

# 补中益气汤免疫药理作用的配伍探讨

郭 忻 毛 平 符胜光 沈毓萍 朱永健(上海中医药大学 上海 200032)

**摘要** 采用正交设计法,对补中益气汤中药味的免疫药理效应进行析因研究。结果显示,对体液及细胞免疫作用最好的是人参和黄芪,最好的配伍是黄芪和当归。其它药如柴胡、升麻、陈皮作用比较小。研究显示,药物间的剂量配比在处方中的重要性。

**关键词** 补中益气汤 正交设计 免疫学 药理学

## Investigation of Compatibility Influence on the Immuno-Pharmacological Effects of Buzhong Yiqi Decoction

Guo Xin, Mao Ping, Fu Shengguang, Shen Yuping, Zhu Yongjian  
(Shanghai Univ. of TCM, Shanghai, 200032)

**Abstract:** Using orthogonal design method, the immuno-pharmacological effects of Buzhong Yiqi Decoction were studied. Experimental results showed that the most effective drugs for humoral and cellular immunity were ginseng and astragles root and the best drug compatibility was the combination between astragles root and chinese angelica root. The other drugs such as bupleurum root, cimicifuga rhizoma and tangerine peel, etc. were found to have little effects. The findings in this study indicated that the dosage of individual drugs in the decoction played an important part in the compatibility.

**Key words:** Buzhong Yiqi decoction, orthogonal design, immunology, pharmacology

我们在确定了补中益气汤全方对体液免疫、细胞免疫药理作用的基础上,采用正交设计法,对补中益气汤的组成药物作了析因研究,以探讨其影响免疫药效的主要药物、剂量及配伍,优选出最佳配方。

### 1 材料与方

**1.1 材料** 植物血凝素(PHA),中科院生化所上海东风生化技术公司;印度墨水,北京西中化工厂;瑞氏染色剂,上海试剂三厂,鸡红细胞及豚鼠血清补体自制;实验动物由上海中医药大学动物中心提供。

**1.2 中药及制备** 购置的中药由本校生药鉴定教研组鉴定为:白术 *Atractylodes macrocephala koidz*; 陈皮 *Citrus reticulata Blanco*; 甘草 *Glycyrrhiza uralensis Fischer*; 黄芪 *Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge*; 柴胡 *Bupleurum scorzonerifolium*

*Willd*; 升麻 *Cimicifuga heracleifolia komar*; 当归 *Angelica sinensis (Oliv) Diels*; 人参 *Panax ginseng C. A. Mey*,按正交设计表的不同配方,将药物先混合浸泡 30min,煮沸后用文火煎 30min,共煎 2 次,合并 2 次煎液,浓缩至含生药 2g/ml,置冰箱备用。

**1.3 溶血素抗体测定<sup>[1]</sup>** 取 18g~20g 雄性小鼠,每只小鼠腹腔注射 5%生理盐水鸡红细胞混悬液 0.2ml,并按 10ml/kg 给小鼠灌胃。于给药第 10d 摘眼球取血,将离心所得血清用生理盐水稀释 10 倍。取 1ml 血清稀释液与 5%鸡红细胞混悬液及 10%补体血清各 0.5ml 混合,用 754 型分光光度计于 540nm 比色,记录其光密度。

**1.4 植物血凝素(PHA)刺激淋巴细胞转化试验——小鼠体内诱导法** 取 18g~20g 雄性小鼠,按 10ml/kg 灌胃,至第 9、10、11d 连

续 3d 肌肉注射 PHA(8mg/kg)。于第 12d 处死小鼠,剪尾取血,用瑞氏染色剂制成血片,在显微镜下观察过渡态的淋巴细胞数,并计算其百分率。

**1.5 正交设计法** 将补中益气汤的 8 味药(人参、黄芪、当归、白术、陈皮、升麻、柴胡、炙甘草),作为 8 个因子。每味药取 2 个不同的剂量,(为使研究结果更符合应用,我们选用较接近现今临床用量的《中医方剂临床手册》中的用量)即为 2 个水平。见表 1。

运用  $L_{16}(2^{15})$  正交表,将 8 味药分别置

入 1、2、4、7、8、11、12、15 各列,按实验号(即 16 个不同配方)进行实验。

表 1 补中益气汤的正交设计方案

水平 (g)	因 素							
	人参 (A)	黄芪 (B)	当归 (C)	柴胡 (D)	炙甘草 (E)	升麻 (F)	白术 (G)	陈皮 (H)
1 <sup>[2]</sup>	9	9	6	6	3	6	9	6
2 <sup>[3]</sup>	12	15	9	3	6	3	12	3

