

3.4.2 总体疗效结果: 治疗组痊愈 69 例 (69%), 显效 12 例 (12%), 有效 16 例 (16%), 无效 3 例 (3%), 总有效率 97%; 对照组痊愈 63 例 (63%)、显效 20 例 (20%)、有效 13 例 (13%)、无效 4 例 (4%), 总有效率 96%。两组

疗效比较无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗期间两组未出现不良反应。

3.4.3 主要脉症疗效结果表明, 两组对咽干、虚热症的主要脉症疗效无显著差异 ($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组主要临床症状及脉象疗效情况

主要脉症	治疗组			对照组				
	例数	消失	好转	无效	例数	消失	好转	无效
低热	100	86	14	0	100	84	16	0
咽喉疼痛	100	78	20	2	100	76	21	3
口干	100	82	17	1	100	84	14	2
口苦干	100	75	22	3	100	70	27	3
脉沉	93	72	20	2	89	69	18	3

3.4.4 低热、咽喉疼痛平均消失天数观察, 治疗组 (2.04 ± 0.73) d, 对照组 (22.8 ± 0.61) d, 两组无显著差异 ($P > 0.05$)。

4 讨论

参连煎汤剂的传统用法, 给患者带来诸多不便, 或医生避而不用, 或患者拒而不要, 使其不能充分发挥其临床疗效。将其剂型改进为口服液, 易于贮存, 方便服用。临床观察可见, 参连口服液不论对病症的整体疗效, 还是对具体脉症的改善, 均不逊于同剂量的煎煮汤剂。本方剂

中, 黄芩、连翘清肺之热, 兼有解毒, 止痛抗炎; 生地、玄参养阴生津, 清退虚热; 射干清热利咽; 西洋参益气养阴生津, 增强机体抵抗力有抗肿瘤作用。诸药使用具有益气生津, 清热养阴之功。为临床提供了行之有效, 服用方便无明显副作用的药物。

参考文献

- 1 中国药典. 一部, 1995 版
- 2 中国人民解放军药品与制剂规范. 1985: 附录 14
- 3 济南军区后勤卫生部医院制剂操作技术. 1992. 20, 619

(收稿: 1998-06-19)

肝宁口服液的研制及临床试用 60 例

刘能德 李建辉 黄循明 陈华辉 马昌辉¹ (解放军第 187 中心医院天涯药厂 海口 571159; ¹海南银盛药业有限公司 海口 571159)

摘要 目的: 研制肝宁口服液, 制定质量标准, 并考察其疗效。方法: 根据中医药理论选用清热凉血健脾化湿的中药材, 采用水-醇-超滤法的制备工艺制成纯天然制剂。对其进行鉴别, 并经药理学、急性毒性试验和临床应用。结果: 制剂工艺稳定, 各项指标符合质量要求。超滤法用于中药制剂可明显提高药液澄明度。临床观察 60 例, 总有效率为 93.33%。结论: 肝宁口服液对急性慢性肝炎有较好辅助治疗作用。

关键词 肝宁口服液; 肝炎; 药效学; 临床试用

肝宁口服液是根据中医药理论选用清热凉血健脾化湿的中药材组方, 采用水-醇-超滤法的制备工艺制成的纯天然口服液。本方适用于温热内蕴、肝气郁结和湿邪困脾引起的急性慢性肝炎。报批中药保健药(琼 Q/WS-Z-10-

96) 以来, 经万余病人应用, 疗效确切(总有效率 93.33%) 安全, 制剂质量稳定。

1 实验材料与动物

1.1 药品

黄花倒水莲 *Polygala aureocauda* Dunn、溪黄

草 *Isodon striatus* (Benth.) Kudo、黄芪, 购自广西玉林药材公司; 肝宁口服液(批号 951201, 天涯制药厂生产); 肝得治胶囊(批号 951012, 广州羊城药厂生产); 四氯化碳(CP 批号 950603, 广州化学试剂厂); 环磷酰胺(批号 920703, 上海第十二制药厂)。

1.2 动物

昆明种小白鼠, 体重 18~23g, 雌雄兼用; Wistar 系大白鼠, 体重 110~160g, 雌雄兼用; 以上动物均由中山大学实验动物中心提供。

2 处方与工艺

2.1 处方组成

黄花倒水莲、溪黄草、黄芪等(经鉴别均为正品)

