

基于“药辅合一”的芍药甘草胃漂浮片对急性胃溃疡家兔的药效及机制研究

刘文, 杜平, 卿勇军, 姚晓艳, 金阳, 陈淮臣, 何利, 石亚
贵阳中医学院, 贵州 贵阳 550002

摘要: **目的** 研究芍药甘草胃漂浮片“药辅合一”药效作用及其作用机制。**方法** 家兔随机分为对照组、模型组、参梅养胃颗粒组(1.000 g/kg)、芍药甘草汤浸膏组(1.000 g/kg)、芍药甘草胃漂浮片低及高剂量组(1.000、1.500 g/kg)、含壳聚糖空白辅料组(1.000 g/kg)与不含壳聚糖空白辅料组(1.000 g/kg), 每组6只, 各组连续给药13 d后禁食24 h, 除对照组外, 各组家兔ig给予无水乙醇(2.5 mL/只)制备急性胃溃疡模型, 造模1.5 h后取血液与胃组织, 观察各组家兔胃组织病理损伤情况, 检测各组家兔血清胃泌素(GAS)、丙二醛(MDA)、胃蛋白酶原(PGI)、表皮生长因子(EGF)及胃组织EGF、前列腺素E₂(PGE₂)、三叶因子1(TFF₁)水平。**结果** 与模型组比较, 各给药组均能改善急性胃溃疡家兔胃组织病理形态, 家兔血清中EGF及胃组织中EGF、PGE₂、TFF₁水平均有不同程度升高, 血清中GAS、MDA及PGI水平均有不同程度降低。**结论** 芍药甘草胃漂浮片中药物、辅料分用与合用均对无水乙醇型家兔胃溃疡具有一定治疗作用, 作用机制可能与保护胃黏膜, 改善保护因子、攻击因子之间失衡状态有关。

关键词: 芍药甘草胃漂浮片; 壳聚糖; 药辅合一; 急性胃溃疡; 胃泌素; 丙二醛; 胃蛋白酶原; 表皮生长因子; 前列腺素E₂; 三叶因子1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)03-0647-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.017

Pharmacodynamics and mechanism of Shaoyao Gancan Intragastric Floating Tablets based on unification of medicines and excipients

LIU Wen, DU Ping, QING Yong-jun, YAO Xiao-yan, JIN Yang, CHEN Huai-chen, He Li, SHI Ya
Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China

Abstract: Objective To study the pharmacodynamic effect of “unification of medicines and excipients” and the mechanism of action about Shaoyao Gancan Intragastric Floating Tablets (SGIFT). **Methods** Rabbits were randomly divided into control group and model group, Shenmei Yangwei Granule group (1.0 g/kg), Shaoyao Gancan Decoction extract group (1.0 g/kg), low-dose SGIFT group (1.0 g/kg), high-dose SGIFT group (1.5 g/kg), chitosan blank excipients group (1.0 g/kg). The acute gastric ulcer model was established in the blank excipient group without chitosan (1.0 g/kg). Six rats in each group, fasting for 24 h after 13 d of continuous administration, and gastric administration of anhydrous ethanol (2.5 mL/single). The blood and gastric tissue were taken out after 1.5 h to observe the pathological damage in each group. The expression of GAS, MDA, PGI, epidermal growth factor (EGF) in serum and EGF, PGE₂, TFF₁ in gastric tissue of each group were detected. **Results** Compared with the model group, the other groups can improve the gastric histopathology of rabbits with acute gastric ulcer effectively. The content of EGF in serum and EGF, PGE₂, and TFF₁ in gastric tissue of rabbits was increased in varying degrees, and the content of GAS, MDA, and PGI in serum was all decreased in different degrees. **Conclusion** SGIFT had certain therapeutic effects on rabbits with anhydrous ethanol gastric ulcer. The mechanism might be related to protecting gastric mucosa, increasing the content of protective factors, and reducing the content of attack factors.

