

祛除白附子麻辣刺激性新技术——超微粉碎

李先端, 程立平, 仝 燕, 顾雪竹, 游修琪, 毛淑杰*
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 确定祛除白附子麻辣刺激性新技术方法的可行性。方法: 采用研磨式超微粉碎法; 以中位粒径达 11.85 μm , 最大粒径 64 μm , 90% 的粒度在 28 μm 以下为质量控制标准; 采用小鼠急性毒性、兔眼结膜刺激、镇静等动物实验, 比较了白附子生品、老工艺炮制品、新技术炮制品的药理作用。结果: 白附子经超微粉碎后, 其毒性、刺激性由强到弱为白附子生品 > 老工艺炮制品 > 新技术制品, 药效作用与生品、老工艺制品基本一致。结论: 白附子经超微粉碎后, 可基本祛除白附子麻辣刺激性, 同时保持其原有的药效。

[关键词] 白附子; 超微粉碎; 药效作用; 麻辣刺激性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)09-0026-04

A New Technique of Superfine Comminution to Dispel Rhizoma Typhon's Sting Effects

LI Xian-duan, CHENG Li-ping, TONG Yan, GU Xue-zhu, YOU Xiu-qi, MAO Shu-jie*

(Institute of Chinese materia medica, China Academy of Chinese medical sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the feasibility of the new technique to dispel Rhizoma Typhon's sting and hot irritation. **Method:** By the ultramicro-pulverizing technique different diameter of ultramicro powder particles were used for the compared studies through pharmacologic experiments such as mouse acute toxicity test, rabbit conjunctiva stimulation and sedation tests, etc between the raw Rhizoma Typhon, the old and the new processed Rhizoma Typhon. **Result:** After the ultramicro-powdering Rhizoma Typhon nearly has the same pharmacological effects as the raw and old processed Rhizoma Typhon, and its toxicity and irritation was less than old processed Rhizoma Typhon, while. **Conclusion:** The Rhizoma Typhon's sting and irritation was dispelled when with the sting rank of raw RT, old processed method and ultramicro-pulverizing method processed by the new technique of ultramicro-pulverization. While pharmacological effects of Rhizoma Typhon can be still retained.

[Key words] Rhizoma Typhon; ultramicro-pulverization; medicine efficacy; tingling and irritation

白附子具有祛风痰、定惊搐、解毒散结、止痛的功效。毒副作用有很强的麻辣刺激性, 戟人咽喉。国家药典规定“内服一般炮制后用”, 也有生品粉碎后入散剂。白附子炮制目的主要是要消除其麻辣刺

激性, 保持药效。由于传统炮制方法复杂, 费工费时, 历代对炮制工艺改进特别重视。《中国药典》亦采用矾先浸姜矾后煮法, 约需 10~15 d 达到口尝无麻辣感为止^[1]。该法由于长时间用矾浸泡、煮, 引起饮片生产损耗达 25%, 饮片成分严重流失达 50%。而且有害元素铝离子残留量大, 个别样品的铝离子残留量比生品增加达数百倍^[2,3]。作者对白附子的炮制工艺进行改进, 经过大量的化学、物理方法反复筛选, 发现超微粉碎技术, 可将白附子麻辣刺激性消除。本研究是将白附子制成微米中药与其生品、老

[收稿日期] 2008-04-23

[基金项目] 国家中医药管理局科学技术研究专项(04-05ZL25)

[通讯作者] * 毛淑杰, Tel: (010) 84036552; E-mail: Maoshujie@163.com

工艺炮制品,经药效、毒性、刺激性、化学、高倍扫描电镜(另文发表)等方面进行比较研究,现报道如下:

1 实验材料、仪器与试剂

1.1 生药 白附子,产自河南开封地区,购自天津市药材公司。经作者本人鉴定为天南星科植物独角莲 *Typhonium giganteum* Engl 的干燥块茎。

1.2 白附子饮片

1.2.1 生品 生饮片为润透切制,晾干,即得。

1.2.2 新品 经精密研磨式超微粉碎机粉碎。出料温度为(30~40)℃。

1.2.3 老品 按《中国药典》规范的炮制品^[1]。

1.3 供试品制备

1.3.1 混悬液 ①取白附子生品、老品(以上分别粉碎过100目筛)及新品,实验前用蒸馏水配成所需浓度,供灌胃用。②取白附子生品、老品(分别粉碎过200目筛)及新品,实验前用生理盐水配成20%混悬液,供家兔点眼实验用。

