

三黄合剂抑制血小板聚集作用的临床与实验研究

黄伟民 严建 徐珏 任建英 徐华元

内容提要 三黄合剂(心脉胶囊)由黄芪、黄连、黄芩三味药组成。它对大鼠 ADP 诱导的血小板聚集有抑制作用,在人体外试验中能抑制 ADP、ADR 诱导的血小板聚集。心脉胶囊治疗血小板高聚集率患者的有效率为 88.7%,与肠溶阿司匹林 50 mg/d 的疗效相当。中医辨证分型各组疗效以气虚血瘀型最高(92.3%),瘀痰互结型最低(72.7%)。

关键词 三黄合剂(心脉胶囊) 肠溶阿司匹林 血小板聚集

Clinical and Experimental Study on Inhibitory Effect of Sanhuang Mixture on Platelet Aggregation Huang Wei-min, Yan Jian, Xu Jue, et al *Cardiovascular Research Lab, Xuhui District Central Hospital, Shanghai (200031)*

Sanhuang mixture (Xinmai capsule) is composed of *Astragalus membranaceus*, *Coptis chinensis* and *Scutellaria baicalensis*. It could inhibit platelet aggregation (PAG) induced by ADP in rats or by ADP and ADR in vivo. Patients with high PAG took Xinmai capsule for 4 weeks, the effective rate was 88.7%, which was same as the efficacy of aspirin 50mg/day. In Syndrome Differentiation of TCM, the effective rate was the highest (92.3%) in the Syndrome of Qi Deficiency-Blood Stasis, and the lowest (72.7%) in the Syndrome of Stasis Phlegm and combined together.

Key words Sanhuang mixture (Xinmai capsule), aspirin, platelet aggregation

黄芪、黄芩及黄连的有效成分黄连素对心血管系统有着较广的益处^(1~4),且具有抑制血小板聚集的作用^(5~7)。本研究从实验和临床治疗方面观察了三药联合组方后对血小板聚集率的影响。

临床研究

1 人体外试验

1.1 临床资料 正常人以及血小板高聚集率(高 PAG)患者各 40 例,均为本院职工和内科患者。正常人选择标准为无心血管疾病和其他出血性疾病,血小板聚集率正常;高 PAG 患者选择标准为血小板 5 min 聚集率或最大聚集率 > 75%。随机分为两组:ADP 诱导组正常人 20 名,其中男 10 名,女 10 名,年龄 45~75 岁,平均 61±7 岁。高 PAG 患

者 20 例,男 10 例,女 10 例,年龄 45~79 岁,平均 62±10 岁。肾上腺素(ADR)诱导组正常人 20 名,男 11 名,女 9 名,年龄 36~70 岁,平均 60±13 岁。高 PAG 患者 20 例,男 12 例,女 8 例,年龄 36~73 岁,平均 59±10 岁。

1.2 方法 所有受检者于上午 8 时空腹肘静脉采血 4 ml,在富含血小板血浆中加入三黄合剂 600 mg/L(黄芪、黄连、黄芩按 3:1:1 组合的水煎醇沉提取液,实验药物浓度以生药量计算)。诱导剂为 ADP(二磷酸腺苷,Boehringermannheim GmbH 产品,批号:837340)和 ADR(肾上腺素,上海天丰制药厂产品,批号:890704)。用 TYXN-91 智能血液凝集仪(上海通用机电技术研究所产品)比浊法测定加药前后的血小板聚集率⁽⁷⁾。

1.3 结果 人体外试验结果表明,三黄

合剂在体外对 ADP 或 ADR 诱导的血小板聚集都有显著抑制作用(表 1)。

表 1 三黄合剂(600 mg/L)对体外血小板聚集的作用 ($\bar{x} \pm S$)

组 别		例数	血小板聚集率(%)		
			1 min	5 min	最 大
ADP 诱导	正常人加药前	20	48.8 ±12.8	55.8 ±12.0	63.4 ±12.4
	加药后	20	36.2 ±10.5**	46.3 ±26.1	52.8 ±20.2*
	高 PAB 加药前	20	54.8 ±13.3	87.2 ±7.9	87.9 ±7.3
	加药后	20	39.4 ±17.0**	49.6 ±30.9**	56.5 ±27.7
ADR 诱导	正常人加药前	20	24.9 ±9.5	63.9 ±13.6	64.7 ±13.6
	加药后	20	18.5 ±7.4*	48.4 ±16.9**	49.7 ±16.4**
	高 PAG 加药前	20	28.9 ±11.5	86.5 ±4.3	87.3 ±4.9
	加药后	20	20.1 ±10.7**	62.7 ±14.9**	63.6 ±14.7**

