

# 生白术对慢传输型便秘模型大鼠结肠水通道蛋白表达影响的研究

陈思敏<sup>1</sup>, 关丽娜<sup>1</sup>, 庞峻<sup>1</sup>, 陈泰宇<sup>2</sup>, 唐学贵<sup>1</sup>

1. 川北医学院肛肠疾病研究所, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000

**[摘要]** **目的:** 通过观察不同剂量生白术对慢传输型便秘 (Slow transit constipation, STC) 大鼠结肠动力及结肠水通道蛋白 3 (Aquaporin 3, AQP3)、水通道蛋白 4 (Aquaporin 4, AQP4) 表达的影响。**方法:** 将 50 只健康 SD 大鼠随机分为空白组 (A 组)、模型组 (B 组)、白术低、中、高剂量组 (C、D、E 组) 共 5 组。采用复方地芬诺酯混悬液按 15 mg/(kg·d) 的剂量灌胃建立 STC 大鼠模型, 造模成功后, C、D、E 组分别给予含生药 3.15 g/kg, 6.30 g/kg, 9.45 g/kg 的生白术水煎液干预治疗。通过比较大鼠一般情况、大便含水量、炭末推进率, 观察不同剂量生白术治疗 STC 的疗效。采用免疫组化检测各组大鼠结肠组织中 AQP3、AQP4 分布及表达情况。**结果:** 与 A 组比较, B 组大鼠结肠炭末推进率、大便含水量及 AQP3 表达 MD 值降低 ( $P < 0.05$ ), AQP4 表达 MD 值升高 ( $P < 0.05$ ); 与 B 组比较, C 组、D 组、E 组结肠炭末推进率、大便含水量及 AQP3 表达 MD 值均升高, 仅 D 组、E 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), AQP4 表达 MD 值均降低 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 生白术可明显改善 STC 模型大鼠便秘症状, 增加大便含水量、提高炭末推进率、促进肠道传输功能。白术通便存在一定的“剂量-效应”关系, 中、高剂量作用优于低剂量。其作用机制可能与抑制结肠组织 AQP4 表达、增加 AQP3 表达有关。

**[关键词]** 慢传输型便秘 (STC); 生白术; 水通道蛋白 (AQP); 动物实验; 大鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0012-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.004

## Rhizoma Atractylodis Macrocephalae Has Effect on Expression of Aquaporins in the Colon of Model Rats with Slow Transit Constipation

CHEN Simin, GUAN Li'na, PANG Jun, CHEN Taiyu, TANG Xuegui

**Abstract:** **Objective:** To observe the effect of Rhizoma Atractylodis Macrocephalae of different doses on the colonic motility as well as the expressions of Aquaporin 3 (AQP3) and Aquaporin 4 (AQP4) in the colon in rats with slow transit constipation (STC). **Methods:** A total of 50 healthy SD rats were randomly divided into five groups: the blank group (Group A), the model group (Group B), the Rhizoma Atractylodis Macrocephalae groups of low-dose, medium-dose and high-dose (Group C, D and E). The rat models of STC were established by 15 mg/ (kg·d) of compound diphenoxylate suspension by gavage. After the successful establishment, Group C, D and E were respectively given the intervention treatment of water decoction containing crude drugs of 3.15 g/kg, 6.30 g/kg and 9.45 g/kg of Rhizoma Atractylodis Macrocephalae. The curative effect of Rhizoma Atractylodis Macrocephalae of different doses in treating STC was observed by comparing the general condition, the water content of stool and the charcoal powder propelling rate of rats. The distribution and expression of AQP3 and AQP4 in the colon tissue of rats in each groups were detected by immunohistochemistry. **Results:** Compared with Group A, the charcoal powder propelling rate, the water content of stool and the mean density (MD) value in the expression of AQP3 in the colon in Group B was decreased ( $P < 0.05$ ), and the MD value in the expression of AQP4 in the Group B was increased ( $P < 0.05$ ). Compared with Group B, the charcoal powder propelling rate, the water content of stool and the MD value in the expressions of AQP3 in the colon in Group C, D and E were increased, the difference being significant only in Group D and E ( $P < 0.05$ ), and the MD value in the expression of AQP4 in Group C, D and E were decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Rhizoma Atractylodis Macrocephalae can significantly improve the constipation symptoms of model rats with STC, increase the water content of stool, raise the charcoal powder propelling rate and promote the intestinal transmission function. There is a certain dose-effect relationship between Rhizoma Atractylodis Macrocephalae and catharsis, and the effect of

