

· 基础研究 ·

基于权重配方法的复方大黄素黄芩素治疗重症急性胰腺炎的组分配伍优化研究

李 君¹ 黄 娜¹ 任 松^{1,2} 王 娜³ 张 澍^{1,2} 张爱军⁴ 袁秉祥⁵ 李宗芳^{1,2}

摘要 **目的** 探讨复方大黄素黄芩素组分配比的最优方案。**方法** 健康雄性 Sprague Dawley 大鼠,随机分成正常组、假手术组、重症急性胰腺炎(SAP)组及治疗组。SAP 组及治疗组模型制备均采用 5% 牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射法。各组观察至 12 h 分别处死取材,检测胰腺组织病理学评分和血清 α -淀粉酶活性;筛选大黄素和黄芩素治疗 SAP 的有效剂量范围;研究大黄素、黄芩素联用治疗 SAP 的最佳剂量、配比和复方大黄素黄芩素量效关系。**结果** 与正常组比较,SAP 组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显升高($P < 0.05$)。与 SAP 组比较,各配比治疗组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显下降($P < 0.05$)。配比一组(大黄素 3.24 mg/kg + 黄芩素 7.12 mg/kg)病理学评分下降最为明显,且优于二、三、四、五、六配比组($P < 0.05$)。配比一组 α -淀粉酶活性明显优于二、四配比组($P < 0.05$),三、五、六配比组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经大型药理学软件 DAS 分析,组方中大黄素的标化剂量为 0.126,黄芩素的标化剂量为 0.107。**结论** 复方大黄素黄芩素的最优组方剂量为大黄素 3.24 mg/kg 和黄芩素 7.12 mg/kg,最佳配比为 1:2.2。

关键词 复方大黄素黄芩素;重症急性胰腺炎;配伍;权重配方法

Dosage Optimization of Compound Emodin-Baicalein on Severe Acute Pancreatitis on the Basis of Weighted Modifidion Method LI Jun¹, HUANG Na¹, REN Song^{1,2}, WANG Na³, ZHANG Shu^{1,2}, ZHANG Ai-jun⁴, YUAN Bing-xiang⁵, and LI Zong-fang^{1,2} 1 National Local Joint Engineering Research Center of Biodiagnostics and Biotherapy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710004); 2 Cadres Ward of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710004); 3 Core Research Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710004); 4 Pharmaceutical Preparation Section, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710004); 5 Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an (710061)

ABSTRACT **Objective** To investigate the dosage optimization of compound emodin-baicalein. **Methods** Male Sprague Dawley rats were randomly divided into the normal group, the sham operation group, the severe acute pancreatitis (SAP) group, and the treatment group. the rats in SAP group and treatment group were induced by retrograde injection of 5% sodium taurocholate into the common biliopancreatic duct. All the rats were sacrificed at 12 h after model preparation. The histopathology scores of pancreas and serum amylase activity were determined 12 h after the surgery to screen the dosage of emodin and baicalein in SAP, to optimize the dosage of combination of emodin and baicalein and to study the dose-effect relationship of combination of emodin and baicalein. **Results** Compared with the normal group, the histopathology scores and serum amylase activity increased in SAP group ($P < 0.05$). Compared with the SAP group, the markers decreased in 6 treatment groups ($P < 0.05$). Compared with other 5 treatment

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 30901945);高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20130201130009);陕西省科技统筹创新工程计划项目(No. 2012KTCQ03-15);陕西省中医管理局项目(No. 15-ZY029);西安交通大学第二附属医院科研基金[No. RC(XM)201602]

作者单位: 1. 西安交通大学第二附属医院生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心(西安 710004);2. 西安交通大学第二附属医院干部病房普通外科(西安 710004);3. 西安交通大学第二附属医院科研中心实验室(西安 710004);4. 西安交通大学第二附属医院药剂科(西安 710004);5. 西安交通大学医学部(西安 710061)

通讯作者: 李宗芳, Tel: 029-87679684, E-mail: lzf2568@mail.xjtu.edu.cn

DOI: 10.7661/j. cjm. 20180612. 060

groups, the histopathology score decreased in ratio 1 group (emodin 3.24 mg/kg + baicalein 7.12 mg/kg, $P < 0.05$). Compared with the ratio 2 and ratio 4 group, the serum amylase activity decreased in ratio 1 group ($P < 0.05$). Nevertheless, compared with the ratio 1 group, the serum amylase activity showed no statistic difference in ratio 3, ratio 5 and ratio 6 group ($P > 0.05$). Emodin showed a principal role in the compound recipe, whereas baicalein served as adjuvant ingredient by DAS software analysis. Conclusions The optimal combination of emodin and baicalein is with dose of emodin 3.24 mg/kg and baicalein 7.12 mg/kg and the optimal ratio of emodin and baicalein is 1:2.2.

