

## 基于均匀设计法评价藜芦对人参扶正功效的影响

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

- (1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 福建中医药大学药学院, 福州 350122;  
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:**考察不同配比及剂量条件下藜芦对人参扶正功效的影响。**方法:**ICR 小鼠按体重随机分为正常组、模型组及人参不同剂量给药组。小鼠 ip 环磷酰胺  $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 隔天 1 次, 共 3 次制备免疫低下小鼠模型, 动物自造模第 1 天起给药, 1 次/d, 共 7 d, 以筛选人参有效剂量范围。再采用均匀设计法, 按 2 因素 11 水平分组给药, 观察不同配比及剂量的人参和藜芦合煎液对模型小鼠的免疫器官(脾脏和胸腺)指数、碳廓清能力和血常规的影响。**结果:**模型组较正常小鼠体质量、脏器指数、吞噬功能、血常规均显著下降; 单用人参( $0.5 \sim 8.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )使脾脏指数、校正吞噬指数、WBC、RBC、Hb 明显升高。均匀设计法评价藜芦对人参功效的影响。**结果:**①合煎液(人参 + 藜芦  $0.53 \sim 8.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )对免疫低下小鼠的免疫器官指数未产生明显影响; ②人参: 藜芦  $< 100: 1$  时, 藜芦( $0.031 \sim 0.13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )可降低人参增强吞噬细胞功能的作用且强度与藜芦的剂量成正比, 当合煎剂总剂量为  $3.08 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (人参: 藜芦 9: 1)时藜芦的拮抗作用最强; ③人参: 藜芦  $< 100: 1$  时, 藜芦( $0.034 \sim 0.13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )可抵消人参增高 WBC、RBC 的作用但不影响其量效曲线, 当合煎剂总剂量分别为  $4.58, 3.48 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (人参: 藜芦 9: 1)时藜芦的拮抗作用最强, 藜芦也可抵消人参增高 Hb 的作用使人参的量效曲线降低。**结论:**在药典剂量范围内, 藜芦可降低或抵消人参的扶正功效, 其作用强度随配比和剂量的不同而改变。

**[关键词]** 十八反配伍; 人参; 藜芦; 扶正功效

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0165-06

**[doi]** 10.11653/syjf2013230165

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130924.1445.015.html>

**[网络出版时间]** 2013-09-24 14:45

## Evaluating the Influence of *Veratrum nigrum* to *Panax ginseng* Based on Uniform Design

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

- (1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, 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* on *Panax ginseng*'s strengthened body resistance based on uniform design. **Method:** ICR mice were randomly divided into seven groups, including normal control, hypimmune model and *P. ginseng* treatment groups. The hypimmune mice model was constructed by intraperitoneal injection with cyclophosphamide ( $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , qod  $\times 3$ ). In order to choose the dose of *P. ginseng*, the model mice were administered with different dose *P. ginseng*, qd, for 7 days. The

**[收稿日期]** 20130725(016)

**[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

uniform design method was used by two factors and eleven levels to investigate the thymus index, spleen index, phagocytic index, blood routine examination in hypoimmune mice. **Result:** *P. ginseng* ( $0.5-8.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could increase the spleen index, phagocytic index, blood routine obviously in hypoimmune mice, which the weight, immune organ index, blood routine were decreased. The influence of *V. Nigrum* on *P. ginseng*: ① Immune organ index: the blend medicine (*P. ginseng* + *V. nigrum* =  $0.53-8.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could not affect the thymus index and spleen index obviously. ② Carbon clearance ability: when the rates lowered 100:1 between *P. ginseng* and *V. nigrum*, *V. nigrum* ( $0.031-0.13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could decrease phagocytosis functions of *P. ginseng* and the effect was changed within the rate and dose of them. When the total dose was  $3.08 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (*P. ginseng*: *V. nigrum* 9:1), *V. nigrum* showed the most powerful antagonistic action on *Ginseng*. ③ Blood routine examination: when the rates lowered 100:1 between *P. ginseng* and *V. nigrum*, *V. nigrum* ( $0.034-0.13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could counteract *P. ginseng*'s raising the WBC, RBC but could not affect *P. ginseng*'s dose-response curve. When the total dose was 4.58, 3.48  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  respectively (*P. ginseng*: *V. nigrum* 9:1), *V. nigrum* showed the most powerful antagonistic action on *P. ginseng*. *V. Nigrum* not only could counteract *P. Ginseng*'s raising the Hb but also reduce *Ginseng*'s dose-response curve. **Conclusion:** In the dosage range of Chinese Pharmacopoeia, *V. nigrum* could decrease even counteract the effects of *P. ginseng*'s strengthen body resistance obviously, the degree of which changed within the rate and dose of them.

