

表 1 酮康唑及丙酸氯倍他索回收率试验结果 (n=6)

成分	对照品加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	$\bar{x}$ (%)	RSD (%)
酮康唑	8.056	7.954	98.73	99.59	0.77
	8.056	8.090	100.42		
	10.070	10.005	99.35		
	10.070	10.132	100.62		
	12.084	11.958	98.96		
	12.084	12.020	99.47		
丙酸氯倍他索	0.216	0.219	101.39	100.76	1.18
	0.216	0.222	102.78		
	0.270	0.272	100.74		
	0.270	0.269	99.63		
	0.324	0.325	100.31		
	0.324	0.323	99.69		

表 2 酮康唑凝胶样品测定结果 (n=3)

批号	酮康唑含量 (mg/g)	丙酸氯倍他索含量 (mg/g)
050406	10.28	0.254
050408	9.72	0.248
050412	9.80	0.252

用无水乙醇对样品稍作处理即可制备样品溶液直接测定,不受处方中其他成分的干扰,方法简便。根据 3 批样品的含量测定结果,酮康唑和丙酸氯倍他索的含量均在标示量的 90.0% ~ 110.0% 范围内。复方酮康唑凝胶剂为外用制剂,每次用量并

非十分严格,结合样品含量测定结果拟定本品中酮康唑和丙酸氯倍他索的合格范围均为标示量的 90.0% ~ 110.0%。本方法分离度较好、简便、准确,适用于凝胶剂中 2 组分的同时测定,可作为制剂的质量控制标准。

参考文献:

- [1] 中国药典 2005 年版. 二部[S]. 2005:436.
- [2] 王瑜真、孙成春、俞学忠. 凝胶剂的研制现状[J]. 实用医药杂志, 2003, 20(8): 626.

收稿日期:2006-01-25

## 仙鹤草提取物镇痛抗炎试验的实验研究

龚纯贵,张国庆,王希营,雷彦辉(第二军医大学东方肝胆外科医院药剂科,上海 200438)

**摘要** 目的:初步探讨中药仙鹤草提取物的镇痛抗炎作用。方法:取仙鹤草的水提取物和乙醇提取物,应用醋酸致小鼠扭体法、小鼠热板法、二甲苯致小鼠耳廓肿胀法和大鼠角叉菜胶足跖肿胀法研究其镇痛抗炎作用。结果:仙鹤草乙醇提取物和水提起物可减少醋酸致小鼠扭体次数,延长小鼠舔足时间,减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀程度,减小角叉菜胶致足跖肿胀程度;乙醇提取物作用强于水提取物。结论:中药仙鹤草乙醇提取物具有明显的镇痛抗炎作用。

**关键词** 仙鹤草;提取物;镇痛;抗炎

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)06-0339-04

## Experimental studies of anti-inflammatory and analgesic effects of extract from *Herba agrimoniae*

GONG Chun-gui, ZHANG Guo-qing, WANG Xi-ying, LEI Yan-hui (Department of Pharmacy, Eastern Hospital of Hepatobiliary Surgery, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

作者简介:龚纯贵(1973-),男,主管药师. E-mail:aquea514@126.com.

**ABSTRACT Objective:** To investigate the anti-inflammatory and analgesic effects of extract of *Herba agrimoniae*. **Methods:** The anti-inflammatory and analgesic effects of alcohol extract and water extract from *Herba agrimoniae* were observed by means of acetic acid inducing mouse writhing model, hot plate method, dimethylbenzene inducing ear edema model and carrageenan inducing rat voix pedis swell model. **Results:** It was found that alcohol extract and water extract from *Herba agrimoniae* markedly reducing the writhing frequency induced by acetic acid, significantly increasing the pain threshold in mice induced by hot plate, evidently suppressing the mouse's ear edema induced by dimethylbenzene and significantly mitigating the rat voix pedis swell inducing by carrageenan. The action of alcohol extract was better than which of water extract. **Conclusion:** The alcohol extract from *Herba agrimoniae* has notable effects on anti-inflammation and analgesia.

