

· 制剂与质量 ·

葛根芩连汤配伍规律的研究

罗佳波, 谭晓梅, 余林中, 戴开金, 伍杰勇, 吴昭晖

(第一军医大学 中药制剂重点实验室, 广东 广州 510515)

摘要:目的 研究葛根芩连汤不同配伍对主要化学成分、药理效应变化的影响, 综合分析该方的配伍规律。方法 采用 HPLC 法测定各主要成分, 考察 HPCE 指纹图谱的变化, 药理指标采用体外抑菌、体内抑菌、解热试验、抗腹泻试验和病理损害模型。结果 葛根和黄连降低黄芩苷的含量, 黄连降低甘草酸的含量, 葛根、黄芩、甘草使小檗碱的含量降低。配伍产生的沉淀, 经分析含有黄芩苷、小檗碱、葛根素、甘草酸。各药配伍组合中, 以黄连的体内外抑菌活性最强, 不同的菌株强度有差异; 解热试验中, 最佳组合为葛根和黄芩; 在抗腹泻试验中, 最佳组合为黄连和炙甘草。结论 从治疗“协热下利”证来说, 全方 4 味药组合最佳。

关键词: 葛根芩连汤; 配伍; 抑菌; 解热; 抗腹泻

中图分类号: R286.02; R286.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)04-0512-07

Compatible regulation of Gegen Qinlian Decoction

LUO Jia-bo, TAN Xiao-mei, YU Lin-zhong, DAI Kai-jin, WU Jie-yong, WU Zhao-hui

(Key Laboratory of Chinese Materia Medica Pharmaceutics, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Objective To study the influence on chemical components and pharmacological effect of Gegen Qinlian Decoction (GQD) by different compatibility whose regulation was analyzed comprehensively. **Methods** Using HPLC method to determine the contents of main components and HPCE to observe the fingerprint changes of GQD. The pharmacological effects of *in vivo* and *in vitro* bacteriostasis, antipyretic, and antidiarrhea were tested in animal pathologic damage model and their indices were calculated by statistics. **Results** *Radix Puerariae* and *Rhizoma Coptidis* made baicalin decrease, *Rhizoma Coptidis* made glycyrrhizic acid decrease, *Radix Puerariae*, *Radix Scutellariae*, and *Radix Glycyrrhizae* made berberine decrease. There were some baicalin, berberine, puerarin, and glycyrrhizic acid in the sedimentations of compatible mixture. *Rhizoma Coptidis* had the strongest bacteriostasis, while different bacteriostatic effects to various strains; *Radix Puerariae* combined with *Radix Scutellariae* had the best antipyretic effect; *Rhizoma Coptidis* combined with *Radix Glycyrrhizae Preparata* had the best antidiarrhea effect. **Conclusion** GQD with the above four combination herbal medicines is the best to the diarrhea due to interior cold and exterior heat.

Key words: Gegen Qinlian Decoction (GQD); compatibility; bacteriostasis; antipyretic activity; antidiarrhea

中药配伍理论是中医药理论的精华之一, 开展方剂配伍规律的现代研究对于继承和发展中药配伍理论具有重要理论意义, 同时也为更有效地指导临床和中药新产品研制提供依据^[1]。葛根芩连汤为医圣张仲景名方, 出自《伤寒论·太阳篇》, 有解表清里、升清止利之功。本方由葛根、黄连、黄芩、甘草 4 味中药组成, 方中含多个常用药对及常见配伍, 并在方剂配伍中出现使用频率最高的甘草, 因此, 选该方进行配伍研究极具代表性。本实验采用正交设计对

葛根芩连汤的不同配伍进行化学、药理方面的研究, 从化学成分的变化与配伍、药理效应间的内在联系, 阐明葛根芩连汤的配伍内涵。

1 仪器与试药

美国惠普 HP1100 高效液相色谱仪(紫外-可见光检测器、二级管阵列检测器), 270A-HT 型高效毛细管电泳仪(美国 Applied Biosystem 公司), 未涂层融硅毛细管(62 cm×50 μm, 有效长度 40 cm)(河北永年锐沣色谱器件有限公司), pH 计(美国

收稿日期: 2004-06-20

基金项目: 国家自然科学基金面上重点资助项目(39970886); 广东省自然科学基金资助项目(001070); 军队“十五”重点课题(01Z053)

