

基于金黄膏体外透皮吸收实验探讨其透皮系统的药对配伍规律

曹颖 王红 刘俊红 韩俊泉 刘斌 李隽华 吕沅珊

【摘要】 目的 通过进行金黄膏中小檗碱体外透皮吸收实验,探讨金黄膏中不同药对配伍^[1]对其透皮效果的影响,进一步探讨其影响机制。**方法** 采用体外经皮渗透法,使用透皮扩散试验仪,选择大鼠腹部皮肤为渗透屏障,以 30% 乙醇—磷酸盐缓冲溶液 (pH = 6.8) 作为接受液,用高效液相色谱法测定接受液中小檗碱含量。考察全方药组及缺姜黄、白芷组 (缺药方 A 组) 和缺姜黄、白芷、天南星、陈皮、厚朴组 (缺药方 B 组) 中小檗碱的透皮特性。**结果** (1) 缺药方 A 组和缺药方 B 组的稳态透皮速率、透皮时滞,32 小时内小檗碱单位面积累积透过量都较全方高。(2) 金黄散全方组的稳态透皮速率及 32 小时内盐酸小檗碱累积透过量都低于缺姜黄、白芷的缺药方 A 组,说明姜黄、白芷对小檗碱的皮肤渗透有抑制作用。(3) 有天南星、陈皮、厚朴的缺药方 A 组的小檗碱透过量高,而透皮时滞低于缺药方 B 组,说明天南星、陈皮、厚朴对小檗碱的皮肤渗透有促进作用。**结论** 金黄膏中的姜黄、白芷和天南星、陈皮、厚朴这两组药都对金黄膏发挥疗效起到了促进作用。金黄膏中每组药对都各负其责,又相互协同,合理配伍组成一个整体的透皮系统。

【关键词】 金黄膏; 小檗碱; 透皮吸收; 透皮系统

【中图分类号】 R944.2+1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.008

Investigation on the compatibility law of in vitro transdermal absorption of transdermal system drugs based on Jinhuang Cream experiment CAO Ying, WANG Hong, LIU Jun-hong, et al. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Corresponding author: WANG Hong, E-mail: ctwanghong@sina.com

【Abstract】 Objective By performing berberine in vitro percutaneous absorption experiments to explore the transdermal effect of the different compatibility of drugs in the Jinhuang Cream^[1] and then to further explore the influencing mechanism. **Methods** In this study, in vitro percutaneous penetration method was used and transdermal diffusion test instrument was applied. Rat abdominal skin was selected as permeability barrier and 30% ethanol-phosphate buffer solution (pH = 6.8) was chosen as the accepted solution. The concentration of berberine in the accepted solution was measured by HPLC method to examine the transdermal properties of the whole prescription, the lack of Turmeric, Angelica dahurica group (lack of prescription group A) and the lack of Turmeric, Angelica dahurica, Araceae, Citrus, Magnolia group (lack of prescription group B) drugs. **Results** (1) Compared with the whole prescription group, the indexes of steady-state permeation rate, transdermal delay, 32h accumulated berberine unit area by volume and permeability were much highert in Lack of prescription group A and lack of prescription group B. (2) The steady state permeation rate and 32h accumulated berberine unit area by volume and permeability in the whole prescription group were both lower than that in the the lack prescription group A, which demonstrated that, Turmeric, Angelica dahurica can restrain the skin penetration of berberine. (3) The steady-state permeation rate in lack of prescription group A was higher than in lack of prescription group B, while

基金项目:国家自然科学基金(81072818)

作者单位:300193 天津,天津中医药大学研究生院[曹颖(硕士研究生)];天津中医药大学第二附属医院外一科(王红、韩俊泉、刘斌);天津市中西医结合急腹症研究所药物研究室(刘俊红、李隽华、吕沅珊)

作者简介:曹颖(1987-),女,2012 级在读硕士研究生。研究方向:中医外科学。E-mail: sarah1234567890@sina.com

通讯作者:王红(1965-),博士,主任医师。研究方向:中医外科学。E-mail: ctwanghong@sina.com

and transdermal delay in lack prescription group A was lower than that in lack prescription group B. The results suggested that Araceae, Citrus, Magnolia can promote skin penetration of berberine. **Conclusion** Turmeric, Angelica dahurica and Araceae, Citrus, Magnolia both sets of the drugs in Jinhuang Cream can effective promote the percutaneous absorption of golden cream. Each drug in Jinhuang Cream plays an important role on the compatibility, mutual collaboration and forming a whole transdermal system.

