

# 甘遂半夏汤中甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠肝功能的影响

王茜<sup>1,2</sup>, 钟赣生<sup>1</sup>, 王宏蕾<sup>1</sup>, 柳海艳<sup>1</sup>, 李健<sup>1</sup>, 许红<sup>1</sup>, 吴海霞<sup>1</sup>, 李怡文<sup>1</sup>, 刘佳<sup>1</sup>, 欧丽娜<sup>1</sup>, 陈绍红<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

2. 河北医科大学中医学院, 石家庄 050091

**摘要** 通过甘遂与甘草不同比例配伍的甘遂半夏汤对腹水模型大鼠肝功能相关指标的检测, 筛选甘遂与甘草反药组合对肝毒性影响的配比宜忌条件。将甘遂与甘草按照 2 因素 7 水平的均匀设计实验原则设置不同配伍比例, 观察甘遂与甘草不同配伍的甘遂半夏汤对癌性腹水模型大鼠血清转氨酶、总蛋白(TB)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)及肝组织病理形态的影响, 并利用中药组方优化软件对生物效应指标进行甘遂与甘草配伍的优化分析。研究表明, 配比 1 组(10.40:1.17)和配比 6 组(20.80:0.78)较模型组显著降低谷草转氨酶(AST)水平( $P < 0.05$ ); 配比 4 组(3.47:0.39)较模型组显著增加谷丙转氨酶(ALT)、ALB 水平( $P < 0.05$ ); 配比 5 组(0.21:1.56)、配比 7 组(17.34:1.94)及呋塞米组较模型组显著降低 ALT 水平; 但各给药组 AST/ALT 与模型组无显著性差异( $P > 0.05$ ); 病理形态变化显示, 配比 2 组(6.94:2.33)、配比 5 组(0.21:1.56)、配比 7 组(17.34:1.94)及呋塞米组较模型组病变程度重。结果显示, 甘遂用量在 1.5g 以上的配比组, 肝细胞组织结构损伤较其他给药组严重, 提示配比组的肝损伤作用可能与甘遂用量过大有关。

**关键词** 十八反; 醋甘遂; 炙甘草; 甘遂半夏汤; 癌性腹水

**中图分类号** R285.1

**文献标识码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.31.010

## Effect of Gansuibanxia Decoction with Different Proportions of Gansui to Gancao on Hepatic Functions in Malignant Ascites Rats

WANG Xi<sup>1,2</sup>, ZHONG Gansheng<sup>1</sup>, WANG Honglei<sup>1</sup>, LIU Haiyan<sup>1</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, XU Hong<sup>1</sup>, WU Haixia<sup>1</sup>, LI Yiwen<sup>1</sup>, LIU Jia<sup>1</sup>, OU Lina<sup>1</sup>, CHEN Shaohong<sup>1</sup>

1. College of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhang 050091, China

**Abstract** The effect of gansuibanxia decoction with different proportion of Gansui to Gancao on malignant ascites rats is investigated. Seven matched groups are set up according to the principle of uniform design (two factors and seven levels) for comparing normal group with model and positive groups. At the end of experiment, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total protein (TP), albumin (ALB), and globulin (GLB) are determined by the automatic analyzer. The data statistic analysis is processed by using ANOVA (analysis of variance) in combination with optimized formula software. The experimental data show that matched group one and group six are able to decrease AST compared with model group; matched group four could increase ALT and ALB; matched group five, group seven and group with Frusemide sodium could decrease ALT; but there is no significant difference among every groups; matched group two, group five, group seven, and group with Frusemide sodium have a significant impact on the tissue of liver compared with model group. Through the results analysis of animal experiments, following conclusions are obtained that the matched groups including the dose of gansui greater than 1.5g could have a certain degree liver injury. It is suggested that Gansui might play a role in the liver injury.

**Keywords** eighteen incompatible herbs; Gansui; Gancao; Gansuibanxia decoction; malignant ascites

收稿日期: 2012-06-28; 修回日期: 2012-08-26

基金项目: 国家重点基础研究计划(973 计划)项目(2011CB505300-06)

作者简介: 王茜, 博士研究生, 研究方向为“十八反”配伍禁忌基础理论研究, 电子信箱: wxi830205@163.com; 钟赣生(通信作者), 教授, 研究方向为中药配伍禁忌本质的研究, 电子信箱: zhonggansheng@sohu.com

甘遂与甘草为“十八反”配伍禁忌范畴,由于二者的相反特性以及甘遂的毒性特征,限制了其临床应用,但二者自古至今仍有配伍应用的案例,为了探求其配伍禁忌的实质,中医药科学工作者已经开展了大量研究工作。有研究者从化学角度分析得出,在甘草与甘遂乙醇浸出液中,甘草酸增加了甘遂毒性成分甾萜类物质的溶出率,使共浸液的毒性成分增加而出现毒性<sup>[1]</sup>。甘遂中各种巨大戟二萜醇类化合物和多数假白榄酮型二萜类化合物随甘草的加入而降低,而药渣中以上化合物含量增加,以甘遂与甘草比例为1:2和1:4(质量比)时比较明显,提示当甘草的量远远多于甘遂时,会更大程度地抑制甘遂中毒性化合物的提取<sup>[2]</sup>。

