

# 四妙勇安汤对血栓闭塞性脉管炎大鼠的保护作用

李娜, 曲晓波, 蔺爽, 李辉, 林贺, 李晶, 律广富, 吴霄云, 林喆\*  
(长春中医药大学, 长春 130117)

**[摘要]** **目的:**探讨四妙勇安汤(SMYA)对血栓闭塞性脉管炎(TAO)大鼠血脂、血液流变学的影响。**方法:**将实验大鼠随机分成6组:假手术组、模型组、脉络宁阳性对照组( $2.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), SMYA高、中、低剂量组( $24.3, 16.2, 8.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。采用大鼠股动脉注射月桂酸钠法建立TAO大鼠模型,造模后24 h灌胃给予相应药物15 d后,观察SMYA对TAO大鼠血脂、血液流变学指标的影响。**结果:**SMYA可显著降低TAO模型大鼠血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、氧化低密度脂蛋白(OX-LDL),升高高密度脂蛋白(HDL),其中SMYA高剂量组HDL含量为( $0.50 \pm 0.08$ ) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,组间比较差异有显著性( $P < 0.05, P < 0.01$ 和 $P < 0.001$ );SMYA显著降低TAO模型大鼠全血黏度(高、中、低切)及血沉值,组间比较差异有显著性( $P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$ )。**结论:**SMYA可改善TAO大鼠血脂水平和血液流变学,对TAO具有一定的防治作用。

**[关键词]** 四妙勇安汤; 血栓闭塞性脉管炎; 血脂; 血液流变学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0225-03

**[doi]** 10.11653/syjf2013080225

## Protect Effect of Simiao Yong'an Decoction on Thromboangitis Obliterans in Rats

LI Na, QU Xiao-bo, LIN Shuang, LI Hui, LIN He, LI Jing, LV Guang-fu, WU Xiao-yun, LIN Zhe\*  
(Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Simiao Yong'an decoction (SMYA) on blood lipid and hemorheology in thromboangitis obliterans (TAO) rats. **Method:** Rats were randomly divided into 6 groups: control group, model group, mailuoning group ( $2.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), low, medium and high dose groups of SMYA ( $24.3, 16.2, 8.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The drugs were administrated to rats for 15 days. The rat TAO model was made by injecting sodium laurate into the femoral artery of rats, and the level of serum lipid and blood rheology were tested. **Result:** SMYA could obviously lower triglycerides (TG), total cholesterol (TC), oxidized-low density lipoprotein (OX-LDL), blood viscosity and erythrocyte sedimentation rate values, and increase high density lipoprotein (HDL). **Conclusion:** SMYA can adjust fatty substance metabolism and lower blood lipid and improve hemorrheology of TAO rats, and has therapeutical effect on TAO.

**[Key words]** Simiao Yong'an decoction; thromboangitis obliterans; blood lipid; hemorrheology

血栓闭塞性脉管炎(thromboangitis obliterans, TAO)属于一种周围血管性疾病。多发生于男性青

壮年,病因不清,发病机制复杂。临床表现为患肢苍白、发凉、潮红或发绀,严重时患肢发黑、干瘪、溃疡,甚至坏疽<sup>[1-2]</sup>。四妙勇安汤(Simiao Yong'an decoction, SMYA)最早见于华佗《神医秘传》,由清·鲍相璈将其收载于《验方新编·卷二》中,是治疗热毒性脱疽的经验良方,由金银花、玄参等组成,具有清热解毒、活血通络、止痛的作用。长期的临床实践表明SMYA具有治疗TAO的作用,但是其治病机制尚不清楚。本实验选择SMYA为研究对象,从降

**[收稿日期]** 20120924(017)

**[基金项目]** 吉林省教育厅项目(吉教科合字[2013第423号]);吉林省中医药管理局课题(2010-pt021)

**[第一作者]** 李娜,助理研究员, Tel: 0431-86172151, E-mail: lhaln@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \*林喆,教授, Tel: 0431-86172988, E-mail: linzhe333@yahoo.com.cn

脂和血液流变学方面着手,初步探讨其作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性 Wistar 大鼠 70 只,体重 290 ~ 310 g,清洁级,由吉林大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK-(吉)2008-0005。

**1.2 药材** 金银花 *Lonicera japonica* Thunb.、玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl., 当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, 甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 均购自河北康派中药材有限公司,由长春中医药大学中药鉴定学专业姜大成教授鉴定。

**1.3 药品** SMYA 按原方比例 3:3:2:1 称取金银花、玄参、当归和甘草 4 味药材,加水浸泡 2 h,分 3 次煎煮,第 1 次加 12 倍的水,煎煮 1.5 h,第 2 次加 10 倍的水,煎煮 1 h,第 3 次加 8 倍水煎煮 1 h,合并 3 次滤液,浓缩备用。脉络宁颗粒(江西银涛药业有限公司,批号 1002005),月桂酸钠(国药集团化学试剂有限公司,批号 20080528),注射青霉素(华北制药股份有限公司,批号 00904612),肝素钠(中国惠世生化试剂有限公司,批号 091008)。

