

大黄不同炮制品活血化瘀作用的比较研究

朱诗塔¹, 李新中², 文晓丽¹, 雷 鹏² (1. 解放军第 174 医院药剂科, 福建 厦门 361002; 2. 中南大学湘雅医院药剂科, 湖南长沙 4100084)

[摘要] 目的 比较大黄 4 种炮制品(生大黄、熟大黄、大黄炭与酒大黄)的活血化瘀作用差异。方法 用大鼠急性寒凝血瘀证模型, 观察大黄炮制品活血化瘀作用的差异。结果 大黄不同炮制品中, 酒大黄活血化瘀作用最强, 熟大黄稍弱, 生大黄有一定的活血化瘀作用, 大黄炭无活血化瘀作用。结论 活血化瘀选用酒大黄最合理。

[关键词] 大黄; 炮制品; 活血化瘀

[中图分类号] R 28 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2010)05-0354-03

Comparative study on promoting blood circulation to remove blood stasis function of different processed rhubarb products

ZHU Shi-ta¹, LI Xin-zhong², WEN Xiao-li¹, LEI Peng² (1. 174th Hospital of PLA, Xiamen 361002, China; 2. Xiangya Hospital Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To select four processed rhubarb products (i.e., crude rhubarb, prepared rhubarb, rhubarb charcoal and rhubarb stir-fried with wine) and to compare their function on promoting blood circulation to remove blood stasis. **Methods** The different function on promoting blood circulation to remove blood stasis was observed using rat mode of blood stasis due to stagnation. **Results** Greatest function on promoting blood circulation to remove blood stasis in rats was found in rhubarb stir-fried with wine, followed by prepared rhubarb, and crude rhubarb has a little function. However, rhubarb charcoal did not show the function. **Conclusion** Rhubarb stir-fried with wine can be used for promoting blood circulation to remove blood stasis.

[Key words] rhubarb; processed products; promoting blood circulation to remove blood stasis

大黄是一种常用中药, 其主要的炮制品有生大黄、熟大黄、酒大黄、大黄炭^[1]。由于不同的炮制品在炮制过程中加热程度、加入辅料等不同, 其所含化学成分的质和量也不同^[2], 功能及临床疗效亦有差异^[3-4]。生大黄泻下力强, 入汤剂应后下, 酒制大黄(熟大黄、酒大黄)泻下力较弱, 活血作用较好, 宜用于瘀血症, 大黄炭则多用于止血^[5]。因此, 不同的疾病应选用不同的大黄炮制品。

作者曾对掌叶大黄为基原的大黄药材 4 种炮制品的泻下、止血作用进行过药效学比较研究^[6]。为给临床正确使用大黄炮制品提供更多的依据, 本课题以急性寒凝血瘀证大鼠为研究对象, 比较了大黄不同炮制品的活血化瘀作用的差异。

1 实验材料

1.1 动物 SD 大鼠, 雄性, 体重 (200 ± 20) g 由中南大学实验动物学部提供。

1.2 仪器 电子天平 (德国梅特勒公司); 血液流

变仪 (北京普利生 LBY-N 6K)。

1.3 药材和试剂 大黄 (深圳三九药业公司提供, 经湘雅医院药剂科徐平声副主任药师鉴定为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根及根茎), 其余 3 种炮制品均以生大黄为原料, 按《中华人民共和国药典》(2005 年版) 自行炮制^[1]。丹参 (湖南省三湘药业公司提供, 经湘雅医院药剂科徐平声副主任药师鉴定为唇形科植物丹参 *Sabia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎)。盐酸肾上腺素注射液 (天津金耀氨基酸有限公司, 1 ml: 1 mg 批号: 0702121); 肝素钠注射液 (南京新百药业有限公司, 2 ml: 12 500 u, 批号: 070103)

2 方法

2.1 试验用药的制备^[7] 分别取各种大黄炮制品饮片及丹参饮片适量, 加 5 倍量水煎煮, 煮沸 30 min 后, 过滤, 取滤液。滤渣加 3 倍量水继续煎煮, 煮沸 20 min 后, 过滤, 取滤液。合并两次滤液。将 4 种大黄炮制品及丹参煎液用蒸馏水分别定容至相同体积, 使其相当于含生药量 0.12 g/ml。

2.2 活血化瘀作用药效学实验^[8] 大鼠急性寒凝

[作者简介] 朱诗塔, 女, 硕士。Tel: (0592) 6335766 E-mail: amy_s_t@163.com.

