

白及非多糖组分对大鼠血小板活化及血液流变学的影响

赵菲菲^{1,2,4}, 蔺良才^{1,2}, 杨 馨^{1,3}, 李 靖^{1,2}, 董 莉^{1,3}, 王永林^{3,4}, 廖尚高^{1,2*}
(1. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学贵州省药物制剂重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 4. 贵州医科大学国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 探讨白及非多糖组分(白及 95% 乙醇提取物经 D101 大孔树脂柱层析水洗脱去除水溶性成分后再用 80% 乙醇洗脱的组分, BS-80EE) 对血小板活化及血液流变学的作用。**方法** 观察不同浓度的 BS-80EE 给大鼠灌胃后, 对大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P、血小板计数 (PLT)、血小板平均体积 (MPV)、血小板压积 (PCT) 和血小板分布宽度 (PDW) 的影响, 并采用扫描电镜观察大鼠血小板的形态变化; 同时检测 BS-80EE 对大鼠血液流变学中各项指标的影响。**结果** BS-80EE 可剂量依赖性地增加 CD62P 的活化率; 减少 PLT、PCT 值, 对 MPV、PDW 没有明显作用; 各剂量组血小板均伸出长长的伪足, 并聚集成团; BS-80EE 可使大鼠全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数 (EAI)、刚性指数 (ERI) 及电泳指数 (EEI) 均增加, 变形指数 (EDI) 降低, 对红细胞压积、血沉无显著影响。**结论** BS-80EE 可通过促进血小板发生活化、形变、聚集, 增加血液黏度而发挥止血作用。
关键词: 白及; 非多糖组分; 血小板活化; CD62P; 血液流变学; 止血
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)02-0244-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.02.003

Effects of a non-polysaccharide fraction of *Bletilla striata* on platelet activation and hemorheology in rats

ZHAO Fei-fei^{1,2,4}, LIN Liang-cai^{1,2}, YANG Xin^{1,3}, LI Jing^{1,2}, DONG Li^{1,3}, WANG Yong-lin^{3,4}, LIAO Shang-gao^{1,2*}
(1. School of Medicine, Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, China; 2. Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM [Ministry of Education], Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, China; 3. Guizhou Provincial Key Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, China; 4. National Engineering Research Center of Miao's Medicines, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of a non-polysaccharide fraction of *Bletilla striata* (removed aqueous fraction from 95% ethanol extract of *Bletilla striata* by macroporous resins and then rinsed with 80% ethanol, BS-80EE) on platelet activation and hemorheology. **METHODS** Rats were given different dosages of BS-80EE by gavage. The effects of BS-80EE on platelet activation were assessed by platelet membrane protein molecules CD62P (CD62P), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and platelet distribution width (PDW), and the platelet morphological changes were observed by scanning electron microscopy. The effects of BS-80EE on hemorheology indicators in rats were inspected. **RESULTS** BS-80EE significantly increased the positive rate of CD62P and reduced the PLT and PCT, but showed negligible effect on MPV and PDW; BS-80EE caused platelets to form long pseudopodia, and gathered together; it also significantly increased the whole

收稿日期: 2016-11-03
基金项目: 国家自然科学基金项目 (81360636, 81460630); 贵州省优秀青年科技人才培养对象专项资金项目 (黔科合人字 [2015] 32 号); 贵州省研究生卓越人才计划项目 (黔教研合 ZYRC 字 [2014] 012)
作者简介: 赵菲菲 (1991—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制。Tel: (0851) 86908899, E-mail: 775928773@qq.com
* 通信作者: 廖尚高 (1972—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为天然药物化学、中草药药效物质基础及药物开发。Tel: (0851) 86908899

blood viscosity, whole blood reduced viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation index (EAI), erythrocyte rigidity index (ERI), and erythrocyte electrophoresis index (EEI), and decreased erythrocyte deformation index (EDI). BS-80EE did not have significant effects on hematocrit and erythrocyte sedimentation rate (ESR). **CONCLUSION** BS-80EE can enhance the hemostatic effects by promoting platelet activation, deformation, aggregation and increasing blood viscosity.

