

# 活血化瘀药物药性的血液流变学研究

中国中医研究院中药研究所药理三室

廖福龙 黄 深 李 文 朱惠荣 温瑞兴 韩秀娟

**内容提要** 传统的活血化瘀药物,按药性有和血、活血及破血之分类,选用代表药物十味,按 15g/kg 的剂量给 Wistar 大鼠口服 4 日(对照组给水)。采用 HAAKE RV 100/CV100 流变仪等仪器,测定血液粘度、血浆粘度、红细胞比容、红细胞聚集指数、血小板聚集、复钙凝血时间( $t_r$ )以及低切变率下凝血过程中血液粘度上升率( $d\eta/dt$ )等九项流变学指标。结果表明,上述药物对凝血过程( $t_r$ 及 $d\eta/dt$ )有一定的规律性影响( $P < 0.05$ ),其中破血药的抗凝血能力最强。在血液粘度及红细胞聚集指数等指标上,亦表现出随活血化瘀药物之药性增强而下降的趋势。

近年来,有关活血化瘀方药药理研究工作的文献颇多,并注意到活血化瘀药物具有改善血液流变性质的功能<sup>(1)</sup>。但是,对于不同类型活血化瘀药物的比较尚不多见。据此,本文对和血、活血及破血三类药物的血液流变学作用进行了实验研究,现将所得结果报告如下。

## 材料与方 法

本实验根据 1982 年 12 月全国活血化瘀研究会所拟订的“传统活血化瘀药范围”,选择和血药物当归、丹皮、赤芍、鸡血藤;活血药物红花、益母草、苏木;以及破血药物三棱、莪术、桃仁。三类药物共 10 种,作为活血化瘀药物研究的代表药味。

选用本所动物室供应的 Wistar 远交系大鼠为实验动物。药物水煎剂的制备由本所化学室承担。单味药物水煎三次(每次 40 分钟),然后把煎出液浓缩干燥,置冰箱贮存,用时再加水配成水悬液。药物以单味药的悬浮液形式给动物灌胃。剂量为 15g(生药)/kg。容积量为 1 ml/100g 体重,每日下午 2 时至 3 时之间给予,共 4 日。第 5 日上午以戊巴比妥钠麻醉动物,由腹主动脉取血,3.8%枸橼酸钠抗凝(比例 1:9)。对照组的动物在实验期间则灌以等容积的水,麻醉与取血方式同给药动物。

为了控制与分析实验动物在较长实验过程(整个实验历时半年)中随季节与批次等因素所带来的实验变差,并节省对照动物,本实验采用了单因素方差分析的设计<sup>(2)</sup>。活血化瘀药物药性即为所研究的单因素,这一因素在本实验中实际分为四个等级,即零级(对照用水)、和血药、活血药及破血药。每周观测一批动物,每种活血化瘀药物仅给 1~2 只动物,并设

共同对照 1~2 只。观测后,分别就各血液流变学指标,求出对照、和血药、活血药及破血药的平均值。10 批实验后,再对积累的数据进行方差分析(F 检验),并检验其统计显著性。因此,本实验的各指标的统计学检验,都是建立在 104 只实验动物的基础上。

本实验所观测九项血液流变学指标:

1. 红细胞比容:采用微量毛细管离心法。用日本 KUBOTA-120A 血细胞比容离心机,于  $15,000 \times g$  下离心 5 分钟。

2. 血液粘度:采用 HAAKE RV100/CV100 流变仪测定  $37^\circ\text{C}$  下抗凝血的流动曲线,由曲线中选择 21 秒<sup>-1</sup>及 210 秒<sup>-1</sup>为低与高切变率的代表,并计算相应的血液粘度。

