

基于冷热板示差法探究黄连-肉桂药对配伍前后的药性变化

关宇瞳*,张振秋[#](辽宁中医药大学药学院,辽宁大连 116600)

中图分类号 R285.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0916-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.16

摘要 目的:探究黄连-肉桂药对配伍前后药性的变化。方法:将小鼠随机分为正常组、体虚(限食游泳法复制模型)组、体虚+黄连组、体虚+肉桂组、体虚+药对组、体盛(高蛋白饮食法复制模型)组、体盛+黄连组、体盛+肉桂组和体盛+药对组,每组10只。造模成功后,每组小鼠均按20 g(生药)/(kg·d) ig相应药物,正常组ig等体积生理盐水,连续7 d。记录小鼠在高温区的停留比例,检测脏器指数和生化指标钠/钾ATP酶(Na⁺/K⁺-ATPase)、钙/镁ATP酶(Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase)、总抗氧化能力、超氧化物歧化酶活性以及血清中去甲肾上腺素、多巴胺含量等。结果:与正常组比较,体虚组小鼠在高温区停留比例升高,肝脏指数、脾脏指数、肾脏指数及生化指标活性或者含量降低($P<0.05$);体盛组小鼠各项指标的变化趋势与体虚组相反,除高温区的停留比例外上述指标差异有统计学意义($P<0.05$)。与体虚/体盛组比较,体虚/体盛+黄连组小鼠在高温区的停留比例、肝脏指数升高,生化指标的活性或者含量降低($P<0.05$);体虚/体盛+肉桂组各指标变化趋势与体虚/体盛+黄连组相反,脾脏指数、肾脏指数升高($P<0.05$);体虚/体盛+药对组小鼠在高温区的停留比例增加,各生化指标的活性或者含量降低,其中总抗氧化能力显著降低($P<0.05$)。结论:肉桂之“热”不抵黄连之“寒”,黄连-肉桂药对总体表现出寒凉之性。

关键词 黄连;肉桂;黄连-肉桂药对;配伍;冷热板示差法;中药药性;小鼠

Transform of Medicinal Properties of *Coptis chinensis*-*Cinnamomum cassia* Couplet Medicines before and after Mixing Based on Cold/hot Plate Differentiating Technology

GUAN Yutong, ZHANG Zhenqiu (College of Pharmacy, Liaoning University of TCM, Liaoning Dalian 116600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the transform of the medicinal properties of *Coptis chinensis*-*Cinnamomum cassia* couplet medicines before and after mixing. METHODS: Mice were randomly divided into normal group, weak constitution (induced by food restriction and swimming) group, weak constitution+*C. chinensis* group, weak constitution+*C. cassia* group, weak constitution+couplet medicine group, prosperous constitution (induced by high protein diet) group, prosperous constitution+*C. chinensis* group, prosperous constitution+*C. cassia* group and prosperous constitution+couplet medicine group, with 10 mice in each group. After modeling, each group was given relevant medicine intragastrically by 20 g (crude drug)/(kg·d), and normal group was given equivalent volume of normal saline intragastrically for consecutive 7 days. The proportion of rats remained in high-temperature areas was recorded. Organ index, biochemical index (Na⁺/K⁺-ATPase, Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase), total antioxidant capacity (T-AOC), SOD activity, the serum content of noradrenalin and dopamine were detected. RESULTS: Compared with normal group, proportion of mice in high-temperature area increased in weak constitution group, while liver index, spleen index, renal index, biochemical index activity or content decreased ($P<0.05$); the change of above index in prosperous constitution group were opposite to weak constitution group; above index had statistical significance except for the proportion of mice in high-temperature area ($P<0.05$). Compared with weak constitution/prosperous constitution group, the proportion of mice remained in high-temperature area and liver index increased in weak constitution/prosperous constitution+*C. chinensis* group, while biochemical index activity or content decreased ($P<0.05$); the change of above index in weak constitution/prosperous constitution+*C. cassia* group were opposite to *C. chinensis* group, spleen index and renal index increased ($P<0.05$); the proportion of rats remained in high-temperature area increased in weak constitution/prosperous constitution couplet medicine group, and biochemical index activity or content decreased, among which total antioxidant activity decreased significantly ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The couplet medicine manifests the “cold nature” after *C. chinensis* and *C. cassia* equally paired, because “hot nature” degree of *C. cassia* is lower than “cold nature” of *C. chinensis*.

