

正常家兔胃饲不同剂量中药大黄前后的血液流变学观察

生物物理教研室 梁子钧 陈雅君
上海医科大学 药学院药理教研室 邵以德
上海市卢湾区中心医院 焦东海 刘训初

内容提要 本文通过动物实验,比较研究了不同剂量大黄(即临床治疗剂量3g和超临床剂量6g)的血液流变学作用。结果表明,临床治疗剂量引起以血液粘度降低为主的双相变化,而超临床治疗剂量则引起血液粘度的显著增高。在上述两种情况下,血浆渗透压均表现为明显增高,提示不同剂量大黄所引起的血液粘度降低和增高的双相变化可能是由于血浆渗透压增高具有抗利尿和利尿两种不同的水代谢调节作用所致。

前文^(1,2)已报道,中药大黄不论对上消化道出血患者或正常人的血液流变学诸指标均表现为降低或升高的双相作用,而血浆渗透压在上消化道出血患者身上亦表现为双相的,但在健康人身上却表现为单相增高,并提出血浆渗透压的变化可能是导致其它血液流变学指标变化的基础,也可能是大黄治疗上消化道出血的重要机理之一。为了进一步探讨中药大黄对血液粘度的双相作用特点是否与所服大黄的剂量大小有关,我们在家兔身上进行了不同剂量的实验研究,现将结果报告如下。

对象和方法

一、实验对象:健康家兔共66只,雌雄不拘,体重为2~3kg。所有实验家兔根据一次胃饲大黄剂量的大小分为(1)临床常用剂量(3g)组和(2)超临床常用剂量(6g)组。第一组实验家兔共26只,第二组共40只。第二组实验家兔又根据胃饲大黄后测定血液流变学诸指标的时间不同分为1小时组、2小时组、4小时组、24小时组和96小时组共五组。

二、大黄来源及服用方法:实验用大黄均产自青海,属掌叶大黄,由上海卢湾区中心医院制成单味大黄片剂。事先将3g或6g大黄搅碎成粉状并溶于10ml的清水中。第一组动物一次胃饲3g,第二组动物一次胃饲6g。

三、采血和测定指标:第一组于胃饲大黄前及4小时后采用心脏穿刺法采血,第二组采用耳缘静脉放血法分别于胃饲前及后1、2、4、24和96小时采血。每份标本按已报道的方法^(1,2)测定全血比粘度、压积、血浆比粘度、血浆渗透压、红细胞电泳时间等指标。但第一组血液粘度是采用压力差固定的毛细管式粘度计进行测定,第二组血液粘度是采用压力差可变的毛细管式粘度计⁽³⁾以及采用空气轴承为支撑的回旋血液粘度计⁽⁴⁾进行测定。

结 果

一、第一组胃饲大黄前及4小时后的血液流变学诸指标的观察:其结果见表1。

表1 胃饲大黄3g前及4小时后血液流变学诸指标的变化比较(M±SD)

动物数	测定时间	全血比粘度 (与水之比)	红细胞 压 积 (%)	血浆比粘度 (与水之比)	红细胞电泳时间 (s/165μm)	血浆渗透压 (mOsm/kgH ₂ O)
26	胃 饲 前	3.51±0.51	34±4.04	1.59±0.14	21.83±1.73	301±5.62
	胃 饲 后	3.45±0.61*	34±4.29*	1.51±0.16*	20.78±1.78*	311±6.70**

* P>0.05

** P<0.001

26只家兔与胃饲前相比,红细胞压积无明显变化,全血比粘度、血浆比粘度显现下降倾向,而红细胞电泳时间显现变快倾向,但经统计学处理均未达到有显著意义的水平。值得注意的是,血浆渗透压胃饲后却明显增高,具有统计学上的显著意义。与此同时,家兔

的一般状态和表现均无异常变化,无一家兔发生腹泻或有其它可察觉的异常反应。

按胃饲大黄后血液粘度表现,分为下降组和升高组,并与胃饲前进行比较,结果见表2。26例家兔胃饲大黄4小时后与胃饲前相比,血液粘度下降和

表2 胃饲大黄后血液粘度降低组和升高组的血液流变学诸指标变化及与胃饲前的比较(M $\pm$ SD)

