

半佛纳米微丸抗炎药效学及急性毒性实验研究

曹有军, 卜平*, 孔桂美, 杨金龙 钟安
(扬州大学医学院中西医结合研究所, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 目的: 探讨半佛纳米微丸抗炎的作用机制。方法: 检测半佛纳米微丸对巴豆油诱发小鼠耳廓肿胀的影响; 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响及对大鼠棉球肉芽肿增生的影响; 测小鼠半数致死量及一日最大耐受量。结果: 半佛纳米微丸对巴豆油诱发的小鼠耳廓肿胀、角叉菜胶致大鼠足跖肿胀及大鼠棉球肉芽肿增生均有抑制作用, 有抗急性炎症作用; 一日最大耐受量相当于临床用量的 112 倍, 提示临床用量在安全范围。结论: 半佛纳米微丸有抗炎作用, 临床用量在安全范围。

[关键词] 半佛纳米微丸; 抗炎; 毒性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)01-0064-03

Experimental Study on Pharmacodynamic Action of Anti-inflammation of BanFo Nanometer Buccal Tablets and Its Acute Toxicity

CAO You-jun, BU Ping*, KONG Gui-mei, YANG Jin-long, ZHONG An

(Institute of Combined TCM & Western Medicine, Medical Academy, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore BanFo Nanometer Buccal Tablets' s pharmacodynamic action of anti-inflammation, its acute toxicity and tolerance test on mice. **Methods:** The mixture' s pharmacodynamic action was measured by observing its effect on croton oil-induced ear swelling in mice; hind paws swelling in rats induced by carrageen and the weight of granulation in rats induced by tampon. The max dosage that mice could tolerate was recorded. **Results:** BanFo Nanometer Buccal Tablets can markedly inhibit the inflammatory on croton oil-induced ear swelling in mice; hind paws swelling in rats induced by carrageen and the weight of granulation in rats induced by tampon. And the daily maximum tolerant dosage was equal to 112 times of clinical routine, which provided the proof of its safety. **Conclusion:** BanFo Nanometer Buccal Tablets has effect of anti-inflammation which agrees with its clinical effect. The clinical dosage of the tablets is within the safety range.

[Key words] BanFo Nanometer Buccal Tablets; anti-inflammation; toxicity

半佛纳米微丸是半夏厚朴汤加味采用纳米技术研制而成的中药新药, 已申报国家发明专利(专利号: 200510122924. X)。该药具有行气开郁、化痰散结之效。临床治疗梅核气有显著疗效。在此基础上我们采用动物模型观察该药的抗炎作用及急性毒性, 旨在为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 实验动物 昆明种小白鼠, (18~ 22) g, 雌雄各半; SD 大鼠, (140~ 160) g, 雌雄各半, 由扬州大学医学院动物房提供。

1.2 药品及主要试剂 半佛纳米微丸, 由本实验室自行研发, 扬州连环药业生产, 其组成为半夏、厚朴、茯苓、生姜、紫苏叶、佛手及太子参(其比例为 1: 0.75: 1: 0.75: 0.5: 0.8: 1)。基本制备工艺: 将纳米级微粉化后的半夏、茯苓加入由佛手、太子参、厚朴、紫苏叶等药水煎浓缩成的浸膏中, 混匀后制成药粒, 干燥、冷却后向药粒均匀喷洒生姜挥发油和姜汁的混合

[收稿日期] 2008-03-06

[基金项目] 江苏省科技厅高新技术项目(BG200606)

[通讯作者] * 卜平, Tel: (0514) 87978801; E-mail: boping@yzu.edu.cn

物,并经高效液相色谱含量测定;慢严舒柠,山西桂龙医药有限公司,批号:070607,角叉菜胶。

1.3 实验仪器 电子天平 MP200A,上海市第二天平仪器厂;电子天平 DF500,常熟市百灵天平仪器有限公司;ASC-6 电子秤,上海申棋电子有限公司;隔水式电热恒温培养箱,上海跃进医疗器械厂。

