

• 综述 •

小活络丸的研究进展

陈建真¹ 陈建明²(¹ 浙江中医学院 杭州 310009; ² 浙江省中医院 杭州 310006)

小活络丸由胆南星、制川乌、制草乌、地龙、乳香(制)、没药(制)6味中药组成,来源于宋代《太平惠民和剂局方》卷一“活络丹”方,原名活络丹,又称小活络丹。具有祛风除湿、活络通痹的功效,用于风寒湿痹、肢体疼痛、麻木拘挛^[1],是临床常用的祛风除湿中成药之一。为了给小活络丸的临床安全用药提供参考依据,现就近年来对小活络丸的质量控制,药效和毒理,药物动力学,临床应用及不良反应等研究综述如下。

1 质量控制

1.1 显微鉴别 本品置显微镜下观察,有不规则团块,无色或淡黄色,表面及周围扩散出众多细小颗粒,久置溶化。不规则碎块淡黄色,半透明,渗出油滴,加热后油滴溶化,现正方形草酸钙结晶。石细胞长方形或类方形,壁稍厚。草酸钙针晶成束或散在,长 $20\sim 90\mu\text{m}$ ^[2]。

1.2 薄层鉴别 以乌头碱为对照品,川乌、草乌、乳香、没药、胆南星为药材对照品,进行薄层色谱鉴别,小活络丸供试品色谱在与上述对照品色谱相应位置上,分别显相同颜色的斑点^[2]。对小活络丸及其原料胆南星、乳香、地龙、没药、草乌5种单味药进行薄层扫描分析,分别得到它们相应的色谱峰,由此可鉴定小活络丸中各单味药存在与否及其质量的优劣^[3]。

1.3 含量测定 据处方分析,川乌、草乌为主药,二者均含多种生物碱,具有抗寒冷、镇痛和抗炎作用,与中医理论的祛风、散寒、镇痛作用基本一致,故以方内川乌、草乌中的生物碱为定量指标。分析方法有:用二阶导数光谱法测定川乌、草乌中总生物碱的含量^[4];用酸性染料比色法测定川乌、草乌中生物碱含量,并用薄层层析法对其所含有毒的双酯型生物碱乌头碱、中乌头碱、次乌头碱进行限量检查,结果样品中各双酯型生物碱均低于规定量 0.1mg/丸 ^[5];用碱量法测定小活络丸中乌头总碱的含量,并用薄层层析检识小活络丸中含有微量乌头碱^[6];用TLC-HPLC法测定小活络丸内双酯型生物碱中乌头碱、次乌头碱及乌头碱的含量^[7]。通过不同的分析方法,

可较客观地反映小活络丸中总生物碱和有毒的双酯型生物碱含量,从而有效地控制质量,保证临床安全用药。

2 药效和毒性

2.1 镇痛和镇静作用 小鼠热板法实验证明:小活络丸剂量在 $20\sim 100\text{mg/kg}$ 之间有良好的镇痛作用,镇痛效应强度与剂量呈显著正相关,用药剂量 $< 20\text{mg/kg}$,镇痛效应不明显;剂量超过 100mg/kg ,效应不再增加,不良反应出现^[8]。小活络丸对小鼠醋酸扭体的影响及对小鼠自主活动数的影响两项试验,表明小活络丸有明显的镇痛和镇静作用,并有量-效依赖关系^[9]。

2.2 毒性 小活络丸毒性很大,小鼠腹注 $\text{LD}_{50}=3169.55\text{mg/kg}$,剂量对数-死亡率机率单位直线回归方程斜率较大,表明小鼠对本品非常敏感,微小的剂量改变,可导致毒性明显的变化^[10]。

3 药物动力学

小鼠体内累积动力学研究表明,小活络丸镇痛药效成分和毒性成分在小鼠体内的变化规律符合二房室开放模型特征,吸收、分布快,消除慢,在体内主要以消除过程为主。经测定本品中央室表观分布容积和总表观分布容积,表明小活络丸在体内容易蓄积。镇痛药效成分与毒性成分药动学参数相比,体内速度特征参数差异有极显著性意义,镇痛药效成分的分布和消除半衰期均大于毒性成分,提示该药毒性成分衰减快,而镇痛药效持久^[8,10]。

依据药物剂量与镇痛效应之间的关系,测定了小活络丸给药后的体内经过过程,据此以参比制剂与市售制剂作对比,研究小活络丸的生物利用度,结果同厂家不同批号产品的生物利用度有所不同,分别为 94.77% 、 88.84% ,吸收速度、达峰时间和其他动力学特征参数没有明显变化,说明这种方法可以用来研究制剂在体内被利用的情况和程度^[11]。

用浆法,以 $\text{pH}3\ 70\%$ 乙醇液为介质,转速为 100rpm ,将乌头碱的相对累积溶出率与用生物法测

定小活络丸在小鼠体内的吸收率做相关性分析,结果显示二者间有极显著的线性相关性。溶出曲线显示,蜜丸的缓释作用主要在释药前期,当蜂蜜经一定时间的溶解于介质中,药粉与介质的接触面积急剧增大,溶出量及速度也迅速增大^[12]。

