

• 痹祺胶囊研究 •

基于功能模型的痹祺胶囊配伍规律研究

王春芳^{1,2}, 李新^{2,3,4}, 张祥麒⁵, 姚鹏飞^{1,2}, 韩彦琪^{2,3,4}, 王磊⁶, 徐旭^{2,3,4}, 许浚^{2,3,4}, 赵专友^{2,3,4}, 张铁军^{2,3,4*}, 刘昌孝^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617
2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462
3. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300462
4. 天津药物研究院 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462
5. 天津达仁堂京万红药业有限公司, 天津 300112
6. 津药达仁堂集团股份有限公司, 天津 300193

摘要: **目的** 基于功能模型对痹祺胶囊进行拆方研究, 阐明痹祺胶囊的配伍规律, 揭示痹祺胶囊配伍的合理性。 **方法** 在各功能实验中, 动物分组分别为空白组 (抗炎实验和扭体实验除外), 模型组 (热板实验除外), 阳性药组, 痹祺胶囊组, 益气养血组, 活血通络组, 抗炎止痛组。益气养血功能实验中, 采用环磷酸胺建立大鼠免疫低下模型, 测定各给药组对模型大鼠外周血细胞数量、血浆促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 含量、脾脏指数及脾脏 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例的影响。活血通络功能实验中, 采用 iv 高分子右旋糖苷建立大鼠血循环障碍模型, 测定并对比各组肠系膜微循环毛细血管体积流量、全血黏度、凝血酶时间 (thrombin time, TT) 的影响。在抗炎功能实验中, 采用巴豆油建立小鼠耳肿模型, 测定各组耳肿胀度及耳肿胀抑制率。在中枢镇痛功能实验中, 采用小鼠热板致痛实验法, 测定并对比各组末次给药后 60、90 min 时小鼠舔足反应时间。在外周镇痛功能实验中, 采用小鼠醋酸扭体实验法, 测定并对比各组发生扭体反应的次数。 **结果** 痹祺胶囊与益气养血组可增加气血两虚模型大鼠外周血细胞如白细胞、红细胞及血红蛋白数量 ($P < 0.01$), 升高血浆 EPO 含量 ($P < 0.01$), 降低脾脏指数 ($P < 0.05, 0.01$), 提高脾脏 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例 ($P < 0.05, 0.01$)。痹祺胶囊与活血通络组可升高血循环障碍模型大鼠肠系膜毛细血管体积流量 ($P < 0.01$), 降低不同切速下全血黏度和红细胞聚集指数 ($P < 0.01$), 延长血浆 TT ($P < 0.01$)。痹祺胶囊与抗炎止痛组可降低耳肿模型小鼠耳肿胀度 ($P < 0.01$), 可延长正常小鼠给药 90 min 时热板舔足时间 ($P < 0.01$), 可抑制醋酸所致小鼠产生扭体反应的次数 ($P < 0.01$)。 **结论** 益气养血组药党参、茯苓、白术为痹祺胶囊主要发挥益气养血功能的配伍药味; 活血通络组药川芎、丹参、三七、地龙、牛膝为痹祺胶囊主要发挥活血通络功能的配伍药味; 抗炎止痛组药马钱子、甘草为痹祺胶囊主要发挥抗炎止痛功能的配伍药味。

关键词: 痹祺胶囊; 功能配伍; 益气养血; 活血通络; 抗炎止痛

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)23-7597-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.001

Compatibility regularity of Biqi Capsule based on functional animal models

WANG Chun-fang^{1,2}, LI Xin^{2,3,4}, ZHANG Xiang-qi⁵, YAO Peng-fei^{1,2}, HAN Yan-qi^{2,3,4}, WANG Lei⁶, XU Xu^{2,3,4}, XU Jun^{2,3,4}, ZHAO Zhuan-you^{2,3,4}, ZHANG Tie-jun^{2,3,4}, LIU Chang-xiao^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
3. National Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical

收稿日期: 2023-06-14

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (U21A20406)

作者简介: 王春芳, 硕士, 研究方向为中药药理。E-mail: wcf02180130@163.com

*通信作者: 张铁军, 研究员。E-mail: zhangtj@tjipr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liucx@tjipr.com

Research, Tianjin 300462, China

4. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
5. Tianjin Darentang Jingwanhong Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300112, China
6. Tianjin Pharmaceutical Da Ren Tang Group Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective Based on the function model, Biqi Capsule (痹祺胶囊) was disassembled to study its compatibility law and reveal the rationality of compatibility law of Biqi Capsule. **Methods** In each functional experiment, the animals used in the study were divided into blank group (except for anti-inflammatory experiment and writhing experiment), model group (except for hot plate experiment), positive drug group, Biqi Capsule group, replenishing *qi* and nourishing blood group, promoting blood circulation and dredging collaterals group, and anti-inflammatory and analgesia group. In the function experiment of replenishing *qi* and nourishing blood, the immunosuppressive model of rats was established by intraperitoneal injection of cyclophosphamide, and the effects of each administration group on the number of peripheral blood cells, plasma erythropoietin (EPO) content, spleen index and spleen CD4⁺/CD8⁺ ratio of the model rats were measured. In the function experiment of promoting blood circulation and dredging collaterals, the rat model of blood circulation disturbance was established by intravenous injection of high molecular dextran, and the effects of mesenteric microcirculation capillary volume flow rate, whole blood viscosity, and thrombin time (TT) were measured and compared in each group. In the anti-inflammatory function experiment, croton oil was used to establish the mouse ear swelling model, and the ear swelling degree and ear swelling inhibition rate of each group were measured. In the central analgesia function experiment, the mouse hot plate pain test method was used to measure and compare the mouse licking reaction time at 60, 90 min after the last administration of each group. In the peripheral analgesia function experiment, the times of writhing reaction in each group were measured and compared by acetic acid writhing test method of mice. **Results** Biqi Capsule group and replenishing *qi* and nourishing blood group could increase the number of peripheral blood cells such as white blood cell, red blood cell and hemoglobin ($P < 0.01$), increase plasma EPO content ($P < 0.01$), reduce spleen index ($P < 0.05, 0.01$), and increase spleen CD4⁺/CD8⁺ ratio in rats with both deficiency of *qi* and blood ($P < 0.05, 0.01$). Biqi Capsule group and promoting blood circulation and dredging collaterals group could increase the mesenteric capillary volume flow rate ($P < 0.01$), reduce the whole blood viscosity and erythrocyte aggregation index under different cutting speeds ($P < 0.01$), and prolong the plasma TT in rats with blood circulation disorder ($P < 0.01$). Biqi Capsule group and anti-inflammatory and analgesic group could reduce the degree of ear swelling in mice with ear swelling model ($P < 0.01$), prolong the time of licking feet with hot plate in normal mice 90 min after administration ($P < 0.01$), and inhibit the times of writhing reaction in mice caused by acetic acid ($P < 0.01$). **Conclusion** Dangshen (*Codonopsis Radix*), Fuling (*Poria*) and Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*) are the main compatibility herbs of Biqi Capsule which have the function of replenishing *qi* and nourishing blood. Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), Sanqi (*Notoginseng Radix et Rhizoma*), Dilong (*Pheretima*) and Niuxi (*Achyranthis Bidentatae Radix*) are the main compatibility drugs of Biqi Capsule for promoting blood circulation and dredging collaterals; Maqianzi (*Strychni Semen*) and Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) are the main compatibility drugs of Biqi Capsule for anti-inflammatory and analgesia.

