

补中益气丸对大鼠的补益功效的实验研究

靳瑾¹ 龙伟^{1*} 沈秀¹ 樊赛军¹ 张晓东¹ 李丽红² 王晓光¹ 周则卫^{1*}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市南开区白堤路 238 号, 300192;

2. 天津中医药大学)

* 通讯作者: longwaylong@gmail.com, (022)85683042; zhouzewe@irm-cams.ac.cn, (022)85683018

[摘要] 目的 采用损益指数—累计积分(BDI-GS)评价体系对补中益气丸补益及治疗功效进行综合评价。方法 32 只 ICR 小鼠随机分成空白对照组和补中益气丸低、中、高剂量组, 每组 8 只。空白对照组以普通玉米粉喂养, 补中益气丸低、中、高剂量组以普通玉米粉为原料, 分别掺入 0.75%、1.5% 和 2.25% 的补中益气丸饲养。各组均自由摄食、饮水, 隔日称体重 1 次, 于第 12 天剖取心、肺、胸腺、脾、胰腺、肝、双肾、性腺、股骨 9 项脏器组织, 称重、计算脏器系数及其损益指数(BDI)和累计积分(GS)等指标, 并进行血液生化指标检测。结果 各组小鼠的体重均呈降低趋势, 但补中益气丸各剂量组小鼠体重降低趋势较空白对照组更缓慢。补中益气丸低、中、高剂量组小鼠脏器组织重量 GS 分别为 10.23、11.15、11.57, 脏器组织系数 GS 分别为 9.24、9.43、10.06。补中益气丸高剂量组胸腺系数的 BDI 值和股骨重量系数 BDI 值与空白对照组比较明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。补中益气丸高剂量组小鼠总蛋白含量较空白对照组增加, 补中益气丸低剂量组血肌酐较空白对照组升高($P < 0.05$), 各组其他生化指标与空白对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 补中益气丸具有健脾补气及提高机体免疫力的功效, 对骨质疏松有明显改善作用。

[关键词] 补中益气丸; 损益指数—累计积分评价体系; 功效评价; 脏器系数

Experimental Research on Tonic and Therapeutic Effect of Buzhong Yiqi Pills

JIN Jin¹, LONG Wei¹, SHEN Xiu¹, FAN Saijun¹, ZHANG Xiaodong¹, LI Lihong², WANG Xiaoguang¹, ZHOU Zewei¹

(1. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the tonic and therapeutic effect of Buzhong Yiqi Pills (Center-Supplementing Qi-Boosting Pills) with benefit-damage index and general score (BDI-GS) evaluation system. **Methods** Totally 32 ICR mice were randomized into the blank control group and 0.75%, 1.5% and 2.25% Buzhong Yiqi Pills groups, with 8 in each. The blank control group was given ordinary corn flour. The Buzhong Yiqi Pills groups were given corn flour mixed with 0.75%, 1.5% and 2.25% Buzhong Yiqi Pills. Each group was free feeding and drinking. The body weight was weighed on the 12th day and the tissues of heart, lung, thymus, spleen, pancreas, liver, kidneys, gonads, and femur were taken and weighed. The organ coefficient, BDI and GS were calculated. The blood biochemical parameters were detected. **Results** The body weights were decreased in each group, but the weight loss trend in the Buzhong Yiqi Pills groups was slower than that in the blank control group. The GS of organ tissues in the 0.75%, 1.5% and 2.25% Buzhong Yiqi Pills groups was 10.23, 11.15 and 11.57 respectively. The GS of organ coefficient in the 0.75%, 1.5% or 2.25% Buzhong Yiqi Pills groups was 9.24, 9.43 and 10.06 respectively. The BID of thymus and femur in the 2.25% Buzhong Yiqi Pills group were much higher than that in the blank control group, with a significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total protein content in the 2.25% Buzhong Yiqi Pills group and the serum creatinine (Scr) level in the 0.75% Buzhong Yiqi Pills group was significantly increased as compared with the blank control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the Buzhong Yiqi Pills groups and blank control group in other blood biochemical parameters ($P > 0.05$). **Conclusion** Buzhong Yiqi Pills can fortify the spleen, supplement qi, and enhance immunity. It shows significant effective on improving osteoporosis.