3. 血浆粘度:用上海医疗器械十厂生产的毛细管粘度计测定  $37^\circ\text{C}$  下的血浆粘度。

4. 红细胞聚集指数:低切变率下血液粘度升高往往反映红细胞聚集程度较高,用低切变率与高切变率下血液粘度的比值作为红细胞聚集的指数<sup>(3)</sup>。

5. 红细胞变形能力的 Tk 值:由血液相对粘度  $\eta_r$  及血细胞比容计算得出<sup>(3)</sup>,即

$$Tk = (\eta_r^{0.4} - 1) / \eta_r^{0.4} \cdot \text{HCT}$$

6. 血小板聚集:用常规的光密度法<sup>(4)</sup>。采用 ADP 诱导富血小板血浆的聚集,用日本京都第一科学株式会社生产的 PA-3210 血小板聚集仪测定聚集峰值。

7. 纤维蛋白原含量的测定:用微量毛细管热沉淀离心法<sup>(5)</sup>。

8. 复钙时间( $t_r$ ):0.5ml 枸橼酸钠抗凝血加 1.25% 氯化钙 100  $\mu\text{l}$ ,混匀后用流变仪测定恒定低切变率下的粘度,粘度的上升即代表凝血过程开始,即复钙时间。

9. 血栓形成能力(粘度上升率): 方法同 8, 记录血栓形成过程中粘度的依时变化率 ( $d\eta/dt$ ), 可反应凝血过程的情况。

反映血液凝固过程及其有关流变性质的第 8 与第 9 项指标, 是本实验室设计并建立的<sup>(6)</sup>。

### 结 果

本实验的主要结果综合于附表。从表中可以看

出, 活血化瘀药物的药性对于凝血过程的流变学指标有显著影响( $P < 0.05$ ), 即随活血化瘀药性的增强(对照→和血→活血→破血), 复钙时间  $t_r$  有延长的规律, 而血栓形成能力  $d\eta/dt$  则有减弱的变化。

从附表中可以看出, 活血化瘀药性对于血液粘度(高切变率  $210 \text{ 秒}^{-1}$  及低切变率  $21 \text{ 秒}^{-1}$  下) 以及红细胞聚集指数等指标上, 亦有一定的趋向性影响, 即随药性的增强这些指标的平均水平有下降的趋势。虽然

附表 活血化瘀药物性对于大鼠血液流变指标的影响

药 性	红细胞比容(%)	血液粘度 (mpa·s) 21s <sup>-1</sup>	血液粘度 (mpa·s) 210s <sup>-1</sup>	血浆粘度 (mpa·s)	红细胞聚集指数	Tk	复钙时间 (min)	粘度上升率 (pa·s/min)	血小板聚集(%)	纤维蛋白原 mg%
对 照	39.0 ±1.51	4.86 ±0.84	3.62 ±0.32	1.024 ±0.053	1.35 ±0.15	0.995 ±0.065	0.98 ±0.14	4400 ±1150	52.7 ± 9.3	251 ± 72
和 血	39.2 ±1.96	4.65 ±0.95	3.52 ±0.33	1.016 ±0.063	1.32 ±0.13	1.001 ±0.060	1.03 ±0.09	3580 ± 900	53.2 ±11.3	253 ± 94
活 血	39.7 ±1.77	4.53 ±0.82	3.49 ±0.35	1.014 ±0.048	1.27 ±0.12	0.983 ±0.075	1.02 ±0.08	3670 ± 740	49.9 ±14.8	256 ± 88
破 血	38.6 ±1.85	4.22 ±0.77	3.37 ±0.33	1.017 ±0.055	1.24 ±0.11	0.996 ±0.062	1.13 ±0.11	3050 ± 800	56.8 ± 8.6	242 ± 64
F	0.691	0.920	0.954	0.057	1.32	0.438	3.30*	3.71*	0.635	0.062

注: 表内数据为  $M \pm SD$ , \*活血药药性作为单因素的 F 检验,  $P < 0.05$ 。

用 F 检验尚未达到统计显著的水准, 但如用 t 检验考查破血药组与对照组平均数之间的差异, 则在三项指标上 P 值均达到显著限的临界水准 ( $0.05 < P < 0.1$ )。

