基于功能模型的痹祺胶囊药效研究

李　新[1, 2, 3]，韩彦琪[1, 2, 3]，卜睿臻[4]，王春芳[1, 2, 3, 5]，王　磊[6]，姚鹏飞[1, 2, 3, 5]，徐　旭[1, 2, 3]，许　浚[1, 2, 3]，赵专友[1, 2, 3]，张铁军[1, 2, 3*]，刘昌孝[1, 2, 3*]

1. 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
2. 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
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. 天津达仁堂京万红药业有限公司，天津　300112
5. 天津中医药大学，天津　301617
6. 津药达仁堂集团股份有限公司，天津　300193

摘　要：目的　探讨痹祺胶囊全方益气养血、活血通络、抗炎及镇痛作用。**方法**　分别采用大鼠气血两虚模型和微循环障碍模型观察痹祺胶囊的益气养血和活血化瘀作用；采用小鼠急性耳肿模型观察痹祺胶囊的抗炎作用；采用小鼠热板法和扭体模型观察痹祺胶囊的镇痛作用。各功能研究用动物分别分为空白组（扭体实验除外）、模型组（热板实验除外）、阳性药组、痹祺胶囊低剂量组（相当于临床用量）、中剂量组（相当于临床 2 倍用量）、高剂量组（相当于临床 4 倍用量）。末次给药 1 h 后取材，检测全血中外周血细胞数量，采用 ELISA 法检测血清中促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）含量，采用流式细胞术检测脾脏中 $CD4^+/CD8^+$比例，用于初步评价痹祺胶囊的益气养血作用；采集大鼠肠系膜毛细血管流速，对全血进行黏度分析，采用凝血酶时间（thrombin time，TT）试剂盒对血清进行凝血时间分析，用于初步评价痹祺胶囊的活血化瘀作用。**结果**　痹祺胶囊低剂量组（相当于临床剂量）具有显著的益气养血及抗炎镇痛作用（$P<0.05$、0.01），活血化瘀作用不明显；痹祺胶囊中剂量（相当于 2 倍临床剂量）表现出显著的抗炎及镇痛作用（$P<0.05$、0.01），益气养血作用较弱，活血化瘀作用不明显；痹祺胶囊高剂量组具有显著的益气养血、活血化瘀、抗炎及外周镇痛作用，中枢镇痛作用不明显，具体表现在可提高外周血细胞数量、外周血中 EPO 含量及改善脾脏 T 淋巴细胞 $CD4^+$、$CD8^+$分型（$P<0.05$、0.01），改善毛细血管流速、降低不同切速下全血黏度，并延长 TT（$P<0.05$、0.01），抑制巴豆油引起的耳肿及醋酸诱发的疼痛反应（$P<0.05$、0.01）。**结论**　痹祺胶囊具有明显的益气养血、活血化瘀及抗炎镇痛作用，并为明确其功能药味奠定药效基础。

关键词：痹祺胶囊；气血两虚；微循环障碍；疼痛；炎症

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)23 - 7630 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.004

Efficacy of Biqi Capsule based on functional animal models

LI Xin[1, 2, 3], HAN Yan-qi[1, 2, 3], BU Rui-zhen[4], WANG Chun-fang[1, 2, 3, 5], WANG Lei[6], YAO Peng-fei[1, 2, 3, 5], XU Xu[1, 2, 3], XU Jun[1, 2, 3], ZHAO Zhuan-you[1, 2, 3], ZHANG Tie-jun[1, 2, 3], LIU Chang-xiao[1, 2, 3]

1. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
2. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology 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 Research, Tianjin 300462, China
4. Tianjin Darentang Jingwanhong Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300112, China
5. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
6. Tianjin Pharmaceutical Da Ren Tang Group Co., Ltd., Tianjin 300193, China

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：李　新，助理研究员，研究方向为中药药理研究。E-mail: lix6@tjipr.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

