

· 药剂与炮制 ·

基于三维响应曲面模型分析当归-红花补血功效的配伍规律

金益, 尚尔鑫*, 唐于平*, 沈娟, 史旭芹, 段金赓

(南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 南京 210023)

[摘要] **目的:**应用多指标综合指数法与三维响应曲面分析法研究当归-红花(GH)补血效应的配伍规律。**方法:**采用注射乙酰苯肼+环磷酰胺诱导的小鼠血虚模型,将实验动物分为正常组、模型组、当归-红花不同配比(1:0,4:1,2:1,3:2,1:1,2:3,1:2,1:4,0:1)组,按剂量 $0.01\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 灌胃给药,连续7 d,观察小鼠血常规和脏器指数(胸腺、脾脏)的变化,建立当归和红花配伍后的三维响应曲面模型。**结果:**单用当归剂量为 $7.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时,补血效果最好,总效应值5.50;单用红花剂量为 $0.52\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时,补血效果最好,总效应值4.57。当归和红花配伍后,当归剂量在 $0.5\sim 1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和红花剂量在 $0\sim 0.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时,表现为协同作用,在大部分剂量配比范围内(约50%)表现为相加作用,其次为拮抗作用。**结论:**当归和红花配伍后补血效应的协同作用范围较窄,强度也不是很明显,并在一定量比时还有拮抗作用。

[关键词] 当归; 红花; 药对; 补血; 三维响应曲面法

[中图分类号] R283.6;R945;R285.5;R284;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210001

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1012.012.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 10:12

Compatibility Law Analysis of Tonifying Blood of Couplet Medicines of Angelicae Sinensis Radix and Carthami Flos by Three-dimensional Response Surface Model

JIN Yi, SHANG Er-xin*, TANG Yu-ping*, SHEN Juan, SHI Xu-qin, DUAN Jin-ao

(*Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

[Abstract] **Objective:** To demonstrate the pharmacodynamic interaction in tonifying blood of couplet medicines of Angelicae Sinensis Radix and Carthami Flos by comprehensive index method and three-dimensional response surface method. **Method:** Based on mouse blood deficiency model induced by injection of acetylphenylhydrazine (APH) and cyclophosphamide (CTX), the effect of this couplet medicines with different proportions (1:0, 4:1, 2:1, 3:2, 1:1, 2:3, 1:2, 1:4, 0:1) and different concentrations on the peripheral blood indexes and organ indexes were observed. Then all indexes were integrated and analyzed by relative equation. The three-dimensional response surfaces were gained by Matlab R2010a software. **Result:** When they

[收稿日期] 20170318(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274058)

[第一作者] 金益,在读硕士,从事中药及方剂功效物质基础、量效关系和相互作用研究,Tel:025-85811917,E-mail:jinyixihuan@163.com

[通讯作者] *尚尔鑫,副教授,从事中药方剂成分分析及数据挖掘研究,Tel:025-85811916,E-mail:shex@njucm.edu.cn;

*唐于平,教授,从事中药及方剂功效物质基础、量效关系和相互作用研究,Tel:025-85811695,E-mail:yupingtang@njucm.edu.cn

were used singly, the best doses of *Angelicae Sinensis Radix* and *Carthami Flos* were 7.80, 0.52 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, respectively. Most dose (about 50%) of this couplet medicines exhibited addition action, followed by antagonism, and little dose (0.5-1.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ of *Angelicae Sinensis Radix* and 0-0.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ of *Carthami Flos*) had synergetic effect. **Conclusion:** The range of synergetic effect of this couplet medicines on tonifying blood is little, and the intensity is not obvious, but it has antagonism in a certain amount.

