

石膏剂量变化对麻杏石甘汤解热效应的量效关系研究

崔艳茹¹, 屈飞^{2*}, 徐镜³, 徐国良³

(1. 江西中医药大学生理教研室, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学药理学教研室, 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:**探讨麻杏石甘汤中石膏剂量与解热作用的量效关系。**方法:**以麻杏石甘汤原方用量为基础,维持方中麻黄、苦杏仁和炙甘草药量不变,仅改变方中石膏用量,另设麻杏石甘汤去石膏方。采用尾静脉注射脂多糖(LPS)造模,造模后每 0.5 h 记录 1 次体温,统计结果并计算出体温反应指数(TRI);测定造模后 6.0 h 血浆前列腺素 E₂(PGE₂)含量。**结果:**石膏用量变化的麻杏石甘汤及其去石膏方均能够降低 LPS 致热大鼠体温,同时降低血浆 PGE₂ 水平。与无石膏方比较,石膏加入方中后,各组在降低大鼠体温、降低血浆 PGE₂ 水平方面均有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。半数有效量 EC₅₀ 2.785 g·kg⁻¹;治疗窗为 [D]₂₀ ~ [D]₈₀ 2.218 ~ 3.497 g·kg⁻¹;阈剂量 2.218 g·kg⁻¹。**结论:**麻杏石甘汤去石膏方具有弱的解热作用可能与汤剂中含有的甘草甜素、苦杏仁苷及麻黄的作用有关。当石膏加入方中,解热效应迅速增强,并在一定的剂量范围内达到最大效应,即使再增大石膏用量,解热效应持续维持在最大效应。

[关键词] 麻杏石甘汤; 石膏; 量效关系; 体温反应指数; 前列腺素 E₂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0187-06

[doi] 10.11653/syfy2013230187

Research of Dose-effect Relationship of Maxin Shigan Decoction with the Dosage Changes of Gypsum Fibrosum

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 dose-effect relationship of Maxin Shigan decoction with dosage changes of Gypsum Fibrosum. **Method:** Based on the original dose of Mxing Shigan decoction, the dose of Ephedrae Herba, Armeniacae Semen Amarum and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata cum Melle was unchanged, dosage of gypsum was changed, in another Mxing Shigan decoction there was no Gypsum. The male Sprague-Dawley rats were randomly divided in to 13 groups, including Mxing Shigan decoction dose 1-dose 10, positive drug group, normal group and model group. Fever model was induced by injecting lipopolysaccharide (LPS) through the tail vein. The temperatures was recorded, and TRI was calculate; concentration of prostaglandin E₂ (PGE₂) in the plasma was detected; Graphpad prism 5.0 software was used to dose-effect analysis. **Result:** Both the Mxing Shigan decoction with change of dosage of Gypsum Fibrosum and the decoction with no Gypsum could reduce body temperature in fever rats, and reduce the plasma PGE₂ levels. Compared to the decoction without Gypsum Fibrosum, the groups with Gypsum Fibrosum significantly decrease body temperature,

[收稿日期] 20130705(024)

[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, E-mail: quf0917@163.com

PGE₂ levels and temperature reaction index ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Concentration for 50% of maximum effect (EC₅₀) was 2.785 g·kg⁻¹; Therapeutic window for [D]₂₀-[D]₈₀ was 2.218 to 3.497 g·kg⁻¹. **Conclusion:** Decoction without Gypsum Fibrosum has weak antipyretic effect, which may be related to the effect of Glycyrrhizin, Amygdalin and Ephedrae Herba. Decoction with Gypsum Fibrosum enhanced rapidly antipyretic effect, and with a small dosage range the effect showed a obvious change

[**Key words**] Maxing Shigan decoction; Gypsum Fibrosum; dose-effect relationship; TRI; PGE₂

