

血塞通软胶囊与三七粉活血化癥作用比较研究

杨旭娟^{1,2}, 闫东明^{1,2}, 黄 茜^{1,2}, 栾 凯^{1,2}, 潘海丽^{1,2},
刘一丹^{1,2}, 刘国光^{1,2}, 龚云麒^{1,2}, 刘军锋^{1,2*}

(1. 云南省三七研究院有限公司, 云南 昆明 650100; 2. 云南省三七产业技术创新中心, 云南 昆明 650100)

摘要: **目的** 比较两种血塞通软胶囊(络泰®和理洩王®)与三七粉的活血化癥作用,为临床合理用药提供实验依据。**方法** 采用正常动物出/凝血时间及血液黏度测定,以及高分子右旋糖苷致血瘀模型、角叉菜胶诱导慢性血栓模型,考察两种血塞通软胶囊与三七粉对正常及血瘀状态的改善作用。**结果** 与模型组相比,所有给药组均能不同程度降低右旋糖苷致血瘀小鼠的全血黏度($P<0.05/0.01$),以络泰 100 mg/kg 作用最佳,但对正常小鼠全血黏度及模型小鼠的血浆黏度无明显影响($P>0.05$);除三七粉外,两种软胶囊均能不同程度降低角叉菜胶诱导慢性血栓模型小鼠的全血黏度($P<0.05/0.01$),同时所有给药组能不同程度抑制模型小鼠的血栓形成,以两种软胶囊作用较为显著($P<0.01$);两种软胶囊均可明显延长正常小鼠的出/凝血时间($P<0.05/0.01$),而三七粉则明显缩短小鼠的出/凝血时间($P<0.05/0.01$)。**结论** 血塞通软胶囊可通过降低血瘀状态的全血黏度、抑制体内血栓形成、延长出/凝血时间而具有活血化癥作用,且作用优于三七粉;三七粉除有一定的活血化癥作用外,还具有明显止血作用。

关键词: 血塞通软胶囊;三七粉;血液流变;活血化癥

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)06-0064-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.06.014

三七总皂苷是从五加科人参属植物三七中提取的有效活性成分群,具有延长凝血时间、抑制血小板凝集、降血脂血压、抗炎、抗氧化等多重药理作用,被广泛应用于心脑血管和中枢神经系统疾病的治疗^[1]。三七性温,味甘、微苦,具有散瘀止血、消肿定痛等功效^[2],三七粉中除主要含有三七总皂苷外,还存在其他活性成分,如氨基酸、多糖等。络泰及理洩王两种血塞通软胶囊,是昆药集团以三七总皂苷为药用物质基础研制而成的现代药物制剂。尽管三七粉及血塞通软胶囊均被广泛用于缺血性心脑血管疾病的防治,但其药用物质基础的差异对功能主治的影响却鲜有报道,在一定程度上造成患者正确使用选择性困难。本实验以正常小鼠出/凝血时间及全血黏度为测定指标、以高分子右旋糖苷致血瘀模型及角叉菜胶诱导慢性血栓模型为病理模型,在三七总皂苷含量大致相当的前提下,比较三七粉

与两种软胶囊对正常及血瘀状态下血液流变学的改善,评价其活血化癥作用,为临床合理用药提供实验依据。

1 材料

1.1 实验药物 三七粉,100 g/瓶,云南三七科技药业有限公司,批号 210201。血塞通软胶囊:络泰®,30 粒/瓶,0.55 g/粒(含三七总皂苷 100 mg),昆药集团股份有限公司,批号 23KA-05;理洩王®,60 粒/瓶,0.33 g/粒(含三七总皂苷 60 mg),华润圣火药业有限公司,批号 YF20230802。阿司匹林肠溶片(ASP),100 mg/片,拜耳医药保健有限公司,批号 BJ76155。

以上受试物据检测各自所含三七总皂苷的量,同时按说明书临床使用剂量折算成小鼠的等效剂量(其中 0.5 g 和 1.0 g 三七粉所含三七总皂苷的量分别与络泰 50 mg 和 100 mg、理洩王 40 mg 和 80 mg 相当),分别用 0.5% 的 CMC-Na 配制成相应浓度混悬液。

