

# 银花排毒胶囊药效学实验研究

张建军\*, 陈玉兴, 曾晓会, 黄雪君  
(广东省中医研究所, 广州 510095)

**[摘要]** **目的:**研究银花排毒胶囊(I)治疗痤疮、抗炎、镇痛作用,为I的进一步研究开发提供依据。**方法:**建立煤焦油致兔耳痤疮模型,分为正常对照组、模型对照组、解毒痤疮丸组(1.68 g·kg<sup>-1</sup>)、I高、中、低剂量组(3.26, 1.63, 0.82 g·kg<sup>-1</sup>),口服给药2周,观察兔耳造模处局部皮肤的变化,并进行耳痤疮病理组织学检查;建立蛋清致大鼠足跖肿胀模型,分为模型对照组、解毒痤疮丸组(3.24 g·kg<sup>-1</sup>)、I高、中、低剂量组(6.30, 3.15, 1.58 g·kg<sup>-1</sup>),口服给药5d,测定致炎前后足体积变化;建立二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型、冰醋酸致小鼠疼痛模型,分为模型对照组、解毒痤疮丸组(4.68 g·kg<sup>-1</sup>)、I高、中、低剂量组(9.10, 4.55, 2.28 g·kg<sup>-1</sup>),口服给药5d,分别观察耳廓炎性肿胀度及扭体次数。**结果:**I 3个剂量组家兔耳痤疮形成强度和耳痤疮反应强度均明显减小( $P < 0.01$ ),并且能显著降低小鼠耳廓肿胀度和降低大鼠足跖肿胀度( $P < 0.01$ );高、中剂量组能明显减少小鼠的扭体反应次数( $P < 0.01$ );低剂量组对扭体反应无明显影响。**结论:**I 具有明显的抗痤疮、抗炎和镇痛作用,值得进一步研究开发和推广。

**[关键词]** 银花排毒胶囊; 抗炎; 镇痛; 痤疮

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0236-04

## Pharmacodynamics Research of Yinhua Paidu Capsule

ZHANG Jian-jun\*, CHEN Yu-xing, ZENG Xiao-hui, HUANG Xue-jun  
(Guangdong Institute of Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of Yinhua Paidu capsule (I) in anti-acne, anti-inflammatory and analgesia, and to provide more data for further research of I. **Method:** Acne model induced by coal tar in rabbits were established, rabbits were randomly divided into normal group, model group, Jiedu Cuochuang Wan group (1.68 g·kg<sup>-1</sup>), I high, middle and low dose groups (3.26, 1.63, 0.82 g·kg<sup>-1</sup>), oral administration for two weeks, changes on modeling parts of the skin were observed and acne model was examined by histopathologic examination. Paw edema model induced by egg white in rats were established, rats were randomly divided into model group, Jiedu Cuochuang Wan group (3.24 g·kg<sup>-1</sup>), I high, middle and low dose groups (6.30, 3.15, 1.58 g·kg<sup>-1</sup>), oral administration for 5 d, paw volume change were measured. Ear edema model caused by xylene and pain model induced by glacial acetic acid in mice were established, mice were randomly divided into model group, Jiedu Cuochuang Wan group (4.68 g·kg<sup>-1</sup>), I high, middle and low dose groups (9.10, 4.55, 2.28 g·kg<sup>-1</sup>). Oral administration for 5 d, auricle inflammatory swelling and writhing response were observed. **Result:** The experiments showed that the there dose groups of I could significantly reduce the acne formation intension and reaction intension ( $P < 0.01$ ); also could significantly reduce the pinna tumidness of the mice and the vola pedis tumidness of the rats; the high and middle dose groups of I also could deccrad the writhing response remarkedly, but the low-dose group hasd no effect on writhing response. **Conclusion:** I have the effect of anti acne, anti-inflammatory and analgesia. It may have a good market prospect.

