

· 药理 ·

配伍剂量变化对麻杏石甘汤解热作用的影响

崔艳茹¹, 屈飞^{2*}, 徐镜³, 徐国良³

(1. 江西中医药大学基础医学院生理教研室, 南昌 330004;

2. 江西中医药大学药学院药理学教研室, 南昌 330004;

3. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] **目的:**探讨麻杏石甘汤配伍对其解热作用的影响。**方法:**利用混料均匀设计,以麻黄(X1)、苦杏仁(X2)、炙甘草(X3)和石膏(X4)4个组分设计4因素12水平的麻杏石甘汤配比实验。将SD健康雄性大鼠随机分为15组,分别为麻杏石甘汤配比N1~N12组、临床常用方组、模型组、空白组。采用尾静脉注射脂多糖(LPS)造模,造模后每0.5h记录1次体温,计算体温反应指数(TRI);测定造模后6.0h血浆前列腺素E₂(PGE₂)含量;对结果进行二次多项式回归分析。**结果:**各配伍组与模型组比较,均能不同程度的抑制LPS诱导的大鼠发热,具有极显著性意义($P < 0.01$);经麻杏石甘汤干预后,血浆PGE₂有不同程度的下降;经麻杏石甘汤干预后,TRI有不同程度的下降。回归分析的结果表明,影响TRI的因素为石膏>麻黄>苦杏仁与炙甘草的交互作用。麻黄与体温反应指数为负相关。**结论:**4因素12水平的混料均匀设计实验结果表明:对于疗热,方中石膏为君药,最佳配比剂量为麻黄0.6g,苦杏仁7.5g,甘草7.5g,石膏26.4g。

[关键词] 麻杏石甘汤; 配伍; 石膏; 解热

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0122-05

[doi] 10.11653/syfj2014060122

Influence of Component Compatibility Changes on Antipyretic Effect of Maxin Shigan Decoction

CUI Yan-ru¹, QU Fei^{2*}, XU Jing³, XU Guo-liang³

(1. Department of physiology, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330004, China; 2. Department of Pharmacology, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

3. Key Laboratory of Modern Preparation (Jiangxi University of TCM)

Ministry of Education, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the influence of component compatibility changes on antipyretic effect of Maxin Shigan decoction. **Method:** The uniform design of experiments with mixtures (UDM) was used, Ephedrae Herba, Armeniacae Semen Amarum, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Preparata Cum Melle and Gypsum Fibrosum were considered as 4 factors, 12 different allocated proportions of Maxing Shigan decoction was designed. Rats were randomly divided in to 15 groups, including Maxin Shigan decoction group N1-N12, original group, normal group and model group. The fever model was established by injecting lipopolysaccharide (LPS) through the tail vein. The temperature was recorded once every 0.5 hour, and thermal response index (TRI) was calculated. After 6 hours, the plasma concentrations of prostaglandin E₂ (PGE₂) were detected. The regression analysis was used for data analysis. **Result:** Compared with the model group, the compatibility group could inhibit the fever

[收稿日期] 20130624(015)

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划(973项目)(2010CB530600)

[第一作者] 崔艳茹, 硕士, 讲师, 从事中药复方研究, E-mail: cuiyanru2@163.com

[通讯作者] * 屈飞, 博士, 副教授, 从事中药复方研究, Tel: 15870626483

induced by LPS, which showed a significant significance ($P < 0.01$); the decrease of PGE₂ levels in plasma and temperature reaction index were found with different degrees. The results of regression analysis showed that the influence of four factors on the TRI was Gypsum Fibrosum > Ephedrae Herba > the interaction of Armeniacae Semen Amarum and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Preparata Cum Melle. **Conclusion:** The results showed that the influence of Gypsum Fibrosum on the antipyretic effect of Maxin Shigan decoction was most important. The optimal proportion was Ephedrae Herba 0.6 g, Amarum Semen Armeniacae and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Preparata Cum Melle 7.5 g, Gypsum Fibrosum 26.4 g.

