

在此项实验中,从整体和离体水平对芳香新塔花提取物抗心肌缺血作用进行了研究,结果表明芳香新塔花提取物对急性缺血的心肌和氧化损伤的心肌细胞均有明显的保护作用,其机制可能与芳香新塔花提取物扩张血管、抑制氧自由基对心肌的损伤有关。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局编委会. 中华本草 [M]. 第十八卷. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 209-310.
- [2] 徐新, 巴哈尔古丽. 哈萨克药志 [M]. 第一卷. 乌鲁木齐: 民族出版社, 2009: 119-121.
- [3] 洪秀芳, 邹阳春, 温志高, 等. 新塔花片治疗高血压病 76 例 [J]. 新疆中医药, 1995, 1: 13-15.
- [4] 邹阳春, 洪秀芳. 新疆新塔花对高血压病人脂质过氧化反应及血压水平的干预研究 [J]. 新疆医学院学报, 1994, 17 (2): 97-100.
- [5] Ozturk S, Ercisli S. Antibacterial activity and chemical constitutions of *Ziziphora clinopodioides* [J]. Food Control, 2007, 18(5): 535-540.
- [6] 石峰, 杨伟俊, 顾政一, 等. 芳香新塔花挥发油的化学成分分析 [J]. 新疆中医药, 2009, 27(1): 23-24.
- [7] 杨小菊, 李宁, 孟大利, 等. 芳香新塔花化学成分的分与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(6): 456-458.
- [8] Oganessian G B, Galstyan A M, Mnatsakanyan V A, et al. Phenolic and flavonoids of *Ziziphora clinopodioides* [J]. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 1991(2): 286-287.
- [9] 董光新, 孟宪丽. 沙棘复方对垂体后叶素致心肌缺血大鼠的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4): 50-52.
- [10] 张玲, 龙子江, 王靓, 等. 双丹注射液对急性心肌缺血模型大鼠心电图与血清酶的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 55-56.

(收稿日期 2009-12-15)

黏膜溃疡散的药效学研究

岳南, 只德广, 赵益桂, 苏雅

(天津药物研究院 新药评价中心, 天津 300193)

摘要:目的 观察黏膜溃疡散的抗炎、镇痛及对实验性口腔溃疡的治疗作用。方法 采用大鼠实验性口腔溃疡、小鼠醋酸扭体及巴豆油致耳肿胀等模型, 测定给药后溃疡面积的大小和耳肿胀度, 观察扭体次数。结果 黏膜溃疡散明显减小实验性口腔溃疡模型大鼠溃疡直径、减少醋酸致小鼠扭体的次数、抑制小鼠耳肿胀。结论 黏膜溃疡散有明显的抗炎、镇痛作用, 并对实验性口腔溃疡有明显的治疗作用。

关键词:黏膜溃疡散; 口腔溃疡; 抗炎; 镇痛; 抗溃疡

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)03-0198-03

Pharmacodynamics of Nianmo Kuiyang Powder on oral ulcer

YUE Nan, ZHI De-guang, ZHAO Yi-gui, SU Ya

(Center for Drug Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: **Objective** To observe the anti-inflammatory and analgesic effects of Nianmo Kuiyang Powder as well as the therapeutic effect on experimental oral ulcer. **Methods** The models of experimental oral ulcer (in rats), acid-induced writhing and croton oil-induced ear swelling (in mice) were used to determine relevant indicators. **Results** Nianmo Kuiyang Powder significantly improved ulcer symptoms of experimental oral ulcer, reduced ulcer diameter, inhibited ear swelling, and decreased writhing frequency. **Conclusion** Nianmo Kuiyang Powder has obvious anti-inflammatory and analgesic effects and therapeutic effect on experimental oral ulcer.

Key words: Nianmo Kuiyang Powder; oral ulcer; anti-inflammatory; analgesic; anti-ulcer

口腔溃疡又称口疮, 是一种常见的口腔黏膜疾病, 发作时疼痛明显, 有些可未经治疗而自愈, 有些

则反复发作。该病发生于男女老幼, 且以中青年居多, 对患者的工作、生活造成很大影响。由于此病具

有周期性、反复性发作特点,因此目前还缺少特效药物及疗法,一般采用局部给药进行对症治疗,因此研究和开发安全、有效的治疗口腔溃疡药物具有现实的临床意义。黏膜溃疡散是由青黛、儿茶、冰片组成的复方制剂,采用局部涂抹用药,具有清热解毒、收敛止痛的功效,临床上用于热毒内盛而致的咽喉肿痛、口舌生疮、以及其他黏膜溃疡,并取得了较好的疗效。笔者采用不同试验模型,观察黏膜溃疡散抗炎、镇痛及对实验性口腔溃疡的治疗作用,以证明其有效性,为临床应用提供试验依据。

1 材料

1.1 动物

昆明种小鼠,雄性,体质量 25~30 g;Wistar 大鼠,体质量 242~319 g,雌雄兼用;均由天津药物研究院实验动物室提供,合格证号:W-J 津实动质 R 准字第 001 号。

