

麻杏石甘汤平喘量-效关系研究

李文宏,徐国良,王跃生,余日跃*,刘波,江硕丹
(江西中医药大学,南昌 330006)

[摘要] 目的:探讨麻杏石甘汤(MXSGT)治疗支气管哮喘的量-效关系,为其临床用药的合理性提供实验依据,并初步揭示中药复方量-效关系的特征。方法:采用生物信号采集系统,记录、分析 9 个剂量组 MXSGT 对磷酸组胺引喘豚鼠哮喘潜伏期、哮喘持续时间的影响,以剂量为横坐标、效应为纵坐标绘制其剂量-效应曲线,并经多元线性回归分析初步探讨 MXSGT 平喘的量-效关系。结果:MXSGT(以生药量计)1.33,3.0,10.13 g·kg⁻¹剂量组均可明显延长引喘潜伏期($P < 0.05$),对引喘潜伏期影响的量-效关系方程为 $Y = 86.31 + 1.2X - 0.063X^2$;MXSGT 各剂量组均能明显缩短哮喘持续时间($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),对哮喘持续时间影响的量-效关系方程为 $Y = 13.99 + 0.44X - 0.014X^2$ 。结论:MXSGT 的平喘作用属于非线性的量-效关系,随着整方剂量的增加,对哮喘动物模型效应指标的影响呈波浪形变化趋势。

[关键词] 麻杏石甘汤;支气管哮喘;量-效关系

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)09-0171-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014090171

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000053.html>

[网络出版时间] 2014-02-25 13:32

Dose-effect Relationship of Maxing Shigan Decotion
in Anti-asthmatic Effects

LI Wen-hong, XU Guo-liang, WANG Yue-sheng, YU Ri-yue*, LIU Bo, JIANG Suo-dan
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330003, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the dose-effect relationship of maxingshigan decotion (MXSGD) in anti-asthmatic effects, and reveal characteristics of dose-effect relationship of Chinese compound preliminarily. **Method:** The influences of the 9 dose groups of MXSGD on the histamine phosphate induced asthma in guinea pigs were recorded and analyzed by the biological signal collection system, its dose-response curve was drawn in a dose as abscissa, effect as ordinate and the dose-effect relationship of multiple linear regression analysis. **Result:** MXSGD 1.33, 3.0, 10.13 g·kg⁻¹ could significantly prolong the incubation period of asthma ($P < 0.05$), the dose-effect relationship between the asthma incubation period of equation was $Y = 86.31 + 1.2X - 0.063X^2$; MXSGD could significantly shorten the duration of asthma ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), the dose-effect relationship equation asthma duration effect $Y = 13.99 + 0.44X - 0.014X^2$. **Conclusion:** The dose-effect relationship of maxingshigan decotion in anti-asthmatic effects is a non-linear, with the increase of the dose, indexes of effect on asthma animal model is increased.

[Key words] Maxing Shigan decotion; asthma; dose-effect relationship

量-效关系指药物剂量与效应之间的关系。量-效关系是确定临床用药剂量的依据,是确保用药有

[收稿日期] 20130716(007)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划 973 项目(2010CB530603);国家自然科学基金项目(81160424)

[第一作者] 李文宏,博士,副教授,从事中药药理学研究,Tel:0791-87118919,E-mail:liwhong0311@163.com

[通讯作者] *余日跃,博士,教授,从事中药学研究,Tel:0791-87118919,E-mail:yry59@126.com

效性和安全性的基础。中药是经辨证配伍、随证增减药味及用量而成的复方,具有化学成分复杂、药理作用多层次多靶点、体内过程不清晰等特点,其量-效关系难以准确测定和把握,随配伍变化而呈现非线性的对应关系。到目前为止,还没有关于中药或方剂量效曲线的研究报道^[1],中药的量-效关系研究总体来说尚无明显突破^[2]。麻杏石甘汤(MXSGT)出自张仲景的《伤寒论》,由麻黄、杏仁、生石膏、炙甘草组成,具有辛凉宣肺,清热平喘的功效,临床常辨证用于治疗急慢性支气管炎、支气管哮喘等疾病。目前对 MXSGT 的化学成分^[3]、药理作用^[4]、临床应用^[5]等研究较多,对复方剂量变化与平喘主要的药理效应之间的关系未见报道。本实验通过观察固定药味比例的 MXSGT 剂量变化对致喘豚鼠哮喘潜伏期、哮喘持续时间影响的实验研究,初步探讨该方剂量与效应之间的内在联系,为深入研究该方的量-效关系、指导临床合理用药提供理论参考。

