

如意金黄贴膏与如意金黄散消肿止痛功效的比较研究

毛平¹, 夏卉莉²

(1 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200023)

摘要:目的: 研究比较如意金黄贴膏与如意金黄散消肿止痛的药效学作用。方法: 体外抑菌法观察抑菌作用, 扭体法和热板法观察镇痛作用, 观察对小鼠毛细血管通透性的影响。结果: 如意金黄浸膏对金葡球菌的抑菌作用尤为显著; 贴膏对醋酸引起的小鼠扭体反应有明显的抑制作用, 能提高小鼠痛阈潜伏期; 并可抑制醋酸引起的小鼠毛细血管通透性的增高。结论: 如意金黄贴膏具有消肿止痛作用, 与如意金黄散作用相同。

关键词: 如意金黄贴膏; 如意金黄散; 抑菌; 止痛; 抗炎

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2004)05-0046-03

如意金黄散始见于明·陈实功《外科正宗》, 临床应用已有近百年历史, 一直被视为中医外治箍围法治疗疮疡阳证的基本代表方。全方由姜黄 160g、大黄 160g、黄柏 160g、苍术 64g、厚朴 84g、陈皮 84g、甘草 64g、生天南星 64g、白芷 160g、天花粉 320g 十味药组成, 具有消肿止痛功效。由于疗效可靠、安全性高、处方合理, 被历版《中华人民共和国药典》所收载。

如意金黄散是纯生药粉制剂, 未经灭菌处理, 产品在生产及贮藏过程中常常发现有超过规定范围的细菌、霉菌。且散剂在使用时须用酒或醋或植物油调成外用敷膏, 存在着沾污衣服, 换洗不便和无法携带等不足, 给病家带来诸多不便。为了继承传统古方, 提升古方的制剂能级, 加速中药产业化步伐, 根据如意金黄散在临床上应用的特点, 结合该方中药成分的特性, 将中药经提取、浓缩等制备工艺加工, 初步研制成当前国际较为流行的、在国内也属首创的以医用热熔胶为主要基质的树脂膏——如意金黄贴膏, 新型型的药量比例与原散剂一样。本文从抑菌、抗炎、镇痛、毛细管通透性等药效学方面对新、老剂型进行比较, 证实新剂型确有消肿止痛之功, 剂型改革是可行性的。

1 材料

1.1 菌种 金黄色葡萄球菌(ATCC 25923)、绿脓杆菌(ATCC 25783)、大肠杆菌(ATCC 25922)。

培养基: MH 培养基 MH 肉汤琼脂

1.2 动物 昆明种小鼠(18~22g) ♂、♀, 由上海中

医药大学动物中心提供。动物合格证: “医动 02-24-3”。

1.3 药物与试剂 如意金黄贴膏: 批号: 20000925-1, 由上海市雷允上药业集团中药制药三厂提供, 每 100cm² 含生药 2.887g, 药面呈黄色, 气芳香。如意金黄浸膏: 批号 20031001-1, 成品的中间体, 每 g 浸膏含 8.7027g 生药, 由上海雷允上药业集团中药三厂提供。阳性对照药: 如意金黄散, 批号: 990501, 上海市雷允上药业集团上海中药制药一厂生产, 临用时用植物油调敷, 生药含量与贴膏中剂量相同; 赋形剂; 庆大霉素(10 单位/mL)。

2 方法与结果

2.1 体外抑菌作用 采用稀释法测定如意金黄浸膏抑制金葡球菌、大肠杆菌及绿脓杆菌生长的最低浓度(MIC)。

2.1.1 被检测样品的稀释 取试管, 分别标记“肉汤对照”、“测试菌生长对照”、“如意金黄浸膏原液对照”、“如意金黄浸膏测试”、“阳性药对照”, 然后于每支管内加入营养肉汤 2mL。“肉汤对照”与“测试菌生长对照”管不加如意金黄浸膏, 待测如意金黄浸膏对照不加菌液。

用肉汤将如意金黄浸膏稀释为 1:2、1:4、1:6、1:10、1:20、1:40、1:80、1:160, 药物浓度分别为 600mg/mL、300mg/mL、200mg/mL、120mg/mL、60mg/mL、30mg/mL、15mg/mL、7.5mg/mL, 再经 120℃ 30min 消毒灭菌。

