

麻黄附子细辛汤抗过敏性鼻炎有效组分的组方研究[△]

黄瑶*, 师大智, 谭晓梅#, 黄茵茵, 夏曼丽(南方医科大学中医药学院/广东省中药制剂重点实验室, 广州 510515)

中图分类号 R283;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2635-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.12

摘要 目的:研究抗过敏性鼻炎(AR)中药有效组分的新组方,为抗AR现代中药制剂的开发提供参考。方法:以麻黄附子细辛汤中盐酸伪麻黄碱(0~13.5 mg/kg)、附子总碱提取物(0~21.18 mg/kg)和细辛挥发油(0~0.009 2 mL/kg)为组方对象,采用均匀设计法进行分组给药,对AR豚鼠给药前后行为学积分、血清中组胺和免疫球蛋白E(IgE)的含量进行多元回归分析,以获得最佳组方。分别以辛芩颗粒、氯雷他定片和麻黄附子细辛汤为阳性对照,以AR豚鼠给药前后行为学积分、血清中组胺和IgE含量对最佳组方的药效进行验证;并通过小鼠急性毒性实验初步观察最佳组方的安全性。结果:最佳组方为盐酸伪麻黄碱11.25 mg/kg、附子总碱提取物21.18 mg/kg、细辛挥发油0.004 5 mL/kg。最佳组方豚鼠给药前后行为学积分与各阳性药物组比较均无统计学差异($P>0.05$),血清中组胺含量较辛芩颗粒组和麻黄附子细辛汤显著降低($P<0.05$),血清中IgE含量较辛芩颗粒和氯雷他定片组显著降低($P<0.05$)。最佳组方的半数致死量为1 822.04 mg/kg。结论:本研究筛选的最佳组方在减少血清中组胺含量方面较辛芩颗粒和麻黄附子细辛汤效果更佳,在减少血清中IgE含量方面较氯雷他定片和辛芩颗粒效果更佳,且安全性较好,在一定程度上说明了中药有效成分组方的可行性。

关键词 麻黄附子细辛汤;均匀设计;盐酸伪麻黄碱;附子总碱提取物;细辛挥发油;过敏性鼻炎;豚鼠

Study on the Effective Component Formula of Mahuang Fuzi Xixin Decoction for Anti-allergic Rhinitis

HUANG Yao, SHI Dazhi, TAN Xiaomei, HUANG Yinyin, XIA Manli (School of TCM, Southern Medical University/Guangdong Province Key Lab of TCM Preparations, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the new formula of effective components in TCM for anti-allergic rhinitis (AR), and provide reference for developing TCM preparations for anti-AR. METHODS: Using pseudoephedrine hydrochloride (0-13.5 mg/kg), total alkaloid extracts of *Aconitum Carmichaelii* (0-21.18 mg/kg), volatile oil of asari radix (0-0.009 2 mL/kg) in Mahuang Fuzi Xixin decoction as formula objects, uniform design method was used for drug grouping, and multiple regression analysis was conducted for the behavioral scores before and after administration, contents of histamine and immunoglobulin E (IgE) in serum of AR guinea pigs to obtain the best formula. Using Xinqin granule, Loratadine tablet, Mahuang Fuzi Xixin decoction respectively as positive control, efficacy of the best formula was verified from aspects of behavioral scores before and after administration, contents of histamine and IgE of AR guinea pigs. And the safety of the best formula was preliminarily observed through acute toxicity test in mice. RESULTS: The best formula was as follow as pseudoephedrine hydrochloride 11.25 mg/kg, total alkaloid extracts of *A. Carmichaelii* 21.18 mg/kg, volatile oil of asari radix 0.004 5 mL/kg. Compared with each positive drug group, there were no significant differences in behavioral scores before and after administration in the best formula group ($P>0.05$). While compared with Xinqin granule group and Mahuang Fuzi Xixin decoction group, histamine content in serum in the best formula group was significantly reduced ($P<0.05$); compared with Xinqin granule and Loratadine tablet group, IgE content in serum in the best formula group was significant decreased ($P<0.05$). Median lethal dose of the best formula was 1 822.04 mg/kg. CONCLUSIONS: The screened best formula shows better effect than Xinqin granule and Mahuang Fuzi Xixin decoction in terms of reducing histamine content in serum, better than Loratadine tablet and Xinqin granule in terms of reducing IgE content in serum, with good safety, which indicates the feasibility of TCM effective component formula to a certain degree.