[Key words] *Angelicae Sinensis Radix*; *Carthami Flos*; couplet medicines; tonifying blood; three-dimensional response surface method

药对是由 2 味中药构成的最小配伍单元,但其不是 2 味药物的随意搭配,而是相对固定的、临床疗效可靠的 2 味药物的配对,是历代许多医者临床治病救人的经验总结,是符合中医配伍理论的最简单、最明确的一种形式^[1-5]。以药对的形式用药,已具备复方用药的所有性质与特点,药对的功效也不是单纯的 2 味中药的药效相加,如桃仁与红花两者配对后,就可以达到协同增效的效果,使活血祛瘀的作用增强^[6-8]。

当归具有补血养血、调经、活血化瘀的功效,前期数据挖掘分析发现其在临床上常与很多药物一起使用,且表现出较好的协同或制约作用,因而产生了一系列药对^[9-10]。当归和红花常常配伍使用,具有补血活血的功效。课题组前期研究发现当归与红花配伍后在活血功效方面具有协同作用^[1],但二者配伍后养血功效的相互作用还未见报道。本实验采用注射乙酰苯肼+环磷酰胺的方法制备血虚模型,参考课题组数据挖掘结果^[11],采用辐射设计法^[12]构建当归和红花配伍后的响应曲面,探讨当归-红花药对配伍后对血虚模型的影响,为当归与红花的临床应用提供一定的参考依据。

1 材料

Sysmex XE 2100 型全自动血液分析仪(日本东亚公司)。乙酰苯肼(APH,上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号 K1520052,纯度 98%),注射用环磷酰胺(CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 11061532),乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na,国药集团化学试剂有限公司,批号 T20120311);当归和红花饮片均由安徽丰原铜陵中药饮片有限公司提供,经南京中医药大学严辉副教授鉴定,其基原植物分别为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* 的干燥根和菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* 的干燥管状花,均符合 2015 年版《中国药典》(一部)的相关要求。

清洁级 ICR 小鼠,雌性,体重 18~22 g,由上海杰思捷实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(沪)2013-0006。所有动物实验均按照南京中医药

大学动物饲养和使用指南进行,经南京中医药大学实验动物伦理委员会批准。

2 方法

2.1 药材的提取 按 9 个不同比例(1:0,4:1,2:1,3:2,1:1,2:3,1:2,1:4,0:1)称取当归和红花饮片,每份总量 500 g,药材提取方法与本课题组前期优选的方法一致^[13],所有样品最终真空减压浓缩至生药质量浓度约 1.0 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,冷藏备用。

2.2 模型复制^[13-15] 小鼠分别于试验的第 1,4 天皮下注射 APH 生理盐水溶液,给药剂量分别为 20, 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 4,5,6,7 天腹腔注射 CTX 生理盐水溶液,剂量均为 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。其中第 4 天先皮下注射 APH 生理盐水溶液,2 h 后再腹腔注射 CTX 生理盐水溶液。

2.3 分组与给药 208 只小鼠被随机分为 26 组,每组 8 只,包括正常组,模型组,当归单味药组(DG),红花单味药组(HH),当归-红花药对组(GH)。其中,单味药组均设 5 个不同剂量,分别为 0.5,1,2,4,6 倍临床等效剂量,根据 2015 年版《中国药典》中当归用量 6~12 g,红花用量 3~10 g,分别取当归生药量 10 g 和红花生药量 8 g 为临床 1 倍量。当归-红花药对组设 7 个不同配比,每个配比设高、低剂量,分别给予 4:1(4),4:1(2);2:1(5),2:1(2);3:2(5),3:2(2);1:1(4),1:1(2);2:3(5),2:3(2);1:2(5),1:2(2);1:4(6),1:4(2),(括号内为临床等效量倍数,根据桃红四物汤的临床用量为当归 9 g 和红花 6 g,各不同比例的当归-红花药对临床 1 倍量总量设为 15 g)。所有给药组的小鼠均统一配成溶液,按剂量 0.01 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 灌胃给药,其他组小鼠灌胃等体积生理盐水,每天 1 次,连续 7 d,第 7 天给药后 30 min 眼眶取血,解剖取脏器,随后测定血常规和脏器指数等各项指标。

2.4 检测指标 小鼠外周血血常规检测仪器为 Sysmex XE 2100 型全自动血液分析仪,主要测定了淋巴细胞计数(LY),白细胞计数(WBC),血红蛋白浓度(HGB),红细胞比容(HCT),血小板计数

(PLT), 红细胞计数(RBC)6 项常见指标。同时对小鼠胸腺和脾脏进行称重,按公式胸腺指数(thymus index, TI) = 胸腺质量/小鼠体重和脾脏指数(spleen index, SI) = 脾重/小鼠体重计算。