石膏为矿物类药材,其在中药方剂中应用颇广,单张仲景《伤寒论》所载即有:麻杏石甘汤、大青龙汤、白虎汤和竹叶石膏汤等。现代药理研究表明生石膏具有明显的解热作用^[1-2]。在张仲景的《伤寒论》中有麻杏石甘汤用于“汗出而喘”,石膏用量倍于麻黄的记载。麻杏石甘汤加减目前仍在中医临床广泛用于治疗支气管哮喘、肺炎、风热感冒等。在临床应用中各医家用法不一,石膏用量 2 倍、4 倍甚至 10 倍于麻黄,尽管都在临床上取得了良好的效果,但对于方中石膏用量倍于麻黄是否科学? 但就解热作用而言,方中石膏是否用量越大越好? 基于上述考虑,本课题在依据配伍实验确定石膏为麻杏石甘汤解热作用的君药之后,设计了一系列石膏用量变化的麻杏石甘煎剂及无石膏煎剂考察石膏用量对麻杏石甘汤解热作用的影响。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠 180 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。

1.2 药材 麻黄药材为麻黄科木贼麻黄 *Ephedra equisetina* Bge. 的干燥草质茎;苦杏仁为蔷薇科山杏 *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。方中药材由江西中医学院中药固体制剂制造技术国家工程研究中心鉴定并提供,麻黄、杏仁、甘草、石膏 4 味药材均为 2010 年版《中国药典》记载品种。对乙酰氨基酚片(湖南九典制药有限公司产品,国药准字 H43021425)。

1.3 试剂 肝素钠(批号 301A024,北京索莱宝科技有限公司);大肠杆菌内毒素(lipopolysaccharide from *Escherichia coli* 055: B5, LPS, 批号 L8880, Sigma);戊巴比妥钠(批号 P3761, Sigma);大鼠前列腺素 E₂ 定量酶联免疫试剂盒(批号 1108021,上海

西塘,进口分装)。

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(上海市离心机械研究所);欧姆龙 MC-347 型电子体温计(精确度 ±0.1℃);EYELA N-001 旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司);酶联免疫检测仪(Multiskan MK3,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);SZ-97A 自动三重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂)。

1.5 处方来源 麻杏石甘汤出自汉代医圣张仲景的《伤寒论》,原方为:麻黄(四两,去节),杏仁(五十个,去皮尖),甘草(二两,炙),石膏(半斤,碎,绵裹)^[3]。具有辛凉宣肺,清热平喘的功效。然古代量纲历经千年变迁,伤寒论原方用量已不可考。本课题以《方剂学》教材所载用量为原方用量,即麻黄(6 g)、杏仁(9 g)、炙甘草(6 g)、石膏(24 g)为研究基础。

2 方法

2.1 麻杏石甘汤的制备 以原方用量为基础,单味石膏用量以剂量比为 1:1.5 适当增减,与原方中另 3 味药组成新方,另设麻杏石甘汤去石膏方,具体处方用量配比见表 1。煎煮方法:按照表 1 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。

按文献[4]将麻杏石甘汤方量换算成大鼠所用剂量,见表 1。

2.2 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 2 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 cm 左右)。将体温波动(ΔT>0.5℃)及单次体温高于 38℃的大鼠剔除。筛选出的温度合格大鼠随机分为 13 组,每组 13 只:空白组,模型组,阳性药组(对乙酰氨基酚片 1.5 g·kg⁻¹),麻杏石甘汤给药组。标记并称重。

