

# 胃力通胶囊抗炎镇痛作用与急性毒性研究

张磊 田曼 布威坚尔古丽·萨比尔 王媛媛 乔玄 胡本祥\*

(陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046)

**摘要:**目的 研究胃力通胶囊(太白米、朱砂七、黄芪、延胡索)的抗炎镇痛作用,并进行急性毒性试验。方法 采用小鼠足肿胀与棉球肉芽肿观察抗炎作用,采用小鼠热板法与醋酸扭体法观察镇痛作用。结果 与空白组比较,胃力通中、大剂量组可以明显减轻小鼠足肿胀度( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )以及肉芽生长重量( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );胃力通小、中、大剂量组均可有效提高小鼠热板痛阈值( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )和减少扭体次数( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),并且测得小鼠最大日给药量 1 g/kg,相当于成人临床日用剂量 80 倍。结论 胃力通胶囊具有明显的抗炎镇痛作用,小鼠灌胃 1 g/kg 未见明显急性毒性反应。

**关键词:**胃力通胶囊;抗炎;镇痛;急性毒性反应

**中图分类号:** R 285 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)06-0106-04

**DOI:** 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.06.037

胃力通胶囊是陕西中医药大学药教研室胡本祥教授在走访民间名老中医的基础上,结合自己 30 余年在秦岭巴山地区的生药调研经验开发研究的一种治疗胃病的中药制剂。“胃力通”方药已在临床上经过 20 余年,2000 多病例观察,疗效显著,经临床病例的系统观察,表明本制剂具有和胃止痛,疏肝理气的功效。方中辛温微苦的太白米为君药以宽胸利气,健胃止呕<sup>[1]</sup>;辅以凉而微涩的朱砂七为臣清热解毒,凉血活血<sup>[2]</sup>,并增太白米健胃止呕之效;助以甘温之黄芪为佐补气升阳,生津养血,既与太白米相须为用共增理气之效,又能佐助朱砂七清热活血之功;以辛温而苦的延胡索为使行气,活血止痛,既添君臣之功又调诸药之性。其中君药太白米打粉合并黄芪与朱砂七水提浸膏、延胡索醇提浸膏加辅料以成胶囊,诸药合用,彰显本方和胃止痛,疏肝理气的功效。该制剂用于治疗各种胃炎、十二指肠溃疡、胃痛、胃胀等症,对于早期胃癌、食道癌等亦有预防和治疗作用。上述病症均包括胃部炎症反应与疼痛症状,本实验通过胃力通胶囊对于小鼠抗炎镇痛作用的观察以及安全性的研究,为胃力通胶囊的临床开发利用提供理论依据以及数据支持。

## 1 材料

**1.1 药品及试剂** 胃力通胶囊(每粒 0.25 g,口服

一次 1 粒,每日 3 次),由陕西中医学院生药教研室提供(批号 20141119);地塞米松(天津天药药业,批号:1406183);角叉菜胶(郑州苍宇化工产品有限公司,批号 141226-5);脱脂棉;阿司匹林肠溶片(陕西白鹿制药,批号:140523);冰醋酸。

**1.2 实验动物** 昆明种小鼠,雌雄各半,体重 18.0-22.0 g,由西安交通大学医学部实验动物中心提供,合格证号 SYXK(陕)2012-003。

**1.3 主要仪器** YLS-7A 足趾容积测定仪(山东省医学科学院设备站);ZH-YLS-6B 智能热板仪(安徽正华生物仪器设备有限公司);电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司);电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);秒表等。

## 2 方法与结果

**2.1 对小鼠棉球肉芽肿的影响**<sup>[3]</sup> 将小鼠随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半,适应性喂养 3 天。第 4 天以 10% 水合氯醛深度麻醉,将两个高温高压消毒的脱脂棉球(10 mg)分别植入小鼠两侧腋窝皮下,随即缝合。造模成功后,次日开始灌胃给药,每日 1 次,胃力通低剂量组(0.125 g/kg)、中剂量组(0.25 g/kg)、高剂量组(0.50 g/kg)、地塞米松组(0.0125 mg/kg)容积均为 30 ml/kg,连续 10 天。末次给药 1 h 后脱颈处死,打开原切口取出棉球及周围结缔组织,剔除多余脂肪,称重,60℃烘

\* 通讯作者:胡本祥(1960-),男,教授,硕士研究生导师,研究方向:生药质量控制与标准研究。E-mail:hubenxiang@tom.com.