KEYWORDS Mahuang Fuzi Xixin decoction; Uniform design; Pseudoephedrine hydrochloride; Total alkaloid extracts of *Aconitum Carmichaelii*; Volatile oil of asari radix; Allergic rhinitis; Guinea pigs

过敏性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)是一种常见的耳鼻喉科变应性疾病,发病率高且逐年上升^[1]。现代治疗方法多为药物治疗,其中化学药主要有抗组胺药等,但

[△]基金项目:广州市科技计划项目(No.201707010042)

* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂的研究。电话:020-62789112。E-mail:yhuang1993@163.com

通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:中药新制剂、新剂型的研究。电话:020-61648265。E-mail:txm@fimmu.com

长时间服用副作用较多、维持时间短且易复发^[2];而采用中医辨证论治,疗效确切^[3-4]。麻黄附子细辛汤为张仲景《伤寒论》中名方,现代临床上广泛用于哮喘、AR、支气管炎等疾病的治疗^[5]。但传统方剂成分复杂、作用机制不明确,难以实现国际化。本课题组前期对麻黄附子细辛汤的物质基础及作用机制进行了研究,明确了附子总碱及细辛挥发油为麻黄附子细辛汤抗AR的活性部位^[6-7],麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱、新乌头碱、乌头碱和甲

基丁香酚等为其有效成分^[8-9]。本研究拟用均匀设计法对麻黄附子细辛汤中作用机制较明确的组分(盐酸伪麻黄碱、附子总碱提取物和细辛挥发油)进行组方研究,以期为开发疗效更优、物质基础及作用机制相对清楚的抗AR现代中药复方新制剂提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

iMark酶标仪(美国Bio-Rad公司);PL602-S电子天平[梅特勒-托利多(上海)仪器有限公司];CP324S电子微量天平(德国赛多利斯集团);Scanspeed 1730R低温离心机(丹麦LaboGene公司)。

1.2 药材、药品与试剂

麻黄(*Ephedra sinica* Stapf,产地:吉林,批号:101001)、细辛(*Asarum sieboldii* Miq.,产地:辽宁,批号:150401)均购自广州至信中药饮片有限公司;制附子(*Aconitum carmichaeli* Debx.,产地:四川,批号:150110481)购自康美药业股份有限公司。以上药材经南方医科大学中药鉴定教研室马骥教授鉴定均为真品。

辛芩颗粒(四川志远广和制药有限公司,批号:20150101,规格:5 g/袋);氯雷他定片(广东逸舒制药有限公司,批号:20150101,规格:10 mg/片);盐酸伪麻黄碱原料药(赤峰艾克制药科技股份有限公司,批号:20080401,纯度:≥98%);豚鼠组胺、免疫球蛋白E(IgE)试剂盒(上海邦奕生物科技有限公司,批号:BYE40023、BYE40003);氢氧化铝、氯仿、乙醇等均为分析纯。

1.3 动物

FMMU豚鼠130只,♀♂各半,体质量250~300 g,普通级;KM小鼠80只,♀♂各半,体质量18~22 g,SPF级。以上动物均由南方医科大学实验动物中心提供,许可证号为SCXK(粤)2011-0015。

2 方法

2.1 麻黄附子细辛汤、附子总碱提取物和细辛挥发油的制备

2.1.1 麻黄附子细辛汤 取麻黄60 g,加水2 700 mL浸泡30 min,武火煮沸,煎煮20 min,去沫;再加入制附子90 g和细辛30 g,煎煮90 min,过滤,浓缩至200 mL,制备成生药量为0.9 g/mL的麻黄附子细辛汤。

2.1.2 附子总碱提取物 参考文献[6]中方法,称取制附子粗粉1 000 g,加10倍量85%乙醇(盐酸调pH为2~3),加热回流提取2 h,过滤;滤渣加8倍量85%乙醇(盐酸调pH 2~3)加热回流提取1 h,过滤;合并2次滤液,将滤液浓缩至无醇味,约500 mL。浓缩液用氨水调pH值至10,加2倍氯仿萃取3次,合并氯仿层,回收氯仿,得附子总生物碱浸膏9.37 g。