1 材料

1.1 动物 健康雄性豚鼠 160 只,体重 250 ~ 300 g,上海生旺实验动物养殖有限公司提供,合格证号 SCXK(沪)2007-0007。

1.2 药物及试剂 麻黄为麻黄科植物木贼麻黄 *Ephedra equisetina* Bge. 的干燥草质茎;苦杏仁为蔷薇科植物山杏 *Prunus armeniaca* L. var. *ansa* Maxim. 的干燥成熟种子;生石膏为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏 *Gypsum Fibrosum*;甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎,药材饮片由中药固体制剂制造技术国家工程研究中心提供,均经江西中医药大学付小梅副教授鉴定。

麻杏石甘汤(麻黄:杏仁:石膏:甘草 1:1:4:1),称取药材麻黄 0.5 kg,杏仁 0.5 kg,甘草 0.5 kg,石膏 2.0 kg,加入 7 L 水,石膏先煎沸 30 min 后,再加入其余 3 味药材加热回流 40 min,300 目纱布滤过后浓缩滤液至 1.5 L,得到生药 2.33 g·mL⁻¹ MXSGT 水提液。再依次加蒸馏水调整为所需的 MXSGT 各浓度(c1-c9),密封于无菌瓶中分装冻存,4 ℃ 储存备用。

戊巴比妥钠(批号 P7360, Sigma),氨茶碱片(惠州大亚制药有限公司,批号 H44024689),氯化乙酰胆碱(上海晶纯试剂有限公司,批号 21250),磷酸组胺(上海晶纯试剂有限公司,批号 22270)。

1.3 仪器 TGA358 型 1/万分析天平(北京 Sartorius 公司),SZ-97A 型自动纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂),EYELAN-001 型旋转蒸发仪(上海

爱朗仪器有限公司),402A1 型超声雾化喷雾器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司,批号 1005001),ZH-100 型呼吸换能器(淮北正华生物仪器设备有限公司),MD3000 型生物信号采集分析系统(淮北正华生物仪器设备有限公司)。

2 方法

2.1 麻杏石甘汤剂量设置及动物分组 豚鼠按文献方法^[6]筛选后,随机分为模型组、地塞米松组、MXSGT c1-c9 剂量组,每组 10 只。以 MXSGT 平喘组方临床中剂量(麻黄 6 g,杏仁 6 g,石膏 24 g,甘草 6 g)为基础,按 1.5 倍递增、递减各 4 个剂量,经临床等效剂量换算后共设 9 个剂量组,如表 1 所示。

表 1 MXSGT 整方变化剂量

剂量组	生麻黄 /g	杏仁 /g	生石膏 /g	炙甘草 /g	豚鼠用量 /g·kg ⁻¹	质量浓度 /g·mL ⁻¹
c1	1.185	1.185	4.741	1.185	0.9	0.09
c2	1.778	1.778	7.111	1.778	1.33	0.133
c3	2.667	2.667	10.667	2.667	2.0	0.20
c4	4	4	16	4	3.0	0.30
c5	6	6	24	6	4.5	0.45
c6	9	9	36	9	6.75	0.675
c7	13.5	13.5	54	13.5	10.13	0.101
c8	20.25	20.25	81	20.25	15.19	1.519
c9	30.375	30.375	121.5	30.375	22.78	2.278

注:剂量 4,5,6 分别为临床低、中、高剂量。

2.2 麻杏石甘汤剂量变化对磷酸组胺诱发豚鼠哮喘模型的影响 豚鼠连续给药 7 d,模型组灌胃 10 mL·kg⁻¹的生理盐水溶液,阳性对照组给予等容量氨茶碱(77 mg·kg⁻¹),MXSGT 给药组按表 1 c1-c9 剂量分别给予等容量相应的 MXSGT 药液。试验前豚鼠禁食 12 h,不禁水。于末次给药后 1 h 将豚鼠胸廓绑定于连有生物信号采集系统的呼吸换能器,动物置于连有超声雾化器的玻璃钟罩内,以 1% 氯化乙酰胆碱 + 0.2% 磷酸组胺的等体积混合液喷雾 8 s,流速 1.6 mL·min⁻¹,封闭时间 2 min。生物信号采集系统同步持续记录 30 min 内哮喘呼吸波^[7],波形结合肉眼观察记录开始出现哮喘症状的时间(以首次抽搐为准),即引喘潜伏期;记录喷雾开始至呼吸波形恢复正常的一段时间(以末次抽搐为准)作为哮喘持续时间(超过观察期的以 30 min 计)。

2.3 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据比较采用单因素方差(ANOVA)分析,两组间比较