**[收稿日期]** 2018-10-30

**[基金项目]** 四川省中医药管理局中医药科研专项项目 (2018QN023)

**[作者简介]** 陈思敏 (1988-), 女, 助理研究员, 研究方向: 肛肠疾病的中西医防治。

**[通信作者]** 唐学贵, E-mail: 170254187@qq.com。

medium-dose and high-dose is better than that of low-dose. Its mechanism may be related to the inhibition of the expression of AQP4 and the increase of the expression of AQP3 in colon tissue.

**Keywords:** Slow transit constipation(STC); Rhizoma Atractylodis Macrocephalae; Aquaporin(AQP); Animal experiment; Rats

结肠慢传输型便秘(Slow transit constipation, STC)的主要特点为结肠传输时间延长、进食后结肠集团运动推进及收缩运动减少。STC的临床症状主要表现为缺乏便意、排便次数减少、便质干硬、大便排出费力,或合并排便不尽感、或直肠坠胀感等特殊症状。现代医学对STC发病机制的研究尚不确切,认为其可能与结肠水通道蛋白(Aquaporin, AQP)介导的肠道水液代谢紊乱有关<sup>[1-2]</sup>。1978年,魏龙骧<sup>[3]</sup>首先介绍了重用生白术通便的经验,自此临床实践报道肯定了单味生白术通便的疗效,随后的现代药理实验研究也报道了生白术治疗功能性便秘可能存在的机制<sup>[4-5]</sup>。近年来关于生白术治疗STC对胃肠道动力及肠神经递质表达影响等方面的研究不断深入。本研究通过采用不同剂量生白术水煎液治疗STC模型大鼠,观察结肠AQP3、AQP4的表达,探讨生白术治疗STC在水液代谢方面的可能机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 健康清洁级SD大鼠50只,雌雄各半,体重(200±20)g,实验动物生产许可证号:SCXK(川)2013-18,由川北医学院实验动物中心提供,饲料、垫料来源同上。饲养于川北医学院动物实验中心,室温22~28℃,湿度50%~70%,外周环境通风、安静。实验开始前,各组大鼠单只单笼适应性饲养7天后开始造模。

**1.2 实验药物** 复方地芬诺酯,每片含盐酸地芬诺酯2.5mg,硫酸阿托品25μg,购自常州康普药业有限公司。生白术饮片购自川北医学院附属医院,用蒸馏水浸泡12h后大火煎煮30min,倒出滤液,12层纱布过滤,重复2次,合并3次滤液,将药液进行加热浓缩成浓度分别为含生药0.1575g/mL,0.3150g/mL,0.4725g/mL(即含生药3.15g/kg,6.3g/kg,9.45g/kg)的低、中、高3种剂量水煎液,根据成人与实验动物药物等效剂量换算方法:大鼠=D成人·R大鼠/成人(R=6.3,为小鼠/成人的等效剂量倍数)<sup>[6-7]</sup>。

**1.3 主要试剂与仪器** AQP3一抗试剂盒、AQP4一抗试剂盒购自Abcam公司;封闭用正常山羊血清、通用型二抗、柠檬酸盐修复液购自中杉金桥生物有限公司;DAB-2031加强型显色试剂盒、ABD-0030抗体稀释液购自迈新生物技术有限公司;PBS磷酸盐缓冲液、4%多聚甲醛液购自Biosharp公司。

精密电子天平(日本岛津公司);石蜡切片机(德国LEICA公司);全自动封闭式组织脱水机、包埋机、病理组织漂烘仪(常州中威电子仪器有限公司);荧光显微镜(日本OLYMPUS公司);低温高速离心机(Eppendorf公司);电热恒温培养箱(上海跃进医疗有限公司);超纯水机(四川优普超纯科技有限公司);

