

胃平片的主要药效学研究

曹春然^{*}, 周建平, 王志斌
(北京市药品检验所, 北京 100035)

[摘要] 目的: 研究胃平片的理气、镇痛、逐寒化积等主要药理作用。方法: 用水浸拘束法造成大鼠应激性胃溃疡模型, 观察胃平片对胃黏膜的保护, 确定其理气和胃的作用; 用小鼠醋酸扭体法和热板法, 考察胃平片的镇痛作用; 制备小鼠寒滞食积的模型, 观察其逐寒化积的作用。结果: 胃平片灌胃给药, 可明显减轻大鼠由应激性反应引起的胃黏膜损伤, 降低小鼠受醋酸刺激的扭体次数, 提高小鼠对热刺激的痛阈值, 促进寒滞食积模型小鼠的小肠推进功能。结论: 胃平片具有理气、镇痛、逐寒和化积等主要药理作用。

[关键词] 胃平片; 理气; 镇痛; 逐寒化积

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)11-0047-03

The Principal Pharmacodynamics of Weiping tablets

CAO Chun-ran^{*}, ZHOU Jian-ping, WANG Zhi-bin
(Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China)

[Abstract] **Objective:** To study the principal pharmacodynamics of Weiping tablets. **Method:** The rat experimental gastric ulcer model established by water immersing method was used to observe the effect of protecting gastric mucosa and study the effect of regulating the flow of qi. Methods of acetic acid induced writhing and hot-plate test in mice were used to study the analgesic effect. Retention of cold and dyspepsia model in mice was prepared and the way of intact intestine motility was used to measure intestine moving velocity to observe the eliminating cold and food-transmission effects. **Results:** Weiping tablets had obvious inhibition on stress gastric ulcer in rats. The writhing times of mice induced by acetic acid were decreased and pain threshold was remarkably improved by Weiping tablets. The small intestine motility was promoted strikingly in retention of cold and dyspepsia mice. **Conclusion:** Weiping tablets manifested regulating the flow of qi effect, analgesic effect, eliminating cold and food-transmission effects obviously.

[Key words] Weiping tablets; Regulating the flow of qi; Analgesic; Eliminating cold and food-transmission

胃平片是以沉香等中药配伍研制的中药片剂, 有临床应用基础。为进一步确证其理气、镇痛、逐寒化积的药理作用, 本实验以胃苏冲剂为阳性对照药, 采用动物模型进行了主要药效学的研究, 为临床用药提供实验依据。

1 试验材料

1.1 药物 胃平片药粉, 由肉桂、五灵脂、豆蔻、雄

黄、白胡椒、高良姜、丁香、木香各 66.2g, 人参、枳壳各 44.2g, 红花 155g, 沉香 221g, 巴豆霜 6.6g 组成, 将巴豆制霜, 其余药材粉碎为细粉, 制成每 g 药粉含 1g 生药材的压片前原药粉, 正丁醇提取物应大于 0.2%, 药粉由北京京华药业提供; 胃苏冲剂, 江苏扬子江制药厂生产, 批号 021116-3-5; 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na), 上海化学试剂站分装厂生产, 批号 010426, 供试品和阳性对照药均用 0.5% CMC-Na 溶液配制成混悬液。

1.2 动物 昆明种小白鼠, Wistar 种大鼠均由中国药品生物制品检定所提供, 合格证号: SCXK(京)

[收稿日期] 2006-03-15

[通讯作者] * 曹春然, Tel: (010) 66138837; E-mail: cchunran@vip.sina.com

2000-0010。

1.3 仪器 热板测痛仪, 型号: GJ-8402, 由浙江宁海白石电子医药仪器厂生产。

2 方法

2.1 实验分组及给药 取健康合格动物, 随机分为空白对照组、模型对照组、阳性药对照组和胃平片大、中、小剂量组。阳性药对照组给予胃苏冲剂, 剂量为 7.5g 药粉/kg, 胃平片大、中、小剂量组分别给予生药粉, 剂量为 0.38, 0.19, 0.095g 生药/kg; 空白对照组和模型对照组给予同体积的溶媒 0.5% CMC-Na 溶液。

2.2 胃平片对水浸拘束法致大鼠应激性胃溃疡的影响^[1] 取 Wistar 大鼠 40 只, ♀, 体重 200 ± 20g, 按体重分为 5 组, 每组 8 只, 组别和给药剂量见 2.1, 本试验不设空白对照组。将受试大鼠放置在代谢笼内, 禁食不禁水 24h 后, 分别给予动物不同剂量的受试物, 给药 1h 后, 用乙醚麻醉大鼠, 将其仰卧位固定在金属网上, 然后将固定的动物浸于 23℃ 左右的水槽中, 水面齐剑突。水浸 20h 后, 放血, 处死, 开腹, 结扎幽门。用注射器抽取 0.4% 的中性福尔马林溶液 10mL 自食道灌入胃中, 结扎贲门, 取出全胃, 并将其放入 0.4% 的甲醛溶液中。30min 后, 沿胃大弯剖开, 检查胃粘膜病变。溃疡指数用两种方法评价 (1) 肉眼观察以粘膜损伤程度积分。每 1mm 的损伤长度记为 1 分, 如损伤宽度 > 1mm, 则积分加倍; 长径 < 1mm 的溃疡称点状溃疡, 以 0.5mm 为界, > 0.5mm, 3 个点状溃疡记为 1 分; < 0.5mm, 10 个点状溃疡记为 1 分。计算总分, 进行比较; (2) 长径 > 1mm 的溃疡, 以其长径长度总和作为另一项溃疡指标, 进行比较。将所得数据采用 *t* 检验进行比较。