采用 t 检验,采用 SPSS 19 统计软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 麻杏石甘汤整方剂量变化对模型豚鼠引喘潜伏期的影响 MXSGT 第 2,4,7 剂量组对速发相哮喘模型豚鼠均可明显延长哮喘潜伏期 ($P < 0.05$),表明,MXSGT 平喘的有效剂量集中于临床治疗剂量范围内;其余各组虽有延长哮喘潜伏期的趋势,但与模型组相比无明显差异,且观察范围内的两端剂量组延长哮喘潜伏期的作用较弱。经总体趋势多项式回归方程拟合得其回归方程为 $Y = 86.31 + 1.2X - 0.063X^2$,表明,MXSGT 整方剂量变化对该效应指标的影响总体呈波浪形变化趋势,见表 2,图 1。

表 2 MXSGT 整方剂量变化对引喘潜伏期、哮喘持续时间影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	引喘潜伏期 /s	持续时间 /min
模型	—	69.08 ± 20.84	28.91 ± 1.76
氨茶碱	0.077	$110.17 \pm 34.31^{1)}$	$13.50 \pm 1.87^{2)}$
MXSGT c1	0.9	68.43 ± 32.78	$19.00 \pm 6.16^{1)}$
c2	1.33	$93.14 \pm 34.92^{1)}$	$15.17 \pm 4.88^{2)}$
c3	2.0	84.22 ± 38.19	$15.00 \pm 4.84^{2)}$
c4	3.0	$103.56 \pm 41.22^{1)}$	$15.38 \pm 4.47^{2)}$
c5	4.5	84.44 ± 31.87	$12.89 \pm 4.72^{2)}$
c6	6.75	98.86 ± 47.68	$21.67 \pm 4.89^{2)}$
c7	10.13	$100.44 \pm 35.80^{1)}$	$14.88 \pm 4.05^{2)}$
c8	15.19	73.83 ± 30.45	$19.50 \pm 6.95^{2)}$
c9	22.78	80.88 ± 22.02	$15.88 \pm 5.91^{1)}$

注:与模型组¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

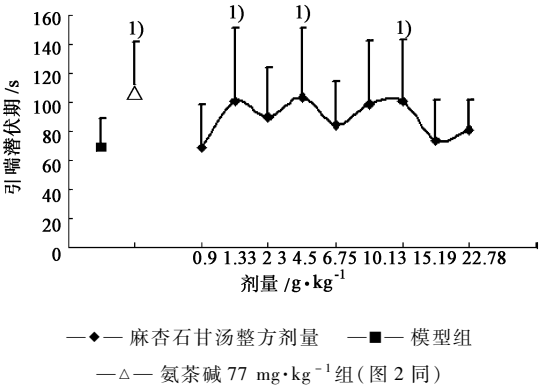
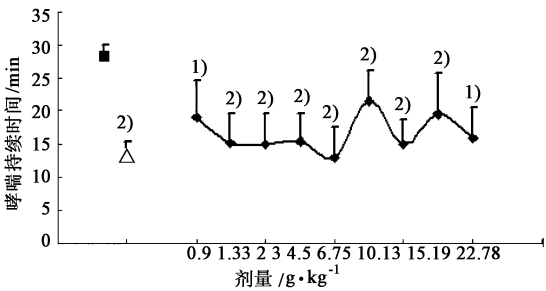


图 1 MXSGT 整方剂量变化对模型豚鼠引喘潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.2 麻杏石甘汤整方剂量变化对模型豚鼠哮喘持续时间的影响 MXSGT 各剂量组对哮喘持续时间

均有明显缩短 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),在低剂量范围内呈一定的剂量依赖关系,且以第 4,5,7 剂量等中间剂量组的作用最强,表明,MXSGT 平喘的较佳剂量也集中在临床治疗剂量范围内。经总体趋势多项式回归方程拟合得其回归方程为 $Y = 13.99 + 0.44X - 0.014X^2$,表明,MXSGT 整方剂量的变化对该效应指标的影响总体亦呈波浪形变化趋势,见表 2、图 2。



与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$

图 2 MXSGT 整方剂量变化对模型豚鼠哮喘持续时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

4 讨论

中医药方剂“既可上下药力,亦可左右药效”,古今临床医对方药量-效关系的论述概括起来有如下 4 个方面:① 随药量变化而会导致药物作用的效应改变;② 调整用量配比能够改变药物作用的方向;③ 整方服用剂量随主症而变化;④ 调整剂型以分缓急。MXSGT 方中麻黄宣肺平喘,石膏监制麻黄辛温之性,起辛凉清热之用;杏仁宣降肺气止咳。该方广泛应用于咳喘诸症,特别适用于咳喘属热邪在肺者,临床常随证调整方剂药量,如重用麻黄平喘,重用杏仁止咳,重用石膏清热。本研究以 MXSGT 治疗支气管哮喘为切入点,探讨其整方剂量的变化与效应变化之间的关系。

