

玄参破壁粉粒的抗炎作用与急毒实验研究^{*}

★ 刘瑶^{1**} 张洪利² 成金乐^{3***} 徐吉银³ 邓雯³ (1. 广东省中药研究所 广州 510520; 2. 广东食品药品职业学院 广州 510520; 3. 中山市中智药业集团有限公司 中山 528437)

摘要:目的: 研究玄参破壁粉粒的抗炎作用, 并进行急毒实验。方法: 抗炎作用采用小鼠急性耳肿胀实验。急毒实验测定玄参破壁粉粒对小鼠的最大给药量。结果: 玄参破壁粉粒能抑制小鼠耳廓肿胀度。等剂量下, 玄参破壁粉粒的抗炎作用强于常规饮片。测得小鼠最大给药量为 20 g/kg, 相当于成人临床同体重日用量的 100 倍。结论: 玄参破壁粉粒具有抗炎作用。玄参破壁粉粒及其常规饮片具有相同的安全性。

关键词: 玄参破壁粉粒; 抗炎; 急毒

中图分类号: R 965.3 **文献标识码:** A

Anti-inflammatory Effects and Acute Toxicity Test with Radix Scrophulariae Particle

LIU Yao¹, Zhang Hong-li², Cheng Jin-le³, Xu Ji-yin³, Deng Wen³

1. Guangdong Traditional Chinese Medical Institute, Guangzhou, 510520, China;

2. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou, 510520, China;

3. Zhong zhi Chinese Medicine CO., LTD.

Abstract: Objective: To investigate the anti-inflammatory effect of Radix Scrophulariae Particle, and to carry out an acute toxicity test. Methods: The acute swelling of ear test and maximum dosage test were performed in the experiment. Results: Radix Scrophulariae Particle could significantly inhibit inflammation. Drug action of isodose Radix Scrophulariae Particle is better than isodose cut crude drug of Radix Scrophulariae. The mouse maximum dosage is 20 g/kg, which is 100 times adult daily dosage. Conclusion: Radix Scrophulariae

促进创面愈合、调节免疫等作用。

本实验因豚鼠对过敏性反应敏感, 且与人相似, 加之使用对象为婴幼儿, 皮肤娇嫩, 故选用了年幼的豚鼠, 此外也选用了小鼠, 希望能通过多种模型考察药物的有效性。经小儿湿疹软膏治疗后, 模型组动物的红斑、水肿、抓痕等皮损形态明显减轻, 小鼠的肿胀度也有显著改善, 因此, 认为小儿湿疹软膏对实验性湿疹模型有明显的改善作用, 值得进一步深入研究。此外, 我们肉眼观察到阳性药物治疗后的豚鼠局部皮肤很难再长出毛, 动物其他部分亦出现脱毛现象, 而小儿湿疹软膏各剂量组并未出现这样的

现象, 是否与西药的副作用有关, 尚待考察。

参考文献

- [1] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M], 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 643-645.
- [2] 李永慧, 朱晓芳, 胡荣, 等. 中药抗湿疹制剂对小鼠变应性接触性皮炎的影响及其机制. 中国中西医结合皮肤性病学杂志[J], 2011, 10(3): 152-155.
- [3] 张芳, 朱艳菊, 刘文君, 等. 祛湿止痒颗粒药效学实验研究及机制探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(11): 211-214.
- [4] 张金梅. 中西医结合治疗婴儿湿疹的体会[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(20): 2552-2553.

(收稿日期: 2011-11-12)

* 基金项目: 2008 年粤港关键领域重点突破项目(200801)

** 作者简介: 刘瑶(1980-), 女, 四川成都人, 现任广东省中药研究所中药学讲师, 硕士, 主要从事中药复方药理研究工作。Tel: 020-28854894, Email: liuyao5051@sina.com

*** 通讯作者: 成金乐(1962-), 男, 湖北人, 硕士学位, 主任中药师, 主要从事中药新药、保健食品、食品的开发研究。Tel: 0760-85312928, Email: gdcjl9@126.com

Particle possessed anti-inflammatory effect. The safety of Radix Scrophulariae Particle is same with cut crude drug of Radix Scrophulariae.

Key words: Radix Scrophulariae Particle; Anti-inflammatory effect; Acute toxicity test

玄参为玄参科植物玄参(*Scrophularia ningpoensis* Hemsl)的干燥根,具有凉血滋阴,泻火解毒的作用。现代研究发现,玄参有抗炎作用,临床可用于牙龈炎、扁桃体炎、咽喉炎等。药理实验结果表明玄参对巴豆油致炎引起小鼠耳壳肿胀,蛋清、角叉菜胶和眼镜蛇毒诱导引起大鼠足趾肿胀,小鼠肉芽肿的形成均有明显的抑制作用^[1]。玄参破壁粉粒是中山中智药业集团公司利用现代先进的超微粉碎技术,将玄参饮片进行细胞级粉碎后制粒加工而成的一种新型中药饮片。较传统中药饮片,其具有生物利用度高、药材利用率高、应用方式便捷等优势。本实验通过进行玄参破壁粉粒与常规饮片抗炎作用以及安全性的比较研究,为玄参破壁粉粒的临床开发利用提供理论依据和数据支持。

