

腹泻宁膜脐的抗腹泻作用

南京药物研究所药理研究室(210009)

张康宣* 蔡 鸣 钱红美

中国药科大学中药研究所

周千南

摘 要 腹泻宁脐膜(FMU)是用中药提取的有效成分制备的一种新型膜剂。它对番泻叶煎剂所致的小鼠腹泻模型有明显的止泻作用,FMU 主要成分 2.4~7mg/鼠·d(120~350mg/kg),外贴 4d,其腹泻指数无论自身对照还是与对照组相比均有显著差异,同时腹泻发生率也有下降趋势;FMU120~350mg/kg 可显著降低小鼠小肠推进率并明显减轻小鼠腹腔注射醋酸所致的疼痛反应;FMU 还能使家兔离体空肠自发运动减弱,13.3%达到完全抑制。

关键词 腹泻宁脐膜 腹泻 止泻 腹泻指数

腹泻宁脐膜(FMU)是中国药科大学中药研究所中药制剂研究室研制的一种新型膜剂。以从丁香、肉桂等中药中提取得到的挥发油与生物碱等有效成分为主要原料制成圆型药膜,外衬铝型复合膜,内涂粘合剂后外贴给药。本文报告 FMU 对番泻叶煎剂所致的小鼠腹泻模型的止泻作用及其对动物肠管运动与镇痛的影响。

1 材料

1.1 药物:①腹泻宁脐膜(FMU),圆型,直径 10mm,厚 1mm,以 3 种颜色标示含药量,红色为 7mg/片,黄色为 4.7mg/片,绿色为 2.4mg/片。FMU 以 Azone 作为促透剂,经用小鼠离体腹部皮肤体外扩散池法(Franz 池)作透皮吸收检测^[1],24h 内主药释放量达总含量的 41.7%。②暖脐膏,批号:881004,上海中药制药三厂,原膏为 60mg/片,试验前分制成与 FMU 同样大小膜片,6mg/片,作阳性对照用。③空白膜,无色,仅含赋形剂不含任何药物,作空白对照用。④腹泻宁药液,乳黄色均质悬浮液,有挥发性芳香气味,挥发油含量 0.1g/ml,供体外试验用。以上材料均由中国药科大学中药研究所中药制剂研究室提供。

1.2 动物:昆明种小鼠,18~22g,雌雄兼用;新西兰白兔,性别、体重不拘,由南京药物研

究所实验动物室提供。普通级,合格证:苏动(质)93011。

1.3 试剂:番泻叶煎剂,0.3g 生药/ml,自制,原药材经中国药科大学标本馆鉴定为狭叶番泻叶 *Cassia angustifolia* Vahl 的小叶;胭脂红(卡红,Carmin,批号:731122,上海化学试剂采购供应站进口分装);醋酸(AR,如东县化学试剂厂);氯化乙酰胆碱(CP,上海试剂三厂),Tyrode's 液,按常规用前配制。

1.4 仪器:离体器官测定仪(DC-001 型,南京分析仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 对番泻叶引起的小鼠腹泻的影响:小鼠 18~22g,雌雄各半,随机分成 5 组,每组 12 只,试验开始前 3d 均为造型期,番泻叶煎剂 0.5ml/鼠·d,ig,5h 后检查并记录动物腹泻情况。各组小鼠均予单只笼养,笼内架有金属丝网栅板,以利粪便漏下,笼底另衬干净滤纸,每日更换一次并统计干便数目与稀便次数,根据稀便留在滤纸上水迹直径大小,分成 4 级:直径<1cm 为 I 级,1~2cm 为 II 级,2~3cm 为 III 级,>3cm 为 IV 级。以此确定每次稀便的“稀便级”,随后按下式计算“稀便率”和“腹泻指数”^[2]:

$$\text{稀便率} = \frac{\text{稀便次数}}{\text{总便次数(干便次数+稀便次数)}} \times 100\%$$

* Address: Zhang Kangxuan, Department of Pharmacology, Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing

腹泻指数=稀便率×平均稀便级

此外,组内腹泻动物占全组动物总数的百分比为该组“腹泻发生率”。造型第3天,比较各组腹泻指数,经统计组间无差异即于次日开始给药,若有未腹泻的动物予以剔除。将受试小鼠腹部常规脱毛,在其腹部中央相当于“脐”的部位贴敷FMU及对照药。1~5组分别外贴FMU大剂量(红色,7mg/鼠·d,350mg/kg),FMU中剂量(黄色,4.7mg/鼠·d,235mg/kg)、FMU小剂量(绿色,2.4mg/鼠·d,120mg/kg)和暖脐膏6mg/鼠·d,300mg/kg)。在给药期间,各组均继续造型,每天换膜1次,共4d,贴膜5h后检查各笼内衬垫的滤纸,记录干、稀便次及稀便级数,计算各项指标。实验结束后将给药组与空白膜对照组比较作为组间对照,同时将给药前(造型第3天)与给药后(给药第4天)的腹泻指数进行比较作为自身对照;最后进行统计处理,结果见表1。3种剂量FMU外用与空白膜对照组相比有显著差异,而且FMU各剂量组给药前后的腹泻指数亦有显著差异,此外,腹泻发生率仅在FMU大、中剂量组有下降趋势,无统计学意义。

表1 FMU外用对番泻叶致小鼠腹泻的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	腹泻指数	
			给药前	给药后
空白膜		12	1.12±0.29	1.04±0.25
FMU	350	12	1.18±0.37	0.69±0.27*△△
FMU	235	12	1.08±0.23	0.78±0.21*△△
FMU	120	12	1.17±0.30	0.80±0.21*△△
暖脐膏	300	11	1.03±0.21	0.95±0.30

与空白膜对照组相比 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 组内动物给药后与给药前相比 △ $P<0.05$ △△ $P<0.01$ (t 检验)

2.2 对小鼠小肠推进率的影响^[2]:小鼠18~22g,雌雄兼用,随机分成5组,常规脱毛24h后分别于小鼠腹部贴敷空白膜,FMU大、中、小3种剂量药膜和暖脐膏,连续2d,每天换膜1次,第3天对已停食12h的各组小鼠灌服1%胭脂红生理盐水0.2ml/鼠,20min后处死,解剖取自幽门至回盲瓣的

全部小肠,测定各鼠的小肠全长及胭脂红在肠内移动距离,后者占前者之比即为小肠推进率, t 检验统计处理,比较各敷药组与空白膜对照组的差异。结果见表2,FMU中、小剂量外敷使小鼠小肠推进率明显降低,与对照组相比差异显著。

表2 FMU外用对小鼠肠推进运动的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	小肠推进率
空白膜		18	0.838±0.12
FMU	350	19	0.551±0.14
FMU	235	19	0.486±0.17**
FMU	120	18	0.459±0.22*
暖脐膏	300	17	0.654±0.11

与空白膜对照组相比 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

2.3 对醋酸引起小鼠扭体反应的影响:按文献方法^[4],将18~22g小鼠,随机分成5组,常规脱毛24h后,分别对各组小鼠贴敷空白膜,FMU大、中、小3种剂量药膜和暖脐膏,连续2d,每天换膜1次,第3天给各组小鼠ip 0.6%醋酸0.1ml/10g体重,观察并记录20min内各组发生扭体反应的次数,与空白膜对照组比较, t 检验统计处理,结果见表3。

表3 FMU外用对醋酸引起小鼠扭体反应的影响

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	扭体次数($\bar{x}\pm s$)
空白膜		24	22.1±13.1
FMU	350	26	20.9±9.5
FMU	235	26	15.2±9.4*
FMU	120	27	12.9±8.7**
暖脐膏	300	25	16.6±12.8

与空白膜对照组相比 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

2.4 对家兔离体空肠活动的影响:参照文献方法^[5],将新鲜制备的家兔离体空肠置于DC-001型离体器官测定仪中,在装有30ml Tyrode's液的浴槽内通 O_2 ,并保持恒温38±1℃,首先描记离体空肠自发活动的收缩曲线。纸速20mm/min,随之先后加入FMU药液(0.1g/ml)和 10^{-5} 氯化乙酰胆碱,观察记录肠管对药物的反应,并更换肠和及Tyrode's液重复试验。