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202303AC100023)

作者简介: 杨旭娟(1985-),女,工程师,E-mail: xujuan_0226@126.com

* **通信作者:** 刘军锋(1976-),男,正高级工程师,研究方向:中药新药研发,E-mail: ytljf@hotmail.com

1.2 实验动物 SPF 级 ICR 小鼠,5~6 周龄, 体质量 19~26 g,昆药集团提供,SCXK(滇)K2024-0001; SYXK(滇)K2024-0001。本研究通过昆药集团 IACUC 审查,所有与实验动物相关的操作均遵循国家有关实验动物保护与使用的准则,伦理批号 20240315。

1.3 仪器与试剂 XSE205 型分析天平(称量试剂); JX5001 型电子天平(称量动物);L6000P 全自动血流变分析仪(北京众驰伟业科技发展有限公司)。羧甲基纤维素钠(批号 160612),安徽山河药用辅料股份有限公司;高分子右旋糖酐(葡聚糖 T500, LOT:SM0520BA14),上海源叶;角叉菜胶(批号: SLCQ8274),Sigma 公司;1.5 mL 肝素钠抗凝管(批号:20231010),康捷医疗。

2 方法

2.1 正常小鼠全血黏度测定 19~22 g 雄性小鼠,按体质量随机分为 8 组:溶媒对照、ASP 20 mg/kg、三七粉 1.0 g/kg 及 0.5 g/kg、络泰 100 mg/kg 及 50 mg/kg、理洫王 80 mg/kg 及 40 mg/kg,每组 12 只。各组动物每日按剂量灌胃给药 1 次,连续 10 d,溶媒组给予 0.5% CMC-Na。末次给药后 30 min,肝素抗凝管采血,测定全血黏度。

2.2 右旋糖苷致小鼠血瘀模型 参阅文献[3-4]并改良。实验分 2 批,各选择 20~24 g 雄性小鼠,分组及给药同 2.1 实验,并增加模型对照组。末次给药后 10 min,除溶媒对照外,各造模组动物均按 10 mL/kg 尾静脉注射 10%高分子右旋糖酐溶液,溶媒组注射等体积生理盐水。造模后 30 min,第 1 批动物肝素抗凝

管采血测定全血黏度;第 2 批抗凝管采血,3 500 r/min 离心 10 min,分离血浆测定血浆黏度。

2.3 角叉菜胶诱导小鼠慢性血栓模型 参考文献[5-6]的造模方法。采用 20~22 g 雄性小鼠,分组及给药同 2.2 实验。第 5、6、7、8、9 d 给药后 30 min,除溶媒对照外,各造模组动物均按 10 mL/kg 腹腔注射角叉菜胶 6 mg/kg,溶媒组注射等体积生理盐水,观察各组动物造模 6、7、8、9、10 d 的尾血栓动物数,计算给药 10 d 的总血栓率。末次(第 10 d)给药后 30 min,肝素抗凝管采血测定血液黏度,并测定和计算各鼠的血栓形成率(尾血栓长度/全尾长度×100%)。

2.4 小鼠出/凝血时间测定 采用 2 批小鼠,分组及给药同 2.1 试验。末次给药后 30 min,第 1 批小鼠用固定器固定后,尾尖剪断 3~5 mm,从出血开始计时,每 30 s 用滤纸于小鼠尾尖吸血 1 次,直到无血印的时间即为出血时间。第 2 批小鼠末次给药后 30 min,用毛细管于内眦静脉丛取血,舍弃首滴后,迅速在洁净载玻片滴血 2 滴,即刻计时,每隔 30 s 用针尖沿血滴轻挑 1 次,至出现丝状纤维蛋白的时间即为凝血时间,并以另 1 滴血确认。

2.5 统计方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件,以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示各项检测数据,采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对正常小鼠全血黏度的影响 由表 1 可见:与溶媒组相比,各给药组连续灌胃给药 10 d,对正常小鼠的全血黏度均无明显影响($P>0.05$)。

