

# 远志配伍对砂烫马钱子的减毒增效作用研究<sup>△</sup>

隋 怡<sup>1\*</sup>, 冯 果<sup>1,2,3#</sup>, 刘 刚<sup>1</sup>, 柳克艳<sup>1</sup>, 韦学浩<sup>1</sup>, 滕明刚<sup>1</sup>, 李 玮<sup>1,2</sup>, 韩彩瑶<sup>1</sup>, 雷 燕<sup>1</sup>(1. 贵州中医药大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州中药炮制技术传承基地, 贵阳 550025; 3. 道地药材国家重点实验室, 北京 100700)

中图分类号 R285.5;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)10-1197-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.08



**摘要** 目的 探究远志配伍对砂烫马钱子(简称“砂马”)毒性和抗炎、镇痛药效的影响。方法 制备砂马单煎液、砂马-去芯远志1:2.5或1:5共煎液[简称“砂马远志(1:2.5)共煎液”或“砂马远志(1:5)共煎液”]和砂马-去芯远志(1:5)混合液[简称“砂马远志(1:5)混合液”],考察其半数致死剂量(LD<sub>50</sub>);以阿司匹林为阳性对照,比较上述药液致小鼠扭体次数、镇痛率、疼痛潜伏期、耳肿胀度、炎症抑制率的不同;检测上述药液中活性兼毒性成分士的宁、马钱子碱的含量。结果 砂马单煎液、砂马远志(1:2.5)共煎液、砂马远志(1:5)共煎液、砂马远志(1:5)混合液的LD<sub>50</sub>分别为302.00、614.47、1 445.44、1 778.28 mg/kg;上述药液组小鼠的扭体次数、耳肿胀度均较对照组显著减少或降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),疼痛潜伏期[砂马单煎液组90、120 min时,砂马远志(1:2.5)共煎液组60、90 min时以及砂马远志(1:5)共煎液组和砂马远志(1:5)混合液组60、90、120 min时]均较对照组显著延长( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );各药液的镇痛率分别为39.30%、70.87%、80.00%、82.46%,炎症抑制率分别为38.08%、57.89%、76.47%、50.46%,且共煎液、混合液的镇痛、抗炎效果普遍优于单煎液( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。上述4种药液中,士的宁的总含量分别为0.71%、0.42%、0.47%、0.64%,马钱子碱的总含量分别为0.88%、0.63%、0.57%、0.88%。结论 远志配伍能减轻砂马的毒性,并可增强砂马的抗炎、镇痛活性,其增效减毒作用有随远志用量增加而增强的趋势;且两者共煎可降低砂马中活性兼毒性成分士的宁、马钱子碱的含量。  
**关键词** 砂烫马钱子;远志;减毒增效;急性毒性;抗炎;镇痛;士的宁;马钱子碱

## Study on toxicity-reducing and efficacy-enhancing effects of *Polygala tenuifolia* compatibility on sand-ironing *Strychnos nux-vomica*

SUI Yi<sup>1</sup>, FENG Guo<sup>1,2,3</sup>, LIU Gang<sup>1</sup>, LIU Keyan<sup>1</sup>, WEI Xuehao<sup>1</sup>, TENG Minggang<sup>1</sup>, LI Wei<sup>1,2</sup>, HAN Caiyao<sup>1</sup>, LEI Yan<sup>1</sup>(1. College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. Guizhou Traditional Chinese Medicine Processing Technology Inheritance Base, Guiyang 550025, China; 3. National Key Laboratory of Authentic Medicinal Materials, Beijing 100700, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To explore the effects of *Polygala tenuifolia* compatibility on toxicity, anti-inflammatory and analgesic efficacy of sand-ironing *Strychnos nux-vomica* (SS). **METHODS** The preparation of SS single decoction, SS-*P. tenuifolia* core-removed (PC) (1:2.5) or (1:5) combined decoction, and SS-PC (1:5) mixture were carried out to investigate their median lethal dose (LD<sub>50</sub>). Using aspirin as positive control, the number of writhing movements, analgesic rate, pain latency, ear swelling degree and inflammation inhibition rate induced by the above-mentioned medicinal liquids in mice were compared. The contents of the active and toxic components, strychnine and brucine, in the above-mentioned medicinal liquids were also determined. **RESULTS** The LD<sub>50</sub> values of SS single decoction, SS-PC (1:2.5) combined decoction, SS-PC (1:5) combined decoction and SS-PC (1:5) mixture were 302.00, 614.47, 1 445.44 and 1 778.28 mg/kg, respectively. Compared with control group, the number of writhing movements and ear swelling degree in the mice of the above-mentioned medicinal liquid groups were reduced or decreased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); pain latency [at 90 and 120 minutes in the SS single decoction group, at 60 and 90 minutes in the SS-PC (1:2.5) combined decoction group, and at 60, 90, 120 minutes in the SS-PC (1:5) combined decoction group and SS-PC (1:5) mixture group] was significantly prolonged ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); analgesic rates of the respective medicinal liquids were 39.30%, 70.87%, 80.00% and 82.46%, and inflammation inhibition rates were 38.08%, 57.89%, 76.47% and 50.46%; analgesic and anti-inflammatory effects of combined decoction and mixture were generally better than those of the single decoction ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). In the above-mentioned four medicinal liquids, the total contents of strychnine were 0.71%, 0.42%, 0.47% and