2 方法

2.1 抗炎作用

2.1.1 对巴豆油诱发小鼠耳肿胀的影响^[1] 昆明种小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 5 组,按表 1 分别给予半佛纳米微丸、慢严舒柠,及相同容积的蒸馏水灌胃,连续 7 d,末次给药后 1 h,于每鼠右耳涂巴豆油 0.03 mL,15 min 后处死小鼠。沿耳廓基线剪下两耳,以 6 mm 直径打孔器分别在其同一部位打下圆形耳片,分析天平称重,两耳片重量之差为耳肿胀度。

2.1.2 对大鼠棉球肉芽肿增生的影响^[2] SD 大鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 5 组,用异戊巴比妥麻醉,在无菌条件下作腹部切口,将 20 mg 的灭菌棉球植入两侧腹股沟皮下。待动物清醒后开始按表 2 灌胃给药。连续 7 d,第 8 天先称重,药后 1 h 将大鼠断颈处死,剥离并取出肉芽肿组织,于 60 ℃烘箱内干燥 12 h 后称重,减去原棉球重量,即为肉芽肿净重。

2.1.3 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响^[3] SD 大鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 5 组,按表 3 1 次灌胃。给药后 1 h,于大鼠右后足跖皮下注入 1% 角叉菜胶 0.1 mL/只,致炎后(1~6) h,分别测定足跖厚度,计算出肿胀值(致炎后厚度与致炎前厚度之差)。

2.2 急性毒性实验

2.2.1 LD₅₀测定^[4] 取健康昆明种小鼠 36 只,雌雄各半,禁食 12 h,分别灌胃给予 40 g•kg⁻¹、20 g•kg⁻¹、10 g•kg⁻¹ 1 次,观察给药后小鼠一般反应及死亡情况,连续观察 7 d。

2.2.2 最大耐受量(MTD)的测定 取健康昆明种小鼠 24 只,雌雄各半,禁食 12 h,以最大浓度 0.4 g•mL⁻¹,最大体积 0.5 mL•10 g⁻¹ 24 h 灌胃 2 次(给药时间间隔 6 h 以上),剂量相当于 40 g•kg⁻¹•d⁻¹。仔细观察小鼠活动、饮食、毛色、瞳孔、大小便及对外界反应性等,连续观察 7 d。

小鼠最大耐受量倍数=
$$\frac{\text{每只小鼠的耐受药量}}{\text{小鼠平均体重(20 g)}} \times \frac{\text{成人平均体重(70 000 g)}}{\text{成人每日用量}}(\text{倍})^{[5]}$$

2.3 数据统计 采用 t 检验进行组间比较。

3 结果

3.1 抗炎作用

3.1.1 对巴豆油诱发小鼠耳肿胀的影响 半佛纳米微丸及慢严舒柠组小鼠耳廓肿胀度降低,其中半佛纳米微丸,中、高剂量组与模型对照组相比较有显著差异($P < 0.01$),见表 1。

表 1 半佛纳米微丸对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	给药剂量(g•kg ⁻¹)	肿胀程度(mg)
模型对照	—	6.90 ± 1.04
慢严舒柠	1.35	4.70 ± 1.33 ¹⁾
半佛纳米微丸	2.25	5.90 ± 1.28
	4.50	3.90 ± 1.28 ²⁾
	9.00	3.10 ± 0.99 ²⁾

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$; ²⁾ $P < 0.01$ (下同)

3.1.2 对大鼠棉球肉芽肿增生的影响 半佛纳米微丸低、中、高剂量及慢严舒柠均可明显抑制大鼠棉球肉芽肿的增生,与模型对照组比较,有明显差异($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 半佛纳米微丸对大鼠棉球肉芽肿形成的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	给药剂量(g•kg ⁻¹)	肉芽肿干重(mg)
模型对照	—	95.75 ± 5.73
慢严舒柠	1.35	72.33 ± 22.28 ¹⁾
半佛纳米微丸	2.25	81.00 ± 11.35 ¹⁾
	4.50	74.16 ± 19.36 ¹⁾
	9.00	81.33 ± 11.07 ¹⁾