Abstract: Objective To explore the pharmacodynamic effect of Biqi Capsule (痹祺胶囊) on benifiting *qi* and nourishing blood, promoting blood circulation to dissipate blood stasis, and anti-inflammation and analgesia. **Methods** The effects of benifiting *qi* and nourishing blood, promoting blood circulation and removing blood stasis of Biqi Capsule were respectively observed in rat models of *qi* and blood deficiency and microcirculation disturbance. The anti-inflammatory effect of Biqi Capsule was observed by acute otoedema model in mice. The analgesic effect of Biqi Capsule was observed by hot plate/writhing model in mice. The animals were respectively divided into blank group (except for writhing experiment), model group (except for hot plate experiment), positive drug group, Biqi Capsule low-dose group (equivalent to clinical dosage), Biqi Capsule medium-dose group (equivalent to two times of clinical dosage), Biqi Capsule high-dose group (equivalent to four times of clinical dosage). Samples were collected 1 h after the last administration of Biqi Capsule, the number of peripheral blood cells in the whole blood was detected, the content of erythropoietin (EPO) in serum was detected by ELISA, and spleen $CD4^+/CD8^+$ ratio was detected by flow cytometry, which were used to preliminatively evaluate the effect of benifiting *qi* and nourishing blood of Biqi Capsule. The flow velocity of mesenteric capillaries of rats was detected, the viscosity of whole blood was analyzed, thrombin time (TT) kit was used to analyze the coagulation time of serum, so as to preliminically evaluate the effect of Biqi Capsule on promoting blood circulation and removing blood stasis. **Results** Biqi Capsule low-dose group (equivalent to clinical dose) had significant effects of benifiting *qi* and nourishing blood, anti-inflammatory and analgesic effects ($P < 0.05$, 0.01), the effects of promoting blood circulation and removing blood stasis was not obvious. Biqi Capsule medium-dose group (equivalent to two times of clinical dose) showed significant anti-inflammatory and analgesic effects ($P < 0.05$, 0.01), the effect of benifiting *qi* and nourishing blood was weak, and the effect of promoting blood circulation and removing blood stasis was unconspicuous. Biqi Capsule high-dose group had significant effects of supplementing *qi* and nourishing blood, promoting blood circulation and removing blood stasis, anti-inflammation and peripheral analgesia, but had no significant effects on central analgesia, which were specifically manifested on increasing the number of peripheral blood cells, EPO content in peripheral blood and improving $CD4^+$ and $CD8^+$ typing of spleen T lymphocytes ($P < 0.05$, 0.01), improving capillary flow velocity, reducing whole blood viscosity under different cutting speeds and prolonging TT ($P < 0.05$, 0.01), inhibiting ear swelling induced by croton oil and pain response induced by acetic acid ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** Biqi Capsule has obvious effects of invigorating *qi* and nourishing blood, promoting blood circulation and removing blood stasis as well as anti-inflammatory and analgesic effects, which lays a foundation for clarifying its functional herbal flavor.

Key words: Biqi Capsule; *qi* and blood deficiency; microcirculation disturbance; pain; inflammation

中药配伍是中医药理论体系中的独特领域，是中医药的优势与特色，其配伍理论并不是任意 2 种或 2 种以上同类药物的机械拼凑，而是根据疾病的病位、病性、病势、病程并结合药物的性味、归经、功能，有选择地通过一定的配伍相互促进，取长补短，从而使所组方剂“主次分明、兼顾全面、扬长避短、疗效确切”[1]。方剂配伍理论与方法归纳来看基本可划分为 2 大类，分别为药性配伍和功效配伍（效应配伍），其中功效配伍是现代临床最基本和最重要的配伍理论，根据辨证论治结果，选择合适的药物组成方剂，调整人体功能的偏盛偏衰[2]。痹证的发生，与体质强弱、气候条件、生活环境有密切关系。素体本虚、正气不足是发病的内在因素，脾胃失健、肝血亏虚、肾气不足为病本，邪气痹阻经络、筋骨，留着关节，营卫不通，气血运行受阻为病机[3]，临床表现为关节的肿胀、疼痛。痹祺胶囊由马钱子、党参、茯苓、丹参、川芎、地龙等 10 味药配伍而成，具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的功效，用于治疗痹证之经络气血痹阻之症。全方药效及临床作用方面对痹祺胶囊的研究已有大量文献报道，通过对 136 例肝肾亏虚型膝关节炎患者的治疗发现，玻璃酸钠关节腔内注射联用痹祺胶囊可正向调节机体红细胞免疫功能，改善患者膝关节功能[4]。通过对 59 例类风湿性关节炎伴有高血压患者的治疗发现，甲氨蝶呤合并痹祺胶囊后患者全血黏度、血浆黏度等血液流变学显著改善[5]。痹祺胶囊还具有明显的抗炎、镇痛作用[6]，还可通过减轻氧化应激反应而减轻关节软骨、滑膜细胞损伤，进而缓解膝关节疼痛[7]。由此可观，痹祺胶囊的功效在临床治疗中均有体现，而目前并无对痹祺胶囊的功效配伍有系统性研究。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益气养血、活血通络、抗炎及镇痛功效。

1 材料

1.1 药品与试剂

痹祺胶囊（0.3 g/粒，批号 408700）购自天津达

仁堂京万红药业有限公司；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；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；醋酸地塞米松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；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；巴豆油由天津天诚新药评价有限公司自制；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 CD3 抗体（批号 213048）、PE CD4 抗体（批号 1921506）、PerCP-eFluor CD8a 抗体（批号 2290323）均购自 Elabscience 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。

1.2 仪器

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）；SpectraMax M5 型酶标仪（美国 Molecular Devices 公司）；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、LG-Paker 1 型凝血因子分析仪（北京普利生仪器有限公司）；STX123ZH 型电子天平［奥豪斯仪器（常州）有限公司］；YLS-6B 型智能热板仪（济南益延科技发展有限公司）。

