

# 芳竭丸活血化瘀作用的实验研究

李学坚, 董明皎, 张雯艳, 钟振国, 覃振林, 廖冬燕\* (广西中医学院新药研究开发中心, 南宁 530023)

**摘要:** 目的 对中药新药芳竭丸的活血化瘀作用进行研究。方法 采用在冰水中游泳和 sc 注射肾上腺素方法制造大鼠急性血瘀模型, 观察芳竭丸对血液流变性的影响; 用肾上腺素制造大鼠肠系膜急性微循环障碍模型, 观察芳竭丸对微循环障碍的改善作用; 采用体外法, 用 PT 和 KPTT 试剂盒测定血液凝固时间, 观察芳竭丸对凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(KPTT)的影响。结果 芳竭丸能明显降低大鼠的全血黏度、血浆黏度、血纤维蛋白原含量、血沉及血小板黏附率, 减轻血瘀大鼠血液的黏、凝状态, 防止血栓形成; 可抑制肾上腺素引起的大鼠肠系膜微循环细动脉管径缩小、流速减慢、毛细血管开放量减少、流态改变, 并改善这些现象; 可显著延长家兔的 PT、KPTT。结论 芳竭丸有改善血液流变性及微循环障碍的作用, 有抑制内源性及外源性凝血系统的作用, 提示有活血化瘀作用。

**关键词:** 芳竭丸; 活血化瘀; 药理作用

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)11-0906-04

## Experimental Study on Huoxuehuayu Effects of Fangjiewan

LI Xuejian, DONG Mingjiao, ZHANG Wenyan, ZHONG Zhenguo, QIN Zhenlin, LIAO Dongyan\* (*Drug R&D Centre, Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530023, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** Fangjiewan is a newly developed Chinese medicine. This is to study its Huoxuehuayu effects.

基金项目: 广西科技厅资助项目(桂科攻 0630002-2D)

作者简介: 李学坚, 男, 高级工程师 E-mail: lixuejian@tsinghua.org.cn \*通信作者: 廖冬燕, 女, 讲师 Tel: (0771)3137535 E-mail: kjccgk@163.com

**METHODS** The effects on hemorheology were observed in acute blood-stasis model rats, which were induced by swimming in ice water or being injected adrenalin. The effects on microcirculation were observed in mesenteric microcirculation disorder model rats induced by being injected adrenalin. And the blood clotting time were determined to evaluate the effects on PT and KPTT in rabbits. **RESULTS** Fangjiewan can significantly lower the animals' whole blood viscosity, plasma viscosity, blood fibrinogen concentration, ESR and platelet adhesion rate; can improve the hypercoagulable and high viscous state of blood so that avoid the appear of thrombosis; can make improvement in arterial narrowing, slow blood flow, reduction of open capillary and change of blood flow pattern; can extend the PT and KPTT time. **CONCLUSION** Fangjiewan has the effects on improving the hemorheology and microcirculation disorder, inhibiting either endogenous or extrinsic coagulation. The test results indicate that Fangjiewan has the Huoxuehuayu effects.

**KEY WORDS:** Fangjiewan; Huoxuehuayu; pharmacological effect

芳竭丸是广西中医学院新药研究开发中心研制的中药复方新药,由扶芳藤、龙血竭、黄芪、天花粉组成,具有益气养阴,活血祛瘀功效。笔者采用动物模型对其活血化瘀作用进行研究,结果报道如下。

## 1 试验材料

### 1.1 受试药物

芳竭丸(自制,批号:20080505),动物给予灌胃给药(ig),参考人临床用量(生药量,308.3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),设低、中、高3个剂量组,按生药量计,剂量分别为1.5, 3, 6 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,相当于人临床每次用量的5, 10, 20倍。

### 1.2 试药和试剂

复方丹参片(广州白云山制药厂,批号:0705096)。肾上腺素(武汉远大制药集团有限公司,批号:20060509)。凝血酶原时间(PT)测定试剂盒(保定天岳生物工程有限公司,批号:20070806)。活化部分凝血活酶时间(KPTT)测定试剂盒(上海荣盛生物技术有限公司,批号:20072024)。