KEYWORDS compound emodin-baicalein; severe acute pancreatitis; combination; weighted modification method

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种临床常见病、多发病,死亡率居高不下^[1,2]。当前药物治疗主要以西药为主,尚无上市的中药。清胰汤是中医治疗 SAP 的代表性方剂,长期临床实践表明,清胰汤治疗 SAP 具有良好的疗效^[3-7]。本课题组前期实验证实,清胰汤中君药大黄、臣药黄芩的有效成分大黄素、黄芩素对大鼠 SAP 有治疗作用,且二者联合应用也有较好疗效(已申请国家发明专利,专利号:ZL200310105814.3),与生长抑素类似物善得定[D-苯丙氨酰-L-半胱氨酰-L-苯丙氨酰-D-色氨酰-L-赖氨酰-L-苏氨酰-L-半胱氨酰-L-苏氨醇环(2→7)二硫化物醋酸盐]疗效相似,且合用效果好于单用^[8-10]。为此本课题组首次提出将大黄素、黄芩素联合制备成复方大黄素黄芩素,但是,具体配方比例如何,还需进一步深入探讨。本研究采用权重配方法,探讨了大黄素和黄芩素在复方大黄素黄芩素中的最佳组方配比。

材料与方法

1 动物 健康雄性 SPF 级 Sprague Dawley 大鼠 360 只,体重(220 ± 10)g,购自西安交通大学医学部实验动物中心[批号:SCXK(陕 2007-003)]。此实验经西安交通大学医学部生物医学伦理委员会批准(No.XJTULAC2017-764)。

2 主要试剂与仪器 牛磺胆酸钠[Sigma,批号:BCBG6336V,含量 > 97.0% 高效液相色谱法(HPLC)],临用前配成 5% 水溶液,无菌滤过;大黄素(西安小草植物科技有限责任公司,批号:XC100321,含量 > 98.15% HPLC);黄芩素(西安小草植物科技有限责任公司,批号:XC100312,含量 > 98.14% HPLC)。全自动生化分析仪(美国罗氏, cobasc311);单人双面超净工作台(天津泰斯特, CJ-1S);石蜡包埋机(德国莱卡, EG1150);石蜡切片机(德国莱卡, RM2235);烤片机(德国莱卡, HI1220);正置显微镜(日本尼康, 50i);超低温冰箱(美国 REV-

CO, ULT-2186-10)。

3 大鼠模型的制备 所有大鼠术前禁食 12 h, 自由饮水。采用 1% 戊巴比妥钠(5 mL/kg)腹腔注射麻醉,颈外静脉插管建立持续输液途径。取腹部正中切口进入腹腔,提起胃、十二指肠,显露出胰腺,确认主胰管。距胰胆管十二指肠开口近侧 3~4 mm 处行胰管穿刺,置入麻醉导管,用无损伤动脉夹闭合近十二指肠侧胰管,逆行注入 5% 牛磺胆酸钠,剂量为 1 mL/kg 体重,注射速度 0.1 mL/min^[11]。注射完毕后,保留 3 min 再松开无损伤动脉夹,抽出导管,指压穿刺点,查无漏胆,用 1 号丝线逐层关腹^[8]。每只大鼠背部皮下补充生理盐水 25 mL/kg,以弥补手术造成的体液丢失。

4 动物分组及干预方法 雄性 Sprague Dawley 大鼠,随机分成正常组、假手术组、SAP 模型组及治疗组。正常组不做任何处理,假手术组开腹后仅翻动十二指肠、胰腺后关腹。SAP 模型组及治疗组的 SAP 模型制备均采用上述 5% 牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射法。各治疗组分别于造模后立即尾静脉注射不同剂量相应药物溶液(2 mL/kg),其余各组大鼠尾静脉注射生理盐水(2 mL/kg)。

5 检测指标及方法

5.1 大黄素对 SAP 大鼠治疗作用的有效剂量范围筛选 SAP 模型 72 只,随机分为单纯 SAP 组,大黄素 40、20、10、5、2.5 mg/kg 组,每组 12 只。另选正常大鼠 24 只,其中 12 只为正常组、12 只为假手术组。12 h 后,收集胰腺组织和血清标本。将胰腺组织石蜡包埋,切 4 μm 超薄切片,行 HE 染色,病理学评分,病理学评分标准参照 Schmidt J 法^[12];全自动生化分析仪检测血清 α-淀粉酶活性,对各组药物疗效进行评价。

5.2 黄芩素对 SAP 大鼠治疗作用的有效剂量范围筛选 SAP 模型 60 只,随机分为单纯 SAP 组,黄芩素 80、40、20、10 mg/kg 组,每组 12 只。另选正

