

# 基于生理病理条件考察藜芦对人参抗疲劳作用的影响

林雅<sup>1,2</sup>, 尚尔鑫<sup>3</sup>, 徐颖<sup>2</sup>, 杨悦<sup>2</sup>, 宋凤瑞<sup>4</sup>, 刘志强<sup>4</sup>, 林娜<sup>1,2\*</sup>

- (1. 福建中医药大学药学院, 福州 350122; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;  
3. 南京中医药大学药学院, 南京 210046;  
4. 中国科学院长春应用化学研究所, 长春质谱中心, 长春 130022)

**[摘要]** **目的:**通过均匀设计法考察不同生理病理条件下藜芦对人参抗疲劳作用的影响。**方法:**ICR小鼠按体重随机分为正常组及气虚组,通过限制饮食加大黄泻下法制备气虚模型。采用均匀设计法,按2因素7/11水平分组给药,观察不同配比及剂量的人参与藜芦合煎液对正常及气虚小鼠低温游泳时间的影响。**结果:**对正常小鼠的影响:人参对正常小鼠抗疲劳作用的剂量范围为1.00~8.00 g·kg<sup>-1</sup>。当人参:藜芦<100:1、人参+藜芦的总剂量在1.00~9.00 g·kg<sup>-1</sup>范围内时,藜芦拮抗人参的抗疲劳作用随剂量及配比的增加增强,但藜芦仅降低人参的效价而不影响其效能。对气虚小鼠的影响:人参对气虚小鼠抗疲劳作用的剂量范围为0.50~8.00 g·kg<sup>-1</sup>。当人参+藜芦的总剂量在0~90 g·kg<sup>-1</sup>范围内,小鼠游泳时间仅与人参的剂量呈正相关,未观察到藜芦对人参抗疲劳作用的影响。**结论:**针对不同生理病理条件下的小鼠,人参抗疲劳作用所需剂量略有不同,藜芦对人参抗疲劳作用的影响也不同。

**[关键词]** 十八反配伍; 人参; 藜芦; 抗疲劳

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0124-05

**[doi]** 10.11653/syfy2014030124

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131128.1408.004.html>

**[网络出版时间]** 2013-11-28 14:08

## Influence of *Veratrum nigrum* to *Panax ginseng*'s Anti-fatigue Based on Uniform Design

LIN Ya<sup>1,2</sup>, SHANG Er-xin<sup>3</sup>, XU Yin<sup>2</sup>, YANG Yue<sup>2</sup>, SONG Feng-rui<sup>4</sup>, LIU Zhi-qiang<sup>4</sup>, LIN Na<sup>1,2\*</sup>

- (1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;  
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;  
4. Changchun Center of Mass Spectrometry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the influence of *Veratrum nigrum* L. to *Panax ginseng*'s anti-fatigue effect with the various physiological and pathological conditions. **Method:** ICR mice were device two groups, the normal and Qi deficiency groups. The Qi deficiency mice were constructed by administrating of Rhei Radix et Rhizoma and on diet. The uniform design method was used by two factors and seven/eleven levels to investigate the hypothermal swim time in the normal and Qi deficiency mice. **Result:** For normal mice, dose range of *P. ginseng*'s anti-fatigue effect was 1.00-8.00 g·kg<sup>-1</sup>. When *P. ginseng*:*V. nigrum* < 100:1, the total dose was 1.00-9.00 g·kg<sup>-1</sup>, *V. nigrum* had the antagonism effect to *P. ginseng* and the influence would enhance with the

**[收稿日期]** 20130821(002)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2011CB505300,2011CB505305)

**[第一作者]** 林雅, 博士研究生, Tel:010-64014411-2869, E-mail: linya1001@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 林娜, 研究员, 博士生导师, 从事中药药性理论和中药药理研究, Tel:010-64014411-2869, E-mail: linna888@163.com

increasing of dose. But *V. nigrum* only decreased the potency not the efficacy of *P. ginseng*. For Qi deficiency mice, dose range of *P. ginseng*'s anti-fatigue effect was 0.50-8.00 g·kg<sup>-1</sup>. When *P. ginseng*: *V. Nigrum* < 100:1, the total dose was 0-9.00 g·kg<sup>-1</sup>, there was a positive correlation between the hypothermal swim time and the dose of *P. ginseng*. *V. nigrum* could not affect the anti-fatigue function of *P. ginseng*. **Conclusion:** The mice with the various physiological and pathological conditions, dose of *P. ginseng*'s anti-fatigue effect were different, and the influence of *V. nigrum* to *P. ginseng*'s anti-fatigue effect was different either.

