

实验研究

茵陈蒿汤利胆作用的正交试验研究

——大黄的不同剂量、炮制以及煎法的影响

遵义医学院病理生理教研室 裴德恺 魏 玉

近年来大黄在治疗肝、胆、胰疾患方面的作用正日益受到重视,但各家所用的方剂不一,在煎煮方法、炮制与否,尤其在剂量上也有相当大的差别^(1~4)。我们以往的工作曾证实大黄有明显的利胆效应⁽⁵⁾,进一步的实验观察到它在茵陈蒿汤中的这一作用可随方剂煎煮方法不同而异⁽⁶⁾。为了解大黄剂量、炮制以及煎煮方法的影响,我们以茵陈蒿汤为组方,采用正交设计法,对大黄、茵陈和栀子在大黄中的利胆作用进行了初步的研究。

实验方法

一、实验对象和观测指标

取体重250~300克的健康成年大白鼠,雌雄不拘,随机分组。在3%戊巴比妥钠(3毫克/100克体重)腹腔麻醉下作剖腹术,在近左右肝管处切开总胆管,插入内径约1毫米的硬质塑料管引流胆汁,以每10分钟的胆汁充盈长度(厘米)为指标进行给药前后的对比。在近幽门处切开胃前壁,向十二指肠内插入一内径2毫米的软塑料管以备灌药,结扎幽门以防胃肠内容物流通,影响胆汁分泌。

待胆汁流量稳定后,连续记录2个单元时间(每10分钟为一单元时间)的流量,其均值作为基数。给药后连续观察9个单元,平分为3个时相,用每10分钟的均值进行胆流量的动态观察。

二、试剂组成及其制备

茵陈蒿汤由茵陈、栀子和大黄组成。本文所用茵陈(*Artemisia capillaris* Thunb)系河北产,带枝叶,栀子(*Gardenia jasminoides* Ellis)贵州赤水产,打碎入药。以上二药由遵义地区药材公司供应,经贵州省中医研究所鉴定。大黄(*Rheum palmatum* L./*Rheum palmatum* var *tanguticum* Maxim)青海西宁产,有生大黄与熟大黄两种。前者将大黄水浸、焖润至透,切成2毫米厚片,60℃烘干;后者将生大黄片与黄酒

按1:1比例拌匀,焖润2小时,装铜器内密封,置沸水中蒸30小时,60℃烘干。生大黄与熟大黄均由中医研究院中药研究所炮制研究室制备并提供。

煎煮方法有三:(1)称取生熟大黄各1.8克(有的实验取生大黄3.6克)、茵陈12克和栀子8克,用蒸馏水浸泡1小时,用电炉煎煮成15毫升。煎煮时大黄另泡,待茵陈与栀子煮沸(不时搅动)半小时后加入大黄,再沸为度,冷却后,取溶液按1.5毫升/100克体重作十二指肠灌注;(2)在煎煮茵陈与栀子时不作搅拌,其余相同;(3)三种药物同时煎煮,其余相同。

三、正交设计

茵陈蒿汤有三味药,为观察各自的作用及相互间的交互作用,则有3个因素共6项。以用药与否为2个水平,大黄则尚有炮制、煎煮及剂量不同等水平。根据不同的实验选用相应的正交表。

实验结果

一、用生大黄与熟大黄配制的茵陈蒿汤的利胆作用比较

本实验所用两种大黄均系后下,而茵陈与栀子煎时不加搅动,实验选用 $L_6(2^3)$ 正交表及典型表头设计安排实验。实验结果见表1。

从8个实验的指标均值进行粗略比较,可见第4号试验(单味生大黄)的利胆作用最强,其次为含大黄与茵陈的第3号试验。对极差值(R)进行直观分析,显示大黄与茵陈均为正值,表明两者的利胆效应I水平平均优于II水平,即生大黄的利胆作用比熟大黄强,用茵陈后可加强利胆效应;栀子的R值为负值,表明栀子能抑制胆汁分泌,组方时以不用栀子为优。在交互作用方面,大黄与栀子的交互作用(A×B)呈负效应,而大黄与茵陈的交互作用(A×C)呈正效应,示栀子能削弱大黄利胆作用,而茵陈则与之有协同作用。