2.1.3 细辛挥发油 按2015年版《中国药典》“通则2204”中挥发油测定法^[10]进行挥发油提取。取细辛粗粉400 g,加8倍量水,浸泡1 h,水蒸气蒸馏提取8 h,得挥发油8.4 mL。

2.2 均匀设计试验方案

结合附子(3 g/d)和细辛(15 g/d)药材临床最大剂量和盐酸伪麻黄碱(180 mg/d)临床常用剂量,换算成豚鼠等效剂量后设置3个有效组分的最大剂量,确定各有效组分的各水平相等(水平数均为6)。为使各因素的水平数与因素数之比不小于2,并考虑到组方优选的实际需要及实验的可操作性(取样误差在5%范围内),选用均匀设计表U6(6²×3²)分成6个药物剂量配比进行配伍组方,得均匀设计实验表,详见表1。

表1 均匀设计试验表

组方号	盐酸伪麻黄碱(X ₁ ,mg/kg)	附子总碱提取物(X ₂ ,mg/kg)	细辛挥发油(X ₃ ,mL/kg)
1	0.00	4.24	0.003 7
2	6.75	12.70	0.009 2
3	13.50	21.18	0.001 8
4	0.00	0.00	0.007 4
5	6.75	8.47	0.000 0
6	13.50	16.94	0.005 5

2.3 有效组分组方筛选实验

2.3.1 AR模型制备 每只豚鼠给予致敏液(每1 mL生理盐水中加入卵清蛋白0.3 mg和氢氧化铝粉末30 mg),隔天ip 1次,共7次,作为基础致敏;并在基础致敏后,以2 g/L卵清蛋白生理盐水溶液滴鼻强化致敏^[6]。

2.3.2 症状分级标准 每次强化致敏后观察并记录30 min内豚鼠的鼻痒、鼻涕和喷嚏次数,计算豚鼠AR行为学积分,总分超过5分即为动物模型成功^[11]。AR症状分级标准见表2。

表2 豚鼠AR症状分级标准

项目	轻度	中度	重度
鼻痒	轻度抓鼻	频繁抓鼻	抓鼻不止
鼻涕	可见鼻涕少量	涕过中线	涕流满面
喷嚏次数	1~3次/30 min	4~10次/30 min	10次以上/30 min
评分	1分	2分	3分

2.3.3 疗效评定标准 参考1997年在海口修订的AR诊断标准和疗效评定标准,治疗后AR行为学积分累计减少2分或3分为显效,减少1分为有效^[11]。

2.3.4 动物分组、给药与指标检测 将豚鼠随机分为空白对照组、模型组和均匀设计配方6组,共8组,每组10只,将除空白组外的其余70只豚鼠按“2.3.1”项下方法进行造模。选取造模成功后的AR豚鼠(每组6只)按照均匀设计表配方ig给药,空白对照组和模型组豚鼠ig等体积生理盐水,连续给药10 d。除正常对照组外,其余各组豚鼠给药期间隔日给予卵清蛋白2 g/L滴鼻以维持对鼻黏膜的刺激,观察并记录滴鼻30 min内豚鼠搔鼻次数、鼻涕程度和喷嚏次数。给药10 d后,豚鼠ip 3%戊巴比妥钠2 mL麻醉,腹主动脉取血,血液静置2 h后以离心半径4 cm、3 000 r/min离心10 min,分离血清,按照相应试剂盒说明书操作测定血清中组胺和IgE含量。以相应指标水平为纵坐标(y)对各组分量进行多元回归

分析,以获得最佳组方。

2.4 最佳组方的药效验证实验

取豚鼠 56 只,其中 50 只进行造模,6 只为空白对照。造模方法和评价方法同“2.3.1”“2.3.2”项下。将造模成功的 AR 豚鼠随机分成模型组、最佳组方组、辛芩颗粒组(0.75 mg/kg,根据临床等效剂量换算而得)、氯雷他定片组(0.167 mg/kg,根据临床等效剂量换算而得)和麻黄附子细辛汤组(1.35 g/kg,根据临床等效剂量换算而得),每组 6 只。空白对照组和模型组豚鼠 ig 蒸馏水,其余各组 ig 相应药物,每天 1 次,连续 10 d。除空白对照组外,其余各组豚鼠给药期间隔日给予卵清蛋白 2 g/L 滴鼻以维持对鼻黏膜的刺激,观察并记录滴鼻后 30 min 内豚鼠抓鼻次数、鼻涕程度和喷嚏次数。末次给药后,豚鼠 ip 3% 戊巴比妥钠 2 mL 麻醉,腹主动脉取血,血液静置 2 h 后以离心半径 4 cm、3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,按照试剂盒说明操作测定血清中组胺和 IgE 含量。

