

大黄有效单体止凝血机理的临床研究

王鸿利* 焦东海** 刘训初** 章启尧** 杜上鉴*** 钱耀贤[△] 李盛华*
黄霞萍* 林志跃^{△△} 支立民* 张国华** 郭嘉生^{△△△} 朱新民** 荆伟***
指导 朱长民**

内容提要 本研究在 11 名健康男性志愿者试用从大黄中提取的两种有效止血单体, 即 d-儿茶素及没食子酸, 以自身对照, 比较用药前后止凝血机能指标的变化。结果证明两种单体能使 PAdT 及 PAgT 增高, 故而可促进血小板的粘附和聚集功能, 有利于血栓形成。两者尚可降低 AT-III 的活性; 没食子酸还能增高 α_2 -MG 含量, 降低纤溶活性, 这些均有利于促进血液凝固。两种单体对凝血机能指标无甚影响。

大黄 (*Rheum Palmatum L*) 具有止血作用, 能治疗各种原因所致的急性上消化道出血, 临床上已有许多报道^[1~3]。但是, 由大黄中提取的有效水溶性单体的止血机理尚未研究阐明, 本文在正常志愿者研究口服大黄有效单体 A (d-儿茶素) 和 B (没食子酸), 比较服药前后对 18 项止凝血实验指标的影响, 以期探讨其可能的止凝血机理, 报道如下。

材料与方法

一、研究对象 选择平时体健、肝肾功能及血脂等指标均正常的 11 名男性志愿者, 年龄 27~55 岁, 平均为 42 岁。全体受试者以自身对照, 在服药前均检测 18 项止凝血机能试验指标, 然后分为两组进行研究。

1. A 组: 服用单体 A 的剂量与临床病人相同, 即每天 1.0g, 分 2 次口服, 连服 5 天, 于服药后第 3 或第 5 天分别检测下述 18 项止凝血指标。

2. B 组: A 组实验结束后 15 天, 上述受试者再服用单体 B, 剂量为每天 1.0g, 分 2 次口

服, 连服 5 天, 于服药后第 3 或第 5 天复测有关指标。

全部受试者于实验前一周内及服药期间行普通饮食, 避免摄入高脂肪、高蛋白, 照常工作和学习, 并禁止服用对止凝血机能有影响的药物。

二、止凝血试验的检测指标 1. 血小板功能试验: 血小板计数 (BPC 直接法)、血小板粘附试验 (PAdT, Salzman 玻珠法)、血小板聚集试验 (PAgT Chronolog 335 型血小板聚集仪测定, 诱导剂是 ADP $1.0\mu\text{m}$) 和血小板第 3 因子有效性测定 (PF_{3a}T, Hougie 法)。

2. 凝血机能试验: 活化凝血时间 (ACT)、因子 VII 活性 (VII:C) 测定, 因子 VII 相关抗原 (VII R:Ag) 测定 (Laurell 火箭免疫电泳法), VII R:Ag/VII:C 比例、凝血酶原时间测定 (PT, Quick 一期法)、因子 V 活性 (V:C) 测定, 因子 VIII 活性 (VIII:C) 测定和纤维蛋白原定量测定 (Fbg, 双缩脲法)。

3. 抗凝血机能试验: 优球蛋白溶解时间 (ELT)、葡萄球菌聚集试验 (SCT)、凝血酶时间测定 (TT), 抗凝血酶 III (AT-III, Van Kaulla 法)、 α_1 -抗胰蛋白酶测定 (α_1 -AT, Allen 法) 和 α_2 -巨球蛋白测定 (α_2 -MG, 免疫扩散法) 等。