KEYWORDS *Coptis chinensis*; *Cinnamomum cassia*; *Coptis chinensis*-*Cinnamomum cassia* couplet medicine; Compatibility; Cold/hot plate differentiating technology; Medicinal property; Mice

中药药性理论是中药的灵魂,寒、热、温、凉是中药药性中最重要的属性。其中,寒与凉、温与热之间没有本质上的差别,仅有程度上的不同。有生物热力学观点指出,生命体是一个复杂的热力学系统,在机体处于偏态给予药物干预的过程

* 硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:0411-87586058。E-mail:guan_yt@outlook.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:药物分析。电话:0411-87586058。E-mail:zhangzhenqiu@sina.com

中,机体与药物无论发生怎样的相互作用,能量转移与热变化始终遵循热力学定律^[1-2]。由此可见,机体对寒热药物干预的表达在某种程度上是基于能量的变化完成的。

有研究表明,几乎所有的动物都会选择最适合自身的温度环境生存,即动物的温度趋向性行为^[3]。这个观点最早在《素问·阴阳应象大论》中得到论述:“阳胜则身热…能冬不能夏,阴胜则身寒…能夏不能冬”^[4]。温度趋向性行为主要受机体内部能量转移的影响^[5]。以此为据,笔者采用冷热板示差

法^[6],通过复制动物体质模型,检测不同体质动物对于不同药性药物的干预作出的反应,并且选取与能量代谢密切相关的指标(如耗氧量、ATP酶活性、抗氧化能力等),探究黄连-肉桂药对(简称“药对”)配伍前后的寒热药性的变化,为运用现代科学语言阐述中药药性理论固有的科学内涵提供参考。

1 材料

1.1 仪器

YP2102电子天平(上海光正医疗仪器有限公司);MT-1C/F电子体温计(深圳市瑞迪恩科技有限公司);HH-4恒温水浴锅(常州赛普实验仪器厂);101电热鼓风干燥箱(北京市永光明医疗仪器厂);QE-200高速中药粉碎机(武义县屹立工具有限公司);DZTW-调温电热套(北京市光明医疗仪器厂);AR2140电子分析天平(上海奥豪斯公司);TGL-16C台式离心机(上海安亭科学仪器厂);352酶标仪(芬兰MS公司);GNP-9080隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司);TY-HRC台式扫描电镜Phenom(美国FEI公司)。

1.2 药品与试剂

高蛋白饲料(辽宁中医药大学药学院中药分析实验室自制);考马斯亮蓝试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20141012);钠/钾ATP酶(Na^+/K^+ -ATPase)、钙/镁ATP酶($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase)、总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)试剂盒(美国RD进口分装)。

1.3 药材

黄连和肉桂饮片均购于亳州市远光中药饮片厂,经辽宁中医药大学李峰教授鉴定分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch的干燥根茎和樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl的干燥树皮。药对:取等份的黄连、肉桂药材粗粉,混匀即得(辽宁中医药大学药学院中药分析实验室自制)。

1.4 动物

清洁级KM小鼠,♂,体质量18~20 g,由辽宁长生生物技术有限公司提供[动物使用许可证号:SYXK(辽)2013-0009]。

2 方法

2.1 冷热板装置和药液的制备

(1)冷热板装置^[6]:设置两个不同的温度板,即低温板(温度为20℃)、高温板(温度为40℃)。(2)药液的制备:经前期星点效应面法试验优化了黄连、肉桂和药对的提取工艺,即称取黄连、肉桂、药对粗粉各70 g,以10.13倍量水浸泡86.82 min后,提取2次,每次129.56 min,合并滤液,浓缩至质量浓度为2 g(生药)/ml的药液,置于4℃冰箱内贮藏,备用。

2.2 动物分组、造模与给药

2.2.1 分组 预养7 d,使小鼠熟悉实验室环境,期间训练小鼠记忆冷热板温度区间,每天1 h。每天在固定的时间记录小鼠的饮水量、体质量、肛温,淘汰体温变化异常者。第7天结束后将小鼠随机分为9组:正常组、体虚组、体虚+黄连组、体虚+肉桂组、体虚+药对组、体盛组、体盛+黄连组、体盛+肉桂组、体盛+药对组,每组10只。

