

当归-红花药对活血功效相互作用研究

金 益, 濮宗进, 唐于平*, 尚尔鑫, 史旭芹, 沈 娟, 庞汉青, 段金廛

南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心 江苏省方剂高新技术研究重点实验室 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 江苏 南京 210023

摘 要: **目的** 应用响应曲面分析法阐明当归-红花药对活血效应相互作用的范围、性质与程度。**方法** 采用冰水浴与注射盐酸肾上腺素复制大鼠急性血瘀模型, 给予不同配比(1:0、4:1、2:1、3:2、1:1、2:3、1:2、1:4、0:1)不同剂量当归-红花药对后, 观察其对血液流变学各指标的影响, 采用多指标综合指数法对各指标进行整合, 然后运用响应曲面分析法对整合效应结果进行分析, 应用非线性回归的方法确定量效曲线的各个参数, 建立三维响应曲面模型, 应用 Matlab 软件构建响应曲面的三维图形。**结果** 发现当归-红花药对配比在 0.8:1~1.1:1 以及在当归剂量为 0~5 g, 红花 8~11 g 这个区域之间表现为协同作用(相互作用值: -0.2~-0.8); 在当归剂量为 0~0.2 g, 红花为 0.2~1 g 表现为拮抗作用, 但拮抗作用不明显, 相互作用值为 0.2 左右, 而其他比例并未表现出明显的协同或拮抗作用。**结论** 采用响应曲面分析法可定量研究中药配伍药物相互作用, 为药对相关研究提供了思路与方法的参考。

关键词: 当归; 红花; 药对; 活血; 整合效应; 响应曲面分析法; 血液流变学

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)10-2087-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.025

Effect of promoting blood circulation of herb pair containing *Angelicae Sinensis Radix* and *Carthami Flos*

JIN Yi, PU Zong-jin, TANG Yu-ping, SHANG Er-xin, SHI Xu-qin, SHEN Juan, PANG Han-qing, DUAN Jin-ao
Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: **Objective** To demonstrate the range, properties and extent of the interaction for activating blood effects in herb pair containing *Angelicae Sinensis Radix* and *Carthami Flos* (ASR-RC) by response surface method. **Methods** Based on the acute blood stasis rats model, the hemorheological indexes of ASR-RC with different proportions (1:0, 4:1, 2:1, 3:2, 1:1, 2:3, 1:2, 1:4, 0:1) and different concentration were observed. Then all data were integrated to the total activating blood circulation effect value by comprehensive index method. The interaction was analyzed by response surface method. Model parameters were estimated with nonlinear regression. The three-dimensional response surfaces were constructed with Matlab software. **Results** The proportion from 0.8:1 to 1.1:1 of ASR-RC had synergetic effects, and when the dose of *Angelicae Sinensis Radix* ranged from 0 g to 5 g, and *Carthami Flos* from 8 g to 11 g, the herb pair also had synergetic effects (with the value between -0.2 and -0.8). In addition, when the dose of *Angelicae Sinensis Radix* ranged from 0 g to 0.2 g, and *Carthami Flos* ranged from 0.2 g to 1 g, the herb pair had antagonism action (with the value of 0.2). **Conclusion** The research results could provide scientific evidence for clinical application of ASR-RC. And quantitative analysis on drug interactions of herb pair by response surface method could also provide references for relevant studies.

Key words: *Angelicae Sinensis Radix*; *Carthami Flos*; herb pair; promoting blood circulation; integrated effect; response surface Method; hemorheology

收稿日期: 2016-10-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274058, 81573714)

作者简介: 金 益(1992—), 女, 江苏如东人, 硕士研究生, 主要从事方剂物质基础研究。Tel: (025)85811917 E-mail: jinyixihuan@163.com