**KEY WORDS** *Herba agrimoniae*; extract; analgesia; anti-inflammation

仙鹤草为蔷薇科龙芽草属植物龙芽草 (*Agrimonia pilosa* Ledeb. Var. *Japonica* Nakai) 的全草。能收敛止血、截疟、止痢、解毒, 临床用于咳血、吐血、崩漏下血、疟疾、血痢、脱力劳伤、痈肿疮毒、阴痒带下, 民间还会用仙鹤草止血消炎<sup>[1]</sup>。近年来研究发现, 仙鹤草有一定的抗炎作用, 并有显著镇痛作用<sup>[2]</sup>, 但其活性部位尚不清楚, 我们特设计此实验对仙鹤草的镇痛抗炎作用的水溶部分和醇溶部分进行筛选研究。

## 1 实验材料

**1.1 药物及试剂** 仙鹤草(上海青浦中药饮片有限公司, 产地河南, 批号 041210); 角叉菜胶 (Carrageenan, Commercial Grade, Type I 美国 SIGMA 公司产品, 货号 C1013-100G, 批号 034K0128); 二甲苯(分析纯)、冰醋酸、药用乙醇等均为上海试剂有限公司提供; 阿司匹林肠溶片(上海信谊百路达药业有限公司, 批号 041201)。

**1.2 动物** 昆明种小鼠, 体重 20~25g, 雌雄兼用; SD 大鼠, 体重 180~220g, 雌雄各半, 均由上海斯莱克实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(沪): 2003-0003。

**1.3 仪器** R-1002 型旋转蒸发器(上海申胜生物技术有限公司); TC-15 套式恒温器(上海新华医疗器械厂); DZF 系列真空干燥箱(上海华连医疗器械有限公司); METTLER AE420 型 1/10 万分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司); MP10001 型电子天平(上海衡平科学仪器有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 仙鹤草提取物的制备

**2.1.1 仙鹤草乙醇提取物的制备** 取仙鹤草 300g, 置 5 000mL 圆底烧瓶中, 加入 90% 乙醇 3 000 mL 回流提取 2h, 抽滤, 残渣再加 90% 乙醇 2 000 mL 回流提取 2 次, 每次 1h, 抽滤, 合并滤液, 回收乙醇, 浓缩至浓度为 1g 生药/mL 时, 加等量纯水洗涤, 共

洗涤 3 次至无乙醇味, 真空干燥箱烘干, 并混悬于 400mL 水中得仙鹤草乙醇提取物备用。

**2.1.2 仙鹤草水提取物的制备** 取仙鹤草 500g, 置 5 000mL 圆底烧瓶中, 加水 3 000mL 回流提取 1.5h, 抽滤, 残渣再加水 3 000mL 回流提取 2 次, 每次 1h, 抽滤, 合并滤液, 浓缩, 真空干燥箱烘干, 得仙鹤草水提取物备用。

### 2.2 仙鹤草提取物的镇痛实验<sup>[3]</sup>

#### 2.2.1 对醋酸致小鼠扭体反应的影响(扭体法)

选择体重 20~25g 健康昆明种小鼠 40 只, 雌雄各半, 随机分为空白对照组(纯净水 10mL/kg)、仙鹤草乙醇提取物组(1.2g 生药/mL)、仙鹤草水提取物组(1.2g 生药/mL)及阳性对照组(0.5mg/mL 阿司匹林)。每日按 10mL/kg 的剂量给小鼠灌胃 1 次, 连续 3d。最后一次给药 1h 后, 腹腔注射 0.7% 冰醋酸(10mL/kg)(醋酸溶液临用前配制), 记录各组小鼠给药后 15 min 内扭体(腹部收缩内凹、伸展后肢、臀部抬高、爬行)的次数。

