

# 不同工艺决明子配方颗粒与传统饮片的药效学比较

陈艳芬<sup>1</sup>, 刘伟民<sup>2</sup>, 江滨<sup>2\*</sup>, 曾元儿<sup>2</sup>, 杨超燕<sup>1</sup>, 邝武锋<sup>1</sup>

(1. 广东药学院中药学院, 广州 510006; 2. 广州中医药大学中药学院, 广州 510405)

**【摘要】** 目的: 比较研究不同干燥工艺(喷雾、冷冻、真空)所制的决明子配方颗粒与传统饮片水煎剂的药效, 为临床应用提供理论依据。**方法:** 实验分别设正常组、模型组、阳性对照组、决明子饮片水煎剂和配方颗粒的喷雾组、冷冻组、真空组, 从正常小鼠小肠推进、燥结便秘小鼠排便、高血脂小鼠血清血脂水平[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)] 3 个方面考察相同剂量的决明子配方颗粒剂与水煎剂的药效差异。**结果:** 3 种配方颗粒均能显著促进正常小鼠小肠运动( $P < 0.01$ ), 但与水煎剂比较差异不明显; 3 种颗粒均能明显促进便秘小鼠排便, 喷雾组、冷冻组的第一次排黑便时间与水煎剂比较明显缩短( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ); 与高血脂模型组比较, 喷雾组和冷冻组的血清 TC, LDL-C 明显降低( $P < 0.05$ ), HDL-C 明显升高( $P < 0.05$ ), 冷冻组的 TG 也明显降低( $P < 0.05$ ), 真空组和水煎剂仅能降低 TC( $P < 0.05$ )。**结论:** 决明子配方颗粒总体药效优于同剂量的传统水煎剂, 以冷冻颗粒和喷雾颗粒为佳。

**【关键词】** 决明子; 配方颗粒; 水煎剂; 泻下; 调脂

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2012)13-0161-04

**【网络出版地址】** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120504.1313.049.html>

**【网络出版时间】** 2012-05-04 13:13

## Pharmacological Comparative Study between Different Prescription Granules and Decoction of Semen Cassiae

CHEN Yan-fen<sup>1</sup>, LIU Wei-min<sup>2</sup>, JIANG Bin<sup>2\*</sup>, ZENG Yuan-er<sup>2</sup>, YANG Chao-yan<sup>1</sup>, KUANG Wu-feng<sup>1</sup>

(1. Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China;

2. Guangzhou University of Traditional Medicine, Guangzhou 510405, China)

**【Abstract】 Objective:** To compare the effects of three different prescription granules of Semen Cassiae prepared by spraying, freezing and vacuum process methods and traditional decoction, and to provide theoretical basis for clinical application. **Method:** The mice were divided into normal group, model group, positive control group, Semen Cassiae decoction group and spray group, frozen group, vacuum group of granules. The actions on intestinal propulsion in normal mice, defecation of dry constipation in constipation mice, and blood lipids in

**【收稿日期】** 20110825(011)

**【基金项目】** 国家科技支撑计划项目(2006BAI06A14-06)

**【第一作者】** 陈艳芬, 副教授, 从事中药复方药理研究与新药研发工作, E-mail: xwnai@163.com

**【通讯作者】** \* 江滨, 教授, 从事中药分析新技术新方法研究, E-mail: gzjiangbin@hotmail.com

- [10] Zorzano A, Palacin M, Guma A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle[J]. Acta Physiologica Scandinavica, 2005, 183(1):43.
- [11] Thirone A C, Huang C, Klip A. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport [J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(2):72.
- [12] 王冰, 李宏亮, 杨文英, 等. N-乙酰半胱氨酸改善高脂饲养大鼠外周胰岛素抵抗的机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(4):255.
- [13] 田刚, 周翔, 刘巨永, 等. 2 型糖尿病大鼠模型 Glut4 mRNA 表达的研究[J]. 天津医药, 2005, 33(8):511.
- [14] 方朝晖, 鲍陶陶, 王开成, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌葡萄糖转运体 IV 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(6):32.

[责任编辑 聂淑琴]

hyperlipidemia mice (including TC, TG, HDL-C, LDL-C) were observed to find the pharmacological differences at same dose. **Result:** Three granules significantly promoted intestinal movement in normal mice ( $P < 0.01$ ); but showed not evident difference compared with the decoction. Three granules groups promoted bowel movement in constipation mice, the first black fecal discharge time in spraying group and freezing group shortened evidently compared with the decoction ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ). Compared with hyperlipidemia model group, TC and LDL-C in spraying and freezing groups reduced ( $P < 0.05$ ), but HDL-C increased evidently ( $P < 0.05$ ), TG levels in freezing group also reduced evidently ( $P < 0.05$ ), the vacuum and decoction groups only showed significant differences in TC level ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Semen Cassiae granules are superior to the traditional decoction in efficacy, especially freezing and spraying granules indicate more significant effects.

