

引用:余庆涛,葛亚中,李柯,郑兵.黑蒜生姜大枣苹果醋口服液改善大鼠气虚血瘀及微循环障碍的实验研究[J].湖南中医杂志,2021,37(7):145-149.

黑蒜生姜大枣苹果醋口服液 改善大鼠气虚血瘀及微循环障碍的实验研究

余庆涛¹,葛亚中¹,李柯²,郑兵²

[1. 无限极(中国)有限公司,广东 广州,510663;

2. 湖南省中医药研究院,湖南 长沙,410006]

[摘要] 目的:观察黑蒜生姜大枣苹果醋口服液(GZ)对气虚血瘀证模型大鼠及微循环障碍模型大鼠的影响,研究其行气活血功效。方法:1)实验一。SD雄性大鼠60只,随机分成6组,分别为空白对照组、模型对照组、GZ口服液低(8.33 ml/kg)、中(16.6 ml/kg)、高(24.9 ml/kg)剂量组,芪参胶囊阳性药对照组(0.30 g/kg);通过控制饮食及强迫大鼠在凉水(15℃)中游泳3周制备气虚血瘀证模型,按剂量给药30 d。末次给药1 h后,检测大鼠耳郭微循环血流量,全血及血浆黏度,血内皮素(ET)、6-酮-前列腺素(6-keto-PGF_{1α})、一氧化氮(NO)含量。2)实验二。大鼠分组、给药方式和剂量均同“实验一”,各组按剂量给药30 d,末次给药1 h后,舌下静脉给药10%高分子右旋糖酐制备大鼠微循环障碍模型,观察大鼠肠系膜微动脉口径、微静脉口径、红细胞流速变化、血小板聚集功能、血液黏度、红细胞变形指数及大鼠胃、肠、肝微循环血流量的变化。结果:GZ口服液可降低气虚血瘀证模型大鼠全血及血浆黏度,增加舒张血管因子NO、6-keto-PGF_{1α}的含量,减少缩血管因子ET的含量,增加耳郭微循环血流量;亦可增加微循环障碍模型大鼠肠系膜微动脉、微静脉口径,加快红细胞流速,增加胃、肠、肝微循环血流量。结论:GZ口服液具有改善气虚血瘀模型大鼠的气虚血瘀症状及微循环障碍模型大鼠的微循环,表明其具有行气活血的功效。

[关键词] 黑蒜生姜大枣苹果醋口服液;气虚血瘀证;微循环障碍;实验研究

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.07.051

Experiment of black garlic-ginger-jujube-apple vinegar oral liquid on rats of Qi deficiency and blood stasis syndrome or microcirculation disturbance

YU Qingtao¹, GE Yazhong¹, LI Ke², ZHENG Bing²

[1. Infinitus (China) Co., Ltd., Guangzhou 510663, Guangdong, China;

2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China]

[Abstract] Objective: To investigate the effect of black garlic-ginger-jujube-apple vinegar oral liquid (GZ) on a rat model of Qi deficiency and blood stasis syndrome or microcirculation disturbance and the Qi-moving and blood-activating function of GZ. Methods: In experiment 1, 60 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank control group, model control group, low- (8.33 ml/kg), middle- (16.6 ml/kg), and high-dose (24.9 ml/kg) GZ groups, and Qishen capsules positive drug group (0.30 g/kg), and a model of Qi deficiency and blood stasis syndrome was established by diet control and forced swimming in cold water (15℃) for 3 weeks, with drug administration at the corresponding dose for 30 days; related indices were measured at 1 hour after the last administration, including blood flow volume of auricular microcirculation, whole blood viscosity and plasma viscosity, and the content of endothelin (ET), 6-keto-PGF_{1α}, and nitric oxide (NO). Experiment 2 had the same grouping method, administration method, and dose as experiment 1, with drug administration at the corresponding dose for 30 days; at 1 hour after the last administration, the rats were given 10% high-molecular-weight dextran via the sublingual vein to establish a model of microcirculation disturbance, and the rats were observed in terms of diameter of mesenteric arterioles and venules, change in