在对上述各指标值进行方差分析时发现,除表2

表 1 生熟大黄对茵陈蒿汤利胆作用的影响

试 号	因 素	1* 大 黄 A	2** 梔 子 B	3 A × B	4*** 茵 陈 C	5 A × C	6 B × C	7 空 列	用药后胆流量增减值(厘米/10分钟)			
									第1时相	第2时相	第3时相	均 值
1		1(生1.8克)	1(3克)	1	1(12克)	1	1	1	+3.67	+4.50	+9.43	+5.87
2		1(生1.8克)	1(3克)	1	2(0克)	2	2	2	-3.00	-1.00	-5.07	-3.02
3		1(生1.8克)	2(0克)	2	1(12克)	1	2	2	+9.15	+9.08	+3.92	+7.38
4		1(生1.8克)	2(0克)	2	2(0克)	2	1	1	+3.62	+9.12	+11.58	+8.11
5		2(熟1.8克)	1(3克)	2	1(12克)	2	1	2	+0.35	-0.32	+2.58	+0.87
6		2(熟1.8克)	1(3克)	2	2(0克)	1	2	1	+1.87	+7.40	+3.70	+4.32
7		2(熟1.8克)	2(0克)	1	1(12克)	2	2	1	+4.00	+5.00	+3.67	+4.22
8		2(熟1.8克)	2(0克)	1	2(0克)	1	1	2	+2.33	+2.67	+1.17	+2.06
第1时相	I	13.44	2.89	7.00	17.17	17.02	9.97	13.16	21.99	36.45	30.98	29.81
	II	8.55	19.10	14.99	4.82	4.97	12.02	8.83				
	R 值	1.22	-4.05	-2.00	3.09	3.01	-0.51	1.08				
	S 值	2.99	32.85	7.98	19.07	18.15	0.53	2.34				
第2时相	I	21.70	10.58	11.17	18.26	23.65	15.97	26.02				
	II	14.75	25.87	25.28	18.19	12.80	20.48	10.43				
	R 值	1.74	-3.82	-3.53	0.02	2.71	-1.13	3.90				
	S 值	6.04	29.22	24.89	0.001	14.72	2.54	30.38				
第3时相	I	19.86	10.64	9.20	19.60	18.22	24.76	23.38				
	II	11.12	20.34	21.78	11.38	12.76	6.22	2.60				
	R 值	2.19	-2.43	-3.15	2.06	1.37	4.64	6.45				
	S 值	9.55	11.76	19.78	8.45	3.73	42.97	83.08				
均 值	I	18.34	8.04	9.13	18.34	19.63	16.91	22.52				
	II	11.47	21.77	20.68	11.47	10.18	12.90	7.29				
	R 值	1.72	-3.43	-2.89	1.72	2.36	1.00	3.81				
	S 值	5.90	23.56	16.68	5.90	11.16	2.01	28.99				

说明:

I 为第1水平试验结果总和;

II 为第2水平试验结果总和;

R 为极差值;

S 为离均差平方和;

* 第1水平所用药为生大黄1.8克,第2水平为熟大黄1.8克;

** 第1水平用梔子3克,第2水平不用梔子;

*** 第1水平用茵陈12克,第2水平不用茵陈。

表 2 生熟大黄对茵陈蒿汤利胆作用影响的方差分析(第1时相)

变异来源	自由度	离均差平方和	均 方	F 值	P 值
B(梔子)	1	32.85	32.85	16.85	<0.05
A × B	1	7.98	7.98	4.09	>0.1
C(茵陈)	1	19.07	19.07	9.78	<0.1
A × C	1	18.15	18.15	9.31	<0.1
误 差	3	5.86	1.95		

所列第1时相时梔子抑制胆汁分泌有显著意义(P<0.05)外,其余两个时相及均值的各列数据,由于空列试验误差较大,因而未能显示有意义的差异。

二、以不同剂量和不同煎法的生大黄配制茵陈蒿汤的利胆作用比较

本实验所用大黄,有的系后下,有的与茵陈、梔子同时煎煮。茵陈与梔子煎时不搅动。选用 $L_{18}(4 \times 2^{12})$ 混合型正交表进行试验设计与分析。