2.5 最佳组方的急性毒性实验

取最佳组方进行急性毒性实验,探索最佳组方的急性毒性。取小鼠 80 只随机分为 1~8 组,每组 10 只,分别按照最佳组方剂量的 12、15、19、24、30、38、47、59 倍(分别为 805.32、1 007.31、1 259.14、573.92、1 976.58、2 471.05、3 088.82、3 861.35 mg/kg)一次性 ig 给药,观察 7 d 内各组小鼠的情况,计算死亡率。

2.6 统计学方法

采用 DPS 7.05 统计软件对均匀设计结果进行多元回归分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 20.0 进行方差分析和组间两两比较,并计算半数致死剂量(LD₅₀)及 95% 置信区间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 有效组方筛选结果

各组豚鼠给药前后的行为学积分以及血清中组胺、IgE 含量测定结果见表 3。

表 3 各组豚鼠行为学积分以及血清中组胺、IgE 含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Results of behavioral scores, and histamine, IgE contents in serum of guinea pigs in each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	给药前行为学积分	给药后行为学积分	血清中 IgE 含量, $\mu\text{g/mL}$	血清中组胺含量, $\mu\text{g/L}$
空白对照组	1.89 ± 0.33	1.20 ± 0.63	16.53 ± 0.96	2.77 ± 0.26
模型组	5.50 ± 0.55 [*]	5.10 ± 0.32 [*]	34.57 ± 1.76 [*]	5.46 ± 0.23 [*]
均匀设计组方 1	5.14 ± 0.52 [*]	2.38 ± 0.52 [#]	16.33 ± 0.80 [#]	2.35 ± 0.22 [#]
均匀设计组方 2	5.05 ± 0.53 [*]	2.14 ± 0.38 [#]	16.54 ± 0.90 [#]	2.56 ± 0.45 [#]
均匀设计组方 3	5.44 ± 0.53 [*]	2.30 ± 0.82 [#]	14.79 ± 1.70 [#]	2.47 ± 0.25 [#]
均匀设计组方 4	5.67 ± 0.50 [*]	2.22 ± 0.67 [#]	15.92 ± 1.13 [#]	2.73 ± 0.32 [#]
均匀设计组方 5	5.11 ± 0.33 [*]	2.00 ± 0.67 [#]	18.28 ± 1.62 [#]	3.14 ± 0.55 [#]
均匀设计组方 6	5.22 ± 0.44 [*]	1.43 ± 0.54 [#]	17.68 ± 1.58 [#]	3.12 ± 0.12 [#]

注:与空白组对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, ^{*} $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$

由表 3 可见,模型组与空白对照组豚鼠给药前后的行为学积分、血清中组胺和 IgE 含量有显著性差异($P <$

0.05),说明模型成功。在模型成功的基础上,由于行为学积分离散性较大,故将其作为辅助观察指标;对血清中组胺和 IgE 含量采用 DPS 7.05 软件进行二次多项式逐步回归分析,具体方程见表 4。

表 4 血清中组胺和 IgE 含量的回归方程

Tab 4 Regression equations of histamine, IgE contents in serum

成分	方程	r	F	P	$D-W$
组胺	$y=2.7344-0.1778X_1-0.0790X_2-0.0022X_3^2$	0.9939	136.31	0.0073	2.65
IgE	$y=16.2709-0.4772X_1-0.0176X_2^2$	0.9697	40.32	0.0068	1.88