**1.4 试剂** 高密度脂蛋白(HDL,批号 2011001)试剂盒、甘油三酯(TG,批号 2011005)试剂盒、胆固醇(total cholesterol,TC)试剂盒(长春汇力生物技术有限公司,批号 2011003);氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL) ELISA 试剂盒(美国 R&D,批号 201103)。

**1.5 仪器** BS-400 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),50 探头型紫外分光光度计(美国 Varian 公司),YDA-IV 血液流变仪(北京宏润达科技发展有限公司)。

## 2 方法

**2.1 造模方法** 选取健康雄性大鼠 ip 水合氯醛 0.04 g·kg<sup>-1</sup>,麻醉后将大鼠仰卧位固定。以左下侧腹股沟为手术部位,剪毛,碘伏消毒术区 3 遍。在腹股沟中点处纵行切开,约 1.5 cm 切口,切开皮肤,钝性剥离皮下组织和肌肉组织,暴露股动脉鞘,解剖、游离腹壁浅动脉上断的股动脉,股动脉近心端用动脉夹阻断血流,动脉夹下方 1 cm 处向远心端注入 7 g·L<sup>-1</sup>月桂酸钠溶液 0.1 mL,用医用胶封闭穿刺点,1 min 后股动脉没有出血现象,缝合皮肤。术后采用青霉素消毒,防止感染,按照体征变化和坏疽程度评价模型制备是否成功,假手术组向股动脉中注射 0.1 mL 生理盐水。

**2.2 分组及给药** 按照后肢坏疽程度评价 TAO 模型是否制备成功,将 50 只 TAO 模型制备成功的大鼠随即分为 5 组,每组 10 只,分组情况如下:模型

组;阳性对照药脉络宁组(2.7 g·kg<sup>-1</sup>);SMYA 高、中、低剂量组(24.3,16.2,8.1 g·kg<sup>-1</sup>);选取 10 只大鼠,股动脉给予 0.1 mL 生理盐水,作为假手术组。造模第 2 天开始 ig 给药,模型组和假手术组 ig 给予同等体积的蒸馏水。给药组 ig 15 mL·kg<sup>-1</sup>相应药物,每天 2 次,每次间隔 6 h,连续给药 15 d。

**2.3 测定指标** 腹主动脉取血,放入肝素钠抗凝管中,4 500 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清液,在 -20 ℃ 保存。采用 ELISA 试剂盒测量血浆样品中 OX-LDL 含量;采用全自动生化分析仪测量血浆样品中 HDL, TG, TC 含量;并测在 22 ℃ 高、中、低切变率(120,70,30 s<sup>-1</sup>)下的全血黏度。

**2.4 统计学处理** 实验数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析,组间比较用 *t* 检验, *P* < 0.05 有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 血浆中血脂含量** 与假手术组比较,模型组血浆中 HDL, ox-LDL, TC 和 TG 值有显著性差异(*P* < 0.05, *P* < 0.01);与模型组比较,SMYA 能显著升高大鼠血浆中 HDL 含量,降低 ox-LDL, TC 和 TG 值(*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.001)。说明 SMYA 可以降低大鼠血浆中血脂的含量。见表 1。

**3.2 血液黏度指标测定** 与假手术组比较,模型组全血高、中、低切全血黏度和血沉有显著升高(*P* < 0.05, *P* < 0.001);与模型组比较,阳性对照组和 SMYA 高剂量组能显著性降低全血高、中、低切全血黏度和血沉(*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.001),SMYA 中、低剂量组对血沉也具有显著性的降低作用(*P* < 0.01, *P* < 0.001)。见表 2。

## 4 讨论

目前制备 TAO 大鼠模型一是采用多种致病因素综合处理制备动物模型如应用烟草、免疫提取物等方法<sup>[3]</sup>,但不能完全模拟 TAO 的发病机制,目前尚在探索阶段;另一种应用本实验当中股动脉注射月桂酸钠的方法,该方法操作简单,成模率高,目前多采用此法制备外周动脉的血栓栓塞模型<sup>[4-7]</sup>,来研究抗血小板和抗血栓类药物的疗效及机制。研究表明 TAO 与血流动力学、血液凝固性及血管内皮损伤等因素相关。TAO 模型大鼠全血高、中、低切全血黏度和血沉显著升高(与假手术组比 *P* < 0.05),说明血液中红细胞有大量聚集体,红细胞变形性差,全血黏度增加。全血黏度增加导致血流阻力增加,容易引起炎症、水肿、血栓、坏死等一系列病理变化<sup>[8]</sup>。SMYA 能显著改善血液流变性。

