

## 口腔溃疡含片对大鼠实验性口腔溃疡的治疗作用

蒋王林<sup>1</sup>,傅风华<sup>2</sup>,田京伟<sup>1</sup>,王振华<sup>1</sup>,刘珂<sup>2(0)</sup>

(1. 烟台大学药学院,山东 烟台 264003; 2. 山东省天然药物工程技术研究中心,山东 烟台 264003)

口腔溃疡散由青黛、冰片及白矾组成,为治疗复发性和疱疹性口腔溃疡的非处方药物。现代研究显示,青黛及冰片具有抗炎、镇痛和抗菌作用。但口腔溃疡散口感差、使用不方便。为克服其缺陷,进行剂型改进研制了口腔溃疡含片。本实验以实验药理学方法验证了口腔溃疡含片对口腔溃疡的治疗作用

## 1 实验材料

1.1 受试药物及试剂:口腔溃疡含片由山东省天然药物工程研究中心药剂室提供,规格:50 mg/片,批号 010522,研碎后使用。口腔溃疡散,北京同仁堂制药厂产品,批号 990708;苯酚,天津市天河化学试剂厂产品,批号 0000707。白色念珠菌由山东绿叶制药股份有限公司化验室提供,菌种管编号:98001,来源:山东省药品检验所。

1.2 动物:Wistar大鼠,雄性,体重 180~220 g,山东省天然药物工程技术研究中心实验动物中心提供,动物合格证:鲁动质字 200106005 号。

## 2 实验方法

2.1 对苯酚所致大鼠口腔溃疡的影响<sup>[1,2]</sup>:取大鼠 60 只,ip 10% 水合氯醛 0.40 mL/100 g 麻醉,将含 90% 苯酚棉球的塑料滴管下端平置于大鼠左侧口角约 1 mm 处颊膜上,灼烧 30 s,即见该处约 3 mm 白色损伤。24 h 后随机分成 6 组,每组 10 只,模型组;辅料组(敷辅料 4 次/日);口腔溃疡含片高、中、低剂量组(分别敷口腔溃疡含片粉末 8、4、2 次/

日);口腔溃疡散组(敷口腔溃疡散 3 次/日)。将口腔溃疡含片研成粉末给药,给药以覆盖创面为度。连续给药 5 d,给药前及每次给药后次日观察溃疡面积大小(以溃疡直径计)及溃疡愈合情况(无肉眼可见的溃疡视为愈合),首次给药至末次给药次日分别记录为 0、1、2、3、4、5 d。溃疡面积大小组间差异用 *t* 检验,溃疡愈合情况组间差异用 *χ*<sup>2</sup> 检验。

2.2 对白色念珠菌所致大鼠口腔溃疡的影响<sup>[3,4]</sup>:取大鼠 60 只,ip 10% 水合氯醛 0.40 mL/100 g 麻醉,将 15 亿 cfu/mL 的白色念珠菌菌液 0.07 mL 注入大鼠口腔黏膜下,48 h 后形成的脓疱自行溃破,形成溃疡。分组、给药与结果观察同 2.1 项。

## 3 结果

## 3.1 对苯酚所致大鼠口腔溃疡的影响

3.1.1 溃疡面积比较:辅料组与模型组对应比较差异无显著性;含片高剂量组与模型组比较,从给药第 1 天起到试验结束,对应比较差异有显著性;口腔溃疡散组与模型组比较,从给药第 1 天起到试验结束,对应比较差异有显著性;含片中、低剂量组与模型组比较,从给药第 4 天起到试验结束,对应比较差异有显著性;含片高剂量组与口腔溃疡散组比较,从给药第 1 天起到试验结束,对应比较差异无显著性,但含片高剂量组的溃疡面积比口腔溃疡散组的面积要小。结果见表 1。

3.1.2 愈合率:模型组、辅料组及含片低剂量组从

表 1 口腔溃疡含片对苯酚所致大鼠口腔溃疡面积的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )Table 1 Effect of Oral Cavity Lozenge on oral cavity ulcer area in rat induced by phenol ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别     | 给药<br>(次·日 <sup>-1</sup> ) | 溃疡面积 /mm <sup>2</sup> |          |          |          |          |          |
|--------|----------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|        |                            | 0 d                   | 1 d      | 2 d      | 3 d      | 4 d      | 5 d      |
| 模型     | —                          | 3.0±0.4               | 3.1±0.3  | 2.8±0.6  | 2.8±0.6  | 2.2±0.8  | 2.0±0.6  |
| 辅料     | 4                          | 3.0±0.4               | 2.9±0.4  | 2.7±0.5  | 2.3±0.6  | 1.8±0.5  | 1.6±0.7  |
| 口腔溃疡含片 | 8                          | 3.0±0.8               | 2.4±0.8  | 1.5±1.2* | 0.9±1.4* | 0.3±0.6* | 0.1±0.2* |
|        | 4                          | 3.0±0.6               | 3.0±0.5  | 2.5±0.6  | 2.3±0.7  | 1.0±0.8* | 0.4±0.5* |
|        | 2                          | 3.0±0.3               | 2.7±0.6  | 2.7±0.5  | 2.6±0.6  | 1.5±0.8  | 1.3±0.8  |
| 口腔溃疡散  | 3                          | 2.9±0.4               | 2.6±0.4* | 2.0±0.5* | 1.2±0.4* | 0.8±0.6* | 0.4±0.5* |