4 临床应用

本方系活血通络、搜风祛湿之剂,临床多用于治疗中风及痹证,中风即西医诊断为脑血栓形成、脑溢血后遗症的半身不遂,风湿痹痛即西医诊断为风湿性关节炎,类风湿性关节炎等。有报道用小活络丹治愈肩关节周围炎^[13];另有当用小活络丹治疗风湿痹证时,原有胃脘痛证不治而愈,遂将其用于十二指肠壅积症,获满意疗效^[14];以小活络丹加味治疗坐骨神经痛 32 例,总有效率为 93.75%^[15];以当归四逆汤合小活络丹加减治疗坐骨神经痛 62 例,总有效率达 98.39%^[16];以小活络丹加减药粉外敷,配合中草药电子灸疗器治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎及腰椎骨质增生所致的腰痛、腿痛和颈椎骨质增生所致的颈痛、肩痛、上肢痛等痹证 50 例,总有效率为 100%^[17]。

5 不良反应及治疗

5.1 中毒 中毒为小活络丸不良反应之冠,心律失常是中毒最常见的体征之一,系由所含制川乌、制草乌的毒性成分乌头碱直接损害心肌引起。中毒者应立即用高锰酸钾溶液洗胃,并给予静脉输液及右旋糖酐、维生素 C、氢化考的松、辅酶 A、ATP 等。^[18,19]

5.2 过敏 过敏患者出现全身皮肤瘙痒,躯干、四肢见有风团样皮疹,可能与地龙、乳香、没药有关。轻者给予口服扑尔敏、维生素 C 和强的松,重者给予 10% 葡萄糖注射液加氢化考的松静滴^[20]。

5.3 急性胃粘膜出血 1 例腰肌劳损患者按常规剂量连服 10 天后,发生上消化道出血,大便潜血试验呈强阳性,胃粘膜普遍充血。可给予内科常规保守治疗,包括补充血容量,使用一般止血剂及 H₂ 受体拮抗剂等。^[21]

6 讨论

6.1 毒理和药物动力学研究结果提示:第一、小活络丸的临床应用一定要严格控制剂量,制定给药方案应注意个体差异;第二、临床长期使用时应注意蓄积中毒;第三、若过服药量,中毒通常出现较晚,应严密观察用药后反应。

6.2 为了进一步提高临床疗效和降低不良反应,提出如下二点建议:第一、改进制备工艺。现工艺为将

6 味药粉碎成细粉,制成大蜜丸,建议将川乌、草乌用水煎提,提取液喷雾干燥成粉末,再与其余药粉混匀,制成大蜜丸。改进后是否可以减少川乌、草乌中有毒的双酯型生物碱,从而降低毒性,可通过比较其 LD₅₀ 得到验证。第二、加强药效学研究。目前对小活络丸的药理作用研究还比较粗浅,建议结合其功能主治选择相应项目深入研究,如针对中风病,主要试验项目有抗脑缺血试验、对脑血管的影响试验;针对痹证,主要试验项目有抗关节炎试验,抗炎试验等。上述研究结果将为小活络丸的临床功效提供药理依据,以便更准确、有效地发挥其临床作用。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部. 1995. 409
- 2 丁满栓,王承颂. 小活络丸(片)的薄层层析研究. 中成药研究,1987,9(4):43
- 3 王延琮,何志峰. 小活络丸的薄层扫描鉴定. 中药通报,1986,11(7):17~20
- 4 王玉珍,沙明. 二阶导数光谱法测定小活络丸中总生物碱的含量. 中草药,1988,19(6):16~18
- 5 王玉珍,沙明,孔淑萍,等. 小活络丸中乌头生物碱的含量测定和双酯型生物碱的限量检查. 中成药研究,1988,10(6):10~11
- 6 颜根宝,胥法领,金凤珠. 小活络丸中乌头总碱的分析. 中成药,1989,11(3):14,15
- 7 朱正义,王白露,李君实. TLC-HPLC 法测定小活络丸内中乌头碱、次乌头碱和乌头碱的含量. 药物分析杂志,1996,16(3):154~156
- 8 刘延福,赵福民,周毅生,等. 小活络丸镇痛药效成分的 药物动力学研究. 中成药,1994,16(3):34~37
- 9 刘希智,赵志玲,马桂华,等. 小活络丸的药理研究. 中医药学报,1995(6):13
- 10 刘延福,周毅生,吴明轩,等. 小活络丸药物动力学的研究. 中成药,1991,13(6):3,4
- 11 周毅生,崔玉敏,刘延福,等. 小活络丸生物利用度的研究. 中国中药杂志,1995,20(3):159~161
- 12 刘雅敏,刘延福,吴明轩,等. 小活络丸中乌头碱的溶出度研究. 中成药,1993,15(7):2~4
- 13 杨富华. 小活络丹治疗肩关节周围炎. 中成药研究,1985,7(4):23

- 14 袁著晓. 小活络丹治愈十二指肠壅积症 1 例. 中医杂志, 1985, 26(2): 21
- 15 崔万胜. 小活络丹治疗坐骨神经痛 32 例. 内蒙古中医药, 1992, 11(3): 24, 25
- 16 张纪元. 62 例坐骨神经痛疗效观察. 上海中医学杂志, 1986(2): 20
- 17 刘桂英. 中药外敷配合电子灸疗治疗痹证 50 例临床观察. 湖南中医学院学报, 1993, 13(2): 56, 57
- 18 黄述德. 小活络丹引起心律失常 4 例. 新中医, 1988, 20(12): 35
- 19 卢国珍. 服小活络丸出现心律失常 1 例. 中国中药杂志, 1995, 20(6): 375
- 20 陶冶. 小活络丹引起药疹一例. 安庆医学, 1985(4): 8
- 21 刘春安, 邵展, 史载祥. 不辨证使用中成药引起急性胃粘膜出血 8 例报告. 中西医结合杂志, 1990, 10(6): 347

(收稿: 1998-05-11)