2.5 数据分析 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。依据多指标综合指数法,实验过程中收集的数据结果将被整合和标化,依据公式 $V_{\text{标化}} = (V_{\text{给药}} - V_{\text{模型}}) / (V_{\text{正常}} - V_{\text{模型}})$ 计算,参考课题组前期研究,设定 WBC, RBC 和 HGB 的权重系数均为 2, LY, PLT, HCT, TI 和 SI 的权重系数均为 1。各指标数据的标化值乘以各自权重系数后相加,即得补血作用的总效应值(total effect, TE)。

2.6 当归-红花药对相互作用模型的建立与评价 应用响应面法探讨当归-红花药对对血虚小鼠补血作用的药效学相互作用规律。由于中药中多成分、多靶点的共同作用,故采用二次多项式来更好地描述两药合用的量效曲线,并以合并指数来描述两药的相互作用强度。为了便于绘图,将合并指数减 1,以 0 作为典型的加和作用。应用非线性回归法确定量效曲线的各个参数,建立三维响应面模型,应用 Matlab R2010a 软件构建响应曲面的三维图形。三维响应面模型中的颜色越深,代表相互作用越强,颜色越浅,代表相互作用越弱。根据合并指数的计算方法,当两药之间表现为相加作用时,数值会趋向于 0,而比 1 大或者小时,分别表示为拮抗和协同作用。指数越高,颜色越接近于黄或蓝两端时,表示相互作用的强度越大^[14]。

3 结果

3.1 一般体征观察 观察造模前后小鼠的一般体征发现,正常组小鼠未见明显异常。模型组小鼠造模后,可见精神萎靡、厌食嗜睡,毛蓬竖且色泛黄,眼、耳、面、尾显苍白。各当归、红花单味药组及药对组给药后,小鼠状况比模型组有所改善。

3.2 当归和红花配伍对血虚小鼠的影响 与正常组小鼠相比,模型组的各项指标(WBC, RBC, HGB, HCT, LY, PLT, TI 和 SI)均有一定的统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),说明血虚模型小鼠造模成功,见表 1。与模型组相比, DG(0.5, 1, 2, 4)对降低的 WBC 和 TI 有明显的改善作用, DG(2, 4, 6)对降低的 RBC 有明显的改善作用, DG(0.5, 2, 4, 6)均对降低的 HGB 有明显的改善作用, DG(0.5, 1, 2, 4, 6)均对升高的 SI 有明显的降低作用, DG(0.5, 1, 4, 6)均对降低的 PLT 有明显的改善作用, DG(2, 6)对降低的 HCT 有明显的改善作用, DG(0.5, 1)均对降低

的 LY 有明显的改善作用。HH(0.5, 1, 2, 6)对降低的 WBC 有明显的改善作用, HH(0.5, 2, 4)均对降低的 RBC 有明显的改善作用, HH6 对降低的 HGB 有明显的改善作用, HH(0.5, 1, 4)均对升高的 SI 有明显的降低作用, HH(0.5, 1, 2, 4, 6)均对降低的 TI 有明显的改善作用, HH(2, 4, 6)均对降低的 PLT 有明显的改善作用, HH(0.5, 1, 4)均对降低的 HCT 有明显的改善作用, HH(0.5, 1, 2)均对降低的 LY 有明显的改善作用。

药对组 GH 1:4(6), GH 1:2(5, 2), GH 2:3(2), GH 1:1(4, 2), GH 3:2(5), GH 2:1(2), GH 4:1(4)均对降低的 WBC 有明显的改善作用, GH 1:4(2), GH 1:2(5, 2), GH 1:1(2), GH 3:2(5), GH 4:1(4, 2)均对降低的 RBC 有明显的改善作用, GH 1:4(6), GH 1:2(2), GH 2:3(5, 2), GH 3:2(2), GH 2:1(5, 2)均对降低的 HGB 有明显的改善作用, GH 1:4(6, 2), GH 1:2(2), GH 2:3(5, 2), GH 1:1(4, 2), GH 3:2(5, 2), GH 2:1(5, 2), GH 4:1(4)均对升高的 SI 有明显的降低作用, GH 1:4(6), GH 1:2(5, 2), GH 2:3(5, 2), GH 1:1(4, 2), GH 3:2(5, 2), GH 2:1(5, 2), GH 4:1(4, 2)均对降低的 TI 有明显的改善作用, GH 1:4(6), GH 1:2(5), GH 2:3(2), GH 3:2(5), GH 4:1(2)均对降低的 PLT 有明显的改善作用, GH 1:4(2), GH 1:2(5), GH 1:1(4, 2)均对降低的 HCT 有明显的改善作用, GH 1:2(5, 2), GH 2:3(5, 2), GH 1:1(4), GH 3:2(2), GH 2:1(5)均对降低的 LY 有明显的改善作用。