Key words: Biqi Capsule; functional compatibility; replenishing *qi* and nourishing blood; promoting blood circulation and dredging collaterals; anti-inflammation and analgesia

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的慢性自身免疫疾病, 以关节肿痛、关节滑膜慢性炎症、关节进行性破坏为特征。RA 几乎见于各个地区和种族, 2019 年患病人数约占世界总人口的 1.0%, 多发于中老年人^[1]。风湿、RA 均属中医学“痹证”范畴。中医认为, 痹证的发生, “皆因体虚, 腠理空疏, 受风寒湿气而成”, 可见痹证的发生是由于机体气血失衡、内脏衰弱, 风寒湿热等袭击肌肤表层、经络等, 内外兼侵的结果。针对如此复杂的疾病而言, 药物单用显然无法应对复杂的疾

病状态, 并且难以避免不良反应的发生, 因此往往需要将 2 种以上的药物配合使用, 即中药复方。中药复方集中体现了中医理论的治则治法、配伍理论和组方原则, 其中中药配伍理论在辨证立法的基础上, 以法立方、以方遣药的系统理论和实践, 体现了中医药的特色和优势。痹祺胶囊由马钱子、党参、白术等 10 味药材组成, 其处方来源于华佗所创“一粒仙丹”^[2], 具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的作用, 体现了内外并重、标本兼治的组方理念^[3]。

中药复方配伍规律一直是历代医家探讨的重

点, 古代医家主要采用理论思辨和临床验证的方式进一步指导临床实践, 随着现代科学技术的发展, 采取体内、体外的方式从药效物质基础、复方药动学、有效组分配伍等多角度、多学科融合的方式探讨中药复方的作用机制, 为进一步研究中药的临床应用、剂型改良、质量提升等提供科学实验依据。本研究依据痹祺胶囊的功效并结合单味药材功效、配伍等, 将痹祺胶囊分为益气养血组(党参、茯苓、白术)、活血通络组(川芎、丹参、三七、地龙、牛膝)与抗炎止痛组(马钱子、甘草)。其中益气养血组党参、茯苓、白术为四君子汤加减, 具有补气健脾的功效; 气行血, 血载气, 气血同源, 补气以养血。活血通络组川芎、丹参、牛膝为均活血药, 三七可化瘀止血, 加之地龙可通络、息风止痉, 遂将此5味药归为活血通络组。马钱子功善止痛, 为伤科疗伤止痛要药; 甘草可调和药性, 缓急止痛, 配伍马钱子可缓和马钱子的毒性, 二者相使为用亦可增强止痛功效, 因此将此2味药归为抗炎止痛组。本研究通过环磷酰胺诱导的大鼠气血两虚模型、高分子右旋糖苷诱导的微循环障碍模型、巴豆油致小鼠耳肿模型、醋酸致小鼠扭体实验和小鼠热板致痛实验分别考察痹祺胶囊功能药效归属。

1 材料

1.1 药品

痹祺胶囊(0.3 g/粒, 批号 408700)由天津达仁堂京万红药业有限公司提供; 制马钱子粉、党参、白术、地龙(制)、茯苓、川芎、丹参、三七、牛膝、甘草, 购自天津达仁堂京万红药业有限公司, 经天津药物研究院中药首席专家张铁军研究员分别鉴定为马钱子科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子、桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的干燥根、菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎、钜蚓科动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum* (E. Perrier.) 的干燥体、多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核、伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎、唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎、五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎、苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎, 批号分别为 1-2012001、1-2009007-5G1、1-2008043、1-2101020、1-2007004-

3G1、1-2007005-5G1、1-2008036、1-2009002、1-2008044-3、1-2008053-7。党参、茯苓、白术、丹参、三七、川芎、牛膝、地龙、甘草药材粉碎后过 200 目筛。

利可君片(20 mg/片, 批号 211006)购自江苏吉贝尔药业股份有限公司; 复方丹参片(0.32 g/片, 批号 20200910)购自湖南时代阳光药业有限公司; 醋酸地塞米松(质量分数为 95%~98%)由天津药物研究院自制; 罗通定片(30 mg/片, 批号 201102)购自四川迪菲特药业有限公司; 阿司匹林肠溶片(25 mg/片, 批号 018200837)购自石药集团欧意药业有限公司。

1.2 试剂

注射用环磷酰胺(0.2 g/瓶, 批号 1B453A)购自 Baxter Oncology GmbH; 高分子右旋糖苷(葡聚糖 T500, 批号 H20M10B88790)购自上海源叶生物科技有限公司; 巴豆油由天津药物研究院自制; 冰醋酸(批号 210312)购自天津市康科德科技有限公司; 大鼠促红细胞生成素(erythropoietin, EPO) ELISA 试剂盒(批号 B354857)购自 Biolegend 公司; 红细胞裂解液(批号 20211202)购自北京索莱宝科技有限公司; FITC 标记抗大鼠 CD3 抗体(批号 213048)购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司; FITC 标记小鼠 IgG3 κ 链同型对照(批号 208209)购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司; PE 标记 CD4 单克隆抗体(批号 1921506)、PE 标记大鼠 IgG2a κ 链同型对照(批号 2330503)、PerCP 标记 CD8a 单克隆抗体(批号 2290323)、PerCP 标记小鼠 IgG1 κ 链同型对照(批号 2335792)购自赛默飞世尔科技公司; 凝血酶时间(thrombin time, TT)测定试剂盒(批号 032106A)购自美德太平洋(天津)生物科技股份有限公司。

