

• 药理 •

生附片与不同品种贝母配伍的药效学比较研究

杨 庆, 聂淑琴*, 翁小刚, 王宏洁, 何希荣, 黄璐琦
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察生附片与不同产地贝母单用及配伍(1:1)应用药效学的差别, 探讨中药“相反”药对配伍是否妨害治疗。方法: 观察生附片与不同产地贝母配伍对大鼠体温、小鼠体温、胃排空、小肠推进及镇痛抗炎作用的影响。结果: 1. 生附片与浙贝母配伍连续给药12d后降低正常小鼠体温的作用较单用生附片显著减弱($P < 0.05$)。2. 生附片与浙贝或松贝配伍对抗安痛定致大鼠体温降低比单用生附片作用显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。3. 生附片和松贝配伍抑制胃排空作用较单用生附片显著($P < 0.05$)。4. 生附片与松贝母配伍抗胃溃疡作用较单用生附片组强; 生附片与青贝配伍抗炎方面比单用生附片作用强。结论: 生附片与不同品种贝母配伍在对动物体温、胃排空功能、抗胃溃疡、及抗炎方面药理作用的性质和强度依配伍的贝母品种不同而有不同程度改变, 值得研究。

[关键词] 生附片; 贝母; 配伍; 胃排空; 肠推进; 抗炎; 体温

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)06-0025-05

Comparative Studies on Compatible Application of *Aconitum Carmichaelii* Debx. and Various *Fritillariae* Tuber

YANG Qing, NIE Shu-qin*, WENG Xiao-gang, WANG Hong-jie, HE Xi-rong, HUANG Lu-qi
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the pharmacodynamics on compatible application of *Aconitum carmichaelii* Debx. and various fritillariae tuber to explain the counteractive mechanism of herbal counteractors. **Methods:** The effects of *Aconitum carmichaelii* Debx. and various fritillariae tuber on body temperature, gastric emptying, intestine progradation, anti-inflammatory and analgetic of mouse were observed. **Results:** 1. After administration of 12 days, *Aconitum carmichaelii* Debx. can significantly degrade body temperature in normal mouse, meanwhile, *Aconitum carmichaelii* Debx. matched with *Bulbus Fritillariae Thunbergii* can resist the degrading of temperature caused by *Carmichaelii* Debx ($P < 0.05$); 2. *Aconitum carmichaelii* Debx. Combine used with *Bulbus Fritillariae Thunbergii* or *Fritillaria sungbei* Hsiao et K. C. Hsia can significantly increase body temperature in antondine model rat compared with single use of *Aconitum carmichaelii* Debx. ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); 3. There is a significant difference in mouse gastric emptying effect between *Aconitum carmichaelii* Debx. and *Fritillaria sungbei* Hsiao et K. C. Hsia single use of and combinal one ($P < 0.05$); 4. *Aconitum carmichaelii* Debx. matched with *F. unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia or *F. przewalskii* Maxing in anti-gastrohelcoma or anti-inflammatory showed a more potential action than *Aconitum carmichaelli* Debx. singly used. **Conclusion:** Pharmacologic effects of compatible application of *Aconitum carmichaelii* Debx. and various fritillariae tuber on animals' body temperature, gastric emptying, anti-gastrohelcoma and anti-inflammatory are different in *Aconitum carmichaelii* Debx.

[收稿日期] 2005-10-14

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划项目资助(NO: G19990554)

[通讯作者] 聂淑琴, Tel: (010) 64065791

matched with various fritillariae tuber, which is worthy of thinking highly.

[Key words] *Aconitum carmichaelii* Debx.; fritillariae tuber; matching; gastric emptying; intestine progradation; anti-inflammatory; body temperature

药物配伍的基本内容是“七情”。七情中的相反、相恶是复方配伍禁忌应当遵循的原则。古代对药物配伍禁忌概括有“十八反”、“十九畏”。反畏理论在历史上有争论,现代研究也无明确结论。本文仅对十八反中的乌头反贝母这一药对进行实验研究,对生附片与不同品种贝母单用及配伍(1:1)应用对正常小鼠及低体温大鼠体温的影响,对小鼠胃排空、小肠推进、抗胃溃疡及镇痛抗炎作用进行了观察,探讨“相反”配伍药效学差异程度。