常大鼠 24 只,其中 12 只为正常组、12 只为假手术组。12 h 后,收集胰腺组织和血清标本,检测指标及方法同上。

5.3 权重配方法筛选复方大黄素黄芩素最优组方 根据上述大黄素、黄芩素单独使用的实验结果,得到大黄素、黄芩素单独使用的有效剂量范围。采用权重配方设计方案,选取大黄素给药量与黄芩素给药量两个因素,依据有效剂量范围,以 0.65 为相邻水平间剂量比,每个因素各设 6 个水平。根据权重配方法设计 $U_6(6^2)$ 表安排各因素和水平,进行分组设计共 6 组,见表 1。SAP 模型 84 只,随机分为单纯 SAP 组,大黄素、黄芩素配比一组、配比二组、配比三组、配比四组、配比五组、配比六组,每组 12 只。另选正常大鼠 24 只,其中 12 只为正常组,12 只为假手术组。12 h 后收集胰腺组织和血清标本,检测指标及方法同上,结合胰腺组织病理学评分和血清 α -淀粉酶活性,对各配比组药物疗效进行评价,寻找大黄素、黄芩素的最佳配比。

表 1 权重配方设计方案

分组	大黄素 (mg/kg)	黄芩素 (mg/kg)	大黄素: 黄芩素
配比一	3.24	7.12	1:2.20
配比二	11.08	10.98	1.07:1
配比三	2.00	16.90	1:8.45
配比四	7.68	26.00	1:3.38
配比五	1.30	40.00	1:30.77
配比六	5.00	61.54	1:12.31

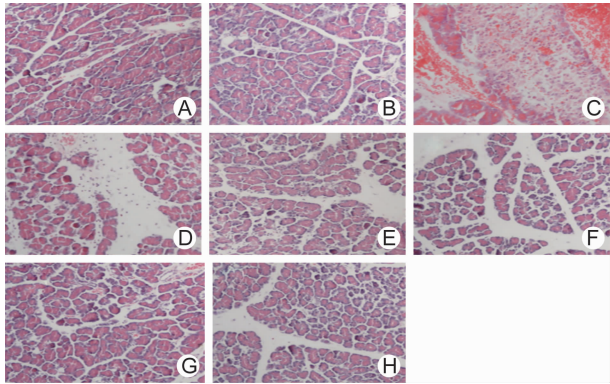
5.4 复方大黄素黄芩素量效关系研究 以上述实验筛选出的最佳组方剂量为中剂量(大黄素 3.24 mg/kg + 黄芩素 7.12 mg/kg),等比设大剂量和小剂量即大剂量: 中剂量: 小剂量 = 4:2:1,观察复方大黄素黄芩素治疗 SAP 是否具有量效关系。SAP 模型 48 只,随机分为单纯 SAP 组,复方大黄素黄芩素大、中、小剂量组,每组 12 只。另选正常大鼠 24 只,其中 12 只为正常组,12 只为假手术组。12 h 后,收集胰腺组织和血清标本,检测指标及方法同上,观察复方大黄素黄芩素量效关系研究。

6 统计学方法 采用 SPSS 14.0 软件,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,权重配方分析用 DAS 1.0 软件处理。组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

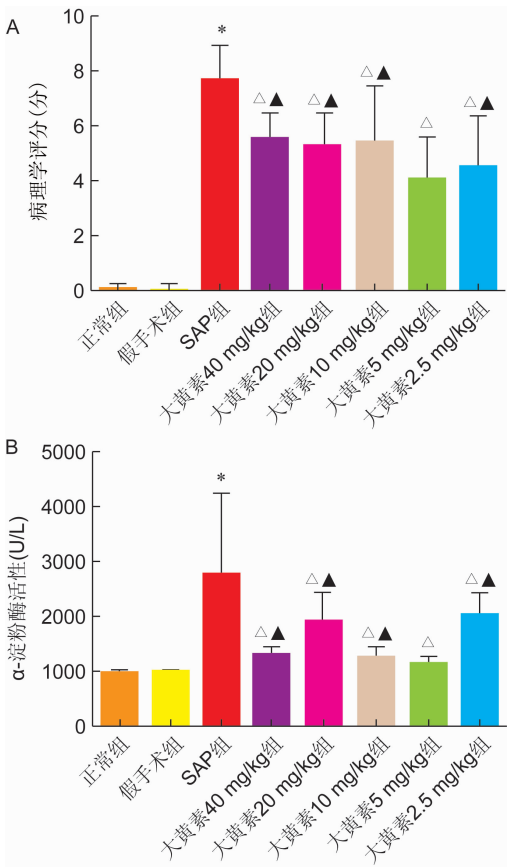
1 不同剂量大黄素对 SAP 大鼠的干预作用 (图 1、2) 肉眼可见,正常组和假手术组胰腺组织为