而从药理研究角度表明,甘遂甘草不同比例配伍对肝脏及心脏有不同程度的损伤,以1:1配伍组对脏器损伤最严重<sup>[3-5]</sup>。也有研究显示,甘遂与甘草配伍的毒性大小取决于甘草的用量比例,若甘草等于或小于甘遂用量,无相反作用,有时还能解除甘遂的副作用,但甘草大于甘遂用量,则有相反作用<sup>[6]</sup>。另有结果表明,给予豚鼠甘草(2g/kg)与甘遂(6.5g/kg)配伍药液后,部分动物出现烦躁不安、呼吸困难、轻度痉挛或抽搐,个别有死亡现象<sup>[7]</sup>。也有研究者从药物代谢的角度研究其配伍实质,认为甘遂与甘草(1:2)配伍后能增强甘遂单味给药组诱导肝脏CYP2E1的表达与活性上升的作用,可能是通过促使甘遂所含的前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物,导致对机体的毒性作用<sup>[8]</sup>。而二者配伍后CYP3A2 mRNA水平较甘遂单味给药组显著降低,提示甘草可能通过抑制CYP3A2 mRNA表达,减缓甘遂中毒性成分的代谢,从而出现蓄积毒性反应<sup>[9]</sup>。

通过以上研究发现,虽然众多学者对甘遂与甘草的配伍问题从化学、药理、毒理以及分子生物学角度进行了相关研究,但多数研究是在生理条件下针对单纯反药组合进行的,且药理研究结果因研究条件不一致,结果有所不同。而中药在临床中多是针对一定的病理条件,与其他药物组成复方使用。因此,课题组认为探讨二者配伍禁忌的实质还应在研究单纯反药组合配伍的基础上,从临床应用的角度出发,以病理模型为载体,选择含反药组合的复方进行系统研究,探究其增效减毒,抑或减效增毒的作用特点及配伍禁忌条件<sup>[10]</sup>。鉴于此,本课题选择含甘遂与甘草反药组合的甘遂半夏汤为载体,针对甘遂半夏汤峻下逐水的作用特点,复制癌性腹水病理模型,探讨了甘遂与甘草反药组合对腹水模型生物效应影响的比例配伍禁忌条件,前期针对其配伍后增效抑或减效从利水作用角度进行了研究,本文拟从毒性角度,探讨甘遂甘草反药组合在特定病理条件下对肝毒性的影响及比例配伍条件。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

雄性wistar大鼠200只,体重180—200g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2006-

0009。Walker-256带瘤种鼠,购自中国医学科学院肿瘤研究所。

### 1.2 实验药物

甘遂半夏汤(醋甘遂、炙甘草、法半夏9g、白芍15g、蜂蜜15g),加水煎煮2次,浓缩至所需浓度。

甘草(宁夏灵武):由灵武市美康甘草基地有限责任公司提供,批号:100710。经南京中医药大学段金廛教授鉴定为豆科植物甘草*Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 干燥根和根茎。甘遂(陕西宝鸡):由陕西宝鸡红河谷地区药农提供(采集时间为2010年9月)。经南京中医药大学王春根教授鉴定为大戟科植物甘遂*EuPhorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang的干燥块根。法半夏(贵州长顺):由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批号:100701。经北京中医药大学基础医学院李伟老师鉴定为天南星科植物半夏*Pinellia ternata* (Thunb) Breit的块茎,经甘草和石灰炮制的炮制品。白芍(浙江磐安):由磐安科信中药材生产力促进中心提供,自行浸泡、切片、烘干制备实验所需饮片。经北京中医药大学基础医学院李伟老师鉴定为毛茛科植物芍药*Paeonia lactiflora* Pall的根。蜂蜜(百花牌枣花蜂蜜):由北京百花蜂蜜有限公司提供,批号:20100802。

炙甘草及醋甘遂:按照2010版《中国药典》炮制标准由北京中医药大学中药学院炮制教研室杨蕾老师指导完成。

吠塞米片:由天津力生制药股份有限公司提供,批号1101002,使用时配制成0.42g/mL的药液。

### 1.3 实验试剂

谷丙转氨酶(ALT,批号20110681)、谷草转氨酶(AST,批号20110821)、碱性磷酸酶(ALP,批号20110829)、总蛋白测定试剂盒(TP,批号20110761)、白蛋白测定试剂盒(ALB,批号20110824),均由北京中生北控生物科技股份有限公司提供。球蛋白(GLB)是通过总蛋白与白蛋白的差值计算所得,即GLB=TP-ALB。

### 1.4 主要仪器

日本日立7160全自动生化仪,TGL-16A台式高速冷冻离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 模型复制