作者简介: 罗佳波(1947—), 男, 黑龙江佳木斯人, 教授, 博士生导师, 现任第一军医大学中药制剂重点实验室主任, 主要从事中药配伍规律、组方原理的研究及中药新药的开发研究。Tel: (020) 61648266 E-mail: ljbo@fimmu.com

ORION, 410A 型); 甲醇、乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯; 葛根素、黄芩苷、小檗碱、甘草酸对照品(中国药品生物制品检定所)。埃希氏大肠杆菌(ATCC44113)、肺炎链球菌(ATCC31004)、金黄色葡萄球菌(ATCC26001)由本校微生物教研室提供, 福氏 2α 志贺氏菌(ATCC51573)由中国药品生物制品检定所提供。普通昆明种小鼠、Wistar 大鼠、新西兰兔由第一军医大学实验动物中心提供。葛根、黄芩、黄连、甘草(蜜炙)药材由广东省药材公司提供, 由本校炮制教研室奚林明讲师鉴定。

2 方法与结果

2.1 配伍对葛根芩连汤中主要效应成分的影响

2.1.1 黄芩苷测定^[2]: 色谱柱为 Zorbax ODS C₁₈ 柱(250 mm × 4 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.2% 磷酸水溶液(48 : 52); 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 280 nm。标准曲线的回归方程为 Y = 15.867 2 X - 4.534 7, r = 0.999 9, 线性范围为 12.04 ~ 96.32 μg/mL。

2.1.2 葛根素测定^[3]: 色谱柱为 Zorbax S_B-C₁₈ 柱(250 mm × 4 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-水(12 : 8 : 80); 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 250 nm。标准曲线的回归方程为 Y = 38.745 2 X - 2.184 5, r = 0.999 9, 线性范围为 10.01 ~ 160.16 μg/mL。

2.1.3 小檗碱测定^[4]: 色谱柱为 Zorbax S_B-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.2 mol/L 乙酸铵(0.01 mol/L KH₂PO₄ + 0.2% 三乙胺)(47 : 53); 体积流量: 0.8 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 346 nm。标准曲线的回归方程为 Y = 19.568 9 X - 9.564 9, r = 0.999 9, 线性范围为 11.96 ~ 95.68 μg/mL。

2.1.4 甘草酸测定^[5]: 色谱柱为 Zorbax 柱(250 mm × 4.6 mm, 10 μm); 流动相: 甲醇-0.2 mol/L 醋酸铵-冰醋酸(67 : 33 : 1); 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 250 nm。标准曲线的回归方程为 Y = 883.492 5 X - 20.650 2, r = 0.999 9, 线性范围为 1.06 ~ 6.36 μg/mL。

2.1.5 正交设计: 选葛根(因素 A)、黄连(因素 B)、黄芩(因素 C)、甘草(因素 D)作为 4 个因素, 选用药(+)和不用药(-)为 2 个水平, 并考虑两两交互作用的 L₁₆(2¹⁶), 因素水平见表 1, 正交试验结果见表 2。

2.1.6 葛根芩连汤及各配伍组合煎剂的制备: 根据《伤寒论》中葛根芩连汤的配比及煎煮特点, 葛根先煎 20 min, 再加经水浸泡 30 min 的其他饮片共煎 2

表 1 因素水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	葛根	黄连	黄芩	甘草
1	+	+	+	+
2	-	-	-	-

表 2 各配伍煎液的 pH 值、有效成分煎出量以及沉淀中的有效成分

Table 2 pH Value, effective component yield of compatible decoctions, and effective components in sedimentation

配伍	有效成分的煎出量/(g · 剂 ⁻¹)				沉淀中有效成分的量/(g · 剂 ⁻¹)				pH 值
	葛根素	黄芩苷	小檗碱	甘草酸	葛根素	黄芩苷	小檗碱	甘草酸	
全方	0.435 6	0.749	0.294	0.119	0.031	0.119 5	0.064	0.034	4.48
葛芩连	0.437 1	0.754	0.335		0.029	0.132	0.045		4.36
葛芩甘	0.463 4	0.943		0.166					5.27
葛连甘	0.445 6		0.295	0.075	0.072		0.121	0.056	4.38
芩连甘		0.790	0.336	0.115		0.179 7	0.044	0.058	4.31
葛芩	0.450 8	0.893							5.11
葛连	0.446 6		0.388		0.020		0.033		4.23
葛甘	0.476 1			0.132					5.18
芩连		0.908	0.357			0.611	0.209		4.14
芩甘		1.032	0.176						5.30
连甘			0.414	0.116			0.086	0.116	4.08
葛根	0.440 6				<0.01				5.00
黄芩		1.123				0.02			5.45
黄连			0.501				0.004		3.73
甘草				0.171					5.23