KEY WORDS: *Bletilla striata*; non-polysaccharide fraction (BS-80EE); platelet activation; CD62P; hemorheology; hemostasis

白及为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎, 药用价值较高, 具有收敛止血、清热利湿、消肿生肌之功效, 临床上主要用于咯血、吐血、外伤出血等治疗^[1-2]。在前期研究中, 本课题组已证实白及 95% 乙醇提取物经 D101 大孔树脂柱层析水洗脱去除水溶性成分后用 80% 乙醇洗脱获得的组分 (BS-80EE) 具有良好的止血作用, 对凝血纤溶系统的研究表明, BS-80EE 可通过增加系统中纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、凝血酶-抗凝血酶复合物 (TAT) 的含有量, 减少 D-二聚体 (D-D) 的生成, 进而缩短凝血酶时间 (TT)、增加纤维蛋白原含有量 (FIB) 发挥止血作用^[3]。生理情况下, 血小板与机体的凝血和止血机能密切相关, 血小板活化后聚集作用增加, 随后启动凝血机制, 在各种凝血因子参与下, 形成稳定型纤维蛋白, 最终使得受损血管处的血液呈高凝状态而发挥止血作用^[4]。而血液流变学研究可以了解止血中药对血液浓度、黏度、聚集程度及血流速度的影响。因此, 考察 BS-80EE 灌胃给药后对大鼠血小板活化和血液流变学的影响, 可以进一步阐明 BS-80EE 作用于血小板系统的止血机理, 并从血液流变学角度了解其止血药效, 对后期研究其止血物质基础及指导临床用药具有重要意义。

1 实验材料

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠 (雌雄各半), 体质量 200 ~ 240 g; 由贵州医科大学实验动物饲养中心提供, 许可证号 SCXK (黔) 2012-0001。

1.2 药品与试剂 白及药材 (批号 20150223, 产地贵州正安县, 等级优级), 由贵州医科大学药学院生药学与药用植物学教研室龙庆德副教授鉴定为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎; 云南白药 (批号 ZJA1408, 云南白药集团股份有限公司); 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) (批号 20151123, 成都金山化学试剂有限公司); 肝素钠注射液 (批号 51506101, 江苏万邦生化医药股份有限公司); 水合氯醛 (批号 20151220, 国

药集团化学试剂有限公司); CD61-FITC (批号 E00371-1635, 美国 eBioscience 公司); CD62P-PE (批号 B193861, 美国 LifeSpan Bioscience 公司); 多聚甲醛 (批号 F20151108, 国药集团化学试剂有限公司); 戊二醛 25% 溶液 (批号 20151009, 天津市科密欧化学试剂有限公司)。

1.3 仪器 FACS Aria 型流式细胞仪 (美国 BD 公司); ADVIA 2120i 全自动血液分析仪 (德国西门子子公司); ZL9100 plus 型血液流变分析仪 (北京众驰伟业科技公司); S-3400N 型扫描电子显微镜 (日本 Hitachi 公司); IKA 涡旋混匀器 (南京惠恒科学仪器有限公司); TDL-80-2B 台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); DK-98-II A 恒温水浴锅 (天津市泰斯特仪器有限公司); METTLER AE240 十万分之一电子天平 (梅特勒-脱利多仪器上海有限公司); DZF-6050 真空干燥箱 (上海博讯有限公司医疗设备厂)。

1.4 供试品制备

1.4.1 阳性对照药^[5] 云南白药临床用量为每人 2 g, 实验动物按人临床用量 20 倍给药, 即 0.667 g/kg。取云南白药粉末 6.67 g 加入 100 mL 0.5% CMC-Na 研磨均匀即得。

1.4.2 白及非多糖组分 参照文献方法^[3], 制得白及非多糖组分 (BS-80EE) 690 g (得率为 13.6%)。白及临床用量为每人 15 g, 实验动物按人临床用量 10、20、40 倍分别作为低、中、高剂量给药, 即为 2.5、5.0、10.0 g/kg。分别称取 BS-80EE 加入 100 mL 0.5% CMC-Na 研磨均匀, BS-80EE 灌胃剂量分别是 3.4、6.8、1.36 g/kg。

1.4.3 肝素钠注射液 取适量肝素钠注射剂, 用生理盐水稀释, 配成 1250 kU/L 活性浓度, 临用前配制。

1.4.4 1% 多聚甲醛固定液 在 80 mL 的 PBS 溶液中, 加入 1 g 多聚甲醛, 在磁力搅拌器的搅拌下, 加入几滴 1 mol/L 的 NaOH 并加热助溶。待多聚甲醛全部溶解后, 用 1 mol/L 的 HCL 将其 pH 值