*通信作者 唐于平(1970—), 男, 江苏南京人, 教授, 博士生导师, 主要从事中药配伍效应物质基础、量效关系与相互作用研究。

Tel: (025) 85811695 E-mail: yupingtang@njucm.edu.cn

当归 *Angelicae Sinensis Radix* 为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. 的干燥根, 红花 *Carthami Flos* 为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。当归与红花配伍见于《伤寒大白》之当归红花汤, 具有养血补血、活血祛瘀的功效。当归-红花药对在临床上经常配伍用于活血化瘀方剂中, 如桃红四物汤、血府逐瘀汤、补阳还五汤等。研究发现, 各种血瘀证患者所共有的血液循环和微循环障碍是在血液流变性和血液黏滞度异常基础上产生的, 而药物改善微循环障碍是通过改善血液流变性实现的^[1-2]。本课题组前期研究发现当归和红花不同配比(1:0、4:1、2:1、3:2、1:1、2:3、1:2、1:4、0:1)能够改善急性血瘀大鼠的血液流变学各指标, 具有协同增效的作用, 但其配伍相互作用的范围、性质与程度尚不清楚^[3]。采用科学合理的方法确定方药适宜剂量范围、揭示方药相互作用对于指导临床具有重要的意义。

本研究通过冰水浴与注射盐酸肾上腺素复制大鼠急性血瘀模型, 给予不同配比不同质量浓度当归-红花药对后, 观察其对血液流变学各指标的影响, 采用多指标综合指数法对各指标进行整合, 然后运用响应曲面分析法对整合效应结果进行分析, 以探讨当归-红花药对活血效应相互作用的规律, 为中医临床应用当归与红花提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

SD 大鼠, 雌性, 体质量(200±20)g, 由上海杰思捷实验动物有限公司提供, 许可证号 SCXK(沪) 2013-0006。

1.2 药材

当归(产地甘肃岷县, 批号 140115)与红花(产地新疆伊犁, 批号 140401)药材均购自安徽丰原铜陵中药饮片公司, 经南京中医药大学严辉副教授鉴定, 当归为 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. 的干燥根, 红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。

1.3 仪器

LG-R-80B 电脑血液黏度测试仪(北京世帝科学仪器公司); Anke LXJ-II B 离心机、Anke TDL-40B(上海安亭科学仪器厂); 电子分析天平(BT125D, sartorius, 德国)。

1.4 试剂

盐酸肾上腺素注射液(上海禾丰制药有限公

司, 批号 120705); 氯化钠注射液(安徽双鹤药业有限责任公司, 批号 1509118T); 二水合柠檬酸钠(又称枸橼酸钠、柠檬酸钠, 南京化学试剂有限公司); 水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法

2.1 药材提取

基于响应曲面分析药物相互作用要求, 按一定比例(1:0、4:1、2:1、3:2、1:1、2:3、1:2、1:4、0:1)称取当归和红花, 共 9 份, 每份 500 g, 用 8 倍量的水进行热回流提取 2 h, 自然冷却后, 倾出水溶液, 再加入 6 倍量的水进行 2 次热回流提取各 1.5 h, 自然冷却后, 倾出水溶液, 滤过药渣, 合并 3 次水提液进行真空减压浓缩至每克浸膏相当于生药质量分别为 1.025 5、1.011 1、1.046 0、1.036 5、0.972 0、1.083 2、1.179 5、1.210 6、1.255 2 g, 冷藏备用。

2.2 模型复制

大鼠给予盐酸肾上腺素注射液 0.8 mg/kg, 共 2 次, 间隔时间为 4 h。第 1 次 sc 给予盐酸肾上腺素 0.8 mg/kg 后 2 h, 将大鼠置于 0~2 °C 冰水中游泳 4 min, 造成大鼠急性血瘀模型^[4]。第 2 次 sc 盐酸肾上腺素后, 禁食不禁水, 12 h 后颈总动脉取血测血液流变学各项指标。

2.3 分组与给药

实验动物按体质量随机分为 28 组, 每组 8 只, 分别为对照组、模型组、当归组(6 个不同剂量)、红花组(6 个不同剂量)和当归-红花药对组(7 个不同配比, 每个配比设高、低剂量)。当归(ASR)、红花(CF)单味药不同剂量组分别给予 0.5、1、2、4、6、10 倍临床等效量(根据《中国药典》2015 年版中当归用量 6~12 g, 取当归生药量 10 g 为临床 1 倍量, 红花用量 3~10 g, 取红花生药量 8 g 为临床 1 倍量), 当归-红花(ASR-CF)不同比例组给予 4:1(6)、4:1(3)、2:1(7)、2:1(3)、3:2(7)、3:2(3)、1:1(6)、1:1(2)、2:3(7)、2:3(3)、1:2(8)、1:2(4)、1:4(8)、1:4(4), 括号内为临床等效量倍数(下同), 桃红四物汤的临床用量为当归 9 g 和红花 6 g, 本实验以此为基准, 设定各不同比例的当归-红花药对临床 1 倍量总量为 15 g。所有给药组药物均统一配成溶液, ig 给药, 每次 10 mL/kg, 每日早晚各 1 次, 共 7 次, 第 5 次给药后各组大鼠按照相应的造模方法复制急性血瘀模型, 第 7 次给药后 30 min 颈总动脉取血,