在各项试验的检测过程中, 所用试验和器

* 上海第二医学院瑞金医院

** 上海市卢湾区中心医院

*** 上海医药工业研究院

[△] 上海市计划生育研究所

^{△△} 第二军医大学附属长征医院, 进修生

^{△△△} 上海市卢湾区卫生防疫站

材都固定不变,且由技术熟练的专门人员进行操作。

结果与讨论

一、血小板功能变化:实验证明,11名受试者口服单位 A 前后的 BPC、PF_{3a}T,及口服单体 B 前后的 PF_{3a}T 皆无显著差异($P>0.05$),而服单体 B 的 BPC(11.53 ± 2.72 万/mm³)较服前(9.96 ± 2.64 万/mm³)有增加趋势,但仍在正常数值范围内。提示 A、B 两种大黄单体对血小板数量和血小板第 3 因子活性无显著影响,这与文献报道相一致⁽⁴⁾。

服用单体 A、B 前后的 PAdT 变化见表 1。

表 1 口服单体 A 和 B 前后 PAdT 的变化

	单体 A		单体 B	
	M ± SD (%)		M ± SD (%)	
服 前	76.5	8.3	76.5	8.3
服 后	83.0	5.5	82.2	5.1
P 值	<0.05		>0.05	
正常值	62.2 ± 6.2			

表 1 所示,服用单体 A 或 B 后 PAdT 的均值(M)都较服前为高,且超出正常值范围。虽单体 B 在服用前后无统计学差异,但仍可认为有临床意义,提示这两种单体均具有促进血小板粘附作用。

此外,口服单体 A 或 B 后 2 分钟、4 分钟及最高峰的 PAgT 均值都比服药前明显增高,且均超出正常值范围,在统计学上差异非常显著(见表 2),可见大黄单体具有促进血小板聚集的作用。

在体内,血小板欲要粘附于暴露的内皮下组织,尚需要血管性血友病因子(VIII R:COF)及血小板膜糖蛋白 I (GP I) 的相互作用。血小板的聚集反应则先由聚集诱导剂对血小板膜(GP II/III)的刺激,然后通过 cAMP 及 cGMP 系统的变化而实现的。本研究证明,两种大黄单体均能促进血小板的粘附功能和聚集功能,推测它们可能发挥聚集诱导剂的作用,提高血小板膜上 GP I 及 GP II/III 的敏感性,从而增强血小板粘附和聚集的活性,对此,有待于深入

表 2 服用单体 A 和 B 前后 PAgT 的变化(M \pm SD)

	2 分钟(%)				4 分钟(%)				最高峰(%)			
	单体 A		单体 B		单体 A		单体 B		单体 A		单体 B	
服 前	37.1	17.1	37.1	17.1	42.9	26.3	42.9	26.3	47.1	23.3	47.1	23.3
服 后	55.6	18.8	55.6	23.0	69.2	22.2	64.3	27.8	69.3	22.0	64.7	27.0
P 值	<0.001		<0.002		<0.002		<0.005		<0.005		<0.01	
正常值 ⁽⁵⁾	49.3±15.9				56.5±19.5				58.7±16.4			

研究。

二、凝血机能变化:ACT、PT、TT 及 Fbg 是检验凝血机能障碍的四项基本试验。本文在口服单体 A 前后,上述四项指标都在正常范围内。在口服单体 B 后,ACT(正常值 74~125s⁽⁶⁾)和 PT 较口服前有所缩短,但测定值仍属正常值范围内。TT 及 Fbg 则无变化($P>0.05$)。

凝血因子 V:C、VII:C 及 VIII:C 在服用单体 A 和 B 的前后均无变化($P>0.05$)。至于 VIII R:Ag 与 VIII R:Ag/VIII:C 比例,单体 A 的检验结果均无变化($P>0.05$);对于单体 B,虽然

VIII:Ag 由服前的 $73.6\pm 26.8\%$ 增至服后的 $87.8\pm 37.8\%$ ($P<0.01$),而 VIII R:Ag/VIII:C 比例为 0.99 ± 0.11 ,此仍在正常值范围内,故无显著临床意义。

综上所述,两种大黄单体对血浆凝血因子的促凝活性和内、外源凝血系统的凝血机理皆无显著影响,这一结果与文献报道相一致⁽⁷⁾。

三、抗凝血机理的变化。口服单体 A 和 B 前后检测纤维蛋白溶解的试验如 ELT、SCT、TT 及 α_1 -AT 等均无变化。但 α_2 -MG 在服用单体 B 后(413.2 ± 104.0 mg/dl)较用药前($319.9\pm$