[ **Key words** ] eighteen incompatible pairs; *Panax ginseng*; *Veratrum nigrum*; strengthen body resistance

人参为常用补气药,藜芦为催吐剂,古代中医药文献记载二者同用属十八反配伍禁忌范围,但相关禁忌内涵至今尚不明确。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!”引起了现代中医药研究学者对人参和藜芦配伍组合药效冲突的关注<sup>[1]</sup>;本课题组前期的研究成果也为十八反妨害治疗这一新涵义提供了初步的实验依据<sup>[2]</sup>。基于此,本研究拟进一步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藜芦对人参扶正功效的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** ICR 小鼠,雌雄各半,体重 18~22 g,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,两药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。注射用环磷酰胺(批号 04110604),山西普德药业股份有限公司。

**1.3 试剂及仪器** 印度墨汁(批号 I8060,北京索莱宝科技有限公司);EDTA-K<sub>2</sub>(批号 20110909,分析纯,上海医药集团上海化学试剂公司)。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);HF-3800 全自动血常规分析仪(山东泰安);UV-9100 紫外分光光度计(北京瑞利分析仪器公司)。

## 2 方法

**2.1 环磷酰胺致免疫低下小鼠模型的制备** 参考《中药药理实验方法学》<sup>[3]</sup>,ICR 小鼠,体重( $20 \pm 2$ ) g,适合性饲养 1 d 后,ip 环磷酰胺  $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,之后隔天 ip 1 次,共 3 次。

**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 °C 旋蒸浓缩至试验所需要体积,4 °C 备用。

### 2.3 分组与给药

**2.3.1 人参对环磷酰胺致免疫低下小鼠的作用** ICR 小鼠 72 只,雄性,按体重随机分为正常组、模型组,模型组按 2.1 法制备模型。动物自造模第 1 天起按体重分组,除模型组外余组均灌胃给予不同剂量的人参,1 次/d,共 7 d,以筛选人参有效剂量范围。

**2.3.2 不同剂量及配比的确定** 人参则根据药典规定量及本实验室条件下摸索出环磷酰胺致免疫低下模型的有效剂量范围:0.5~8  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;藜芦依据药典用量

范围,折算成小鼠给药剂量为:0.01~0.13 g·kg<sup>-1</sup>。

均匀设计法:将人参、藜芦分别作为考察因素1,2,按上述试验后确定的剂量范围,每个因素各设11个水平,再按均匀设计2U<sup>11</sup>(11<sup>2</sup>)设计配比和剂量。因素水平及剂量设定见表1。