第一作者:余庆涛,男,药学硕士,主管中药师,研究方向:中药新制剂的研究与开发

通讯作者:郑兵,男,药学硕士,研究员,研究方向:中药药理毒理学, E-mail: zzy6422@sina.com

red blood cell velocity, platelet aggregation function, blood viscosity, erythrocyte deformation index, and change in blood flow volume of gastric, intestinal, and hepatic microcirculation. Results: In rats with Qi deficiency and blood stasis syndrome, GZ oral liquid reduced whole blood viscosity and plasma viscosity, increased the content of the vasodilation factors NO and 6-keto-PGF_{1α}, reduced the content of the vasoconstriction factor ET, and increased blood flow volume of auricular microcirculation; in rats with microcirculation disturbance, GZ oral liquid increased the diameter of mesenteric arterioles and venules, accelerated red blood cell velocity, and increased the blood flow volume of gastric, intestinal, and hepatic microcirculation. Conclusion: GZ oral liquid can improve the symptoms of Qi deficiency and blood stasis in rats with Qi deficiency and blood stasis syndrome and improve microcirculation in rats with microcirculation disturbance, suggesting that it has the function of moving Qi and activating blood.

[**Keywords**] black garlic-ginger-jujube-apple vinegar oral liquid; Qi deficiency and blood stasis syndrome; microcirculation disturbance; experimental study

气虚血瘀证是中医学临床常见的证型之一,也是临床多个学科、多种疾病的常见证型,在心、脑血管疾病、肾脏疾病,尤其在老年疾病中更为常见。有研究证实气虚血瘀证的发生、发展与血液流变学、凝血、血管内皮细胞分泌多种血管活性物质等有密切的关系^[1-2]。黑蒜是新鲜的生大蒜,经过清洗、酶化、熟化、干燥等过程加工而成的一种新型大蒜制品,口感优良无辛辣感,且具有较强的抗氧化、降低胆固醇等药理活性^[3]。生姜、大枣既是传统中草药,又是常用的行气活血药对。黑蒜生姜大枣苹果醋口服液(GZ)为黑蒜、生姜、大枣等中药材提取液与苹果醋等配制而成,本实验通过研究GZ对于气虚血瘀证模型大鼠耳郭微循环血流量、血液流变学、血管内皮细胞分泌的多种血管活性物质的影响,微循环障碍模型大鼠肠系膜微动脉、微静脉口径、红细胞流速变化,血小板聚集功能,红细胞变形指数,胃、肠、肝微循环血流量的影响,明确其行气活血的功效,现报告如下。

1 实验材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠120只,雄性,体质量180 g左右,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2015-11-11,合格证号:43006700013591。动物在湖南省中医药研究院SPF级动物实验室喂养,许可证号:SYXK(湘)2015-0008。全价颗粒饲料由长沙市天勤生物技术有限公司提供。

1.2 药物 GZ口服液[无限极(中国)有限公司,批号:20160729],人日用量为50 ml/d,GZ口服液实验样品为浓缩4倍药液。药液配制方法:GZ口服液低剂量组取4倍药液104 ml,加纯净水至500 ml;GZ口服液中剂量组取4倍药液208 ml,加纯净水至500 ml;GZ口服液高剂量组取4倍药液312 ml,加纯净水至500 ml;4℃冰箱保存备用。芪参胶囊(河南新谊药业有限公司,批准文号:国药准字20160615,规格:0.3 g/粒),人日用量为3粒/d,药液配制方法:取胶囊内容物14.98 g,溶于350 ml纯净水中,充分溶解后加水至500 ml,4℃冰箱保存备用,用前摇匀^[1]。

1.3 主要试剂与仪器 内皮素(ET)放免测定盒(北京北方生物技术有限公司产品,批号:20160708),6-酮-前列腺素(6-

keto-PGF_{1α})放免测定盒(北京北方生物技术有限公司产品,批号:20160703)。一氧化氮(NO)测定试剂盒(南京建成科技有限公司产品,批号:160609)。高分子右旋糖酐(葡聚糖T500,Pharmacia试剂公司产品,批号:16-0320-01),台式液试剂为市售。Power lab 16/30型16道生理记录仪(澳大利亚ADI公司产品),Transonic 420激光多普勒超声血流量计(美国Transonic有限公司产品),South 990 BTI全自动血液黏度动态分析仪(重庆南方数控设备有限公司产品),S22PC可见分光光度计(上海棱光技术有限公司产品),WB多部位微循环分析系统(徐州鑫光光学仪器有限公司产品),Millipore纯水及超纯水系统(美国密理博公司产品),AB204型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司产品),MK3酶标仪(热电(上海)仪器有限公司产品),液体闪烁计数器(西安272厂产品)。