[通讯作者] 李新中. E-mail: xylixin@medmail.com.cn.

血瘀证模型 取健康雄性 SD大鼠 63只, 随机分成 7组, 每组 9只, 分别为: 生理盐水组、血瘀证模型组、丹参组(阳性对照)、大黄实验组(生大黄组、熟大黄组、酒大黄组、大黄炭组)。生理盐水组及血瘀证模型组以相应体积的生理盐水灌胃, 丹参组、大黄实验组按 2.00 g/kg的剂量以相应药液灌胃, 连续灌胃 7d 每天 2次。血瘀证模型组、丹参组及大黄实验组于第 6天皮下注射 2次 1 g/L肾上腺素 0.30 ml, 两次注射间隔 4 h 中间将大鼠在 0℃冰水浸泡 5 min 进行 1次冷刺激, 大鼠会出现畏寒喜暖、蜷缩少动、朦胧欲睡、目中无神、反应迟钝、呼吸微弱、被毛蓬松竖立无光泽、耳色黯红、爪尾部紫黯、体温下降等症状。各组均禁食不禁水, 于第 7天灌胃 2 h后, 心脏取血, 2 h内用血液流变仪测定高(150/s)、中(60/s)、低(10/s)三个切变速率下的全血粘度值, 并计算还原全血粘度值。

2.3 数据处理 数据以均数 ±标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示。使用 SPSS 10.0统计软件进行处理, 组与组之间的比较采用配对 t检验。

3 结果

如表 1所示, 模型组的全血粘度值与还原全血粘度值均明显增高, 与生理盐水组比较, 差异显著, 说明本次实验的血瘀模型成功; 酒大黄、熟大黄、生大黄、丹参组的全血粘度值与还原全血粘度值均明显降低, 与模型组比较, 差异显著, 说明这几种药物都有一定的活血化瘀作用; 其中酒大黄能明显改善瘀血状况, 使瘀血症大鼠基本恢复到正常状态, 与生理盐水组比较, 无显著差异; 而熟大黄与酒大黄比较, 全血低切值高于酒大黄, 差异显著, 其它指标与酒大黄无显著差异, 说明熟大黄活血祛瘀作用弱于酒大黄; 生大黄全血粘度与还原全血粘度较高, 与生理盐水组、酒大黄比较, 差异显著, 但与丹参组比较, 无明显差异, 说明生大黄有一定的祛瘀血作用, 但弱于酒大黄和熟大黄; 大黄炭全血粘度及还原全血粘度值较高, 与模型组比较, 无显著差异, 与生理盐水组、丹参组、酒大黄组比较, 均差异显著, 说明大黄炭无活血化瘀作用。

表 1 各组不同切变速率下的全血粘度值及全血还原粘度值 ($\bar{x} \pm s$, n = 9)

组别	全血粘度			还原全血粘度 (10s ⁻¹)
	低切 (10s ⁻¹)	中切 (60s ⁻¹)	高切 (150s ⁻¹)	
生理盐水	12.80 ± 2.15 ⁴⁾	6.88 ± 0.99 ⁴⁾	5.14 ± 0.62 ^{4) 9)}	24.66 ± 3.94 ⁴⁾
模型组	21.39 ± 1.62 ^{1) 7) 10)}	9.82 ± 0.59 ^{1) 7) 10)}	7.13 ± 0.52 ^{1) 7) 11)}	38.05 ± 3.65 ^{1) 7) 10)}
丹参组	15.17 ± 1.67 ⁴⁾	7.74 ± 0.82 ⁴⁾	5.96 ± 0.42 ⁴⁾	27.07 ± 3.18 ⁴⁾
生大黄	16.99 ± 1.56 ^{1) 4) 11)}	8.32 ± 0.49 ^{2) 4) 12)}	6.29 ± 0.41 ^{3) 4)}	30.61 ± 2.99 ^{2) 4) 12)}
熟大黄	15.57 ± 2.05 ^{3) 4) 12)}	7.83 ± 0.75 ⁴⁾	5.96 ± 0.49 ⁴⁾	27.82 ± 3.64 ⁵⁾
酒大黄	13.60 ± 2.58 ⁴⁾	7.54 ± 0.54 ⁴⁾	6.04 ± 0.95 ⁵⁾	25.29 ± 3.33 ⁴⁾
大黄炭	18.72 ± 3.34 ^{2) 8) 12)}	9.01 ± 0.98 ^{2) 7) 12)}	6.81 ± 0.61 ^{2) 7)}	34.87 ± 3.29 ^{1) 7) 12)}

