红细胞聚集可以使血液流动减慢,血流阻力增大,血沉增大,血液黏度增高,特别是低切黏度明显增高^[10]。FIB 浓度决定了高切变率下的全血黏度,其量越多血液黏度越高。炎症介质产生引起的循环血容量下降造成血液浓缩,使得血浆蛋白浓度相对升高,尤其是 FIB 浓

度升高,从而能明显增加血浆黏度^[11-12]。当机体因某种原因造成出血时,激发了内源性、外源性凝血系统活性,PT、TT、APTT 等均缩短,凝血功能紊乱,同时体内血小板系统被激活,血小板聚集、黏附率升高,形成病理性血栓,从而导致血瘀^[13]。

与对照组比较,本研究中模型组大鼠全血黏度、血浆黏度、HCT 明显增大,TT、PT、APTT 明显缩短,FIB 量明显增多,血小板聚集率明显增大,说明急性血瘀模型造模成功。实验结果表明,与胶艾汤中剂量组比较,四物汤组 PT 明显缩短,血小板聚集率、全血黏度、血浆黏度有降低的趋势、TT、APTT 具有延长的趋势、FIB 的量具有降低的趋势,说明胶艾汤衍化为四物汤后活血效应增强。胶三汤为胶艾汤减去四物汤中药味所余阿胶、艾叶、甘草 3 味药组成,与模型组比较基本无活血作用。胶四汤为除地黄生熟不同其他药味均同四物汤,但各药味之间的配比同胶艾汤。本实验结果表明,胶四汤较四物汤血小板聚集率、全血黏度、血浆黏度有增大的趋势,TT、PT 具有缩短的趋势、FIB 的量具有增加的趋势,表明胶四汤活血效应弱于四物汤,与文献报道^[14]当归-川芎(1:1)配伍总活血作用强于当归-川芎(1.5:1)的结果相一致,可见药物配比的的不同可能是引起胶艾汤全方活血作用强弱的主要因素,而地黄生熟不同对胶艾汤全方活血作用的差异还需进一步研究。HPLC 法定性分析各样品中化学成分结果亦提示,四物汤中具有活血作用的阿魏酸^[15]的量可能高于胶艾汤,胶四汤中的阿魏酸量可能低于四物汤,但上述结果有待从定量的角度进一步确定。综上所述,胶艾汤衍化为

四物汤后活血作用增强,为揭示两方配伍的科学内涵提供了依据,同时为指导临床用药提供了重要的参考价值。

参考文献

- [1] 汉·张仲景,晋·王叔和.新编金匱要略方论[M].北京:商务印书出版社,1955.
- [2] 唐·蔺道人.仙授理伤续断秘方[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [3] 江苏新医学院.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,1979.
- [4] 宋·太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [5] 李芳,孔祥鹏,陈佩东,等.蒲黄炭对血瘀大鼠血液流变性、凝血时间及舌象体征的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(16):154-157.
- [6] 姚金梁,徐立.血瘀证证型结合模型研究述略[J].实用中医内科杂志,2007,21(10):7-8.
- [7] 曹振华,尹军祥,田金洲,等.源于冷刺激的血液与血管病理变化研究[J].北京中医药,2009,28(4):308-311.
- [8] 杨莉,蔡卫民.复方丹参滴丸的药理与临床研究[J].中国医院用药评价与分析,2005,5(4):254-256.
- [9] 王若光,尤昭玲.试析血瘀形成及现代研究对血瘀认识的深化[J].中国中医药科技,2001,8(4):272-276.
- [10] 韦慧玲,蒋翠霞,师勇,等.血液流变学及其各项指标在临床上的应用[J].中国现代医生,2010,48(8):16-17.
- [11] 孙朝晖,李林海,石玉玲,等.血液流变学检测中血浆纤维蛋白原浓度对血浆黏度的影响[J].实用医学杂志,2006,22(23):2798-2800.
- [12] 刘兵,杨春梅,睢大员,等.刺五加叶皂苷对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J].武警医学,2004,15(7):498-501.
- [13] 蒋宝平,田磊,方泰惠.丹参金对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J].南京中医药大学学报,2007,23(3):164-165.
- [14] 李伟霞,唐于平,郭建明,等.比较评价当归川芎配伍对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(6):806-811.
- [15] 刘立,段金廛,朱振华,等.当归-红花药物组合效应物质基础研究[J].中草药,2011,42(5):929-934.