

妇康宁颗粒的药效学研究

陈少锋, 花仲卉*

厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361004

摘要: 目的 研究妇康宁颗粒剂的药效学。方法 采用小鼠扭体法和热板法考察妇康宁颗粒的镇痛作用, 采用小鼠耳肿胀法和大鼠纸片包埋法考察妇康宁颗粒的抗炎作用, 采用小鼠凝血时间、出血时间试验考察妇康宁颗粒的止血作用, 采用小鼠碳廓清试验考察妇康宁颗粒调节免疫作用。结果 妇康宁颗粒对化学、物理刺激引发的疼痛具有良好的抑制作用。妇康宁颗粒剂对急性渗出性炎症和慢性增殖性炎症具有一定的抑制作用, 具有剂量相关性。妇康宁颗粒剂具有一定的凝血和止血作用。妇康宁颗粒可以促进小鼠免疫器官的发育, 增加小鼠单位时间清除血液异物的速度。结论 妇康宁颗粒具有抗炎、止血、调节免疫作用, 为临床应用提供了科学的依据。

关键词: 妇康宁颗粒; 镇痛作用; 抗炎; 止血; 调节免疫

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)08-2276-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.005

Pharmacodynamics of Fukangning Granules

CHEN Shao-feng, HUA Zhong-hui

Zhongshan Hospital Xiamen University, Xiamen 361004, China

Abstract: Objective To study the pharmacodynamics of Fukangning Granules. **Methods** Writhing test and hot plate test in mice were used to study analgesic effect of Fukangning Granules. Ear swelling test in mice and paper embedding method in rats were used to study anti-inflammatory effect. Blood coagulation and bleeding tests in mice were used to study hemostatic effect. Carbon clearance test in mice were used to study immune effect. **Results** Fukangning Granules have analgesic effect, which has a certain inhibitory effect on the pain of mice caused by physical stimulation and chemical stimulation. Fukangning Granules have good inhibitory effects on acute exudative inflammation and chronic proliferative inflammation. Fukangning Granules have certain coagulation and hemostasis effects. Fukangning Granules can promote the development of immune organs in mice and increase the speed of clearing blood foreign bodies per unit time in mice. **Conclusion** Fukangning Granules have anti-inflammatory, hemostatic and immunomodulatory effects, which provides a scientific basis for clinical application.

Key words: Fukangning granules; analgesic effect; anti-inflammatory effect; hemostatic effect; regulation of immune effect

妇康宁颗粒剂是厦门大学附属中山医院的临床验方, 属于院内制剂, 由黄芩、三七、旱莲草、甘草、五灵脂、蒲黄、黄芪、菟丝子、香附 9 味中药组成, 临床用于治疗妇女子宫异常出血, 能够明显的改善经期腹痛、经期出血量大、出血时间长等临床症状。本研究考察了妇康宁颗粒的镇痛作用、抗炎作用、止血作用和调节免疫作用, 为该制剂的临床应用提供依据。

1 材料

BS2105S 型电子天平 (北京赛多利斯天平有限

公司); 分光光度仪 (上海分析仪器有限公司); 超级恒温水浴 (长沙湘仪仪器有限公司); 定量采血管 (天津蓟县邦均镇医疗器械有限公司); 秒表 (上海电子有限公司)。

0.9% 氯化钠 (石家庄药业有限公司, 批号 20070702); 哌替啶注射液 (东北制药集团沈阳第一制药, 规格 50 mg/支, 批号 20070408); 阿司匹林片 (无锡阿斯特拉制药厂, 规格 0.1 g/片, 批号 070402); 云南白药片 (云南白药集团股份有限公司, 规格 4 g/瓶, 批号 20071113); 香菇菌多糖片

收稿日期: 2018-11-20

作者简介: 陈少锋, 男, 福建东山人, 副主任药师, 大学本科, 毕业于福建医科大学, 研究方向为医院药学。E-mail: csflmrr@sina.com

*通信作者 花仲卉, 男, 内蒙古包头人, 主任药师, 大学本科, 毕业于包头医学院, 从事医院药学、新药研究。

(浙江普洛康裕药业, 规格 0.1 g/片, 批号 070601)。

Wistar 大鼠、昆明种小白鼠, 合格证号 SCXK(蒙) 2002-0001, 由内蒙古大学实验动物中心提供。

妇康宁颗粒由厦门大学附属中山医院药学部制剂室制备, 处方组成为蒲黄 180 g、三七 90 g、黄芩 180 g、黄芪 180 g、五灵脂 90 g、旱莲草 240 g、菟丝子 180 g、甘草 60 g、香附 180 g。1 g 妇康宁颗粒相当于生药 2.59 g, 批号 20071118, 用前以 0.5% CMC 水溶液配成所需浓度的混悬液; 妇康宁颗粒原剂型为汤剂, 日服用剂量为 46 g 生药材, 出膏率为 38.65%, 则颗粒日服用剂量为 $46 \times 38.65\% = 17.78 \text{ g}$, 3 次/d, 每次服用剂量为 6 g。60 kg 成人 $17.78 \text{ g}/60 \text{ kg} = 0.297 \text{ g/kg}$ 。动物低、中、高剂量分别为 20、40、80 倍, 即剂量 5.93、11.85、23.70 g/kg。

