

戊己丸3种剂型的镇痛、止泻及抗急性胃溃疡作用比较

宋晓宁², 曾万玲¹, 靳风云^{1*}, 喻微¹, 唐秀胜¹

(1. 贵阳中医学院, 贵阳 550002; 2. 贵州省食品药品鉴定所, 贵阳 550001)

[摘要] **目的:**观察戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂镇痛、止泻和抗急性胃溃疡作用,比较不同剂型的药效差异。**方法:**将小鼠或大鼠分为对照组、阳性药组和戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂高、中、低剂量组(小鼠4.0,2.0,1.0 g·kg⁻¹;大鼠2.8,1.4,0.7 g·kg⁻¹),ig给药3~8 d,制作乙酸致痛、番泻叶致泻及无水乙醇致大鼠急性胃溃疡模型,观察戊己丸汤剂、复方及配方颗粒剂的镇痛、止泻和抗急性胃溃疡作用。**结果:**与对照组比较,戊己丸汤剂、复方及配方颗粒4.0,2.0,1.0 g·kg⁻¹能明显抑制乙酸引起的小鼠扭体反应;减少番泻叶引起的小鼠腹泻次数;其2.8,1.4,0.7 g·kg⁻¹显著减轻无水乙醇导致的大鼠急性胃黏膜损伤。**结论:**戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂均有较好的止痛、止泻和抗急性胃溃疡作用,药效无明显差异。

[关键词] 戊己丸; 不同剂型; 镇痛; 止泻; 抗胃溃疡

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)21-0158-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014210158

Comparative Study of Analgesic, Anti-dianrrheal and Antagonism Acute Gastric Ulcer Effects of Wuji Wan Decoction, Compound and Recipe Granules

SONG Xiao-ning², ZENG Wan-ling¹, JIN Feng-yun^{1*}, YU Wei¹, TANG Xiu-shen¹

(1. Guiyang Traditional Chinese Medical College, Guiyang 550002, China;

2. Guizhou the Food and Drug Identification, Guiyang 550001, China)

[收稿日期] 20140430(017)

[基金项目] 贵阳市科技局项目:现代药业计划筑科合同[2012204]44号

[第一作者] 宋晓宁,副主任药师,从事中药研究,E-mail:songxiaoning1215@163.com

[通讯作者] *靳风云,教授,从事中药质量控制与新药开发,E-mail:gyjfy01@163.com

- [13] 刘广义. 大鼠脑缺血再灌注损伤后 GAP-43 及 Icf-1 在神经系统中的表达[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2008,7(3):223.
- [14] 樊振勇,陈丽娜,徐标峰,等. 运动训练对血管性痴呆大鼠学习记忆力及 GAP-43 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2009,31(7):433.
- [15] 施颖菡,尤莉. 神经损伤后 GAP-43 表达的进展[J]. 中国实用医药,2011,33(6):246.
- [16] 谢利,刘福友. 参麦注射液对大鼠脑梗死后 GAP-43 和 SYP 蛋白表达的影响[J]. 陕西中医,2011,32(9):1255.
- [17] 宋文秀,曹云涛,刘华庆,等. 新生鼠脑缺血预处理后突触素和胶原纤维酸性蛋白表达及意义[J]. 临床儿科杂志,2004,22(8):549.
- [18] Perrone Bizzozero N I, Ilsaason T V, Keidan G M, et al. Prenatal ethanol exposure decreases GAP-43 phosphorylation and protein kinase C activity in the hippocampus of adult rat offspring[J]. J Neurochem, 1998,71(8):2004.
- [19] 库宇,郜蛮. 益气活血法对脑缺血再灌注损伤后神经可塑性影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(2):197.
- [20] 杨成,金英,李世章,等. 知母总皂苷对老年大鼠学习记忆行为和海马突触相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(2):145.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Wuji Wan decoction, compound and recipe granules on analgesic, anti-diarrheal and antagonism acute gastric ulcer functions. **Method:** The animals were divided into control group, positive control group, high, middle, low dose groups of Wuji Wan decoction, compound and recipe granules (mice: 4.0, 2.0, 1.0 g·kg⁻¹; rats: 2.8, 1.4, 0.7 g·kg⁻¹), 3-8 days after administration, analgesic, anti-diarrheal and acute gastric ulcer were observed with acetic acid writhing test, the diarrheal model was induced by senna and the model of acute gastric ulcer was induced by ethanol. **Result:** Compared with the control group, high, middle and low dose (4.0, 2.0, 1.0 g·kg⁻¹) of Wuji Wan decoction, compound and recipe granules reduced the writhing times, decreased frequency of diarrhea, obviously reduced gastric mucosal injury in rats. **Conclusion:** Wuji Wan decoction, compound and recipe granules can decoction, compound and recipe granules show obvious analgesic, antidiarrheal and antagonism, acute gastric ulcer effects.

