

黄连、丁香外用药理作用研究

翟华强¹, 王双艳¹, 张硕峰¹, 高明超^{1,2}, 唐婧姝³, 郭小文¹, 马长华^{1*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 北京市兴隆中医院, 北京 100071;
3. 北京大学医学部药学院, 北京 100191)

[摘要] **目的:**开展黄连、丁香外用抗炎、镇痛以及治疗口腔溃疡的药效学实验,明确其外用功能。**方法:**抗炎实验选取 60 只大鼠,随机分成 5 组,黄连外用于右足跖部皮内注射 1% 角叉菜胶的大鼠,用软皮尺测量足跖周长;镇痛实验选取 60 只小鼠,随机分成 5 组,小鼠尾部外用丁香,用压痛仪测定小鼠尾部压痛阈值;治疗口腔溃疡实验选取 96 只大鼠,随机分成 8 组,大鼠口腔溃疡造模后,黄连、丁香口腔给药,计算溃疡愈合率。**结果:**抗炎实验显示,黄连外用可抑制角叉菜胶所引起的大鼠足跖肿胀,各剂量组与对照组比较,有显著性差异($P < 0.05$);镇痛实验显示,丁香外用可明显提高小鼠机械性压痛痛阈值,大、中剂量组与对照组比较,有显著性差异($P < 0.05$);治疗口腔溃疡实验显示,黄连与丁香外用可明显治疗苯酚所致的口腔溃疡,高、中剂量组与对照组比较,有显著性差异($P < 0.05$);黄连中剂量组与丁香中剂量组比较,二者有显著性差异($P < 0.05$),丁香中剂量治疗口腔溃疡效果更为显著。**结论:**黄连外用具有显著的抗炎作用,丁香外用可以镇痛,黄连、丁香均可治疗口腔溃疡。

[关键词] 黄连;丁香;中药外用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0192-04

Pharmacological Effects of External Use of Coptidis Rhizoma and Caryophylli Flos

ZHAI Hua-qiang¹, WANG Shuang-yan¹, ZHANG Shuo-feng¹, GAO Ming-chao^{1,2},
TANG Jing-shu³, GUO Xiao-wen¹, MA Chang-hua^{1*}

(1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Beijing Xinglong Hospital of Chinese Medicine, Beijing 102600, China;
3. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective:** To study the pharmacological effects of Coptidis Rhizoma and Caryophylli Flos on anti-inflammatory, analgesic and for treatment of oral ulcers with external use. **Method:** In the anti-inflammatory experiments 60 rats were randomly divided into 5 groups. Their right feet plantar were intradermally injected with 1% carrageenan and given Coptidis Rhizoma extract externally, the paw circumference was measured with soft rule. In analgesia experiments, 60 mice were randomly divided into 5 groups. Their tails were given Caryophylli Flos extract externally, tail tenderness threshold was measured with tenderness instrument. In the oral ulcer experiment, 96 rats were randomly divided into 8 groups. After the model of oral ulcers, the rats were given Coptidis Rhizoma or Caryophylli Flos extract externally, the ulcer healing rate was then evaluated with computer calculating. **Result:** ① The anti-inflammatory experiments showed that berberine inhibited topical carrageenan induced rat paw edema, there was significant difference between the dose group and control group ($P < 0.05$). ② Analgesic experiments showed that clove could significantly elevate the tenderness mechanical pain threshold. there was significant

[收稿日期] 20101024(004)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划课题(2008BA153B09)

[第一作者] 翟华强, 博士, 副教授, 主要从事中药外治功能规范的研究, Tel: 010-84738630, E-mail: zhaihq999@ yahoo. com. cn

[通讯作者] * 马长华, Tel: 010-84738603, E-mail: machanghua60@ sina. com

difference between the large, medium dose groups and control group ($P < 0.05$). ③ Experiments showed that treatment of oral ulcers induced by phenol with berberine and Caryophylli Flos could gain significant effect, there was significant difference between the large, medium dose groups and control group ($P < 0.05$); also there was significant difference between the medium dose berberine group and the medium dose Caryophylli Flos group ($P < 0.05$), the effect of Caryophylli Flos was better. **Conclusion:** External use of Coptidis Rhizoma extract has significant anti-inflammatory effects. External use of Caryophylli Flos extract shows effect of analgesia. External use of Coptidis Rhizoma and Caryophylli Flos together can treat oral ulcers effectively.