【Key words】 Jinhuang Cream; Berberine; Percutaneous absorpton; Transdermal system

如意金黄散出自明代陈实功编著的《外科正宗》,由大黄、黄柏、姜黄、白芷、天花粉、天南星、陈皮、甘草、苍术、厚朴组成,为 2010 年版《中华人民共和国药典》(一部)收录的品种,具有活血散瘀、消肿止痛之功效,临床用于治疗疮疡肿痛、丹毒流注、跌打损伤等证^[2]。如意金黄散经剂改制备为外用膏剂的金黄膏,应用于临床多年,疗效确切。本实验以黄柏中小檗碱为指标成分,考察了金黄散全方组及缺姜黄、白芷组和缺姜黄、白芷、天南星、陈皮、厚朴组膏剂中盐酸小檗碱的体外经皮渗透行为,并探讨其不同药对配伍对其透皮效果的影响。

1 材料与方法

1.1 渗透屏障

雄性 wistar 大鼠 200 ~ 250 g, 8 只, 2012 年 3 月 27 日购进, 7 周龄, 由中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所动物实验中心提供。将大鼠麻醉后固定四肢, 剪去腹部正中两侧侧的鼠毛, 再用电动剃须刀剃净绒毛后迅速剥皮, 小心剔除皮下脂肪及组织, 用滤纸擦拭干净, 得离体鼠皮作为渗透屏障, 放入冰箱(-20℃)冷冻保存, 共 16 块。

1.2 药物和试剂

盐酸小檗碱对照品, 购自中国药品生物制品检定所, 批号: 110713-200911。

金黄膏及缺药膏剂, 天津市中医药大学第二附属医院制剂室提供。金黄散全方组组成为大黄 160 g、黄柏 160 g、姜黄 160 g、白芷 160 g、天花粉 320 g、天南星 64 g、陈皮 64 g、甘草 64 g、苍术 64 g、厚朴 64 g; 缺药方 A 组, 缺姜黄、白芷; 缺药方 B 组, 缺姜黄、白芷、天南星、陈皮、厚朴。

甲醇、乙腈为色谱纯, 购自天津市康科德科技有限公司, 磷酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠为分析纯。

1.3 仪器

TK-12B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司), SSI PC2000 型高效液相色谱仪(美国科学系统公司), EZChrom Elite Client/Server 色谱工作站。

1.4 色谱条件

色谱柱: Apollo C18(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相: A 相为乙腈, B 相为 0.1% 磷酸水, 二元梯度洗脱: 0 ~ 5 分钟, 20 ~ 40A; 5 ~ 20 分钟, 40 ~ 40A, 流速 1.0 ml/min, 进样量为 20 μl, 检测波长: 346 nm, 柱温: 30℃。该色谱条件下, 理论板数按盐酸小檗碱峰计算不低于 150000。

1.5 对照品溶液

精密称定盐酸小檗碱, 加入容量瓶, 用乙腈配制成浓度为 0.290 mg/ml 的溶液, 作为储备液。

1.6 供试液

由体外透皮试验所得接受液, 加入梨形蒸馏瓶, 分别于 70℃ 水浴减压浓缩至干, 精密吸取 1 ml 乙腈溶解, 0.45 μm 微孔滤膜, 作为供试液。

1.7 渗透扩散装置及实验方法

将鼠皮从冰箱取出, 放至室温, 在接收池中放入磁力搅拌子, 将鼠皮固定于扩散池与接收池之间, 真皮面向接收池。试验时, 将精密称量的膏剂涂于处理好的鼠皮角质层, 注满接收液(30% 乙醇/磷酸盐缓冲溶液, pH = 6.8), 液面恰与皮肤真皮层接触, 排除气泡。开动磁力搅拌器和恒温水浴, 磁力搅拌转速设定为 400 r/min, 水浴温度(37 ± 0.5)℃, 扩散池容积 6 ml, 扩散面积为 2.92 cm²。于 32 小时内的 3、5、7、9、24、32 小时分段取样, 补充相应的空白接受液, 根据浓度吸取不同体积注入色谱仪, 按照上述色谱条件测定小檗碱含量。

1.8 主要指标

将金黄散全方组、缺药方 A 组、缺药方 B 组药膏分别作透皮吸收试验, 所加药膏量根据盐酸小檗碱含量确定, 保证其基本一致。按 1.7 项下方法试验, 按下式计算不同膏剂不同时间段盐酸小檗碱的单位面积累积透过量 Q 。其中 $Q = (M_n + \sum M_p) / A$, 式中 Q 为 t 时刻的累积透过量(μg/cm²), M_n 为第 n 个取样点测得的药物透过量(μg), $\sum M_p$ 为之前测得的药物透过量之和(μg); A (2.92 cm²) 为皮肤扩散面积。每组平行做 3 次, 求 Q 的平均值。