测定各项指标。对照组和模型组的大鼠给予等体积的生理盐水。动物给药剂量按体表面积换算系数计算：动物给药剂量=人临床用量 $\times 0.018/200 \times 1\ 000 \times$ 临床等效量的倍数（剂量以生药计 g/kg）。

2.4 血液流变学指标检测

大鼠在 10%水合氯醛麻醉下，颈总动脉插管取血，以枸橼酸钠抗凝，用温氏管法测定血沉（ESR）和红细胞压积（HCT）；使用 LG-R-80B 电脑血液黏度测试仪测定全血黏度（WBV）、全血高切还原黏度（WBRV_H）、全血低切还原黏度（WBRV_L）、血浆黏度（PV）^[4-5]。

2.5 统计学方法

实验数据采用 SPSS 16.0 软件中的 Descriptives 进行统计，实验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示；与模型组比较采用软件中 ANOVA 中的 Dunnett 法进行比较。依据多指标综合指数法，对 ESR、HCT、WBV、WBRV_L、WBRV_H、PV 等多个指标进行归一化处理，然后计算各给药组的总活血效应值。首先对各指标数据进行标化， $V_{\text{标化}} = (V_{\text{给药}} - V_{\text{模型}}) / (V_{\text{对照}} - V_{\text{模型}})$ ，标化指标的权重采用专家评分法，即同行专家依据模型中各指标在活血化瘀效应整体评价中的相对重要程度，独立给出各指标的权重系数；查阅近 10 年来急性血瘀相关文献 60 余篇，其中 59 篇检测了 WBV，53 篇检测了 PV，48 篇检测了 HCT，16 篇检测了 ESR，14 篇检测了 WBRV。将专家评分法与各指标在近 10 年来急性血瘀相关文献中被检测的频率统计相结合，本研究将 WBV、PV 和 HCT 的权重系数设为 2，ESR、WBRV 的权重系数设为 1。总活血效应值即为各指标的标化值乘以权重系数后的加和值。

3 结果

3.1 一般特征观察

正常大鼠行动敏捷，神气矫健，眼睛明亮、呈鲜粉红色，鼻唇潮润洁净呈淡粉红色，尾圆色粉红，背腰平直，披毛光泽而密。模型组大鼠在造模后，出现神疲乏力，行动迟缓，嗜睡，团缩弓腰，喘促心悸，面、眼、耳、尾苍白而凉，毛蓬竖而少光泽，血暗红，尿黄。各给药组大鼠与模型组比较，状况有所改善。

3.2 不同配比当归-红花药对对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响

与对照组相比，模型组的 WBV、ESR、HCT、WBRV_L 均明显升高，差异显著（ $P < 0.05$ 、 0.01 ），

证明造模成功。与模型组相比，ASR（0.5）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} ）、HCT 有显著的降低作用，对于其他指标没有显著的改善作用。ASR（1）、ASR（2）、ASR（4）和 ASR（10）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT 有明显的降低作用。ASR（6）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT 和 WBRV_L 有明显的降低作用，对于其他指标无明显作用（表 1）。与模型组比较，CF（0.5）对于升高的 HCT 有明显的降低作用，CF（1）、CF（6）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、PV、HCT 有明显的降低作用，对 ESR、WBRV 无明显作用。CF（2）、CF（4）和 CF（10）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT 有明显降低作用。