1.3.2 冷浸剂 取白附子生品、老品(以上分别粉碎过40目筛)及新品,称取一定量粉末加5倍量蒸馏水,室温下浸渍48h,时时振摇,以3000 r·min⁻¹离心20 min,取上清液,于60℃水浴浓缩至100%和170%,供腹腔注射用。

1.3.3 温浸剂 取白附子生品、老品(以上分别粉碎过40目筛)及新品各80g,分别加8倍蒸馏水浸1夜,于第2天放在80℃水浴浸泡8h,取下放冷,以3000 r·min⁻¹离心20 min,取上清液于水浴浓缩,制成100%浓度,冰箱内保存备用。

1.4 其他实验药品 对照品淀粉:称取一定量药用淀粉用盐水配成20%混悬液。

1.5 实验动物 ICR小鼠与家兔,由北京大学医学部实验动物科学部提供。

1.6 仪器 VSC-701精密研磨式超微粉碎机,由北京燕山正德机械设备有限公司提供。GSL-101BI激光颗粒分布测量仪,辽宁仪表研究所有限责任公司制造。

2 方法和结果

2.1 白附子超微粉碎样品粒度测定结果见表1。结果表明,经GSL-101BI激光颗粒分布测量仪测定,超微粉碎可使中位径达到11.85 μm,最大粒径64 μm,90%的粒度在28 μm以下。

2.2 白附子毒性实验

2.2.1 生品、制品混悬液小鼠急性毒性 取体重

(18~20)g小鼠,雌雄兼用,停食12h后随机分组,不停水,每组10只,生品、新品、老品混悬液以60 g·kg⁻¹·d⁻¹(相当于成人用量500倍),对照组给予等量的蒸馏水,均分为4次灌胃,每次间隔3h,药后3d、7d称体重,观察7d内小鼠死亡只数和对体重的影响。结果表明,各组均未见小鼠死亡,体重均增加,组间无显著差异($P > 0.05$)。

2.2.2 生品、制品冷浸剂对小鼠死亡率的影响(ip)

取体重(18~22)g小鼠,雌雄兼用,随机分组,生品、新品、老品冷浸剂以15 g·kg⁻¹(相当于成人用量125倍),对照组给予等体积的生理盐水,均1次腹腔注射,观察72h内小鼠死亡只数。结果:生品死亡率为92%,其它各组均未见死亡,见表2。

2.3 白附子刺激实验

2.3.1 生品、制品冷浸剂对鼠耳皮肤刺激实验 取体重(18~22)g小鼠,随机分组,每组11~14只,用170%冷浸剂以0.1 mL涂于一只鼠耳的正反面,另一只耳作为对照,于涂药后1h用直径为6 mm打孔器砸下两耳相同部位,用电子天平称重,以两耳重量之差为肿胀程度,并进行组间比较,(左耳为对照,右耳为涂药)。结果:生品组对鼠耳有一定刺激作用,新品、老品组刺激性明显减弱,与生品组比较有明显差异($P < 0.01$)。且新品组的刺激性弱于老品组,结果见表3。

2.3.2 生品、制品混悬液对家兔眼结膜刺激实验

取体重3 kg左右的健康家兔,选用双眼无红肿、无溃烂及无分泌物者做实验。固定家兔,提起上下眼睑,滴入被试样品0.2 mL,轻轻合闭上下眼睑。使药液和眼结膜充分接触,3 min后立即用40 mL生理盐水冲去药液。给药眼分别滴入定量的生品、新品、老品混悬液,对照眼滴入同剂量淀粉混悬液,另有一组家兔为空白对照组。观察1 h,2 h内各组眼结膜水肿反应只数,同时观察水肿反应强度。按刺激水肿程度划分为:“-”为眼结膜局部没有出现水泡;“+”为眼结膜局部出现直径约2 mm的小水泡;“#”为眼结膜局部出现直径约3 mm的水泡;“##”为上下眼眼结膜全部出现水泡,眼睑外翻,有时瞬膜亦水肿增厚。结果:以0.04(g/只眼)剂量滴眼,生品混悬液水肿率为100%,新品水肿率为13%(1 h)、20%(2 h),水肿反应强度以“+”为主。老品水肿率为75%(1 h)、83%(2 h),水肿反应强度以“+”、“#”为主,结果见表4。