1.3 仪器

BDLSR fortessa 流式细胞仪(美国 BD 公司); BI-2000A+型医学图像分析系统(成都泰盟软件有限公司); LG-R-80F 型全自动血液黏度分析仪(北京普利生仪器有限公司); LG-Paker 1 型凝血因子分析仪(北京普利生仪器有限公司); SpectraMax M5 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司); Sorvall ST 8R 型高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); BC-2800Vet 型全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); YLS-6B 型智能热板仪(济南益延科技发展有限公司)。

1.4 动物

SPF级SD大鼠,由北京斯贝福生物技术有限公司提供,许可证号SCXK(京)2019-0010。SPF级ICR小鼠,由北京斯贝福生物技术有限公司提供,许可证号SCXK(京)2019-0010。饲养在天津天诚新药评价有限公司实验动物屏障系统[合格证SYXK(津)2011-0005],温度、湿度、换气次数由中央系统自动控制,温度维持在20~26℃,相对湿度维持在40%~70%,通风次数为10~15次/h全新风,光照为12h明、12h暗,自由摄食饮水。实验动物的使用经天津药物研究院新药评价有限公司实验动物伦理委员会批准(IACUC: No.2022030301、2022031001、2022031501、2022050703)。

2 方法

2.1 受试药配制

2.1.1 大鼠受试药配制 痹祺胶囊(1.60 g/kg)组:取痹祺胶囊15粒,取粉,研磨混悬于28 mL 0.5%羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na)溶液中,即得。益气养血(0.60 g/kg)组:分别称取药材粉末党参、白术、茯苓各0.56、0.56、0.56 g,混合研磨混悬于28 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。活血通络(0.67 g/kg)组:分别称取药材粉末川芎、丹参、三七、牛膝、地龙各0.74、0.37、0.37、0.37、0.04 g,混合研磨混悬于28 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。抗炎止痛(0.33 g/kg)组:分别称取药材粉末马钱子、甘草各0.37、0.56 g,混合研磨混悬于28 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。大鼠ig体积为10 mL/kg。

2.1.2 小鼠受试药配制 痹祺胶囊(1.20 g/kg)组:取痹祺胶囊1粒,取粉,研磨混悬于5 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。益气养血(0.45 g/kg)组:分别称取药材粉末党参、白术、茯苓各37、37、37 mg,混合研磨混悬于5 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。活血通络(0.50 g/kg)组:分别称取药材粉末川芎、丹参、三七、牛膝、地龙各50、25、25、25、2 mg,混合研磨混悬于5 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。抗炎止痛(0.25 g/kg)组:分别称取药材粉末马钱子、甘草各25、37 mg,混合研磨混悬于28 mL 0.5% CMC-Na溶液中,即得。小鼠ig体积为20 mL/kg。

痹祺胶囊(0.60 g/kg)组、益气养血(0.22 g/kg)组、活血通络(0.25 g/kg)组、抗炎止痛(0.13 g/kg)组同上述配制方法,浓度减半即可。

2.2 实验分组、造模与给药

2.2.1 益气养血功能实验 雄性SD大鼠70只,体质量200~220 g,随机分为7组,每组10只,分别为空白组、模型组、利可君(0.40 g/kg)组、痹祺胶囊(1.60 g/kg)组、益气养血(0.60 g/kg)组、活血通络(0.67 g/kg)组、抗炎止痛(0.33 g/kg)组。除空白组外,其余大鼠分别以环磷酰胺40、40、30 mg/kg剂量连续3 d ip诱导气血两虚模型,于第5天眼眶采血检测外周血细胞数量判断模型建立情况。模型建立成功后将动物分组并分别ig给药,连续给药7 d。

2.2.2 活血通络功能实验 雄性SD大鼠70只,体质量200~220 g,随机分为7组,每组10只,分别为空白组、模型组、复方丹参片(0.30 g/kg)组、痹祺胶囊(1.60 g/kg)组、益气养血(0.60 g/kg)组、活血通络(0.67 g/kg)组、抗炎止痛(0.33 g/kg)组。各组ig给药,1次/d,连续给药7 d。空白组和模型组给予同等体积的动物专用饮用水。末次给药30 min后,每组以3 mL/kg ip 1%异戊巴比妥钠麻醉后,除空白组外,其余各组均以3 mL/kg经iv 10%高分子右旋糖苷,诱导大鼠血循环障碍。

2.2.3 抗炎功能实验 雄性ICR小鼠60只,体质量18~20 g,随机分为6组,每组10只,分别为模型组、地塞米松(3 mg/kg)组、痹祺胶囊(0.60 g/kg)组、益气养血(0.22 g/kg)组、活血通络(0.25 g/kg)组、抗炎止痛(0.13 g/kg)组。痹祺胶囊及其各拆方组ig给药,1次/d,连续给药7 d,阳性对照组ig给药,1次/d,连续给药3 d,模型组给予同等体积0.5% CMC-Na溶液。末次给药30 min后,各组以巴豆油50 μ L均匀涂抹于小鼠右耳廓内外两面,诱导耳肿胀模型。

2.2.4 镇痛功能实验

(1)热板致痛实验:将ICR小鼠置于(55.0 \pm 0.5)℃的热板上,记录小鼠首次舔足所需的时间为小鼠的正常痛阈值。选择正常痛阈值在5~30 s内的小鼠(将喜跳跃小鼠剔除)。按照痛阈值将小鼠分为6组,每组10只,分别为空白组、罗通定(50 mg/kg)组、痹祺胶囊(1.20 g/kg)组、益气养血(0.45 g/kg)组、活血通络(0.50 g/kg)组和抗炎止痛(0.25 g/kg)组。痹祺胶囊及各拆方组每天ig给药1次,连续给药7 d,阳性药在测定前单次给药。

(2)醋酸扭体实验:将ICR小鼠随机分为6组,每组10只,分别为模型组、阿司匹林(0.12 g/kg)

组、痹祺胶囊(1.20 g/kg)组、益气养血(0.45 g/kg)组、活血通络(0.50 g/kg)组和抗炎止痛(0.25 g/kg)组。对照组给予0.5% CMC-Na悬液,阳性药组给予阿司匹林0.12 g/kg,阳性药组每日给药1次,连续给药3 d;痹祺胶囊组及各拆方组每日给药1次,连续给药7 d。末次给药后1 h,小鼠ip 0.6%醋酸溶液(0.2 mL/只),诱导小鼠产生扭体反应。