1 材料

1.1 药材 生附片为毛茛科植物乌头(*Aconitum carmichaelii* Debx.)的侧根切制成的饮片,产地四川江油;浙贝母(*Fritillaria thunbergii* Mig. 百合科)产自浙江鄞县;松贝母为尖贝母(*Fritillaria unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia 百合科)的加工品;青贝母(*Fritillaria przewalskii* Maxim),产自甘肃,以上药材由我所生药室何希荣同志鉴定。

生附片不同品种贝母提取物及两药配伍(1:1)提取物制备:药材经粉碎成统一规格,煎煮二次,一煎加 10 倍量蒸馏水,沸后煎煮 30min,滤上清后沉渣加 8 倍量水煎 30min,合并二煎上清,经 60℃低温减压干燥,粉碎后过 100 目筛,混匀用于试验。临用前以蒸馏水配制成所需浓度,4℃冰箱保存,剂量以 g 生药/kg 表示。

1.2 药品及试剂 安痛定注射液每支 2mL,天津华津制药厂生产;阿斯匹林片,中国上海信谊药厂,批号:840201-173;甲硫酸新斯的明注射液,中国上海信谊药厂,批号 990802。

1.3 仪器 分光光度计,半自动生化分析仪,北京中生;离心机 Sorvall Super-T21 型,美国产。电子温度计 25~50℃,上海医用仪器厂生产。

1.4 动物 SD 种大鼠,雄性,体重 155~175g,二级,昆明种小鼠,体重 18~21g,二级,中国医学科学院实验动物研究所提供。合格证号 SCXK11-00-0006 号。

2 实验方法

2.1 单次给药及多次给药对正常小鼠体温的影响^[1] 昆明种小鼠,体重 18~22g,按体重分为 3 组,分组及剂量见表 1。给药前测肛温,灌胃给药,给药

体积为 0.2mL/10g 体重,对照组给同体积常水,测单次给药后 0.5h、1.0h、1.5h、2.0h 肛温。多次给药实验动物连续给药 12d,于第 12d 给药前测动物肛温,给药 1.0h 后测肛温。各组肛温以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据处理:各组实验数据以均数 \pm 标准差表示,以单因素方差分析进行多组间检验。

2.2 对安痛定致低体温大鼠体温的影响 雄性 SD 大鼠分为 10 组,分组及剂量见表 3。给药组连续给药 12d,安痛定组及正常对照组灌胃相同体积常水(1mL/100g)。于末次给药前测定基础体温。除正常对照组外,其余各组于灌胃给药同时腹腔注射安痛定 2.2mL/kg,测定给药后 1.5h、3.0h 动物体温,并计算出与给安痛定前基础体温差值。数据处理:各组实验数据以均数 \pm 标准差表示,以单因素方差分析进行多组间检验。

2.3 对正常小鼠胃排空、肠推进功能的影响^[1] 雌性昆明种小鼠,体重 20g \pm 1.5g,按体重随机分 7 组,每组 6 只,分组及剂量见表 4。连续灌胃给药 4d,实验前禁食 24h,末次给药后 60min,每只鼠 ig 0.1% 酚红溶液 0.4mL/10g,再 20min 后处死动物,开腹,结扎幽门、贲门及回盲部,细心分离胃和小肠,并平铺在有刻度的木板上,按 5 等分结扎小肠,随即依次剪断,分别放入有刻度的离心管内剪碎,加入 0.1M/L NaOH 3mL,进行提取,再加入 20% 三氯醋酸 1mL,沉淀蛋白,3000r/min 离心 10min,取上清 1mL,加 0.5M/L NaOH 3mL 于 560 波长处比色,测光密度值。数据处理:各组实验数据以均数 \pm 标准差表示,以单因素方差分析进行多组间检验。

2.4 对 0.6M HCl 致小鼠胃溃疡的影响 昆明种小鼠,雄性,体重 20~25g,分组及剂量见表 5。于实验前小鼠单笼禁食 24h,不禁水,灌胃给药 1h 后,灌胃 0.6M HCl 0.08mL/10g 体重,再 1h 后处死动物,开腹,结扎幽门及贲门,注入 1% 甲醛 2mL 固定,取出放入 1% 甲醛中固定 12h 以上,沿胃大弯处剪开,计算胃溃疡面积及抑制率。数据处理:各组实验数据以均数 \pm 标准差表示,以单因素方差分析进行多组间检验。