[**Key words**] Coptidis Rhizoma; Caryophylli Flos; external use of traditional Chinese medicine

中药外用是最具中医治疗特点的特色疗法之一,由于不经过胃肠,避免了肝脏的“首过效应”,具有疗效迅速、简便易行、安全稳定等优势^[1]。近年来,中药外治剂型发展较快,但使用方法欠规范、适用范围欠明确、实验基础研究匮乏已成为严重影响中药外治现代化发展的掣肘问题。黄连、丁香为临床常用外治中药,本实验旨在通过观察黄连、丁香外用治疗足肿胀、镇痛以及口腔溃疡的药理作用,对黄连、丁香的外用功能进行初步规范性探讨。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠60只,雌雄各半,180~200g,ICR小鼠60只,Waster雄性大鼠96只,体重150~180g。均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号SCXK(京)2007-0001。

1.2 受试药物 黄连来源于毛茛科植物黄连 *Coptidis chinensis* Franch. 的干燥根茎。自制黄连浸膏:取香油4500g,加热至190℃,加入粉碎为10μm黄连1000g,保持190℃加热30min,趁热过滤。取白凡士林1700g加热至相同温度,趁热倒入上述滤液中,搅拌均匀,放冷至室温,分装即得13.88%的黄连浸膏。用香油稀释至6.94%,3.47%备用。

丁香来源于木樨科丁香属植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 的干燥花蕾。自制丁香浸膏:取香油4500g,加热至150℃,加入粉碎为10μm丁香1000g,保持150℃加热30min,趁热过滤。取白凡士林1500g,石蜡500g加热至相同温度,趁热倒入上述滤液中,搅拌均匀,放冷至室温,分装即得13.33%的丁香浸膏。用香油稀释至6.67%,3.34%备用。

阳性对照药为康酸莫米松乳膏,上海先灵葆雅制药有限公司产品,规格5mg·g⁻¹,批号09JNGFA079。利多卡因氯己定气雾剂,山东京卫制

药有限公司产品,规格每瓶60g,含利多卡因1.2g,醋酸氯己定0.3g,苯扎溴铵0.06g。批号0907001。口腔炎喷雾剂,黑龙江天龙药业有限公司产品,批号091104。

1.3 试剂 1%角叉菜胶和1.5%戊巴比妥钠(Sigma公司),其他试剂为国产分析纯。

2 方法

2.1 黄连外用抗炎实验

2.1.1 分组与给药 SD大鼠随机分成5组,每组12只,分为对照组,黄连浸膏13.88%,6.94%,3.47%组,康酸莫米松组。黄连各剂量组大鼠在造模后放置于铺有浸有不同浓度黄连纱布托盘中4h;康酸莫米松组大鼠在造模后将乳膏均匀涂抹于大鼠左脚处3次(造模后即刻,造模后1,2h),对照组大鼠在造模后将大鼠放置于铺有浸有香油纱布托盘中4h。

2.1.2 方法 在大鼠右后脚足跖部皮内注射1%角叉菜胶0.1mL,于致炎后1,2,4h用软皮尺测量足跖周长,并测量左脚相应部位的周长,计算肿胀率。

肿胀率=(右脚足跖周长-左脚足跖周长)/左脚足跖周长×100%

2.2 丁香外用镇痛实验

2.2.1 分组与给药 ICR小鼠随机分成5组,每组12只。对照组、丁香大、中、小剂量组、利多卡因氯己定气雾剂组。将给药组小鼠置于小鼠固定器在小鼠尾部涂满不同浓度药物0.5h,利多卡因氯己定气雾剂组小鼠在测压痛前5min喷于小鼠尾部,对照组小鼠置于小鼠固定器在小鼠尾部涂满香油0.5h。

2.2.2 方法 给药完成后。将小鼠尾部放入压痛仪(据尾尖约3cm),测定小鼠尾部压痛痛阈值。

2.3 黄连、丁香外用治疗口腔溃疡实验

2.3.1 造模 据杨安民等报道^[2],用90%的苯酚复制口腔溃疡模型,先将大鼠用10%的戊巴比妥

(30 mL·kg⁻¹, ip) 麻醉, 后将 90% 的苯酚注入已放入滤纸片(10 片)的注射器(无针头)中, 将注射器放入大鼠右侧面颊内部, 缓慢推动注射器, 当蘸有苯酚的滤纸接触到大鼠口腔内皮肤时开始计时, 75 s 后, 取出注射器。模型创面大小以滤纸片为标准。

