

基于肠运动药效学指标的半夏 泻心汤君药问题研究

宋小莉^{1,2*}, 司银楚²

(1. 山东中医药大学药理系, 山东 济南 250014;

2. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

[摘要] 目的: 从半夏泻心汤对肠运动影响的角度探讨半夏泻心汤君药问题。方法: 采用均匀设计法对半夏泻心汤进行拆方, 测定各配比组方对正常、肠运动抑制模型、肠运动亢进模型小鼠小肠推进率的影响, 针对实验数据建立药味与药效指标(小肠推进率)的非线性影射模型, 并应用该模型, 分析半夏泻心汤中各药味在全方背景下的量效关系。结果: 半夏对小鼠肠运动抑制及亢进模型具有双向调节作用。结论: 半夏的药效学作用与半夏泻心汤具有某种程度上的一致性, 提示半夏为半夏泻心汤之君药。

[关键词] 半夏泻心汤; 君药; BP 神经网络; 数学建模

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)09-0068-03

半夏泻心汤由半夏、干姜、黄连、黄芩、人参、大枣、甘草组成, 是伤寒论中君臣佐使兼备的大复方, 其配伍规律在经方中极具代表性, 但对于“半夏泻心汤何者为君药”问题, 历代医家认识存在诸多争议。本文从半夏泻心汤各药味对肠运动影响的角度对此问题进行了研究。

1 实验材料

1.1 药品与试剂 生姜、姜半夏、炙甘草、黄芩、党参、干姜、黄连、大枣(半夏泻心汤各药味+生姜)所有中药材购自同仁堂, 并由北京中医药大学药学院制成水浸膏。应用时取干浸膏若干, 研碎, 加水适量, 煮沸, 调整浓度为生药 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 4°C 贮存。硫酸阿托品注射液, 天津金耀氨基酸有限公司, 批号: 010312。新斯的明注射液, 山东天福制药厂, 批号: 020601。胃复安片, 北京太洋药业有限公司, 批号: 020304。复方地芬诺酯片, 江苏国营武进制药厂, 批号: 030411。

1.2 动物 ICR 小鼠, 雌雄各半, 体重(25~30) g。随机分为 3 大组, 第 1 大组为正常动物, 第 2 大组为阿托品所致肠运动抑制模型组(以下称肠运动抑制

模型), 第 3 大组为新斯的明所致肠运动亢进模型组(以下称肠运动亢进模型)。再分别将 3 大组随机分为 24 组, 每组 15 只, 其中(1~20)组为实验组, 21 组为正常对照或模型对照组。(22~24)组分别为半夏泻心汤、甘草泻心汤、生姜泻心汤组。25 组为正常对照, 26 组为阳性对照组(胃复安+阿托品) $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或为阳性对照组(地芬诺酯+新斯的明) ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。

2 实验方法

2.1 实验方法 实验组按表 1 中剂量给药, 每日 2 次, 连续 ig 给药 3 d, 对照组给等体积的生理盐水。第 3 天 15:00 开始禁食, 禁食 18 h 后, 实验组、经方组、胃复安阳性对照组、地芬诺酯阳性对照组动物于次日 9:00 分别 ig 给药 1 次, 正常对照及模型组予等体积生理盐水。30 min 后, 第 2 大组除正常组以外给阿托品 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ sc}$ 造成胃肠运动功能抑制模型, 第 3 大组除正常组以外给新斯的明 $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ sc}$ 造成胃肠运动功能亢进模型, 造模 30 min 后按 0.6 mL/只 ig 营养性半固体糊^[1], 20 min 后将小鼠脱颈椎处死。打开腹腔, 结扎幽门, 分离出自幽门至回盲部的全部小肠, 测量小肠全长及炭末头端至幽门距离, 按下列公式计算小肠推进率: 计算炭末推进率(%) = 炭末头端至幽门距离 ÷ 小肠全长 × 100%。

2.2 数据处理 各组实验数据的组间比较采用方

[收稿日期] 2007-12-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30672736)

[通讯作者] * 宋小莉, Tel: 15806608765; E-mail: sxlbwd@126.com。

差分析。对所有实验数据应用 MATLAB6.5 软件, 建立基于 BP 神经网络数学模型, 创建半夏泻心汤的药味药量与药效指标(肠运动亢进模型小肠推进率、正常小鼠小肠推进率、肠运动抑制模型小肠推进率)的

