

基于经方剂量折算的有毒中药剂量的探索 ——四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠血压、心率、呼吸的影响

王珏¹, 韩经丹¹, 马大勇¹, 范吉平^{2*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] **目的:**选取四逆汤(Sini decoction, SND)为代表,采用目前较公认的经方剂量折算标准“1两=3g”、“1两=6.69g”以及“1两=13.92g”,同时配伍附子用量折合15g,30g,60g的变化,通过动物实验研究,比较不同折算标准的药效及安全性。**方法:**复制大鼠失血性低血压模型,分成四逆汤高、中、低折算剂量组和模型组,以多道生理信号采集系统记录全程血压、呼吸、心电时间曲线变化,观察四逆汤不同折算剂量对大鼠血压、心电、呼吸等重要生命体征的改善作用。**结果:**模型组大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压明显下降,心率、呼吸减慢;SND低剂量组大鼠收缩压升高($P < 0.01$)、心率增快($P < 0.05$)、呼吸加快($P < 0.05$),SND中剂量组大鼠收缩压升高($P < 0.01$)、心率增快($P < 0.05$),SND高剂量组心率增快($P < 0.05$)。SND各剂量组舒张压、平均动脉压与模型组比较无显著性差异。**结论:**SND在一定剂量下对失血性低血压大鼠具有明显的升压、强心、促进呼吸的作用。随着SND各组分剂量的逐渐增加,上述药效作用未见明显增强,甚至在高剂量使用时表现出一定的副作用。提示在临床运用SND时若增大各组分剂量,应对其可能出现的毒副作用予以重视。

[关键词] 经方剂量; 四逆汤; 有毒中药; 安全性; 大鼠失血性低血压模型

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0181-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120504.1204.012.html>

[网络出版时间] 2012-05-04 12:04

Exploration of Dosage of Toxic Herb Based on Dosage Convert of Classical Prescription

——Ameliorative Effect of Sini Decoction with Different Dosages on Blood Pressure, Heart Rate, Respiration in Bloodletting Hypotension Rats

WANG Jue¹, HAN Jing-dan¹, MA Da-yong¹, FANG Ji-ping^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the pharmacologic effects of Sini decoction with dosages of different conversion criteria. **Method:** Forty male Wistar rats were randomly divided into four groups: blood-letting hypotension group (control group), Sini decoction low, middle and high dosage groups (SND-L group, SND-M group and SND-H group). The model of hypotension was replicated by blood-letting. The curves of blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory (R) were recorded during experiment by physiological polygram. At the end of the experiment the changes of curves were analyzed. **Result:** To be compared with control group, mean systolic pressure (MSP), HR, respiratory frequency (RF) were increased significantly in SND-L group. MSP and HR were increased significantly in SND-M group. HR was increased significantly in SND-H group. There was no significant difference among groups in mean diastolic pressure (MDP) and mean arterial pressure (MAP).

[收稿日期] 20110104(159)

[基金项目] 中国中医科学院自主选题研究项目课题(Y0074909)

[第一作者] 王珏,博士,从事中医临床和基础研究,Tel:010-64049796,E-mail:juewang969@hotmail.com

[通讯作者] *范吉平,教授,主任医师,Tel:010-64049796,E-mail:fanjiping5218@vip.sina.com

Conclusion: Sini decoction with proper dosage could elevate BP, strengthen heart and promote respiratory function in blood-letting hypotension rats, protect and maintain the function of vital organs. However, no enhanced effects obviously appeared as the dosage increased. side-effect were noted when high dosage (especially Aconiti Lateralis Radix Preparata) was used. These results suggest that we should pay more attention to the possible risk when increasing the dosage of Sini decoction in clinical practice.

[**Key words**] dosage of classical prescription; Sini decoction; toxic herb; safty; blood-letting hypotension in rats

《伤寒论》成书至今,由于历史上度量衡的变化、传承差别和文献记载差异,使当今经方剂量的确定存在着极大的争议。例如:关于“两”的折算标准,就有从药典、教科书中习惯的 1 两折合 3 g,到柯雪帆^[1]、丘光明^[2]等考证的 1 两折合 15.6 g 不等,前后相差 5 倍余,其药效作用也必然差异显著。尤其当方药中涉及附子、大黄、半夏等药物时,若剂量折算过小,则药效不显;若剂量折算过大,则易出现毒副作用。因此,通过比较不同折算标准的药效及毒理,推定安全、有效的剂量折算标准,为还原经方本来面目,为临床实践提供实证依据十分必要。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠,体重 280 ~ 310 g,由维通利华实验动物中心提供,合格证号 SCXK(京)2006-0009。所有大鼠饲养条件一致,笼养,喂以大鼠标准饲料,自由摄食,摄水。饲养室室温 20 ~ 22 ℃,相对湿度 45% ± 10%,通风良好,实验前适应饲养 1 周。实验前禁食 24 h,自由饮水。