2 实验方法

2.1 实验一 GZ口服液对气虚血瘀证模型大鼠耳郭微循环、血液流变学、血管内皮细胞功能的影响。

2.1.1 动物分组 SD大鼠60只,雄性,适应性喂养3 d后,将其随机分成6组,分别为空白对照组、模型对照组、GZ口服液低剂量组(8.33 ml/kg,按公斤体质量相当于人用剂量的10倍)、GZ口服液中剂量组(16.6 ml/kg,按公斤体质量相当于人用剂量的20倍)、GZ口服液高剂量组(24.9 ml/kg,按公斤体质量相当于人用剂量的30倍)、芪参胶囊阳性药对照组(0.30 g/kg,按公斤体质量相当于人用剂量的20倍),每组各10只。

2.1.2 动物造模 除空白对照组外,其余各组均制备气虚血瘀证模型^[1]。方法:于实验第1周控制食量,每天摄正常食量的1/3,第2周在控制食量的基础上强迫大鼠在凉水(15℃)中游泳,疲劳时捞出水面(疲劳标准以大鼠第一次自然下沉为度),每天1次,连续3周^[1]。

2.1.3 动物给药 造模成功后,各组大鼠分别灌胃给药30 d。各组给药体积均为10 ml/kg,空白对照组及模型对照组灌胃同体积纯净水^[2]。

2.1.4 观察指标 本次灌胃给药1 h后,将大鼠以10%水合氯醛3 ml/kg腹腔注射后固定,用激光多普勒血流仪连接

Powerlab16/30 型 16 道生理记录仪记录大鼠左耳郭微循环血流量,以灌注单位 PU 值表示(PU 值:组织血流量的相对单位,其变化直接反映微循环血流量的改变,1 PU = 10 mV 电压)。眼眶取血 5 ml,肝素抗凝后采用全自动血液黏度动态分析仪测定血液流变学各项指标;采用可见分光光度计测血清一氧化氮(NO)含量;采用液体闪烁计数器测血清内皮素(ET)、6-酮-前列腺素(6-keto-PGF_{1α})含量。

NO 含量测定的具体操作步骤方法如下(按试剂盒步骤进行含量测定)。1)显色剂的配置。试剂盒中的试剂 3:试剂 4:试剂 5=2.5:1:1,现用现配,于冰箱中保存。2)在测定管加 200 μl 待测定的血清,空白管加 200 μl 纯净水,标准管加 200 μl 的 20 μmol/L 的亚硝酸钠。3)在三管中分别加入试剂盒中 1 号试剂 800 μl,2 号试剂 400 μl,在室温下混匀静置 10 min。4)离心 10 min,转速 3000 r/min。5)吸取上清液 800 μl,滴加显色剂并混匀,10 min 后,采用 721 分光光度计,测定各管的吸光度 OD 值,波长 550 nm,光径 0.5 cm。采以下列公式计算 NO 浓度: NO 浓度 (μmol/ml) = 测定管的吸光度-空白管的吸光度 / 标准管的吸光度-空白管的吸光度 × 标准品浓度 × 稀释倍数。

血 ET 及 6-keto-PGF_{1α} 含量严格按照试剂盒说明测定。

2.1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学分析软件进行统计分析。计量资料进行单因素方差分析,两两比较,方差齐,采用 LSD(L)法进行分析,方差不齐则采用 Dunnett's 法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2 实验二 GZ 口服液对大鼠微循环障碍模型肠系膜微动脉口径、微静脉口径、红细胞流速,血小板聚集功能、红细胞变形指数,胃、小肠、肝微循环血流量影响的实验研究。