Key words: Shaoyao Gancan Intragastric Floating Tablets; chitosan; unification of medicines and excipients; acute gastric ulcer; GAS; MDA; PGI; EGF; PGE₂; TFF₁

辅料是中药复方成型的基础, 剂型改革与发展 关重要的作用。多年来, 本课题组对治疗胃炎、胃
的关键, 在新剂型研究与药品工业化生产中起着至 溃疡等胃部疾病的中药经典复方左金丸与戊己丸进

收稿日期: 2018-06-19

基金项目: 贵州省中医药管理局(QZYY-2016-055); 邱德文全国名老中医专家传承工作室(国家中医药管理局); 贵州省教育厅创新群体重大项目研究(黔教合KY字[2017]040)

作者简介: 刘文, 硕士生导师, 教授, 主要从事中药新技术与新制剂研究工作。Tel: (0851)88233005 E-mail: 642771631@qq.com

行深入研究,借助现代合成高分子材料,将其制成胃内漂浮缓释片,研究表明该新型给药系统能明显延长药物胃内滞留时间,提高药物生物利用度,增强药物疗效^[1-6],但由于中药复方化学成分极其复杂,因此常需添加大量辅料方可获得较好成型性。高比例辅料虽可辅助药物成型,却无明显药效作用,这无疑会增加患者单次用药量,给患者带来不便。另一方面,中药起效浓度较高,用药量大,大量低效或无效辅料的加入使得该剂型制药成本提高,用药量增大,直接增加患者的经济负担,同时也是对辅料资源的一种浪费。此外,该剂型所使用的载体材料多以合成高分子材料为主,而合成高分子材料往往存在有害杂质含量较高、价格昂贵、生物体内不易降解等诸多缺陷。因此,本课题组以传统中药理念“药辅合一”为突破点,以对胃炎、胃溃疡等胃部疾病有较好治疗作用的芍药甘草汤^[7-8]为模型中药复方,以对胃部疾病有较好治疗效果^[9-11]且在酸性条件下能吸水溶胀的天然高分子缓释材料壳聚糖为主要辅料,设计基于“药辅合一”的芍药甘草胃内漂浮缓释片,前期研究结果表明该剂型成型性良好,能持续释药 8 h 以上^[12]。本研究立足于前期基础,观察药物、辅料分用与合用的药效作用,探讨该制剂能否达到“药辅合一”的理想状态,并研究其作用机制,为临床新型制剂的开发提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

健康新西兰大白家兔 48 只,雌雄各半,体质量 2.0~2.5 kg,由贵阳医学院动物中心提供,实验动物许可证号 SCXK(黔)2012-0001,合格证号 0201602,饲料自该实验中心一并购进。

1.2 药物

白芍(批号 160801)、甘草(批号 160901),购自贵州同济堂制药有限公司,经贵阳中医学院周汉华教授鉴定均为正品;参梅养胃颗粒(批号 170205,广西盈康药业有限责任公司);芍药甘草胃漂浮片(白芍-甘草 1:1 浸膏粉 38%、壳聚糖 25%、魔芋葡甘聚糖 10%、羟丙甲纤维素 10%、卡波姆 4%、海藻酸钠 4%、微晶纤维素 3%、碳酸氢钠 6%)、含壳聚糖空白辅料片、不含壳聚糖空白辅料片,均由贵阳中医学院药物制剂实验室自制^[12],批号 20171015。

1.3 主要试剂

苏木素、伊红、胃泌素(GAS)、丙二醛(MDA)、

胃蛋白酶原(PGI)、表皮生长因子(EGF)、前列腺素 E₂(PGE₂)、三叶因子 1(TFF₁)试剂盒等均购于上海哈灵科技有限公司。

1.4 仪器

组织包埋机(湖北泰维医疗科技有限责任公司);酶标仪(芬兰雷勃公司);隔水式恒温培养箱(上海简户仪器设备股份有限公司)。

2 方法

2.1 白芍-甘草 1:1 浸膏粉及芍药甘草胃漂浮片、含壳聚糖空白辅料片、不含壳聚糖空白辅料片的制备

取白芍、甘草药粉(过 4 号筛)适量,加 8 倍量 80%乙醇回流提取 3 次,每次 1.5 h,提取药液经减压滤过、浓缩后烘箱干燥即得。该浸膏中含芍药内酯苷 3.61 mg/g、芍药苷 12.15 mg/g、甘草苷、8.54 mg/g、甘草酸铵 33.01 mg/g。