-20℃、4℃低温冰箱(海尔集团股份有限公司);多规格百得移液枪及枪头(Sartorius公司)。

**1.4 分组及造模** 50只SD大鼠严格按照随机分配原则随机分成空白组(A组)、模型组(B组)、白术低剂量组(C组)、白术中剂量组(D组)、白术高剂量组(E组)5组,每组10只。分组后各组大鼠体质量、性别差异无统计学意义。除A组外,其余各组大鼠按15mg/(kg·d)的剂量灌胃复方地芬诺酯混悬液,每天1次,7天为1个疗程,连续灌胃2个疗程,疗程间停药1天,正常进食饮水。便秘模型复制成功标准为:①一般情况:大鼠活动度减少、精神倦怠、反应迟钝、皮毛失泽、饮水进食量减少、大便粒数减少、便质干硬、颗粒细小甚至呈球状。②统计分析:造模大鼠较A组大鼠排便粒数减少,大便含水量减少,肠道炭末推进率降低( $P<0.05$ )。

**1.5 给药方法** A组不造模,不治疗;B组只造模,不治疗;C组造模+生白术低剂量水煎液灌胃;D组造模+生白术中剂量水煎液灌胃;E组造模+生白术高剂量水煎液灌胃。确定造模成功后,C、D、E组分别给予生白术低、中、高剂量水煎液4mL灌胃,每天1次,连续14天。

**1.6 取材及标本处理** A、C、D、E各组大鼠于药物治疗结束后,B组大鼠于造模完成后,均采用颈椎脱臼法处死。在处死大鼠前,将配制好的10%水合氯醛按4mL/kg的剂量左侧腹腔注射麻醉,待麻醉满意后固定大鼠于鼠板上,迅速剖开大鼠胸腔。暴露大鼠心脏后,用普通血清管迅速采血,收集新鲜血清约5mL/只,室温静置30min后,3000r/min离心5min,取血清标本放置于-20℃低温冰箱中暂存待检;处死大鼠后,剖开腹腔,分离肠系膜,剪取幽门至回盲部上端肠管(即小肠),进行肠道炭末推进实验;切取结肠近端(距盲肠约1cm)及远端(距肛门约2cm)区域环肌层组织各约1cm,0.9%生理盐水快速冲洗干净后,用磷酸盐缓冲液(PBS)轻柔涮洗,4%多聚甲醛固定液常温固定24h后脱水包埋待检。

**1.7 测定检测指标** 炭末推进率实验:以炭末在肠道内推进的距离作为观察指标,反映大鼠肠道内蠕动功能的强弱。各组大鼠处死前,禁食限水24h,均以配制好的10%活性炭混悬液2mL灌胃,40min后,剖腹,剪取幽门至回盲部上端的全部肠管(即小肠),轻拉肠管呈直线,无张力情况下测量肠管全部长度( $L_1$ )及黑色炭末在肠道内的推进长度( $L_2$ =幽门至黑色肠内容物前端长度),按公式计算:炭末推进率= $(L_2/L_1) \times 100\%$ 。

大便含水量测定:每天更换垫料,利于大便粒数计数及搜集。从各组大鼠便粒中选取大小均匀、湿度相当的30颗便粒。用精密电子天平分别称重每组大便为湿重( $W_1$ ),大便置于

60℃电热恒温鼓风干燥箱内干燥24h后称干重(W<sub>2</sub>),按公式计算:大便含水量百分率=[(W<sub>1</sub>-W<sub>2</sub>)/W<sub>1</sub>]×100%。

免疫组织化学染色:切片常规二甲苯脱蜡,再置于浓度梯度乙醇(100%、95%、90%、80%、70%)各漂洗3min,水洗1min后置于反渗透水中涮洗;抗原修复:置于0.1mol/L柠檬酸盐缓冲液(pH=6.0)中,沸水高温加热20min,自然冷却至室温,PBS浸泡3次,每次3min;常温下置于3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>去离子水中浸泡10min,PBS浸泡3次,每次3min;滴加10%山羊血清封闭液,37℃恒温箱湿盒内孵育10min;滤纸吸去多余血清,滴加已稀释好的AQP3一抗(采用ABD抗体稀释液,稀释比例1:100),置于湿盒4℃冰箱过夜;次日取出置于37℃恒温箱内复温30min,PBS浸泡3次,每次3min;滴加生物素标记的二抗,湿盒置于37℃恒温箱中孵育40min,PBS浸泡3次,每次3min;将切片放于铺有白纸的桌面,顺序滴加配置好的DAB显色剂,室温显色3~5min,显微镜下观察掌握显色程度,发现散在棕黄色颗粒时,迅速放入PBS液中,终止显色反应;苏木素复染细胞核1min,流水冲洗1min;1%盐酸酒精分色10s,流水冲洗5min;浓度梯度脱水:依次于70%、80%、90%乙醇各2min,95%乙醇3min,无水乙醇4min;二甲苯I、II各透明10min;中性树胶封片,荧光显微镜检查并采集图像。采用Image-Pro Plus 6.0图像分析系统进行平均光密度(Mean density, MD)值测量计算,对AQP3、AQP4蛋白表达进行半定量分析。