[Key words] Eighteen incompatible pairs; *Panax ginseng*; *Veratrum nigrum*; anti-fatigue

人参与藜芦属中药十八反配伍禁忌范围,元代朱丹溪在《本草衍义补遗》称:“(人参)与藜芦相反,若服一两参,入藜芦一钱,其一两参虚费矣!戒之!”由此引起学者对两药配伍组合的关注,但目前较多研究关注毒性和产生毒性的机制及物质基础等方面<sup>[1-3]</sup>。本实验拟从剂量对比对药效影响的角度,通过均匀设计法考察并评价不同生理病理条件下藜芦对人参抗疲劳作用的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** ICR 小鼠,雄性,体重 18 ~ 22 g, SPF 级,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,动物许可证号 SCXK(军)2007-004。

**1.2 药材** 人参,产自吉林省白山市抚松县,购自吉林省银河参业科技开发有限公司,藜芦,产自长春华家,购自安徽丰原铜陵中药饮片公司,大黄,产自青海省玉树,购自安徽丰原铜陵中药饮片公司。药材均经中国中医科学院中药研究所王孝涛研究员鉴定,分别为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根、百合科藜芦 *Veratrum nigrum* L 的干燥根、掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根及根茎。

**1.3 仪器** SHZ(Ⅲ)循环水式真空泵(河南省予华仪器有限公司);RE-2010 恒温水油浴锅(巩义市予华仪器有限责任公司);HF-200 电子天平(赛多利斯公司)。

## 2 方法

**2.1 气虚小鼠模型的制备** ICR 小鼠,18 ~ 22 g,雄性,按体重随机分为正常、气虚组。根据国家中药新药研究指南<sup>[4]</sup>的大黄泻下法、以及饮食限制法<sup>[5]</sup>相结合制备气虚小鼠模型。小鼠晚 6 时至次日午 12 时均为单笼控制饲料量饲养,每天每笼饲料为 200 g·kg<sup>-1</sup>,饮水自由,至实验结束。午 12 时以大黄 3 g·kg<sup>-1</sup>灌胃后禁食观察 3 h 内小鼠泻下情况,至晚 6 时恢复限制饮食,共 3 d,筛选泻下小鼠作为气虚小鼠。

**2.2 药品制备** 人参与藜芦分别按均匀设计的不

同剂量配比混合后置于圆底烧瓶,加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 1 h;电热套加热,第 1 煎 1.5 h,静置过滤;第 2 煎加入与第 1 煎滤液等量的蒸馏水,煎煮 1 h,静置过滤;合并 2 次滤液后,于 60 ℃ 旋蒸浓缩至试验所需要体积,4 ℃ 备用。

**2.3 耐疲劳实验** 各组小鼠末次给药后,禁食不禁水 8 h,置于游泳箱中游泳,水深 30 cm,水温(10 ± 1) ℃,以小鼠头部全部没入水中持续 8 s 不能浮出水面为死亡判定,记录小鼠低温游泳时间作为观察指标。

**2.4 人参有效剂量范围的确定** 两组小鼠按人参的 8 个不同剂量灌胃给药,每个剂量组 10 只,每天 1 次,共 7 d。以低温游泳时间为观察指标筛选人参有效剂量范围。

**2.5 分组及给药** 按均匀设计法分组,将人参、藜芦分别作为 2 个考察因素,人参根据药典规定量及本实验室条件下摸索的剂量范围(0.50 ~ 8.00 g·kg<sup>-1</sup>),藜芦依据药典用量范围,折算成小鼠给药剂量(0.01 ~ 0.13 g·kg<sup>-1</sup>),选择 2 因素 7/11 水平,按均匀设计 U<sup>7</sup>(7<sup>2</sup>)/U<sup>11</sup>(11<sup>2</sup>)表设计药组配比及剂量。因素水平及剂量设定见表 1,2,每组 8 只小鼠。正常小鼠适应性喂养后按表 1、气虚小鼠成模后按表 2 设计的剂量配比分组给药,共 7 d。