表 1 对正常小鼠全血黏度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (/kg)	全血粘度/(mPa·s)				
		低切(1/s)	低切(5/s)	中切(30/s)	中切(50/s)	高切(200/s)
溶媒	20 mL	18.66±1.93	7.95±0.62	4.42±0.27	3.96±0.24	3.29±0.25
ASP	20 mg	18.14±1.15	7.76±0.54	4.33±0.34	3.88±0.31	3.18±0.27
三七粉	1.0 g	19.88±1.77	8.23±0.42	4.54±0.26	4.07±0.23	3.36±0.20
	0.5 g	19.16±1.07	8.12±0.37	4.42±0.28	3.97±0.20	3.13±0.20
络泰	100 mg	18.95±1.68	8.04±0.63	4.45±0.34	3.98±0.31	3.25±0.27
	50 mg	19.63±1.25	8.31±0.45	4.54±0.27	4.06±0.24	3.28±0.20
理洫王	80 mg	18.41±1.74	7.87±0.85	4.38±0.46	3.93±0.42	3.27±0.39
	40 mg	19.09±1.64	8.04±0.58	4.42±0.28	3.96±0.24	3.21±0.19

注:与溶媒对照组相比, $P>0.05$

3.2 对右旋糖苷致血瘀小鼠血液流变的影响 由表 2 可见：模型对照组动物在不同切变率下的全血黏度及血浆黏度均明显高于溶媒对照组 ($P<0.01$)，表明小鼠血瘀模型成功。与模型对照组相比，除三七粉低剂量组外，其余给药组均能明显降低模型小鼠的全血黏度 ($P<0.05/0.01$)；各给药组间无明显差异 ($P>0.05$)，三七粉高剂量组药效作用与两种软胶囊相当；其中，两种软胶囊组对血液流变的改善作用无明显剂量依赖性，所有给药组对血浆黏度均无明显影响 ($P>0.05$)。

表 2 对右旋糖苷致血瘀小鼠血液流变的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (/kg)	全血黏度/(mPa·s)					血浆黏度 (/mPa·s)
		低切(1/s)	低切(5/s)	中切(30/s)	中切(50/s)	高切(200/s)	
溶媒	20 mL	17.98±1.93	7.24±0.73	3.80±0.36	3.37±0.32	2.68±0.25	0.98±0.05
模型	20 mL	24.18±1.69 ^{△△}	10.83±0.75 ^{△△}	6.31±0.49 ^{△△}	5.71±0.46 ^{△△}	4.76±0.41 ^{△△}	1.45±0.08 ^{△△}
ASP	20 mg	19.83±1.11 ^{**}	8.69±0.44 ^{**}	4.97±0.28 ^{**}	4.48±0.26 ^{**}	3.70±0.24 ^{**}	1.49±0.10
三七粉	1.0 g	21.41±1.22 ^{**}	9.50±0.57 ^{**}	5.49±0.39 ^{**}	4.97±0.36 ^{**}	4.13±0.33 ^{**}	1.50±0.02
	0.5 g	22.67±1.96	10.02±0.93	5.78±0.61	5.22±0.57	4.33±0.51	1.49±0.06
络泰	100 mg	20.71±1.95 ^{**}	9.20±0.71 ^{**}	5.32±0.38 ^{**}	4.81±0.35 ^{**}	4.00±0.31 ^{**}	1.47±0.16
	50 mg	22.14±1.48 [*]	9.73±0.54 ^{**}	5.57±0.35 ^{**}	5.03±0.33 ^{**}	4.16±0.31 ^{**}	1.50±0.13
理洩王	80 mg	21.53±1.36 ^{**}	9.61±0.53 ^{**}	5.59±0.31 ^{**}	5.06±0.29 ^{**}	4.21±0.25 ^{**}	1.50±0.13
	40 mg	21.42±1.53 ^{**}	9.63±0.66 ^{**}	5.64±0.40 ^{**}	5.14±0.43 [*]	4.27±0.32 [*]	1.46±0.11