2.3.2 分组与给药 大鼠造模后, 随机分成 8 组, 每组 12 只, 分为对照组、黄连浸膏 13.88%, 6.94%, 3.47% 组; 丁香浸膏 13.33%, 6.67%, 3.34% 组; 口腔炎喷雾剂组。从造模之日起, 每天将大鼠称重后, 用 1.5% 戊巴比妥钠按 30 mL·kg⁻¹g 的剂量麻醉后, 将蘸有药物的合适大小的棉球放在其溃疡处, 1 h 后, 大鼠苏醒, 会将棉球自行吐出。连续给药 8 d。

2.3.3 取材 第 9 天, 将大鼠断头处死, 每组按编号拍下口腔溃疡面图片, 将头放置于 10% 的福尔马林溶液中固定, 2 d 后, 剪下口腔溃疡面, 浸于 10% 的福尔马林中, 以待病理检查。

2.3.4 图像和数据分析 用 Image pro plus 15.0 进行口腔溃疡面积测量, 得出数据。

溃疡愈合率 = (造模溃疡面积 - 治疗后溃疡面积) / 造模溃疡面积 × 100%

2.4 统计学处理 用 SPSS 17.0 对数据进行统计学分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 与对照组比较, 进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 黄连外用抗炎实验 与对照组比较, 黄连外用各剂量组具有显著性差异 ($P < 0.05$), 可明显抑制角叉菜胶所引起的大鼠足跖肿胀, 结果见表 1。

表 1 黄连外用对角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	质量浓度 / %	肿胀率 / %		
		1 h	2 h	4 h
对照	-	14.9 ± 6.4	22.3 ± 6.0	34.7 ± 8.1
康酸莫米松	0.005	13.8 ± 5.2	17.0 ± 5.7 ¹⁾	17.1 ± 4.6 ²⁾
黄连	13.88	9.4 ± 6.3 ¹⁾	7.8 ± 5.4 ²⁾	14.8 ± 4.9 ²⁾
	6.94	7.7 ± 5.0 ²⁾	7.8 ± 4.4 ²⁾	15.0 ± 8.2 ²⁾
	3.47	9.7 ± 4.2 ¹⁾	11.5 ± 4.2 ²⁾	14.5 ± 6.1 ²⁾

注: 与对照组相比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 丁香外用镇痛实验 与对照组比较, 丁香外用大、中剂量组具有显著性差异 ($P < 0.05$), 可明显提高小鼠机械性压痛阈值, 具有一定的镇痛作用, 结果见表 2。

3.3 黄连、丁香外用治疗口腔溃疡实验 与对照组比较, 黄连外用大、中剂量组及丁香大、中剂量组有

表 2 丁香外用对小鼠机械性压痛阈值的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	质量浓度 / %	压痛阈值 g
对照	-	225 ± 101
利多卡因氯己定气雾剂	4	340 ± 133 ¹⁾
丁香	13.33	383 ± 208 ¹⁾
	6.67	360 ± 123 ¹⁾
	3.34	252 ± 123

显著性差异 ($P < 0.05$), 可明显治疗苯酚所致的口腔溃疡。其中, 黄连中剂量与丁香中剂量, 进行独立样本 *t* 检验, 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 丁香中剂量对口腔溃疡治疗效果更为显著, 结果见表 3。

表 3 黄连、丁香外用对苯酚所致治疗口腔溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	质量浓度 / %	溃疡愈合率 / %
对照	10	-	21.63 ± 10.41
口腔炎喷雾剂	11	4	59.47 ± 18.80 ²⁾
黄连	8	13.88	32.59 ± 24.09 ¹⁾
	10	6.94	47.05 ± 17.22 ²⁾
	8	3.47	35.55 ± 17.46
丁香	10	13.33	43.59 ± 20.37 ¹⁾
	11	6.67	77.71 ± 18.38 ²⁾
	12	3.34	37.98 ± 25.15

4 讨论

已有大量有关中药外治的文献报道和临床研究, 中药外治适应范围越来越广泛, 加强常用中药外治功能的规范研究, 将为中医外治提供技术示范, 促进中医临床研究的规范和发展。黄连内服一直用于解热镇痛、抗肠道细菌感染, 近年来发现有学者报道, 由黄连等药组成红黑丸, 治疗复发性口腔溃疡总有效率为 88.75%, 由黄连等药制成的口疮净胶囊, 用于治疗复发性口腔溃疡, 总有效率 97%^[3]。通过观察外用中药的药理作用, 开展药效学实验, 可以为规范其功能主治提供科学依据。