1.2 药品 四逆汤(SND),由附子、干姜、炙甘草组成,所用药材购于北京中医药大学东直门医院。

1.3 仪器 RM6240BD 型多道生理信号采集系统(成都仪器厂)。

2 方法

2.1 SND 药液制备 四逆汤按《伤寒论》中的甘草(炙)二两、干姜一两半、附子一枚,四逆汤高剂量按“一两 = 13.92 g”折算,附子按 60 g 折算;四逆汤中剂量“一两 = 6.69 g”折算,附子按 30 g 折算;四逆汤低剂量“一两 = 3 g”折算,附子按 15 g 折算。参考伤寒论煎取汤剂(上三味,以水三升,煮取一升二合,去渣)浓缩至实验所需浓度,4 ℃ 冰箱保存,备用。按照人服用剂量折算大鼠等效剂量,分别制成 2.006 7, 0.985 9, 0.470 7 g·mL⁻¹ 的溶液作为高、中、低剂量用于十二指肠给药。

2.2 大鼠失血性低血压模型复制^[3,4] 实验前大鼠禁食不禁水 24 h,大鼠称重后用 10% 乌拉坦 12

mL·kg⁻¹ ip 麻醉。背位固定于操作台上,手术部位去毛、消毒,开腹,在幽门下找出十二指肠;聚乙烯管插入肠管中并固定于腹壁,留置供给药用;分离气管,气管切口,插入一根 PE50 聚乙烯管,以三通活塞连接多导生理记录仪上的呼吸传感器,观察呼吸频率(RF)变化;分离右侧颈总动脉,颈总动脉切口,插入一根 PE50 聚乙烯管,以三通活塞连接多导生理记录仪的压力、心率传感器,观察平均动脉压(MAP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及心率(HR)变化;将针电极刺入大鼠肢体皮下,连接多导生理记录仪,监测肢导联心电图,观察 Q 波时限与振幅、ST 段偏移程度及 T 波振幅;右侧腿部去毛,消毒,切口;分离右侧肢股动脉;股动脉切口,插入一根 PE50 聚乙烯管放血,监测血压、心率变化,待 MAP 稳定至 50 ~ 60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),维持 20 min,即为模型成功标准,即刻结扎止血。

2.3 动物分组与给药 40 只大鼠随机分为 4 组,即失血性低血压模型组(模型组)、四逆汤高、中、低剂量组(10.03, 4.9, 2.35 g·kg⁻¹),每组 10 只。各组动物于造模成功后经十二指肠 ig 相应药液,给药体积为 5 mL·kg⁻¹。模型组 ig 等体积蒸馏水。观察给药后 3 h 血压、呼吸、心电变化。

2.4 观察指标和测定方法 以多道生理信号采集系统描记试验全程血压、呼吸、心电时间曲线变化,并分析所有图形数据。

2.5 统计学方法 各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件进行单因素方差分析,采用 Student-Newman-Keuls 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对失血低血压大鼠的影响 基础 SBP 各组间比较无统计学差异。放血后大鼠 SBP 明显下降,给药前 SBP 各组间比较无统计学差异。给药 3 h 后 SBP 中、低剂量组 SBP 与模型组比较明显升高($P < 0.01$),SND 高剂量与模型组比较无统计学差异。见表 1。

表1 四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠收缩压(SBP)的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) mmHg

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	SBP		
		基础	给药前	给药3 h后
模型	-	129.10 ± 12.78	77.32 ± 15.14	84.87 ± 9.53
SND	2.35	126.17 ± 10.82	83.18 ± 11.84	99.66 ± 14.96 ²⁾
	4.90	129.35 ± 12.09	86.92 ± 8.81	102.54 ± 12.5 ²⁾
	10.03	120.46 ± 12.50	79.56 ± 15.85	89.60 ± 12.01

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。(表2~5同)。

3.2 对失血性低血压大鼠DBP的影响 基础DBP各组间比较无统计学差异。放血后大鼠DBP明显下降,给药前和给药3 h后SND各剂量组DBP与模型组比较无统计学差异。见表2。

表2 四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠舒张压(DBP)影响($\bar{x} \pm s, n=10$) mmHg

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	DBP		
		基础	给药前	给药3 h后
模型	-	92.07 ± 10.52	43.73 ± 6.78	57.88 ± 9.57
SND	2.35	86.29 ± 8.33	47.94 ± 8.68	64.29 ± 6.71
	4.90	86.14 ± 9.42	42.16 ± 4.07	58.54 ± 15.26
	10.03	84.17 ± 13.09	42.59 ± 7.22	58.33 ± 14.51

