

# 肠安康制剂的“一种剂型、胃肠二步释药模式”研究

龙致贤\* 杨可立\* 王玉蓉\*

(\* 北京中医药大学,北京市北三环东路11号,100029)

**摘要** 溃疡性结肠炎是原因不明的炎症性大肠疾病,是现代难治病之一。中医治疗本病主要采用口服汤剂配以灌肠剂,达到标本兼治的目的,但是口服给药生物利用度低,灌肠给药仅能达到乙状结肠部位。本课题组在创制肠安康制剂过程中提出“一种剂型、胃肠二步释药模式”,为治疗该疾病提供了新方法。

**关键词** 溃疡性结肠炎/中医药治疗; @ 肠安康制剂; @ 一种剂型、胃肠二步释药模式

**Research on Model of One Praeparatum and Gastrointestinal Double Delivery of Chang Ankang**

Long Zhixian, Yang Keli, Wang Yurong

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

**Abstract** Ulcerative Colitis is an agnogenic and refractory large intestinal disease. As to treatment with Chinese medicine, decoction plus enteroclysis are mainly applied for the cause and symptom. Unfortunately the decoction's bioavailability is low and enteroclysis administration only reaches colon sigmoideum. The present research group put forward a model of one praeparatum and gastrointestinal double delivery, as a novel way for treatment.

**Key Words** Ulcerative Colitis/Chinese medical therapy; @ Chang Ankang Praeparatum; @ A model of one praeparatum and gastrointestinal double delivery of Chang Ankang

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)以腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重为主要临床表现,是原因不明的炎症性大肠疾病,已被世界卫生组织列为现代难治病之一。中医认为溃疡性结肠炎主要由外邪内侵、饮食所伤、内伤七情、脾胃虚弱所致。目前治疗主要采用口服剂型配以灌肠剂。但生物利用度低,且不太适应溃疡性结肠炎病灶散布于结肠各段的病理特点,患者顺应性较差。为此,本课题组选方“肠安康”,并提出“一种剂型、胃肠二步释药模式”的新理念,为治疗溃疡性结肠炎提供了新方法。

## 1 肠安康制剂的研究思路与方法

1.1 研究思路与方法:“肠安康”为临床经验方,由黄芪、补骨脂、木香、黄连、金银花、地榆组成。本研究借鉴和利用现代药理、药化研究成果,随方确认和保留了与治疗作用有关的组分,确定了提取工艺。将黄芪、补骨脂、地榆与木香提取液口服给药,盐酸小檗碱、金银花提取物灌肠给药,其疗效优于单纯的口服或全方1/2量口服、1/2量灌肠的给药方式。为提出“一种剂型,胃肠二步释药”奠定了基础。通过微丸与胶囊剂进行两种剂型制剂工艺考察<sup>[1,2]</sup>、体外溶出度测定<sup>[3]</sup>和体内定位验证,确定剂型为胶囊剂。

1.2 “一种剂型,胃肠二步释药”制药模式:结合中医临床治疗特点和预实验结果,提出“一种剂型、胃肠二步释药”模式:将黄芪、补骨脂、木香等提取物在胃内先行释放,具有补气升阳、补肾壮阳、健脾益气作用;将黄连、金银花等提取物在小肠开始释放,在结肠部位富

集,发挥局部清热解毒利湿的作用,达到标本兼治效果。采用新型辅料粘合技术,使部分药物提取物达到时滞并在小肠开始定位释药,经体外溶出度试验,结果表明:新制剂中的盐酸小檗碱在人工胃液中释药约17%,继在人工肠液中缓慢释放并逐渐达到浓度富集,5h后可释放完全。采用人体X-射线造影,结果显示,新制剂口服后5~7h逐步在结肠定位,说明该技术可达到预期目的。