次, 每次 30 min, 趁热纱布粗滤去渣, 混合两次药液, 90 °C 水浴中定容至 1 000 mL。取 10 mL, 用 70 mL 甲醇超声提取 30 min, 滤过, 洗涤, 用甲醇定容至 100 mL。精密吸取 5 mL, 用流动相定容于 10 mL 量瓶中, 备用。其余配伍组合均参照此法制备。

2.1.7 葛根芩连汤各配伍中主要成分的测定: 结果见表 2。

2.1.8 各配伍煎液的 pH 值及沉淀中黄芩苷、葛根素、小檗碱、甘草酸的测定: 各配伍组合药液放冷, 离心, 上清液用 pH 计测 pH 值。沉淀用水洗 3 次, 60 °C 干燥至恒重, 称重。精确称取约 0.05 g, 加 70% 甲醇 40 mL 超声提取 30 min, 滤过, 洗涤 3 次, 定容至 50 mL, 精密吸取 5 mL, 用流动相定容于 10 mL 量瓶中, 测定, 结果见表 2。

可见不同配伍中, 黄芩、黄连、甘草对葛根素, 甘草对黄芩苷, 葛根、黄芩对甘草酸的量没有影响; 而葛根、黄连对黄芩苷, 葛根、黄芩、甘草对小檗碱, 黄连对甘草酸的量均有降低作用; 含黄连、黄芩的配伍煎液中产生的沉淀中含有大量的黄芩苷。各配伍煎液, 除黄连外, pH 值比单煎液在不同程度上降低。

2.2 配伍对葛根芩连汤指纹图谱的影响

2.2.1 葛根芩连汤全方指纹图谱的建立:电解质溶液由 30 mmol/L 磷酸盐和 40 mmol/L 硼酸盐组成;未涂层融硅毛细管(62 cm×50 μm,有效长度 40 cm);分离电压 22 kV;检测波长 254 nm;温度 30 ℃。取全方供试品溶液 1 份,连续进样 5 次,测定主要峰相对迁移时间和峰面积,结果表明各峰面积相对恒定,精密度试验的 RSD<5%;全方供试品溶液分别在 0、4、8、12、24 h 进样,测定主要峰相对迁移时间和峰面积,结果表明各峰面积相对恒定,稳定性试验的 RSD<5%;按处方配比制得全方供试品溶液 5 份,进行重现性试验,结果表明 5 批样品的各峰迁移时间和峰面积相对恒定,RSD<5%。全方高效毛细管分离结果见图 1。

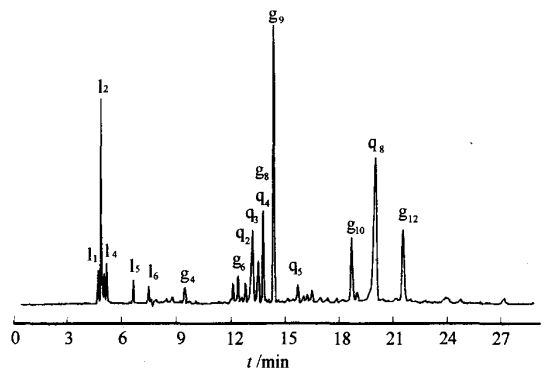


图 1 全方 HPCE 分离图

Fig. 1 HPCE chromatogram of QGD

2.2.2 配伍对葛根芩连汤指纹图谱的影响:取各配伍组合煎剂,按 2.2.1 项下方法测定,不同配伍中主

要成分的相互影响结果见表 3。

可见黄连减小黄芩的 q₄ 峰和 q₅ 峰(黄芩苷)的峰面积,对黄芩 q₁、q₂、q₃ 峰没有影响;葛根可减小黄

表 3 配伍对成分(有效成分及未确定成分)的影响

Table 3 Effect of different compatibility on components (effective and unconfirmed components)