表 1 生理条件下 2 因素 7 水平均匀设计表 U<sup>7</sup>(7<sup>2</sup>)

给药组号	因素 1 人参 (水平数/ 剂量 g·kg <sup>-1</sup> )	因素 2 藜芦 (水平数/ 剂量 g·kg <sup>-1</sup> )	2 因素 配伍组合	人参-藜芦 剂量配比组合 /g·kg <sup>-1</sup>
1	1/0.50	1/0.01	1-5	0.50-0.09
2	2/0.80	2/0.03	2-2	0.80-0.03
3	3/1.30	3/0.05	3-7	1.30-0.13
4	4/2.00	4/0.07	4-4	2.00-0.07
5	5/3.20	5/0.09	5-1	3.20-0.01
6	6/5.00	6/0.11	6-6	5.00-0.11
7	7/8.00	7/0.13	7-3	8.00-0.05

**2.6 数据处理** 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 13.0 及 Matlab 7.8 软件进行多元逐步回归分析,以  $P <$

0.05 为有统计学意义。

表 2 气虚条件下 2 因素 11 水平均匀设计表  $U^{11}(11^2)$

给药组号	因素 1 人参 (水平数/ 剂量 $g \cdot kg^{-1}$ )	因素 2 藜芦 (水平数/ 剂量 $g \cdot kg^{-1}$ )	2 因素 配伍组合	人参-藜芦 剂量配比组合 $/g \cdot kg^{-1}$
1	1/0.50	1/0.010	1-5	0.50-0.03
2	2/0.66	2/0.013	2-10	0.66-0.10
3	3/0.87	3/0.017	3-3	0.87-0.02
4	4/0.91	4/0.022	4-8	0.91-0.08
5	5/1.52	5/0.028	5-1	1.52-0.01
6	6/2.00	6/0.036	6-6	2.00-0.04
7	7/2.64	7/0.047	7-11	2.64-0.13
8	8/3.48	8/0.078	8-4	3.48-0.02
9	9/4.59	9/0.090	9-9	4.59-0.09
10	10/6.06	10/0.101	10-2	6.06-0.01
11	11/8.00	11/0.130	11-7	8.00-0.05

### 3 结果

**3.1 人参对正常及气虚小鼠的抗疲劳作用的剂量范围** 经统计确定人参对正常、气虚小鼠的产生抗疲劳作用的剂量范围分别为:  $1.0 \sim 8.0, 0.5 \sim 8.0 g \cdot kg^{-1}$ , 人参对气虚小鼠抗疲劳作用的起效剂量略小, 具统计学意义。见表 3。

表 3 人参对正常及气虚小鼠的抗疲劳作用 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分组	人参剂量 $/g \cdot kg^{-1}$	正常小鼠游泳时间 $/min$	气虚小鼠游泳时间 $/min$
1	0.00	$10.03 \pm 1.95$	$6.37 \pm 0.52^{1)}$
2	0.50	$9.80 \pm 1.51$	$9.46 \pm 1.93^{4)}$
3	1.00	$14.26 \pm 2.32^{2)}$	$9.94 \pm 1.44^{4)}$
4	2.00	$18.04 \pm 3.13^{3)}$	$11.83 \pm 2.06^{4)}$
5	4.00	$13.10 \pm 1.05^{2)}$	$10.78 \pm 2.74^{4)}$
6	8.00	$15.07 \pm 2.79^{2)}$	$10.14 \pm 1.09^{4)}$
7	16.00	$12.61 \pm 3.21$	$8.02 \pm 1.88$
8	32.00	$11.05 \pm 3.39$	$8.96 \pm 2.51$

