

实验研究

妇炎消胶囊的处方筛选研究

刘会¹ 易方¹ 谢伟²

(1 湖南省中医药研究院药剂科,长沙,410006; 2 陕西步长制药有限公司,咸阳,712000)

摘要 目的:对妇炎消胶囊处方配比进行筛选。方法:通过对不同组成配比的妇炎消胶囊处方1、2和3号进行止痛、抗炎药效学试验进行评价。结果:在妇炎消胶囊处方1、2和3中,处方2药效评价效果最好。结论:筛选出具有较优治疗效果的妇炎消胶囊的处方组成。

关键词 妇炎消胶囊;处方筛选;止痛试验;抗炎试验

Study on Screening of Fu Yan Xiao Capsule Prescription

Liu Hui¹, Yi Fang¹, Xie Wei²

(1 Hunan institute of traditional Chinese medicine pharmacy department, Changshai 410006, China;

2 Shaanxi Buchang Pharmaceu ti-cal Co., Ltd., Xianyang 712000, China)

Abstract Objective: To screen out the better ratio of the Fu Yan Xiao capsule prescription composition. **Methods:** The Fu Yan Xiao capsule prescriptions were divided into three groups, group 1, group 2 and group 3 according to different ratio of compositions. The three groups of prescriptions were evaluated by conducting analgesic test and anti-inflammatory test respectively. **Results:** Among three groups, the group 2 was evaluated that had best efficacy. **Conclusion:** The Fu Yan Xiao capsule prescription which had a better therapeutic effect was screened out.

Key Words Fu Yan Xiao capsule; Prescription screening; Analgesic test; Anti-inflammatory test

中图分类号:R271.1;R287 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.023

近年来,随着环境污染、不良生活习惯等因素的持续升温,遭受妇科疾病困扰的广大患者比比皆是,这种现象已经由过去生理变化的自然现象,逐渐演变成今日趋于年轻化的社会问题^[1-2]。常见的妇科疾病见月经不调、痛经、附件炎、妇科炎症及子宫内膜炎等症,易反复发作,难以彻底根治,对此西药没有较好的治疗办法^[3-4]。妇炎消胶囊是一种由山楂核、苦参、黄柏等纯天然中药材配伍而成的复方制剂,该制剂的处方源自于具有多年广泛应用史的临床经验方,其具有突出的消炎、止痒、止痛作用,对各类妇科疾病确有显效的治疗作用。众所周知,中药制剂疗效与处方组成、剂量等因素紧密相关^[5],笔者结合该经验方的功能主治,进一步通过镇痛、抗炎等药效学试验筛选出更为科学、可控、可表征的处方配比,从而为该中药制剂的产业化应用奠定了一定的基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1) 仪器设备:FA1004 电子分析天平(上海光学仪器厂);YXQ-LS-50SII 立式压力蒸汽

灭菌器(上海科晓科学仪器有限公司);DHG 型电热恒温鼓风干燥箱(北京成萌伟业科技有限公司);DHP9012 电热恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);无菌净化工作台(苏净集团苏州安泰空气技术有限公司);751 型分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);YAZD-10 电热蒸馏水器(苏州江东精密仪器有限公司)。2) 试药:生理盐水、阿司匹林、地塞米松和泼尼松为市售所得;妇炎消胶囊处方1、2和3号由实验室自制。

1.2 方法 笔者依据该经验方剂多年来的临床应用实践,结合国家现有中药制剂申报的相关法律规定及产业化实际条件,通过预实验初步筛选出妇炎消胶囊处方1、2、3号作为研究靶标,进一步采用药效学评价优选出最终的处方。

2 结果

2.1 镇痛实验^[6-7]

2.1.1 对小鼠醋酸致扭体反应的作用 小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,每天给药 1 次,连续灌胃给药 5 d,于末次灌胃给药 1 h 后,按 0.2 mL/只

给予腹腔注射 0.6% 冰乙酸, 观察 20 min 内小鼠扭体次数, 结果见表 1。

表 1 对小鼠醋酸扭体反应的镇痛作用($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	鼠数	扭体次数(t=20 min)
生理盐水组	—	10	29.5 ± 1.03
阿司匹林组	0.2	10	2.9 ± 2.08***
处方 1	2.5	10	15.30 ± 2.21**
处方 2	2.5	10	9.64 ± 2.16***
处方 3	2.5	10	12.30 ± 2.11**

注:与生理盐水组比较, **P < 0.01, ***P < 0.001。

2.1.2 对小鼠电刺激甩尾痛阈值的影响^[8-9] 小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 每天给药 1 次, 连续灌胃给药 5 d, 于末次灌胃给药 1 h 后, 将一电极放于小鼠后足上, 另一电极刺激尾部, 通电后, 观察小鼠甩尾时的痛阈值, 结果见表 2。