[Key words] Wuji pills; different dosage form; analgesic; anti-dianrrehal; anti-gastric ulcer

戊己丸由黄连、吴茱萸、白芍组成,载于宋代医药古籍《太平惠民合剂局方》,具有泻肝和胃、降逆止呕功效,主治胃脘灼热疼痛、呕吐吞酸、口苦嘈杂、腹痛腹泻^[1],现代临床用于缓解消化性溃疡及肠易激综合征引起的胃痛、腹痛、腹泻等症状。该方药传统汤剂存在煎煮和服用不便的缺点,而中药经方颗粒与传统汤剂由于均采用合煎的方法制备,其药效物质组成、含量、药效和临床疗效能有较好的相似性,本研究拟将戊己丸传统汤剂、复方颗粒和单味浓缩配方颗粒进行止痛、止泻和抗溃疡试验,并进行药效对比研究。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,体重(20±2)g,雌雄各半,清洁级,购自贵阳医学院动物中心,合格证号SCXK(黔)2002-0001。SD大鼠,体重(210±20)g,雌雄各半,SPF级,购自重庆腾鑫生物技术有限公司,合格证号SCXK(渝)20070006。

1.2 药物与试剂 戊己丸[由黄连、白芍、吴茱萸(制)3味药物按6:1:6组成]复方汤剂加6倍量水(约至液面3cm)浸泡20min,煎煮3次,每次煮沸30min,合并煎液,300目尼龙纱布过滤,定容,备用。复方颗粒分取煎煮后的汤剂,浓缩,干燥,粉碎即得,单味浓缩配方颗粒剂通过单味药材加8倍量与6倍量水煎煮2次,1h/次,浓缩,干燥,粉碎即得(此方法由贵州宏宇药业提供),通过测定盐酸小檗碱、芍药苷、吴茱萸碱为质控指标,由贵阳中医学院实验中心药物分析室制备,临用时用蒸馏水配成所需浓度,4℃冰箱保存。

对照品:盐酸小檗碱对照品(批号110713-200609,纯度86.7%)、盐酸药根碱(批号733-9203,纯度90.3%)、盐酸巴马汀(批号110732-200506,纯度86.6%),芍药苷(批号110736-200320,纯度

94.9%),均购自中国食品药品检定研究院。阿司匹林肠溶片(金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂,批号100301),康恩贝肠炎宁片(江西天施康弋阳制药有限公司,批号130629),健胃愈疡片(九芝堂股份有限公司,批号130109),150%番泻叶水煎液(番泻叶 *Cassia angustifolia* 购于贵阳同仁堂药店)其他试剂为国产分析纯,甲醇(色谱纯),娃哈哈纯净水等。

1.3 仪器 HP^{3D}CE 高效毛细管电泳仪(安捷伦公司),DAD 检测器,安捷伦化学工作站,自动进样器;AE-240 双量程电子分析天平(1/1万,1/10万两档,梅特勒-托利多上海有限公司)。

