

珍珠滴丸组方合理性研究

王爱民, 李翠兵, 李勇军, 何迅 黄勇, 王永林, 兰燕宇*
(贵阳医学院药学院, 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 研究珍珠滴丸的组方合理性。方法: 以大鼠口腔黏膜溃疡愈合的药效学试验为评价指标, 通过正交实验的交互作用和方差分析, 探讨组方中各药味的主次及相互关系, 用正交 t 值法实验设计进行处方配比研究。结果: 各药物在珍珠滴丸组方中的重要性地位依次为: 羊耳菊 > 甘草 > 冰片 > 珍珠; 冰片与珍珠之间具有明显的交互作用, 且 4 药合用具有协同效果; 处方中羊耳菊、甘草、珍珠和冰片的比例为 100 20 2 1。结论: 通过对组方及配比的合理性研究, 确定了组方配比, 同时验证了该方民间用药的合理性。

[关键词] 珍珠滴丸; 组方合理性; 药效学; 交互作用

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0088-04

Study on the rationality of combination prescription of Pearl Dropping Pills

WANG Ai-min, LI Cui-bing, LI Yong-jun, HE Xun, HUANG Yong, WANG Yong-lin, LAN Yan-yu*
(School of Pharmacy; Guiyang Medical Colledge; Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To study the rationality of combination prescription of Pearl Dropping Pills. **Method:** The pharmacodynamic study on healing of oral ulcerative macous membrane in rats was used as evaluation index. The interaction and variance analysis of orthogonal design were employed to explore the primary-secondary and correlation of all herbs in combination prescription. The orthogonal t -value experiment was adopted to research the proportion of prescription. **Result:** The importance of each herb in combination prescription of Pearl Dropping Pills was appeared to be: herba Inulae cappae > licorice > borneol > pearl. The obvious interactions between borneol and pearl and the synergistic effect of four herbs had been found to exist. The proportion of herba Inulae cappae, licorice, borneol and pearl were 100 20 2 1. **Conclusion:** The combination of Pearl Dropping Pills is established and the rationality of the folk medicine is verified by this experimental study.

[Key words] Pearl Dropping Pills; the rationality of combination prescription; pharmacodynamics; interaction

珍珠滴丸来源于民间用药验方, 由羊耳菊、甘草、珍珠、冰片 4 味中药组成, 具有解毒定痛、化腐生肌、消肿止痛之功效, 临床上主要用于治疗复发性口腔溃疡。根据本方的临床用途, 以大鼠口腔黏膜溃疡愈合的药效学实验为评价指标, 考察处方各味药材组方的合理性, 并以此寻求组方的最佳配比, 为本品的后期研发提供客观的实验数据。

1 材料

1.1 实验动物 SD 雄性大鼠, 体重 180 ~220 g, 由贵阳医学院实验动物中心提供。合格证: SCXK(黔)

2002-0001。

1.2 药材与试剂 羊耳菊, 甘草, 珍珠, 冰片均购于贵州同济堂药店; 水合氯醛(武汉市和昌化工有限公司, 批号 040623); 醋酸(重庆化学试剂厂生产, 批号 040317); 羧甲基纤维素钠(郑州三鑫化学试剂有限公司, 批号: 050213)。

2 方法与结果

2.1 动物模型制备 取 SD 雄性大鼠, 用 10% 水合氯醛 ($0.4 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) 麻醉后将 10% 醋酸溶液 50 μL 注入大鼠口腔颊黏膜下, 24 h 后形成溃疡(表面灰白色、圆形或椭圆形溃疡, 直径在 4.5 ~5.5 mm 之间), 即造模成功^[1-2]。

2.2 分组及给药 取造模成功的大鼠, 随机分组。各组大鼠于造模第 2 天开始, 于溃疡局部给药 (0.05

[收稿日期] 2009-09-03

[基金项目] 国家科技支撑计划(2006BA106A01-03)