2.3 造模方法 造模前大鼠禁食 12 h,不禁水。实

表1 石膏变化的麻杏石甘汤剂量

| 组别 | 麻黄 /g | 杏仁 /g | 炙甘草 /g | 生石膏 /g | 方量 /g | 剂量 /g·kg ⁻¹ |
|----|-------|-------|--------|--------|-------|------------------------|
| 1 | 6 | 9 | 6 | 0 | 21 | 2.29 |
| 2 | 6 | 9 | 6 | 4.74 | 25.74 | 2.80 |
| 3 | 6 | 9 | 6 | 7.11 | 28.11 | 3.06 |
| 4 | 6 | 9 | 6 | 10.67 | 31.67 | 3.45 |
| 5 | 6 | 9 | 6 | 16 | 37 | 4.03 |
| 6 | 6 | 9 | 6 | 24 | 45 | 4.90 |
| 7 | 6 | 9 | 6 | 36 | 57 | 6.21 |
| 8 | 6 | 9 | 6 | 54 | 75 | 8.17 |
| 9 | 6 | 9 | 6 | 81 | 102 | 11.11 |
| 10 | 6 | 9 | 6 | 121.5 | 142.5 | 15.52 |

注:剂量6为原方剂量;2010年版《中国药典》规定石膏的用量为15~60g。

实验前1h测2次直肠温度,取平均值作为基础温度,将体温波动($\Delta T > 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)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 $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重的剂量尾静脉注射 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内毒素溶液,空白对照组注射相应体积生理盐水溶液,给药组分别灌胃剂量1~10的麻杏石甘汤($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),阳性药组灌胃 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 对乙酰氨基酚。注射内毒素后,每0.5h测定肛温,连续观察9h。

2.4 观测指标和检测

2.4.1 体温上升高度测定及6h体温反应指数($\text{TRI}_{6.0}$)计算 造模后发热高峰期(造模后6h)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)。

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

6h体温反应指数(thermal response index, $\text{TRI}_{6.0}$)的变化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。TRI能在一定程度概括发热高度,热程和持续波动变化这3个要素。本实验对各组大鼠从基础体温至观测结束时的温度曲线进行 $\text{TRI}_{6.0}$ 值计算并统计。

2.4.2 血浆 PGE_2 含量测定 造模后6h(发热达峰点)测量体温后立即ip3%戊巴比妥钠($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重)麻醉,心脏取血至含肝素钠EP管中,立即 $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10min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。

2.5 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 16.0软件进行统计学处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 君药剂量变化对LPS致热大鼠体温的影响 各组给药后,每隔0.5h记录1次肛温,连续记录9h,各组体温变化结果见表2。

表2 麻杏石甘汤君药生石膏剂量变化对LPS致热大鼠体温的影响($\bar{x} \pm s, n = 13$)