注:与本组加药前比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$

2 临床治疗试验

2.1 临床资料 正常自愿者 9 名,均为本院职工,标准同上。其中男 4 名,女 5 名,年龄 22~48 岁,平均 32 ± 8 岁。高 PAG 患者 166 例,来自本院专科门诊和病房,服药前 2 周内及服药期间停用其他抗血小板药物。将病例随机分成两组:(1)心脉胶囊组 115 例,男 56 例,女 59 例,年龄 38~93 岁,平均 65.1 ± 10 岁;(2)肠溶阿司匹林组 51 例,男 20 例,女 31 例,年龄 37~78 岁,平均 62.1 ± 10 岁。

2.2 治疗及观察方法 正常者口服心脉胶囊 3 片(黄山制药厂协助生产,每粒胶囊含三黄生药 3.3 g,批号:920901),1 日 2 次,共 1 周。服药前后测血小板聚集率、血常规、尿常规、肝肾功能。高 PAG 患者心脉胶囊组服药量每次 3 片,1 日 2 次;肠溶阿司匹林组口服肠溶阿司匹林剂量 50 mg(广西桂林制药厂产品,批号:921010),1 日 1 次。服药后每隔 1~2 周测血小板聚集率,共治疗 4 周。

统计学处理 各均值间的差异用 t 检验统计,治疗组间疗效的差异用 χ^2 检验。

2.3 结果 疗效标准:血小板 5 min 或最大聚集率 $< 75\%$ 为治愈,下降但 $> 75\%$ 为有效,无下降为治疗无效。结果:9 名正常人血小板聚集率服药前为:1 min $27.0 \pm 10.4\%$ 、5 min $43.7 \pm 19.8\%$ 、最大 $45.8 \pm 18.8\%$;服心脉胶囊 1 周后,三者分别为 $33.7 \pm 16.1\%$ 、 $43.5 \pm 27.1\%$ 及 $48.9 \pm 26.9\%$ 。服药前后比较无显著差异。血、尿常规、肝、肾功能无异常。

高 PAG 患者治疗 4 周,心脉胶囊组 115 例患者中 73 例(63.5%)血小板聚集率达正常,29 例(25.2%)较治疗前下降属有效,13 例(11.3%)无效。有效率 88.7%。肠溶阿司匹林组 51 例中 37 例(72.5%)达正常,8 例(15.7%)较服药前降低属有效,6 例(11.8%)无效。有效率为 88.2%。两组治愈率和有效率均无显著性差异($P > 0.05$)。血小板最大聚集率的下降幅度:心脉胶囊组 26.5%,肠溶阿司匹林组 31.0%,两组比较无显著差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血小板高聚集率作用比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	血小板高聚集率		
		1 min	5 min	最大
心脉胶囊疗前	115	54.6 $\pm$ 16.9	90.5 $\pm$ 7.9	91.7 $\pm$ 7.4
疗后	115	42.9 $\pm$ 17.4 *	62.3 $\pm$ 23.3 *	67.4 $\pm$ 22.0 *
阿司匹林疗前	51	65.2 $\pm$ 13.4	92.8 $\pm$ 7.7	93.5 $\pm$ 6.9
疗后	51	52.7 $\pm$ 16.5 *	55.2 $\pm$ 24.8 *	64.5 $\pm$ 18.7 *

注:与本组疗前比较, $^{*}P < 0.001$

心脉胶囊组中有 63 例服药前经中医辨证⁽⁸⁾分为气滞血瘀型、气虚血瘀型、阴虚血瘀型、瘀痰互结型 4 组。各组的有效率分别为 83.3%(5/6 例)、92.3%(24/26 例)、80.0%(16/20 例)、72.7%(8/11 例),以气虚血瘀型组疗效最好,瘀痰互结型最差,但无统计学意义。

副作用 心脉胶囊组 6.96% 患者主诉有上腹胀,便秘,食欲下降等,肠溶阿司匹林组 5.88% 患者有上腹胀,头晕,呕吐,其中 2 例因不能耐受而停药(统计疗效不包括此 2 例)。

实验研究

1 材料 2月龄雄性 Wistar 大鼠 36 只(由上海医科大学实验动物部提供), 体重 190~250 g, 平均体重 210.4 ± 22.2 g。实验用药: 三黄合剂和盐酸黄连素(盐酸黄连素为上海市医药公司提供, 批号: 810423)。所有大鼠随机分为对照组、黄连素组、三黄 1 组和三黄 2 组, 每组 9 只大鼠。