**2.2.2 对小鼠热板反应的影响(热板法)** 将恒温水浴箱加热到  $(55 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ , 烧杯的底部接触水面, 加热后作为热刺激, 用秒表记录小鼠自投入热板至出现舔后足的时间(s)作为该鼠的痛阈值。挑选痛阈在 5~30s 内的昆明种雌性小鼠 40 只, 随机分为空白对照组(纯净水 10mL/kg)、仙鹤草乙醇提取物组(1.2g 生药/mL)、仙鹤草水提取物组(1.2g 生药/mL)及阳性对照组(0.5mg/mL 阿司匹林), 每日按 10mL/kg 的剂量给小鼠灌胃 1 次, 连续 3d。最后一次给药 1h 后取小鼠置恒温烧杯内  $(55.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ , 室温  $(20.0 \pm 1)^\circ\text{C}$ , 纪录各组小鼠第 1 次舔后足时间。

### 2.3 仙鹤草提取物的抗炎实验

**2.3.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响(鼠耳肿胀法)** 选雄性昆明种小鼠 40 只, 体重 18~22g。随机分为空白对照组(纯净水 10mL/kg)、仙鹤草乙醇提取物组(1.2g 生药/mL)、仙鹤草水提取物组(1.2g 生药/mL)及阳性对照组(0.5mg/mL 阿司匹林), 每日按 10mL/kg 的剂量给小鼠灌胃 1 次, 连续

3d。最后1次给药30 min后,于小鼠右耳两面涂二甲苯0.1mL/只致肿,左耳不涂为正常耳。1h后脱颈椎处死,沿耳廓基线剪下双耳,用直径6mm打孔器冲下左耳及右耳同一部位的圆片,于分析天平上称重,计算鼠耳肿胀度及抑制率。肿胀度(%)=(右耳重量-左耳重量)/左耳重量×100%,抑制率(%)=(实验组肿胀度-空白组肿胀度)/空白组肿胀度×100%

**2.3.2 对角叉菜胶足跖肿胀的影响** 取SD大鼠40只,随机分为空白对照组(纯净水10mL/kg)、仙鹤草乙醇提取物组(1.2g生药/mL)、仙鹤草水提取物组(1.2g生药/mL)及阳性对照组(0.5mg/mL阿司匹林),每日按10mL/kg的剂量给小鼠灌胃1次,连续3d。最后一次给药后1h,分别给予大鼠右后足跖腱膜下注射角叉菜胶0.1mL/只致炎。致炎后1~5h内,每隔1h测量1次大鼠右后足周长。肿胀度(%)=(致炎后足跖容积值-致炎前足跖容积值)/致炎前足跖容积值×100%。

**2.4 数据及统计学分析** 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用方差分析检验差异显著性。

**3 结果**

**3.1 仙鹤草提取物对小鼠醋酸致扭体反应的影响** 仙鹤草乙醇提取物和阿司匹林均可明显减少醋酸致小鼠扭体次数,与空白对照组比较有统计学差异( $P < 0.01$ ),结果表明仙鹤草乙醇提取物对醋酸腹腔注射所致的小鼠疼痛有抑制作用。而仙鹤草水提取物对醋酸致小鼠扭体次数无显著影响。详见表1。

表1 仙鹤草提取物对小鼠醋酸性扭体反应的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量	动物数	扭体次数
空白对照组	10mL/kg	10	25.4 ± 9.2
阿司匹林组	5mg/kg	10	11.2 ± 6.0 <sup>1)</sup>
仙鹤草乙醇提取物组	12g生药/kg	10	11.5 ± 5.5 <sup>1)</sup>
仙鹤草水提取物组	12g生药/kg	10	28.2 ± 8.3

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ,与空白对照组比较

**3.2 仙鹤草提取物对小鼠热板反应的影响** 阿司

匹林组、仙鹤草提取物各组与空白组比较,仙鹤草乙醇提取物、仙鹤草水提取物、阿司匹林都能明显延迟小鼠的舔后足时间,提高小鼠痛阈值,与空白对照组比较均有统计学差异( $P < 0.01$ ),仙鹤草乙醇提取物延迟小鼠的舔后足时间强于水提取物。结果表明仙鹤草水提取物和乙醇提取物对热致痛具有镇痛作用,详见表2。