由上述方程可知, X_1 、 X_2 对方程有显著性影响, X_3 对方程无显著性影响。根据行为学积分、血清中组胺和 IgE 含量等结果采用 DPS 7.05 软件分析得出的最佳配伍剂量以 0.2:0.4:0.4 进行加权计算(其中按行为学积分得出的最佳剂量为伪麻黄碱 13.50 mg/kg、制附子总碱提取物 21.18 mg/kg、细辛挥发油 0.001 5 mL/kg;按血清中组胺含量计算得出最佳剂量为伪麻黄碱 12.56 mg/kg、附子总碱提取物 21.18 mg/kg、细辛挥发油 0.006 0 mL/kg;按血清中 IgE 含量得出最佳剂量为伪麻黄碱 8.82 mg/kg、附子总碱提取物 21.18 mg/kg、细辛挥发油 0.004 5 mL/kg),得有效组分最佳组方剂量,即伪麻黄碱 11.25 mg/kg、附子总碱提取物 21.18 mg/kg、细辛挥发油 0.004 5 mL/kg。

3.2 最佳组方药效验证实验结果

给药前,各造模组豚鼠的 AR 症状加重,行为学积分较空白对照组显著升高($P < 0.05$)。给药后,在 AR 豚鼠行为学方面,各给药组豚鼠的行为学积分与模型组比较均显著降低($P < 0.05$),与空白对照组比较均无统计学差异($P > 0.05$),且最佳组方组与麻黄附子细辛汤组、辛芩颗粒组和氯雷他定片组比较也均无统计学差异($P > 0.05$);在血清组胺方面,各给药组豚鼠血清中组胺含量较模型组均显著降低($P < 0.05$),其中最佳组方组豚鼠血清中组胺含量比空白对照组、辛芩颗粒组和麻黄附子细辛汤组更低($P < 0.05$),与氯雷他定片组比较无统计学差异($P > 0.05$);在血清 IgE 方面,各给药组豚鼠血清中 IgE 含量较模型组均显著降低($P < 0.05$),且最佳组方组豚鼠血清中 IgE 含量比空白对照组、辛芩颗粒组和氯雷他定片组更低($P < 0.05$),与麻黄附子细辛汤组比较无统计学差异($P > 0.05$),结果详见表 5。

3.3 最佳组方急性毒性实验结果

给药后,各组小鼠均较兴奋,出现死亡情况的小鼠给药后全身毛乍起,笼内翻滚后抽搐死亡(1~8 组小鼠死亡只数分别为 0、1、3、5、6、7、8、9 只),大部分小鼠有举尾反应现象。最佳组方的 LD₅₀ 为 1 822.04 mg/kg,95% 置信区间为 1 516.74~2 189.10 mg/kg。

4 讨论

AR 是一种由于吸入过敏原导致的过敏性免疫反应。当过敏原接触鼻腔黏膜后,Th2 细胞(2 型辅助 T 细

表5 药效验证实验中各组豚鼠行为学积分以及血清中组胺、IgE含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 5 Results of behavioral scores, and histamine, IgE contents in serum of guinea pigs in each group in the efficacy verification test($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	给药前行为学积分	给药后行为学积分	血清中组胺含量, μg/L	血清中IgE含量, μg/mL
空白对照组	1.000±0.632	1.167±0.753	16.173±0.769	2.773±0.262
模型组	5.333±0.516*	5.000±0.000*	34.568±1.764*	5.463±0.234*
最佳组方组	5.125±0.354*	2.375±0.517 [#]	14.475±0.752 [#]	2.389±0.517 [#]
辛芩颗粒组	5.333±0.516*	2.500±0.548 [#]	17.435±1.518 ^{#A}	3.102±0.310 ^{#A}
氯雷他定片组	5.167±0.408*	2.167±1.169 [#]	17.283±1.840 [#]	3.095±0.395 ^{#A}
麻黄附子细辛汤组	5.167±0.408*	2.667±0.516 [#]	15.585±1.113 ^{#A}	3.677±0.550 [#]

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与最佳组方组比较,^A $P<0.05$

Note: vs. blank control group, * $P<0.05$; vs. model group, [#] $P<0.05$; vs. best formula group, ^A $P<0.05$

胞)产生白细胞介素4等细胞因子诱导B淋巴细胞合成过敏原特异性IgE;当机体再次接触过敏原后,过敏原与肥大细胞表面IgE受体结合,导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺等炎症介质,引发机体流鼻涕、打喷嚏等AR症状^[12],故检测血清中的组胺和IgE含量变化能间接反映药物的治疗效果。