粉红色,质地柔软,未见异常;SAP 组胰腺组织明显水粉红色,质地柔软,未见异常;SAP 组胰腺组织明显水肿,腹腔中肿,腹腔中有大量血性腹水,大网膜、肠系膜、



注:A 为正常组;B 为假手术组;C 为 SAP 组;D 为 40 mg/kg 组;E 为 20 mg/kg 组;F 为 10 mg/kg 组;G 为 5 mg/kg 组;H 为 2.5 mg/kg 组

图 1 不同剂量大黄素对 SAP 大鼠胰腺病理组织的影响 (HE, $\times 100$)



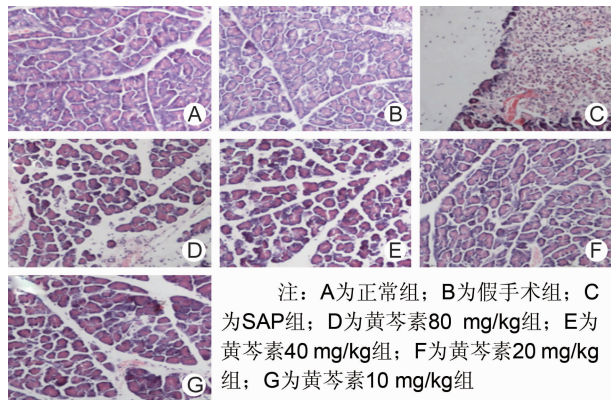
注:A 为各组病理学评分;B 为各组 α -淀粉酶活性;与正常组比较, * $P < 0.05$;与 SAP 组比较, $\Delta P < 0.05$;与 5 mg/kg 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; $n = 12$

图 2 各组大鼠胰腺组织病理学评分和血清 α -淀粉酶活性比较

腹后壁、肠壁可见大量黄色皂化斑。各剂量大黄素组胰腺不同程度水肿,部分可见散在点状褐色坏死区,有少量腹水,但明显轻于 SAP 组。镜下可见正常组和假手术组胰腺结构正常,无叶间隔增宽;SAP 组胰腺小叶间距增宽,腺泡细胞坏死,坏死区可见中性粒细胞浸润;各剂量大黄素组胰腺组织病变均有不同程度减轻。

与正常组比较,SAP 组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显升高($P < 0.05$)。与 SAP 组比较,各治疗组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显下降($P < 0.05$)。且大黄素 5 mg/kg 组病理学评分和 α -淀粉酶活性下降最为明显,明显优于其他浓度组($P < 0.05$)。因此,在本实验范围内,大黄素有效剂量范围为 2.5 ~ 5 mg/kg。

2 不同剂量黄芩素对 SAP 大鼠干预作用(图 3、4) 肉眼可见,正常组和假手术组胰腺组织为粉红色,质地柔软,未见异常;SAP 组胰腺组织明显水肿,腹腔中有大量血性腹水,大网膜、肠系膜、腹后壁、肠壁可见大量黄色皂化斑。各剂量黄芩素组胰腺不同程度水肿,部分可见散在点状褐色坏死区,有少量腹水,但明显轻于单纯 SAP 组。镜下可见正常组和假手术组胰腺结构正常,无叶间隔增宽;SAP 组胰腺小叶间距增宽,腺泡细胞坏死,坏死区可见中性粒细胞浸润;各剂量黄芩素组胰腺组织病变均有不同程度减轻。



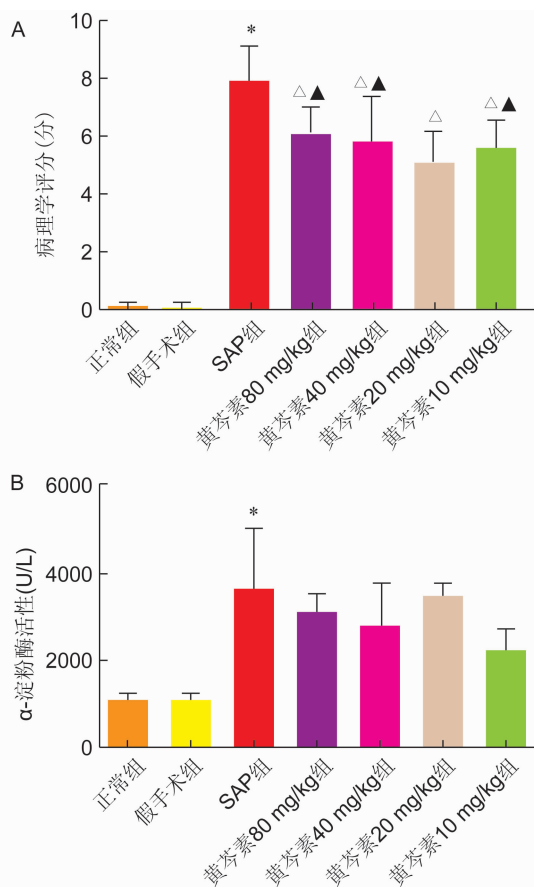
注: A 为正常组; B 为假手术组; C 为 SAP 组; D 为黄芩素 80 mg/kg 组; E 为黄芩素 40 mg/kg 组; F 为黄芩素 20 mg/kg 组; G 为黄芩素 10 mg/kg 组