2.5 对小鼠镇痛、抗炎的影响 昆明种小鼠,雌雄

各半, 体重 18~ 22g, 按体重随机分为 10 组, 分组及剂量见表 6。试验各组动物分别同体积灌胃, 每日 1 次, 连续给药 3d。除正常对照组外其它各组于末次给药后 60min, 每鼠腹腔注射 1.1% 冰醋酸 0.1mL/10g 体重, 记录注射后 15min 内扭体次数, 注射冰醋酸 20min 后静脉注射 1% 伊文思蓝 10mL/kg, 10min 后向腹腔注射 5mL 生理盐水, 取出腹腔液, 2500r/min 离心 10min 后, 取上清于 592nm 测定 OD 值。数据处理: 各组实验数据以均数 ± 标准差表示, 以单因素方

差分析进行多组间检验。

3 结果

3.1 单次给药对正常小鼠体温的影响^[1] 从表 1 可见, 生附片 1g/kg 给药后 0.5h~ 2.0h 肛温较正常对照组明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 生附片+ 浙贝 2g/kg (相当于生附子片 1g/kg, 浙贝 1g/kg, 下同) 给药后 0.5h 肛温较正常对照组明显降低 ($P < 0.05$)。生附片与贝母配伍与单用生附片组比无显著差别。

表 1 生附片与生附片浙贝配伍 (1:1) 单次给药对正常小鼠体温的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数	体温 (°C)				
			给药前	给药后 0.5h	1.0h	1.5h	2.0h
正常对照	—	8	37.41 ± 0.69	37.65 ± 0.23	37.66 ± 0.25	37.89 ± 0.34	38.04 ± 0.47
生附片	1	10	37.37 ± 0.66	36.48 ± 1.03 ²⁾	36.90 ± 0.79 ¹⁾	37.25 ± 0.50 ²⁾	37.50 ± 0.40 ¹⁾
生附片+ 浙贝	2	8	37.34 ± 0.88	35.94 ± 1.92 ¹⁾	36.89 ± 1.29	37.55 ± 1.10	37.49 ± 0.73

注: 与正常对照组比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 多次给药对正常小鼠体温的影响 结果见表 2, 生附片连续给药 12d, 明显降低小鼠体温 (与正常对照组比 $P < 0.05$), 生附片+ 浙贝 2g/kg 组对正常小鼠体温无明显影响 (与对照组比 $P > 0.05$)。生附片与浙贝母配伍组小鼠的体温明显高于生附片对照组 ($P < 0.05$)。结果显示两药配伍后有拮抗作用。

表 2 生附片与生附片 浙贝配伍 (1:1) 连续给药 12d 对正常小鼠体温的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数	给药前体温 (°C)	给药 12d 体温 (°C)	
				0h	1.0h
正常对照	—	8	37.41 ± 0.69	36.16 ± 0.49	38.00 ± 0.11
生附片	1	10	37.37 ± 0.66	33.83 ± 1.06 ¹⁾	35.37 ± 1.63 ¹⁾
生附片+ 浙贝	2	8	37.34 ± 0.88	37.25 ± 0.33 ²⁾	36.27 ± 1.03 ^{1,2)}

注: 与正常对照组比¹⁾ $P < 0.05$; 与生附片 1g/kg 组比²⁾ $P < 0.05$

3.3 对安痛定致低体温大鼠体温的影响 从表 3 可见, 生附片单用对安痛定致体温降低未见有明显影响 ($P > 0.05$)。生附片与浙贝 (1:1) 或松贝 (1:1) 配伍对安痛定所致大鼠体温降低有明显的拮抗作用 (与安痛定组比 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 配伍各组体温较单用生附片组显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 对正常小鼠胃排空 肠推进功能的影响^[1] 从表 4 可见, 生附片+ 松贝 2g/kg 显著抑制胃排空 (与正常对照组比 $P < 0.05$)。生附片、生附片+ 浙贝、生附片+ 尖贝、生附片+ 青贝对胃排空的影响无统计学显著性 (与正常对照组比 $P > 0.05$)。生附片和松贝配伍显著抑制胃排空 (与单用生附片组比 $P < 0.05$)。