芍药甘草胃漂浮片、含壳聚糖空白辅料片、不含壳聚糖空白辅料片按照文献方法^[12]制备。

2.2 分组及给药

家兔随机分为 8 组,即对照组、模型组、参梅养胃颗粒组、芍药甘草汤浸膏组、芍药甘草胃漂浮片低和高剂量组、含壳聚糖空白辅料组与不含壳聚糖空白辅料组,每组 6 只,雌雄各半。按照家兔与成人(按 60 kg 计)剂量间的比例系数(3.7),换算出家兔每日剂量(相当于临床等效量):芍药甘草胃漂浮片高剂量组为 1.500 g/kg,其余各给药组剂量均为 1.000 g/kg。芍药甘草胃漂浮片低、高剂量组及含或不含壳聚糖空白辅料组按剂量 ig 给予完整片剂;参梅养胃颗粒组、芍药甘草汤浸膏组药物以纯净水稀释,按剂量 ig 给予相应药物溶液,对照组及模型组 ig 给予等量纯净水。

2.3 标本收集

家兔适应性喂养 1 周后,各组分别 ig 给药 13 d,于实验结束前 1 d 给药后禁食不禁水 24 h,第 14 天除对照组外,其余各组家兔均 ig 给予无水乙醇(2.5 mL/只),造模 1.5 h 后于耳缘动脉取血,待测;采用空气栓塞法处死家兔,取胃组织标本,待测。

2.4 观察指标和测定方法

胃组织切片染色后进行光镜及电镜检查。血清 GAS、MDA、PGI、EGF 及胃组织 EGF、PGE₂、TFF₁ 检测采用 ELISA 法,按试剂盒说明书操作。

2.5 统计学方法

数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 各组家兔胃组织病理形态学比较

各药物均能改善胃组织病理形态, 其中不含壳聚糖空白辅料组药效作用较弱, 含壳聚糖空白辅料组、芍药甘草汤浸膏组药效相差不大, 均强于模型组与不含壳聚糖空白辅料组; 芍药甘草胃漂浮片低

剂量组整体情况明显好于模型组与不含壳聚糖空白辅料组, 较好于含壳聚糖空白辅料组与芍药甘草汤浸膏组; 芍药甘草胃漂浮片高剂量组整体情况接近于参梅养胃颗粒组, 均好于其他各组, 表明芍药甘草胃漂浮片药物与辅料均有一定药效作用。结果见图 1。

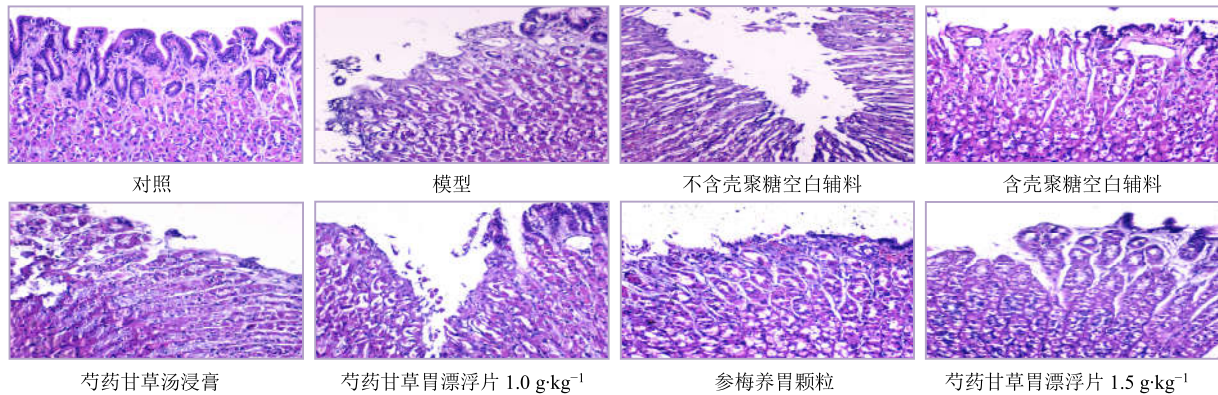


图 1 各组家兔胃组织病理切片的镜下观察 (×200)

Fig. 1 Microscopic observation of pathological sections in each experimental group (× 200)

3.2 各组家兔血清中 GAS、MDA、PGI 水平比较

模型组家兔血清 GAS、MDA、PGI 水平明显升高, 与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$), 各药物均能降低模型家兔血清 GAS、MDA、PGI 水平, 其中, 不含壳聚糖空白辅料能不同程度降低 GAS、MDA、PGI 水平 ($P < 0.05$, 0.01); 与不含壳聚糖空白辅料组相比, 含壳聚糖空白辅料组各项指标差异显著 ($P < 0.01$); 与含壳聚糖空白辅料组相比, 芍药甘草汤浸膏组各项指标差异显著 ($P < 0.05$ 、

