

制川乌配方颗粒与标准煎剂对二甲苯致小鼠耳肿胀抑制作用的比较研究

全智慧, 赵自明, 黄雪君, 周瑞玲, 张建军

广东省第二中医院 广东省中医药工程技术研究院, 广东 广州 510095

摘要: **目的** 对制川乌配方颗粒与标准煎剂抗炎药效等效性进行研究。**方法** 应用二甲苯致小鼠耳肿胀法比较制川乌标准煎剂及配方颗粒对其抑制作用。**结果** 在抗炎药效等效性研究中, 在小鼠耳廓肿胀抑制率 22.51%~38.65% 共同效应范围内, 1/2、1、2 倍临床等效剂量 (195.00、390.00、780.00 mg/kg) 制川乌标准煎剂等效于 0.07、0.20、0.46 倍临床等效剂量 (27.36、77.67、178.29 mg/kg) 制川乌配方颗粒所产生的抗炎效应, 制川乌配方颗粒等效剂量 $DEE_{\text{制川乌配方颗粒}} = -22.950 + 0.258 \times DEE_{\text{制川乌标准煎剂}}$ ($R^2 = 0.958$, $r = 0.979$, $P < 0.01$), 回归系数 $b_0 = -22.950$, 95% CI 为 (4.549, 41.351), 与总体均值 0 相比, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 常数项 $b_1 = 0.258$, 95% CI 为 (-0.218, 0.299), 与总体均值 1 相比, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂药剂量在 1/8~1 倍临床等效剂量范围内 (48.75~390.00 mg/kg) 具有可比性, 制川乌配方颗粒的等剂量效应 $EED_{\text{制川乌配方颗粒}} = 2.963 + 1.573 \times EED_{\text{制川乌标准煎剂}}$ ($R^2 = 0.923$, $r = 0.961$, $P < 0.01$), 回归系数 $b_0 = 2.963$, 95% CI 为 (-5.373, 11.300), 与总体 0 比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 常数项 $b_1 = 1.573$, 95% CI 为 (1.230, 1.915), 与总体均值 1 相比差异有显著性 ($P < 0.05$)。**结论** 在抗炎方面制川乌配方颗粒和制川乌标准煎剂的等效剂量不具有等效性, 制川乌配方颗粒等效剂量较制川乌标准煎剂小。在抗炎方面制川乌配方颗粒和制川乌标准煎剂的等剂量效应不具有等效性, 制川乌配方颗粒等剂量效应较制川乌标准煎剂大。

关键词: 制川乌; 配方颗粒; 标准煎剂; 抗炎

中图分类号: R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)04-0309-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.005

Comparison on inhibition between *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction on ear swelling of mice induced by dimethyl benzene

QUAN Zhi-hui, ZHAO Zi-ming, HUANG Xue-jun, ZHOU Rui-ling, ZHANG Jian-jun

Guangdong Provincial Engineering & Technology Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Second Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China

Abstract: **Objective** To study the anti-inflammatory pharmacodynamics between *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction. **Methods** To study the inhibition of *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction on the ear swelling of mice induced by dimethyl benzene. **Results** During the auricular inflammation test, when the inhibitory rate on ear swelling of mice was between 22.51% ~ 38.65%, the effect of 1/2, 1, and 2 times of the clinical equivalent dose (195, 390, and 780 mg/kg) are equal to 0.07, 0.20, and 0.46 times of *Aconiti Radix Cocta* formula granule (27.36, 77.67, and 178.29 mg/kg), the dose of equivalent effects ($DEE_{\text{formula granule}} \text{ (mg/kg)} = -22.950 + 0.258 \times DEE_{\text{traditional form}} \text{ (mg/kg)}$) ($r = 0.979$, $P < 0.01$), $b_0 = -22.950$, 95% confidence interval is (4.549 and 41.351) ($P < 0.05$), $b_1 = 0.258$, 95% confidence interval is (-0.218 and 0.299) ($P < 0.05$). Hence, the DEE of *Aconiti Radix Cocta* formula granule is less than the traditional form. When the clinical equivalent dose of 1/8 ~ 1 times, the effects of equivalent dose ($EED_{\text{formula granule}} \text{ (%) } = 2.963 + 1.573 \times EED_{\text{traditional form}} \text{ (%)}$) ($r = 0.961$, $P < 0.01$), $b_0 = 2.963$, 95% confidence interval is (-5.373 and 11.300) ($P < 0.05$), $b_1 = 1.573$, 95% confidence interval is (1.230 and 1.915) ($P < 0.05$). **Conclusion** The dose of the equivalent effects of *Aconiti Radix Cocta* formula granule is smaller than that in the traditional form. The effects of the equivalent dose of *Aconiti Radix Cocta* formula granule is stronger than that in the traditional form.