2.2.1 动物分组及给药 动物分组方式及给药方案同实验一。

2.2.2 动物造模 末次灌胃给药 1 h 后,给予 10% 水合氯醛 3 ml/kg 腹腔注射麻醉,背位固定,行腹正中线切口 2~3cm,轻拉回盲部一段小肠系膜,置于充满 37℃ 台式液的有机玻璃恒温水浴槽中,并平铺在浴槽中央的有机凸型观察台上,压上固定板,利用循环分析系统,通过视频采集卡输入微机,以微循环观测系统对所采集的镜下图像进行分析。空白对照组用等容量 0.9% 氯化钠注射液代替,其余各组均舌下静脉注射 10% 高分子右旋糖酐(葡聚糖 T500, 3 ml/kg),造成大鼠微循环障碍^[2]。

2.2.3 观察指标 固定一个视野,给高分子右旋糖酐 40 min 后,观察选定区域的肠系膜微动脉、微静脉口径,红细胞流速等指标。打开腹腔,暴露胃、小肠、肝等器官,分别用激光多普勒血流仪连接 Powerlab16/30 型 16 道生理记录仪记录大鼠胃、小肠、肝微循环血流量,以灌注单位 PU 值表示(PU 值:组织血流量的相对单位,其变化直接反映微循环血流量的改变,1 PU = 10 mV 电压)。眼眶取血 5 ml,肝素抗凝后 MK3 酶标仪检测微量反应板中血小板悬液浊度的改变,620 nm 读取 OD 值,测定血小板聚集功能;全自动血液黏

度动态分析仪测红细胞变形指数^[4-5]。

3 实验结果

3.1 实验一

3.1.1 大鼠一般状态及血液流变学指标变化 与空白对照组大鼠比较,造模各组大鼠出现精神萎靡、毛发枯黄无光泽、轻度稀便、舌质绛紫、尾尖至根部出现轻度瘀血点等气虚血瘀症状,且造模各组大鼠全血黏度及血浆黏度均较空白对照组大鼠显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表 1)

表 1 大鼠气虚血瘀证模型造模后血液流变学指标变化($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (只)	剂量 (ml/kg)	全血高切 (200/s)	全血中切 (60/s)	全血低切 (1/s)	血浆黏度 (mPa·s)
空白对照组	10	10	8.04±1.46	10.59±1.67	13.93±2.16	1.49±0.12
模型对照组	10	10	9.28±1.87 ^a	13.89±1.54 ^a	17.03±1.39 ^a	2.19±0.30 ^a
GZ 口服液低剂量组	10	8.33	9.65±1.63 ^a	13.82±1.67 ^a	17.30±1.30 ^a	2.20±0.20 ^a
GZ 口服液中剂量组	10	16.6	9.58±1.69 ^a	13.32±1.05 ^a	17.39±1.84 ^a	2.19±0.17 ^a
GZ 口服液高剂量组	10	24.9	9.20±1.48 ^a	13.36±1.93 ^a	17.06±1.91 ^a	2.12±0.24 ^a
芪参胶囊组	10	0.3 g/kg	9.54±1.76 ^a	13.25±1.46 ^a	17.27±2.03 ^a	2.16±0.22 ^a

注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$ 。

3.1.2 GZ 口服液对气虚血瘀证模型大鼠血液流变学指标的影响 模型对照组大鼠全血黏度及血浆黏度均高于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型对照组比较,GZ 口服液中、高剂量组能降低大鼠全血黏度,且高剂量组能显著降低大鼠血浆黏度,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型对照组比较,阳性对照药芪参胶囊亦可降低大鼠全血黏度及血浆黏度,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表 2)