1.8 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行处理分析,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示。满足正态分布的完全随机计量资料采用单因素方差分析,方差齐性时( $P > 0.05$ ),组间比较用LSD分析;方差不齐时( $P < 0.05$ ),采用Dunnett's T3检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠炭末推进率比较 见表1。与A组比较,B组大鼠炭末推进率明显降低( $P < 0.05$ ),说明复方地芬诺酯导致大鼠肠道蠕动减弱,传输功能下降,造模成功;与B组比较,C、D、E组大鼠的炭末推进率均增高,但C组差异无统计意义( $P > 0.05$ ),D、E组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 各组大鼠大便含水量比较 见表2。与A组比较,B组大鼠大便含水量明显减少( $P < 0.05$ );与B组比较,C、D、E组大鼠大便含水量显著提高( $P < 0.05$ );与C组比较,D、E组

较大便含水量提高( $P < 0.05$ );D、E组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 各组大鼠炭末推进率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	小肠长度(cm)	黑色炭末推进距离(cm)	炭末推进率(%)
A组	10	100.92±5.55	80.75±5.26	80.00±1.79
B组	10	100.08±5.44	60.01±4.84	59.60±3.51 <sup>①</sup>
C组	10	100.58±4.80	62.50±3.65	62.50±3.78
D组	10	101.08±5.00	85.50±6.52	84.50±2.58 <sup>②</sup>
E组	10	101.33±4.37	88.91±3.65	87.83±0.75 <sup>②</sup>

与A组比较,① $P < 0.05$ ;与B组比较,② $P < 0.05$

表2 各组大鼠大便含水量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	湿重(g/粒)	含水量(g/粒)	含水量百分比(%)
A组	10	4.13±0.23	2.44±0.16	59.25±3.47
B组	10	2.72±0.37	1.31±0.22	47.87±1.98 <sup>①</sup>
C组	10	3.80±0.31	2.05±0.22	53.87±1.77 <sup>②</sup>
D组	10	4.22±0.27	2.55±0.24	60.32±2.60 <sup>②③</sup>
E组	10	4.29±0.28	2.61±0.23	60.69±1.56 <sup>②③④</sup>

与A组比较,① $P < 0.05$ ;与B组比较,② $P < 0.05$ ;与C组比较,③ $P < 0.05$ ;与D组比较,④ $P > 0.05$

2.3 各组大鼠结肠AQP3、AQP4表达结果比较 见图1。AQP3在结肠远端的表达明显强于在结肠近端的表达。AQP3阳性表达细胞着色为棕黄色或棕褐色,主要表达于结肠的黏膜层柱状上皮及顶部质膜,且具有条状分布规律,少量表达于黏膜下层及浆膜层,部分顶部杯状细胞胞膜淡染。AQP4在结肠近端与结肠远端的表达差异不明显。AQP4阳性表达细胞着色为棕色或棕黄色,AQP4弥散分布在结肠的黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层,主要表达于黏膜层顶部及浆膜层,且在黏膜层顶部的吸收细胞中呈局灶分布。

各组大鼠结肠AQP3、AQP4 MD值见表3。与A组比较,B组大鼠结肠AQP3表达所测MD值下降( $P < 0.05$ ),AQP4所测MD值增加( $P < 0.05$ )。与B组比较,C组AQP3表达所测MD值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),D、E组AQP3表达所测MD值增加( $P < 0.05$ ),且D、E组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );C、D、E组AQP4所测MD值均降低( $P < 0.05$ ),且C、D、E各组两两比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

