

麻黄附子细辛汤药理作用研究进展

王艳宏, 包 蕾, 刘振强, 阎雪莹, 王 锐, 管庆霞

(黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

关键词: 麻黄附子细辛汤; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R285.5 文献标识码: C 文章编号: 1008-0805(2010)01-0216-01

麻黄附子细辛汤出自汉代张仲景《伤寒论》的经典方剂, 具有温经散寒、助阳解表的功效, 为麻黄附子细辛汤的现代研究提供指导, 本文就其药理作用方面研究进行了综述。

1 抗炎作用

麻黄附子细辛汤水提取物分别以 0.5 g/kg 和 1.0 g/kg 的剂量持续给予, 10 ml/kg, 两种剂量的提取物均可抑制丙酮酸导致的小鼠血管通透性增加, 高剂量提取物与双氯芬酸钠抑制效果无差异; 提取物对角叉菜胶诱导足趾肿胀形成有显著抑制作用, 低剂量、高剂量和双氯芬酸钠作用持续时间分别为 2, 3 h 和 5 h; 高剂量提取物可抑制棉球诱发的大鼠肉芽组织增生, 但其作用较弱的松差 ($P < 0.01$); 高剂量的提取物可抑制缓激肽和组胺诱发的血管通透性增加, 但两种剂量对 5-羟色胺诱发的血管通透性增加无抑制作用; 两种剂量的提取物均可显著减轻花生四烯酸诱导的耳肿胀, 但对大戟二萜醇酯诱导的肿胀只有高剂量有效^[1]。

经口给予麻黄附子细辛汤 500 mg/kg 及 1 000 mg/kg, 连续给药 1 周。池田孔己^[2]探讨了麻黄附子细辛汤对炎症各期的作用, 即炎症初期模型醋酸诱发毛细血管通透性(I), 中期模型角叉菜胶性耳壳肿胀试验(II), 末期模型棉球肉芽肿试验(III)。而后又经 5-羟色胺(IV)、组胺(V)、缓激肽诱发等诱发毛细血管通透性(VI), 以及花生四烯酸(VII)、佛波酯诱发耳壳肿胀试验(VIII), 进一步探讨了麻黄附子细辛汤对炎症初期至中期引起炎症的化学介质的作用。结果表明, 麻黄附子细辛汤对 I、II、III 实验显示抗炎作用, 特别对 I、II 实验作用显著; 对 V、VI、VII、VIII 实验显示抑制作用, 特别对 VII、VIII 实验抑制作用显著, 对 IV 实验抑制作用较弱, 说明麻黄附子细辛汤作为抗炎药物应用有效。池田孔己^[3]又进一步探讨了麻黄附子细辛汤对 I 型变态反应(抗白蛋白诱发的速发性炎症反应)、IV 型变态反应(苦基氯诱发的接触性皮炎)的作用。结果表明, 麻黄附子细辛汤对 I 型、IV 型变态反应水肿的抑制率, 0.5 g/kg 组约为 30%, 1.0 g/kg 组约为 50%; 1.0 g/kg 组对水肿、中性粒细胞和淋巴细胞浸润、骨质破坏等佐剂性关节炎炎症病理表现有显著的抑制作用。

为了阐明麻黄附子细辛汤的抗炎作用, 沟口靖^[4]探讨了麻黄附子细辛汤对细胞内钙离子的影响。结果麻黄附子细辛汤可以抑制 CaIa 23187 或者 PAF 刺激引起的腹腔渗出巨噬细胞内 Ca^{2+} 离子浓度上升。这一研究结果, 提示在分析麻黄附子细辛汤的细胞内调节机制上, 细胞内游离 Ca^{2+} 离子的重要性。

2 镇痛作用

经口给予麻黄附子细辛汤具有镇痛作用。麻黄附子细辛汤 50% 水煎醇沉液和 50% 水煎液对采用热板法和扭体法所致的热刺激、化学刺激均有镇痛作用, 作用强度与颠通定相当, 并兼有一定的镇静作用^[5-7]。池田孔己^[8,9]应用各种镇痛试验法, 探讨了麻黄附子细辛汤提取剂的镇痛效果。结果表明, 醋酸扭体法, 250 mg/kg 时明显抑制; 甲醛试验法, 1 000 mg/kg 时明显抑制第 I 相;