Keywords Buzhong Yiqi Pills; benefit-damage index and general score evaluation system; efficacy evaluation; organ coefficient

补中益气汤是《脾胃论》所载经典方剂, 由于其功效卓著且药效稳定, 并发展成丸剂为后人所传承应用至今。补中益气丸具有补益中气、调理脾胃及升阳举陷的功效, 主要用于治疗因脾胃气虚所致的

免疫力低下、神疲乏力、气虚发热及中气下陷所致胃下垂、脱肛、子宫脱垂等病症^[1]。脾虚患者均有不同程度的胃肠消化吸收功能紊乱和免疫功能低下, 使用补中益气汤防治后能获得良好的疗效^[2]。目前,

虽然通过各种手段发展了各类中医虚证动物模型,但用于中药补益功效的评价还存在一定问题^[3],还难以做到统一评价模式,所用标准鼠料的高营养性对评价结果存在不同程度的影响。本研究以低营养动物模型和已经建立的损益指数—累计积分(BDI-GS)评价体系^[4-5],对补中益气丸的补益及治疗功效进行综合评价。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6~8 周龄线性生长期健康的 SPF 级 ICR 雄性小白鼠 32 只,体重 18~22 g,由中国医学科学院放射医学研究所动物中心提供。实验动物许可证号:SYXK(津)2010-0004。

1.2 药物与仪器

补中益气丸,药都制药集团股份有限公司生产,规格:9 g/丸,10 丸/盒,批号:20120927,国药准字 Z13021223。HITACHI7180 型全自动生化分析仪,日本株式会社日立高新技术;SZX7-型电视生物显微镜,日本东京 Olympus 公司;AnkeTGL-16G 型台式离心机,上海安亭科学仪器厂;1/1000MettlerPL203 型精密电子天平,梅特勒-托利多仪器上海有限公司。

1.3 饲料的制备

以普通玉米粉(天津产)为原料,分别掺入 0.75%、1.50%和 2.25%的补中益气丸,制成不同混合饲料。实验各组饲料用 1/100 电子天平进行准确称量后,打粉并充分混匀,均配制 800 g,加入适量水制成条状料蒸制 10~15 min,放凉后存入冰箱备用。

1.4 动物分组及实验方法

32 只 ICR 小鼠按体重随机分成 4 组,每组 8 只,分别为空白对照组和补中益气丸低、中、高剂量组,分别给予普通玉米粉,0.75%、1.50%、2.25%补中益气丸加入饲料,自由摄食及饮水,隔天称取体重 1 次,并添加水、料,共 12 天。于实验第 12 天称取体重后,眼球取血,完整剖取心、肺、胸腺、脾、胰腺、肝、双肾、性腺、股骨脏器组织,裸目结合体视显微镜

下观察无组织病理学改变后称取湿重,股骨为 80℃ 烘干 4h 后称取干重^[6]。血液 6 000 r/min 离心 5 min,2 次。取上层血清用全自动生化分析仪检测生化指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLOB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、葡萄糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。

1.5 BDI-GS 评价方法^[4-5]

损益指数(BDI)=受试物实验指标统计均值结果/空白对照对应指标均值结果。通过 BDI 直观表示受试物对脏器组织的损益及程度。BDI 又分为重量 BDI(代表受试物营养补益功效评价指标)和系数 BDI(代表健康治疗功效及可能存在副作用的评价指标)。以 BDI 值为依据,通过累计积分(GS)作为整体综合补益及健康效应评价指标。累计 GS 值越大说明该受试物对机体的综合功效越高。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用配对样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 各组小鼠体重变化趋势比较

表 1 示,因为给予玉米低营养本底饲料,各组小鼠的体重均呈降低趋势,但补中益气丸低、中、高剂量组小鼠体重降低趋势较空白对照组变化的趋势缓慢,初步表明补中益气丸有轻度的营养效应。

2.2 各组小鼠各脏器组织重量、BDI 及 GS 比较

补中益气丸低剂量组、补中益气丸中剂量组、补中益气丸高剂量组小鼠 GS 分别为 10.23、11.15、11.57。表 2 示,3 个剂量对所取的 9 项脏器组织中的 5 项都有较好的滋补效果,对于胸腺、脾脏、肾脏、性腺和股骨 BDI 都在 1.0 以上,有一定的补益正效应。呈现负效应的组织损伤也很轻微,表现在 BDI 值均在 0.80 以上,最低值为补中益气丸低剂量组对于胰腺的作用,但也达 0.88,均在机体可以耐受的合理范围之内;并且 3 个剂量药物对 9 项脏器组织

表 1 各组小鼠不同时间体重变化情况(g)

