

复方红藤颗粒的药效学研究

李明潺¹, 任 荣¹, 段 蓉¹, 孟 冲¹, 何希媛², 温随超³, 尤胜义¹, 王 彦¹,
李正翔^{1*}

(1. 天津医科大学总医院, 天津 300052; 2. 天津医科大学, 天津 300070; 3. 天津中医药大学, 天津 300193)

摘要: 目的 观察复方红藤颗粒(红藤、大黄、金银花, 等)对小鼠肠蠕动以及镇痛的影响, 进一步观察对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用以及对大鼠发热体温的影响。方法 碳末推进实验和湿粪计数实验考察肠蠕动影响; 醋酸扭体法考察对小鼠的镇痛作用; 观察复方红藤颗粒对三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠损伤组织的修复作用; 干酵母实验观察其对发热大鼠体温的降温作用。结果 湿粪计数、炭末排出时间结果显示复方红藤颗粒低、中、高剂量组与正常组、乳果糖对照组比较有显著差异性, 且不同剂量间比较也有一定差异性; 镇痛实验结果显示, 复方红藤颗粒低、中、高剂量组与模型组比较小鼠扭体次数均有显著性差异; 抗炎实验结果显示, 各治疗组溃疡减少, 黏膜充血、水肿、炎症细胞浸润程度减轻, 伴轻度肉芽组织增生, 且高剂量组明显优于模型组; 干酵母实验结果显示复方红藤颗粒能使大鼠的体温降低。结论 复方红藤颗粒对小鼠有一定的镇痛作用, 使小鼠肠蠕动功能增强。并能够降低发热大鼠的体温, 对大鼠溃疡性结肠炎有较好的治疗作用。

关键词: 复方红藤颗粒; 镇痛作用; 抗炎作用; 解热作用

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)12-2546-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.12.004

Pharmacological activities of Compound Hongteng Granules

LI Ming-chan¹, REN Rong¹, DUAN Rong¹, MENG Chong¹, HE Xi-yuan², WEN Sui-chao³,
YOU Sheng-yi¹, WANG Yan¹, LI Zheng-xiang^{1*}

(1. Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT: AIM To observe the effects of Compound Hongteng Granules (*Sargentodoxae caulis*, *Rhei Radix et Rhizoma*, *Lonicerae japonicae Flos*, et al.) on small intestinal peristalsis and analgesic effects of mice, and further discuss the treatment for the rats having ulcerative colitis, and the effect of the rats with fevers. **METHODS**

Carbon powder and wet manure count were used to observe the influence on intestinal movement of the mice. Acetic acid writhing test was used to assess the analgesic effects of Compound Hongteng Granules. 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) induction of ulcerative colitis rat model was established to observe the influence on the colonic mucosal tissue damage and restoration. Dry yeast was used to study temperaturereducing effects on the rats with fevers. **RESULTS** Dry yeast was used to study the febrifuge effects on the rats with fevers. The acetic acid writhing test showed that Compound Hongteng Granules groups have some analgesic effects on mice. Anti-inflammatory experiments showed that Compound Hongteng Granules could reduce ulceration, and relieve mucosal hyperemia, edema, inflammatory cell infiltration and the formation of mild granulation tissue. In addition, mild granulation tissue was hyperplastic. The grade of intestinal mucosa main morphology in the high-dose group was significantly better than that in the model group. Compound Hongteng Granules can significantly reduce dry yeast-in-

收稿日期: 2016-03-03

基金项目: 天津市中医药管理局课题(11105)

作者简介: 李明潺(1981—), 女, 主管药师, 博士生, 从事植物药研究。E-mail: Li_mingchan@126.com

*通信作者: 李正翔(1963—), 男, 主任药师, 从事医院药学研究。E-mail: 13820893896@163.com

duced febrile response and lower the temperature on the rats with fevers. **CONCLUSION** Compound Hongteng Granules have some analgesic effects, and can increase intestinal movement ability of mice while lower the temperature on the rats with fevers. Therefore, Compound Hongteng Granules can be used to treat the rats with ulcerative colitis.