峰	葛根	黄连	黄芩	甘草	葛根+黄芩	葛根+黄连	葛根+甘草	黄连+甘草	黄连+甘草	黄芩+甘草
l ₁	P>0.05		P>0.05	P>0.05	P>0.05		P>0.05			P>0.05
l ₂ (小檗碱)	P=0.041		P=0.017	P=0.05	P>0.05		P>0.05			P>0.05
l ₄	P>0.05		P>0.05	P>0.05	P>0.05		P>0.05			P>0.05
l ₅	P=0.031		P=0.024	P>0.05	P=0.038		P>0.05			P>0.05
q ₁	P>0.05	P>0.05		P>0.05		P>0.05	P>0.05		P>0.05	
q ₂	P>0.05	P>0.05		P>0.05		P>0.05	P>0.05		P>0.05	
q ₃	P>0.05	P>0.05		P>0.05		P>0.05	P>0.05		P>0.05	
q ₄	P>0.05	P=0.05		P>0.05		P>0.05	P>0.05		P>0.05	
q ₅ (黄芩苷)	P=0.048	P=0.027		P>0.05		P>0.05	P>0.05		P>0.05	
g ₁		P>0.05	P>0.05	P>0.05				P>0.05	P>0.05	P>0.05
g ₂		P>0.05	P>0.05	P>0.05				P>0.05	P>0.05	P>0.05
g ₃		P>0.05	P>0.05	P>0.05				P>0.05	P>0.05	P>0.05
g ₄ (葛根素)		P>0.05	P>0.05	P>0.05				P>0.05	P>0.05	P>0.05
g ₅		P>0.05	P>0.05	P>0.05				P>0.05	P>0.05	P>0.05
g ₆		P>0.05	P>0.05	P>0.05				P>0.05	P>0.05	P>0.05

配伍与单煎液比较:P>0.05 对该成分无影响,P<0.05 则有影响

Compatibility vs single herb decoction: P>0.05 shows no effect on component, while P<0.05 shows effect on component

芩苷的面积;甘草对黄芩 q₁、q₂、q₃、q₄、q₅(黄芩苷)影响不显著;葛根、黄芩、甘草减小 l₂(小檗碱)峰面积;葛根、黄芩及两者交互作用均能减小 l₅ 峰面积;甘草对黄连 l₁、l₄、l₅ 峰面积没有影响;葛根、黄芩对 l₁、l₄ 峰面积,葛根、黄芩的交互作用对 l₁、l₂、l₄ 峰面积,甘草与葛根、甘草与黄芩的交互作用对黄连 l₁、l₂、l₄、l₅ 各峰面积均没有显著性影响。黄连、黄芩、甘草对葛根中 g₄(葛根素)峰面积没有影响,葛根、黄芩、甘草使 l₂(小檗碱)峰面积减小,黄连、葛根使黄芩中 q₅(黄芩苷)峰面积减小,甘草对 q₅(黄芩苷)没有显

著性差异,这与用 HPLC 测得的结果相一致。

2.3 配伍对葛根芩连汤药理作用的影响

2.3.1 体外抑菌试验^[6-8]:选择埃希氏大肠杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄菌和福氏 2α 志贺氏菌为研究对象,采用试管二倍稀释法和平皿打孔法,以最低抑菌浓度和抑菌圈大小来衡量抑菌强弱,结果见表 4。

可见,各配伍组合中,以黄连的体外抑菌活性最强,其次是黄芩,不同的菌株强度有差异。炙甘草对金黄色葡萄球菌与福氏 2α 志贺氏菌有弱的抑菌活性,葛根对金黄色葡萄球菌有弱的抑菌活性,在与黄连配伍中,其余 3 药均起拮抗作用。其中对埃希氏大肠

表 4 各配伍的抑菌作用

Table 4 Bacteriostatic effect of different compatibility

配伍	埃希氏大肠杆菌	肺炎链球菌	福氏 2α 志贺氏菌	金黄色葡萄球菌
全方	1:8	1:16	1:32	1:256
黄连	1:64	1:32	1:64	1:512
葛根	1:8	1:16	1:32	1:256
连芩	1:32	1:16	1:16	1:256
连甘	1:4	1:4	1:32	1:256
葛连芩	1:32	1:16	1:16	1:128
葛连甘	1:16	1:16	1:32	1:64
连芩甘	1:4	1:8	1:16	1:128
黄芩	1:16	1:8	1:16	1:256
葛芩	1:16	1:8	1:16	1:256
芩甘	1:8	1:8	1:8	1:256
葛芩甘	1:4	1:8	1:8	1:256
炙甘草			1:2	1:16
葛甘			1:2	1:32
葛根				1:16