注: A 为正常组; B 为假手术组; C 为 SAP 组; D 为黄芩素 80 mg/kg 组; E 为黄芩素 40 mg/kg 组; F 为黄芩素 20 mg/kg 组; G 为黄芩素 10 mg/kg 组

图 3 不同剂量黄芩素对 SAP 大鼠胰腺组织的影响 (HE, $\times 100$)

与正常组比较,SAP 组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显升高($P < 0.05$)。与 SAP 组比较,各治疗组病理学评分明显下降($P < 0.05$), α -淀粉酶活性无明显变化($P > 0.05$)。黄芩素 20 mg/kg 组病理学评分下降最为明显,明显优于黄芩素其他浓度组($P < 0.05$)。因此,在本实验范围内,黄芩素有效剂量范围

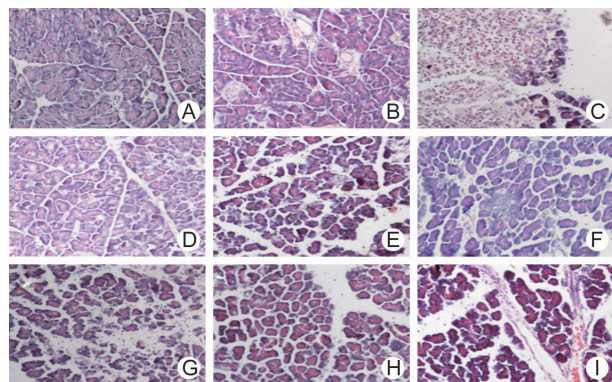
为 10 ~ 20 mg/kg。



注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与 SAP 组比较, $\Delta P < 0.05$; 与黄芩素 20 mg/kg 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

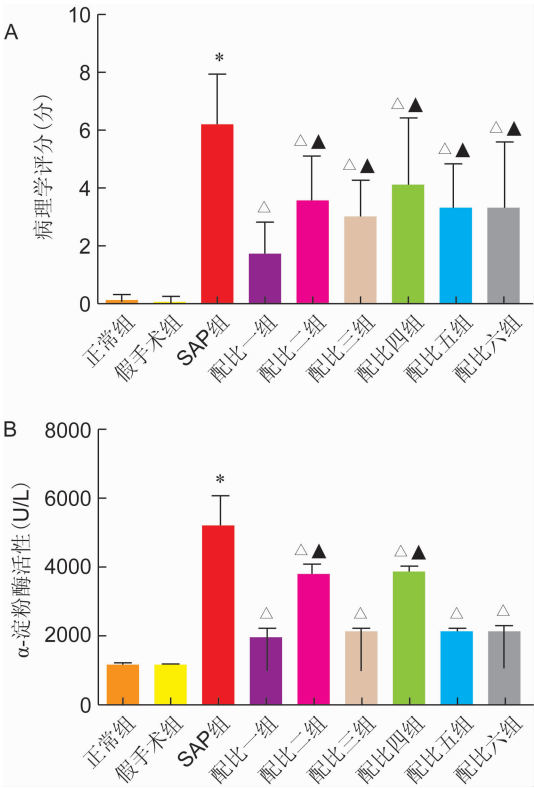
图 4 各组大鼠胰腺病理学评分和血清 α -淀粉酶活性比较

3 权重配方法筛选复方大黄素黄芩素最优组方(图 5、6、表 2 ~ 4) 肉眼可见,正常组和假手术组胰



注: A 为正常组; B 为假手术组; C 为 SAP 组; D 为配比一组; E 为配比二组; F 为配比三组; G 为配比四组; H 为配比五组; I 为配比六组

图 5 大黄素、黄芩素不同剂量配比对 SAP 大鼠胰腺组织的影响 (HE, $\times 100$)



注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与SAP组比较,
 $\Delta P < 0.05$;与配比一组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图6 各组大鼠胰腺组织病理学评分和
血清 α -淀粉酶活性比较