2.2 制备工艺

取处方中药材黄花倒水莲全株, 溪黄草全草及黄芪干燥根等入药, 经挑选粉碎, 加水浸泡过夜, 分别以 10、8、6 倍量的水煎煮 3 次, 每次 2h, 合并煎液减压浓缩, 加乙醇沉淀, 静置, 过滤, 加蒸馏水适量。滤液经超滤器超滤后加蒸馏水适量使含生药为 1g/ml, 调节 pH 值至 5.5~7.0 分装于 40ml 易拉盖瓶中, 110℃30min 灭菌。

3 质量标准

3.1 鉴别

3.1.1 取本品 10ml, 加乙醇 30ml, 摇匀, 静置 10min, 滤过, 滤液置水浴上蒸干, 残渣加稀盐酸 5ml 使溶解, 滤过, 取滤液置 3 支试管中, 一管中加碘化汞钾试液 2~3 滴, 生成灰白色沉淀; 另一管中加碘化铋钾试液 2~3 滴, 生成橘红色沉淀; 再一管中加硅钨酸试液 2~3 滴, 生成灰白色沉淀。

3.1.2 取本品 15ml, 加水饱和的正丁醇 15ml 提取, 提取液加 2% 氢氧化钠正丁醇饱和的水溶液洗涤 2 次, 每次 10ml, 再用正丁醇饱和的水溶液 10ml 洗涤。分别取正丁醇提取液置水浴上蒸干, 残渣加无水乙醇 1ml 使溶解, 作为供试品溶液。另取黄芪甲甙对照品, 加无水乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液作为对照品。照薄层色谱法试验, 吸取上述两种溶液各 10 μ l, 分别点于

同一硅胶 G 薄层板上以氯仿-甲醇-水(65:35:10)的下层溶液为展开剂, 展开, 取出晾干, 喷以 10% 硫酸乙醇溶液, 在 105℃烘约 10min, 置紫外光灯(365nm)下检视, 供试品色谱中, 在与对照品色谱相应的位置上显相同的橙黄色荧光斑点。

3.1.3 取黄花倒水莲对照药材 3g, 加水 20ml 煎煮 10min, 滤过, 滤液加水饱和的正丁醇 15ml 提取, 提取液加 2% 氢氧化钠正丁醇饱和的水溶液洗涤 2 次, 每次 10ml; 再用正丁醇饱和的水溶液 10ml 洗涤。分取正丁醇提取液置水浴上蒸干, 残渣加无水乙醇 1ml 使溶解, 作为对照药材溶液。照薄层色谱法试验, 吸取(鉴别)项下的供试液和上述对照药材溶液各 5 μ l, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以氯仿-醋酸乙酯-甲醇-水(15:40:22:10), 5~10℃放置的下层溶液为展开剂, 展开, 取出晾干, 置紫外光灯(254nm)下检视。供试品色谱中, 在与对照药材色谱相应的位置上显相同的黄色荧光斑点。

3.2 正丁醇提取物

精密量取本品 30ml, 加水饱和的正丁醇提取 3 次, 每次 25ml, 合并正丁醇提取液, 用正丁醇饱和的水溶液 25ml 洗涤。置已干燥至恒重的蒸发器中, 置水浴上蒸干后于 105℃干燥 3h, 移置干燥器中冷却 30min, 迅速精密称定, 计算即得。

本品正丁醇提取物不得少于 0.30%。

3.3 检查^[1]

3.3.1 相对密度 应为 1.03~1.09。

3.3.2 pH 值 应为 5.5~7.0。

3.3.3 其它 应符合合剂项下有关的规定。

4 药理试验

4.1 药效学试验

4.1.1 肝宁口服液对四氯化碳所致损伤大鼠 SGPT 活性的影响^[2]。

取健康大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 雌雄兼用。5 组分别为: 生理盐水组(阳性对照); 肝宁 I (20g(生药)/kg); 肝宁 II (15g(生药)/kg); 肝宁 III (10g(生药)/kg); 肝得治胶囊(阳性对照)。

肝宁各组按上述剂量灌服肝宁口服液,生理盐水组灌服同容量生理盐水,肝得治胶囊组将胶囊中药粉用生理盐水配成混悬溶液以 0.8g/kg 的剂量给大鼠灌服。每日 1 次,连续 20d。末次给药后约 10h,各组按 2ml/kg, PO25% 四氯化碳菜油溶液,同时禁食,自由饮水,次日晨取血测 SGPT 活性。结果见表 1。