表 1 基本分级粒度分布表 体积分布

分级(μm)	频率(%)	累积(%)	分级(μm)	频率(%)	累积(%)	分级(μm)	频率(%)	累积(%)
< 0.13	—	0.00	2.20~ 2.41	0.63	11.14	27.54~ 30.24	3.25	93.05
0.13~ 0.15	0.00	0.00	2.41~ 2.65	0.64	11.78	30.24~ 33.21	2.70	95.75
0.15~ 0.17	0.00	0.01	2.65~ 2.91	0.66	12.43	33.21~ 36.47	2.02	97.77
0.17~ 0.19	0.00	0.01	2.91~ 3.19	0.69	13.12	36.47~ 40.05	1.29	99.06
0.19~ 0.22	0.00	0.02	3.19~ 3.51	0.71	13.83	40.05~ 43.99	0.65	99.71
0.22~ 0.25	0.01	0.02	3.51~ 3.85	0.74	14.57	43.99~ 48.31	0.22	99.92
0.25~ 0.29	0.01	0.03	3.85~ 4.23	0.81	45.38	48.31~ 53.05	0.07	99.94
0.29~ 0.33	0.00	0.03	4.23~ 4.64	0.94	16.32	53.05~ 58.26	0.03	99.97
0.33~ 0.37	0.01	0.04	4.64~ 5.10	1.14	17.46	58.26~ 63.98	0.02	99.99
0.37~ 0.43	0.02	0.06	5.10~ 5.60	1.42	18.88	63.98~ 70.26	0.00	100.00
0.43~ 0.49	0.02	0.08	5.60~ 6.15	1.78	20.66	70.26~ 77.17	0.00	100.00
0.49~ 0.54	0.14	0.22	6.15~ 6.76	2.20	22.87	77.17~ 84.74	0.00	100.00
0.54~ 0.59	0.34	0.57	6.76~ 7.42	2.66	25.52	84.74~ 93.06	0.00	100.00
0.59~ 0.65	0.54	1.11	7.42~ 8.15	3.12	28.65	93.06~ 102.20	0.00	100.00
0.65~ 0.71	0.67	1.78	8.15~ 8.95	3.62	32.26	102.20~ 112.24	0.00	100.00
0.71~ 0.78	0.72	2.50	8.95~ 9.83	4.15	36.41	112.24~ 123.26	0.00	100.00
0.78~ 0.86	0.74	3.24	9.83~ 10.79	4.68	41.09	123.26~ 135.37	0.00	100.00
0.86~ 0.94	0.76	4.00	10.79~ 11.85	5.14	46.23	135.37~ 148.66	0.00	100.00
0.94~ 1.04	0.77	4.77	11.85~ 13.02	5.41	51.64	148.66~ 163.26	0.00	100.00
1.04~ 1.14	0.78	5.55	13.02~ 14.29	5.49	57.13	163.26~ 179.29	0.00	100.00
1.14~ 1.25	0.77	6.32	14.29~ 15.70	5.40	62.53	179.29~ 196.90	0.00	100.00
1.25~ 1.37	0.76	7.08	15.70~ 17.24	5.24	67.77	196.90~ 216.23	0.00	100.00
1.37~ 1.51	0.74	7.82	17.24~ 18.93	5.04	72.80	216.23~ 237.46	0.00	100.00
1.51~ 1.66	0.71	8.53	18.93~ 20.79	4.78	77.58	237.46~ 260.78	0.00	100.00
1.66~ 1.82	0.68	9.21	20.79~ 22.83	4.45	82.03	260.78~ 286.39	0.00	100.00
1.82~ 2.00	0.66	9.87	22.83~ 25.08	4.08	86.11	286.39~ 314.52	0.00	100.00
2.00~ 2.20	0.64	10.51	25.08~ 27.54	3.69	89.80	314.52~ 345.40	0.00	100.00
						345.40~ 400.00	0.00	100.00

表 2 白附子生、制品冷浸剂对小鼠死亡率的影响

组别	n	剂量(g•kg ⁻¹)	死亡(n)	死亡率%
对照组	10	—	0	0
生品组	14	15	13	92
新品组	13	15	0	0
老品组	13	15	0	0