**[Key words]** Yinhua Paidu capsule; anti-inflammatory; analgesia; acne

**[收稿日期]** 20120817(004)

**[基金项目]** 广东省中医药局建设中医药强省项目(2010450)

**[通讯作者]** \*张建军,副主任中药师,从事中药新药研究开发, Tel:020-83501292, E-mail: tiening110@yahoo.com.cn

银花排毒胶囊(I)为某省级医院皮肤病科多年临床应用的经验方,属医院制剂的范畴,处方由金银花、连翘、菊花、天花粉、赤芍等药物组成,全方在《医宗金鉴》“五味消毒饮”、《外台秘要》“黄连解毒汤”、《校注妇人良方》“仙方活命饮”三首方剂的基础上加减化裁而来。临床上主要用于痤疮、变应性接触性皮炎等皮肤疾病。由于本方为医院制剂,使用范围比较局限,为进一步扩大I的应用,造福广大患者,笔者对其进行了系列的药效学研究,旨在考察I治疗痤疮、抗炎和镇痛作用,为I的进一步研究开发提供依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 新西兰兔,36只,雌雄各半;SPF级SD大鼠,50只,雌雄各半;SPF级NIH小鼠,100只,雌雄各半;均从广东省医学实验动物中心购入,实验动物生产许可证号为SCXK(粤)2003-0002。

**1.2 试剂** 浓煤焦油溶液(江门市恒健药业有限公司,批号070602),橄榄油(广州合达生物科技有限公司,批号20070923),蛋清(自制),二甲苯(洛阳市化学试剂厂,批号060314),冰醋酸(天津市大茂化学试剂厂,批号20070628),Evansblue(UNICHEM,批号GD4061465)。

**1.3 供试品** I,由金银花、连翘、菊花、天花粉、赤芍组成,方中连翘、菊花提取挥发油后,药渣与其余药材水煎煮提取,浓缩干燥后,加适量蔗糖制成颗粒,产品批号070902。解毒痤疮丸(江西汇仁药业有限公司,批号0804001),使用时按剂量以蒸馏水配制所需浓度,4℃冰箱保存。

**1.4 仪器** PM-C35DX显微镜(日本Olympus);8,10 mm金属打孔器(广州正宏医疗器械设备有限公司定制);YLS-7A足趾容积测量仪(山东医学科学院设备站);JJ3000动物电子秤(G&G公司);BS224S 1/万电子天平(德国Sartorius);752N紫外-可见分光光度计(上海精密科学仪器厂)。

## 2 方法

**2.1 对煤焦油所致家兔耳痤疮的影响<sup>[1-3]</sup>** 取新西兰兔36只,雌雄各半,按体重和性别随机均衡分成6组,即正常对照组、模型对照组、解毒痤疮丸组(1.68 g·kg<sup>-1</sup>)、I低(0.82 g·kg<sup>-1</sup>)、中(1.63 g·kg<sup>-1</sup>)、高(3.26 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,每组6只。分组后除正常对照组外,其余各组均于右耳内侧面耳管开口处3 cm×3 cm范围,每日涂浓煤焦油溶液1次,每次0.6 mL,连续4周,正常对照组家兔于同一位置处涂抹橄榄油0.6 mL。4周后,涂抹煤焦油者均

有耳增厚、粗糙、黑角栓等改变。各给药组开始按剂量灌胃给药,给药体积为10 mL·kg<sup>-1</sup>,正常对照组、模型对照组同法灌胃给予蒸馏水10 mL·kg<sup>-1</sup>,每天1次,连续2周。给药同时按前述造模方法继续造模。每日除给药外,应肉眼观察兔耳造模处局部皮肤的变化,耳厚薄、硬度、干燥程度、毛囊口有无黑角栓等。检测指标:①耳痤疮形成强度:末次给药后1 h,用螺旋测微尺测量各组家兔左右耳同一位置厚度,以右耳厚度减去左耳厚度的差值作为痤疮形成强度;②耳痤疮反应强度:测量后用10 mm金属打孔器打下各组家兔左右耳同一位置耳片,称重,以右耳片质量减去左耳片质量作为痤疮反应强度;③病理观察:称量后留下各组家兔右耳片,10%甲醛固定,按病理检验程序进行修剪、包埋、切片、HE染色、封片等,最后镜检,部分标本显微照像,观察家兔右耳组织表皮、真皮浅层细胞间和细胞形态变化,炎细胞浸润等异常改变。

实验性痤疮组织学判定标准:-为无痤疮;+为毛囊轻度角化,皮脂腺轻度增生或无明显增生;++为毛囊面积轻度扩大,漏斗部可见中等量的角化物质,皮脂腺轻度增生;+++为毛囊面积明显扩大,内有大量的角化物质,皮脂腺直径明显增大。