电刺激抑制率 = (给药组痛阈值 - 对照组痛阈值) / 对照组痛阈值 × 100%。

表 2 对小鼠电刺激甩尾痛阈值的影响

组别	剂量(g生药/kg)	鼠数	痛阈值($\bar{x} \pm s$, mA)	镇痛抑制率(%)
生理盐水组	—	10	0.22 ± 0.024	
阿司匹林组	0.2	10	0.41 ± 0.044***	86.4
处方 1	2.5	10	0.34 ± 0.026**	54.5
处方 2	2.5	10	0.38 ± 0.012**	66.9
处方 3	2.5	10	0.36 ± 0.023**	58.7

注:与生理盐水组比较, **P < 0.01, ***P < 0.001。

表 1 与表 2 的结果显示, 与生理盐水对照组比较, 在小鼠醋酸扭体和在小鼠电刺激甩尾痛阈值实验中, 处方 1、2、3 号药物组的镇痛效果差异均有统计学意义; 与阿司匹林组比较, 本处方制剂的镇痛效果稍弱; 而处方 1 至处方 3 组间相比较, 则处方 2 号的镇痛数据更为突出。

2.2 抗炎作用

2.2.1 对小鼠耳肿胀的影响^[10] 取小鼠 50 只, 随机分成 5 组, 每组 10 只, 每天给药 1 次, 灌胃给药 7 d, 于末次给药 1 h 后, 于小鼠右耳正反面涂二甲苯 0.05 mL, 给二甲苯后 2 h, 处死动物, 剪耳, 并于一定的部位用 8 mm 钢冲截取耳片, 称重, 以左右耳重量之差为肿胀程度, 实验结果详见表 3。

2.2.2 对实验用小鼠皮肤毛细血管通透性的影响^[11] 取小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 每天给药 1 次, 灌胃给药 7 d, 分别于末次给药 1 h 后, 在小鼠尾静脉注射 1% 伊文氏蓝生理盐水 0.1 mL/10 g 体重, 并迅速于小鼠腹部脱毛处皮内注入组胺 5 μg(0.1 mL)。在于 20 min 后处死动物, 取下蓝染皮片, 浸泡于丙酮生理盐水(7:3)混合液中, 放置 24

min 后, 取离心上清液并于 751 型分光光度计波长 610 nm 比色, 实验结果详见表 4。

表 3 对小鼠因二甲苯致耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g生药/kg)	鼠数	耳肿胀程度(mg)
生理盐水组	—	10	11.24 ± 1.15
强的松组	10 mg	10	5.55 ± 1.04***
处方 1	2.5	10	7.49 ± 1.06**
处方 2	2.5	10	6.26 ± 1.45**
处方 3	2.5	10	7.13 ± 1.23**

注:与生理盐水组比较, **P < 0.01, ***P < 0.001。

表 4 对受试小鼠皮肤毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g生药/kg)	鼠数	蓝染皮片的光密度(OD)
生理盐水组	—	10	0.077 ± 0.014
强的松组	10 mg	10	0.017 ± 0.042***
处方 1	2.5	10	0.059 ± 0.014*
处方 2	2.5	10	0.037 ± 0.048**
处方 3	2.5	10	0.046 ± 0.014**

注:与生理盐水组比较, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001。

2.2.3 对炎症渗出物 PGE 含量的影响^[12] 取大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 每天给药 1 次, 灌服药物 7 d, 于末次给药 1 h 后, 于左足跖腱膜下注射 1% 角叉菜胶 0.1 mL/只, 3 h 后, 自鼠左后肢关节处剪下肿足, 称重, 剥皮剪碎, 泡于 5 mL 生理盐水中 40 min, 取上清液 0.5 mL, 加 2 mL 10.5N KOH 甲醇溶液, 于 50 °C 水浴上异构化 20 min, 再加入甲醇稀释至 20 mL, 用 751 型分光光度计波长 278 nm 测其光密度, 求得 PGE 总含量。见表 5。

表 5 对炎症渗出物 PGE 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g生药/kg)	动物数	炎足重量(g)	PGE 含量(μg/g)
生理盐水组	—	10	2.85 ± 0.73	27.80 ± 2.1
地塞米松组	25 mg	10	1.39 ± 0.24***	11.15 ± 4.24***
处方 1	2.5	10	2.35 ± 0.25*	22.42 ± 1.856*
处方 2	2.5	10	1.68 ± 0.14**	14.88 ± 1.05**
处方 3	2.5	10	2.15 ± 0.15*	20.05 ± 2.06*

注:与生理盐水组比较, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001。

由表 3 至表 5 的实验结果显示, 处方 1、2、3 号在上述抗炎实验中均有良好的抗炎作用; 与阳性对照药物相比, 本发明药物组的抗炎作用稍弱; 而处方 1~3 组间相比较, 处方 2 在耳肿胀、毛细血管通透性、炎症渗出物 PGE 含量等抗炎实验中均具有更好的抗炎效果。