2 方法 4 组大鼠分别从尾静脉注射生理盐水(1 组)、黄连素 1 mg/kg(2 组)、三黄合剂 250 mg/kg(3 组)和 500 mg/kg(4 组)。20 min 后颈动脉放血, 用 ADP 诱导测血小板聚集率。

3 结果 1~4 组的血小板最大聚集率分别为 $66.7 \pm 9.3\%$ 、 $52.3 \pm 13.1\%$ 、 $60.0 \pm 6.8\%$ 和 $48.4 \pm 18.6\%$ 。2 组、4 组与 1 组比较, $P < 0.05$, 证明三黄合剂对大鼠 ADP 诱导的血小板聚集有明显抑制作用, 并随剂量的增高而增大。

讨论

本研究探讨了黄芪、黄连、黄芩三药合用对血小板聚集的作用。大鼠在体实验、人体外试验及临床治疗结果均表明, 三黄合剂(心脉胶囊)能显著抑制血小板聚集。其作用与每日口服肠溶阿司匹林片 50 mg 相当。

血小板聚集率与中医学中的血瘀有密切关系, 临床观察到胸闷, 肢麻, 面色晦暗, 口唇青紫, 舌质青紫、瘀斑, 舌下络脉延长、增粗、分枝增多、甚或曲张等典型的瘀血症, 其血小板聚集率往往升高。用三黄合剂(心脉胶囊)治疗后, 随着血小板聚集率的降低, 这些瘀血症的症状体征也得到改善或消减, 因此可认为该药有活血化瘀作用。方中黄芪益气行瘀, 这早已为清代王清任的补阳还五汤治疗气虚血瘀证和现代药理研究、临床应用所证实。但黄芩、黄连二味, 历代医家皆视为苦寒泻火

药, 少有论及活血化瘀。本研究证实二药除清火作用外, 还有一定的活血化瘀作用。

三黄合剂(心脉胶囊)抗血小板聚集的作用随证型而异, 虽由于例数较少, 无统计学差异, 但从疗效看, 气虚血瘀型最好(92.3%)。这是因为黄芪能补气, 黄芩、黄连能泻火, 火清则血清, 血清则不瘀, 说明该方对偏热之证尤宜。疗效最低的是瘀痰互结型, 为 72.7%, 究其因可能在于瘀痰均属阴邪, 黄芩、黄连二药性寒属阴, 方中虽有黄芪之温, 然一阳难胜二阴, 故其效最低。

9 名正常人服药 1 周后, 血小板聚集率无明显改变。体外实验中三黄合剂(心脉胶囊)降低正常人血小板聚集率的幅度也较小。提示本方对正常人血小板聚集率影响较小。

心脉胶囊治疗中有副作用者占 6.96%, 均为消化道症状。该药对血、尿常规、肝肾功能无明显的影响, 说明副作用小, 较为安全。

研究表明, 黄芪、黄连、黄芩三味药组方后, 有抑制血小板聚集作用。临床疗效与每日口服肠溶阿司匹林 50 mg 相当, 且副作用小, 对血、尿常规、肝肾功能无不良影响。

参考文献

1. 刘志一. 黄芪药理作用的研究进展. 中西医结合杂志 1991; 11(5): 312.
2. 李忠, 郭襄云. 黄芩药理研究进展. 中西医结合杂志 1989; 9(11): 698.
3. 黄伟民, 干以庆, 任建英, 等. 黄连素治疗室性快速心律失常. 中华心血管病杂志 1990; 18(3): 155.
4. 黄伟民, 严桦, 干以庆, 等. 黄连素对冠状动脉的作用及机理. 中华心血管病杂志 1990; 18(4): 231.
5. 乐兆升, 刘炯芳, 孙颖立, 等. 53 种中草药抗血小板聚集作用的初步观察. 中药通报 1985; 10(1): 44.
6. 于世增, 王永红. 补阳还五汤和黄芪对血小板聚集性的影响. 中成药研究 1983; 8: 31.
7. 黄伟民, 李宝珍, 阎徐钧, 等. 黄连素抗血小板聚集作用的临床与基础研究. 中华血液学杂志 1989; 10(5): 228.
8. 中国中西医结合研究会活血化瘀研究专业委员会. 血瘀证诊断标准. 中西医结合杂志 1987; 7(3): 129.

(收稿: 1995-01-11 修回: 1995-05-02)