

气血注射液对冠心病患者 血小板功能的影响

北京中医学院东直门医院

王硕仁 乐兆升 吕小燕 姚素珍 邓玉平 刘娴芳 廖家桢

郭维琴 曹继平 任 映 杨金铎 王兆海 赵忠印 霍艳明

中国医学科学院基础所药理室

汪 钟 黄如松 安 岩 朱国强

内容提要 本文观察了不同剂量的气血注射液(含人参、黄芪、当归)对29例冠心病患者血小板粘附、聚集功能及血浆TXB₂(血栓素B₂)、6-keto-PGF_{1α}(6-酮-前列腺素F_{1α})含量的作用。结果说明气血注射液体内试验对血小板粘附功能有明显的抑制作用;对中医辨证属气虚血瘀的冠心病患者的血小板聚集有明显的抑制作用,而对辨证属阴虚血瘀或挟有痰湿者则有可能促进其血小板聚集的作用。初步说明了该药物的证效关系。气血注射液尚有使血浆TXB₂含量明显下降、血浆6-keto-PGF_{1α}含量明显增加的作用。

我们以往报道过气血注射液(下称气血液)经用于次极量活动平板运动实验证实,可以明显提高冠心病患者的运动耐受量,并有增强左室功能、降低血液粘度、增加心肌营养血流量等作用^①。本文的目的是进一步观察该药对血小板粘附和聚集功能的影响及其对血小板功能调节因素TXB₂(血栓素B₂)、6-keto-PGF_{1α}(6-酮-前列腺素F_{1α})血浆含量的影响;观察药效与中医辨证分型之间的证效关系。

材料及方法

一、观察对象:29例冠心病患者,男21例,女8例。平均年龄为56.5岁。皆住院治疗均按WHO规定的诊断标准确诊。其中急性心肌梗塞恢复期4例,陈旧性心肌梗塞2例,其余23例皆为稳定型劳累性心绞痛。29例中伴有心律紊乱者10例,心衰者4例。

二、中医辨证:心气虚、心阴虚、心血瘀的辨证标准皆按中国中西医结合研究会有关学术会议所拟订的标准进行^②。29例中以心气虚为主者14例,以心阴虚为主者9例,以血瘀痰湿为主者6例。

三、观察药物:气血液,每毫升中含人

参提取物0.1g,黄芪提取物0.5g,当归提取物0.3g。该药由我院制剂室制备,可供静脉注射用。

四、观察方法:29例患者均在停用中西药(除降血压药外)5天后,于观察当日上午8时30分以硅化注射器取静脉血10ml分别置于三个硅化试管内,作为药前对照样本,其中5ml和1.5ml血样均以3.8%枸橼酸钠抗凝,血与抗凝剂之比为9:1,供血小板聚集和粘附实验使用;另3.5ml血样以消炎痛-肝素溶液抗凝,血与抗凝剂的比例为每毫升血加抗凝剂200μl,该血样采集后即刻置于冰浴中,而后进行提取,供测定血浆TXB₂、6-keto-PGF_{1α}使用。

在上述取血后以10%葡萄糖液60ml和20ml或40ml气血液静脉点滴。在药物输完后一小时再按前述方法取血样本一次,作为药后的样本。

血小板粘附实验用中国医学科学院血液病研究所生产的玻球粘附仪,血小板计数用美国Baker公司生产的810型血小板分析仪。

血小板聚集实验使用北京生化仪器厂生产的BS631型血小板聚集仪,以ADP为诱导剂,其终浓度为 $2 \times 10^{-6}M$,操作方法同以往的报

道^③。

血浆 6-keto-PGF_{1α} 含量测定采用英国 Amersham 厂生产的药箱, 并按其规定的方法测定; 血浆 TXB₂ 含量测定采用中国医学科学院基础所生产的药箱, 并按其规定的方法测定。

结 果

一、对血小板粘附的作用: 7 例冠心病患者 (心气虚血瘀 5 例, 心阴虚血瘀 1 例, 血瘀 1 例) 经用 20ml 气血液后, 血小板粘附功能明显抑制, 结果见表 1。

表1 气血液对血小板粘附的作用

	血小板粘附率(%) M±SE
药 前	27.07±2.27
药 后	14.46±5.83
P 值	t=2.99 P<0.05

二、对血小板聚集的作用: 分别观察了 13 例用 20ml 及 9 例用 40ml 气血液前后血小板聚集功能的变化及其与中医辨证的证效关系, 结果见表 2。

表2 气血液对血小板聚集的作用与中医辨证的关系

	气血液20ml组 (13例)			气血液40ml组 (9例)		
	气虚 血瘀 (5例)	阴虚 血瘀 (5例)	痰湿 血瘀 (3例)	气虚 血瘀 (4例)	阴虚 血瘀 (3例)	痰湿 血瘀 (2例)
用气血液后血小板聚集率的变化 (%) (M±SE)	抑制 59.42 ±8.57	增加 4.85 ±21.10	增加 14.123 ±18.75	抑制 56.93 ±12.28	抑制 13.19 ±32.95	抑制 20.74 ±29.09
t值	6.936	0.23	0.753	4.64	0.4	0.71
P值	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
全组统计	抑制17.73±13.43 (M±SE)% t=1.321 P>0.05			抑制34.31±14.90 (M±SE)% t=2.3 P=0.05		

