

黄连巴布膏抗消化性溃疡的药效学研究

王岚, 刘淑芝, 王彦礼, 梁日欣*, 杜茂波, 杨庆, 殷小杰
(中国中医科学院中药研究所, 北京, 100700)

[摘要] 目的:以镇痛、抗炎及抗消化性溃疡为药理指标,对黄连巴布膏的药效学进行评价,为黄连巴布膏的临床应用提供实验依据。方法:幽门结扎法建立大鼠胃溃疡模型;角叉菜胶致炎法致大鼠足肿胀;化学刺激法造小鼠镇痛抗炎模型;分别观察外用黄连巴布膏高、中、低 3 个剂量组(大鼠 12,6,3 g·kg⁻¹,小鼠 6,3,1.5 g·kg⁻¹)ig 对溃疡指数、溃疡抑制率及发生率、足肿胀度、扭体次数及毛细血管通透性的影响。结果:外用黄连巴布膏降低溃疡指数,呈剂量依赖性,仅高、中剂量组升高胃蛋白酶的排出量,降低溃疡发生率。黄连巴布膏高、低剂量组能明显降低大鼠足肿胀度,中剂量组作用时间持续时间较长。高、中剂量组均降低毛细血管通透性,高、中、低剂量组均能减少扭体次数,与赋形剂组比较均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:黄连巴布膏具有明显的抑制胃溃疡,镇痛抗炎和消肿的作用,为探索经皮给药治疗胃肠疾病的可行性提供了实验依据。

[关键词] 黄连巴布膏;消化性溃疡;经皮给药系统

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0194-04

Pharmacodynamics of Yulian Cataplasm for Treatment of Peptic Ulcer

WANG Lan, LIU Shu-zhi, WANG Yan-li, LIANG Ri-xin*, DU Mao-bo, YANG Qing, YIN Xiao-jie
(Institute of Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

[Abstract] **Objective:** Analgesic, anti-inflammatory and anti-ulcer were chosen as pharmacological targets to evaluate the pharmacodynamics of Yulian Cataplasm therefore to provide the experimental basis for clinical applications of the cataplasm. **Method:** The rat experimental gastric ulcer was established by using pyloric ligation. Rat paw edema was caused by inflammation action of carragenan. The mouse model of analgesia was established by the method of somatic wrenching. The effects of Yulian Cataptosm (rats 12,6,3 g·kg⁻¹, mice 6,3,1.5 g·kg⁻¹, ig) were evaluated by ulcer index, inhibition rate and the incidence of ulcers, foot swelling, writhing and capillary

[收稿日期] 2010-11-30

[基金项目] 国家科技支撑计划——中药巴布剂共性技术研究(2006BAI09B08-13);重大新药创新一综合性中药新药研究开发技术平台(2009ZX09301-005-005);中药生产技术与过程控制技术标准平台(2009ZX09308-003-318)

[第一作者] 王岚,副主任技师, Tel:010-64014411-2948

[通讯作者] *梁日欣,研究员,博士生导师, Tel:010-64014411-2948, E-mail:liangrixin2009@sina.com

[6] Yoshimi K. MCI-154-induced relaxation in vascular smooth muscles of guinea pig [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1996, 27(4):519.

[7] 张红雨,徐长庆,李鸿珠.白藜芦醇对大鼠离体胸主动脉搏的舒张作用[J].中国中药杂志, 2005, 30(16):1283.

[8] 江涛,唐春萍,李娟好,等.鸡血藤对大鼠主动脉环收缩反应的影响[J].广东药学院学报, 1996, 12(1):33.

[9] Leblanc N, Wan X, Leung P M. Physiological role of Ca²⁺-activated and voltage-dependent K⁺ currents in rabbit coronary myocytes[J]. Am J Physiol, 1994, 266(6 Pt 1):C1523.

[10] Moncada S, Palmer R M J, Higgs C A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. Pharmacol Rev, 1991, 43:109.

