

不同工艺制备的桃花止泻冲剂抗腹泻作用比较

赵艳玲, 王伽伯, 周旭, 山丽梅, 肖小河*

(解放军 302 医院中药研究所, 北京 100039)

[摘要] 目的: 观察并比较不同制备工艺桃花止泻冲剂的抗腹泻作用。方法: 分别用番泻叶、蓖麻油、大黄建立小鼠、大鼠腹泻模型, 观察不同工艺制备的桃花止泻冲剂对腹泻动物稀便率的影响。结果: 桃花止泻冲剂原剂型和微粉剂可减少番泻叶、蓖麻油和大黄诱导的小鼠、大鼠稀便率和稀便点数。相同剂量下, 微粉剂型作用优于原剂型。结论: 桃花止泻冲剂微粉剂具有良好的抗腹泻作用, 效果优于桃花止泻冲剂原制剂。

[关键词] 桃花止泻冲剂; 原制剂; 微粉剂; 腹泻

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)03-0038-03

桃花止泻冲剂是以经典方桃花汤为基础制备的口服止泻药物。桃花汤出自《伤寒论》, 由赤石脂、干姜和粳米组成, 具有温中祛寒、涩肠止痢之功, 是治疗泄泻的经方^[1]。通过采用现代中药超微粉碎技术, 使桃花止泻冲剂微粉粒度达到 2500 目, 以期增大其在胃肠道的覆盖率, 减少药物服用量, 增强对细菌、病毒的吸附作用。本研究对传统工艺和新型工艺制备的桃花止泻冲剂进行抗腹泻作用比较, 为桃花止泻冲剂新型制剂在临床的应用提供实验依据。

1 实验材料

1.1 实验动物 健康清洁级昆明小鼠, 雌雄各半, 体重(20±2)g, 由军事医学科学院实验动物中心提供(合格证号 SCXK-(军)2007-004)。健康清洁级 SD 大鼠, 雌雄各半, 体重(220±20)g, 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 实验药品与试剂 番泻叶、大黄均购自北京同仁堂。番泻叶制成 20% 煎剂(200 g·L⁻¹), 稀释为 80 g·L⁻¹, 4℃保存备用; 大黄制成 1 000 g·L⁻¹煎剂; 思密达散剂, 博福-益普生(天津)制药有限公司生产, 批号: S0567; 蓖麻油, 北京统益油脂有限公司; 桃花止泻冲剂: 粳米 300 g, 赤石脂 240 g, 干姜 90 g。原制

剂工艺采用粳米、赤石脂煎煮后, 粉碎, 过 100 目筛, 干姜提取挥发油, β-环糊精包合后, 加入到上述药粉中。超微粉碎工艺采用粳米、赤石脂煎煮后, 超微粉碎, 过 1500 目筛, 然后与干姜挥发油 β-环糊精包和物混匀, 备用。根据预试验结果设置动物给药剂量, 给药量为制剂剂量。

2 实验方法

2.1 对番泻叶致小鼠腹泻的影响^[2] 将小鼠 80 只随机分为 8 组, 即模型对照组、思密达对照组、桃花止泻冲剂原制剂高、中、低(17.55, 11.7, 5.85 g·kg⁻¹)剂量组和超微粉剂高、中、低剂量(5.85, 2.92, 1.46 g·kg⁻¹)组。每组 10 只。ig, 2 次/d, 模型组 ig 等量生理盐水。给药第 4 天小鼠 ig 80 g·L⁻¹番泻叶煎剂, 25 mL·kg⁻¹。每笼 1 只小鼠, 笼下铺洁净滤纸作湿粪计数, 以湿粪多少表示腹泻程度。观察 6 h 内小鼠累计腹泻次数。小鼠大便可分为 5 种: 正常便; 外形正常但含水分多; 外形不正常的软便; 水样便及黏液便。我们将前 2 种视为正常便, 后 3 种为腹泻便。