2 方法

2.1 毛细管区带电泳法测定戊己丸汤剂、复方及配方颗粒剂中盐酸小檗碱、巴马汀、药根碱、芍药苷含量 采用50 μm×74.7 cm的空心石英毛细管柱,有效长度66.4 cm(河北永年锐洋色谱件有限公司);DAD检测器,盐酸小檗碱、巴马汀、药根碱、芍药苷检测波长为230 nm;以50 mmol·L⁻¹的硼砂缓冲液-甲醇2:1的溶液作为缓冲液为背景电解质,工作电压25 kV,压力进样5 kPa,15 s,电解质封口5 kPa,10 s;柱温15℃;每次进样前用缓冲液冲柱10 min。进样结束后用水冲15 min,甲醇冲15 min。

2.2 乙酸致痛试验^[2] 小鼠110只,随机均分为对照组、阿司匹林组、戊己丸汤剂高、中、低剂量组,戊己丸复方颗粒高、中、低剂量组,戊己丸配方颗粒高、中、低剂量组。除对照组 *ig* 蒸馏水外,其余按分组剂量(阿司匹林0.6 g·kg⁻¹,戊己丸汤剂、复方颗粒和配方颗粒高剂量4.0 g·kg⁻¹,中剂量2.0 g·kg⁻¹及低剂量1.0 g·kg⁻¹)给药,*ig* 体积10 mL·kg⁻¹,1次/d×3 d。末次药后1 h,各组小鼠均腹腔注射(*ip*)0.6%乙酸0.2 mL/只,立即记录15 min内小鼠扭体次数并

计算疼痛抑制率。

2.3 番泻叶致泻试验^[3] 小鼠 110 只,阳性药组为肠炎宁(0.84 g·kg⁻¹),余分组及给药同 2.2。末次药后 1 h,各组小鼠均 ig 150% 番泻叶水煎液 0.4 mL/只,立即将其置于铺有垫纸的 1 000 mL 烧杯中,隔 1 h 换垫纸 1 次,记录 5 h 内小鼠稀便次数并计算腹泻指数(稀便率:每只动物所排稀便数与总便数之比。稀便级:为稀便污染垫纸的面积,污染直径 < 1 mm 为 1 级;1 ~ 1.9 mm 为 2 级;2 ~ 3 mm 为 3 级;> 3 mm 为 4 级。平均稀便级:为该鼠所有稀便级数之和与稀便次数之比)。

腹泻指数 = 稀便率 × 平均稀便级

2.4 无水乙醇致急性胃溃疡试验^[4-5] 大鼠 86 只,随机分对照组、健胃愈疡片组、戊己丸汤剂高、中、低剂量组,戊己丸复方颗粒高、中、低剂量组,戊己丸配方颗粒高、中、低剂量组。除对照组 ig 蒸馏水外,其余按分组剂量(健胃愈疡片 0.7 g·kg⁻¹,戊己丸汤剂、复方颗粒和配方颗粒高剂量 2.8 g·kg⁻¹,中剂量 1.4 g·kg⁻¹ 及低剂量 0.7 g·kg⁻¹) 给药,ig 体积 10 mL·kg⁻¹,1 次/d × 8 d。第 6 日给药后,禁食、不

禁水 48 h,末次药后 3 h,各组大鼠逐只 ig 无水乙醇 1 mL,1 h 后麻醉处死动物剖开腹腔找出胃,分别结扎幽门和贲门,剪取胃置于 10% 甲醛溶液中固定 10 min 后,取出沿胃大弯剪开,轻轻冲洗胃壁,观察胃腺区条索状损伤,评定溃疡指数(胃腺区出现条索状损伤的长度大于 1 mm 者,测量其长度,每 1 mm 计 1 分,其宽度大于 1 mm 者计分加倍,长度和宽度均少于 1 mm,计 0.5 分,将计分相加即为该鼠的溃疡指数,并计算抑制率。

抑制率 = (对照组溃疡指数 - 给药组溃疡指数) / 对照组溃疡指数 × 100%

2.5 统计方法 药效学实验所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 Excel 统计软件完成,采用单因素方差分析进行组间比较,以 $P < 0.05$ 有显著性差异。