**△基金项目** 国家中医药管理局省级中药炮制技术传承基地建设  
项目(No. 国中医药科技中药便函[2015]132号);中央本级重大增减支  
项目(No. 2060302);贵州省高层次创新型人才项目(No. 黔人领发  
[2020]4号);贵州省基本建设投资计划项目(No. 黔发改投资[2015]  
542号);贵州省研究生教育创新计划项目(No. 2024YJJSKYJJ357);贵  
州中医药大学国家与省级科技创新人才团队培育项目(No. 贵中医  
DH合字[2024]001号)

\* 第一作者 实验师, 博士研究生。研究方向: 中药民族药炮制工  
艺原理与控制。E-mail: 836017075@qq.com

# 通信作者 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 中药产地加工与  
炮制、药代动力学。E-mail: 453989352@qq.com

0.64%, and the total contents of brucine were 0.88%, 0.63%, 0.57% and 0.88%, respectively. **CONCLUSIONS** The combination of *P. tenuifolia* can reduce the toxicity of SS and enhance its anti-inflammatory and analgesic effects. Moreover, there is a tendency for the toxicity-reducing and efficacy-enhancing effects to increase with the increasing dosage of *P. tenuifolia*. Additionally, the combined decoction of SS and *P. tenuifolia* can reduce the contents of the active and toxic components, strychnine and brucine, in SS.

**KEYWORDS** sand-ironing *Strychnos nux-vomica*; *Polygala tenuifolia*; toxicity-reducing and efficacy-enhancing effects; acute toxicity; anti-inflammatory; analgesia; strychnine; brucine

马钱子为马钱科马钱子属植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子,为伤科常用药,具有活血化瘀、消肿止痛的功效<sup>[1]</sup>。马钱子抗炎、镇痛疗效显著,但因含有土的宁、马钱子碱等毒性成分,使其应用严重受限。研究指出,马钱子的毒性成分也是其有效成分<sup>[2]</sup>。因此,2020年版《中国药典》(一部)对马钱子中土的宁和马钱子碱的含量进行了严格的限定,并将马钱子的炮制方法规定为砂烫法<sup>[1]</sup>。然而,砂烫马钱子(简称“砂马”)仍含有毒性成分,故如何在保留药效的同时减轻毒性成为保证马钱子及其炮制品安全应用的关键问题。

有毒中药材的常用增效减毒方法为配伍和炮制<sup>[3]</sup>。本课题组前期依据贵州民间用药经验并通过动物实验发现,远志配伍能显著降低致死量马钱子致小鼠死亡的概率,显著延长其毒性发作时间(另文待发表)。本研究拟进一步探讨远志配伍对砂马毒性、药效及相关成分含量的影响,并对两者不同配伍方式的增效减毒效果进行评价,以期丰富民间用药经验、提高马钱子及其炮制品的安全性提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有 SPD-20A 型高效液相色谱(HPLC)仪(日本 Shimadzu 公司)、TG16B 型低温高速离心机(盐城市凯特实验仪器有限公司)、FA2004 型电子分析天平(上海衡平仪器仪表有限公司)、HH-S4 型水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司)、KQ-3200DA 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