调至 7.4，用 PBS 定容至 100 mL，2 ~ 8 ℃ 保存，临用前配制。

2 实验方法

2.1 大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P 的活化检测 取 SD 大鼠 50 只（雌雄各半），随机分为 5 组，每组 10 只。分为空白对照组、云南白药组（0.667 g/kg）、BS-80EE 高（10.0 g/kg）、中（5.0 g/kg）、低（2.5 g/kg）剂量组。各组大鼠每天灌胃给药 1 次，空白对照组给予 0.5% CMC-Na 生理盐水 10 mL/kg，连续 7 d。末次给药 60 min 后，腹腔注射 100 g/L 水合氯醛麻醉，使用 3.8% 枸橼酸钠抗凝真空采血管大鼠腹主动脉采集血样。取枸橼酸钠抗凝全血 5 μL 加入流式管，并按照说明书向管中加入 CD61-FITC、CD62P-PE 各 5 μL，加 PBS 至 100 μL，涡旋混匀，避光孵育 20 min，立即加入 2 ~ 8 ℃ 1% 多聚甲醛混匀，终止反应并于 4 ℃ 固定 15 min 后，上机检测。阴性对照不加 CD61-FITC、CD62P-PE 染色，其余步骤同上。将染色好的样品用流式细胞仪检测，用 488 nm 的氩离子激发，FSC（前向散射光）、SSC（侧向散射光）用对数放大，设定阈值，用单纯全血裸细胞对照、抗 CD61-FITC 单染对照以及抗 CD62P-PE 单染对照校正流式细胞仪 SSC、FSC 和相应频道的荧光参数，调节电压及补偿，以 CD61/SS 双参数设定血小板门，测定 100 000 个细胞。分析血小板 CD62P 阳性百分率。

2.2 大鼠血小板的形变检测 取 3.8% 枸橼酸钠抗凝血样 2 mL，用 ADVIA 2120i 全自动血液分析仪对抗凝血样中的血小板计数（PLT）、血小板平均体积（MPV）、血小板压积（PCT）和血小板分布宽度（PDW）进行检测分析。

2.3 扫描电镜下的大鼠血小板形态检测 取 3.8% 枸橼酸钠抗凝全血，800 r/min 离心 10 min，取上层得富血小板血浆（PRP），取 300 μL PRP 加等量 0.2% 戊二醛混匀，静置 10 min，1 200 r/min 离心 20 min，弃上清，留血小板白色薄膜，再加 3% 的戊二醛固定 1 h，后用 0.1 mol/L PBS 冲洗，并用吸管轻轻吹散以充分洗掉戊二醛，缓慢上下振摇，每次 5 min，800 r/min 离心 3 min，重复 3 次。用 50%、75% 乙醇在室温下逐级脱水，每级各 5 min，最后 1 次 100% 乙醇脱水后，用吸管轻轻吹之，使血小板均匀分散。吸少量血小板液于样品台上，离子溅射仪喷涂，扫描电镜观察。

2.4 大鼠血液流变学检测^[6] 取 SD 大鼠 50 只（雌雄各半），分组及给药方法同“2.1”项。末次

给药 60 min 以后，腹腔注射 100 g/L 水合氯醛麻醉。用事先配制好的肝素钠注射液 0.4 mL，用一次性注射器注入空白真空采血管中，然后用此真空采血管大鼠腹主动脉采集血样 4 mL。血样用于大鼠血液流变学各项指标的测定。

2.5 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析，结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。实验数据经单因素方差分析（one-way ANOVA）后，采用 Dunnett's test 分析方法比较组间差异。

3 实验结果

3.1 BS-80EE 对大鼠 CD62P 活化的影响 BS-80EE 与空白对照组相比，各剂量组均可剂量依赖性地增加大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P 的活化程度，除低剂量组以外，高、中剂量组均具有显著性差异（ $P < 0.01$ ）。提示通过灌胃给药后，BS-80EE 可增大鼠血液中 CD62P 的活化程度，使血小板发生聚集而发挥止血作用，见表 1、图 1。