2.2 对蓖麻油引起小鼠腹泻的影响^[4] 将小鼠 80 只随机分为 8 组, 分组、剂量、给药方法同 2.1。第 4 天小鼠 ig 蓖麻油, 25 mL·kg⁻¹。观察 6 h 内小鼠累计腹泻次数。

2.3 对大黄引起小鼠腹泻的影响^[5] 健康小鼠 80 只, 分组、剂量、给药方法同 2.1。各组小鼠均每天 ig 1 000 g·L⁻¹大黄煎剂 25 mL·kg⁻¹。连续 7 d 造模, 然后 ig 给药, 连续 5 d, 模型对照组给予等量生理盐水。造模第 5 天每只小鼠 ig 1 000 g·L⁻¹大黄煎剂 25 mL·kg⁻¹, 1 h 后给药。每笼 1 只小鼠, 1 h 更换笼下垫纸

[收稿日期] 2008-06-12

[基金项目] 军队十五基金(01Q136); 军队十一五基金(06MA360)

[通讯作者] * 肖小河, Tel: (010) 66933324; E-mail: zhao2855@263.net

1 次, 观察记录 6 h 内滤纸上的稀便点数及动物排便情况。

2.4 对番泻叶致大鼠腹泻的影响^[3] 健康 SD 大鼠 80 只, 随机分成 8 组, 即对照组, 模型组, 思密达组, 桃花止泻冲剂高, 中, 低(4, 2, 1 g·kg⁻¹) 剂量组, 每组 10 只, 雌雄各半。各组 ig, 2 次/d, 连续 7 d。造模动物于每天给药前 4 h 按 20 mL·kg⁻¹ ig 200 g·L⁻¹ 番泻叶煎剂, 1 次/d, 连续 7 d。在 ig 3 d 后, 禁食不禁水 32 h, 由肛门(深入 8 cm)注入 80 g·L⁻¹ 的乙酸 0.5 mL, 捏紧大鼠肛门, 倒提 20 s。第 8 天检测大鼠稀便率。

3 统计分析

实验数据采用 SPSS10.0 软件分析, 以均数 ± 标准

表 1 桃花止泻冲剂原制剂和超微粉剂对番泻叶诱导的小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	小鼠稀便点数					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型组	—	4.41 ± 1.22	7.15 ± 2.16	8.61 ± 1.73	10.14 ± 3.61	10.93 ± 2.81	11.29 ± 3.22
原制剂组	5.85	1.92 ± 1.81 ²⁾	3.94 ± 1.73 ²⁾	4.36 ± 1.63 ²⁾	5.73 ± 2.81 ²⁾	5.94 ± 1.48 ²⁾	6.23 ± 3.1 ²⁾
	11.70	2.01 ± 1.83 ²⁾	3.52 ± 2.11 ²⁾	3.90 ± 1.11 ²⁾	4.62 ± 1.93 ²⁾	4.63 ± 1.64 ²⁾	4.81 ± 1.91 ²⁾
	17.55	1.34 ± 1.41 ²⁾	1.90 ± 1.52 ²⁾	2.30 ± 1.83 ²⁾	3.03 ± 1.84 ²⁾	5.92 ± 2.61 ²⁾	3.64 ± 2.52 ²⁾
超微粉剂组	1.46	2.22 ± 1.23 ²⁾	4.36 ± 1.63 ²⁾	4.44 ± 1.51 ²⁾	5.92 ± 2.93 ²⁾	6.14 ± 1.83 ²⁾	6.42 ± 2.91 ²⁾
	2.92	1.72 ± 1.31 ²⁾	3.52 ± 1.81 ²⁾	4.24 ± 1.15 ²⁾	4.46 ± 1.61 ²⁾	4.73 ± 1.72 ²⁾	4.76 ± 1.51 ²⁾
	5.85	1.32 ± 1.23 ^{2), 3)}	2.21 ± 1.34 ^{2), 3)}	2.22 ± 1.71 ^{2), 4)}	3.21 ± 1.92 ^{2), 4)}	3.55 ± 1.51 ^{2), 4)}	3.72 ± 1.11 ^{2), 4)}
思密达组	5.85	2.53 ± 0.82 ²⁾	3.91 ± 0.94 ²⁾	3.42 ± 1.13 ²⁾	4.95 ± 1.52 ²⁾	3.94 ± 1.21 ²⁾	5.83 ± 1.42 ²⁾