药对组 ASR-CF 1：2（4）、ASR-CF 2：1（7）、ASR-CF 3：2（7）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT 有明显的降低作用，ASR-CF 4：1（6）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、ESR、HCT 有明显的降低作用，ASR-CF 4：1（3）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} ）、HCT 有明显的降低作用，ASR-CF 1：1（6）、ASR-CF 2：3（7）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT、WBRV_L 有明显的降低作用，ASR-CF 1：1（2）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT、PV 有明显的降低作用，ASR-CF 2：3（3）对于升高的 HCT 有明显的降低作用，ASR-CF 1：4（8）、ASR-CF 1：4（4）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、ESR、WBRV_L 有明显的降低作用，ASR-CF 1：2（8）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} ）、WBRV_L 有明显的降低作用，ASR-CF 2：1（3）对于升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、WBRV_L 有明显的降低作用，ASR-CF 3：2（3）升高的 WBV（ 200 s^{-1} 、 30 s^{-1} 、 5 s^{-1} 、 1 s^{-1} ）、HCT、WBRV_L 有明显的降低作用。结果见表 1。

3.3 各效应观察指标的标化值与整合效应

采用多指标综合指数法，对血液流变学等各项指标进行标化与效应整合，结果见表 2。当归、红花单味药对血瘀大鼠的活血作用呈剂量依赖性，即随剂量的增大活血作用增强。其中当归单用剂量为 9 g/kg 时，活血效果最好；红花单用剂量为 7.2 g/kg 时，活血效果最好。不同配比的当归-红花药对呈现的活血作用不同，同一配比时，高剂量的活血效果比低剂量的活血效果好，其中，ASR-CF 1：1 临床 6 倍量的效果最好。