分组及给药:按表2设计的剂量配比分组,各组小鼠从腹腔注射环磷酰胺起即灌胃给药,按20 mL·kg<sup>-1</sup>,每天1次,共7 d。

表1 2因素11水平均匀设计表U<sup>11</sup>(11<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 <sup>1)</sup>	人参与藜芦的 剂量配比组合
1	1/0.50	1/0.010	1~5	0.50~0.028
2	2/0.66	2/0.013	2~10	0.66~0.101
3	3/0.87	3/0.017	3~3	0.87~0.017
4	4/0.91	4/0.022	4~8	0.91~0.078
5	5/1.52	5/0.028	5~1	1.52~0.010
6	6/2.00	6/0.036	6~6	2.00~0.036
7	7/2.64	7/0.047	7~11	2.64~0.130
8	8/3.48	8/0.078	8~4	3.48~0.022
9	9/4.59	9/0.090	9~9	4.59~0.090
10	10/6.06	10/0.101	10~2	6.06~0.013
11	11/8.00	11/0.130	11~7	8.00~0.047

注:<sup>1)</sup>指人参、藜芦按均匀设计表中各自水平数配伍。

## 2.4 观察指标

**2.4.1 小鼠免疫器官指数的检测** 末次给药后禁食不禁水12 h,称体重后脱颈椎处死,仔细剥离脾

脏、胸腺称质量,并计算脾脏指数和胸腺指数。

**2.4.2 小鼠碳廓清功能检测**<sup>[4]</sup> 末次给药后禁食不禁水12 h,每组小鼠取4只行iv印度墨汁0.01 mL·g<sup>-1</sup>,然后于2 min(*t*<sub>0</sub>),20 min(*t*<sub>1</sub>),分别取眼眶血10 μL,置盛有2 mL 0.1%碳酸钠试管内,于600 nm波长处比色,读取吸光度(*A*<sub>0</sub>,*A*<sub>1</sub>)。取血后脱颈椎处死,分别称体质量,肝脏、脾脏的质量,以校正吞噬指数表示小鼠碳廓清的能力。按公式计算廓清指数(*K*): $K = (\log A_0 - \log A_1) / (t_1 - t_0)$ ;经体重及肝脾质量换算后,得到校正吞噬指数( $\alpha$ ) = 体质量 / (肝质量 + 脾质量) × *K*<sup>1/3</sup>。

**2.4.3 小鼠血常规的检测** 末次给药后禁食不禁水12 h,每组小鼠取4只摘眼球取血1 mL,经抗凝剂EDTA-K<sub>2</sub>处理后,经全自动血常规分析仪检测,包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)。

**2.5 数据处理** 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用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。

## 3 结果

**3.1 人参对环磷酰胺致免疫低下小鼠的作用** 经ip环磷酰胺后小鼠体质量、脏器指数、校正吞噬指数、血常规与正常小鼠比较均明显下降,差异有显著性。经人参治疗7 d后,大部分指标较模型组有明显升高,差异具显著性。结合统计学结果及药典人参剂量范围,筛选0.5~8.0 g·kg<sup>-1</sup>为本均匀设计试验中人参的有效范围。见表2。