4.1.2 肝宁口服液对小鼠外周血液中 T 淋巴细胞的影响^[3]

取健康小鼠 40 只,随机分为 4 组,雌雄兼用。分组方给药方法,给药剂量见表 2。末次给药后,取小鼠尾血推片,自然干燥后,浸入孵

表 2 肝宁口服液对小鼠外周血液中 T 淋巴细胞的影响

组别	动物(只)	剂量(g/kg·d)	给药时间(d)	T 细胞百分比($\bar{x} \pm SD, \%$)	P 值
生理盐水(PO)	10	同容量	20	60.39±0.71	
肝宁(PO)	10	20	20	60.87±0.68	> 0.05
环磷酰胺(SC)	10	0.02	3*	41.23±1.24	< 0.05
肝宁+环磷酰胺(SC+PO)	10	20+0.02	20+3*	57.71±1.31	> 0.05

* 实验结束前 3d

4.2 急性毒性试验

取体重 18~22g NIH 小鼠 50 只,雌雄各半。按等比级数差分为 5 个剂量组,以 0.3ml/10g 体重的容积灌胃 7%、6%、8% 生药浓度的肝宁口服液并记录给药后 7d 内死亡情况。结果见表 3。

表 3 肝宁口服液急性毒性试验结果

组别	例数	剂量(g/kg 体重)	死亡数(只)
1	10	230.40	8
2	10	207.57	5
3	10	187.00	5
4	10	168.47	3
5	10	151.77	2

相邻对数剂量差(i)= 0.0453 $\Sigma P = 2.3$ $\Sigma P^2 = 1.27$

5 临床应用

5.1 一般资料

选择轻型或普通型的急、慢性肝炎患者,急性肝炎 34 例,慢性肝炎 26 例。按中医辨证分型计湿热内蕴 20 例,肝气郁结 18 例,湿邪困脾 18 例,肝阴方损 4 例,共 60 例。

5.2 治疗方法

受试者给予肝宁口服液,每次 40ml,每日 3 次,另设肝得治胶囊对照组,受试者口服胶囊,

育液中 37℃ 孵育 3h,用 1% 甲基绿溶液染色 30min,凉干后油镜检查。每只动物血涂片计数 100 个淋巴细胞,计算 T 淋巴细胞的百分比结果见表 2。

表 1 肝宁口服液对受四氯化碳损伤大鼠 SGPT 活性的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	SGPT (U/l 血清, $\bar{x} \pm SD$)	pH 值
生理盐水	同容量	10	34.1±3.7	
肝宁 I	20	10	18.2±0.5	< 0.05
肝宁 II	15	10	20.8±3.2	< 0.05
肝宁 III	10	10	26.1±0.7	> 0.05
肝得治	0.8	10	19.8±3.6	< 0.05

每次 4 粒(1.6g),每日 3 次,4wk 为 1 疗程,服药期间停用其它肝炎治疗药物。患者进食少时允许静脉输液葡萄糖及适量维生素 C。

5.3 疗效判断标准

参照《中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则》拟定下列临床治疗标准做出判定。

临床痊愈:自觉症状消失,肝脾肿大稳定不变或回缩,肝区无明显压痛或叩痛,肝功能检查正常。

有效:主要症状显著改善或基本消失,肝脾肿大稳定不变或回缩,且无明显压痛及叩痛,肝功能检查基本正常或原值下降 50% 以上。

无效:主要症状、体征无改善,SGPT 无下降,肝功能无改善。

5.4 治疗结果

肝宁口服液:治愈 19 例(31.67%),有效 37 例(61.66%),无效 4 例(6.67%),总有效率 93.33%。

肝得治胶囊:治愈 16 例(26.67%),有效 34 例(56.66%),无效 10 例(16.67%),总有效率 83.33%。

(下转第 28 页)

浓度, 计算单位面积的累积透药量 $Q (\mu\text{g}/\text{cm}^2)$
 $= G \cdot V_r / A$ (G_r 为接受液浓度, V_r 为接受液体积, A 为 KFP 贴片与皮肤的接触面积)。48h 后测定 KFP 贴片中的残留药物量。