3 结果

3.1 戊己丸汤剂、复方及配方颗粒剂 4 种有效成分含量比较 表 1 可见戊己丸传统汤剂与复方颗粒、配方颗粒剂的化学组成有一定差别,配方颗粒中 3 种生物碱含量高于传统汤剂和复方颗粒剂,汤剂中芍药苷则明显上升。

表 1 戊己丸 3 种剂型样品含量测定 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

mg·g⁻¹

剂型	盐酸小檗碱	巴马汀	盐酸药根碱	芍药苷
传统汤剂	5.37 ± 0.11 ²⁾	1.73 ± 0.03 ²⁾	0.31 ± 0.01	9.72 ± 0.07 ^{2,3)}
复方颗粒剂	4.53 ± 0.06	1.45 ± 0.02	0.31 ± 0.01	8.11 ± 0.04
配方颗粒剂	7.99 ± 0.17 ^{1,2)}	2.55 ± 0.04 ^{1,2)}	0.49 ± 0.01 ^{1,2)}	8.32 ± 0.20

注:与戊己丸传统汤剂比较¹⁾ $P < 0.01$;与复方颗粒比较²⁾ $P < 0.01$;与配方颗粒比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 戊己丸汤剂、复方及配方颗粒剂对乙酸致小鼠扭体的影响 戊己丸传统汤剂、复方颗粒各剂量及配方颗粒高、中剂量与阿司匹林组均能显著抑制小鼠扭体反应,与对照组比较 $P < 0.01$,显示良好的镇痛作用,其中汤剂和复方颗粒各剂量间无明显差异,两者的低剂量作用明显强于配方颗粒低剂量,另见汤剂和配方颗粒中剂量组扭体次数显著减少,疼痛抑制率达 50% 以上,表现较强的镇痛效应。见表 2。

3.3 戊己丸 3 种剂型对番泻叶致小鼠腹泻的影响 表 3 显示,戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒各剂量、肠炎宁组均能显著减少小鼠 5 h 内腹泻次数,与对照组比较 $P < 0.01$,汤剂中剂量减少腹泻次数明显强于复方和配方颗粒中剂量($P < 0.05$),余各剂型同剂量间无明显差异,但各用药组对腹泻指数无明显影响,总体上戊己丸 3 种剂型都有较好的止泻作用。

表 2 戊己丸汤剂、复方及配方颗粒对乙酸致小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	15 min 扭体数 /次	抑制率 /%
对照	-	33.0 ± 9.0	-
阿司匹林	0.60	1.4 ± 1.7 ²⁾	95.8
戊己丸汤剂	4.00	20.8 ± 7.8 ²⁾	37.0
	2.00	14.2 ± 8.4 ²⁾	57.0
	1.00	18.9 ± 6.9 ²⁾	42.7
复方颗粒剂	4.00	19.0 ± 9.2 ²⁾	42.4
	2.00	18.6 ± 9.6 ²⁾	43.6
	1.00	18.8 ± 8.5 ²⁾	43.0
配方颗粒剂	4.00	20.3 ± 5.8 ²⁾	38.5
	2.00	16.3 ± 9.2 ²⁾	50.6
	1.00	28.2 ± 11.6	14.5

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,与大剂量比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

表3 戊己丸3种剂型对番泻叶致小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量	5 h 内稀便数	腹泻指数
	/g·kg ⁻¹	/次	
对照	-	22.0 ± 6.3	0.15 ± 0.06
肠炎宁片	0.84	11.3 ± 3.0 ²⁾	0.26 ± 0.23
戊己丸汤剂	4.00	12.1 ± 4.1 ²⁾	0.26 ± 0.25
	2.00	9.0 ± 2.9 ^{2,3)}	0.27 ± 0.14
	1.00	11.4 ± 6.2 ²⁾	0.18 ± 0.08
复方颗粒剂	4.00	12.6 ± 5.3 ²⁾	0.20 ± 0.18
	2.00	13.6 ± 6.4 ²⁾	0.18 ± 0.14
	1.00	14.7 ± 5.4 ²⁾	0.14 ± 0.10
配方颗粒剂	4.00	13.6 ± 9.1 ²⁾	0.22 ± 0.14
	2.00	12.5 ± 6.4 ²⁾	0.23 ± 0.27
	1.00	11.0 ± 4.7 ²⁾	0.14 ± 0.11

