

# 泻心汤配伍理论实验研究

谭正怀<sup>\*</sup>, 唐大轩, 李杭翼

(四川省中医药科学院国家中医药管理局中药质量生物学评价重点实验室, 成都 610041)

[摘要] 目的: 探讨泻心汤配伍合理性及其可能机制。方法: 运用正交设计探讨泻心汤各组分对小鼠的急性毒性作用及相互关系。结果: 体内研究发现黄连、大黄对小鼠 ig 均有一定的急性毒性作用, 测得其小鼠 ig 大黄的半数致死量(LD<sub>50</sub>)按生药计为 48.92 g/kg; 小鼠 ig 黄连的 LD<sub>50</sub>按生药计为 2 047.9 mg/kg 黄芩对小鼠无明显急性毒性作用, 未测出其小鼠口服 LD<sub>50</sub>。利用正交设计, 以死亡率为指标观察泻心汤各组分对小鼠的急性毒性作用, 结果显示: 黄连是泻心汤中的主要有毒物质; 大黄有降低黄连急性毒性作用的趋势, 但作用明显弱于黄芩; 黄芩可显著降低黄连的急性毒性, 是泻心汤中的主要解毒物质, 这可能是泻心汤在临床应用中表现出较小毒性的重要原因。结论: 泻心汤中黄连具有一定的急性毒性, 黄芩则是其解毒物质, 该方的配伍从某种程度上达到了解毒的目的, 具有良好的科学性, 其解毒的机制可能与黄连中的生物碱能与黄芩苷或大黄蒽醌生成沉淀有关。

[关键词] 泻心汤; 急性毒性; 配伍理论

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-099-04

## Study on interactions among drugs in Xiexin decoction

TAN Zheng-huai<sup>\*</sup>, TANG Da-xuan, LI Hang-yi

(Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To study on the compatibility between *Rheum palmatum* L., *Coptis chinensis* Franch. and *Scutellaria Georgi* in Xiexin decoction. **Method:** Mice were ig the extractives of the *Rheum palmatum* L., *Coptis chinensis* Franch or *Scutellaria Georgi* to determine the acute toxicity. **Result:** The extractives of *Rheum palmatum* L. or *Coptis chinensis* Franch had some acute toxicity when they was used alone, and the LD<sub>50</sub> of *Rheum palmatum* L. was 48.92 g/kg, *Coptis chinensis* Franch was 2 047.9 mg/kg; and the extractives of *Scutellaria*

[收稿日期] 2010-01-08

[通讯作者] \* 谭正怀, 男, 博士, 研究员, 从事中药药理毒理研究, Tel: (028) 85258982; E-mail: tarzh616@yahoo.com.cn

数据变异, 缺少强有力的统计学支持, 其等效线的 95% CI 也是人为划分的结果。

### [参考文献]

- [1] Cheng YX, Wang MZ, Chen JJ, et al. Synergistic effect of pinellia total alkaloids and uncaria total alkaloids on anticonvulsant action in mice and rats [J]. J Chin Pharmaceut Sci, 2007, 16: 139.
- [2] Chou TC. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies [J]. Pharmacol Rev, 2006, 58: 621.
- [3] 张凌, 张马忠, 杭燕南. 等效线图解法在药效学相互

作用研究中的应用 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28: 472.

- [4] 陈鸿, 潘宁玲, 王国林. 等辐射分析法的原理及应用 [J]. 国外医学. 麻醉学与复苏分册, 2004, 25: 267.
- [5] 郑青山. 药物相互作用动力学理论与实践 [D]. 中国科技大学博士论文, 2001.
- [6] 孙瑞元. 定量药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 217.
- [7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 201.
- [8] Zheng QS, Sun RY. Analysis of multidrug effects by parameter method [J]. Acta Pharmacol Sin, 1998, 19: 232.

Georgi had little acute toxicity to mice. But Scutellaria Georgi could significantly decrease the acute toxicity of Coptis chinensis Franch when they were used together. **Conclusion:** In Xiexin decoction, the acute toxicity of Coptis chinensis Franch may be decreased by Scutellaria Georgi, the mechanism may be related to the reactions between the alkaloid of Coptis chinensis Franch and flavone of Scutellaria Georgi. Perhaps this is the reason why Xiexin Decoction has little acute toxicity on clinical.