注: 与模型组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 桃花止泻冲剂超微粉剂与原制剂在相同剂量(5.85 g·kg⁻¹) 时比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01(下同)

表 2 桃花止泻冲剂原制剂和超微粉剂对蓖麻油致小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	小鼠稀便点数					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型组	—	0.61 ± 0.34	3.82 ± 1.21	4.26 ± 1.33	5.16 ± 1.91	5.63 ± 1.22	6.14 ± 1.62
原制剂组	5.85	0.33 ± 0.26 ²⁾	0.71 ± 0.22 ²⁾	0.93 ± 0.21 ²⁾	1.26 ± 0.38 ²⁾	1.65 ± 0.19 ²⁾	2.19 ± 0.43 ²⁾
	11.7	0.00 ± 0.00 ²⁾	0.41 ± 0.13 ²⁾	0.62 ± 0.29 ²⁾	0.93 ± 0.27 ²⁾	1.52 ± 0.29 ²⁾	0.83 ± 0.31 ²⁾
	17.55	0.00 ± 0.00 ²⁾	0.61 ± 0.35 ²⁾	0.63 ± 0.42 ²⁾	0.53 ± 0.26 ²⁾	0.46 ± 0.31 ²⁾	0.65 ± 0.23 ²⁾
超微粉剂	1.46	0.62 ± 0.27	0.55 ± 0.13	0.54 ± 0.22 ²⁾	0.62 ± 0.28 ²⁾	0.42 ± 0.17 ²⁾	0.69 ± 0.19 ²⁾
	2.92	0.00 ± 0.00 ²⁾	0.42 ± 0.29 ²⁾	0.46 ± 0.28 ²⁾	0.51 ± 0.26 ²⁾	0.53 ± 0.13 ²⁾	0.51 ± 0.12 ²⁾
	5.85	0.00 ± 0.00 ^{2), 4)}	0.28 ± 0.13 ^{2), 4)}	0.33 ± 0.24 ^{2), 4)}	0.36 ± 0.28 ^{2), 4)}	0.39 ± 0.18 ^{2), 4)}	0.38 ± 0.21 ^{2), 4)}
思密达组	5.85	0.40 ± 0.21 ²⁾	1.12 ± 0.56 ²⁾	0.38 ± 0.14 ²⁾	1.79 ± 0.48 ²⁾	0.36 ± 0.17 ²⁾	2.12 ± 0.42 ²⁾

4.3 桃花止泻冲剂对大黄引起小鼠腹泻的影响 小鼠造模 7 d 后动物出现食欲减退、活动减少、泄泻、竖毛拱背、毛色失泽等症状。给予药物治疗后, 小鼠稀便点数减少。桃花止泻冲剂的作用有剂量依赖性。在观察的 2, 3, 4 h 时间段, 桃花止泻冲剂微粉剂高剂量(5.85 g·kg⁻¹) 与原制剂低剂量(5.85 g·

kg⁻¹) 组比较, 小鼠稀便点数有显著性差别(P < 0.01)。说明桃花止泻冲剂微粉剂具有更好的腹泻抑制作用。见表 3。

4 实验结果

4.1 桃花止泻冲剂对番泻叶引起小鼠腹泻的影响

阳性对照药思密达及桃花止泻冲剂各剂量均能明显减少番泻叶引起的小鼠腹泻次数。桃花汤止泻冲剂原剂型和超微粉剂均呈一定的剂量依赖性。相同剂量下, 超微粉剂作用优于原剂型。见表 1。