3.4 戊己丸汤剂、复方及配方颗粒对无水乙醇致大鼠急性胃溃疡的影响 表4可见健胃愈疡片、戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒各剂量组能减轻无水乙醇导致大鼠胃黏膜的急性损伤,各用药组的溃疡指数较对照组降低,其中汤剂高、低剂量,复方颗粒各剂量,配方颗粒中剂量组与对照组比较 $P < 0.05$ 及 0.01 ,且汤剂低剂量作用明显比配方颗粒低剂量强($P < 0.05$),但汤剂和复方颗粒同剂量间无统计学差异,显示较好的保护胃黏膜效应。以上结果说明了戊己丸不同剂型都能明显抑制和减轻急性胃溃疡的发生和病变程度。

4 讨论

胃溃疡和肠易激综合征是临床常见的消化系统疾病,较为突出的症状有胃脘灼热疼痛、腹痛泄泻及口苦嘈杂、呕吐吞酸等,在中医临床属于肝火犯胃、肝脾不和,戊己丸具有泻肝和胃、降逆止呕之功效,临床用来治疗以上病症,取得一定疗效。

化学成分研究发现,戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂所含的盐酸小檗碱,巴马汀,药根碱,芍药苷含量有一定差别,但是汤剂和复方颗粒的4种有效成分却更为接近。本研究通过制作疼痛、腹泻、胃溃疡的相关动物模型,对戊己丸传统汤剂、复方颗粒及配方颗粒剂的止痛、止泻和抗溃疡作用进行试验研究,结果表明该方药3种剂型均可较好地抑制乙

表4 戊己丸汤剂、复方及配方颗粒对无水乙醇

致大鼠胃黏膜急性损伤的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	溃疡指数	抑制率 /%
	/g·kg ⁻¹			
对照	-	8	187.0 ± 58.0	-
健胃愈疡片	0.70	8	148.0 ± 59.0	20.5
戊己丸汤剂	2.80	8	111.0 ± 66.0 ¹⁾	40.4
	1.40	8	157.0 ± 101.0	16.1
	0.70	8	63.0 ± 68.0 ^{2,4)}	66.0
复方颗粒剂	2.80	8	109.0 ± 52.0 ²⁾	41.8
	1.40	7	125.0 ± 69.0 ¹⁾	33.2
	0.70	8	102.0 ± 81.0 ¹⁾	45.4
配方颗粒剂	2.80	7	170.0 ± 125.0	8.8
	1.40	8	121.0 ± 74.0 ¹⁾	34.9
	0.70	8	174.0 ± 100.0	6.5

酸刺激引起的疼痛;显著减少腹泻小鼠5h内稀便次数;戊己丸3种剂型经预防性给药后,发现对无水乙醇导致大鼠急性胃溃疡都有明显的减轻作用,尤以复方颗粒较为显著。

综上所述,戊己丸传统汤剂、复方和配方颗粒剂都有一定的镇痛、止泻、抗乙醇性胃溃疡作用,且汤剂与2种颗粒剂在药效上基本无明显差异,应注意的是汤剂与复方颗粒剂的药效亦较为一致,这与化学成分检测较为吻合。以上研究为临床应用戊己丸复方或配方颗粒剂的合理性提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:637.
- [2] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:378.
- [3] 宋宁,王宪龄,杨丰滇. 加味痛泻要方镇痛止泻的实验研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(4):85.
- [4] 徐叔云. 药理实验方法学. 3版[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:1331.
- [5] 吴灵飞,冯家琳,苏建东,等. 胃舒散对乙醇诱导大鼠急性胃损伤的保护作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2007,16(6):585.

[责任编辑 聂淑琴]