砂马、去芯远志饮片(批号分别为 2407023、2407041)均购自贵阳市南明区鸿亿中药材市场,经贵州中医药大学药学院王波高级实验师鉴定,分别为马钱科植物马钱 *S. nux-vomica* L. 的干燥成熟种子和远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 的干燥根;土的宁、马钱子碱对照品(批号分别为 AFBG1362、AFBJ1304,纯度均大于 98%)均购自成都埃法生物科技有限公司;阿司匹林肠溶片(批号 2024103268,规格 25 mg)购自辰欣药业股份有限公司。

### 1.3 实验动物与饲料

SPF 级昆明小鼠共 450 只(雄性 400 只、雌性 50 只),体重 18~22 g,购自重庆腾鑫生物技术有限公司,动物生产许可证号为 SCXK(渝)2022-0005。动物饲养环境通风良好,温度为 22~25 °C,相对湿度为 50%~60%,光

照时长为 12~16 h;维持饲料(批号 202401056)购自重庆腾鑫生物技术有限公司。各组小鼠自由摄食饮水,适应性喂养 3 d 后开展后续实验。本实验方案经贵州中医药大学实验动物伦理审查委员会审批,申请单号为 20241118002。

## 2 方法

### 2.1 远志配伍砂马水煎液的制备

本课题组前期预实验结果显示,砂马与远志配伍比例为 1~5 时的增效减毒效果较好,故选择两者配伍比例为 1:2.5、1:5。

取砂马饮片 200 g,粉碎(过 20 目筛),备用;取去芯远志饮片 800 g,备用。(1)砂马单煎液的制备:取砂马饮片粗粉 50 g,加水 800 mL,回流煎煮 2 h,过滤;残渣加水 500 mL,再次回流煎煮 1 h,过滤;合并 2 次滤液并浓缩,得质量浓度为 1 g/mL(以生药量计,下同)的砂马单煎液。(2)去芯远志单煎液的制备:取去芯远志饮片 100 g,按上述方法煎煮并浓缩,得质量浓度为 5 g/mL(以生药量计,下同)的去芯远志单煎液(简称“远志单煎液”)。(3)砂马-去芯远志共煎液的制备:取砂马饮片粉末 50 g,去芯远志饮片各 125、500 g,分别混合,按上述方法煎煮并浓缩,得含砂马 1 g/mL、去芯远志 2.5 g/mL 的砂马-去芯远志(1:2.5)共煎液[简称“砂马远志(1:2.5)共煎液”]和含砂马 1 g/mL、去芯远志 5.0 g/mL 的砂马-去芯远志(1:5)共煎液[简称“砂马远志(1:5)共煎液”]。(4)砂马-去芯远志混合液的制备:取上述砂马单煎液和远志单煎液各 10 mL,混合,得含砂马 0.5 g/mL、去芯远志 2.5 g/mL 的砂马-去芯远志(1:5)混合液[简称“砂马远志(1:5)混合液”]。将上述 5 种水煎液分装,于 -20 °C 下保存;临用前,解冻后用水稀释至所需质量浓度。

### 2.2 远志配伍对砂马毒性影响的检测

采用急性毒性实验检测。

#### 2.2.1 预实验

将雄性小鼠分为砂马单煎液组、砂马远志(1:2.5)共煎液组、砂马远志(1:5)共煎液组、砂马远志(1:5)混合液组,每组 10 只。通过预实验得到各组的最大全不死量( $D_n$ )和最小全死亡量( $D_m$ ),分别作为正式实验药物干预浓度的上限、下限,再根据公式 $n^{-1}\sqrt{D_m/D_n}$ (式中, $n$ 为浓度梯度数)确定组间剂量比值并完善各组给药剂量。

#### 2.2.2 正式实验

将雄性小鼠分为砂马单煎液、砂马远志(1:2.5)共煎液、砂马远志(1:5)共煎液、砂马远志(1:5)混合液不同

剂量组(剂量根据“2.2.1”项下预实验结果设置,具体见“3.1”项;提前按“2.1”项下方法配制药液并以水稀释至相应质量浓度),每组10只。各组小鼠均一次性灌胃相应药液(混合液组给药体积为20 mL/kg,其余各组为10 mL/kg),观察小鼠中毒症状,记录其7 d内的死亡数并计算死亡率;采用寇氏法<sup>[4]</sup>计算各组小鼠的半数致死剂量(LD<sub>50</sub>)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。