分 组	动物数	测定时间	全血比粘度 (与水之比)	红 细 胞 压 积 (%)	血 浆 比 粘 度 (与水之比)	红细胞电泳时间 (s/165 μ m)	血 浆 渗 透 压 (mOsm/kgH ₂ O)
升高组	13	前	3.56 $\pm$ 0.57	35 $\pm$ 4.96	1.54 $\pm$ 0.13	18.48 $\pm$ 4.20	301 $\pm$ 5.91
		后	3.71 $\pm$ 0.59*	36 $\pm$ 4.24	1.55 $\pm$ 0.15	21.56 $\pm$ 1.97	312 $\pm$ 6.94*
下降组	13	前	3.44 $\pm$ 0.43	33 $\pm$ 2.66	1.53 $\pm$ 0.15	20.00 $\pm$ 4.09	302 $\pm$ 5.71
		后	3.20 $\pm$ 0.39*	32 $\pm$ 3.53*	1.46 $\pm$ 0.11*	20.76 $\pm$ 1.57	311 $\pm$ 6.70*

* 胃饲前后自身比较 P<0.01

升高各为13例,但血液粘度升高组只有全血比粘度升高有统计学意义,而压积的升高无统计学意义,说明全血比粘度的升高同时伴有压积的升高,但后者的增高不显著。下降组的全血比粘度的下降不仅同时伴有压积的减少及血浆比粘度的下降,而且压积的减少也同样具有明显的统计学意义。血浆渗透压不论是

上升组和下降组均明显增高,说明血浆渗透压的变化是单相的。

二、胃饲大黄6g前后的血液流变学诸指标的观察:给家兔胃饲6g大黄后,经过1小时、2小时、4小时、24小时和96小时进行了动态测定,其结果见表3。

表3 胃饲大黄6g后不同时间血液流变学诸指标的动态观察(M $\pm$ SD)

动物数	喂药后时间(小时)		回旋粘度计测 全血粘度		毛细管粘度计测 全血粘度		红细胞 压积 %	血浆 比粘度 (与水之比)	血浆 渗透压 值 mOsm/kgH ₂ O	红 细 胞 电泳时间 s/165μm
			3s ⁻¹	60s ⁻¹	700s ⁻¹	70s ⁻¹				
10	1	前	14.48±2.10	5.93±0.67	3.58±0.23	5.00±0.62	36.00±2.25	1.59±0.14	298±4.72	21.85±1.41
		后	12.28±2.33*	4.81±0.50*	3.23±0.26*	3.96±0.44*	33±2.72*	1.46±0.07*	292±5.74*	18.44±1.76*
7	2	前	11.82±2.23	4.79±0.46	3.21±0.29	4.24±0.83	33±4.10	1.51±0.15	306±9.45	20.42±0.73
		后	13.74±1.86*	5.22±0.67*	3.38±0.47	5.67±1.09*	36±3.04	1.54±0.09	296±3.05	20.57±1.44
8	4	前	11.25±2.23	4.82±0.42	3.13±0.17	4.31±0.69	34±2.88	1.53±0.08	294±8.30	22.37±1.73
		后	14.19±3.28*	5.44±0.71*	3.50±0.43*	5.06±0.97*	37±2.88*	1.60±0.09*	304±9.66	20.65±1.67*
8	24	前	10.35±1.82	4.74±0.47	3.11±0.17	4.14±0.53	33±1.68	1.53±0.08	287±3.95	19.39±1.56
		后	18.09±7.39*	6.07±1.05*	3.71±0.57*	6.03±1.66*	36±4.04*	1.76±0.28	298±12.00*	21.22±1.94*
7	96	前	12.58±4.20	4.90±0.78	3.14±0.22	4.18±0.88	34±4.26	1.54±0.17	300±11.39	20.18±0.93
		后	12.34±3.78	5.15±0.73	3.19±0.23	4.48±0.72	33±1.98	1.56±0.09	291±10.02	22.37±0.96*

* 胃饲前后自身比较 P<0.01

上表看出,本组动物在胃饲大黄后的1小时,血液粘度表现为降低,并同时伴有红细胞压积、血浆比粘度和血浆渗透压的明显降低以及红细胞电泳时间的增快。而在胃饲大黄后2小时,血液比粘度则开始转

为增高。与此同时,红细胞压积和血浆比粘度也同样开始转为增高,但血浆渗透压仍表现为降低。只是在胃饲大黄后4小时,血液比粘度等指标,包括血浆渗透压,均表现为明显增高,而且在胃饲后24小时,