1.3 动物

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。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）2021-0008］，温度、湿度、换气次数由中央系统自动控制，温度 20～26 ℃，相对湿度 40%～70%，通风次数为 10～15 次/h 全新风，光照为 12 h 明、12 h 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.2021120101、2021121701、2022030301、2022041301）。

2 方法

2.1 不同给药浓度受试药液

以 0.5%羧甲基纤维素钠（sodium carboxymethyl cellulose，CMC-Na）溶液均匀分散痹祺胶囊，使其给药浓度分别为低浓度（相当于临床剂量）、中浓度（相当于临床剂量 2 倍）、高浓度（相当于临床剂量的 4 倍）。

2.2 对环磷酰胺气血两虚大鼠模型的影响

雄性 SD 大鼠 40 只，体质量 200～220 g，除空白组 6 只外，其余各组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。筛选成功建模大鼠并将其分为 5 组，分别为模型组、利可君（0.4 g/kg）组和痹祺胶囊（0.4、0.8、1.6 g/kg）组，各组分别 ig 给药，连续给药 7 d。末次给药 1 h 后采集外周血检测血细胞数目，其上清采用 ELISA 法检测 EPO 含量；摘取脾脏计算脾脏指数，并采用流式细胞术测定其免疫细胞分型。

2.3 对高分子右旋糖苷诱导血瘀大鼠模型的影响

雄性 SD 大鼠 36 只，体质量 200～220 g，随机分为 6 组，每组 6 只，分别为空白组、模型组、复方丹参片（0.3 g/kg）组和痹祺胶囊（0.4、0.8、1.6 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等体积的动物专用饮用水。末次给药 30 min 后，每组 ip 异戊巴比妥钠麻醉后，除空白组外，其余各组均 iv 10%高分子右旋糖苷（3 mL/kg）。30 min 后，首先采集大鼠腹腔肠系膜微循环图像及视频用于观察各组肠系膜血液循环及血液流速的测定，然后腹主动脉采血，部分用于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；另一部分全血经离心后取上清用于 TT 检测。

2.4 对巴豆油诱导小鼠耳肿模型的影响

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、阿司匹林（0.3 g/kg）组、地塞米松（3 mg/kg）组和痹祺胶囊（0.6、1.2、2.4 g/kg）组。痹祺胶囊各剂量组 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；模型组给予等体积的 0.5% CMC-Na 溶液。末次给药 30 min 后，各组以巴豆油 50 μL 均匀涂抹于小鼠右耳廓内外两面，诱导耳肿

胀模型，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，计算药物对小鼠耳肿胀及耳肿胀抑制率。

肿胀度＝右耳质量－左耳质量

肿胀抑制率＝(模型组平均肿胀度－给药组平均肿胀度)/模型组平均肿胀度

2.5 对小鼠热板性疼痛反应的影响

2.5.1 动物筛选 首先将 ICR 小鼠置于（55.0±0.5）℃的热板仪上，记录小鼠首次舔后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）。

2.5.2 动物分组及给药 按照阈值将小鼠分为 5 组，分别为空白组、罗通定（50 mg/kg）组和痹祺胶囊（0.6、1.2、2.4 g/kg）组，每组 8 只。痹祺胶囊各组连续给药 7 d，阳性药在测定前单次给药。

2.5.3 指标检测 末次给药结束后 30、60、90、120 min 分别测定小鼠的舔足反应时间，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。

2.6 对醋酸诱导小鼠扭体反应的影响

将 ICR 小鼠随机分为 5 组，空白组、阿司匹林（0.12 g/kg）组和痹祺胶囊（0.6、1.2、2.4 g/kg）组，每组 8 只。痹祺胶囊各剂量组 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；模型组给予等体积的 0.5% CMC-Na 溶液。末次给药 1 h 后小鼠 ip 0.6%醋酸溶液（0.2 mL/只），注射 5 min 后观察 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。记录扭体次数，统计分析各组差异。

扭体抑制率＝(空白组扭体次数－给药组扭体次数)/空白组扭体次数

2.7 统计学分析

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间差异性采用 GraphPad Prism 7 统计学软件进行 t 检验和单因素方差分析。

3 结果

3.1 对环磷酰胺气血两虚大鼠模型的影响

3.1.1 痹祺胶囊对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠外周血细胞的影响 如表 1 所示，环磷酰胺连续注射后大鼠外周血细胞数量（白细胞、红细胞数量及血红蛋白）显著减少（$P<0.01$）。痹祺胶囊连续给药 7 d 后外周血细胞数量（白细胞、红细胞、血红蛋白）显著增加，其中 1.6 g/kg 痹祺胶囊改善环磷酰胺气血两虚模型中血细胞数量效果最好（$P<0.05$、0.01）。