2.2.2 造模 (1)体虚模型的复制:采用控制饮食以及造模阶段游泳法造模7 d。每天正常饮水,进食普通维持饲料0.1 g/(g·d);每天游泳直至体力极限(划动无力,在水中呈现竖直状态,整个头部进入水中超过10 s即可),水深20 cm,水温为室温。(2)体盛模型的复制:采用高蛋白饮食法造模7 d。每日正常饮水,以高蛋白饲料饲养^[7]。造模期间每日记录饮水量

(使用量筒测定每组动物的总饮水量,仅观察趋势)、体质量、肛温;并且继续训练小鼠记忆冷热板区间,体虚模型小鼠的训练在游泳1 h后进行。

2.2.3 给药 各组小鼠均ig相应药物20 g(生药)/(kg·d)。根据预实验结果,此给药剂量不致死,但给药后动物温度趋向性行为现象明显,故在本实验中以此为给药剂量。正常组、体虚组和体盛组小鼠每天ig同体积生理盐水,连续给药7 d。给药期间,所有体虚模型小鼠继续控制饮食,所有体盛模型小鼠继续高蛋白饮食。每天记录小鼠饮水量、体质量、肛温。

2.3 小鼠温度趋向性行为测试

每天给药1 h后,将小鼠放入冷热板上各通道内,用秒表记录30 min内各组小鼠在不同温区的总停留时间,取中间20 min,计算小鼠在高温区的停留比例。

2.4 小鼠耗氧量测定

每天给药2 h后,将小鼠放于底部均匀铺有10 g钠石灰(用于吸收小鼠呼出的 CO_2)的密闭容器中,顶端连通一根橡胶管,橡胶管连接5 ml移液管,移液管的另一端垂直深入水中,凡士林涂抹密封所有接口。记录小鼠呼吸使移液管里液面上升至2.5 ml所需的时间以及6 min内所消耗的空气——以水体积来反映。

2.5 小鼠脏器指数测定

末次给药24 h内,禁食不禁水;24 h后称小鼠体质量,摘眼球取全血,并颈椎脱臼处死小鼠,取出脑、肝脏、脾脏、肾脏、睾丸,浸泡于生理盐水中,备用。取上述脏器组织,吸干表面的水分,称质量,计算脏器指数。计算公式如下:脏器指数(%)=脏器质量/小鼠体质量×100%。

2.6 生化指标的检测

称取“2.5”项下的肝脏组织,用磷酸盐缓冲液(PBS)稀释,制成10%肝组织匀浆,采用酶联免疫吸附法测定能量指标 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、T-AOC、SOD活性;取“2.5”项下全血,静置30 min后,以离心半径为8 cm、3 500 r/min离心10 min,收集血清,采用酶联免疫吸附法测定血清中NE、DA含量。以上指标检测均严格按照试剂盒说明书进行。

2.7 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用基于单因素方差分析的LSD多重比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般体征观察结果

与正常组比较,体虚组小鼠体态瘦小、精神萎靡、易冷喜热、常聚成团,饮水量明显减少,有激烈的抢食行为,毛发枯槁易脱落,全身冰凉,体温较低,体力下降迅速,游泳时间明显缩短,呈现出类似“虚寒证”的特点,表明体虚模型造模成功;体盛组小鼠体态肥胖,体温较高,饮水量逐渐增大,毛发光泽,精神亢奋,活跃好动,呈现出类似“热证”的特点,表明体盛模型造模成功。与体虚组比较,体虚+黄连组小鼠精神萎靡程度加剧,体温、体质量下降迅速,饮水量减少,“寒证”加剧;体虚+肉桂组小鼠体温、体质量、饮水量呈上升趋势,“寒证”得到了一定程度上的缓解;体虚+药对组小鼠体温、体质量、饮水量总体上变化趋势不是十分明显。与体盛组比较,体盛+黄连组小鼠体质量、饮水量下降并接近正常水平,体温下降并低于体盛组,“热证”被纠正;体盛+肉桂组小鼠自第4天起有烦躁的表现,打斗现象严重,体温、体质量、饮水量逐渐上升并高于体盛