达到最高值。从家兔的一般状态和反应情况看,在胃饲后1至2小时期间,一般无异常表现和不良反应,但从4小时起,则可观察到多饮水,不爱活动,倦怠等表现,尤其是普遍地出现腹泻,严重者甚至出现便血。所有这些症状以胃饲大黄后24小时为最明显最严重。大黄的这些作用和不良反应是可逆的,胃饲大黄96小时后,一般则可恢复至胃饲前的水平。

讨 论

本工作表明,健康家兔按临床上治疗上消化道出血病人的剂量一次胃饲3g大黄,经4小时后所测得的血液流变学指标,除血浆渗透压外,与胃饲前相比,均无明显变化。然而,将家兔按血液粘度的变化表现分为降低与升高两组,结果发现血液粘度升高组只有全血比粘度增高有统计学的显著意义,其余指标的增高均未达到统计学有显著意义的水平。而血液粘度降低组不仅全血比粘度的降低具有统计学上的显著意义,而且其余一些指标,如红细胞压积和血浆比粘度的降低也具有统计学上的显著意义。这些结果表明,给家兔胃饲与临床治疗剂量相等的大黄对血液粘度同样显示出降低和增高的双相作用特点。这与我们在上消化道出血病人⁽¹⁾以及健康人⁽²⁾口服相等剂量的大黄所观察的血液粘度的双相变化基本一致。胃饲大黄后,血浆渗透压表现为明显增高,这虽与我们在上消化道出血病人身上所观察到的血浆渗透压亦呈双相变化有所不同,但与健康人口服大黄后所观察到的血浆渗透压均明显增高却是一致的。

本工作尚表明,当胃饲大黄的剂量由3g增至6g后,血液粘度等的变化则显示出明显的时变特点,表现出开始降低和以后增高的双相变化。与此相应的是,在胃饲后的1~2小时期间,动物一般也无不良反应,但在胃饲后的4小时起,多数家兔行为表现异常,如频繁饮水,倦怠,体重减轻,尤其是普遍出现

腹泻,最严重者可出现便血。这些症状与一些作者⁽³⁾给小白鼠每日胃饲大黄和芒硝一周后观察到动物出现腹泻、脱肛、少活动、体重减轻、毛散乱无华等症状和表现也是基本一致的。这些症状一般经过96小时后,则逐渐好转和消失,与此相应的是,增高的血液粘度也逐渐降低和恢复至胃饲前的水平。

中药大黄所具有的提高血浆渗透压的作用随着所服大黄的剂量和作用时间的不同,既可通过对渗透压感受器的刺激和促使抗利尿激素ADH的分泌,引起体内水向血管内转移,使血液被稀释和尿量减少的所谓“抗利尿作用”,也可通过对血容量感受器的刺激和抗利尿激素ADH分泌减少,引起体内和血管内水向血管外和体外转移,使血液发生浓缩和尿量增多的所谓“利尿作用”。而血浆渗透压增高所引起的这种抗利尿和利尿的双相作用可能就是胃饲大黄后血液粘度和红细胞压积等血液流变学指标表现为降低和增高的双相变化的发生基础。至于大黄如何具体地通过提高血浆渗透压作用于人体的体液平衡调节系统和神经内分泌系统,以实现其对血液粘度的双相调节作用,这是有待进一步研究的重要问题。

(本文承吴秀琴、曹昌华等同志承担实验室工作,特此致谢)

参 考 文 献

1. 梁子钧,等。大黄治疗上消化道出血的血液流变学观察及其疗效原理的初步探讨。中医杂志1983; 24(2):36。
2. 梁子钧,等。健康人口服中药大黄前后的血液流变学观察。中西医结合杂志1984; 4(9):560。
3. 梁子钧,等。一种自动计时、直显比粘度和切变速率可调节的玻璃毛细管式粘度计。医疗器械1983; 7(1):51。
4. 梁子钧,等。SWDY-1双圆筒型空气轴承式血液回旋粘度计。中华物理学杂志1982; 4(4):226。
5. 北京师范大学生物系消化生理研究组。中医脾虚证动物模型的造型。中华医学杂志1980; 60(2):83。

• 新药介绍 •

溃疡宁胶囊

天津市第五中药厂生产的“溃疡宁胶囊”是以传统古方为基础,并经调整处方配伍演化而成。本品选用珍珠、牛黄、青黛、象牙屑、冰片等贵重优质原料,具有清热解毒、制酸止痛、去腐生肌、愈合溃疡之功效。经北京军区271医院等五个医疗单位消化系统专业组大量临床病例证实,本品在治疗胃及十二指肠球部溃疡、幽门管溃疡、糜烂性胃炎等病,服用四周,治愈