表2 人参对环磷酰胺致免疫低下小鼠的作用( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

给药组号	分组	体质量 /g	脾脏指数 /mg·g <sup>-1</sup>	胸腺指数 /mg·g <sup>-1</sup>	校正吞噬 指数( $\alpha$ )	WBC /×10 <sup>9</sup> /L	RBC /×10 <sup>12</sup> /L	Hb /g·L <sup>-1</sup>	PLT /×10 <sup>9</sup> /L
1	正常对照	25.97 ± 2.40	5.16 ± 0.69	2.80 ± 0.97	7.02 ± 0.54	2.13 ± 0.26	8.02 ± 0.42	140.0 ± 4.9	1558.50 ± 149.63
2	模型对照	22.19 ± 2.74 <sup>1)</sup>	2.84 ± 0.44 <sup>1)</sup>	1.16 ± 0.25 <sup>1)</sup>	4.38 ± 0.46 <sup>1)</sup>	0.63 ± 0.17 <sup>1)</sup>	6.91 ± 0.29 <sup>1)</sup>	112.0 ± 9.4 <sup>1)</sup>	1429.75 ± 136.91
3	人参0.5 g·kg <sup>-1</sup>	21.61 ± 1.08	3.06 ± 0.32	1.01 ± 0.23	4.96 ± 0.51 <sup>2)</sup>	0.70 ± 0.12	6.61 ± 0.56	120.8 ± 5.1 <sup>2)</sup>	1312.75 ± 169.50
4	人参1.0 g·kg <sup>-1</sup>	22.25 ± 1.78	3.36 ± 0.20 <sup>2)</sup>	1.45 ± 0.35	5.12 ± 0.59 <sup>2)</sup>	0.98 ± 0.10 <sup>2)</sup>	7.74 ± 0.48	129.5 ± 5.8	1471.25 ± 99.46
5	人参2.0 g·kg <sup>-1</sup>	22.12 ± 2.22	3.58 ± 0.31 <sup>3)</sup>	1.68 ± 0.34 <sup>2)</sup>	5.69 ± 0.89 <sup>2)</sup>	0.93 ± 0.17 <sup>2)</sup>	7.48 ± 0.33 <sup>2)</sup>	128.0 ± 10.1 <sup>2)</sup>	1435.25 ± 177.97
6	人参4.0 g·kg <sup>-1</sup>	22.21 ± 1.27	3.32 ± 0.26 <sup>2)</sup>	1.46 ± 0.27	5.25 ± 0.45 <sup>3)</sup>	0.90 ± 0.14 <sup>2)</sup>	7.54 ± 0.45	133.8 ± 9.6 <sup>2)</sup>	1380.25 ± 147.37
7	人参8.0 g·kg <sup>-1</sup>	23.02 ± 1.48	3.26 ± 0.19 <sup>2)</sup>	1.52 ± 0.37	5.71 ± 0.91 <sup>3)</sup>	0.95 ± 0.19 <sup>3)</sup>	7.73 ± 0.53 <sup>2)</sup>	130.9 ± 11.3 <sup>2)</sup>	1467.32 ± 132.51

注:与正常小鼠比较<sup>1)</sup>*P* < 0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>*P* < 0.05,<sup>3)</sup>*P* < 0.01。

**3.2 人参-藜芦配伍对免疫低下小鼠免疫器官指数的影响** 经计算机拟合分析,各组数据未呈现出规律性影响,未拟合出回归方程。见表3。

**3.3 人参-藜芦配伍对免疫低下小鼠碳廓清能力的**

影响 结果见表4。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*<sub>1</sub>,*X*<sub>2</sub>,以小鼠校正吞噬指数 $\alpha$ 值为因变量*Y*<sub>1</sub>,得出 $\alpha$ 值的回归方程 $Y_1 = 1.7X_1X_2 - 10.37X_2 +$