[**Key words**] Maxin Shigan decoction; compatibility of medicines; Gypsum Fibrosum; antipyretic effect

混料均匀设计法^[1]是混料设计与均匀设计相结合的一种实验设计方法,可用于各种化学配方的筛选,亦可用于中药方剂配伍的优化及机制的研究^[2-3]。该法通过试验和统计建模,可以方便地找到一个最佳配比。

麻杏石甘汤源自汉代医圣张仲景的《伤寒论》,该方配伍精当,简单易行,被后世医家广泛应用^[4]。然该方依旧存有颇多争论,主要集中在:①针对疗热,方中何药为君;②石膏与麻黄用量配比的问题。基于上述问题,本研究采用混料均匀设计法改变麻杏石甘汤的各组方药味的配比,得到组方各药味发生系列放大或缩小变化的新方,探寻其解热作用量效变化规律。

1 材料

1.1 药材 方中药材由江西中医药大学中药制剂制造技术国家工程研究中心鉴定并提供。麻黄药材为麻黄科植物木贼麻黄 *Ephedra equisetina* Bge. 的干燥草质茎;苦杏仁药材为蔷薇科植物山杏 *Prunus armeniaca* L var. *ansa* Maxim. 的干燥成熟种子;生石膏为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏 Gypsum Fibrosum;甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎。麻黄、苦杏仁、炙甘草、生石膏 4 味药材均为 2010 年版《中国药典》收载品种。

1.2 动物 健康 SD 大鼠 200 只,雄性,SPF 级,体重(200 ± 20)g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(湘)2009-0004。室温(20 ± 2)℃,相对湿度 40% ~ 60%,昼夜光照节律 12 h:12 h,自由饮水,饲固体饲料,适应性喂养 1 周后开始试验。

1.3 试剂 氯化钠注射液(江西科伦药业有限公司);肝素钠(批号 301A024,北京索莱宝科技有限公司);大肠杆菌内毒素(LPS, lippolysaccharide from *Escherichia coli* 055:B5,批号 L8880, Sigma);戊巴比妥钠(批号 P7361, Sigma);大鼠前列腺素 E₂(PGE₂)

定量酶联免疫试剂盒(L121102047,武汉尤尔生)。

1.4 仪器 TGA358 1/万分析天平(北京 Sartorius 公司);TGA358A 1/10 万分析天平(北京 Sartorius 公司);TL-5.0W 台式离心机(上海市离心机机械研究所);SZ-97A 自动三重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂);MC-347 型欧姆龙电子体温计(欧姆龙大连有限公司);EYELA N-001 旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司);Multiskan MK3 酶联免疫检测仪(美国 Thermo 公司);隔水式恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

1.5 处方来源 本次实验使用的对照原方为北京广安门医院多年临床疗热所用的中剂量用量,即麻黄(6 g)、杏仁(6 g)、炙甘草(6 g)、石膏(24 g)。

1.6 麻杏石甘汤混料均匀设计方案 利用 DPS 软件,按文献^[1]选用混料均匀设计表 U_n(n^{s-1})来安排实验,其中 n 为实验次数和水平数,s 为待考察的因素数。即对复方中 4 个因素各取 12 个不同的水平并设计成 12 种配方进行考察。另设临床常用方组,麻黄、苦杏仁、炙甘草、生石膏按 6:6:6:24 组成。与 N1-N12 组成基于混料均匀设计的麻杏石甘汤配伍用药方案,见表 1。

表 1 基于混料均匀设计的麻杏石甘汤配伍方案

序号	麻黄 X1/g	杏仁 X2/g	炙甘草 X3/g	生石膏 X4/g	方量 /g
N1	3.15	25.12	12.02	1.72	42
N2	17.10	19.82	2.33	2.75	42
N3	21.00	2.32	3.89	14.79	42
N4	1.83	15.57	7.17	17.42	42
N5	0.59	6.56	18.88	15.97	42
N6	11.71	16.46	1.73	12.10	42
N7	14.15	5.83	21.10	0.92	42
N8	6.09	2.32	26.59	7.00	42
N9	7.76	15.75	11.56	6.93	42
N10	4.56	9.88	1.15	26.41	42
N11	9.62	0.68	11.89	19.81	42
N12	27.44	4.70	6.98	2.88	42
临床方	6.00	6.00	6.00	24.00	42