### 1.3 动物

SD大鼠,体重180~220 g,试验动物生产许可证:SCXK桂2003-0003;家兔,体重2~2.5 kg,试验动物使用许可证:SYKG桂2003-0005,均由广西医科大学实验动物中心提供。

### 1.4 仪器

Aver Ezcaptur 图象分析系统(复旦大学);LG型旋转筒式血液黏度测试仪、体外血栓形成仪、血小板黏附仪(北京第二生化仪器厂);TG16-W型高速微量离心机(长沙市高新开发区湘麓离心机有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 芳竭丸对大鼠血液流变性的影响

参照文献[1],取大鼠60只,♀♂兼用,随机分成6组,每组10只:①正常组:生理盐水;②模型组:生理盐水;③~⑤芳竭丸大、中、小剂量

组(按生药量计):6, 3, 1.5 g·kg<sup>-1</sup>;⑥复方丹参片组:5 g·kg<sup>-1</sup>。每日给药1次,连续8 d。第7天,②~⑥组sc肾上腺素10 μg·kg<sup>-1</sup>,2 h后置0~4℃水中游泳5 min,再2 h后,sc肾上腺素1次,制造急性血瘀模型<sup>[2]564</sup>;第8天,ig给药后1 h,乌拉坦麻醉,剪尾取血,测定凝血时间,然后,颈总动脉插管取血5 mL,其中1.5 mL迅速装入肝素抗凝管中,置35℃恒温水浴备用,1.2 mL注入枸橼酸钠抗凝管备用,然后测定高切黏度、低切黏度、血沉、红细胞(RBC)压积、还原黏度、纤维蛋白原、血浆黏度,另外,1.8 mL用于体外血栓测定,0.1 mL用于血小板黏附率的测定<sup>[2]503</sup>。

### 2.2 芳竭丸对大鼠肠系膜肾上腺素性微循环障碍模型的影响<sup>[3-4]</sup>

取大鼠60只,体重180~220 g,♀♂兼用。随机分成6组:①空白对照组:生理盐水;②模型组:生理盐水;③复方丹参片组:0.45 g·kg<sup>-1</sup>;④~⑥芳竭丸大、中、小剂量组(按生药量计):6, 3, 1.5 g·kg<sup>-1</sup>。ig给药,给药容积10 mL·kg<sup>-1</sup>,连续5 d,末次给药后1 h ip 乌拉坦麻醉,按Chambers法<sup>[5]</sup>制备微循环标本,测定细动脉、细静脉口径、血流速度、毛细血管网交点数,观察流态,然后对②~⑥组于当前视野滴加1:250 000肾上腺素0.05 mL,1 min后记录上述5项指标;其中①组测2次上述指标,间隔1 min。

### 2.3 芳竭丸对PT、KPTT的影响<sup>[6]</sup>

家兔称重,以25%乌拉坦按1 g·kg<sup>-1</sup> iv麻醉,经一侧颈总动脉放血,置事先放有3.8%枸橼酸钠溶液的烧杯中,混匀,使血液与枸橼酸钠之比为9:1。3 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,制备贫血小板血浆(PPP)。实验分5组:①盐水组;②肝素钠组;③~⑤芳竭丸大、中、小剂量组(按生药量计):0.6, 0.3, 0.15 mg·mL<sup>-1</sup>。用试剂盒测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(KPTT)。

## 2.4 数据处理

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用组间  $t$  检验、等级序值法、简化机率法分析。

## 3 试验结果

### 3.1 对大鼠血液流变性的影响

模型组大鼠的全血高切黏度、低切黏度、还原黏度和血浆黏度均明显高于正常组( $P < 0.01$ ), 芳竭丸大剂量组的这 4 项指标显著低于模型组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 中剂量的全血高切黏度、还原黏度和血浆黏度明显低于模型组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 小剂量组的低切黏度低于模型组( $P < 0.05$ )。数据表明芳竭丸能明显降低大鼠的全血黏度和血浆黏度。结果