表 1 痹祺胶囊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 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Effect of Biqi Capsule on number of peripheral blood cells in cyclophosphamide induced rat model ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

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	—	18.64±1.53	6.78±0.04	146.60±2.50
模型	—	10.46±1.80$^{\&\&}$	5.74±0.07$^{\&\&}$	133.40±2.93$^{\&\&}$
利可君	0.4	18.04±1.61*	6.10±0.11*	138.80±2.60
痹祺胶囊	0.4	16.84±1.68*	6.06±0.11*	141.40±3.23
	0.8	13.78±1.60	6.06±0.18	140.20±1.83
	1.6	18.32±2.19*	6.33±0.16**	145.40±2.01**

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 痹祺胶囊对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠血清 EPO 含量的影响 EPO 是一种主要由肾脏产生的糖蛋白激素，是参与红系造血的主要调控因子，组织缺血缺氧可刺激肾脏合成及释放 EPO。通过 ELISA 法考察痹祺胶囊对血清中 EPO 含量的影响，如表 2 所示，与空白组比较，模型组和各给药组均可显著增加血清中 EPO 含量（$P<0.05$、0.01），提示环磷酰胺通过抑制骨髓造血干细胞，破坏细胞 DNA 结构和功能，影响骨髓造血干细胞的增殖、分化并抑制骨髓造血功能，从而影响外周血象，外周

表 2 痹祺胶囊对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠血清 EPO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 2 Effect of Biqi Capsule on EPO content in serum of cyclophosphamide induced deficiency of both *qi* and blood rat model ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	EPO/(pg·mL^{-1})
空白	—	75.81±5.42
模型	—	117.98±14.01$^{\&}$
利可君	0.4	123.39±8.86$^{\&}$
痹祺胶囊	0.4	141.15±10.30$^{\&}$
	0.8	119.24±11.07$^{\&}$
	1.6	175.58±22.74$^{\&\&*}$

血细胞的减少刺激肾脏合成并释放大量 EPO。与模型组比较，1.6 g/kg 痹祺胶囊给药后，血清中 EPO 含量进一步增加（$P<0.05$），推测痹祺胶囊通过进一步调动肾脏中 EPO 的合成及释放改善红系造血系统。

3.1.3　痹祺胶囊对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠脾脏指数的影响　脾脏为人体最常见的免疫造血器官之一，脏器指数可在一定程度上反映机体免疫功能的强弱和脏器损伤。如表 3 所示，环磷酰胺可导致大鼠脾脏指数显著增加（$P<0.01$），痹祺胶囊各剂量组均降低脾脏指数，其中 1.6 g/kg 痹祺胶囊和阳性药利可君具有统计学意义（$P<0.05$）。

3.1.4　痹祺胶囊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　脾脏组织结构受损会导致 T 淋巴细胞的数量减少和细胞因子分泌水平的下降，T 淋巴细胞一直是细胞介导的免疫中最重要的调节成分，参与免疫应答的调节。研究发现失血性休克后，T 淋巴细胞的功能受到明显抑制。采用流式细胞术对大鼠脾脏 T 淋巴细胞分型的研究发现，环磷酰胺诱导的气血两虚模型表现出免疫抑制，即与空白组比较，$CD4^+/CD8^+$细胞比例显著下降（$P<0.05$），而连续给予痹祺胶囊 7 d 可显著提高 $CD4^+/CD8^+$细胞比例（$P<0.05$、0.01），改善环磷酰胺诱导的免疫抑制（图 1）。

表 3　痹祺胶囊对环磷酰胺诱导气血两虚模型大鼠脾脏指数的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