0.01); 与芍药甘草汤浸膏组相比, 芍药甘草胃漂浮片低剂量组各项指标有不同程度差异 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与芍药甘草胃漂浮片低剂量相比, 芍药甘草胃漂浮片高剂量组仅 PGI 差异显著 ($P < 0.05$); 与芍药甘草胃漂浮片高剂量组相比, 参梅养胃颗粒组 GAS 和 MDA 差异显著 ($P < 0.01$), 该结果表明芍药甘草胃漂浮片中药物与辅料均能有效降低无水乙醇型胃溃疡家兔血清 GAS、MDA、PGI 水平, 但降低程度与剂量关系不显著。结果见表 1。

表 1 各组家兔血清中 GAS、MDA、PGI 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Levels of GAS, MDA, and PGI in serum of rabbits in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	GAS/(ng·L ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	PGI/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	77.501 ± 3.562	4.967 ± 0.164	188.636 ± 7.605
模型	—	159.016 ± 4.787**	8.777 ± 0.338**	266.701 ± 8.247**
不含壳聚糖空白辅料	1.0	152.716 ± 6.055 [△]	7.522 ± 0.274 ^{△△}	253.389 ± 8.780 ^{△△}
含壳聚糖空白辅料	1.0	124.749 ± 4.512 ^{△△☆☆}	6.921 ± 0.116 ^{△△☆☆}	235.926 ± 7.043 ^{△△☆☆}
芍药甘草汤浸膏	1.0	123.688 ± 4.413 ^{△△☆☆#}	6.233 ± 0.219 ^{△△##}	228.395 ± 7.832 ^{△△☆☆#}
芍药甘草胃漂浮片	1.0	115.004 ± 3.066 ^{△△***}	5.936 ± 0.134 ^{△△##**}	223.641 ± 10.215 ^{△△**}
	1.5	108.552 ± 4.907 ^{△△***}	5.885 ± 0.301 ^{△△**}	220.669 ± 7.099 ^{△△§}
参梅养胃颗粒	1.0	95.417 ± 4.242 ^{△△&&}	5.469 ± 0.168 ^{△△&&}	211.169 ± 8.949 ^{△△§}

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与不含壳聚糖空白辅料组比较: ^{☆☆} $P < 0.01$; 与含壳聚糖空白辅料组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与芍药甘草汤浸膏组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与芍药甘草胃漂浮片 1.0 g·kg⁻¹ 组比较: [§] $P < 0.05$ ^{§§} $P < 0.01$; 与芍药甘草胃漂浮片 1.5 g·kg⁻¹ 组比较: ^{&&} $P < 0.01$, 下同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs model group; ^{☆☆} $P < 0.01$ vs blank excipients without chitosan group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs blank excipients with chitosan group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs Shaoyao Gancao Decoction extract group; [§] $P < 0.05$ ^{§§} $P < 0.01$ vs Shaoyao Gancao Stomach Floating Tablet 1.0 g·kg⁻¹ group; ^{&&} $P < 0.05$ ^{&&} $P < 0.01$ vs Shaoyao Gancao Stomach Floating Tablet 1.5 g·kg⁻¹ group, same as below

3.3 各组家兔血清 EGF 与胃组织中 EGF、PGE₂、TFF₁ 水平比较

与对照组比较, 模型组家兔血清 EGF 与胃组织中 EGF、PGE₂、TFF₁ 均显著降低 ($P < 0.01$); 不含壳聚糖空白辅料组能在不同程度上升高各因子水平 ($P < 0.01$); 与不含壳聚糖空白辅料组相比, 含壳聚糖空白辅料组升高各因子水平作用增强 ($P < 0.01$); 与含壳聚糖空白辅料组相比, 芍药甘草汤浸膏组血清 EGF 及胃组织 PGE₂ 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与芍药甘草汤浸膏组相比, 芍药甘草胃漂浮片低剂