2 实验方法

2.1 镇痛作用

2.1.1 扭体法^[1] 取健康昆明种小鼠, 体质量 18~22 g, 雌雄各半, 依性别、体质量随机分为对照组、哌替啶组和妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组。哌替啶组仅在实验当日以 1 mg/mL ip 哌替啶注射液 0.2 mL/10 g, 对照组 ig 等体积生理盐水。各组小鼠连续给药 3 d, 于第 3 天末次给药后 30 min ip 0.6% 醋酸 0.2 mL/只。观察小鼠 ip 醋酸后的 15~30 min 的扭体次数, 记录结果。

2.1.2 热板法^[2] 取昆明种雌性小鼠, 体质量 18~22 g, 放入 $(55 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 水浴中的铝盘上, 以小鼠舔后足为痛反应指标, 记录痛反应出现的时间(痛阈值), 筛选出两次测定时间平均值小于 30 s 且不跳跃的小鼠供实验用。将合格的小鼠 50 只随机分为对照组、哌替啶组和妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组。哌替啶组仅在实验当日以 1 mg/mL ip 哌替啶注射液 0.2 mL/10 g, 对照组 ig 等体积生理盐水, 连续 3 d。各组在末次给药后的 30、60、90 min 测定各小鼠的痛阈值, 痛阈值若超过 60 s 则以 60 s 计, 记录结果。

2.2 抗炎作用

2.2.1 急性渗出性炎症试验^[3](小鼠耳肿胀法) 取小鼠 50 只, 体质量 18~22 g, 雌雄各半, 依性别、体质量随机分为对照组、阿司匹林组和妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组, 每组各 10 只。阿司匹林组给予阿司匹林片 0.2 g/kg, 对照组 ig 等体积生理盐水。连续给药 3 d, 于第 3 天末次给药后 1 h 在小鼠右耳耳廓两侧均匀涂抹等量的二甲苯, 致炎 30

min 后处死小鼠, 用直径 8 mm 的打孔器在左右耳对称部位打下耳片, 用电子天平分别称其质量, 以其质量之差为肿胀度, 记录结果。

2.2.2 慢性增殖性炎症试验^[4](大鼠纸片包埋法) 取 Wistar 大鼠 50 只, 体质量 160~180 g, 随机分为对照组、阿司匹林组和妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组, 每组各 10 只。用乙醚将大鼠麻醉后, 在每只鼠的右前肢腋下常规消毒, 切 1 cm 长小切口, 用眼科镊子将 25 mg 的灭菌纸片从切口处植入皮下, 随即缝合皮肤。术后每只大鼠给予 80 万 U 的青霉素。从手术当日开始连续 ig 给药 7 d。阿司匹林组给予阿司匹林片 0.2 g/kg, 对照组 ig 等体积生理盐水。末次给药后 1 h, 将大鼠用乙醚麻醉后, 打开原切口, 将纸片连同周围增生组织一起取出, 剔除脂肪组织, 放 70℃ 烘箱中烘干, 称定质量。将称得的质量减去纸片原质量即得肉芽肿质量。

2.3 止血作用

2.3.1 对小鼠凝血时间的影响^[5] 取昆明种小鼠 50 只, 体质量 18~22 g, 雌雄各半, 依性别、体质量随机分为对照组、云南白药组和妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组, 每组各 10 只, 连续 ig 给药 6 d。云南白药组给予云南白药片 2 g/kg, 对照组 ig 等体积生理盐水。于第 6 天末次给药后 1 h, 用内径为 1 mm 的玻璃毛细管插入小鼠内眦球后静脉丛取血, 至毛细玻璃管内血柱达 10 cm。每隔 15 秒折断毛细玻璃管一小段, 检查有无出现血凝丝。以从毛细玻璃管采血到出现血凝丝的时间作为凝血时间, 记录结果。

2.3.2 对小鼠出血时间的影响^[6] 取小鼠 50 只, 体质量 18~22 g, 雌雄各半, 依性别、体质量随机分为对照组、云南白药组和妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组, 每组各 10 只。连续 ig 给药 6 d。云南白药组给予云南白药片 2 g/kg, 对照组 ig 等体积生理盐水。于第 6 天末次给药后 1 h 后将小鼠固定, 在距小鼠尾尖 1 cm 处切断, 待血液自行溢出时开始计时, 每隔 30 秒用滤纸吸去血滴一次, 直至血液自然停止(滤纸吸时无血迹)。以人工形成创面到出血停止所经历时间作为出血时间。称定吸血滤纸质量, 将称得的质量减去滤纸原质量即得出血量。记录实验结果。