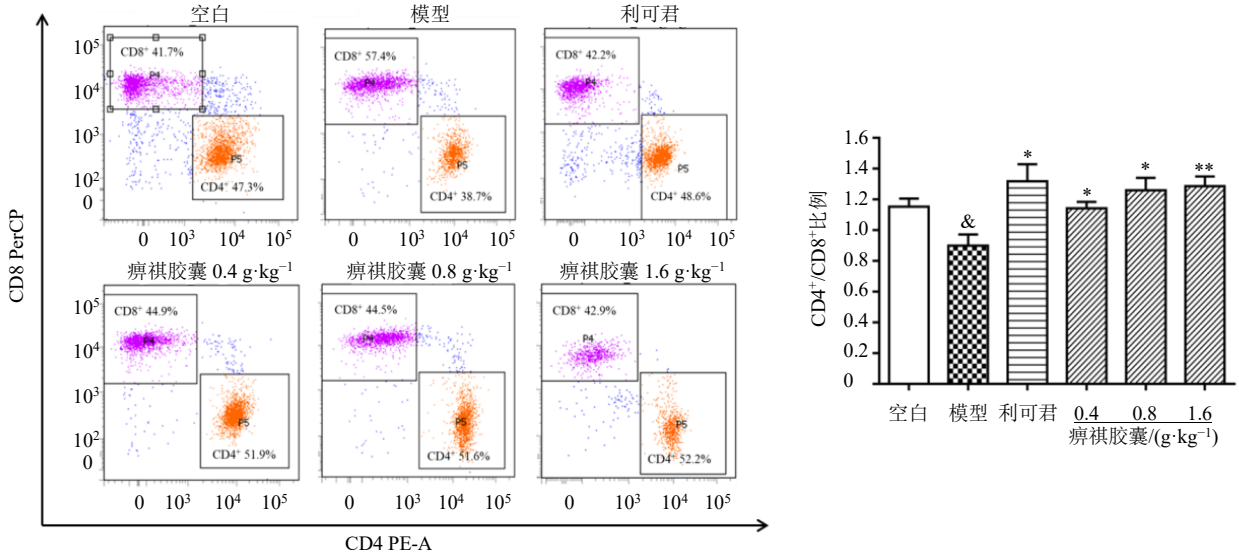
Table 3　Effect of Biqi Capsule on spleen index of cyclophosphamide induced deficiency of both *qi* and blood rat model ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	脾脏指数/%
空白	—	0.30±0.01
模型	—	0.47±0.03$^{\&\&}$
利可君	0.4	0.38±0.03*
痹祺胶囊	0.4	0.44±0.03
	0.8	0.41±0.03
	1.6	0.38±0.02*

3.2　对高分子右旋糖苷诱导血瘀大鼠模型的影响

3.2.1　痹祺胶囊对大鼠肠系膜微循环的影响　如图 2 所示，高分子右旋糖苷造模 30 min 后出现血液微循环障碍，模型组大鼠肠系膜毛细血管血液流速明显减慢（$P<0.01$），可见红细胞微小团块聚集；注射高分子右旋糖苷后，与模型组比较，各给药组血液微循环障碍程度明显减轻（$P<0.05$、0.01）。

3.2.2　痹祺胶囊对大鼠全血黏度的影响　如表 4 所示，与空白组比较，模型组全血黏度在 4 个切速下均显著升高（$P<0.05$、0.01）；与模型组比较，痹祺胶囊可降低高分子右旋糖苷诱导的全血黏度升高，其中以 1.6 g/kg 痹祺胶囊组改善全血黏度效果最好（$P<0.05$、0.01）。

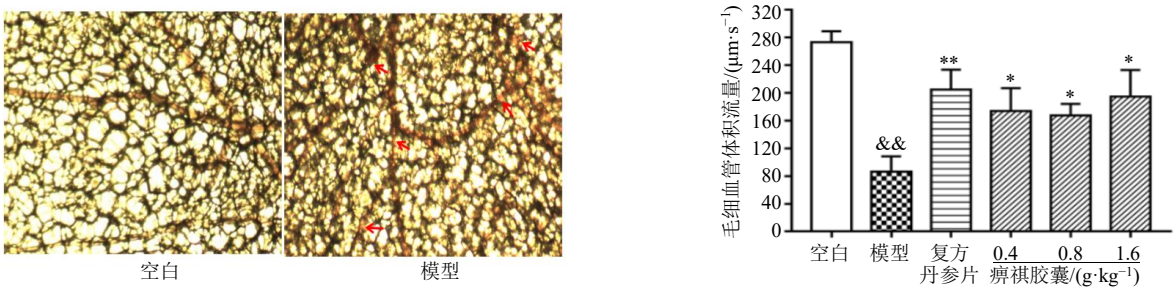


与空白组比较：$^{\&}P<0.05$　$^{\&\&}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$，下图同

$^{\&}P<0.05$　$^{\&\&}P<0.01$ *vs* blank group; $^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$ *vs* model group, same as below figures

图 1　痹祺胶囊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

Fig. 1　Effect of Biqi Capsule on spleen $CD4^+/CD8^+$ ratio of cyclophosphamide induced deficiency of both *qi* and blood rat model



红色箭头表示多个红细胞聚集

red arrow indicates aggregation of multiple red blood cells

图 2　痹祺胶囊对高分子右旋糖苷诱导大鼠毛细血管流速的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Fig. 2　Effects of Biqi Capsule on capillary flow rate in rats exposed high molecular dextran ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