腺组织为有大量血性腹水,大网膜、肠系膜、腹后壁、肠壁可见大量黄色皂化斑。各配比给药组胰腺不同程度水肿,有的可见散在点状褐色坏死区,有少量腹水,但明显轻于SAP组。镜下可见正常组和假手术组胰腺结构正常,无叶间隔增宽;SAP组胰腺小叶间距增宽,腺泡细胞坏死,坏死区可见中性粒细胞浸润;各配比给药组胰腺组织病变均有不同程度减轻。

与正常组比较,SAP组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显升高($P < 0.05$)。与SAP组比较,各治疗组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显下降($P < 0.05$)。

配比一组(大黄素 3.24 mg/kg + 黄芩素 7.12 mg/kg)病理学评分下降最为明显,明显优于二、三、四、五、六配比组($P < 0.05$)。配比一组 α -淀粉酶活性明显优于二、四配比组($P < 0.05$)。因此,病理学评分结果提示,以配比一组大黄素 3.24 mg/kg,黄芩素 7.12 mg/kg时,病理学评分最小,治疗SAP效果最好,为二者在复方中的最佳剂量配比。

同时,经大型药理学软件DAS分析,组方中大黄素 3.24 mg/kg + 黄芩素 7.12 mg/kg 配伍时疗效最佳,组方中大黄素、黄芩素比例为1:2.2。组方中大黄素的标化剂量为0.126,黄芩素的标化剂量为0.107,初步分析认为组方中大黄素为主药,黄芩素为次药(组分1为大黄素,组分2为黄芩素)。

4 复方大黄素黄芩素量效关系研究(图7、8) 肉眼可见,正常组和假手术组胰腺组织为粉红色,质地柔软,未见异常;SAP组胰腺组织明显水肿,腹腔中有大量血性腹水,大网膜、肠系膜、腹后壁、肠壁可见大量黄色皂化斑。大、中、小3个剂量给药组胰腺不同程度水肿,有的可见散在点状褐色坏死区,有少量腹水,但明显轻于SAP组。

A 镜下可见正常组和假手术组胰腺结构正常,无叶间隔增宽;SAP组胰腺小叶间距增宽,腺泡细胞坏死,坏死区可见中性粒细胞浸润;大、中、小3个剂量给药组胰腺组织病变均有不同程度减轻。

表2 DAS软件分析量效数据

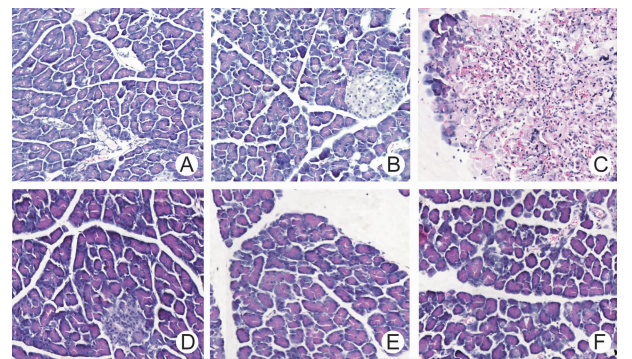
配伍组别	各组分在配伍组中的剂量		联用药效	
	组分1	组分2	E	SD
1	3.24	7.12	1.012	1.053
2	11.80	10.98	0.307	0.098
3	2.00	16.90	0.355	0.111
4	7.68	26.00	0.312	0.150
5	1.30	40.00	0.349	0.158
6	5.00	61.54	0.447	0.258
Emax			2.065	
Dmax	11.80	61.54		
DEmax	3.24	7.12		
DEmin	11.80	10.98		

表3 DAS软件分析各组分在组方中的作用及其相互组用定性分析

	标化剂量	b(di)	b(didj)	P值	优化剂量	优化剂量注释和相互作用定性结果
组分1	d1	0.126	—	0.493	3.240	为组分1DEmax
组分2	d2	0.107	—	0.681	7.120	为组分2DEmax
交互项	d2d1	—	0.017	0.651	7.120	为组分2剂量,两组分间呈相加性
组分重要程度:		组分1 > 组分2				
理论优化组方:		组分1剂量	3.240			
		组分2剂量	7.120			
理论优化比例:		(注:若同组分获得不同的两剂量,则取其均数) 组分1:组分2 = 1.00:2.20				

