

计算机辅助分析四物汤补血作用配伍机理的研究*

袁久荣¹, 卢兗伟¹, 容蓉¹, 周洪雷¹, 朱建伟², 李成韶²

(1 山东中医药大学, 济南 250014; 2 山东省中医药研究所, 济南 250014)

摘要: 观察四物汤及拆方对乙酰苯肼和环磷酰胺所致血虚动物模型的补血作用。根据血常规检验指标及计算机聚类分析结果, 各样本药物补血作用, 四物汤全方作用最强; 当归在方中起主要作用; 两味药配伍中, 当归与白芍、当归与熟地作用较好; 三味药配伍中, 当归、白芍、川芎作用最好。

关键词: 四物汤; 拆方配伍; 补血作用; 计算机辅助分析

中图分类号: R285.5:R311 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)01-0036-04

Studies on Compatibility Mechanism of Enriching Blood of Siwu Tang through Assis- tant Analyzing by Computer

YUAN Jiu-rong¹, LU Yan-wei¹, RONG Rong¹, ZHOU Hong-lei¹,
ZHU Jian-wei², LI Cheng-shao²

(1 Shandong University of TCM, Jinan 250014;

2 Shandong Research Institute of TCM, Jinan 250014)

Abstract: The effect of Siwu Tang with different analytic prescriptions on Enriching blood was observed in blood deficient animals. Based on the result of blood routine examinations and cluster analysis by computer, the original Siwu Tang showed the strongest action compared to different analytic prescriptions. Danggui could play an important role in the original prescription. The combination of Danggui with Baishao or Danggui with Shudi showed the better effect among twodrug combinations. The combination of Danggui with Baishao and Chuanxiong showed the best action among three-drug combinations.

Key words: Siwu Tang, compatibility, enriching blood effect, computer aid analysis

四物汤是传统医学补血调血的代表方剂, 由当归、熟地、川芎、白芍 4 味中药组成。临床上用于治疗各种血虚证患者。有关四物汤补血作用配伍机理的研究报道较少^[1~3], 而且也不够全面, 与中医理论有一定的差距。本实验用乙酰苯肼和环磷酰胺造成小鼠血虚证模型, 以各组动物的血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、白细胞及血小板为主要指标, 通过观察四物汤中 4 味药按不同排列组合构成的 15 种样本药物对此动物模型补血作用的影响, 结合计算机辅助分析, 初步探明

四物汤补血作用的配伍机理。

1 材料

1.1 仪器 全自动血液分析仪(日本产 MEK-6108)。金长城奔腾 II350 商用微机。

1.2 试剂与药品 环磷酰胺(CPA, 上海华联制药有限公司, 批号: 970210)。乙酰苯肼(Acetyl phenyl hydrazine, APH 上海试剂三厂, 批号: 950224)。

1.3 动物 昆明种小鼠, 购自山东医科大学试验动物中心, 动物合格证号: 960102。

1.4 样本药物

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39670867)

1.4.1 药材来源和炮制 当归(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels): 甘肃产。洗净, 切薄片, 干燥。川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort.): 四川产。洗净, 润透, 切薄片, 干燥。白芍(*Paeonia lactiflora* Pall.): 安徽产。洗净, 润透, 切薄片, 干燥。熟地(*Rehmannia glutinosa* Libosch.): 河南产。取净生地黄, 蒸至黑润, 取出, 晒至约八成干时, 切厚片或块, 干燥。

1.4.2 药物制备 由当归、地黄、川芎、白芍各等份进行排列组合得到15种配伍, 按传统水煎法制得。分别是四物汤全方(s-1); 地黄、当归、川芎(s-2); 地黄、当归、白芍(s-3); 地黄、川芎、白芍(s-4); 当归、川芎、白芍(s-5); 地黄、当归(s-6); 地黄、川芎(s-7); 地黄、白芍(s-8); 当归、川芎(s-9); 当归、白芍(s-10); 川芎、白芍(s-11); 地黄(s-

12); 当归(s-13); 川芎(s-14); 白芍(s-15); 每种样本药物的单味生药含量均为 $0.625\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。

2 方法和实验数据分析

2.1 分组 造模 给药 昆明种小鼠200只, 雌雄兼用, 体重18~22g, 按照均衡随机原则分为17组: 正常对照组(N-C), 模型对照组(M-C)及15个药物组, 每组11只。各用药组给予相应的药物, 连续灌胃13d, 每日1次。每10g鼠重给药0.2ml, 即 $12.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (约相当于临床等效量的2倍)。两对照组给予等量自来水。模型对照组和各用药组于开始给药第4d腹腔注射造模。第4、8d给予CPA ($60\text{mg}/\text{kg}$), 第7、10d给予APH ($100\text{mg}/\text{kg}$)。各组均于第14d一次性采血做血常规检查, 参数见表1。

表1 各组血常规检验结果($\bar{x} \pm s, n=11$)

