

文章编号:1674-2869(2019)04-0334-04

半夏泻心汤的工艺改进及药效研究

黄 琨^{1,2},王玲玲^{1,2},杨若婧^{1,2},周 芳^{3*}

1. 湖北丽益医药科技有限公司,湖北 武汉 430205;
2. 抗病毒药物湖北重点实验室,湖北 武汉 430205;
3. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205

摘 要:半夏泻心汤出自汉代著名医家张仲景的经典古方,目前在临床上依然被广泛用于治疗胃炎胃溃疡,本研究对方用量进行调整,并采用乙醇提取、大孔树脂纯化的方法进行工艺改进,获得4种提取组分,通过对其进行胃溃疡的抑制作用、抗炎作用、以及对幽门螺杆菌感染的治疗作用等药效研究,筛选出药效最强的分离部位,试验结果显示,采用质量分数为40%乙醇提取,并通过AB-8大孔树脂富集,5倍量树脂体积的40%乙醇洗脱得到的分离部位对抑制胃溃疡、抗炎以及杀灭幽门螺杆菌的作用最强,故提取分离该有效部位,用于治疗胃炎、胃溃疡,可最大限度的减少患者服用量,保留有效成分,为将古方制备成方便服用、质量可控、易保存的现代制剂提供技术及理论基础。

关键词:半夏泻心汤;工艺改进;药效

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2019.04.006

Technology Improvement and Pharmacology of Banxi Xiexin Tang

HUANG Kun^{1,2}, WANG Lingling^{1,2}, YANG Ruojing^{1,2}, ZHOU Fang^{3*}

1. China MehecoLiyi Pharm Sci & Tech Co., Ltd, Wuhan 430205, China;

2. Hubei Key Laboratory of Antiviral Drugs, Wuhan 430205, China;

3. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: The macroporous resin was applied in the improved purification process of Banxia XiexinTang, a classical ancient prescription. Four kinds of extracting components have been obtained. With the examination on the inhibiting effect on gastrohelcosis, anti-inflammatory action and the therapeutic action on helicobacter pylori infection, the most effective part has been screen out. The results show that the separation part eluted by 40% ethanol and enriched by AB-8 resin and 40% ethanol extraction solution presents superior therapeutic performances on gastritis and gastrohelcosis due to the maximum retention of effective ingredients and the minimum dosage. This improved technology provides the technical and theoretical basis for the modern pharmaceutical technology to transform the classical ancient prescriptionin to a convenient and quality-controllable medicine.

Keywords: Banxia Xiexin Tang; technology improvement; pharmacology

我国慢性胃炎、胃溃疡发病率较高,统计数据表明,发病率可达60%以上,为临床上常见多发病^[1]。现代医学治疗胃炎、胃溃疡多对症处理,药物多为吗丁啉和维酶素等,或针对主要致病因

素——幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)多种抗生素联合治疗,如采用质子泵抑制剂加克拉霉素加阿莫西林或甲硝唑三联疗法^[2-3]。虽然取得一定疗效,但愈后复发率高,且病程又长,服药时间长,

收稿日期:2019-03-28

作者简介:黄 琨,硕士,助理研究员。E-mail:huangkun314@163.com

*通讯作者:周 芳,博士,副教授,E-mail:fzhou@wit.edu.cn

引文格式:黄琨,王玲玲,杨若婧,等. 半夏泻心汤的工艺改进及药效研究[J]. 武汉工程大学学报,2019,41(4):334-337.