将冻存的Walker-256细胞株37℃复苏呈液态,1000r/min离心5min,沉淀用生理盐水悬浮至约含 $1.5 \times 10^7$ 个细胞/mL,每只大鼠注射0.5mL,进行传代,将传代后的腹水抽出进行细胞计数,用生理盐水稀释至 $1.2 \times 10^6$ 个细胞/mL,再给其余大鼠进行腹腔注射,每只注射1mL,复制癌性腹水模型。

### 2.2 醋甘遂、炙甘草配比分组

根据急毒实验结果及2010年版《中国药典》一部规定的最低剂量确定大鼠醋甘遂、炙甘草的配比剂量范围分别为0.052—2.33g、0.21—20.804g。根据课题组SOP(标准操作程序)均匀设计法,将醋甘遂和炙甘草视为2个因素,每味药分为7水平,考查因素及水平见表1,表2。甘遂半夏汤中其他药

表 1 考查因素及水平  
Table 1 Factors and levels

因素	1 水平	2 水平	3 水平	4 水平	5 水平	6 水平	7 水平
炙甘草/g	0.210	3.467	6.935	10.402	13.869	17.337	20.804
醋甘遂/g	0.052	0.390	0.780	1.170	1.560	1.940	2.330

表 2  $[U_7(7^2)]$ 不同配比及剂量分组  
Table 2  $[U_7(7^2)]$  groups with different proportions and doses

药组	因素 1 水平	因素 2 水平	炙甘草含量/(g·kg <sup>-1</sup> )	醋甘遂含量/(g·kg <sup>-1</sup> )
配比 1 组	4	4	10.402	1.170
配比 2 组	3	7	6.935	2.330
配比 3 组	5	1	13.869	0.052
配比 4 组	2	2	3.467	0.390
配比 5 组	1	5	0.210	1.560
配比 6 组	7	3	20.804	0.780
配比 7 组	6	6	17.337	1.940

物均按药典最高剂量,阳性药按照说明书,根据人与动物体表系数换算大鼠给药剂量。

### 2.3 分组给药

将大鼠按体重随机分为正常组、模型组、阳性组(呋塞米)、甘遂甘草不同配比甘遂半夏汤共 10 组,其中空白组 12 只,给予生理盐水腹腔注射;其余每组各 20 只,给予腹腔注射癌性腹水,复制癌性腹水模型。实验期间,空白组与模型组给予蒸馏水灌胃,其余各给药组给予相应药液灌胃,给药体积 1mL/100g,连续给药 10d。自由进食水,每 5d 称重一次。

### 2.4 样本采集

腹主动脉取血,取 3mL 全血置于清洁试管中,以 3500 r/min,离心 15min,分离血清,-70℃冰箱保存,待检肝功能相关指标。

### 2.5 检测指标

利用全自动生化分析仪按照试剂盒说明书检测肝功能相关指标的变化。肝指数=肝脏重量/大鼠体重。

### 2.6 数据统计

采用 SPSS 11.5 软件进行多组比较的数据处理,计量资料多组比较采用方差分析,方差齐选用 LSD,方差不齐选用 Dunnett T3;采用中国中医科学院中药研究所基于均匀设计实验原则研发的“中药组方优化软件 V1.0 版”(软件著作权登记号 2011SR026525)进行均匀设计的配比优化统计分析。

## 3 结果与分析

### 3.1 甘草甘遂不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠肝指数的影响

由表 3 可以看出,与正常组比较,模型组及各给药组肝指数显著增加( $P<0.05$ );与模型组比较,配比 1、2、3、4、6、7 组肝指数显著增加( $P<0.05$ )。以上结果表明,癌性腹水模型对肝指数造成了影响,但给药组较模型组肝指数增加更明显,提示给药后肝损伤较模型组加重。

表 3 甘草甘遂不同比例配伍对癌性腹水模型

大鼠肝指数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effects of gansuibanxia decoction with different proportion of Gansui to Gancao on the liver index in malignant ascites rats ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数(n)	肝指数/(g·g <sup>-1</sup> )
正常组	8	0.0292±0.0016
模型组	8	0.0415±0.0021*
配比 1 组(10.40:1.17)	8	0.0501±0.0026**
配比 2 组(6.94:2.33)	8	0.0508±0.0024**
配比 3 组(13.87:0.05)	8	0.0490±0.0028**
配比 4 组(3.47:0.39)	8	0.0482±0.0021**
配比 5 组(0.21:1.56)	8	0.0473±0.0055*
配比 6 组(20.80:0.78)	8	0.0477±0.0021**
配比 7 组(17.34:1.94)	8	0.0515±0.0028**
呋塞米组	8	0.0450±0.0016**

注:\*与空白组比较, $P<0.05$ ;\*与模型组比较, $P<0.05$ 。下同。

Note: \* Comparing with the control group,  $P<0.05$ ; \* Comparing with the model group,  $P<0.05$ ; the same below.