表2 仙鹤草提取物对小鼠热板反应的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量	动物数	舔足时间(s)
空白对照组	10mL/kg	10	28 ± 3.1
阿司匹林组	5mg/kg	10	39.5 ± 11.9 <sup>1)</sup>
仙鹤草乙醇提取物组	12g生药/kg	10	43.6 ± 8.1 <sup>1)</sup>
仙鹤草水提取物组	12g生药/kg	10	33.4 ± 4.3 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ,与空白对照组比较

**3.3 仙鹤草提取物对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响** 阿司匹林组、仙鹤草提取物各组与空白组比较,仙鹤草乙醇提取物、仙鹤草水提取物、阿司匹林均能明显抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀程度,与空白对照组比较均有显著统计学差异( $P < 0.05$ ),仙鹤草乙醇提取物作用强于水提取物。结果表明仙鹤草提取物具有一定的抗炎活性,详见表3。

表3 仙鹤草提取物对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量	动物数	肿胀度(%)	抑制率(%)
空白对照组	10mL/kg	10	69.3 ± 32.8	-
阿司匹林组	5mL/kg	10	40.0 ± 32.4 <sup>1)</sup>	42.3
仙鹤草乙醇提取物组	12g生药/kg	10	40.2 ± 14.6 <sup>1)</sup>	42.0
仙鹤草水提取物组	12g生药/kg	10	44.7 ± 33.5 <sup>2)</sup>	35.5

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,与空白对照组比较

**3.4 仙鹤草提取物对角叉菜胶足跖肿胀的影响** 阿司匹林组、仙鹤草提取物各组与空白组比较,仙鹤草乙醇提取物、仙鹤草水提取物、阿司匹林均能明显抑制角叉菜胶所引起的足跖肿胀程度,与空白对照组比较均有显著统计学差异( $P < 0.05$ ),仙鹤草乙醇提取物作用强于水提取物,结果表明仙鹤草提取物具有一定的抗炎作用。详见表4。

表4 仙鹤草提取物对角叉菜胶足跖肿胀的影响( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量	肿胀度(%)				
		1h	2h	3h	4h	5h
空白对照组	10mL/kg	13.40 ± 7.64	14.17 ± 9.02	15.54 ± 10.07	12.13 ± 7.76	11.04 ± 8.25
阿司匹林组	5mL/kg	7.93 ± 1.82 <sup>1)</sup>	7.82 ± 2.62 <sup>1)</sup>	9.93 ± 2.81	8.16 ± 2.66	7.96 ± 2.81
仙鹤草乙醇提取物组	12g生药/kg	5.82 ± 2.95 <sup>1)</sup>	6.33 ± 3.51 <sup>1)</sup>	7.37 ± 2.41 <sup>1)</sup>	7.57 ± 2.46	6.51 ± 2.10
仙鹤草水提取物组	12g生药/kg	8.97 ± 5.35	7.73 ± 5.14 <sup>1)</sup>	10.01 ± 3.44	8.69 ± 2.87	8.46 ± 2.62

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,与空白对照组比较

**3.2 围术期抗菌素的应用**既要熟悉药物的抗菌谱,又要了解手术切口主要的感染菌,才能有针对性地选用抗菌素。骨科手术 I 类切口的病原菌多为 G<sup>+</sup> 球菌,预防用药应选择青霉素类和第 1、2 代头孢菌素。氨基糖苷类抗菌素预防性用药的指征不多,且毒性较大,不是理想的预防用药。骨髓炎和膝、髌大关节手术可选用组织浓度分布较高的林可霉素、克林霉素和喹诺酮类抗菌素。本次调查结果显示,基本符合这一用药原则,但也存在违背《抗菌药物临床应用指导原则》要求的一些问题,如在无任何用药指征的情况下,使用万古霉素和碳青霉烯类抗菌素进行预防用药。对于第 3 代头孢菌素原则上也不用于预防性用药<sup>[5]</sup>。

**3.3 存在不宜联合预防用药问题。**抗菌素联合使用目地在于增强抗感染作用或扩大抗菌谱,有着明确的适应症规定,如:病因未明的感染、单一抗感染药物不能控制的严重感染等。预防给药一般不主张采用联合疗法,以免产生耐药菌株、增加不良反应以及二重感染的发生等。

