

小柴胡汤及其与青蒿素配伍用药的抗疟作用研究

薛宝云 叶祖光 戴宝强 杨庆 肖永庆 刘晓宏 李泽琳

(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

摘要 在伯氏鼠疟原虫感染的小鼠体内试验中研究了小柴胡汤及其与青蒿素配伍的抗疟作用。单用小柴胡汤醇提取物的抗疟作用甚微,当它和青蒿素联合用药时,二药并无抗疟增效作用,而且对伯氏鼠疟的复燃也无影响。

关键词 小柴胡汤 青蒿素 伯氏鼠疟 抗疟药

Antimalarial Activities of Xiaochaihu Tang and Its Combination with Artemisinin in Mice Infected with Plasmodium Berghei

Xue Baoyun, Ye Zuguang, Dai Baoqiang, Yang Qing

Xiao Yongqing, Liu Xiaohong, Li Zelin

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing, 100700)

Abstract: Antimalarial activities of Xiaochaihu tang and its combination with artemisinin were studied in the mice infected with Plasmodium berghei in vivo. 75% alcohol extract of Xiaochaihu Tang was found to exhibit a slight antimalarial effect. The combinations of the extract and artemisinin appeared to have no potentiating interaction in antimalarial efficacy. Furthermore, the drug combinations displayed little effect on the parasitemia recrudescence caused by use of artemisinin alone.

Key words: Xiaochaihu Tang, artemisinin, Plasmodium berghei, antimalarials

中医经典著作中记载,疟疾属少阳病,而小柴胡汤具有和解少阳之邪之功效,因而,自明、清以来,不少中医大夫在临床上以小柴胡汤为主治疗疟疾^[1,2]。近年来一些临床医生应用小柴胡汤治疗疟疾,并取得一定疗效^[3,4]。然而,对小柴胡汤治疗疟疾的试验研究工作尚未见报道。此外,在中医临床治疗疟疾时,常用小柴胡汤配伍青蒿、常山等中药以截疟,中药青蒿的截疟有效成分现已证明是抗疟新药青蒿素^[5],因此,本研究课题另一个目的则是观察小柴胡汤和青蒿素复方配伍的抗疟作用,亦即研究二药联合用药是否具有抗疟增效作用。从而为小柴胡汤是否可能成为青

蒿素治疗疟疾病人的一种辅助治疗药物提供根据。

1 试验动物及药物

1.1 动物 昆明种小鼠,体重18~22g,雌雄兼用,由中国中医研究院试验动物中心提供。

1.2 虫株 NK173株伯氏鼠疟(Plasmodium berghei),每只动物腹腔内接种 1×10^7 个疟原虫。

1.3 药物 (1)小柴胡汤由柴胡12g,黄芩9g,人参6g,制半夏9g,炙甘草5g,生姜9g,大枣4g组成,本所化学室将上述中药用75%乙醇冷浸提取成醇浸膏,临用前配成所需浓度。

(2)青蒿素,昆明制药厂生产,临用前用吐温

—80研磨配成水混悬液。

2 方法及结果

2.1 小柴胡汤抗疟效价的测定 采用常规的4天抑制方法^[6]，昆明种小鼠腹腔内接种 1×10^7 个伯氏鼠疟原虫，分为5组，每组5只，于接种当天分别口服相当于6.9、9.8、14.0、20.0g 生药/kg 的小柴胡汤，每天给药一次，连续给药4天，于第五天涂片，计数寄生率，并以对照组寄生率为100%，计算抑制率。结果见表1。

表1 小柴胡汤抗疟效价的测定

组别	动物数	剂量 g 生药/kg	寄生率 %	抑制率 %
对照	5	-	13.6	-
XCHT*	5	6.9	13.2	2.9
XCHT	5	9.8	13.5	0.7
XCHT	5	14.0	14.3	-5.1
XCHT	5	20.0	5.7	58.1

* XCHT 为小柴胡汤(下同)

表2 小柴胡汤对感染鼠疟小鼠的存活率和存活时间($\bar{x} \pm s$)的比较

组别	接种量	剂量 g 生药/kg	给药天数 天	存活时间 天	存活率%
对照	1×10^7	-	4	9.6 ± 2.7	0
XCHT	1×10^7	5	4	10.4 ± 4.1	0
XCHT	1×10^7	10	4	11.2 ± 4.3	0
XCHT	1×10^7	20	4	12.9 ± 4.3	0
对照	3×10^6	-	7	15.8 ± 2.9	0
XCHT	3×10^6	5	7	14.9 ± 2.9	0
XCHT	3×10^6	10	7	15.1 ± 0.3	0
XCHT	3×10^6	20	7	16.5 ± 2.8	0