表 1 芳竭丸对大鼠血液流变性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 1 Fangjiewan's effect on rat hemorheology ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	高切黏度/mPa.s	低切黏度/mPa.s	血浆黏度/mPa.s	血沉/mm·h <sup>-1</sup>	RBC压积/%	还原黏度
正常组		3.62±0.68	8.6±0.8	2.64±0.45	1.8±1.6	41.2±3.1	6.32±1.86
模型组		5.42±0.92 <sup>2)</sup>	11.7±2.4 <sup>2)</sup>	3.99±0.62 <sup>2)</sup>	2.7±2.0	41.3±3.5	10.02±3.58 <sup>2)</sup>
芳竭丸组	6	3.54±0.48 <sup>4)</sup>	8.6±1.2 <sup>4)</sup>	2.88±0.42 <sup>4)</sup>	1.1±0.8 <sup>3)</sup>	43.9±2.4	5.79±1.24 <sup>4)</sup>
	3	3.88±0.63 <sup>4)</sup>	10.6±3.2	3.09±0.31 <sup>4)</sup>	2.4±2.3	43.2±4.1 <sup>3)</sup>	7.32±1.09 <sup>4)</sup>
	1.5	4.81±0.71	10.5±1.7 <sup>3)</sup>	3.85±0.65	1.7±1.1	42.6±4.0	9.12±1.94 <sup>4)</sup>
复方丹参片组	5	3.86±0.56 <sup>4)</sup>	8.7±0.9 <sup>4)</sup>	2.89±0.37 <sup>4)</sup>	1.7±1.1	42.6±3.2	6.76±1.52 <sup>3)</sup>

  

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	纤维蛋白原/g·L <sup>-1</sup>	血栓长度/mm	湿重/mg	指数	血小板黏附率/%	凝血时间/min
正常组		2.34±0.38	14.1±1.6	55.3±8.1	14.1±1.1	19.8±3.9	2.11±0.67
模型组		3.63±0.53 <sup>2)</sup>	19.6±2.2 <sup>2)</sup>	76.3±8.6 <sup>2)</sup>	17.7±1.6 <sup>2)</sup>	26.0±3.5 <sup>2)</sup>	1.96±0.53
芳竭丸组	6	2.74±0.42 <sup>4)</sup>	14.3±2.1 <sup>4)</sup>	59.2±10.1 <sup>4)</sup>	15.3±1.6 <sup>4)</sup>	22.3±3.2 <sup>4)</sup>	2.63±0.62
	3	2.69±0.62 <sup>4)</sup>	16.5±2.1 <sup>4)</sup>	63.5±7.7 <sup>4)</sup>	16.5±1.5	23.5±3.2 <sup>3)</sup>	2.51±1.06
	1.5	3.06±0.45 <sup>4)</sup>	17.6±2.0	68.3±6.4 <sup>3)</sup>	17.6±1.3 <sup>3)</sup>	23.9±2.5 <sup>3)</sup>	2.43±0.90
复方丹参片组	5	2.50±0.49 <sup>4)</sup>	15.3±1.7 <sup>4)</sup>	60.4±8.5 <sup>4)</sup>	15.3±1.3 <sup>4)</sup>	21.3±3.3 <sup>4)</sup>	

注: 与正常组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>3)</sup> $P < 0.05$ , <sup>4)</sup> $P < 0.01$

Note: Compared with the control group, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ ; compared with the model group, <sup>3)</sup> $P < 0.05$ , <sup>4)</sup> $P < 0.01$

### 3.2 对肠系膜肾上腺素性微循环障碍模型的影响

模型组的细动脉管径、流速及网点数减少值明显高于正常组( $P < 0.01$ )。芳竭丸大剂量可显著抑制肾上腺素引起的细动脉管径缩小、流速减慢及毛细血管网交点数减少( $P < 0.05$ ), 中剂量可显著抑制该模型细动脉管径缩小( $P < 0.05$ ), 结果表明该药有改善肾上腺素引起微循环障碍的作用, 见表 2。