## 2.2 对蛋清所致大鼠足跖急性炎症性肿胀的影响<sup>[4-5]</sup>

大鼠按体重随机分为5组,即模型组、解毒痤疮丸组(3.24 g·kg<sup>-1</sup>)、I低、中、高(1.58,3.15,6.30 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,每组10只。ig给药,10 mL·kg<sup>-1</sup>,每天1次,连续5 d,模型组同法ig给予蒸馏水10 mL·kg<sup>-1</sup>。末次给药前,在每只大鼠右后足跖处作一标记,以YLS-7A足趾容积测量仪测量各组大鼠右后足跖体积,作为大鼠致炎前右后足正常体积。末次给药后1 h,在各组大鼠右后足跖皮下注射新鲜蛋清0.2 mL/只,测定注入蛋清后1,2,4 h各组大鼠右后足跖体积,减去致炎前大鼠右后足正常体积,作为各组大鼠在不同时间的足肿胀度。

## 2.3 对二甲苯所致小鼠耳廓炎性肿胀的影响<sup>[6-7]</sup>

小鼠50只,雌雄各半,按体重随机分为5组,即模型组、解毒痤疮丸组(4.68 g·kg<sup>-1</sup>)、I低、中、高(2.28,4.55,9.10 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,每组10只。ig给药,20 mL·kg<sup>-1</sup>,每天1次,连续5 d,对照组同法ig给予蒸馏水20 mL·kg<sup>-1</sup>。末次给药后30 min,各组小鼠右耳均涂抹二甲苯溶液20 μL/只,4 h后脱颈椎处死小鼠,剪下左右耳,用直径8 mm金属打孔器打下小鼠左右耳片,称重,以右耳片与左耳片质量之差作为小鼠耳廓炎性肿胀度,计算抑制率。

抑制率 = (对照组耳肿胀度 - 给药组耳肿胀度) / 对照组耳肿胀度 × 100%

**2.4 对冰醋酸致小鼠扭体的影响**<sup>[8]</sup> 小鼠 50 只, 雌雄各半, 按体重随机分为 5 组, 分组与给药剂量同 **2.3**。末次给药后 1 h, 各组小鼠均 ip 0.6% 冰醋酸溶液, 10 mL · kg<sup>-1</sup>, 观察小鼠在 ip 冰醋酸后 20 min 内的扭体潜伏期和扭体次数, 计算抑制率。

抑制率 = (对照组扭体次数 - 给药组扭体次数) / 对照组扭体次数 × 100%

**2.5 数据统计** 所有数据均输入 SPSS 15.0 进行统计分析, 各组计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 ANOVA 法统计分析。P < 0.05 有统计意义。

### 3 结果

**3.1 对煤焦油所致家兔耳痤疮的影响** 结果表明:

①与正常对照组比较, 模型对照组家兔耳痤疮形成强度、耳痤疮反应强度显著增大 (P < 0.01)。与模型对照组比较, 解毒痤疮丸和 I 3.26, 1.63, 0.82 g · kg<sup>-1</sup> 剂量组家兔耳痤疮形成强度、耳痤疮反应强度均明显减小 (P < 0.01), 见表 1。②病理组织学检查显示 I 给药后对煤焦油引起的兔耳实验性痤疮形成有较好的抑制作用。镜下观察正常对照组兔耳表皮较薄, 约一层颗粒层, 2~4 层棘细胞层, 可见毛囊, 真皮、表皮交界清楚; 模型对照组家兔耳可见表皮角化过度, 表皮和毛囊上皮的颗粒层增厚, 棘层肥厚, 相邻扩张的毛囊互相融合, 毛囊口及漏斗部充满角化物质, 并向皮脂腺延伸, 毛囊口被角质栓堵塞, 毛囊漏斗部充满角化物质并扩大呈壶状, 真皮上表皮毛细血管扩张, 毛囊周围散在以慢性炎细胞浸润为主, 还有少量中性白细胞的炎细胞浸润; 各给药组家兔表皮增厚减轻明显, 毛囊口扩张程度减轻, 其内角化物质疏松、减少, 部分已接近正常组织。见表 2, 图 1。