¹⁾ P < 0.001 ²⁾ P < 0.01 ³⁾ P < 0.05, 与生理盐水组比较; ⁴⁾ P < 0.001, ⁵⁾ P < 0.01 ⁶⁾ P < 0.05 与模型组比较; ⁷⁾ P < 0.001, ⁸⁾ P < 0.01 ⁹⁾ P < 0.05 与丹参组比较; ¹⁰⁾ P < 0.001 ¹¹⁾ P < 0.01 ¹²⁾ P < 0.05, 与酒大黄组比较。

4 讨论

中医理论认为:“寒性收则凝滞, 故血受寒则凝泣不行。气为血帅, 气凝则血停”。在暴怒时, 机体分泌大量的肾上腺素, 高儿茶酚胺血症常与红细胞粘聚性相平行, 故给予大剂量肾上腺素模拟暴怒时的机体变化, 以冰水浸泡模拟寒邪以造瘀血模型^[8]。本实验采用的以“暴怒”、“寒邪”病因造成的急性血瘀模型, 该模型经多次实验表明, 具有造模成功率高, 重现性好, 对活血化瘀中药的反应敏感等优点。

中医辨证为血瘀症的患者, 其血液流变性具有“粘、浓、凝、聚”之共性, 这是诊断的客观指标之一。血液粘性是量度血液流动性的客观指标, 两者成倒数关系, 即血液的流动性愈佳, 其粘度愈低; 反之血液流动性愈差, 血液的粘度愈高。血瘀证主要是由

于血液的流动性和粘度变化所致, 因此, 本实验采用血液宏观流变学(主要研究血液的流动性和粘性)的实验方法, 以全血粘度值、还原全血粘度值为考察指标, 考察动物服用药物后血液流动性和粘度的变化, 比较研究掌叶大黄不同炮制品的活血化淤作用的差异。在实验设计上实现了同批同实验条件下进行实验, 所得结果具有较好的可比性。

生大黄味苦性寒, 入胃、大肠、肝经, 为攻下要药, 其性直降下行, 善于荡涤肠胃实热积滞, 有较好的泻下作用。中医理论认为, 酒辛甘火热, 气味芳香, 能升能散, 宣行药势, 活血通络。大黄饮片经黄酒炮制后引药上行, 降低了生大黄的苦寒性, 大大缓解了药物的收敛作用, 活血化瘀和宣通经络之力则更强, 故酒大黄(酒炒)和熟大黄(酒蒸)的活血化瘀

(下转第 358页)

而 25 μg/h 贴剂的血药稳定浓度为 (0.54 ± 0.02) ng/ml 可满足既镇痛又不产生呼吸抑制的要求。本研究结果也显示 25 μg/h 芬太尼透皮贴剂粘帖于腹壁或大腿内侧无毛发平坦处术后镇痛, 发现镇痛效果好, 且无一例发生呼吸抑制。

曲马多是通过激活 μ 受体及调节中枢单胺能疼痛抑制通路而发挥其镇痛作用的, 无致平滑肌痉挛和明显呼吸抑制作用, 其常见的不良反应在本观察结果中与未使用镇痛药对照组相比无显著性差异, 这可能与使用的曲马多为小剂量有关。由于曲马多是单次给药其镇痛作用仅维持 4~6 h, 因此术后 3 h 口服曲马多 100 mg 镇痛效果远不及芬太尼透皮贴剂。