组,表现出“身热欲饮”的特点;体盛+药对组小鼠体温、体质量、饮水量变化平稳。

3.2 温度趋向性行为检测结果

与正常组比较,体盛组小鼠在高温区的停留比例降低($P>0.05$),体虚组小鼠在高温区的停留比例升高($P<0.05$)。与体盛组比较,体盛+黄连组小鼠在高温区的停留比例增加($P<0.05$),且高于正常水平;体盛+肉桂组小鼠在高温区的停留比例与体盛组相当;体盛+药对组小鼠在高温区的停留比例有升有降($P<0.05$),总体水平介于体盛+黄连组和体盛+肉桂组之间。与体虚组比较,体虚+黄连组小鼠在高温区的停留比例升高($P<0.05$);体虚+肉桂组、体虚+药对组小鼠在高温区的停留比例差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表1。

表1 各组小鼠高温区停留比例检测结果($\bar{x} \pm s, n=10, \%$)

Tab 1 Results of proportion of mice remained in high-temperature area of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10, \%$)

组别	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
正常组	40.56±3.68	39.81±1.20	39.03±2.22	38.82±2.98	40.06±1.47	40.76±2.06	39.72±2.37
体盛组	37.02±5.89	36.43±7.41	36.83±3.82	35.39±4.14	34.37±5.36	34.19±8.16	33.08±1.73
体盛+黄连组	42.47±2.38*	40.84±1.13*	41.26±2.47*	39.48±3.37*	40.51±1.98*	41.00±2.48*	42.33±4.81*
体盛+肉桂组	36.36±7.63	38.14±6.28	35.26±9.18	36.88±4.44	33.67±9.38	32.34±9.56	33.65±7.46
体盛+药对组	39.62±12.56	36.37±10.11	37.74±6.15	36.49±7.50	35.52±3.74	37.16±11.23	35.50±13.22
体虚组	53.98±0.94*	56.94±1.37*	55.51±2.21	57.58±3.00*	59.69±1.64	57.74±0.39*	60.21±1.03*
体虚+黄连组	63.59±0.26*	74.39±0.81*	74.26±1.06*	80.02±1.42*	85.50±0.06*	84.25±0.91*	90.32±0.53*
体虚+肉桂组	52.37±1.76	50.73±3.39	56.10±2.18	52.68±2.19	50.73±4.21	55.42±2.01	49.17±1.18
体虚+药对组	54.09±4.53	60.18±8.27	57.05±1.76	56.57±5.63	62.69±2.09	61.78±1.33	63.85±3.47

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与体盛/体虚组比较,* $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. prosperous/weak constitution group, * $P<0.05$

3.3 脏器指数检测结果

与正常组比较,体虚组小鼠肝脏指数升高,脾脏指数、肾脏指数降低,体盛组变化相反($P<0.05$)。与体盛组比较,体盛+黄连组小鼠肝脏指数升高、肾脏指数降低($P<0.05$);体盛+肉桂组小鼠脾脏指数、肾脏指数升高($P<0.05$);体盛+药对组小鼠各脏器指数变化均无统计学意义($P>0.05$),总体水平介于体盛+黄连组和体盛+肉桂组之间。与体虚组比较,体虚+黄连组小鼠肝脏指数升高($P<0.05$);体虚+肉桂组小鼠脾脏指数、肾脏指数升高($P<0.05$);体虚+药对组小鼠各脏器指数变化均无统计学意义($P>0.05$),结果见表2。

表2 各组小鼠脏器指数检测结果($\bar{x} \pm s, n=10, \%$)

Tab 2 Results of organ index of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10, \%$)

组别	大脑指数	肝脏指数	脾脏指数	肾脏指数	睾丸指数
正常组	1.36±0.14	5.17±0.53	0.22±0.03	1.54±0.08	0.89±0.12
体盛组	1.66±0.48	6.03±0.84*	0.29±0.04*	1.70±0.08*	0.88±0.19
体盛+黄连组	1.75±0.45	6.63±0.69*	0.27±0.02	1.68±0.12*	0.77±0.09
体盛+肉桂组	1.95±0.41	6.51±0.51	0.39±0.16*	1.86±0.11*	0.67±0.08
体盛+药对组	1.82±0.69	6.39±0.63	0.25±0.07	1.76±0.10	0.62±0.11
体虚组	1.35±0.11	4.06±0.23*	0.15±0.01*	1.30±0.05*	0.73±0.21
体虚+黄连组	1.46±0.38	4.87±0.31*	0.13±0.01	1.29±0.11	0.89±0.09
体虚+肉桂组	1.56±0.25	4.61±0.19	0.23±0.05*	1.42±0.05*	0.95±0.10
体虚+药对组	1.64±0.47	4.40±0.38	0.21±0.04	1.38±0.07	1.05±0.26