非线性影射模型。

3 结果

3.1 药物不同配比组方对肠运动亢进模型小鼠、正常小鼠、肠运动抑制模型小鼠小肠推进率的影响。

表 1 药物不同配比对不同模型小鼠小肠推进率的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	生姜 (g)	半夏 (g)	黄芩 (g)	黄连 (g)	党参 (g)	干姜 (g)	大枣枚	甘草 (g)	正常组小鼠 推进率 (%)	阿托品所致肠运动 抑制模型组小鼠 推进率 (%)	新斯的明所致肠运 动亢进模型组小 肠推进率 (%)
1	21	10	21	8	12	0	9	10	0.665 ± 0.116	0.496 ± 0.102	0.730 ± 0.208
2	27	6	18	8	30	24	21	2	0.640 ± 0.115	0.466 ± 0.089	0.692 ± 0.144
3	6	16	12	2	36	3	3	0	0.663 ± 0.110	0.528 ± 0.066	0.744 ± 0.084
4	12	0	9	2	6	6	24	14	0.666 ± 0.069	0.492 ± 0.089	0.777 ± 0.079
5	12	14	24	4	54	18	24	4	0.619 ± 0.125	0.571 ± 0.093	0.728 ± 0.113
6	3	4	24	0	18	18	18	18	0.620 ± 0.095	0.518 ± 0.102	0.687 ± 0.102
7	18	2	9	0	42	21	6	6	0.659 ± 0.100	0.556 ± 0.088	0.756 ± 0.079
8	15	14	6	8	18	21	6	18	0.699 ± 0.092	0.679 ± 0.080	0.756 ± 0.667
9	0	12	0	6	54	15	12	12	0.674 ± 0.088	0.621 ± 0.115	0.732 ± 0.067
10	6	8	12	8	36	9	27	16	0.632 ± 0.070	0.476 ± 0.076	0.763 ± 0.102
11	3	18	6	6	6	24	21	6	0.651 ± 0.068	0.512 ± 0.068	0.711 ± 0.086
12	9	2	27	6	0	15	3	2	0.680 ± 0.073	0.474 ± 0.122	0.717 ± 0.123
13	18	10	3	0	12	12	27	0	0.667 ± 0.089	0.557 ± 0.094	0.747 ± 0.072
14	24	16	21	0	42	6	9	16	0.662 ± 0.079	0.546 ± 0.101	0.783 ± 0.100
15	21	0	3	6	48	3	15	8	0.645 ± 0.070	0.493 ± 0.093	0.688 ± 0.079
16	24	12	15	2	0	27	15	12	0.669 ± 0.061	0.657 ± 0.107	0.751 ± 0.103
17	27	6	0	4	24	12	0	14	0.706 ± 0.069	0.524 ± 0.069	0.630 ± 0.204
18	9	4	18	4	48	27	0	10	0.667 ± 0.111	0.590 ± 0.100	0.73 ± 0.153
19	15	18	27	4	30	9	18	8	0.571 ± 0.147	0.566 ± 0.088	0.76 ± 0.091
20	0	8	15	2	24	0	12	4	0.628 ± 0.060	0.538 ± 0.115	0.77 ± 0.086
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0.647 ± 0.067	0.420 ± 0.084	0.78 ± 0.029
22	0	9	7.6	2.5	7.6	7.6	3.4	7.6	0.632 ± 0.078	0.552 ± 0.124	0.74 ± 0.116
23	0	8.1	6.8	2.3	6.8	6.8	3.0	9.0	0.625 ± 0.079	0.567 ± 0.105	0.746 ± 0.060
24	12.6	10.7	9.0	3.0	9.0	3.0	4.0	9.0	0.642 ± 0.078	0.517 ± 0.082	0.712 ± 0.069
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0.647 ± 0.067	0.302 ± 0.053	0.302 ± 0.053
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0.474 ± 0.036	0.368 ± 0.093	0.342 ± 0.096

与空白组相比, 半夏泻心汤、甘草和生姜泻心汤可以拮抗阿托品引起的小肠推进功能抑制, 但 3 方相比, 小肠推进率无显著性差异。

3.2 神经网络建模 已经证明任何在闭区间内的一个连续函数都可以用一个 3 层的 BP 网络来逼近, 也就是说, 一个 3 层反向传播神经网络可以完成任意连续的 n 维数据到 m 维数据的映射。根据 Kolmogorov 定理及 BP 定理^[2], 认为可以建立一个以

药味剂量为输入, 药效指标为输出的 3 层 BP 神经网络映射模型来模拟半夏泻心汤的某种量效关系, 且该模型优于线性回归所建立的映射模型^[3]。故本研究选取组成半夏泻心汤的 7 味药物及生姜(半夏、生姜、黄芩、黄连、党参、甘草、大枣、干姜)作为输入层神经元, 以表示复方的配伍要素。选取不同模型小鼠小肠推进率这一药效学指标作为输出神经元, 以表示不同配比的影响结果。中间层选择 1 层神经

元。所有实验数据在输入前应用规格化函数进行处理,使所有输入、输出样本规范到 $[-1, 1]$ 的范围内。隐层单元数的确定采用了“试错法”进行确定。设置最大的循环迭代为 5 000; 设定收敛误差为 0.001。BP 神经网络算法采用动量法和学习速率自适应调整两种策略相结合。