KEY WORDS: Compound Hongteng Granules; analgesic effect; anti-inflammatory effect; antipyretic effect

复方红藤颗粒是根据天津医科大学总医院应用了几十年的传统验方。依据多年以来临床试验研究的数据,采用现代制剂工艺,提取红藤、大黄、金银花、紫花地丁、连翘、乳香、没药、元胡、大黄、牡丹皮、甘草。复方红藤颗粒是由红藤、大黄、金银花、紫花地丁等中药的有效组分制备而成的复方中药制剂,具有清热解毒、逐瘀化瘀的功效,主要用于热邪疫毒内盛,相互瘀结所致的高热不退、头身酸痛、咳嗽、胸闷气促、乏力等症状。根据其功能主治,本课题主要对该药的促进肠蠕动、镇痛、抗炎、解热作用进行了药效学研究,为复方红藤颗粒的进一步研究提供实验依据,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器 冰冻切片病理仪(LEICA CM1950)。
1.2 试药与试剂 复方红藤颗粒(天津医科大学总医院自制),称取处方规定量的各饮片,加8倍饮片质量的水,加热至沸腾,每次2 h,提取3次。水提液浓缩至稠膏,比重为1.35,按照稠膏:蔗糖:糊精为1:3:1比例混合,制备软材,加适量乙醇调节黏度,过筛(14目),60 ℃干燥,整粒。50%乳果糖(莱阳市江波制药有限责任公司);冰醋酸(天津市化学试剂厂,批号20110116);柳氮磺吡啶肠溶片(0.25 g/片,上海信谊嘉华药业有限公司,批号110810);无水乙醇(分析纯,500 mL/瓶,天津市赢达稀贵化学试剂厂,批号20110805);三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS, 美国Sigma公司,含有量≥99%);甲醛(分析纯,500 mL/瓶,天津市赢达稀贵化学试剂厂,批号2012年01月12日);生理盐水(500 mL/袋,天津百特医疗用品有限公司,批号C1202222A);10%水合氯醛溶液(100 mL/瓶,天津医科大学总医院,批号20120509);阿司匹林(0.5 g/片,阿斯利康制药有限公司,批号H32026201);干酵母(15 g/袋,安琪酵母股份有限公司,批号GB/T20886-2007)。

试药的配置:(1)TNBS乙醇液的配制,1 g TNBS溶解于1 mL的无水乙醇,质量体积分数为

50%,按需配置即得。(2)柳氮磺吡啶溶液,取柳氮磺吡啶肠溶片12片在研钵里将磨成粉末,加30 mL纯化水,搅拌溶解即得。(3)20%的干酵母溶液,称取干酵母粉10 g,置50 mL纯化水中,搅拌溶解即得。(4)复方红藤溶液,称取复方红藤颗粒适量,加纯化水适量,搅拌溶解,配置组分提取物质量浓度为3.29 g/mL的溶液。

1.3 动物 昆明种小白鼠25~35 g,雌雄兼用,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供。实验SD大鼠,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,许可证号SCXK(京)2009-0004,体质量(227 ± 10.94) g,清洁级。

2 方法

2.1 小鼠肠道运动影响实验 取昆明种小白鼠,分5组:正常组,乳果糖对照组,复方红藤低、中、高剂量组,每组10只,雌雄兼用。正常组给予4%阿拉伯胶生理盐水溶液;乳果糖对照组给予乳果糖10 g/kg;复方红藤低、中、高剂量组按照3.56、10.68、32.0 g/kg给药。实验前禁食16 h(自由饮水),以上各组按0.2 mL/10 g体质量分别灌胃给药。

2.1.1 炭末排出时间 于给药120 min后,给5%炭末灌胃(用10%阿拉伯胶配置)然后观察并记录炭末自粪便排出的时间。

2.1.2 湿粪计数 给药后观察并记录5 h内每只鼠排出湿粪的粒数。

2.2 镇痛实验 采用小鼠醋酸扭体法,取昆明种小鼠,分为5组:模型组,阳性对照组,复方红藤低、中、高剂量组。每只小鼠按0.1 mL/10 g腹腔注射0.6%醋酸溶液致痛。注射后,复方红藤组分别按照“2.1”项中各剂量灌胃给药;模型组给予4%阿拉伯胶生理盐水溶液;阳性对照组给予阿司匹林0.2 g/kg;实验前禁食16 h(自由饮水),以上各组按0.4 mL/10 g体质量分别灌胃给药。