表 4　痹祺胶囊对高分子右旋糖苷诱导大鼠全血黏度的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Table 4　Effects of Biqi Capsule on whole blood viscosity in rats exposed high molecular dextran ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	全血黏度			
		高切（200 s^{-1}）	中切（30 s^{-1}）	低切（3 s^{-1}）	低切（1 s^{-1}）
空白	—	3.93±0.10	6.29±0.16	19.79±0.59	25.36±0.75
模型	—	4.55±0.09$^{\&\&}$	7.20±0.24$^{\&}$	22.95±1.00$^{\&}$	30.37±1.32$^{\&\&}$
复方丹参片	0.3	4.28±0.11	7.06±0.17	22.04±0.85	30.46±1.14
痹祺胶囊	0.4	4.09±0.18	6.59±0.17	21.40±0.65	28.32±0.86
	0.8	4.13±0.15	6.67±0.21	21.38±1.17	28.28±1.54
	1.6	3.76±0.19**	5.99±0.25**	19.14±0.94*	25.32±1.24*

3.2.3　痹祺胶囊对大鼠血浆 TT 的影响　如表 5 所示，与空白组比较，高分子右旋糖苷建立微循环障碍模型显示血浆 TT 显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，1.6 g/kg 痹祺胶囊可显著延长血浆 TT（$P<0.05$），表明痹祺胶囊具有抗凝的作用。

3.3　对巴豆油诱导大鼠耳肿的影响

如表 6 所示，与模型组比较，痹祺胶囊各剂量组均可显著改善巴豆油诱导的小鼠耳肿（$P<0.05$、0.01），0.6、2.4 g/kg 痹祺胶囊对巴豆油诱导的耳肿胀抑制率分别为 62.22%和 84.44%。

3.4　对热板所致疼痛反应的影响

如表 7 所示，末次给予低、中剂量痹祺胶囊 30 min 后小鼠舔足反应时间较空白组有明显延长（$P<0.05$），60～90 min 时痹祺胶囊表现出较强的镇痛作用（$P<0.05$、0.01），给药 120 min 时各剂量组镇痛作用减弱，而在给药 120 min 内，1.2 g/kg 痹祺胶囊效果最好。

表 5　痹祺胶囊对高分子右旋糖苷诱导大鼠血浆 TT 的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Table 5　Effects of Biqi Capsule on TT in serum of rats exposed high molecular dextran ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	TT/s
空白	—	34.67±0.90
模型	—	31.05±1.22$^{\&}$
复方丹参片	0.3	34.51±2.02*
痹祺胶囊	0.4	34.65±1.27
	0.8	34.59±2.47
	1.6	35.27±1.30*

表 6　痹祺胶囊对巴豆油耳肿的抑制作用（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

Table 6　Inhibitory effects of Biqi Capsule 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	—	4.50±0.58	0.00
阿司匹林	0.3	1.50±0.45**	66.67
地塞米松	0.003	1.00±0.33**	77.78
痹祺胶囊	0.6	1.70±0.30**	62.22
	1.2	2.70±0.60*	40.00
	2.4	0.70±0.47**	84.44

3.5　痹祺胶囊对醋酸所致小鼠扭体的镇痛作用

如表 8 所示，痹祺胶囊各剂量组均可显著降低醋酸所致的小鼠扭体反应，抑制率超过 50%，其中 1.2 g/kg 痹祺胶囊作用最强。

4　讨论

中医认为痹证的发生，“皆因体虚，腠理空疏，受风寒湿气而成”，正气亏虚，邪气乘虚而入，闭阻经络，血行不畅而致瘀，留滞于关节而致痹。故临床以益气养血、活血化瘀、通络止痛为主要治则，痹祺胶囊正是遵循以上原则组方，因此也被称为“治疗痹证的中药组合物”[6,8]。在临床实践中，痹祺胶

表 7 痹祺胶囊对小鼠热板所致疼痛的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 8$）

Table 7 Effects of Biqi Capsule on hot plate induced aching in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	舔足反应时间/s			
		30 min	60 min	90 min	120 min
空白	—	13.59±0.73	13.88±1.16	13.36±1.63	10.32±0.74
罗通定	0.050	21.30±3.47$^{\&}$	25.13±3.85$^{\&}$	34.72±3.32$^{\&\&}$	35.80±2.27$^{\&\&}$
痹祺胶囊	0.6	18.10±1.69$^{\&}$	21.24±3.22$^{\&}$	20.19±1.83$^{\&}$	13.95±1.12$^{\&}$
	1.2	18.61±1.67$^{\&}$	22.47±3.52$^{\&}$	22.22±1.78$^{\&\&}$	18.32±2.98$^{\&}$
	2.4	18.60±3.23	16.79±2.52	18.79±3.12	16.15±2.61$^{\&}$

表 8 痹祺胶囊对醋酸所致小鼠扭体次数的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 8$）

Table 8 Effects of Biqi Capsule on writhing frequency induced by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	扭体次数	抑制率/%
模型	—	37.25±4.82	0.00
阿司匹林	0.12	10.00±2.65**	73.15
痹祺胶囊	0.6	16.00±4.38**	57.05
	1.2	14.87±3.07**	60.07
	2.4	18.13±7.36*	51.34