Key words: *Aconiti Radix Cocta*; formula granule; standard decoction; anti-inflammatory

有专家指出中药配方颗粒的剂量是否真正与其标示的相当的原饮片量等效是一个未知数^[1], 但

此相关的研究较少。本文将对制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂进行对比, 用基于药物量效曲线拟合

收稿日期: 2014-02-26

基金项目: 广东省中医药局科研课题 (20121241); 广州市科技攻关专项 (201300000153)

作者简介: 全智慧 (1985—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 博士, 从事中药制剂研究工作。Tel: (020)83501624 E-mail: sophie1985@126.com

定量药物等效性研究方法验证制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂之间的疗效差异,以制川乌主要效应——抗炎效应为指标,采用定量等效性研究方法计算制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂的等效剂量。

1 仪器与材料

1.1 仪器

HMETTER XS205 电子分析天平(梅特勒-托利多国际股份有限公司);JJ300 型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂)。

1.2 试药

布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司,批号 12080773,规格 0.3g/粒);醋酸(天津市大茂化学试剂厂,批号 20121008);二甲苯(天津市大茂化学试剂厂,批号 20111129);制川乌标准煎剂(自制,批号 20121220)^[2],放置于 4℃冰箱中,备用。制川乌配方颗粒(自制,批号 20121210),放置于 4℃冰箱中,备用。

1.3 动物

SPF 级 NIH 小鼠,日龄 25~35 d,体质量 18~22 g,合格证号 4407207917;均购自广东省医学实验动物中心,生产许可证号 SCXK(粤)2008-0002;实验环境:广东省中医研究所 SPF 级动物实验室,实验环境合格证号 SYXK(粤)2010-0059。

2 方法与结果

2.1 制川乌标准煎剂及配方颗粒对小鼠耳廓肿胀的抑制作用实验方法

取 SPF 级小鼠 140 只,18~22 g,雌雄各半,随机均分为空白组、布洛芬组(1 倍临床等效剂量,78.00 mg/kg)、制川乌标准煎剂 1~6 组(分别为 4、2、1、1/2、1/4、1/8 倍临床等效剂量,1 560.00、780.00、390.00、195.00、97.50、48.75 mg/kg)、制川乌配方颗粒 1~6 组(分别为 4、2、1、1/2、1/4、1/8 倍临床等效剂量,1 560.00、780.00、390.00、195.00、97.50、48.75 mg/kg)共 14 组,10 只/组,按上述剂量 ig 给药,空白对照组予等容量去离子水,连续给药 7 d,于末次给药后,每只小鼠右耳廓正反面均匀涂抹 0.1 mL 的二甲苯,造模后 2 h 脱颈椎处死,用 6 mm 打孔器分别在同一部位摘取小鼠双耳片,称质量,求小鼠左右二耳片差值、耳片的肿胀率和肿胀抑制率。

肿胀率 = (右耳片质量 - 左耳片质量) / 左耳片质量

肿胀抑制率 = (肿胀率 - 空白组肿胀率) / 空白组肿胀率

2.2 统计方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数的比较采用

单因素方差分析(One-Way ANOVA),若方差齐,组间均值两两比较采用 S-N-K 法(Student-Newman-Keuls),若方差不齐,组间均值两两比较采用 Dunnett T3 法。

药物量效变化趋势图采用交互图(interactive graph)中的误差图(error bars);散点图采用交互图(interactive graph)中的散点图(scatter plot),同时计算回归方程和方程决定系数(R^2)及相关系数(r)。

量效关系曲线拟合:以小鼠耳廓肿胀抑制率为效应指标,进行量效曲线拟合,以剂量对数为横坐标、小鼠耳廓肿胀抑制率为纵坐标,分别对制川乌标准煎剂、制川乌配方颗粒进行量效曲线拟合估计,即先进行直线、对数、倒数、二次方程、三次方程、复合曲线、幂指数、S 型曲线、增长曲线、指数曲线和对数曲线估计(curve estimation 程序),根据决定系数 R^2 大小与聚类结果($0.49 \leq R^2 \leq 0.9$)、 F 值、回归系数和常数项 t 值,以及方程最简单原则,结合专业知识进行曲线选择;最后采用 linear 或 nonlinear 程序,对回归系数进行重新计算,线性回归进行回归方程的 F 检验及回归系数的 t 检验,非线性回归方程采用回归方程的 F 检验和回归系数的 95% CI 进行回归系数的假设检验,方程均保留常数项。

量效曲线回归方程决定系数较接近时,可采用系统聚集法根据 R^2 值的大小进行筛选(Classify 项下 Hierarchical Cluster 程序),并用树状图(Dendrogram)表示。