## 2.3 远志配伍对砂马镇痛作用影响的检测

### 2.3.1 醋酸扭体实验

取雄性小鼠42只,随机分为对照组(生理盐水)、砂马单煎液组(50 mg/kg,以砂马生药量计)、砂马远志(1:2.5)共煎液组(50 mg/kg砂马+125 mg/kg远志,分别以砂马、远志生药量计,下同)、砂马远志(1:5)共煎液组(50 mg/kg砂马+250 mg/kg远志)、砂马远志(1:5)混合液组(50 mg/kg砂马+250 mg/kg远志)、阿司匹林组(阳性对照,20 mg/kg),每组7只。砂马的剂量参考2020年版《中国药典》(一部)推荐的临床剂量,按小鼠体表面积换算,得小鼠给药剂量为50 mg/kg;阿司匹林的剂量参考其成人(60 kg)日剂量(120 mg),按小鼠体表面积换算,得小鼠给药剂量为20 mg/kg。各药物组小鼠灌胃相应药液或生理盐水,灌胃体积均为10 mL/kg,每天1次,连续3 d。末次给药后,进行醋酸扭体实验:将室温维持在20℃左右,予小鼠腹腔注射0.5%醋酸溶液0.2 mL,记录其15 min内的扭体次数,并计算镇痛率。镇痛率(%)=(对照组小鼠平均扭体次数-给药组小鼠平均扭体次数)/对照组小鼠平均扭体次数×100%。

### 2.3.2 热板实验

取雌性小鼠50只,经基础痛阈值筛选以剔除疼痛潜伏期<5 s或>30 s的雌性小鼠8只(于分组、给药前检测2次,检测间隔5 min,具体操作见后文“3.2”项)后,按“2.3.1”项下方法分组(每组7只)、给药。分别于末次给药后的30、60、90、120 min时进行热板实验:将小鼠置于(55.0±0.5)℃恒温水浴中的烧杯内,记录其首次出现舔足行为的时间(s),即疼痛潜伏期(设置观测时间为60 s,>60 s的按60 s计)。

## 2.4 远志配伍对砂马抗炎作用影响的检测

采用二甲苯实验检测。取雄性小鼠42只,按“2.3.1”项下方法分组(每组7只)、给药。末次给药后,进行二甲苯实验:将小鼠用乙醚轻度麻醉,将二甲苯按每只20 μL均匀涂抹至其右耳表面,但不对左耳进行处理。3 h后,将各组小鼠处死,用6 mm打孔器于其左右耳相同位置打孔,称定耳片质量后,计算其耳肿胀度和炎症抑制率。小鼠耳肿胀度(mg)=致炎耳质量-非致炎耳质量,炎症抑制率(%)=(对照组小鼠平均耳肿胀度-给药组小鼠平均耳肿胀度)/对照组小鼠平均耳肿胀度×100%。

## 2.5 远志配伍对砂马主要成分影响的检测

参照文献[5],采用HPLC法测定。

### 2.5.1 色谱条件

以99603型迪马Diamondsil C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5

μm)为色谱柱,以0.2%磷酸溶液(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱(0~5 min, 5%B→10%B; 5~25 min, 10%B→15%B; 25~35 min, 15%B→35%B; 35~45 min, 35%B→55%B; 45~55 min, 55%B→75%B; 55~57 min, 75%B)。流速为1 mL/min;柱温为30℃;进样量为5 μL;检测波长为260 nm。

### 2.5.2 溶液制备

(1)对照品溶液:取土的宁、马钱子碱对照品适量,精密称定,分别置于10 mL容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,经0.22 μm微孔滤膜滤过,得土的宁、马钱子碱质量浓度分别为0.621、0.513 mg/mL的单一对照品溶液,备用。

