

中药肛门栓、阴道栓的研究进展

樊建, 张群跃, 李洪晶, 刘艳超, 关枫, 韩凤娟, 王艳宏*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 栓剂是中药传统剂型之一, 至今仍在临床中广泛应用, 以肛门栓和阴道栓较为普遍。查阅了近年来发表的有关中药肛门栓、阴道栓的文献, 结合国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准上市的该剂型的新药, 进行归纳、分析和总结; 综述了复方小儿退热栓、野菊花栓、肛安栓等肛门栓, 复方沙棘籽油栓、消糜栓、紫金化毒栓等阴道栓的临床应用、质量控制、制备工艺等研究进展; 指出了目前存在的主要问题, 以期对中药栓剂的质量提升提供可行性参考。

关键词: 中药肛门栓; 中药阴道栓; 复方小儿退热栓; 野菊花栓; 复方沙棘籽油栓; 消糜栓

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)09-1730-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.033

Research progress on anal and vaginal suppositories of Chinese medicine

FAN Jian, ZHANG Qunyue, LI Hongjing, LIU Yanchao, GUAN Feng, HAN Fengjuan, WANG Yanhong

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Suppository is one of traditional Chinese medicine dosage forms, which is still used widely in clinic. The anal and the vaginal suppositories are the more commonly used dosage forms. The literatures on anal suppository and vaginal suppository published in recent years combined with the new drug approved by China Food and Drug Administration (CFDA) were analyzed and summarized. The paper reviewed the clinical application, quality control, and preparation technology of anal suppository (Compound Pediatric Antipyretic Suppository, Wild Chrysanthemum Suppository, Gangan Suppository, etc.) and vaginal suppository (Compound Hippophae Rhamnoides Seed Oil Suppository, Anti-cervical Erosion Suppository, Zijin Detoxifying Suppository, etc.). The main problems were pointed out in order to provide a feasible reference for the quality improvement of Chinese herbal suppository.

Key words: Chinese medicine anal suppository; Chinese medicine vaginal suppository; Compound Pediatric Antipyretic Suppository; Wild Chrysanthemum Suppository; Compound Hippophae Rhamnoides Seed Oil Suppository; Anti-cervical Erosion Suppository

中药栓剂是我国传统剂型之一, 古代医书亦有关于栓剂的记载, 如张仲景《伤寒论》中载有用于通便的肛门栓, 葛洪《肘后备急方》中有鼻栓、耳栓等, 李时珍《本草纲目》中有阴道栓、尿道栓等栓剂的记载^[1-2]。其中, 中药肛门栓、阴道栓不但具有局部和全身治疗作用, 而且因其具有操作简便、疗效确切、患者易于接受等优点, 在临床中被广泛使用并取得了一定的经济、社会效益。本文以国家食品药品监督管理总局(CFDA)已批准上市的中药肛门栓、阴道栓作为研究对象, 从品种、主要成分、功能主治等方面进行梳理分析, 并对中药肛门

栓、阴道栓的发展动态和存在问题进行综述。

1 肛门栓、阴道栓的新药审批情况

1.1 品种数量

截止至2018年3月10日, CFDA国产药品数据库^[3]中总计有59 356个中药批准文号, 中药栓剂有53个品种(肛门栓32个、阴道栓21个)128个批准文号, 约占国产药品中药批准文号总数的0.22%。其中多家企业生产的品种有23个, 独家企业生产的品种有30个。其中已有9个品种(肛门栓6个; 阴道栓3个)被2015年版《中国药典》所收录, 约占总数的16.98%。CFDA批准的肛门栓见表

收稿日期: 2018-03-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473359); 黑龙江省科技厅青年基金项目(QC07C107); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11551357); 哈尔滨市应用技术与开发项目(RAXXJ047)

第一作者: 樊建(1994—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药黏膜给药研究。Tel: 13258676129 E-mail: FanJian_1994@163.com

*通信作者: 王艳宏(1972—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药黏膜给药研究、中药药性理论研究。Tel: (0451)87266893 E-mail: wang.yanhong@163.com

1、阴道栓见表2, 国药准字B(保健药)不在本研究之列。

1.2 临床应用

对32个中药肛门栓的主治病证进行归类分析, 见表1。目前中药肛门栓多用于治疗外科疾病, 共

15个品种, 占肛门栓总数46.88%, 主要用于治疗痔疮便血等病症。用于治疗儿科、男科疾病的品种各有5个, 其余为治疗内科、妇科、神经科疾病。中药阴道栓多用于治疗阴道炎与宫颈糜烂, 共有20个品种, 占阴道栓总数95.24%, 见表2。