与模型组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$ \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs model group

给药第 1 天到试验结束,溃疡没有愈合;而含片高剂量组从给药第 2 天起,就有溃疡愈合,到实验结束,愈合率达 90%;口腔溃疡散组从给药第 3 天起,有溃疡愈合,到实验结束,愈合率达 70%;含片中剂量组从给药第 3 天起,有溃疡愈合,到试验结束,愈合率达 50%。结果见表 2

3.2 对白色念珠菌所致大鼠口腔溃疡的影响

3.2.1 溃疡面积比较: 辅料组与模型组对应比较差异无显著性;含片高剂量组与模型组比较,从给药第 1 天起到试验结束,对应比较差异有显著性;口腔溃疡散组与模型组比较,从给药第 1 天起到试验结束,对应比较差异有显著性;含片中、低剂量组与模型组比较,从给药第 4 天起到试验结束,对应比较差异有显著性;含片高剂量组与口腔溃疡散组比较,从给药

表 3 口腔溃疡含片对白色念珠菌所致大鼠口腔溃疡面积的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| Table 3 Effect of Oral Cavity Lozenge on ulcer area in rat induced by <i>Candida albicans</i> ( $\bar{x} \pm s$ , $n=10$ ) |                             |                       |                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 组 别                                                                                                                        | 给 药<br>(次·日 <sup>-1</sup> ) | 溃疡面积 /mm <sup>2</sup> |                      |                      |                      |                      |                      |
|                                                                                                                            |                             | 0 d                   | 1 d                  | 2 d                  | 3 d                  | 4 d                  | 5 d                  |
| 模型                                                                                                                         | —                           | 3.0±0.4               | 3.1±0.3              | 2.8±0.4              | 2.7±0.4              | 2.3±0.3              | 1.8±0.5              |
| 辅料                                                                                                                         | 4                           | 3.3±0.4               | 3.2±0.5              | 2.7±0.5              | 2.4±0.7              | 1.9±0.4              | 1.6±0.5              |
| 口腔溃疡含片                                                                                                                     | 8                           | 3.3±0.5               | 2.5±0.5 <sup>*</sup> | 1.4±1.0 <sup>*</sup> | 1.0±1.2 <sup>*</sup> | 0.3±0.7 <sup>*</sup> | 0 <sup>*</sup>       |
|                                                                                                                            | 4                           | 3.2±0.4               | 2.8±0.5              | 2.4±0.6              | 2.0±0.8              | 0.9±1.0 <sup>*</sup> | 0.5±0.8 <sup>*</sup> |
|                                                                                                                            | 2                           | 3.3±0.5               | 2.9±0.5              | 2.5±0.5              | 2.3±0.7              | 1.6±0.4 <sup>*</sup> | 1.1±0.7 <sup>*</sup> |
| 口腔溃疡散                                                                                                                      | 3                           | 3.2±0.4               | 2.5±0.6 <sup>*</sup> | 1.8±0.6 <sup>*</sup> | 1.1±0.7 <sup>*</sup> | 0.7±0.7 <sup>*</sup> | 0.3±0.5 <sup>*</sup> |

与模型组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$   
\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs model group

3.2.2 愈合率: 模型组、辅料组及含片低剂量组从给药第 1 天到试验结束,溃疡没有愈合;而含片高剂量组从给药第 2 天起,就有溃疡愈合,到试验结束,愈合率达 90%;口腔溃疡散组从给药第 3 天起,有溃疡愈合,到试验结束,愈合率达 70%;含片中剂量组从给药第 3 天起,有溃疡愈合,到试验结束,愈合率达到 70%。结果见表 4

