

注射用辛芍冻干粉针药味配伍作用研究

王永林, 黄 勇, 郑 林, 王爱民, 李勇军, 何 迅, 兰燕宇*
(贵阳医学院药学院, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 研究注射用辛芍冻干粉针组方中灯盏细辛与赤芍的配伍关系, 以阐明该复方药对配伍的合理性。方法: 采用小鼠急性全脑缺血、缺氧模型, 以动物呼吸维持时间和张口喘息时间为指标。以 Scott 比值法求得各单组分和配伍条件下的“半效作用量”(D₅₀), 应用 Finney 调和平均数法及 Loewe 等效线法评价药物的配伍作用。结果: 赤芍与灯盏细辛以四种不同比例的配伍用药, 对急性脑缺血小鼠呼吸维持时间及急性脑缺氧小鼠喘息时间指标的调和平均数值 Q₅₀ 均小于 1, 合并用药的等效曲线均为凹形。综合指标表明灯盏细辛与赤芍最佳组方配比 1: 1.5。结论: 复方药对灯盏细辛与赤芍配伍用药存在协同作用, 注射用辛芍冻干粉针组方配伍合理。

[关键词] 注射用辛芍冻干粉针; 药对配伍; 急性脑缺血; 缺氧

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)07-0038-03

Study on the Compound Compatibility of Xinshao Freeze-dried Powder Injection

WANG Yong-lin, HUANG Yong, ZHENG Lin, WANG Ai-min, LI Yong-jun, HE Xun, LAN Yan-yu*
(School of Pharmacy, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[收稿日期] 2006-07-18

[基金项目] 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项基金项目(黔科合农字[2005]500102号)

[通讯作者] * 兰燕宇, Tel: (0851) 6908899; E-mail: mailofhy@126.com

[**Abstract**] **Objective:** To study the compatibility between Erigerontis Breviscapis and Radix Paeoniae Rubra in Xinshao Freeze-dried Powder Injection and clarify the rationality of the compound compatibility. **Method:** Through adopting acute cerebral ischemia and hypoxia model in mice, the survival time and gasping time were selected as indexes. Scott rate test was used to obtain D_{50} for separated fractions and the injection to evaluate the compound compatibility, using Finney and Loewe's methods. **Result:** In the four different combinations of Herba Erigerontis Breviscapis and Radix Paeoniae Rubra, Q_{50} were less than 1 for the indexes of the survival time and gasping time, the shapes of isobolic curves also showed concave. the integrative index indicated that the optimization ratio of Herba Erigerontis Breviscapis and Radix Paeoniae Rubra was 1: 1.5. **Conclusion:** Herba Erigerontis Breviscapis and Radix Paeoniae Rubra had synergistic effect, the compound compatibility in Xinshao Freeze-dried Powder Injection was rational.

[**Key words**] xinshao freeze-dried powder Injection; chinese medicinal compound; the compound compatibility; acute cerebral ischemia and hypoxia

注射用辛芍冻干粉针处方来源于贵州民间验方,由灯盏细辛和赤芍两味药材组成,民间用于治疗中风瘀血阻络证、急性脑梗塞等危重病症者。以小鼠急性全脑缺血、缺氧模型的药效学试验为评价指标,考察该复方中灯盏细辛和赤芍药对配伍的合理性,并以此寻求药对最佳组方配比,为本品的后期研发提供客观的实验依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级昆明种小鼠,体重(18~22)g,由贵阳医学院实验动物中心提供,合格证号:SCXK(黔)2002-0001。

1.2 药物 灯盏细辛提取浸膏 DZ、赤芍提取浸膏 CS、灯盏细辛、赤芍提取浸膏 CF1(灯盏细辛:赤芍=1:1)、CF2(灯盏细辛:赤芍=1:1.5)、CF3(灯盏细辛:赤芍=1:2)、CF4(灯盏细辛:赤芍=2:1),以上浸膏生药浓度均为 2 g/mL,由贵阳医学院临床前药物研究所提供。