4.2 桃花止泻冲剂对蓖麻油引起小鼠腹泻的影响

在蓖麻油引起小鼠腹泻模型, 阳性对照药思密达及桃花止泻冲剂各剂量均有明显的止泻作用, 桃花止泻冲剂原制剂和微粉剂的作用具有剂量依赖性。相同剂量下, 超微粉剂作用优于原剂型。详见表 2。

kg⁻¹) 组比较, 小鼠稀便点数有显著性差别(P < 0.01)。说明桃花止泻冲剂微粉剂具有更好的腹泻抑制作用。见表 3。

4.4 桃花止泻冲剂对番泻叶引起大鼠腹泻的影响

造模大鼠第 2 天出现腹泻、稀便, 个别可见血便, 伴见精神萎靡, 竖毛, 拱背, 食欲差, 蜷卧少动。给予

药物治疗后,稀便明显减少,精神好转,食欲增强。桃花止泻冲剂超微粉治疗组均较模型组明显改善,并呈一定的剂量依赖性。其中桃花止泻冲剂超微粉

高剂量组与同等剂量思密达组效果最显著。相同剂量下,超微粉剂组作用优于原剂型组。

表 3 桃花止泻冲剂原制剂和超微粉剂对大黄诱导小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	小鼠稀便点数					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型组	—	3.86 ± 0.98	6.88 ± 1.05	7.53 ± 2.01	3.65 ± 1.53	1.11 ± 0.87	1.02 ± 0.54
原制剂组	5.85	2.29 ± 1.33 ¹⁾	5.87 ± 1.87 ¹⁾	6.91 ± 2.46	3.45 ± 1.83	0.93 ± 0.46	0.82 ± 0.28 ¹⁾
	11.7	1.68 ± 0.96 ²⁾	4.65 ± 1.99 ²⁾	6.43 ± 1.57 ¹⁾	2.86 ± 1.29 ¹⁾	0.98 ± 0.38	0.62 ± 0.23 ²⁾
	17.55	1.16 ± 0.78 ²⁾	3.26 ± 1.11 ²⁾	3.18 ± 0.89 ²⁾	2.13 ± 1.14 ²⁾	0.52 ± 0.33 ²⁾	0.31 ± 0.18 ²⁾
超微粉剂组	1.46	2.89 ± 0.88 ¹⁾	5.44 ± 1.97 ¹⁾	5.65 ± 1.43 ¹⁾	2.53 ± 1.22 ¹⁾	0.87 ± 0.35 ²⁾	0.63 ± 0.17 ²⁾
	2.92	1.37 ± 0.84 ²⁾	5.02 ± 1.98 ²⁾	5.36 ± 1.33 ²⁾	2.18 ± 1.21 ²⁾	0.98 ± 0.33	0.68 ± 0.18 ²⁾
	5.85	0.99 ± 0.76 ^{2),4)}	3.92 ± 0.99 ^{2),4)}	3.01 ± 0.67 ^{2),4)}	1.98 ± 1.34 ^{2),4)}	0.42 ± 0.45 ^{2),4)}	0.29 ± 0.23 ^{2),4)}
思密达组	5.85	1.03 ± 0.54 ²⁾	2.98 ± 1.21 ²⁾	3.19 ± 1.01 ²⁾	1.93 ± 0.92 ²⁾	0.48 ± 0.14 ²⁾	0.28 ± 0.12 ²⁾