量组血清 EGF 及胃组织 EGF、TFF₁ 显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与芍药甘草胃漂浮片低剂量组相比, 芍药甘草胃漂浮片高剂量组血清 EGF 及胃组织 EGF、PGE₂ 显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与芍药甘草胃漂浮片高剂量组相比, 参梅养胃颗粒组只有胃组织 PGE₂ 显著升高 ($P < 0.01$)。该结果表明芍药甘草胃漂浮片中药物与辅料均能升高无水乙醇型胃溃疡家兔血清 EGF 与胃组织中 EGF、PGE₂、TFF₁ 水平, 升高程度与剂量相关性不显著。结果见表 2。

表 2 各组家兔血清 EGF 与胃组织中 EGF、PGE₂、TFF₁ 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Levels of serum EGF and levels of EGF, PGE₂, and TFF₁ in gastric tissues of rabbits in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血清 EGF/(ng·L ⁻¹)	组织 EGF/(ng·L ⁻¹)	组织 PGE ₂ /(pg·mL ⁻¹)	组织 TFF ₁ /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	4 431.373 ± 117.519	4 120.498 ± 127.366	315.394 ± 15.075	1 284.319 ± 50.292
模型	—	2 657.111 ± 146.141**	2 307.743 ± 175.307**	192.416 ± 8.373**	731.963 ± 52.602**
不含壳聚糖空白辅料	1.0	2 938.740 ± 140.571 ^{△△}	2 915.515 ± 129.961 ^{△△}	218.100 ± 9.577 ^{△△}	788.613 ± 37.502
含壳聚糖空白辅料	1.0	3 234.412 ± 163.903 ^{△△☆☆}	3 167.929 ± 117.260 ^{△△☆☆}	236.614 ± 10.143 ^{△△☆☆}	882.470 ± 44.485 ^{△△☆☆}
芍药甘草汤浸膏	1.0	3 446.909 ± 151.603 ^{△△##}	3 214.407 ± 118.743 ^{△△☆☆}	256.644 ± 11.941 ^{△△##}	936.029 ± 62.028 ^{△△☆☆}
芍药甘草胃漂浮片	1.0	3 650.070 ± 108.784 ^{△△##*}	3 445.340 ± 119.901 ^{△△**}	268.506 ± 6.933 ^{△△##}	1 047.687 ± 44.982 ^{△△**}
	1.5	3 875.107 ± 110.210 ^{△△§}	3 631.460 ± 127.966 ^{△△§§}	281.525 ± 9.822 ^{△△§§}	1 095.673 ± 55.310 ^{△△**}
参梅养胃颗粒	1.0	3 881.321 ± 124.355 ^{△△§}	3 691.964 ± 113.199 ^{△△§§}	283.007 ± 11.525 ^{△△§§}	1 180.134 ± 41.677 ^{△△&&}

4 讨论

4.1 芍药甘草胃漂浮片“药辅合一”药效作用验证

本实验以无水乙醇型家兔胃溃疡为研究对象, 以含有白芍、甘草的中成药参梅养胃颗粒为阳性对照, 观察芍药甘草汤浸膏、芍药甘草胃漂浮片、含/不含壳聚糖空白辅料对家兔急性受损胃黏膜修复与血清、胃组织中相关因子水平的影响, 从而初步判断该制剂辅料除辅助制剂成型外, 是否具有一定药效作用。结果表明各给药组均能改善无水乙醇型胃溃疡家兔胃黏膜受损与攻击因子、保护因子间的失衡状态。与芍药甘草汤浸膏组与空白辅料组相比, 芍药甘草胃漂浮片药效作用显著提高, 初步判断芍药甘草汤剂型改革后药效强度提高的原因除漂浮缓释技术的应用外, 还归结于壳聚糖等药用辅料的协同效应, 由于本实验未设立无辅料的芍药甘草胃漂浮片组, 因此暂时无法判断辅料与漂浮技术的贡献比例, 但可以确定芍药甘草胃漂浮片中无论是含有壳聚糖或不含壳聚糖的辅料部分均起到一定药效作用, 推测是由于不含壳聚糖辅料部分主要含有魔芋葡甘聚糖、羟丙基甲基纤维素、卡波姆、海藻酸钠、碳酸氢钠等物质, 其中魔芋葡甘聚糖是