2.3 样品采集与指标检测

2.3.1 益气养血功能实验 第7天末次给药1 h后,腹主动脉采血,分别收集各组脾脏用于计算脏器指数,并用流式细胞术检测脾脏中CD4⁺/CD8⁺细胞比例。其中部分全血用于检测血细胞数目;另一部分经4℃、3000 r/min离心10 min,分离得到血浆样品,于-80℃保存备用,ELISA法检测血浆中EPO含量。

$$\text{脏器指数} = \text{脏器质量} / \text{大鼠体质量}$$

2.3.2 活血通络功能实验 注射10%高分子右旋糖苷30 min后,首先采集大鼠腹腔肠系膜微循环图像及视频用于测定肠系膜毛细血管体积流量,然后腹主动脉采血于枸橼酸钠抗凝管中,部分用于全血检测全血血液流变学指标,包括全血不同切速(200、30、3、1 s⁻¹)下的全血黏度及红细胞聚集指数;另一部分全血经4℃、3000 r/min离心10 min,分离得到血浆样品,-80℃保存备用,ELISA法检测血浆TT。

2.3.3 抗炎功能实验 巴豆油造模致炎4 h后将小鼠左、右耳沿耳廓线剪下,用手动耳肿打孔器(6 mm)沿耳缘相同部位打下左右耳片,称定质量并计算肿胀度和肿胀抑制率。

$$\text{肿胀度} = \text{右耳质量} - \text{左耳质量}$$

$$\text{肿胀抑制率} = (\text{模型组平均肿胀度} - \text{给药组平均肿胀度}) / \text{模型组平均肿胀度}$$

2.3.4 镇痛功能实验

(1)热板致痛实验:记录末次给药结束后60、90 min小鼠的舔后足反应所需时间,若小鼠在40 s内仍未出现舔后足的情况,为防止多次测量下小鼠足爪烫伤,停止计时,时间按40 s计。

(2)醋酸扭体实验:注射0.6%醋酸溶液5 min后记录15 min内发生扭体反应的次数,以腹部凹陷、臀部歪扭、身体扭曲、或抽胯为扭体1次的标准,计算扭体抑制率。

$$\text{扭体抑制率} = (\text{模型组扭体均数} - \text{给药组扭体均数}) / \text{空白组扭体均数}$$

2.4 统计学分析

采用GraphPad prism 7.00进行分析,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 益气养血功能实验

3.1.1 痹祺胶囊及其拆方对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠外周血细胞的影响 课题组前期研究中以0.4、0.8、1.6 g/kg痹祺胶囊对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠的药效考察发现,1.6 g/kg剂量组效果最优,因此在考察痹祺胶囊益气养血功能模型时采用全方1.6 g/kg下各拆方组对应的剂量考察各组药效。造模后连续给药7 d,结果如表1所示,与模型组相比,痹祺胶囊显著增加外周血细胞白细胞、红细胞数量($P < 0.01$),还可增加血中血红蛋白的含量($P < 0.01$);对其各拆方组的结果分析发现,只有以党参、茯苓、白术为组成的益气养血组可显著改善环磷酰胺诱导的外周血象减少($P < 0.01$)。

表1 痹祺胶囊拆方配伍对环磷酰胺诱导的大鼠气血两虚模型外周血细胞数量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of compatibility of Biqi Capsule and its disassembled formula on number of peripheral blood cells in cyclophosphamide induced deficiency of both qi and blood rat model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	白细胞/(×10 ⁹ 个·L ⁻¹)	红细胞/(×10 ¹² 个·L ⁻¹)	血红蛋白/(g·L ⁻¹)
空白	—	11.73±0.58	6.94±0.20	149.13±2.45
模型	—	8.18±1.09 ^{&}	4.97±0.14 ^{&&}	114.88±2.98 ^{&&}
利可君	0.40	13.69±2.18 [*]	6.27±0.45 [*]	139.00±8.07 [*]
痹祺胶囊	1.60	14.75±1.58 ^{**}	6.58±0.38 ^{**}	147.00±7.74 ^{**}
活血通络	0.67	10.18±1.56	5.44±0.25	120.75±5.41
益气养血	0.60	14.93±1.16 ^{**}	6.13±0.19 ^{**}	135.63±2.95 ^{**}
抗炎止痛	0.33	10.46±0.73	5.38±0.12	120.13±2.35

与空白组比较: [&] $P < 0.05$ ^{&&} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$, 下表同

[&] $P < 0.05$ ^{&&} $P < 0.01$ vs blank group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group, same as below tables

3.1.2 痹祺胶囊及其拆方对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠血清 EPO 含量的影响 如表 2 所示, 与模型组比较, 益气养血组可进一步增加血清中 EPO 含量, 其效果与阳性药利可君相当, 但弱于痹祺胶囊; 而活血通络组与抗炎止痛组血清中 EPO 含量进一步降低, 以党参、茯苓、白术组成的益气养血组为激活 EPO 合成并释放的主要药味, 但全方配伍效果更好。

3.1.3 痹祺胶囊及其拆方对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠脾脏指数的影响 如表 3 所示, 与空白组比较, 模型组脾脏增大, 脾脏指数显著升高 ($P < 0.01$); 而利可君、痹祺胶囊与益气养血组给药 7 d 后可显著降低脾脏指数 ($P < 0.05, 0.01$), 活血通络

表 2 痹祺胶囊拆方配伍对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠血清 EPO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of compatibility of Biqi Capsule and its disassembled formula on EPO content in serum of cyclophosphamide induced deficiency of both qi and blood rat model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	EPO/(pg·mL ⁻¹)
空白	—	69.23 ± 4.49
模型	—	101.41 ± 7.16 ^{&}
利可君	0.40	118.31 ± 12.65*
痹祺胶囊	1.60	142.21 ± 10.49**
活血通络	0.67	88.86 ± 8.12*
益气养血	0.60	116.86 ± 12.92*
抗炎止痛	0.33	92.06 ± 9.11*