1 抗炎实验

1.1 材料

1.1.1 药品及试剂 玄参破壁粉粒(每g粉粒含1g生药)、玄参饮片均由中山中智药业集团有限公司提供,生产批号为:20090504。将玄参饮片按临床常规煎煮方法进行煎煮,制成含生药1g/ml的水煎液,4℃冰箱保存备用。复方乙酰水杨酸片(武汉远大制药集团有限公司,产品批号081102)。

1.1.2 实验动物 SPF级NIH小鼠,雌雄各半,体重18~22g,由南方医科大学实验动物中心提供(许可证号:SCXK粤2006-0015)。

1.1.3 主要仪器 耳廓打孔器,十万分之一电光天平(R200D)。

1.2 实验方法

选择NIH小鼠,体重18~22g,雌雄各半,70只,按体重随机分为7组,每组10只。各给药组给予相应的药液(给药容量均为0.2ml/10g);模型组给予等量生理盐水;阳性组给予复方乙酰水杨酸片0.7g/kg,连续给药5天。各组末次给药后1h,将0.1ml二甲苯涂于小鼠右耳耳廓两面致炎,左耳不涂为对照,致炎后1h处死小鼠,沿耳廓基线剪下两耳,于同一部位用直径9mm的打孔器打下左右耳片,精密天平分别称重记录,以左右耳片重量之差作为肿胀度,计算耳肿胀百分率。耳肿胀百分率=(肿胀耳重量-对照耳重量)/对照耳重量×100%^[2,3]。

分组情况及其给药剂量见下表:

组别	给药剂量
模型组	等体积的生理盐水
阳性组	复方乙酰水杨酸片 0.7g/kg (折合临床给药 3g/60kg)
玄参饮片等剂量组	$3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (折合临床给药 15g/60kg)
玄参破壁粉粒等剂量组	$3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (折合临床给药 15g/60kg)
玄参破壁粉粒 4/5 剂量组	$2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (折合临床给药 12g/60kg)
玄参破壁粉粒 3/5 剂量组	$2.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (折合临床给药 9g/60kg)
玄参破壁粉粒 2/5 剂量组	$1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (折合临床给药 6g/60kg)

1.3 数据处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 13.0统计软件进行单因素设计的方差分析。

1.4 结果

1.4.1 对动物体重的影响 由表1可见,实验前各组动物体重无显著差异。连续给药5天后,阳性组动物体重明显低于其余各组。模型组与各给药组之间动物体重无显著性差异。

表1 玄参破壁粉粒及其常规

饮片对动物体重的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) /g

组别	实验前	第5天
模型组	19.36 ± 0.46	23.99 ± 1.28
阳性组	19.44 ± 1.04	20.53 ± 4.26 ^{###▲▲}
饮片组	19.26 ± 1.02	23.83 ± 1.72
粉粒组	19.96 ± 1.01	23.78 ± 1.81
粉粒4/5剂量组	19.68 ± 1.10	24.47 ± 1.72
粉粒3/5剂量组	19.11 ± 1.04	24.16 ± 2.04
粉粒2/5剂量组	19.74 ± 1.15	24.30 ± 1.85

与模型组比较^{###} $P < 0.001$,与饮片组比较^{▲▲} $P < 0.01$ 。

1.4.2 对二甲苯引起小鼠耳肿胀的影响 由表2可见,与模型组比较,除玄参破壁粉粒2/5剂量组外的其余各给药组均能显著降低小鼠耳廓肿胀度。各剂量的玄参破壁粉粒组及其饮片组与阳性组比较,无显著性差异。各剂量玄参破壁粉粒组较饮片组亦无显著性差异。

表2 玄参破壁粉粒及其饮片

对二甲苯引起小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) /g

组别	左耳重量	右耳重量	肿胀百分率(%)
模型组	0.017 ± 0.001	0.023 ± 0.004	39.22 ± 17.87
阳性组	0.017 ± 0.002	0.022 ± 0.003	24.48 ± 13.78 ^{**}
饮片组	0.019 ± 0.002	0.024 ± 0.004	21.28 ± 5.43 ^{***}
粉粒组	0.018 ± 0.002	0.022 ± 0.003	18.89 ± 9.53 ^{***}
粉粒4/5剂量组	0.018 ± 0.002	0.024 ± 0.005	24.73 ± 10.23 ^{**}
粉粒3/5剂量组	0.019 ± 0.003	0.026 ± 0.004	25.94 ± 7.66 ^{**}
粉粒2/5剂量组	0.019 ± 0.003	0.028 ± 0.003	30.86 ± 7.15

与模型组比较^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ 。

1.5 讨论

本实验结果显示,玄参破壁粉粒及其常规饮片预防给药可显著抑制小鼠耳廓肿胀程度,具有较显著的抗炎活性,且其抗炎的干预作用与阿司匹林效果相似。综合实验数据,玄参破壁粉粒3/5剂量组与常规饮片组的抗炎作用等效。等剂量下,玄参破壁粉粒的抗炎作用略强于常规饮片。