肠杆菌作用中,炙甘草对黄连的拮抗作用强于葛根,炙甘草亦拮抗黄芩,葛根则无明显影响;对肺炎链球菌的作用中,对黄连的拮抗作用炙甘草强于葛根,而炙甘草、葛根对黄芩均无明显影响;对福氏 2α 志贺氏菌的影响中,对黄连拮抗作用,黄芩强于葛根与炙甘草。炙甘草对黄芩有拮抗作用,葛根则对黄芩无明显作用。对金黄色葡萄球菌中,葛根与炙甘草对黄芩无明显影响;葛根与炙甘草呈加合作用。

2.3.2 抗腹泻试验^[9~12]:取正常小鼠给不同配伍组合药物后以墨汁灌胃,观察墨汁在体内的小肠推进率;以番泻叶煎剂制造腹泻模型小鼠,以腹泻指数为指标观察给不同配伍组小鼠的生理反应,结果见表 5,6。

可见,在墨汁小肠推进率的试验中,以黄连与炙甘草的作用为主,葛根与黄芩均拮抗黄连的作用,炙

表 5 不同配伍对正常小鼠小肠推进率的影响 (n=10)

Table 5 Effect of different compatibility on small intestine propellable rate in normal mice (n=10)

试验号	葛	连	葛连	芩	葛芩	连芩	葛连芩	甘	葛甘	连甘	葛甘	连甘	葛连甘	连芩甘	葛连芩甘	推进率/(%, $\bar{x}\pm s$)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.721 1±0.042 1
2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0.830 0±0.051 1
3	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	0.665 3±0.04↓5
4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0.715 0±0.051 2
5	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	0.814 8±0.051 0
6	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	0.808 8±0.047 7
7	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	0.819 2±0.053 9
8	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	0.803 5±0.046 3
9	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	0.780 4±0.053 3
10	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	0.785 7±0.042 7
11	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	1	0.609 7±0.039 2
12	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	0.649 0±0.066 8
13	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0.835 5±0.050 1
14	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	0.855 4±0.050 8
15	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	0.891 8±0.051 8
16	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	0.840 2±0.047 4
K ₁	6.176	5.760	6.356	6.432	6.168	6.472	6.122	6.136	6.152	6.084	6.160	6.160	6.198	6.240	6.135	
K ₂	6.248	6.672	6.072	5.992	6.260	5.956	6.032	6.288	6.272	6.340	6.264	6.264	6.228	6.184	6.289	
R	-0.072	-0.912	0.284	0.440	-0.092	0.516	-0.180	-0.512	-0.120	-0.256	-0.104	-0.104	-0.030	0.056	-0.154	

甘草增强黄连的作用;对腹泻小鼠腹泻指数的影响,起主要作用的为黄连,而葛根与炙甘草能增强黄连作用,黄芩拮抗黄连。

2.3.3 解热试验^[12]:以皮下注射埃希氏大肠杆菌悬浮液制造发热大鼠模型,然后 ig 不同配伍组合的药物,测量体温(肛温),观察不同配伍对大鼠的影响,并观测 6 h 体温反应指数最大体温反应高度,结果见表 7,8。

可见,对于 6 h 体温反应指数,黄芩有明显降低

该指标的作用,而黄连、炙甘草对其有明显的拮抗作用,葛根对黄芩有增强的作用。黄连不利于该指标的改善,炙甘草对葛根、黄连均有拮抗作用。对平均最大体温反应高度指标,与黄芩配伍,黄连、炙甘草均表现为拮抗作用,而葛根则表现为增强黄芩的作用。

2.3.4 菌痢模型试验^[13,14]:将健康新西兰兔接种福氏 2α 志贺氏菌以制造菌痢模型,ig 不同配伍组合药物,连续 3 d,然后处死,进行尸检。以结肠内容物细菌定量记数、结肠组织内细菌定量记数、结肠炎指

表 6 不同配伍对番泻叶致泻小鼠的腹泻指数的影响 (n=10)

Table 6 Effect of different compatibility on diarrhea index of mice induced by *Folium Sennae* (n=10)