注：与溶媒组相比，^{△△} $P<0.01$ ；与模型组相比，^{*} $P<0.05$ 、^{**} $P<0.01$

3.3 对角叉菜胶诱导慢性血栓形成小鼠的影响 由表 3 可见：模型组动物造模次日（给药 6 d）开始出栓，至给药 10 d（造模 6 d）出栓率 100%；阳性对照 ASP 造模 4 d 开始出栓，至给药 10 d 出栓率 58.33%；三七粉高/低剂量组造模 3 d 开始出栓，至给药 10 d 出栓率分别为 75.00%、83.33%；络泰高/低剂量组分别于造模 3~4 d 开始出栓，至给药 10 d 出栓率分别为 41.47%及 56.33%；理洩王高低剂量组造模 4 d 开始出栓，至给药 10 d 出栓率分别为 50.00%及 41.67%。血栓形成率计算结果亦表明，除三七粉外，各给药组均能明显降低角叉菜胶致小鼠慢性血栓的形成率 ($P<0.01$)；其中，两种软胶囊作用相当，均强于三七粉，但各剂量组间无明显剂量依赖性。

由表 4 可见：模型对照组小鼠不同切变率下的全

表 3 对角叉菜胶诱导小鼠慢性血栓形成的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (/kg)	每日出栓动物数(给药后第 X 天)							总出栓率 (%)	血栓形成率 (%)
		4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d		
溶媒	20 mL	0	0	0	0	0	0	0	0	—
模型	20 mL	0	0	2	5	8	10	12	100.00	30.44±6.61
ASP	20 mg	0	0	0	0	3	4	7	58.33	20.48±4.18 ^{**}
三七粉	1.0 g	0	0	0	2	2	6	9	75.00	25.93±4.53
	0.5 g	0	0	0	3	5	6	10	83.33	27.80±4.05
络泰	100 mg	0	0	0	0	2	4	5	41.67	17.73±6.43 ^{**}
	50 mg	0	0	0	1	3	5	7	58.33	20.84±5.21 ^{**}
理洩王	80 mg	0	0	0	0	2	4	6	50.00	19.87±3.83 ^{**}
	40 mg	0	0	0	0	2	4	5	41.67	17.95±2.79 ^{**}

注：与模型组相比，^{**} $P<0.01$

血黏度均明显高于溶媒对照组($P<0.01$),表明小鼠血瘀模型成功。与模型对照组相比,除三七粉各剂量组仅有一定作用趋势外($P>0.05$),其余给药组均能明显降低模型小鼠的全血黏度($P<0.05/0.01$);其中,两种软胶囊对血液流变改善的作用强于三七粉,但各剂量间无明显剂量依赖性。

表 4 对角叉莱胶致慢性血栓形成小鼠血液流变的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (/kg)	全血黏度/(mPa·s)				
		低切(1/s)	低切(5/s)	中切(30/s)	中切(50/s)	高切(200/s)
溶媒	20 mL	17.94±1.24	7.65±0.47	4.29±0.28	3.85±0.25	3.15±0.21
模型	20 mL	20.42±1.81 ^{△△}	8.70±0.65 ^{△△}	4.86±0.42 ^{△△}	4.35±0.39 ^{△△}	3.57±0.36 ^{△△}
ASP	20 mg	18.45±2.19*	8.04±0.70*	4.48±0.36*	4.05±0.31	3.32±0.25
三七粉	1.0 g	19.51±1.55	8.38±0.73	4.58±0.49	4.19±0.45	3.41±0.40
	0.5 g	19.28±1.22	8.22±0.33	4.55±0.17	4.07±0.29	3.30±0.19
络泰	100 mg	18.33±1.71*	7.82±0.61**	4.37±0.37*	3.94±0.34*	3.23±0.29*
	50 mg	18.73±0.84*	8.10±0.38*	4.49±0.28*	4.04±0.21*	3.27±0.17*
理血王	80 mg	18.50±1.35*	8.04±0.46*	4.50±0.29*	4.02±0.24*	3.28±0.22
	40 mg	18.77±1.60*	8.06±0.65*	4.44±0.38*	3.98±0.35*	3.26±0.30*