将细动脉中的血液流态分 4 级<sup>[3]</sup>。0 级: 线流, 为正常流态; I 级: 虚线流; II 级: 粒流; III 级: 瘀滞。用等级序值法分析滴肾上腺素后 1 min 流态改变情况及 I、II、III 级增加数, 用简化机率法分析 0 级减少数。加入肾上腺素(AD)前后的血液流态及其变化情况见表 3。模型组 0 级流态减少例数及 I、II、III 级增加例数显著高于正常组( $P < 0.01$ )。芳竭丸大剂量可明显抑制肾上腺素引起的流态改

见表 1。

模型组大鼠的纤维蛋白原含量明显高于正常组( $P < 0.01$ ), 芳竭丸 3 个剂量组的纤维蛋白原含量均显著低于模型组( $P < 0.01$ ), 表明该药能明显降低血纤维蛋白原含量。

芳竭丸对 RBC 压积及凝血时间的影响无统计学意义, 仅在大剂量时降低血沉( $P < 0.05$ )。模型组的血栓长度、湿重、指数及血小板黏附率显著高于正常组( $P < 0.01$ )。芳竭丸 3 个剂量组的这 4 项指标均明显小于模型组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 且有一定的剂量依赖性。结果表明芳竭丸能降低血小板黏附率, 防止血栓形成。

变( $P < 0.01$ ), 减少 0 级流态减少例数及 I、II、III 级流态增加例数( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ )。结果显示该药可抑制肾上腺素引起的微循环流态改变。

表 2 芳竭丸对大鼠肠系膜肾上腺素性微循环障碍的改善作用( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 Fangjiewan improves the rat mesenteric microcirculation ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	滴 AD 后减少值		
		管径/ $\mu\text{m}$	流速/ $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$	网点数
正常组	生理盐水	0.4±2.0	0.2±2.5	0.3±0.6
模型组	生理盐水	7.5±3.1 <sup>1)</sup>	7.1±2.7 <sup>1)</sup>	3.4±1.6 <sup>1)</sup>
复方丹参片组	0.45	2.6±1.2 <sup>3)</sup>	2.7±2.5 <sup>3)</sup>	1.5±1.1 <sup>3)</sup>
芳竭丸	6	3.8±3.5 <sup>2)</sup>	3.8±2.9 <sup>2)</sup>	1.8±1.4 <sup>2)</sup>
芳竭丸	3	4.3±2.3 <sup>2)</sup>	7.5±4.8	2.4±0.9
芳竭丸	1.5	4.5±4.4	7.5±5.3	3.8±3.6

注: 与正常组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , <sup>3)</sup> $P < 0.01$

Note: Compared with the control group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with the model group, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , <sup>3)</sup> $P < 0.01$

表3 芳竭丸对大鼠肠系膜微循环障碍模型流态的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 3 Fangjiewan's effect on flow patten in rat mesenteric microcirculation( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	滴AD前				滴AD后				增加数				0级减少数
		0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	
正常组	生理盐水	7	2	0	0	6	3	0	0	8	1	0	0	1
模型组	生理盐水	8	1	0	0	2	3	0	4 <sup>1)</sup>	3	3	0	4 <sup>2)</sup>	7 <sup>1)</sup>
复方丹参片组	0.45	9	0	0	0	10	0	0	0 <sup>4)</sup>	10	0	0	0 <sup>4)</sup>	0 <sup>4)</sup>
芳竭丸	6	8	1	0	0	7	3	0	0 <sup>4)</sup>	8	2	0	0 <sup>3)</sup>	2 <sup>3)</sup>
芳竭丸	3	8	1	0	0	2	4	1	3	3	3	1	0	7
芳竭丸	1.5	7	2	0	0	3	3	0	4	5	1	0	4	5

注: 与正常组比较, <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01, 与模型组比较, <sup>3)</sup>P<0.05, <sup>4)</sup>P<0.01

Note: Compared with the control group, <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01; Compared with the model group, <sup>3)</sup>P<0.05, <sup>4)</sup>P<0.01