1.2 药品与试剂

黏膜溃疡散,批号 f 41001-1,天津市宏仁堂药业有限公司产品;阿司匹林,批号 050803,石家庄康力药业有限公司产品;桂林西瓜霜,批号 050957,桂林三金药业股份有限公司产品。二甲苯,分析纯,批号 20030625,天津市天河化学试剂厂产品;醋酸,分析纯,质量分数 36%,批号 050212,天津市化学试剂一厂产品;无水乙醇,分析纯,批号 070628,天津市凯信化学工业有限公司产品。

2 方法

2.1 黏膜溃疡散对大鼠实验性口腔溃疡的影响

根据文献[1]的方法,选用健康雌性、雄性 Wistar 大鼠。由每只大鼠左嘴角黏膜处进针,将 10%醋酸 0.05 mL 准确注入黏膜下。24 h 后分开大鼠嘴唇,可见注射醋酸部位的黏膜表面出现灰白色呈圆形或椭圆形溃疡面,用分规测量溃疡面的最大直径。根据溃疡直径的大小,将大鼠随机均衡分为模型组、黏膜溃疡散 3 个剂量组、阳性药桂林西瓜霜组,每组均 10 只。黏膜溃疡散 3 个剂量组分别按 1、2、4 次/天(相当于 0.06、0.12、0.24 g 生药/kg,以下简称 g/kg)涂抹给药,阳性药桂林西瓜霜组按 2 次/天(相当于 0.12 g/kg)涂抹给药,这 4 个组连续给药 5 d,模型对照组不作任何处理。每天于给药前分别测量溃疡直径的大小,观察药物的作用。

2.2 黏膜溃疡散对巴豆油所致小鼠耳肿胀的影响

根据文献[2]的方法,选用健康雄性昆明种小鼠

60 只,随机分为 5 组(每组 12 只),分别为黏膜溃疡散 0.125、0.25、0.5 g/kg 组,阳性药阿司匹林 300 mg/kg 组,模型对照组[ig 等体积 0.5%羧甲基纤维素钠(CMC)]。除模型对照组外,其余各组 ig 药物体积均为 0.2 mL/10 g,每天给药 1 次,连给 2 d。末次给药后 1 h,用巴豆油混合致炎液(2%巴豆油、20%无水乙醇、5%蒸馏水、73%乙醚)0.1 mL 涂抹于小鼠左耳正、反两面进行致炎,4 h 后处死小鼠,沿耳廓基线剪下两耳,用 9 mm 直径的打孔器分别在左右耳相同部位打下圆耳片。在万分之一分析天平上称质量,以左右两耳片的质量差作为耳肿胀度,比较差异,观察试药的作用。

2.3 黏膜溃疡散对醋酸致小鼠扭体的影响

根据文献[3]的方法,选用健康昆明种小鼠 60 只,随机分为 5 组,每组 12 只,均雌雄各半。给药组分别 ig 给予黏膜溃疡散 0.125、0.25、0.5 g/kg,阳性药对照组 ig 阿司匹林 300 mg/kg,这 4 组 ig 体积均为 0.2 mL/10 g;模型组 ig 等体积 0.5% CMC。各组每天给以相应的物质 1 次,连给 2 d。末次给药后 1 h,各组小鼠均 iv 0.7%醋酸溶液 0.1 mL/10 g,立即计时,记录 15 min 内小鼠的扭体次数,比较差异,观察试药的作用。

3 结果

3.1 黏膜溃疡散对大鼠实验性口腔溃疡的影响

给药前,黏膜溃疡散各剂量组大鼠的口腔溃疡直径与模型对照组无明显差别。给药后 1 d,黏膜溃疡散高剂量组大鼠的口腔溃疡直径明显减小,其余各剂量组也有所减小;给药后 3 d,黏膜溃疡散各剂量组大鼠的溃疡直径均明显减小;给药后 5 d,除模型对照组外,其余各组口腔溃疡已基本恢复。阳性药桂林西瓜霜给药后 2 d,大鼠的口腔溃疡直径明显减小,给药后 5 d 基本恢复。结果表明黏膜溃疡散促进口腔溃疡的愈合,对实验性大鼠口腔黏膜溃疡有明显治疗作用,见表 1。

3.2 黏膜溃疡散对巴豆油所致小鼠耳肿胀的影响

与模型对照组比较,黏膜溃疡散 0.25、0.5 g/kg 给药 2 d,对巴豆油所致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用,抑制率分别为 34.9% ($P < 0.05$)、39.3% ($P < 0.01$),而黏膜溃疡散 0.06 g/kg 的抑制作用不明显,抑制率为 21.9% ($P > 0.05$)。阳性药阿司匹林也明显抑制小鼠耳肿胀,抑制率为 42.3% ($P < 0.01$)。结果表明黏膜溃疡散有明显的抗炎作用,见表 2。