本观察中没有对芬太尼透皮释放速度的不同剂型进行更为细致的临床观察, 但观察到小剂量 25 μg/h 是安全有效的。虽然国内也有报道使用 25 μg/h 的芬太尼透皮贴剂导致严重呼吸抑制^[11]。基于此观察, 笔者认为该剂量用于这类病人出院后术后镇痛也是安全的, 如术后 24 h 至 48 h 出院的病人可以在家使用, 似无呼吸抑制之虞。

综上所述, 芬太尼透皮给药法应用简单、方便, 较少干扰患者正常的日常生活, 药物吸收水平相对恒定, 且患者无明显不良反应发生, 因此笔者认为, 芬尼透皮贴剂是一种安全、有效、使用方便的非侵袭性给药方法。小剂量 25 μg/h 的芬太尼透皮贴剂是日间肛门手术术后镇痛中较理想的药物和剂型。

【参考文献】

[1] Miyazaki T, Hanaoka K, Nanki A. Efficacy, safety and phar-

macokinetic study of a novel fentanyl-containing matrix transdermal patch system in Japanese patients with cancer pain [J]. Clin Drug Investig. 2008, 28(5): 313.

[2] 吴在德, 吴肇汉. 外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版, 2007, 477.

[3] Brodner G, Pogatzki E, Aken HV, et al. A Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominal thoracic esophagectomy [J]. Anesth Analg, 1998, 86: 228.

[4] Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control [J]. Drugs, 1997, 53 (1): 109.

[5] Mather LE. Clinical pharmacokinetic studies of fentanyl and its new derivatives [J]. Clin Pharmacokinetics, 1983, 8: 422.

[6] Clark AJ, Shmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-released oral morphine in patients with cancer and chronic noncancer pain [J]. Current Med Res Opin, 2004, 20(9): 1419.

[7] Fiset P, Cohane C, Browne S, et al. Biopharmaceutics of a new transdermal fentanyl device [J]. Anesthesiology, 1995, 83: 459.

[8] HH B, BüLOW, M Linemann, H Berg, et al. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2008, 39(6): 835.

[9] 樊艳丽, 尹珊珊, 朱 珠. 芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用 [J]. 2007, 9(1): 28.

[10] Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K, et al. Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentration during and after anaesthesia in human [J]. Anesth Analg, 1983, 62: 966.

[11] 刘丽霞, 张玉想, 刘华琴. 芬太尼透皮贴剂致严重呼吸抑制 1 例 [J]. 临床荟萃, 2005, 20(10): 544.

[收稿日期] 2010-07-02

[修回日期] 2010-09-03

(上接第 355 页)

作用增强。此外, 根据中医的药性理论, 大黄饮片炒炭后可改变其性味, 使“涩”味增加, 收敛作用增强, 而无活血化瘀作用, 产生了止血作用, 与中医药理论吻合。

实验结果表明, 大黄不同炮制品的活血化瘀作用存在不同程度的差异。酒大黄活血化瘀作用最强, 熟大黄稍弱, 生大黄有一定的活血化瘀作用, 大黄炭无活血化瘀作用。可见, 大黄经不同方法炮制后, 所含成分会发生变化^[6, 9, 10], 其功效也相应改变。因此, 在实际应用中, 选择大黄用于活血化瘀的治疗时, 建议选用酒大黄最适宜。

【参考文献】

[1] 中国药典. 2005 年版. 一部 [S]. 2005: 17.

[2] 曾清花. 中药大黄不同炮制方法的成分分析试验 [J]. 海峡药

学, 2004, 16(5): 100.

[3] 张学兰. 大黄炮制研究简述 [J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(5): 399.

[4] 冯 萍, 赵 萍. 剂量、炮制和煎服方法对大黄药效的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(3): 256.

[5] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 181.

[6] 朱诗塔, 雷 鹏, 李新中, 等. 大黄不同炮制品泻下、止血作用的比较研究 [J]. 中药材, 2008, 31(2): 199.

[7] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991, 36.

[8] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991, 49~70.

[9] 孟兆青, 杨中林. 生大黄与酒炙大黄不同溶剂提取液中游离蒽醌、结合蒽醌的含量比较 [J]. 中成药, 2005, 27(1): 49.

[10] 李先端, 黄璐琦. 炮制对中药大黄 5 种蒽醌成分含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(12): 904.

[收稿日期] 2009-12-18

[修回日期] 2010-04-15