

· 药物评价 ·

“健脾灵”方剂的药理研究

解放军211医院 贾丹兵 高平 韦建军

慢性溃疡性结肠炎在临床较为难治,在祖国医学“脾主运化”、“泻泄属脾”的理论指导下,我院自拟、自制了治疗本病的健脾灵片剂。处方由黄芪、党参、白术、当归、炮姜、乌梅炭、儿茶、延胡索、广木香、白芍、甘草等组成,具有健脾益气,涩肠止泻、缓急止痛、养血生肌之功效。经临床60例观察,近期治愈率为66.7%,总有效率达96.7%,其疗效明显优于西药水杨酸偶氮磺胺吡啶(SASP)对照组。为探讨该方药理作用及机理,以中医脾胃学说的理论为指导,针对该方的功效进行了实验药理学研究,现报告如下。

一. 实验材料

1. 试药: 健脾灵片, 本院药局提供。
2. 煎剂的制备: 按健脾灵片投药, 加水过药, 浸泡30分钟, 煎煮, 煮沸30分钟为头煎, 再加水略过药, 煮沸20分钟, 合并二次煎液, 煎液用棉花纱布过滤, 水浴上浓缩至100%的煎液(每100ml中含生药100g)置冰箱中(4~10℃)保存备用。
3. 仪器: DC-001型离体器官测定仪, 南京分析仪器厂。

二. 实验方法及其结果

(一) 急性毒性实验

实验用小白鼠20只, 体重18~22g, 雌雄不限, 雌鼠无孕, 一次灌胃, 每只0.5g(相当于同体重人一次剂量的318倍)观察48小时, 全部动物反应良好, 活泼、食欲正常、鼻部无任何分泌物, 眼睛无充血及分泌

物、粪粒干燥成形, 48小时内无一动物死亡, 实验结果表明: 本方安全, 未见有任何毒副作用。

(二) 亚急性毒性实验

取实验用小鼠20只, 体重19~21g, 雌雄不限, 随机分成二组, 一组为给药组, 一组为对照组, 每组10只, 对照组0.9%氯化钠溶液0.1ml/只, 给药组健脾灵煎液0.1ml/只(相当于人同体重剂量的80倍), 连续灌胃16天, 每天二次, 早8时, 下午5时, 观察小白鼠活动、食欲、皮毛、粪便异常变化, 二组动物同时分别处死后, 立即取心脏、肾脏, 用10%甲醛溶液固定, 常规石蜡制片, 进行组织学检查, 给药组与对照组心、肝、肾实质细胞及组织结构无特殊改变, 结果表明, 本方连续用药安全, 未见不良反应。

(三) 对兔离体空肠、回肠的影响

实验用健康家兔体重为1.5~2.5kg, 雌雄不限, 猛击耳后致昏, 即刻剖腹取空肠、回肠肠段, 置于新配制的Tyrode溶液中, 轻轻冲洗除去内容物, 再放入37℃恒温Tyrode溶液中, 滴入几滴3%过氧化氢溶液保养备用。实验时分别取3cm肠段, 置内容34mlTyrode液的麦氏小水浴中, 在恒温39℃±0.5℃充氧的条件下, 用离体器官测定仪, 分别记录兔空肠及回肠的蠕动曲线, 当空肠中加入该方煎液0.15ml后, 蠕动频率显著减慢、蠕动幅度显著降低, 再给药0.15ml后, 几乎完全松弛。回肠给药0.7ml

后,蠕动频率平均减慢13.2次/分;蠕动幅度平均降低0.6mm,当给药9分钟后回肠几乎完全呈松弛状态。经三次实验该方煎液浓度达1%以上,对空、回肠渐成完全松弛状态。表明该方对小肠有非常显著的抑制作用,具有较强的缓痛、止痛、收涩、止泻作用。

(四) 对乙酰胆碱M—受体激动作用的影响

实验方法同实验(三)。取空肠段约3cm,加入0.01%氯化乙酰胆碱0.25ml,引起兔离体空肠痉挛收缩;另取同兔空肠段先加入0.01%氯化乙酰胆碱0.25ml,再加入该方煎液2.5ml,观察肠管曲线变化;另取同兔空肠段同时加入0.01%氯化乙酰胆碱0.25ml,煎液2.5ml,观察肠管曲线变化;另取同一兔空肠段先加煎液2.5ml20秒钟后,再加入0.01%氯化乙酰胆碱0.25ml;重复实验三次,观察结果表明:氯化乙酰胆碱对兔离体空肠有即致明显痉挛收缩作用,且持续时间长约7分钟;先加氯化乙酰胆碱数秒钟后,再加入该方煎液对兔离体空肠有显著的松弛作用,使曲线很快恢复至基线;当氯化乙酰胆碱与煎液同时加入时,前者所致的痉挛收缩作用显著降低,即刻可见完全松弛;若先加煎液数秒钟后再加入氯化乙酰胆碱只可致短暂性的痉挛收缩,随之出现完全松弛状态。该方有显著的对抗乙酰胆碱M—受体激动的作用,但占有受体的速度较氯化乙酰胆碱慢,作用维持时间较长,当该方煎液浓度达6%以上时,肠管痉挛可迅速解除,张力明显下降,肠平滑肌呈完全松弛。

(五) 对氯化钡所致的肠管痉挛作用的影响

实验方法同实验(三)。取约3cm回肠,加入10%氯化钡0.5ml引起兔离体回肠痉挛收缩时,加入该方煎液2.5ml,观察肠管

变化,经三次实验观察表明,该方有显著的抗氯化钡所致的兔离体肠管痉挛作用,使肠管痉挛迅速解除,张力下降,肠平滑肌松弛。

此实验进一步说明该方对肠管的抑制作用,除通过对抗乙酰胆碱M—受体激动作用外,对肠管平滑肌还有直接的抑制作用。

(六) 该方对肾上腺素所致的肠管抑制作用的影响

实验方法同实验(三)。当加入0.01%肾上腺素液0.31ml引起兔离体空、回肠抑制,加入该方煎液1.8ml,可使肠管张力提高,肠管立即出现大幅度蠕动,但其作用又很快消失,证明该方有暂短的抗肾上腺素作用。

三. 结 语

健脾灵片在治疗慢性溃疡性结肠炎,所以能取得较满意的效果,经实验药理学的深入研究认为:

1. 通过急性和亚急性实验表明,该方对机体无毒、副作用,临床应用安全、可靠。

2. 该方对兔离体肠管的影响实验表明,给药后空、回肠蠕动立即减慢、幅度减小,当该方浓度达1%以上时,肠管渐成完全松弛状态,证明该方对肠管有非常显著的抑制作用,以示缓急止痛、涩肠止泻。

3. 实验表明该方对氯化乙酰胆碱和氯化钡所致兔离体肠管痉挛都有非常显著的抑制作用,可判明该方对兔肠管平滑肌有强解痉作用,这一作用是通过该方对抗乙酰胆碱M—受体激动作用及时肠管平滑肌直接的抑制作用来实现的。

4. 实验表明该方对肾上腺素所致兔离体肠管的抑制作用,还表现有暂短的兴奋作用。

参考文献(略)