**[Key words]** Xiexin Decoction; acute toxicity; compatibility

泻心汤出自张仲景《金匱要略》，为苦寒泻火，祛瘀止血的基本方，由大黄、黄连、黄芩 3 味中药组成。具有清热燥湿，泻火解毒功能，历代医家主要将其用于治疗吐、衄等证，认为“是吐、衄之神方也”；现代临床仍广泛用于急慢性上呼吸道感染、痔疮、口疮、痤疮、疱疹、慢性肾病、急性病毒性心肌炎、便秘、高血压、急性黄疸性肝炎、过敏性鼻炎等疾病<sup>[1]</sup>。然而，对于泻心汤是否有黄芩历来存在很多争议。多数人认为此方中当有黄芩，认为《伤寒论》中的大黄黄连泻心汤(大黄二两，黄连一两)与《金匱要略》中的泻心汤不同是由于文字脱落所致。也有人认为大黄黄连泻心汤与泻心汤根本就是两个处方，因为其功效并非一致，显然争论的实质就是方中的黄芩到底在泻心汤中起了什么样的作用，或者是否为可有可无的一味药。本文拟从急性毒性的角度探讨泻心汤 3 种组分在配伍中的作用和地位，阐明大黄黄连泻心汤与泻心汤的异同，进而揭示泻心汤配伍的科学内涵。

### 1 材料

**1.1 受试药物** 大黄提取物(简称大黄):其收率约为 10%，主要为大黄蒽醌;黄芩提取物(简称为黄芩):其收率约为 10%，主要为黄芩总苷,黄连提取物(简称为黄连):其收率约为 10%，主要为黄连总生物碱,以上样品均由四川省中医药科学院药学所易进海博士提供。本试验剂量按原生药 g/kg 计算。

**1.2 仪器** 电子天平:Shimadzu EB-3200,日本津村出品。

**1.3 动物** 昆明种小鼠,SPF 级动物,生产合格证号为 SCXK(川 2005-19 号),由四川省中医药科学院实验动物中心提供。

### 2 实验环境

四川省中医药科学院药理毒理研究所,SPF 级动物使用环境,使用许可证号为 SYXK(川)2008-100 号。

### 3 方法与结果

**3.1 大黄对小鼠的急性毒性** 取体重为 18 ~22 g 的小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,在禁食不禁水 16 h 后,分别 ig 大黄 18.9,26.9,38.5,55.0,78.7 g/kg,观察动物在给药后 7 d 内各组动物的中毒情况及死亡情况,结果见表 1,2。结果用 PEMS 计算其 LD<sub>50</sub>。

表 1 大黄致小鼠死亡时间分布情况(n=10)

剂量 g·kg <sup>-1</sup>	死亡时间分布				
	4 h	24 h	2 d	3 d	7 d
18.9	0	0	0	0	0
26.9	2	0	0	0	0
38.5	3	0	0	0	0
55.0	4	2	0	0	0
78.7	4	4	0	0	0

动物在给药后约 1 h,出现排稀便,活动减少,部分动物在给药后约 4 h 出现抽搐并相继死亡,解剖发现呼吸先停。测得其小鼠灌胃大黄的 LD<sub>50</sub>半数致死量 LD<sub>50</sub> = 48.92 g/kg, LD<sub>50</sub> (Feiller 校正) 95% 的可信限为 39.033 ~66.128 g/kg, LD<sub>5</sub> 为 20.449 g/kg, LD<sub>95</sub> 为 117.03 g/kg。回归方程 Y(Probit) = 2.006 2 + 4.342 1 log D。

表 2 Bliss 法计算大黄游离蒽醌半数致死量(n=10)

剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	对数剂量 /x	死亡数 /只	死亡百 分率/%	实验机率 单位/Y	回归机率 单位/Y
18.9	0.276 46	0	0.00	—	3.206 6
26.9	0.429 75	2	20.00	4.158 5	3.872 2
38.5	0.585 46	3	30.00	4.476	4.548 3
55.0	0.740 36	6	60.00	5.252 9	5.220 9
78.7	0.895 97	8	80.00	5.841 5	5.896 6

**3.2 黄连对小鼠的急性毒性** 取体重为 18 ~22 g 的小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 6 组,在禁食不禁水 16 h 后,分别 ig 黄连 0.88,1.25,1.77,2.5,3.54,5.00 g/kg,观察动物在给药后 7 d 内各组动物的中毒情况及死亡情况,结果见表 3,4。结果用 PEMS 计算其 LD<sub>50</sub>。

动物在给药后约 90 min 左右出现步态不稳, 活动减少, 部分动物在给药后 3 ~4 h 出现死亡; 解剖肉眼观察各主要脏器, 发现肠胀气明显, 余未见明显异常。测得小鼠 ig 黄连的 LD<sub>50</sub> 为 204.79 mg/kg, 其 LD<sub>50</sub> 的 95.0% 可信区间: 167.65 ~249.63 mg/kg, LD<sub>50</sub> = 99.97 mg/kg, LD<sub>95</sub> = 419.52 mg/kg。其回归方程  $Y(\text{Probit}) = -7.2074 + 5.2816 \log D$ 。

