

四妙丸用生苍术与用麸炒苍术的药效学比较研究

白忠旭, 刘玉强, 才 谦*, 徐敬儒, 王丹凤

辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600

摘要:目的 研究四妙丸用生苍术或麸炒苍术治疗大鼠佐剂性关节炎的药效学差异。方法 Wistar 大鼠随机分为对照组(给予生理盐水), 模型(给予生理盐水), 阳性对照雷公藤多苷片组(9.45 mg/kg), 以生苍术入药的四妙丸低、高剂量(1.080、4.320 g/kg)组, 以麸炒苍术入药的四妙丸低、高剂量(1.080、4.320 g/kg)组。除对照组外, 其余各组大鼠于右后足跖皮内注射弗氏完全佐剂, 制备佐剂性关节炎模型。造模后第8天开始 ig 给药, 每天给药1次, 连续给药14 d。观察各组大鼠足肿胀度、脾指数、胸腺指数以及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、一氧化氮(NO)水平。结果 2种四妙丸各剂量组大鼠足肿胀均显著减轻, 脾脏肿大有所缓解, 胸腺损害均显著减轻, 由造模引起的 IL-1 β 、NO 水平的升高受到抑制, 且以生苍术入药的四妙丸疗效更好。结论 以生苍术和麸炒苍术入药的四妙丸对大鼠佐剂性关节炎均有一定的治疗作用, 而以生苍术入药的四妙丸药效更佳。

关键词: 四妙丸; 生苍术; 麸炒苍术; 佐剂性关节炎; 药效学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)18-2577-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.18.017

Comparison on pharmacodynamic differences between Simiao Pill with crude *Atractylodes Rhizoma* and bran stir-baked *Atractylodes Rhizoma*

BAI Zhong-xu, LIU Yu-qiang, CAI Qian, XU Jing-ru, WANG Dan-feng

College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China

Abstract: Objective To study the pharmacodynamic differences between Simiao Pills with crude *Atractylodes Rhizoma* and bran stir-baked *Atractylodes Rhizoma* on the treatment of adjuvant arthritis. **Methods** Wistar rats were randomly divided into blank control group (normal saline), model control group (normal saline), *Tripterygium wilfordii* glycosides (TWG) group (9.45 mg/kg), low- and high-dose (1.080 and 4.320 g/kg) Simiao Pills (crude *Atractylodes Rhizoma*) group, low- and high-dose (1.080 and 4.320 g/kg) Simiao Pills (stir-baked *Atractylodes Rhizoma* with bran) group. Except the blank control group, the other groups were modeled to adjuvant arthritis with complete Freund's. Paw edema value, spleen and thoracic gland indexes, serum interleukin-1 β (IL-1 β), and nitric oxide (NO) were observed. **Results** Both Simiao Pills with crude *Atractylodes Rhizoma* and bran stir-baked *Atractylodes Rhizoma* could inhibit paw edema, decrease spleen index, advance the thoracic gland index, and decrease IL-1 β and NO. The Simiao Pills with crude *Atractylodes Rhizoma* showed better effects. **Conclusion** Both Simiao Pills with crude *Atractylodes Rhizoma* and bran stir-baked *Atractylodes Rhizoma* show a certain therapeutic effect on adjuvant arthritis, but the crude *Atractylodes Rhizoma* is in favor of the efficacy of Simiao Pills.

Key words: Simiao Pills; crude *Atractylodes Rhizoma*; bran-baked *Atractylodes Rhizoma*; adjuvant arthritis; pharmacodynamics

四妙丸是在经方二妙丸(含苍术、黄柏)的基础上加牛膝、薏苡仁而成, 为治疗痿证的经典名方, 用于治疗湿热下注、足膝红肿、筋骨疼痛等症, 临床常用于治疗类风湿性关节炎。四妙丸中苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *A. chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎, 性温, 味辛、苦, 归脾、胃、肝经, 具有燥湿健脾、祛风

散寒之功效。《中国药典》2010年版收载有生苍术、麸炒苍术^[1], 苍术“生用长于燥湿, 麸炒长于健脾”。近些年对苍术炮制研究多集中在苍术经麦麸炒后化学成分和药效的改变方面, 而对复方中苍术的生熟异用及其效果研究的报道很少。四妙丸通常以生苍术入药。本实验比较四妙丸用生苍术与用麸炒苍术对佐剂性类风湿关节炎大鼠的疗效差异, 为生熟