从表 2 可以看出, 气血液对冠心病患者血小板聚集有一定的抑制作用, 随着剂量增加, 抑制作用也增强。20ml 组未达到有统计学意义的差异, 然而 40ml 组的抑制率已有统计学意义, P=0.05。

进一步分析可以看出凡是中医辨证属气虚

血瘀者, 20ml 组和 40ml 组共 9 例皆有效果, 用气血液后血小板聚集皆得到明显的抑制。值得注意的是中医辨证属心阴虚为主或是在心气虚的同时挟有明显痰湿之邪者, 其效果远远不及心气虚为主者, 甚至有的呈现了相反的作用, 血小板聚集在用药之后反而增强。上述结果初步显示了气血液的证效关系。

三、对血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 含量的作用: 19 例冠心病患者用气血液前 TXB₂ 含量为 260.28±164.4pg/ml, 静脉滴注气血液 60ml 后 1 小时降至 139.28±57.01pg/ml (M±SE, P<0.05)。9 例冠心病患者用气血液前血浆 6-keto-PGF_{1α} 含量为 33.45±22.5pg/ml, 静脉滴注气血液 40ml 以后 1 小时增至 57.48±13.1pg/ml (M±SE, P<0.01)。另用大白鼠 16 只分为 4 组, 以观察气血液及消炎痛对 6-keto-PGF_{1α} 的作用, 其血浆 6-keto-PGF_{1α} 含量测定的结果 (M±SE): (1) 对照组 (0.4% 吐温液, 按 0.5ml/100g 体重静注) 185.77±66.48pg/ml; (2) 气血 I 组 (腹腔注射气血液 0.25ml/100g 体重半小时后) 182.59±36.02pg/ml; (3) 气血 II 组 (腹腔注射气血液 0.5ml/100g 体重半小时后) 366.33±165.87pg/ml, P≈0.05; (4) 消炎痛组 (12.5mg/kg 体重) 37.29±3.24pg/ml, P<0.001。上述结果初步说明气血液若是用量适当, 可以明显增加血浆 6-keto-PGF_{1α} 的含量。

讨 论

冠心病的基本病机是气虚血瘀, 益气活血是冠心病的主要治则。气血液是以人参、黄芪补气为主, 当归养血活血为辅的益气活血之剂, 经临床应用取得满意的疗效^①。现已公认血小板在冠心病的发病中具有重要的作用。为了探讨气血液的作用机理, 本文在原有的基础上又进一步观察了该药对血小板功能的作用, 结果表明该药对血小板的粘附功能有明显的抑制作用。目前已知血小板粘附是血小板发挥其功能的第一个步骤, 在粘附的基础上才发生血小板聚集及释放。我国学者有关中医药

特别是活血化瘀药对血小板聚集的作用有许多报道,而对血小板粘附作用则报道甚少。另据北京中医学院生化教研组报道,用气血注射液对健康家兔体外实验说明,对血小板的释放功能也有明显的抑制作用⁽⁴⁾。

本文在冠心病患者体内实验的结果说明,气血注射液对血小板聚集也有抑制作用,随着用药量增加,抑制率有增加的趋势。一次用药40ml后血小板聚集抑制率达 $34.31 \pm 15.43\%$, $P=0.05$ 。这里值得重视的是该药所呈现的“证效关系”。以中医论理为指导进行辨证论治是中医的特点。气血注射液对9例中医辨证属气虚血瘀者的血小板聚集率的抑制效果最明显,用药后无论是20ml组还是40ml组的血小板聚集皆被明显抑制($P<0.05$)。而辨证属阴虚血瘀或痰湿血瘀者共13例,在一次用20ml或40ml气血注射液后有6例(占46.1%)血小板聚集反而增强,显然是药证不符的结果。我们以往在研究党参、黄芪对血小板环核苷酸含量的影响时也曾发现辨证属气虚血瘀者,用参芪后血小板cAMP含量明显增加,而辨证属阴虚血瘀者则用参芪之后血小板内cAMP含量反而减少⁽⁵⁾。这些都说明中医数千年所总结的辨证论治的基本规律是正确的,证药相符则效果显著。我们认为从研究中药的证效关系入手,应用现代科学方法,进一步研究中医辨证论治的理论及其作用机理是行之有效的途径之一。而中医的“证”又为研究药物作用的个体差异提供了有利的捷