表 3 痹祺胶囊拆方配伍对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠脾脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of compatibility of Biqi Capsule and its disassembled formula on spleen index of cyclophosphamide induced deficiency of both qi and blood rat model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	脾脏指数/%
空白	—	0.31 ± 0.02
模型	—	0.48 ± 0.03 ^{&&}
利可君	0.40	0.36 ± 0.03*
痹祺胶囊	1.60	0.36 ± 0.03*
活血通络	0.67	0.45 ± 0.04
益气养血	0.60	0.35 ± 0.03**
抗炎止痛	0.33	0.41 ± 0.03

组与抗炎止痛组也可在一定程度上降低脾脏指数, 但无统计学差异, 由此可推测, 痹祺胶囊中主要以党参、茯苓、白术为组成的益气养血组起到改善环磷酰胺诱导的脾脏损伤的作用。

3.1.4 痹祺胶囊及其拆方对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠脾脏 T 细胞 CD4⁺/CD8⁺ 比例的影响 如图 1 所示, 与空白组比较, 模型组 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例显著下降 ($P < 0.05$); 连续给予阳性药利可君、痹祺胶囊全方及各拆方 7 d 后, 痹祺胶囊可显著提高 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例 ($P < 0.05$), 其各拆方组中只有益气养血组可显著提高 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例 ($P < 0.01$), 即党参、白术、茯苓为痹祺胶囊中改善环磷酰胺诱导的免疫抑制的主要药味。

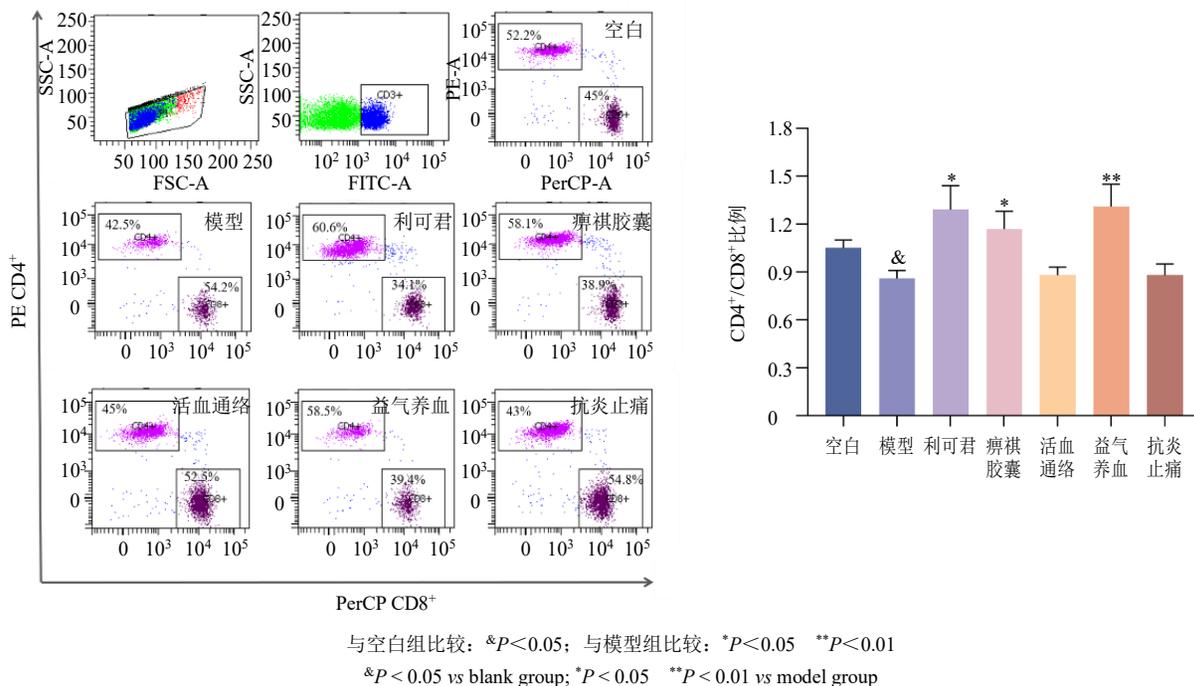


图 1 痹祺胶囊拆方配伍对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠脾脏 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effect of compatibility of Biqi Capsule and its disassembled formula on spleen CD4⁺/CD8⁺ ratio of cyclophosphamide induced deficiency of both qi and blood rat model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.2 活血通络功能实验

3.2.1 痹祺胶囊拆方配伍对大鼠肠系膜微循环的影响 课题组前期研究中以 0.4、0.8、1.6 g/kg 痹祺胶囊对高分子右旋糖苷诱导微循环障碍模型发现, 1.6 g/kg 剂量组效果最优, 因此在考察痹祺胶囊活血通络功能时采用全方 1.6 g/kg 下各拆方组对应的剂量考察各组药效。如表 4 所示, 注射 10% 高分子右旋糖苷 30 min 后, 与空白组比较, 模型组及各给药组

表 4 痹祺胶囊拆方配伍对高分子右旋糖苷诱导大鼠毛细血管体流量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of compatibility of Biqi Capsule and its disassembled formula on capillary volume flow rate in rats exposed high molecular dextran ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	毛细血管体流量/($\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)
空白	—	229.34 ± 13.95
模型	—	70.66 ± 3.76 ^{&&}
复方丹参片	0.30	192.50 ± 17.00 ^{**}
痹祺胶囊	1.60	168.71 ± 8.51 ^{**}
活血通络	0.67	178.07 ± 16.14 ^{**}
益气养血	0.60	90.60 ± 6.70 [*]
抗炎止痛	0.33	75.76 ± 6.61