等效效应(或等剂量)线性回归方程的拟合:在共同效应(或共同剂量)范围内,采用系统随机抽样法,随机选择共同效应(或共同剂量)区间内若干效应(或剂量),组成抽样样本,由抽样样本效应(或剂量)和各自量效曲线回归方程,计算相同剂量或同等剂量(或相同效应)受试药与对照药对应的剂量(或效应),即等效效应剂量(the dose of equivalent effects, DEE)或等剂量效应(the effects of equivalent dose, EED),以受试药 DEE(或 EED)为因变量,对照药 DEE(或 EED)为自变量,拟合线性回归方程,即为等效效应剂量(或等剂量效应)回归方程,并对所拟合的等效效应剂量线(或等剂量效应线)与等效效应线(或等剂量线)进行重合性假设检验。

等效性假设检验:理论上,如二药等效,其量效曲线应完全重合,等效效应线(或等剂量线)回归方程应为一条过原点(截距为 0)、斜率为 45°(回归系数为 1)的直线;等效效应剂量线(或等剂量效

应线)与等效应线(或等剂量线)线间重合性假设检验,可对等效应剂量线(或等剂量效应线)常数项和一次项系数与总体均值0和1进行假设检验,以常数项和一次项系数95% CI进行假设检验,如差异均无显著性则为等效,如差异均有显著性或任意一个有显著性则均无等效性。

上述所有统计均由SPSS15.0统计软件完成, $\alpha=0.05$ 。

2.3 制川乌标准煎剂及配方颗粒对小鼠耳廓肿胀的抑制实验结果

结果见表1。可知,小鼠左右二耳片差值方面,与空白组比较,48.75 mg/kg 标准煎剂组有显著性减小($P<0.05$);78.00 mg/kg 布洛芬组,97.50、195.00、390.00、780.00、1 560.00 mg/kg 标准煎剂组以及48.75、97.50、195.00、390.00、780.00、1 560.00 mg/kg 配方颗粒组均有显著性减小($P<0.01$);与等倍临床等效剂量标准煎剂比较,48.75 mg/kg 配方颗粒组小鼠左右二耳片差值有显著性减小($P<0.05$),97.50、195.00、390.00 mg/kg 配方颗粒组均有显著性减小($P<0.01$),780.00、1 560.00 mg/kg 配方颗粒组均无显著性差异($P>0.05$)。

小鼠耳廓肿胀率方面,与空白组比较,195.00

mg/kg 标准煎剂组、48.75 mg/kg 配方颗粒组均有显著性减小($P<0.05$),390.00、780.00、1 560.00 mg/kg 标准煎剂组和97.50、195.00、390.00、780.00、1 560.00 mg/kg 配方颗粒组均有显著性减小($P<0.01$),78.00 mg/kg 布洛芬组及48.75、97.50 mg/kg 标准煎剂组差异均无显著性($P>0.05$);与等倍临床等效剂量标准煎剂比较,97.50、195.00 mg/kg 配方颗粒组小鼠耳廓肿胀率均有显著性减小($P<0.05$),390.00 mg/kg 配方颗粒组有显著性减小($P<0.01$),48.75、780.00、1 560.00 mg/kg 配方颗粒组差异均无显著性($P>0.05$)。

小鼠耳廓肿胀抑制率方面,与空白组比较,195.00 mg/kg 标准煎剂组、48.75mg/kg 配方颗粒组均有显著性增加($P<0.05$),390.00、780.00、1 560.00 mg/kg 标准煎剂组和97.50、195.00、390.00、780.00、1 560.00 mg/kg 配方颗粒组均有显著性增加($P<0.01$),78.00 mg/kg 布洛芬组及48.75、97.50 mg/kg 标准煎剂组差异均无显著性($P>0.05$);与等倍临床等效剂量标准煎剂比较,97.50、195.00 mg/kg 配方颗粒组均有显著性增加($P<0.05$),390.00 mg/kg 配方颗粒组有显著性增加($P<0.01$),48.75、780.00、1 560.00 mg/kg 配方颗粒组差异均无显著性($P>0.05$)。