表1 CFDA批准上市的中药肛门栓剂

Table 1 Chinese herbal anal suppositories approved by CFDA

栓剂名称	主要成分	功效	主治病症
解毒活血栓 [#]	黄连、赤芍、丹参、冰片、青黛、牛膝	清热祛湿、解毒活血	前列腺炎
野菊花栓 [*]	野菊花	抗菌消炎	前列腺炎、盆腔炎
肠舒通栓 [#]	猪牙皂、细辛	温润通便、清洁肠道	检查前肠道清洁准备
肛泰栓 [#]	地榆、五倍子、冰片	凉血止血、清热解毒、燥湿敛疮、痔疮便血 消肿止痛	
盆炎清栓	毛冬青	清热解毒、活血通经、消肿止痛	盆腔炎、附件炎
消痔栓	龙骨、轻粉、冰片、珍珠	收敛、消肿、止痛、止血	痔疮便血
化痔栓 ^{#*}	苦参、黄柏、洋金花、冰片	清热燥湿、收涩止血	痔疮便血
前列通栓 [#]	薏苡果、黄芪、车前子、黄柏、两头尖、蒲公英、泽兰、八角茴香、肉桂、琥珀	清热解毒、清利湿浊、理气活血、消炎止痛、祛瘀通淋	前列腺增生、前列腺炎
麝香痔疮栓 ^{#*}	麝香、珍珠、冰片、炉甘石、三七、五倍子、人工牛黄、颠茄草	清热解毒、消肿止痛、止血生肌	痔疮便血、肛裂
牛黄痔清栓 [#]	体外培育牛黄、黄柏、黄连、大黄、没药、冰片	清热解毒祛湿、消肿镇痛止血	痔疮便血
小儿解热栓	黄芩、金银花	解热、消炎	小儿感冒、上感
复方消痔栓	五倍子、大黄、白螺蛳壳、青果核、冰片	收敛止血	痔疮便血
九华痔疮栓	大黄、浙贝母、侧柏叶、厚朴、白及、冰片、紫草	消肿化瘀、生肌止血、清热止痛	痔疮
三味痔疮栓 [#]	五倍子、白矾、冰片	收敛止血、消肿止痛、燥湿止痒	痔疮便血、肛门肿痛
前列安栓 [#]	黄柏、虎杖、栀子、大黄、泽兰、毛冬青、吴茱萸、威灵仙、石菖蒲、荔枝核	清热利湿通淋、化瘀散结止痛	精浊、白浊、劳淋
肾康栓 [#]	大黄、黄芪、丹参、红花	降逆泄浊、益气活血	肾炎
肛安栓 [#]	地榆、五倍子、冰片	凉血止血、清热解毒、燥湿敛疮、消肿止痛	痔疮便血
痔疮栓	柿蒂、大黄、冰片、芒硝、田螺壳、青果核	清热通便、止血、消肿止痛、收敛固脱	痔疮
熊胆栓 [#]	熊胆粉	清热解毒、化瘀消肿	痔疮
导便栓 [#]	猪胆膏	润肠通便	肠燥便秘
双黄连栓 [*]	金银花、黄芩、连翘	疏风解表、清热解毒	风热感冒、上感
双黄连栓(小儿消炎栓)	金银花、黄芩、连翘	清热解毒、轻宣风热	风热感冒、上感
熊胆痔灵栓 [*]	熊胆粉、冰片、炉甘石、珍珠母、猪胆粉、蛋黄油	清热解毒、消肿止痛、敛疮生肌、止痒、止血	痔疮便血
普济痔疮栓 [#]	熊胆粉、冰片、猪胆粉	清热解毒、凉血止血	痔疮便血
康妇消炎栓 ^{#*}	苦参、败酱草、紫花地丁、穿心莲、蒲公英、猪胆粉、紫草、芦荟	清热解毒、利湿散结、杀虫止痒	盆腔炎、附件炎、阴道炎
安宫牛黄栓 [#]	人工牛黄、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片、水牛角浓缩粉	清热解毒、镇惊开窍	高热惊厥、神昏谵语

续表 1

栓剂名称	主要成分	功效	主治病症
小儿清热化痰栓	人工牛黄、水牛角、忍冬藤、连翘、黄芩、大黄、石膏、青礞石、平贝母、淡竹叶、甘草	清热解毒、化痰止咳	小儿咳嗽、高热惊抽
复方藤果痔疮栓 [#]	酸藤果、萆薢、姜黄、碱花、大青盐	清热解毒、凉血消肿	痔疮
复方小儿退热栓	体外培育牛黄、南板蓝根	解热镇痛、利咽解毒、祛痰定惊	小儿发热、咽喉肿痛、咳嗽
复方大青叶栓	大青叶、金银花、羌活、大黄、拳参	清瘟解毒、解表散风	小儿风热感冒及流感、流行性腮腺炎
前列闭尔通栓 [#]	马鞭草、王不留行、白花蛇舌草、三七、穿山甲、土鳖虫、琥珀、蜈蚣、梔子、黄连、黄柏	清热利湿、祛瘀通闭	前列腺增生
痔疾栓	忍冬藤、苦参、黄柏、五倍子、蛇床子、地瓜藤	解毒燥湿、收敛止血	痔疮便血