从表2的数据表明，各剂量组的小柴胡汤对存活率没有影响，但似乎对存活时间有延长的趋势。尽管如此，经统计学处理，并无统计学上显著意义($p > 0.05$)。因此，各剂量组的小柴胡汤对鼠疟感染小鼠的存活时间也无明显的延长作用。

2.3 小柴胡汤与青蒿素配伍用药的增效作用 采用常规的4天抑制试验方法，小鼠腹腔内接种 1×10^7 个鼠疟原虫，青蒿素剂量固定

为8.0mg/kg，小柴胡汤剂量分别为6.9、9.8、14.0、20.0g 生药/kg。小柴胡汤每天灌胃给药一次，连续给药四天，同时皮下注射青蒿素8.0mg/kg。第五天涂片，计数原虫寄生率，并计算抑制率。结果见表3。另外，以某一固定剂量的小柴胡汤(5.0、10.0或20.0g 生药/kg)和1.8、2.7、4.2、6.5mg/kg 等不同剂量的青蒿素合并用药。然后测定其半数效量(SD_{50})。其结果见表4。

表1的结果表明，20g 生药/kg 的小柴胡汤具有一定的抗疟活性，抑制率约为50%，而其他各剂量组的小柴胡汤均未发现有明显的抗疟活性，由于小柴胡汤的抗疟活性较低，最大抑制率仅为58.19%，故未能求出其抗疟效价 SD_{50} 。

2.2 小柴胡汤对疟疾感染小鼠存活率和存活时间的影响 采用常规的4天抑制试验方法，昆明种小鼠腹腔内接种 1×10^7 个鼠疟原虫，每组10只，于接种当天灌胃分别给予5、10、20g 生药/kg 的小柴胡汤，每天给药一次，连续给药4天，观察各组动物的死亡数量和死亡时间，并计算动物的存活率和存活时间。另外小鼠腹腔内低量疟原虫接种，亦即对小鼠腹腔接种 3×10^5 鼠疟原虫，每组10只，于接种当天给予同样的剂量的小柴胡汤，每天给药一次，连续给药7天，观察各组动物的死亡时间，并计算动物的存活率和存活时间，结果见表2。

表3 小柴胡汤与青蒿素配伍的增效作用

组 别	QHS 剂量 mg/kg	XCHT 剂量 g 生药/kg	寄生率%	抑制率%
对 照	-	-	13.55	--
QHS	8	-	2.88	78.7
XCHT+QHS	8	6.9	4.82	64.4
XCHT+QHS	8	9.8	2.20	83.8
XCHT+QHS	8	14.0	0.52	96.2
XCHT+QHS	8	20.0	4.20	69.0
对 照	-	-	9.90	-
QHS	8	-	1.42	75.7
XCHT+QHS	8	9.8	1.02	89.7
XCHT+QHS	8	14.0	1.20	77.9
XCHT+QHS	8	20.0	1.30	76.9

* QHS 为青蒿素(下同)

从表3中结果可见,当8.0mg/kg 剂量的青蒿素与小柴胡汤合并用药时,小柴胡汤各剂量组和青蒿素联合用药对鼠疟的抑制率与单独使用青蒿素的抑制率相差甚微,这表明

小柴胡汤与青蒿素8mg/kg 配伍对鼠疟原虫的抑制作用与单独使用青蒿素作用相似,由此可见,二药合并用药无明显的增效作用。

表4 青蒿素与小柴胡汤配伍的增效作用

组 别	XCHT 剂量 g 生药/kg	SD ₅₀ (95%可信限) mg/kg	SD ₅ mg/kg	SD ₉₅ mg/kg
QHS	-	3.52(2.85-4.33)	1.01	12.28
QHS+XCHT	5	3.46(2.90-4.13)	0.88	13.62
QHS+XCHT	10	4.91(3.45-7.00)	3.10	7.77
QHS	-	4.39(3.33-5.80)	2.96	6.53
QHS+XCHT	20	1.80(0.75-4.36)	0.66	4.92
QHS	-	2.44(1.88-3.16)	1.01	5.87
QHS+XCHT	20	1.42(0.69-2.92)	0.22	9.30

从表4中的结果可见,单用青蒿素 SD₅₀ 在2.44mg/kg~4.39mg/kg 之间,而青蒿素和小柴胡汤20g 生药/kg 合并用药后,SD₅₀ 则下降到1.42mg/kg~1.80mg/kg 之间。虽然合并用药的抗疟效价有增高的趋势,但并无统计学意义(P>0.05)。其他两个剂量组(5和10g/kg)的小柴胡汤和青蒿素联合用药的抗疟效价与单用青蒿素无任何差别。因此,二药合并用药无任何抗疟协同作用。