3 结果

3.1 贴片中 KFP 含量对其经皮渗透的影响见图 1。透皮给药是一种被动扩散过程, 增加贴片中 KFP 含量可以明显地提高其皮肤渗透速率。KFP 含量为 5%、10% 和 20% 的 3 种贴片的透皮释药方程分别为: $Q_1 = 16.47 + 9.23t$, $r = 0.9967$; $Q_2 = 18.60 + 15.24t$, $r = 0.9986$; $Q_3 = 75.04 + 22.37t$, $r = 0.9856$ 。

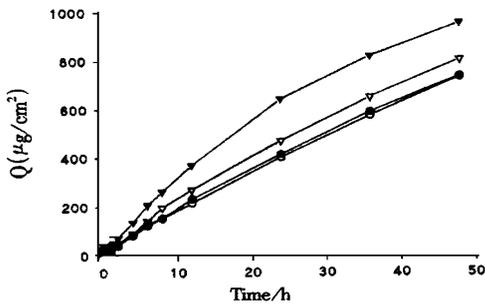


图 1 KFP 含量对其渗透性的影响

KFP 含量: ▽5%, ○10%, ●20%

3.2 经皮渗透 48h 后, KFP 含量为 5%、10%、20% 三种贴片中药物残留百分率分别为 81.6%、85.0% 和 88.5%。药物渗透时受到皮肤的阻滞作用, 提高贴片中药物含量虽可加快渗透速率, 但并非成正比关系, 因而贴片中药物残留百分率增高。

3.3 尿素对 KFP 的透皮促进作用见图 2。贴片中尿素含量为 5% 时对 KFP 的渗透没有明显

的影响。10% 的尿素在 2h 后对 KFP 的渗透起到了明显的促进作用。20% 的尿素则一开始就表现出显著的透皮促进效果。48h 后贴片中 KFP 残留百分率随着尿素含量升高而降低, 依次为 84.7%、83.1%、79.2%。

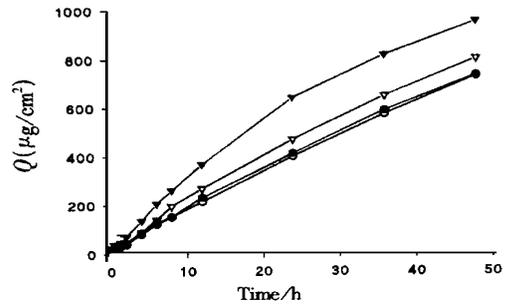


图 2 尿素含量对 KFP 渗透性的影响

尿素含量: ○对照品, ●5%, ▽10%, ▼20%

4 讨论

PVA 是一种良好的高分子成膜材料, 溶于甘油中可形成凝胶。我们用此凝胶制备的 KFP 贴片, 其载药量和柔韧性均明显优于 PVA 膜。药物持续稳定释放, 经皮渗透符合零级动力学过程。在透皮制剂中添加尿素, 有助于皮肤角质层的软化和水合, 但高浓度才表现出明显的透皮促进效果。

参考文献

- 1 周自永, 王世祥主编. 新编常用药物手册(第二版). 北京: 金盾出版社, 1992: 109
- 2 胡晋红, 张箫, 郑晓梅. 酮基布洛芬制剂学研究进展. 药学情报通讯, 1988, 6: 128
- 3 胡晋红, 朱宇, 薛佩华. 二阶导数光谱法测定酮基布洛芬体外经皮渗透量. 药理学学报, 1997, 32: 542
- 4 钟建平, 姜丽霞, 张胜利等. 克仑特罗透皮给药系统的研究. 中国医药工业杂志, 1991, 22: 450

(收稿: 1998-07-21)

(上接第 26 页) 6 结论

经临床证明, 肝宁口服液在改善临床症状, 特别对乏力、纳差、黄疸等有效, 有清热祛湿、凉血散瘀、补虚、益气固表的功能, 是一种对急、慢性肝炎有较好辅助治疗作用的药物。

参考文献

- 1 中国药典. 一部. 1995. 附录 II. 8
- 2 包天桐, 刘耕陶, 徐桂芳. 二苯乙烯(芪)的一些药理作用. 药理学学报, 1979, 14(4): 227
- 3 吴景兰. 酸性 α-醋酸萘酯酶染色法(试行流程). 免疫快报, 1983, (2): 27
- 4 孙瑞元主编. 定量药理学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 213~214

(收稿: 1998-06-15)