* - 已被 2015 年版《中国药典》收录；# - 独家企业生产；下同

* - Has been included in the 2015 edition of the Chinese Pharmacopoeia; # - Produced by an exclusive enterprise; same as below

表 2 CFDA 批准上市的中药阴道栓剂

Table 2 Chinese medicine vaginal suppositories approved by CFDA

栓剂名称	主要成分	功效	主治妇科病症
妇康栓 [#]	核桃馏油	清热解毒、收敛固涩	少腹坠痛、宫颈糜烂
舒安卫生栓 [#]	寮刁竹、两面针、蛇床子、野菊花、大黄、甘草	清热燥湿、杀虫止痒	阴道炎
苦参栓	苦参	抗菌消炎	宫颈糜烂、阴道炎
瓦松栓	瓦松	清热利湿、活血化瘀、祛腐生肌	宫颈糜烂
灭滴栓	桃叶	杀虫、消炎	阴道炎
消糜栓 [*]	人参、紫草、黄柏、苦参、白矾、冰片、儿茶	清热解毒、燥湿杀虫、祛腐生肌	宫颈糜烂、阴道炎
治糜康栓 ^{**}	黄柏、苦参、儿茶、白矾、冰片	清热解毒、燥湿收敛	阴道炎、宫颈糜烂
康复灵栓	大黄、儿茶、紫草、冰片	清热解毒、燥湿杀虫、收敛止痒	阴道炎
妇炎平栓 [#]	苦参、蛇床子、苦木、珍珠、冰片、白矾	清热解毒、燥湿止带、杀虫止痒	阴道炎
妇宁栓	苦参、黄柏、黄芩、莪术、蛤壳、铅丹、儿茶、乳香、没药、猪胆粉、冰片	清热解毒、燥湿杀虫、去腐生肌、化瘀止痛	阴道炎、阴道溃疡、宫颈炎、宫颈糜烂
坤净栓	柴胡、火绒草	清热燥湿、去腐生肌	阴道炎、宫颈糜烂、宫颈炎
保妇康栓 ^{**}	莪术、冰片	行气破瘀、生肌止痛	阴道炎
裸花紫珠栓 [#]	裸花紫珠	消炎解毒、收敛止血	宫颈炎、阴道炎
祛腐二香栓 [#]	血竭、白矾、雄黄、乳香、蛇床子、花椒	祛腐生肌	宫颈糜烂
宫颈炎康栓 [#]	苦参、白矾、苦杏仁、冰片	抗菌消炎	宫颈糜烂
参芪温阳栓 [#]	人参、蛇床子、黄芪、淫羊藿、益母草、续断、皂角刺、补脾益肾、温阳止带、桂枝、枳壳、甘草		宫颈糜烂
百草妇炎清栓	苦参、百部、蛇床子、紫珠叶、仙鹤草、白矾、冰片	清热解毒、杀虫止痒、祛瘀收敛	宫颈糜烂、阴道炎
复方芙蓉泡腾栓 [#]	苦参、蛇床子、黄柏、木芙蓉叶、艾叶、白矾	清热燥湿、杀虫止痒	阴道炎
复方沙棘籽油栓 [#]	沙棘、蛇床子、乳香、没药、苦参、炉甘石、冰片	清热燥湿、消肿止痛、杀虫止痒、活血生肌	宫颈糜烂
宫颈癌栓	半夏	消肿散结	子宫颈癌
妇炎灵栓 [#]	紫珠叶、苦参、仙鹤草、百部、蛇床子、白矾、冰片	清热燥湿、杀虫止痒	阴道炎

随着医学、药剂学的不断发展,中药栓剂的应用范围逐渐扩大,由局部治疗发展到全身治疗。在表1、2中,发挥局部治疗作用的中药栓剂共有43个,占总数81.13%;有10个中药栓剂可以发挥全身治疗作用,占18.87%,且目前能起到全身治疗作用的中药栓剂以肛门栓为多。