在其余的血液流变学指标上, 即红细胞比容、血浆粘度、Tk 值、血小板聚集百分数以及纤维蛋白原水平, 活血化瘀药药性尚未表现出明显的规律。

### 讨 论

活血化瘀药物的药性理论是建立在传统中医对血与血瘀证的认识基础上的。《素问·至真要大论》指出“疏其血气, 令其调达”, 这正是“和血”的理论基础。《景岳全书》中提到“补血行血无如当归”、“行血散血无如川芎”以及“血有蓄而结之, 宜破之逐之”, 说明活血化瘀药物的药性与功能是有类别之分的。本实验试图用动物实验来表现活血化瘀药物的不同药性的血液流变学作用。选大鼠为实验材料, 有两重考虑: 一是大鼠血液的凝血时间与人类的较为接近; 二是大鼠血液较之家兔等常用动物又具有高凝的倾向。本实验所采用的九项血液流变学指标, 能够较完整地反映血液的流变性质, 并能够反映出凝血系统的功能。查历代文献, 对于同一个药物的药性认识也不尽相同。例如当归, 《本草纲目》中认为“和血补血”, 而《别录》则载“除客血内塞”。此外, 同一药物的药性又可能随其用量而异, 例如《本草纲目》认为苏木“少用则和血, 多用

则破血”。这说明活血化瘀药的药性是复杂的。为了使这些复杂的情况得以归一化, 本实验遵循了下述两点: 在药性的分类上遵循国内近年统一标准, 即按和血、活血及破血; 在给药剂量与实验周期上进行归一化, 这当然也是药理实验设计上的要求。

近年来, 国内有关活血化瘀方药的临床与药理研究进展迅速, 已经发现活血化瘀药的共性——以不同的方式和不同的程度改善血液流变性质<sup>(1)</sup>。本实验初步说明传统的活血化瘀药的药性是存在血液流变学规律的, 即药性的强度与其作用有相互关联。活血化瘀药的药性增强时可能使血液的粘度及红细胞的聚集程度有所下降; 并且明显地抑制凝血过程, 表现为体外血栓形成能力的下降。就本实验所选的典型药味而论, 和血与活血药物的作用较为接近, 均优于对照; 而破血药作用则较突出。应指出的是, 三棱与莪术等破血药表现了较强的抗凝血作用, 提示这类药可能在血栓性疾病的防治中, 前景乐观。我国古代医家不乏善用破血药者, 破血类药物药性较为峻烈, 只要运用得当, 则能收到良好的疗效。总之, 本实验初步揭示了活血化瘀药物药性的某些血液流变学规律, 这些规律的意义则值得结合临床研究及药理模型进一步加以探讨。

本所化学室孙友富、钟裕荣、孙玉茹、崔淑莲同志为本工作准备活血化瘀药物制剂, 特此致谢。

## 参 考 文 献

1. 姜春华, 等. 活血化瘀研究. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 195—299.
2. 中国科学院数学研究所统计组编. 方差分析. 第1版. 北京: 科学出版社, 1977: 8—14.
3. 廖福龙, 等. 血液流变学在诊断及预防医学中的应用. 第1版. 北京: 科学出版社, 1981: 345—351.

4. 徐叔云, 等. 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 841—843.
5. Dintenfass L, et al. Re-evaluation of heat precipitation method for plasma fibrinogen estimation, effect of abnormal proteins and plasma viscosity. *J Clin Path* 1976; 29:130.
6. 廖福龙, 等. 血栓形成的流变学指标研究. 中国生物医学工程学会年会论文摘要汇编, 第2册. 1984: 65.

## 虎黄合剂为主中西医结合治疗重型病毒性肝炎35例

江苏省淮阴市传染病医院 姚文虎 朱立专 欧阳武智

我院近年试用虎黄合剂为主的中西医结合疗法治疗重型病毒性肝炎(简称重肝)35例,取得较满意疗效,现报告如下。

**一般资料** 1979年2月至1984年3月收治重肝126例,将其分为三组。(1)虎黄合剂组35例,其中急性重型9例,亚急性重型26例(均符合1978年全国病毒性肝炎诊断标准)。男23例,女12例;年龄3~46岁,平均26.71岁;HBsAg阳性15例,占42.86%。患者均有严重的消化道症状,23例有腹水,14例有出血倾向,12例发生Ⅱ°以上肝昏迷,6例合并感染,2例合并肝肾综合征。实验室检查:总胆红素定量6~30mg,平均14.66mg;SGPT40~865u,平均204u;絮状反应(-)~(+++);ZnTT10~30u,平均13.1u;15/26例有低蛋白血症;9/27例胆固醇低于100mg;14/16例血氨高于100μg。(2)激素组29例,其中急性重型4例,亚急性重型25例。(3)其他组62例,其中急性重型16例,亚急性重型46例。