径,因为“证”可反映不同机体的机能状态。

TXA₂及PGI₂在冠心病发病中的作用已受到国内外学者广泛的重视,正在寻找抑制TXA₂及促进PGI₂合成的药物。阿斯匹林虽然能抑制TXA₂合成,但同样抑制PGI₂的合成,纵使口服20mg阿斯匹林,对PGI₂的合成仍能抑制达50%⁽⁶⁾。TXA₂合成抑制剂应用的结果也不理想⁽⁷⁾。本文的结果初步提示气血液对TXA₂的合成有明显的抑制作用,而对PGI₂的合成则有促进作用,值得进一步研究。

参 考 文 献

1. 陈俊杰,等. 益气活血法治疗冠心病心绞痛的临床及实验研究. 中西医结合杂志 1985; 5(11): 658.
2. 1980年全国冠心病辨证论治研究座谈会. 冠心病(心绞痛、心肌梗塞)中医辨证试行标准. 中医杂志 1980; 21(8): 46.
3. Li Weisheng, et al. Effects of codonopsis pilosula-astragalus injection on platelet aggregation and activity of PGI₂-like substance. JTCM 1986; 6(1): 9.
4. 钱家俊,等. 复方人参注射液对家兔血小板聚集和释放反应的影响(体外). 北京中医学院学报 1984; 6: 26.
5. 柴枝楠,等. 参芪注射液对血小板环核苷酸含量及磷酸二酯酶活性的影响. 中西医结合杂志 1984; 4(8): 486.
6. Weksler BB, et al. Cumulative inhibitory effect of low-dose aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis. Circulation 1985; 7(2): 332.
7. Berfelé V, et al. Pharmacologic inhibition of thromboxane synthetase and platelet aggregation: modulatory role of cyclooxygenase products. Blood 1984; 63(6): 1460.

《中医药文摘杂志》(英文版)

已正式在香港出版发行

由香港中文大学中药研究中心主办的国际性刊物《中医药文摘杂志》(Abstracts of Chinese Medicines, 简称ACME, 英文版), 季刊, 已于1986年10月正式出版创刊号。该杂志由著名中药研究专家张雄谋教授任总编辑, 毕培曦博士任执行编辑。

该杂志篇幅庞大, 第1期16开本, 176页, 取材于中国大陆及台湾省等的中医药期刊及现代医药学期刊, 台湾期刊中包括《中国医药学院研究年报》、《中国医药研究丛刊》及台湾出版的《中华医学杂志》等, 共144种杂志, 相当系统全面。该中心建有中药文献电

脑资料库, 这为刊物的编辑工作带来很大的方便条件。

该杂志栏目包括生药学、化学、药理学、生物制剂、临床报告、中西医结合、综述、植物学、杂类及科学与拉丁药名索引、汉语拼音索引和总索引等。内容丰富, 检索方便。创刊号并刊载了三篇综述: (1) 南京药学院徐国钧教授与香港毕培曦博士合写的“中国生药学的最新进展”; (2) 中国医学科学院吴安然教授等撰写的“中药的抗过敏效用”; (3) 日本学者Osamu Tanaka等撰写的“人参与其相关药物化学的最新进展”等。该刊并聘请中、美、印度、日本、西德及南朝鲜等十余位教授担任顾问。

(柯 信)

Abstracts of Original Articles

Effect of Chuan-Xiong (川芎) Granule on Platelet Aggregation, Plasma β -Thromboglobulin, Platelet Factor IV, Thromboxane B_2 and 6-Keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ in Coronary Heart Disease Patients