甩尾法, 2 100 mg/kg 时有明显抗侵害耐受作用; 压尾法(正常), 1 400 mg/kg 时有明显抗侵害耐受作用; 压尾法(反复寒冷应激负荷)实验中, 350, 700, 1 400 mg/kg 时呈剂量依赖性的抗侵害耐受作用; 角叉菜胶疼痛试验中, 1 400, 2 100, 2 800 mg/kg 时呈剂量依赖性的抗侵害耐受作用; 佐剂性关节炎试验, 350 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 时, 呈明显抗侵害耐受作用, 即对于佐剂性关节炎慢性疼痛, 以较低的剂量, 连续给药有镇痛效果。

其镇痛作用的发挥可能是通过阻断花生四烯酸代谢产物而达到缓解疼痛目的^[2]。

3 免疫调节作用

以水、乙醇和甲醇混合(1: 1)、丙酮和甲醇混合(1: 1)3 种溶剂分别提取的麻黄附子细辛汤 0.4 mg/ml, 均能显著抑制特异抗原或非特异抗原刺激嗜碱细胞释放组胺, 其抑制率依剂量改变而改变, 其中麻黄起了主导作用^[10]。

本方细辛所含成分三甲氧苯基丙烯, 具有抗变态反应作用。用正常雄性豚鼠支气管肌及卵白蛋白致敏的支气管肌进行实验, 三甲氧苯基丙烯 10^{-5} , 10^{-4} mol/L 的浓度, 对支气管平滑肌均有扩张作用, 并有抗 5-羟色胺的作用。其中细辛与麻黄对支气管扩张有协同作用, 附子对肥大细胞脱颗粒有明显的抑制作用^[11]。

神山幸惠^[12]在二硝基苯基 - BSA (DNP - BSA) 被动皮肤过敏反应试验中, 发现麻黄附子细辛汤及其组成生药麻黄对 IgE 介导血管渗透性增强有抑制作用, 细辛的作用较弱, 未见附子有该作用。又以肥大细胞株 (RBL - 2H3 细胞) 探讨了麻黄附子细辛汤及其组成生药对 IgE 介导组胺释放的抑制作用。结果, 附子和细辛无作用, 麻黄附子细辛汤及麻黄有抑制作用。说明麻黄附子细辛汤抑制 IgE 介导变态反应主要是麻黄的作用。其作用机制是对细胞内 cAMP 含量增加引起肥大细胞释放组胺有抑制作用, 从而抑制变态反应。

为了阐明麻黄附子细辛汤的抗变态反应作用, 池田孔己^[13]探讨了麻黄附子细辛汤对化学介质、因子及免疫球蛋白的影响。经口给予麻黄附子细辛汤, 观察对组胺及佛波酯诱发水肿及对脾细胞生成的细胞因子 IL - 4 和 IFN - γ , 抗体产生细胞生成的免疫球蛋白 (IgE) 的影响。结果, 麻黄附子细辛汤对组胺诱发的水肿呈剂量依赖性抑制作用, 对佛波酯诱发的水肿也有抑制作用。对脾细胞生成 IL - 4 和 IFN - γ 有浓度依赖性抑制作用。对抗体产生细胞产生的 IgE 无影响。由此认为, 麻黄附子细辛汤可能是通过抑制诱导 IgE 生成的细胞因子 IL - 4, 而发挥抗变态反应作用。

麻黄附子细辛汤能有效治疗大鼠变应性鼻炎, 作用机制可能是通过使血中 T 淋巴细胞亚群 CD₃ 升高、CD₈ 降低、CD₄/CD₈ 的比值恢复正常而发挥疗效的, 对照组扑尔敏无此作用^[14]。