2.1.2 测试菌的准备 在已分纯的待测菌平板(营养琼脂培养基)上挑取 4~5 个直径约 1mm 左右的菌落种到 3~5mL 营养肉汤或血清肉汤培养基中,

35℃培养 15h~18h。增菌后的对数生长期菌液用 3~5mL 生理盐水校正浓度至 0.5 麦氏比浊标准(McFarland standard, 相当 10^8 CFU/mL), 制备好的菌液应在 15min 内接种。

2.1.3 接种 依次向低浓度到高浓度的药液试管内加入 0.1mL 的检测菌液(用微量加样器吸取), 加样器吸头必须插到管内液面下加菌并注意避免与管内壁接触。加好菌液后的试管应避免晃动。肉汤对照管不加, 如意金黄浸膏原液对照不加。将试管置 35℃孵育 48h 后观测结果。

试验表明, 阳性对照药庆大霉素对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌都有明显的抑菌作用。如意金黄浸膏对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌均有不同程度的抑菌作用。对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度分别是 60、200、300mg/mL, 其中对金黄色葡萄球菌效果较显著。

2.2 镇痛作用

2.2.1 对醋酸致小鼠扭体反应的影响 实验前一天, 将 50 只小鼠腹部脱毛。24h 后, 随机分成赋形剂组、如意金黄贴膏小剂量组(含生药 0.0144g/cm²)、如意金黄贴膏中剂量组(含生药 0.0288g/cm²)、如意金黄贴膏大剂量组(含生药 0.0576g/cm²)和如意金黄散组(含生药量与贴膏中剂量组相同)。取贴膏

表 2 如意金黄贴膏对小鼠痛阈潜伏期的影响($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (生药 g/cm ²)	痛阈潜伏期(s)		
		给药前	给药后 1h	给药后 2h
赋形剂组	—	19.44 ± 4.66	20.63 ± 6.48	19.13 ± 5.43
贴膏小剂量组	0.0144	18.50 ± 4.81	22.92 ± 7.67	23.03 ± 6.42
贴膏临床剂量组(中剂量)	0.0288	18.67 ± 4.40	24.37 ± 11.81	28.94 ± 8.36 ²⁾
贴膏大剂量组	0.0576	18.63 ± 3.49	23.23 ± 9.07	27.94 ± 14.14
如意金黄散组	0.0288	18.09 ± 3.79	22.18 ± 6.28	20.34 ± 5.50

用药前后痛阈潜伏期比较, 如意金黄贴膏各剂量组都有延长痛阈时间的趋势。尤见临床剂量组给药 2h 后的痛阈潜伏期与赋形剂组比较, 有极显著性差异, $P < 0.01$; 且给药 2h 前后, 自身痛阈潜伏期的比较, 也有极显著性差异, $P < 0.01$ 。

2.3 抗炎作用

2.3.1 对小鼠炎性耳肿的影响 小鼠 90 只, 随机分成 5 组, 给药剂量同上。实验前一天, 小鼠腹部脱毛。24h 后, 将贴膏 1cm² 分别贴于各组小鼠腹部, 用胶布加以固定。1.5h 后, 在小鼠右耳前后两面涂上 40μL 二甲苯致炎, 左耳作对照。1h 后将小鼠断颈处死, 沿耳廓基线剪下来, 用打孔器分别在同一部

1cm² 敷于小鼠腹部, 用胶布固定, 给药后 2h 腹腔注射 0.9% 冰醋酸 0.1mL/10g, 记录注射致痛剂后 20min 内小鼠扭体次数。并与赋形组进行比较, 用组间 t 检验进行统计处理(以下同)^[2]。结果见表 1。

表 1 如意金黄贴膏对小鼠扭体的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

药物	剂量(生药 g/cm ²)	扭体次数
赋形剂组	—	67.0 ± 19.0
如意金黄贴膏小剂量组	0.0144	43.3 ± 12.3 ¹⁾
如意金黄贴膏中剂量组	0.0288	43.6 ± 20.3 ¹⁾
如意金黄贴膏大剂量组	0.0576	38.9 ± 13.40 ²⁾
如意金黄散	0.0288	40.3 ± 17.5 ²⁾