组别	鼠数	0d	2d	4d	6d	8d	10d	12d
空白组	8	20.1	19.4	18.0	17.0	16.0	15.3	14.9
补中益气丸低剂量组	8	19.9	19.9	17.8	16.9	16.3	15.7	14.9
补中益气丸中剂量组	8	19.8	20.0	18.1	17.6	16.9	16.5	16.0
补中益气丸高剂量组	8	19.8	19.2	17.7	17.0	16.5	15.7	15.6

的 GS 均明显高于 9.0, 并与其服用剂量呈正相关。值得注意的是补中益气丸对于胸腺、性腺和股骨均呈明显的正效应; 补中益气丸高剂量组对于胸腺的 BDI 值达到了 1.76; 对于股骨的 BDI 达到了 1.32, 且与空白对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 各组小鼠脏器组织系数、BDI 及 GS 比较

补中益气丸低剂量组、补中益气丸中剂量组、补中益气丸高剂量组小鼠 GS 分别为 9.24、9.43、10.06。表 3 示, 补中益气丸对胸腺、脾脏、性腺及股骨具有一定的健康效应, 其中胸腺、股骨系数与空白对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而其表现出的负面健康效应均在 0.80 以上, 在机体可耐受的程度之内。3 个剂量的 GS 均高于 9.0 的基本值, 表明服用补中益气丸对机体综合

健康净效应是正面有益的, 具有一定的保健功效且与剂量正相关。即对机体的整体效应而言, 在本研究设计的剂量范围内补中益气丸的剂量越高则对机体健康的正效应越大。对于治疗功效而言, 当 $BDI > 1.3$ 时, 受试药物对于该脏器组织应该具有一定的治疗效应, 如补中益气丸对于胸腺及脾脏的健康效应, 对相应的免疫功能低下及脾胃虚弱的患者应具有一定的治疗功效。

2.4 各组小鼠血液生化指标比较

表 4 示, 各组小鼠 ALT、AST 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明其对肝功能影响不大。对于血液的蛋白指标 (TP、ALB、GLOB) 来说, 只有补中益气丸高剂量组小鼠 TP 含量比空白对照组有明显增加 ($P < 0.05$), 其他剂量组均未见明显影响 ($P > 0.05$)。补中益气丸低剂量组小鼠 Cr 水平较空白对

表 2 各组小鼠各脏器组织重量及其 BDI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	鼠数	心脏	肺脏	胸腺	脾脏
空白对照组	重量(g)	8	0.099±0.021	0.126±0.022	0.015±0.010	0.033±0.011
补中益气丸低剂量组	重量(g)	8	0.091±0.011	0.120±0.012	0.016±0.009	0.039±0.012
	BDI	8	0.92	0.96	1.09	1.17
补中益气丸中剂量组	重量(g)	8	0.089±0.013	0.122±0.013	0.021±0.013	0.046±0.020
	BDI	8	0.90	0.97	1.42	1.41
补中益气丸高剂量组	重量(g)	8	0.096±0.019	0.128±0.017	0.026±0.015	0.039±0.011
	BDI	8	0.97	1.02	1.76	1.19

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$

续表 2 各组小鼠各脏器组织重量及其 BDI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	鼠数	胰腺	肝脏	肾脏	性腺	股骨
空白对照组	重量(g)	8	0.068±0.008	0.632±0.079	0.174±0.029	0.200±0.070	0.019±0.002
补中益气丸低剂量组	重量(g)	8	0.060±0.022	0.601±0.102	0.188±0.021	0.213±0.092	0.020±0.002
	BDI	8	0.88	0.95	1.08	1.06	1.10
补中益气丸中剂量组	重量(g)	8	0.066±0.018	0.594±0.076	0.185±0.012	0.251±0.089	0.022±0.004
	BDI	8	0.97	0.94	1.06	1.25	1.16
补中益气丸高剂量组	重量(g)	8	0.071±0.025	0.594±0.060	0.191±0.035	0.238±0.103	0.024±0.004*
	BDI	8	1.05	0.94	1.10	1.18	1.32

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$

表 3 各组小鼠各脏器组织系数及其 BDI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	鼠数	心脏	肺脏	胸腺	脾脏
空白对照组	系数	8	6.663±1.102	8.412±0.985	0.968±0.572	2.179±0.536
补中益气丸低剂量组	系数	8	6.165±0.992	8.056±0.748	1.070±0.555	2.553±0.668
	BDI	8	0.93	0.96	1.11	1.17
补中益气丸中剂量组	系数	8	5.587±0.479*	7.681±1.196	1.274±0.700	2.856±1.077
	BDI	8	0.84	0.91	1.32	1.31
补中益气丸高剂量组	系数	8	6.127±0.784	8.213±0.978	1.625±0.806**	2.525±0.682
	BDI	8	0.92	0.98	1.68	1.16