(2)供试品溶液(上清液和沉淀):取“2.1”项下各水煎液1 mL,分别置于1.5 mL EP管中,于4℃下以12 000 r/min离心30 min,分离上清液及沉淀。上清液经0.22 μm微孔滤膜过滤,得上清液供试品溶液,备用;沉淀加甲醇定容至1 mL,称重,超声40 min,冷却后再次称重,用甲醇补足失重,混匀,经0.22 μm微孔滤膜过滤,得沉淀供试品溶液,备用。

(3)阴性对照溶液:取甲醇适量,经0.22 μm微孔滤膜过滤,得阴性对照溶液,备用。

### 2.5.3 标准曲线绘制和方法学考察

以甲醇为溶剂,依次稀释“2.5.2(1)”项下单一对照品溶液,再按“2.5.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。以待测成分质量浓度为x轴、峰面积为y轴进行线性回归,得土的宁、马钱子碱的回归方程分别为 $y=1479x-10297(R^2=0.9995)$ 、 $y=10652x-14034(R^2=0.9993)$ ,其检测质量浓度的线性范围分别为0.032~0.621、0.016~0.513 mg/mL。该方法的专属性、精密度、准确度、稳定性等方法学考察指标均符合2020年版《中国药典》(四部)相关标准。

### 2.5.4 样品测定

取“2.5.2(2)”项下各供试品溶液,按“2.5.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,代入回归方程计算各溶液中土的宁、马钱子碱的含量,并换算为成分百分比(成分总量以上清液、沉淀供试品溶液中各成分量的总和计)。每样品重复检测6次,取平均值。

## 2.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。实验数据均服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 远志配伍对砂马急性毒性的影响

砂马单煎液、砂马远志(1:2.5)共煎液、砂马远志(1:5)共煎液、砂马远志(1:5)混合液的LD<sub>50</sub>分别为302.00、614.47、1 445.44、1 778.28 mg/kg,其中砂马远志(1:5)混合液的毒性最低。结果见表1。

表1 远志配伍对砂马急性毒性影响的检测结果

组别	剂量(砂马+远志)/(mg/kg)	动物数	死亡数	死亡动物比值	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	95%CI/(mg/kg)
砂马单煎液组	200+0	10	1	0.1	302.00	264.36~345.00
	264+0	10	3	0.3		
	348+0	10	7	0.7		
	459+0	10	9	0.9		
	606+0	10	10	1		
	800+0	10	10	1		
砂马远志(1:2.5)共煎液组	300+750	10	0	0	614.47	501.93~752.24
	438+1 095	10	5	0.5		
	641+1 602.5	10	4	0.4		
	936+2 340	10	8	0.8		
	1 369+3 422.5	10	9	0.9		
	2 000+5 000	10	10	1		
砂马远志(1:5)共煎液组	300+1 500	10	0	0	1 445.44	1 126.04~1 855.43
	605+3 025	10	0	0		
	1 220+6 100	10	4	0.4		
	2 460+12 300	10	9	0.9		
	4 959+24 795	10	10	1		
	10 000+50 000	10	10	1		
砂马远志(1:5)混合液组	300+1 500	10	0	0	1 778.28	1 161.55~2 722.48
	605+3 025	10	4	0.4		
	1 220+6 100	10	4	0.4		
	2 460+12 300	10	6	0.6		
	4 959+24 795	10	6	0.6		
	10 000+50 000	10	10	1		

3.2 远志配伍对砂马镇痛作用的影响

在腹腔注射0.5%醋酸溶液后,各组小鼠均发生扭体,具体表现为腹部凹陷、躯干与后肢伸张、臀部高起等。与对照组比较,各药物组小鼠的扭体次数均显著减少( $P<0.01$ );与砂马单煎液比较,其余各药物组小鼠扭体次数均显著减少( $P<0.05$ )。砂马单煎液组、砂马远志(1:2.5)共煎液组、砂马远志(1:5)共煎液组、砂马远志(1:5)混合液组、阿司匹林组小鼠的镇痛率分别为39.30%、70.87%、80.00%、82.46%、93.34%。结果见表2。

表2 远志配伍对砂马镇痛作用影响的检测结果(扭体实验,  $n=7$ )