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与体盛/体虚组比较,* $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. prosperous/weak constitution group, * $P<0.05$

3.4 耗氧量检测结果

3.4.1 消耗2.5 ml氧气所需时间 与正常组比较,体盛组小鼠

所需时间明显缩短、体虚组小鼠所需时间明显延长($P<0.05$),且随着实验天数的延长变化越明显。与体盛组比较,体盛+黄连组小鼠所需时间延长($P<0.05$),并且接近正常水平;体盛+肉桂组小鼠所需时间缩短($P>0.05$);体盛+药对组小鼠所需时间延长,总体水平高于体盛模型组但低于体盛+黄连组($P>0.05$)。与体虚组比较,体虚+黄连组小鼠所需时间逐渐延长($P<0.05$);体虚+肉桂组小鼠所需时间缩短,并且接近正常水平;体虚+药对组小鼠所需时间呈上升趋势,总体水平高于体虚组但低于体虚+黄连组($P>0.05$),结果见表3。

表3 各组小鼠消耗2.5 ml氧气所需时间($\bar{x} \pm s, n=10, \text{min}$)

Tab 3 The time of 2.5 ml oxygen consumed by mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10, \text{min}$)

组别	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
正常组	10.28±3.89	9.67±4.76	10.27±1.35	10.65±1.67	10.06±1.36	10.18±1.57	9.30±1.16
体盛组	8.65±3.22*	9.02±2.66*	8.73±2.33*	8.39±0.87*	8.38±2.50*	7.43±3.47*	7.00±1.93*
体盛+黄连组	9.83±2.69*	9.38±1.32*	9.26±1.54*	9.48±2.65*	9.51±3.12*	10.00±2.79*	9.67±1.46*
体盛+肉桂组	8.36±8.67	8.14±4.96	8.26±7.29	7.88±6.37	7.67±8.97	6.34±3.46	6.65±3.69
体盛+药对组	9.62±4.78	9.37±7.35	8.74±6.21	8.49±7.29	8.52±5.59	9.16±4.83	8.50±4.57
体虚组	11.46±1.42*	11.89±4.17*	12.21±4.39*	12.58±2.23*	12.76±2.56*	12.69±2.72*	13.05±3.07*
体虚+黄连组	13.59±2.46*	14.39±5.28*	14.26±2.98*	16.02±1.74*	15.50±1.98*	16.25±1.96*	16.32±0.95*
体虚+肉桂组	12.37±6.93	10.73±4.31	11.10±3.88	9.68±8.96	9.73±6.49	9.42±5.09	9.17±4.73
体虚+药对组	13.09±8.26	12.18±7.62	13.05±9.78	13.00±10.50	13.69±7.67	13.78±8.68	13.85±7.70

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与体盛/体虚组比较,* $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. prosperous/weak constitution group, * $P<0.05$

3.4.2 6 min耗氧体积 与正常组比较,体盛组小鼠耗氧体积增大、体虚组小鼠耗氧体积减少($P<0.05$)。与体盛组比较,体盛+黄连组小鼠耗氧体积减少,并随着给药时间的延长变化趋于平缓,并逐渐接近正常水平;体盛+肉桂组小鼠耗氧体积随着实验的进行逐渐增加($P<0.05$);体盛+药对组小鼠耗氧体积先增加后又减少,总体变化不明显($P>0.05$)。与体虚组比较,体虚+黄连组小鼠耗氧体积减少;体虚+肉桂组小鼠耗氧体积先减小后增加;体虚+药对组小鼠耗氧体积呈减小趋势,但总体水平高于体虚+黄连组、低于体虚+肉桂组,以上差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表4。

表4 各组小鼠呼吸6 min消耗氧气体积($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ml}$)

Tab 4 The volume of oxygen consumed by mice in each group within breathing 6 min($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ml}$)