**[Key words]** Semen Cassiae; prescription granules; decoction; purgative; adjust blood lipids

中药配方颗粒是国家中医药管理局组织实施的对传统中药饮片进行剂型改革的一项科研成果。决明子为豆科植物决明 *Cassia obtusifolia* L. 或小决明 *C. tora* L. 的干燥成熟种子,是卫生部公布“药食同源”的一种药材,日常生活应用广泛,具有清热明目,润肠通便的功效,现代研究表明本品具有良好的通便、降脂和保肝作用,还有增强记忆、抗衰老、调节免疫、降血压和保护肾脏等作用<sup>[1-2]</sup>。为了促进决明子应用剂型的改革,通过现代制剂技术制得 3 种配方颗粒,并结合决明子的临床功效主治,以泻下和调脂作用对不同的制剂进行药理等效性试验研究。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 受试药采用同一批次决明子制备,由广州致信中药饮片公司提供,批号 081001。水煎剂:取决明子加蒸馏水煎煮,2 h 及 1 h 共 2 次,合并提取液,过滤,浓缩。喷雾干燥、冷冻干燥及真空干燥配方颗粒:决明子粉末(过 4 目筛)250 g,按照醇提的最佳工艺(70% 乙醇、提取温度 80 °C、提取时间 1.5 h、液固比 8、提取 2 次)提取。提取液放置过夜,醇沉后,取上清液,于 65 °C 下减压浓缩至密度为 1.045 g·mL<sup>-1</sup> 的清膏。分别取一定体积的清膏进行喷雾、冷冻或真空干燥而得 3 种不同工艺的配方颗粒。阳性对照药:麻仁软胶囊,批号 090309,天津市中央药业公司;血脂康胶囊,批号 20090610,北京北大维信生物科技公司。胆固醇、脱氧胆酸钠,北京鼎国生物技术公司;丙硫氧嘧啶,批号 090801,广东华南药业集团公司。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)检测试剂盒,中生北控生物科技公司,批号 090891,093431,090291,090281。脂肪乳剂制备:200 g 猪油,100 g 胆固醇,10 g 丙硫氧嘧啶,20 g 去氧胆酸钠,5 mL 聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(吐温-80),研磨乳化均匀,最后加蒸馏水至 1 000 mL,

保存备用。

**1.2 仪器** FA-2104 型电子天平,上海精密科学仪器有限公司,Anke-TGL-16G-A 冷冻离心机,上海安亭科学仪器厂,美森 18 全自动生化分析仪,北京奥普森科技有限公司。

**1.3 动物** SPF 级 NIH 小鼠,SPF 级昆明种小鼠,体重(18 ~ 22)g,均由广东省医学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(粤)2008-0002。

## 2 方法

**2.1 决明子配方颗粒对正常小鼠肠推进的影响** 参考文献方法<sup>[3]</sup>,取 NIH 小鼠 72 只,雌雄各半,随机分为 6 组:正常组、阳性对照组(麻仁胶囊)、决明子水煎剂(水煎组)、喷雾干燥颗粒(喷雾组)、冷冻干燥颗粒(冷冻组)、真空干燥颗粒(真空组)。实验前 12 h 禁食不禁水,实验时每组 ig 不同的含药炭末混悬液,对照组灌生理盐水炭末混悬液。30 min 后脱臼处死,解剖小鼠,测量炭末推进距离与小肠总距离,计算炭末推进率。

**2.2 决明子配方颗粒对便秘小鼠排便的影响** 取 NIH 小鼠 84 只,雌雄各半,随机分为 7 组。除正常组,其余各组小鼠连续 3 d 禁水喂食大米,建立燥结便秘的小鼠模型<sup>[3-4]</sup>。实验前 24 h 各组分别进行灌药 1 次,正常组与模型组予以等体积蒸馏水,实验前 12 h 禁食,各组末次给药后 30 min 后用 0.1 g·mL<sup>-1</sup> 的炭末混悬液进行 ig,观察各组小鼠第一次排黑便时间,同时连续观察 8 h,记录粪便粒数,并称量粪便总质量。

**2.3 决明子配方颗粒对高血脂小鼠血脂的影响** 昆明种小鼠 84 只,雄性,随机分为 7 组。正常组每天上午 ig 2% 吐温溶液,下午 ig 蒸馏水,其余各组每天上午 ig 脂肪乳剂(20 mL·kg<sup>-1</sup>),下午分别 ig 相应受试药物,连续 14 d<sup>[5]</sup>。各组动物最后 1 次 ig 后,禁食不禁水 12 h 眼眶取血,4 °C 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心