1.7 麻杏石甘汤药液的制备 煎煮方法:按照混料均匀设计表中各处方量称取各药材,称取麻黄药材、石膏药材,加入方药总量的 8 倍水,浸泡 30 min,加热至沸腾,开始计时,然后改用小火煎煮 30 min,再加入甘草、苦杏仁煎煮 40 min,趁热过滤,浓缩,定容至 1 g 生药/mL,即得麻杏石甘汤汤剂。

2 方法

2.1 动物筛选分组 造模前连续 4 d,每日 1 h 内测量大鼠直肠温两次。测量时尽量固定插入深度,每次测温后查看插入大鼠肛门距离(5~6 cm 左右)。将体温波动(ΔT , $>0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)及单次体温高于 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的大鼠剔除。筛选出的温度合格大鼠根据温度随机分为 15 组。标记并称重,每组 13 只:空白组,内毒素组,麻杏石甘汤给药组。

2.2 造模方法 造模前大鼠禁食 12 h,不禁水。实验前 1 h 测 2 次直肠温度,取平均值作为基础温度,将 $\Delta T > 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 及单次体温高于 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的大鼠剔除。模型组及给药组动物分别以 $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 尾静脉注射 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ LPS 溶液,空白对照组 iv 相应体积生理盐水,给药组分别 ig 剂量 N1-13 的麻杏石甘汤(按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的给药剂量均为 $4.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)后立即尾静脉内毒素造模($20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),空白组、模型组灌胃生理盐水($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重)。注射内毒素后,每 0.5 h 测定肛温,连续观察 9 h。

2.3 观测指标和检测方法

2.3.1 体温上升高度测定 造模后发热高峰期(造模后 6.0 h)测量大鼠体温,计算体温上升的差

值 ΔT (体温升高值与基础体温之差)。计算发热抑制率和体温反应指数(thermal response index, $\text{TRI}_{6.0}$),

$$\text{发热抑制率} = (\text{模型组升温值} - \text{给药组升温值}) / \text{模型组升温值} \times 100\%$$

TRI 是一个客观的定量指标,其计算方法以体温值为纵坐标,时间值为横坐标,横坐标为体温基线,体温反应曲线与基线间的面积值即为 TRI。

2.3.2 血浆 PGE_2 含量测定 造模后 6 h(发热达峰点)测量体温后每组 6 只立即腹腔注射 3% 戊巴比妥钠($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重)麻醉,心脏取血置于含肝素钠 EP 管中,立即 $3\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后取上层血浆分装,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法,测定血浆 PGE_2 含量。具体操作步骤按 Elisa 试剂盒说明书进行。

2.4 统计学方法 各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据采用单因素方差分析检验,应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 DPS 数据处理系统对以上的试验结果进行二次多项式逐步回归分析,并对该模型和回归系数进行显著性检验。

3 结果与分析

3.1 对内毒素致热大鼠温度影响 结果显示正常组在给药后,温差在 $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 波动属正常现象;模型组体温波动明显大于空白组;其余各给药组都呈现不同程度的解热作用,差异有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 麻杏石甘汤对内毒素致热大鼠体温的影响($\bar{x} \pm s, n = 7$)