注: 与赋形剂组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

结果表明, 如意金黄贴膏小、中、大剂量组均可减少化学刺激引起的小鼠扭体次数, 其作用与如意金黄散相仿。

2.2.2 对小鼠热板法致痛的影响 实验前一天, 经痛阈筛选(记录二次小鼠舔前或后肢的时间, 求均值, 选取痛阈在 10~30s 的小鼠 60 只, 腹部脱毛。)♀, 体重 19~21g, 24h 后, 随机分成 5 组, 给药剂量同上。将贴膏 1cm² 贴于小鼠腹部, 用胶布固定, 共 2h, 期间每 1h 用热板刺激, 观察引起小鼠舔前或后肢的痛阈潜伏期, 与赋形剂组进行比较^[1], 并作给药前后自身对照比较, 结果见表 2。

位打下圆耳片, 称重, 计算肿胀率^[1]。结果见表 2。

表 3 如意金黄贴膏抗二甲苯致小鼠耳肿胀的作用($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	肿胀率 ¹⁾
赋形剂组	19	1.36 ± 0.42
贴膏小剂量组	12	0.95 ± 0.40 ¹⁾
贴膏临床剂量组	20	0.86 ± 0.54 ²⁾
贴膏大剂量组	16	0.72 ± 0.37 ³⁾
如意金黄散组	17	0.97 ± 0.34 ²⁾

试验结果表明: 如意金黄贴膏三剂量组及如意金黄散组均有抗二甲苯致小鼠耳廓肿胀的作用。贴膏小、中、大剂量组的抗炎作用与赋形剂组相比, 有

显著差异, 呈一定的量效关系。

2.4 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 取昆明种小鼠 50 只, ♀ ♂各半, 体重 18~ 22g。实验前一天, 小鼠腹部脱毛, 24h 后, 按体重随机分为 5 组(给药剂量同上)。将贴膏 1cm² 分别贴于各组小鼠腹部, 用胶布加以固定, 2h 后, 尾静脉注射 0.5% 伊文思蓝生理盐水溶液 0.1mL/10g 体重, 随即腹腔注射 6% HAc 0.1mL/10g 体重, 20min 后脱颈椎处死, 剪开腹部皮肤肌肉, 用 6mL 生理盐水分 2 次洗涤腹腔, 吸出两次洗涤液, 合并, 300rpm 离心 15min 取上清液, 在波长 590nm 处测定 OD 值^[1], 结果见表 4。

表 4 如意金黄贴膏对 HAc 所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响(n= 10)

组别	OD 值
赋形剂组	0.844 ± 0.226
如意金黄贴膏小剂量组	0.612 ± 0.205 ¹⁾
如意金黄贴膏中剂量组	0.566 ± 0.214 ¹⁾
如意金黄贴膏大剂量组	0.526 ± 0.164 ²⁾
如意金黄散组	0.626 ± 0.208 ¹⁾

与赋形剂组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01

结果表明: 贴膏各剂量组、散剂组的 OD 值均显著低于赋形剂组, 有抑制醋酸引起的小鼠毛细血管通透性增高的作用。贴膏小、中剂量组作用与如意

金黄散组相仿。

3 讨论

如意金黄散是中医外科应用最为广泛的外用敷药, 如陈实功所言:“凡外科一切诸般顽恶肿毒, 随手用之, 无不效, 诚为疮家良便方也。”但原剂型有不足之处。为了提高古方疗效, 大力发展中药产业化, 我们运用国内首创的新型贴膏剂技术, 将原散剂研制成了当前国际较为流行的树脂胶。本实验研究结果显示, 如意金黄贴膏有明显的消肿止痛功效, 其作用与如意金黄散相似。

如意金黄贴膏消肿止痛的作用为其治疗疮疡肿痛, 丹毒流注, 跌打损伤等病证提供了初步的药理学依据, 也验证了剂型改革的可行性。树脂膏新剂型既克服了原散剂使用的不便之处, 又保存了原散剂的消肿止痛功效, 并具有贴着舒适, 对皮肤无刺激、无过敏反应。

参考文献:

- [1] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1991. 125.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 305-307.