表 3 人参藜芦配伍对免疫低下小鼠免疫器官质量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

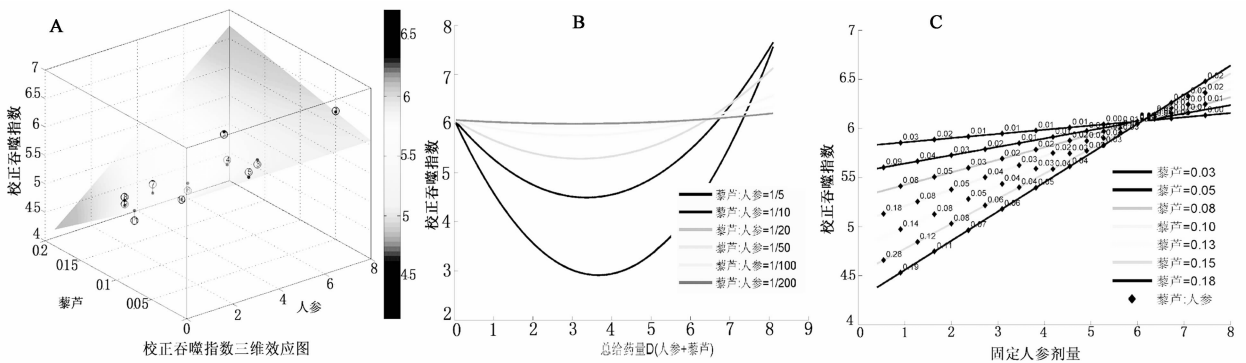
给药组号	体质量/g	脾脏指数/mg·g <sup>-1</sup>	胸腺指数/mg·g <sup>-1</sup>
1	23.00 ± 1.66	2.68 ± 0.68	0.87 ± 0.34
2	23.04 ± 0.92	2.48 ± 0.36	1.27 ± 0.62
3	24.08 ± 3.36	2.76 ± 0.31	1.01 ± 0.15
4	24.04 ± 2.44	2.30 ± 1.06	0.95 ± 0.55
5	23.14 ± 2.07	2.74 ± 0.47	1.22 ± 0.44
6	23.48 ± 1.98	2.65 ± 0.60	1.32 ± 0.49
7	22.54 ± 3.07	2.22 ± 1.02	0.93 ± 0.47
8	22.89 ± 1.00	2.72 ± 0.45	1.27 ± 0.54
9	22.93 ± 1.96	2.90 ± 1.04	1.25 ± 0.33
10	22.79 ± 2.10	2.30 ± 0.31	0.93 ± 0.30
11	23.60 ± 1.35	2.64 ± 0.44	1.15 ± 0.28

表 4 人参藜芦配伍对免疫低下小鼠碳廓清能力的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

给药组号	人参:藜芦	总剂量/g·kg <sup>-1</sup>	校正吞噬指数
1	17.86:1	0.53	5.04 ± 0.37
2	6.53:1	0.76	5.80 ± 0.40
3	51.18:1	0.89	5.06 ± 0.12
4	11.67:1	0.99	5.07 ± 0.52
5	152.00:1	1.53	5.47 ± 0.99
6	55.56:1	2.04	5.48 ± 0.24
7	20.31:1	2.77	6.11 ± 0.06
8	158.18:1	3.50	5.91 ± 0.15
9	51.00:1	4.68	5.87 ± 0.61
10	466.15:1	6.07	5.83 ± 0.84
11	170.21:1	8.05	6.25 ± 0.02

6.076 ( $r = 0.9727, P = 0.0000$ ), 结果见图 1A。经拟合分析结果显示, 以校正吞噬指数为药效观测指标时, 合煎液以人参增强  $\alpha$  值的药效为主且量效曲线先升后降, 当剂量为  $6.10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  时疗效最佳, 且人参:藜芦 < 100:1 内, 随藜芦在配比中比例的增多

$\alpha$  值下降, 说明人参的贡献度大于藜芦, 但藜芦可部分抵消人参的功效却不影响人参的量效曲线, 当两药总剂量为  $3.08 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  时藜芦抵消人参药效的作用最强; 而当人参:藜芦 > 100:1 时, 藜芦对人参药效的影响可忽略不计, 具体拟合分析见图 1B, 1C。



A. 人参、藜芦配伍三维效应; B. 人参、藜芦不同剂量配比拟合; C. 固定人参剂量配比拟合 (图 2~4 同)

图 1 人参与藜芦配伍对免疫低下小鼠校正吞噬指数的影响

3.4 人参-藜芦配伍对免疫低下小鼠血常规的影响 结果见表 5。经 Matlab 统计软件进行多元逐步回归分析, 血常规各项指标中血小板 (PLT) 无统计学意义, 其他指标均有统计学意义, 以人参、藜芦剂量分别为自变量  $X_1, X_2$ , 分别以小鼠 WBC, RBC, Hb 为因变量  $Y_2, Y_3, Y_4$ , 得出 WBC 值的回归方程  $Y_2 = -0.02176X_1^2 + 0.2205X_1 - 25.52X_2^2 + 1.389$  ( $r = 0.8779, P = 0.0122$ ); RBC 值的回归方程  $Y_3 = -0.01018X_1^2 - 128.2X_2^2 + 15.85X_2 + 7.347$  ( $r = 0.8641, P = 0.0171$ ); Hb 值的回归方程  $Y_4 = -0.03272X_1^2 + 2.281X_1X_2 - 84.8X_2^2 + 13.86$  ( $r =$