3.3 各效应观察指标的标化值与整合效应 各指标的整合情况见表 2。结果发现随着当归单味药用药剂量的增加,补血效果也随之增强,并呈现一定的剂量依赖性。其中当归单用剂量为临床 6 倍使用量($7.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)时,补血效果最好;而当归单用剂量为临床 0.5 倍量时, TE 只有 3.65。红花单味药对血虚小鼠的补血作用随剂量的增大补血作用减弱,红花单用剂量为临床 0.5 倍量($0.52 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)时, TE 达 4.57, 而红花单用剂量为临床 6 倍量时, TE 仅 2.75。当归和红花 2 味药合用后,在不同配比和不同剂量时,呈现除了不同的补血作用。

3.4 当归-红花药对补血功效的相互作用 由图 1, 2 可知,当归和红花配伍后,在当归剂量为 0.5 ~ 1.2 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 且红花剂量为 0 ~ 0.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时表现为协同作用,相互作用值 0.2,但范围较小。大部分范围内(50%左右)表现为相加作用,相互作用

表 1 单用和联用当归、红花对血虚小鼠各指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effect of single use and combination of Angelicae Sinensis Radix and Carthami Flos on peripheral blood indexes and organ indexes of mice with blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	WBC ($\times 10^9$)/L ⁻¹	RBC ($\times 10^9$)/L ⁻¹	HGB/g·L ⁻¹	SI	TI	PLT ($\times 10^9$)/L ⁻¹	HCT/%	LY ($\times 10^9$)/L ⁻¹
正常	4.70 ± 0.43	8.33 ± 0.50	130.71 ± 3.73	4.11 ± 0.52	4.31 ± 0.39	502.60 ± 52.59	44.46 ± 0.98	3.94 ± 0.53
模型	3.89 ± 0.23 ²⁾	7.33 ± 0.30 ²⁾	120.00 ± 2.76 ²⁾	5.45 ± 0.45 ²⁾	2.18 ± 0.10 ²⁾	414.17 ± 20.45 ¹⁾	40.96 ± 1.95 ²⁾	3.02 ± 0.46 ²⁾
DG0.5	4.15 ± 0.06 ³⁾	7.45 ± 0.21	123.33 ± 1.97 ³⁾	4.63 ± 0.44 ⁴⁾	2.45 ± 0.15 ⁴⁾	461.43 ± 41.87 ³⁾	42.10 ± 1.29	3.53 ± 0.17 ³⁾
DG1	4.16 ± 0.18 ³⁾	7.55 ± 0.41	124.60 ± 5.94	4.89 ± 0.20 ³⁾	2.62 ± 0.49 ³⁾	447.33 ± 27.62 ³⁾	42.47 ± 2.20	3.52 ± 0.26 ³⁾
DG2	4.38 ± 0.22 ⁴⁾	7.66 ± 0.25 ³⁾	125.00 ± 1.87 ⁴⁾	4.30 ± 0.27 ⁴⁾	2.92 ± 0.40 ⁴⁾	432.50 ± 30.14	42.84 ± 1.01 ³⁾	3.22 ± 0.49
DG4	4.59 ± 0.54 ³⁾	7.67 ± 0.24 ³⁾	123.50 ± 2.43 ³⁾	4.80 ± 0.44 ³⁾	2.80 ± 0.14 ⁴⁾	456.38 ± 26.35 ⁴⁾	42.69 ± 2.04	3.21 ± 0.62
DG6	4.20 ± 0.32	7.85 ± 0.34 ³⁾	125.29 ± 3.82 ³⁾	4.78 ± 0.55 ³⁾	2.39 ± 0.19	486.20 ± 44.95 ³⁾	44.10 ± 1.10 ⁴⁾	3.41 ± 0.36
HH0.5	4.24 ± 0.30 ³⁾	7.69 ± 0.26 ³⁾	122.67 ± 3.50	4.61 ± 0.69 ³⁾	2.66 ± 0.28 ⁴⁾	448.57 ± 51.66	43.19 ± 1.83 ³⁾	3.59 ± 0.40 ³⁾
HH1	4.60 ± 0.28 ⁴⁾	7.50 ± 0.34	121.67 ± 4.63	4.85 ± 0.47 ³⁾	2.41 ± 0.15 ³⁾	441.57 ± 74.50	42.93 ± 1.13 ³⁾	3.68 ± 0.21 ³⁾