表 2 GZ 口服液对气虚血瘀证模型大鼠血液流变学指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (只)	剂量 (ml/kg)	全血高切 (200/s)	全血中切 (60/s)	全血低切 (1/s)	血浆黏度 (mPa·s)
空白对照组	10	10	9.23±1.69	10.02±1.53	13.75±2.61	1.43±0.11
模型对照组	10	10	12.40±1.53 ^a	14.03±1.69 ^a	17.70±1.81 ^a	2.36±0.28 ^a
GZ 口服液低剂量组	10	8.33	11.22±1.18	12.59±1.81	15.97±1.79	2.20±0.22
GZ 口服液中剂量组	10	16.6	10.50±1.33 ^b	11.78±1.76 ^b	15.30±2.06 ^c	2.17±0.22
GZ 口服液高剂量组	10	24.9	10.38±1.53 ^b	11.62±1.69 ^b	14.85±1.97 ^b	8.33±0.23 ^b
芪参胶囊组	10	0.3 g/kg	10.30±1.31 ^b	11.89±1.72 ^b	14.31±1.97 ^b	2.16±0.22 ^c

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型对照组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

3.1.3 GZ 口服液对气虚血瘀证模型大鼠血清 NO、ET、6-keto-PGF_{1α} 含量及耳郭微循环血流量的影响 模型对照组大鼠血清 NO、6-keto-PGF_{1α} 含量及耳郭微循环血流量含量低于空白对照组,ET 含量高于空白对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与模型对照组比较,GZ 口服液高剂量组能显著升高大鼠血 NO 含量,中、高剂量组能降低大鼠 ET 含量,而高、中、低剂量组均能升高大鼠血 6-keto-PGF_{1α} 及增加大鼠耳郭微循环血流量,差异有统计学意义($P<0.05$);与

模型对照组比较,阳性对照药芪参胶囊亦能升高大鼠血 NO、6-keto-PGF_{1a} 含量及耳郭微循环血流量,并降低血 ET 含量,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 3)

表 3 GZ 口服液对气虚血瘀证模型大鼠血清 NO、ET、6-keto-PGF_{1a} 含量及耳郭微循环血流量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (只)	剂量 (ml/kg)	NO ($\mu\text{mol/ml}$)	ET (pg/ml)	6-keto-PGF _{1a} (pg/ml)	耳郭微循环 流量(PU)
空白对照组	10	10	19.91 $\pm$ 5.10	188.0 $\pm$ 50.1	831.2 $\pm$ 137.4	3.12 $\pm$ 0.62
模型对照组	10	10	12.93 $\pm$ 4.03 ^a	265.6 $\pm$ 56.9 ^a	547.2 $\pm$ 123.1 ^a	1.75 $\pm$ 0.84 ^a
GZ 口服液低剂量组	10	8.33	16.27 $\pm$ 4.82	240.3 $\pm$ 57.5	661.6 $\pm$ 113.8 ^b	2.51 $\pm$ 0.76 ^b
GZ 口服液中剂量组	10	16.6	16.66 $\pm$ 4.05	213.2 $\pm$ 55.5 ^b	678.5 $\pm$ 144.4 ^b	2.57 $\pm$ 0.92 ^b
GZ 口服液高剂量组	10	24.9	17.26 $\pm$ 5.16 ^b	203.6 $\pm$ 57.2 ^b	686.9 $\pm$ 136.3 ^b	2.59 $\pm$ 0.93 ^b
芪参胶囊组	10	0.3 g/kg	17.38 $\pm$ 3.55 ^b	214.4 $\pm$ 61.0 ^b	688.1 $\pm$ 126.8 ^b	2.66 $\pm$ 0.72 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型对照组比较,^b $P<0.05$ 。

3.2 实验二

3.2.1 GZ 口服液对微循环障碍模型大鼠肠系膜微动脉口径、微静脉口径、红细胞流速的影响 模型对照组大鼠肠系膜微动脉口径、微静脉口径、红细胞流速较空白对照组显著减小,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型对照组比较,GZ 口服液中、高剂量能显著提升大鼠微动脉口径及红细胞流速,低、中、高剂量组均能显著增加其微静脉口径($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型对照组比较,阳性对照药芪参胶囊亦能显著增加大鼠肠系膜微动脉口径、微静脉口径、红细胞流速,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表 4)

