

· 药理 ·

疏肝、健脾、疏肝健脾方对肝郁脾虚证 模型大鼠外观表征的影响

阎玥¹, 谢鸣¹, 高秀兰², 王玉杰¹, 王桐生¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 山东中医药高等专科学校, 山东 烟台 265200)

[摘要] 目的: 比较观察柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤对肝郁脾虚证模型 GYPX 大鼠外观效应群的影响。方法: 大鼠随机分为正常对照组、肝郁脾虚模型组、柴胡疏肝散组、四君子汤组、柴疏四君汤组, 共 5 组, 每组 10 只。后 4 组大鼠采用慢性束缚 + 饮食失节 + 过度疲劳的方法, 连续造模 4 周, 正常对照组不予处理。于造模第 15 d, 中药各组大鼠分别给予柴胡疏肝散 $4.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 四君子汤 $4.53 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 柴疏四君汤 $4.27 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig, 1 次/d; 模型组和对照组分别给予等量蒸馏水, 连续 14 d。观测实验期间各组大鼠的外观行为、体重及体温的变化。结果: 较之于正常对照组, 模型大鼠出现外观行为的异常变化和体温与体重的显著降低。较之于模型组, 3 方给药组大鼠的外观行为均呈现不同程度的改善, 其中柴胡疏肝散组大鼠在活动和情绪方面有所改善, 四君子汤组大鼠在毛发、饮食、大便方面有所改善, 柴疏四君汤组大鼠外观行为的诸多方面均有明显改善; 3 方给药组大鼠的体重和体温均呈不同程度的增加, 其中柴疏四君汤组大鼠的体重升高有显著性意义 ($P < 0.05$); 各给药组大鼠的体温均明显升高 ($P < 0.01$), 较之于柴胡疏肝散组, 柴疏四君汤组大鼠体温升高更明显 ($P < 0.05$)。结论: 柴疏四君汤对模型大鼠的外观表征的干预效应优于柴胡疏肝散和四君子汤; 疏肝方、健脾方、疏肝健脾方与肝郁脾虚证均有不同程度的关联性, 疏肝健脾方与肝郁脾虚证的关联性最大。

[关键词] 肝郁脾虚证; 柴胡疏肝散; 四君子汤; 柴疏四君汤; 方证相关

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0084-04

The action of chaihu shugan san, sijunzi tang and chaishu sijun tang on the apperant GYPX syndrome of Liver-gi stagnation and Spleen-qi deficiency in Rat

YAN Yue¹, XIE Ming^{1*}, GAO Xiu-lan², WANG Yu-jie¹, WANG Tong-sheng¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 265200, China)

[Abstract] **Objective:** To observe and compare the effects of Chaihu Shugan San, Sijunzi Tang and Chaishu Sijun Tang on the apperant syndrome of Liver-gi stagnation and Spleen-qi deficiency (GYPX) in rat. **Method:** Rats were randomly divided into normal control group, GYPX group, Chaihu Shugan San group, Sijunzi Tang group and Chaishu Sijun Tang group, 10 rats in each group. The animals except the controls were experienced by chronic restraint stress + excess fatigue + improper diet to form the model. The model rats were astricted for 3 hours in every morning, swimed for 10 minutes in water (22 ± 1) and fed every other day, for 28d; normal control group without any stimulation and with natural feeding. On the 15th day, medicated group rats were given Chaishu Sijunzi Tang $4.27 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, Chaihu Shugan San $4.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, Sijunzi Tang $4.53 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 1 time/d accordingly; model group and normal group were given distilled water for 14 days. All the changes in behavior, body weight and temperature were observed and recorded. **Result:** Compared with normal group, the model rats shown the abnormal changes of

[收稿日期] 2009-09-11

[基金项目] 国家自然科学基金课题(30572299)

[通讯作者] * 谢鸣, 男, Tel: (010) 64286992; E-mail: xieming603@263.net

behavior and the decrease of their weight and body temperature. Compared with model group, the behavior of the three medicated groups had improvement to some degrees. Chaihu Shugan San group's rats increased the level of activity, emotional state of stability; Sijunzi Tang group's rats improved markedly on the skin-fur appearance, appetite and the state of stool; Chaishu Sijun Tang rats had all respects such as the skin-fur, the level of activity, emotional reaction, sleep or appetite improved clearly. The three treatment groups' body weight and temperature all increased, of which Chaishu Sijun Tang group's difference was obvious ($P < 0.05$). There were significant differences among the three treatment groups in the increased body temperature ($P < 0.01$). Compared with Chaihu Shugan San group, there was difference of the increased temperature ($P < 0.05$) in Chaishu Sijun Tang group.