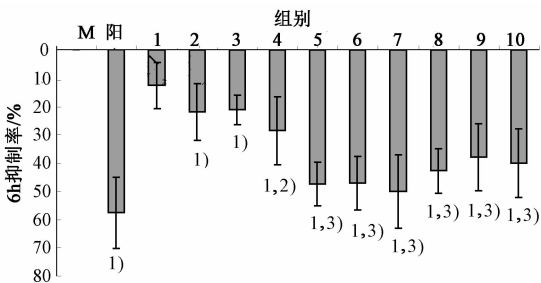
| 组别 | 剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | n | 0 h | 1.0 h(ΔT) | 2.0 h(ΔT) | 3.0 h(ΔT) | 4.0 h(ΔT) |
|-------|-----------------------------------|---|------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 空白 | - | 7 | 37.74 ± 0.15 | $-0.1 \pm 0.25^{1)}$ | $0.11 \pm 0.19^{2)}$ | $0.14 \pm 0.32^{2)}$ | $0.20 \pm 0.12^{2)}$ |
| 模型 | - | 7 | 37.64 ± 0.10 | -0.39 ± 0.31 | 0.92 ± 0.48 | 0.86 ± 0.34 | 1.04 ± 0.63 |
| 乙酸氨基酚 | 1.50 | 7 | 37.84 ± 0.14 | $-0.07 \pm 0.37^{1)}$ | $0.39 \pm 0.27^{1)}$ | $0.44 \pm 0.46^{1)}$ | $0.81 \pm 0.29^{1)}$ |
| 剂量1 | 2.29 | 7 | 37.66 ± 0.21 | -0.42 ± 0.33 | 0.64 ± 0.42 | 0.95 ± 0.18 | $1.45 \pm 0.26^{2)}$ |
| 剂量2 | 2.80 | 7 | 37.79 ± 0.18 | -0.49 ± 0.44 | 0.94 ± 0.38 | 0.88 ± 0.47 | 1.16 ± 0.39 |
| 剂量3 | 3.06 | 7 | 37.79 ± 0.27 | -0.22 ± 0.41 | 0.91 ± 0.26 | 0.71 ± 0.27 | 1.02 ± 0.30 |
| 剂量4 | 3.45 | 6 | 37.67 ± 0.11 | -0.29 ± 0.18 | 0.41 ± 0.24 | $1.26 \pm 0.28^{1)}$ | $0.80 \pm 0.44^{1)}$ |
| 剂量5 | 4.03 | 7 | 37.75 ± 0.22 | $0.26 \pm 0.41^{2)}$ | 0.73 ± 0.20 | 0.69 ± 0.26 | 0.91 ± 0.24 |
| 剂量6 | 4.90 | 7 | 37.65 ± 0.15 | -0.19 ± 0.56 | 0.68 ± 0.38 | 0.82 ± 0.18 | 0.88 ± 0.50 |
| 剂量7 | 6.21 | 7 | 37.86 ± 0.16 | $-0.08 \pm 0.29^{1)}$ | 0.41 ± 0.36 | $0.58 \pm 0.27^{1)}$ | 0.84 ± 0.14 |
| 剂量8 | 8.17 | 7 | 37.63 ± 0.22 | -0.46 ± 0.31 | $0.33 \pm 0.38^{1)}$ | 1.07 ± 0.37 | 0.91 ± 0.25 |
| 剂量9 | 11.11 | 7 | 37.63 ± 0.19 | $-0.11 \pm 0.21^{1)}$ | $0.30 \pm 0.32^{1)}$ | $0.54 \pm 0.25^{1)}$ | 1.09 ± 0.27 |
| 剂量10 | 15.52 | 7 | 37.52 ± 0.11 | $0.04 \pm 0.23^{1)}$ | 0.84 ± 0.40 | 0.61 ± 0.58 | $0.65 \pm 0.35^{1)}$ |