组别	剂量(砂马+远志或阿司匹林)/(mg/kg)	15 min内扭体次数( $\bar{x}\pm s$ )/次	镇痛率/%
对照组	0+0	40.71±3.90	
砂马单煎液组	50+0	24.71±2.11 <sup>a</sup>	39.30
砂马远志(1:2.5)共煎液组	50+125	11.86±2.14 <sup>ab</sup>	70.87
砂马远志(1:5)共煎液组	50+250	8.14±1.71 <sup>ab</sup>	80.00
砂马远志(1:5)混合液组	50+250	7.14±1.74 <sup>ab</sup>	82.46
阿司匹林组	20	2.71±1.08 <sup>ab</sup>	93.34

a:与对照组比较,  $P<0.01$ ; b:与砂马单煎液组比较,  $P<0.05$ 。

各组小鼠的基础痛阈比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与同期对照组比较,砂马单煎液组小鼠90、120 min时的疼痛潜伏期,砂马远志(1:2.5)共煎液组小鼠60、90 min时的疼痛潜伏期,砂马远志(1:5)共煎液组和砂马远志(1:5)混合液组小鼠60、90、120 min时的疼痛潜伏期,以及阿司匹林组小鼠各时间点的疼痛潜伏期均显著延长( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与同期砂马单煎液比较,砂马远志(1:5)共煎液组小鼠60 min时的疼痛潜伏期显著延长,砂马远志(1:2.5)共煎液组、砂马远志(1:5)共煎液组、阿司匹林组小鼠120 min时的疼痛潜伏期均

显著缩短( $P<0.05$ )。结果见表3。

表3 远志配伍对砂马镇痛作用影响的检测结果(热板实验,  $\bar{x}\pm s, n=7$ )

组别	剂量(砂马+远志或阿司匹林)/(mg/kg)	基础痛阈/s	疼痛潜伏期/s			
			30 min	60 min	90 min	120 min
对照组	0+0	22.57±0.59	22.02±1.15	22.07±0.88	23.53±0.83	24.23±1.99
砂马单煎液组	50+0	21.28±1.30	23.72±2.10	26.11±1.83	33.37±3.75 <sup>a</sup>	40.09±3.79 <sup>a</sup>
砂马远志(1:2.5)共煎液组	50+125	20.88±1.78	24.98±1.85	26.21±1.47 <sup>a</sup>	31.86±2.25 <sup>b</sup>	27.28±1.13 <sup>c</sup>
砂马远志(1:5)共煎液组	50+250	22.10±1.47	20.10±1.94	32.85±1.61 <sup>bc</sup>	32.86±1.64 <sup>b</sup>	30.98±1.76 <sup>ac</sup>
砂马远志(1:5)混合液组	50+250	23.41±1.42	24.68±2.97	29.87±3.17 <sup>a</sup>	33.99±1.93 <sup>b</sup>	34.95±3.04 <sup>b</sup>
阿司匹林组	20	22.99±1.23	27.07±2.03 <sup>a</sup>	31.36±2.44 <sup>a</sup>	33.37±1.85 <sup>b</sup>	30.46±1.53 <sup>ac</sup>

a:与对照组比较,  $P<0.05$ ; b:与对照组比较,  $P<0.01$ ; c:与同期砂马单煎液组比较,  $P<0.05$ 。

3.3 远志配伍对砂马抗炎作用的影响

与对照组比较,各药物组小鼠的耳肿胀度均显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与砂马单煎液组比,砂马远志(1:5)共煎液组小鼠耳肿胀度显著降低( $P<0.01$ )。砂马单煎液组、砂马远志(1:2.5)共煎液组、砂马远志(1:5)共煎液组、砂马远志(1:5)混合液组、阿司匹林组小鼠的炎症抑制率分别为38.08%、57.89%、76.47%、50.46%、48.61%。结果见表4。

表4 远志配伍对砂马抗炎作用影响的检测结果(二甲苯实验,  $n=7$ )