Conclusion: Chaishu Sijun Tang had better effect on the model rats' apparent GYPX syndrome. There were some relativities among the three prescriptions, of which Chaishu Sijun Tang had the markest relativity with GYPX syndrome.

[Key words] syndrome of liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency; Chaihu Shugan San; Sijunzi Tang; Chaishu Sijun Tang; relativity between formula and syndrome

“方证相关”是中医辨证论治原理的核心,也是方剂学学理的逻辑基础^[1]。本研究以肝郁脾虚证及其相关方药为切入,在复制肝郁脾虚证大鼠模型的基础上,从“同证异方”的角度,比较观察了具有疏肝、健脾、疏肝健脾不同功用的柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤 3 方对该模型大鼠外观表征的影响。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠,雌雄各半,体重(240 ± 10) g,级别 SPF/VAF,动物许可证号为 SCXK(京)2007-0001,由北京维通利华实验动物中心提供。所有动物提前 1 周购入,实验室常规饲养。

1.2 药物 人参、白术、茯苓、柴胡、陈皮、川芎、香附、枳壳、芍药、炙甘草由北京同仁堂药业股份有限公司提供,经鉴定均为正品。柴胡疏肝散、四君子汤按全国统编五版教材《方剂学》中的组成和用量,其中柴胡疏肝散组成为柴胡 6 g,陈皮 6 g,川芎 4.5 g,香附 4.5 g,枳壳 4.5 g,芍药 4.5 g,炙甘草 1.5 g;四君子汤组为人参 10 g,白术 9 g,茯苓 9 g,炙甘草 6 g;柴疏四君汤为柴胡疏肝散和四君子汤的合方:柴胡 4 g,陈皮 4 g,川芎 3 g,香附 3 g,枳壳 3 g,芍药 3 g,人参 4 g,白术 3 g,茯苓 3 g,炙甘草 2 g。3 方按水提醇沉法分别制成颗粒(0.52 g 柴疏四君汤颗粒相当于 1 g 生药材,0.55 g 四君子汤颗粒相当于 1 g 生药材,0.46 g 柴胡疏肝散颗粒相当于 1 g 生药材),浓度配制为:柴胡疏肝散 28.2%、四君子汤 33.41%和柴疏四君汤 29.12%。

1.3 仪器 笔式电子体温计,北京中西化玻仪器有限公司;电子天平,北京北方首衡电子产品有限公

司;束缚器为有机玻璃制成的圆筒状结构,主筒长 25 cm,筒口外径 7 cm,内径 5 cm,前端置有一直径小于主筒的、可以前后调节的带有透气孔、便于大鼠头伸进的有机玻璃前罩,后端为前后间距可调的开关闸门。

2 方法

2.1 肝郁脾虚证模型的制备 采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节的方法。实验前全部动物进行预游泳,剔除游泳时间少于 10 min、大于 20 min 的大鼠。合格造模大鼠于每天 8:00 am 置于束缚器中限制 3h,2:00 pm 置于盛有温水(22 ± 1)的大塑料桶中游泳 10 min。隔日喂食(隔日禁食,隔日足量给食),连续 28 d。

2.2 分组与处理 大鼠随机分为正常对照组、肝郁脾虚模型组(以下简称模型组)、柴疏四君汤组、柴胡疏肝散组、四君子汤组共 5 组,每组 10 只。后 4 组动物按上述制模方法处理,连续 28 d;正常对照组不加任何刺激,自然饲养。于造模第 15 d,中药各组大鼠分别给予柴胡疏肝散 $4.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、四君子汤 $4.53 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、柴疏四君汤 $4.27 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig,1 次/d;模型组和对照组分别给予等量蒸馏水,连续 14 d。

2.3 外观行为观察 观察并记录各组大鼠的活动、睡眠、情绪、毛发色泽、饮食、大小便等外观行为方面的变化。

2.4 体重和体温观测 每周测定各组大鼠的体重(周日 2:00 ~2:30 pm 测定)和体温 1 次(周日 8:00 ~8:30 am 测定)。

2.5 数据的统计处理 所得数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,

多个样本间的比较采用单因素方差分析;非正态分布资料采用非参数统计分析。全部数据采用 SPSS 13.0 软件统计处理。

3 结果

3.1 对肝郁脾虚证模型大鼠外观行为变化的影响

实验期间,正常组大鼠的外观行为等未见异常。与正常组相比,造模 2 周时,模型组大鼠即表现出活跃程度减弱、情绪不稳定、饮食减少、易醒、大便干结;造模 4 周后,模型动物情绪由开始的易怒烦躁的激惹状态转为情绪低落、表情淡漠和争斗减少,饮食减少,大便转为稀溏,毛发变为枯乱发黄,活动渐少,扎堆甚至倦卧等。分别给予中药 3 方治疗 2 周后,柴胡疏肝散组大鼠在活跃程度和情绪状态方面有所改善;四君子汤组大鼠在皮肤毛发、饮食状态、大便状态方面有所改善;柴疏四君汤组大鼠在皮肤毛发、