1.3 评价方法:应用体内胃肠X-射线造影技术,对定位定时释药行为进行可行性评价;通过整体动物和细胞药效,对新制剂的有效性、毒理等安全性进行评价;通过复方中有效成分定性定量分析,制剂崩解度等检查、稳定性考察、体外溶出特性评价,对新制剂标本兼治优势进行系统评价。

## 2 肠安康胶囊的综合评价

2.1 安全性评价:(1)急性毒性试验<sup>[4]</sup>表明:肠安康胶囊口服最大给药量为112.4g/kg/日(以含生药量计),为临床人日用量(含生药量28.3g/60kg,相当于0.47g/kg)的239倍。(2)长期毒性试验:观察了连续灌胃给药肠安康胶囊3个月、6个月及停药后1个月对Wistar大鼠体重、血液学指标、血清生化学指标以及主要脏器系数和组织学的影响。主要脏器检查结果显示:与对照组相比,各组大鼠各脏器及组织采用光镜观察组织学变化,给药组与对照组无明显差异,未发现与药物毒性有关的病理变化。结果表明,胶囊对大鼠各脏器的组织细胞无实质性损害。

2.2 药效评价<sup>[5]</sup>: (1) 肠安康胶囊对大鼠 UC 的影响: 对乙酸诱发的大鼠 UC, 肠安康胶囊 3 个剂量均明显减少炎细胞的浸润, 使溃疡区域明显缩小, 上皮细胞修复, 肉芽组织明显增生, 促进了溃疡的愈合。对三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱发大鼠 UC, 肠安康胶囊 3 个剂量对增高的 MPO 的活性有极明显的降低作用 ( $P < 0.01$ ), 说明肠安康胶囊显著的抑制炎症粒细胞浸润。肠安康胶囊对实验性 UC 有明显的保护作用, 抑制粒细胞浸润可能是其作用途径之一。(2) 肠安康胶囊的抗炎作用: 肠安康胶囊可显著降低二甲苯诱发的小鼠耳肿胀度, 抑制率分别达 35.2%、25.7%、21.6%, 呈现一定的量效关系。肠安康胶囊对小鼠毛细血管通透性增高有显著的抑制作用 ( $P < 0.05$ ), 抑制率分别为 37.6% 和 33.8%、29.5%, 呈现一定的量效关系。(3) 对肠运动影响: 肠安康胶囊能明显抑制小鼠的排便运动, 肠安康胶囊能明显抑制番泻叶引起的小鼠 6h 排便总数增多。肠安康胶囊对正常小鼠的肠推进有明显的抑制作用, 能明显抑制新斯的明引起的小鼠肠蠕动加快。(4) 对小鼠迟发型超敏反应 (DTH) 的影响: 选用二硝基氟苯反复刺激小鼠, 诱发小鼠迟发型超敏反应模型。结果显示, 肠安康胶囊具有以下效果: 对模型小鼠 DTH 耳肿胀有明显的抑制作用; 对 T、B 淋巴细胞增殖能力有明显的抑制作用; 对 DTH 小鼠血清中升高的肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 含量有明显的降低作用。

2.3 药理研究<sup>[6,7,8]</sup>: (1) 对 TNBS 性 UC 细胞凋亡的影响: 结果显示, 肠安康胶囊各组 and 柳氮磺氨吡啶 (SASP) 组阳性细胞的数目显著减少, 表明对细胞凋亡有明显的抑制作用。(2) 对 TNBS 性结肠炎 FAS、FAS-L、Bcl-2、BAX 的影响: 结果显示, 肠安康胶囊各组 and SASP 组中 FAS 的表达强度明显减轻。(3) 对 TNBS 性 UC 结肠组织 FAS-L 表达的影响: 结果显示, 肠安康胶囊各组 and SASP 组阳性细胞的表达强度显著减轻。(4) 对 TNBS 性 UC 结肠组织 Bcl-2 蛋白表达的影响: 结果显示, 肠安康胶囊各组 and SASP 组对 Bcl-2 的表达有不同程度的增强作用。(5) 对 TNBS 性 UC 结肠组织 BAX 蛋白表达的影响: 结果显示, 肠安康胶囊各组 and SASP 组对 BAX 的表达都有非常显著的抑制作用。