**3.4 抗菌素预防性使用时间过长。**现在对于骨科手术患者应用抗菌素公认的观点是术前应用。I 类手术切口,术前 0.5~2h 或麻醉开始时给药,这样手术开始后软组织中的抗菌素均能达到或超过最低抑菌所需的血药浓度,手术时间大于 3h 再追加一个剂量。术后应用抗菌素的目的是将手术中残留的已经定植的细菌杀灭,防止其繁殖,当伤口组织初步修复后,主要靠机体的免疫系统来消除入侵的细菌,如无

感染征象,术后用不超过 72h,再长不仅没有必要甚至有害。本组结果显示,平均用药时间为 6.0d,最长为 12d。另外,由于麻醉和手术创伤以及坏死组织吸收导致的吸收热均可使白细胞总数和体温升高,以此来判断术后是否感染,也是造成抗菌素使用时间过长的一个原因。

预防围术期的感染,预防性应用抗菌素是一方面,处理好抗菌素以外的问题才是最重要的。首先无论是医生还是护士,必须要有很强的无菌观念并严格遵守无菌技术的要求。同时,医生必须严格掌握各类手术预防用药的指征,选择合理的用药时机,正确选用抗菌素,这样才能使抗菌素的应用更加趋于规范、合理。

#### 参考文献:

- [1] 史占军,张亚莉,吴宗森,等. 规范化与长期应用抗菌素预防术后伤口感染的效果对比[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(1):57
- [2] 朱会英,曹洪涛,韩丽萍,等. 综合性医院抗菌药物应用调查分析与管理对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(2): 152.
- [3] 卢 堃,黄 忠. 腹部外科手术病人医院感染危险因素与分析[J]. 广西医学,2003, 25(10):2018
- [4] 邹 英,杨燕妮,张 杰,等. 外科切口创面医院感染危险因素分析[J]. 第三军医大学学报,2002,24(8):999
- [5] 汪 复,张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:99

收稿日期:2006-06-29

(上接第 341 页)

#### 4 讨论

近年来研究发现仙鹤草有一定的抗炎镇痛作用<sup>[2]</sup>,但仅研究了醇提取物的作用。本实验研究了仙鹤草水提取物和乙醇提取物对抗炎镇痛的影响。小鼠扭体实验和小鼠热板实验中,仙鹤草水提取物和仙鹤草乙醇提取物都表现出镇痛作用,但乙醇提取物组明显要好过水提取物组,热刺激法用于筛选作用较强的镇痛药比较合适,化学刺激法则适用于弱效镇痛药。本药有显著抗扭体效果,说明该药可能作用于脊髓水平和脊髓以上高级中枢<sup>[4]</sup>。

仙鹤草乙醇提取物能明显抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀程度,大鼠角叉菜胶性肿胀有抑制作用,证明其有一定的抗炎作用;仙鹤草乙醇提取物不仅能够降低角叉菜胶所致小鼠足跖肿胀的程度,而且可

以使肿胀高峰向后推移,表明具有显著的抗炎活性。

实验结果提示仙鹤草镇痛抗炎成分主要是乙醇提取物,与王德才等<sup>[2]</sup>报道基本一致,为研究新的抗炎镇痛中药新制剂提供了依据,但其具体活性成分、其镇痛及抗炎的机制有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 方桂珍,王洪江,苏文强. 仙鹤草药用成分浸提工艺优选[J]. 东北林业大学学报,2002,30(1):36.
- [2] 王德才,高允生,李 珂,等. 仙鹤草乙醇提取物抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 泰山医学院学报,2004,25(1):7.
- [3] 林建峰,李双官,朱 惠,等. 藤茶的抗炎镇痛作用研究[J]. 福建医药杂志,1995,17(4):39.
- [4] 何晓南,何晓敏,戴 激. 坐骨宁注射液的镇痛作用[J]. 赣南医学院学报,1994,14(1):27.

收稿日期:2006-03-08