2.4 调节免疫作用(小鼠碳廓清实验^[7])

取小鼠 50 只, 体质量 20~22 g, 雌雄各半, 依性别、体质量随机分为对照组、香菇菌多糖组和

妇康宁颗粒 5.93、11.85、23.70 g/kg 组，每组各 10 只。香菇菌多糖组给予香菇菌多糖片 0.1 g/kg，对照组 ig 等体积生理盐水。各组小鼠连续 ig 给药 8 d，于末次给药后 1 h 尾静脉 ip 印度墨汁 0.2 mL/10 g，于注射后 5、10、15、20、25 min 后，分别以定量采血管吸管从小鼠眼眶后静脉丛取血 20 μL/只，并立刻吹入 2 mL 0.1% Na₂CO₃ 溶液中，另取等量正常小鼠血液校零，以分光光度仪在 675 nm 处读取吸光度值，计算脾指数、廓清指数、吞噬系数。

2.5 统计学处理

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 SPSS 17.0 统计软件

进行统计分析，组间比较采用单因素方差分析。

3 实验结果

3.1 镇痛作用

与对照组比较，妇康宁颗粒能够显著降低小鼠的扭体次数，组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，提示妇康宁颗粒对化学刺激引发的疼痛具有良好的抑制作用。与对照组比较，妇康宁颗粒剂各给药组小鼠在给药 90 min 时的痛阈值升高，组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示妇康宁颗粒对物理刺激引发的疼痛具有一定的抑制作用。结果见表 1。

表 1 妇康宁颗粒对小鼠疼痛反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Fukangning Capsules on pain response in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ (g·kg ⁻¹) | 扭体次数 | 痛阈值/s | | | |
|-----------|------------------------------|---------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 给药前 | 给药 30 min | 给药 60 min | 给药 90 min |
| 对照 | — | 38.10±8.58 | 12.37±2.30 | 18.08±2.99 | 19.18±3.44 | 15.37±3.03 |
| 哌替啶 | 0.02 | 3.00±1.94** | 13.53±3.50 | 30.25±4.34** | 45.30±3.42** | 54.30±4.30** |
| 妇康宁 颗粒 | 5.93 | 27.20±6.56** | 12.34±2.30 | 16.48±3.89 | 20.13±4.45 | 21.51±5.44* |
| | 11.85 | 15.30±10.18** | 13.74±3.97 | 17.62±4.05 | 22.08±7.12 | 21.47±5.59* |
| | 23.70 | 12.10±8.23** | 13.44±2.69 | 19.56±4.56 | 22.45±4.49 | 22.89±6.52* |

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

3.2 抗炎作用

与对照组比较，妇康宁颗粒 11.85、23.70 g/kg 能够减小二甲苯引发的小鼠耳肿胀度 ($P < 0.05$ 、 0.01)，提示妇康宁颗粒对二甲苯引发的小鼠急性渗出性炎症具有一定的抑制作用，具有剂量相关性。与对照组比较，妇康宁颗粒能够减小大鼠肉芽增生组织的重量 ($P < 0.05$ 、 0.01)，提示妇康宁颗粒剂对纸片刺激引发的慢性增殖性炎症具有一定的抑制作用，具有剂量相关性。结果见表 2。

3.3 止血作用

与对照组比较，妇康宁颗粒能够缩短小鼠凝血时间，差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，提示妇康宁颗粒具有一定的凝血作用。与对照组比较，妇康宁颗粒能够减少断尾小鼠的出血量，各给药组的出血量有显著差异 ($P < 0.05$)，对小鼠的出血时间没有明显的影响，出血时间无差异，提示妇康宁颗粒具有一定的止血作用。结果见表 3。

3.4 调节免疫作用

与对照组比较，妇康宁颗粒能够提高小鼠的脾指数，统计学有差异 ($P < 0.05$ 、 0.01)，提示妇康

宁颗粒可以促进小鼠免疫器官的发育。与对照组比较，妇康宁颗粒能够提高廓清指数，统计学有显著差异 ($P < 0.01$)，提示妇康宁颗粒可以增加小鼠单位时间清除血液异物的速度。妇康宁颗粒对小鼠的吞噬系数无显著影响，表明妇康宁颗粒对巨噬细胞的吞噬能力无影响。结果见表 4。