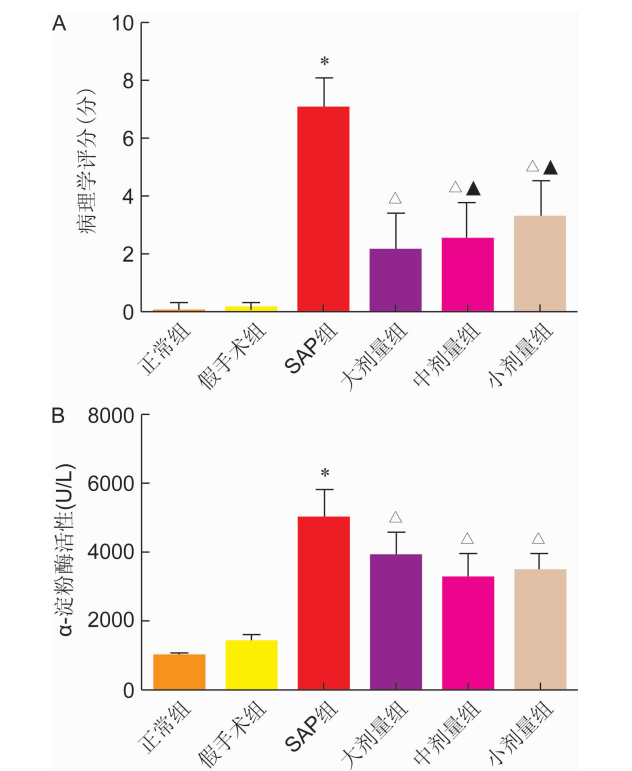
表 4 DAS 软件分析标化剂量(di)及其交互项(didj)与联用药效(E)的关系

组别	d1	d2	d2d1	E
1	0.627	0.263	0.165	1.012
2	2.282	0.405	0.925	0.307
3	0.387	0.624	0.241	0.355
4	1.485	0.960	1.426	0.312
5	0.251	1.477	0.371	0.349
6	0.967	2.272	2.197	0.447



注:A 为正常对照组;B 为假手术组;C 为 SAP 组;D 为大剂量组;E 为中剂量组;F 为小剂量组

图 7 不同剂量复方大黄素黄芩素对 SAP 大鼠胰腺组织的影响 (HE, ×100)



注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与 SAP 组比较, $\Delta P < 0.05$;与大剂量组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 8 各组大鼠胰腺组织病理学评分和 α -淀粉酶活性比较

与正常组比较,SAP 组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显升高($P < 0.05$)。与 SAP 组比较,3 个剂量给药组病理学评分和 α -淀粉酶活性均明显下降($P < 0.05$)。且大、中、小 3 个剂量给药组随着剂量增加,病理学评分降低($P < 0.05$),呈显著量效关系,但各剂量给药组血清 α -淀粉酶水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

君臣佐使是中医学组方的基本原则。SAP 属于中医学胃脘痛、脾热病、结胸病的范畴。一般治则为疏肝理气、清热燥湿、通里攻下、泄热毒、行积滞、下瘀血。清胰汤中大黄为君药,黄芩为臣药。大黄素和黄芩素又是二者的主要有效成分。有文献报道大黄素、黄芩素分别具有抑制胰酶和血小板聚集,清除氧自由基,降低内毒产生及抗菌、抗炎、利胆等药理作用^[11,13,14]。本课题组选择了大黄素和黄芩素来进行 SAP 疗效评价,并首次提出了复方大黄素黄芩素配方。

权重配方法是目前研究复方药物(尤其是中药复方)配比优化、最佳组方剂量的首要方法^[15]。其原理是:复方中各组分剂量与复方药效呈现相对量效关系,这种量效关系为明显的正相关者,应为主药,组方时取其大剂量;不明显者取其小剂量或者不用;量效关系为明显负相关者,应为拮抗药,从组方中剔除。权重配方法对组方进行优化一般仅需进行 6 组实验就可得出初步结果,具有高效便捷的优点。得出初步结果后,一般应另设 2~3 组进行确定性试验^[16]。权重配方法算法严谨,在预设的剂量范围内寻找最佳组方,已被较广泛地应用于中药复方最佳组方剂量筛选^[17]。

因此,作者所在课题组应用权重配方法对复方大黄素黄芩素进行了最优组方剂量筛选。本实验以 5% 牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射制备的 SAP 大鼠为研究对象,首先通过查阅文献报道大黄素、黄芩素使用剂量,在大黄素 2.5~40 mg/kg,黄芩素 10~80 mg/kg 剂量范围内分别等比设定给药剂量,通过动物实验分别确定了大黄素和黄芩素单用时的有效剂量范围,大黄素为 2.5~5 mg/kg,黄芩素为 10~20 mg/kg。

然后,分别在大黄素、黄芩素有效剂量范围中按 0.65 的组间剂量比值,各设 6 个剂量,根据均匀设计的原则,对大黄素、黄芩素的剂量进行组合,形成 6 个不同的配伍剂量。随后,以复方大黄素黄芩素为药物干预因素,分为 6 个不同剂量配伍用药组和不用药组,以胰腺组织病理学变化和血清 α -淀粉酶为评价指标,来观察大黄素、黄芩素配伍的最佳剂量及比例。结果