	HBG(g/L)	RBC($10^{12}/\text{L}$)	HCT	WBC($10^9/\text{L}$)	PLT($10^{12}/\text{L}$)
N-C	110.9±23.5	10.8±3.3	0.43±0.07	12.8±3.1	779.4±237.7
M-C	41.9±11.3*	6.3±1.5*	0.21±0.06*	6.5±1.6*	690.1±173.5
S-1	72.7±6.7###	8.8±1.6##	0.31±0.04###	7.4±1.2	743.0±179.7
S-2	61.9±11.0###	7.4±1.8#	0.27±0.06#	7.9±1.8	733.5±177.5
S-3	65.3±8.3###	8.2±2.0#	0.28±0.05##	7.4±1.6	715.5±133.2
S-4	56.9±13.8#	8.1±2.2#	0.27±0.05#	7.9±1.8	754.6±172.7
S-5	67.9±8.7###	8.5±1.7##	0.29±0.03###	8.8±2.1#	797.3±169.4
S-6	56.6±12.4#	8.3±2.4#	0.27±0.05#	8.0±1.8	762.7±130.8
S-7	58.2±9.5##	8.4±1.9##	0.27±0.05#	7.4±2.0	722.9±208.1
S-8	59.3±12.0##	8.1±1.8#	0.27±0.04#	7.2±2.7	734.5±128.3
S-9	49.9±9.2	7.2±1.8	0.27±0.06#	7.2±2.0	737.9±152.2
S-10	64.8±11.3###	8.3±2.2#	0.28±0.07##	7.6±1.6	772.8±130.0
S-11	55.2±11.3#	8.4±2.4#	0.28±0.03##	7.7±2.1	736.4±169.5
S-12	54.8±9.4##	7.0±2.0	0.27±0.07	7.7±1.6	728.6±210.7
S-13	53.3±13.2	8.0±2.2#	0.27±0.05#	8.0±2.3	830.2±116.6
S-14	63.8±12.2###	8.1±1.8#	0.29±0.06##	8.5±2.0#	777.1±184.4
S-15	63.2±9.8###	8.2±1.8#	0.28±0.03##	9.4±2.0##	659.8±127.0

与N-C组相比* $P < 0.01$ 与M-C组相比# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$

统计处理 所得体重及各血检数值输入

微机, 用Excel统计软件进行数据整理和统

计分析。所有参数均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间差异的显著性检验, 计数资料用 χ^2 分析、计算资料用 t 检验。为使各用药组的比较更为直观, 血检参数按照均数进行排序, 并用 SPSS 统计分析软件进行聚类分析。

2.2 结果

2.2.1 一般情况 动物于造模后 4~ 5d, 开始出现懒动、竖毛、少食、体重下降及尾巴、耳廓、粘膜苍白晦暗等现象, 并逐渐加重。第 9d 有少量动物开始死亡, 每组死亡 1~ 2 只, 经 χ^2 检验无显著性差异。各组体重大体一致。第 13d 正常组体重有明显的增加, 其他组体重均有所下降, 与正常组相比差异非常显著, 但是模型组和各用药组之间没有显著性差异。

2.2.2 血常规检查 各组血常规检验参数见表 1。与正常组相比, 模型组的多数指标有明显的下降, 各用药组与模型组相比多数指标有不同程度的提高。①模型组血红蛋白下降最显著, 各用药组多数有明显的提高, 以 S- 1 组最好。各组按照均数由高向低排序如下: S- 1> S- 5> S- 3> S- 10> S- 14> S- 15> S- 2> S- 8> S- 7> S- 4> S- 6> S- 11> S- 12> S- 13> S- 9。②模型组红细胞下降也很明显, 各用药组的红细胞普遍有所升高, 也以 S- 1 组最好, 各组排序为: S- 1> S- 5> S- 7> S- 11> S- 6> S- 10> S- 3> S- 15> S- 14> S- 4> S- 8> S- 13> S- 2> S- 9> S- 12。③模型组红细胞压积下降非常明显, 与血红蛋白和红细胞的情况相似。排序为: S- 1> S- 5> S- 14> S- 10> S- 3> S- 15> S- 11> S- 2> S- 8> S- 7> S- 12> S- 4> S- 6> S- 13> S- 9。④模型组的白细胞计数有非常明显的下降, 各用药组的白细胞有增高趋势, 其中以 S- 15 组和 S- 5 组最为明显。排序为: S- 15> S- 5> S- 14> S- 13> S- 6> S- 2> S- 4> S- 12> S- 11> S- 10> S- 1> S- 7> S- 3> S- 9> S- 8。⑤与正常组相比, 模型组血小板变化不大, 差异无显著性。与模型组相比, 唯有 S- 13 组血小板明显增高, 差异有显著意义。