收稿日期: 2013-01-14

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项项目(20110700712); 国家自然科学基金资助项目(81202919)

作者简介: 白忠旭(1989—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药化学和中药炮制学方面的研究。Tel: 15842612090 E-mail: xiangxu612@126.com

*通信作者 才 谦 Tel: (0411)87586318 E-mail: caiqianmail@sina.com

苍术在复方配伍中的合理选用提供实验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂

苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *A. chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎；牛膝为苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根；黄柏为芸香科植物黄皮树的干燥树皮(本实验用其盐炙品)；薏苡仁为禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. var. *meyuan* (Romen.) Stapf 的种仁。以上药材经辽宁中医药大学李峰教授鉴定，均符合《中国药典》2010 年版要求。四妙丸按处方比例[生苍术或麸炒苍术 125 g、牛膝 125 g、黄柏(盐炒) 250 g、薏苡仁 250 g]制成水煎液，每毫升水煎液含生药 1 g，4 ℃冰箱保存备用，使用前加温至 37 ℃。雷公藤多苷片，湖南协力药业有限公司，批号为 20120801；白细胞介素-1 β (IL-1 β) 放射免疫试剂、一氧化氮(NO)试剂盒，南京建成生物工程研究所；弗氏完全佐剂，Sigma 公司。

1.2 动物

Wistar 大鼠，雌雄各半，体质量(180 \pm 20) g，大连医科大学 SPF 实验动物中心提供，许可证号 SCXK(辽) 2008-0002。

1.3 仪器

Infinite M2000 型多功能酶标仪，匈牙利 Tecan 公司；UV3010 紫外分光光度仪，日本日立公司；HC—2062 离心机，安徽中科中佳科学仪器公司；HH—S 型水浴锅，巩义市予华仪器有限责任公司。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将大鼠随机分为对照组，模型组，雷公藤多苷片(9.45 mg/kg)阳性对照组，四妙丸(生苍术)和四妙丸(麸炒苍术)高、低剂量(4.320、1.080 g/kg)组，每组 10 只。对照组大鼠右后足足跖皮内注射生理盐水，每只 0.1 mL，其他组大鼠相同部位注射同体积完全弗氏佐剂 1 次。于造模第 8 天开始，雷公藤多苷片、四妙丸各组 ig 给予相应剂量的药物，每日给药 1 次，连续给药 14 d，对照组、模型组给药等量生理盐水。于末次给药后 2 h 进行相关指标检测^[2-3]。

2.2 观察指标

2.2.1 体质量 造模前称大鼠体质量，在造模后的 20 d 内，每 7 天称大鼠体质量 1 次。

2.2.2 足跖肿胀度和肿胀值 造模前，用记号笔在

大鼠后肢踝关节周围作上记号，放入足容积测量装置管内，使足标记与其刻度相平。从造模后第 8 天起，每隔 2 d 测 1 次大鼠继侧(左后足)足跖容积并记录，根据左后足足跖注射完全弗氏佐剂前后容积之差计算肿胀度(mL)。连续观察 14 d。

采用游标卡尺，量取注射完全弗氏佐剂前大鼠右后足足跖厚度；注射完全弗氏佐剂后，每 2 天测量右后足足跖厚度 1 次，计算其肿胀值，以观察足肿胀的变化，连续观察 14 d。

肿胀值=致炎后足跖厚度—致炎前足跖厚度

2.2.3 胸腺及脾脏指数 于末次给药后 2 h 取血，之后立即解剖大鼠，摘取胸腺和脾脏，称湿质量，计算脏器指数。

脏器指数=脏器质量 / 体质量

2.2.4 血清 IL-1 β 与 NO 水平 造模后第 21 天，即末次给药后 2 h，大鼠眼眶静脉取血，静置 30 min，4 ℃下 3 500 r/min 离心 15 min，分离血清，置冰箱中备用。IL-1 β 检测按照其放射分析测定盒说明书检测；NO 检测按照相关试剂盒说明书操作。

2.3 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，结果采用 SPSS 11.0 统计软件进行分析，组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对佐剂性关节炎大鼠体质量的影响