实验中前后两次在浴槽中加入FMU药液共0.04ml,即在13.3%浓度下表现为肠管运动迅速减弱,3min后达到抑制状态,随之

先后加入 10^{-5} 氯化乙酰胆碱 0.1、1.0ml, 均未能使肠管恢复运动(图), 重复试验结果相同。

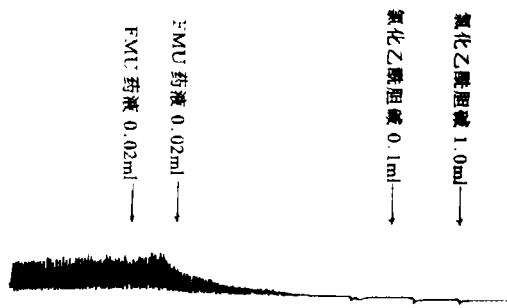


图 FMU 对家兔离体空肠活动的影响

3 讨论

本实验表明 FMU 作为一种新型外用药膜, 对番泻叶所致小鼠腹泻模型有明显对抗作用, 番泻叶为刺激大肠性泻药^[6], FMU 对其抗腹泻作用随剂量增大而增强, 这与文献报告的其他药物(如小檗碱)所表现的抗腹泻作用是相似的^[7]。FMU 在小鼠小肠推进运动与小鼠由醋酸所致的扭体反应的试验中并非表现为剂量越大作用越强, 由此揭示, 其对小肠运动与镇痛方面可能有最适剂量的问题。

含 FMU 主要成分的药液对家兔离体空肠的体外试验结果表明其对肠道平滑肌有抑制作用, 此作用不能被氯化乙酰胆碱所拮抗, 提示其抗腹泻机理与阻断 M-胆碱受体的抗胆碱药物不同。暖脐膏并未表现出明显的抗腹泻作用, 推测主要是由动物实验的给药部位只能是腹壁, 膏体剂型不易被透皮吸收之故; 而临床使用时系贴敷于小儿脐部(神阙穴), 药物易从此间透入, 并同时有穴位治疗作用。

参考文献

- 1 潘晓明, 等. 中草药, 1994, 25(4): 215
- 2 周干南, 等. 中草药, 1994, 25(4): 195
- 3 药理实验编写组. 药理学实验. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 94
- 4 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 353
- 5 陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 332
- 6 陈新谦, 等主编. 新编药理学. 第十二版, 北京: 人民卫生出版社, 1985. 435
- 7 张明发, 等. 中国药理学报, 1989, 10(2): 174

(1995-11-16 收稿)

肝炎 1 号对大鼠慢性肝损伤的作用[△]

广东医药学院热带病研究室(广州 510224) 张冠群* 李佰鹏 刘付伟雄
广东省药物研究所 朱莉芬 李美珠 钟伟新

摘要 实验表明肝炎 1 号可使慢性肝损伤的大鼠谷丙转氨酶和乳酸脱氢酶下降, 肝脏的甘油三酯降低, 并能防止血清白蛋白和肝脏蛋白减少, 使病理改变减轻。提示该药对 CCl₄ 所致的肝损伤具有保护作用。
关键词 肝炎 1 号 慢性肝损伤 乳酸脱氢酶 谷丙转氨酶 血清白蛋白 肝脏蛋白 肝糖元 甘油三酯

肝炎 1 号由柴胡、虎杖、丹参、贯众、黄芪、白花蛇舌草等中药组成, 具有疏肝理气、活血化瘀等功效^[1], 临床观察对慢性肝炎有

一定的疗效。为探讨其作用, 本文观察了该药对实验性肝损伤模型的影响。

1 实验材料

* Address: Zhang Guanqun, Department of Tropical Sick, Guangdong Medical College, Guangzhou
[△] 广东省卫生厅科学基金资助课题