[责任编辑 何伟]

permeability. Yulian cataplasm of high, middle and low dose groups were used respectively. **Result:** The external Yulian Cataplasm lowered ulcer index in a dose dependent manner. only the high and middle dose groups could increase excretion of pepsin while reduced the incidence of ulcers. Both middle and low dose groups could reduce rat paw swelling, middle dose group lasted longer duration of action. High and middle dose groups could decrease capillary permeability, all the three dose groups could reduce the writhing, and compared with excipient group, there was significant difference ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Yulian Cataplasm could obviously inhibit the gastric ulcer, pain and swelling with the role of anti-inflammatory, it also provided an experimental basis on the feasibility of treating gastrointestinal diseases with transdermal drug delivery.

[**Key words**] Yulian Cataplasm; peptic ulcer; transdermal delivery system

黄连片出自《百一选方》,原方由黄连、吴茱萸、木香组成。现收载于中药部颁标准第五册^[1],用于治疗脘胁疼痛,嗝气吐酸,大便热泻。巴布剂是中药经皮给药系统研究的热点之一,其基质主要为水溶性高分子材料,具有载药量大、透皮效果好,贴服舒适、安全无刺激、可反复揭贴等优点,尤其适于中药制剂^[2]。依据“内病外治”理论,我们将黄连片改为巴布剂,探索经皮给药治疗胃肠疾病的可行性,以期能为中医治疗“胃脘痛”提供新的给药途径。本文以镇痛、抗炎及抗消化性溃疡为指标,评价黄连巴布膏的药效学,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药材 黄连,吴茱萸和木香药材分别购自亳州芳草堂饮片厂和北京市双桥燕京中药厂。黄连巴布膏和黄连片药粉均由中国中医科学院中药研究所剂型研究室刘淑芝研究员提供。

1.2 试剂和药品 胃康灵胶囊(0.4 g/粒,黑龙江葵花药业有限公司,批号 200801047);阿司匹林肠溶片(石家庄康立药业有限公司,批号 20080625);元胡止痛片(四川蜀中制药有限公司,批号 080402);醋酸(北京化工厂,批号 20080926);伊文思蓝(上海化学试剂厂,批号 010518);扶他林(北京诺华制药有限公司,X1040);角叉菜胶(Sigma 产品,批号 C1013);赋形剂(中药所制剂室提供)。

1.3 动物 雄性 SD 大鼠,体重(250 ± 20)g,雌性昆明种小鼠,体重(20 ~ 22)g,均由军事医学科学院实验动物中心提供,合格证号 SCXK(军)2007-004。

1.4 仪器 YLS-7A 型足趾容积测量仪,山东省医学科学院设备站生产。

2 方法

2.1 药材的提取工艺 黄连药材用 5 倍量的 70% 乙醇提取 3 次,每次 1.5 h;吴茱萸、木香用 10 倍量

的水,水蒸气蒸馏法提取挥发油 10 h,提油后的药渣用 5 倍量 80% 乙醇提取 3 次,每次 1.5 h。

2.2 黄连巴布膏的精制工艺 黄连药材粉碎,用 5 倍量 70% 乙醇回流 3 次,每次 1.5 h;过滤和合并滤液,回收乙醇,至糖浆状,加入沸水适量,搅拌,趁热过滤,滤液加 10% 盐酸调 pH 至 1.8,放置过夜,过滤,制成稠膏;吴茱萸、木香先提取挥发油,提油后的水溶液用 2 倍量 95% 乙醇沉淀。

2.3 大鼠胃溃疡实验^[3] SD 大鼠分为 6 组,每组 10 只。赋形剂组,黄连巴布膏高,中,低剂量组(含生药 12.0,6.0,3.0 g · kg⁻¹),外用涂抹,连续 7 d;黄连片组(生药 2.1 g · kg⁻¹),阳性药胃康灵组(含生药 1.3 g · kg⁻¹),ig,连续 7 d。于第 8 天,禁食 48 h,自由饮水。将大鼠用乙醚麻醉后,背位固定于鼠板,行幽门结扎术,关腹。术后,分笼独养,禁食、水。