表 4 GZ 口服液对微循环障碍模型大鼠肠系膜微动脉口径、微静脉口径、红细胞流速的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (只)	剂量 (ml/kg)	微动脉口径 (μm)	微静脉口径 (μm)	红细胞流速 ($\mu\text{m/s}$)
空白对照组	10	10	42.52 $\pm$ 2.93	62.63 $\pm$ 3.01	511.4 $\pm$ 70.6
模型对照组	10	10	35.59 $\pm$ 3.60 ^a	54.51 $\pm$ 4.24 ^a	401.2 $\pm$ 49.5 ^a
GZ 口服液剂量低组	10	8.33	38.31 $\pm$ 2.52	58.46 $\pm$ 2.76 ^b	444.4 $\pm$ 42.7
GZ 口服液中剂量组	10	16.6	38.95 $\pm$ 4.22 ^b	58.71 $\pm$ 4.34 ^b	458.5 $\pm$ 60.3 ^b
GZ 口服液高剂量组	10	24.9	39.12 $\pm$ 3.31 ^b	59.02 $\pm$ 3.83 ^c	473.6 $\pm$ 59.4 ^c
芪参胶囊组	10	0.3 g/kg	39.16 $\pm$ 3.61 ^b	59.44 $\pm$ 3.51 ^c	484.5 $\pm$ 74.4 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型对照组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

3.2.2 GZ 口服液对微循环障碍模型大鼠血小板聚集功能、红细胞变形指数的影响 与空白组比较,模型对照组大鼠血小板聚集能力显著增强、红细胞变形指数(红细胞变形能力)明显降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型对照组比较,GZ 口服液低、中、高剂量组有降低血小板聚集能力和增加红细胞变形指数的趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。与模型对照组比较,芪参胶囊组能显著降低血小板聚集能力、增加红细胞变形指数,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 5)

表 5 GZ 口服液对气虚血瘀证模型大鼠血小板聚集功能、红细胞变形指数的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (只)	剂量 (ml/kg)	血小板聚集功能 (OD 值)	红细胞变形指数 (TK 值)
空白对照组	10	10	0.122 $\pm$ 0.030	1.23 $\pm$ 0.20
模型对照组	10	10	0.158 $\pm$ 0.030 ^a	0.85 $\pm$ 0.15 ^a
GZ 口服液低剂量组	10	8.33	0.144 $\pm$ 0.035 ^b	0.96 $\pm$ 0.21 ^b
GZ 口服液中剂量组	10	16.6	0.143 $\pm$ 0.023 ^b	0.98 $\pm$ 0.16 ^b
GZ 口服液高剂量组	10	24.9	0.134 $\pm$ 0.032 ^b	0.99 $\pm$ 0.14 ^b
芪参胶囊组	10	0.3 g/kg	0.130 $\pm$ 0.031 ^c	1.06 $\pm$ 0.18 ^c

注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;与模型对照组比较,^b $P>0.05$,^c $P<0.05$ 。

3.2.3 GZ 口服液对微循环障碍模型大鼠胃、小肠、肝微循环血流量的影响 模型对照组大鼠胃、小肠、肝微循环血流量较空白对照组显著减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型对照组比较,GZ 口服液中、高剂量组能显著增加大鼠胃微循环血流量,GZ 口服液低、中、高剂量组能显著增加大鼠小肠、肝微循环血流量,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型对照组比较,阳性对照药芪参胶囊亦能显著增加大鼠胃、小肠、肝微循环血流量,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表 6)

表 6 GZ 口服液对气虚血瘀证模型大鼠胃、肠、肝血流量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (只)	剂量 (ml/kg)	胃血流量 (PU)	肠血流量 (PU)	肝血流量 (PU)
空白对照组	10	10	9.08 $\pm$ 2.40	10.46 $\pm$ 1.16	14.20 $\pm$ 1.97
模型对照组	10	10	5.87 $\pm$ 2.48 ^a	7.55 $\pm$ 1.44 ^a	10.33 $\pm$ 1.17 ^a
GZ 口服液低剂量组	10	8.33	7.52 $\pm$ 2.18	9.04 $\pm$ 1.9 ^b	12.04 $\pm$ 2.01 ^b
GZ 口服液中剂量组	10	16.6	7.72 $\pm$ 1.63 ^b	9.32 $\pm$ 1.3 ^b	12.39 $\pm$ 1.85 ^b
GZ 口服液高剂量组	10	24.9	7.73 $\pm$ 1.75 ^b	9.57 $\pm$ 1.75 ^c	12.68 $\pm$ 1.29 ^c
芪参胶囊组	10	0.3 g/kg	7.83 $\pm$ 1.62 ^b	9.66 $\pm$ 2.05 ^c	13.33 $\pm$ 2.18 ^c