表 1 BS-80EE 对大鼠血小板 CD62P 阳性率的影响（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 10$ ）

组别	剂量/g/kg	CD62P 阳性表达率/%
空白对照组	—	57.37 ± 2.62
云南白药组	0.667	78.13 ± 1.09 **
BS-80EE 低剂量组	2.5	66.89 ± 1.35
BS-80EE 中剂量组	5.0	72.80 ± 1.02 **
BS-80EE 高剂量组	10.0	79.59 ± 1.32 **

注：与空白对照组比较，** $P < 0.01$

3.2 BS-80EE 对大鼠 PLT、MPV、PCT、PDW 的影响 与空白对照组相比，BS-80EE 中、高剂量组可使 PLT、PCT 减少，但仅有高剂量组有显著性差异（ $P < 0.05$ ）；BS-80EE 的中、高剂量有使 MPV、PDW 增加的趋势，但均无显著性差异（ $P > 0.05$ ）。见表 2。

3.3 BS-80EE 对大鼠血小板形态的影响 结果显示，正常组血小板形状规则，结构完整，呈椭圆形，分散分布，而 BS-80EE 各剂量组的血小板均伸出长长的伪足，结构发生变形，聚集成团分布，且随着剂量的增加聚集作用增强。提示 BS-80EE 能促进血小板的形变、聚集作用，见图 2。

3.4 BS-80EE 对大鼠血液流变学的影响 结果显示，与空白对照组相比，BS-80EE 各剂量组可剂量依赖性地增加大鼠低切（10/s）、中切（60/s）和高切（150/s）条件下的全血黏度，在低、高切条件下除低剂量组无显著性差异外，中、高剂量组均具有显著性差异（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ），在中切条件下仅高剂

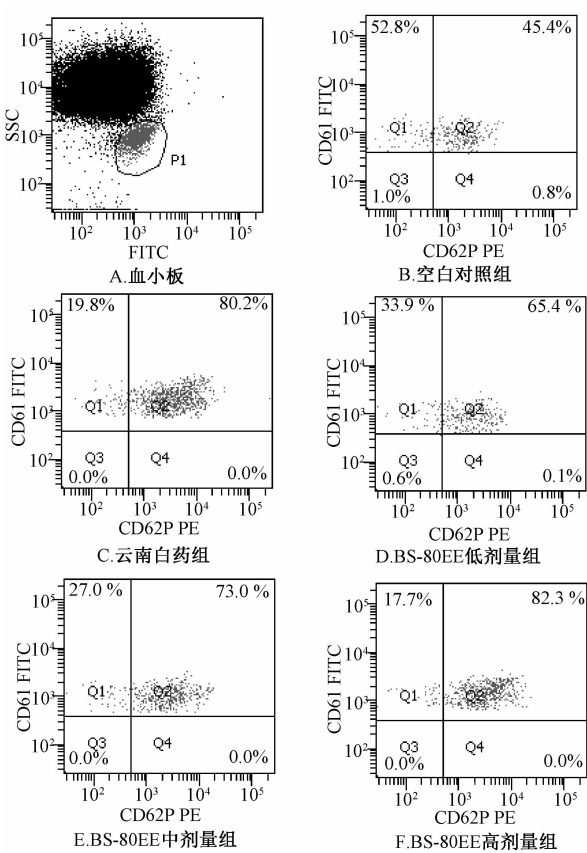


图1 流式细胞 FITC-SSC 点图及染 CD61/CD62P 点图
Fig. 1 FITC-SSC and CD61/CD62P dot plots of flow cytometric analysis

表2 BS-80EE 不同剂量对大鼠 PLT、MPV、PCT 和 PDW 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab. 2 Effects of BS-80EE on PLT, MPV, PCT and PDW of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	MPV/fL	PCT/%	PDW/%
空白对照组	—	1 119.40 ± 95.09	6.11 ± 0.27	0.69 ± 0.04	39.91 ± 1.08
云南白药组	0.667	1 105.60 ± 118.46	6.11 ± 0.20	0.67 ± 0.05	40.39 ± 2.49
BS-80EE 低剂量组	2.5	1 240.10 ± 173.99	6.11 ± 0.21	0.74 ± 0.07	39.88 ± 1.80
BS-80EE 中剂量组	5.0	1 098.20 ± 88.61	6.25 ± 0.35	0.69 ± 0.06	40.75 ± 1.88
BS-80EE 高剂量组	10.0	922.90 ± 82.08 *	6.27 ± 0.30	0.60 ± 0.09 *	41.79 ± 2.13