1.3 中药材使用频率统计

在统计的53个中药栓剂中,共使用124种中药材,见表1、2。其中冰片的应用频率最高,占总数9.34%;苦参、黄柏、大黄、蛇床子、白矾、五倍子、黄芩的应用频率较高,均大于2.00%。

中药肛门栓、阴道栓多用清热解毒、燥湿止痛及泻下攻积类的中药材;超过半数的中药材具有“寒、苦、甘”之性味;多数中药材入“心、肝、脾”经。

此外,表1、2中还含有2015年版《中国药典》收载的有毒中药材雄黄(2例),半夏、两头尖、轻粉、蜈蚣、洋金花、朱砂(各1例);有小毒中药材蛇床子(9例),艾叶、苦木、苦杏仁、两面针、土鳖虫、吴茱萸、猪牙皂(各1例)。毒性中药材多效强力猛,与苦寒药物相配伍,可达“率诸药清热解毒,直达病所”之效。

1.4 常用的基质

中药栓剂的基质主要分为油脂性和水溶性两种。油脂性基质多用可可豆脂、半合成脂肪酸甘油酯^[1]。水溶性基质多用甘油明胶、聚乙二醇类(PEG1000、PEG4000、PEG6000等)、聚氧乙烯单硬脂酸酯。根据需要可加入表面活性剂(Tween-80等)、稀释剂、润滑剂和抑菌剂等,常用水溶性或与水能混溶的基质制备阴道栓^[4]。

2 肛门栓研究进展

中药肛门栓常用于风热感冒、盆腔炎、前列腺炎、痔疮等疾病的治疗。

2.1 复方小儿退热栓

国内有诸多学者对复方小儿退热栓进行临床疗效及安全性评价。将患儿随机分成两组并观察其临床疗效及退热情况,统计结果证实复方小儿退热栓可以促进小儿高热、惊厥等症状的缓解,疗效确切且安全可靠,值得在临床推广应用^[5-7]。

人工牛黄和对乙酰氨基酚是复方小儿退热栓的主要有效成分。王秀英^[8]采用薄层色谱(TLC)法[展开剂为正己烷-醋酸乙酯-醋酸-甲醇(15:25:2:3),显色剂为10%硫酸乙醇]优选鉴别人工牛黄中的胆酸。曾嵘等^[9]使用Hypersil C₁₈的色谱柱,并

以二甲基亚砜-乙腈-0.5 mol/L 醋酸铵缓冲溶液为流动相,在452 nm检测波长下测定人工牛黄中胆红素的含量。王巍等^[10]运用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法,使用Agilent Eclipse XDB C₁₈色谱柱,在30℃柱温、244 nm检测波长条件下,并以0.05 mol/L 醋酸铵溶液-甲醇(90:10)为流动相,测定对乙酰氨基酚的含量。以上3种检测方法均可作为复方小儿退热栓的质量控制方法,并为进一步完善复方小儿退热栓的质量标准提供参考。

2.2 野菊花栓

王兰翠^[11]报道妇科千金胶囊与野菊花栓联合治疗慢性盆腔炎,可产生协同作用、增强疗效,且无任何毒副作用。包庆等^[12]经研究发现野菊花栓联合微波治疗盆腔炎较单纯应用野菊花栓的疗效显著,值得在临床推广和应用。野菊花栓对于盆腔炎、慢性前列腺炎及肛肠疾病具有确切疗效,联合其他药物或物理疗法较单独使用野菊花栓疗效更优,故临床应推广联合疗法^[13]。

中药栓剂的临床疗效常常是一组或多组成分协同作用的结果,《中国药典》(2015年版)野菊花栓的含量测定项仅以蒙花苷为指标成分进行质量控制,并不能完全反映制剂的质量。焦志海^[14]采用HPLC法,使用Agilent XDB-C₁₈色谱柱,以甲醇-0.6%冰醋酸水溶液为流动相进行梯度洗脱,在334 nm检测波长下同时以绿原酸和蒙花苷作为指标进行含量测定,从而有效地改善了指标成分单一性的缺点。郭晓民等^[15]建立了HPLC-DAD法(色谱柱:Thermo Hypersil GOLD C₁₈;流动相0.05%磷酸-乙腈;检测波长327 nm;柱温35℃)同时测定野菊花栓中绿原酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷和蒙花苷的含量,为进一步完善野菊花栓的质量标准提供参考。

周焕净^[16]进行微生物限度检查方法验证实验,实验结果证实野菊花栓的细菌、霉菌和酵母菌计数方法是其微生物限度检查的常规方法。韦桂宁等^[17]将100只Wistar大鼠随机分为大、中、小剂量组,各组连续直肠给药3个月后进行毒性反应评价。结果给药组与正常对照组动物的外观行为、体质量、脏器系数、血液学及血液生化学指标相比较,均无显著性差异;病理检查未发现与药物毒性相关的明显病变,停药后亦未见延迟性毒性反应。证实野菊花栓长期用药对大鼠无明显毒性,因此推断临床拟用剂量对人体安全。

