

# 正交试验法分析复方参仙升脉饮的配伍关系

孟杰<sup>1</sup>, 龙致贤<sup>1</sup>, 何软<sup>1</sup>, 李涛<sup>2</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 河南省鹿邑县人民医院, 河南 鹿邑 477250)

[摘要] 目的: 分析中药复方参仙升脉饮的配伍关系和配伍剂量, 为中药方剂的君臣佐使理论及配伍剂量提供一些量化说理依据。方法: 给昆明种小白鼠尾静脉注射维拉帕米造成缓慢性心律失常模型, 参仙升脉饮可升高该模型小鼠的心率。通过四因素三水平的正交试验表安排实验次数, 以心率升高率为指标比较各因素、水平之间的差异。结果: 以各因素(药物)的最佳药效的剂量水平进行重新组合的新方, 其药效较原方明显增强( $P < 0.05$ )。结论: 通过实验因素(药物)的主次关系比较, 对中药复方参仙升脉饮的配伍关系和配伍剂量进行分析, 不仅为该新方的配伍关系提供了可信的说理依据, 而且也为中药复方的优化精选提供了一个可行的方法。

[关键词] 正交试验; 中药复方; 参仙升脉饮; 药效实验; 配伍; 剂量

[中图分类号] R289.1; R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5302(2000)05-0309-03

参仙升脉饮是一个治疗心肾阳虚、寒凝脉迟证(西医属于病窦综合征及缓慢性心律失常的范畴)的

有效方药。为了科学配伍复方, 合理使用药物, 进一步提高该方的疗效, 我们通过正交试验, 用药效学指标考察了该方的不同配伍剂量, 发现了一个比原方配伍用量小、药效高的新配伍复方, 从而为该方的进

[收稿日期] 1999-10-29

[基金项目] 国家中医药管理局科研基金课题(96F011)

一步研究奠定了基础。现报告如下。

### 1 材料

1.1 药物 参仙升脉饮由北京中医药大学参仙升脉液再研究课题组提供。处方由人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)、淫羊藿(*Ephedra sagittatum* Maxim.)、丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)、麻黄(*Ephedra sinica* Stapf.)组成。

1.2 制备方法 采用复方药物加水共煎,浓缩后用 75%乙醇沉淀,取上清液浓缩至 1:1,即每毫升含 1 g 生药,贮存备用。实验中的其他方药,均按此方法进行制备。

1.3 动物 昆明种小白鼠(由中国中医研究院动物中心提供),体重为(20±0.8)g,雌雄各半。

1.4 仪器 YX-200 型心电图机,上海医用仪器厂生产。

### 2 方法

2.1 因素水平的确定 处方中 4 味药物构成 4 种因素。临床常用配伍剂量是:人参 10 g,淫羊藿 20 g,丹参 10 g,麻黄 10 g。本实验以此剂量为基础,拟定 3 个剂量水平,通过一个四因素三水平的正交试验表  $L_9(3^4)$  安排试验<sup>[1]</sup>,以心率升高率为指标,考察参仙升脉饮的配伍关系,并优选配伍剂量。

2.2 分组 按  $L_9(3^4)$  正交设计的试验序号表,可安排 9 次试验,而把动物分成 9 组进行试验。

2.3 给药途径 采用灌胃和腹腔注射两种途径,在造模前灌胃给药 1 周,对病理模型起到预防作用,为观察造模后药物对病理模型的治疗作用,由于动物处于麻醉状态,故采用腹腔注射的方法给药。

2.4 给药剂量 每组均按体重  $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量给药。

2.5 实验方法 取昆明种小白鼠 90 只,雌雄各半,随机分为 9 组,各组按正交表中相对应的剂量配伍而成的药物进行灌胃给药,连续 1 周,在末次给药 0.5 h 后,腹腔注射 20%乌拉坦( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )麻醉后各测一次心率,然后经尾静脉注射维拉帕米( $8 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),造成缓慢性心律失常模型<sup>[2]</sup>,5 min 内腹腔注射各不同配伍剂量组的实验药物(剂量与灌胃给药相同),如果给药 1 次不能恢复为正常心率,3 min 后再次给药,若恢复为正常窦性心率且维持 10 min 以上不复返者停止给药。计算每组动物给药前后的平均心率(HR),以 HR 升高率为指标,进行统计学处理。结果见表 1,2,3。