干再称重,计算其肿胀抑制率[肿胀抑制率(%)=(模型对照组平均肉芽质量-给药组平均肉芽质量)/模型对照组平均肉芽质量×100%]<sup>[4]</sup>,分别比较各组与模型对照组的差异。

实验表明,与对照组相比,胃力通小、中、大剂量组小鼠肉芽湿重与干重均有明显的降低,其中胃力通中、大剂量组抑制率分别达到 19.36%(湿)、18.33%(干)与 19.94%(湿)、28.02%(干),并且其差别均有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。地塞米松组肉芽湿重与干重均明显降低,其抑制率分别达到 21.77%与 21.76%,且具有显

著性差异( $P<0.01$ ),表明胃力通的抗炎作用较明显(表 1)。

**2.2 对角叉菜胶致小鼠足肿胀的影响<sup>[5]</sup>** 取小鼠,分组、给药剂量同小鼠肉芽肿实验,各组连续 7 天。末次给药后 30 min,先用容积法测量右后跖容积,并做标记。再于右后足跖皮下注射 1%角叉菜胶约 0.1 mL/100 g。致炎后 0.5、1.5、2.5、3.5、4.5、5.5、6.5h 小时在已标记处用同样方法测足跖容积,计算小鼠右后足足爪肿胀度[=致炎后小鼠足容积(mL)-致炎前小鼠足容积(mL)]。

表 1 对小鼠棉球肉芽肿影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量(g/kg)	肉芽湿重(mg)	抑制率(%)	肉芽干重(mg)	抑制率(%)
对照组	—	317.5±44.8	—	57.1±14.1	—
胃力通小剂量组	0.125	294.4±29.3	7.28	49.7±7.5	12.96
胃力通中剂量组	0.25	254.1±13.7*	19.97	44.8±8.5*	21.54
胃力通大剂量组	0.5	252.8±15.8**	20.38	38.3±3.6**	32.92
地塞米松组	0.0125 mg/kg	246.2±22.8**	22.46	42.5±7.1**	25.57

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ 。

表 2 对角叉菜胶致小鼠足肿胀的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量(g/kg)	不同时间足肿胀度			
		正常	30 min	90 min	150 min
对照组	—	0.213±0.012	0.046±0.013	0.042±0.012	0.047±0.013
胃力通小剂量组	0.125	0.211±0.009	0.041±0.013	0.039±0.009	0.029±0.014*
胃力通中剂量组	0.25	0.211±0.014	0.020±0.019*	0.026±0.015*	0.020±0.008**
胃力通大剂量组	0.5	0.212±0.011	0.021±0.018*	0.018±0.017*	0.019±0.013**
地塞米松组	0.0125 mg/kg	0.209±0.017	0.022±0.015**	0.021±0.013**	0.023±0.008**

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ 。

表 2-续 对角叉菜胶致小鼠足肿胀的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	不同时间足肿胀度			
	210 min	270 min	330 min	390 min
对照组	0.042±0.015	0.030±0.014	0.028±0.018	0.031±0.012
胃力通小剂量组	0.017±0.015*	0.019±0.011	0.007±0.009*	0.009±0.011*
胃力通中剂量组	0.019±0.013*	0.016±0.011	0.008±0.008*	0.014±0.008*
胃力通大剂量组	0.023±0.005*	0.010±0.009*	0.024±0.009*	0.011±0.008*
地塞米松组	0.014±0.010**	0.014±0.009*	0.011±0.012*	0.014±0.014*

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ 。

结果表明,与对照组相比较,胃力通组小鼠足肿胀度均降低,小剂量组在注射角叉菜胶 150 min 后出现显著性差异( $P<0.05$ ),表明胃力通小剂量组对小鼠足肿胀有缓解作用;胃力通中剂量组在各时间点差异均有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),表明胃力通中剂量组对小鼠足肿胀有一定缓解作

用,并且作用强于小剂量组;胃力通大剂量组在各时间点差异均有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),对小鼠足肿胀度抑制作用稍优于中剂量组;地塞米松组各时间点均有显著性差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),其对小鼠足肿胀度效果与胃力通大剂量组与中剂量组的效果近似,说明胃力通给药组有较好的抗

炎作用(表 2、表 2-续)。

2.3 小鼠热板实验<sup>[6]</sup> 小鼠适应性喂养 3 天后,在 15-20 ℃ 室温条件下,置 55±0.5 ℃ 热板,以接触热板至舔后足所经历的时间为痛阈值(剔除痛阈值<5 S 和>30 S 小鼠),将筛选得小鼠随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半,灌胃给药,每日 1 次,胃力通低剂量组(0.125 g/kg)、中剂量组(0.25 g/kg)、

高剂量组(0.50 g/kg)、阿司匹林组(16.7 mg/kg)容积均为 30 ml/kg,连续 7 天。于末次给药后 30、60、90 min 测各鼠 60 s 内舔后足的时间,大于 60 s 的以 60 s 计算。以小鼠 60 s 内舔后足的时间为痛阈时间,比较各组与空白组的差异,计算痛阈延长时间。见表 3。

