

生脉液与脉络宁合用对抗凝及纤溶作用的影响

朱 燕 陈宁红¹ 刘国卿

(中国药科大学药理学教研室, 南京 210009; 南京市第三人民医院老年病科, 南京 210008)

摘要 生脉液与脉络宁合用在体外、体内均可延长血浆复钙时间和凝血酶原时间, 效果优于各自单用, 提示两药合用有明显的协同抗凝作用。两药各自单用与合用在体外均不能使血浆凝块溶解。

关键词 生脉液; 脉络宁; 抗凝; 协同作用; 纤溶

生脉液由古方生脉饮研制而成, 主要配方为人参、麦冬、五味子; 功能为益气复脉, 养阴生津, 主治气阴两虚所致的心悸、气短、自汗等症, 具有加强心肌收缩力、改善心肌供血、调节血压、改善微循环等作用。近来生脉液也用以防治血栓形成等疾病。脉络宁主要配方为牛膝、玄参等, 功能为养阴活血化瘀通脉, 具有扩张血管、促进血液循环、提高纤溶活性、改善血液凝滞性和高凝状态、防止血栓形成等作用。临床用于治疗血栓闭塞性脉管炎、脑血栓形成后遗症、静脉血栓形成等。研究发现, 生脉液与脉络宁合用, 可增加麻醉犬脑血流量, 降低脑血管阻力, 有较好的改善脑循环的作用, 效果优于各自单用^[1]。临床观察两药合用治疗早期中风——腔隙性脑梗塞, 可明显改善脑循环功能, 疗效优于各自单用^[2]。为了进一步探讨两药的协同作用, 我们从抗凝及纤溶活性方面进行了初步药理学研究。

1 材 料

1.1 药品与试剂

生脉注射液, 药材含量 0.566 g/ml, 苏中制药厂, 批号 970521。脉络宁注射液, 药材含量 10 g/ml, 南京金陵制药(集团)有限公司, 批号 970622。冻干含钙凝血活酶试剂, 上海荣盛生物技术有限公司, 批号 971101。

1.2 动物

青紫蓝家兔, 雄性, 体重 2~2.5 kg; 昆明种小鼠, 雄性, 体重 18~24 g, 由中国药科大学动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 体外给药对血浆复钙时间的影响^[3]

从家兔耳中央动脉取血(血液与 0.1 mol/L 草酸钠之比为 9:1), 经 1500 r/min 离心 10 min, 上清液即为家兔草酸钠血浆。取血浆与稀释后的药液各 0.1 ml, 37°C 水浴中培养 3 min, 加入 0.025 mol/L CaCl₂ 溶液 0.2 ml, 记录凝固时间。对照用生理盐水, 结果见表 1。

Tab 1. *In vitro* effects of Shengmai injection and Mailuoning injection on recalcification time and PT ($\bar{x} \pm s$, n=8)

Group	Dose (mg/ml)	Recalcification time (s)	PT (s)
Control		81.5±6.0	13.5±1.0
Shengmai	70.9	106.2±6.2**	20.7±1.5**
	35.5	81.0±10.6	17.8±3.1*
	17.7		14.4±1.3
Mailuoning	2500	107.0±7.0**	17.0±2.2*
	1250	95.8±2.6*	14.0±2.6
	625	81.6±5.5	14.6±1.1
Shengmai+ Mailuoning	70.9+1250	128.4±4.8△△△	29.3±4.9△△
Mailuoning	35.5+625	112.3±13.2***	28.5±4.2***

* * P < 0.05, ** P < 0.01 compared with control; △△△ P < 0.01 compared with Shengmai injection (70.9 mg/ml) and Mailuoning injection (1250 mg/ml); *** P < 0.01 compared with Shengmai injection (35.5 mg/ml) and Mailuoning injection (625 mg/ml)

结果显示, 单用生脉液可延长复钙时间, 最低有效浓度(生药含量, 下同)为 70.9 mg/ml; 单用脉络宁也可延长复钙时间, 最低有效浓度为 1250 mg/ml; 将此两药浓度均减半, 即生脉液为 35.5 mg/ml, 脉络宁为 625 mg/ml, 均未见复钙时间延