2.3 盆炎康栓

盆炎康栓由蒲公英、大血藤、败酱草、三棱、延胡索、丹参6味中药组成,具有清热解毒、行气活血、消瘀散结的功效,临床主要用于慢性盆腔炎、子宫内膜异位所致的下腹及腰骶部疼痛、盆腔包块、痛经、不孕等病症^[18]。

王聪颖等^[19]采用正交试验法,水提工艺以绿原酸、丹酚酸B及干膏收率为考察指标,醇提工艺采用延胡索乙素和干膏收率为指标,结果证实提取次数对水提效果有显著影响,而加水量和提取时间无显著影响;乙醇浓度对提取效果有较大影响,而提取时间与加醇量无显著影响,最终确定盆炎康栓提取工艺(水提为8倍加水量,提取2次,每次提取1h;醇提为60%乙醇,6倍量,每次提取1.5h,提取2次)。体外溶出度试验对于栓剂这种半固体制剂的质量控制有重要意义,曹蕾等^[20]以溶出时间和溶出率为指标,采用HPLC法(色谱柱为Comatex ODS C₁₈,流动相为1%甲酸-甲醇-乙腈,柱温30℃,检测波长286nm)检测聚山梨酯-80加入量对盆炎康栓中丹酚酸B溶出率的影响,最终证实聚山梨酯-80的加入及加入量对有效成分的溶出度有很大影响。王聪颖等^[21]以栓剂成型后的外观、硬度、熔点及溶出度为指标,通过单因素试验优选出适合工业化生产的盆炎康栓制备工艺。

据田静^[22]报道盆炎康栓可降低转化生长因子(TGF)- β 1、基质细胞衍生因子(SDF)-1的水平,升高抗炎细胞因子白细胞介素(IL)-10的水平,并使其接近正常值,使机体恢复免疫平衡。张佳丽^[23]报道盆炎康栓治疗盆腔炎性疾病后遗症(SPID)可能是通过抑制模型大鼠血清IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)的产生与释放,从而减轻机体的炎症反应及损伤并促进组织恢复、抑制SPID的病理发展。盆炎康栓的药理学实验研究为其临床应用提供了相应的理论依据。

2.4 肛安栓

肛安栓因采用浓缩技术,故具有药物有效成分含量高、栓体较同类栓剂小、对肛肌刺激性小、被排泄的机率低等优点,能够较好地维持给药剂量,可有效减轻患者吻合器痔上黏膜环切术(PPH)术后疼痛、出血、水肿及瘙痒等症状,是一种较好的术后恢复辅助药^[24]。

高辉等^[25]采用RP-HPLC法(色谱柱为

Diamonsil C₁₈,流动相为乙腈-0.05 mol/L磷酸二氢钠溶液,柱温35℃,检测波长270nm)测定肛安栓中盐酸小檗碱的含量。采用气相色谱(GC)法,使用Agilent HP-FFAP石英毛细管柱与氢离子火焰检测器,测定肛安栓中冰片的含量^[26]。以上两种检测方法均可作为肛安栓的质量控制方法,并为进一步完善肛安栓的质量标准提供参考。

3 阴道栓研究进展

妇科疾病是影响妇女健康的重要疾病之一,据世界卫生组织对妇女健康状态的调查研究显示,妇科疾病发生率已高达65%,其中育龄妇女的妇科疾病发病率更高,超过70%^[27]。妇科疾病的治疗,除常用口服制剂和各种洗剂之外,中药阴道栓剂亦是常用的妇科制剂之一,并且具有显著疗效^[28]。

3.1 复方沙棘籽油栓

复方沙棘籽油栓有“清热燥湿、消肿止痛、杀虫止痒、活血生肌”的功效,临床常用于治疗细菌性阴道感染^[29-30]、宫颈人乳头状瘤病毒(HPV)感染^[31-33]、宫颈糜烂^[34-35]等病症。据相关报道黄藤素或金刚藤胶囊和复方沙棘籽油栓联用治疗宫颈炎效果显著,可明显改善患者临床症状和炎症反应,具有一定的临床推广应用价值^[36-37]。

阴道乳杆菌是调控阴道微生态平衡的重要因素^[38-40],而阴道微生态平衡对女性生殖系统的健康至关重要^[41]。张瑞等^[42]通过体外实验的方法,证实复方沙棘籽油栓对阴道乳杆菌的作用与其浓度有关,当药物浓度合适时,能对卷曲乳杆菌和加氏乳杆菌产生一定的促进作用。此报道为复方沙棘籽油栓的临床应用提供了相应的理论基础。