84.1mg/dl)有显著的增高($P < 0.002$),且超过正常值范围(314 ± 110 mg/dl)。可见,单体A似对纤溶活性无甚影响;单体B则通过升高 α_2 -MG,竞争性地抑制了纤溶酶及或纤溶酶原活化素的活力,使纤溶活力减低,起到纤溶抑制剂的止血作用。

AT-III是抗凝血中活性最强的生理性抗凝物质,它在服用单体A、B前后的变化见表3。

表3 服用单体A和B前后AT-III 3分钟的变化

	单体 A (%)		单体 B (%)	
	M	± SD	M	± SD
服 前	110.5	13.0	110.5	13.0
服 后	97.1	7.5	94.9	7.5
P 值	<0.02		<0.01	
正常值	104.4±14.1			

表3所示,这两种大黄单体都降低AT-III的活性,其机理可能是单体干扰AT-III与凝血

酶或与肝素的正常结合,从而增强凝血酶的活力,加速血液凝固。

参 考 文 献

1. 上海市卢湾区中心医院。口服单味生大黄治疗上消化道出血120例疗效观察。中华内科杂志1978; 17(6): 432。
2. Jiao Dong-hai, et al. Résumé of 400 cases of acute upper digestive tract bleeding treated by rhubarb alone. International Journal of Experimental and Clinical Pharmacology 1980; 20(Suppl:1):128。
3. 焦东海,等。单味大黄治疗上消化道大量出血70例临床小结及实验研究。中国急救医学1982; 2(3):30。
4. 焦东海,等。单味大黄活血止血作用的实验研究。中成药研究1983; 4:30。
5. 陈赛娟,等。高凝状态的研究。止血与血栓研究工作汇编。上海:上海第二医学院血液病研究室,1982:97。
6. 王鸿利,等。六种血液凝固时间的敏感性比较。中华医学检验杂志1983; 6(4):245。
7. 钱耀贤,等。大黄对正常人体一些凝血功能影响的研究。上海第一医学院学报1981; 8(6):108。

(上接第564页)

peritoneal macrophages. J Immunol Method 1981; 43:167。

6. 北京医学院。基础和临床免疫学。第1版。北京:人民卫生出版社,1981:368。

7. Hurvitz D, et al. Suppression of in vitro lymphocyte responses by chloroquine. J Med 1965; 273:23。
8. Thong Y H. Normal immunological responses in mice treated with chloroquine, quinine and primaquine. Trans R. Soc Trop Med Hyg 1981; 75:108。

(上接第552页)

均可应用益肾冲剂改善肾微循环,加速肾病康复。

本文无效2例,均为慢性肾炎肾病综合征伴氮质血症的患者,临床有明显贫血及血压持续增高,其中1例利尿后水肿减轻,但高血压未能控制,继而病情又趋恶化;1例虽经各种治疗,病情无改善。提示慢性肾炎终末期发生之肾病综合征,属于不可逆性病变,仍宜及时采取透析疗法或肾脏移植。

参 考 文 献

1. 章剑今。 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线对小鼠肾微循环的影响及其治疗。中华放射医学与防护杂志1984; 4(6):19。
2. 上海第二医学院附属第三人民医院中医科,等。中西医结合诊治肾病综合征难治病例的经验体会。中华内科杂志1978; 17(2):82。
3. 钱桐荪。泼尼松、噻嗪派短期疗法治疗成人慢性肾炎的体会。新医学1978; 9(2):67。
4. 石毓树,等。临床肾脏病学。第1版。天津:科学技术出版社,1982; 214~215。
5. 董得长,等。肾小球疾病中的高凝状态。中华内科杂志1982; 21(2):99。

Twenty-Four Cases of Renal Syndrome Complicated with Nitremia Treated with TCM-WM Combined

Wang Yongjun (王永钧), et al

Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou

Twenty-four cases of renal syndrome treated with TCM-WM combined are reported. Fifteen of the number suffered from uremia with established diagnosis. The therapeutic results are as follows: 19 showed significant effect, 3 showed moderate effect, 2 proved to be failure.