表 5 痹祺胶囊拆方配伍对高分子右旋糖苷诱导大鼠全血黏度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effects of compatibility of Biqi Capsule and its disassembled formula on whole blood viscosity in rats exposed high molecular dextran ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	全血黏度				红细胞聚集指数
		高切 (200 s ⁻¹)	中切 (30 s ⁻¹)	低切 (3 s ⁻¹)	低切 (1 s ⁻¹)	
空白	—	4.09 ± 0.11	6.65 ± 0.17	20.69 ± 0.61	27.38 ± 0.81	5.46 ± 0.36
模型	—	6.03 ± 0.20 ^{&&}	10.42 ± 0.39 ^{&&}	36.10 ± 1.69 ^{&&}	47.76 ± 2.24 ^{&&}	7.87 ± 0.33 ^{&&}
复方丹参片	0.30	5.12 ± 0.14 ^{**}	8.76 ± 0.33 ^{**}	28.31 ± 1.57 ^{**}	37.46 ± 2.07 ^{**}	6.59 ± 0.26 ^{**}
痹祺胶囊	1.60	4.97 ± 0.13 ^{**}	8.23 ± 0.26 ^{**}	26.98 ± 1.09 ^{**}	35.71 ± 1.45 ^{**}	6.50 ± 0.27 ^{**}
活血通络	0.67	4.93 ± 0.21 ^{**}	8.05 ± 0.25 ^{**}	26.17 ± 1.01 ^{**}	34.33 ± 1.10 ^{**}	6.32 ± 0.21 ^{**}
益气养血	0.60	5.58 ± 0.10	9.73 ± 0.26	32.31 ± 1.74	42.22 ± 1.66	7.38 ± 0.45
抗炎止痛	0.33	5.61 ± 0.20	9.83 ± 0.53	33.79 ± 2.87	43.29 ± 4.01	7.57 ± 0.65

3.2.3 痹祺胶囊拆方配伍对 TT 的影响 如表 6 所示, 与空白组比较, 血循环障碍模型组大鼠 TT 有所缩短 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 痹祺胶囊组及活血通络组均可显著延长 TT ($P < 0.01$), 益气养血组和抗炎止痛组药未表现出对血循环障碍大鼠 TT 延长的作用。因此推断活血通络组药可能为痹祺胶囊中主要延缓血凝的药味组。

3.3 抗炎功能实验

课题组前期研究中以 0.6、1.2、2.4 g/kg 痹祺胶囊对巴豆油诱导小鼠耳肿模型发现 0.6 g/kg 剂量组效果最优, 因此在考察痹祺胶囊抗炎功能时采用全

毛细血管体积流量明显降低 ($P < 0.01$), 可见血管呈现局部深红色团块状聚集, 血液流动性降低, 血流方向逆向摆动等血液循环障碍。与模型组比较, 除抗炎止痛组外, 各给药组毛细血管血流明显加快 ($P < 0.05、0.01$), 其中复方丹参片组、痹祺胶囊组及活血通络组血流速度得到明显的改善 ($P < 0.01$), 且活血通络组毛细血管体积流量改善较接近复方丹参片组。由此可以判断痹祺胶囊能够改善由高分子右旋糖苷诱导的大鼠肠系膜毛细血管微循环障碍, 其作用基础主要依赖于活血通络组药物。

3.2.2 痹祺胶囊拆方配伍对全血黏度的影响 如表 5 所示, 与空白组比较, 注射高分子右旋糖苷后, 模型组 4 个切速下的全血黏度值及红细胞聚集指数均有明显升高 ($P < 0.01$), 表明高分子右旋糖苷可诱导大鼠微循环障碍。与模型组比较, 复方丹参片组、痹祺胶囊全方组及活血通络组在 4 个切速下的全血黏度值及红细胞聚集指数均显著下降 ($P < 0.01$), 结果表明痹祺胶囊的活血通络功能主要依赖于全方中的活血药味, 即丹参、三七、川芎、牛膝、地龙, 其作用机制可能与抑制红细胞聚集有关。

表 6 痹祺胶囊各拆方组对高分子右旋糖苷诱导大鼠血浆 TT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effects of Biqi Capsule and its different disassembled formulas on TT in serum of rats exposed high molecular dextran ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TT/s
空白	—	35.89 ± 1.38
模型	—	31.54 ± 1.14 ^{&}
复方丹参片	0.30	40.16 ± 3.11 [*]
痹祺胶囊	1.60	40.96 ± 1.88 ^{**}
活血通络	0.67	38.40 ± 1.74 ^{**}
益气养血	0.60	32.87 ± 0.80
抗炎止痛	0.33	33.11 ± 0.97

方 0.6 g/kg 下各拆方组对应的剂量考察各组药效。如表 7 所示, 痹祺胶囊全方及各拆方均具有不同程度减轻巴豆油诱导的小鼠耳肿胀的症状, 其中以马钱子、甘草配伍的抗炎镇痛组抗炎效果显著 ($P < 0.01$), 其肿胀抑制率为 59.3%, 为痹祺胶囊发挥抗炎效果的主要功能药对, 此外以丹参、三七、川芎、地龙为组成的活血通络组也具有抑制巴豆油诱导的小鼠耳肿胀效果 ($P < 0.05$), 可能与活血通络药味加快血液流速从而加快炎症因子代谢有关。

表 7 痹祺胶囊各拆方组对巴豆油耳炎的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 7 Inhibitory effects of Biqi Capsule and its different disassembled formulas on ear edema induced by croton oil in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肿胀度/mg	肿胀抑制率/%
模型	—	5.40 ± 0.54	0.0
地塞米松	0.003	2.00 ± 0.39**	62.9
痹祺胶囊	0.60	2.10 ± 0.41**	61.1
活血通络	0.25	4.00 ± 0.30*	25.9
益气养血	0.22	4.60 ± 0.16	14.8
抗炎镇痛	0.13	2.20 ± 0.25**	59.3

3.4 镇痛功能实验

3.4.1 痹祺胶囊及其拆方对热板所致疼痛的镇痛作用 课题组前期实验研究表明痹祺胶囊具有明显的中枢镇痛作用, 且 1.20 g/kg 剂量组效果最优, 因此以该剂量组进行各拆方组中枢镇痛作用的研究。如表 8 所示, 在给药 60 min 后, 痹祺胶囊与阳性药可显著延长小鼠热板舔足时间 ($P < 0.05$), 但各拆方组与空白组相比无明显变化, 但给药 90 min 时抗炎镇痛组的舔足反应时间显著延长 ($P < 0.01$), 即痹祺胶囊的中枢镇痛作用主要为马钱子、甘草组成的抗炎镇痛组。

表 8 痹祺胶囊各拆方组对小鼠热板致痛的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 8 Effects of Biqi Capsule and its different disassembled formulas on hot plate induced aching in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	舔足反应时间/s	
		60 min	90 min
空白	—	12.05 ± 0.59	13.75 ± 0.58
罗通定	0.05	17.87 ± 1.96&	25.97 ± 2.04&&
痹祺胶囊	1.20	15.56 ± 1.39&	22.52 ± 1.45&&
活血通络	0.50	10.41 ± 0.55	13.68 ± 0.56
益气养血	0.45	11.06 ± 0.64	14.70 ± 0.78
抗炎镇痛	0.25	12.32 ± 1.05	21.66 ± 2.69&&