HH2	4.28 ± 0.27 ³⁾	7.69 ± 0.31 ³⁾	120.20 ± 4.92	5.15 ± 0.50	2.37 ± 0.16 ³⁾	482.43 ± 32.40 ⁴⁾	41.70 ± 1.95	3.93 ± 0.51 ³⁾
HH4	3.96 ± 0.63	7.68 ± 0.21 ³⁾	122.14 ± 3.53	4.93 ± 0.17 ³⁾	2.67 ± 0.43 ³⁾	472.50 ± 4.04 ⁴⁾	43.60 ± 1.21 ³⁾	3.33 ± 0.50
HH6	4.18 ± 0.18 ³⁾	7.43 ± 0.13	123.40 ± 1.67 ³⁾	5.26 ± 0.79	2.34 ± 0.09 ³⁾	464.75 ± 13.65 ⁴⁾	41.58 ± 2.01	3.24 ± 0.33
GH 1:4(6)	4.56 ± 0.12 ⁴⁾	7.46 ± 0.32	124.83 ± 4.36 ³⁾	4.50 ± 0.76 ³⁾	2.54 ± 0.26 ³⁾	485.00 ± 46.43 ³⁾	42.34 ± 0.58	3.31 ± 0.61
GH 1:4(2)	4.12 ± 0.30	7.65 ± 0.22 ³⁾	121.60 ± 4.10	4.59 ± 0.67 ³⁾	2.53 ± 0.37	418.75 ± 55.05	43.00 ± 1.08 ³⁾	3.35 ± 0.46
GH 1:2(5)	4.29 ± 0.29 ³⁾	7.67 ± 0.24 ³⁾	122.17 ± 1.72	5.16 ± 0.80	2.48 ± 0.27 ³⁾	447.57 ± 31.90 ³⁾	43.46 ± 1.61 ³⁾	3.51 ± 0.11 ³⁾
GH 1:2(2)	4.24 ± 0.15 ³⁾	7.68 ± 0.25 ³⁾	123.29 ± 1.98 ³⁾	4.94 ± 0.13 ³⁾	2.52 ± 0.27 ³⁾	419.20 ± 24.83	41.75 ± 0.94	3.54 ± 0.22 ³⁾
GH 2:3(5)	3.96 ± 0.50	7.37 ± 0.10	125.50 ± 1.87 ⁴⁾	4.44 ± 0.59 ⁴⁾	2.50 ± 0.14 ⁴⁾	421.17 ± 50.17	42.18 ± 1.11	3.58 ± 0.25 ³⁾
GH 2:3(2)	4.33 ± 0.22 ³⁾	7.42 ± 0.37	125.60 ± 2.41 ⁴⁾	4.34 ± 0.70 ⁴⁾	2.60 ± 0.30 ³⁾	483.00 ± 58.83 ³⁾	41.25 ± 1.11	3.55 ± 0.28 ³⁾
GH 1:1(4)	4.46 ± 0.28 ⁴⁾	7.43 ± 0.42	122.20 ± 2.28	4.56 ± 0.86 ³⁾	2.57 ± 0.29 ³⁾	415.50 ± 25.61	42.92 ± 1.09 ³⁾	3.51 ± 0.21 ³⁾
GH 1:1(2)	4.38 ± 0.39 ³⁾	7.65 ± 0.22 ³⁾	122.20 ± 2.77	4.60 ± 0.83 ³⁾	2.68 ± 0.34 ³⁾	429.25 ± 33.01	42.82 ± 0.56 ³⁾	3.32 ± 0.48
GH 3:2(5)	4.34 ± 0.17 ⁴⁾	7.64 ± 0.22 ³⁾	119.83 ± 2.48	4.36 ± 0.62 ³⁾	2.46 ± 0.20 ³⁾	480.71 ± 56.49 ³⁾	42.27 ± 1.07	3.33 ± 0.17
GH 3:2(2)	3.94 ± 0.35	7.46 ± 0.30	123.14 ± 1.77 ³⁾	4.65 ± 0.64 ³⁾	2.63 ± 0.48 ³⁾	433.00 ± 49.68	42.34 ± 1.02	3.53 ± 0.20 ³⁾
GH 2:1(5)	4.16 ± 0.57	7.40 ± 0.11	123.33 ± 2.07 ³⁾	4.31 ± 0.83 ³⁾	2.45 ± 0.24 ³⁾	421.33 ± 38.01	42.55 ± 1.50	3.54 ± 0.30 ³⁾
GH 2:1(2)	4.51 ± 0.36 ³⁾	7.52 ± 0.68	123.50 ± 2.66 ³⁾	4.64 ± 0.70 ³⁾	2.51 ± 0.31 ³⁾	483.60 ± 75.51	42.13 ± 1.96	3.38 ± 0.35
GH 4:1(4)	4.23 ± 0.29 ³⁾	7.67 ± 0.16 ³⁾	121.80 ± 6.42	4.66 ± 0.54 ³⁾	2.45 ± 0.15 ³⁾	438.00 ± 48.20	42.78 ± 0.93	3.33 ± 0.39
GH 4:1(2)	3.99 ± 0.91	7.66 ± 0.25 ³⁾	120.33 ± 3.27	5.23 ± 0.44	2.53 ± 0.26 ³⁾	440.20 ± 14.31 ³⁾	41.55 ± 0.93	3.29 ± 0.28