2.3 抗炎作用 参照Morris的TNBS造模方法^[1-7],取SD大鼠,分为6组:正常组,模型组,阳性对照组,复方红藤低、中、高剂量组,每组10只。实验前禁食48 h(自由饮水)。造模大鼠以

3 mL/kg 的 10% 水合氯醛溶液灌胃催眠后, 以硅胶输液管(直径 2 mm, 长 12 cm)从肛门插入肠道深约 8~10 cm, 灌入 TNBS 乙醇液 100 mg/kg, 倒置夹肛 2 h。6 h 后观察造模动物, 约 80% 大鼠出现稀便和血便。大鼠造模后第 2 天各组大鼠开始灌胃给药, 连续 14 d, 复方红藤颗粒低、中、高剂量组按含 15、30、45 g 生药/(kg·d)给药; 阳性对照药物组大鼠按 1.5 g/(kg·d)给予柳氮磺吡啶溶液; 正常组和模型组以生理盐水溶液灌胃。

2.3.1 指标测定 结肠病理组织学检查: 大鼠于末次给药第 2 天股动脉放血处死, 立即打开腹腔, 分离并剪取距肛门处 2 cm 以上结肠 6~8 cm, 沿肠系膜纵轴剪开肠腔, 冰生理盐水冲洗干净, 将黏膜向上平展于板上, 肉眼进行大体形态观察; 然后剪取溃疡最严重处结肠组织约 1 cm², 用 10% 甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 切片(4 μm), HE 染色, 光镜下观察病理学改变。HE 染色的组织参照文献[8-13] 进行组织学评分: 0 分为正常的结肠黏膜, 1 分为 1/3 黏膜损伤, 2 分为 2/3 黏膜损伤, 3 分为伴有少量损伤的粒细胞浸润, 4 分为损伤和溃疡处有大量的粒细胞浸润。

2.4 解热作用 取大鼠若干, 饲养于室温(20 ± 2)℃的实验室内。实验前 3 日每日测肛温 2 次(肛表插入肛门内 2 cm 左右, 下端用橡皮筋固定), 选取基础体温为 36.6~38.3 ℃, 且体温波动不超过 0.3 ℃者, 筛选合格大鼠 48 只进行实验。实验前 24 h, 各组大鼠禁食不禁水。随机分为 6 组: 正常组, 模型组, 阿司匹林组, 复方红藤低、中、高剂量组, 每组 8 只。实验当日, 每间隔 1 h 测肛温 1 次, 测量 2 次, 2 次平均值为给药前基础体温。除正常组外, 取 20% 的酵母混悬液, 按 10 mL/kg 皮下注射造模。注射 8 h 后体温上升 < 1 ℃者淘汰。注射酵母混悬液 1 h 后, 正常组和模型组给与同体积生理盐水, 阿司匹林组按 300 mg/kg 灌胃; 复方红藤低、中、高剂量组则按 30、60、90 g/(kg·d) 分别灌胃给予。给药后 1、2、3、4、5、6 h 测各组大鼠的肛温。

2.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时为统计学具有显著性差异。

3 结果

3.1 复方红藤颗粒对小鼠肠道运动影响 表 1 结果显示复方红藤颗粒使正常小鼠的肠道动力功能

增强。

在湿粪计数方面, 与正常组比较, 复方红藤低、中、高剂量组显著增加($P < 0.05$), 而乳果糖对照组没有显著性差异。与乳果糖对照组比较, 复方红藤高剂量组显著增加($P < 0.05$)。