随着实验的进行，对照组大鼠体质量逐渐增加。模型组大鼠体质量从第 15 天开始缓慢下降，至实验结束时体质量与对照组大鼠相比差异显著($P < 0.05$)。与模型组相比，四妙丸各组与雷公藤多苷片组大鼠体质量均显著增加($P < 0.05$)，同剂量四妙丸(生苍术)组大鼠的体质量增加较四妙丸(麸炒苍术)组更明显($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 1。

3.2 对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀的影响

造模后大鼠足跖肿胀。以生苍术和麸炒苍术入药的四妙丸以及雷公藤多苷片均可降低佐剂性关节炎大鼠的足肿胀，四妙丸(生苍术)的疗效优于四妙丸(麸炒苍术)，但无显著差异。结果见表 2、3。

3.3 对佐剂性关节炎大鼠胸腺和脾脏指数的影响

与对照组相比，模型组大鼠胸腺指数显著下降($P < 0.05$)。与模型组相比，2 种四妙丸各剂量组大鼠胸腺指数均显著增加($P < 0.05$)，在剂量相同时，四妙丸(生苍术)的效果优于四妙丸(麸炒苍术)($P < 0.01$)。

与对照组相比，模型组大鼠脾脏指数明显增加

表1 四妙丸对佐剂性关节炎大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Simiao Pills on body weights of rats with adjuvant arthritis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	体质量 / g			
		造模前	造模后第8天	造模后第14天	造模后第20天
对照	—	189.90±18.56	215.10±17.77	220.40±19.94	237.40±25.29
模型	—	187.70±23.43	206.00±27.75	201.50±31.30 [▲]	190.70±29.26 [▲]
四妙丸(生苍术)	1.080	191.30±17.37	204.00±23.99	212.20±31.31	219.90±33.79 ^{#△*}
	4.320	190.30±14.96	206.60±17.08	213.90±20.45	228.10±19.89 ^{#△△*}
四妙丸(麸炒苍术)	1.080	188.90±18.17	200.40±13.88	204.90±17.03	207.40±18.56 [#]
	4.320	189.70±25.32	201.40±28.38	203.50±29.96	209.00±15.42 [#]
雷公藤多苷片	0.009 45	188.10±20.98	205.00±28.95	210.10±31.75	223.30±24.18 [#]

与对照组比较: [▲]*P*<0.05; 与模型组比较: [#]*P*<0.05; 与四妙丸(麸炒苍术)高剂量组比较: ^{*}*P*<0.05

与四妙丸(麸炒苍术)低剂量组比较: [△]*P*<0.05 ^{△△}*P*<0.01, 表2、3和5同

[▲]*P*<0.05 vs control group; [#]*P*<0.05 vs model group; ^{*}*P*<0.05 vs high-dose group of Simiao Pills (stir-baked *Atractylodis Rhizoma* with bran)

[△]*P*<0.05 ^{△△}*P*<0.01 vs low-dose group of Simiao Pills (stir-baked *Atractylodis Rhizoma* with bran); same as Tables 2, 3, and 5

表2 四妙丸对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Simiao Pills on paw edema of rats with adjuvant arthritis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	造模前足跖体积 / mL	足跖肿胀度 / mL						
			造模后第8天	造模后第10天	造模后第12天	造模后第14天	造模后第16天	造模后第18天	造模后第20天
对照	—	1.020±0.140	0.100±0.004	0.110±0.007	0.120±0.004	0.130±0.005	0.140±0.005	0.160±0.003	0.180±0.009
模型	—	1.010±0.150	0.950±0.021 [▲]	0.810±0.034 [▲]	0.830±0.022 [▲]	0.840±0.028 [▲]	0.860±0.037 [▲]	0.870±0.032 [▲]	0.850±0.020 [▲]
四妙丸(生苍术)	1.080	1.010±0.110	0.970±0.016	0.750±0.035	0.740±0.048	0.650±0.051	0.590±0.032	0.530±0.018	0.510±0.018 [#]
	4.320	0.990±0.100	0.970±0.034	0.700±0.029	0.700±0.029	0.60±0.033	0.540±0.024	0.490±0.013	0.440±0.013 [#]
四妙丸(麸炒苍术)	1.080	1.020±0.160	0.930±0.054	0.870±0.021	0.770±0.035	0.750±0.028	0.710±0.031	0.680±0.013	0.650±0.028 [#]
	4.320	1.030±0.090	0.910±0.041	0.770±0.024	0.730±0.039	0.710±0.023	0.680±0.039	0.670±0.046	0.610±0.027 [#]
雷公藤多苷片	0.009 45	1.030±0.180	0.920±0.037	0.760±0.025	0.740±0.027	0.580±0.025	0.055±0.026	0.510±0.023	0.470±0.021 [#]