表 1 新药药物配伍剂量因素水平表 g

水平	因素			
	A	B	C	D
1	10	15	25	5
2	5	20	20	10
3	15	25	15	15

注:A.人参 B.淫羊藿 C.丹参 D.麻黄

按上述因素水平表,选择  $L_9(3^4)$  正交实验表进行实验,用维拉帕米造成小鼠缓慢性心律失常模型,观察并记录给药前后小鼠 HR 变化情况,计算 HR 升高率:  $Y = (\text{给药后 HR} - \text{造模后 HR}) \div \text{造模后 HR} \times 100\%$ 。

表 2 参仙升脉饮配伍剂量的正交实验表 %

实验号	结果		合计
	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$
1	48.95	46.52	95.47
2	41.67	45.50	44.53
3	23.03	21.50	44.53
4	30.58	29.82	60.40
5	27.17	26.50	53.62
6	18.38	16.06	34.44
7	26.23	24.18	50.41
8	46.45	47.62	93.07
9	29.59	28.72	58.32

注: $Y_1, Y_2$  代表每组动物的两次实验结果,  $Y_3$  为  $Y_1, Y_2$  之和

### 3 结果

#### 3.1 试验结果的直观分析

分析水平的优劣:表 2 中,因素 A 在第一列,且  $I_A > III_A > II_A$ ,说明因素 A 的水平 1 最佳;同理,  $II_B > I_B > III_B, I_C > II_C > III_C, I_D > III_D > II_D$ ,说明  $B_2, C_1, D_1$  最佳。

分析因素的主次:表 2 中  $R_i$  值反映因素的主次。从表 2 可以看出,因素 B 的极差最大,是实验中影响药效的最主要的因素,其次是 A, C, 而 D 的极差最小,为次要因素。由此推出,复方中 4 味药物当以淫羊藿为君药,人参为臣药,麻黄、丹参为佐使药。

#### 3.2 试验结果的方差分析(表 3)

结果:方差分析表明,因素 A, B, C, D 对实验结果的影响均显著( $P < 0.01$ ),借助表 2 选取显著因素的最好水平,得最佳组合  $A_1 B_2 C_1 D_1$ 。即人参 10 g,淫羊藿 20 g,丹参 25 g,麻黄 5 g。

为了进一步验证新组方,我们仍然用维拉帕米造成小白鼠缓慢性心律失常模型,来比较新组方与参仙升脉饮原方的药效差异,结果见表 4。

表 3 方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F	P
A	535.23	2	267.62	21.78	<0.01
B	821.93	2	410.96	33.44	<0.01
C	505.44	2	252.72	20.56	<0.01
D	113.64	2	56.82	4.62	<0.01
误差 Se <sub>2</sub>	110.58	9	12.29		<0.05

结果:给药后各方药组与模型组相比均有显著

性差异( $P < 0.05$ ),说明二方都能明显提高模型小鼠的心率,但新组方与原方相比,新组方的药效又明显优于原方( $P < 0.05$ )。由此可以看出,用正交试验结合药效学指标可以优化精选中药复方,合理组方,提高疗效。

#### 4 讨论

表 4 参仙升脉饮原方与新组方对小鼠心率的影响

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	造模前	造模后		HR 升高率
			给药前	给药后	%
原方水煎液	22.5	648 ± 30.98	354 ± 60.03	366 ± 71.83	3.39
新方水煎液	15	552 ± 55.14	348 ± 78.99	480 ± 63.25	37.93
模型对照组		560 ± 26.66	366 ± 59.60	306 ± 44.27	-16.39
空白对照组		576 ± 64.50	582 ± 69.57	576 ± 57.96	-1.03

注:  $n = 10$

参仙升脉饮由人参、淫羊藿、丹参和麻黄 4 味药组成,主要用于治疗心肾阳虚、寒凝脉迟证。根据中医药理论及临床证候,把温补肾阳的淫羊藿定为君药,益气生津、温阳复脉的人参定为臣药,丹参活血通脉,麻黄散寒通脉,二者共为佐使药。本文通过药效试验结果对新方的配伍关系进一步论证,试验结果与中医理论的分析一致,证实了中医辨证组方理论的准确性。

实验还对新方药物的配伍剂量进行优选,并发现一个比原方药效明显提高的剂量组合,显示正交试验在中药复方的配伍关系及配伍剂量筛选中具有较高的实用价值。

#### [参考文献]

- [1] 张春华. 数理统计方法. 济南: 山东大学出版社, 1995. 154.
- [2] 李仪奎. 中药药理试验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 388.

[责任编辑 古云霞]