### 3.2 甘草甘遂不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠 AST、ALT、ALP 的影响

转氨酶活性是临床评价肝损伤的常用指标。由表 4 可以看出,(1)谷草转氨酶(AST)含量:与空白组相比,模型组、呋塞米组及配比 2、3、5 组显著升高( $P<0.05$ );与模型组相比,配比 1、6 组谷草转氨酶降低,有统计学差异( $P<0.05$ )。(2)谷丙转氨酶(ALT)含量:与空白组比较,模型组有降低趋势,无统计学差异( $P>0.05$ ),配比 5、7 组及呋塞米组 ALT 水平显著降低,有统计学差异( $P<0.05$ );与模型组比较,配比 4 组 ALT 水平升高,配比 5、7 组及呋塞米组水平降低,均有统计学差异( $P<0.05$ )。(3)AST/ALT 比值:与空白组相比,模型组及各给药

组 AST/ALT 比值均有增加趋势,其中模型组、呋塞米组及配比 5、7 组显著升高,有统计学差异( $P<0.05$ )。(4)碱性磷酸酶(ALP)含量:与空白组比较,模型组有降低趋势,无统计学差异( $P>0.05$ ),配比 1、4 组 ALP 水平显著降低( $P<0.05$ );与模型组比较,配比 2、5、6、7 组及呋塞米组有升高趋势,但无统计学

差异( $P>0.05$ )。以上结果显示,甘遂甘草不同比例配伍对 AST 活性无明显影响,而配比 4 组 ALT 水平较模型组显著升高,配比 5、7 组 AST/ALT 比值显著升高,配比 2、5、6、7 组 ALP 水平显著升高,综合分析,认为配比 5、7 组可能对转氨酶活性影响较大。

表 4 甘遂甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠 AST、ALT、ALP 的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Effects of gansuibanxia decoction with different proportion of Gansui to Gancao on AST, ALT and ALP in malignant ascites rats ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/ALT	ALP/(U·L <sup>-1</sup> )
正常组	8	192.363±38.409	126.750±9.679	1.555±0.279	87.342±8.037
模型组	8	249.825±37.394*	122.690±26.676	2.126±0.437*	60.141±20.850
配比 1 组(10.40:1.17)	8	197.388±23.371*	140.439±25.782	1.709±0.700	53.046±10.234*
配比 2 组(6.94:2.33)	8	263.225±62.923*	107.423±31.073	2.155±0.625	82.500±26.373
配比 3 组(13.87:0.05)	8	249.650±35.508*	108.238±29.196	1.964±0.472	60.297±21.131
配比 4 组(3.47:0.39)	6	224.733±42.304	152.017±24.036*	1.626±0.425	45.418±17.498*
配比 5 组(0.21:1.56)	8	271.325±34.260*	91.971±24.036**	2.491±0.557*	80.527±16.548
配比 6 组(20.80:0.78)	8	195.650±26.142*	103.209±20.881	1.889±0.384	94.526±24.269
配比 7 组(17.34:1.94)	8	216.700±51.621	87.098±18.498**	2.540±0.591*	75.093±16.941
呋塞米组	8	236.425±36.843*	98.310±17.212**	2.422±0.491*	76.695±8.551

### 3.3 甘遂甘草不同比例配伍对腹水模型大鼠 TP、ALB、GLB 的影响

肝脏是合成白蛋白的主要场所,通过血清蛋白水平的检测,可以反映肝脏对蛋白质的合成和降解的速度。由表 5 可以看出,(1)总蛋白(TP)含量:与空白组相比,模型组及各给药组均有增加趋势,但无统计学差异( $P>0.05$ )。与模型组相比,配比 1、4、5、6、7 组有增加趋势,但无统计学差异( $P>0.05$ )。(2)白蛋白(ALB)含量:与空白组相比,模型组及各给药组有降低趋势,其中模型组、呋塞米组及配比 1、2、3、5、6、7 组显著降低,有统计学差异( $P<0.05$ )。模型组及各给药组之间

无明显差异( $P>0.05$ )。(3)球蛋白(GLB)含量:与空白组相比,模型组及各给药组均有升高趋势,其中配比 1、2 组升高较明显,有统计学差异( $P<0.05$ )。与模型组比较,配比 4、5、7、呋塞米组有升高趋势,但无统计学差异( $P>0.05$ )。(4)白蛋白/球蛋白(A/G)比值:与空白组相比,模型组及各给药组均有降低趋势,其中模型组及各配比组含量降低,有统计学差异( $P<0.05$ )。与模型组比较,配比 3、4、5、6、7 组及呋塞米组有降低趋势,但无统计学差异( $P>0.05$ )。以上结果显示,癌性腹水模型有低蛋白血症的表现,但甘遂与甘草不同配比组较模型组无明显影响,提示二者配伍不影响肝脏的合成功能。