表 1 不同比例当归-红花对急性血瘀大鼠血液流变学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 1 Effect of ASR-CF with different proportions on hemorheology index of acute blood stasis model of rat ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	WBV/(mPa·s)				PV (200 s ⁻¹) (mPa·s)	ESR/ (mm·h ⁻¹)	HCT/(L·L ⁻¹)	WBRV _H	WBRV _L
		200 s ⁻¹	30 s ⁻¹	5 s ⁻¹	1 s ⁻¹					
对照	—	3.74±0.13	4.46±0.28	6.42±1.04	11.77±3.42	1.44±0.11	1.63±1.60	0.39±0.02	5.97±0.69	26.71±8.31
模型	—	5.45±0.33 ^{△△}	7.06±0.48 ^{△△}	11.71±1.19 ^{△△}	25.22±3.76 ^{△△}	2.13±0.58	5.20±1.79 [△]	0.47±0.01 ^{△△}	7.13±1.65	49.52±9.26 ^{△△}
ASR (0.5)	0.45	4.94±0.33 [*]	6.32±0.57	10.27±1.33	21.63±3.73	1.67±0.13	8.40±2.19 [*]	0.40±0.02 ^{**}	8.23±0.87	49.99±7.95
ASR (1)	0.90	4.67±0.34 ^{**}	5.95±0.39 ^{**}	9.60±0.54 ^{**}	20.00±1.10 ^{**}	1.71±0.10	3.58±1.77	0.40±0.03 ^{**}	7.42±0.87	45.71±3.26
ASR (2)	1.80	4.61±0.06 ^{**}	5.77±0.27 ^{**}	9.23±1.08 [*]	18.91±3.86 [*]	1.56±0.08	5.13±1.55	0.39±0.02 ^{**}	7.80±0.54	44.18±9.27
ASR (4)	3.60	4.48±0.13 ^{**}	5.57±0.26 ^{**}	8.63±0.70 ^{**}	17.16±2.10 ^{**}	2.03±0.98	4.50±2.04	0.41±0.04 [*]	6.21±2.68	37.47±5.71
ASR (6)	5.40	4.22±0.23 ^{**}	5.15±0.37 ^{**}	7.74±0.87 ^{**}	14.86±2.50 ^{**}	1.60±0.07	5.10±1.88	0.39±0.02 ^{**}	6.67±0.31	33.74±5.60 [*]
ASR (10)	9.00	3.96±0.20 ^{**}	5.23±0.36 ^{**}	8.90±0.94 ^{**}	14.73±8.53 [*]	1.50±0.06	2.25±2.87	0.39±0.04 ^{**}	6.44±1.16	47.80±11.60
CF (0.5)	0.36	5.01±0.53	6.34±0.72	10.12±1.31	20.86±3.09	1.90±0.53	4.67±1.15	0.37±0.02 ^{**}	8.34±0.34	51.03±8.86
CF (1)	0.72	4.57±0.44 ^{**}	5.83±0.67 ^{**}	9.41±1.45 [*]	19.96±4.00 [*]	1.61±0.05 [*]	4.86±2.78	0.39±0.03 ^{**}	7.64±1.18	46.55±10.54
CF (2)	1.44	4.58±0.21 ^{**}	5.71±0.30 ^{**}	8.88±0.57 ^{**}	17.74±1.40 ^{**}	1.62±0.13	5.00±1.63	0.39±0.01 ^{**}	7.59±0.56	41.27±2.28
CF (4)	2.88	4.49±0.31 ^{**}	5.67±0.50 ^{**}	9.00±1.09 ^{**}	18.43±2.97 ^{**}	1.76±0.49	3.42±1.20	0.41±0.03 ^{**}	6.61±1.09	40.29±5.60
CF (6)	4.32	4.17±0.26 ^{**}	5.36±0.49 ^{**}	8.80±1.40 ^{**}	18.78±4.51 [*]	1.56±0.13 [*]	4.21±2.40	0.38±0.02 ^{**}	6.94±0.79	45.90±12.74