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

值 0;其次是拮抗作用,相互作用值 -0.2 ~ -0.8。

4 讨论

药对虽然只有 2 味中药,但每味中药成分复杂,作用靶点较多,导致药对发挥药效相互作用的机制会变得较为复杂,而这种复杂性会表现出不同比例或剂量的差异性,某药物剂量的增加或减少可能会引起药物相互作用的增强或减弱。近年来,三维响应曲面分析法不失为一种方便的、新颖的可用来定性、定量研究药物相互作用的方法^[16],本文采用此方法研究当归-红花 2 味药配伍后相互作用的规律,可以发现其产生相互作用的范围和程度,对指导临

床用药具有一定参考意义。

本实验研究结果发现,当归单用剂量为 $7.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,补血效果最好,红花单用剂量为 $0.52 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,补血效果最好。当归和红花配伍后,在当归剂量为 $0.5 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,红花剂量为 $0 \sim 0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,表现为协同作用,在大部分范围内表现为相加作用,其次是拮抗作用。课题组对当归-红花活血效应进行研究时发现,当归-红花在 $0.8:1 \sim 1.1:1$ 表现出较强的协同作用^[17]。说明当归和红花配伍后整体功效偏向于活血功效,在中医临床使用当归用于血虚证治疗时建议最好不

表 2 单用和联用当归、红花后各指标标准化的效应值及总效应值

Table 2 Effect values and total effect values of standardized indexes after single use and combination of *Angelicae Sinensis Radix* and *Carthami Flos*