天然高分子膳食纤维, 吸水性强, 膨胀率高, 具通便、提高胃内残渣清除率、降低胃部感染率等生理活性; 羟丙基甲基纤维素在酸性环境下形成凝胶, 卡波姆、海藻酸钠能增加凝胶稳定性, 合用可维持胃黏膜黏液稳定性; 碳酸氢钠属于碱性物质, 可中和部分胃酸, 减少胃黏膜刺激性, 众辅料合用可协同改善胃部病理状态, 但作用强度仍显著低于含壳聚糖空白辅料组。由于壳聚糖的存在, 含壳聚糖空白辅料组药效作用几乎接近于芍药甘草汤浸膏组。上述结果表明壳聚糖不仅可作为芍药甘草胃漂浮片主要成型辅料, 自身也具有较强的药效作用, 能发挥协同作用, 增强制剂疗效, 从而证实了课题组所构思的辅料不仅仅起成型作用, 同时也起到一定药效作用, 即“药辅合一”思路的可行性。最终结果表明, 芍药甘草胃漂浮片具明显“药辅合一”特性, 即除药物外, 辅料也起一定药效作用, 作用机制可能与胃黏膜保护, 保护因子与攻击因子失衡状态调节有关。

4.2 检测因子的选择

正常生理环境下, 机体内攻击因子与保护因子处于平衡状态, 一旦失衡, 即引起疾病发生。本实

验所选检测因子分别为 GAS、MDA、PGI、EGF、PGE₂、TFF₁。其中 GAS 能刺激胃黏膜壁细胞分泌盐酸和主细胞分泌胃蛋白酶原,直接阻碍胃黏膜修复^[13]; MDA 是氧自由基作用于脂质过氧化反应降解所形成的产物,其含量可直接反映体内氧自由基代谢产物数量,这些产物具有很强的细胞毒性,可直接损害胃黏膜^[14]; PGI 是胃蛋白酶转化的基础,若其含量过高,经其转化而得的胃蛋白酶将过度消化胃黏膜从而导致胃部组织溃烂,引发溃疡,以上 3 者的存在将使得疾病持续性加重^[15]。EGF 不仅能抑制胃酸、胃蛋白酶的分泌与胃黏膜细胞的凋亡,还能增加胃黏膜的血流量,促进黏膜血管及结缔组织再生,保护胃黏膜免受攻击因子的损害,并诱导上皮细胞合成,从而促进胃黏膜损伤修复,减少溃疡的复发率^[16]; PGE₂ 可有效抑制胃酸分泌,诱导胃黏膜表面黏液厚度增加,增强胃黏膜的防御功能; TFF₁ 能增加胃黏膜黏液稳定性,减少 H⁺ 渗透,降低有害刺激物对黏膜的损害,其主要在胃黏膜腺体中产生与表达,且在胃急慢性炎症及溃疡愈合时高表达,属于胃黏膜保护因子^[17]。通过上述因子含量的检测,可初步揭示基于“药辅合一”芍药甘草胃漂浮片的药效机制。

4.3 壳聚糖应用于胃部疾病给药系统的实用性

对于胃漂浮缓释系统等新兴载药系统而言,辅料不仅直接影响药物成型性,并且直接决定药物释放速率,影响其生物利用度。对于辅料的选择,中医药始终倡导“天人合一”“药辅合一”的传统理念^[18],但如何将药物与辅料进行恰到好处的结合一直是难以突破的瓶颈。壳聚糖是目前已知的自然界唯一存在的天然高分子碱性多糖,来源丰富、天然无毒、且易吸收降解。根据胃溃疡发病机制及药物作用特点的不同,胃溃疡治疗药物主要分为抗酸类、抗幽门螺杆菌类及黏膜保护类,而研究证实壳聚糖同时兼备上述 3 种功能^[19-22]: 壳聚糖水解产物 D-葡糖胺残基的 pKa 值约为 6.2~7.0,可与酸中和,其分子链上的大量羟基可吸附部分 H⁺,因此壳聚糖能有效抑制胃酸;壳聚糖可能通过破坏幽门螺杆菌(Hp)结构,进入 Hp 内扰乱胞质代谢以发挥抗 Hp 作用;壳聚糖对大鼠幽门结扎与无水乙醇所致的胃黏膜损伤均有较好保护作用,机制并非是简单的机械覆盖,而是通过与胃酸形成胶状液,附着在胃壁上形成保护膜,从而阻止无水乙醇及胃酸等对胃黏膜的刺激和损伤,并促进损伤处的修复。除此之外,