注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$

量组有显著性差异 ($P < 0.01$)；BS-80EE 各剂量组可剂量依赖性地增加大鼠血浆黏度，但仅高剂量

组有显著性差异 ($P < 0.05$)；各剂量组对血沉没有显著影响 ($P > 0.05$)，见表3。

表3 BS-80EE 各剂量组对大鼠全血黏度、血浆黏度及血沉的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab. 3 Effects of BS-80EE on the whole blood viscosity, plasma viscosity and ESR of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	全血黏度/(mPa·s)			血浆黏度/(mPa·s, 120·s ⁻¹)	血沉/(mm·h ⁻¹)
		低切/(10·s ⁻¹)	中切/(60·s ⁻¹)	高切/(150·s ⁻¹)		
空白对照组	—	9.12 ± 0.54	4.91 ± 0.14	4.13 ± 0.09	1.26 ± 0.07	10.13 ± 1.13
云南白药组	0.667	10.60 ± 1.07 *	5.44 ± 0.40 *	4.53 ± 0.20 *	1.33 ± 0.06	14.75 ± 5.37
BS-80EE 低剂量组	2.5	9.43 ± 1.16	5.09 ± 0.46	4.15 ± 0.29	1.29 ± 0.10	12.13 ± 3.64
BS-80EE 中剂量组	5.0	9.75 ± 0.79 *	5.12 ± 0.15	4.52 ± 0.37 *	1.36 ± 0.07	14.50 ± 4.72
BS-80EE 高剂量组	10.0	11.21 ± 1.17 **	5.67 ± 0.41 **	4.79 ± 0.28 **	1.39 ± 0.12 *	12.63 ± 3.66

注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

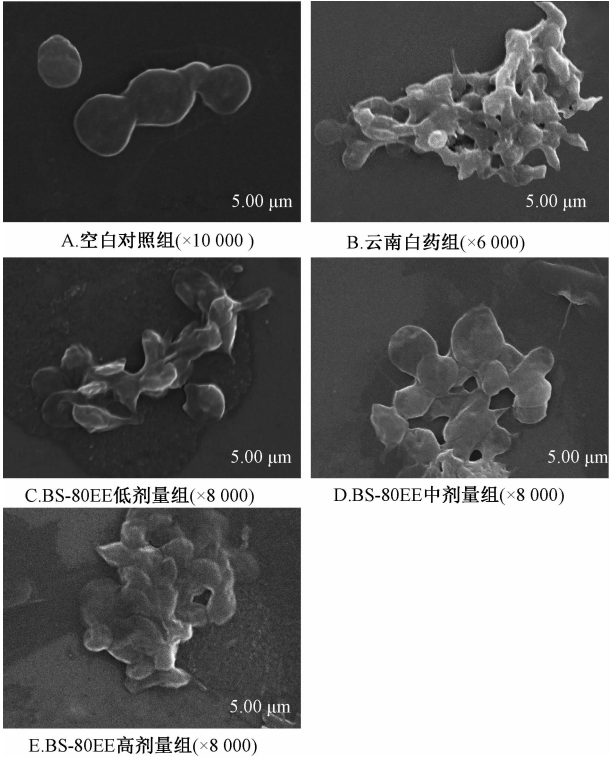


图2 扫描电镜观察 BS-80EE 对血小板形态的影响
Fig. 2 Effects of BS-80EE on platelet morphology by scanning electron microscope

BS-80EE 各剂量组可剂量依赖性地增加大鼠低切、中切和高切条件下的全血还原黏度,与空白对照组相比,在低、中切条件下仅高剂量组有显著性差异 ($P < 0.01$),高切条件下,中、高剂量组均

具有显著性 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); BS-80EE 各剂量组对大鼠红细胞压积没有显著影响 ($P > 0.05$),见表 4。