2.3 胃平片对醋酸致小鼠扭体反应的影响^[2] 取小鼠 60 只, 体重 19 ± 1g, ♀ ♂ 各半, 随机分为 5 组, 每组 12 只, 组别和给药剂量见 2.1, 本试验不设模型对照组。各组给药 1h 后, 分别给每只动物腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.2mL, 观察每只小鼠在 15min 内因疼痛引起的扭体反应的次数, 并计算扭体次数的减少率。

扭体次数减少率 =
$$\frac{\text{空白对照组平均扭体次数} - \text{给药组平均扭体次数}}{\text{空白对照组平均扭体次数}} \times 100\%$$

2.4 胃平片对热刺激小鼠痛阈值的影响^[2] 取小鼠, ♀, 健康。试验前 1 日, 先筛选合格小鼠, 每次 1 只放在加热至恒温的铁板 (55℃) 上, 小鼠自放在热

板上至出现因热刺激而舔后足所需的时间 (s), 作为该鼠的痛阈值, 出现舔足反应后将小鼠取下。凡舔后足时间小于 5s 或大于 30s 或跳跃者弃之不用。间隔 1h, 重复测定, 取两次痛阈平均值, 作为该鼠的给药前基础痛阈值, 以平均值不超过 30s 为合格。将合格小鼠随机分为 5 组, 组别和给药剂量见 2.1, 本试验不设模型对照组。分别在给药后 0.5, 1, 2, 4, 6h 测定动物的痛阈值。以观察受试物的镇痛作用及时效关系。对所得的试验数据采用 *t* 检验进行比较。同时按下式计算各组动物镇痛百分率。

镇痛百分率 =

$$\frac{\text{给药组动物平均痛阈值} - \text{空白对照组动物平均痛阈值}}{\text{空白对照组动物平均痛阈值}} \times 100\%$$

2.5 胃平片对寒滞食积模型小鼠小肠推进功能的影响^[1,2] 取小鼠 60 只, ♀ ♂ 各半, 体重 18~20g, 随机分组, 共 6 组, 每组 10 只, 组别和给药剂量见 2.1。除空白对照组外, 其他各组小鼠每日在水温为 16~18℃ 的水中游泳 5min, 取出后每只给予冰水 1mL 灌胃, 每日 1 次, 连续 2d。末次给予冰水后, 禁食不禁水 24h, 每鼠先以 0℃ 冰水灌胃, 30min 后, 再灌入含有 5% 印度墨汁的各剂量组药物, 每只动物 0.5mL, (灌胃物均用可溶性淀粉以 20mL 加入 20g 的比例调至基本相同的粘稠度)。30min 后脱颈处死, 打开腹腔分离肠系膜, 剪取幽门至回肠部的肠管, 置与托盘上, 将小肠轻轻地拉直, 测量肠管的长度作为“小肠总长度”。从幽门至墨汁前沿的距离作为“墨汁在肠内的推进长度”, 用公式计算墨汁推进百分率。所得数据采用 *t* 检验进行比较。

墨汁推进率 =
$$\frac{\text{墨汁在小肠推进的平均距离}}{\text{小肠全长}} \times 100\%$$

2.6 统计方法 本试验所得数据均采用 SPSS 统计软件进行处理。

3 结果

3.1 胃平片对应激法致大鼠胃溃疡的影响 与模型组比较, 胃平片各剂量组大鼠胃粘膜损伤程度较轻, 溃疡指数与模型组比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) 结果见表 1。

3.2 胃平片对醋酸致小鼠扭体反应的影响 腹腔注射醋酸溶液后, 各组小鼠均出现腹部收缩、躯体扭曲、后肢伸展及蠕行等扭体反应。胃苏冲剂和胃平片各剂量组小鼠扭体次数均明显减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 扭体次数减少率升高。见表 2。

表 1 胃平片对大鼠应激性胃溃疡模型的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (生药 g/kg)	溃疡指数	
		评分	mm
模型对照组	—	29.5 ± 7.5	22.3 ± 6.2
胃苏冲剂组	7.5	7.4 ± 6.4 ²⁾	5.7 ± 4.4 ²⁾
胃平片组	0.38	10.3 ± 5.2 ²⁾	8.3 ± 4.5 ²⁾
胃平片组	0.19	13.4 ± 6.4 ¹⁾	10.4 ± 4.8 ²⁾
胃平片组	0.095	20.1 ± 5.9	11.2 ± 5.3 ²⁾