$^{\circ}\text{C}$

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	0 h 体温	ΔT			
			1.0 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h
空白	-	37.58 ± 0.30	$0.19 \pm 0.26^{2)}$	$0.24 \pm 0.30^{2)}$	$0.22 \pm 0.25^{2)}$	$0.31 \pm 0.24^{2)}$
模型	-	37.14 ± 0.31	0.83 ± 0.35	1.69 ± 0.29	1.38 ± 0.52	1.72 ± 0.32
N1	4.2	37.28 ± 0.28	$0.29 \pm 0.46^{1)}$	$1.13 \pm 0.50^{2)}$	1.16 ± 0.39	1.42 ± 0.39
N2	4.2	37.28 ± 0.45	1.18 ± 0.32	1.51 ± 0.63	1.60 ± 0.48	1.62 ± 0.46
N3	4.2	37.54 ± 0.60	1.07 ± 0.42	1.70 ± 0.69	1.48 ± 0.58	1.83 ± 0.73
N4	4.2	37.25 ± 0.35	0.81 ± 0.42	$1.23 \pm 0.38^{1)}$	$0.98 \pm 0.26^{1)}$	$1.02 \pm 0.36^{2)}$
N5	4.2	37.77 ± 0.26	0.63 ± 0.28	$0.87 \pm 0.38^{2)}$	$0.88 \pm 0.36^{2)}$	$1.28 \pm 0.41^{1)}$
N6	4.2	36.90 ± 0.65	0.98 ± 0.51	1.69 ± 0.41	1.62 ± 0.46	1.70 ± 0.47
N7	4.2	37.03 ± 0.46	0.83 ± 0.27	1.44 ± 0.43	1.49 ± 0.43	1.78 ± 0.54
N8	4.2	37.37 ± 0.43	0.81 ± 0.48	1.37 ± 0.69	1.36 ± 0.62	1.49 ± 0.61
N9	4.2	37.63 ± 0.64	0.79 ± 0.64	$1.24 \pm 0.66^{1)}$	1.25 ± 0.62	$1.22 \pm 0.66^{1)}$
N10	4.2	37.91 ± 0.23	$0.42 \pm 0.31^{1)}$	$1.22 \pm 0.37^{1)}$	1.49 ± 0.36	$0.87 \pm 0.52^{2)}$
N11	4.2	37.50 ± 0.51	0.75 ± 0.47	1.33 ± 0.45	1.01 ± 0.34	$1.20 \pm 0.42^{1)}$
N12	4.2	37.11 ± 0.51	$1.33 \pm 0.34^{1)}$	1.93 ± 0.47	$2.01 \pm 0.58^{2)}$	2.06 ± 0.66
临床方	4.2	37.15 ± 0.23	0.63 ± 0.24	$0.83 \pm 0.27^{2)}$	$0.99 \pm 0.28^{1)}$	1.55 ± 0.36