**2 实验结果**

**2.1** 将每个实验号所得的实验结果填入  $L_{16}(2^{15})$  正交表,并计算其  $K$  值及  $R$  值。结果见表 2。

表 2 正交设计及效应计算表  $L_{16}(2^{15})$

实 验 号	列 号 因 素 及 水 平															实 验 结 果	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	(1)	(2)
	A	B	A×B	C	A×C	B×C	D	E	A×E	B×E	F	G	A×G	B×G	H	溶血素抗体 (OD)	淋巴细胞 (%)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.500	67.0
2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0.674	76.9
3	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	0.692	75.4
4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0.775	84.3
5	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	0.595	89.0
6	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	0.725	82.6
7	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	0.408	90.0
8	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	0.189	93.0
9	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	0.138	99.5
10	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	0.161	99.8
11	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	0.429	98.2
12	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	0.625	98.1
13	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0.291	98.7
14	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	0.064	96.0
15	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	0.121	97.8
16	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	0.300	97.7

	$K_1$	4.564	3.994	3.417	3.148	3.969	2.490	3.180	3.111	3.149	3.613	3.304	3.224	2.834	3.356	3.589
(1)	$K_2$	2.129	2.693	3.271	3.539	2.718	4.196	3.535	3.513	3.538	3.650	3.274	3.274	3.853	3.686	3.098
	$R$	0.304	0.162	0.018	0.048	0.156	0.213	0.044	0.050	0.048	0.004	0.003	0.006	0.127	0.041	0.061
	$K_1$	658.5	699.5	693.8	709.5	707.3	720.1	717.9	715.6	713.1	709.4	712.4	727.3	725.1	715.2	718.3
(2)	$K_2$	785.8	744.8	750.2	734.5	736.7	628.3	726.1	728.4	720.9	644.6	731.6	716.7	718.9	721.7	725.7
	$R$	15.91	5.66	7.05	3.12	3.67	11.47	1.02	1.60	0.97	8.10	2.40	1.32	0.77	0.81	0.92

按照  $R$  值的大小进行直观分析,结果提示:影响溶血素抗体生成的药物作用次序为人参、黄芪、陈皮、炙甘草、当归、柴胡、升麻、白术;对淋巴细胞转化率具有影响的药物依次为人参、黄芪、当归、升麻、炙甘草、白术、柴胡、陈皮。

**2.2** 在以上计算基础上,再进一步作方差分析。将离差平方和较小的几项合并作为误差估计,用来计算各因子的  $F$  值。同时对药物的 2 个水平的作用进行评定,对最佳交互列作用作出分析,寻找出最佳剂量的最佳配伍。

**2.2.1** 补中益气汤对小鼠溶血素抗体生成的方差分析及交互作用分析结果见表 3、4。

表 3 补中益气汤对小鼠溶血素抗体生成作用方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	方差	$F$ 值	显著性
A	$S_A=S_1=0.370$	1	0.370	123.3	$P<0.01$
B	$S_B=S_2=0.105$	1	0.105	35.0	$P<0.01$
C	$S_C=S_4=0.010$	1	0.010	3.3	$P>0.05$
A×C	$S_{A×C}=S_5=0.098$	1	0.098	32.6	$P<0.01$
B×C	$S_{B×C}=S_6=0.182$	1	0.182	60.6	$P<0.01$
E	$S_E=S_8=0.010$	1	0.010	3.3	$P>0.05$
A×G	$S_{A×G}=S_{13}=0.065$	1	0.065	21.6	$P<0.01$
H	$S_H=S_{15}=0.015$	1	0.015	5.0	$P>0.05$
误差 $i$	$S_I=S_3+S_7+S_9+S_{10}+S_{11}+S_{12}+S_{14}=0.024$	7	0.003		

注:  $F_{1-0.05}(1,7)=5.59, F_{1-0.01}(1,7)=12.2$

表 4 黄芪与当归(B×C)对小鼠溶血素抗体生成的交互作用分析

	C <sub>1</sub> (当归 6g)	C <sub>2</sub> (当归 9g)
B <sub>1</sub> (黄芪 9g)	0.500 + 0.674 + 0.138 + 0.161 = 1.473	0.692 + 0.775 + 0.429 + 0.625 = 2.521
B <sub>2</sub> (黄芪 15g)	0.595 + 0.725 + 0.291 + 0.064 = 1.675	0.408 + 0.189 + 0.121 + 0.300 = 1.018