表 5 甘遂甘草不同比例配伍对腹水模型大鼠腹水中 TP、ALB、GLB 的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Effects of gansuibanxia decoction with different proportion of Gansui to Gancao on TP, ALB and GLB in malignant ascites rats ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	TP/(g·L <sup>-1</sup> )	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	GLB/(g·L <sup>-1</sup> )	A/G
正常组	8	55.610±3.002	29.883±2.137	28.401±5.184	1.099±0.219
模型组	8	64.816±10.303	26.110±2.335*	37.712±9.008	0.701±0.170*
配比 1 组(10.40:1.17)	8	70.881±6.259	27.720±1.167*	41.451±4.622*	0.694±0.122*
配比 2 组(6.94:2.33)	8	68.296±8.003	27.703±1.034*	41.417±6.188*	0.707±0.145*
配比 3 组(13.87:0.05)	8	61.935±13.443	25.248±2.292*	36.687±13.371	0.676±0.224*
配比 4 组(3.47:0.39)	6	90.728±17.678	28.856±0.822*	62.188±18.803	0.456±0.195*
配比 5 组(0.21:1.56)	8	74.207±19.448	25.582±2.226*	55.121±19.233	0.588±0.212*
配比 6 组(20.80:0.78)	8	71.123±11.728	26.152±1.687*	43.898±9.978	0.660±0.132*
配比 7 组(17.34:1.94)	8	77.410±17.502	27.270±1.952*	50.139±16.878	0.590±0.163*
呋塞米组	8	69.595±15.481	25.503±0.792*	43.562±14.646	0.620±0.251

### 3.4 甘遂甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠肝脏组织病理形态学变化的影响

光镜下观察,正常组大鼠肝脏被膜无炎性细胞浸润。肝

细胞索排列整齐,以中央静脉为中心呈放射状排列,肝小叶结构完整。肝细胞未见明显脂肪变性。肝细胞未见坏死。肝细胞未见增生和萎缩,未见纤维组织增生及假小叶形成。肝窦

内枯否氏细胞未见增生,毛细胆管及汇管区内胆管均未见胆汁淤积,汇管区未见纤维组织增生。

模型组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,细胞质内出现大小不等的脂肪空泡,且有炎性细胞浸润。

配比 1 组:大鼠肝索排列紊乱,细胞质内出现局灶性的大小不等脂肪空泡,偶有炎性细胞浸润,病变程度较模型组轻。

配比 2 组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,肝细胞肿胀,细胞质内出现弥漫性的脂肪空泡,气球样变,炎性细胞浸润。较模型组病变程度重。

配比 3 组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,细胞质内出现局灶性的大小不等脂肪空泡,偶有炎性细胞浸润,病变程度较模型组轻,较配比 1 组稍重。

配比 4 组:大鼠肝组织结构完整,肝小叶结构基本正常,肝细胞排列基本规则,胞质内偶有大小不等的脂肪空泡。较模型组病变程度轻,与配比 1 组类似。

配比 5 组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,肝细

胞肿胀,细胞质内出现弥漫性的脂肪空泡,气球样变,偶有炎性细胞浸润。较模型组病变程度重,较配比 2 组病变程度轻。

配比 6 组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,细胞质内出现局灶性的脂肪空泡。较模型组病变程度轻,较配比 3 组稍重。

配比 7 组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,肝细胞肿胀,细胞质内出现弥漫性的脂肪空泡,气球样变,炎性细胞浸润。较模型组病变程度重,与配比 2 组类似。

呋塞米组:大鼠肝小叶结构不清楚,肝索排列紊乱,肝细胞肿胀,细胞质内出现弥漫性的脂肪空泡,气球样变,炎性细胞浸润。较模型组病变程度重,与配比 2 组类似。

给药组肝细胞损伤情况:配比 2 组(6.94:2.33)、配比 7 组(17.34:1.94)和呋塞米组>配比 5 组(0.21:1.56)>配比 6 组(20.80:0.78)>配比 3 组(13.87:0.05)>配比 4 组(3.47:0.39)、配比 1 组(10.40:1.17)。