3.2 消糜栓

临床研究证明消糜栓既可单独使用^[43-44],亦可与微波联合应用^[45-46],在治疗宫颈糜烂方面疗效显著、副作用少,可减少因宫颈因素所致的不孕症及宫颈癌的发生,显著提高妇女生活水平。

石菊等^[47]根据阴道炎症的病因及病理机制,从体内外抗菌及止痒方面进行了消糜栓的药理实验研究,证实了消糜栓对霉菌性、滴虫性阴道炎及表现症状具有治疗作用。此报道为消糜栓的进一步研究提供了实验依据,并证实了临床应用的针对性。

陈利娟等^[48]采用TLC法分别鉴别消糜栓中人参茎叶总皂苷、黄柏、紫草,用HPLC法(色谱柱为Symmetry C₁₈柱,流动相为甲醇-乙腈-pH 6.8磷酸盐缓冲液,检测波长220nm,柱温30℃)测

定苦参中苦参碱、氧化苦参碱的含量。此报道建立的定性、定量分析方法,操作简单、实用性强,为消糜栓质量控制体系的完善和提升提供了理论依据。

3.3 紫金化毒栓

郭珊珊等^[49]分别采用细菌混合感染、HPV16病毒感染和化学物质所导致的大鼠宫颈炎模型首次对紫金化毒栓治疗宫颈炎的作用机制进行研究,并在体外对其抗菌、抗病毒作用进行观察,为证实紫金化毒栓治疗宫颈炎的药效作用提供了实验依据。

钱俊等^[50]以外观性状、融变时限和指标成分溶出度为考察指标,对制剂基质处方及工艺条件进行优化,最终确定了适合工业化生产的紫金化毒栓制剂基质及工艺。

夏尧等^[51]用TLC法(展开剂分别为乙酸丁酯-甲酸-水、三氯甲烷-甲醇、醋酸丁酯-甲酸-水、石油醚-甲酸乙酯-甲酸和三氯甲烷-甲酸乙酯-甲酸)分别对栓剂中金银花、连翘、关黄柏、紫草及五倍子进行定性鉴别;用HPLC法(流动相:乙腈-0.4%磷酸;乙腈-水)分别对栓剂中绿原酸和连翘苷进行含量测定。TLC定性、HPLC定量的分析方法能够很好地应用于紫金化毒栓的质量控制之中,为保证其临床用药的安全、有效提供相应的理论依据。

4 结语

中药栓剂是较古老的剂型之一,已有悠久的历史。因其具有避免与胃、肠等消化道相互作用而使药物失活或药物刺激及肝脏的“首关效应”等优势,已有越来越多的中药被制成栓剂从而应用到临床中,用以减轻患者的病痛。近年来,中药肛门栓、阴道栓在临床疗效、制备工艺、质量控制、药效学与安全性等方面的研究已取得诸多成果,但在研究与应用过程中仍存在问题亟待解决。

4.1 缺乏新型制剂

目前,已上市的中药肛门栓、阴道栓仍以传统剂型为主,中药泡腾栓、微囊栓、骨架控释栓、渗透泵栓、凝胶缓释栓等新型制剂产品较为少见,仅发现1例已上市的中药泡腾栓——复方芙蓉泡腾栓。研究学者应选择适宜的制剂新技术(如微球、环糊精包合物、脂质体等)、新材料(如植物凝集素等)将传统栓剂改制成中药缓控释、智能化、靶向制剂,用以改善传统栓剂的诸多不足。

4.2 覆盖疾病病种率较低

随着医学、药剂学及相关学科的飞速发展,栓

剂的适应证虽已涵盖内、外、妇、儿、急症各个领域,但中药栓剂相对于中药片剂、胶囊剂及注射剂的发展仍然滞后。CFDA批准上市的中药肛门栓、阴道栓在妇科、外科领域的应用较为广泛;在内科领域虽已覆盖呼吸、泌尿、消化系统疾病,但栓剂的品种仅有4种;在儿科领域仅用于呼吸系统疾病的治疗。故应积极借鉴其它相关剂型的新材料、新技术及新工艺,以扩展中药肛门栓、阴道栓的病种覆盖率。