组别	每次灌胃 剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	V_a			V_b					TE
		WBC	RBC	HGB	SI	TI	PLT	HCT	LY	
DG0.5	0.65	0.31	0.12	0.31	0.62	0.13	0.53	0.33	0.56	3.65
DG1	1.30	0.33	0.22	0.43	0.42	0.21	0.38	0.38	0.55	3.90
DG2	2.60	0.60	0.33	0.47	0.86	0.35	0.21	0.54	0.22	4.98
DG4	5.20	0.86	0.34	0.33	0.49	0.29	0.48	0.49	0.21	5.02
DG6	7.80	0.38	0.51	0.49	0.50	0.10	0.81	0.90	0.43	5.50
HH0.5	0.52	0.43	0.35	0.25	0.63	0.23	0.39	0.64	0.62	4.57
HH1	1.04	0.88	0.17	0.16	0.44	0.11	0.31	0.56	0.72	4.56
HH2	2.08	0.48	0.36	0.02	0.22	0.09	0.77	0.21	0.99	4.00
HH4	4.16	0.08	0.35	0.20	0.39	0.23	0.66	0.76	0.34	3.64
HH6	6.24	0.35	0.10	0.32	0.14	0.08	0.57	0.18	0.24	2.75
GH 1:4(6)	11.70	0.82	0.13	0.45	0.72	0.17	0.80	0.40	0.32	5.21
GH 1:4(2)	3.90	0.28	0.32	0.15	0.64	0.17	0.05	0.58	0.36	3.30
GH 1:2(5)	9.75	0.49	0.33	0.20	0.22	0.14	0.38	0.72	0.53	4.03
GH 1:2(2)	3.90	0.43	0.35	0.31	0.38	0.16	0.06	0.23	0.57	3.58
GH 2:3(5)	9.75	0.09	0.04	0.51	0.76	0.15	0.08	0.35	0.62	3.24
GH 2:3(2)	3.90	0.53	0.09	0.52	0.83	0.20	0.78	0.08	0.58	4.75
GH 1:1(4)	7.80	0.69	0.10	0.21	0.66	0.19	0.02	0.56	0.54	3.97
GH 1:1(2)	3.90	0.60	0.32	0.21	0.64	0.24	0.17	0.53	0.33	4.17
GH 3:2(5)	9.75	0.55	0.31	-0.02	0.82	0.13	0.75	0.37	0.34	4.09
GH 3:2(2)	3.90	0.06	0.13	0.29	0.60	0.21	0.21	0.40	0.55	2.93
GH 2:1(5)	9.75	0.33	0.07	0.31	0.85	0.13	0.08	0.46	0.56	3.50
GH 2:1(2)	3.90	0.77	0.19	0.33	0.61	0.15	0.79	0.34	0.40	4.87
GH 4:1(4)	7.80	0.42	0.34	0.17	0.60	0.13	0.27	0.52	0.34	3.72
GH 4:1(2)	3.90	0.12	0.33	0.03	0.17	0.17	0.29	0.17	0.30	2.06

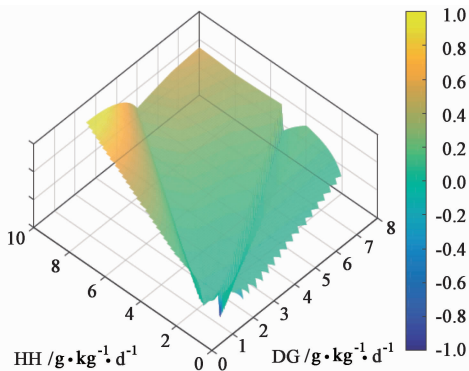


图 1 当归-红花药对补血效响应曲面
Fig. 1 Three-dimensional response surface of enriching blood effect of *Angelicae Sinensis Radix*-*Carthami Flos*

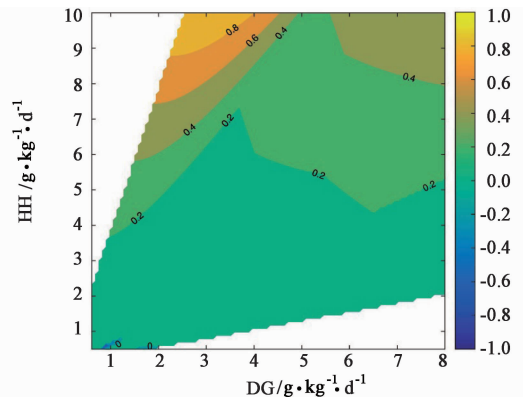


图 2 当归-红花药对补血效响应曲面切面
Fig. 2 Sectional response surface of enriching blood effect of *Angelicae Sinensis Radix*-*Carthami Flos*