表1 四妙勇安汤对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠血脂的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	HDL/mmol·L <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	ox-LDL/μg·L <sup>-1</sup>
假手术	-	0.51 ± 0.09	1.58 ± 0.24	0.71 ± 0.10	31.28 ± 9.66
模型	-	0.40 ± 0.10 <sup>1)</sup>	1.91 ± 0.16 <sup>2)</sup>	0.98 ± 0.19 <sup>2)</sup>	45.00 ± 10.79 <sup>1)</sup>
脉络宁	2.7	0.52 ± 0.12 <sup>3)</sup>	1.63 ± 0.25 <sup>3)</sup>	0.78 ± 0.13 <sup>3)</sup>	34.79 ± 10.87
四妙勇安汤	24.3	0.50 ± 0.08 <sup>3)</sup>	1.49 ± 0.25 <sup>4)</sup>	0.59 ± 0.09 <sup>4)</sup>	30.28 ± 9.80 <sup>3)</sup>
	16.2	0.35 ± 0.05	1.69 ± 0.23 <sup>3)</sup>	0.57 ± 0.16 <sup>4)</sup>	40.00 ± 11.02
	8.1	0.37 ± 0.06	1.78 ± 0.21	0.92 ± 0.18	43.07 ± 10.68

注:与假手术组比较<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(表2同)。

表2 四妙勇安汤对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠全血黏度及血沉值的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	全血黏度/mPa·s			血沉/cm·h <sup>-1</sup>
		120 s <sup>-1</sup>	70 s <sup>-1</sup>	30 s <sup>-1</sup>	
假手术	-	5.39 ± 0.4	7.31 ± 0.51	10.26 ± 0.42	0.24 ± 0.09
模型	-	6.51 ± 0.49 <sup>2)</sup>	8.07 ± 0.58 <sup>1)</sup>	11.03 ± 0.59 <sup>1)</sup>	0.68 ± 0.12 <sup>2)</sup>
脉络宁	2.7	5.74 ± 0.50 <sup>4)</sup>	7.35 ± 0.49 <sup>3)</sup>	10.33 ± 0.53 <sup>3)</sup>	0.21 ± 0.10 <sup>4)</sup>
四妙勇安汤	24.3	5.60 ± 0.41 <sup>4)</sup>	7.50 ± 0.40 <sup>3)</sup>	10.28 ± 0.42 <sup>3)</sup>	0.29 ± 0.08 <sup>4)</sup>
	16.2	6.05 ± 0.43	7.66 ± 0.56	10.60 ± 0.45	0.29 ± 0.08 <sup>4)</sup>
	8.1	6.26 ± 0.47	7.80 ± 0.52	10.64 ± 0.50	0.51 ± 0.08 <sup>4)</sup>

当机体产生大量自由基,渗透内皮细胞中的LDL容易被氧化生成 ox-LDL,ox-LDL 被巨噬细胞吞噬,使细胞内胆固醇脂聚积,形成泡沫细胞,黏附于血管壁,对动脉内膜产生功能性损伤。ox-LDL 还能够诱导血管内皮细胞表达黏附分子等炎症介质释放,从而促进单核或巨噬细胞的浸润,抑制血管内皮细胞的增殖,诱导血管内皮细胞凋亡<sup>[9]</sup>。SMYA 能明显降低 ox-LDL 含量。

据统计,机体血浆中 HDL 每升高 10 mg·L<sup>-1</sup> 血栓形成发生率减少 2% ~ 3%<sup>[10]</sup>。阳性对照组和 SMYA 能增加血浆中 HDL 含量,降低 TG 和 TC 的含量,说明 SMYA 具有明显的降脂作用,防止血栓的形成<sup>[11-12]</sup>。通过上述各项指标评价,证明 SMYA 可以通过降血脂和调节血液高凝状态,治疗 TAO 模型大鼠。此研究为 SMYA 治疗 TAO 提供科学依据。

[参考文献]

[1] 张华一,徐欣.血栓闭塞性脉管炎的近期治疗进展[J].中华普通外科学文献,2009,3(4):331.  
 [2] 张翠月,高征.脱疽的中医内外辨治体会[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):289.  
 [3] 张大伟,杨咏梅,金星,等.血栓闭塞性脉管炎大鼠模型的建立[J].上海实验动物科学,2003,23(4):203.  
 [4] 梁勇.VEGF 在血栓闭塞性脉管炎大鼠模型中的表达[D].济南:山东大学,2005:1.

[5] Ashida S I, Ishihara M, Ogawa H, et al. Protective effect of ticlopidine on experimentally induced peripheral arterial occlusive disease in rats[J]. Thrombosis Res, 1980,18:55.  
 [6] Shirakura S, Higo K, Takeda M, et al. Antithrombotic effects of KW23635, a thromboxane A2-receptor antagonist, in guinea pigs[J]. Jpn J Pharmacol, 1994, 65(2):93.  
 [7] 胡小勤.血瘀证模型研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(11):287.  
 [8] 苏文,赵益,朱卫丰,等.中药及复方对心血管病血液流变学的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(15):225.  
 [9] 张高明,张国明,胡礼仪,等.糖尿病动脉硬化患者血清 SSA 和 ox-LDL 检测的临床意义[J].中国医学创新,2009,25(6):142.  
 [10] 张霞,杨扬,齐宝庆.血脂水平与下肢深静脉血栓形成的相关性分析[J].山东医药,2010,50(11):95.  
 [11] 郑楚,杨冬业,徐勤,等.三七花总皂苷对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(12):162.  
 [12] 杨华,张知贵,李小慧,等.山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血脂和血液流变性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):257.

[责任编辑 聂淑琴]