表1 小鼠耳廓肿胀实验结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of ear swelling experiment of mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	等效剂量	剂量/(mg·kg ⁻¹)	左右二耳片差值/mg	肿胀率/%	肿胀抑制率/%
空白	—	—	15.14±1.07	120.92±13.56	0.00±11.21
布洛芬	1	78.00	13.44±0.99**	110.04±2.40	9.00±1.99
标准煎剂	1/8	48.75	13.88±1.11*	107.92±6.03	10.76±4.99
	1/4	97.50	13.37±0.94**	103.21±6.06	14.65±5.01
	1/2	195.00	12.18±1.18**	95.31±11.00*	21.18±9.10*
	1	390.00	9.95±0.82**	78.11±5.81**	35.40±4.80**
	2	780.00	9.98±1.03**	75.77±8.83**	37.34±7.30**
配方颗粒	4	1 560.00	10.97±1.32**	82.67±13.13**	31.63±10.85**
	1/8	48.75	12.32±0.91**▲	94.04±11.44*	22.23±9.46*
	1/4	97.50	11.46±1.06**▲▲	86.80±8.80**▲	28.22±7.28**▲
	1/2	195.00	9.77±0.88**▲▲	76.45±7.56**▲	36.78±6.25**▲
	1	390.00	6.47±1.55**▲▲	51.65±13.19**▲▲	57.29±10.91**▲▲
	2	780.00	10.30±1.42**	81.02±9.47**	32.99±7.83**
	4	1 560.00	11.33±1.37**	88.25±12.36**	27.02±10.22**

与空白组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与同等剂量标准煎剂比较: ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs blank group; ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$ vs standard decoction in same dose

2.4 抗炎效应量效变化趋势

以小鼠耳廓肿胀抑制率为效应指标,观察制川乌配方颗粒与标准煎剂量效变化趋势,由图1可知,在所观察的剂量范围内,制川乌配方颗粒和标准煎剂抗炎效应均先随剂量的增加而增加,而后随剂量

的增加而减小,其中制川乌配方颗粒和标准煎剂分别在1倍临床等效剂量(390.00 mg/kg)和2倍临床等效剂量(780.00 mg/kg)达效应峰值。药物量效曲线主要是探讨效应随剂量增加而增加的变化规律,因此制川乌配方颗粒与标准煎剂量效曲线拟合

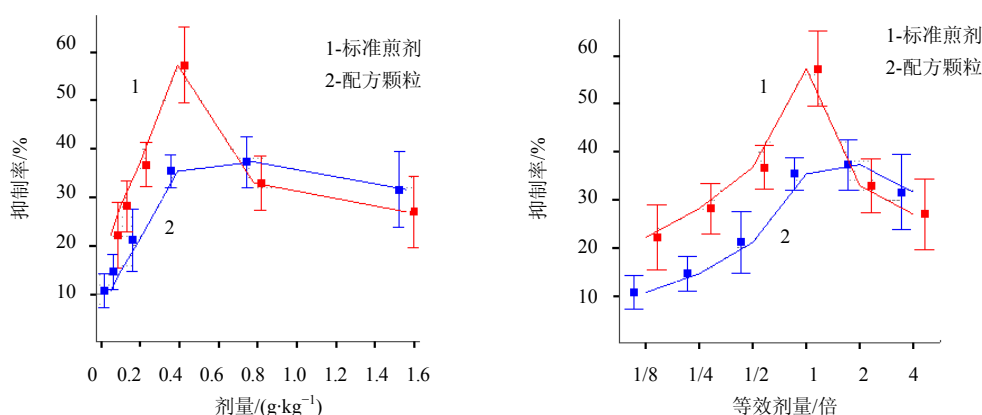


图1 制川乌抗炎量效变化趋势

Fig. 1 Anti-inflammatory dose-effect trend of *Aconiti Radix Cocta*

及药效等效性研究, 应该在其量效曲线的上升支进行分析。

2.5 制川乌标准煎剂量效曲线回归方程的拟合

由表2可知, 制川乌标准煎剂以二次曲线和三次曲线 R^2 最大, 且数值与对数 R^2 最接近, 二次曲线、三次曲线和对数 R^2 可聚类一类(图2), 因此制川乌标准煎剂量效曲线首先可考虑采用上述模型进行曲线拟合。由于二次、三次曲线的二次、三次项系数 t 检验差异无显著性且实际值过小(小于效应值小鼠耳廓肿胀抑制率最小有效数字0.01), 为剔除项, 且二次和三次曲线与直线相比多出一个回归参数, 故二次和三次曲线可剔除; 对数 R^2 和 F 值大, 且回归系数1检验统计量 t 值也较大, 因此最终采用对数回归拟合制川乌标准煎剂量效回归方程, 对数回归方程常数项和回归参数1经 t 检验差异均具有显著性 ($P < 0.01$), 所拟合的回归方程见