2.3.1 胃液体积、总酸度、胃蛋白酶活性测定 18 h 后处死动物,打开腹腔,结扎贲门,剪开胃小弯,倾出胃内容物,收集胃液并计量。将胃取出,洗净内容物,照相。浸入甲醛溶液中固定。用酸度计测定总酸度;采用 Meet 氏毛细管胃蛋白酶法测定,测定两端透明部分的长度(mm),以四段之值求平均值。

$$\text{胃蛋白酶活性单位} = \text{平均值}^2 \times 16$$

$$\text{胃蛋白酶排出量}(u \cdot h^{-1}) =$$

$$\text{胃蛋白酶活性单位} \times \text{胃液排出量}/h$$

2.3.2 观察胃溃疡的发生情况。采用 Okabe 法,评价溃疡程度^[4]。在显微镜下测定溃疡面积并评分,溃疡面积 1 ~ 12 mm² 为 1 分,13 ~ 25 mm² 为 2 分,26 ~ 37 mm² 为 3 分,38 ~ 50 mm² 为 4 分,> 50 mm² 或穿孔为 5 分,最终得分为溃疡指数。

$$\text{溃疡抑制率} = \frac{\text{对照组溃疡指数} - \text{给药组溃疡指数}}{\text{对照组溃疡指数}} \times 100\%$$

$$\text{溃疡发生率} = \frac{\text{形成溃疡动物数}}{\text{实验动物数}} \times 100\%$$

2.4 大鼠足爪肿胀致炎实验^[3] 除阳性药组(外用涂抹扶他林, $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)外,其他分组给药同 2.3。末次药后 1 h,将 1% 角叉菜胶先自足趾中部皮下向上注射一部分,然后调转针头向下注完, $0.1\text{ mL}/\text{爪}$ 。致炎后再抹药 1 次。分别于注入后 0.5, 1, 2, 4, 6, 24 h 测定其肿胀程度,观察各组达峰和消退时间。计算肿胀率和抑制率。

$$\text{足肿胀率} = (V_{\text{炎后}} - V_{\text{炎前}}) / V_{\text{炎前}} \times 100\%$$

2.5 小鼠镇痛抗炎实验^[5] 实验小鼠分为 7 组,每组 10 只。赋形剂组,黄连巴布膏高,中,低剂量组(生药 $6, 3, 1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),均外用涂抹,连续 7 d;黄连片组(生药 $3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),阳性药阿司匹林组(生药 $0.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),元胡止痛片组($13.2\text{ 片}/\text{kg}$), ig, 连续 7 d;末次药后 30 min,各组 ip 0.6% 醋酸 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,观察 15 min 内各组出现扭体反应的次数。于药后 1 h,各组 iv 伊文思蓝生理盐水溶液 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,20 min 后脱颈椎处死,剪开腹部皮肤肌肉, 6 mL 生理盐水分数次洗涤腹腔,吸管吸出洗涤液合并, $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,取上清液于 590 nm 处比色测定吸光度 A。

$$\text{抑制率} = (\text{赋形剂组扭体均数} - \text{受试药组扭体均数}) / \text{赋形剂组扭体均数} \times 100\%$$

小鼠毛细血管通透性:腹腔液的吸光度(A)。

2.6 统计方法 应用 SPSS12.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠胃溃疡的影响 由表 1 可见,外用黄连巴布膏降低溃疡指数,并呈剂量依赖性;从溃疡发生率看,各给药组均低于赋形剂组;对溃疡抑制率的影响也呈剂量依赖性。结果提示,口服黄连片和外用黄连巴布膏对实验性大鼠胃溃疡均有一定治疗作用,口服黄连片效果最为明显,外用黄连巴布膏对溃疡的抑制作用呈剂量依赖性。