注:与溶媒组相比,^{△△} $P<0.01$;与模型组相比,* $P<0.05$ 、** $P<0.01$

3.4 对小鼠出、凝血时间的影响 从图 1 可见:与溶媒对照组比较,两种软胶囊与阳性对照 ASP 均能不同程度延长小鼠的出血时间,以 ASP、络泰高低剂量组及理血王低剂量组为显著($P<0.01$),而三七粉则明显缩短出血时间($P<0.05$)。

从图 2 可见:与溶媒对照组比较,所有给药组均能明显延长小鼠的凝血时间($P<0.05/0.01$),其中两种软胶囊抗凝作用均优于三七粉,与 ASP 组相当。

4 讨论

血栓形成是导致缺血性心脑血管疾病的主要诱因之一,是多种因素共同作用的结果,主要包括血管内皮细胞的损伤、血小板聚集及相关活化因子的释放、纤溶活性降低、血液黏度增大、血流状态的改变等^[7]。血瘀是指血液在血管内发生凝集形成血块,将血管堵住的一个过程,是血栓形成的重要条件。血瘀证是一组血液循环障碍或血液流变学行为异常的疾病。大量基础研究表明,血瘀证的生物学基础涉及微循环障碍、血液流变学异常、血小板功能损伤、炎症反应等病理环节^[8],其中血液流变学指标与凝血参数已成为血瘀证诊断、临床疗效评价与活血化瘀药物研究的主要评价指标。三七总皂苷中含有人参皂苷 Rg1 以及其他原人参三醇型皂苷,能够提高血小板中环磷酸腺苷(cAMP)的含量,从而具有抑制血小板

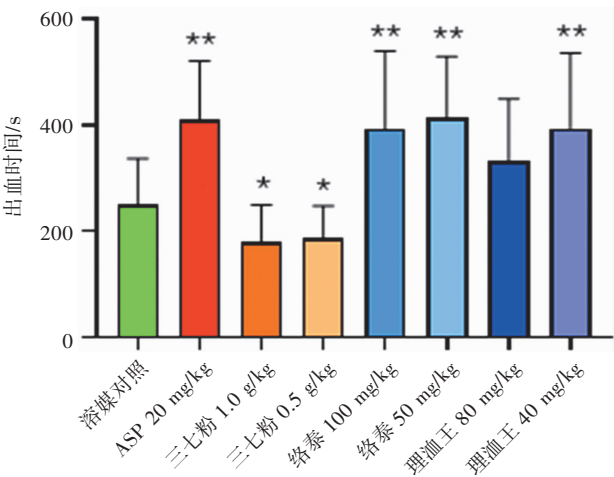


图 1 对小鼠出血时间的影响

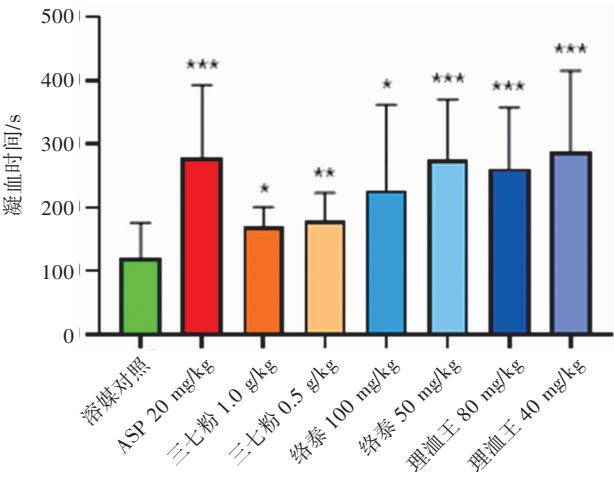


图 2 对小鼠凝血时间的影响

聚集的作用,能够改善血液流变学特性,减少血小板的黏附和聚集;原人参三醇型皂苷能够有效地抑制血小板的活化因子、凝血酶等能够使血小板聚集的因素,并且能够成为量效的关系^[9];此外三七总皂苷具有扩张血管、改善微循环的作用,可以通过阻断去甲肾上腺素所致的 Ca^{2+} 内流,降低动脉压,改善血液流变学特性,从而促进血液循环,降低血液黏稠度^[10],进而发挥抗血栓形成的作用,从而预防和治疗缺血性心脑血管疾病。