表3, 散点图见图3。

2.6 制川乌配方颗粒量效曲线回归方程的拟合

由表4可知, 制川乌配方颗粒以二次曲线和三次曲线 R^2 最大, 且数值与直线 R^2 最接近, 二次曲线、三次曲线和直线 R^2 可聚类一类(图4), 因此制川乌配方颗粒量效曲线首先可考虑采用上述模型进行曲线拟合。由于二次、三次曲线的二次、三次项系数 t 检验差异无显著性且实际值过小(小于效应值小鼠耳廓肿胀抑制率最小有效数字0.01), 为剔除项, 且二次和三次曲线与直线相比多出一个回归参数, 故二次和三次曲线可剔除; 直线 R^2 和 F 值大, 且回归系数1检验统计量 t 值也较大, 因此最终采用直线拟合制川乌配方颗粒量效回归方程, 直线回归方程常数项和回归参数1经 t 检验差异均具有显著性 ($P < 0.01$), 所拟合的回归方程见表3, 量效曲线拟合图见图3。

表2 制川乌标准煎剂量效曲线回归

Table 2 Dose-effect curve regression of *Aconiti Radix Cocta* standard decoction

方程	模型汇总		参数估计值							
			常数		b_1		b_2		b_3	
	R^2	F	系数	t 值	系数	t 值	系数	t 值	系数	t 值
线性	0.618	77.735**	12.800	7.655**	0.037	8.817**				
对数	0.713	118.995**	-32.371	-6.173**	10.665	10.909**				
倒数	0.582	66.798**	34.604	19.775**	-1 350.8	-8.173**				
二次	0.749	69.940**	4.846	2.290*	0.109	7.230**	-8.64×10^{-5}	-4.934**▲		
三次	0.754	47.056**	8.069	2.145*	0.055	1.010	9.84×10^{-5}	0.549▲	1.55×10^{-7}	-1.036▲
复合	0.493	46.655**	11.837	9.812**	1.002	3 950.140**				
幂指数	0.614	76.468**	1.261	3.113**	0.524	8.745**				
S 曲线	0.552	59.248**	3.547	37.047**	-69.610	-7.697**				
增长	0.493	46.655**	2.471	24.247**	0.002	6.830**				
指数	0.493	46.655**	11.837	9.812**	0.002	6.830**				
Logistic	0.493	46.655**	0.084	9.812**	0.998	3 950.140**				

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ▲删除

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ▲deletion

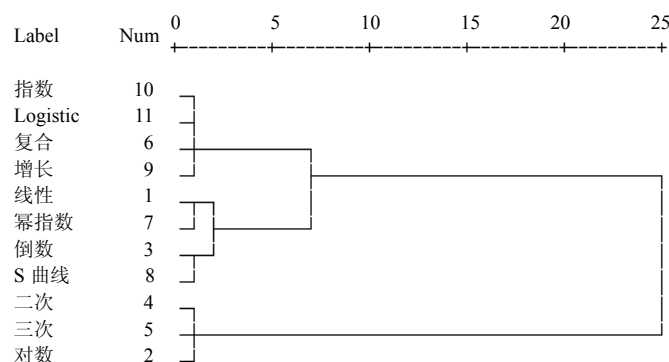


图2 制川乌标准煎剂量效曲线回归模型 R^2 系统聚类

Fig. 2 Dendrogram of regression model R^2 cluster of *Aconiti Radix Cocta* standard decoction

表3 制川乌配方颗粒及标准煎剂量效曲线回归方程及其参数检验

Table 3 Dose-effect curve regression equations and parameter test between *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction

分组	回归方程	剂量范围 (D)/(mg·kg ⁻¹)	回归系数	R ²	R ² 校正值	回归方程检验	
						F 值	P 值
配方颗粒	$E=17.584+0.101 \times D$	48.750~390	0.849	0.721	0.714	98.420	<0.000
标准煎剂	$E=-32.371+10.665 \times \ln D$	48.750~780	0.844	0.713	0.707	118.995	<0.000

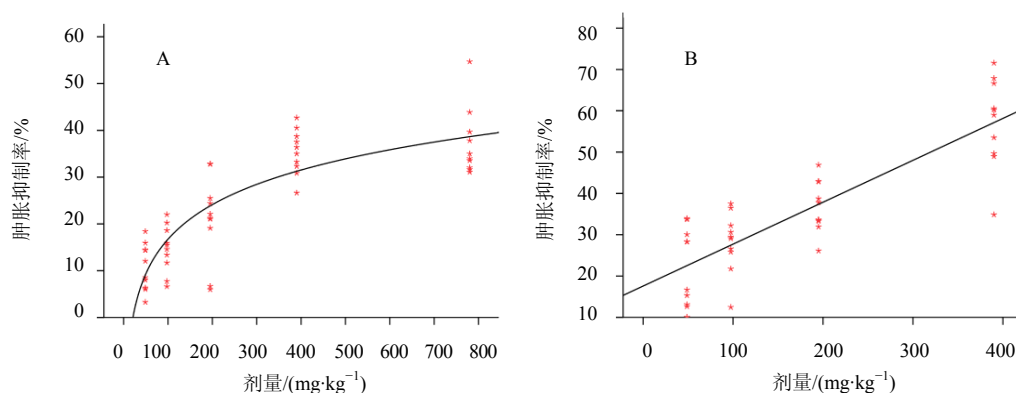


图3 制川乌标准煎剂 (A)、配方颗粒 (B) 量效曲线拟合图

Fig. 3 Dose effect curve fitting chart of *Aconiti Radix Cocta* standard decoction (A) and formula granule (B)