续表 2 ℃

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ΔT				
		5 h	6 h	7 h	8 h	9 h
空白	-	0.24 ± 0.28 ²⁾	0.26 ± 0.27 ²⁾	0.15 ± 0.39 ²⁾	0.23 ± 0.23 ²⁾	0.05 ± 0.07 ²⁾
模型	-	2.10 ± 0.29	2.38 ± 0.20 ²⁾	1.87 ± 0.34	1.52 ± 0.42	1.07 ± 0.40
N1	4.2	1.63 ± 0.30 ¹⁾	1.38 ± 0.34 ²⁾	1.42 ± 0.33	0.78 ± 0.20 ²⁾	0.38 ± 0.21 ²⁾
N2	4.2	1.75 ± 0.41	1.40 ± 0.32 ²⁾	1.12 ± 0.42 ¹⁾	1.02 ± 0.37	0.65 ± 0.6
N3	4.2	1.78 ± 0.72	1.58 ± 0.71 ²⁾	1.22 ± 0.97 ¹⁾	0.52 ± 0.91 ²⁾	0.57 ± 0.60
N4	4.2	1.11 ± 0.51 ²⁾	0.97 ± 0.33 ²⁾	0.55 ± 0.31 ²⁾	0.42 ± 0.28 ²⁾	0.35 ± 0.23 ²⁾
N5	4.2	1.41 ± 0.50 ²⁾	0.99 ± 0.37 ²⁾	0.83 ± 0.26 ²⁾	0.37 ± 0.21 ²⁾	0.20 ± 0.22 ²⁾
N6	4.2	1.68 ± 0.52 ¹⁾	1.28 ± 0.51 ²⁾	0.80 ± 0.73 ²⁾	0.63 ± 0.65 ²⁾	0.68 ± 0.55
N7	4.2	1.98 ± 0.54	1.74 ± 0.58 ²⁾	1.10 ± 0.36 ²⁾	0.88 ± 0.39 ¹⁾	0.90 ± 0.43
N8	4.2	1.65 ± 0.57 ¹⁾	1.68 ± 0.69 ²⁾	0.92 ± 0.49 ²⁾	0.45 ± 0.29 ²⁾	0.50 ± 0.14 ¹⁾
N9	4.2	1.35 ± 0.74 ²⁾	1.11 ± 0.67 ²⁾	0.95 ± 0.74 ²⁾	0.73 ± 0.74 ²⁾	0.37 ± 0.73 ²⁾
N10	4.2	1.07 ± 0.63 ²⁾	0.82 ± 0.62 ²⁾	0.44 ± 0.40 ²⁾	0.29 ± 0.28 ²⁾	0.11 ± 0.29 ²⁾
N11	4.2	1.22 ± 0.56 ²⁾	1.02 ± 0.33 ²⁾	0.85 ± 0.23 ²⁾	0.62 ± 0.19 ²⁾	0.33 ± 0.41 ²⁾
N12	4.2	2.32 ± 0.42	2.13 ± 0.54	1.47 ± 0.53	1.25 ± 0.69	0.67 ± 0.73
临床方	4.2	1.46 ± 0.32 ²⁾	1.24 ± 0.23 ²⁾	0.93 ± 0.36 ²⁾	0.78 ± 0.25 ²⁾	0.38 ± 0.19 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 对内毒素致热大鼠发热抑制率影响 结果显示:与模型组比较,各配伍组均能不同程度的抑制LPS诱导的发热大鼠的热势,差异有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);与临床常用方组比较,配比N3, N6, N7, N12组的发热抑制率低于临床常用方,即临床常用方解热效果优于上述配比组,差异有显著性意义($P < 0.05$),见表3。

表3 麻杏石甘汤对内毒素致热大鼠发热抑制率、PGE₂水平和 TRI_{6.0}的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	6 h 发热抑制率/%	PGE ₂ /ng·L ⁻¹	TRI _{6.0} /cm ²
空白	-	-	1.71 ± 0.28	1.72 ± 0.58
模型	-	-	7.71 ± 2.58 ¹⁾	10.66 ± 1.06 ¹⁾
N1	4.2	41.97 ± 18.31 ³⁾	2.11 ± 0.84 ³⁾	6.49 ± 1.22 ³⁾
N2	4.2	36.13 ± 19.89 ³⁾	3.21 ± 1.26 ³⁾	8.27 ± 2.28 ⁴⁾
N3	4.2	28.47 ± 14.65 ^{3,4)}	2.26 ± 0.66 ³⁾	7.88 ± 1.62 ^{2,4)}
N4	4.2	52.92 ± 16.37 ³⁾	3.65 ± 1.19 ³⁾	5.65 ± 1.29 ³⁾
N5	4.2	53.28 ± 16.32 ³⁾	4.10 ± 1.02 ^{3,4)}	5.79 ± 1.42 ³⁾
N6	4.2	29.93 ± 16.22 ^{3,4)}	2.17 ± 0.18 ³⁾	8.34 ± 2.09 ⁴⁾
N7	4.2	16.79 ± 14.91 ^{3,4)}	3.02 ± 0.36 ³⁾	8.35 ± 2.19 ⁴⁾
N8	4.2	29.10 ± 12.48 ³⁾	3.27 ± 0.73 ³⁾	7.47 ± 1.62 ²⁾
N9	4.2	49.64 ± 12.93 ³⁾	4.15 ± 1.14 ^{3,4)}	6.73 ± 1.63 ²⁾
N10	4.2	56.75 ± 18.13 ³⁾	2.20 ± 0.86 ³⁾	5.33 ± 1.77 ³⁾
N11	4.2	52.19 ± 18.62 ³⁾	3.49 ± 1.08 ³⁾	6.24 ± 1.76 ³⁾
N12	4.2	10.53 ± 16.82 ^{2,4)}	4.79 ± 2.04 ^{3,4)}	9.34 ± 1.43 ⁴⁾
临床方	4.2	52.19 ± 12.17 ³⁾	2.64 ± 0.60 ³⁾	6.11 ± 1.02 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$;与临床方组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 对内毒素致热大鼠 PGE₂ 水平的影响 模型组大鼠血浆 PGE₂ 水平高于空白组;给药组 PGE₂ 水平均低于模型组;配比组与临床方相比,各个配比组差异不一,其中配比 5, 9, 12 与原方组的差异有显著