[通讯作者] * 兰燕宇, Tel: (0851) 6908899; E-mail: lanyanyu@gmail.com

mL·只⁻¹, 0.25 mL·kg⁻¹), 每天 2 次, 连续 5 d。每天给药前观察记录溃疡面大小(以溃疡直径计)及溃疡愈合情况(无肉眼可见的溃疡视为愈合), 第 6 天观测后处死动物。每只动物按不同时间溃疡直径(mm)经回归处理后, 并对回归系数进行统计学推断, 计算 50% 愈合时间, 以此为指标进行统计分析^[3]。

2.3 统计方法 试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有计量资料采用 *Student-t* 检验。

2.4 处方中药味的分析^[4]

2.4.1 组方配比因素水平每味药材设计用药、不用药两个水平共 8 个配比组, 见表 1。

表 2 $L_8(2^7)$ 正交 *t* 值法实验结果表及对大鼠口腔黏膜溃疡愈合时间的影响 ($n=10$)

组合号	药味配比组合				剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	溃疡 50% 愈合时间(h)		
	羊耳菊 (A)	甘草 (B)	珍珠 (C)	冰片 (D)		\bar{x}	<i>s</i>	<i>S</i> ²
A1	1	1	1	1	-	168.4	44.5	1 980.3
A2	1	1	2	2	0.015	139.0	32.9	1 082.4
A3	1	2	1	2	0.102	134.7	42.5	1 806.3
A4	1	2	2	1	0.107	139.2	42.4	1 797.8
A5	2	1	1	2	0.493	131.9	33.0	1 089.0
A6	2	1	2	1	0.498	127.6	40.7	1 656.5
A7	2	2	1	1	0.585	123.0	27.5	756.3
A8	2	2	2	2	0.600	89.2	33.9	1 149.2
<i>M</i> ₁	581.3	566.9	558.0	558.2		1 053.0	297.4	11 317.6
<i>M</i> ₂	471.7	486.1	495.0	494.8	$n=10 \quad G=8 \quad f_e = G \times (n-1) = 72$			
<i>D</i>	109.6	80.8	63.0	63.4	$D = M_1 - M_2 \quad S_e^2 = \frac{S^2}{n} = 1 131.76$			
<i>t</i>	3.258	2.402	1.873	1.884	$t = D / S_e$			
<i>P</i>	<0.01	<0.05			$t_{(0.05, 72)} = 1.993, t_{(0.01, 72)} = 2.646$			

注: A1 ~ A8: 药味分析; *M*₁、*M*₂ 是该列 1、2 水平的药效之和; *D* 是极差; *S*_e 是实际实验误差; *f*_e 是实验误差自由度; *P* 表示该药味对药效影响的显著性水平。

试验结果表明, 本方药味对药效影响顺序为羊耳菊 > 甘草 > 冰片 > 珍珠, 其中羊耳菊有极显著性影响 ($P < 0.01$), 甘草有显著性影响 ($P < 0.05$), 冰片、珍珠影响不显著, 但从表 3 中 A8 组结果(明显降低口腔黏膜溃疡愈合时间)可看出冰片、珍珠对本方可能存在交互作用, 我们将采用正交 *t* 值法对组方中各药味的交互作用作进一步分析。

2.5 处方中各药味交互作用分析^[5,6]

2.5.1 两味药剂量固定的组方配比因素水平 根据前述试验, 将方中贡献较大的羊耳菊、甘草配合使用作为基础方(100 20), 加入珍珠和/或冰片(即珍

表 1 组方配比因素水平表

水平	因素			
	羊耳菊(A) /g	甘草(B) /g	珍珠(C) /g	冰片(D) /g
1(不用药)	0	0	0	0
2(用药)	100	20	2	1

2.4.2 供试品 A1 ~ A8 的制备 按表 2 处方比例称取羊耳菊和/或甘草药材, 加 10 倍量水煎煮 3 次, 每次 1 h, 滤过, 备用; 珍珠粉碎成细粉, 过 150 目筛, 冰片研细, 试验前以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液超声混匀, 备用。