表 4 BS-80EE 各剂量组对大鼠全血还原黏度和红细胞压积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Effects of BS-80EE on the whole blood reduced viscosity and hematocrit of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	全血还原黏度/(mPa·s)			红细胞压积/%
		低切/(10·s ⁻¹)	中切/(60·s ⁻¹)	高切/(150·s ⁻¹)	
空白对照组	—	16.07 ± 1.20	7.50 ± 0.27	5.90 ± 0.26	48.75 ± 0.89
云南白药组	0.667	18.95 ± 2.29 *	8.58 ± 0.89 *	6.80 ± 0.39 **	49.88 ± 1.73
BS-80EE 低剂量组	2.5	15.98 ± 1.72	7.74 ± 0.61	5.89 ± 0.38	49.00 ± 2.39
BS-80EE 中剂量组	5.0	17.50 ± 1.58	8.37 ± 0.63	6.39 ± 0.30 *	50.25 ± 2.19
BS-80EE 高剂量组	10.0	19.53 ± 2.29 **	9.01 ± 0.98 **	6.94 ± 0.51 **	50.75 ± 1.39

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

BS-80EE 各剂量组可剂量依赖性地增加大鼠红细胞 EAI、ERI、EEI、EDI,与空白对照组相比,EAI、EDI 及 EEI 仅高剂量组有显著性差异 ($P <$

0.01 或 $P < 0.05$),而 ERI 中、高剂量组均具有显著性差异 ($P < 0.01$),见表 5。

表 5 BS-80EE 各剂量组对大鼠 EAI、ERI、EDI 及 EEI 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 5 Effects of BS-80EE on EAI, ERI, EDI and EEI of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	EAI	ERI	EDI	EEI
空白对照组	—	2.09 ± 0.08	4.17 ± 0.69	0.82 ± 0.03	4.51 ± 0.27
云南白药组	0.667	2.39 ± 0.20 **	5.21 ± 0.54 **	0.75 ± 0.03 **	4.82 ± 0.46
BS-80EE 低剂量组	2.5	2.22 ± 0.18	4.80 ± 0.50	0.79 ± 0.03	4.47 ± 0.29
BS-80EE 中剂量组	5.0	2.27 ± 0.11	5.19 ± 0.41 **	0.77 ± 0.03	4.89 ± 0.36
BS-80EE 高剂量组	10.0	2.51 ± 0.30 **	5.59 ± 0.33 **	0.75 ± 0.04 **	5.11 ± 0.61 *

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

4 讨论

现代药理学实验证明,血小板在机体正常的止血和凝血过程中起着重要的作用,而止血中药的血液流变学研究是病程发展监测,药物评价,药效判定等的重要手段^[7-9],因此,研究给药后血流状态下的血小板特性,了解血小板在止血、凝血过程的形态变化及作用,并从血液流变学角度研究止血中药的止血药效,对阐明止血中药在发挥止血作用时的作用机理及后期的临床用药具有重要的指导意义。

血小板是一种有质膜无细胞核,形状无规则的血细胞,是血液中的一种有形成分,它参与止血过程的许多环节,在止血过程中起重要作用^[10]。血小板在静息状态时呈扁平椭圆状态,当血小板受到刺激或血管损伤时,血小板会发生形变,形状由正常的圆盘状变为圆球状,伪足突起,此时,血小板体积和分布宽度增加,而血小板发生形变是血小板发生聚集的前提条件。PCT 表示单位体积的血液中所含的血小板所占体积的百分比,其变化一般与血小板数量的变化相一致,反映血小板在血液中的比

例,PCT 越低说明血小板数越少^[11]。CD62P 是最具特异的血小板活化的分子标志物,血小板被活化时,其颗粒膜与质膜或表面连接小管系统膜融合,颗粒膜蛋白 CD62P 能在质膜上表达,这些蛋白往往连接有大量的碳水化合物支链而形成糖蛋白,其在维持血小板正常的形态及参与血小板的粘附、聚集、释放等功能中具有重要意义^[12]。实验结果表明,灌胃给药后,BS-80EE 可使大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P 的活化率显著增加,PLT 和 PCT 值减少,有增加 MPV 和 PDW 的趋势,且采用扫描电镜可以观察到各剂量组的血小板均伸出伪足,并不同程度的聚集在一起。所以该实验结果可提示 BS-80EE 可刺激血小板活化而发生形变,使血小板由正常的圆盘状变为圆球状,同时伪足突起,血小板聚集成团,体积大大增加,而使检测时能检测到的 PLT 减少。