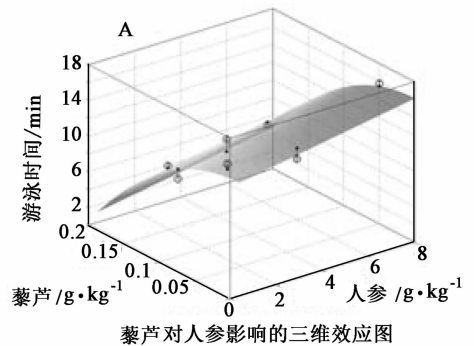
注: 未给药的气虚小鼠与正常小鼠比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 正常小鼠给药组与未给药组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 正常小鼠给药组与未给药组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 气虚小鼠给药组与未给药组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.2 生理条件下人参-藜芦配伍对小鼠抗疲劳作用的影响** 7 组数据经 Matlab 统计软件进行多元逐步回归分析, 以人参、藜芦剂量分别为自变量  $X_1, X_2$ , 以小鼠游泳时间为因变量  $Y_1$ , 得出回归方程为  $Y_1 = -287.7X_{22} + 0.4568X_1 + 12.5 (r = 0.9301, P = 0.0182)$ , 三维效应结果见图 1A。经拟合分析结果显示, 以低温游泳时间为观察指标时, 合煎液以人

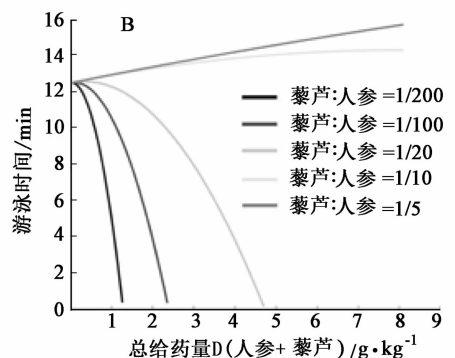
参延长游泳、藜芦降低游泳时间为主要表现, 其中藜芦对游泳时间的影响强于人参。当人参: 藜芦  $< 100:1$ 、人参 + 藜芦总剂量在  $1 \sim 9 g \cdot kg^{-1}$  时, 游泳时间随两药总剂量的升高而降低, 且随藜芦比例增加其下降速度增快, 说明在此剂量及配比内, 随藜芦剂量的增加对人参抗疲劳作用的拮抗影响越强, 见图 1B; 虽藜芦剂量越高人参量效曲线的起点越低, 但不同剂量藜芦下人参量效曲线基本平行, 说明两药合用后藜芦可降低人参的效价但不影响其效能。当人参剂量大于藜芦 100 倍以上时, 藜芦对人参的影响可忽略不计, 见表 4, 图 1B。

表 4 生理条件下人参-藜芦配伍对小鼠低温游泳时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

水平	人参: 藜芦	人参-藜芦 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	游泳时间 $/min$
1	5.56:1	0.59	$9.34 \pm 2.37$
2	26.67:1	0.83	$13.23 \pm 2.42$
3	10.00:1	1.43	$8.50 \pm 1.23$
4	28.57:1	2.07	$13.41 \pm 2.47$
5	320.00:1	3.21	$12.74 \pm 2.00$
6	45.45:1	5.11	$10.98 \pm 0.99$
7	160.00:1	8.05	$15.73 \pm 2.99$



藜芦对人参影响的三维效应图



A. 三维效应图; B. 两药不同剂量配比拟合图 (图 2 同)  
图 1 人参-藜芦配伍对正常小鼠低温游泳时间的影响

**3.3 气虚条件下人参-藜芦配伍对小鼠抗疲劳作用的影响** 结果见表5。11组数据经Matlab统计软件进行多元逐步回归分析,以人参、藜芦剂量分别为自变量 $X_1, X_2$ ,以小鼠游泳时间为因变量 $Y_1$ ,得出回归方程为 $Y_1 = 0.7283X_1^2 + 10.48$  ( $r = 0.8229, P = 0.0019$ ),如图2A。经拟合分析结果显示,在气虚的病理条件下,以低温下游泳时间为观察指标时,当人参+藜芦的总剂量在 $0 \sim 9.00 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 范围内,小鼠游泳时间仅与人参的剂量呈正相关(回归方程只与人参自变量 $X_1$ 有关)如图2B所示,未观察到藜芦对人参抗疲劳作用的影响,说明人参抗疲劳作用在小鼠处于气虚状态下可能不受藜芦的干扰。