试验号	葛	连	葛连	芩	葛芩	连芩	葛连芩	甘	葛甘	连甘	葛甘	连甘	葛连甘	连芩甘	葛连芩甘	腹泻指数($\bar{x}\pm s$)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.222 1±0.290 8
2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1.223 8±0.355 4
3	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	0.332 7±0.230 3
4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0.867 3±0.231 6
5	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1.311 9±0.336 3
6	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1.606 6±0.371 9
7	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2.103 3±0.446 5
8	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	2.092 0±0.401 7
9	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1.424 8±0.254 0
10	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1.215 1±0.312 2
11	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	0.150 0±0.318 7
12	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	0.220 0±0.314 3
13	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1.498 1±0.280 0
14	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1.595 3±0.212 9
15	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1.904 8±0.476 7
16	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	1.861 1±0.521 2
K ₁	107.588 1	66.548 2	105.042 2	110.966 9	94.993 1	130.460 4	101.036 6	99.468 1	98.605 7	102.835 8	100.904 9	104.964 0	103.575 7	109.432 2	105.227 3	
K ₂	98.691 6	139.731 5	101.237 6	95.312 8	111.286 6	75.819 3	105.243 2	106.811 6	107.673 9	103.443 9	105.374 7	101.315 7	102.703 9	96.847 5	101.052 4	
R	8.896 6	-73.183 4	3.804 6	15.654 1	-16.293 4	54.641 1	-4.206 6	-7.343 5	-9.068 3	-0.608 2	-4.469 7	3.648 3	0.871 8	12.584 7	4.174 9	

表 7 不同配伍对发热大鼠解热的 6 h 体温反应指数的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 7 Effect of different compatibility on body temperature response index of febrile rat after 6 h antipyretic action ($\bar{x}\pm s, n=5$)

试验号	体温反应指数	试验号	体温反应指数
1	6.50±1.52	9	7.66±1.61
2	5.14±0.66	10	7.50±1.76
3	8.44±1.34	11	5.68±0.65
4	7.37±0.26	12	5.74±1.90
5	4.64±1.29	13	5.93±0.73
6	4.06±0.94	14	5.62±1.52
7	6.88±1.87	15	4.48±1.52
8	6.99±0.92	16	9.84±0.69

表 8 不同配伍对平均最大体温反应高度的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 8 Effect of different compatibility on average top body temperature response height ($\bar{x}\pm s, n=5$)

试验号	体温反应指数/T	试验号	体温反应指数/T
1	1.42±0.55	9	1.64±0.24
2	1.31±0.14	10	1.53±0.28
3	1.76±0.33	11	1.27±0.30
4	1.68±0.17	12	1.36±0.35
5	1.12±0.17	13	1.42±0.27
6	0.94±0.10	14	1.34±0.34
7	1.51±0.24	15	1.18±0.34
8	1.54±0.17	16	1.81±0.14

数为指标考察不同配伍的影响。结果见表 9~11。

可见,对于结肠内容物细菌定量记数指标,黄

连、黄芩均能明显减少肠内容物细菌的记数,葛根与甘草则作用不明显。黄芩拮抗黄连的作用,葛根、炙甘草对黄连、黄芩的作用均无明显影响。对于结肠组织内细菌定量记数指标,同样以黄连、黄芩的作用最明显,葛根、炙甘草无明显作用。黄芩与黄连配伍后互相拮抗,但当炙甘草、葛根与黄芩、黄连药对配伍时,两者拮抗作用消失。葛根、炙甘草对黄芩或黄连则无明显作用。从结肠炎指数指标来看,炙甘草则可以明显降低结肠炎指数,而葛根、黄芩、黄连则作用不明显,它们对炙甘草的作用也无明显影响。

3 讨论

3.1 从不同配伍中 4 个有效成分测定结果可见,各配伍中葛根素的量变化无显著性差异;黄芩苷、小檗碱、甘草酸的量以各单味药单煎液的量最高,全方的 3 种成分分别占单煎液的 67%、59%、70%。药理实验结果显示:各药配伍组合中,以黄连的体内外抑菌活性最强,不同的菌株强度有差异;解热试验中,最佳组合为葛根黄芩;在抗腹泻试验中,最佳组合为黄连炙甘草。从化学成分和药理指标研究结果综合分析可知,葛根与黄芩配伍中具有解热作用的葛根素、黄芩苷的量分别为最高和次高,两药具有协同作用,在各配伍组中解热效果最佳;黄连单煎液中小檗碱的量比其他配伍组均高,在抑菌指标上作用最强;黄连与甘草配伍,小檗碱、甘草酸的量仅比单煎液低,