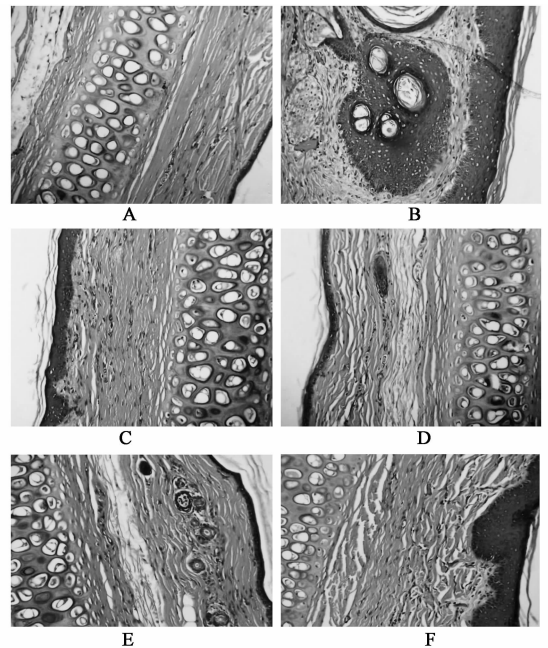
表 1 银花排毒胶囊对煤焦油所致家兔耳痤疮的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 /g · kg <sup>-1</sup>	耳痤疮形成强度 /mm	耳痤疮反应强度 /mg
正常对照	-	0.013 ± 0.039	0.317 ± 4.984
模型对照	-	0.807 ± 0.087 <sup>2)</sup>	80.850 ± 7.361 <sup>2)</sup>
解毒痤疮丸	1.68	0.522 ± 0.135 <sup>4)</sup>	45.250 ± 12.288 <sup>4)</sup>
银花排毒胶囊	3.26	0.322 ± 0.083 <sup>4)</sup>	26.017 ± 9.822 <sup>4)</sup>
	1.63	0.308 ± 0.104 <sup>4)</sup>	21.067 ± 8.955 <sup>4)</sup>
	0.82	0.585 ± 0.090 <sup>4)</sup>	51.267 ± 16.825 <sup>4)</sup>

注: 与正常对照组相比<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与模型对照组相比<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01。

表 2 银花排毒胶囊对兔耳实验性痤疮病理组织学的影响 (n = 6)

组别	剂量 /g · kg <sup>-1</sup>	病理组织学改变/n			
		(+++)	(++)	(+)	(-)
正常对照	-	0	0	0	6
模型对照	-	3	3	0	0
解毒痤疮丸	1.68	0	3	3	0
银花排毒胶囊	3.26	0	1	4	1
	1.63	0	2	2	2
	0.82	1	3	2	0



A. 正常对照组; B. 模型组对照组; C. 解毒痤疮丸 1.68 g · kg<sup>-1</sup> 组; D. 银花排毒胶囊 3.2 g · kg<sup>-1</sup> 组; E. 银花排毒胶囊 1.63 g · kg<sup>-1</sup> 组; F. 银花排毒胶囊 0.82 g · kg<sup>-1</sup> 组

图 1 银花排毒胶囊对兔耳实验性痤疮病理组织学的影响 (HE, ×100)

**3.2 对蛋清所致大鼠足跖急性炎性肿胀的影响** 与模型相比, 解毒痤疮丸和 I 6.30, 3.15, 1.58 g · kg<sup>-1</sup> 组大鼠致炎后 1, 2, 4 h 足肿胀度均显著减小 (P < 0.01 或 P < 0.05)。见表 3。

**3.3 银花排毒胶囊对二甲苯所致小鼠耳廓炎性肿胀的影响** 与模型组相比, 解毒痤疮丸和 I 9.10, 4.55, 2.28 g · kg<sup>-1</sup> 组小鼠耳廓肿胀度均明显减小 (P < 0.01)。见表 4。

**3.4 对冰醋酸致小鼠扭体的影响** 与模型组相比, 解毒痤疮丸和 I 9.10, 4.55, 2.28 g · kg<sup>-1</sup> 组能明显延长小鼠的扭体潜伏期和减少扭体反应次数 (P < 0.01)。见表 5。

表3 银花排毒胶囊对蛋清所致大鼠足跖急性炎症性肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	致炎前足体积 /mL	致炎后不同时间足肿胀度/mL		
			1 h	2 h	4 h
模型	-	0.66 ± 0.03	0.51 ± 0.09	0.67 ± 0.06	0.48 ± 0.06
解毒痤疮丸	3.24	0.65 ± 0.04	0.31 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.50 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.36 ± 0.07 <sup>2)</sup>
银花排毒胶囊	6.30	0.66 ± 0.04	0.25 ± 0.04 <sup>2)</sup>	0.42 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.32 ± 0.07 <sup>2)</sup>
	3.15	0.65 ± 0.03	0.25 ± 0.05 <sup>2)</sup>	0.40 ± 0.05 <sup>2)</sup>	0.36 ± 0.04 <sup>2)</sup>
	1.58	0.65 ± 0.03	0.35 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.55 ± 0.09 <sup>2)</sup>	0.42 ± 0.08 <sup>1)</sup>