**治疗方法** 基本方:虎杖、大黄各30g,苦参15g,茵陈、白茅根各60g,黄芩、郁金、丹皮各10g,腹部饱胀加厚朴15~30g;齿衄加罂粟12g,参三七粉3g冲服或云南白药每次0.5g,4小时冲服一次;鼻衄加生山栀粉吹鼻腔,每日数次;大便秘结,生军(大黄)后下,或加元明粉10g冲服;神昏谵语加石菖蒲15g。每日一剂,昏迷者可鼻饲给药,疗程最短2天,最长61天,平均19.5天。对有严重消化道症状者,给予静脉滴注虎黄注射剂(系南京医学院第一附属医院提供),每天60~80ml,疗程2~3周,症状改善后改口服。35例中有9例应用了虎黄注射剂,疗程最短1天,最长25天,平均14.89天。激素组系在内科综合治疗的基础上加用肾上腺皮质激素,主要应用方法为小剂量地塞米松足三里穴位封闭(每日一次5mg双侧穴位交替注射,每7天递减1mg),疗程最短2天,最长114天,平均23.41天,总剂量22~340mg,平均

67.35mg。其他组在治疗上不应用虎黄合剂或激素。

**结果** 虎黄组存活21例(60%),激素组存活9例(31.03%),其他组存活17例(27.42%)。虎黄组存活率与激素组比较有显著差异( $X^2=5.37, P<0.05$ ),与其他组比较有非常显著的差异( $X^2=9.99, P<0.01$ )。激素组与其他组比较无显著差异( $X^2=0.14, P>0.05$ )。虎黄组在消化道症状的改善、腹水的消退等方面同激素组相近而优于其他组,黄疸开始消退和恢复到正常的平均天数三组相近。三组均有感染、出血等多种并发症发生,经统计学处理无显著差异( $P>0.05$ )。在死因分析中,激素组大多(9/12例)直接死于感染和出血。

**体会** 据本文临床观察结果,虎黄组存活率显著高于激素组和其他组,症状体征的改善与激素组相近而优于其他组。因此应用虎黄合剂合并内科综合治疗确能阻止一部分重肝病情发展,对改善临床症状,恢复肝功能有一定疗效。应用过程中,需注意以下几点:(1)患者口服虎黄合剂后,纳差、恶心、呕吐等症状减轻或消失,提示服药有效。由于虎黄合剂大多数药物为苦寒之品,且药量较重,有少数患者一开始服用不能适应,消化道症状不改善,此时可减轻大黄与苦参的用量,大黄从10g开始,苦参从6g开始,待患者适应后再逐渐加量至大便通畅,每日2~3次软便为度。如果减量后患者症状不除或见加重,则提示虎黄合剂无效,即可停药。凡重肝患者口服虎黄合剂后无不适反应,消化道症状在好转,提示病情有转机,预后多佳,反之预后较差。(2)本方是对热毒炽盛、邪气实而立,如患者表现以正虚为主,不宜使用。(3)虎黄注射液可补口服方剂之不足,尤对恶心、呕吐、鼓肠等严重消化道反应者,腹水明显者或昏迷患者更适宜。在抢救的同时三组均加强了支持、对症治疗,如输注血制品,抗肝昏迷,补充足够的热量,维持水电解质平衡等。初步认为在目前情况下,本疗法值得在临床治疗重肝时采用。

### Effect of *Paeonia Lactiflora* on Amylase Activity and Amylase Release from Pancreatic Acini in Rats

Pan Guozong (潘国宗), Sun Gang (孙钢), Chen Minzhang (陈敏章)  
Department of Medicine, Peking Union Medical College Hospital,  
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

The root of *Paeonia lactiflora* (PL) is an important component in the decoction of TCM for the treatment of acute pancreatitis. In the present study, we examined the effect of the water soluble extract of PL on amylase activity and amylase release induced by cholecystokinin octapeptide (CCK-OP) or secretin using in vitro preparation of dispersed pancreatic acini prepared from rat pancreas.