以体外、体内实验探讨了麻黄细辛附子汤对各周龄小鼠 IgM 抗体产生能力的影响。体外实验的抗原为胸腺非依赖性抗原 (二硝基苯基 - 脂多糖), 体内实验使用二硝基苯基葡聚糖。结果, 麻黄细辛附子汤可显著提高高龄期下的抗体产生能力, 对激活免疫应答功能具有显著作用。在流感病毒感染初期对激活免疫应答有显著作用^[15,16]。其在促进 IgM 抗体生成的作用中, 方中炮附子的作用最显著, 方中二味药配伍研究, 以麻黄、细

收稿日期: 2009-02-24; 修订日期: 2009-09-20

基金项目: 黑龙江省科技厅青年基金项目 (No. QC07C107);

黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (No. 11531357)

辛配伍作用最显著^[17]。

观察麻黄附子细辛汤对哮喘患者外周血单个核细胞分泌 Th1 和 Th2 型细胞因子的影响和对淋巴细胞凋亡的影响。以 IFN- γ 代表 Th1 型细胞因子, IL-4 和 IL-5 代表 Th2 型细胞因子。麻黄附子细辛汤发挥抑制哮喘发病的作用可能与激素相似, 主要是促进 Th2 细胞的凋亡, 并抑制 Th2 型细胞因子的分泌, 进而恢复 Th1/Th2 平衡^[18]。其对感冒、支气管炎、过敏性鼻炎等有效, 与组胺等神经递质、前列腺素 E₂ (PGE₂) 产生关系作用有关, 不仅可抑制 MAPK 磷酸化, 而且可有效抑制 PGE₂ 的产生^[19]。

4 其他

麻黄附子细辛汤冲服剂具有清除身体局部产生的活性氧的作用, 可使 [1-¹⁴C] 花生四烯酸和 5-过氧羟基-6,8,11,14-二十四烯醇酸 [5-HETE] 的产生明显减少, 抑制溶液中白血细胞液中脂氧合酶的活性^[20]。

5 展望

麻黄附子细辛汤是张仲景的经方之一, 有着相当的临床价值, 但就以上综述内容可以看出, 长期以来其没有得到足够的重视, 关于麻黄细辛附子汤的药理作用研究报道较少, 且多为日本学者开展, 缺乏深层次作用机理的探讨, 这对于《伤寒论》中方药配伍精妙的经典方剂来说是远远不够的。为给其现代临床应用和研究提供指导, 我们必须积极采用现代科技手段对其开展系统研究, 如药效物质基础、作用机理、药动学研究等, 并在此基础上针对某一或某几个病种将其开发成现代制剂, 才能充分发挥这一经典处方作用, 并创造巨大的社会和经济效益。

参考文献:

- [1] Ikeda Y. 麻黄附子细辛汤对小鼠和大鼠的抗炎作用[J]. Am J Chin Med, 1998, 26 (2): 171.
- [2] 池田孔己. 麻黄细辛附子汤的抗炎作用[J]. 日本东洋医学杂志, 1996, 46(6): 90.
- [3] 池田孔己. 应用炎症模型对麻黄附子细辛汤抗炎作用的研究[J]. 国外医学·中医中药分册, 1999, 21(5): 49.
- [4] 沟口靖敏, 市川裕三. 麻黄附子细辛汤对腹腔渗出巨噬细胞内钙离子的影响[J]. 国外医学·中医中药分册, 1992, 14(2): 15.
- [5] 段小毛, 李伏梅, 卢新华. 麻黄细辛附子汤镇痛药理效应研究[J]. 光明中医, 2006, 21(5): 26.
- [6] 段小毛, 李伏梅, 卢新华. 麻黄细辛附子汤镇痛药理作用研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(3): 513.
- [7] 肖和平, 段小毛, 李伏梅, 等. 仲景麻黄细辛附子汤药效分析[J]. 中医药管理杂志, 2006, 14(3): 52.
- [8] 池田孔己. 麻黄附子细辛汤的抗侵害耐受作用[J]. 日本东洋医学杂志, 1995, 45(5): 127.
- [9] 池田孔己. 麻黄附子细辛汤对小鼠及大鼠的抗伤害感受作用[J]. 和汉医药学杂志, 1996, 13(1): 81.
- [10] 松本达始. 麻黄细辛附子汤和柴胡汤对大鼠肥大细胞组胺游离的抑制作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 1995, 17(5): 17.
- [11] 木全树基. 麻黄细辛附子汤的抗变态反应作用及其作用成分[J]. 国外医学·中医中药分册, 1987, 9(2): 46.
- [12] 神山幸惠. 麻黄的 IgE 介导性抑制变态反应作用: 抑制 RBL-2H3 细胞释放组胺及增加 cAMP 含量[J]. 日本药理学杂志, 2004, 23(1): 6.
- [13] 池田孔己. 麻黄附子细辛汤的抗变态反应作用[J]. 日本东洋医学杂志, 1997, 47(6): 180.
- [14] 王树鹏. 麻黄附子细辛汤对变应性鼻炎 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(9): 9.
- [15] 高木康博. 麻黄细辛附子汤对各周龄小鼠初级免疫应答反应的影响[J]. 国外医学·中医中药分册, 1997, 19(2): 4.
- [16] 高木康博. 麻黄附子细辛汤对老龄小鼠巨噬细胞系功能的影响[J]. 国外医学·中医中药分册, 2002, 24(2): 102.
- [17] 魏梅, 宋煜勋, 梁仁. 麻黄附子细辛汤对 Th1、Th2 型细胞因子和淋巴细胞凋亡的影响[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(6): 727.
- [18] 大泉康. 麻黄附子细辛汤作用机制的研究[J]. 国外医学·中医中药分册, 2003, 25(4): 233.
- [19] 东奈津美. 麻黄附子细辛汤组成生药对小鼠初级免疫应答的作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 2002, 24(4): 225.
- [20] 丹羽初龟. 麻黄附子细辛汤冲服剂的过敏及抗氧化作用机制[J]. 国外医学·中医中药分册, 1989, 11(3): 15.

中药药代动力学测定方法的研究概况

陈慧慧¹, 孙付军², 李贵海^{2*}

(1. 山东中医药大学药学院 2008 级硕士研究生, 山东 济南 250014;

2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014)

摘要: 体内药物浓度(主要是血药浓度)的测定是研究药代动力学的前提, 中药及其复方的药代动力学又是中药现代化的关键组成部分, 所以体内药物浓度测定方法的发展是每个药代动力学研究者都应该关注的课题。随着先进仪器的开发和使用, 体内药物测定方法取得了重大进步。该文综述了近年来中药药代动力学血药浓度分析的方法, 包括分光光度法, 色谱法, 免疫法, 同位素法和微生物法, 并介绍了它们的优缺点。

关键词: 分光光度法; 色谱法; 免疫法; 同位素法; 微生物法

中图分类号: R284.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-0805(2010)01-0217-03

中药药代动力学是近 20 年迅速发展起来的以中医药基本理论为指导, 用药物动力学方法研究中药在动物或人体内的吸收、分布、代谢和消除过程的一门新兴边缘学科。血药浓度法^[1]是

药代动力学研究的经典方法, 是计算药代动力学最常用最准确的测定方法, 所以血药浓度准确的测定是中药药代动力学研究至关重要的环节。先进的测定方法是精确测定的前提, 发展更先进、更合适的测定方法是中药面向现代化、面向世界的必经之路。

1 利用原子和分子对不同激发光谱的吸收特性, 来鉴别确定指标成分

1.1 分光光度法^[2] 包括紫外-可见分光光度法, 荧光分光光度法及原子吸收光谱法。分光光度法仪器设备简单、投资少、成本低、操作方便, 只要有一定吸收光谱的物质均能测得。曹蔚

收稿日期: 2008-02-27; 修订日期: 2009-12-10

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (No. Q2008C16)

作者简介: 陈慧慧 (1986-), 女 (汉族), 山东济宁人, 现为山东中医药大学药学院 2008 级在读硕士研究生, 主要从事中药药理研究研究与临床工作。

* 通讯作者简介: 李贵海 (1959-), 男 (汉族), 山东龙口人, 现任山东省中医药研究院研究员, 主要从事中药药理研究与临床工作。