病理图片见图 1(a)~(j)。

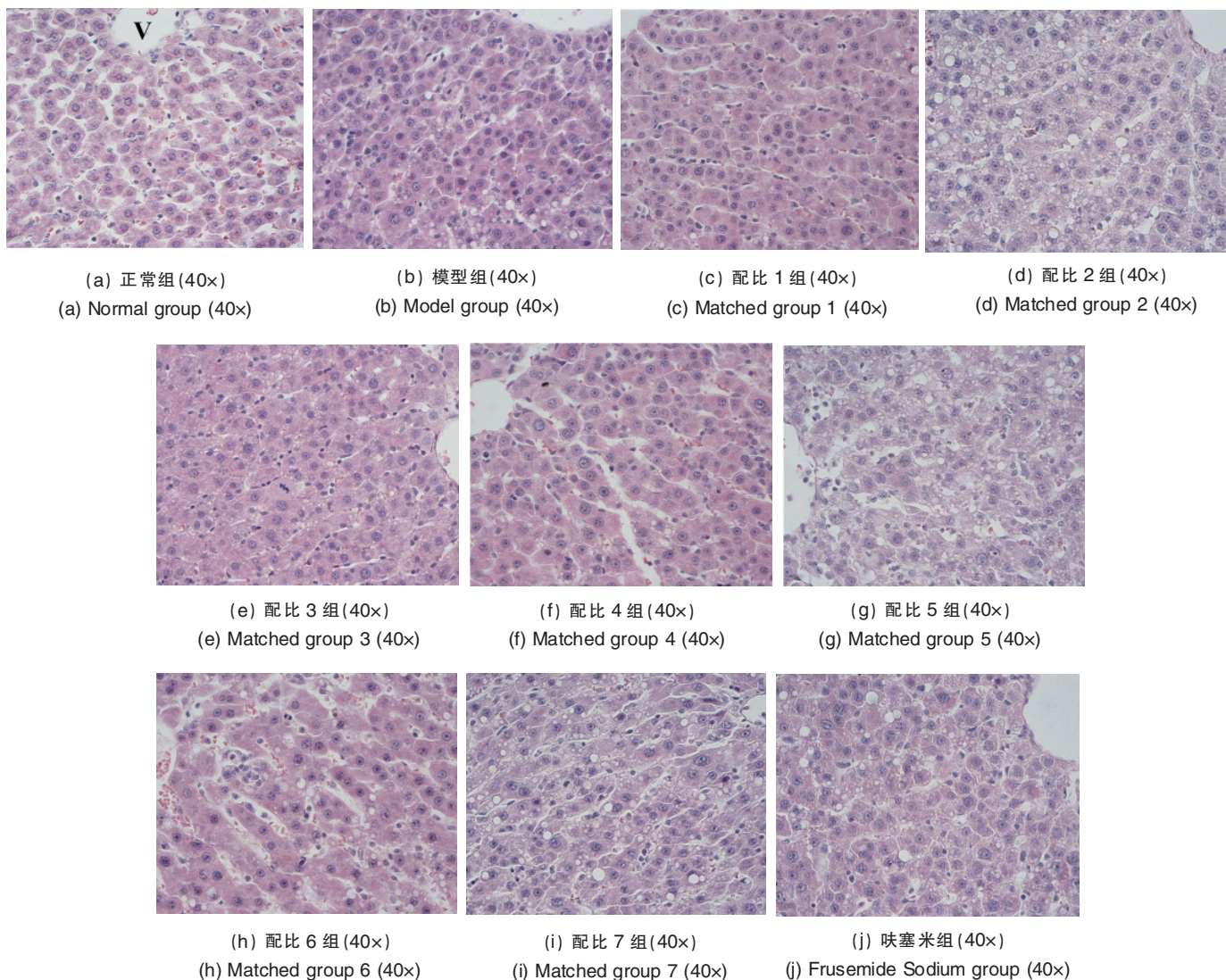


图 1 肝组织病理图

Fig. 1 Liver tissue pathological Picture

### 3.5 甘遂与甘草配比优化的软件分析结果

均匀设计法是 20 世纪 70 年代末由中国科学院数学研究所方开泰教授、王元教授等在试验设计领域提出的一个新思路和新方法,其主要考虑将设计点均匀地散布在试验范围内,以求通过较少的试验来获得最多的信息。中药组方优化软件(软件著作权登记号 2011SR026525)是中国中医科学院中药研究所基于均匀试验设计法研发的数据分析软件,主要应用于中药研究及新药研发中不同药材搭配比例实验数据的分析。本实验中首先用 SPSS 软件进行了初步的统计分析,选择模型组与空白组,给药组与模型组有统计学差异的指标 AST、ALT 进行肝毒性配比宜忌条件的优化分析。AST、ALT 是反映肝损伤最早、最敏感的指标,其活性升高是肝损伤的重要标志。AST 存在于肝细胞线粒体内,当肝细胞损伤严重时释放入血,引起血清浓度偏高;ALT 存在于肝细胞胞浆中,肝脏轻度损伤时即可释放入血,引起浓度升高;临床常采用 AST/ALT 评价肝损伤严重程度,比值越大说明肝损伤程度越大。因此本文仅选择 AST/ALT 比值(活性范围定为 1.5—2.5)进行优化分析,结果如下。

$$\text{回归方程: } Y = 0.9411 \times X_1 - 0.4550 \times X_1 \times X_2 - 0.0841 \times X_1^2 + 0.7527 \times X_2^2 + 0.0235 \times X_1^2 \times X_2 + 0.0020 \times X_1^3$$

表 6 甘草与甘遂不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠 AST/ALT 比值的优化结果

Table 6 Optimal results of gansuibanxia decoction with different proportion of Gansui to Gancao on AST/ALT ratio in malignant ascites rats

优化结果	炙甘草/g	醋甘遂/g	AST/ALT
	12.65	0.01	2.40
	12.89	0.01	2.35
	13.02	0.01	2.31
	15.99	0.01	1.57
	16.19	0.01	1.52
预测值	15	1	1.05
	0	1	0.75
	15	0	1.83

实验结果显示,模型组及各给药组比值均较空白组显著升高,故该比值越小,肝毒性越小。由表 6 可以看出,醋甘遂用量一定(用量极小)的情况下,炙甘草用量越大,转氨酶比值越小,肝毒性越小。前期对尿量的优化分析结果表明,炙甘草与醋甘遂 15g:1g 配伍时有较好的利尿作用,且肝毒性较小(待发表)。故根据此回归方程,将拟采用的炙甘草与醋甘遂 15:1 的配比代入方程,AST/ALT 预测值较小,提示该配比利尿效果较好,且肝毒性可能较小。