囊多用于治疗风湿、类风湿关节炎、骨性关节炎、骨质增生、肩周炎、颈椎病、腰肌间盘突出、腰肌劳损、髌骨软骨病等，其疗效确切，是治疗类风湿性关节炎的代表药方[9]。

痹祺胶囊由党参、白术、丹参、马钱子等 10 味药组成，其中党参能补脾益肺、养血生津，为补中益气的良药，常与补气健脾除湿的白术、茯苓同用以治疗脾虚气弱、气虚乏力等症，本方中恰以党参、白术、茯苓共用，发挥益气健脾、益气养血的功效。此外党参具有与人参类似的补脾肺之气的作用而药力较弱，人参、白术、茯苓、炙甘草 4 药即为中医补益经典处方——四君子汤，临床上若非大补元气，因党参益气健脾不弱人参，故临床常以党参代人参，清代鲍相璈《验方新编》中加味四君子汤即以党参代人参，《中国药典》2020 年版四君子丸及四君子颗粒也均以党参代人参。本方中的党参、白术、茯苓 3 味药为四君子汤的主要成分，党参甘温益气、健脾益肺；辅以白术、茯苓健脾燥湿，加强益气助运之力，共奏补脾益气、生化气血之功。三七、川芎、丹参、牛膝 4 药均可活血化瘀，三七活血消肿、止痛力强，川芎活血行气力强，为气滞血瘀诸痛症之要药，丹参则善活血化瘀、祛瘀生新，牛膝则长于行经活血，加之地龙、马钱子性善走窜，可引经通络、透达关节，多药配伍既可化体表肌肤血瘀，又能解关节经络阻滞，消肿止痛。甘草可补益脾气、缓急止痛兼调和诸药，同时减弱马钱子毒性。全方 10 味药科学配伍，益气养血药补先天之虚而治本，活血祛瘀药以祛邪，合用通络止痛药而治标，如此可标本兼治[10]。

临床研究证实，类风湿性关节炎患者存在明显免疫功能紊乱[11]，刘素芳等[12]临床研究发现类风湿性关节炎气虚血瘀型患者治疗前 T 淋巴细胞亚群分布紊乱，$CD4^+$ T 细胞与 $CD4^+/CD8^+$比例增加。现代药理学研究证明，痹祺胶囊具有调节免疫功能、改善动脉血流、抗炎镇痛、对关节软骨的保护等作用。临床研究发现，痹祺胶囊与来氟米特联合治疗类风湿性关节炎气虚血瘀型，可下调血清 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、IL-6、IL-22 含量，改善 $CD4^+$、$CD8^+$水平与 $CD4^+/CD8^+$比例，能明显减轻患者炎症反应及疼痛，进一步改善机体免疫功能，疗效显著，安全性良好[12]。本研究发现，痹祺胶囊可提高脾脏 $CD4^+$ T 淋巴细胞比例，降低 $CD8^+$ T 淋巴细胞比例，提高 $CD4^+/CD8^+$比例，即通过改善 T 淋巴细胞亚群紊乱调控外周血中 EPO 含量，提高血细胞数量发挥益气养血作用。

痹证的病机是邪气痹阻经络、筋骨，留着关节，营卫不通，气血运行受阻[5]。同时，久病使正气受损，气血耗伤，因而呈现不同程度的气血亏虚和气虚血瘀等证候。气可行血，血能载气，血瘀则气阻，进而加重气血瘀阻。针对痹证血瘀阻络之症，中医治法以活血通络，改善血瘀导致的肌肉关节肿胀疼痛，促进气血运行以及全身营养物质的正常输送，以解除痹证。活血通络法是中医治疗瘀滞之症的常用治法，祛瘀生新，调理阻络，疏通气血循环，促进本体功能恢复。现代药理研究发现活血化瘀类中药可通过改善血液循环、抑制血栓形成及血小板的聚集，增强机体的免疫力，减轻机体的炎症反应，促进血管内皮细胞的修复，清除炎症组织中的自由基来缓解血瘀症状[13]。吴启富等[5]观察了痹祺胶囊对类风湿性关节炎患者血压计血液流变学的影响，

选取确诊为类风湿关节炎并伴有高血压患者 59 例，经治疗 12 周后，加用痹祺胶囊治疗组血液流变学全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、血沉指标均明显降低，与治疗前比较差异有统计学意义，结果表明痹祺胶囊可改善类风湿关节炎患者全血黏度、血浆黏度等血液流变学高黏状态作用，具有活血化瘀的作用。本研究发现，痹祺胶囊可降低全血黏度，增加肠系膜微循环血液流速，延长 TT，发挥活血化瘀的作用。