3.1.3 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响 半佛纳米微丸及慢严舒柠在所试剂量范围内,均能显著抑制角叉菜胶所引起的大鼠足跖肿胀,作用可持续 4 h,其中,在用药后 2 h,作用最为显著($P < 0.01$)。提示半佛纳米微丸具有一定的抗炎作用。见表 3。

表 3 半佛纳米微丸对大鼠角叉菜胶所致足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	给药剂量(g•kg ⁻¹)	致炎后不同时间的肿胀值(cm)			
		1 h	2 h	4 h	6 h
空白对照	—	0.20 ± 0.08	0.34 ± 0.09	0.27 ± 0.09	0.16 ± 0.06
慢严舒柠	1.35	0.11 ± 0.08 ¹⁾	0.18 ± 0.06 ²⁾	0.15 ± 0.08 ²⁾	0.10 ± 0.07
半佛纳米微丸	2.25	0.09 ± 0.07 ²⁾	0.21 ± 0.08 ²⁾	0.18 ± 0.07 ¹⁾	0.12 ± 0.06
	4.50	0.13 ± 0.06 ¹⁾	0.20 ± 0.07 ²⁾	0.18 ± 0.06 ¹⁾	0.12 ± 0.09
	9.00	0.08 ± 0.03 ²⁾	0.15 ± 0.06 ²⁾	0.16 ± 0.05 ²⁾	0.10 ± 0.05

3.2 急性毒性实验

3.2.1 LD₅₀ 连续观察 7 d,小鼠一般活动、毛发正常,未见死亡和毒性反应,半佛纳米微丸 LD₅₀ 未能测

出。体重增长情况见表 4。

3.2.2 MTD 7 d 之内,无 1 鼠死亡。每天观察小鼠活动、进食、饮水、毛色、瞳孔、大小便及对外界反应性等,均未见明显异常,MTD 为 $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,相当于人临床拟用量的 112.05 倍。

表 4 急性毒性实验一周后药物小鼠体重的影响($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量 ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	给药前(g)	给药后(g)	增长率(%)
半佛纳米微丸	40	26.75 ± 6.02	29.28 ± 6.79	9.46 ± 1.32
	20	27.64 ± 5.20	29.67 ± 6.33	7.34 ± 1.02
	10	27.8 ± 5.47	28.06 ± 6.81	0.93 ± 1.75

4 讨论

咽异感症是临床上常见的症状,属于祖国医学“梅核气”范畴。半夏厚朴汤乃张仲景用以治疗梅核气之验方。大量临床报道,半夏厚朴汤对咽异感症具有良好的治疗作用,如沈峰等^[5]通过中西医对照治疗咽异感症,表明半夏厚朴汤对咽异感症效果明显,且优于西药组。半佛纳米微丸是在半夏厚朴汤基础上加味通过现代工艺研制而成的新药,由于采用了纳米技术,更利于吸收。以上实验研究结果表

明半佛纳米微丸对巴豆油诱发的小鼠耳廓水肿、角叉菜胶致大鼠足跖肿胀及大鼠棉球肉芽肿均有显著的抑制作用,提示其具有明显的抗炎作用;急性毒性实验中,受半佛纳米微丸浓度和小鼠灌胃体积限制,LD₅₀无法测出,给小鼠灌胃最大耐受量为 $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于临床拟人用量的 112.05 倍),说明半佛纳米微丸临床用药应是安全的,毒性小,安全范围较大。这些都为该药的临床应用提供了实验依据。

[参考文献]

[1] 贺石林. 中医科研设计与统计方法[M]. 长沙: 湖南科技出版社, 1989. 88.

[2] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 300.

[3] 陈 奇. 中药药理实验方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 23.

[4] 周立国. 药物毒理学[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2003. 146-159.

[5] 沈 峰, 陈国丰, 曹济航. 中西医结合治疗咽异感症 70 例疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2004, 12(4): 215.