表 3 对热板法致小鼠疼痛反应时间的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

分组	剂量 g/kg	给药后不同时间(min) 痛阈		
		30 min	60 min	90 min
对照组	-	27.8±4.60	25.1±5.08	30.2±3.87
胃力通小剂量组	0.125	43.0±11.8 *	41.7±11.4 * *	36.7±4.58 * *
胃力通中剂量组	0.25	37.3±6.70 *	37.4±9.12 * *	39.3±11.0 *
胃力通大剂量组	0.5	43.3±11.1 *	34.3±3.79 *	44.3±13.8 *
阿司匹林组	0.0167	35.5±5.07 *	37.4±9.46 * *	42.7±10.0 * *

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

结果表明,胃力通各给药组均有明显延长小鼠痛阈的表现,与对照组相比,差异有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),说明胃力通胶囊有一定镇痛作用(表 3)。

2.4 对醋酸扭体法小鼠扭体次数的影响<sup>[7]</sup> 将小鼠随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半,适应性喂养 3 天。第 4 日开始灌胃给药,给药方式与时间同 2.3。于末次给药 1 h 后,每鼠腹腔注射 0.6 % 冰醋酸溶液 0.1 mL/10 g,观察并记录小鼠扭体反应的潜伏期和次数。其中前 5 min 只记录发生第一次扭体反应的时间点为潜伏期(潜伏期超过 5 min 则不计潜伏期),不记录扭体次数。于第 5 min 开始计时,计数 15 min 内小鼠的扭体次数,计算抑制率。见表 4。

表 4 对醋酸扭体法小鼠扭体次数的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

分组	剂量 g/kg	15 min 内 扭体次数	疼痛抑制 百分率/%
对照组	-	32±5	-
胃力通小剂量组	0.125	24±7 *	26.90 %
胃力通中剂量组	0.25	26±4 *	18.90 %
胃力通大剂量组	0.5	23±6 * *	29.40 %
阿司匹林组	0.0167	25±7 *	22.60 %

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

结果表明,胃力通各给药组均可明显减少小鼠扭体次数,与对照组相比,差异有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),表明胃力通胶囊镇痛作用较明显(表 4)。

3 急性毒性试验

3.1 试验方法<sup>[8]</sup> 预试取小鼠 10 只,雌雄各半,胃力通最大容量给药(30 ml/kg, 给药剂量 1 g/kg),灌胃前禁食 12 h(饮水不限),每天 1 次,连续 7 天。经过 7 天观察,小鼠未出现死亡,饮食与平常活动未见异常,表明胃力通毒性较小,因此采用最大给药量灌胃考察胃力通胶囊急性毒性反应。取小鼠 40 只,雌雄各半,随机分为胃力通组和空白组,每组 20 只,禁食 12 h(饮水不限)后用于实验。胃力通组给予胃力通胶囊内容物最大浓度药液灌胃,空白组给予同容积自来水(均为 40 mL/kg)。各组于 1 日内灌胃给药 3 次,时间分别为 7:00、13:00 和 19:00,连续 7 天。期间小鼠自由进食饮水。灌胃后仔细观察受试动物的情况,每天记录各组动物的体重,观察其进食、饮水情况和行为活动、精神状态及其存活状态。于第 8 天将小鼠处死,解剖后肉眼观察其心、肝、脾、肺、肾、胃、肠等主要器官是否有病理学改变。得到其最大给药量浓度,折合成人的临床日用量。

3.2 结果 灌胃期间小鼠全部存活良好,毛色光洁,且体重平稳增长,与空白组小鼠体重比较,胃力通组雌、雄小鼠体重均无差异(如表 5),除大便色深于空白组之外未见其他异常,推测其原因为药物浓度高灌胃频繁致大便显药色。小鼠处死解剖后观察其内脏未见异常。最终得到胃力通胶囊灌胃最大日给药量为 1 g/kg(生药量 1.96 g/kg),相当于成人临床平均日用量的 80 倍。结果表明胃

力通胶囊未显示有毒性反应,用药安全性较高。

表5 对小鼠体重的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别		给药剂量	第1天(给药前测)	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
雌鼠(g)	空白组	-	23.6±3.96	25.3±3.63	25.7±3.89	25.3±3.96	25.4±4.26	25.5±3.73	26.4±3.95
	胃力通组	1 g/kg	24.5±2.58	24.6±2.66	25.3±2.53	24.7±2.45	25.1±2.54	25.9±2.48	26.2±2.67
雄鼠(g)	空白组	-	31.4±1.92	32.3±1.66	32.3±1.72	32.2±1.76	32.5±2.06	33.4±1.87*	33.0±1.69
	胃力通组	1 g/kg	30.0±3.16	30.8±3.07	30.9±3.34	30.6±3.14	31.2±3.11	31.9±3.68	33.0±3.24*