1.9 统计学方法

用 Excel 统计数据, 以经皮累计渗透量 Q 对时

间 t 进行回归得线性方程,根据方程求出稳态透皮速率 $J(\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 和透皮时滞 t_{lag} (小时)。

2 结果

三组膏剂不同时刻各自平行做 3 次测量,检测经皮累计渗透量 Q ,求平均值,结果见表 1。然后以经皮累计渗透量 Q 对 t 进行回归得线性方程,根据方程求出稳态透皮速率 $J(\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 和透皮时滞 t_{lag} (小时),见表 2。

通过观察三组膏剂的稳态透皮速率 J 、透皮时滞 t_{lag} 、32 小时内盐酸小檗碱累积透过量 $Q/32\text{h}$,可以看出缺药方 A 组和缺药方 B 组的稳态透皮速率、透皮时滞、32 小时内小檗碱单位面积累积透过量及透过率都较全方高。金黄散全方组的稳态透皮速率及 32 小时内盐酸小檗碱累积透过量都低于缺姜黄、白芷的缺药方 A 组,说明姜黄、白芷对小檗碱的皮肤渗透有抑制作用,缺药方 A 组和缺药方 B 组的稳态透皮速率及 32 小时内盐酸小檗碱累积透过量差别不大,有天南星、陈皮、厚朴的缺药方 A 组的透皮时滞低于缺药方 B 组,说明天南星、陈皮、厚朴对小檗碱的皮肤渗透有一定促进作用。

3 讨论

金黄膏中的姜黄,辛、苦、温,归肝、脾经,活血行气,通经止痛可用于治疗气滞血瘀痛症和风湿痹痛,其中姜黄素有抗炎作用,对细菌有抑制作用,为臣药;白芷,辛,温,归肺、胃、大肠经,解表散寒,祛风止痛,通鼻窍,燥湿止带,消肿排脓,可用于治疗风寒感冒,头痛,牙痛,风湿痹痛,鼻渊,带下症,疮痈肿毒,皮肤风湿瘙痒,为臣药;天南星,苦、辛、温。归肺、肝、脾经,燥湿化痰,祛风

解痉,外敷散结消肿止痛,用于治疗湿痰,寒痰证,风痰眩晕,中风,癫痫,破伤风,痈疽肿毒,蛇虫咬伤;陈皮,辛、苦、温。归脾、肺经,理气健脾,燥湿化痰,用于治疗脾胃气滞证,呕吐,呃逆,湿痰、寒痰咳嗽,胸痹;厚朴,苦、辛、温。归脾、胃、肺、大肠经,燥湿消痰,下气除满,用于治疗湿阻中焦,脘腹胀满,食积气滞,腹胀便秘,痰饮喘咳,此三药皆辛苦温,辛以散结,苦以燥湿,温以通滞,共为佐药^[3]。

姜黄、白芷对小檗碱皮肤渗透的抑制作用实则说明了此药对对金黄膏发挥疗效起到了促进作用。陈实功的如意金黄散的组成用于阳证、热证疮疡,从组方看辛温的药反而味和量都大。中药讲究君臣佐使,使药作为引经药,使药效直达病所,所以分析辛温的姜黄和白芷这一组药为“如意金黄散”的透皮促渗之药^[4]。同时根据四气五味理论,姜黄、白芷同为辛温之品,具发散、行气之功,可散邪于表,给邪出路。

对姜黄、白芷药理作用的研究证明具有镇痛、抗炎的作用^[5-6],透皮给药而发挥作用。一般的透皮给药系统,是指药物以一定的速率透过皮肤,经毛细血管吸收进入全身血液循环达到有效浓度,产生疗效,起到全身治疗作用。还有一种情况,有些药物与角质层亲和力大或能与角质层发生特异结合,在皮肤内积聚储存,形成“储库效应”,向皮肤深部扩散的比较缓慢。其药理作用在局部发挥的很明显,在全身的治疗作用不明显。金黄膏应用于临床多年,对于阳证、热证的治疗效果显著。如果小檗碱也有这种可能性,大部分积聚在皮肤,发挥抑菌消炎作用,一小部分透过皮肤向深部扩散,对全身起到治疗作用,恰好与金黄膏的适应症相吻合。

表 1 三种膏剂不同时刻盐酸小檗碱单位面积累积透过量平均值(单位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