3 讨论

3.1 药效学试验指标的选择 在实际的临床应用中, 妇科炎症及其各种并发症常常多兼有瘙痒、疼痛、有异味等不适症状, 因此, 本研究最初建立的药

效学评价指标为:止痒、抗炎和止痛^[13]。然我们在预实验的探索中发现,由于试验操作中对受试动物止痒程度的评价夹杂过多的人为主观因素,难以形成较为准确的研究数据,因此对该指标参数的评价结果难以得出客观公正的结论。因此,对于“止痒试验”暂未列入本文中,对此有待于此后进一步的研究探索。

3.2 对药效学实验结果的客观思考 中药复方制剂的药效物质、作用机理及质量控制始终是中医药学术界急需解决的问题,长期以来,本领域一直采用单一或多指标化学成分来评价中药材或者中药复方制剂的质量^[14]。然鉴于中药化学成分的复杂性及多样性,更甚对于有效物质划分的不确定性,客观地说此种评价方式不科学,完全不符合中医药的基本理论及其治病原则,更是难以被化药学术界所认同^[15-16]。因而,本文所研究的内容,其最早是通过测定某一指标性成分的含量多少来进行处方的筛选评价,亦即通过测定君药苦参中苦参碱的含量予以表征,运用该方法所获取的实验参数得到了一个看似较为合理的结果,即筛选结果是处方3为最佳配比方案。然笔者深知此种评价方式的弊端,故又重新优选了文中所述的药效学评价手段进行再次处方筛选,结果得出了与测定某一指标成分全然不同的处方配比,即处方2比例最佳。由此我们可以得到启示为:单一化学物质优选中药制剂方案的缺陷性及其疗效才是硬道理的药学真谛。当然,不能够仅仅局限的采用化学药的量化研究思路,但如何简单、科学的评价和控制中药制剂质量,仍是所有中医药工作者为之奋斗、探索的棘手问题。

3.3 对于处方药味组成、剂量及其制备工艺等参数隐含的理由 当前我国专利制度采用的是“公开换保护”的策略,其首要的授权条件便是通行于全球的“绝对新颖性”标准,其中最为突出的要求就是:“发明创造不属于现有技术”,亦即“发明创造所述的技术方案在申请日之前在国内外不为公众所知”^[17-18]。因此,本文中所述的药物制剂考虑到今后申报药物发明专利的客观要求,对于其药味组成、剂量等核心参数予以隐含。

综上所述,本文中采用镇痛、抗炎等药效学评价指标优选制剂组成,并充分考虑各个试验参数设立及其整齐可比的评价方法,最终综合结果显示:拟考察妇炎消胶囊的3个处方配比中,处方2号的作用

效果最为显著,故将此作为妇炎消胶囊产业化应用的确定性处方。

参考文献

- [1]朱玉,王超群,王晓华. 妇舒颗粒质量标准的研究[J]. 中国医药, 2012,7(11):1458-1460.
- [2]王冬梅. 安宫消瘤胶囊质量标准的研究[J]. 中药材,2008,31(12):1911.
- [3]常新全. 中药活性成份分析手册[M]. 北京:学苑出版社,2002:50-101.
- [4]宋文芳. 甲硝唑及联合青柏洁身洗液治疗滴虫性阴道炎疗效观察[J]. 新中医,2014,45(6):130-132.
- [5]国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 1部. 北京:化学工业出版社,2010.
- [6]蔡永敏. 最新中药药理与临床应用[M]. 北京:华夏出版社,1999:92.
- [7]王月茹,赵涛,卢露,等. 陕产中药铁筷子质量标准研究[J]. 陕西中医,2012,33(6):739-740.
- [8]徐淑云,卞如瀛,陈修. 药理实验方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1991:818-819.
- [9]王月茹,赵涛,卢露,等. 陕产中药铁筷子显微鉴别研究[J]. 陕西中医,2012,33(10):1416-1417.
- [10]张晓红,王月茹,谢伟. 安神胶囊的薄层色谱鉴别[J]. 陕西中医,2013,34(9):1231-1232.
- [11]罗友华,杨辉,黄亦琦,等. 咽舒宁颗粒抗炎药效试验研究[J]. 海峡药学,2013,25(6):18-21.
- [12]毛莹,张贵君,彭慧,等. 葛根芩连汤药效组分解热抗炎药效学研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(1):30-32.
- [13]王丽萍,周筠,窦建卫,等. 立康妇炎栓的药效学研究[J]. 西北药学杂志,2013,28(1):40-42.
- [14]徐风,肖盛元,杨晓达,等. 中药药效物质基础研究新策略的提出及其应用[A]. 北京国际生药学研讨会论文集[C]. 北京,2005:292.
- [15]王本祥,周秋丽. 关于中药活性成分的认识及其研究方法[J]. 中国中药杂志,2001,26(1):11-14.
- [16]徐风,杨东辉,张悦,等. 以补阳还五汤为例探讨中药复方药效物质基础研究新方法[A]. 第三届国际传统医药大会论文集[C]. 北京,2004:222.
- [17]国家知识产权局. 专利审查指南[S]. 北京:知识产权出版社,2010.
- [18]于向阳. 我国医药产业专利权保护的对策探析[J]. 现代经济信息,2014,21(3):270.