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型对照组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

4 讨 论

气为血帅,气能推动血液运行,气虚日久,则气不行血,导致血瘀。本实验根据中医学气血关系理论将造模重点放在血瘀之根本原因气虚的致病因素上,采用饥饿(即每天给予大鼠 1/3 正常饮食量)、劳累(同时游泳加重气虚血瘀的形成)等多因素复合法建立气虚血瘀证大鼠模型。实验结果显示模型组大鼠出现气虚、血瘀相关症状,血液黏度显著升高,符合气虚血瘀证模型大鼠标准。

血液作为一种含有血细胞的悬浮液体系统,其流变性特性首先表现为具有一定的流动性和变形性。血液黏度是表征血液流动阻力的主要参数,血液黏度高表示流动时阻力大,即流动性差;黏度低表示流动性好,血液黏度改变是气虚血瘀证的重要指标^[4-5]。有研究显示,气虚血瘀证大鼠的全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原指标

显著增高^[4-5]。本实验结果显示大鼠的全血黏度、血浆黏度与空白组比较均升高,而 GZ 口服液能显著降低气虚血瘀证模型大鼠血液黏度,说明其对气虚血瘀证大鼠具有较好的改善作用。

血液高黏、浓、聚状态与血管内皮细胞因子关系密切^[6]。ET、NO、PGI₂ 是最常见的调控血管平滑肌收缩与舒张的因子。ET 是从内皮细胞分离并纯化的一种迄今所知最强的缩血管物质^[7]。NO 是一种内皮依赖性松弛因子,具有极强的舒张血管的作用,对血小板聚集和血栓形成有强烈的抑制作用,还可以稳定溶酶体膜,对抗氧自由基对血管内皮的损伤,NO 减少是血管痉挛及血栓形成的重要原因^[8]。PGI₂ 是由血管壁内皮细胞合成和释放的一种抗血小板聚集和舒张血管的生物活性物质,能迅速代谢生成 6-keto-PGF_{1α},测定 6-keto-PGF_{1α} 可反映血 PGI₂ 水平。本研究显示,气虚血瘀证大鼠模型组舒张血管物质 NO、6-keto-PGF_{1α} 明显低于空白对照组,缩血管物质 ET 含量明显高于空白对照组,说明气虚血瘀证大鼠存在血管内皮结构或功能异常,从而导致血管内皮细胞合成或分泌血管活性因子失衡,为气虚血瘀证形成的病理基础。GZ 口服液能显著升高气虚血瘀证模型大鼠舒张血管物质 NO、6-keto-PGF_{1α} 含量,降低缩血管物质 ET 含量,说明其对气虚血瘀证大鼠的血管内皮功能具有改善作用。其通过降低血液黏度及改善血管内皮细胞功能,使气虚血瘀证模型大鼠耳郭微循环血流量增加。

研究表明,高分子右旋糖苷(Dextran 500)可导致大鼠微循环障碍^[9]。本实验成功复制了急性微循环障碍模型,使大鼠肠系膜微动脉、微静脉口径变小,红细胞流速减慢;血小板聚集功能增强;红细胞变形指数降低;胃、肠、肝微循环

血流量减少。GZ 口服液能使模型大鼠肠系膜微动脉、微静脉口径增大,红细胞流速加快;胃、肠、肝微循环血流量增加。说明 GZ 口服液具有改善微循环障碍模型大鼠微循环的作用。