续表 2

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | n | 5.0 h(ΔT) | 6.0 h(ΔT) | 7.0 h(ΔT) | 8.0 h(ΔT) | 9.0 h(ΔT) |
|-------|-----------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白 | - | 7 | 0.23 ± 0.15 ²⁾ | 0.23 ± 0.11 ²⁾ | 0.21 ± 0.24 ²⁾ | 0.33 ± 0.23 ²⁾ | 0.30 ± 0.13 ²⁾ |
| 模型 | - | 7 | 1.66 ± 0.39 | 1.82 ± 0.38 | 1.56 ± 0.34 | 1.51 ± 0.34 | 0.69 ± 0.28 |
| 乙酰氨基酚 | 1.5 | 7 | 1.01 ± 0.32 ¹⁾ | 0.77 ± 0.36 ²⁾ | 0.51 ± 0.40 ²⁾ | 0.61 ± 0.45 ²⁾ | 0.26 ± 0.30 ¹⁾ |
| 剂量 1 | 2.29 | 7 | 1.58 ± 0.24 | 1.59 ± 0.15 | 1.31 ± 0.20 | 0.69 ± 0.24 ¹⁾ | 0.41 ± 0.14 ¹⁾ |
| 剂量 2 | 2.80 | 7 | 1.31 ± 0.24 | 1.42 ± 0.18 | 0.94 ± 0.21 ¹⁾ | 0.72 ± 0.38 ¹⁾ | 0.24 ± 0.16 ¹⁾ |
| 剂量 3 | 3.06 | 7 | 1.35 ± 0.43 | 1.44 ± 0.09 | 1.15 ± 0.38 | 0.51 ± 0.20 ²⁾ | 0.25 ± 0.14 ¹⁾ |
| 剂量 4 | 3.45 | 6 | 1.53 ± 0.44 | 1.30 ± 0.29 ¹⁾ | 1.23 ± 0.12 | 0.53 ± 0.29 ²⁾ | 0.34 ± 0.18 ¹⁾ |
| 剂量 5 | 4.03 | 7 | 1.33 ± 0.52 | 0.96 ± 0.07 ²⁾ | 0.84 ± 0.26 ¹⁾ | 0.58 ± 0.24 ²⁾ | 0.34 ± 0.24 ¹⁾ |
| 剂量 6 | 4.90 | 7 | 1.14 ± 0.09 ¹⁾ | 0.96 ± 0.17 ²⁾ | 0.85 ± 0.30 ¹⁾ | 0.59 ± 0.21 ²⁾ | 0.28 ± 0.18 ¹⁾ |
| 剂量 7 | 6.21 | 7 | 1.06 ± 0.21 ²⁾ | 0.91 ± 0.29 ²⁾ | 0.81 ± 0.28 ¹⁾ | 0.45 ± 0.26 ²⁾ | 0.22 ± 0.24 ²⁾ |
| 剂量 8 | 8.17 | 7 | 1.09 ± 0.34 ²⁾ | 1.04 ± 0.27 ¹⁾ | 0.80 ± 0.24 ¹⁾ | 0.53 ± 0.35 ²⁾ | 0.34 ± 0.30 ¹⁾ |
| 剂量 9 | 11.11 | 7 | 1.14 ± 0.22 ¹⁾ | 1.13 ± 0.31 ¹⁾ | 0.97 ± 0.22 ¹⁾ | 0.54 ± 0.31 ²⁾ | 0.31 ± 0.14 ¹⁾ |
| 剂量 10 | 15.52 | 7 | 0.99 ± 0.32 ²⁾ | 1.09 ± 0.26 ¹⁾ | 1.05 ± 0.29 ²⁾ | 0.32 ± 0.29 ²⁾ | 0.22 ± 0.17 ²⁾ |

注:与模型组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01。

3.2 发热抑制率 某一时刻的发热抑制率是评价清热药解热效果的直观指标。从给药后 9 h 各组体温的变化可以看出,在 5.5 h 模型组体温升高至峰值,6 h 各给药组呈现出明显的降温趋势,因此比较 6 h 的发热抑制率能够直观评价药物的解热效果。见图 1。

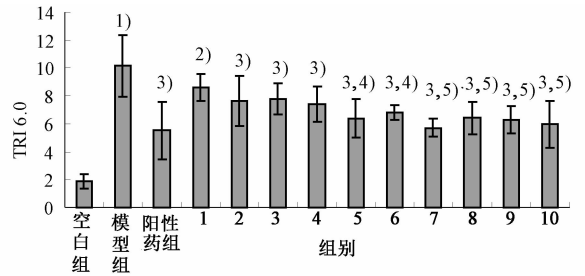


M. 模型组;阳乙酰氨基酚 1.5 g·kg⁻¹ 组;
1~10 依次为麻杏石甘汤 2.29,2.8,3.06,
3.45,4.03,4.9,6.21,8.17,11.11,15.52 g·kg⁻¹ 组;
与模型组比较¹⁾P < 0.01;与剂量 1 比较²⁾P < 0.05, ³⁾P < 0.01

图 1 麻杏石甘汤君药生石膏剂量变化药后 6 h 对 LPS 致热大鼠体温的抑制率($\bar{x} \pm s$, 剂量 4 组 n=6, 余 n=7, 图 2 同)

结果显示:与模型组比较,除剂量 1 外,其余各组的发热抑制率均有极显著差异(P < 0.01);与剂量 1(麻杏石甘汤去石膏方)比较,除剂量 2、剂量 3 外,其余各组差异均有显著意义(P < 0.05, P < 0.01)。