表 3 黄连致小鼠死亡时间分布情况 (n=10)

剂量 g·kg <sup>-1</sup>	死亡时间分布				
	4 h	24 h	2 d	3 d	7 d
0.88	0	0	0	0	0
1.25	1	0	0	0	0
1.77	5	0	0	0	0
2.50	7	0	0	0	0
3.54	8	0	0	0	0
5.00	10	0	0	0	0

表 4 用 Bliss 法计算黄连半数致死量 (n=10)

剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	对数剂量 x	死亡数 /只	死亡百分率 /%	实验机率 单位/Y	回归机率 单位/Y
0.88	1.9445	0	0.00	—	3.0626
1.25	2.0969	1	10.00	3.7183	3.8676
1.77	2.248	5	50.00	5.000	4.6655
2.50	2.3979	7	70.00	5.524	5.4575
3.54	2.549	8	80.00	5.8415	6.2554
5.00	2.699	10	100.00	—	7.0475

**3.3 黄芩对小鼠的急性毒性** 取体重为 18 ~22 g 的小鼠 10 只, 雌雄兼用, 随机分为 5 组, 在禁食不禁水 16 h 后, 分别 ig 黄芩 3.125, 6.25, 12.5, 25.0, 150.0 g/kg, 观察动物在给药后 7 d 内各组动物的中毒情况及死亡情况。结果表明, 小鼠在给予黄芩后无明显异常, 各剂量组动物均未发生死亡, 提示黄芩口服对小鼠无明显急性毒性作用, 其 LD<sub>50</sub> 大于 150 g/kg。

**3.4 正交设计探讨泻心汤在解毒方面的配伍规律** 采用正交设计, 其表头设计及给药方案如表 5 所示。实验时取体重为 18 ~22 g 的小鼠 80 只, 雌雄各半, 随机分为 8 组, 在禁食不禁水 16 h 后, 分别 ig 大黄 10.0 g·kg<sup>-1</sup>、黄连 10.0 g·kg<sup>-1</sup>、黄芩 20.0 g·kg<sup>-1</sup>、大黄 + 黄连 (10.0 + 10.0) g·kg<sup>-1</sup>、大黄 + 黄芩 (10.0 + 20.0) g·kg<sup>-1</sup>、黄芩 + 黄连 (20.0 + 10.0) g·kg<sup>-1</sup>、大黄 + 黄芩 + 黄连 (10.0 + 20.0 + 10.0) g·kg<sup>-1</sup> 及等量蒸馏水, 观察动物在给药后 7 d 内各组动物的中毒情况及死亡情况, 结果见表 6。并将结

果用反正弦进行角转换后进行方差分析各药物在方中的作用及其相互关系, 结果见表 7。

表 5 正交设计探讨泻心汤在解毒方面的配伍规律给药方案及分析

试验号	列号							角转换
	A 大黄	B 黄连	A*B	C 黄芩	A*C	B*C	空	
1	1	1	1	1	1	1	1	0
2	1	1	1	2	2	2	2	0
3	1	2	2	1	1	2	2	90
4	1	2	2	2	2	1	1	18.4
5	2	1	2	1	2	1	2	0
6	2	1	2	2	1	2	1	0
7	2	2	1	1	2	2	1	45
8	2	2	1	2	1	1	2	0
T	108.4	0	45	135	90	18.4	63.4	
T <sup>2</sup>	45	13.4	108.4	18.4	63.4	135	90	
SS = (T - T <sup>2</sup> )/8	502.445	2941.445	502.445	1699.445	88.445	1699.445	88.445	

结果显示大黄组动物在给药后约 2 h 开始排稀便, 约 24 h 后恢复; 黄连组动物在给药后 1 h 活动减少, 在给药后 4 h 左右出现呼吸困难、抽搐, 并相继死亡, 解剖发现肠胀气明显; 黄芩组在给药后无明显异常; 大黄 + 黄芩组动物在给药后约 2 h 出现排稀便, 在 24 h 后逐渐恢复; 黄芩 + 黄连组除有一只动物在药后 1 h 活动减少, 在给药后 2 h 左右出现呼吸困难、抽搐, 并相继死亡, 解剖未发现明显异常, 其余动物无明显异常; 大黄 + 黄连组动物在给药后给药后 1 h 活动减少, 有一只动物在给药后 4 h 左右出现呼吸困难、抽搐并死亡, 解剖发现肠胀气明显; 另外有 4 只动物在给药后 24 h 左右发生死亡, 其余未死动物活动仍较少, 并在药后 48 h 恢复正常; 大黄 + 黄连 + 黄芩组动物在给药后约 2 h 出现排稀便, 在 24 h 后逐渐恢复。