还带来胃肠道不适、失眠、头昏、头痛等副作用,尤其是随着抗生素的广泛使用,HP对常用抗生素的耐药情况日益严重^[4]。

中医认为,胃居心下与脾互为表里,同居中洲,胃气以下降为顺,脾气以上升为畅,脾升胃降,中焦气机顺畅,腐熟运化有常,故能行使机体后天之本。若因伤寒误治,损伤脾胃、邪热内陷,脾胃升降失职,病邪结于中焦,而成寒热互结。或因素体中阳亏,脾胃虚弱,中阳不振,升降失职,加之饮食不节,情志不舒,劳逸失度,痰湿积滞,湿热之邪乘虚而入,导致脾胃功能紊乱,阴阳失调,上下不通,气机阻滞,寒热互结,气血运行不畅,胃之脉络不通,而发生胃脘疼痛之症^[5-6]。半夏泻心汤出自汉代著名医家张仲景的《伤寒论》,由姜半夏、干姜、黄芩、黄连、党参、炙甘草、大枣七味药材组成,是和解剂的代表,可平调寒热、和胃降逆、开解除痞^[7],现代临床仍然广泛用于各种急慢性胃炎、胃溃疡的治疗^[8-9]。方中姜半夏、干姜、辛温散结消痞,祛脾寒之气以和阴,黄芩、黄连、苦寒降泄,清胃气之热以和阳,四药互用,辛开苦降,阴阳得和,脾胃得调,为后世医家辛开苦降法之始作。又佐以党参、甘草、大枣甘平入脾胃,调和诸药,补气健脾,以固后天之本。即合《内经》“正气存内,邪不可干”之旨。全方配伍严谨,祛邪补虚,融为一体,为治疗脾胃病的经典之作。大量临床报道,此方具有和胃降逆,平调寒热之功效,对治疗脾虚胃热证之胃脘痛,脘腹痞满、呃逆嗳气、泛酸嘈杂、即见有上症之慢性胃炎、消化性溃疡有很好的疗效^[10],对人体内的幽门螺杆菌也有很好地抑灭效果^[11-12]。因此将其开发成新的治疗慢性胃炎、胃溃疡的中成药对满足临床用药显得尤为重要。本研究旨在采用现代工艺技术,对有效部分进行药效研究,为将古方制备成方便服用、质量可控、易保存的现代制剂提供技术及理论依据。

1 实验部分

1.1 仪器及材料

T2K202中试提取机组、2K00401浓缩机组(江汉医疗制药设备有限公司),2002型旋转蒸发仪(上海申胜生物技术有限公司),DZF6050型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),CCPP-176聚丙烯层析柱(天津市德固特科技发展有限公司),Wistar大鼠[(200±10)g,湖北中医药大学],姜半夏、干姜、黄芩、黄连、党参、炙甘草、大枣(湖北强康中药饮片有限公司),AB-8树脂(安徽三星

树脂有限公司),质量分数95%乙醇(药用级,湖南尔康制药股份有限公司),水为注射用水(湖北科益药业股份有限公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 样品1 水提对照样品制备:称取姜半夏4 kg、黄芩3 kg、干姜3 kg、党参3 kg、炙甘草3 kg、黄连2 kg、大枣2 kg,煎煮2次,每次2 h,第一次加水200 L,第二次加水160 L,合并提取液,孔径为150 μm筛过滤,减压浓缩,60℃真空干燥,粉碎至细粉备用。

1.2.2 样品2 20%乙醇提取组分制备:称取姜半夏4 kg、黄芩3 kg、干姜3 kg、党参3 kg、炙甘草3 kg、黄连2 kg、大枣2 kg,用质量分数为20%乙醇(以下简称20%乙醇)加热回流2次,每次2 h,第1次加20%乙醇200 L,第2次加20%乙醇160 L,合并提取液,孔径为150 μm筛过滤,将滤液减压浓缩至相对密度为1.10的浓缩液,浓缩液上AB-8型大孔吸附树脂柱(20 kg AB-8树脂装柱,树脂重量为药材重量的1倍),用20%乙醇85 L(为大孔吸附树脂柱体积的5倍)洗脱树脂柱,收集洗脱液,减压浓缩,60℃真空干燥,粉碎至细粉备用。