3.4.2 痹祺胶囊及其拆方对醋酸所致小鼠扭体的镇痛作用 痹祺胶囊具有明显的抑制醋酸扭体作用, 且 1.20 g/kg 剂量组效果最优, 因此以该剂量组进行各拆方组外周镇痛作用的研究。如表 9 所示, 痹祺胶囊各拆方组均可抑制醋酸所致的小鼠扭体反应次数, 其抑制率分别为活血通络组 11.57%、益气养血组 26.17%、抗炎镇痛组 69.70%, 以马钱子、甘草为组成的抗炎镇痛组为痹祺胶囊发挥抗炎作用的主要药味 ($P < 0.01$)。

表 9 痹祺胶囊各拆方组对醋酸所致小鼠扭体次数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 9 Effects of Biqi Capsule and its different disassembled formulas on writhing frequency induced by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	扭体次数	抑制率/%
模型	—	36.30 ± 6.44	0.00
阿司匹林	0.12	8.50 ± 2.54**	76.58
痹祺胶囊	1.20	10.30 ± 3.50**	71.63
活血通络	0.50	32.10 ± 6.78	11.57
益气养血	0.45	26.80 ± 7.18	26.17
抗炎镇痛	0.25	11.00 ± 4.78**	69.70

4 讨论

痹证是指风寒湿热之邪闭阻经络, 导致气血运行不畅, 而引起的以肢体关节疼痛、肿胀、麻木、重着甚至活动不利为主要表现的病证^[4]。《济生方》中有“皆因体虚, 腠理空虚, 受风寒湿气而成痹也”, 由于患者素体本虚, 元气不足, 气血亏少, 使得肢体筋脉失濡, 腠理松懈, 风寒湿等外邪乘机而入, 发为痹证^[5]。正气虚是痹病发生的基础, 邪侵是痹病的重要条件。“气为血之帅, 血为气之母”, 气血相依, 气能生血、气能行血、气能摄血, 气虚则血无以推动统摄而易溢于脉外, 散于筋骨关节, 阻塞经络而成血瘀。湿浊血瘀凝滞于经络关节, “不通则痛”, 病发则会引起痹证患者肢体关节、肌肉、筋骨等处酸麻重着、疼痛、麻木、肿胀、甚至关节红肿热痛、屈伸不利^[6]。关节的肿胀、疼痛是痹证主要的临床表现, 而关节炎症是诱发关节肿胀疼痛的重要原因^[7]。

中医治疗 RA, 重在扶正, 而益气养血为扶正的关键治法。环磷酰胺因对外周血象及骨髓抑制作用常用于构建中医气血两虚模型^[8-9]。气血两虚与免疫功能下降密切相关, 脾脏是最大的外周免疫器官, 具有储血、造血、免疫应答等生理功能。CD4⁺和

CD8⁺均为T淋巴细胞,在正常生理情况下,其比值保持相对稳定,共同调节免疫应答,其比值降低则考虑机体发生了免疫抑制^[10],如环磷酸腺苷诱导免疫低下,体内CD4⁺/CD8⁺比值降低^[11]。EPO被认为是红细胞生成的主要调控因子,在红系分化和增殖过程中发挥着重要的作用。研究表明,党参及其主要化合物具有改善造血功能、增强免疫、抗炎、抗氧化等多种作用^[12-13];白术多糖可以增加动物机体脾脏和胸腺的质量,具有免疫器官损伤的拮抗性作用^[14];茯苓有效抑制脾脏增大及胸腺萎缩,增强细胞免疫和体液免疫能力^[15-16]。本研究表明,益气养血组对气血两虚模型大鼠改善外周血细胞、升高血清EPO含量、降低脾脏指数及升高CD4⁺/CD8⁺细胞比例,其药效作用与痹祺胶囊全方组作用相近。由此推断痹祺胶囊改善气血两虚的功能主要归因于益气养血组药即党参、白术、茯苓。

痹证病久邪留伤正,正虚邪恋,导致气血津液运行无力,血滞为瘀,留滞于筋脉关节,痼结很深,不易祛除,并成为新的致病因素,进一步损坏筋脉关节。因此改善“瘀血”在痹证治疗中起着重要作用。高分子右旋糖苷引起急性微循环障碍的主要因素与其作为大分子物质激活内源性凝血途径、形成大量微血栓有关^[17],这与中医“血瘀”概念相似。研究表明,川芎中阿魏酸、川芎嗪和川芎挥发油可以降低纤维蛋白原含量、延长TT和活化部分凝血活酶时间,改善红细胞压积及红细胞变形指数,川芎水提物可以抗血小板聚集,川芎甲醇提取部位和川芎挥发油均可以明显改善全血黏度和血浆黏度^[18-19]。丹参具有激活纤溶酶原的作用,产生纤溶作用,通过溶解血栓发挥其活血化瘀作用。三七、地龙、牛膝均具可抑制血小板聚集,改善血液流变性,其中地龙具有降解陈旧性血栓的作用^[20]。本研究表明,痹祺胶囊全方组和活血通络组药可通过提高肠系膜毛细血管体积流量、降低全血黏度及红细胞聚集指数,延长血浆TT,抑制纤维蛋白原激活发挥抗微循环障碍作用。由此推断痹祺胶囊发挥活血功能的核心理念为活血通络组,即川芎、丹参、三七、地龙和牛膝。

RA临床表现为对称性及侵蚀性的多关节炎,病理特征为滑膜炎,其主要症状是疼痛^[21-22]。炎症机制在痹证发病机制中发挥着重要作用,而免疫功能异常是痹证慢性炎症持续和加重的重要原因,大量炎症细胞和炎症因子破坏患者的自身免疫耐

受^[23]。炎症、外周敏化和中枢神经系统疼痛调节机制的异常,以及随着疾病的进展,关节内结构的改变等共同导致了患者对疼痛的感知^[24]。研究表明,马钱子中马钱子碱可以显著抑制炎症组织中前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的释放,并降低醋酸诱导的血管通透性,通过抗炎发挥镇痛作用^[25],还可通过增加大脑功能区脑啡肽的含量,提高小鼠电刺激致痛的痛阈值及大鼠5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)致炎后足压痛的镇痛率,发挥中枢镇痛作用^[23-27]。甘草中甘草黄酮类成分通过抑制炎症介质的合成与释放,抑制κB抑制因子激酶(inhibitor of κB kinase, IKK)激活,从而阻止核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的转录从而抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)和PGE₂的产生,降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,发挥抗炎镇痛作用^[28]。甘草查耳酮A还可通过抑制大鼠脊髓背角p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF-κB信号通路,抑制炎症因子的释放,降低脊髓背角小胶质细胞的活化程度,对神经病理性疼痛发挥镇痛作用^[29]。本研究表明痹祺胶囊以马钱子、甘草配伍的抗炎止痛组为抗炎、镇痛效果的主要功能药对。