$0.8163, P = 0.0430$ ), 具体见图 2A, 3A, 4A。经拟合分析结果显示, 以血常规为药效观测指标时, 合煎液均以人参增加血细胞数的药效为主; 藜芦产生降低或抵消人参药效的作用比例均在人参:藜芦 < 100:1 以内, 当比例超出 100:1 时, 藜芦对人参药效的影响可忽略不计; 藜芦对人参的功效的影响可随配比和剂量的不同而改变。

当以 WBC, RBC 为主要药效观测指标时, 合煎液以人参增强 WBC, RBC 的药效为主且量效曲线先升后降, 当剂量分别为  $5.07, 6.01 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  时人参的疗效最佳; 人参:藜芦 < 100:1 内, 藜芦可部分抵消人

表 5 人参藜芦配伍对免疫低下小鼠血常规的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

给药组号	WBC/ $\times 10^9/L$	RBC/ $\times 10^{12}/L$	Hb/ $g \cdot L^{-1}$	Plt/ $\times 10^9/L$
1	1.10 $\pm$ 0.10	7.67 $\pm$ 0.17	132.3 $\pm$ 3.2	1 235.00 $\pm$ 80.61
2	1.50 $\pm$ 0.10	7.72 $\pm$ 0.20	140.7 $\pm$ 3.1	1 095.00 $\pm$ 132.94
3	1.23 $\pm$ 0.15	7.20 $\pm$ 0.02	123.5 $\pm$ 6.4	1 485.00 $\pm$ 86.82
4	1.17 $\pm$ 0.25	7.26 $\pm$ 0.78	130.0 $\pm$ 12.5	1 068.00 $\pm$ 131.52
5	1.70 $\pm$ 0.17	7.80 $\pm$ 0.14	137.3 $\pm$ 7.2	1 296.00 $\pm$ 75.39
6	1.80 $\pm$ 0.26	7.94 $\pm$ 0.30	138.7 $\pm$ 3.8	1 300.67 $\pm$ 118.28
7	1.85 $\pm$ 0.07	7.43 $\pm$ 0.18	135.5 $\pm$ 10.6	1 262.00 $\pm$ 21.21
8	1.60 $\pm$ 0.36	7.47 $\pm$ 0.24	135.0 $\pm$ 4.6	1 358.00 $\pm$ 290.99
9	1.93 $\pm$ 0.12	7.58 $\pm$ 0.23	130.7 $\pm$ 2.5	1 460.50 $\pm$ 57.28
10	1.57 $\pm$ 0.35	7.37 $\pm$ 0.43	132.0 $\pm$ 7.5	1 101.33 $\pm$ 106.00
11	1.73 $\pm$ 0.55	7.16 $\pm$ 0.23	126.3 $\pm$ 1.5	1 236.67 $\pm$ 36.68