3.3 TRI_{6.0}观察 与空白组比较,模型组的体温反应指数显著增大(P < 0.01);与模型组比较,药物干预后,各组的体温反应指数呈现不同程度的降低,差异有显著性意义(P < 0.05, P < 0.01)。见图 2。



与空白组比较¹⁾P < 0.01;与模型组比较²⁾P < 0.05,
³⁾P < 0.01;与剂量 1 比较⁴⁾P < 0.05, ⁵⁾P < 0.01
1~10 依次为麻杏石甘汤 2.29,2.8,3.06,3.45,
4.03,4.9,6.21,8.17,11.11,15.52 g·kg⁻¹ 组
图 2 麻杏石甘汤君药生石膏剂量变化药后 6 h
对 LPS 致热大鼠体温反应指数的影响($\bar{x} \pm s$)

3.4 血浆 PGE₂ 含量 结果显示:与空白组比较, LPS 所致大鼠发热模型组血浆 PGE₂ 水平明显高于空白组(P < 0.01);与模型组比较,阳性药组及各剂量组均能不同程度的降低血浆 PGE₂ 水平,差异有显著性意义(P < 0.01);与麻杏石甘汤去石膏方比较,即与剂量 1 比较,剂量 2,9 差异有显著性意义(P < 0.05),其余各剂量组差异有极显著意义(P < 0.01)。表明麻杏石甘汤去石膏方本身具有抑制 LPS 诱导的血浆 PGE₂ 水平升高的作用,在方中加入石膏后,作用增强。

3.5 多指标综合的量效关系的评价

3.5.1 效应整合 依据多指标综合指数法^[5],对发热抑制率、体温反应指数及血液生化指标等多个指标进行效应整合。首先对各指标数据进行单一化处理即标化,即效应值 = (给药组 - 模型组)/(正常组 - 模型组)。各指标权重的确定采用专家评分

法,即同行专家依据模型中各指标在解热效应整体评价中的相对重要程度,独立给出各指标的权重系数。综合专家意见后,本研究确定各指标系数为:体温反应指数为2,发热抑制率和 PGE_2 为1。各指标数据的标化值乘以各自权重系数后的加合值即为该药物对于 LPS 致热大鼠解热作用的总效应 (total effect, TE) 值。

表3 各组前列腺素 E_2 水平 ($n=6$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | $PGE_2/\mu g \cdot mL^{-1}$ |
|-------|-----------------------|-----------------------------|
| 空白 | - | 113.29 ± 20.62 |
| 模型 | - | $582.14 \pm 84.95^{1)}$ |
| 乙酰氨基酚 | 1.5 | $220.71 \pm 79.08^{2)}$ |
| 剂量1 | 2.29 | $389.57 \pm 109.72^{2)}$ |
| 剂量2 | 2.8 | $285.57 \pm 84.50^{2,3)}$ |
| 剂量3 | 3.06 | $239.00 \pm 85.62^{2,4)}$ |
| 剂量4 | 3.45 | $219.86 \pm 54.11^{2,3)}$ |
| 剂量5 | 4.03 | $253.57 \pm 78.14^{2,4)}$ |
| 剂量6 | 4.9 | $197.57 \pm 51.85^{2,4)}$ |
| 剂量7 | 6.21 | $234.43 \pm 56.14^{2,4)}$ |
| 剂量8 | 8.17 | $217.57 \pm 66.47^{2,4)}$ |
| 剂量9 | 11.11 | $264.43 \pm 79.25^{2,3)}$ |
| 剂量10 | 15.52 | $227.86 \pm 87.00^{2,4)}$ |

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与剂量1比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表4 各给药组解热效应的综合评价