表 4 口腔溃疡含片对白色念珠菌致大鼠口腔溃疡愈合时间的影响

Table 4 Effect of Oral Cavity Lozenge on cure time of oral cavity ulcer in rat induced by *Candida albicans*

| 组 别    | 给 药<br>(次·日 <sup>-1</sup> ) | 溃疡愈合率 % |     |     |     |                 |                  |
|--------|-----------------------------|---------|-----|-----|-----|-----------------|------------------|
|        |                             | 0 d     | 1 d | 2 d | 3 d | 4 d             | 5 d              |
| 模型     | —                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 0               | 0                |
| 辅料     | 4                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 0               | 0                |
| 口腔溃疡含片 | 8                           | 0       | 0   | 20  | 50  | 80 <sup>*</sup> | 100 <sup>*</sup> |
|        | 4                           | 0       | 0   | 0   | 10  | 50              | 70               |
|        | 2                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 0               | 20               |
| 口腔溃疡散  | 3                           | 0       | 0   | 0   | 20  | 40              | 70               |

与模型组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$   
\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs model group

4 讨论

表 2 口腔溃疡含片对苯酚所致大鼠口腔溃疡愈合时间的影响

Table 2 Effect of Oral Cavity Lozenge on cure time of oral cavity ulcer in rat induced by phenol

| 组 别    | 给 药<br>(次·日 <sup>-1</sup> ) | 溃疡愈合率 % |     |     |     |                 |                 |
|--------|-----------------------------|---------|-----|-----|-----|-----------------|-----------------|
|        |                             | 0 d     | 1 d | 2 d | 3 d | 4 d             | 5 d             |
| 模型     | —                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 0               | 0               |
| 辅料     | 4                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 0               | 0               |
| 口腔溃疡含片 | 8                           | 0       | 0   | 20  | 50  | 90 <sup>*</sup> | 90 <sup>*</sup> |
|        | 4                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 20              | 50              |
|        | 2                           | 0       | 0   | 0   | 0   | 0               | 0               |
| 口腔溃疡散  | 3                           | 0       | 0   | 0   | 10  | 30              | 70              |

与模型组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$   
\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs model group

第 1 天起到试验结束,对应比较差异无显著性,但含片高剂量组的溃疡面积比口腔溃疡散组的面积要小。结果见表 3

口腔黏膜溃疡是较为常见的疾病,中药外敷有一定疗效。当前对动物口腔溃疡模型的复制方法常用的有:化学物质、不同组织抗原<sup>[5]</sup>、氧自由基诱导或口腔黏膜注射菌液诱发。本实验采用由化学物质-苯酚建立模型,成功率高且溃疡面积大小相近。白色念珠菌为口腔内常见的真菌,在肿瘤化疗或机体免疫机能低下时特别容易诱发口腔溃疡的形成,是口腔溃疡的常见致病菌,大鼠粘膜注射白色念珠菌菌液符合临床,用于评价药物疗效较为合理。本实验所用两个模型便于药物涂敷,既可观察溃疡愈合时间又可观察溃疡面积,同时给药途径、方法与临床基本一致,用于评价药物疗效更为确切。

口腔溃疡散口感差,使用不便,与适当辅料混合加工制成便于携带和使用、口感好的含片,本研究通过两个模型证明其具有较好的口腔溃疡治疗作用,因此具有较大的开发价值。

References

[1] Fang T H, Xu H Q, Xu L, et al. Therapeutic effect of Koukang Ling Chewing Pills in treating stomatocace caused by phenol [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 1996, 12(5): 24-25.

[2] Chen K, Ren Y G, Luo Y N, *et al.* The effects of Nd: YAG Laser on experimental oral cavity ulcer in animals [J]. *Applied Laser* (应用激光), 1998, 18(3): 135.

[3] Li Y K, Jin R M, Zhang H G. The pharmacodynamic studies of “ Bing Peng San” [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1995, 11(1): 8-10.

[4] Wang S R, Hui Q S, Zheng Q, *et al.* Action of Fengsuidan Granules on experimental anti-oral ulcer [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(5): 303-305.

[5] Liu S H, Zhao Z H, Miao Q A, *et al.* The establishment of animal models of recurrent oral ulcer [J]. *J Xi'an Med Univ* (西安医科大学学报), 1997, 18(3): 386-388.