建立与人类疾病发生、发展高度相关的动物模型,是评价药物疗效的重要基础。高分子右旋糖苷诱导的血瘀模型,是通过注射高分子右旋糖苷,提高血液中红细胞的聚集性来模拟血液黏稠度增加、血小板聚集功能亢进等情况,从而诱发血栓形成。而角叉菜胶诱导的血瘀模型,则是通过注射角叉菜胶来激活凝血因子,导致凝血功能亢进,从而诱发血栓形成^[11]。本实验从药效学的角度验证了相同等效剂量(按说明书计算)下三七粉及两种血塞通软胶囊制剂对正常及血瘀模型动物血液流变血的影响趋势一致而作用强弱有差异:两种血塞通软胶囊可通过降低血瘀状态的全血黏度、抑制体内血栓形成、延长出/凝血时间而具有明显的活血化瘀作用,且作用优于三七粉;而三七粉仅有一定降低模型动物血液黏度和抗血栓形成作用,但对出/凝血时间有缩短作用,即止血作用明显,这是与两种血塞通软胶囊的本质差异。

本实验采用的三七粉与两种软胶囊制剂中三七总皂苷含量大致相当,而药效作用在质和量上均表现出明显差异。三七粉作为传统中药,具有显著的止血和活血化瘀功效,其药效机制主要通过其化学成分(如皂苷、多糖、氨基酸等)发挥作用,其中三七素(Dencichine)是一种特殊的氨基酸,具有显著的止血作用,三七素可以通过加快凝血速度、增加血小板的数量和黏附率,促进血液凝固,从而达到止血效果;某些成分(如槲皮苷)能够收缩局部血管,减少出血部位的血流量,从而加速止血^[12]。因此初步推测,可能是三七粉中的其他成分(如多糖、氨基酸等)削弱了三七总皂苷活血化瘀的作用或影响其吸收,至于具体原因有待于进一步的研究。总之,在按药品说明书使用剂量

下,两种血塞通软胶囊对血瘀状态的血液流变学改善作用优于三七粉,为临床合理用药提供了一定的实验依据。需要说明的是,活血化瘀作用除改善血液流变外,还与保护血管内皮、抑制血小板聚集、降低纤溶活性等有关。因此,对三七粉与两种软胶囊制剂的活血化瘀药效比较亦应该是通过多途径的。

参考文献:

- [1] 杨琳,林万程,施家乐.三七总皂苷药理作用的研究进展[J].安徽医药,2014,18(5):963-964.
- [2] 吴光华,黄岩杰,李晓丽,等.三七活血与止血机制及其改善肾脏病血瘀证的作用特点[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3140-3142.
- [3] 宋程程,王志斌,苏斌,等.常用大鼠血瘀证模型的比较研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(2):94-97.
- [4] 于嘉莹,张会永,王凤,等.九种血瘀证动物模型造模方法研究进展与评述[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(12):4855-4863.
- [5] 刘悦,姚明江,付国静,等.角叉菜胶诱导大鼠血瘀证模型再评价[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(12):2005-2011.
- [6] 范玉明,李瑞芬.真人大造浓缩丸对角叉菜胶诱发小鼠尾部血管致瘀模型的作用[J].中药药理与临床,2001,17(3):5-6.
- [7] WOLBERG A S, ALEMAN M M, LEIDERMAN K, et al. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: virchow's triad revisited[J].Anesth Analg, 2012, 114(2): 275.
- [8] 廖利,赵兴桃,王成,等.血瘀证模型研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(12):7256-7260.
- [9] 宋侠.三七皂苷药理作用研究进展[J].中国现代药物应用,2017,11(14):174-175.
- [10] 王莹,褚扬,李伟,等.三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展[J].中草药,2015,46(9):1381-1392.
- [11] 陈守强.高黏血症动物模型研究进展[J].中国微循环,2003,7(6):395-396.
- [12] 邢娜,彭东辉,张志宏,等.炮制对三七化学成分及药理作用影响的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(16):210-217.

(收稿日期:2024-12-25)