实验结果见表3。在16个试验中除14号试验不

用药(用生理盐水)出现胆流量减少外,其余15个试验均有不同程度的利胆作用。就均值而言,胆流量的增加值以16号试验为最高,4号试验次之,再其次为12号及15号。茵陈与梔子的R值均为负值,示两者的利胆效应II水平均优于I水平,亦即用茵陈后实验动物胆流量增加,而梔子则相反,用药后胆流量减少。对用大黄的第1~12次试验结果分析表明,大黄的利胆作用以3.6克后下者(第3水平)为最强,1.8克后下者(第1水平)次之,用量为3.6克并与其它药物同煎者(第2水平)则较差。表明大黄的利胆效应以剂量稍大,煎煮时后下者为强。在不用大黄的4个试验(第13~16号试验)中,有2个试验胆流量增加值较高,有1个试验呈负值,示变异较大。综观表3各列R值均以茵陈为最大,提示茵陈在本实验制备的茵陈蒿汤中是利胆的主药。

本实验有A×B、A×C及B×C三种交互作用,与B、C因素各构成三个交互列,其极差值分别为:

$$R_{A \times B} = [R_{(A \times B)_1} + R_{(A \times B)_2} + R_{(A \times B)_3}] \div 3 = -0.38$$

表 3 以不同剂量与煎法的生大黄配制成的茵陈蒿汤的利胆作用

因素号	1 大 黄 A	2 茵 陈 B	3 (A×B) ₁	4 (A×B) ₂	5 (A×B) ₃	6 梔 子 C	7 (A×C) ₁	8 (A×C) ₂	9 (A×C) ₃	10 B×C	11 空列	12 空列	13 空列	
1	1(1.8克后下)	1(0克)	1	1	1	1(3克)	1	1	1	1	1	1	1	
2	1(1.8克后下)	1(0克)	1	1	1	2(0克)	2	2	2	2	2	2	2	
3	1(1.8克后下)	2(12克)	2	2	2	1(3克)	1	1	1	2	2	2	2	
4	1(1.8克后下)	2(12克)	2	2	2	2(0克)	2	2	2	1	1	1	1	
5	2(3.6克同煎)	1(0克)	1	2	2	1(3克)	1	2	2	1	1	2	2	
6	2(3.6克同煎)	1(0克)	1	2	2	2(0克)	2	1	1	2	2	1	1	
7	2(3.6克同煎)	2(12克)	2	1	1	1(3克)	1	2	2	2	2	1	1	
8	2(3.6克同煎)	2(12克)	2	1	1	2(0克)	2	1	1	1	1	2	2	
9	3(3.6克后下)	1(0克)	2	1	2	1(3克)	2	1	2	1	2	1	2	
10	3(3.6克后下)	1(0克)	2	1	2	2(0克)	1	2	1	2	1	2	1	
11	3(3.6克后下)	2(12克)	1	2	1	1(3克)	2	1	2	2	1	2	1	
12	3(3.6克后下)	2(12克)	1	2	1	2(0克)	1	2	1	1	2	1	2	
13	4(0克)	1(0克)	2	2	1	1(3克)	2	2	1	1	2	2	1	
14	4(0克)	1(0克)	2	2	1	2(0克)	1	1	2	2	1	1	2	
15	4(0克)	2(12克)	1	1	2	1(3克)	2	2	1	2	1	1	2	
16	4(0克)	2(12克)	1	1	2	2(0克)	1	1	2	1	2	2	1	
第1 时相	I	12.01	13.74	34.61	24.39	14.84	30.90	23.11	15.13	33.76	32.82	22.59	29.81	33.12
	II	12.64	39.64	18.77	28.99	38.54	22.48	30.27	38.25	19.62	20.56	30.79	23.57	20.26
	III	18.14												
	IV	10.59												
	R值	1.70	-6.50	3.96	-1.16	-5.94	2.11	-1.79	-5.78	3.54	3.07	-2.05	1.56	3.22
	S值	8.21	41.93	15.68	1.32	35.11	4.43	3.20	33.41	12.50	9.39	4.20	2.43	10.34
第2 时相	I	13.22	12.32	32.59	26.89	20.56	19.40	21.85	17.01	24.38	37.22	29.75	29.17	30.34
	II	6.41	42.56	22.29	27.99	34.32	35.48	33.03	37.87	30.50	17.66	25.13	25.71	24.54
	III	16.97												
	IV	18.28												
	R值	-2.67	-7.59	2.59	-0.28	-3.45	-4.02	-2.80	-5.22	-1.53	4.89	1.16	0.87	1.45
	S值	21.26	57.15	6.63	0.08	11.83	16.16	7.81	27.20	2.34	23.91	1.33	0.75	2.10
第3 时相	I	15.84	18.78	37.88	37.82	23.24	20.41	37.71	28.77	27.63	47.05	29.73	32.19	37.39
	II	8.54	46.04	26.94	27.00	41.58	44.41	27.11	36.05	37.19	17.77	35.09	32.63	27.43
	III	15.48												
	IV	24.96												
	R值	-3.70	-6.82	2.75	2.71	-4.60	-6.00	2.65	-1.82	-2.39	7.32	-1.34	-0.11	2.49
	S值	34.02	46.44	7.48	7.32	21.02	36.00	7.02	3.31	5.71	53.58	1.80	0.01	6.20
均 值	I	13.70	14.96	35.04	29.71	19.57	23.59	27.57	20.32	28.60	39.05	27.37	30.40	33.62
	II	9.20	42.76	22.68	28.01	38.15	34.13	30.15	37.40	29.12	18.67	30.35	27.32	24.10
	III	16.87												
	IV	17.95												
	R值	-1.97	-6.98	3.10	0.43	-4.66	-2.64	-0.65	-4.29	-0.13	5.12	-0.75	0.77	2.39
	S值	11.56	48.30	9.55	0.18	21.58	6.94	0.42	18.23	0.02	25.96	0.56	0.59	5.66