CF (10)	7.20	4.21±0.38 ^{**}	5.17±0.48 ^{**}	7.81±0.83 ^{**}	15.09±1.98 ^{**}	1.56±0.21	4.33±3.06	0.37±0.03 ^{**}	7.12±0.27	36.34±4.83
ASR-CF 4:1 (6)	8.10	4.38±0.42 ^{**}	5.50±0.34 ^{**}	8.68±0.85 ^{**}	17.76±3.71 [*]	1.67±0.31	2.75±0.50 [*]	0.39±0.01 ^{**}	7.03±1.55	41.86±9.93
ASR-CF 4:1 (3)	4.05	4.61±0.39 ^{**}	5.89±0.60 ^{**}	9.55±1.47 [*]	20.07±4.57	1.65±0.14	3.10±1.88	0.41±0.02 ^{**}	7.23±0.49	44.80±10.60
ASR-CF 1:1 (6)	8.10	4.01±0.43 ^{**}	4.84±0.54 ^{**}	7.12±0.84 ^{**}	13.29±1.72 ^{**}	1.51±0.10	6.38±1.89	0.37±0.02 ^{**}	6.71±1.01	31.60±4.40 [*]
ASR-CF 1:1 (2)	2.70	4.71±0.60 [*]	5.77±0.94 [*]	8.73±2.07 [*]	16.95±5.63 [*]	1.52±0.05 [*]	3.20±0.84	0.42±0.02 ^{**}	7.53±1.24	36.38±12.24
ASR-CF 2:3 (7)	9.45	4.48±0.36 ^{**}	5.49±0.58 ^{**}	8.29±1.27 ^{**}	16.01±3.39 [*]	1.85±0.57	4.25±0.88	0.39±0.03 ^{**}	6.83±1.18	36.47±6.62 [*]
ASR-CF 2:3 (3)	4.05	4.73±0.66	5.94±0.99	9.34±1.97	18.97±5.00	1.57±0.16	4.38±2.56	0.39±0.05 [*]	8.11±1.45	44.41±11.73
ASR-CF 1:4 (8)	10.80	4.22±0.62 ^{**}	5.19±0.95 ^{**}	7.89±1.95 ^{**}	15.39±5.01 [*]	1.55±0.10	1.75±1.04 [*]	0.43±0.05	6.28±1.30	32.30±10.03 [*]
ASR-CF 1:4 (4)	5.40	4.63±0.34 ^{**}	5.77±0.51 ^{**}	8.96±1.08 ^{**}	17.91±2.85 ^{**}	1.59±0.16	1.90±1.24 ^{**}	0.46±0.01	6.67±0.85	35.75±5.89 [*]
ASR-CF 1:2 (8)	10.80	4.13±1.06 [*]	5.10±1.54 [*]	7.82±3.11 [*]	15.48±8.15	1.50±0.07	3.40±2.12	0.43±0.10	5.95±0.97	31.05±11.46 [*]
ASR-CF 1:2 (4)	5.40	4.40±0.31 ^{**}	5.49±0.59 ^{**}	8.59±1.47 ^{**}	17.30±4.22 [*]	1.63±0.18	6.00±3.46	0.40±0.02 ^{**}	6.99±0.55	39.65±11.05
ASR-CF 2:1 (7)	9.45	4.25±0.28 ^{**}	5.35±0.51 ^{**}	8.45±1.30 ^{**}	17.24±3.84 [*]	1.65±0.27	4.44±2.97	0.39±0.04 ^{**}	6.66±1.20	40.04±11.35
ASR-CF 2:1 (3)	4.05	4.68±0.26 ^{**}	5.76±0.39 ^{**}	8.75±0.81 ^{**}	17.03±2.20 ^{**}	1.73±0.20	4.30±2.99	0.44±0.06	6.77±1.42	34.73±5.61 [*]
ASR-CF 3:2 (7)	9.45	4.50±0.31 ^{**}	5.51±0.57 ^{**}	8.32±1.73 [*]	16.17±5.62 [*]	1.86±0.38	4.88±3.07	0.40±0.05 [*]	6.73±1.37	35.44±10.27
ASR-CF 3:2 (3)	4.05	4.57±0.29 ^{**}	5.66±0.51 ^{**}	8.74±1.19 ^{**}	17.32±3.36 [*]	1.64±0.08	4.58±2.06	0.41±0.04 [*]	7.14±0.39	37.86±5.28 [*]