参的药效但不影响人参的量效曲线,且抵消作用强度与藜芦剂量成正比,同时当两药总剂量为 4.58,

3.48  $g \cdot kg^{-1}$ 时藜芦对人参的影响作用最强。具体拟合分析见图 2B,2C,3B,3C。

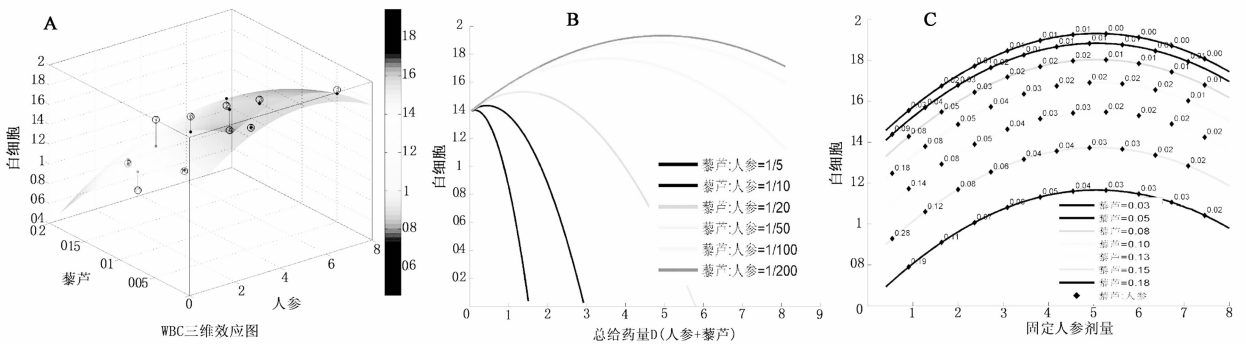


图 2 人参与藜芦配伍对免疫低下小鼠血常规中 WBC 的影响

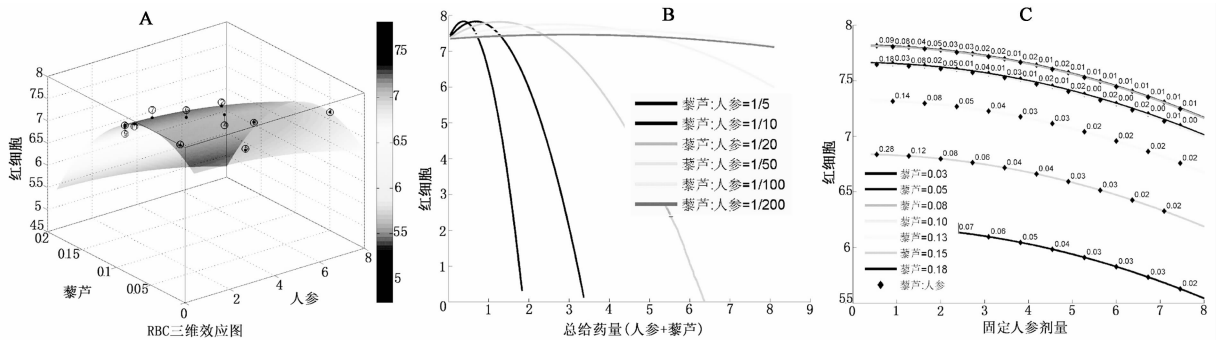


图 3 人参与藜芦配伍对免疫低下小鼠血常规中 RBC 值的影响

当以 Hb 为主要药效观测指标时,合煎液以人参增强 Hb 的药效为主但量效曲线不呈先升后低的趋势,故不存在人参最佳疗效的理论值;当人参:藜芦 < 100:1 时,藜芦不仅部分抵消甚至明显降低人参的药效,计算机拟和曲线呈现为下降峰而无上升峰,即人参的量效曲线降低,不存在两药合用后藜芦对人参影响最强时的总剂量。经计算机拟和分析表明,藜芦对人参在 Hb 值产生影响的强度强弱可能

与体内 Hb 水平相关:当小鼠血 Hb 水平处于较高水平时,藜芦可明显降低人参的药效,而当小鼠血 Hb 水平降低后,藜芦仅部分抵消人参的药效。见图 4B,4C。

#### 4 讨论

人参和藜芦的配伍禁忌内涵至今未明。此前的研究多围绕毒性和物质基础展开<sup>[5]</sup>,近年开始有学者关注其剂量配比与药效的关系<sup>[7]</sup>。作为将数论