The prescription was modified to meet the requirement of various conditions. Significant effect was observed in 3 cases treated with modified Yi Shen Fang (益肾片, Kidney-Replenishing Prescription). The other cases were treated with steroid or cytotoxic drugs. The "mixture diuretic compounds" (10% glucose 300-500 ml, lasix 100-200 mg, rigiline 20-40 mg, dexamethasone 10-20 mg) were added to treat patients with oliguria and anuria. Heparin and/or persantine were used for patients with the condition of hypercoagulation. If powerful diuretics were not effective for the patients with oliguria, general or pulmonary edema, Dahuang Fuzi Tang (大黄附子汤, Rhubarb and Prepared Aconite Root Decoction) was added to warm Yang and dispel turbidity, and purgatives were used for edema. The effect of diuretics could be achieved after a large quantity of water had been eliminated. In clinical practice, good therapeutic result could be obtained if the combined TCM-WM method is employed. By so doing, the critical condition of some "incurable" diseases could be relieved.

(Original article on page 550)

Observation on the Therapeutic Effects of Sheng Wei Ning (生胃宁) Tablets on Peptic Ulcer

—An Analysis of 199 Cases

Zhang Wandai (张万岱), Xu Zhenghui (续正慧), et al

Digestive Department of Nanfang Hospital, First Medical College of PLA, Guangzhou

The present study includes an analysis of 199 cases of peptic ulcer which were divided into 3 groups: 88 cases treated with Sheng Wei Ning tablets, 51 cases treated according to TCM typing and 60 cases treated with carbenoxolone. The clinical findings of these 3 groups were quite similar, hence they were comparable. All patients were examined with stomach fibers endoscope both before and after every course of treatment. The mean duration of treatment, percentage of cure and percentage of recurrence within 5 years were 30.3 days, 80.68% and 34.09% respectively in the first group; 39.6 days, 54.9% and 56.52% in the second group; and 32.2 days, 68.3% and 60% in the third group.

The first group showed shorter duration of treatment, higher cure rate and lower recurrence rate, and all their differences are statistically significant ($P < 0.01$). Animal experimentation confirmed also that the therapeutic effects on experimental gastric ulcer in rats had similar results. Sheng Wei Ning tablet contains both carbenoxolone and furazolidone; however, its side effects were only 5.6%, as compared with 33.3-45.6% of the two latter drugs when used separately. The data reveals that treatment of peptic ulcer with TCM-WM has great advantage over treatment with TCM or WM separately.

(Original article on page 553)

A Study of Rhubarb's Constituents and the Mechanism of Their Hemostatic Effect

Wang Hongli (王鸿利), *Jiao Donghai (焦东海), et al

Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical College; *the Central Hospital of Luwan District, Shanghai

Two constituents: catechin and gallic acid extracted from Rhubarb have been tested with 18 indices in 11 normal volunteers for the purpose of making clear the mechanism of their hemostatic effect. It has been found that both of them can enhance the functions of PAdT and PAgt, which is beneficial for thrombosis. Furthermore, these constituents can also reduce the activity of AT-III and gallic acid is able to raise the level of α_2 -MG and slow down fibrinolytic process, which could promote blood coagulation and cause hemostasis.

(Original article on page 555)

Influences of *Angelica Sinensis* and *Carthamus Tinctorius* Mixture on Serum Lysosomal Enzymes in Rabbits with Endotoxemia

Li Xinwu (李新吾), He Shilin (贺石林), et al

Department of Biochemistry and Central Laboratory, Hunan Traditional Chinese Medical College

Using serum β -glucuronidase and cathepsin D activity as indices, the changes of both enzymes during endotoxemia and the effects of *Angelica sinensis* and *Carthamus tinctorius* and their mixture on their activity levels were observed.

The experiment was carried out in two groups: normal saline group (18 rabbits and mixture of *Angelica sinensis* and *Carthamus tinctorius* (AC group) (16 rabbits). The serum lysosomal enzyme levels were determined