从表 3 可以看出,对小鼠溶血素抗体生成具有较大影响的药物是人参 ( $F$  值 123.3)、黄芪 ( $F$  值 35.0);交互作用较好的交互列依次为 B×C(黄芪与当归)、A×C(人参与当归)、A×G(人参与白术)。从 B×C(黄芪与当归)交互列的作用分析中可以看出,黄

芪、当归的药量增加,对药效具有一定影响,然以当归剂量的增大尤为显著。综合直观分析、方差分析及交互作用分析,可以认为,补中益气汤对小鼠溶血素抗体生成的最优组合应为 A<sub>1</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>G<sub>2</sub>,即为人参 9g、黄芪 9g、当归 9g、白术 12g。

**2.2.2** 补中益气汤对 PHA 刺激小鼠淋巴细胞转化率(体内法)的方差分析结果及交互作用分析见表 5、6。

从表 5 可以看出,补中益气汤中对 PHA 诱导的小鼠体内淋巴细胞转化作用显著的药物依次为人参 ( $F$  值 211.0)、黄芪 ( $F$  值 26.7)、当归 ( $F$  值 8.1);从交互列来看,以 B×C 列(黄芪与当归)的作用最佳,其次为 B×E (黄芪

表 5 补中益气汤对淋巴细胞转化作用方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	方差	$F$ 值	显著性
A	$S_A=S_1=1012.8$	1	1012.8	211.0	$P<0.01$
B	$S_B=S_2=128.3$	1	128.3	26.7	$P<0.01$
A×B	$S_{A×B}=S_3=198.8$	1	198.8	41.4	$P<0.01$
C	$S_C=S_4=39.1$	1	39.1	8.1	$P<0.05$
A×C	$S_{A×C}=S_5=54.0$	1	54.0	11.2	$P<0.05$
B×C	$S_{B×C}=S_6=526.7$	1	526.7	109.7	$P<0.01$
B×E	$S_{B×E}=S_{10}=262.4$	1	262.4	54.6	$P<0.01$
F	$S_F=S_{11}=23.0$	1	23.0	4.8	$P>0.05$
误差 $i$	$S_I=S_7+S_8+S_9+S_{12}+S_{13}+S_{14}+S_{15}=33.6$	7	4.8		

注:  $F_{1-0.05}(1,7)=5.59, F_{1-0.01}(1,7)=12.2$

表 6 黄芪与当归(B×C)对淋巴细胞转化的交互作用分析

	C <sub>1</sub> (当归 6g)	C <sub>2</sub> (当归 9g)
B <sub>1</sub> (黄芪 9g)	67.0 + 76.9 + 99.5 + 99.8 = 343.2	75.4 + 84.3 + 98.2 + 98.1 = 356.0
B <sub>2</sub> (黄芪 15g)	89.0 + 82.6 + 98.7 + 96.0 = 366.3	90.0 + 93.0 + 97.8 + 97.7 = 378.5

与炙甘草)、A×B(人参与黄芪)、A×C(人参与当归)。从 B×C(黄芪与当归)交互分析显示(表 6),黄芪、当归的剂量增大,对淋巴细胞转化率具有促进作用,尤其以黄芪剂量的增加为显著。综合直观分析、方差分析及交互

列的分析,可以认为补中益气汤对小鼠淋巴细胞转化作用的最优药物组合应为 $A_2B_2C_2E_2$ ,即人参 12g、黄芪 15g、当归 9g、炙甘草 6g。

### 3 讨论

补中益气汤是传统的补气升阳方剂。近年来的临床应用较多地反映了本方对免疫系统疾病的治疗作用,尤其是对免疫功能低下的疾病具有较好的疗效<sup>[4]</sup>。

从补中益气汤的正交试验结果可以看出,本方对体液免疫(小鼠溶血素抗体生成)、细胞免疫(小鼠体内淋巴细胞转化实验)药效突出的药物为人参、黄芪、其次为当归、炙甘草、柴胡、升麻、陈皮基本上无作用。

其次,补中益气汤的正交试验结果还显示了药物配伍的作用,以及剂量对药效的影响。黄芪与当归在以上实验中显示了极佳的

配伍效果,然而两药在以上不同的实验中用量则截然不同,表明剂量在药物配伍中的重要性。

本研究的正交设计及数据分析得到上海中医药大学数学教研室薛玉珍老师的指导,值此致谢。

### 参考文献

- 1 李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社,1991. 160
- 2 上海中医学院方剂学教研室. 中医方剂临床手册. 第2版. 上海:上海科学技术出版社,1994. 110
- 3 李飞. 方剂研究文献摘要. 南京:江苏科技出版社,1981. 369
- 4 陈余健. 补中益气汤的药理研究进展. 陕西中医,1994(1):36

(收稿:1997-12-03)