壳聚糖还有广谱抗菌、止血、促进皮肤组织修复和伤口愈合、提高免疫力、抗肿瘤、降血压、调血脂、降血糖等多种生理活性。

近年来,以壳聚糖为载体进行的缓控释给药系统研究不在少数,但多是以单个药效成分作为研究对象,目前未见中药复方以壳聚糖或衍生物作为主要缓释成型辅料并兼有药效作用的相关研究报道。因此,课题组以壳聚糖作为芍药甘草胃漂浮片的主要缓释成型辅料,考察其既可作中药复方载体,又可起药效作用的可行性,为研制符合“药辅合一”的中医药传统理论的中药复方传统改革剂型提供相关实验依据。

参考文献

- [1] 刘文,王群,宋信莉,等. 戊己胃漂浮缓释片多组分体外释放行为研究 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 2394-2398.
- [2] 刘文,王群,陈中芬,等. 戊己胃漂浮缓释片中多指标成分的体外释放及体内滞留时间研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 43-46.
- [3] 刘文,彭宇,黄何松. 黄连缓释片胃内滞留时间考察 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1159-1160.
- [4] Chen Z F, Liu W, Chen D Y, et al. Qualitative and quantitative analysis of HPLC fingerprint of Wuji gastric floating sustained-release tablets [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(5): 310-317.
- [5] Wang Q, Liu W. Simultaneous determination of four active ingredients in Wu Ji Pellet by HPLC [J]. *Chin Herb Med*, 2013, 19(4): 297-230.
- [6] 杨颂,刘文,王群,等. 左金胃漂浮缓释片多组分体外释放研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 125-126.
- [7] 张保国,刘庆芳. 芍药甘草汤临床研究与新用 [J]. 中成药, 2012, 34(9): 1774-1777.
- [8] 陈丽华,冯怡,徐德生,等. 芍药甘草复方效应组分对大鼠胃底环形肌条作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 1-4.
- [9] 万瑞香,隋忠国,曹玉. 壳聚糖抑酸功效研究 [J]. 海洋科学, 2001, 25(8): 8-9.
- [10] 周南进,谢勇,谢正兴,等. 壳聚糖对幽门螺杆菌形态及超微结构的影响 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(11): 32-35.
- [11] 周晚霞,杨慧,俞红,等. 壳聚糖对大鼠胃损伤时黏膜的保护作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(5): 326-327.
- [12] 杜平,刘文,卿勇军,等. 基于“药辅合一”的中药复方缓释制剂研究—以芍药甘草胃漂浮片为例 [J].

- 中药材, 2018, 41(10): 2152-2156.
- [13] 尹崇高, 李洪利, 杨 晓. 胃泌素、生长抑素在胃溃疡发病中的作用 [J]. 实用全科医学, 2008, 6(6): 563-564.
- [14] 郑 波, 秦建设, 张 薇. 刺梨汁对实验性胃溃疡大鼠超氧化物歧化酶、丙二醛及前列腺素 E₂ 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 991-993.
- [15] 梁瑞威, 侯俊良, 廖江涛. 不同胃黏膜病变患者的血清胃蛋白酶原变化 [J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(3): 215-219.
- [16] 隋 璐, 刘 坤, 沈 薇, 等. 螺旋藻多糖对胃溃疡大鼠胃黏膜的修复作用及对 EGF 和 EGFR 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 162-165.
- [17] 任建林, 何绍珍, 潘金水, 等. 三叶因子 1 在乙醇诱导的大鼠急性胃黏膜损伤中的表达 [J]. 胃肠病学, 2008, 13(3): 145-148.
- [18] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1920-1929.
- [19] Jumaa M, Furkert F H, Müller B W. A new lipid emulsion formulation with high antimicrobial efficacy using chitosan [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53(1): 115-123.
- [20] Tsai G J, Su W H. Antibacterial activity of shrimp chitosan against *Escherichia coli* [J]. *J Food Prot*, 1999, 62(3): 239-243.
- [21] 瞿春莹, 李定国, 汪余勤, 等. 壳聚糖对胃溃疡大鼠部分生长因子表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(2): 199-202.
- [22] 颜 燕, 杨 非, 徐建华. 壳聚糖减肥及保护胃黏膜作用的实验研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2004, 14(6): 685-686.