由于传统方剂药物成分复杂、药味较多且物质基础不明确,阻碍了传统方剂的应用。为了促进现代中药新制剂的研制,王永炎院士提出了中药有效组分配伍的新思路^[13]。为了得到最优配伍比例,均匀设计、正交设计等数学方法被用于实验研究^[14]。其中均匀设计能用较少的实验次数得到较多的数据,适合用于中药有效组分配伍的优化^[15-16]。本研究从本课题组前期得到的3种已知的有抗AR药效且作用机制较清楚的有效组分(盐酸伪麻黄碱、附子总碱提取物及细辛挥发油)^[6-7],采用均匀设计得到最佳药效组方。并以临床常用抗AR化学药氯雷他定片、中成药辛芩颗粒和麻黄附子细辛汤原方为对照,对其进行药效验证后发现最佳组方在减少血清中组胺含量方面较辛芩颗粒和麻黄附子细辛汤效果更佳,在减少血清中IgE含量方面较氯雷他定片和辛芩颗粒效果更佳,这说明最优组方可能是通过抑制组胺的释放和IgE的合成而发挥抗AR作用。根据小鼠急性毒性实验结果可知,最佳组方的最大安全剂量(805.32 mg/kg)和LD₅₀(1 822.04 mg/kg)分别为最佳组方剂量的12、27倍,初步说明最佳组方安全性较好。

综上所述,基于传统方剂理论得到的麻黄附子细辛汤有效组分组方可以达到原方汤剂的疗效,也说明了采用有效组分组方进行抗AR中药新制剂研发的可行性。然而本研究中仍有一些不足,有待进一步完善。如从验证实验结果中发现最佳组方组豚鼠给药10 d后血清中IgE、组胺含量比空白对照组显著降低($P<0.05$),但本研

究未对该现象作进一步探索;又如本研究仅对最佳组方进行了急性毒性实验,不能全面反映其安全性。故后期可从最佳组方的给药时间、长期毒性等方面进行研究,明确最佳的给药方案,全面评价最佳组方的安全性。

参考文献

- [1] Cobanoğlu B, Toskala E, Ural A, et al. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(2): 203-208.
- [2] 杨丽珍,余邦良.过敏性鼻炎药物治疗新进展[J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(5): 543-546.
- [3] 韩德民.过敏性鼻炎[M]. 2版.北京:人民卫生出版社, 2014:370-376.
- [4] 吴成杰,王川茹,路军.中药外敷治疗过敏性鼻炎临床观察[J]. *中国药房*, 2009, 20(32): 2534-2535.
- [5] 高建忠,郭蕾.麻黄附子细辛汤加味治疗变应性鼻炎42例疗效观察[J]. *山西中医学院学报*, 2007, 8(3): 41-42.
- [6] 梁少瑜,谭晓梅,高婕,等.制附子总碱的急性毒性及对过敏性鼻炎豚鼠鼻黏膜和组胺的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(12): 2986-2989.
- [7] 梁少瑜,谭晓梅,曾永长,等.细辛挥发油对过敏性鼻炎豚鼠鼻黏膜和组胺影响的初步研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(2): 149-151.
- [8] 唐锋,梁少瑜,汤庆发,等.血清药物化学与血清药理学相结合的方法研究麻黄附子细辛汤抗炎和免疫抑制的物质基础[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(9): 51-57.
- [9] Tang F, Chen F, Ling X, et al. Inhibitory effect of methyleugenol on IgE-mediated allergic inflammation in RBL-2H3 cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, doi: 10.1155/2015/463530.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社, 2015:203.
- [11] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会.变应性鼻炎诊断标准与疗效评定标准[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1998, 33(3): 134.
- [12] 韩德民.过敏性鼻炎[M]. 2版.北京:人民卫生出版社, 2014:113-118.
- [13] 张伯礼,王永炎,商洪才.组分配伍研制现代中药的理论和方法[J]. *继续医学教育*, 2006, 20(19): 89-91.
- [14] 曾昭钧.均匀设计及其应用[M].北京:中国医药科技出版社, 2005:3-5.
- [15] 徐银,周海虹,陈少东,等.基于均匀设计的益气化痰方抗抑郁不同作用途径效应中药配伍研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 588-591.
- [16] 唐亚军,孟胜喜,冯琴,等.基于均匀设计的防治脂肪肝中药有效组分复方筛选与验证[J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(4): 53-57.

(收稿日期:2016-12-02 修回日期:2017-04-11)

(编辑:林 静)