# 白屈菜碱镇痛作用研究

何志敏<sup>1</sup>, 佟继铭<sup>2</sup>, 宫凤春<sup>3(20)</sup>

(1. 承德医学院附属医院 临床药学室, 河北 承德 067000; 2. 承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000; 3. 承德医学院病理教研室, 河北 承德 067000)

白屈菜碱 (chelidoneine, C<sub>20</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>N) 是从罂粟科白屈菜属植物白屈菜 *Chelidonium majus* L. 全草中提取分离出的一种生物碱。本实验通过小鼠扭体法、热板法、福尔马林试验对白屈菜碱的镇痛作用及可能作用机制进行了初步探讨。结果证明白屈菜碱有显著的镇痛作用, 其较大剂量对福尔马林引起的疼痛反应的早期相和晚期相均有抑制作用, 较小剂量对晚期相有明显的抑制作用, 提示其镇痛作用主要是外周性的, 且不被纳络酮所拮抗, 表明其镇痛作用不是吗啡受体介导的。

## 1 材料

1.1 药品: 白屈菜碱, 由本研究室自制, 含量 83.6%; 盐酸吗啡, 沈阳第一制药厂生产, 批号 980918; 阿司匹林, 河北省石家庄市康力制药厂生产, 批号 990325。

1.2 动物: 昆明种小鼠, 河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号: 04056。

## 2 方法与结果

2.1 小鼠扭体法<sup>[1~3]</sup>: 取昆明种小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 20~22 g, 随机分为白屈菜碱 5、10 及 20 mg/kg 组, 盐酸吗啡 10 mg/kg 组及空白对照组。每组 10 只, ig 给药。给药容积 20 mL/kg, 空白对照组给予等容积生理盐水。药后 30 min, ip 0.05% 酒石酸锑钾每只 0.2 mL, 记录 15 min 内小鼠扭体反应次数。结果白屈菜碱可剂量依赖性的减少小鼠扭体次数。见表 1。

2.2 小鼠热板法: 取体重 (20±1) g, 雌性小鼠, 按文献方法<sup>[2]</sup>选取痛阈值 5~30 s 的小鼠 50 只, 分组、剂量及给药途径同 2.1。用药前及药后 30 min

测定各小鼠的痛阈值。结果白屈菜碱可明显提高小鼠的痛阈值, 且有一定的剂量依赖关系。见表 2。

表 1 白屈菜碱对酒石酸锑钾致小鼠扭体反应次数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| Table 1 Effect of chelidoneine on wringing body response in mice induced by potassium antimony tartrate ( $\bar{x} \pm s$ , $n=10$ ) |                               |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 组别                                                                                                                                   | 剂量 / (mg · kg <sup>-1</sup> ) | 扭体次数 / (次 · 15 min <sup>-1</sup> ) |
| 白屈菜碱                                                                                                                                 | 5                             | 23.5 ± 7.3                         |
|                                                                                                                                      | 10                            | 18.3 ± 5.1 *                       |
|                                                                                                                                      | 20                            | 10.6 ± 4.3 **                      |
| 盐酸吗啡                                                                                                                                 | 10                            | 6.7 ± 2.6 **                       |
| 空白对照                                                                                                                                 | -                             | 34.6 ± 10.3                        |

与空白对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$   
\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$  vs control group

表 2 白屈菜碱对小鼠痛阈值的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| Table 2 Effect of chelidoneine on pain threshold in mice in hot-plate test ( $\bar{x} \pm s$ , $n=10$ ) |                               |            |               |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|---------------|---------|
| 组别                                                                                                      | 剂量 / (mg · kg <sup>-1</sup> ) | 痛阈值 / s    |               | 提高率 / % |
|                                                                                                         |                               | 药前         | 药后            |         |
| 白屈菜碱                                                                                                    | 5                             | 22.8 ± 5.2 | 32.7 ± 7.5    | 43.3    |
|                                                                                                         | 10                            | 21.9 ± 6.7 | 40.8 ± 10.1 * | 86.3    |
|                                                                                                         | 20                            | 20.5 ± 5.4 | 46.2 ± 9.8 *  | 125.3   |
| 盐酸吗啡                                                                                                    | 10                            | 22.1 ± 6.1 | 53.4 ± 8.7 *  | 141.2   |
| 空白对照                                                                                                    | -                             | 21.8 ± 4.3 | 23.7 ± 6.1    | 8.7     |

与空白对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$   
\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs control group

2.3 福尔马林试验<sup>[2]</sup>: 取小鼠 60 只, 禁食不禁水 12 h 后, 随机分为白屈菜碱 5、10、20 mg/kg 组, 盐酸吗啡 10 mg/kg 组, 阿司匹林 100 mg/kg 组及空白对照组, 每组 10 只, ig 给药。给药容积 20 mL/kg, 空白对照组给予等容积生理盐水。药后 30 min 于小鼠右后足底 sc 1% 福尔马林每只 20 μL, 立即置入悬挂于铁支架上的 1 000 mL 烧杯内, 通过烧

(20) 收稿日期: 2002-11-19  
作者简介: 何志敏 (1951—), 女, 天津人, 副主任药师, 1975年毕业于北京医学院药学系, 研究方向: 天然药物药理与临床。  
Tel: 13831487164