表 3 生附片 浙贝 松贝单用及配伍 (1:1) 给药 12d 对安痛定处理大鼠体温的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	N	体温 (°C)	
			1.5h	3.0h
正常对照组	—	9	0.056 ± 0.312	0.456 ± 0.442
安痛定	2.2mL/kg	10	- 2.322 ± 0.637 ¹⁾	- 1.567 ± 0.585 ¹⁾
安痛定+ 生附片	2.0	9	- 2.000 ± 0.634	- 1.422 ± 0.370
	1.0	8	- 2.550 ± 0.635	- 1.830 ± 0.356
安痛定+ 生附片+ 浙贝	4.0	9	- 1.550 ± 0.773 ^{2,4)}	- 1.225 ± 0.320 ⁴⁾
	2.0	9	- 1.588 ± 0.546 ^{2,6)}	- 1.350 ± 0.262 ⁵⁾
安痛定+ 浙贝	2.0	9	- 1.956 ± 0.921	- 1.244 ± 0.807
	1.0	10	- 1.225 ± 0.745 ^{3,6)}	- 0.638 ± 0.807 ⁶⁾
安痛定+ 生附片+ 松贝	4.0	9	- 1.063 ± 0.498 ^{3,4)}	- 0.175 ± 0.547 ⁴⁾
安痛定+ 松贝	2.0	9	- 1.700 ± 1.056 ⁶⁾	- 0.800 ± 0.935 ⁵⁾

注: 与正常对照组比¹⁾ $P < 0.01$; 与安痛定组比²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与安痛安+ 生附片 2g/kg 组比⁴⁾ $P < 0.01$; 与安痛定+ 生附片 1g/kg 组比⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$

生附片增加正常小鼠第 4 段小肠中酚红的百分含量, 促进小肠向第 4 段推进酚红功能, 但无统计学差异 ($P > 0.05$), 生附片+ 尖贝、生附片+ 松贝、生附片+ 青贝在第一段小肠酚红含量比生附片及对照组高, 表明配伍后有抑制小肠推进趋势 (与正常对照组比 $P > 0.05$)。

3.5 对 0.6M/L HCl 致小鼠胃溃疡的影响 从表 5 可见, 生附片 2g/kg 有明显的抗溃疡作用 ($P < 0.05$), 生附片与浙贝配伍 4g/kg 组、生附片与松贝配伍 4g/kg 组有明显的抗溃疡作用 ($P < 0.05$)。生附片与松贝配伍抗溃疡作用比单用生附片强 ($P < 0.05$)。

表 4 生附片与不同品种贝母配伍(1:1)对小鼠胃排空、小肠推进功能的影响(n=6)

组别	剂量 (g/kg)	OD 值					
		胃	肠 1	肠 2	肠 3	肠 4	肠 5
正常对照	—	0.450 ± 0.196	0.193 ± 0.068	1.204 ± 0.522	1.873 ± 0.396	0.164 ± 0.218	0.037 ± 0.017
生附片	1	0.614 ± 0.145	0.204 ± 0.101	0.685 ± 0.581	1.788 ± 0.845	0.420 ± 0.565	0.022 ± 0.009
生附片+浙贝	2	0.803 ± 0.303	0.220 ± 0.122	0.753 ± 0.518	2.109 ± 0.267	0.159 ± 0.176	0.034 ± 0.024
生附片+尖贝	2	0.615 ± 0.276	0.682 ± 0.538	1.122 ± 0.437	1.444 ± 0.571	0.220 ± 0.276	0.025 ± 0.011
生附片+松贝	2	0.909 ± 0.264 ^{1,2)}	0.659 ± 0.405	1.141 ± 0.515	1.292 ± 0.712	0.124 ± 0.157	0.022 ± 0.006
生附片+青贝	2	0.547 ± 0.219	0.775 ± 0.502	0.629 ± 0.489	1.688 ± 0.443	0.261 ± 0.326	0.025 ± 0.007
新斯的明	0.02	0.447 ± 0.420	0.227 ± 0.115	1.371 ± 1.056	1.417 ± 0.734	0.070 ± 0.055	0.023 ± 0.007

注:与正常对照组比¹⁾ $P < 0.05$; 与生附片组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 生附子与不同品种贝母配伍(1:1)对 0.6M/L HCl 致小鼠胃溃疡的影响

药物名称	剂量 (g/kg)	N	溃疡面积 (mm ²)	溃疡抑制率 (%)
对照	—	14	27.5 ± 13.94	0
生附片	1	8	33.60 ± 17.21	- 22.18
	2	8	15.98 ± 11.08 ¹⁾	41.89
生附片+浙贝	2	8	24.72 ± 14.81	10.11
	4	18	19.28 ± 5.90 ¹⁾	29.89
生附片+松贝	2	9	34.41 ± 23.68	- 25.13
	4	14	4.23 ± 6.33 ^{2,3)}	84.62
浙贝	2	7	31.57 ± 12.51	- 14.8
	4	6	31.95 ± 12.20	- 16.18
松贝	2	10	20.31 ± 11.70	26.15
	4	8	18.42 ± 13.25	33.02