率为84%。本品以传统炮制和新的工艺技术制成胶囊剂型,服用量小,易于吸收,疗效迅速,无毒副作用,复发率比甲氧咪胍低。是当前治疗消化道溃疡的首选中成药,1984年荣获天津市人民政府颁发的优秀新产品奖,目前该品行销全国各地,得到广大用户及患者的欢迎。

(瞿鸿信 徐宝山 王 齐)

Experimental Study of Heat Purgating Mixture

Wang Jiatai (王家泰), Wang Bao'en (王宝恩), et al

Beijing Friendship Hospital, Beijing

Purgation method had been found very useful in treating acute infections, such as pneumonia, dysentery, acute pancreatitis and biliary infections, etc. Further experimental study was carried out in order to explore its mechanism. A Heat Purgating Mixture (HPM contains *Rheum palmatum*, Mirabilite, *Scrophularia ninpoensis* and *Glycyrrhiza uralensis*) as representative prescription was used. The result showed that this mixture could lower the body temperature in animal models of acute infections, and its efficacy was better than that resulting from magnesium sulfate solution and water, $P < 0.05$ and < 0.01 . It was observed that the ratio of PMN in blood and its phagocytic function, total serum complement activity could be raised by HPM, $P < 0.01$ and < 0.05 . In vitro, the bacteriocidal effect of the serum obtained after administration of this mixture was stronger than the control. In rabbits given endotoxin intravenously, the normalization of endotoxemia was much easier when HPM was given. All these data indicated that the HPM is helpful in reducing the elevated body temperature, enhancing the host defence and counteracting endotoxemia.

(Original article on page 289)

Effects of Quinidin and *Paeonia Suffruticosa* on Action

Potential of Cultured Myocardial Cells

Ma Yuling (马玉玲), Li Lianda (李连达), et al

Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing

The action potential of cultured myocardial cells of newborn rats was recorded by intracellular microelectrodes. Using quinidin 4 mg/L, the amplitude of the action potential was decreased by 24.5%, while its duration was prolonged for 36.1%, and the maximum rate of depolarization during upstroke (V_{max}) was decreased by 35.4%, which showed typical electrophysiological efficacy of quinidin. Using the extract of *Paeonia suffruticosa* 0.5 mg/ml, the amplitude, duration and V_{max} of action potential were decreased 22.4%, 30.1% and 27.5% respectively. These actions were progressively reduced as the concentration of *Paeonia suffruticosa* extract was lowered. The dosage and reaction was in positive correlation. In electrophysiological study, applying cultured myocardial cells was more advantageous than using the heart in situ or the myocardium in vitro. This report provided our results of preliminary study, and further research will be done on the pharmacology in cultured myocardial cells, on paeonol and paeonicorin, which were the active principles of *Paeonia suffruticosa*.

(Original article on page 292)

The Effect of *Rheum Palmatum* in Different Doses on Blood Rheology in Rabbits

Liang Zijun (梁子钧), *Shao Yide (邵以德), **Jiao Donghai (焦东海), et al

Department of Biophysics and *College of Pharmacy, Shanghai Medical University;

**Lu Wan District Central Hospital, Shanghai

In the present paper, the results of a study on the hemorheological effect of *Rheum palmatum* L, a Chinese drug, in different doses on rabbits are reported. Hemorheology tests were carried out before and after administration of the drug to check changes in hematocrit, whole blood viscosity, plasma viscosity, electrophoretic time of erythrocytes in their own plasma and plasma osmotic pressure. The rabbits used in the experiments were divided into two testing groups. In group A, it was observed that 4 hours after administration in dose of 3 g, there appeared a diphasic effect of the drug on viscosity and hematocrit accompanied by an uniform increase in plasma osmotic pressure. In group B of rabbits, to which the drugs in dose of 6 g were administrated, the testing data showed that a change with time took place. Blood viscosity, hematocrit, electrophoretic time and plasma osmotic pressure were found lower than normal at first (within 2 hours), and then went up to higher level. It seems that the diphasic changes in the two cases are caused by the increase of plasma osmotic pressure through adjusting the balance between diuresis and anti-diuresis.

(Original article on page 294)