2 方法

2.1 对小鼠急性脑缺血的保护作用^[1,2] 昆明种小鼠,雌雄兼用,随机分组,每组 10 只。各剂量组组间剂量比为 1:0.7;模型组给予等容积的生理盐水。各组均尾静脉给药,静脉给药 15 min 后,仰卧位固定,用 0 号手术缝线两端结扎双侧颈总动脉(合并迷走神经)后中间剪断,记录小鼠的呼吸维持时间。

2.2 对小鼠急性脑缺氧的保护作用^[1,2] 昆明种小鼠,体重(18~22)g,雌雄兼用,随机分组,每组 10 只。各剂量组组间剂量比为 1:0.7;对照组给予等容积的生理盐水。各组均尾静脉给药,给药后 30 min,于小鼠耳后 2 mm 处迅速断头,采用单盲法立即记录小鼠断头后张口喘息时间。

3 数据处理

3.1 将单味用药及不同组方配比条件下小鼠急性脑缺血、缺氧数据参考文献方法^[3],以 Scott 比值法求得各组不同配比条件下的“半效作用量”(D_{50})。由于该动物模型存在不用药时的本底效应(E_0),故将 $E_{50} = E_0 + \frac{E_{\max} - E_0}{2}$, 带入上述 Scott 线性化方程即得(D_{50})。

3.2 等效线法分析两药配伍应用相互作用^[4-6] 以灯盏细辛、赤芍单组分半效作用量 $D_{50(A)}$ 、 $D_{50(B)}$ 为基础,根据各组方两药的比例(p_A 、 p_B)计算出该复方当中赤芍和灯盏细辛的剂量 $p_A D_{50(A+B)}$ 、 $p_B D_{50(A+B)}$, 分别除以相应的单组分半效作用量得出单组分占 $D_{50(A+B)}$ 的分数值,即 Finney 调和平均数。将合并用药各药味的分数值相加,记为 Q_{50} 。按 Berenbaum 所报道的方法^[7] 标绘成等效曲线,以 Q_{50} 值及等效线评价配伍用药情况,并以此对两药的处方配比进行估计。

$$\frac{p_A D_{50(A+B)}}{D_{50(A)}} + \frac{p_B D_{50(A+B)}}{D_{50(B)}} = Q_{50}$$

$Q_{50} = 1$ 为相加作用; $Q_{50} < 1$ 为协同作用; $Q_{50} > 1$ 为拮抗作用。

4 结果

赤芍与灯盏细辛以 4 种不同比例的配伍用药,对急性脑缺血小鼠呼吸维持时间及急性脑缺氧小鼠喘息时间的指标 Q_{50} 值均小于 1 见表 1、2,合并用药的等效曲线均为凹形见图 1、2。配伍用药的试验结果表明赤芍与灯盏细辛存在协同作用。两个药效模型下各配比组“半效作用量”(D_{50}) 值均为 CF2 最小,提示灯盏细辛与赤芍用量之比为 1:1.5 时有较好的

协同作用。

表 1 各组方 D_{50} 、 Q_{50} 值(小鼠急性脑缺血)

组方	指标	
	D_{50} (g 生药/kg)	Q_{50} 值
DZ	2.17	—
CS	2.82	—
CF1(1:1)	2.19	0.893
CF2(1:1.5)	1.91	0.758
CF3(1:2)	1.92	0.749
CF4(2:1)	2.11	0.898

表 2 各组方 D_{50} 、 Q_{50} 值(小鼠急性脑缺氧)

组方	指标	
	D_{50} (g 生药/kg)	Q_{50} 值
DZ	1.75	—
CS	2.27	—
CF1(1:1)	1.70	0.860
CF2(1:1.5)	1.28	0.631
CF3(1:2)	1.73	0.838
CF4(2:1)	1.63	0.860