活跃程度、情绪反应、饮食睡眠、大便性状等方面均见较为明显的改善。

3.2 对肝郁脾虚证模型大鼠体重的影响 结果见表 1。

由表 1 可见,观察时间范围内正常组大鼠体重呈逐渐增加。与正常组相比,模型组和 3 个方药组大鼠体重在第 1 至第 4 周各点均明显降低,差异均有显著性意义($P<0.05$)。与模型组相比,连续给药 2 周后,3 个方药组大鼠体重在观察各点均呈不同程度增加,其中柴疏四君汤组增加有显著性意义($P<0.05$)。3 个方药组间比较,各组大鼠体重之间均无明显差异($P>0.05$)。

3.3 对肝郁脾虚证模型大鼠体温的影响 结果见表 2。

表 1 不同方药对肝郁脾虚证模型大鼠体重的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	体重 /g				
		0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常	—	228.7 \pm 17.56	281.9 \pm 24.79 ¹⁾	307.5 \pm 28.31 ¹⁾	333.4 \pm 28.24 ¹⁾	357.3 \pm 32.07 ¹⁾
模型	—	229.4 \pm 21.01	235.5 \pm 22.24	244.2 \pm 14.98	248.7 \pm 17.31	242.3 \pm 18.61
柴胡疏肝散	4.2	226.6 \pm 18.72	236.3 \pm 22.58	248.3 \pm 18.93	257.1 \pm 24.22	258.1 \pm 15.59
四君子汤	4.53	229.8 \pm 20.35	240.3 \pm 26.22	250.0 \pm 27.20	256.6 \pm 28.08	265.3 \pm 24.50
柴疏四君汤	4.27	230.4 \pm 16.55	238.0 \pm 16.74	250.5 \pm 15.57	259.6 \pm 17.42	269.0 \pm 14.67 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (下同)

表 2 不同方药对肝郁脾虚证模型大鼠体温的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	体温 /				
		0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常	—	36.98 \pm 0.35	36.91 \pm 0.32	36.93 \pm 0.30 ²⁾	36.94 \pm 0.38 ²⁾	36.95 \pm 0.31 ²⁾
模型	—	36.92 \pm 0.51	36.64 \pm 0.37	36.34 \pm 0.35	36.07 \pm 0.34	36.03 \pm 0.29
柴胡疏肝散	4.2	36.93 \pm 0.42	36.63 \pm 0.39	36.21 \pm 0.24	36.61 \pm 0.22 ²⁾	36.65 \pm 0.38 ²⁾
四君子汤	4.53	36.91 \pm 0.41	36.57 \pm 0.48	36.28 \pm 0.29	36.83 \pm 0.35 ²⁾	36.85 \pm 0.32 ²⁾
柴疏四君汤	4.27	36.93 \pm 0.34	36.67 \pm 0.57	36.27 \pm 0.25	36.86 \pm 0.33 ²⁾	36.98 \pm 0.34 ^{2,3)}

注:与柴胡疏肝散组比较³⁾ $P<0.05$

由表 2 可见,观察时间范围内正常组大鼠体温无明显变化,模型组大鼠的体温呈不断降低的变化趋势,3 个方药组大鼠在未给药前 2 周体温不断降低,开始给药后 2 周内,大鼠体温均呈不断增加的趋势。

与正常组相比,模型组大鼠于造模 2 ~4 周的各点体温均明显降低($P<0.01$);柴胡疏肝散组给药后 1 ~2 周的体温仍明显低于正常组($P<0.05$),而四君汤组和柴疏四君汤组大鼠体温与正常组比无明

显差异($P>0.05$),柴疏四君汤组给药 2 周后大鼠体温已达正常组水平。与模型组相比,3 个方药组大鼠体温在药后 1 ~2 周均呈不同程度升高,差异均有非常显著性意义($P<0.01$)。

3 个方药组间比较,与柴胡疏肝散组相比,柴疏四君汤组大鼠体温明显升高,差异有显著性意义($P<0.05$);四君汤组大鼠体温无明显差异($P>0.05$)。与四君汤组相比,柴疏四君汤组大鼠体温无明显差异($P>0.05$)。