表 6 正交设计探讨泻心汤在解毒方面的配伍规律的试验结果 (n=10)

组别	剂量	死亡动物数	死亡率	角转换
	/g·kg <sup>-1</sup>	/只	/%	
大黄	1.0	0	0	0
黄连	1.0	10	100	90
黄芩	2.0	0	0	0
大黄 + 黄连	1.0 + 1.0	5	50	45
大黄 + 黄芩	1.0 + 2.0	0	0	0
黄连 + 黄芩	1.0 + 2.0	1	10	18.4
大黄 + 黄连 + 黄芩	1.0 + 1.0 + 2.0	0	0	0
蒸馏水	0	0	0	0

表 7 方差分析表

方差来源	<i>s</i>	<i>f</i>	<i>ss</i>	<i>F</i>	<i>P</i> 值
A(大黄)	502.445	1	502.445	5.680 875	>0.05
B(黄连)	2 941.445	1	2 941.445	33.257 34	<0.05
C(黄芩)	1 699.445	1	1 699.445	19.214 71	<0.05
A* B	502.445	1	502.445	5.680 875	>0.05
B* C	1 699.445	1	1 699.445	19.214 71	<0.05
误差(A* C+空)	176.89	2	88.445	—	—

从表 6 和表 7 可以看出, 黄连对小鼠具有一定的急性毒性, 是泻心汤中的主要有毒物质, 大黄对黄连的急性毒性有一定的解毒倾向, 但作用明显弱于黄芩, 黄芩对黄连的急性毒性具有显著的对抗作用, 是泻心汤中的主要解毒物质。

#### 4 讨论

中医药配伍理论是中医药理论的重要组成部分, 是中医药理论的精髓所在。但由于种种原因, 对中医药配伍理论的阐述多数停留在文献整理阶段, 而用实验验证或进一步阐述其配伍原理的报道甚少。

对于泻心汤的配伍规律, 人们曾经从化学成分的角度进行了大量研究工作, 有文献报道黄连分别与黄芩或大黄配伍均可生成沉淀。由于该类沉淀性配伍存在的广泛性, 其配伍的合理性已引起研究者的广泛关注。大量的研究显示, 其沉淀物中含有与煎液成分相同的化学成分, 是可以被吸收入血的<sup>[2]</sup>。泻心汤配伍的化学成分变化主要有 3 类, 第一类是酸性成分(大黄中的游离蒽醌类、鞣质类; 黄芩中的黄酮类)对碱性成分(黄连中的盐酸小檗碱等)的影

响。第二类是碱性成分对酸性成分的影响, 黄连与大黄配伍后, 大黄中的游离蒽醌类煎出量有明显地降低, 黄连与黄芩配伍后, 黄芩中的黄酮类煎出量降低近 50%; 第三类是酸性成分之间也相互影响, 大黄与黄芩合煎后, 大黄游离蒽醌类的煎出率明显升高而黄芩黄酮类则明显降低<sup>[3~4]</sup>。

本研究发现灌胃黄连提取物、大黄提取物对小鼠均有一定的急性毒性, 对正交实验结果进行方差分析显示: 黄连是泻心汤中的主要有毒物质, 大黄对黄连的急性毒性有一定的解毒倾向, 但作用明显弱于黄芩, 黄芩对黄连的急性毒性具有显著的对抗作用, 是泻心汤中的主要解毒物质。至于其解毒作用是否是通过与小檗碱形成沉淀而实现的, 还有待进一步研究阐明。上述结果也进一步提示泻心汤和大黄黄连泻心汤应该是两个不同的处方, 至少在毒性方面就存在明显的差异。

#### [参考文献]

- [1] 马维宁. 三黄泻心汤及其制剂的临床研究综述[J]. 河南中医, 2005, 25(10): 85.
- [2] 李建荣, 左风, 张磊, 等. 泻心汤沉淀物代谢产物的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1673.
- [3] 冯有龙, 胡浩彬, 余伯阳. 泻心汤不同配伍情况下黄酮类、蒽醌类和生物碱类成分的含量比较[J]. 中国天然药物, 2007, 5(4): 281.
- [4] 石荣, 马越鸣, 张宁, 等. 生物碱和黄酮类成分在泻心汤复方配伍中的含量研究[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(23): 1770.