4.3 质量控制标准研究亟待加强

研究学者多采用TLC、HPLC、GC法进行中药肛门栓、阴道栓的质量控制。但中药栓剂成分复杂,药效物质基础大多不清晰,仅采用化学成分指标(单体成分或单味药、复方中的主成分)来评价栓剂质量显然不够客观。建议建立生物效应指标或化学与生物效应相结合的综合评价指标(如多维谱效评价等^[52]),对其体外溶出度、体外黏附强度、体外黏膜透过性能及体内过程作深入研究,从而建立符合现代科学理念的检测指标和质量控制方法。

4.4 生物药剂学研究任务艰巨

中药肛门栓、阴道栓的药物成分在体内药动学的定性、定量研究相对较少。因此,应深入开展中药栓剂的生物药剂学研究,如采用同位素示踪法或荧光标记法阐释栓剂经腔道黏膜吸收后在体内吸收、分布、代谢、排泄规律,并从药动学-药效学(PK-PD)方面进行有益的探索和实践,对阐明药物剂型因素、生物因素与药物疗效、毒副作用之间的关系具有重要的意义,对揭示黏膜给药制剂的科学内涵具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] 孙敏哲, 赵健铤, 李修琴, 等. 栓剂的研究与应用进展[J]. 广州化工, 2016, 44(13): 1-3, 28.
- [2] 李艳春, 刘乐乐, 高 荣, 等. 栓剂的研究进展与临床应用[J]. 内蒙古医学院学报, 2010, 32(S3): 33-36.
- [3] CFDA. China Food and Drug Administration [S/OL]. (2018-03-10) [2018-03-11]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bclid=124356560303886909015737447882>.
- [4] 崔福德, 龙晓英. 药剂学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 299.
- [5] 张 煌, 何丽萍. 复方小儿退热栓治疗伤风性感冒引起的发热症临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志,

- 2017, 10(5): 65-66.
- [6] 邵 健. 复方小儿退热栓对小儿高热惊厥治疗意义的初步研究 [J]. 中国处方药, 2016, 14(10): 52-53.
- [7] 徐新燕. 复方小儿退热栓治疗小儿高热惊厥疗效评估报道 [J]. 中外医疗, 2015, 34(24): 163-164.
- [8] 王秀英. 复方小儿退热栓中人工牛黄的薄层鉴别 [J]. 中国伤残医学, 2010, 18(4): 191.
- [9] 曾 嵘, 文 为. 高效液相法色谱测定复方小儿退热栓中胆红素的含量 [J]. 中国药师, 2009, 12(5): 616-618.
- [10] 王 巍, 余 翔, 周祥敏. 反相高效液相色谱法测定复方小儿退热栓中对乙酰氨基酚含量 [J]. 中国药业, 2012, 21(20): 37-38.
- [11] 王兰翠. 妇科千金胶囊联合野菊花栓治疗慢性盆腔炎40例 [J]. 中国药业, 2011, 20(6): 78-79.
- [12] 包 庆, 李明亮, 孙 燕, 等. 野菊花栓联合微波治疗慢性盆腔炎的临床疗效 [J]. 求医问药: 下半月, 2012, 10(7): 278-279.
- [13] 边灵杰. 野菊花栓的临床应用 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(17): 89.
- [14] 焦志海. HPLC法同时测定野菊花栓中绿原酸和蒙花苷的含量 [J]. 中医药导报, 2015, 21(14): 49-51.
- [15] 郭晓民, 瞿晶田, 柴士伟. HPLC-DAD法测定野菊花栓中绿原酸、3, 5-二咖啡酰奎宁酸、木犀草素-7-*O*- β -D-葡萄糖苷、芹菜素-7-*O*- β -D-葡萄糖苷和蒙花苷 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 382-385.
- [16] 周焕净. 野菊花栓微生物限度检查法验证 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(16): 64-66.
- [17] 韦桂宁, 周 军, 周桂芬, 等. 野菊花栓的长期毒性试验 [J]. 中国药师, 2009, 12(2): 187-189.
- [18] 王聪颖. 盆炎康栓药理学部分研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [19] 王聪颖, 曹 蕾, 贺宝莹, 等. 正交试验优选盆炎康栓提取工艺 [J]. 中药与临床, 2015, 6(2): 30-33, 46.
- [20] 曹 蕾, 王聪颖, 林 智, 等. 聚山梨酯-80对盆炎康栓中有效成分体外溶出度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 21-23.
- [21] 王聪颖, 宋 英, 曹 蕾, 等. 盆炎康栓的制备工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 31-34.
- [22] 田 静. 盆炎康栓对 SPID 模型大鼠血清 SDF-1、TGF- β 1、IL-10 的影响及药效学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [23] 张佳丽. 盆炎康栓对 SPID 模型大鼠血清 IL-6、TNF- α 、suPAR 的影响及毒理学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [24] 陈 英, 谢守鹏. 肛安栓在痔 PPH 术后的应用评价 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(4): 37-38.
- [25] 高 辉, 徐丽华, 崔丽华. RP-HPLC法测定肛安栓中盐酸小檗碱的含量 [J]. 中国药事, 2011, 25(9): 927-928, 935.
- [26] 高 辉, 徐丽华. GC 法测定肛安栓中冰片的含量 [J]. 齐鲁药事, 2012, 31(3): 145-146.
- [27] 秦 文. 妇科抗感染外用步伐稳健 [N]. 医药经济报, 2016-03-09(3).
- [28] 张 恒, 普俊学, 王乙鸿, 等. 中药栓剂的临床应用及其新剂型 [J]. 安徽医药, 2015, 19(10): 1841-1844.
- [29] 冯泽旻. 复方沙棘籽油栓治疗细菌性阴道病的临床效果观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(4): 512-513.
- [30] 张 岱, 林怀宪, 刘朝晖, 等. 复方沙棘籽油栓治疗细菌性阴道病的临床研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 146-149.
- [31] 金芮伊. 复方沙棘籽油栓治疗宫颈 HPV 感染的疗效分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [32] 刘 永, 黄慧荣, 范湘玲, 等. 复方沙棘籽油栓治疗高危型 HPV 感染效果观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(2): 166-168.
- [33] 陈 锐, 赵 健, 廖秦平. 复方沙棘籽油栓治疗宫颈 HPV 感染的临床观察 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(6): 530-532.
- [34] 胡海容. 复方沙棘籽油栓治疗未产型妇女宫颈糜烂患者的临床疗效评估 [J]. 当代医学, 2015, 21(17): 137-138.
- [35] 黎惠红. 复方沙棘籽油栓治疗宫颈糜烂疗效分析 [J]. 中国药物经济学, 2012, (4): 139-140.
- [36] 郭宇环. 复方沙棘籽油栓联合黄藤素治疗慢性宫颈炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(8): 37-39.
- [37] 杨慧丽. 金刚藤胶囊联合复方沙棘籽油栓治疗慢性宫颈炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 477-479.
- [38] Hickey R J, Abdo Z, Zhou X, et al. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time [J]. BJOG: J Obstetrics Gynaecol, 2013, 120(6): 695-706.
- [39] Parma M, Dindelli M, Caputo L, et al. The role of vaginal *Lactobacillus Rhamnosus* (Normogin®) in preventing Bacterial Vaginosis in women with history of recurrences, undergoing surgical menopause: a prospective pilot study [J]. Eur Rev Med Pharmacol Scie, 2013, 17(10): 1399-1403.
- [40] Kovachev S, Dobrevskivacheva R. Effect of *Lactobacillus casei* var *rhamnosus* (Gynophilus) in restoring the vaginal flora by female patients with bacterial vaginosis--randomized, open clinical trial [J]. Akusherstvo I Ginekol, 2013, 52(Suppl 1): 48-53.