性意义,原方组的 PGE₂ 水平低于配比 5, 9, 12 组,见表3。

3.4 对内毒素致热大鼠 TRI_{6.0} 的影响

3.4.1 数据结果 模型组大鼠体温反应指数明显高于空白组;与模型组相比,给药组均低于模型组,除了配比 2, 6, 7, 12, 其余各组体温降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与临床常用方相比,配比 2, 3, 6, 7, 12 的解热作用劣于临床方组($P < 0.05$),见表3。

3.4.2 二次多项式逐步回归分析 对体温反应指数所得到的实验数据进行回归分析,并对其进行显著性检验。 $Y = 7.366\ 64 + 3.267\ 37X_1 - 6.164\ 75X_4X_4 - 7.358\ 72X_2X_3$, 相关系数 $R = 0.961\ 11$, $R_a = 0.947\ 80$, 决定系数 (R^2) = 0.923 74, Durbin-Watson 统计量 $d = 1.871$, $P = 0.000\ 02$, 说明该方程能很好地拟合各种配比对 LPS 致热模型大鼠的体温反应指数的影响,所以模型准确有效。

按表4中各个变量显著性检验 P 值的大小,可以体温反应指数影响的强弱程度为: $X_2^4 > X_1 > X_2X_3$ 。可以看出这些因数对 LPS 致热模型大鼠的体温反应指数的影响都很显著,同时, X_2 和 X_3 之间存在明显的交互作用($P < 0.05$)。

表4 回归方程的显著性分析

组别	回归系数	标准回归系数	偏相关	t 值	P 值
X1	3.267 37	0.488 28	0.733 00	3.232 72	0.010 28
X4X4	-6.164 75	-0.634 94	-0.810 74	4.154 68	0.002 47
X2X3	-7.358 72	-0.280 29	-0.515 22	2.803 46	0.048 16

通过对图1的分析,可了解苦杏仁与炙甘草的交互作用对发热模型大鼠体温反应指数的影响:当X1X4用量固定时,随着X2用量的增加和X3用量的增加,体温反应指数呈现下降的趋势,X2X3的综合作用是降低体温反应指数,即增强解热用。最佳配比组合 $Y = 0.014\ 09X_1 + 0.178\ 60X_2 + 0.178\ 59X_3 + 0.628\ 73X_4$, 最佳配比剂量为麻黄 0.6 g,杏仁 7.5 g,甘草 7.5 g,石膏 26.4 g。