Yu Zhen (余 真), Chen Keji (陈可冀), et al

Dept. of Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing

Thirty-eighty patients suffering from coronary heart disease (CHD) were treated with Chuan-Xiong (*Ligusticum wallichii*) granule — a traditional Chinese drug of promoting the blood circulation, with a single blind, crossover and self-control method. Platelet aggregation (PAgT), β -thromboglobulin (β TG), platelet factor IV (PF₄), thromboxane B_2 (TXB₂) and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6KPGF_{1\alpha}) were measured before and after the treatment. The result showed that PAgT (58.0 ± 12.7 vs $42.1 \pm 2.0\%$), β TG (58.5 ± 7.0 vs 25.3 ± 3.0 ng/ml), PF₄ (31.3 ± 6.4 vs 3.2 ± 0.8 ng/ml), TXB₂ (147.0 ± 13.3 vs 89.4 ± 5.2 pg/ml) were much higher and 6KPGF_{1\alpha} (75.9 ± 7.0 vs 119.3 ± 8.8 pg/ml) was evidently lower than those age- and sex-matched normal controls ($n=30$, $P<0.001$). These indicated that hyperfunction of platelets, damage of blood vessel endothelial cells, and imbalance of TXA₂/PGI₂ do existed in such patients. After the treatment with Chuan-Xiong granule, PAgT ($-19.9 \pm 3.1\%$, $P<0.001$), β TG (-28.6 ± 7.2 ng/ml, $P<0.001$), PF₄ (-17.4 ± 6.3 ng/ml, $P<0.001$) and TXB₂ (-32.1 ± 15.8 pg/ml, $P<0.05$) were obviously decreased, while 6KPGF_{1\alpha} (34.1 ± 12.7 pg/ml, $P<0.01$) was significantly elevated. These demonstrated that Chuan-Xiong or some of its ingredients might both inhibit the synthesis of TXB₂ and increase the output of 6KPGF_{1\alpha}. It was suggested that Chuan-Xiong is a satisfactory antiplatelet and antithromboxane drug, and a further exploration of its mechanism is recommended (Original article on page 8)

Effects of Qixue (气血) Injection on Function of Platelet in Coronary Heart Disease Patients

Wang Shuoren (王硕仁), Liao Jiazhen (廖家桢), et al

Dongzhimen Hospital, Beijing College of TCM, Beijing

The purpose of the present study was to evaluate the effects of Qixue Injection (QXI) on platelet adhesion, platelet aggregation, plasma TXB₂ level and 6-keto-PGF_{1\alpha} level in 29 coronary heart disease (CHD) patients who has received QXI at various doses (20 ml or 40 ml). QXI was prepared by Dongzhimen Hospital consisting of *Panax ginseng*, *Astragalus membranaceus* and *Angelica sinensis*, and was administered intravenously. The results showed that 1 hr after a single dose of 20 or 40 ml QXI i. v., the rate of platelet adhesion was reduced from $27.07 \pm 2.27\%$ (pre-QXI) to $14.46 \pm 5.83\%$ (post-QXI, $P<0.05$). In case of CHD with Qi deficiency and stasis of blood, the rate of platelet aggregation was lowered significantly with QXI, the inhibitory rate of platelet aggregation was 56.93% ($P<0.05$). But in control, the CHD patients with Yin deficiency or "phlegm-dampness", the platelet aggregation was increased slightly ($P>0.05$). It showed that the relationship between the syndrome of TCM and effectiveness do existed. The plasma TXB₂ level was reduced significantly from 260.28 ± 164.4 to 139.28 ± 57.01 pg/ml ($P<0.05$). While the plasma 6-keto-PGF_{1\alpha} level was increased from 33.45 ± 22.5 to 57.48 ± 13.1 pg/ml ($P<0.01$). In order to further study the effect of QXI on PGI₂, 16 rats were divided into 4 groups: (1) Tween-80 control group (0.4% Tween-80 0.5 ml/100 g i.p.), (2) QXI A group (QXI 0.25 ml/100 g i.p.), (3) QXI B group (QXI 0.5 ml/100 g i.p.), (4) indomethacin group (indomethacin 1.25 mg/100 g p.o.). The plasma 6-keto-PGF_{1\alpha} levels in 4 groups were 185.77 ± 66.48 pg/ml, 182.59 ± 36.02 pg/ml, 366.33 ± 165.87 pg/ml and 37.29 ± 3.24 pg/ml respectively. It is known that blood platelet play an important role in the pathogenesis of CHD. The results of the present study suggested that QXI had a beneficial effect on blood platelets in CHD. According to the theory of TCM, the pathogenesis of CHD is Qi deficiency and blood stasis. QXI had the action of replenishing the Qi and promoting the blood circulation, hence a beneficial efficacy was obtained.

(Original article on page 12)

A Study of the Relationship Between Plasma Thromboxane B_2 , 6-Keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ Levels and TCM Differential Types of the Ischemic Heart Disease Patients

Xu Qiying (徐启营), Jia Baoshan (贾宝善), et al

The First Affiliated Hospital of Heilongjiang College of TCM, Harbin

Through the analysis of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1\alpha} levels in plasma of the patients with ischemic heart disease (IHD) and the study of relationship between them and the syndrome differentiation of Ben (本, root cause) deficiency (BD) and Biao (标, symptomatic) excess (BE) in TCM, it confirmed that there was close relation between the increase of TXB₂ level, the elevation of TXB₂/6-keto-PGF_{1\alpha} ratio, the decrease of 6-keto-PGF_{1\alpha} level and the onset of myocardial infarction, unstable angina and cerebral infarction. The patients with BD syndrome showed a marked decrease in 6-keto-PGF_{1\alpha} level compared with the group of normal subjects and the patients with BE syndrome ($P<0.01$). The patients with BE syndrome showed a