10 min,分离血清保存。采用全自动生化分析仪检测血清 TC、TG、HDL-L 和 LDL-L 水平。

**2.4 统计学方法** 所有结果均采用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析或  $t$  检验。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 决明子配方颗粒对正常小鼠肠推进的影响

决明子配方颗粒冷冻组、喷雾组、真空组、麻仁组的炭末推进率与正常组比较,均显著升高( $P < 0.01$ ),水煎组与正常组比较也有明显增加( $P < 0.05$ ),表明 5 种药物均能促进正常小鼠肠运动,但统计分析决明子各剂型之间作用差异不明显。见表 1。

**3.2 决明子配方颗粒对便秘小鼠排便的影响** 模型小鼠第一次排黑便时间明显比正常组长( $P < 0.01$ ),各药物组不同程度缩短排黑便时间,麻仁

表 1 决明子配方颗粒对正常小鼠肠推进的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	炭末推进率/%
正常	-	66.10 $\pm$ 3.98
麻仁	4	92.17 $\pm$ 8.03 <sup>2)</sup>
决明子饮片水煎	5	78.76 $\pm$ 17.08 <sup>1)</sup>
决明子配方颗粒冷冻	5	85.37 $\pm$ 17.10 <sup>2)</sup>
决明子配方颗粒喷雾	5	80.87 $\pm$ 13.63 <sup>2)</sup>
决明子配方颗粒真空	5	84.97 $\pm$ 9.52 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

组、冷冻组、喷雾组、真空组与模型组比较均有显著差异,且冷冻组、喷雾组排便时间明显短于水煎组。在 8 h 内,便秘模型小鼠的排便粒数、粪便质量明显少于正常组,而各药物组能不同程度增加排便粒数、粪便质量,其中以麻仁组、冷冻组作用更为显著。见表 2。

表 2 决明子配方颗粒对便秘小鼠排便的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	排黑便时间/min	粪便粒数	粪便质量/mg
正常	-	187.90 $\pm$ 32.54 <sup>2)</sup>	11.17 $\pm$ 2.12 <sup>2)</sup>	123.50 $\pm$ 34.47 <sup>2)</sup>
模型	-	291.75 $\pm$ 37.12	4.50 $\pm$ 2.11	56.56 $\pm$ 18.50
麻仁	4	207.83 $\pm$ 23.70 <sup>2)</sup>	9.92 $\pm$ 2.47 <sup>2)</sup>	115.08 $\pm$ 30.67 <sup>2)</sup>
决明子饮片水煎	5	265.33 $\pm$ 49.65	7.50 $\pm$ 3.18 <sup>1)</sup>	97.13 $\pm$ 20.84 <sup>2)</sup>
决明子配方颗粒冷冻	5	216.50 $\pm$ 36.29 <sup>2,3)</sup>	9.67 $\pm$ 3.47 <sup>1)</sup>	112.03 $\pm$ 31.02 <sup>2)</sup>
决明子配方颗粒喷雾	5	210.17 $\pm$ 32.41 <sup>2,4)</sup>	8.58 $\pm$ 3.50 <sup>1)</sup>	97.48 $\pm$ 32.96 <sup>2)</sup>
决明子配方颗粒真空	5	234.92 $\pm$ 31.30 <sup>2)</sup>	8.25 $\pm$ 3.28 <sup>1)</sup>	102.84 $\pm$ 30.16 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与水煎组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ 。

#### 3.3 决明子配方颗粒对高血脂小鼠血脂的影响

模型组 TC、HDL-C 和 LDL-C 水平与正常组比较均有显著差异,TG 有升高但不明显,表明高血脂小鼠模型建模成功;喷雾组和冷冻组 TC、LDL-C 与模型组比较明显降低,而 HDL-C 明显升高,冷冻组的 TG

水平与模型组比较也有明显差异,而真空组和水煎组仅 TC 与模型组比较有显著性差异。提示决明子不同剂型都能调节高血脂小鼠的血脂水平,其作用强弱依次为冷冻颗粒、喷雾颗粒、真空颗粒、水煎剂。见表 3。