表 1 黄连巴布膏对大鼠胃溃疡的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	溃疡指数	溃疡发生率 $/\%$	溃疡抑制率 $/\%$
赋形剂对照	-	3.33 ± 2.00	90.9	-
黄连口服	1.5	2.25 ± 2.22	66.7	32.5
胃康灵	1.3	2.27 ± 2.20	83.3	31.8
黄连巴布膏	12.0	2.50 ± 2.07	75.0	25.0
	6.0	3.00 ± 2.26	70.0	10.0
	3.0	3.18 ± 2.52	66.7	4.6

3.2 对胃液分泌的影响 由表 2 可见,口服黄连片和外用黄连巴布膏高、中剂量组均升高胃蛋白酶的排出量,以中剂量最为明显,且高于口服组,与赋形剂组比较有显著差异($P < 0.05, P < 0.01$);口服组、胃康灵组、黄连巴布膏高剂量组可抑制胃酸分泌($P < 0.05, P < 0.01$),各组对胃液量没有影响。

表 2 黄连巴布膏对实验性大鼠胃溃疡胃液分泌的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	胃蛋白酶排出量 $/\text{u}/\text{h}$	pH	胃液量 $/\text{mL}$
赋形剂对照	-	44.78 ± 19.89	2.7 ± 0.9	11.5 ± 6.2
黄连口服	1.5	$68.99 \pm 20.64^{1)}$	$4.2 \pm 2.1^{1)}$	11.9 ± 4.2
胃康灵	1.3	68.58 ± 22.85	$4.6 \pm 1.8^{2)}$	9.4 ± 3.5
黄连巴布膏	12.0	$69.70 \pm 22.13^{1)}$	$4.1 \pm 1.7^{1)}$	10.2 ± 4.4
	6.0	$94.88 \pm 36.03^{3)}$	2.4 ± 0.6	11.2 ± 6.0
	3.0	64.32 ± 19.70	2.6 ± 1.2	12.3 ± 5.1

注:与赋形剂组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ (表 3~4 同)。

3.3 对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响 由表 3 可见,口服黄连片后 0.5 h 和 1 h 肿胀度最小,抑制作用最强,与赋形剂组比较,有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$);外用高剂量组对各时间点的肿胀度没有影响;中剂量组给药后 1 h,降低足肿胀度,持续 6 h,与赋形对照组有非常显著差异($P < 0.01$);低剂量组在给药 1 h 后,足肿胀度也明显降低,与赋形对照组有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$),但持续时间较短。口服组在 1 h 内肿胀度小于巴布膏组,在 2, 4, 6 h 的肿胀度高于巴布膏组。结果提示外用黄连巴布剂对角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀模型有较明显的抑制作用,较口服片持续时间长。

3.4 对小鼠的抗炎镇痛作用 由表 4 可见,外用黄连巴布剂高、中剂量组均降低毛细血管通透性,与赋形剂组比较均有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$);高、中、低 3 个剂量组均能减少扭体次数,巴布膏中、高剂量组抗炎镇痛效果优于口服组。结果提示,外用黄连巴布膏可以明显减少腹腔的炎性渗出和疼痛引起的扭体次数,有抑制小鼠由化学刺激引发的腹腔炎症和镇痛作用。

4 讨论

黄连片由黄连、吴茱萸和木香 3 味药组成,其中黄连为君药,占整个处方的 2/3。早在宋代《百一选方》中就有记载。现收载于中药部颁标准第五册中,功能主治为治疗脘胁疼痛,暖气吐酸,大便热泻。临