注: R值已经按不同位级修正

(接表3)

用药后胆流量增减值(厘米/10分钟)			
第1时相	第2时相	第3时相	均 值
+1.57	-0.17	+2.67	+1.36
-0.36	+2.43	+2.27	+1.45
+3.47	0	+1.47	+1.65
+7.33	+10.96	+9.43	+9.24
+4.00	+2.20	+2.70	+2.97
+4.60	+0.37	+0.47	+1.81
+3.60	+0.97	+2.00	+2.19
+0.44	+2.87	+3.37	+2.23
+2.63	+2.06	+2.80	+2.50
+3.61	+2.94	+3.81	+3.45
+3.73	+3.97	+0.90	+2.87
+8.17	+8.00	+7.97	+8.05
+3.84	+2.94	+2.54	+3.11
-6.15	-0.45	+1.52	-1.69
+8.06	+7.43	+5.33	+6.94
+4.84	+8.36	+15.57	+9.59
53.38	54.88	64.82	57.72

$$R_{A \times C} = [R_{(A \times C)_1} + R_{(A \times C)_2} + R_{(A \times C)_3}] \div 3 = -1.69$$

由于 $R_{A \times B}$ 值分别较 R_A 和 R_B 值为小, 故可省略; $R_{A \times C}$ 值较 R_A 值大, 较 R_C 值小, 其不同水平搭配的平均指标值见表4及图1。其中图1显示 A_1A_2 与 C_1C_2 、 A_1A_4 与 C_1C_2 、 A_2A_3 与 C_1C_2 以及 A_3A_4 与 C_1C_2 均有交互作用; 而 A_1A_3 与 C_1C_2 、 A_2A_4 与 C_1C_2 则无交互作用。表4显示由不同水平搭配指标值以 A_3C_2 最大, A_1C_2 与 A_4C_1 次之, 提示生大黄不与梔子伍用的胆流量较与梔子伍用的为多, 生大黄3.6克后下的胆流量较生大黄1.8克后下者为多。

表4 A × C搭配的平均指标值

C \ A	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
C ₁	1.51*	2.58**	2.69***	5.03****
C ₂	5.35 [△]	2.02 ^{△△}	5.75 ^{△△△}	3.95 ^{△△△△}