表 3 白附子生、制品冷浸剂对鼠耳皮肤刺激实验结果

组别	剂 量(g/只耳)	n	肿胀度(mg)
生品组	0.17	14	8.29±4.39
新品组	0.17	11	3.64±1.29 ²⁾
老品组	0.17	11	4.45±2.30 ²⁾

注:与生品组比较¹⁾ P< 0.05, ²⁾ P< 0.01, ³⁾ P< 0.001(下同)

结果表明,生品对兔眼结膜具有明显刺激作用,新品与生品比刺激作用和强度明显减弱,有非常显著性差异。

表 4 白附子生、制品混悬液对家兔眼结膜刺激实验

组别	剂量 g/只眼	滴眼 (n)	药后 1 h 水肿				药后 2 h 水肿				水肿率(%)	
			(n)		(n)		(n)		(n)		1 h	2 h
			-	+	-	+	-	+	-	+		
空白对照组	—	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
淀粉对照组	0.04	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生品组	0.04	15	0	6	5	4	0	6	7	2	100	100
新品组	0.04	15	13	2	0	0	12	3	0	0	13.3	20
老品组	0.04	12	3	6	3	0	2	6	4	0	75.0	83.3

2.4 生品、制品温浸剂对戊巴比妥钠阈下催眠的影响 取体重(18~ 22) g 小鼠,雌雄各半,随机分组,生品、新品、老品的温浸剂,均以 20 g•kg⁻¹ 1 次 ip,对照组注射等体积的生理盐水,药后 40 min ip 阈下剂量戊巴比妥钠 25 mg•kg⁻¹,观察 25 min 内小鼠入睡只数(以翻正反射消失 1 min 以上者为指标)。结果:

生品、新品、老品与对照组生理盐水组比,均有显著差异($P < 0.05$)。组间比较,未见明显差异。表明生品、制品均有一定的镇静作用,且生品、新品、老品作用基本一致,结果见表 5。

表 5 白附子生、制品冷浸剂对戊巴比妥钠阈下催眠实验($n = 10$)

组别	剂量($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	入睡数(n)	入睡率(%)
对照组	—	0	0
生品组	20	5	50 ^①
新品组	20	7	70 ^②
老品组	20	7	70 ^②

3 讨论

本研究为确定祛除白附子麻辣刺激性新技术方法的可行性,对其生品、新品、老品的毒性、刺激性、药效作用进行比较研究。给小鼠口服混悬液 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (相当于成人用量 500 倍),观察 7 d 各组均未见小鼠死亡。各组间体重增加均无显著差异,说明经口给药白附子混悬液毒性很小。

1 次腹腔注射冷浸剂 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于成人用量 125 倍),观察 72 h,生品死亡率为 92%,其它各组均未见死亡,说明新品、老品基本无毒。

皮肤刺激实验结果表明,其生品冷浸剂可使小鼠耳肿胀,有一定刺激作用。新品、老品组与生品组比较刺激明显减弱,有明显差异($P < 0.01$)。且从数据直观看,新品组刺激性弱于老品组,但两者无统计

学意义。生品对家兔眼结膜有明显刺激作用,与空白对照组比 $P < 0.001$;老品亦有一定的刺激作用,与空白对照组比 $P < 0.01$;新品刺激作用明显减弱,与空白对照组比 $P > 0.05$ 。新品与生品比刺激作用明显减弱,有非常显著性差异($P < 0.001$);与老品比较 1 h 和 2 h 都有一定差异($P < 0.01, P < 0.01$),说明新品祛除刺激性更好。综上所述,其毒性、刺激性由强到弱为白附子生品 > 老品 > 新品。

生品、制品有明显的协同戊巴比妥钠催眠作用,新品、老品在小鼠镇静实验中,均保持了与生品相近的药效,表明白附子经新技术、老法炮制后对药效影响不明显。综上所述,改进的新工艺既保持了药效又祛除麻辣刺激性,说明新技术是科学的、可行的。

目前超微粉碎技术在中药领域应用较多。但用超微粉碎技术祛除麻辣刺激性作用,是我们在大量实验过程中的意外发现,其原理在进一步研究中。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部,北京:化学工业出版社,2005. 70.
- [2] 姚三桃,杨滨. 白附子新老炮制品化学成分比较[J]. 中国中药杂志,1993,18(4): 212.
- [3] 王毅,张静修. 制白附子饮片片铝含量的研究[J]. 中成药,1992,14(2): 22.