

精制藿胆方及拆方抗炎药理作用研究

洗彦芳¹, 索娟¹, 黄晓丹², 侯少贞¹, 陈建南¹, 叶木荣¹, 苏子仁^{1*}

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州王老吉药业股份有限公司, 广东 广州 510450)

[摘要] 目的: 研究精制藿胆方及其拆方抗炎药理作用。方法: 采用角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀、二甲苯所致小鼠耳廓肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高以及大鼠棉球肉芽肿的方法, 探讨抗炎作用。结果: 精制藿胆方及其拆方均对大鼠角叉菜胶足趾肿胀、二甲苯所致小鼠耳廓肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高以及大鼠棉球肉芽肿的炎症模型有明显的抑制作用。广藿香油、猪胆粉两药配伍存在极显著的交互作用。结论: 精制藿胆方具有显著的抗炎作用。方药配伍呈协同增效关系。

[关键词] 精制藿胆方; 方药配伍; 抗炎作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)04-0054-03

A Pharmacological Study on Anti-inflammatory Effects of Refined Huodan Recipe

XIAN Yanfang¹, SUO Juan¹, HUANG Xiao-dan², HOU Shao-zhen¹, CHEN Jian-nan¹, YE Mu-rong¹, SU Zi-ren^{1*}

(1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Guangzhou Wanglaoji Pharmaceutical Company Limited, Guangzhou 510450, China)

[Abstract] **Objective:** To study the anti-inflammatory effects of refined Huodan recipe and its disassembled prescriptions. **Methods:** The animal models of rat's toes swelling induced by carrageenan, mouse's auricle swelling induced by xylene, the increase of capillary permeability in mice induced by acetic acid, the rat granuloma induced by cotton ball were used to determine the anti-inflammatory effects of refined Huodan recipe and its disassembled prescriptions. **Results:** Refined Huodan recipe and its disassembled prescriptions have obvious inhibitory action on rat's toes swelling induced by carrageenan, on mouse's auricle swelling induced by xylene, on the increase of capillary permeability in mice induced by acetic acid, and on rat granuloma induced by the cotton ball. Oleum pogostemonis and Pulvis fellis suis have remarkable interaction. **Conclusions:** Refined Huodan recipe and its disassembled prescriptions have remarkable anti-inflammatory effects. The recipe shows synergistic action and compatibility in composition.

[Key words] Refined Huodan Recipe; recipe compatibility; anti-inflammatory effects

精制藿胆方, 由藿胆丸衍化而来, 广藿香药材用广藿香油替代, 全方由广藿香油、猪胆粉组成。藿胆丸原方具有清热化浊, 宣通鼻窍作用, 是治疗鼻炎的经典中成药。精制藿胆方由藿胆丸方精制而成, 方简量少。本文从抗炎作用的药效配伍, 探讨精制藿胆方的药物配伍的合理性。现将结果报告如下:

1 试验材料

1.1 受试药物 精制藿胆方, 由广藿香油 14 g 和猪胆粉 219 g 组成, 批号: 20050501, 由广州中医药大学新药开发研究中心提供。阳性对照药: 醋酸泼尼松, 5 mg/片, 广东华南药业有限公司生产, 批号: 050301。藿胆丸, 36 g/瓶, 成人日用量为 12 g, 广州王老吉药业股份有限公司生产, 批号: 041007。广藿香油, 广州百花香料股份有限公司生产, 批号: 20050801; 猪胆粉, 福建省仙游县南丰生化有限公司生产, 批号: 050301。

[收稿日期] 2006-08-15

[通讯作者] * 苏子仁, Tel: (020) 36585814; E-mail: suziren@gzhtcm.edu.cn

1.2 试验剂量 精制藿胆方, 临床用量为 0.932 g/d, 以成人体重 60 kg 计, 剂量为 15.5 mg/kg。本试验小鼠低、中、高 3 个剂量组, 分别设为临床用药剂量的 10, 20, 40 倍, 即为 155, 310, 620 mg/kg; 大鼠低、中、高 3 个剂量组, 分别设为临床用药剂量的 5, 10, 20 倍, 即为 77.5, 155, 310 mg/kg。对照药物剂量按该试验中受试药物的中剂量倍数, 根据临床剂量换算。

1.3 实验动物 NIH 小鼠(合格证号 2005A0001), SPF 级; SD 大鼠(合格证号 2005A008), SPF 级; 均由广州中医药大学实验动物中心提供, 正常饲养 3 d 后供试。

1.4 主要仪器与试剂 BS110S 电子天平, Sartorius 公司生产; 722 光栅分光光度计, 上海精密科学仪器有限公司生产; 二甲苯, 化学纯, 广州化学试剂厂生产, 批号: 0203428; 角叉菜胶, Sigma 公司生产; 伊文思蓝, Sigma 公司生产; 醋酸, 上海试剂一厂生产, 批号: 0103521。