组别	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
正常组	1.35±2.36	1.25±1.79	1.20±2.62	1.30±1.19	1.20±0.26	1.25±2.03	1.25±1.58
体盛组	1.53±0.25*	1.50±0.06*	1.55±0.73*	1.65±0.18*	1.70±0.20*	1.65±0.10*	1.75±0.08*
体盛+黄连组	1.70±1.59	1.45±1.75	1.53±1.46	1.30±0.98	1.25±2.78	1.35±1.07	1.15±1.96
体盛+肉桂组	1.80±0.01*	1.85±0.25*	1.90±0.46*	2.00±0.19*	2.00±0.73*	2.05±0.10*	2.00±0.50*
体盛+药对组	1.65±0.46	1.55±1.25	1.55±1.79	1.50±1.65	1.65±0.99	1.65±0.87	1.70±1.06
体虚组	1.25±0.19*	1.20±0.51*	1.10±0.74*	1.15±0.92*	1.10±0.18*	1.05±0.23*	1.00±0.56*
体虚+黄连组	1.10±0.06	1.00±0.77	0.95±0.79	1.00±0.36	0.90±0.48	0.90±0.62	1.00±0.02
体虚+肉桂组	1.20±0.56	1.10±0.20	1.25±0.33	1.30±0.09	1.25±0.27	1.30±0.94	1.25±0.18
体虚+药对组	1.05±0.49	1.00±0.62	1.10±0.36	1.05±0.87	1.05±0.37	1.00±0.14	1.05±0.22*

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与体盛/体虚组比较,* $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. prosperous/weak constitution group, * $P<0.05$

3.5 生化指标检测结果

与正常组比较,体盛组小鼠肝组织中 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ 、T-AOC、SOD活性升高,血清中NE、DA含量减少($P<0.05$);体虚组小鼠各指标变化与体盛组相反($P<0.05$)。

与体盛组比较,体盛+黄连组小鼠肝组织中 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、T-AOC活性降低,血清中NE、DA含量增加($P<0.05$);体盛+药对组小鼠肝组织中 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、T-AOC、SOD活性升高,血清中NE、DA含量增加,各指标总体水平高于体盛+黄连组、低于体盛+药对组($P>0.05$)。与体虚组比较,各指标差异均无统计学意义($P>0.05$),且组间指标的变化趋势与体盛给药组变化趋势相反,结果见表5。

表5 各组小鼠生化指标检测结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 5 Detection results of biochemical index of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	Na^+/K^+ -ATPase, $\mu\text{mol}/(\text{h}\cdot\text{mg})$	$\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, $\mu\text{mol}/(\text{h}\cdot\text{mg})$	T-AOC, U/mg	SOD, U/mg	NE, pg/ml	DA, pg/ml
正常组	43.61±1.50	17.78±1.69	0.61±0.03	8.96±0.75	81.48±1.79	30.69±2.28
体盛组	52.13±2.61*	19.78±1.28*	0.80±0.05*	10.67±0.60*	107.33±2.05*	39.35±1.11*
体盛+黄连组	46.05±5.56 [#]	18.13±1.78 [#]	0.72±0.06 [#]	9.83±1.08	96.41±1.56 [#]	36.46±1.67 [#]
体盛+肉桂组	61.57±1.69 [#]	22.59±1.42 [#]	0.93±0.05 [#]	12.93±1.23 [#]	126.78±2.18 [#]	44.41±1.97 [#]
体盛+药对组	51.76±0.53	18.31±2.89	0.77±0.07 [#]	10.69±1.35	106.96±1.33	40.92±0.82
体虚组	39.15±1.21*	14.87±1.21*	0.53±0.05*	7.84±0.31*	64.51±1.21*	26.63±1.74*
体虚+黄连组	37.26±3.28	16.14±1.02	0.51±0.01	7.49±1.04	63.33±1.12*	29.91±2.30*
体虚+肉桂组	45.99±4.19 [#]	18.18±2.19 [#]	0.73±0.05 [#]	9.92±0.97 [#]	100.37±0.94 [#]	36.98±1.70 [#]
体虚+药对组	38.43±1.84	15.34±2.52	0.52±0.02	7.68±0.60	64.09±1.07	28.44±2.03

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与体盛/体虚组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. normal group,* $P<0.05$; vs. prosperous/weak constitution group,[#] $P<0.05$

4 讨论

药对是中药配伍应用的基本形式,是连接单位中药与方剂的桥梁^[6]。本实验选择寒热属性无争议的黄连(大寒)、肉桂(大热)药对,此药对来自于《医学衷中参西录》中的燮理汤,方中黄连以治其火,肉桂以治其寒,两药等分并用,阴阳曼理于顷刻矣^[9]。把大寒、大热药等比配伍,可作为研究中药配伍后寒热药性改变的理想对象。