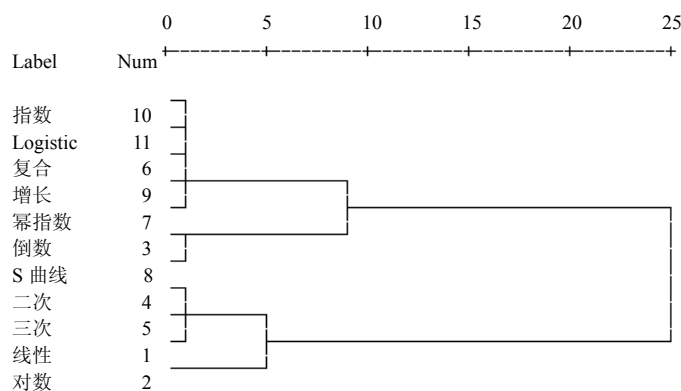
表4 制川乌配方颗粒量效曲线回归

Table 4 Dose-effect curve regression of *Aconiti Radix Cocta* formula granule

方程	模型汇总		参数估计值									
			常数		b_1		b_2		b_3			
	R ²	F	系数	t 值	系数	t 值	系数	t 值	系数	t 值	系数	t 值
线性	0.721	98.420**	17.584	7.653**	0.101	9.921**						
对数	0.664	75.035**	-44.712	-4.733**	16.409	8.662**						
倒数	0.517	40.712**	51.829	17.134**	-1 632.92	-6.381**						
二次	0.722	47.932**	17.946	4.101**	0.096	1.809	1.13×10^{-5}	0.098▲				
三次	0.722	31.240**	14.298	1.271	0.187	0.713	-0.001	-0.345	8.75×10^{-7}	0.353▲		
复合	0.598	56.464**	19.404	11.810**	1.003	2 654.04**						
幂指数	0.612	59.852**	3.015	3.212**	0.483	7.736**						
S 曲线	0.533	43.363**	3.972	43.533**	-50.829	-6.585**						
增长	0.598	56.464**	2.965	35.023**	0.003	7.514**						
指数	0.598	56.464**	19.404	11.810**	0.003	7.514**						
Logistic	0.598	56.464**	0.052	11.810**	0.997	2 654.04**						

** $P < 0.01$; ▲删除

** $P < 0.01$; ▲deletion

图4 制川乌配方颗粒量效曲线回归模型 R^2 系统聚类Fig. 4 Dendrogram of regression model R^2 cluster of *Aconiti Radix Cocta* formula granule

2.7 药效等效剂量范围的界定

制川乌标准煎剂与配方颗粒等效性应在二药量效曲线效应随剂量增加而增加的剂量范围内进行分析,即制川乌标准煎剂 1/8~2 倍等效剂量 (48.75~780.00 mg/kg)、制川乌配方颗粒 1/8~1 倍等效剂量 (48.75~390.00 mg/kg) 剂量范围内。见图 5。

2.8 制川乌标准煎剂与配方颗粒药效等效性

由图 5 可知,制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂的小鼠耳廓肿胀抑制率的相同效应区间为

22.51%~38.65%,可在此效应范围内进行二药等效剂量研究;制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂有共同剂量区间,即 1/8~1 倍临床等效剂量 (48.75~390.00 mg/kg),可在此剂量范围内进行二药等效剂量效应研究。

2.8.1 等效剂量研究 制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂在制川乌配方颗粒最小剂量和制川乌标准煎剂最大剂量所对应的效应范围内具有可比性 (小鼠耳廓肿胀抑制率 22.51%~38.65%)。按表 5 系统