2 方法与结果

2.1 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响^[1,2] 取 NIH 小鼠, 体重(18~22)g, 80 只, 雌雄各半, 随机分成 8 组如表 1, 除空白对照组外, 各组按表 1 剂量分别灌胃给药, 空白对照组给予等容积蒸馏水, 每 d 给药 1 次, 连续 4 d。末次给药 0.5 h 后, 将二甲苯 100 μ L 滴于小鼠右耳两面, 左耳不涂作为对照, 致炎 0.5 h 后处死动物, 用直径 9 mm 打下双耳同一部位圆片, 电子分析天平精密称重, 以左、右耳片重量之差作为肿胀度, 比较各组间差异, 结果见表 1。

实验结果采用 *t* 检验, 与空白对照组比较, 各实验组均能显著减轻二甲苯致炎小鼠的耳肿胀度。将空白对照组、精制藿胆方中剂量组、猪胆粉组、广藿香油组实验结果, 采用析因设计的方差分析, 猪胆粉与广藿香油配伍的交互作用极显著($P < 0.01$), 提示两药配伍应用的协同增效作用明显。

2.2 对小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响(腹腔染料渗出法)^[1,2] 取 NIH 小鼠, 体重(18~22)g, 80 只, 雌雄各半, 随机分成 8 组, 分组、给药剂量、给药时间同 2.1。末次给药 0.5 h 后, 各鼠尾静脉注射 0.5% 伊文思蓝生理盐水溶液 0.1 mL/10 g, 并立即腹腔注射 0.2 mL/只 0.6% 醋酸生理盐水溶液, 30 min 后放血处死小鼠, 剖腹, 用 10 mL 生理盐水冲洗腹腔数次, 收集洗液, 离心, 取上清液用紫外分光光度计

在 590 nm 处测吸光度 *A* 值, 比较各组间差异, 结果见表 2。

表 1 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(mg/kg)	耳廓肿胀度(mg)
空白对照	—	12.5 \pm 2.8
醋酸泼尼松	40	1.5 \pm 0.3 ²⁾
藿胆丸	4 000	1.6 \pm 0.4 ²⁾
精制藿胆方	155	1.7 \pm 0.2 ²⁾
精制藿胆方	310	1.5 \pm 0.4 ^{2,8)}
精制藿胆方	620	1.4 \pm 0.2 ²⁾
广藿香油	18.6	1.7 \pm 0.4 ²⁾
猪胆粉	292	1.6 \pm 0.5 ²⁾

注: 与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与醋酸泼尼松组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与藿胆丸组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$; 交互作用⁷⁾ $P < 0.05$, ⁸⁾ $P < 0.01$, 下同。

表 2 对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(mg/kg)	<i>A</i> 值
空白对照	—	0.568 \pm 0.055
醋酸泼尼松	40	0.145 \pm 0.017 ²⁾
藿胆丸	4 000	0.188 \pm 0.012 ^{2,4)}
精制藿胆方	155	0.200 \pm 0.014 ^{2,4)}
精制藿胆方	310	0.170 \pm 0.018 ^{2,4,5,8)}
精制藿胆方	620	0.141 \pm 0.026 ^{2,6)}
广藿香油	18.6	0.190 \pm 0.027 ²⁾
猪胆粉	292	0.191 \pm 0.011 ²⁾

实验结果采用 *t* 检验, 与空白对照组比较, 各实验组均能显著抑制醋酸所致小鼠毛细血管通透性增高, 精制藿胆方中、高剂量作用强于藿胆丸。将空白对照组、精制藿胆方中剂量组、猪胆粉组、广藿香油组实验结果, 采用析因设计的方差分析, 猪胆粉与广藿香油配伍的交互作用极显著($P < 0.01$), 提示两药配伍应用的协同增效作用明显。

2.3 对大鼠足趾肿胀的影响^[1,2] 取 SD 雄性大鼠, 体重为(180~200)g, 80 只, 随机分成 8 组如表 3。除空白对照组外, 各组按表 3 剂量分别灌胃给药, 空白对照组给予等容积蒸馏水, 每 d 给药 1 次, 连续 7 d。用改良容积法测量各组大鼠右后足正常体积(在足正面下作一清晰标线), 末次给药后在右后足趾皮下注入 0.1 mL 角叉菜胶(0.2%), 测定致炎后 1 h、2 h、3 h、4 h 右后足体积, 计算肿胀率。

$$\text{大鼠足趾肿胀率} \% = \frac{\text{致炎后足体积} - \text{致炎前足体积}}{\text{致炎前足体积}} \times 100\%$$

比较各给药组足肿胀率与空白对照组足肿胀率的差异, 结果见表 3。

实验结果采用重复测量方差分析, 与空白对照组比较, 醋酸泼尼松组、精制藿胆方中、高剂量组对大鼠足趾肿胀率均有明显抑制作用, 且大鼠足趾肿胀率与药物作用时间密切相关。将空白对照组、精制藿胆方中剂量组、猪胆粉组、广藿香油组实验结果, 采用析因设计的方差分析, 猪胆粉与广藿香油配伍的交互作用极显著 ($P < 0.01$), 提示两药配伍应用的协同增效作用明显。