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与附子 2g/kg 组比³⁾ $P < 0.01$ 。

3.6 对小鼠镇痛、抗炎的影响 从表 6 可见,生附片在 1g/kg、2g/kg 无明显的镇痛、抗炎作用(与对照组比 $P > 0.05$)。生附片与青贝配伍有明显的镇痛、抗炎作用(与对照组比 $P < 0.05$),与生附片单用组比有明显差异(与生附片组比 $P < 0.01$)。

4 讨论

中药“十八反”、“十九畏”是中医界沿袭数千年的配伍禁忌,以现代科学方法探讨相反配伍具有重要意义。我们在总结前人已有工作的基础上,选择有毒性的生附片与不同品种贝母(浙贝、松贝、青贝、尖贝)这一对相反药对作为研究对象。药材选用固定产地、固定品种的同批药材,制剂方法为同一条件,降低制剂加工条件不同对药材活性成分的影响。

表 6 生附片与不同品种贝母配伍(1:1)对醋酸引起小鼠扭体及毛细血管通透性的影响

药物名称	剂量 (g/kg)	N	15min 扭体次数	腹腔液 OD 值
对照组	—	17	12.76 ± 7.55	2.35 ± 0.59
生附片	1.0	12	13.00 ± 8.05	2.92 ± 1.27
	2.0	12	10.17 ± 8.21	2.22 ± 0.64
生附片+浙贝	2.0	12	13.17 ± 7.91	2.28 ± 0.50
	4.0	12	11.08 ± 9.13	2.39 ± 0.56
生附片+尖贝	2.0	12	15.33 ± 12.29	2.49 ± 0.41
	4.0	12	11.83 ± 7.72	2.22 ± 0.34
生附片+松贝	2.0	11	13.27 ± 7.99	2.96 ± 0.76
	4.0	12	8.08 ± 2.94 ¹⁾	2.50 ± 0.79
生附片+青贝	2.0	12	7.75 ± 6.54 ¹⁾	1.87 ± 0.50 ^{1,3)}
	4.0	12	9.25 ± 7.55	1.71 ± 0.67 ¹⁾
阿斯匹林	200mg/kg	12	10.08 ± 6.99	1.54 ± 0.40 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与生附片 2g/kg 组比³⁾ $P < 0.05$ 。

本实验研究结果表明,①生附片与浙贝母配伍连续给药 12d 后显著对抗生附片降低正常小鼠体温的作用($P < 0.05$)。②生附片与浙贝或松贝配伍对抗安痛定致大鼠体温降低比单用生附片作用显著($P < 0.01$);③生附片和松贝配伍对胃排空的抑制作用比单用生附片作用显著($P < 0.05$);④生附片与松贝母配伍各组抗胃溃疡作用较单用生附片组强($P < 0.01$);生附片与青贝配伍抗炎方面比单用生附片作用强($P < 0.05$)。上述结果表明生附片与不同品种贝母配伍后在药理作用的性质和强度上有不同程度致变,依药理指标和贝母品种不同可能有拮抗作用,也可能有协同作用。

生附片含脂溶性和水溶性生物碱成分,其毒性成分主要是乌头类生物碱^[1]。生附片与贝母单煎或两药配伍煎煮,配伍煎煮液中次乌头碱的含量高于生附片单煎^[2]。乌头类生物碱变化对生附片与贝母配伍的药效有着很大的影响。

历代医家对中药十八反争议颇多,相反药物同用者屡见不鲜,近代医学家认为中药十八反是在特定条件下的药物相反,有的药对并不存在相反,或者在某一方面药效上有协同作用^[3]。因此在相反药对使用时必须在辨证论治的原则指导下进行,否则很难

收效,且不安全。使用相反药对应审慎。本实验为中药十八反中“半蒺贝菝芩攻乌”理论丰富了内涵。

[参考文献]

- [1] 祁明馥. 关于乌头附子炮制机理的另一解释[J], 中药材, 1986, (6): 37.
- [2] 翁小刚, 聂淑琴, 黄璐琦. HPLC 测“半蒺贝菝芩攻乌”中乌头与其它诸药合煎前后次乌头碱的含量[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(1): 57-59.
- [3] 高晓山. 中药十八反研究[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1991. 6.