注:每天与第1天比较,\* $P<0.05$ 。

4 讨论

胃力通胶囊作为一种治疗胃炎疾病的中药制剂,在临床上已广泛使用,且效果良好。而胃力通胶囊是在过去传统的全粉末制剂基础上的改良制剂,其君药为珍贵中药太白米,臣药为秦岭七药朱砂七,均为秦巴山区特色中药,黄芪与延胡索也均为常用传统中药。太白米是百合科假百合属植物假百合(Notholirion bulbuliferum (Lingelsh. ex H. Limpricht) Stearn)的地下小鳞茎,其主要含有甾体生物碱以及酚酸类成分,具有较好的抗肿瘤、活血化瘀、解热、抗炎、镇痛等药理作用<sup>[1,9]</sup>;朱砂七为蓼科何首乌属植物毛脉蓼(Fallopia multiflora (Thunb.) Harald. var. ciliinerve (Nakai) A. J. Li)的块根,含有蒽醌类化合物与多糖等有效成分,具有抗菌消炎,活血止痛的功效<sup>[10]</sup>;黄芪主要含有黄芪多糖与皂苷类成分,有补气健脾,升阳举陷,益卫固表的功效;延胡索主要含有生物碱类成分,有活血、行气、止痛的功效。本制剂旨在改进胃力通剂型,更加方便患者服用。本实验通过该制剂抗炎镇痛实验与急毒实验的观察研究为其进一步临床开发打下一定基础。

此次实验结果表明,以秦岭七药太白米为君药的胃力通胶囊对角叉菜胶所致小鼠足肿胀度与脱脂棉所致小鼠肉芽肿质量具有显著的抑制作用,其结果具有统计学意义,其中胃力通大剂量组对肉芽干重的抑制率达到32.92%,中剂量组达到21.54%,说明胃力通胶囊具有良好的抗炎作用。李朋朋研究太白米生药的抗炎作用,得其对小鼠肉芽干重抑制率达到28.09%<sup>[11]</sup>,与胃力通对肉芽干重抑制率相仿,说明方中君药太白米的抗炎作用显著,推测太白米是胃力通胶囊抗炎作用的主要物质基础。胃力通胶囊小、中、大剂量组对热板法与醋酸扭体法的小鼠痛阈均有显著的延长效果,其对醋酸致小鼠扭体疼痛抑制率分别达到26.90%、18.90%、29.40%,其结果均具有统计

学意义且效果与阳性药组(抑制率为22.6%)近似,说明其有良好的镇痛作用。本实验测得胃力通胶囊对小鼠的最大日给药量为1 g/kg(生药量1.96 g/kg),相当于成人临床平均日用量的80倍,小鼠未发现毒性反应,说明该制剂安全性较高。综上得出结论,胃力通胶囊有良好的抗炎镇痛作用且用药安全性较高,为胃力通胶囊治疗胃炎的进一步临床开发与研究提供了积极可信的实验数据支持。

参考文献

[1]胡本祥,张琳.太白米的研究进展[J].中草药,2006,37(2):312-314.

[2]胡步超,周云仙.太白山草药朱砂七化学、药理和临床研究[J].中国民族民间医药杂志,1999,36(1):42-43,62.

[3]陈奇.中药药理实验方法学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2006:347.

[4]孟庆龙,陈丽,潘景芝,等.桑黄胞内及胞外多糖抗炎作用的研究[J].时珍国医国药,2011,22(5):1130-1132.

[5]肖百全,朱少璇,杨威,等.角叉菜胶致大鼠足肿胀模型探讨及其机制研究[J].中国实用医药,2008,3(23):63-65.

[6]张琳,张磊,张毅达.秦岭玄参与玄参的生药学和抗炎镇痛活性比较研究[J].西北药学杂志,2014,29(3):264-267.

[7]曹纬国,张丹,张义兵,等.葎草乙酸乙酯提取物抗炎镇痛作用及其机制的研究[J].中药药理与临床,2010,26(3):31-33.

[8]关昕璐,阎玉凝,魏太明,等.翼首草的抗炎作用与急毒实验研究[J].北京中医药大学学报,2004,27(2):71-73.

[9]彭亮.太白米的生药学和化学成分研究[D].咸阳:陕西中医学院,2010.

[10]张琳,张磊,尹梅,等.秦岭七药植物资源的调查研究[J].西北药学杂志,2014,29(4):335-343.

[11]李朋朋,王光玲,吕腾,等.太白米抗炎镇痛活性部位筛选[J].陕西中医,2014,35(1):85-87.