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | Y1 | Y2 | Y3 | TE |
|-------|-----------------------|-------|-------------|---------|------|
| | | 发热抑制率 | $TRI_{6.0}$ | PGE_2 | |
| 乙酰氨基酚 | 1.5 | 0.58 | 0.56 | 0.77 | 1.91 |
| 剂量1 | 2.29 | 0.12 | 0.18 | 0.41 | 0.71 |
| 剂量2 | 2.8 | 0.22 | 0.3 | 0.63 | 1.15 |
| 剂量3 | 3.06 | 0.21 | 0.29 | 0.73 | 1.23 |
| 剂量4 | 3.45 | 0.29 | 0.33 | 0.77 | 1.39 |
| 剂量5 | 4.03 | 0.47 | 0.46 | 0.7 | 1.63 |
| 剂量6 | 4.9 | 0.47 | 0.41 | 0.82 | 1.7 |
| 剂量7 | 6.21 | 0.5 | 0.54 | 0.74 | 1.78 |
| 剂量8 | 8.17 | 0.43 | 0.45 | 0.78 | 1.66 |
| 剂量9 | 11.11 | 0.38 | 0.47 | 0.68 | 1.53 |
| 剂量10 | 15.52 | 0.4 | 0.5 | 0.76 | 1.66 |

3.5.2 量效曲线拟合 运用 Graphpad prism 量效拟合软件,以 $\text{Log}[\text{剂量}]-\text{TE}$ 作剂量-效应曲线,非线性拟合,结果见图3。

最佳拟合方程为 $Y = 0.5488 + 1.9032 / (1 + 10^{((0.4449 - X)6.093)})$

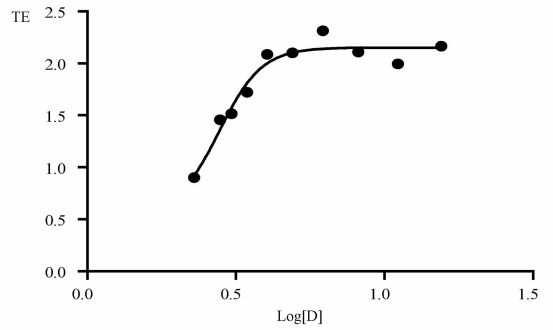


图3 $\text{Log}[\text{剂量}]-\text{综合效应剂量-效应曲线}$

模型为 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X)\text{HillSlope})})$,

模型参数为 Bottom 0.5488, Top 2.152, LogEC_{50} 0.4449, HillSlope 6.093, 相关系数 R^2 0.9504; 半数有效量 EC_{50} 2.785;

治疗窗为 $[D]_{20} \sim [D]_{80} = 2.218 \sim 3.497 g \cdot kg^{-1}$;

剂量阈是指方药起效的最低剂量。治疗窗是指药物的有效剂量范围,从最小的起效剂量到药物发挥治疗作用的最大剂量。这样一个剂量范围就是药物的治疗窗。一般以 $[D]_{20}$ 代表方药的阈剂量,以 $[D]_{20} \sim [D]_{80}$ 代表有效剂量范围,即治疗窗。若麻杏石甘汤以 $[D]_{80} 3.497 g \cdot kg^{-1}$ 的剂量来维持解热效应,则在此方药剂量下,方中石膏所占的量约为 11.1 g,约为方中麻黄剂量的 1.85 倍,与《伤寒论》疗热时石膏用量倍于麻黄的记载基本相符。

4 讨论

石膏为硫酸盐类矿物,石膏的主要成分为含水硫酸钙 ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),还含有人体所需要的 Al、Mg、Fe、Mn、Zn、Cu 等微量元素。目前对于石膏的解热机制说法不一,机理尚不明确。早期的研究认为石膏清热之功主要在于钙离子。秦云等^[6]认为生石膏的解热作用可能与调节体内离子浓度比例有关。有研究认为口服石膏后经胃酸作用一部分变成可溶性钙盐,钙盐抑制肌肉的兴奋性,起到镇静解痉的作用;同时抑制汗腺的分泌,故退热而不发汗^[7]。但生石膏具有一定的退热作用,而 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 则无退热作用^[8]。故有人认为石膏的退热活性物质是其所含杂质及微量元素^[9]。