4 讨论

肝郁脾虚证是中医肝郁与脾虚的复合证,一定程度上反映了肝郁与脾虚的加和内涵。疏肝、健脾和疏肝健脾法则分别为肝郁、脾虚、肝郁脾虚证而设立,其中疏肝健脾法在内涵上包括了疏肝解郁和益气健脾两法。柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤分别是中医疏肝、健脾、疏肝健脾的代表方,其中柴疏四君汤是由柴胡疏肝散和四君子汤合方而成,因此理论上认为,3 方与肝郁脾虚证之间有一定的关联性,其中当以柴疏四君汤与之关联的程度最大,所谓“方证对应”。本研究则是通过比较相关方剂对同一肝郁脾虚证模型的作用,以探讨不同方剂与证之间的对应关系。

研究采用慢性束缚 + 饮食失节 + 游泳疲劳复合法^[2]复制肝郁脾虚证大鼠模型。实验观察到,造模两周时,模型大鼠即表现出类似中医的肝郁脾虚之象。随着造模时间的延长,模型大鼠体重增长也呈减慢的趋势,表明模型大鼠存在生长代谢方面的异常。上述结果与之前造模所观察到模型大鼠的外观行为变化^[2]基本一致。

临床曾观察到,肝郁脾虚证患者伴有植物神经功能的失调,其中以副交感神经偏亢为多^[3];肝郁脾虚证患者血浆肾上腺素、去甲肾上腺素水平均明显低于健康人^[4]。已知体温变化与植物性神经调节功能有关,通常体温上升期交感神经兴奋性增高,体温下降时副交感神经紧张性增强^[5]。不过之前有关肝郁脾虚证的研究很少涉及对体温的观察,本研究在对大鼠外观行为观察的基础上,增设了动物体温的测定,以完善对模型外观表征的了解。实验中发现,造模 1 周时大鼠体温开始降低,之后各点呈持续显著性降低。结果提示模型大鼠可能存在下丘脑体温调节或植物性神经功能调节方面的异常,有待进一步研究。

实验观察到,中药 3 方给药 2 周后均可使模型大鼠的外观行为呈现不同程度的改善。其中柴胡疏肝散在改善模型大鼠的情绪、活动度方面较为突出;

四君子汤在改善大鼠皮肤毛发、饮食、大便等方面明显,但对大鼠情绪方面的影响不及柴胡疏肝散;柴疏四君汤对模型大鼠的皮肤毛发、活跃程度、情绪反应、饮食睡眠、大便等多个方面均有明显的改善作用。结果表明,疏肝方和健脾方对肝郁脾虚证模型中的肝郁和脾虚有一定的选择性作用,疏肝健脾方则对肝郁脾虚证有较全面的作用。提示中医肝郁脾虚证中肝郁和脾虚在病机上具有一定的加和性。

3 方还可使模型大鼠体重和体温呈现不同程度的改善,但在增加体重方面,仅柴疏四君汤的作用显著;在改善体温方面,3 方均有显著作用,但柴疏四君汤可使大鼠体温恢复至正常,且作用优于柴胡疏肝散。结合上述 3 方对模型大鼠外观行为影响的结果,可以看出相关 3 方虽均对肝郁脾虚证模型有一定改善作用,但疏肝方和健脾方仅对模型中部分异常变化有作用,而疏肝健脾方则在作用范围和效度上均优于其他 2 方。根据中医“方证相关”的理论,即“方剂的疗效越好,其与病证的关联程度就越高”^[1],由此推断该 3 方与该模型有不同程度的关联性,其中柴疏四君子汤与该模型的关联度最高。该结果为论证中医“疏肝健脾方对应于肝郁脾虚证”的经验提供了一定的实验依据。

[参考文献]

- [1] 谢鸣. “方证相关”逻辑命题及其意义[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 11.
- [2] 李艳彦, 谢鸣, 陈禹, 等. 一种运用复合病因造模法复制大鼠肝郁脾虚证模型的研究[J]. 中国中医基础理论医学杂志, 2006, 12(6): 439.
- [3] 金益强, 胡随瑜, 张翔, 等. 中医不同证候血浆去甲肾上腺素和肾上腺素及植物神经功能的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(11): 655.
- [4] 肖桂林, 金益强, 鄢东红, 等. 单纯脾气虚证与肝郁脾虚证内在差别的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2000, 12(1): 35.
- [5] 高明灿. 生理学[M]. 北京. 高等教育出版社, 2006: 141.