2.4.3 按 $L_8(2^7)$ 正交试验及结果 结果见表 2。

珠、冰片设置不用药、用药两个水平), 共 4 个配比组进行试验, 见表 3。

表 3 珍珠、冰片配比因素水平表

水平	因素	
	珍珠(C) /g	冰片(D) /g
1 不用药	0	0
2 用药	2	1

2.5.2 供试品 B1 ~ B4 的制备 按处方比例称取羊耳菊和甘草药材, 加 10 倍量水煎煮 3 次, 每次 1 h, 滤过, 备用。珍珠粉碎成细粉, 过筛(150 目), 冰片研细, 试验前以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液超声

混匀配制。

2.5.3 按 $L_4(2^3)$ 正交表试验及结果 结果见表 4。

试验结果表明,方中珍珠对本方药效有显著性影响($P < 0.05$),冰片与珍珠有明显的交互作用(P

< 0.05);4 药合用能明显缩短冰醋酸致大鼠口腔黏膜溃疡愈合时间(B_4)。说明 4 药合用更为合理。交互作用分析见表 5。

表 4 $L_4(2^3)$ 正交 t 值法实验表结果及对大鼠口腔黏膜溃疡愈合时间的影响 ($n = 10$)

组合号	药味配比组合			剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	溃疡 50% 愈合时间/h		
	珍珠 (C)	冰片 (D)	珍珠与冰片交互 (C×D)		\bar{x}	s	s ²
B ₁	1	1	1	0.585	123.5	31.0	961.0
B ₂	1	2	2	0.590	128.4	31.1	967.2
B ₃	2	1	2	0.595	123.5	25.8	665.6
B ₄	2	2	1	0.600	85.6	30.0	900.0
M ₁	251.9	247.0	209.1		461.0	117.9	3 493.9
M ₂	209.1	214.0	251.9	$n=10 \quad G=4 \quad f_e = G \times (n-1) = 36$			
D	42.8	33.0	- 42.8	$D = M_1 - M_2 \quad S_e^2 = s^2/n = 349.39$			
t	2.289 8	1.765 5	- 2.289 8	$t = D / S_e$			
P	< 0.05		< 0.05	$t_{(0.05,36)} = 2.028, t_{(0.01,36)} = 2.720$			

注: B₁ ~ B₄: 药味交互分析

表 5 交互作用分析

交互作用分析	不用珍珠(x)	用珍珠(x)
不用冰片(x)	1 235	1 235
用冰片(x)	1 284	856

将不用药试验组作为基数(1 235),珍珠药效 = (1 235 - 1 235),冰片药效 = (1 284 - 1 235),珍珠 + 冰片药效 = (1 235 - 856)。由于(1 235 - 856) > (1 235 - 1 235) + (1 284 - 1 235),故珍珠与冰片存在交互作用,说明 4 药合用具有协同效果。

2.6 组方配比分析^[7]

2.6.1 药味比例固定的剂量设计 根据前述药效学试验,本方应由羊耳菊、甘草、珍珠和冰片共同组成。为寻找本方的最佳配比,将方中各味药材设计高、中、低 3 个剂量,见表 6。

表 6 组方配比因素水平表

水平	因素			
	羊耳菊(A) /g	甘草(B) /g	珍珠(C) /g	冰片(D) /g
1(低剂量)	50	10	2	0.5
2(中剂量)	100	20	4	1
3(高剂量)	200	40	8	2

2.6.2 供试品 C₁ ~ C₉ 的制备 按 $L_9(3^4)$ 正交表处方比例称取羊耳菊和甘草药材,加 10 倍量水煎煮 3 次,每次 1 h,滤过,备用;珍珠粉碎成细粉,过筛(150 目),冰片研细,临用前配制。试验前以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液超声混匀,备用。

2.6.3 按 $L_9(3^4)$ 正交表试验及结果 结果见表 7。

试验结果表明,各给药组均能对抗由醋酸所致大鼠口腔黏膜溃疡,有加快溃疡面愈合的作用。从表 6 中的结果直观分析,各药味因素影响溃疡愈合效果的顺序为羊耳菊 > 珍珠 > 甘草 > 冰片,其中羊耳菊对药效影响较大;正交实验方差分析结果表明,羊耳菊的剂量改变对药效的影响具有统计学意义($P < 0.05$),其余 3 味药影响不显著。根据极差大小,最佳配比为 $A_2 B_2 C_1 D_2$,即羊耳菊、甘草、珍珠和冰片比例为 100 20 2 1。