在炭末排出时间方面, 与正常组比较, 乳果糖对照组, 复方红藤低、中、高剂量组炭末排出时间明显缩短, 具有显著性差异($P < 0.05$)。与乳果糖对照组比较, 复方红藤中、高剂量组炭末排出时间也明显缩短, 具有显著性差异($P < 0.05$)。同时研究发现不同剂量间比较也有一定差异性, 复方红藤高剂量组与低剂量组比较, 炭末排出时间明显缩短, 具有显著性差异($P < 0.05$), 显示通便的作用与剂量有密切关系。

实验数据显示复方红藤颗粒在加速排便时间(炭末推进实验)方面, 高、中量组均快于阳性药, 说明具有很好的加速排便作用。而在增加便量(湿粪计数实验)方面, 只有高剂量给药明显多于阳性对照药, 说明复方红藤颗粒具有一定的增加便量的作用, 效果与阳性对照药相当。

表 1 复方红藤颗粒对小鼠肠道运动影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 1 Gastrointestinal motility effects of Compound Hongteng Granules on mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	湿粪计数/粒	炭末排出时间/min
正常组	4.80 ± 3.01	112.70 ± 37.72
乳果糖对照组	7.00 ± 3.53	54.10 ± 10.62 *△
复方红藤低剂量组	9.20 ± 3.65 *	44.00 ± 7.80 *
复方红藤中剂量组	8.60 ± 2.17 *	31.40 ± 19.92 *△
复方红藤高剂量组	10.20 ± 2.35 *△	27.40 ± 8.42 **#△

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与复方红藤低剂量组比较, ** $P < 0.05$; 与乳果糖对照组比较, △ $P < 0.05$

3.2 镇痛实验 表 2 镇痛实验结果显示, 与模型组比较, 阿司匹林组, 复方红藤低、中、高剂量组小鼠扭体次数均显著减少($P < 0.05$), 说明各剂量组均有镇痛作用。与阿司匹林组比较, 复方红藤低剂量组扭体次数显著增加($P < 0.05$)。表明低剂量时复方红藤颗粒的镇痛效果较阿司匹林

表 2 复方红藤颗粒对小鼠的镇痛作用($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 2 Results of acetic acid writhing test of Compound Hongteng Granules ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	扭体次数/次
模型组	26.4 ± 4.35
阿司匹林组	18.4 ± 2.5 *
复方红藤低剂量组	21.4 ± 3.24 *△
复方红藤中剂量组	20.8 ± 4.34 *
复方红藤高剂量组	19.7 ± 3.09 *

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$; 与阿司匹林组比较, △ $P < 0.05$

差，而中剂量和高剂量的镇痛效果与阿司匹林组接近。

3.3 抗炎作用 资料采用非参数秩和检验，结果参照表3~4。与空白组比较，造模是成功的；与模型组比较，复方红藤低、中、高剂量组治疗均有显著疗效 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)；与阳性对照组比较，复方红藤中、高剂量组显示出了相当的治疗作用；复方红藤低、中、高剂量组的治疗作用相当，

表3 复方红藤颗粒对TNBS诱导的溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织损伤的评分 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 3 Grade of Compound Hongteng Granules on ulcerative colitis rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	空白组	模型组	阳性对照组	复方红藤低剂量组	复方红藤中剂量组	复方红藤高剂量组
评分/分	0.3 ± 0.76	2.2 ± 1.03	1.1 ± 0.74	1.6 ± 0.84	1.3 ± 0.48	0.7 ± 0.67

表4 复方红藤颗粒对TNBS诱导的溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织损伤的影响 ($n = 10$)

Tab. 4 Protective effects of Compound Hongteng Granules on ulcerative colitis rats ($n = 10$)

组别	空白组	模型组	阳性对照组	复方红藤低剂量组	复方红藤中剂量组	复方红藤高剂量组
空白组	-	< 0.001	0.015	< 0.001	0.002	0.003
模型组	< 0.001	-	< 0.001	0.035	0.011	< 0.001
阳性对照组	0.015	< 0.001	-	0.029	0.218	0.579
复方红藤低剂量组	< 0.001	0.035	0.029	-	0.436	0.089
复方红藤中剂量组	0.002	0.011	0.218	0.436	-	0.436
复方红藤高剂量组	0.003	< 0.001	0.579	0.089	0.436	-