1.2.3 样品3 40%乙醇提取组分制备:称取姜半夏4 kg、黄芩3 kg、干姜3 kg、党参3 kg、炙甘草3 kg、黄连2 kg、大枣2 kg,用质量分数为40%乙醇(以下简称40%乙醇)加热回流2次,每次2 h,第1次加40%乙醇200 L,第2次加40%乙醇160 L,合并提取液,孔径为150 μm筛过滤,将滤液减压浓缩至相对密度为1.10的浓缩液,浓缩液上AB-8型大孔吸附树脂柱(20 kg AB-8树脂装柱,树脂重量为药材重量的1倍),用40%乙醇85 L(为大孔吸附树脂柱体积的5倍)洗脱树脂柱,收集洗脱液,减压浓缩,60℃真空干燥,粉碎至细粉备用。

1.2.4 样品4 60%乙醇提取组分制备:称取姜半夏4 kg、黄芩3 kg、干姜3 kg、党参3 kg、炙甘草3 kg、黄连2 kg、大枣2 kg,用质量分数为60%乙醇(以下简称60%乙醇)加热回流2次,每次2 h,第1次加60%乙醇200 L,第2次加60%乙醇160 L,合并提取液,孔径为150 μm筛过滤,将滤液减压浓缩至相对密度为1.10的浓缩液,浓缩液上AB-8型大孔吸附树脂柱(20 kg AB-8树脂装柱,树脂重量为药材重量的1倍),用60%乙醇85 L(为大孔吸附树脂柱体积的5倍)洗脱树脂柱,收集洗脱液,减压浓缩,60℃真空干燥,粉碎至细粉备用。

1.2.5 样品5 80%乙醇提取组分的制备:称取姜半夏4 kg、黄芩3 kg、干姜3 kg、党参3 kg、炙甘草

3 kg、黄连 2 kg、大枣 2 kg,用质量分数为 80%乙醇(以下简称 80%乙醇)加热回流 2 次,每次 2 h,第 1 次加 80%乙醇 200 L,第 2 次加 80%乙醇 160 L,合并提取液,孔径为 150 μm 筛过滤,将滤液减压浓缩至相对密度为 1.10 的浓缩液,浓缩液上 AB-8 型大孔吸附树脂柱(20 kg AB-8 树脂装柱,树脂重量为药材重量的 1 倍),用 80%乙醇 85 L(为大孔吸附树脂柱体积的 5 倍)洗脱树脂柱,收集洗脱液,减压浓缩,60 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥,粉碎至细粉备用。

1.3 提取组分药效试验

1.3.1 对大鼠幽门结扎型胃溃疡的抑制作用研究 取健康 Wistar 大鼠,随机分为正常对照组、样品 1~5 组,每组均 10 只,雌雄各半。1~5 组的给药剂量相同,即将干膏折算成生药材的重量,按 10 g 生药材每 1 kg 体重进行灌胃给药,正常对照组给予等容量蒸馏水。试验第一天上午各组分别灌胃 1 次,下午开始禁食不禁水,第二、三天上午再分别灌胃 1 次,第三天下午(即禁食 48 h 后)开始手术。手术时,将大鼠用乙醚麻醉、沿腹中线切开腹壁,找出胃与十二指肠,用缝合线避开血管结扎胃幽门与十二指肠结合部,并由十二指肠再给药一次,随后缝合腹壁、碘酊消毒后放回笼中,同时禁食禁水。18 h 后,拉颈椎处死大鼠,剖腹取出胃并收集胃液,随即向胃内注入质量分数为 1%福尔马林溶液 10 mL,再将胃放入质量分数 1%福尔马林溶液中固定 10 min 以上。然后沿胃大弯剪开胃,将其平展于玻璃板上,仔细观察前胃部粘膜溃疡的发生情况,并按下述标准进行溃疡分级。0:无溃疡;1:溃疡点、出血点(< 1 mm);2: 1~5 个小溃疡(> 1 mm, < 3 mm);3: 6 个以上小溃疡或 1 个大溃疡(> 3 mm);4: 2 个以上大溃疡;5:穿孔性溃疡^[13]。