### 3.3 对家兔PT及KPTT的影响

芳竭丸大、中剂量的PT值与正常组比较有显著性差异(P<0.05或<0.01),且大、中剂量的PT值相互比较也有显著性差异(P<0.01),表明芳竭丸可浓度依赖性地延长PT。与正常组比较,芳竭丸3个剂量组均可显著延长KPTT(P<0.05或<0.01),且3个剂量组的KPTT值从大到小,也显示出显著性差异(P<0.01),显示芳竭丸对KPTT的抑制作用有显著的浓度依赖关系。试验结果提示芳竭丸有抑制内、外源性凝血系统的作用。见表4。

表4 芳竭丸对家兔PT及KPTT的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 4 Fangjiewan's effect on rabbit PT and KPTT time ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	浓度/mL	PT/s	KPTT/s
正常组	生理盐水	11.2±1.8	38.5±12.2
肝素组	50 u	44.7±7.2 <sup>2)</sup>	>300 <sup>2)</sup>
芳竭丸	6	77.5±16.5 <sup>2)3)</sup>	208.2±84.7 <sup>2)3)</sup>
芳竭丸	3	13.2±1.3 <sup>1)</sup>	83.5±25.7 <sup>2)</sup>
芳竭丸	1.5	10.3±0.9 <sup>3)</sup>	50.6±12.03 <sup>1)3)</sup>

注: 与正常组比较, <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01; 与芳竭丸中浓度组比较, <sup>3)</sup>P<0.01  
Note: Compared with the control group, <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01; compared with middle concentration of fangjiewan group, <sup>3)</sup>P<0.01

### 4 讨论

芳竭丸源自广西壮族民间验方,临床上用于治疗水肿、关节囊肿、瘀血内停、心脑血管病等病症,有时也用于治疗糖尿病引起的关节囊肿、视力模糊、下肢肿胀等并发症。活血化瘀和改善微循环是芳竭丸的药效特点,也是芳竭丸达到改善糖尿病并发症作用的途径。

动物试验结果表明,芳竭丸对改善血液流变学、改善微循环、延长PT及KPTT的作用,均有明显的剂量依赖关系,剂量越大,作用越大;尤其

是延长家兔PT及KPTT,剂量超过中剂后,作用呈倍数增加:延长家兔的PT和KPTT,大剂量分别是中剂量的6倍和2.5倍。

芳竭丸能明显降低大鼠的全血黏度血浆黏度和血液纤维蛋白原含量,能降低大鼠的血沉、血小板黏附率,减轻血瘀大鼠血液的黏、凝状态,防止血栓形成;可抑制大鼠肾上腺素性微循环障碍的出现,并改善之;在体外,可显著延长家兔PT及KPTT,表明可抑制家兔内、外源性凝血系统。以上表明,芳竭丸有显著的与活血化瘀相关的药理作用,与临床应用效果相佐证。

致谢: 广西医科大学药学院蒋伟哲、巫世红协助完成实验方案设计和数据处理,谨此致以衷心的感谢。

### REFERENCES

- [1] HAN L, XU F, ZHANG X B. The experimental researches of blood-quickening and stasis-transforming actions of Taohong Siwu decoction [J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll (安徽中医学院学报), 2007, 26(1): 36-38.
- [2] CHEN Q. Experimental methodology of TCM pharmacology (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 503; 564.
- [3] CHENG Q H. Effect of 70 Wei Zhen Zhu Wan on microcirculation in rabbit's bulbar conjunctive and pia mater [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2001, 18(3): 187-189.
- [4] XU S Y, BIAN R L, CHEN X. Methodology of Pharmacology Experiment (药理实验方法学) [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 11.
- [5] YANG Z F, WEN A D, QIA M. Pharmacokinetical Study of Safflor Yellow on Rat Acute Model of Blood Stasis Syndrome [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2001, 24(4): 283-284.
- [6] LIU C, WANG J. Study on activating blood and eliminating stasis of total paeony glycoside [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2000, 23(9): 557-560.

收稿日期: 2009-03-09