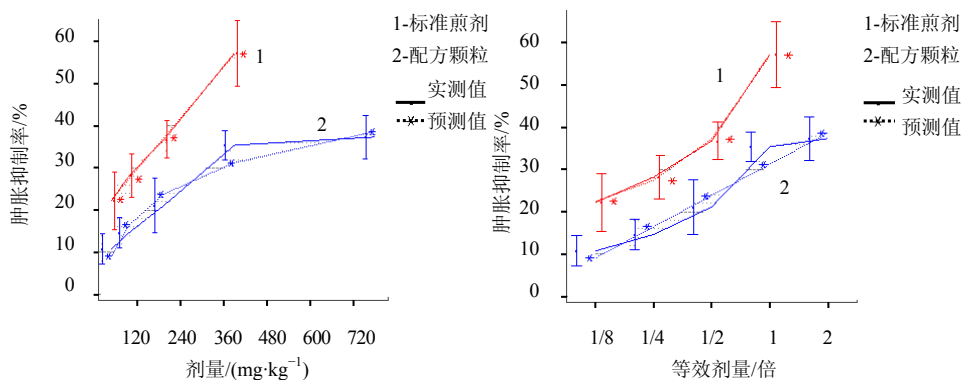


图5 制川乌量效曲线回归预测值与实测值

Fig. 5 Dose-effect curve regression prediction value and measured value of *Aconiti Radix Cocta*

随机抽样选择的效应值,根据制川乌配方颗粒和标准煎剂所对应的量效曲线回归方程,计算同等效应下制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂对应剂量,以制川乌标准煎剂等效剂量为横坐标、制川乌配方颗粒等效剂量为纵坐标绘制散点图,见图 6。线性回归方程: $DEE_{\text{制川乌配方颗粒}}(\text{mg/kg}) = -22.950 + 0.258 \times DEE_{\text{制川乌标准煎剂}}(\text{mg/kg})$ ($R^2 = 0.958, r = 0.979, P < 0.01$),回归系数 $b_0 = -22.950$, 95% CI 为 (4.549, 41.351),与总体均值 0 相比,差异有显著性 ($P < 0.05$),常数项 $b_1 = 0.258$, 95% CI 为 (-0.218, 0.299),

与总体均值 1 相比,差异有显著性 ($P < 0.05$),提示两药等效剂量不具有等效性,制川乌配方颗粒等效剂量较制川乌标准煎剂小。

2.8.2 等剂量效应研究 制川乌配方颗粒与制川乌标准煎剂剂量在 1/8~1 倍临床等效剂量范围内 (48.75~390.00 mg/kg) 内具有可比性。按表 6 系统随机抽样选择剂量值,根据制川乌配方颗粒和制川乌标准煎剂所对应的量效曲线回归方程,计算对应的药物效应 (等剂量效应),最后以制川乌标准煎剂等剂量效应为横坐标、制川乌配方颗粒等剂量效应

表5 制川乌配方颗粒及标准煎剂等效剂量对比

Table 5 Comparison on DEE of *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)										
	22.51	24.13	25.75	27.37	28.99	30.61	32.23	33.85	35.47	37.09	38.65
配方颗粒	48.77	64.81	80.85	96.89	112.93	128.97	145.01	161.05	177.09	193.13	208.57
标准煎剂	171.73	199.90	232.70	270.87	315.30	367.03	427.23	497.32	578.90	673.87	780.01

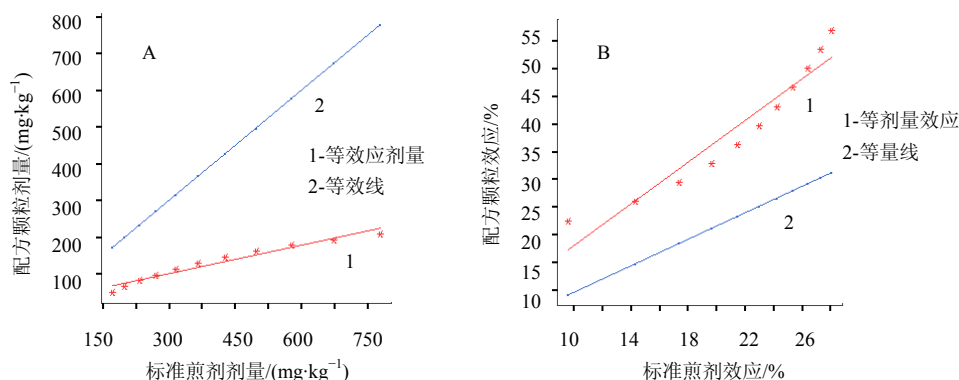


图6 制川乌配方颗粒与标准煎剂等效剂量(A)、等剂量效应(B)相关性散点图

Fig. 6 Correlation scatter plots of DEE (A) and EED (B) between *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction

表6 制川乌配方颗粒及制川乌标准煎剂等剂量效应对比

Table 6 Comparison on EED of *Aconiti Radix Cocta* formula granule and standard decoction

组别	效应/%										
	48.75	82.88	117.01	151.14	185.27	219.40	253.53	287.66	321.79	355.92	390.00
配方颗粒	22.51	25.95	29.40	32.85	36.30	39.74	43.19	46.64	50.08	53.53	56.97
标准煎剂	9.08	14.74	18.42	21.15	23.32	25.12	26.66	28.01	29.21	30.28	31.26