表 9 不同配伍对肠组织细菌计数的影响

Table 9 Effect of different compatibility on bacterial number of colon tissue

试验号	葛	连	葛连	芩	葛芩	连芩	葛连芩	甘	葛甘	连甘	葛甘	连甘	葛连甘	连芩甘	葛连芩甘	菌落数/(cfu·g ⁻¹)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2.617 9±0.320 5
2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2.883 6±0.591 7
3	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2.505 1±0.368 9
4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2.550 2±0.566 2
5	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2.694 3±0.282 0
6	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2.848 1±0.392 7
7	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	3.607 7±0.203 5
8	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	3.912 5±0.707 6
9	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	2.866 7±0.472 9
10	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	2.760 9±0.337 8
11	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2.465 4±0.465 9
12	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	2.189 8±0.207 9
13	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2.720 1±0.405 9
14	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	2.685 1±0.193 2
15	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	3.756 6±0.399 5
16	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	3.725 1±0.205 4
K ₁	94.477 4	83.358 4	93.774 8	88.306 8	92.723 4	104.523 8	92.328 4	92.934 7	91.143 1	94.503 5	93.243 5	93.106 3	93.771 3	92.487 9	93.181 7	
K ₂	92.678 4	103.797 4	93.381 0	98.849 0	94.432 4	82.632 0	94.827 4	94.221 1	96.012 7	92.652 3	93.912 3	94.049 5	93.384 5	94.667 9	93.974 1	
R	1.799 9	-20.439 0	0.393 8	-10.542 2	-1.709 0	21.891 8	-2.499 0	-1.286 4	-4.869 6	1.851 2	-0.668 8	-0.943 2	0.386 8	-2.180 0	-0.792 4	

表 10 不同配伍对肠内容物细菌计数的影响

Table 10 Effect of different compatibility on bacterial number of colon contents

试验号	葛	连	葛连	芩	葛芩	连芩	葛连芩	甘	葛甘	连甘	葛甘	连甘	葛连甘	连芩甘	葛连芩甘	细菌计数/(cfu·mL ⁻¹)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5.242 8±0.160 7
2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	5.680 1±0.432 6
3	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	5.122 0±0.498 5
4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	5.475 9±0.104 3
5	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	5.517 6±0.487 9
6	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	5.949 7±0.240 1
7	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	6.956 6±0.626 0
8	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	6.798 9±0.613 5
9	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	5.553 3±0.587 2
10	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	5.922 2±0.223 3
11	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	5.290 6±0.403 8
12	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	4.869 3±0.686 9
13	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	5.850 2±0.327 6
14	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	5.603 4±0.520 8
15	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	6.640 7±0.580 8
16	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	6.769 2±0.580 4
K ₁	186.974 6	172.624 7	185.537 0	181.277 4	183.839 7	198.255 0	185.167 5	184.394 8	184.012 3	185.319 2	185.583 3	184.308 7	187.001 3	187.803 2	183.141 3	
K ₂	185.995 1	200.345 0	187.432 7	191.692 3	189.130 0	174.714 7	187.802 2	188.274 9	188.957 4	187.650 5	187.386 4	188.661 0	-1.032 9	-2.636 7	6.687 1	
R	0.979 5	-27.720 3	-1.895 7	-10.414 9	-5.290 3	23.540 3	-2.634 7	-3.580 1	-4.945 1	-2.331 3	-1.803 1	-4.352 3	187.001 3	187.803 2	183.141 3	

而抗腹泻作用、体内抑菌、降低结肠炎指数方面仍以黄连甘草为主；但全方同时所具有的解热、体内外抑菌、抗腹泻等作用，是各单味药及其他配伍组所不具备的，所以从治疗“协热下利”证来说，全方 4 味药组合最佳。同时进一步证明 4 味药的主要有效成分分别代表其主要功效。

3.2 尤怡《伤寒贯珠集》分析葛根芩连汤的解热作

用：“葛根解肌于表，芩连解热于里；故治表者，必以葛根之辛凉；治里者，必以芩连苦寒也”。葛根芩连汤抗腹泻作用，徐大椿《伤寒类方》中认为“芩连甘草为治痢之主药”，吴谦《医宗金鉴》云：“方中四倍葛根以为君，芩连甘草为之佐，其意专解阳明之肌表，兼清胃中之里热，此清解中兼解表里法也”。这些论述与该配伍规律药效实验结论基本一致。