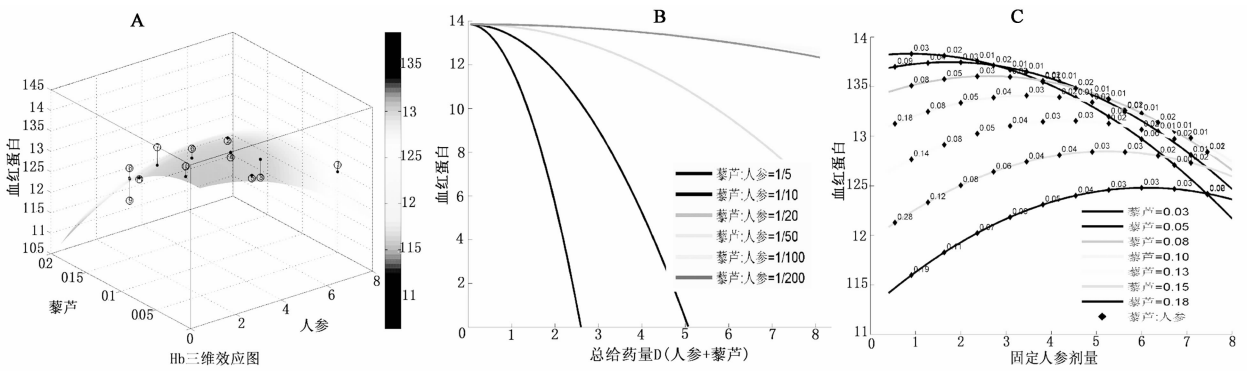


图 4 人参与藜芦配伍对免疫低下小鼠血常规中 Hb 的影响

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。本研究选择人参“扶正”的主要药理作用作为观察指标,通过均匀设计法考察藜芦在不同比例和剂量条件下对人参增强免疫功能低下小鼠的巨噬细胞吞噬功能和机体造血功能的影响作用。

实验结果表明:两药合煎液对免疫低下小鼠的作用是人参的贡献度大于藜芦,但随着藜芦剂量或配比增加可降低或抵消人参的扶正功效。当人参:藜芦 < 100:1,两药合煎的总剂量分别为 4.58, 3.48, 3.08 g·kg<sup>-1</sup>时(人参量相当药典最高剂量的 2.4, 1.9, 1.7 倍,藜芦在药典量范围内),藜芦对人参增高血常规中 WBC、RBC 值及吞噬功能的抵消作用表现得最为明显,但不降低人参的量效曲线;当以血常规中 Hb 值为观测指标时,藜芦不仅拮抗人参增加 Hb 值的作用且使人参的量效曲线降低。孟氏等<sup>[6]</sup>报道当藜芦:人参为 1:5.6 时,藜芦对人参常压耐缺氧时间和抗疲劳作用影响最大,本课题组前期研究<sup>[2]</sup>也提示了相当于人参 1/9 到 1/10 量的藜芦可有效降低人参的抗疲劳作用,这些均说明了藜芦在一定剂量配比下有降低或抵消人参扶正功效的作用。然而,在本实验中,藜芦和人参的合煎液对胸腺

和脾脏指数的影响并未拟合出回归方程,提示了合煎液对免疫低下小鼠的免疫器官无明显影响。

综上,本研究通过均匀设计法考察并证明了藜芦在药典剂量范围内,能拮抗人参增强免疫功能低下小鼠巨噬细胞吞噬功能和机体造血功能等部分扶正作用,且其作用强度随配比和剂量的不同而改变。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。

#### [参考文献]

- [1] 刘源. 中药十八反研究[M]. 北京:中医古籍出版社,1991:271.
- [2] 高晓山,陈馥馨,刘林祥,等. 中药十八反的新涵义-妨害治疗[J]. 中国中药杂志,1992,17(12):754.
- [3] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:721.
- [4] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:315.
- [5] 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]. 研究中国科学:生命科学,2011,41(10):925.
- [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] 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.

[责任编辑 聂淑琴]