2 急毒实验

2.1 实验材料

2.1.1 受试药物 玄参破壁粉粒、玄参常规饮片,由中山市中智药业集团有限公司提供,批号为20090504;玄参饮片经广东食品药品职业学院中药鉴定教研室刘晓春副教授鉴定为正品。以100℃蒸馏水将玄参破壁粉粒溶解到最大给药浓度0.25 g/ml。取200 g玄参饮片(依照临床中药煎煮方法),加水超过饮片表面2 cm,浸泡120 min后,煎煮2次。第一次沸后20 min倒出药液,第二次沸后20 min倒出药液。合并煎液,减压浓缩为0.25 g生药/ml,待用。

2.1.2 试验动物及饲养环境 SPF级昆明小鼠,8周龄,体重18~22 g,雌雄各半。由南方医科大学实验动物中心提供。许可证号:SCXK粤2006-0015。

动物购入实验室后,雌雄分开,小鼠每笼饲养10只。动物适应性驯养3天。小鼠笼具及托盘清洗消毒后使用。动物饮水、进食自由,饲料为南方医科大学实验动物中心生产的颗粒饲料。动物饲养条件:温度 $24 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度 $(60 \pm 5)\%$,光照周期12 h:12 h。小鼠垫料每周换4次,小鼠饮水瓶每天清洗一次。动物饲养室按常规进行消毒和管理。

2.2 试验方法

取昆明种小鼠60只,雌雄各半,随机分为空白组、破壁粉粒组、饮片组,每组20只,禁食12 h(饮水不限)后用于本实验。破壁粉粒组给予玄参破壁粉粒药液,饮片组给予等剂量的饮片水煎液,空白组给予同容积生理盐水。所有动物给药体积相同,均为0.4 ml/10g体重。各组于1日内灌胃给药2次,时间分别为8:00和17:00。给药后小鼠自由进食饮水。灌胃后24 h内严密观察受试动物的情况,以后每天观察3次,连续14天,记录各组动物的体重、进食、进水情况和一般生理指标、行为活动、精神状态及动物存活情况。于第15天将小鼠处死,解剖后肉

眼观察其心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、肠等主要脏器的病理学改变^[4,5]。

2.3 试验结果

与空白组比较,破壁粉粒组、饮片组小鼠在药后1~2 h内表现较为安静,活动减少,动物正常反射存在,反应正常,未见其他神经精神系统的异常表现。实验第2天至第14天,各组小鼠的精神状态良好、毛色光洁、活动自如、呼吸均匀、摄食量、粪便未见明显异常、口鼻内无异常分泌物,粘膜无充血,未出现其他中毒症状及死亡情况。在给药前、给药后第1周、给药后第2周分别对动物进行称重,各时间点动物体重均无明显组间差异。动物体重变化情况见表3。处死动物后解剖肉眼检查,心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、肠等主要脏器未发现病理学改变。本实验测得小鼠对玄参破壁粉粒的日最大给药量为20 g/kg。

表3 玄参破壁粉粒及其常规
饮片对小鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) /g

组别	给药前	药后一周	药后两周
雌空白组	19.85 $\pm$ 0.76	25.19 $\pm$ 1.24	31.4 $\pm$ 2.66
雌饮片组	20.14 $\pm$ 0.87	25.55 $\pm$ 1.15	30.6 $\pm$ 2.50
雌粉粒组	20.41 $\pm$ 0.72	26.30 $\pm$ 2.07	31.82 $\pm$ 3.05
雄空白组	22.01 $\pm$ 1.82	28.74 $\pm$ 1.75	36.96 $\pm$ 2.64
雄饮片组	22.06 $\pm$ 1.17	27.98 $\pm$ 1.53	35.42 $\pm$ 1.59
雄粉粒组	22.41 $\pm$ 1.93	29.10 $\pm$ 1.81	36.38 $\pm$ 4.96

注:组间比较无显著性差异。

2.4 讨论

本实验测得玄参破壁粉粒对小鼠的日最大给药量为20 g/kg,相当于成人临床玄参饮片平均日用量的100倍。等剂量的玄参破壁粉粒与玄参饮片水煎液对小鼠均未发现毒性反应,玄参破壁粉粒与其常规饮片具有同等的安全性。

参考文献

- [1]胡瑛瑛,黄真.玄参的化学成分及药理作用研究进展[J].浙江中医药大学学报,2008,32(2):268.
- [2]彭成.中医药动物实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2008:831.
- [3]关昕璐,阎玉凝,魏大明,等.翼首草的抗炎作用与急毒实验研究[J].北京中医药大学学报,2004,27(2):71-73.
- [4]中华人民共和国卫生部药政管理局.中药新药研究指南(药理学、毒理学)[M]:203.
- [5]徐叔云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:227-231.

(收稿日期:2010-09-03)