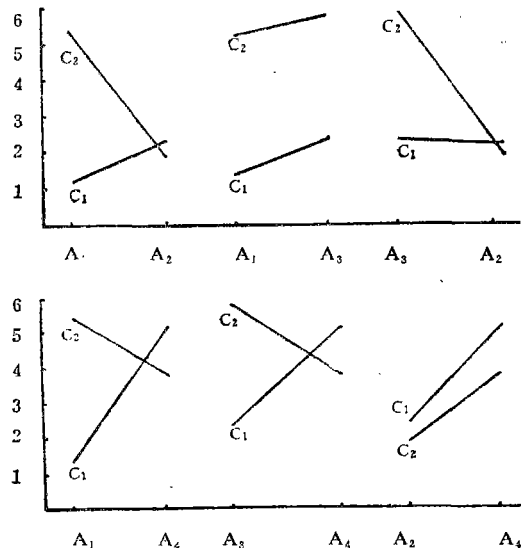
$$* (1.36 + 1.65) \div 2; \quad ** (2.97 + 2.19) \div 2;$$

$$*** (2.5 + 2.87) \div 2; \quad **** (3.11 + 6.94) \div 2;$$

$$^{\Delta} (1.45 + 9.24) \div 2; \quad ^{\Delta\Delta} (1.81 + 2.23) \div 2;$$

$$^{\Delta\Delta\Delta} (3.45 + 8.05) \div 2; \quad ^{\Delta\Delta\Delta\Delta} (9.59 - 1.69) \div 2;$$

分析 $B \times C$ 交互作用时, 可见 $R_{B \times C}$ 较 R_B 小, 较 R_C 大, 而较空列 R 值更大得多。其不同水平搭配的平均指标值见表5及图2。其中图2显示 B_1B_2 与 C_1C_2 有交互作用, 而表5则示 B_2C_2 的指标值最大, 提示茵



纵坐标为胆流量增减值(厘米/10')

横坐标为因素水平

图1 A × C搭配的平均指标值图

表5 B × C搭配的平均指标值

C \ B	B ₁	B ₂
C ₁	2.49*	3.41**
C ₂	1.26 [△]	7.28 ^{△△}

$$* (1.36 + 2.97 + 2.5 + 3.11) \div 4$$

$$** (1.65 + 2.19 + 2.87 + 6.94) \div 4$$

$$^{\Delta} (1.45 + 1.81 + 3.45 - 1.69) \div 4$$

$$^{\Delta\Delta} (9.24 + 2.23 + 8.05 + 9.59) \div 4$$

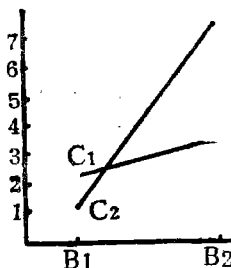


图2 B × C搭配的平均指标值图

陈不与梔子配伍时, 其胆流量比配伍时大。

上述各指标的方差分析见表6。茵陈在用药后的3个时相中始终有明显的利胆作用 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 大黄在第1时相中有一定的利胆效应, 但差异无显著意义, 梔子对胆流量的影响始终呈负效应, 尤以第2、3时相的作用为明显 ($P < 0.05$); 从茵陈、大黄和梔子三个因素的交互作用中看出, 其对胆流量的

表 6 茵陈蒿汤利胆作用的方差分析

变异来源	自由度	离均差平方和	均 方	F 值	P 值
第1时相					
B(茵陈)	1	41.93	41.93	6.74	<0.05
误 差	9	56.02	6.22		
第2时相					
A(大黄)	3	21.26	7.09	5.37	<0.1
B(茵陈)	1	57.15	57.15	43.30	<0.01
C(栀子)	1	16.16	16.16	12.24	<0.05
B × C	1	23.91	23.91	18.11	<0.01
误 差	5	6.6	1.32		
第3时相					
A(大黄)	3	34.02	11.34	2.33	>0.1
B(茵陈)	1	46.44	46.44	9.56	<0.05
C(栀子)	1	36.00	36.00	7.41	<0.05
B × C	1	53.58	53.58	11.03	<0.05
误 差	8	38.85	4.86		
均 值					
A(大黄)	3	11.56	3.85	1.88	>0.2
B(茵陈)	1	48.30	48.30	23.56	<0.01
B × C	1	25.96	25.96	12.66	<0.01
误 差	7	14.37	2.05		