ATP是细胞中的高能磷酸化合物,水解时释放出大量的能量,从而给机体供能。ATPase为ATP水解供能过程中必需的催化酶,其活性的高低决定着供能的速率,也能反映机体能量代谢的能力。SOD与T-AOC是机体抗氧化能力的指标,能够反映出机体防御能力的强弱。有研究发现,寒证、热证的成因与中枢系统的变化有关,涉及到单胺类递质的作用^[10],所以给予药物干预纠正机体偏性的过程中,单胺类递质的含量也会发生变化,其中儿茶酚胺参与产热作用的调节,并可促进机体内储备能量物质的分解,但是目前多数研究并未把中枢的调节作用与机体的能量代谢联系起来。本实验以宏观动物温度趋向性行为学为载体,并借助机体内部能量指标:耗氧量、ATPase;抗氧化指标:T-AOC、SOD;儿茶酚类物质:NE、DA以及动物体质量、体温等变化情况对药对配伍后寒热药性改变进行综合评价。

给予药物干预后,与体虚/体盛组比较发现:给予黄连后能升高小鼠在高温区的停留比例,减少其耗氧量,降低 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、T-AOC、SOD活性,降低体温,减少血清中DA、NE的含量,能使虚寒体质的“寒证”加剧,能纠

正体盛体质小鼠的 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase活性升高,使其接近正常值。肉桂能降低小鼠在高温区的停留比例,增加小鼠耗氧量,升高 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、T-AOC、SOD活性,升高体温,增加血清中DA、NE的含量,能纠正虚寒体质小鼠的 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、SOD指标异常变化使其恢复正常水平,能使体盛体质的“热证”加剧。黄连-肉桂配伍后能升高小鼠在高温区的停留比例,减少其耗氧量,降低体温,使 Na^+/K^+ -ATPase、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase、T-AOC、SOD活性和血清中DA、NE的含量降低且低于模型组,但除体盛药对组小鼠组织中T-AOC指标显著降低之外,其余指标降低不显著。

综合分析以上实验结果后提示:黄连表现为“寒性”,肉桂表现为“热性”,这与中医药理论经验相一致。从本实验的检测指标来看,二者等分配伍后,寒热相消,大寒大热之性趋于缓和,但肉桂之热不抵黄连之寒,药对总体略表现出寒凉之性。这与中医理论“黄连苦寒,制阳亢,肉桂辛甘大热,引火归元。二药一寒一热,一阴一阳,相反相成。以此黄连、肉桂相伍,则肾水上济,心火得制,君火以明,相火以位,热毒可清不焦得运……此方虽黄连、肉桂等分并用,而肉桂之热,究不敌黄连之寒”相一致^[9-10]。

参考文献

- [1] 肖小河.中药药性研究概论[J].中草药,2008,39(4):481.
- [2] 肖小河,金城,赵艳玲,等.中药药性的生物热力学表达及其应用[J].美中医学,2006,3(1):1.
- [3] 王立志,李晓晨,孙涛,等.中国林蛙蝌蚪和大蟾蜍蝌蚪的最适温度、逃避温度及致死温度[J].动物学杂志,2005,40(2):23.
- [4] 郭霁春.黄帝内经素问校注语译[M].天津:天津科学技术出版社,1981:36.
- [5] 周灿平,王伽伯,张学儒,等.基于动物温度趋向行为学评价的黄连及其炮制品寒热药性差异研究[J].中国科学:C辑:生命科学,2009,39(7):669.
- [6] 蒋俊,贾晓斌,李平,等.基于动物行为学考察莨菪黄连“反制”前后的药性差异研究[J].中华中医药杂志,2012,26(12):2974.
- [7] 任永申,王伽伯,赵海玲,等.小鼠限食/低温游泳模型评价黄连、吴茱萸及其复方寒热药性[J].药理学学报,2009,44(11):1221.
- [8] 段金殿,宿树兰,唐于平,等.中药药对配伍组合的现代认识[J].南京中医药大学学报,2009,25(5):330.
- [9] 张锡纯,王云凯,李彬之,等.医学衷中参西录[M].石家庄:河北科学技术出版社,2002:68-69.
- [10] 郝如彬,苏鑫.张锡纯治病“燮理汤”浅析[J].光明中医,2014(9):2004.

(收稿日期:2015-06-10 修回日期:2015-07-23)

(编辑:林静)