表 3 决明子配方颗粒对高血脂小鼠血脂的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	2.62 $\pm$ 0.29	1.90 $\pm$ 0.28	1.08 $\pm$ 0.44	0.50 $\pm$ 0.15
模型	-	3.25 $\pm$ 0.57 <sup>2)</sup>	2.21 $\pm$ 0.59	0.79 $\pm$ 0.18 <sup>1)</sup>	0.79 $\pm$ 0.26 <sup>2)</sup>
血脂康	0.4	2.41 $\pm$ 0.48 <sup>4)</sup>	1.81 $\pm$ 0.40	1.06 $\pm$ 0.31 <sup>3)</sup>	0.57 $\pm$ 0.19 <sup>3)</sup>
决明子饮片水煎	5	2.71 $\pm$ 0.66 <sup>3)</sup>	1.96 $\pm$ 0.68	0.95 $\pm$ 0.40	0.64 $\pm$ 0.33
决明子配方颗粒冷冻	5	2.67 $\pm$ 0.55 <sup>3)</sup>	1.72 $\pm$ 0.46 <sup>3)</sup>	0.97 $\pm$ 0.21 <sup>3)</sup>	0.56 $\pm$ 0.18 <sup>3)</sup>
决明子配方颗粒喷雾	5	2.64 $\pm$ 0.61 <sup>3)</sup>	1.85 $\pm$ 0.55	1.10 $\pm$ 0.42 <sup>3)</sup>	0.53 $\pm$ 0.35 <sup>3)</sup>
决明子配方颗粒真空	5	2.51 $\pm$ 0.75 <sup>3)</sup>	1.79 $\pm$ 0.35	0.91 $\pm$ 0.29	0.63 $\pm$ 0.30

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ 。

### 4 讨论

中药配方颗粒是以传统的中药材为原料,经过

提取、浓缩、干燥等现代化工艺制成的可供临床直接配方使用的颗粒状制剂,具有随证加减、调配方便、

免煎易服、易于质控的优点,但目前在国内的推广应用还存在不少问题<sup>[6]</sup>。其中,加强药理药效及毒理等基础研究工作是中药配方颗粒真正实现跨越式发展的主要障碍,因此针对配方颗粒与传统汤剂之间进行化学成分、药理等效性方面的比较研究,具有重要的实际意义<sup>[7]</sup>。

干燥是配方颗粒制备过程中非常重要的一个环节,本研究选择了喷雾、真空和冷冻干燥 3 种方法对决明子醇提物进行处理制得 3 种配方颗粒,本实验主要考察相同剂量的配方颗粒和传统水煎剂的药效差别。研究表明,3 种配方颗粒和传统水煎液对正常小鼠的肠推进作用没有明显差别;而对燥结便秘小鼠、高血脂小鼠组的影响有明显差异,喷雾颗粒、冷冻颗粒的药效明显优于水煎剂。

目前有关决明子的研究表明,蒽醌类成分是决明子泻下和降脂的主要成分,并认为决明子的降脂作用可能是由于蒽醌糖苷的导泻作用,减少肠道对胆固醇的吸收及增加排泄,通过反馈调节低密度脂蛋白代谢,从而降低血清胆固醇水平,提高高密度脂蛋白的含量<sup>[8]</sup>。我们利用乙醇和水对生决明子进行提取,对两种提取物的总蒽醌含量进行比较,证实醇提物的总含量明显优于水提物<sup>[9]</sup>;进一步检测 3 种干燥工艺的配方颗粒蒽醌含量,结果表明 3 种颗粒均对决明子蒽醌类成分起到了浓缩作用,有效成分更加集中<sup>[10]</sup>。本研究采用药理等效性试验对配方颗粒和传统水煎剂进行主要功效比较,结果与上述化学研究基本吻合,证实蒽醌类成分富集的决明子配方颗粒泻下和调血脂总体药效优于水煎剂;同时也证实蒽醌含量高的冷冻干燥配方颗粒作用最强,其次为喷雾,而真空组显示稍弱的作用可能与其颗粒的溶解性较差有关(本研究采用水作为溶剂)。

上述研究为决明子配方颗粒的推广应用提供了实验依据,为了进一步确定其“临床等效性”,今后还需在“等效性原则”的指导下进行配方颗粒的量效关系研究,使中药的剂型改革工作系统化、规范化。

#### [参考文献]

- [1] 陈晓琳. 决明子性味归经与现代药理学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(4): 147.
- [2] 潘正军, 陆祈, 潘丽, 等. 决明子水提液对高血压小鼠血压血脂及肾脏结构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 195.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 345.
- [4] 张加雄, 万丽, 胡轶娟, 等. 决明子提取物泻下作用研究[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(6): 467.
- [5] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 621.
- [6] 刘晖晖, 李盛青, 詹若挺, 等. 中药配方颗粒发展现状与临床推广应用面临的主要问题分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2011, 13(1): 10.
- [7] 崔景朝, 赵自明. 中药配方颗粒研究进展(II)-中药单煎与合煎对比研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 240.
- [8] 沈奇桂, 朱寿明. 决明子对实验性胆固醇血症和动脉粥样硬化的抑制作用及机理探讨[J]. 浙江医科大学学报, 1993, 22(5): 246.
- [9] 刘伟民, 江滨, 曾元儿, 等. 决明子总蒽醌的水提和醇提工艺比较研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2270.
- [10] 刘伟民, 江滨, 曾元儿, 等. 不同干燥方法对决明子配方颗粒蒽醌含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 106.

[责任编辑 聂淑琴]