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

续表 3 各组小鼠各脏器组织系数及其 BDI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	鼠数	胰腺	肝脏	肾脏	性腺	股骨
空白对照组	系数	8	4.537±0.864	42.53±3.367	11.68±1.474	13.05±3.670	1.246±0.104
补中益气丸低剂量组	系数	8	4.000±1.269	40.21±5.501	12.60±1.315	14.03±5.402	1.365±0.095*
	BDI	8	0.88	0.95	1.08	1.07	1.10
补中益气丸中剂量组	系数	8	4.180±1.157	37.17±3.288**	11.60±0.546	15.43±4.283	1.343±0.131
	BDI	8	0.92	0.87	0.99	1.18	1.08
补中益气丸高剂量组	系数	8	4.505±1.311	38.18±2.592*	12.22±1.461	14.84±5.215	1.562±0.142**
	BDI	8	0.99	0.90	1.05	1.14	1.25

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 各组小鼠血液生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLOB(g/L)
空白对照组	8	78.33±46.84	154.30±27.83	38.15±8.698	28.71±3.546	11.12±5.089
补中益气丸低剂量组	8	91.71±70.37	156.00±22.32	36.74±6.330	26.00±2.309	10.74±4.611
补中益气丸中剂量组	8	64.50±19.53	164.80±20.00	35.58±8.571	26.75±3.196	10.29±5.343
补中益气丸高剂量组	8	67.63±19.86	151.30±29.37	40.73±6.537*	28.63±3.335	12.16±5.804

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$

续表 4 各组小鼠血液生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	GLU(mmol/L)	TC(mg/dl)	TG(mmol/L)
空白对照组	8	5.886±1.059	25.71±6.473	4.171±1.832	1.006±0.189	0.953±0.565
补中益气丸低剂量组	8	5.200±1.479	34.00±3.098*	3.943±0.957	1.423±0.428	0.771±0.146
补中益气丸中剂量组	8	5.325±0.614	26.00±6.141	4.263±0.826	1.456±0.412	0.836±0.217
补中益气丸高剂量组	8	5.050±0.984	27.75±6.964	4.750±0.990	1.726±0.414	0.915±0.211

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$

照组升高($P<0.05$);补中益气丸各剂量组 BUN、GLU、TC、TG 含量与空白对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

中医学认为“百病之源,五脏为根”,本研究应用的 BDI-GS 评价系统以传统中医整体观为基础,根据中医学的核心基础——五行理论(选取解剖学的五脏为代表性指标)、三焦学说(选取机体免疫及内分泌代表性的 3 个重要腺体)^[7]和现代养生特别注重骨质健康的代表性指标股骨^[8],结合体重变化观察及血液生化指标检测整合而成。选取机体解剖学 9 项重要脏器及组织代表性指标来表征受试物对机体各脏器系统生理功能的影响,指标具体且全面。

脏器系数是脏器重量(mg)与体重(g)的比值。机体在健康生长状态下,各脏器组织发育得越好,重量生长越大功能就越强,同时占体重份额越大承担机体生理负荷越轻,机体就越健康。体重过大(及肥胖)或脏器功能虚损,脏器组织作为机体的功能单位生理负荷就会增加,可集中体现在脏器系数的变小

上,而带来相应的健康隐患。因此,脏器系数可以用来表征受试物的保健功效或存在的负面效应。本研究表明,补中益气丸高剂量组的胸腺脏器系数与空白对照组相比差异有统计学意义($P<0.01$),说明补中益气丸有很好的增强免疫功效。同样值得注意的是,本研究还发现补中益气丸高剂量组小鼠的股骨与空白对照组比较,其脏器重量和脏器系数均有增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明该药对于骨质疏松症可能有一定的对抗及保健作用,值得进一步深入研究。

本实验采用 BDI-GS 评价体系对补中益气丸的功效及可能存在的副作用进行综合评价。一般认为 BDI <0.7 及 GS <9.0 为明显副作用出现的标准,本研究中各剂量组补中益气丸组的脏器组织重量、系数 BDI 均在 0.85 以上,均是轻微的,机体可以耐受的,不会出现明显可察觉症状的负效应,并未发现其对机体脏器组织及整体存在明显副作用,而且 GS 值也均高于 9.0 无损益的基本值,故服用该药总体上对健康是有益的,在适当的剂量范围内可以放心