既往实验报道, 大鼠足跖部注射角叉菜胶后足肿胀度变化呈一单峰曲线, 致炎后约 0.5 h 开始肿胀, 2.5~3.0 h 达到高峰^[4], 本实验中, 造模后 4 h, 黄连外用各剂量组对角叉菜胶所引起的大鼠足跖肿胀仍有明显抑制作用。注射角叉菜胶后大鼠的足肿胀主要与注射部位前列腺素 E₂ 升高有关。黄连中的小檗碱, 有抑制肉芽作用可能与其通过抑制血管通透性, 抑制炎症最终可能影响到免疫系统有关。

头痛宁胶囊对偏头痛模型大鼠中脑和下丘脑 c-fos, c-jun 基因表达的影响

刘斌*, 符艳松, 王彩霞

(河北联合大学附属医院神经内一科, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的:观察头痛宁胶囊对偏头痛模型大鼠中脑导水管周围灰质(PAG)和下丘脑 c-fos, c-jun 表达的影响,探讨头痛宁胶囊治疗偏头痛的作用机制。方法:健康 SD 大鼠随机分为:生理盐水组、偏头痛模型组、西比灵($1.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)治疗组、头痛宁高、中、低剂量($760, 380, 190 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)治疗组。sc 硝酸甘油(NTG)制备偏头痛大鼠模型,给药后 4, 6 h 2 个时间点取材,用免疫组化方法检测中脑导水管周围灰质(PAG)和下丘脑 c-fos, c-jun 表达水平。结果:与生理盐水组比较,模型组大鼠中脑导水管周围灰质(PAG)和下丘脑 c-fos, c-jun 阳性细胞数增多($P < 0.01, P < 0.01$),4 h 多于 6 h。与模型组比较,头痛宁高、中剂量治疗组和西比灵治疗组大鼠中脑导水管周围灰质(PAG)和下丘脑 c-fos, c-jun 阳性细胞数减少(均 $P < 0.01$)。头痛宁低剂量治疗组无明显变化。结论:头痛宁胶囊可以减少由硝酸甘油诱导的致痛物质 c-fos, c-jun 的表达,从而抑制中脑导水管周围灰质(PAG)和下丘脑痛觉信息的传递,发挥治疗偏头痛的作用。其中,以头痛宁高、中剂量治疗组作用明显。

[关键词] 偏头痛; c-fos; c-jun; 头痛宁胶囊; 大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0195-04

Effects of Toutongning Capsule on Expression of c-fos and c-jun in Mesencephalon and Thalamencephalon in Rats with Migraine

LIU Bin*, FU Yan-song, WANG Cai-xia

(First Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** By observing the effects of Toutongning capsule on the expression of c-fos and c-jun

[收稿日期] 20101227(015)

[通讯作者] * 刘斌, 主任医师, 从事脑血管病及偏头痛基础与临床, E-mail: liubin919tsh@sina.com

关于丁香镇痛机制的文献很少, 仅陈天丽等报道, 丁香对牙痛有麻痹和镇静、镇痉作用^[5]。“经络闭塞气血凝”, 气血运行郁滞, 不通则痛, 丁香气芳香入血分而活血止痛。本实验表明, 丁香外用大、中剂量组可明显提高小鼠机械性压痛痛阈值, 具有一定的镇痛作用。

通过本次实验, 初步表明黄连外用具有显著的抗炎作用, 丁香外用可以镇痛, 黄连、丁香均可治疗口腔溃疡。对黄连外用抗炎、丁香外用镇痛的机制, 以及从中药药性理论出发, 研究寒凉药物黄连及温热药物丁香, 对相同模型的口腔溃疡的作用机制, 还有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王家骅, 赵波, 范华. 浅谈近代中药外用剂型的发展[J]. 山东医药工业, 1998, 17(5): 24.
- [2] 杨安民, 姚尧, 冀为, 等. 云南白药防治口腔溃疡作用的实验研究[J]. 中草药, 2007, 29(9): 1367.
- [3] 吕霞, 王晶, 蒋文强. 黄连的研究进展[J]. 山东医药工业, 2003, 12(6): 35.
- [4] 肖百全, 朱少璇, 杨威. 角叉菜胶致大鼠足肿胀模型探讨及其机制研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(23): 63.
- [6] 俞珊, 秦志丰, 陈天丽. 中药镇痛机理的研究概述[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(5): 667.

[责任编辑 聂淑琴]