2.3 聚类分析 根据血常规指标均数, 将

15 个样本进行分类。在聚类分析之前, 对原始数据进行标准化处理, 然后把研究对象的多种特征综合为一个可供比较研究对象之间的亲疏关系的相似性统计量。采用组间内均值连接法连接样本点群, 欧氏距离测量, 经过 14 步结果见表 2。然后用表 2 中的数据值按顺序用组间内均值连接方法作图得图 1。

表 2 聚类的凝聚过程表

Stage	Cluster Combined		Coefficients	Stage Cluster First Appears		Next Stage
	Cluster 1	Cluster 2		Cluster 1	Cluster 2	
1	4	6	1.739E- 02	0	0	6
2	7	8	3.702E- 02	0	0	7
3	3	11	6.678E- 02	0	0	7
4	5	14	7.549E- 02	0	0	9
5	2	12	8.932E- 02	0	0	10
6	4	10	.108	1	0	8
7	3	7	.130	3	2	8
8	3	4	.226	7	6	10
9	5	13	.516	4	0	12
10	2	3	.631	5	8	11
11	2	9	1.185	10	0	14
12	5	15	1.502	9	0	13
13	1	5	1.793	0	12	14
14	1	2	2.377	13	11	0

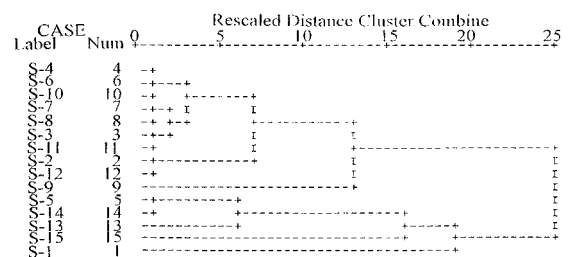


图 1 15 种样本药物聚类分析树形图

由表 2 和图 1 可以看出, 聚类图当距离小于 16 时, 拆方后所得的 15 种配伍组合分成 4 类, 结合实验指标的排序情况, 按照对此血虚动物模型补血作用的强弱, 依次分为: 四物汤全方为一类; 单味药当归、川芎与 3 味药当归、白芍、川芎为二类; 单味药白芍为三类; 其余各组为四类。由此可对四物汤不同拆方

配伍补血作用进行综合简明评价。

3 讨论

3.1 参考《太平惠民和剂局方》^[4],并参照卫生部药品标准中药成方制剂中“四物合剂”的配方^[5],本实验四物汤中各味药采用等份用量。熟地、当归、川芎、白芍均为药典品种,且都是道地药材,按《中国药典》1995版要求加工炮制,以保证实验所用药品的可靠性。

3.2 血常规检查可见模型组小鼠血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、白细胞计数明显下降,但是对血小板影响不明显,各样本药物不同程度地阻止上述指标的下降。红细胞计数,血红蛋白,红细胞压积的各组变化有平行趋势,经客观排序后均显示最好的两组是S-1和S-5组,最差的两组是S-12和S-9组。但也有些组在3种指标的排序中位置有较大差别。原因很多,其中之一考虑是本次实验使用是溶血性贫血的模型,溶血后的红细胞碎片可能对红细胞计数有一定的干扰作用^[6],而对血红蛋白的干扰很少,因此血红蛋白可能更能较好地反映模型贫血和药物抗贫血的程度。对白细胞减少的改善作用总体上不如对红细胞好,而且与红细胞的改善不平行,即对红细胞减少有明显改善的药物对白细胞不一定也有明显改善作用,而且S-1组的作用不是最明显。各样本药物对血小板的作用,由于模型不成功难以评价。动物的血检情况与一般表现,如毛色、精神状况、活

动情况等有明显的关系,特别是与红细胞相关指标的关系更为明显,但是各组死亡率及体重的下降之间没有明显的差异。

3.3 通过各实验指标的排序结果,结合聚类分析,我们得到的结论是:对此血虚动物模型的补血作用四物汤全方最好,拆方所得的各种配伍组合均不及四物汤全方。当归在方中起主要作用;两味药配伍中,当归与白芍、当归与熟地作用较好;三味药配伍中,当归、白芍、川芎作用最好。这与以往的实验研究报告^[1~3]有异同之处。分析可能与所选用模型不同有关,但共同点都认为四物汤全方作用最好,可见四物汤配伍是很有道理的。

参考文献:

- [1] 胡玉霞,张德培.四物汤的实验研究与临床新用[J].中成药,1995,17(5):38
- [2] 贺玉琢.汉方补益作用的研究[J].国外医学中医中药分册,1997,19(5):17
- [3] 何东初,刘玉茂,陈媛.血虚证患者红细胞膜ATPase及四物汤对其影响的研究[J].辽宁中医杂志,1996,23(11):483
- [4] 卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准[M].中药成方制剂.第七册,1993.42
- [5] 刘景源点校.宋·太平惠民和剂局方[M].北京.人民卫生出版社,1985.311
- [6] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京.人民卫生出版社,1993.1010

(收稿日期:1998-06-21)