本研究中石膏剂量变化的麻杏石甘汤解热效果明显优于麻杏石甘汤无石膏煎剂,其原因可能是生石膏入复方后与其他药物中的有机成分络合而产生协同作用,相较于无石膏方,在加入石膏后麻杏石甘汤的解热作用迅速增强,在一定范围内随着石膏剂

量增大,解热效应增强,具体表现为发热抑制率升高,血浆 PGE₂ 含量降低,体温反应指数降低,达到一定剂量后,解热效应维持在一定水平不变。麻杏石甘汤减石膏也具有解热作用,但解热作用不强,主要表现血浆前列腺素 E₂ 含量的降低,这可能与汤剂中含有的甘草甜素、苦杏仁苷及麻黄的作用有关。

在中药药理实验中,中药的量效关系并非象西药那样呈明显的 S 型剂量效应曲线,中药剂量的大小与其药理效应不一定呈正比关系^[10]。本研究中石膏加入方中后,解热效应迅速增强,并在一个很小的剂量范围内达到最大效应,即使再增大石膏用量,解热效应持续维持在最大效应(略有下降趋势),本研究认为产生上述量效关系的原因可能有以下原因:①本研究中,保持麻黄、苦杏仁和炙甘草的剂量不变,低剂量时随着石膏含量的增加,通过中药成分的化学效应,使得汤剂中石膏的溶出量增大,解热效应增强;当汤剂中石膏的溶出量达到饱和时,解热效应不再增强,维持在一定水平。②发热机制是一个的多环节、多因素的复杂过程,我们推测可能体内不仅存在着限制体温上升的热限,体内也应该存在限制体温过度下降的低温限,当解热药物或其他原因导致体温降低超过限度时,会激活体内的反馈调节,增加正性中枢介质,通过寒颤、运动等增加能量代谢,维持体温在一定范围,以保证生命活动。

麻杏石甘汤减石膏方具有微弱的解热作用,可能与汤剂中甘草、杏仁的活性成分有关。石膏一旦加入方中,解热效应迅速增强,并在一个很小的剂量

范围内达到最大效应,即使再增大石膏用量,解热效应持续维持在最大效应(略有下降趋势),推测可能与石膏在汤剂中的溶出量及机体的反馈调节有关。

[参考文献]

- [1] Mackowiak P A, Bartlett J G, Borden E C, et al. Conceptsof fever, recent advances and lingering dogma [J]. ClinInfectdis,1997,25(1):1.
- [2] 林娜,高晓山. 大黄配伍生石膏对发热兔解热作用的实验观察[J]. 中国中药杂志,1994,19(7):436.
- [3] 段富津. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2000,30.
- [4] 徐叔云,卞如濂,陈修,等. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2005:934.
- [5] 孙瑞元,郑青山. 数学药理学新论[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:174.
- [6] 秦云,李祥,陈建伟. 毛细管电泳测定单味石膏及其复方中 Na、Ca 元素[J]. 中国民族民间医药,2010,9(5):15.
- [7] 周远鹏. 生石膏的研究回顾及其思考[J]. 中药药理与临床,2011,27(5):107.
- [8] 夏怡,李祥,陈建伟. 石膏及白虎汤清热泻火功效的实验研究[J]. 现代中药研究与实践,2009,23(2):48.
- [9] 孙姝. 石膏的药理作用与微量元素的探究[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(5):170.
- [10] 于淼,焦拥政,仝小林,等. 中药复方实验研究量效关系的进展与思考[J]. 中医杂志,2011,52(17):1517.

[责任编辑 聂淑琴]

《中国中药杂志》2014 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于 1955 年 7 月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128 页,2014 年定价每期 30 元,全年 24 期定价为 720 元。国内刊号 11-2272/R,国际刊号 1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 [www. ejcm.com.cn](http://www.ejcm.com.cn) 或 www.中国中药杂志.com。

联系电话:稿件查询 010-64045830 转 602;主任电话 010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。