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 胃平片对热刺激小鼠痛阈值的影响 在给药后 1h, 与空白对照组比较, 大、中剂量组动物的平均痛阈值有显著增高 ($P < 0.01, P < 0.05$); 在给药 2, 4h 后, 大剂量组动物的平均痛阈值有显著增高 ($P < 0.01$)。胃平片最大镇痛百分率可达到 65%。结果见表 3。

表 3 胃平片对热板法致小鼠疼痛模型的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (生药 g/kg)	基础痛阈值 (s)	给药后不同时间的痛阈值(s)				
			0.5h	1h	2h	4h	6h
空白对照组	—	19.3 ± 5.6	10.0 ± 3.9	10.2 ± 4.3	11.8 ± 3.6	11.7 ± 4.0	10.8 ± 3.4
胃苏冲剂组	7.5	19.6 ± 4.0	13.0 ± 4.1	14.8 ± 4.6 ¹⁾	16.7 ± 4.4 ¹⁾	14.6 ± 4.7	12.5 ± 3.9
胃平片组	0.38	20.8 ± 4.6	11.8 ± 3.1	16.8 ± 3.8 ²⁾	17.9 ± 3.3 ²⁾	15.5 ± 4.2 ¹⁾	14.7 ± 4.7
胃平片组	0.19	21.7 ± 4.4	11.3 ± 3.3	13.3 ± 3.4 ¹⁾	13.2 ± 4.7	13.4 ± 3.6	13.5 ± 4.8
胃平片组	0.095	20.2 ± 3.3	10.6 ± 2.9	11.0 ± 3.3	12.6 ± 2.9	11.9 ± 3.2	11.9 ± 3.2
			(30%)	(45%)	(42%)	(25%)	(16%)
			(18%)	(65%)	(52%)	(33%)	(36%)
			(13%)	(30%)	(12%)	(15%)	(25%)
			(6%)	(8%)	(7%)	(2%)	(10%)

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 括号内为各给药组动物的镇痛百分率。

表 4 胃平片对寒滞食积模型小鼠小肠推进功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (生药 g/kg)	小肠总长度 (cm)	墨汁推进长度 (cm)	墨汁推进率 (%)
空白对照组	—	51.4 ± 3.0	41.9 ± 5.3 ²⁾	81.3 ± 8.7 ²⁾
模型对照组	—	51.2 ± 5.6	30.8 ± 6.8	60.2 ± 11.4
胃苏冲剂组	7.5	52.0 ± 2.5	38.5 ± 6.0 ²⁾	74.3 ± 13.3 ¹⁾
胃平片组	0.38	52.7 ± 5.3	42.0 ± 8.0 ²⁾	79.5 ± 11.6 ²⁾
胃平片组	0.19	50.4 ± 4.3	41.3 ± 4.8 ²⁾	82.0 ± 8.6 ²⁾
胃平片组	0.095	51.0 ± 5.1	32.7 ± 8.6	63.8 ± 14.6

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

胃痛是一种常见疾病, 引起胃痛的原因虽多, 但其病理机制, 主要在于胃气失于和降、气机郁滞不通, 或失于滋养, 气血运行不畅所致。前者多为实证, 后者多系虚证。

胃平片主要用于实证的治疗, 试验中采用大鼠

表 2 胃平片对醋酸致小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	给药剂量 (生药 g/kg)	扭体次数 (次)	扭体减少率 (%)
模型对照组	—	32.6 ± 12.1	—
胃苏冲剂组	7.5	15.8 ± 9.4 ²⁾	51.5
胃平片组	0.38	14.8 ± 9.6 ²⁾	54.5
胃平片组	0.19	19.8 ± 10.1 ²⁾	39.4
胃平片组	0.095	23.7 ± 12.2	27.3

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 胃平片对寒滞食积模型小鼠小肠推进功能的影响 与空白对照组比较, 模型组动物墨汁推进百分率有显著降低 ($P < 0.01$), 动物模型成立; 与模型组比较, 胃平片大、中剂量组动物墨汁推进百分率有显著提高 ($P < 0.01$)。见表 4。

应激性胃溃疡模型, 模拟临床因情志怫郁、肝气犯胃、胃气郁滞的气滞证胃痛, 胃平片可以减轻胃部溃疡的程度, 具有疏肝理气和胃的功效; 胃平片可以使小鼠扭体反应的次数减少, 并提高小鼠受热刺激时的痛阈值, 从而验证了它具有镇痛作用; 对模拟临床寒积胃脘、气机凝滞、胃失和降的小鼠寒滞食积模型, 胃平片对小肠的蠕动有明显的促进作用, 初步说明组方中的药物具有逐寒、理气和润下通便的作用。综上所述, 胃平片具有舒气、化郁、逐寒止痛的功效, 临床可用于治疗胃气痛、胃寒痛、食积痛等症, 以上药理实验为临床用药提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] 李仪奎. 中药药理试验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 453, 322.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 360, 332.