表1 黏膜溃疡散对大鼠实验性口腔黏膜溃疡直径的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	口腔黏膜溃疡直径/mm					
		给药前	给药后1 d	给药后2 d	给药后3 d	给药后4 d	给药后5 d
模型对照	—	0.75±0.08	0.69±0.09	0.65±0.10	0.58±0.11	0.49±0.10	0.48±0.10
黏膜溃疡散	0.06	0.75±0.08	0.66±0.12	0.61±0.10	0.48±0.10*	0.39±0.08*	0.21±0.10***
	0.12	0.76±0.10	0.61±0.14	0.52±0.10**	0.38±0.10***	0.18±0.10***	0.07±0.08***
	0.24	0.74±0.10	0.55±0.12**	0.44±0.13**	0.27±0.14***	0.14±0.14***	0.04±0.07***
桂林西瓜霜	0.12	0.75±0.06	0.62±0.06	0.52±0.07**	0.37±0.11**	0.23±0.11***	0.13±0.11***

与模型对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

表2 黏膜溃疡散对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肿胀度/mg
模型对照	—	5.67±1.73
黏膜溃疡散	0.125	4.43±1.64
	0.25	3.69±1.81*
	0.5	3.44±1.71***
阿司匹林	0.3	3.27±1.82**

与模型对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

3.3 黏膜溃疡散对醋酸所致小鼠扭体的影响

与模型对照组比较,黏膜溃疡散 0.125、0.25、0.5 g/kg 给药 2 d,明显减少小鼠扭体次数分别为 31.3%、35.3%、59.2% ($P<0.05$ 、0.01、0.001),表明黏膜溃疡散有明显的镇痛作用。阳性药阿司匹林也有明显镇痛作用,小鼠扭体次数减少 42.3% ($P<0.001$)。结果见表 3。

表3 黏膜溃疡散对醋酸致小鼠扭体的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	15 min 内扭体次数
模型对照	—	36.8±9.3
黏膜溃疡散	0.125	25.3±11.6*
	0.25	23.8±7.6**
	0.5	15.0±11.1***
阿司匹林	0.3	14.1±7.7***

与模型对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

4 讨论

口腔溃疡为临床常见口腔黏膜疾病,具有局限性、复发性、自愈性的特点,其发病机制与多种因素有关。中医认为,本病与嗜食肥甘厚腻辛辣之品、情志内伤、劳累过度及先天禀赋不足等密切相关,由全身脏腑功能失调而引发。对本病病机的认识,早在《素问·气交变大论》已有记载:“岁金不行,炎火乃行……民病口疮”,又见《杂病源流犀烛》谓:“人之口破,皆由于火”。西医认为,口腔溃疡可能是由于患者的免疫缺陷所致,有的患者表现为自身免疫反

应,引起组织的破坏而发病;也可能是病毒感染所致,已证实的 2 种致病病毒为人巨细胞病毒和 ER 病毒;而复发性口腔溃疡,主要与遗传因素有关,具有明显的家族遗传倾向;临床观察发现,许多患者在过度疲劳后发病,因而该病也可能与现代人生活紧张、精神压力大有关。

黏膜溃疡散中的青黛可清热、凉血、解毒;儿茶活血疗伤,止血生肌,收湿敛疮,清肺化痰;冰片开窍醒神,清热止痛。三药合用具有清热解毒,收敛止痛的功效,符合黏膜溃疡的治则。现代研究也证明,该方剂组成药物对口腔溃疡有确切疗效。杜立阳等^[4]的研究证明了青黛具有抗炎、镇痛作用;儿茶在临床上对口腔溃疡有治疗作用,其疗效优于常用药冰硼散^[5];冰片的抗炎、镇痛作用也得到了孙晓萍等^[6]的证实。本实验研究结果也显示,黏膜溃疡散能减小大鼠口腔溃疡直径,减少小鼠扭体次数,抑制小鼠耳肿胀,表明具有抗炎、镇痛、促进口腔黏膜溃疡愈合的作用,与文献的研究结果相一致。至于其作用机制还有待于通过免疫调节实验、抗病毒实验、口腔黏膜组织的组织病理学检查等进一步证明。

参考文献

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法论 [M]. 1993: 378-379.
- [2] 徐淑云. 药理实验方法学 [M]. 人民卫生出版社, 1991: 719.
- [3] 肖宏安, 俞发, 林政, 等. 口康散药理作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 1994, 9(29): 527-529.
- [4] 杜立阳, 刘悦, 宗士群, 等. 青黛颗粒抗炎、镇痛作用的实验研究 [J]. 中国医科大学学报, 2003, 32(4): 456-458.
- [5] 井玥, 赵余庆, 倪春雷, 等. 儿茶的化学、药理与临床研究 [J]. 中草药, 2005, 36(5): 790-792.
- [6] 孙晓萍, 欧立娟, 宓穗卿, 等. 冰片抗炎镇痛作用实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5): 353-355.

(收稿日期 2009-12-03)