表 4 桃花止泻冲剂原制剂和超微粉剂对番泻叶诱导大鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	大鼠稀便点数					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型组	—	0.68 ± 0.12	0.74 ± 0.09	0.78 ± 0.15	0.81 ± 0.08	0.88 ± 0.05	0.89 ± 0.04
原制剂组	4.09	0.56 ± 0.04 ¹⁾	0.52 ± 0.06 ²⁾	0.51 ± 0.04 ²⁾	0.51 ± 0.05 ²⁾	0.42 ± 0.05 ²⁾	0.37 ± 0.08 ²⁾
	8.18	0.46 ± 0.05 ²⁾	0.39 ± 0.11 ²⁾	0.37 ± 0.04 ²⁾	0.31 ± 0.07 ²⁾	0.29 ± 0.09 ²⁾	0.26 ± 0.08 ²⁾
	12.28	0.38 ± 0.06 ²⁾	0.34 ± 0.03 ²⁾	0.29 ± 0.07 ²⁾	0.24 ± 0.05 ²⁾	0.22 ± 0.06 ²⁾	0.16 ± 0.03 ²⁾
超微粉剂组	1	0.55 ± 0.08 ¹⁾	0.48 ± 0.07 ²⁾	0.48 ± 0.03 ²⁾	0.43 ± 0.02 ²⁾	0.38 ± 0.05 ²⁾	0.36 ± 0.07 ²⁾
	2	0.38 ± 0.04 ²⁾	0.35 ± 0.08 ²⁾	0.31 ± 0.03 ²⁾	0.27 ± 0.05 ²⁾	0.25 ± 0.03 ²⁾	0.19 ± 0.08 ²⁾
	4	0.31 ± 0.04 ^{2),4)}	0.26 ± 0.07 ^{2),4)}	0.22 ± 0.08 ^{2),4)}	0.19 ± 0.07 ^{2),4)}	0.17 ± 0.04 ^{2),4)}	0.12 ± 0.06 ^{2),4)}
思密达组	4	0.34 ± 0.04 ²⁾	0.25 ± 0.06 ²⁾	0.23 ± 0.03 ²⁾	0.21 ± 0.02 ²⁾	0.18 ± 0.04 ²⁾	0.19 ± 0.02 ²⁾

注:桃花止泻冲剂超微粉剂 4 g·kg⁻¹组与原制剂 4.09 g·kg⁻¹组比较 $P < 0.05^3), P < 0.01^4)$

5 讨论

超微粉碎技术能将中药制剂工艺中的粉碎从传统的中心粒径 150~ 200 目粉末提高到现在的中心粒径为 5~ 10 μm 以下。这种新技术的采用,可使制剂中的有效成分充分暴露出来,增加药物在胃肠道的覆盖率,使药物发挥作用更加迅速、完全。

腹泻与肠道黏膜受损及各种炎性介质的释放有关。肠道黏膜损伤可来自多种疾病,因此在祛除病因的同时保护肠道黏膜,促进受损肠黏膜的修复是治疗腹泻的关键。桃花止泻冲剂主药赤石脂的主要成分为硅酸盐,其化学结构与“思密达”主药八面体蒙脱石结构一致,可保护胃肠道黏膜,固定消化道内的病毒、细菌,抑制毒素的产生而达到迅速止泻目的。通过引进超微粉碎技术,药物分散度增大,胃肠吸收量增加,生物利用度提高。

本实验结果提示,桃花止泻冲剂微粉制剂可抑制不同致泻物质引起的小鼠、大鼠腹泻,并呈剂量依

赖性。同时微粉制剂能提高桃花止泻冲剂的药效,可降低药物的用量,克服原制剂用药量大的缺点,使桃花止泻冲剂发挥更大更好的疗效。

[参考文献]

- [1] 山丽梅,赵艳玲,刘军,等. 桃花汤的现代研究及临床应用[J]. 中国新医药, 2003, 2(10): 44-45.
- [2] 滕久祥,彭芝配,尹进,等. 九香止泻肠溶片对急性腹泻模型小鼠腹泻指数及腹腔毛细血管通透性影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(6): 34-38.
- [3] 田佳鑫,赖庆坤,马增春,等. 腹泻康对脾虚泄泻证大鼠免疫和消化吸收功能的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 92-96.
- [4] 山丽梅,赵艳玲,肖小河,等. 桃花止泻冲剂的药效学研究 I [J]. 中药材, 2003, 26(6): 420-423.
- [5] 赵艳玲,山丽梅,肖小河,等. 桃花止泻冲剂的药效学研究 II [J]. 解放军药学学报, 2003, 19(6): 439-441.