目前,对中药的量-效关系有以下认识:中药剂量的大小直接影响着药物的疗效,二者之间的变化规律有异于西药的量-效关系而有其自身的特点^[8];中药的量-效关系除具有一般药物所共有的属性外,又具有基于整体观的用药规则、基于七情合和配伍形成的非线性量效特点、基于量效改变而致配伍关系变化的多重疗效特点等中医药鲜明特征^[9];经典方剂存在量-效关系,具有双相二时段基本特征和病证-结构-剂量-物质-功效 5 要素关联规律^[10]。本研究以 MXSGT 的用量为横坐标,效应为纵坐标作图,得到其量效曲线,该曲线呈不规则的波浪形变化趋势,经多元线性回归分析,剂量与 MXSGT 平喘作用的两个主要效应指标均为二元二次方程,呈多波折

胃痞消对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞 NF-κB p65 表达的影响

曾进浩¹, 潘华峰^{1*}, 胡霞¹, 赵自明², 邵懿³, 陈汝艳³, 任金玲¹, 李海文¹, 袁玉梅¹

(1. 广州中医药大学, 广州 510000; 2. 广东省中医研究所, 广州 510095;

3. 泸州医学院附属医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨健脾化痰解毒复方胃痞消对胃癌前病变(gastric precancerous lesions, GPL)的疗效及其分子学机制。**方法:**将 SD 大鼠随机分为正常组, 模型组, 维酶素组($0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), 胃痞消高、中、低剂量组($15, 7.5, 3.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。除正常对照组外, 其他组均采用 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG)饮水液自由饮用、饥饱失常、耗气泻下法复制 GPL 大鼠模型, 连续 18 周。从第 9 周起, 给药组按上述剂量连续灌胃给药共 10 周, 观察胃痞消对胃黏膜上皮细胞核因子(NF-κB) p65 阳性表达评分的影响。**结果:**模型组胃黏膜上皮细胞 NF-κB p65 的表达评分较正常组显著升高($P<0.01$); 胃痞消各剂量组可不同程度降低 NF-κB p65 的表达评分($P<0.05$), 并以胃痞消低剂量组最为显著($P<0.05$)。**结论:**胃痞消能抑制 NF-κB 信号通路的异常激活, 下调 NF-κB p65 蛋白的表达, 能在一定程度上抑制异形细胞的增殖、侵袭、迁移, 具有防治胃癌前病变的作用。

[关键词] 胃痞消; 胃癌前病变; 慢性萎缩性胃炎; 核因子-κB 信号通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0174-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfix.2014090174

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfix.000054.html>

[网络出版时间] 2014-02-25 13:34

[收稿日期] 20131202(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273739)

[第一作者] 曾进浩, 博士研究生, 从事消化系统疾病与肿瘤的研究, Tel:15999931573, E-mail: zengjinhao0018@126.com

[通讯作者] * 潘华峰, 医学博士, 教授, 从事中西医结合治疗脾胃病的研究, Tel:13711588328, E-mail: gzphf@126.com

形曲线, 表明 MXSGT 平喘的用药剂量与药理效应之间关系属于非典型的量-效关系。MXSGT 平喘量-效关系的复杂性机制如何, 目前尚无任何理论可有效解释, 尚须多学科深入探讨。

[参考文献]

[1] 尚尔鑫, 段金廛, 唐于平. 基于计算模拟的中药及方剂量效关系研究方法概述[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(增刊): 120.

[2] 段金廛, 范欣生, 宿树兰, 等. 中药及方剂量效关系的研究进展与思考[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(4): 241.

[3] 王伟光, 施旭光, 翟理祥, 等. 不同配伍对麻杏甘石汤主要化学成分含量的影响[J]. 中药材, 2007, 30(5): 602.

[4] 黎同明. 麻杏甘石汤不同配比药效学及对大鼠哮喘

作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008: 26.

[5] 张凤雪. 麻杏甘石汤治疗支气管哮喘的文献研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007: 21.

[6] 徐叔云, 卞如钪, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1380.

[7] 李文宏, 徐国良, 余日跃, 等. 呼吸波振幅变化率评价麻杏甘石汤平喘作用初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 174.

[8] 佟海岩. 浅议中药的量效关系[J]. 贵阳中医学院学报, 2005, 27(3): 48.

[9] 范欣生, 段金廛, 王中越, 等. 中药量效关系特征问题的探讨[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 270.

[10] 段金廛, 吴勉华, 范欣生, 等. 中医方药量-效关系科学问题的探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(1): 1.

[责任编辑 聂淑琴]