2.4 小柴胡汤与青蒿素合并用药对伯氏鼠疟复燃率和复燃时间的影响 采用常规的4天抑制试验方法,小鼠腹腔内接种 1×10^7 个鼠疟原虫,每组10只,于接种当天分别口服小柴胡汤和青蒿素,小柴胡汤剂量分别为5、10、20g 生药/kg,青蒿素口服剂量分别为100或200mg/kg. 连续给药四天,每天给药一次,于第五天开始涂片,连续涂片一个月以观察鼠疟原虫的复燃情况。结果见表5。

表5 青蒿素与小柴胡汤合并用药对鼠疟复燃时间($\bar{x} \pm s$)的影响

组别	QHS 剂量 mg/kg	XCHT 剂量 g 生药/kg	复燃时间 天	复燃率 %
QHS	100	-	4.0±0.0	100
QHS+XCHT	100	5	4.4±0.9	100
QHS+XCHT	100	10	4.4±0.8	100
QHS+XCHT	100	20	5.6±1.8	100
QHS	200	-	6.6±1.0	100
QHS+XCHT	200	5	7.6±0.9	100
QHS+XCHT	200	10	6.4±1.3	100
QHS+XCHT	200	20	6.9±1.5	100

以上结果表明各剂量组的小柴胡汤对伯氏鼠疟的复燃率无任何影响,尽管小柴胡汤对复燃时间有一定延长趋势,但并无统计学上的显著性差异($P > 0.05$),由此可见,小柴胡汤对伯氏鼠疟的复燃率和复燃时间均无明显的影响。

3 讨论

在前文已报道小柴胡汤及其与青蒿素配伍对伯氏鼠疟感染小鼠具有免疫增强作用以及具有改善疟疾感染小鼠症状等作用^[7],本研究结果证明小柴胡汤抗疟活性甚微,当单用小柴胡汤时,最大剂量组(20g 生药/kg,相当于临床用量的3倍)对伯氏疟原虫的抑制率为50%左右,而小剂量组(相当于临床剂量)则没有明显的抗疟活性,小柴胡汤不仅对血中疟原虫的直接抗疟作用很弱,而且也不能延长伯氏鼠疟感染小鼠的存活率和存活时间,由此可见,小柴胡汤仅有微弱的抗疟活性,这说明,中医临床实践中应用小柴胡汤治疗疟疾的疗效并不是由于它的抗疟作用,而是由于它对患者的免疫力的增强作用及症状改善作用。这在理论上阐明了中医文献中主张应用小柴胡汤治疗疟疾的药理学依据。另外,上述结果提示,在中医临床不宜单用小柴胡汤,因为它对血中疟原虫并无直接的杀灭作用,在治疗疟疾患者时应辅以对疟原虫有杀灭作用的截疟药。虽然经小柴胡汤治疗疟疾患者的症状得到缓解,但血中疟原虫仍存在,从而成为无症状的带虫者,这便成为疟疾

在人群中传播的一个因素。

小柴胡汤和青蒿素合并用药并无抗疟增效作用,而且也不能降低伯氏鼠疟的复燃率及复燃时间。青蒿素是我国自行研制的新型抗疟药,它有速效、低毒等抗疟特点^[8],但在单用青蒿素治疗疟疾患者时,常有部分病例出现近期复燃,甚至复燃率高达50%以上^[8]。青蒿素的这一复燃问题严重地影响它在临床治疗中的广泛使用。本试验中将小柴胡汤和青蒿素联合用药并不能改善青蒿素的复燃问题,因此,从抗疟活性这一角度来看,二药配伍并没有明显的实用价值,但以前实验室的研究结果表明从免疫增强和改善症状等方面二药合用具有明显的优势,所以小柴胡汤仍不失之为一个良好的疟疾治疗辅助药物。

参 考 文 献

- [1] (明)张介宾. 景岳全书. 北京:人民卫生出版社, 1991:288
- [2] (清)喻昌. 医门法律. 卷五. 上海:上海科学技术出版社,1983:164
- [3] 刘光汉. 陕西新医药 1976;(4):60
- [4] 雍怀生. 四川中医 1994;(4):30
- [5] 青蒿素抗疟研究协作组. 中华医学会杂志(英文版) 1979;92(12):811
- [6] 徐叔云等. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1994:1317
- [7] 王金华等. 中国实验方剂学杂志 1995;1(1):28
- [8] 叶祖光. 国外医学中医中药分册 1995;17(5):3