1.3.2 抗炎作用研究 取健康 Wistar 大鼠,随机分为正常对照组、样品 1~5 组,每组均 10 只,雌雄各半。进行灌胃给药,正常对照组给予等容量蒸馏水。连续 3 d,每天灌胃一次,最后一次灌胃后 0.5 h,从大鼠左后肢足趾皮下注射新鲜蛋清 0.1 毫升/只致炎。致炎前测量一次踝关节周长,并于致炎后 2 h 分别测量一次踝关节周长,计算关节肿胀率^[14]。

1.3.3 抗幽门螺杆菌(HP)作用研究 幽门螺杆菌(HP)是一种革兰阴性需氧螺杆菌,目前全世界超过 50%的人受其感染,是导致胃炎、胃溃疡的一种最常见致病因素,WHO 将其定为胃的 I 类致病因子^[15]。本试验将考察不同分离部位对 HP 的杀灭效果。取健康 Wistar 大鼠,随机分为正常对照组、

无治疗药物组、样品 1~5 组、每组均 10 只,雌雄各半。除正常对照组外其余各组连续 10 天空腹灌胃食醋 2.5 mL/只;第 11 天,采用空腹束缚水浴 6 h;从第 12 天起,上述隔天空腹灌胃 HP 混悬液(1×10^9 CFU/mL)1.5 mL/只,共 3 次;第 16 天除正常对照组和无治疗药物模型对照组外其余各组灌胃给药,连续给药 10 天。第 25 天下午所有组动物禁食过夜,次日将各组动物脱颈椎处死,在无菌的条件下,取胃粘膜快速进行尿素酶试验和 HP 接种培养,同时直接涂片观察 HP 阳性率。

2 结果与讨论

2.1 提取组分对大鼠幽门结扎型胃溃疡的抑制作用药效结果

各提取组分对大鼠幽门结扎型胃溃疡的抑制作用药效试验结果用 *t* 值法进行统计分析,结果见表 1。

表 1 各提取组分大鼠幽门结扎型胃溃疡的抑制作用
Tab. 1 Inhibition of each extract on rat pyloric ligation type stomach ulceration

| 组别 | 剂量 / (g/kg) | 溃疡 | |
|------|----------------|-----------------|---------|
| | | 溃疡分级 | 抑制率 / % |
| 对照 | — | 3.4 \pm 1.2 | — |
| 样品 1 | 10.0 | 1.7 \pm 1.1* | 50.0 |
| 样品 2 | 10.0 | 2.1 \pm 1.1* | 38.2 |
| 样品 3 | 10.0 | 1.6 \pm 1.2** | 52.9 |
| 样品 4 | 10.0 | 2.2 \pm 1.2* | 35.3 |
| 样品 5 | 10.0 | 2.4 \pm 1.1* | 29.4 |

注:与对照组比较,**P*<0.05,***P*<0.01; $\bar{x}\pm SD$,*n*=10

药效结果显示,采用 40%乙醇提取和洗脱得到的提取组分(样品 3)对大鼠幽门结扎型胃溃疡具有显著的抑制作用,效果略优于传统水煎,表明该分离部位对胃溃疡有较好的治疗作用。

2.2 提取组分抗炎作用药效结果

各提取组分抗炎作用药效试验结果见表 2。试验结果表明,采用 40%乙醇提取和洗脱得到的提取组分(样品 3)具有较好的抗炎作用,其药效与水煎相似。

2.3 提取组分对幽门螺杆菌杀灭作用

各提取组分对 HP 杀灭作用药效试验结果如表 3 所示。

结果表明,样品 1~5 组提取物均有一定杀灭 HP 的效果,其中 40%乙醇提取及洗脱部位(样品 3),和 60%乙醇提取及洗脱部位(样品 4)效果较好,与水煎工艺相似。

表 2 各提取组分对蛋清致大鼠足趾肿胀的抑制作用

Tab. 2 Inhibition of each extract on rat metatarsal swelling induced by albumen

| 组别 | 剂量 / (g /kg) | 炎症肿胀度 / mg | 抑制率 / % |
|------|--------------|---------------|---------|
| 对照 | | 54.23±7.67 | |
| 样品 1 | 10.0 | 42.13±10.05** | 22.31 |
| 样品 2 | 10.0 | 44.65±11.11* | 17.67 |
| 样品 3 | 10.0 | 42.07±8.68** | 22.42 |
| 样品 4 | 10.0 | 44.95±9.48* | 17.11 |
| 样品 5 | 10.0 | 47.78±10.45* | 11.89 |