表3 四妙丸对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀值的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Simiao Pills on paw edema of rats with adjuvant arthritis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	造模前足跖厚度 / mm	足跖肿胀值 / mm						
			造模后第8天	造模后第10天	造模后第12天	造模后第14天	造模后第16天	造模后第18天	造模后第20天
对照	—	5.080±0.220	0.070±0.004	0.080±0.006	0.090±0.006	0.130±0.005	0.130±0.013	0.160±0.013	0.180±0.009
模型	—	5.070±0.700	2.450±0.080 [▲]	1.950±0.078 [▲]	0.830±0.022 [▲]	2.010±0.066 [▲]	2.040±0.052 [▲]	2.080±0.063 [▲]	2.060±0.059 [▲]
四妙丸(生苍术)	1.080	105.120±0.220	2.590±0.073	2.000±0.055	0.740±0.048	2.160±0.082	2.050±0.057	1.480±0.044	1.330±0.042 [#]
	4.320	5.070±0.220	2.480±0.067	1.450±0.042	0.700±0.029	2.000±0.089	1.840±0.009	1.380±0.067	1.230±0.050 [#]
四妙丸(麸炒苍术)	1.080	105.120±0.270	2.290±0.055	1.520±0.040	0.770±0.035	1.910±0.093	1.700±0.062	1.450±0.071	1.430±0.031 [#]
	4.320	5.140±0.310	2.230±0.071	1.330±0.037	0.730±0.039	1.680±0.078	1.640±0.092	1.300±0.042	1.280±0.053 [#]
雷公藤多苷片	0.009 45	5.040±0.280	2.440±0.059	1.890±0.070	0.740±0.027	2.060±0.096	1.880±0.094	1.470±0.038	1.300±0.037 [#]

(*P*<0.05)。与模型组相比,雷公藤多苷片组大鼠脾脏指数显著降低(*P*<0.05),但低于对照组,提示该组大鼠的脾脏受到一定损害;2种四妙丸均可降低佐剂性关节炎大鼠脾脏指数,且在相同剂量时效果无显著差异。结果见表4。

3.4 对佐剂性关节炎大鼠血清IL-1β和NO水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清IL-1β、NO水平显著升高(*P*<0.05)。与模型组相比,四妙丸各剂量组大鼠血清IL-1β水平均显著降低(*P*<0.05),在

相同剂量下，四妙丸（生苍术）的效果优于四妙丸（麸炒苍术），但差异不明显；四妙丸各剂量组大鼠血清 NO 水平均明显降低，在剂量相同时，四妙丸（生苍术）组的作用更显著（ $P < 0.05$ ）。结果见表 5。

表 4 四妙丸对佐剂性关节炎大鼠胸腺和脾脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Simiao Pills on spleen and thoracic gland indexes of rats with adjuvant arthritis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	胸腺指数 / %	脾脏指数 / %
对照	—	0.147 ± 0.015	0.203 ± 0.025
模型	—	0.118 ± 0.016 [▲]	0.235 ± 0.021 [▲]
四妙丸（生苍术）	1.080	0.137 ± 0.035 ^{#△△}	0.215 ± 0.020 [#]
	4.320	0.147 ± 0.039 ^{#△△}	0.208 ± 0.023 [#]
四妙丸（麸炒苍术）	1.080	0.124 ± 0.035 [#]	0.216 ± 0.021 [#]
	4.320	0.127 ± 0.034 [#]	0.219 ± 0.020 [#]
雷公藤多苷片	0.009 45	0.144 ± 0.039 [#]	0.201 ± 0.023 [#]

与对照组比较：[▲] $P < 0.05$ ；与模型组比较：[#] $P < 0.05$ ；与四妙丸（麸炒苍术）同剂量组比较：^{△△} $P < 0.01$

[▲] $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; ^{△△} $P < 0.01$ vs same dose group of Simiao Pills (stir-baked *Atractylodis Rhizoma* with bran)