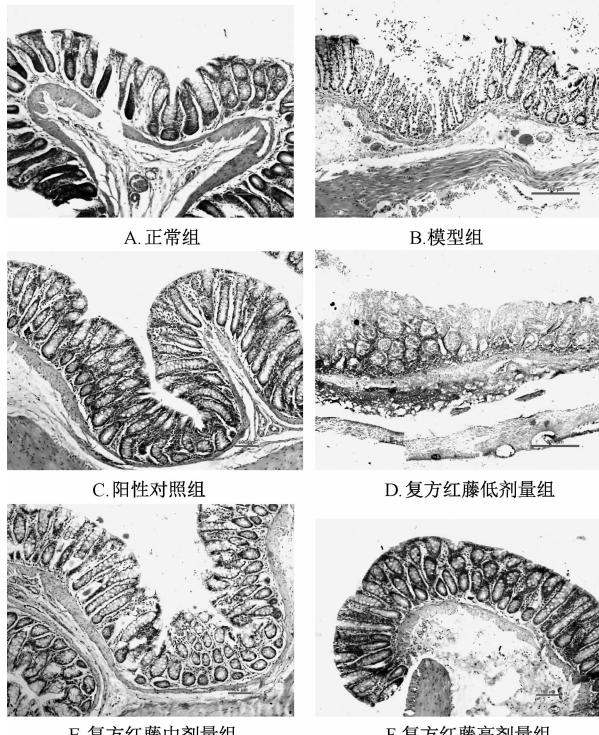


图1 复方红藤颗粒对TNBS诱导的溃疡性结肠炎组织损伤的修复作用 ($\times 100$)

Fig. 1 Protective effects of Compound Hongteng Granules on ulcerative colitis rats ($\times 100$)

无显著性差异 ($P > 0.05$)。正常组大鼠实验过程中饮食、活动正常，无腹泻、便血表现。模型组大鼠浆膜充血、水肿、淋巴细胞浸润、血管壁增厚、肠黏膜剥脱程度较重，溃疡形成较多，黏膜基层破换，可见黏膜糜烂，组织坏死；复方红藤低剂量组黏膜糜烂程度减轻，有小溃疡，数量少^[8-9]；中、高剂量组溃疡小，黏膜糜烂轻，充血、水肿程度轻。各组光镜照片见图1。

表3结果显示低剂量组不如高剂量组效果明显。复方红藤颗粒各剂量组均可明显减轻大鼠溃疡性结肠炎的损伤情况，与模型组比较有显著性差异。该实验研究证实了复方红藤颗粒对大鼠溃疡性结肠炎有治疗作用。因此，复方红藤颗粒可能作为治疗溃疡性结肠炎的一种有潜力的新药。

3.4 解热作用 根据表5显示，与模型组比较，复方红藤颗粒的中、高剂量组在给药1~4 h能明显降低发热大鼠的肛温 ($P < 0.05$)，但在给药4 h以后已无明显解热作用。低剂量组的解热作用可以维持3 h ($P < 0.05$)，初步证实了复方红藤颗粒具有解热的药理作用，为该药的临床应用提供了有效的依据。

4 讨论

复方红藤颗粒剂主要成分是红藤、大黄、金银花、紫花地丁、连翘、乳香、没药、元胡、大黄、牡丹皮、甘草。其中红藤、大黄、金银花、紫花地丁具有清热解毒、凉血消肿、活血通络之功效，为君药（红藤还有直接扩张冠状动脉的作用，预防术后腹腔内粘连的效果亦较好）；乳香、没药、元胡具有活血化瘀、止痛之功效，为臣药；川芎、牡丹皮具有凉血化瘀、止痛之功效，为佐药；甘草，调和诸药，为使药。该处方具有活血通络，清热解毒，活血止痛之功效。临床主要应用于热盛于下的