影响均以负效应为主,除 B×C 外,差异均不显著。

小结与讨论

一、中药的药效常可因炮制、煎煮以及剂量不同而异。《医学衷中参西录》谓:“凡气味俱厚之药皆忌久煎,而大黄尤甚,……与他药同煎宜后入……”《本草正义》指出:“大黄……生用者其力全,迅如走丸,……制过者其力已缓,颇难速效。”在用量方面如泻下常用数钱,治癫狂脉实或疗毒热甚盛者则用至一两⁽⁷⁾。近年来有人认为大黄的泻下作用可因炮制而减弱;久煎后,其抑制胰蛋白酶活性的能力则有减少的趋势⁽⁸⁾。本实验发现生大黄的利胆作用较熟大黄者稍强,出现的时间也较早;煎煮时后下、一沸为度者也有比久煎者的利胆作用强的趋势;剂量大者比大黄用量少的胆流量要多些。在茵陈蒿汤中我们曾观察到茵陈为方中利胆主药,栀子有抑制胆流量的作用,而生大黄的利胆作用则可因茵陈、栀子煎时搅拌与否而异⁽⁹⁾,这一结果又为本实验所验证。

二、用正交设计法分析中药复方的药理作用是一种可取的实验方法。作者曾指出若能有效地掌握实验条件、选择可靠的观测指标,则所得的实验结果可以有一定的可重复性。这种实验设计对于多因素、多水平的分析性研究,在用较少量的实验获取较多量信息方面具有独到之处⁽⁹⁾。它不仅可用于分析中药方剂中各药在某一药效上的主次关系,而且可以分析各药之

间的交互作用,通过列表及图示也可以了解不同水平因素间的最佳搭配关系,从而可以为理解方剂及药味的药理、药效以及进而组织新方剂提供实验论据。

本工作承中医研究院中药研究所炮制研究室江文君老师热情提供大黄,贵州省中医研究所鉴定生药,在进行正交设计时蒙本院公卫教研室吴长林老师热情帮助,特此致谢。

参 考 文 献

- (1) 姜春华:大黄的作用。新医学杂志(2):37, 1977。
- (2) 裴德恺:胆石病排石疗法临床和实验研究的概况。新医学杂志(8):18, 1977。
- (3) 陈琼华:大黄的实验研究的临床应用。新医学杂志(5):34, 1974。
- (4) 焦东海等:单味生大黄治疗急性胰腺炎 20 例初步小结。新医学杂志(11):33, 1978。
- (5) 裴德恺等:用正交设计法研究茵陈蒿汤对狗的利胆效应。贵州医药(4):47, 1981。
- (6) 裴德恺等:茵陈蒿汤利胆作用的分析性研究——不同煎煮方法的影响。待发表资料, 1982。
- (7) 江苏新医学院编:中药大辞典。102 页, 上海人民出版社, 1977。
- (8) 高晓山等:生大黄对 4 种消化酶活性的影响及其与药性的关系探讨。中药通报 3:25, 1981。
- (9) 裴德恺:用正交设计法研究中药。中药通报 (1):45, 1982。

加味玉泉散治疗糖尿病

广西钦州县卫生防疫站 黎 镜

玉泉散出自《叶天士手集秘方》。近年来以此加味治疗糖尿病 8 例,均有卓效,兹简介如下。

方药组成:葛根 10 克,天花粉 12 克,粉丹皮 6 克,生地 10 克,麦冬 9 克,五味子 5 克,苦瓜子(即市售的苦瓜,切片晒干)10 克,生内金 6 克(研末分吞),生三七 4 克(研末分吞),糯米 10 克,甘草 3 克。

加减法:如舌质紫黯或有瘀点,或舌下脉络曲张显露,或面部有血丝者,生三七每次加量至 5~6 克;有白内障者,加高丽参 6 克(另炖);皮肤奇痒者,加香附 10 克,白藓皮 10 克。

服法:水煎服,每日一剂。一般服 28~64 剂后,诸证消失。然后,去三七,加生黄芪 20~30 克、山药 30 克,每周服 2 剂,连服 4 周,以巩固疗效。