将所得的部分药理实验数据(第 4~24 组数据)及半夏泻心汤不同的配比输入,通过 4 000 余次的训练,网络收敛致目标误差为 0.001,从而建立起拓扑结构为 8-10-3 的药味药量与药效学指标的非线性影射模型。

3.3 模型评价 通过测定组与拟合组数据组间的误差、均方误差、拟合图等可以看出,模型对学习过和未学过的样本均具有良好的拟合与预测能力,学习过的样本(第 4~24 组数据)误差 $< 10\%$,未学习过的样本(第 1~3 组数据)误差 $< 20\%$ 。以小肠推进率为指标的网络预测模型均方误差为 $9.9\ 978e-004$ 。反映药味、药量与肠运动关系模型网络预测性能良好。药味药量与药效学指标的网络模型建立。

3.4 模型应用 通过应用药味与药效学指标的非线性影射模型,可以得出各药味在全方背景下的量效关系。结果显示:半夏对小鼠肠运动亢进模型肠运动及小鼠肠运动抑制模型肠运动均具有拮抗作用,且随剂量增加,相应的拮抗作用增强;对正常小鼠肠运动作用不显著。黄芩剂量小于 6 g 时对于小鼠肠运动抑制、亢进及正常模型,均具有抑制作用,且随剂量增加而增强。黄连对于小鼠肠运动抑制、亢进及正常模型肠运动均具有抑制作用。党参对小鼠肠运动抑制模型肠运动具有促进作用,且随剂量的增加作用增强。干姜对于小鼠肠运动抑制、亢进模型肠运动均具有拮抗作用,且随剂量增加拮抗作用增强。大枣剂量小于 15 g 时,对于小鼠肠运动亢进模型肠运动均具有拮抗作用,且随剂量增加拮抗作用增强。甘草对小鼠肠运动抑制模型肠运动及胃排空、亢进模型肠运动及排空均具有促进作用,其中对于抑制模型的促进作用较为显著,且随剂量增加拮抗作用增强。生姜对小鼠肠运动亢进模型肠运动具有轻微的促进作用,对正常小鼠和对抑制模型肠运动具有促进作用,剂量小于 15 g 时,随剂量增加作用增强,剂量大于 15 g 时,随剂量增加作用减弱。

4 讨论

本文从药效学的角度,通过实验研究探讨半夏泻心汤君药的具体内涵。本研究通过对半夏泻心汤进行拆方,得出半夏等 8 味药在半夏泻心汤全方背景下的量效关系。研究结果显示:半夏、干姜对小鼠肠运动亢进模型及肠运动抑制模型肠运动均具有拮抗作用,即对肠运动具有双向调节作用。结合本课题的其他研究(半夏对胃蛋白酶活性、胃酸分泌具有抑制作用,对胃粘液分泌具有促进作用),以及以往对半夏泻心汤全方药效学的研究^[4,5],认为半夏与半夏泻心汤对小鼠肠运动的影响具有一定的一致性,即半夏的药效学作用与半夏泻心汤所主病症具有相似性,提示半夏可能为半夏泻心汤之君药。

本研究采用均匀设计法对半夏泻心汤进行拆方,测定各配比组方对正常、肠运动抑制模型、肠运动亢进模型小鼠小肠推进率的影响,针对实验数据建立药味与药效指标(小肠推进率)的非线性影射模型,并应用该模型,分析半夏泻心汤中各药味在全方背景下的量效关系,较以往复方君药的研究更注重全方背景下的药效学探讨,实验不假定确立君药,而是通过拆方,大量的实验分组,数学建模,综合分析,确定君药,适合大复方君药的探讨^[6]。该研究思路为复方君药的确立研究开拓了新的道路。

[参考文献]

- [1] Francis J, Critchley D, Dourish CT, *et al.* Comparisons between the effects of 5-HT and *dl*-fenfluramine on food intake and gastric emptying in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50(4): 581-585.
- [2] 飞思科技产品研发中心. MATLAB6.5 辅助神经网络分析与设计[M]. 北京: 电子工业出版社, 2003, 65-66.
- [3] 宋小莉, 牛欣, 司银楚. 基于 BP 神经网络的半夏泻心汤及其类方配伍模型研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(6): 383-384.
- [4] 温武兵, 张桂珍, 叶向荣. 半夏泻心汤调和胃肠作用的动物实验研究[J]. 中国医药学报, 2000, 15(2): 66-67.
- [5] 王雨菘, 陈德兴. 半夏泻心汤对大鼠肠外运动的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(1): 7-10.
- [6] 宋小莉, 吴俊玲, 孙明江, 等. 复方君药研究方法进展[J]. 新中医, 2007, 39(1): 96-98.