表 11 不同配伍对结肠炎指数的影响

Table 11 Effect of different compatibility on colitis index

试验号	葛	连	葛连	芩	葛芩	连芩	葛连芩	甘	葛甘	连甘	葛甘	连甘	葛连甘	连芩甘	葛连芩甘	肠炎指数
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.437 5±0.239 3
2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1.250 0±0.790 5
3	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	0.750 0±0.841 6
4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0.625 0±0.750 0
5	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	0.687 5±0.515 3
6	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1.125 0±1.266 5
7	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	0.687 5±0.590 7
8	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1.500 0±1.457 7
9	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1.250 0±0.645 4
10	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1.375 0±0.968 2
11	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	0.562 5±0.314 5
12	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	0.875 0±0.946 4
13	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1.250 0±0.540 0
14	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	0.562 5±0.375 0
15	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	0.312 5±0.125 0
16	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	1.750 0±0.353 5
K ₁	28.25	28.50	27.75	31.75	28.00	34.25	28.50	23.75	28.50	31.75	30.50	33.50	24.25	23.50	31.25	
K ₂	31.75	31.50	32.25	28.25	32.00	25.75	31.50	36.25	31.50	28.25	29.50	26.50	35.75	36.50	28.75	
R	-3.50	-3.00	-4.50	3.50	-4.00	8.50	-3.00	-12.50	-3.00	3.50	1.00	7.00	-11.50	-13.00	2.50	

References:

[1] Luo J B, Yu L Z, Tan X M. Methods of studying regularity of recipe composition [J]. *Pharmacol Clin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(3): 48-49.

[2] Tan X M, Dai K J, Luo J B, et al. Influence of compatibility on content of baicalin in Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34 (7): 598-600.

[3] Dai K J, Luo J B, Tan X M, et al. Influence of various compatibility on puerin content in Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34 (6): 506-508.

[4] Wu Z H, Xi L M, Dai K J, et al. Influence of compatibility on berberine in Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit herb Drugs* (中草药), 2004, 35 (1): 33-35.

[5] Dai K J, Luo J B, Wu Z H, et al. Influence of compatibility on glycyrrhizic acid in Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(12): 1084-1087.

[6] Wu J Y, Yu L Z, Luo J B, et al. Comparative study on bacteriostasis among compositions of Gegen Qinlian Decoction against *Staphylococcus aureus* [J]. *Pharmacol Clin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, 18 (8): 135-136.

[7] Wu J Y, Yu L Z, Luo J B, et al. Comparative study on bacteriostasis among compositions of Gegen Qinlian decoction against *Escherichia coli* [J]. *Pharmacol Clin Mater Med* (中药药理与临床), 2003, 19(2): 13-14.

[8] Yu L Z, Wu J Y, Luo J B, et al. Comparative study on bacteriostasis among compositions of Gegen Qinlian Decoction against *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(11): 1011-1013.

[9] Zhou G L. The making of mouse diarrhea model and the application of diarrhea index [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1994, 25(6): 195-199.

[10] Chen Q. *Methodology of Chinese Drugs Pharmacological Experiment* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.

[11] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology of Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1984.

[12] Yu L Z, Wu J Y, Luo J B, et al. Experimental study on antipyretic effect of Gegen Qinlian Decoction and its compounds [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(7): 663-666.

[13] Rabbani G H, Albert M J. Development of an improved animal model of shigellosis in the adult rabbit by colonic infection with *Shigella flexneri* [J]. *Infect Immun*, 1995, 63 (11): 4350-4357.

[14] Karnell A, Reinholt F P, Katakura S, et al. *Shigella flexneri* infection: a histopathologic study of colonic biopsies in monkeys infected with virulent and attenuated bacterial rains [J]. *APMIS*, 1991, 99(9): 787-796.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974-1975年、1976年、1979年、1985-1994年(80元/年)、1995-1997年(110元/年)、1998年(120元/年)、1999年(135元/年)、2000年(180元/年)、2001-2003年(200元/年)、2004年(220元/年)。1996年增刊(50元)、1997年增刊(45元)、1998年增刊(55元)、1999年增刊(70元)、2000年增刊(70元)、2001年增刊(70元)、2002年增刊(65元)、2003年增刊(65元)、2004年增刊(65元)。欢迎订购。订阅者请直接与《中草药》杂志编辑部联系。

电话:(022) 27474913 23006821 传真:(022) 23006821 E-mail:zcyzzbjb@tjipr.com