通过现代药理学模型方法,阐释中医药针对疾病的治法原理、配伍理论和方剂的配伍规律,从而发展和完善中医药理论,其中把一个处方拆成多个“子方”后进行药效物质基础研究和疗效变化观察的拆方研究,是说明配伍机制的一个重要方法。本文通过上述功能实验,基本明确了痹祺胶囊功能药味配伍关系,即党参、白术、茯苓主要发挥益气养血功能,针对痹证内因即气血亏虚或久病气血不足导致的经脉、筋肉失于濡养等症候;川芎、丹参、三七、地龙和牛膝主要发挥活血化瘀功能,针对气血闭阻、环流不畅、壅闭经络等症候;马钱子、甘草主要发挥抗炎镇痛功能,针对气血不足、经络瘀闭导致的“不荣则痛”与“不通则痛”等症候。如此组方,扶正驱邪,两擅其功。当然对于痹祺胶囊发挥不同功能的药理作用机制还需深入研究,进一步解析痹祺胶囊多途径、多靶点的作用特点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 姜泉. 国际中医临床实践指南: 类风湿关节炎 (2019-

- 10-11) [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.
- [2] 刘伊玲. “一粒仙丹”济世华 [J]. 中国经济信息, 2018(3): 78-79.
- [3] 张星艳, 李虎玲, 李新, 等. 痹祺胶囊研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2746-2757.
- [4] 何厚金. 治痹浅析 [J]. 中医药导报, 2010, 16(9): 84-85.
- [5] 张勇, 温蕾. 中医对风湿性关节炎的病因病机认识及治疗现状研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(35): 144-146.
- [6] 王堃仰, 邢立峰. 从“痹症有瘀血说”论治膝关节骨性关节炎 [J]. 基层中医药, 2022, 1(1): 31-34.
- [7] Libánská A, Randárová E, Skoroplyas S, *et al.* Size-switchable polymer-based nanomedicines in the advanced therapy of rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2023, 353: 30-41.
- [8] Emadi A, Jones R J, Brodsky R A. Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(11): 638-647.
- [9] 张健敏, 马迎春. 归芪三七颗粒与归芪三七口服液对环磷酰胺及⁶⁰Co- γ 射线所致大鼠血虚模型影响的对比研究 [J]. 甘肃医药, 2018, 37(1): 85-87.
- [10] Korolevskaia L B, Saidakova E V, Shmagel N G, *et al.* Assessment of the mitochondrial condition in CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes from healthy subjects [J]. *Cell Tiss Biol*, 2022, 16(5): 470-477.
- [11] 伍维高, 钟金凤. 环磷酰胺构建动物免疫抑制模型的研究进展 [J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(2): 87-89.
- [12] Luan F, Ji Y F, Peng L X, *et al.* Extraction, purification, structural characteristics and biological properties of the polysaccharides from *Codonopsis pilosula*: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 261: 117863.
- [13] Li G X, Ju Y H, Wen Y W, *et al.* Screening of *Codonopsis Radix* polysaccharides with different molecular weights and evaluation of their immunomodulatory activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5454.
- [14] Li W Y, Guo S X, Xu D N, *et al.* Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* Koidz. (PAMK) relieves immunosuppression in cyclophosphamide-treated geese by maintaining a humoral and cellular immune balance [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 932.
- [15] Tu Y J, Luo X Y, Liu D, *et al.* Extracts of *Poria cocos* improve functional dyspepsia via regulating brain-gut peptides, immunity and repairing of gastrointestinal mucosa [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153875.
- [16] 马艳春, 范楚晨, 冯天甜, 等. 茯苓的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 108-111.
- [17] 娄静. 尾静脉注射高分子右旋糖苷致大鼠 As 早期病变及银杏叶片的预防作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [18] Yang F Q, Zhang Q A, Yang Y X, *et al.* Combination of platelet bio-specific extraction and high-performance liquid chromatography with diode-array detection/liquid chromatography-mass spectrometry method for analyzing platelet-targeted compounds in *Rhizoma Chuanxiong* [J]. *Phcog Mag*, 2022, 18(78): 427-434.
- [19] 华芳. 川芎活血化癥功效相关药理作用定量测定方法的建立 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [20] 王萍, 张悦. 地龙药理作用研究进展 [J]. 黑龙江科技信息, 2015(33): 119.
- [21] Li Y, Wang J H, Xiao Y C, *et al.* A systems pharmacology approach to investigate the mechanisms of action of *Semen Strychni* and *Tripterygium wilfordii* Hook f. for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175: 301-314.
- [22] 周婷婷, 闫梦真, 余婕, 等. 类风湿性关节炎疼痛机制 [J]. 生命的化学, 2020, 40(7): 1114-1120.
- [23] Masoumi M, Alesaeidi S, Khorramdelazad H, *et al.* Role of T cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Focus on immunometabolism dysfunctions [J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 88-102.
- [24] 井维尧, 杜小正, 田杰祥, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 通路的类风湿性关节炎滑膜炎发病机制及中医药治疗研究进展 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2022, 39(2): 84-89.
- [25] Yin W, Wang T S, Yin F Z, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine N-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 88(2/3): 205-214.
- [26] 崔姣, 许惠琴, 陶玉菡. 马钱子碱透皮贴剂镇痛实验研究及对大鼠脑啡肽含量的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(5): 7-9.
- [27] 秦贝贝, 贾泽菲, 王佳莉, 等. 马钱子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5920-5933.
- [28] Yang R, Yuan B C, Ma Y S, *et al.* The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 5-18.
- [29] 张洪雨, 黄煜森, 王惠, 等. 甘草查尔酮 A 对大鼠骨关节炎的作用及其与 p38-MAPK 炎症信号通路的关系 [J]. 中国基层医药, 2021, 28(5): 738-743.

[责任编辑 李亚楠]