3 讨论

中医复方配伍的研究是现代中医中药研究的重要部分,如何应用现代药理学的理论与方法对经方、名方、验方的配伍机制进行探讨,从而发现、掌握复方的配伍规律是现代化中药研究的重要一环^[8]。

研究中药的配方组成,首先要有合适的方法。本实验采用单味研究法来分析处方中的各药味,采

表 7 $L_9(3^4)$ 正交实验表结果及对大鼠口腔黏膜溃疡愈合时间的影响 $n = 10$

组合号	药味配比组合				剂量 $/g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	溃疡 50% 愈合时间/h		
	羊耳菊 (A)	甘草 (B)	珍珠 (C)	冰片 (D)		\bar{x}	s	s^2
C1	1	1	1	1	0.6	108.4	34.0	1 156.0
C2	1	2	2	2	0.6	102.7	30.9	954.8
C3	1	3	3	3	0.6	118.8	49.7	2 470.1
C4	2	1	2	3	0.6	90.7	25.2	635.0
C5	2	2	3	1	0.6	86.4	38.7	1 497.7
C6	2	3	1	2	0.6	83.2	27.4	750.8
C7	3	1	3	2	0.6	100.6	34.2	1 169.6
C8	3	2	1	3	0.6	93.3	30.5	930.3
C9	3	3	2	1	0.6	96.6	26.4	697.0
M_1	329.9	299.7	284.9	291.4		108.4	34.0	1 156.0
M_2	260.3	282.4	290.0	286.5	$n = 10 \quad G = 9 \quad L = 3$			
M_3	290.5	298.6	305.8	302.8	$f_e = G \times (n - 1) = 81 \quad f_{列} = L - 1 = 2$			
R	69.6	17.3	20.9	16.3	$R = M_{max} - M_{min}$			
S	34.9	9.7	10.9	8.4	$S_e^2 = s^2 / n = 1 026.12$			
F	3.56	0.27	0.35	0.20	$F = L \times S^2 / S_e^2$			
P	< 0.05				$F_{0.05(2,81)} = 3.11, F_{0.01(2,81)} = 4.88$			

注: C1 ~ C9: 组方配比分析; M_1 、 M_2 、 M_3 是该列 1、2、3 水平的药效之和 S 是同列 M_1 、 M_2 、 M_3 的标准差, R 是极差; S_e 是实际实验误差; f_e 实验误差自由度。

用正交试验来探讨组方中各药味的主次及相互关系, 采用正交 t 值法实验进行处方配比研究。最后通过本实验, 确定了本方的组方及组方配比, 同时验证了本方民间用药的合理性, 它加深了我们对中药复方制剂作用机制的了解, 指导了临床合理用药。

[参考文献]

[1] 王北婴, 李仪奎. 中药新药研制方法与技术 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2001: 773.
[2] 张文东, 刘玉娥, 魏欣冰, 等. 复方珍珠散抗口腔溃疡作用的实验研究 [J]. 山东中医药杂志, 2003, 22 (9): 563.
[3] 肖宏安, 愈发, 林政. 口康散药理作用研究 [J]. 中国

药理学杂志, 1994, 29 (9): 527.

[4] 邓文龙. 试论中药复方配伍合理性研究与评价 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24 (1): 73.
[5] 武孔云, 黄勇其, 李星, 等. 七缬和胃胶囊处方的组方研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (8): 1892.
[6] 林瑞红, 樊晖, 田原, 等. 加味麻黄附子细辛汤的组方合理性与药物配比剂量研究 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26 (1): 123.
[7] 盛艳梅, 谢兴亮, 杨明. 中药新复方愈肠宁的组方研究 [J]. 医药导报, 2008, 27 (3): 258.
[8] 王永林, 黄勇, 郑林, 等. 注射用辛芍冻干粉针药味配伍作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13 (7): 38.