血液流变学主要是研究血液的流动性和黏滞性以及血液中红细胞的聚集性和变形性等,血液流变学异常,血液处于高凝状态,反映止血中药可促使血液凝聚加强,血流速度变慢而发挥止血药效。全

血黏度是血液流变的重要参数，是反映血液黏滞程度的重要指标，低切变率下的全血黏度值，可以反映红细胞的聚集程度；而高切变率下，可反映红细胞的变形程度，高切黏度高，红细胞变形性差^[13]。血浆黏度是反映体内生物大分子（纤维蛋白原、球蛋白、血脂）对血细胞黏度的影响。红细胞压积反映血液浓稠性^[14]。EAI、EDI、ERI 和 EEI 是反映红细胞本身性质的 4 项血黏度相关指标，红细胞压积、EAI、ERI 和 EEI 升高，提示血液黏稠度增加^[15]。因此血液流变学指标可从血细胞功能以及内环境变化的角度反映血细胞状态对止血过程的影响。研究结果显示，BS-80EE 高剂量组可使大鼠的全血黏度，血浆黏度，全血还原黏度，EAI、ERI 和 EEI 等参数增加，降低 EDI，使得大鼠的血液黏度显著升高，血液流变性呈黏、浓状态，有利于止血的发生。

综合上述研究结果表明，BS-80EE 灌胃给药后可刺激大鼠血小板的活化，发生形变聚集，并使大鼠血液黏度显著升高，结合前期研究结果^[3]可以推测 BS-80EE 可通过刺激血小板活化，进而发生形变-聚集反应，随后启动凝血纤溶系统，使血液凝固速度加快，抑制纤维蛋白降解，血液黏度增加，血流速度变慢发挥止血作用。当然，剂量过大是否会有促进血栓形成尚需进一步研究。

参考文献：

[1] 国家药典委员会，中华人民共和国药典：2015 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：103.

[2] 张龙霏，胡晶红，张永清. 白及药理研究进展[J]. 中国现代中药，2014，16(1)：83-86.

[3] 赵菲菲，杨 馨，徐 丹，等. 白及非多糖组分的止血作

用及其机制的初步研究[J]. 中国药理学通报，2016，32(8)：1121-1126.

[4] 李路平，岳海涛，李天舒，等. 沙棘提取物对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血栓形成的影响[J]. 中草药，2010，41(2)：272-274.

[5] 李 娴，张 丽，丁安伟. 丹皮炭止血活性部位的药效学筛选研究[J]. 中成药，2010，32(1)：129-130.

[6] 毛娜娜，谢梅林，顾振纶. 纳豆激酶对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响[J]. 中成药，2009，31(5)：679-682.

[7] 王 辉，刘 刚，罗顺德. 莲心碱对血小板聚集、凝血功能和血栓形成的影响[J]. 中国药理学通报，2010，26(6)：768-772.

[8] 刘剑刚，史大卓. 影响血液流变学的活血化瘀中药药物研究[J]. 中国血液流变学杂志，2004，14(1)：133-137.

[9] 郑传柱，贾 梅，张 丽，等. 胶艾汤与四物汤对血瘀模型大鼠活血功效的比较研究[J]. 中草药，2014，45(18)：2652-2657.

[10] 美合日阿依·伊萨克，马 虎，周文婷，等. 维药温梔多糖抗血栓作用及其机制研究[J]. 中国药理学通报，2015，31(2)：295-296.

[11] 尹 玲，吴 倩. 2 型糖尿病血小板相关参数变化及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2010，24(4)：380-381.

[12] Dang Q L, Li J G, Sun Y, *et al.* Changes in platelet function following cold storage of RBC suspensions[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10)：18066-18073.

[13] 王彩云，邓宏珠，林晓春. 胡枝子总黄酮对实验性大鼠血液流变学的影响[J]. 中药药理与临床，2010，26(6)：51-53.

[14] 郭 芳，赵 松，黄海龙，等. 杏花雨注射液对大鼠血液流变学和血液凝固的影响[J]. 中国药理学通报，2005，21(5)：602-606.

[15] 刘铮然，张 冬，武海军，等. 苁蓉冲剂对大鼠红细胞参数及血液流变学指标的影响[J]. 中国中药杂志，2010，35(22)：3074-3076.