### 3 讨论

我们提出定位定时 - 胃肠二步释药模式, 利用新型辅料发挥时滞和 pH 特点, 将具有清热利湿作用的药物在小肠、结肠部位释放, 其他药物先行释放, 创建了能体现中医临床内服与灌肠并用特色的中药复方口服结肠给药新技术。

通过现代口服结肠给药技术与新辅料、工艺的应  
万方数据

用研究, 完成微丸和胶囊剂两种剂型的处方设计和成型工艺, 使新制剂具有 pH 依赖型、时滞依赖型和胃肠两步释药的特点, 并进行了剂型筛选。

综合评价方法与技术的建立: 对新制剂 pH、时滞依赖型和胃肠两步释药特点, 以及对标本兼治的优势进行了系统评价: (1) 应用体内胃肠 X-射线造影技术, 评价定位定时释药行为的可行性; (2) 通过整体动物和细胞药效, 对新制剂的有效性、毒理等安全性进行评价; (3) 完成复方中有效成分定性、定量分析, 制剂崩解度等检查, 稳定性考察和体外溶出特性评价。

以上研究为建立可推广应用的中药结肠定位制剂的共性技术奠定了基础。

### 参考文献

- 1 阎惠俊, 龙致贤, 王玉蓉. 肠安康微丸结肠靶向验证实验. 中成药, 2003, 25(7): 3-526.
- 2 阎惠俊, 龙致贤, 王玉蓉. 肠安康结肠定位微丸的制备工艺研究. 中医药学刊, 2003, 21(6): 1016-1017.
- 3 王玉蓉, 阎惠俊, 杨春梅. pH 依赖型肠安康胶囊的体外释药考察. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 39-41.
- 4 袁国卿, 郝芬兰, 席时芳, 等. “肠安康”急性毒性试验研究. 国医论坛, 2003, 18(1): 33-34.
- 5 王献坤, 侯家玉, 邢建峰, 等. 肠安康胶囊对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用及机理探讨. 北京中医药大学学报, 2004, 27(4): 31-33.
- 6 王献坤, 郑晓鹤, 邢建峰, 等. 肠安康胶囊对小鼠炎症和免疫功能的影响. 中成药, 2004, 26(12): 1043-1045.
- 7 王献坤, 郑晓鹤, 邢建峰, 等. 肠安康胶囊对实验性结肠炎的作用机理探讨. 中成药, 2005, 28(4): 443-446.
- 8 王献坤, 侯家玉, 郑晓鹤, 等. 肠安康胶囊药效学实验研究. 陕西中医, 2004, 25(12): 1142-1144.

(2007-07-19 收稿)

## 欢迎订阅 2008 年《中医杂志》

《中医杂志》由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办, 从 1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响的国家级医药期刊; 是中国自然科学核心期刊, 首届国家期刊奖获得者。2008 年《中医杂志》正文 96 页, 内容将做重大调整和充实。

本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”介绍老中医辨证用药治疗疑难病的经验, 即学即用; “专题笔谈”介绍常用中药应用的新经验, 启发思路; “临床研究”介绍中医药治疗的新方法、新成果, 真实可靠; “临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题, 深入浅出。此外, 还辟有病例讨论、针灸经络、思路与方法、综述、百家园、中医教学等栏目。读后可使您掌握最新信息与治疗方法, 成为您学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》(月刊, 大 16 开本, 96 页), 2008 年每册 9.80 元, 各地邮局办理订阅, 邮发代号: 2-698, 国外代号: M140

《中医杂志》英文版(季刊), 本刊自办发行, 每册定价 22.00 元。

地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700, 电话: (010) 64035632。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>; E-mail: [jtcmcn@188.com](mailto:jtcmcn@188.com)。