表 5 四妙丸对佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1 β 和 NO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Simiao Pills on serum IL-1 β and NO of rats with adjuvant arthritis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	IL-1 β / (ng·L ⁻¹)	NO / (μ mol·L ⁻¹)
对照	—	17.07 ± 1.39 [▲]	31.98 ± 5.28
模型	—	20.09 ± 0.77	114.00 ± 9.08 [▲]
四妙丸（生苍术）	1.080	17.70 ± 1.20 [#]	66.70 ± 4.67 ^{#△}
	4.320	17.61 ± 0.48 [#]	64.50 ± 5.78 ^{#*}
四妙丸（麸炒苍术）	1.080	17.96 ± 1.37 [#]	80.60 ± 7.41 [#]
	4.320	18.70 ± 1.91 [#]	81.59 ± 2.99 [#]
雷公藤多苷片	0.009 45	18.48 ± 0.86 [#]	57.66 ± 7.83 [#]

4 讨论

IL-1 β 是最经典的炎症调节剂和调节炎症的始动因素，在关节软骨的代谢中有多方面的作用，即一方面促进透明软骨型胶原的降解，另一方面促进纤维软骨型胶原的增生，同时还抑制蛋白糖的合成，促进其分解，是介导软骨破坏最直接的细胞因子^[4]。NO 可抑制软骨细胞增殖，诱导软骨细胞凋亡。类风湿性关节炎时，关节软骨细胞分泌大量 NO，而增加的 NO

可抑制 IL-1Ra 的产生，引起软骨的破坏。通过检测血浆 IL-1 β 和 NO 水平的变化，可监测药物对炎症大鼠影响。脾脏和胸腺是动物体内重要的免疫器官，对体液免疫、细胞免疫以及巨噬细胞的吞噬功能等免疫功能发挥重要作用^[5]。炎症反应可导致机体免疫器官（质量）指数增加，因此测定动物脏器质量及其指数，不仅能够了解脏器本身的结构改变，同时还可以反映其生理功能，如免疫功能、生殖功能等的变化^[6]。

四妙丸是治疗类风湿性关节炎的经典方剂，原方中以生苍术入药。本实验以麸炒苍术代替生苍术，考察以 2 种不同苍术入药的四妙丸对佐剂性关节炎大鼠药效的差别。结果表明，2 种四妙丸均可改善佐剂性关节炎大鼠的体质量下降，通过缓解大鼠足跖肿胀，保护免疫器官，减少炎症介质 IL-1 β 、NO 的释放等对佐剂性关节炎大鼠产生抗炎作用，而对于大鼠体质量、足肿胀值、胸腺指数、血清 IL-1 β 和 NO 水平等指标，以生苍术入药的四妙丸的药效明显优于以麸炒苍术入药的四妙丸，进一步证明了四妙丸选用生苍术入药的合理性与科学性，也在一定程度上表明中药生品和炮制品合理选用是中药复方发挥药效的重要基础。

在本实验中，以生苍术入药的四妙丸的疗效与剂量呈相关性，而以麸炒苍术入药的四妙丸的疗效与剂量不呈剂量相关性，以生苍术入药的四妙丸高低剂量组对于佐剂型关节炎大鼠疗效均优于以麸炒苍术入药的四妙丸，再次证明了四妙丸选用生苍术入药的合理性与科学性。四妙丸中苍术生熟互换对于该方药材的量及在体内吸收、代谢的影响有待于进一步实验研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 杨波, 梁清华, 蔡颖, 等. 痹肿消汤干预胶原诱导性关节炎大鼠滑膜病变的蛋白质组学研究 [J]. 中国临床康复, 2006, 15(10): 74-75.
- [3] 高宜军, 董启榕. 兔类风湿性关节炎模型的诱导机制及组织病理学的研究 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2005, 25(5): 803-805.
- [4] 路秀英. 免疫细胞、细胞因子及其抑制物在类风湿性关节炎发生发展中的作用 [J]. 国外医学: 免疫学分册, 1993, 16(4): 183-187.
- [5] 何文富, 刘小康. 罗红霉素对小鼠细胞免疫功能的影响 [J]. 中国药房, 2005, 16(12): 898-899.
- [6] 王尧, 唐大轩, 葛麟, 等. 不同月龄 SPF 级 SD 雌性大鼠主要脏器参数的研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(4): 155-156.