表 2 妇康宁颗粒对小鼠耳肿胀和大鼠肉芽肿质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Fukangning Capsules on ear swelling induced in mice and weight of granuloma in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ (g·kg ⁻¹) | 肿胀度/ mg | 增生组织 质量/mg |
|-------|------------------------------|-------------|---------------|
| 对照 | — | 1.23±0.22 | 48.78±12.44 |
| 阿司匹林 | 0.2 | 0.70±0.36** | 27.58±3.89** |
| 妇康宁颗粒 | 5.93 | 1.14±0.22 | 37.39±5.80* |
| | 11.85 | 0.90±0.31* | 36.55±8.38* |
| | 23.70 | 0.74±0.36** | 34.45±7.36** |

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

表3 妇康宁颗粒对小鼠凝血时间和出血时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effects of Fukangning Capsules on coagulation time and bleeding time in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/(g·kg ⁻¹) | 凝血时间/min | 出血时间/min | 出血量/g |
|-------|--------------------------|-------------|-----------|--------------|
| 对照 | — | 4.35±0.33 | 3.04±1.09 | 0.081±0.069 |
| 云南白药 | 2.00 | 2.16±0.25** | 2.45±0.54 | 0.020±0.018* |
| 妇康宁颗粒 | 5.93 | 3.25±0.57** | 2.94±1.11 | 0.023±0.016* |
| | 11.85 | 2.59±0.59** | 2.38±0.74 | 0.028±0.026* |
| | 23.70 | 3.10±0.45** | 3.25±0.99 | 0.027±0.026* |

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group

表4 妇康宁颗粒对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Effects of Fukangning Capsules on phagocytic function of mouse macrophages ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/(g·kg ⁻¹) | 脾指数/% | 廓清指数 | 吞噬系数 |
|--------|--------------------------|-------------|---------------|-----------|
| 对照 | — | 0.36±0.06 | 0.021±0.006 | 5.06±0.29 |
| 香菇菌多糖片 | 0.1 | 0.43±0.06* | 0.037±0.006** | 5.52±0.39 |
| 妇康宁颗粒 | 5.93 | 0.46±0.08** | 0.029±0.004** | 5.16±0.42 |
| | 11.85 | 0.48±0.13* | 0.034±0.009** | 5.42±0.59 |
| | 23.70 | 0.41±0.05* | 0.034±0.008** | 5.34±0.44 |

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group

4 讨论

近年来,对于宫内节育器引起的子宫异常出血的机制和治疗研究较多。中医学将妇女由于放置节育环引起的子宫异常出血定名为宫环出血,其发病机制为环卧胞宫,胞脉、胞络为金刃所伤,脉络受损瘀阻,血溢脉外,局部气血失和,脉络瘀阻,血不归经而妄行,导致胞宫异常出血。“金刃异物”直接损伤子宫脉络,经脉瘀阻是宫环出血的关键性病机^[8]。中医治疗本病的原则是以化瘀止血为主线,以益气、疏肝、养阴、凉血等法作为补充。妇康宁颗粒剂由三七、蒲黄、黄芩、黄芪、五灵脂、旱莲草、菟丝子、甘草、香附9味中药组成,经多年临床实践证明对妇女由于放置节育环引起的子宫异常出血具有良好的治疗作用,能够明显的改善经期出血时间长、出血量大、经期腹痛等临床症状。

本实验是根据由于放置节育环引发的子宫异常出血的临床症状(腹痛、月经出血量大、出血时间长,宫腔感染)设计的。动物实验证明妇康宁颗粒剂对化学刺激引发的疼痛具有良好的抑制作用,同时具有抗炎作用。止血实验也证明妇康宁颗粒剂发挥止血作用是通过减少出血量,促进凝血,而不

是缩短出血时间实现的。因此本实验结果为妇康宁颗粒的临床应用提供了科学的依据。

参考文献

- [1] 陈奇. 中药药理学实验方法 [M]. 北京: 北京人民出版社, 1993: 107-109.
- [2] 徐叔云, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 532-541.
- [3] 王斌, 赵晓静, 吕腾, 等. 黄芩提取物对小鼠耳肿胀和足肿胀的抗炎研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(5): 70-72
- [4] 曲晓梅, 金钟太, 尚艳化, 等. 甘草水煎液抗炎作用的实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2005, 8(5): 14-16.
- [5] 过七根, 徐常龙, 董雯, 等. 薄层层析法分析旱莲草的凝血活性成分 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2017, 41(1): 89-92.
- [6] 满金辉, 崔秀明, 林亚蒙, 等. 三七提取物的制备工艺对其凝血生物效价的影响 [J]. 中药材, 2018, 41(4): 934-937.
- [7] 田硕, 洪涛, 张多, 等. 黄芩的药理作用及分子机制的最新研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(6): 1195-1198.
- [8] 许丽绵, 欧阳惠卿. 宫内节育器引起子宫异常出血的机理研究和中医治疗进展 [J]. 新中医, 2001, 34(1): 12-14.