使用。本研究补中益气丸剂量按照人体(按60 kg计)的实际服用剂量与小鼠剂量按每千克体重及对应人与小鼠的折算系数12.33^[9]进行严格折算设计。0.75%补中益气丸的饲料配比相当于人体通常每日服用9 g(1丸)的剂量;而1.50%、2.25%的饲料配比分别相当于人日服用18 g(2丸)、27 g(3丸)的补中益气丸。因此,各剂量的实验评价紧密结合人体服药的实际情况进行设计,能使评价结果很好地拟合人体服用实际功效,这也是本评价系统研究设计的优势所在。

参考文献

- [1]赵旭斌.补中益气丸临床应用心得[J].光明中医,2011,26(10):2057-2058.
- [2]杜发斌,王汝俊.补中益气汤临床运用规律研究[J].中药药理与临床,1993,5(3):1-3.
- [3]刘越洋.脾虚证动物模型的研究进展及不足[J].陕西中医,2002,23(4):337-338.
- [4]白佳利,沈秀,王浩,等.用损益指数综合评价大豆营养保健功效及安全性[J].食品科学,2012,33(17):263-268.
- [5]周则卫,王德芝,沈秀,等.用BDI-GS体系综合评价进口转基因大豆的功效与安全[J].大豆科学,2012,31(5):822-826.
- [6]黄君红,何中初,陈琼,等.发酵型酸奶预防环磷酰胺导致小鼠骨质疏松作用的探讨[J].中国老年学杂志,2008,28(5):459-462.
- [7]孟媛,于涛,韩景献.精与三焦关系浅析[J].江苏中医,2010,42(5):6-8.
- [8]李璞,戴功瑾,赵理.骨密度与营养状况和生活方式的关系[J].现代预防医学,2007,34(11):2161-2162.
- [9]黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.

(收稿日期:2013-05-29;修回日期:2013-08-27)

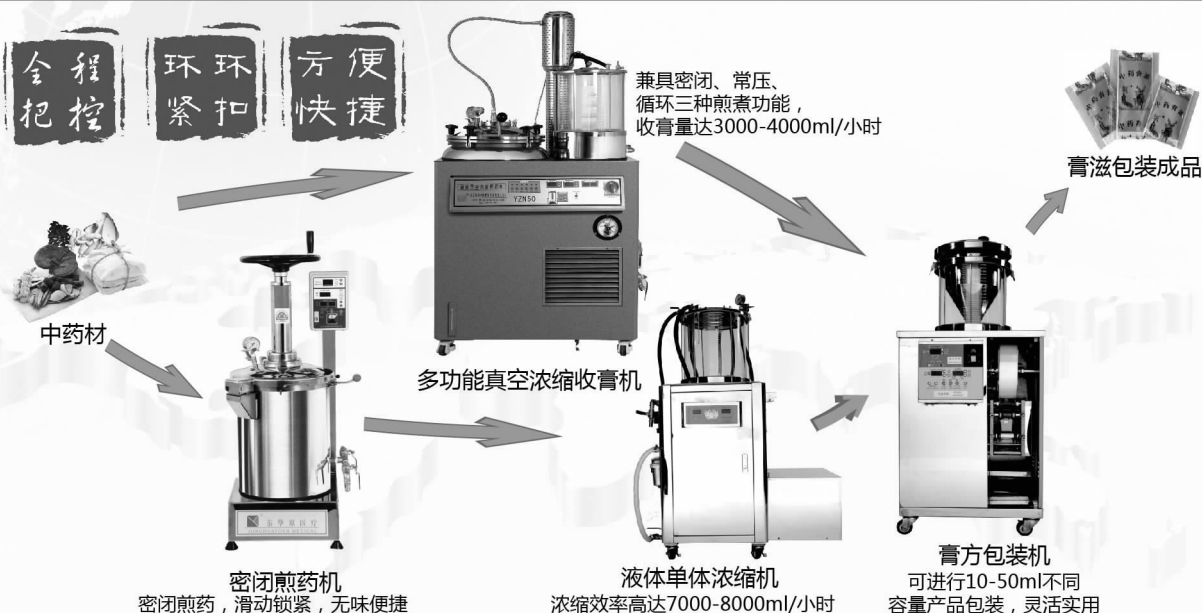
[编辑:崔京艳]

东华原医疗——

浓缩收膏包装机组 膏方生产全自动



提供从中药材到膏滋包装成品多种“一站式”解决方案



北京东华原医疗设备有限公司 www.donghuayuan.com 400-888-0258 800-810-0359

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>