类风湿性关节炎发病过程中有多种免疫细胞参与并介导了自身免疫性炎症，主要包括 T 细胞、B 细胞、单核吞噬细胞、粒细胞等。同时大量炎症因子如 TNF-α、IL-1、IL-6 等分泌促进滑膜细胞增生、软骨细胞凋亡等，导致关节软骨的进一步破坏[14]。因此调节炎性因子水平，减轻炎症反应在治疗痹证过程中具有重要意义。冯其帅等[15]通过考察痹祺胶囊水提取物及其 6 种单体成分甘草苷、甘草酸、丹酚酸 B、隐丹参酮、马钱子碱、士的宁对脂多糖诱导小鼠单核/巨噬细胞株 RAW264.7 炎症反应的保护作用，发现痹祺胶囊水提取物与隐丹参酮均能抑制一氧化氮和 IL-6 分泌，马钱子碱、士的宁可抑制 RAW264.7 细胞一氧化氮分泌，表明痹祺胶囊水提取物可抑制炎症因子分泌，其中主要抗炎成分是隐丹参酮、马钱子碱、士的宁。此外研究发现痹祺胶囊能提高神经病理性疼痛大鼠的热痛阈，具有明显的镇痛作用，其作用机制可能与调控电压门控钠通道有关[16]。Wang 等[17]通过研究痹祺胶囊对胶原诱导大鼠关节炎模型的作用发现痹祺胶囊提取物能够有效地缓解胶原诱导的炎症、滑膜增生和软骨破坏。本研究发现，痹祺胶囊可抑制巴豆油诱导的耳肿胀和醋酸诱导的扭体反应，延长热板致痛的舔足反应时间，具有显著的抗炎镇痛作用，且其镇痛作用具有可探索的中枢镇痛机制，同时痹祺胶囊的抗炎镇痛作用可缓解炎症对软骨的进一步破坏。

综上，痹祺胶囊调节血液流变学相关指标、促进血液循环等作用可能与中医活血通络功能相应，改善细胞免疫功能可能与益气健脾功能相关，调节相关炎症因子，抑制炎症恶化等作用可能与其抗炎镇痛功能相符，如此多靶点、多途径综合作用，以此系统性改善相关疾病状态。另外痹祺胶囊高剂量（相当于 4 倍临床剂量）在气血两虚大鼠、微循环障碍大鼠及巴豆油耳肿小鼠改善作用最优，中剂量组（相当于 2 倍临床剂量）在热板反应及醋酸扭体小鼠改善作用最优，为后续进一步研究痹祺胶囊的配伍规律奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 宋玮, 潘颖营, 饶响书, 等. 中医方剂配伍方法探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(9): 1416-1418.
[2] 张滕, 任明, 郭利平. 方剂配伍与组分配伍的理论渊源和相关性分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 267-269.
[3] 杨扬. 中医治疗风湿痹症的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(18): 71-72.
[4] 龚幼波, 张琥, 杜敏, 等. 痹祺胶囊治疗肝肾亏虚型膝关节炎疗效及对患者红细胞免疫功能变化的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(8): 15-19.
[5] 吴启富, 接红宇, 丁朝霞, 等. 痹祺胶囊对类风湿关节炎患者血压及血液流变学影响的临床研究 [J]. 中医药导报, 2011, 17(6): 15-17.
[6] 高晶, 曾勇, 于飞, 等. 痹祺胶囊全方及拆方抗炎镇痛作用研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 93-96.
[7] 胡振勇, 成帅, 陈连锁, 等. 痹祺胶囊联合扳机点深压按摩治疗寒湿瘀阻证膝关节疼痛效果及作用机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(8): 1084-1087.
[8] 边新群. 治疗类风湿性关节炎的中成药: 痹祺胶囊 [J]. 开卷有益: 求医问药, 2001(12): 15.
[9] 杨清锐, 李霞, 王东, 等. 痹祺胶囊在风湿等疾病治疗中的应用 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(8): 463-465.
[10] 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.
[11] Dong X W, Zheng Z H, Zhai Y, *et al*. ACPA mediates the interplay between innate and adaptive immunity in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(9): 845-853.
[12] 刘素芳, 贾彬, 李俊芳. 来氟米特与痹祺胶囊联合治疗类风湿关节炎气虚血瘀型的疗效及抗炎、免疫功能调控作用探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1327-1332.
[13] 张梦圆. 用活血化瘀类中药治疗中风的临床研究 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(7): 186-187.
[14] 周静, 张弦, 钱海兵. 类风湿性关节炎发病机制的研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 44-47.
[15] 冯其帅, 王贵芳, 王强松, 等. 痹祺胶囊水提取物及其单体成分抗炎活性比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 89-93.
[16] 刘玉璇, 赵宇, 刘静, 等. 痹祺胶囊对慢性神经病理性疼痛模型大鼠的镇痛作用 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1737-1739.
[17] Wang K, Zhang D, Liu Y, *et al*. Traditional Chinese medicine formula Bi-Qi Capsule alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation, synovial hyperplasia, and cartilage destruction in rats [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 43.

[责任编辑 李亚楠]