要与红花配伍合用。课题组一直在开展当归系列药对配伍效应与物质基础研究^[9-11,13-15],基于响应曲面分析法对当归-川芎药对的相互作用研究结果中,发现当归-川芎配伍在整个养血三维响应曲面中,拮抗作用的区域几乎没有,协同作用的区域明显较大,相加作用的区域比协同作用的小一些;而在活血三维响应曲面中,当归-川芎药对的配比只有在2:1到1.3:1之间表现出明显的协同作用。由此说明当归-川芎配伍后整体功效偏向于养血作用^[18-19]。通过当归系列药对的配伍研究发现,当归与不同药物配伍后整体功效偏向性各异,提示在临床用药时应根据相应的病证,使用产生协同作用的量比范围,拮抗作用的范围应尽量规避使用。

【参考文献】

[1] 唐于平,段金廛.药对现代研究[M].北京:科学出版社,2014:9-13.

[2] 唐于平,束晓云,李伟霞,等.药对研究(I)——药对的形成与发展[J].中国中药杂志,2013,38(24):4185-4190.

[3] 李建波,张莉,张洁.药对配伍理论及相关研究概述[J].中医杂志,2013,54(15):1335-1340.

[4] 罗年翠,丁雯,钱大玮,等.当归补血-活血药对功效取向研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(4):240-246.

[5] 段金廛,宿树兰,唐于平,等.中药药对配伍组合的现代认识[J].南京中医药大学学报,2009,25(5):330-333.

[6] LI W X, WANG H, TANG Y P, et al. The quantitative comparative analysis for main bio-active components in *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, and the herb pair gui-xiong [J]. J Liq Chromatogr Relat Technol, 2012,35(17):2439-2453.

[7] 李晓如,梁逸曾,郭方遒,等.气相色谱/质谱-化学计量学法分析测定药对桃仁-红花挥发油[J].分析化学,2007,35(4):532-536.

[8] 刘立,段金廛,刘培,等.桃红四物汤及配伍药对桃仁-

红花与四物汤用于原发性痛经作用的比较研究[J].中药药理与临床,2012,28(1):2-6.

[9] 金益,尚尔鑫,叶亮,等.当归系列药对的中医应用数据分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(1):194-199.

[10] JIN Y, QU C, TANG Y P, et al. Herb pairs containing *Angelicae Sinensis Radix* (Danggui): a review of bio-active constituents and compatibility effects [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 181: 158-171.

[11] 刘立,段金廛,朱振华,等.当归-红花药物组合效应物质基础研究[J].中草药,2011,42(5):929-934.

[12] 魏滨,杨璐.麻醉药物药效学相互作用研究方法新进展[J].中国新药杂志,2010,19(12):1041-1046.

[13] 李淑娇,唐于平,李伟霞,等.当归-红花不同配比对血虚小鼠补血作用的比较研究[J].中国药理学通报,2014,30(6):874-879.

[14] 史旭芹,尚尔鑫,唐于平,等.基于响应曲面分析法对当归-黄芪配伍养血补血功效相互作用研究[J].药学学报,2012,47(10):1375-1383.

[15] LI W X, GUO J M, TANG Y P, et al. Pharmacokinetic comparison of ferulic acid in normal and blood deficiency rats after oral administration of *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong* and their combination [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(3): 3583-3597.

[16] Hannam J, Anderson B J. Explaining the acetaminophen-ibuprofen analgesic interaction using a response surface model [J]. Paediatr Anaesth, 2011, 21(12): 1234-1240.

[17] 金益,濮宗进,唐于平,等.当归-红花药对活血功效相互作用研究[J].中草药,2017,48(10):1629-1642.

[18] 黄美艳,唐于平,尚尔鑫,等.基于响应曲面分析法对归芎药对活血效应相互作用研究[J].中国药理学通报,2012,28(10):1407-1413.

[19] 黄美艳,尚尔鑫,唐于平,等.基于药物相互作用对当归-川芎药对配伍养血补血效应研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(4):516-521.

【责任编辑 刘德文】