3.3 对失血性低血压大鼠MAP的影响 放血后大鼠MAP明显下降,基础MAP、给药前及给药3 h后MAP各组间比较无统计学差异。

3.4 对失血性低血压大鼠HR的影响 放血后大鼠HR明显减慢,基础HR及给药前HR各组间比较无统计学差异。给药3 h后SND低剂量组HR与模型组比较显著增快($P < 0.01$),SND中、高剂量组HR与模型组比较显著增快($P < 0.05$)。见表3。

表3 四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠心率(HR)的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) 次/min

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	HR		
		基础	给药前	给药3 h后
模型	-	428.20 ± 55.09	381.30 ± 45.98	377.00 ± 58.40
SND	2.35	412.30 ± 40.25	373.70 ± 39.13	442.90 ± 43.07 ²⁾
	4.90	426.50 ± 33.82	363.50 ± 47.77	423.60 ± 50.28 ¹⁾
	10.03	439.30 ± 27.24	388.10 ± 45.09	423.70 ± 59.98 ¹⁾

3.5 对失血性低血压大鼠RF的影响 放血后大鼠RF明显减慢,基础RF及给药前RF各组间比较无统计学差异。给药3 h后SND低剂量组RF与模型组比较显著增快($P < 0.05$),SND中、高剂量RF与模型组比较无统计学差异。见表4。

表4 四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠呼吸频率(RF)的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) 次/min

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	RF		
		基础	给药前	给药3 h后
模型	-	94.20 ± 10.16	87.60 ± 18.49	84.20 ± 16.01
SND	2.35	99.30 ± 10.20	85.90 ± 13.40	94.70 ± 9.92 ¹⁾
	4.90	97.70 ± 14.38	84.80 ± 12.71	82.30 ± 14.96
	10.03	96.30 ± 10.81	84.90 ± 15.78	93.70 ± 20.71

4 讨论

四逆汤是《伤寒论》回阳救逆的代表方,附子为方中君药。由于附子含有乌头碱等毒性成分,后世对附子用量较为谨慎。《药典》中附子参考剂量为3~15 g,临床医家多随证定量,或小或大,以临证取效为度。《伤寒论》处方中附子用量多在1~3枚,或1~3两,亦有较大用量,如乌梅丸用6两,薏苡附子散用10枚。可见,药物之“毒”如能在准确辨证的基础上合理利用,乃是临证效验的关键所在。附子一枚质量为15~30 g,SND原方用生附子,现代临床多用毒性较低的制附子,李可^[5]认为生附子毒性为制附子2倍以上,我们折中一下将附子剂量设为“1枚=15 g”、“1枚=30 g”和“1枚=60 g”3个折算标准。姜、草用量则按目前较公认的“1两=3 g”、“1两=6.69 g”和“1两=13.92 g”3种剂量折算标准。

本研究结果显示:大鼠失血后血压下降、心率和呼吸减慢,经SND干预3 h后血压回升,特别是SBP上升显著,而DBP仅有上升趋势,表现为外周阻力减小,脉压增大,这对缺血状态下维持微循环灌注更为有利;经SND干预后心率、呼吸回复显著,其中心率回复甚至超过基础值,强心作用明显,提示SND能通过升压、强心、促进呼吸等方式明显改善失血性低血压大鼠的机体功能。前期研究中SND在同样剂量下能改善失血性低血压大鼠肺通气功能,降低脂质过氧化损伤,以及由此所引发的炎症和氧化损伤,保护肺、心、肾、肝等重要脏器功能。两次研究结果相互参照,我们认为SND对失血性低血压大鼠有显著的治疗作用,主要表现在改善循环系统和呼吸系统功能,改善缺血缺氧状态,降低氧化损伤和炎症反应,保护重要脏器功能。这和关于SND药理研究的众多报道一致^[6-8]。