综上所述,GZ 口服液具有改善气虚血瘀模型大鼠的气虚血瘀症状及微循环障碍模型大鼠的微循环,表明其具有行气活血功效。

参考文献

- [1] 郭翔,欧明. 复元胶囊对气虚血瘀证大鼠血管内皮细胞功能的影响[J]. 中药新药与临床药理,2008,5(19):369-371.
 - [2] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科技出版社,1991:272-275.
 - [3] 安东,李新胜,马超,等. 黑蒜成分及功能的研究进展[J]. 中国果菜,2014,34(10):51-54.
 - [4] 严继贵,凤良元,鄢顺琴. 胃得健优化方对气虚血瘀证大鼠血液流变学的影响[J]. 福建中医药,2004,25(1):45-46.
 - [5] 李勇,夏翠英,吕明安. 胃萎汤对气虚血瘀证大鼠血液流变学指标的影响[J]. 安徽中医学院学报,2005,24(1):22-24.
 - [6] 田维君,周洁,张淑玉. 气虚血瘀证的血液流变学研究[J]. 微循环技术杂志,1996,4(1):48-50.
 - [7] 谢向东,胡爱平,姬松波,等. 脑梗死患者血浆 TXA₂、PGI₂ 和 ANP 含量的测定[J]. 中国实用神经病杂志,2006,9(5):88-89.
 - [8] YANAGISAWA M, KURIHARA H, KJMURA S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. Nature,1988,332(6163):411-415.
 - [9] 张国平,金惠铭,森昌夫,等. 辅酶 Q10 改善大鼠微循环障碍的实验研究[J]. 中国微循环,2005,9(1):34-36.
- (收稿日期:2021-01-12)
-
- (上接第 135 页)
- [15] 张璐,张义,陈亚楠,等. 益气通络解毒方联合 TP 方案化疗治疗痰气交阻型中晚期食管癌[J]. 河南中医,2018,38(12):1859-1862.
 - [16] 张辉,付吕平. 参芪通幽汤合 PPF 化疗方案治疗中晚期食管癌近远期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(21):2369-2372.
 - [17] 徐海帆,谭风波,陈华兵. 自拟方剂配合放疗治疗中晚期食管癌的疗效观察[J]. 中国药房,2012,23(23):2185-2187.
 - [18] 李志刚,谷宁,王凤丽. 培正散结通膈汤联合 TP 方案治疗中晚期食管癌的临床研究[J]. 中国肿瘤,2013,22(2):138-142.
 - [19] 李志刚,田力,王祥麒,等. 化疗联合培正散结通膈汤治疗中晚期食管癌临床研究[J]. 中医学报,2017,32(5):708-710.
 - [20] 王文钰,王大令. 化噎汤联合西药治疗中晚期食管癌的临床分析[J]. 现代消化及介入诊疗,2016,21(3):419-421.
 - [21] 王颖. 扶正抗癌方联合化疗治疗中晚期食道癌效果探讨[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(18):4120-4121.
 - [22] 王颖. 扶正抗癌方联合化疗在中晚期食道癌患者中的应用[J]. 医疗装备,2017,30(9):131-132.
 - [23] 白龙. 化浊和胃散结汤对中晚期食管癌术后化疗的疗效及生活质量的影响观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(22):100-102.
 - [24] 耿春霞. 扶正抗癌方减轻中晚期食管癌化疗胃肠道反应的临床研究[J]. 中医临床研究,2015,7(32):9-11.
 - [25] 董鹏飞,邓晓明. 扶正通膈汤联合化疗治疗中晚期食管癌的临床效果观察[J]. 河南医学研究,2015,24(2):46-47.
 - [26] 蔡霄月,杨茜文,卢文峰,等. 食道通结颗粒联合化疗治疗中晚期食管癌的近期疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2017,51(7):44-47.
 - [27] 谷宁,李志刚. 中晚期食管癌采用培正散结通膈汤联合 TP 方案治疗的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2016,10(8):156-157.
 - [28] 赵延军,魏刚,杨敏生,等. 健脾消积方同步放化疗治疗中晚期脾虚气滞型食管癌的临床疗效及对外周血 Th1/Th2 的影响[J]. 四川中医,2017,35(12):114-117.
 - [29] 顾正位,王晓燕. 扶正补虚方联合同步放化疗治疗中晚期食管癌疗效分析[J]. 山东中医杂志,2013,32(7):481-482.
 - [30] 马纯政,王蓉,张明智,等. 化痰散瘀法对中晚期食管癌放疗增效的研究[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(12):830-833.
 - [31] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志:电子版,2019,9(4):158-192.
- (收稿日期:2020-11-03)