组别	剂量(砂马+远志或阿司匹林)/(mg/kg)	耳肿胀度( $\bar{x}\pm s$ )/mg	炎症抑制率/%
对照组	0+0	3.23±0.27	
砂马单煎液组	50+0	2.00±0.33 <sup>a</sup>	38.08
砂马远志(1:2.5)共煎液组	50+125	1.36±0.48 <sup>b</sup>	57.89
砂马远志(1:5)共煎液组	50+250	0.76±0.15 <sup>bc</sup>	76.47
砂马远志(1:5)混合液组	50+250	1.60±0.54 <sup>a</sup>	50.46
阿司匹林组	20	1.66±0.44 <sup>a</sup>	48.61

a:与对照组比较,  $P<0.05$ ; b:与对照组比较,  $P<0.01$ ; c:与砂马单煎液组比较,  $P<0.01$ 。

3.4 远志配伍对砂马中士的宁、马钱子碱含量的影响

砂马单煎液中,士的宁、马钱子碱的含量分别为0.71%、0.88%,且主要集中于上清液,沉淀中含量较低;两种砂马远志共煎液(1:2.5、1:5)中,两种成分的含量分别为0.42%、0.47%(士的宁)和0.63%、0.57%(马钱子碱),上述成分在其上清液中的含量有所降低,且随着远志用量的增加,各成分有向沉淀中蓄积的趋势;砂马远志(1:5)混合液中,士的宁、马钱子的含量分别为0.64%、0.88%,其在上清液、沉淀中的含量及总量均与砂马单煎液相当。结果见表5。

表5 远志配伍对砂马中士的宁、马钱子碱含量影响的检测结果(%)

供试品溶液	士的宁			马钱子碱		
	上清液	沉淀	总量	上清液	沉淀	总量
砂马单煎液	0.65	0.06	0.71	0.79	0.09	0.88
砂马远志(1:2.5)共煎液	0.40	0.02	0.42	0.59	0.04	0.63
砂马远志(1:5)共煎液	0.34	0.13	0.47	0.40	0.17	0.57
砂马远志(1:5)混合液	0.61	0.03	0.64	0.82	0.06	0.88

## 4 讨论

马钱子用药历史悠久,多用于癌痛、跌打损伤、风湿痹痛等症,抗炎镇痛效果显著<sup>[6]</sup>。然而,马钱子的毒效成分重合,土的宁、马钱子碱既是其主要毒性成分也是其有效成分,使得马钱子的安全用药范围较窄,应用受限<sup>[7]</sup>。本研究基于民间用药经验和前期研究结果,考察了远志配伍对马钱子炮制品(砂马)的增效减毒作用。

本研究的急性毒性实验结果显示,砂马单煎液、砂马远志(1:2.5)共煎液、砂马远志(1:5)共煎液的LD<sub>50</sub>分别为302.00、614.47、1 445.44 mg/kg。可见,当砂马分别与2.5、5倍量远志共同煎煮后,所得共煎液的LD<sub>50</sub>分别较砂马单煎液提高至原来的2.0、4.8倍,表明两药共煎可降低砂马的毒性,且减毒效果有随远志用量增加而增强的趋势。同时,含量测定结果显示,砂马远志(1:2.5)共煎液、砂马远志(1:5)共煎液中,毒性成分土的宁、马钱子碱的含量均较砂马单煎液有所降低,这可能是共同煎煮后水煎液毒性降低的原因。两种共煎液中,土的宁、马钱子碱的总量相当,但砂马远志(1:5)共煎液的毒性较砂马远志(1:2.5)共煎液低,这可能与土的宁、马钱子碱有随远志用量增加而向沉淀转移的趋势有关。研究指出,远志具有一定的吸附作用,可减缓土的宁、马钱子碱在小肠中的吸收,使血药浓度维持在较低水平,从而降低毒性<sup>[8]</sup>。

本研究同时考察了砂马远志(1:5)混合液的毒性。结果显示,该混合液的LD<sub>50</sub>较砂马单煎液提高至原来的5.9倍,其毒性亦显著低于两种砂马远志(1:2.5、1:5)共煎液,提示将砂马单煎液和远志单煎液以上述比例混合后灌胃的毒性较低,且远志对砂马的减毒作用可能与远志中的原型成分有关。研究指出,砂马的中枢毒性主要表现为中枢神经系统的异常兴奋<sup>[9]</sup>,而远志的有效成分具有镇静、抑制单胺类神经递质再摄取以恢复脑内神经递质平衡等作用<sup>[10-11]</sup>。此外,远志中的3,4,5-三甲氧基肉桂酸可以增加小鼠神经细胞中氯离子的内流,从而发挥镇静催眠作用<sup>[6]</sup>;3,6'-二芥子酰基蔗糖可抑制突触前膜对5-羟色胺、去甲肾上腺素的摄取,抑制单胺氧化酶的活性,从而使多巴胺能神经递质在突触间隙内蓄积,最终发挥抗抑郁作用<sup>[9]</sup>。