进一步以炙甘草与醋甘遂 15:1 的配比为基准,通过改变炙甘草剂量或醋甘遂剂量预测可能的 AST/ALT 比值大小,根据实验结果以 AST/ALT 比值 > 2 判定为可能有肝损伤作

用。预测结果显示,当醋甘遂为 1g,炙甘草剂量 > 20g 时,其 AST/ALT 比值 > 2; 当炙甘草为 15g,醋甘遂 > 2.1g 时,其 AST/ALT 比值 > 2; 即二者以上述比例配伍时,可能对肝脏有一定损伤作用。

### 4 讨论

肝脏是人体含酶最丰富的器官,酶蛋白含量约占肝总蛋白含量的 2/3,其中 AST 和 ALT 是检测肝功能的常用转氨酶指标,二者均为非特异性细胞内功能酶,各组织器官均有分布,其中 ALT 主要分布在肝脏,AST 则主要分布在心肌,其次是肝脏、骨骼肌和肾脏等组织中。因此,正常时血清含量很低,当肝细胞受损,膜通透性增加,可从胞内释放入血,使血清转氨酶含量升高。AST 存在于肝细胞线粒体内,当肝细胞损伤严重时释放入血,引起血清浓度偏高;ALT 存在于肝细胞胞浆中,肝脏轻度损伤时即可释放入血,引起浓度升高;临床常采用 AST/ALT 评价肝损伤严重程度,比值越大说明肝损伤程度越大<sup>[1]</sup>。本实验结果显示,模型组、配比 5 组、配比 7 组及呋塞米组较空白组 AST/ALT 比值显著升高,说明有一定的肝损伤;但给药组与模型组无显著差异,提示甘遂与甘草配伍未增加肝损伤的程度。

ALP 主要由成骨细胞产生,在肝、肾、骨骼等组织中含量较多,当肝脏受损、肝内胆汁淤积或骨骼病变时,引起血清 ALP 浓度升高;而重症肾炎伴不同程度肾衰、甲状腺功能不全、镁缺乏、恶病质、骨质疏松等疾病可出现血清 ALP 浓度降低<sup>[1]</sup>。本实验结果显示,配比 1、4 组较空白组显著降低,模型组及其他给药组与空白组比较无显著差异;由于 ALP 水平不是标志肝损伤的特异性指标,结合血清转氨酶综合分析,虽然配比 1、4 组 ALP 水平降低,但 AST、ALT 水平较空白组无显著差异,因此难以评价两个配比组的肝损伤情况。

肝脏是合成白蛋白的主要场所,慢性肝炎和肝硬化患者的白蛋白产生减少,而同时球蛋白产生增加,造成 A/G 比值倒置,而总蛋白含量可无变化,因此可通过 A/G 比值评价肝脏合成蛋白功能是否有障碍<sup>[12]</sup>。同时白蛋白又是维持血浆胶体渗透压的重要物质,当血浆白蛋白下降时,血浆胶体渗透压随之下降,可导致血液中的水份过多进入组织液而出现水肿。因此,白蛋白既可作为评价腹水生成的指标,也可作为评价肝损伤的指标。本实验结果显示,与空白组相比,模型组及各给药组 ALB 含量下降,GLB 含量上升,A/G 比值降低,提示模型组及给药组均有一定肝脏损伤,从而影响蛋白合成功能。

综合以上指标检测结果,可以看出模型组及给药组均有一定程度的肝损伤,但各给药组之间无显著性差异。就转氨酶指标来说,配比 5 组(0.21:1.56)、配比 7 组(17.34:1.94)及呋塞米组肝损伤较其他给药组明显。从甘草与甘遂的配比剂量可以看出,甘遂用量在 1.5g 以上的配比组,AST/ALT 较高,病理组织形态学观察与生化指标趋势基本吻合;而蛋白合成功

能方面给药组与模型组无显著差异,影响不明显。提示配比组的肝损伤作用可能与甘遂用量过大有关,且主要影响转氨酶的变化。利用中药组方优化软件分析结果显示,当醋甘遂为 1g,炙甘草剂量 8—20g;或炙甘草为 15g,醋甘遂剂量 0.35—1.75g 时,对肝功能无明显影响;当醋甘遂为 1g,炙甘草剂量 >20g 时,或炙甘草为 15g,醋甘遂 >2.1g 时,对肝脏有一定损伤作用,该分析结果与实验中醋甘遂大于 1.5g 时肝损伤较重基本一致。

## 5 结论

甘遂与甘草配伍对肝脏有一定的损伤作用,提示二者配伍表现为相反作用的主要毒性靶器官为肝脏。实验数据通过软件分析得出,当炙甘草:醋甘遂(研末)>20:1,或炙甘草:醋甘遂(研末)<7:1 时,为炙甘草和醋甘遂(研末)的配伍禁忌条件,但此结果尚属初步结论,还需进一步实验加以验证。