表5 气虚条件下人参-藜芦配伍对小鼠低温游泳时间的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

水平	人参:藜芦	人参-藜芦剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	游泳时间/min
1	17.86:1	0.53	10.13 ± 0.83
2	6.53:1	0.76	10.69 ± 0.47
3	51.18:1	0.89	11.24 ± 3.30
4	11.67:1	0.99	9.57 ± 1.43
5	152.00:1	1.53	12.56 ± 0.46
6	55.56:1	2.04	11.48 ± 3.94
7	20.31:1	2.77	10.45 ± 2.72
8	158.18:1	3.50	11.22 ± 1.23
9	51.00:1	4.68	12.56 ± 1.53
10	466.15:1	6.07	11.08 ± 0.51
11	170.21:1	8.05	17.80 ± 1.10

#### 4 讨论

人参和藜芦的配伍禁忌内涵至今未明。元代朱丹溪在《本草衍义补遗》称:“(人参)与藜芦相反,若服一两参,入藜芦一钱,其一两参虚费矣!戒之!”,引起研究者对两药剂量配比与药效关系的关注<sup>[6]</sup>。作为将数论与多元统计相结合的新型实验设计方法——均匀设计法<sup>[7]</sup>,目前已广泛应用于中药配伍研究中。它以正交设计为基础,以各试验点均匀分散、有较好代表性为特点,能用较少的试验次数获得最多的信息,其结果可用计算机相关软件进行逐步回归分析,判定相关因素对作用结果的贡献大小,从而寻找有意义的配比和剂量条件<sup>[8-10]</sup>。为了有助于了解人参和藜芦这一配伍组合的禁忌基础,本研究选择不同生理病理条件下人参的抗疲劳作用做为观

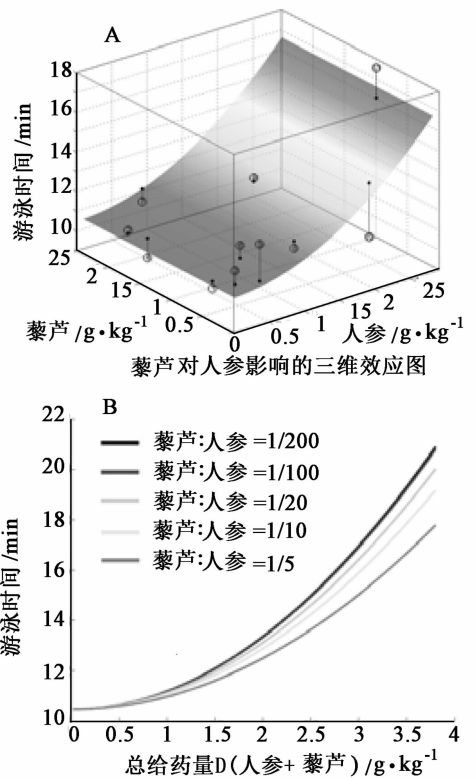


图2 人参-藜芦配伍对气虚小鼠低温游泳时间的影响

察指标,通过均匀设计法评价藜芦在不同比例和剂量时对人参药效产生的影响。

人参在不同生理病理条件下的抗疲劳作用实验结果表明:人参对正常及气虚小鼠均有抗疲劳作用,有效剂量范围分别为 $1.0 \sim 8.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , $0.5 \sim 8.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,但气虚小鼠较正常小鼠对人参的作用敏感,起效剂量为正常小鼠的50%。