- [41] Datcu R. Characterization of the vaginal microflora in health and disease [J]. Danish Med J, 2014, 61(4): B4830.
- [42] 张 瑞, 陈 锐, 桑佳特, 等. 复方沙棘籽油栓对 6 种常见阴道乳杆菌增殖影响的体外研究 [J]. 中国性科学, 2014, 23(11): 33-37.
- [43] 刘景莉. 消糜栓在宫颈糜烂治疗中的作用研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(9): 126.
- [44] 张晓艳. 消糜栓治疗宫颈糜烂疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(7): 132-133.
- [45] 解路欣. 微波联合消糜栓治疗宫颈糜烂的疗效研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(15):2972-2973.
- [46] 吴素金, 王丽英. 微波联合消糜栓治疗宫颈炎合并中、重度宫颈糜烂观察[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(11): 659-661.
- [47] 石 菊, 白 冰, 于艳辉, 等. 消糜栓对霉菌性、滴虫性阴道炎的作用研究 [J]. 通化师范学院学报, 2017, 38(10): 59-62.
- [48] 陈利娟, 张家连. 消糜栓质量标准研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(1): 48-51, 55.
- [49] 郭姗姗, 高英杰, 包 蕾, 等. 紫金化毒栓治疗宫颈炎的体内外药效学评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 115-122.
- [50] 钱 俊, 刘 军, 吴 云, 等. 紫金化毒栓制备工艺研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, 18(1): 88-93.
- [51] 夏 尧, 张丽艳, 李艳英, 等. 紫金化毒栓的质量标准研究 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(6): 30-33.
- [52] 杜伟锋, 姜东京, 蔡宝昌. 基于近红外光谱和多维谱效研究中药产地加工“发汗” [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2377-2380.