注:与模型组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ·<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表4~5同)。

表4 银花排毒胶囊对二甲苯所致小鼠耳廓炎症性肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	耳廓肿胀度 /mg	抑制率 /%
模型	-	4.850 ± 1.150	-
解毒痤疮丸	4.68	2.690 ± 1.183 <sup>2)</sup>	44.54
银花排毒胶囊	9.10	2.380 ± 1.156 <sup>2)</sup>	50.93
	4.55	1.740 ± 0.982 <sup>2)</sup>	64.12
	2.28	3.420 ± 1.314 <sup>2)</sup>	29.48

表5 银花排毒胶囊对冰醋酸所致小鼠疼痛扭体反应的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	扭体次数 /次	抑制率 /%
模型	-	30.70 ± 5.33	-
解毒痤疮丸	4.68	24.50 ± 4.06 <sup>2)</sup>	20.20
银花排毒胶囊	9.10	22.50 ± 2.84 <sup>2)</sup>	26.71
	4.55	22.80 ± 2.90 <sup>2)</sup>	25.73
	2.28	28.60 ± 4.12	6.84

#### 4 讨论

痤疮(pimple)是皮肤科最常见的疾病之一,多发于青春期,又叫青春痘、粉刺、毛囊炎,通常好发于面部、颈部。临床以白头粉刺、炎症丘疹、脓疱、结节、囊肿等为主要表现,发作时患部常伴有急性炎症和疼痛反应。变应性接触性皮炎(ACD)是皮肤或黏膜单次或多次接触外源性物质后,在接触部位甚至接触以外的部位发生的炎症性疾病。由于患者很难彻底脱离相应的接触性致病因子,因此本病常反复发作,经久不愈。I为应用多年的经验方,临床主要用于痤疮和变应性接触性皮炎,本室前期研究结果<sup>[9]</sup>表明I对豚鼠皮肤变应性接触性皮炎具有一定的治疗效果。

本研究结果表明,I对煤焦油所致的兔耳痤疮具有明显的治疗作用,能明显降低耳痤疮反应强度

和耳痤疮形成强度,能明显改善煤焦油对兔耳组织的损伤作用,提示I对痤疮应该具有一定的治疗作用。I对蛋清诱发的大鼠足跖肿胀具有明显的抑制作用、对二甲苯诱发的小鼠耳廓肿胀具有明显的抑制作用、对冰醋酸诱发的小鼠扭体反应也具有明显的抑制作用,表明I对炎症急性渗出期的毛细血管通透性增强和炎症介质所引发的疼痛均具有明显的改善作用<sup>[9]</sup>。结合本室前期研究结果可知<sup>[10]</sup>,I对痤疮和变应性接触性皮炎均具有明显的治疗作用,且对患部急性发作时的炎症和疼痛反应均有一定的改善作用,根据上述药效学研究结果可认为I具有良好的开发前景,值得进一步深入开发和推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 叶寿山,韩传环,王萍,等. 克痤隐酮凝胶对实验性兔耳痤疮模型等的治疗作用[J]. 上海实验动物科学, 2002, 22(3):155.
- [2] 赵鸿儒,赵大华. 中药消痤霜对兔耳痤疮实验模型的干预效果[J]. 中国临床康复, 2006, 10(7):108.
- [3] 宋业强,王春海. 痤疮饮合剂治疗寻常痤疮临床及实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(5):348.
- [4] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000:356.
- [5] 刘元,宋志钊,李星宇,等. 跌打损伤灵酊的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(8):64.
- [6] 王北婴,李仪奎. 中药新药研制开发技术与方法[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2001:767.
- [7] 刘晋华,李玉萍,尤光甫. 清肺消咳颗粒药效学实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(1):36.
- [8] 李燕婧,陈学芬,钟正贤,等. 岗松水提取物药理作用的实验研究[J]. 中药材, 2007, 30(11):1430.
- [9] 曾晓会,陈玉兴,黄雪君,等. 双花解毒颗粒对豚鼠变应性接触性皮炎的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14):165.

[责任编辑 聂淑琴]