本研究中发现SND低剂量对失血性低血压大鼠的血压、心率和呼吸改善作用较显著,而中、高剂量综合疗效不如低剂量明显,并且SND高剂量组心

电图表现出更多的早搏、二联律、三联律室速等缺血损伤性改变,提示 SND 高剂量可能对心脏存在一定的毒副作用,这可能与 SND 高剂量折算时附子用量较大有关。众多的研究表明附子对神经、循环、泌尿及代谢等系统均有独特的药效,但是附子的药效成分也正是其毒副作用风险所在,当炮制、煎煮、配伍等减毒方式不恰当时,极易出现毒副作用,心脏损害就是其主要毒性之一^[9-10]。本研究中并未呈现正相关的量效关系,却出现了一定的副作用。分析其原因可能如下:①剂量折算后附子用量高于姜、草总量;②剂量折算后生药量较大;③煎煮法有待商榷。药理研究表明四逆汤中姜、草对附子有明显的减毒增效作用^[11-12]。在煎煮过程中姜、草可减少附子有毒生物碱的煎出,并可与其生成沉淀,从而减小附子毒性。此外,姜、草化合物还能延缓或减少有毒生物碱在胃肠道吸收,进一步发挥减毒作用^[13]。何丽清等^[14]研究认为炮制过的附子与姜、草同煎,且附子用量不大于姜、草时可不必先煎,一般不会出现毒副作用,这是《伤寒论》四逆汤煎服法中并未提及附子先煎减毒的原因所在。在我们之前的 SND 剂量折算研究中,药效与药物剂量呈正相关,但进行剂量折算时姜、草剂量高于附子。本次研究中 SND 低剂量折算时诸药剂量及药效作用与之前的研究一致,而 SND 中、高剂量折算时附子用量明显高于姜、草,加之剂量折算后生药量增大,煎出液药物浓度高,且附子并未先煎减毒,这可能是导致 SND 中、高剂量折算时不仅药效不明显,反而出现副作用的原因所在。

附子高剂量使用的现象在李可、吴佩衡、范仲林等火神派诸家十分普遍,所用附子量动辄几十克,甚几百克,往往效果满意。究其原因在于火神一派在高剂量使用附子时,十分注重辨证防毒、炮制减毒、配伍制毒和久煎去毒,以达到安全、有效地超高剂量使用附子的目的^[15]。结合作者前后两次实验结果,可以认为 SND 若要按《伤寒论》原方诸药同煎使用,以取制附子 15 g 为宜,而姜、草则可按高剂量折算,此时药效显著,而未见明显毒副作用;方中附子用量若过小,恐药效不足;若需用高剂量附子临危救急,则当准确辨证,配伍制毒、先煎、久煎去毒,才能扬附子宏效之长,避附子峻毒之短。

综上 SND 在一定剂量下对失血性低血压大鼠具有明显的升压、强心、促进呼吸的作用。随着 SND 各组分(尤其附子)剂量的逐渐增加,上述药效

作用未见明显增强,甚至在高剂量使用时表现出一定的副作用。提示在临床运用 SND 时若增大各组分剂量,应注意各药配比和煎煮法,对其可能出现的毒副作用予以重视。

[参考文献]

- [1] 柯雪帆,赵章忠,张玉萍,等.《伤寒论》和《金匮要略》中的药物剂量问题[J].上海中医药杂志,1983,(12):36.
- [2] 丘光明,邱隆,杨平.中国科学技术史·度量衡卷.北京:科学出版社,2001:236,249.
- [3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:425.
- [4] Guarini S, Cainazzo M M, Giuliani D, et al. Adrenocorticotrop in reverses hemorrhagic shock in anesthetized rats through the rapid activation of a vagal anti-inflammatory pathway [J]. Cardiovasc Rese, 2004, 63(2):357.
- [5] 孙其新.李可临证要旨[M].北京:人民军医出版社,2011:211.
- [6] 刘平,葛迎春,马天舒.四逆汤类方药理研究进展[J].辽宁中医杂志,2007,34(2):248.
- [7] 窦有业,杜蓉.四逆汤的临床应用与实验研究进展[J].医药导报,2008,27(1):74.
- [8] 马天舒,刘平.四逆汤对心血管系统作用的研究进展[J].中药药理与临床,2002,18(1):48.
- [9] 陈信义,李峨,侯丽,等.乌头类生物碱研究进展与应用前景评述[J].中国中医药信息杂志,2004,11(10):922.
- [10] 张智琳.浅析四逆汤类方治疗心力衰竭的特点[J].中华中医药杂志,2005,2(4):225.
- [11] 陈长勋,徐姗珺.甘草、干姜与附子配伍减毒的物质基础与作用环节研究进展[J].中药新药与临床药理,2006,17(6):472.
- [12] 徐姗珺,陈长勋,高建平.甘草与附子配伍减毒的有效成分及作用环节研究[J].中成药,2006,28(4):526.
- [13] 奚丽君,陈卫平.附子与干姜配伍增效减毒作用机制研究概述[J].实用中医药杂志,2008,24(9):608.
- [14] 何丽清,傅元谋,储开博.论附子是否必须先煎[J].国医论坛,2001,1:24.
- [15] 邓旭光,李莉芳,潘力弢.火神派医家超高剂量安全使用附子探密[J].深圳中西医结合杂志,2008,(6):357,363.

[责任编辑 何伟]