长,但如将两药合用,在最低有效浓度以下时,其复钙时间亦见延长,而在最低有效浓度时,其复钙时间进一步延长。

2.2 体外给药对血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 的影响^[3,4]

血浆制备与复钙时间测定相同 取血浆与稀释后的药液各 0.1 ml, 37°C 水浴培养 3 min, 加入含钙凝血活酶液(每支含钙凝血活酶冻干粉加入蒸馏水 2.2 ml) 0.2 ml, 记录凝固时间。对照用生理盐水, 结果见表 1

结果显示,单用生脉液可延长 PT, 最低有效浓度为 35.5 mg/ml; 将此浓度减半为 17.7 mg/ml 时, 未见 PT 延长。单用脉络宁也可延长 PT, 最低有效浓度为 2500 mg/ml, 将此浓度减半量即 1250 mg/ml, 再减半量即 625 mg/ml 时, 均未见 PT 延长。如将生脉液 70.9 mg/ml 与脉络宁 1250 mg/ml 合用, 或将生脉液 35.5 mg/ml 与脉络宁 625 mg/ml 合用, 均可进一步延长 PT

2.3 体外给药对纤溶活性的影响^[3]

血浆制备与复钙时间测定相同 取血浆 0.1 ml, 加入含钙凝血活酶液(配制方法同上) 0.1 ml, 待血浆凝块形成后, 加入稀释后的药液 0.2 ml 于血浆凝块之上, 37°C 水浴保温 24 h, 检查凝块溶解变化情况。对照用生理盐水。

结果显示,单用生脉液 141.6 mg/ml 和单用脉络宁 2500 mg/ml, 与对照相比, 未见血浆凝块溶解, 将两药合用, 亦未见血浆凝块溶解。

2.4 体内给药对血浆复钙时间和血浆凝血酶原时间 (PT) 的影响

小鼠 70 只, 随机分成 7 组, 依次为生理盐水对照组, 生脉液低、高剂量组即 4.245 g/kg 和 8.49 g/kg, 脉络宁低、高剂量组即 75 g/kg 和 150 g/kg, 生脉液加脉络宁低、高剂量组, 即 4.245 g/kg 加 75 g/kg 和 8.49 g/kg 加 150 g/kg。经尾静脉缓慢注射各药液, 2 min 后摘眼球准确取血 0.5 ml(血液与 0.1 mol/L 草酸钠之比为 9:1), 经 1500 r/min 离心 10 min 取血浆 0.1 ml 加生理盐水 0.1 ml, 37°C 水浴培养 3 min, 加入 0.025 mol/L CaCl₂ 溶液 0.1 ml, 记录凝固时间。另取小鼠 70 只, 分组及实验方法同上, 血浆经水浴培养后加入含钙凝血活酶液(每支含钙凝血活酶冻干粉加入蒸馏水 9 ml) 0.1 ml, 记录凝固时间。结果见表 2

Tab 2. In vivo effects of Shengmai injection and Mailuoning injection on recalcification time and PT ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Group	Dose(g/kg)	Recalcification time		PT (s)
		(s)	(s)	
Control		43. ± 2.7		17.6 ± 1.4
Shengmai	8.49	50.4 ± 5.5 ^{***}	22.7 ± 2.6 ^{**}	
	4.25	44.8 ± 4.4	19.0 ± 2.2	
Mailuoning	150	47.8 ± 4.9 [*]	18.6 ± 2.6	
	75	41.5 ± 3.0	18.6 ± 1.8	
Shengmai	8.49+ 150	60.3 ± 6.▲▲	25.5 ± 3.1▲▲	
Mailuoning	4.25+ 75	52.0 ± 4.7#*#	22.2 ± 2.9#*	

* * P < 0.05, ** * P < 0.01 compared with control ▲ P < 0.05,

△▲△ P < 0.01 compared with Shengmai injection (8.49 g/kg);

▲▲▲ P < 0.01 compared with Mailuoning injection (150 g/kg); # #

P < 0.05, # # P < 0.01 compared with Shengmai injection (4.25 g/kg); *** P < 0.01 compared with Mailuoning injection (75 g/kg)