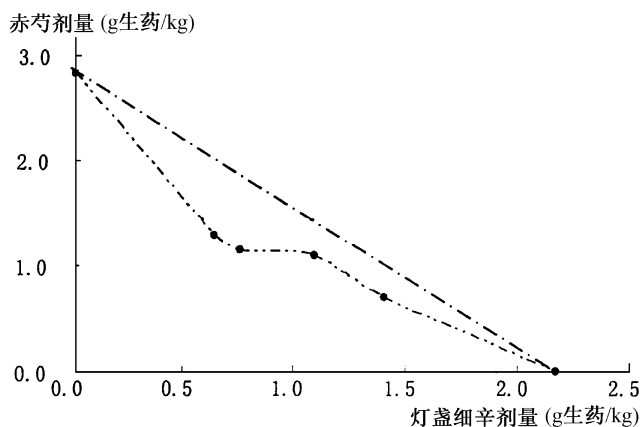


图 1 各组方 Loewe 等效曲线(小鼠急性脑缺血)

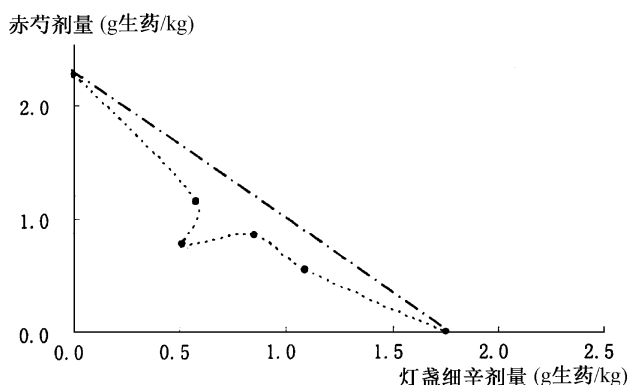


图 2 各组方 Loewe 等效曲线(小鼠急性脑缺氧)

5 讨论

当把迷走神经的双侧颈总动脉一起结扎时,则迷走神经因受刺激而引起血压下降,造成急性脑缺血^[1]。小鼠断头后,由于脑供血终止,在短时间内脑中原有的血液和营养物质尚能使脑功能维持短暂

时间,以小鼠有规律的喘气维持时间为指标,可观察药物对脑缺血的保护作用。因此,上述两药效指标能够较为客观反映本方的临床适应症,试验结果表明该指标对于药物的保护作用反应较为灵敏,存在明显的量效关系。

研究药对对揭示复方配伍规律具有重要意义。本文采用能够较为客观反映本方临床适应症的药效学指标,探讨了注射用辛芍冻干粉针组方中药对灯盏细辛和赤芍的配伍规律,试验结果表明灯盏细辛与赤芍药对配伍具有明显的协同增效作用,提示两药存在相似联合作用(similar joint action)^[15]。本文对灯盏细辛和赤芍的配伍规律的研究,对两药味在急性脑梗塞药理作用方面的机理揭示具有一定的意义。

一直以来人们都试图用一种简便且通用的方法来评价药物的相互作用,但由于影响药物效应的因素以及药物间的作用方式十分复杂,使得评价工作相当困难。一些学者认为 Finney 调和平均数法及 Loewe 等效线法评价药物的相互作用较为合理^[9],而且 Loewe 等效线图形表示既直观又方便,并可根据等效线了解最大协同或拮抗的合并剂量,因此在合并用药的评价中应用最广。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。

[参考文献]

- [1] 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. 948, 1124.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993. 495, 570.
- [3] 孙瑞元. 定量药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1987. 393.
- [4] 徐端正. 生物统计在实验和临床药理学中的应用[M]. 北京:科学技术出版社,2004. 347, 353, 354.
- [5] 叶祖光,孙爱续,李春英,等. 双苄基异喹啉化合物 Ys-96 与阿霉素或长春新碱联合用药对体外培养人癌细胞的抗癌增效作用[J]. 中国中药杂志,1999,24(9). 556.
- [6] 徐端正. 多药物联合作用的评价及计算机分析[J]. 上海医科大学学报,1992,19(1). 28.
- [7] Berenbaum MC. A Method for Testing for Synergy with Any Number of Agents[J]. Journal of Infectious Diseases, 1978, 137, 122.