表3 黄连巴布膏对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肿胀度/mL				
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
赋形剂对照	-	0.118 ± 0.064	0.189 ± 0.059	0.197 ± 0.078	0.259 ± 0.078	0.262 ± 0.074
口服黄连	2.1	0.053 ± 0.058 ¹⁾	0.072 ± 0.086 ²⁾	0.205 ± 0.060	0.205 ± 0.087	0.268 ± 0.068
扶他林	5.0	0.108 ± 0.063	0.104 ± 0.054 ²⁾	0.137 ± 0.091	0.139 ± 0.091 ²⁾	0.141 ± 0.075 ²⁾
黄连巴布膏	12.0	0.133 ± 0.083	0.151 ± 0.038	0.157 ± 0.050	0.252 ± 0.097	0.242 ± 0.128
	6.0	0.076 ± 0.068	0.082 ± 0.048 ³⁾	0.086 ± 0.069 ²⁾	0.139 ± 0.038 ³⁾	0.143 ± 0.076 ²⁾
	3.0	0.070 ± 0.061	0.110 ± 0.082 ¹⁾	0.095 ± 0.070 ²⁾	0.162 ± 0.094 ¹⁾	0.150 ± 0.086

表4 黄连巴布膏对小鼠的抗炎镇痛作用($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	腹腔液 A	扭体	
			次数	抑制率 /%
赋形剂对照	-	0.406 ± 0.052	30.0 ± 6.4	-
元胡止痛	13.2 ⁴⁾	-	13.1 ± 9.0 ³⁾	56.33
阿司匹林	0.25	0.259 ± 0.022 ²⁾	-	-
黄连口服	3.0	0.332 ± 0.057	21.6 ± 10.2 ¹⁾	28.0
黄连巴布膏	6.0	0.265 ± 0.099 ²⁾	14.6 ± 9.3 ³⁾	51.48
	3.0	0.298 ± 0.095 ¹⁾	15.5 ± 12.7 ²⁾	48.33
	1.5	0.372 ± 0.114	22.0 ± 8.0 ¹⁾	26.67

注: ⁴⁾ 剂量单位为片。

床上主要用来治疗消化道疾病,大多用于胃溃疡病。

中药复方大都含有芳香走窍之物,可以促进药物的透皮吸收,适合做成经皮给药制剂;巴布剂是经皮给药,有载药量大、可以避免胃肠道的“首过效应”的优点^[6]。本实验发现,黄连巴布膏能降低胃溃疡的发生率,促进胃蛋白酶的分泌;对角叉菜胶所致大鼠足肿胀具有抗炎消除肿胀的作用,持续时间长,并且明显减少小鼠由化学刺激引发的炎性渗出和疼痛引起的扭体次数,显示了一定的镇痛抗炎作用。药效学研究结果表明,黄连巴布膏具有明显的抑制胃溃疡,镇痛抗炎和消肿的作用,与口服黄连片具有相似的药理作用,为探索经皮给药治疗胃肠疾

病的可行性提供了实验依据。

经皮给药系统(Transdermal Therapeutic System TTS)是指经皮肤给药起全身或局部治疗作用的缓、控释制剂,具有毒副作用低,血药浓度维持稳定持久,给药次数少,可以随时终止给药等优点^[7]。本研究从抗胃溃疡的角度,对黄连巴布膏的药效学进行了评价,结果提示黄连巴布膏作为治疗胃溃疡的经皮给药制剂是可行的。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S]. 2005:118.
- [2] 刘淑芝,费虹,汤亚池,等.中药巴布剂研究概况[J].国外医学·中医中药分册,1997,19(5):13.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修,等.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:1331.
- [4] 洪纓,孟紫芊,侯家玉,等.小柴胡汤、香砂六君子汤对胃黏膜保护作用的实验研究[J].北京中医药大学学报,1994,17(5):57.
- [5] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:861.
- [6] 寿旦,孙静芸.化癍巴布膏体外透皮吸收研究[J].中草药,2003,34(3):220.
- [7] 吕丹,裴元英.透皮吸收促进剂应用及研究的新进展[J].中国医药工业杂志,2000,31(4):181.

[责任编辑 何伟]