注:与对照组比较,* P<0.05,**P<0.01,***P<0.001; $\bar{x} \pm SD$, n=10

表 3 各提取组分杀灭感染大鼠体内 HP 的作用

Tab. 3 Bactericidal effects of each extract on rat infectious HP

| 组别 | 剂量 / (g /kg) | 尿素酶阳性 / 个 | 培养阳性 / 个 | 涂片检出 HP 动物 / 个 | | | | | 总数 |
|------|--------------|-----------|----------|----------------|-----|---|----|-----|----|
| | | | | < 5 | > 5 | + | ++ | +++ | |
| 对照 | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 无治疗药 | — | 10 | 9 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 10 |
| 样品 1 | 10.0 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| 样品 2 | 10.0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 5 |
| 样品 3 | 10.0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 样品 4 | 10.0 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| 样品 5 | 10.0 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 5 |

注:与对照组比较,* P<0.05,**P<0.01,***P<0.001; $\bar{x} \pm SD$, n=10

3 结 论

本研究对半夏泻心汤提取方法进行工艺改进,采用不同浓度的乙醇提取和纯化,得到不同的提取组分,通过药效试验考察各提取组分抑制胃溃疡、抗炎以及杀灭 HP 的作用,并与古代水煎工艺进行对比。结果表明,采用质量分数为 40%乙醇提取,并通过 AB-8 树脂富集,5 倍量树脂体积的 40%乙醇洗脱得到的提取组分对胃炎、胃溃疡有良好的治疗作用,在不影响药效的前提下,大大减少了患者的服用量,为将古方制备成方便服用、质量可控、易保存现代制剂(颗粒、片剂、胶囊、口服液等)提供了技术和理论依据。

参考文献

[1] 王凌云. 慢性胃炎的诊疗现状[J]. 中国当代医药, 2009,16(25):159-160.

[2] 胡进明. 奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法根除幽门螺杆菌[J]. 青海医药杂志,2005,32(4):9-11.

[3] 梁标. 奥美拉唑联合左氧氟沙星与克拉霉素三联疗法治疗慢性胃炎的疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2016,12(2):69-70.

[4] 杨行堂,林永辉,张俊杰,等. 甘草活性成分抗幽门螺杆菌实验研究[J]. 同济大学学报(医学版),2013,34

(6):26-29.

[5] 方药中,邓铁涛,李克光,等. 实用中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:215-222.

[6] 万俊华,王春煦,尹晓华,等. 中医治疗慢性胃炎研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(22):49-50.

[7] 尚炽昌,冀春茹,苗明三,等. 仲景方药研究应用精鉴[M]. 北京:人民军医出版社, 1999:401.

[8] 张保国,刘庆芳. 半夏泻心汤现代与临床应用[J]. 中成药,2011,33(2):318-321.

[9] 张永胜,乔文慧. 加味半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎 1 000 例[J]. 陕西中医,2008,29 (1):23-24.

[10] 邹平. 半夏泻心汤加西药用于胃炎治疗的观察及研究[J]. 中国保健营养,2019,29(4):92.

[11] 宋宽跃. 半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌经验探讨[J]. 心理医生,2018,24(33):89-90.

[12] 赵鸣芳. 半夏泻心汤的应用思路及作用机理分析[J]. 江苏中医药,2005,26(10):16-49.

[13] 谢田. 胃溃疡实验动物模型制作方法的研究进展[J]. 中国伤残医学,2014,22(10):309-310.

[14] 谢珍连,甘广玉,罗爱月,等. 大驳骨和落地生根及其配伍抗炎镇痛的实验研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018,38(17):1792-1795.

[15] 杨行堂,张俊杰,王志荣,等. 幽门螺杆菌临床分离株耐药特点分析[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (9): 1012-1015.