显示,最佳组方剂量为大黄素 3.24 mg/kg 和黄芩素 7.12 mg/kg,因此得出结论,大黄素、黄芩素最佳配比为 1:2.2。根据人和动物间体表面积折算,大黄素 3.24 mg/kg 和黄芩素 7.12 mg/kg 相当于临床剂量约 54 倍。且 DAS 软件初步分析认为,组方中大黄素的重要程度大于黄芩素,大黄素为主药,黄芩素为次药。大黄素、黄芩素之间的相互作用关系还需进一步拆方实验来证实,这是本实验下一步研究的内容。

同时,以本法筛选出的最佳组方剂量为中剂量,等比设大剂量和小剂量进行权重配方法的确定性试验。结果发现,中剂量大黄素 3.24 mg/kg 和黄芩素 7.12 mg/kg 对 SAP 具有显著治疗效果,复方大黄素黄芩素在 10.36 mg/kg(大黄素 3.24 mg/kg 和黄芩素 7.12 mg/kg)~41.44 mg/kg(大黄素 12.96 mg/kg 和黄芩素 28.48 mg/kg)范围内存在显著量效关系,进一步验证了权重配方法筛选结果的可靠性。

本课题组首次提出复方大黄素黄芩素配方,并首次应用权重配方法,以大黄素、黄芩素 6 组配伍治疗 SAP,以胰腺组织病理学评分和血清 α -淀粉酶活性作为药效评价指标,从而优选的“大黄素、黄芩素最佳组方”疗效确切,说明运用权重配方法筛选复方大黄素黄芩素的组方剂量是可靠的。本法优选的大黄素、黄芩素组方最佳剂量及配比,为本课题组自主创新药物复方大黄素黄芩素的开发提供了剂量依据和药理学基础。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Kang X, Liang Z, Lu X, et al. Dai-Huang-Fu-Zi-Tang alleviates intestinal injury associated with severe acute pancreatitis by regulating mitochondrial permeability transition pore of intestinal mucosa epithelial cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017: 4389048.
- [2] Li J, Zhang S, Zhou R, et al. Perspectives of traditional Chinese medicine in pancreas protection for acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(20): 3615–3623.
- [3] 尹源. 清胰汤治疗重型急性胰腺炎的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 199–201.
- [4] 罗明, 万恒荣, 陈海生. 清胰汤治疗重症急性胰腺炎 46 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(6): 646–648.
- [5] 么改琦, 吴咸中. 清胰汤治疗重型胰腺炎的临床研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(4): 244–246.
- [6] 倪弘, 崔乃强, 孔棣, 等. 清胰汤对急性胰腺炎大鼠的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(7): 605–607.
- [7] 吴承堂, 黎洁良, 熊德鑫. 中药清胰汤治疗急性坏死性胰腺炎的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(4): 236–238.
- [8] Li Z, Xia X, Zhang S, et al. Up-regulation of Toll-like receptor 4 was suppressed by emodin and baicalin in the setting of acute pancreatitis[J]. Biomed Pharmacother, 2009, 63(2): 120–128.
- [9] 马玲玲, 孙燕. 中药黄芩药理作用的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2016, 18(2): 115–117.
- [10] 容悦莹, 冯素香, 吴纯伟, 等. 王淑美大黄化学成分的药动学及其代谢的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 199–203.
- [11] Li J, Wu Y, Zhang S, et al. Baicalein protect pancreatic injury in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting pro-inflammatory cytokines expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(4): 664–669.
- [12] Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy[J]. Ann Surg, 1992, 215(1): 44–56.
- [13] Xia XM, Li BK, Xing SM, et al. Emodin promoted pancreatic claudin-5 and occludin expression in experimental acute pancreatitis rats[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(17): 2132–2139.
- [14] Ning JW, Zhang Y, Yu MS, et al. Emodin alleviates intestinal mucosal injury in rats with severe acute pancreatitis via the caspase-1 inhibition[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16(4): 431–436.
- [15] 葛迎利, 宋海燕, 张莉, 等. 基于权重配方法的降脂颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病组分配伍优化研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(6): 363–365, 372.
- [16] 谢海棠, 黄晓辉, 史军主编. 定量药理与新药评价[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 148.
- [17] Zheng QY, Sun RY. Quantitative design of drug compatibility by weighted modification method[J]. Acta Pharmacol Sin, 1999, 20(11): 1043–1051.

(收稿: 2017-04-19 在线: 2018-08-28)

责任编辑: 白霞