组别	3 小时	5 小时	7 小时	9 小时	24 小时	32 小时
金黄散全方组	0.0676	0.1333	0.2156	0.2824	0.6219	0.7575
缺药方 A 组	0.2153	0.3565	0.4978	0.6642	1.3503	1.9840
缺药方 B 组	0.2328	0.4447	0.5784	0.7232	1.4232	2.0535

表 2 三种膏剂盐酸小檗碱单位面积累积透过量与时间相关线性方程及参数($n=3$)

组别	$Q-t$ 方程	R^2	$J(\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	t_{lag} (小时)	$Q/32\text{h}(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$
金黄散全方组	$Q = 0.023929 t - 0.00051$	0.9888	0.0239	0.021	0.7575
缺药方 A 组	$Q = 0.058685 t - 0.00535$	0.9911	0.0587	0.091	1.9840
缺药方 B 组	$Q = 0.060016 t + 0.03351$	0.9874	0.0600	0.558	2.0535

因此,实验说明姜黄、白芷对小檗碱的渗透有抑制作用,正是其“储库效应”和散邪于表,给邪出路的体现。

天南星、陈皮、厚朴对小檗碱皮肤渗透的促进作用,证实了此药对在金黄膏配伍中,用苦寒之品佐以辛温之药以达到温散走窜的促渗作用。合理的配伍,既能达到治病作用又能渗透入内,从局部影响全身的作用,即整体就是其透皮系统。

参 考 文 献

[1] 李建波,张莉,张洁. 药对配伍理论及相关研究概述[J]. 中

医杂志, 2013, 54(15): 1335-1340.

[2] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 720.

[3] 吴曦. 浅析《外科正宗》之如意金黄散[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(6): 236-237.

[4] 王红. 浅析“如意金黄散(膏)”的透皮系统[J]. 天津中医药, 2005, 22(1): 57-58.

[5] 王颖, 郭兰萍, 黄璐琦, 等. 姜黄、莪术、郁金的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(35): 3338-3341.

[6] 吴媛媛, 蒋桂华, 马逾英, 等. 白芷的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 625-627.

(收稿日期:2013-11-08)

(本文编辑:黄凡)

敦煌遗书中用药护理探究

王波 李丹琳 刘喜平 潘海邦

【摘要】 敦煌遗书中有关护理学方面的记载非常丰富,大多结合诊疗予以阐述,当时这些护理方法在疾病的治疗和调理方面起了重要的作用。笔者通过研究,发现其中蕴含大量的用药护理内容,主要体现在详细的中药汤剂煎煮法、具体可行的中药给药规则、明确的用药中的饮食宜忌、全面的服药后护理、中药外用法与护理等五个方面。

【关键词】 敦煌遗书; 用药; 护理

【中图分类号】 R248 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.009

Studies on the nursing content of medication in Dunhuang book relics WANG Bo, LI Dan-lin, LIU Xi-ping, et al. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: PAN Hai-bang, E-mail: phbwb@126.com

【Abstract】 There were abundant records related to nursing in Dunhuang manuscripts, the majority of which were combined with the description of diagnosis and treatment. These nursing methods played an important role in the treatment and conditioning of the diseases at that time. The author found numerous nursing contents on medicine through the studies on the Dunhuang book relics. They were mainly embodied in five aspects, including the traditional Chinese medicine decoction method, dosing rules, suitable or unsuitable diet during taking medicine, the nursing care after taking the medicine, external use method and the nursing care, etc.

【Key words】 Dunhuang book relics; Taking medicine; Nursing care

1900 年敦煌莫高窟打开了封闭近千年的藏经

洞,发现了约 5 万卷六朝和隋唐五代时期写录的卷子书籍,轰动了中外学界,这就是举世闻名的“敦煌遗书”^[1]。敦煌遗书中的医药文献,主要包括医理类、本草类、针灸类、诊法类、藏医类、医方类等六方面内容。20 世纪以来对敦煌医学卷子的研究成绩是辉煌的,前景是很广阔的,但也应该看到,对敦煌医学的开发研究还远远不够,尤其在护理学方面的研究处于空白。其实敦煌遗书中有关护理学方面

基金项目:甘肃中医学院中青年科研项目(09ZQ-22)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医学院护理学院(王波、李丹琳、刘喜平、潘海邦)

作者简介:王波(1978-),女,讲师,硕士。研究方向:护理教育及中医护理学研究。E-mail: wbbphb@gszy.edu.cn

通讯作者:潘海邦(1975-),硕士,副教授,副主任医师。研究方向:中西医结合基础及外科临床研究。E-mail: phbwb@126.com