抗炎实验中设置低、中、高3个剂量组，根据

表5 复方红藤颗粒对干酵母所致发热大鼠体温的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=8)Tab. 5 Effect of Compound Hongteng Granules on rats with fevers induced by dry yeast ($\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	给药前体温/℃	给药后体温/℃					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型组	37.84 ± 0.39	38.83 ± 0.24	39.03 ± 0.23	39.21 ± 0.16	39.41 ± 0.26	39.73 ± 0.29	39.73 ± 0.35
阿司匹林组	37.46 ± 0.61	37.75 ± 0.46 *	38.10 ± 0.59 *	38.39 ± 0.61 *	38.21 ± 0.58 *	38.36 ± 0.49 *	38.60 ± 0.47 *
复方红藤低剂量组	37.56 ± 0.58	38.20 ± 0.54 *	38.53 ± 0.31 *	38.89 ± 0.24 *	39.30 ± 0.27	39.59 ± 0.40	39.84 ± 0.32
复方红藤中剂量组	36.95 ± 0.43	37.44 ± 0.71 *	37.79 ± 0.76 *	38.28 ± 0.55 *	38.90 ± 0.25 *	39.51 ± 0.48	39.19 ± 1.26
复方红藤高剂量组	37.81 ± 0.56	37.96 ± 0.53 *	38.23 ± 0.44 *	38.60 ± 0.29 *	38.68 ± 0.31 *	39.49 ± 0.23	39.65 ± 0.37

注：与模型组比较，* P < 0.05

肠痈（急慢性阑尾炎）、盆腔炎、结肠炎等疾病^[14]。

通过实验我们发现复方红藤颗粒具有显著的解热抗炎药理作用，实验大鼠的溃疡性结肠炎在中、高剂量下明显好转，而有干酵母引起的发热体温也在中、高剂量的治疗下得到有效控制。并且通过实验我们发现，复方红藤颗粒剂在抗炎的作用同时还具有解热作用，但解热作用持续的时间不长，大概只有4 h左右。我们可以通过实验研究的结果在临床的剂量、用量以及给药的频率上给予更加理想的应用。在抗炎方面，每天按45 g/(kg·d)的剂量给予较为合适；在解热方面，实验数据显示，较为理想的剂量每次按60 g/(kg·d)给药。研究结果提示可以根据药效适当提高药物用量或给药次数，以提高治疗效果。研究表明复方红藤颗粒剂具有的解热、抗炎作用，疗效明确，而用药剂量则需进一步探讨确证。

参考文献：

- [1] 王希. 复方青黛颗粒对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠MMP-1及TIMP-1表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 11(15): 565-568.
- [2] 才志阳, 郭伟英. 莼草总黄酮对溃疡性结肠炎模型大鼠保护作用的研究[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 209-211.
- [3] 杨小波. 溃疡性结肠炎中医辨治理论模型的重构与初步确证[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.

- [4] 胡占起, 隋楠, 田振国. 辨证应用中药灌肠治疗溃疡性结肠炎[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6): 1-3.
- [5] 王艳红, 葛斌, 等. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(25): 2379-2381.
- [6] 江涛, 李卫平, 等. 天然多糖作为结肠定位给药系统材料的研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(23): 2199-2200.
- [7] Soyturk M, Saygili S M, Baskin H, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* in a rat model of colitis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(44): 6452-6458.
- [8] Mustafa A, El-Medany A, Hagar H H, et al. *Ginkgo biloba* attenuates mucosal damage in a rat model of ulcerative colitis[J]. Pharmaco Res, 2006, 53(4): 324-330.
- [9] Fan H Y, Zhang Z L, Liu K, et al. Effectiveness of a hydroxynaphthoquinone fraction from *Arnebia euchroma* in rats with experimental colitis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(48): 2219-2223.
- [10] 肖义, 丁青, 赵栋. 红藤的研究进展[J]. 中医药早报, 2009; 15(5): 105-106.
- [11] 田蕾, 李舒. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国药房, 2011, 22(23): 2189-2190.
- [12] 王亚华, 朱叶珊, 雷森娜, 等. 愈疡方对溃疡性结肠炎模型小鼠黏膜屏障的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(204): 703-705.
- [13] 刘军楼, 沈洪, 顾培青, 等. 清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(35): 5715-5721.
- [14] 朱美莲, 武晓敏, 应小飞. 复方红藤汤的研制及临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(8): 475-502.