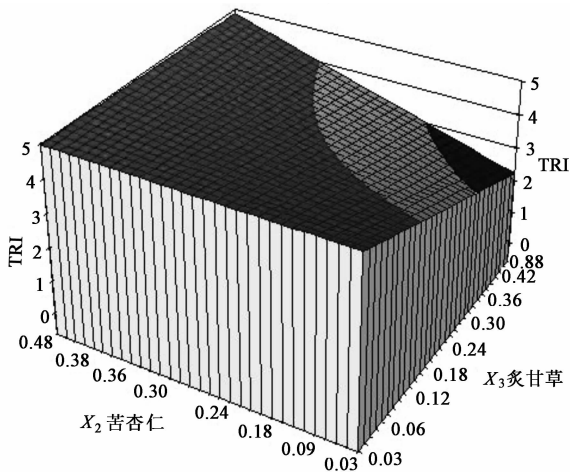


图1 苦杏仁与炙甘草的交互作用
表5 最佳配比组合

Y	X1	X2	X3	X4
4.741 04	0.014 09	0.178 60	0.178 59	0.628 73

4 讨论

中药方剂的配伍,概括起来有“君、臣、佐、使”及“七情合和”理论,但中药方剂不仅仅只是药味的配伍,“中医不传之密在于量”,药量的配伍是中医方剂发挥疗效的重中之重,剂量的大小直接影响着药物的疗效。中药方剂配伍研究是方药量效关系阐释的一大难点。目前的研究热点集中在通过拆方研究,以药效学为指标,探讨传统方剂的组方原理^[5]。

麻杏石甘汤由麻黄、苦杏仁、炙甘草和生石膏配伍而成。从化学成分的药理效应而言,麻杏石甘汤各主要活性成分具表现出一定程度的抗炎活性和解热作用^[6-10]。但在麻杏石甘汤的解热作用中,是石膏的效应强还是麻黄的作用大,抑或是其他组分的效应占主导,即何者为解热之君一直是争论的焦点。同时麻黄与石膏在原方中的配比剂量问题也亟待探讨。

本研究采用二次多项式逐步回归分析与解热效应相关的体温反应指数进行回归分析。结果表

明,影响体温反应指数的因素为石膏 > 麻黄 > 苦杏仁与甘草的交互作用。苦杏仁(X2)和炙甘草(X3)之间的交互作用有显著性意义($P < 0.05$)。体温反应指数能在一定程度概括体温曲线的发热潜伏期、热势和恢复期的体温变化,与单一时刻的发热抑制率相比,更能概括药物在体温变化全过程中的作用,特别是对起效慢、效用持续时间久的中药成分的解热效应的表征更为全面。

基于上述分析本文认为对于疗热作用,方中石膏起主要作用,最佳配比剂量为麻黄 0.6 g,杏仁 7.5 g,甘草 7.5 g,石膏 26.4 g。与临床常用方麻黄 6 g,杏仁 6 g,甘草 6 g,石膏 24 g,在石膏用量差别不大,在其余 3 味药用量差别较大,这可能与临床随证施量有关,其余 3 味药的作用及机制有待于针对适宜动物模型的进一步研究。

[参考文献]

- [1] 方开泰,马长兴. 正交与均匀试验设计[M]. 北京: 科学出版社,2001:144.
- [2] 刘俊,沈映君. 均匀设计法在复方剂量配比筛选中的运用[J]. 中成药,1996,18(10):3.
- [3] 余日跃,余宙,胡珺,等. 混料均匀设计考察益智方对去卵巢小鼠学习记忆的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(6):680.
- [4] 段富津. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2000:30.
- [5] 张海英,薛洁. 中药复方配伍规律的研究进展[J]. 新疆中医药,2006,24(3):69.
- [6] 陈娜,梁仁. 麻杏石甘汤的现代药理研究及临床应用[J]. 广东药学院学报,2004,20(5):545.
- [7] Kato T, Horie N, Hashimoto K, et al. Bimodal effect of glycyrrhizin on macrophage nitric oxide and prostaglandin E₂ production [J]. In Vivo, 2008, 22:583.
- [8] Hwang H J, Lee H J, Shim I S, et al. Inhibitory effect of amygdalin on lipopolysaccharide-inducible TNF- α and IL-1 β mRNA expression and carrageenan-induced rat arthritis [J]. J Microbiol Biotechnol, 2008, 18(10):1641.
- [9] Yang H Y, Chang H K, Lee J W, et al. Amygdalin suppresses lipopolysaccharide induced expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells [J]. Neurolog Res, 2007, 29(1):59.
- [10] 胡景新,孟凡会. 中药石膏对烧伤鼠血浆、脾组织、腹腔巨噬细胞中环核苷酸以及血浆 PGE₂ 含量的影响[J]. 中国病理生理杂志,1997,7(1):12.

[责任编辑 聂淑琴]