表 3 对大鼠足趾肿胀率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 mg/kg	肿胀率 (%)			
		1 h	2 h	3 h	4 h
空白对照	—	21.83 ± 2.20	18.51 ± 3.90	15.13 ± 3.71	13.68 ± 2.82
醋酸泼尼松 ²⁾	20	8.28 ± 3.39	6.16 ± 2.88	1.58 ± 2.27	0.29 ± 0.61
藿胆丸	2 000	21.54 ± 3.25	18.23 ± 2.89	15.06 ± 2.40	8.85 ± 2.47
精制藿胆方	77.5	21.15 ± 3.35	18.37 ± 3.14	14.92 ± 3.68	9.37 ± 2.58
精制藿胆方 ^{2, 8)}	155	14.80 ± 3.13	12.96 ± 3.63	9.88 ± 3.23	5.44 ± 2.35
精制藿胆方 ²⁾	310	18.10 ± 3.59	11.63 ± 3.30	6.22 ± 2.88	2.97 ± 1.36
广藿香油	9.3	21.18 ± 4.00	17.58 ± 3.56	11.73 ± 3.08	8.31 ± 2.62
猪胆粉	146	21.83 ± 3.47	18.10 ± 2.47	14.66 ± 2.74	10.66 ± 2.78

表 4 对大鼠棉球肉芽肿的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	肉芽肿重量 (mg)
空白对照	—	42.5 ± 2.3
醋酸泼尼松	20	23.4 ± 3.8 ²⁾
藿胆丸	2 000	29.5 ± 2.9 ^{2, 4)}
精制藿胆方	77.5	32.1 ± 3.9 ^{2, 4)}
精制藿胆方	155	29.3 ± 3.4 ^{2, 4, 7)}
精制藿胆方	310	27.8 ± 3.0 ^{2, 5)}
广藿香油	9.3	31.9 ± 3.3 ²⁾
猪胆粉	146	36.2 ± 2.4 ²⁾

2.4 大鼠棉球肉芽肿试验^[3, 4] 取 SD 大鼠, 雌雄各半, 体重为 (180~200) g, 80 只, 分组、给药剂量同 2.3。每只大鼠腹腔注射乌拉糖麻醉, 手术将 1 个 10 mg 消毒脱脂棉球植入大鼠腋窝皮下。术后第 2 d 给药, 除空白对照组外, 各组按表 4 剂量分别灌胃给药, 空白对照组给予等容积蒸馏水, 每 d 给药 1 次, 连续 7 d。第 8 天脱臼处死大鼠, 取出棉球, 置 60 °C 烤箱至恒重, 减去原棉球重量即为肉芽肿重量。肉

芽肿重量以 mg 表示, 比较各给药组与空白对照组肉芽肿重量差异, 结果见表 4。

实验结果采用 *t* 检验, 与空白对照组比较, 各实验组均能显著减轻大鼠棉球肉芽组织重量, 精制藿胆丸大剂量优于藿胆丸。将空白对照组、精制藿胆方中剂量组、猪胆粉组、广藿香油组实验结果, 采用析因设计的方差分析, 猪胆粉与广藿香油配伍的交互作用极显著 ($P < 0.01$), 提示两药配伍应用的协同增效作用明显。

3 讨论

精制藿胆方是用于鼻炎的新药, 其抗炎药理作用采用四项药理指标评价: 用二甲苯所致小鼠耳廓肿胀和醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性来评价急性炎症的药效, 用大鼠角叉菜胶足肿胀和大鼠棉球肉芽肿的模型评价亚急性炎症的药效。试验结果显示, 精制藿胆方的抗炎作用显著, 作用强度比醋酸泼尼松弱, 但比藿胆丸(部分试验结果)作用强; 提示采用提取精制后的广藿香油替代广藿香, 更有利于抗炎作用的发挥。

拆方研究表明, 在大鼠角叉菜胶足肿胀模型, 虽然猪胆粉和广藿香油各自均无抗炎作用, 但复方却显示极显著的抗炎作用; 猪胆粉、广藿香油各自对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性、大鼠棉球肉芽肿的 3 个模型均有较强的抗炎作用, 但复方配伍有显著的协同增效关系 ($P < 0.01$)。本研究结果提示, 源于清代《医宗金鉴》的藿胆丸, 其有效部位猪胆粉、广藿香油在抗炎作用方面的配伍应用, 有现代的科学依据。在中药新药开发研究中, 不但要注重中药的化学成分, 而且更应当注重中药的配伍, 体现中医药的配伍理论。

[参考文献]

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 356-360.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 882-913.
- [3] 吴碧君, 刘东晖. 藿胆丸主要药效学研究[J]. 中药材, 2002, 25(9): 657-659.
- [4] 曾惠芳, 江涛, 侯少贞, 等. 通立按摩膏的药效学研究[J]. 广州医学院学报, 2005, 33(3): 57-59.