## 参考文献 (References)

- [1] 陈希琛. 甘草反甘遂及其分子复合物[J]. 中成药研究, 1984(5): 41.  
Chen Xichen. *Chinese Medicine Research*, 1984(5): 41.
- [2] 刘悦, 杨士斌, 宋凤瑞, 等. 甘遂甘草配伍的电喷雾质谱研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9): 1990—1993.  
Liu Yue, Yang Shibin, Song Fengrui, et al. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 29(9): 1990—1993.
- [3] 邓毅, 宁艳梅. 甘草甘遂配伍对小鼠血清 GPT、GOT、LDH 影响的实验研究[J]. 中医研究, 2007, 20(3): 15—16.  
Deng Yi, Ning Yanmei. *Traditional Chinese Medicinal Research*, 2007, 20(3): 15—16.
- [4] 杨志军, 邓毅, 王昕, 等. 甘草与甘遂配伍对小鼠肝脏组织中 MDA、GSH-PX 影响的实验研究[J]. 中医研究, 2006, 19(7): 15—16.  
Yang Zhijun, Deng Yi, Wang Xin, et al. *Traditional Chinese Medicinal Research*, 2006, 19(7): 15—16.
- [5] 张艳萍, 邓毅, 王昕, 等. 甘草与甘遂配伍对小鼠心肌组织损伤的实验研究[J]. 甘肃中医, 2007, 20(6): 67—68.  
Zhang Yanping, Deng Yi, Wang Xin, et al. *Gansu Journal of Traditional Chinese Medicinal*, 2007, 20(6): 67—68.
- [6] 崔珉, 陈方良, 张素云. 大戟、芫花、甘遂反甘草的初步实验研究[J]. 中医杂志, 1966(1): 39—40.  
Cui Min, Chen Fangliang, Zhang Suyun. *Journal of Traditional Chinese Medicinal*, 1966(1): 39—40.
- [7] 天津第一中心医院药房. “中药十八反”的初步研究[J]. 天津医药杂志, 1960(9): 687.  
Tianjin First Center Hospital Pharmacy. *Tianjin Medical Journal*, 1960(9): 687.
- [8] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP2E1 表达及活性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(8): 742—744.  
Dai Fangguo, Luo Ren, Wang Yuguang, et al. *Journal of Third Military Medical University*, 2005, 27(8): 742—744.
- [9] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP3A2 影响[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(10): 951—953.  
Dai Fangguo, Luo Ren, Wang Yuguang, et al. *Journal of Forth Military Medical University*, 2005, 26(10): 951—953.
- [10] 钟赣生, 孙红梅, 周学平, 等. 基于临床应用的中药“十八反”宜忌条件及配伍关系研究思路[J]. 科技导报, 2012, 30(16): 71—75.  
Zhong Gansheng, Sun Hongmei, Zhou Xueping, et al. *Science & Technology Review*, 2012, 30(16): 71—75.
- [11] 陈文彬. 诊断学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 394, 403—405.  
Chen Wenbin. *Diagnostics* [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 394, 403—405.
- [12] 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 186—187, 195.  
Wang Bao'en, Zhang Dingfeng. *Modern hepatologists* [M]. Beijing: Science Press, 2003: 186—187, 195.

(责任编辑 吴晓丽)

## · 科学共同体介绍 ·

## 中国自动化学会

中国自动化学会 (Chinese Association of Automation) 是我国最早成立的国家一级学术群众团体之一, 是在我国自动化事业的老前辈**钱学森**、**沈尚贤**、**钟士模**、**陆元九**、**郎世俊**等同志的倡议下, 于 1957 年 5 月产生中国自动化学会筹备委员会, 并于 1961 年 11 月 27 日在天津召开中国自动化学会第一次全国代表大会, 正式宣告成立的。**钱学森**当选第一届理事会理事长。学会办事机构设在北京, 挂靠中国科学院自动化研究所。

中国自动化学会是由全国从事自动化

及相关技术的科研、教学、开发、生产和应用的个人和单位自愿结成、依法登记成立、具有学术性、公益性、科普性的全国性法人社会团体, 是中国科学技术协会的组成部分, 是发展我国自动化科技事业的重要社会力量。

中国自动化学会的专业领域涉及自动化理论的研究与应用, 自动化新技术的研究开发与应用, 自动化装备与新产品的的设计、制造、测试技术, 自动化材料与自动化工艺, 自动化技术与新产品在各工业领域中的应用等。学会现有 29 个省级学会, 24

个专业委员会, 7 个工作委员会, 会员数量近 3 万人。

中国自动化学会设立**杨嘉墀**科技奖、CAA 自然科学奖、CAA 技术发明奖、CAA 科技进步奖等奖项, 编辑出版《自动化学报》、《信息与控制》等学术刊物。

中国自动化学会迄今已召开 9 次全国会员代表大会。**钱学森**、**宋健**、**胡启恒**、**杨嘉墀**、**陈翰馥**、**戴汝为**等历任学会理事长。学会现任第九届理事长为**戴汝为**院士、**孙优贤**院士。

(责任编辑 秦政)