与对照组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.4 当归-红花药对相互作用的评价

在三维响应面模型中,颜色的深浅代表了该点处两药相互作用的强度。根据综合指数的计算方法,当指数接近于0时,提示药物间为相加作用;大于1时为拮抗作用,小于1时为协同作用。指数值越高,表示相互作用的强度越大,在图中表现为颜色越接近于红或蓝两端(图1)。当归-红花在0.8:1~1.1:1以及在当归剂量为0~5 g,红花8~11 g这个区域之间表现为协同作用(相互作用值:-0.2~-0.8),在

当归剂量为0~0.2 g,红花为0.2~1 g表现为拮抗作用,但拮抗作用不明显,相互作用值为0.2左右,而其他比例并未表现出明显的协同或者拮抗作用(图2)。

4 讨论

中药成分复杂,通过不同途径、不同环节作用于机体,表现出不同程度的效应,在中药量效关系研究过程中,单个效应指标往往很难反映其真实的变化规律。为了综合反映中药药效,在实验设计中

表 2 各指标标准化后的效应值及总效应值

Table 2 Standardized indexes and total effect values of ASR-CF combination

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	V_{WBV}				V_{PV}	V_{HCT}	V_{ESR}	V_{WBRV_H}	V_{WBRV_L}	$V_{总}$
		200 s ⁻¹	30 s ⁻¹	5 s ⁻¹	1 s ⁻¹						
ASR (0.5)	0.45	0.30	0.28	0.27	0.27	0.67	0.9	-0.89	-0.94	-0.02	3.53
ASR (1)	0.90	0.45	0.43	0.40	0.39	0.62	0.85	0.45	-0.25	0.17	6.65
ASR (2)	1.80	0.49	0.48	0.47	0.47	0.83	0.97	0.02	-0.58	0.23	7.09
ASR (4)	3.60	0.57	0.57	0.58	0.60	0.15	0.78	0.20	0.80	0.53	8.03
ASR (6)	5.40	0.72	0.73	0.75	0.77	0.77	0.97	0.03	0.40	0.69	10.54
ASR (10)	9.00	0.87	0.71	0.53	0.78	0.91	1.03	0.82	0.60	0.08	11.16
CF (0.5)	0.36	0.26	0.28	0.30	0.32	0.33	1.21	0.15	-1.04	-0.07	4.44
CF (1)	0.72	0.51	0.47	0.44	0.41	0.75	1.02	0.10	-0.44	0.13	6.99
CF (2)	1.44	0.51	0.52	0.54	0.56	0.74	1.00	0.06	-0.39	0.36	7.77
CF (4)	2.88	0.56	0.54	0.51	0.50	0.53	0.71	0.50	0.45	0.40	8.05
CF (6)	4.32	0.75	0.65	0.55	0.48	0.83	1.16	0.28	0.17	0.16	9.45
CF (10)	7.20	0.72	0.73	0.74	0.75	0.83	1.21	0.24	0.01	0.58	10.79
ASR-CF 4 : 1 (6)	8.10	0.63	0.6	0.57	0.55	0.66	1.06	0.68	0.09	0.34	9.25
ASR-CF 4 : 1 (3)	4.05	0.49	0.45	0.41	0.38	0.7	0.75	0.59	-0.09	0.21	7.07
ASR-CF 1 : 1 (6)	8.10	0.84	0.85	0.87	0.89	0.89	1.22	-0.33	0.36	0.79	11.94
ASR-CF 1 : 1 (2)	2.70	0.43	0.50	0.56	0.61	0.89	0.60	0.56	-0.34	0.58	7.98
ASR-CF 2 : 3 (7)	9.45	0.57	0.61	0.65	0.68	0.4	1.06	0.27	0.26	0.57	9.04
ASR-CF 2 : 3 (3)	4.05	0.42	0.43	0.45	0.47	0.82	0.97	0.23	-0.85	0.22	6.72
ASR-CF 1 : 4 (8)	10.80	0.72	0.72	0.72	0.73	0.85	0.56	0.96	0.74	0.75	11.05
ASR-CF 1 : 4 (4)	5.40	0.48	0.50	0.52	0.54	0.79	0.18	0.92	0.39	0.60	7.93
ASR-CF 1 : 2 (8)	10.80	0.77	0.76	0.74	0.72	0.92	0.46	0.50	1.02	0.81	11.07
ASR-CF 1 : 2 (4)	5.40	0.61	0.6	0.59	0.59	0.73	0.91	-0.22	0.12	0.43	8.39
ASR-CF 2 : 1 (7)	9.45	0.70	0.66	0.62	0.59	0.69	0.95	0.21	0.40	0.42	9.45
ASR-CF 2 : 1 (3)	4.05	0.45	0.50	0.56	0.61	0.57	0.32	0.25	0.31	0.65	7.23
ASR-CF 3 : 2 (7)	9.45	0.55	0.60	0.64	0.67	0.39	0.91	0.09	0.34	0.62	8.57
ASR-CF 3 : 2 (3)	4.05	0.52	0.54	0.56	0.59	0.72	0.73	0.17	-0.01	0.51	7.99

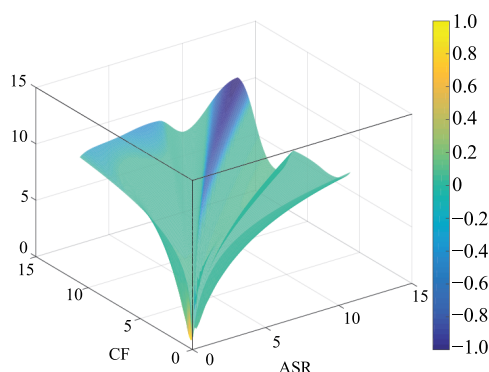


图 1 当归-红花药对活血效应响应曲面图

Fig. 1 Three-dimensional response surfaces of activating blood effects of ASR-CF

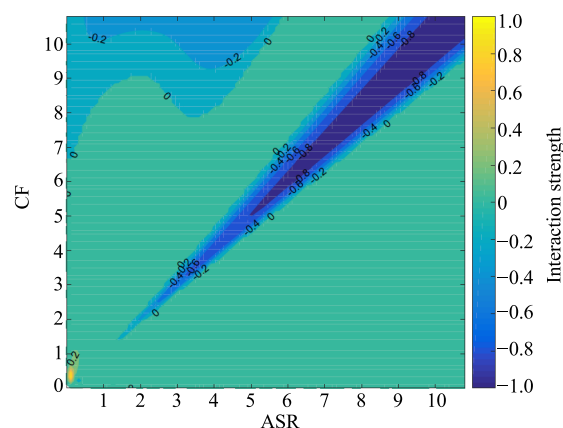


图 2 当归-红花药对活血效应响应曲面切面图

Fig. 2 Sectional response surface diagram of ASR-CF combination

往往选择多个效应指标来评价,但各指标的评价基点和药物对各指标的反应灵敏度往往不一致。因此为了对不同样品的终末效应有一个整体的、直观的认识,需要对这些指标进行标化,并统一计量单位,形成整合效应以综合评价与比较分析,为中药复杂效应评价与认识提供了可行的方法^[6-8]。