本研究进一步考察了远志配伍对砂马镇痛、抗炎效果的影响。镇痛实验结果显示,各药物组小鼠的扭体次数均较对照组显著减少,疼痛潜伏期均较对照组不同程度地延长,砂马单煎液组、砂马远志(1:2.5)共煎液组、砂马远志(1:5)共煎液组、砂马远志(1:5)混合液组、阿司匹林组小鼠的镇痛率分别为39.30%、70.87%、80.00%、82.46%、93.34%,提示砂马远志共煎液和混合液的镇痛效果优于单煎液。此外,镇痛实验结果还显示,砂马远志共煎液和混合液镇痛的起效时间(约60 min)较单煎液(约90 min)提前,提示两药共煎、混合的配伍方式均能缩短镇痛起效时间。抗炎实验结果显示,各药物组小

鼠的耳肿胀度均较对照组显著降低,砂马单煎液组、砂马远志(1:2.5)共煎液组、砂马远志(1:5)共煎液组、砂马远志(1:5)混合液组、阿司匹林组小鼠的炎症抑制率分别为38.08%、57.89%、76.47%、50.46%、48.61%,提示远志配伍砂马(共煎或单煎后混合)后,砂马的镇痛、抗炎活性有所增强,且有随远志用量增加而增强的趋势,笔者认为这可能是因为远志中的活性成分影响了砂马有效成分的吸收和分布,或者远志中本身存在抗炎活性成分,从而影响了砂马的药效。此外,需要注意的是,远志砂马混煎及单煎后混合对砂马镇痛、抗炎作用的影响有所差异,这可能与两药所含成分在不同制备方法下的溶出率不同有关。

综上所述,远志配伍能减轻砂马的毒性,并增强砂马的抗炎、镇痛活性,其增效减毒作用有随远志用量增加而增强的趋势;且两者共煎可降低砂马中活性兼毒性成分土的宁、马钱子碱的含量。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:52-53.
- [2] 秦贝贝,贾泽菲,王佳莉,等. 马钱子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药,2022,53(18):5920-5933.
- [3] 郑传奇,冯果,李玮,等. 苗药了哥王“汗渍法”炮制前后抗小鼠免疫性炎症的“量-效-毒”关系研究[J]. 中国药房,2020,31(6):661-665.
- [4] 闫静,甄晓宇,刘志强,等. 配伍延胡索对马钱子毒性影响的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(7):3690-3694.
- [5] 王一鸣,张宏伟,张红伟,等. HPLC特征图谱及指标成分含量测定比较不同煮制时间绿豆煮马钱子成分变化[J]. 中华中医药杂志,2024,39(2):882-886.
- [6] 李永丰,任维. 马钱子碱通过钾离子通道调节外周镇痛[J]. 中国疼痛医学杂志,2019,25(2):94-101.
- [7] 郭玉岩,马文保,肖洪彬,等. 基于UPLC-MS技术分析马钱子-甘草药对配伍汤液不同相态中毒效物质的变化规律[J]. 中草药,2017,48(23):4880-4884.
- [8] LEE C I, HAN J Y, HONG J T, et al. 3, 4, 5-trimethoxycinnamic acid(TMCA), one of the constituents of Polygalae Radix enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic systems in mice[J]. Arch Pharm Res,2013,36(10):1244-1251.
- [9] CHATTIPAKORN S C, MCMAHON L L. Strychnine-sensitive glycine receptors depress hyperexcitability in rat dentate gyrus[J]. J Neurophysiol,2003,89(3):1339-1342.
- [10] 刘屏,王东晓,郭代红,等. 远志3,6'-二芥子酰基蔗糖在药物诱发抑郁模型上的药效评价[J]. 中国药学杂志,2008,43(18):1391-1394.
- [11] 尤启东. 药物化学[M]. 4版. 北京:化学工业出版社,2015:121.

(收稿日期:2024-10-16 修回日期:2025-04-01)

(编辑:张元媛)