藜芦对人参抗疲劳作用影响的实验结果表明:人参和藜芦两药合煎液对正常及气虚小鼠的抗疲劳作用是人参的贡献度大于藜芦,但人参的这一功效受藜芦剂量或配比的影响。对生理状态小鼠而言,当藜芦在药典剂量范围内( $0.01 \sim 0.13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),人参:藜芦 $<100:1$ 、人参+藜芦总剂量为 $1.00 \sim 9.00 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,藜芦可明显拮抗人参抗疲劳的作用,且这一作用会随藜芦剂量及配比的增加而增强,但藜芦仅降低人参的效价而不能影响其效能。这与孟氏等<sup>[6]</sup>所报道的人参:藜芦为5.6:1时,藜芦对人参常压耐缺氧的时间和抗疲劳作用影响最大的实验结果相符。对气虚小鼠而言,藜芦在药典剂量范围内、人参:藜芦 $<100:1$ 、人参+藜芦总剂量为 $0 \sim 9.00 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,小鼠的耐疲劳时间仅与人参的剂量呈正相关,未观察到藜芦对人参抗疲劳作用的影响,具体原因有待进一步的研究探讨。

综上所述,本研究通过均匀设计法观察并证明了不同生理病理条件下人参抗疲劳作用所需的剂量不同,藜芦对人参抗疲劳作用的影响也不同。相关结果将为十八反配伍理论的深入研究提供初步的实验参考。但由于本实验观察指标有限,而药物的配伍作用尚受多种病理生理条件、炮制品及配伍的其他中药等不同因素影响,故人参参与藜芦这一反药配伍组合的作用及机制尚有待进一步的研究探讨。

#### [参考文献]

[1] 张旭,宋凤瑞,王隶书,等. 人参与藜芦配伍化学成分变化的 HPLC-ESI-MS 与 ESI-MS 研究[J]. 化学学报,2007,65(9):829.

[2] 王宇光,王超,梁乾德,等. 十八反中藜芦与人参配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOF MS[J]. 中国科学:生命科学,2011,41(10):925.

[3] 盛伟,张语迟,王淑敏. 人参与藜芦配伍后人参皂苷类成分煎出量变化研究[J]. 中国药房,2010,21(15):1417.

[4] 国家卫生部药政局. 中药新药研究指南.(药学药理学毒理学)[S]. 1996:74.

[5] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:1021.

[6] 孟莉,向绍杰,乔敏,等. 均匀设计法考察藜芦对人参的耐缺氧及抗疲劳作用的影响[J]. 实用中医内科杂志,2010,24(2):20.

[7] 方开泰. 均匀设计及其应用[J]. 数据统计与管理,1994,13(4):54.

[8] 孙晓英,吴莹,徐庆辉. 均匀设计及其在中药学领域中的应用[J]. 安徽医药,2009,13(7):822.

[9] 卢丹丹,卞勇,李磷,等. 基于均匀设计法评价甘遂与甘草反药组合对小鼠肠功能的影响[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(2):143.

[10] 王艳丽,王宇光,梁乾德,等. 基于均匀设计的藜芦与细辛配伍毒性研究[J]. 中国中药杂志,2012,27(14):23.

[责任编辑 聂淑琴]

## 《中国医药导报》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国医药导报》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医药卫生类科技核心期刊,现为旬刊,国内统一刊号:CN11-5539/R,国际标准刊号 ISSN1673-7210,邮发代号:80-372,本刊系中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,并被万方数据、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中国期刊全文数据库、解放军医学图书馆中文生物医学期刊文献数据库、中文科技期刊数据库收录。每期定价20元,全年36期优惠价540元。

本刊设有专家论坛、研究进展、论著、临床研究、药理与毒理、中医中药、生物医药、病理分析、药品鉴定、制剂与技术、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、护理研究、教学研究、药物经济学、科研管理、政策研究、医药监管等栏目,是广大医药科研、教育、临床等人员开阔视野、交流经验、增进学术交流的贴身参谋和得力助手,也是发表学术论文的园地。在本刊发表的论文可获得继续教育学分。本刊订户凭订阅单复印件投稿优先发表,来稿注明单位名称、地址、电话、联系人姓名。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601 邮编:100025

投稿热线:010-59679061 59679063 发行热线:010-59679533

传真:010-59679056 投稿信箱:yyzx68@vip.163.com

网址:www.yiyaodaobao.com.cn