药物相互作用主要分为协同作用、相加作用和拮抗作用。目前,关于药效学相互作用的分析方法有很多种,主要包括等辐射分析法、分数分析法、平行线分析法等,但这几种方法存在一定的局限性,它们只能定性的分析药物之间的相互作用^[9]。而药效学的研究对于指导临床用药具有非常重要的作用,只有定量才能更加直观地体现药物之间的相互作用。因此,定量分析药物之间的药效学相互作用比定性分析更加重要。国内外已经广泛采用响应曲面法定量分析药物的相互作用,而在中药配伍相互作用研究方面的应用相对较少,大多仅限于优化制备工艺^[10]。本课题组前期采用响应曲面分析法对当归-川芎、当归-黄芪整合效应进行了分析,发现当归-川芎药对配比在2:1~1.3:1,表现出明显的协同作用。当归-黄芪在所测试的比例范围(1:5~5:1)均有协同效应表现,尤其是当归剂量在10~40 g、黄芪剂量在90~180 g区间以及当归剂量在50~100 g、黄芪剂量在20~100 g区间表现出很强的协同效应^[5,9]。本实验以当归和红花为研究对象,发现当归-红花在0.8:1~1.1:1表现出较强的协同作用,说明当归和红花在剂量接近时活血效应较好,前期中医古方数据挖掘的最常见配比1:1正好在这个范围内^[11],本实验也印证了这一结果。另通过比较发现,当归-川芎、当归-黄芪、当归-红花3个药对在一定的区域内均有协同作用,但是区域大小不同,说明不同药物配伍后发挥药效的范围、比例等是有偏向性的。同时也发现,当归-红花药对虽在某些范围内有拮抗作用的趋势,但强度均一般,表明其配伍拮抗作用不明显。此研

究结果为今后中医临床遣药组方提供了参考,同时也为阐述药对的核心内涵提供了科学依据。

参考文献

- [1] 郭玉东,王志斌,左泽平,等.舒血宁注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血栓形成的影响[J].中药药理与临床,2012,28(2):156-158.
- [2] Liu L, Duan J A, Tang Y P, *et al.* Taoren-Honghua herb pair and its main components promoting blood circulation through influencing on hemorheology, plasma coagulation and platelet aggregation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 381-387.
- [3] Li S J, Lin H, Tang Y P, *et al.* Comparative metabolomics analysis on invigorating blood circulation for herb pair Gui-Hong by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 456-463.
- [4] 李淑娇,李伟霞,唐于平,等.基于主成分分析和多指标综合指数法的当归-红花不同配比活血化瘀作用比较[J].药学报,2014,49(9):1304-1309.
- [5] 黄美艳,唐于平,尚尔鑫,等.基于响应曲面分析法对归芍药对活血效应相互作用研究[J].中国药理学通报,2012,28(10):1407-1413.
- [6] 熊运海,胡凯,王枚,等.药对青蒿-藿香挥发油成分的气相色谱-质谱和化学计量学分析[J].药学报,2009,44(11):1267-1272.
- [7] 刘立,段金廛,华永庆,等.桃红四物汤用于原发性痛经的整合效应评价研究[J].中国中药杂志,2012,37(21):3275-3281.
- [8] 李淑娇,唐于平,李伟霞,等.当归-红花不同配比对血虚小鼠补血作用的比较研究[J].中国药理学通报,2014,30(6):874-879.
- [9] 史旭芹,尚尔鑫,唐于平,等.基于响应曲面分析法对当归-黄芪配伍养血补血功效相互作用研究[J].药学报,2012,47(10):1375-1383.
- [10] 余小翠,刘高峰.响应面分析法在中药提取和制备工艺中的应用[J].中草药,2010,33(10):1651-1654.
- [11] 刘立,段金廛,朱振华,等.当归-红花药物组合效应物质基础研究[J].中草药,2011,42(5):929-934.