结果显示,单用生脉液 8.49 g/kg 和单用脉络宁 150 g/kg 均能延长复钙时间; 将两药剂量减半, 均未见复钙时间延长, 但将两药的半量合用, 即可延长复钙时间; 将两药的全量合用, 可进一步延长复钙时间。单用生脉液 8.49 g/kg 可延长 PT, 而单用脉络宁 150 g/kg 未见 PT 延长; 将两药剂量减半, 均未见 PT 延长; 将两药的半量合用, 即可延长 PT; 将两药的全量合用, 可进一步延长 PT

3 讨 论

“血浆复钙时间”反映内源性凝血系统的功能状态, “血浆凝血酶原时间”反映外源性凝血系统的功能状态。体外体内实验结果表明, 生脉液和脉络宁对内、外源性凝血系统均有抑制作用。相比而言, 生脉液的作用更强, 而脉络宁在较大剂量时才显现抗凝作用。值得注意的是, 将两药联合使用, 即表现出较明显的协同作用, 无论是对内源性还是外源性凝血系统, 也不论是有效量还是半有效量, 其单用有效还是无效, 一经联合使用, 即表现出二者之间的显著协同作用。

中药的作用机理是极其复杂的。实验结果显示生脉液的抗凝功效超过脉络宁, 而且两药有明显的协同作用。根据中医学“气行则血行, 气虚则血瘀”的理论, 我们认为生脉液之所以具有更好的抗凝作用, 可能与人参等药物补益元气的作用有关, 同时也提示机体的凝血状态可能与“正气”的强弱有某种相关性。

此实验证实了两药有明显的协同抗凝作用, 进

一步证实了临幊上将两药合用防治血栓形成等疾病的合理性

参考文献

- 1 陈宁红,季慧芳,张陆勇,等.生脉液、脉络宁及两药合并静脉滴注对麻醉犬脑循环的影响.中国药科大学学报,1997,28(4): 233

- 2 陈宁红,陈月琴,王平.生脉液合并脉络宁治疗对无症状性腔隙性梗塞患者血清 SOD 及脑循环功能的作用.临床神经病学杂志,1998,11(1): 59
- 3 王乃利,任静,曲戈霞等.活血化瘀类中药复方体外抗凝及纤溶活性研究.沈阳药学院学报,1991,8(2): 117
- 4 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1982. 834~839

Effects of the Mixture of Shengmai Injection and Mailuoning Injection on Anticoagulant and Fibrinolytic Function *in vitro* and *in vivo*

Zhu Yan, Chen Ninghong¹, Liu Guoqing

Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009 ; Department of Gerontology, Nanjing No. 3 Hospital, Nanjing 210008

Abstract Shengmai injection, Mailuoning injection and the mixture of Shengmai injection and Mailuoning injection could significantly prolong the prothrombin time and recalcification time *in vitro* and *in vivo*, the effects of the mixture of Shengmai injection and Mailuoning injection were better than those of Shengmai injection or Mailuoning injection. The results showed that there was obvious synergism of anticoagulant between Shengmai injection and Mailuoning injection. None of Shengmai injection, Mailuoning injection and the mixture of Shengmai injection and Mailuoning injection could dissolve plasma clot *in vitro*.

Key words Shengmai injection; Mailuoning injection; Anticoagulant; Synergism; Fibrinolysis

文摘 042 克拉霉素微球的制备及评价 涂家生,王平.中国药师,1998,2(1): 5

以聚丙烯酸树脂Ⅱ号为囊材,采用相分离凝聚法制备了克拉霉素微球,该法微球得率为(90.5±2.0%)(n=3),所得微球粒径为155.1±26.39μm(n=1000),载药量为75%,克拉霉素微球在蒸馏水中几乎不溶出,而在pH 6.8磷酸盐缓冲溶液中30 min溶出80%以上。

文摘 043】比沙可啶合成工艺研究 张奕华,侯秀清,黄赐福.中国药师,1998,2(1): 7

比沙可啶是国外广泛应用的一种理想的缓泻药。参照文献方法并加以改进和创新,合成了新药。以α-皮考啉为起始原料,经氧化、加成、缩合和酰化反应,获得目的物,总收率为14.7% (文献收率8.64%)。