Results from the study indicated that: (1) At a high concentration, the drug prominently inhibited pancreatic amylase activity, but it had no effect on this activity at low concentrations ( $\leq 16\text{mg/ml}$ ). (2) PL at a concentration of  $16\text{ mg/ml}$  could modify the action of CCK-OP and produced a 10-fold decrease in its potency in stimulating amylase release from pancreatic acini, but it did not affect amylase secretion induced by secretin. (3) Because of this selective effect of PL in inhibiting the action of CCK on amylase secretion, we assume that certain components of the drug might possess the ability of antagonizing the action of CCK at the cell receptor level.

The result also indicates that the above mentioned action of PL may be related to its therapeutic effect in the treatment of acute pancreatitis. (Original article on page 100)

### Hemorheologic Investigation on the Properties of Medicinal Herbs of Promoting Blood Circulation and Removing Stasis

Liao Fulong (廖福龙), Huang Shen (黄深), et al

Department of Pharmacology, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing

Traditional herbs of promoting blood circulation and removing stasis were divided into three groups according to their properties: circulation regulator, circulation promoter and stasis remover. Ten typical herbs were selected to feed Wistar rats with a dosage of  $15\text{g/kg}$  for 4 days; the same volume of water was given to the control group. HAAKE Rotovisco RV100 and other related instruments were employed to determine nine hemorheologic parameters, including blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, index of RBC aggregation, platelet aggregation, recalcification time (tr), blood viscosity changing rate ( $d\eta/dt$ ) during low shear coagulation, etc. The results showed that herb property had its significant influence ( $P < 0.05$ ) on the process of coagulation characterized by tr and  $d\eta/dt$ . The anticoagulation property of stasis remover was most impressive. There was also a tendency of decreasing in blood viscosity (shear rate  $21-210\text{s}^{-1}$ ) and the index of RBC aggregation when property of medicinal herbs was strengthened from regulating blood circulation to removing stasis. (Original article on page 103)

### Temperature-Reducing Effect of Rhubarb and Its Relation to PGE in the Central Nervous System

Guo Changyan (郭昌燕), Wang Bao'en (王宝恩), et al  
Beijing Friendship Hospital, Beijing

Rabbit model of fever was produced by means of subcutaneous inoculation of pneumococci. Decoction of Rhubarb (*Rheum officinale*) was given orally to the experiment group ( $n=17$ ) and tap water to the control ( $n=17$ ). Anal temperature was markedly reduced in the Rhubarb group and significant difference vs the control group was observed ( $P < 0.001$ ). For comparison, anal temperature was measured in 10 normal rabbits before and after Rhubarb administration, but no marked change was recorded ( $P > 0.2$ ). Third ventricular intubation and irrigation was carried out in 5 rabbits. Irrigation fluid of the third ventricle was collected during the stage of normal temperature, at the peak of fever and when the temperature was lowered by Rhubarb. Prostaglandin E was detected with RIA in each of the three portions of the irrigated CSF. The results showed that PGE level was raised during fever and decreased after Rhubarb administration ( $4.92 \pm 2.2$  to  $1.5 \pm 1.2\text{ng/ml}$ ,  $P < 0.001$ ). In 17 normal rabbits, the same happened after treatment with Rhubarb ( $2.3 \pm 1.8$  to  $1.9 \pm 1.3\text{ng/ml}$ ,  $P < 0.01$ ). Irrigation of CSF without medication had no significant influence to the PGE level either in febrile rabbits or in normal one ( $P > 0.05$ ).

The above data reveal that Rhubarb can reduce the infective fever in rabbits and its antipyretic effect is closely related to the inhibition of PGE level in CSF, which is the mediator of the temperature center in the central nervous system. (Original article on page 106)