为纵坐标绘制散点图,见图6。线性回归方程: EED_{制川乌配方颗粒}(%) = 2.963 + 1.573 × EED_{制川乌标准煎剂}(%) ($R^2 = 0.923$, $r = 0.961$, $P < 0.01$), 回归系数 $b_0 = 2.963$, 95% CI 为 (-5.373, 11.300), 与总体0比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 常数项 $b_1 = 1.573$, 95% CI 为 (1.230, 1.915), 与总体均值1相比差异有显著性 ($P < 0.05$), 提示二药等剂量效应不具有等效性, 制川乌配方颗粒等剂量效应较制川乌标准煎剂大。

3 讨论

目前抗炎、止痛的药理模型比较多,大鼠抗炎模型主要采用酵母菌致热法、足跖肿胀法,小鼠抗炎模型主要采用耳廓肿胀法,止痛模型主要采用扭体反应法。本文选用了小鼠耳廓肿胀法来进行抗炎的药理实验,采用小鼠耳廓肿胀率及肿胀抑制率作为指标对药物进行了评价。

采用量效曲线拟合方法,在受试药与对照药共

同的效应范围内,通过计算相等效应区间内受试药与对照药等效剂量,在受试药与对照药共同剂量范围内,通过计算同等剂量下受试药与对照药等剂量效应,可以定量评价药物的等效性。以同等剂量代替原始剂量的剂量变量变换不是为了进行等效性计算,而是为了在受试药与对照药量效曲线不具有可比性,或可比性较小情况下,尽可能扩大二类药物共同剂量或共同效应范围,使变量变换后的受试药与对照药有尽可能大的同等剂量区间,从而保证定量药物等效性具有最大限度的应用价值,便于常用剂量范围内等效剂量定量计算。

基于药物量效曲线拟合的药理等效性研究,适用于具有同种功效(同质效应)药物效应大小的定量研究,且药物在一定剂量范围内具有较好的量效关系,可拟合出相应的曲线回归方程。① 通过界定受试药与对照药的等效范围、计算受试药与对照

药等效剂量、拟合等效剂量线性回归方程, 对比分析受试药与对照药等效剂量的回归关系; ② 通过界定受试药与对照药等剂量范围、计算受试药与对照等剂量效应、拟合等剂量效应线性回归方程, 分析等剂量受试药与对照药等剂量效应的对应关系。

中药配方颗粒来源于中药饮片, 理论上中药配方颗粒的量效关系应该等同于中药饮片, 而实验结果显示制川乌配方颗粒优于制川乌标准煎剂。制备制川乌标准煎剂时参考了国家中医药管理局的相关文件^[2], 文中提到难以煎出的药材可适当加长煎煮时间, 所以从常规煎煮 0.5 h 延长到了煎煮 1 h, 最终制川乌标准煎剂中单酯型生物碱的含量为 0.09%, 而制川乌配方颗粒的平均含量达到了 1.21%, 说明在制备配方颗粒时有效成分不仅在提取过程中提取得更加充分, 在后续的浓缩、干燥、成型时进一步促进了单酯型生物碱的转化, 使其富集、保留得更好, 从而使相同剂量下制川乌配方颗粒的效应好于制川乌标准煎剂。

中药的等效性研究是中药研究的关键环节, 如果没有等效性研究, 再先进的剂型、再高端的检测

手段都没有意义, 结果只能是“质量合格, 疗效不佳”。对于中药来说, 由于其一般含有复杂众多的已知和未知成分, 完全仿照西药的模式进行中药生物等效性的评价和研究几乎是不可能的, 也是不合理的。目前研究较多的是以原有剂型为评价标准, 采用单一层次、单一指标或多个指标进行简单比较和评价, 仅有少数采用多层次、多指标结合进行评价^[1]。本文引用了定量药物等效性研究的概念, 评价了制川乌配方颗粒的药效, 为中药药效评价提供了良好的示范性研究。

参考文献

- [1] 李学林, 刘瑞新. 中药剂型改革应加强中药等效性研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(9): 1100-1102.
- [2] 国家中医药管理局. 关于征求《单味中药精制颗粒科研规范 (讨论稿)》意见的函. 国中医药科研函 [1996]78 号: 1-4.
- [3] 黄良胜. 清开灵注射液解热抗炎作用的实验研究 [J]. 临床合理用药, 2010, 5(1C): 6-7.
- [4] 沙爱龙, 陈红玲, 孟庆艳. 维药芳香新塔花水提物的抗炎镇痛作用及其急性毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 202-204.