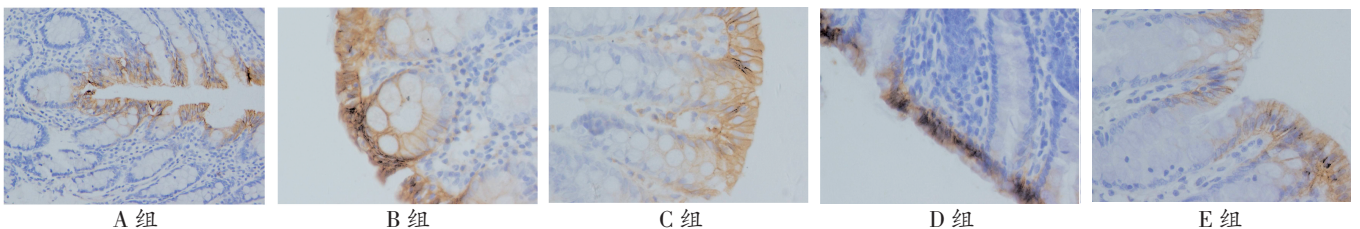


图1 各组大鼠结肠AQP3、AQP4表达结果比较



表3 各组大鼠结肠 AQP3、AQP4 表达强度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	AQP3 表达强度	AQP4 表达强度
A 组	10	0.221 ± 0.018	0.179 ± 0.028
B 组	10	0.164 ± 0.023 <sup>①</sup>	0.220 ± 0.031 <sup>①</sup>
C 组	10	0.144 ± 0.011 <sup>②</sup>	0.206 ± 0.036 <sup>③</sup>
D 组	10	0.277 ± 0.051 <sup>③</sup>	0.197 ± 0.038 <sup>③④</sup>
E 组	10	0.253 ± 0.036 <sup>③⑤</sup>	0.176 ± 0.012 <sup>③④⑤</sup>

与 A 组比较, ① $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, ② $P > 0.05$ ; 与 B 组比较, ③ $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, ④ $P > 0.05$ ; 与 D 组比较, ⑤ $P > 0.05$

### 3 讨论

STC 属中医学“便秘”的范畴, 在《黄帝内经》中曾记载为“后不利”“大便难”。《素问·阴阳应象大论》所言: “清气在下, 则生飧泄, 浊气在上, 则生臌胀。”“纳食主胃, 运化主脾, 脾生则健, 胃降则和。”中医学认为便秘的病因在于清气不升, 浊阴不降。只有达到脾“升清”, 胃肠“降浊”才能恢复大肠“传导之官”的功能。中医强调人体的整体观, 主张对疾病辨证论治, 按照便秘的症候表现可分为虚秘和实秘两大类, 以“实则泻之、虚则补之”为治疗原则。中医学认为 STC 是一种整体多虚、局部多实、本虚标实之症, 因此, 治疗应当补通结合、升降同用。

白术专入脾、胃二经, 作为“脾脏补气第一药”, 既可实脾, 又可缓脾, 自古被历代医者用于调理脾胃功能方面的疾病。经典方剂枳术丸中的生白术更是燥湿利水、补脾益气、虚实并见之要药, 有补而不滞, 能守能走之两重性。生白术重用或方中配伍均可助运化而升清, 协理气而降浊, 气机调畅, 津液输布, 血运得旺, 胃肠蠕润, 则便秘自除。近年来重用生白术润肠通便的研究引起广泛重视。丁曙晴等<sup>[9]</sup>以生白术 60 g 水煎液对 STC 患者连续用药 2 周, 观察治疗结果后认为单味生白术水煎液治疗 STC 具有较好的疗效, 尤其对气阴两虚证便秘更明显。郑雪平<sup>[10]</sup>临床研究观察生白术治疗 STC 患者, 与阳性对照组疗效比较, 总有效率 89.2% 明显优于对照组的 75%, 且生白术的疗效更稳定持久。马慧萍等<sup>[11]</sup>采用生白术免煎颗粒对治疗 STC 患者, 对比聚乙二醇治疗, 结果总有效率 93.3%, 明显高于对照组的 60%, 认为单用生白术治疗 STC 较聚乙二醇的治疗效果更显著。魏志军等<sup>[12]</sup>治疗虚证便秘患者, 在辨证论治的基础上重用生白术 60 ~ 120 g, 并以不加生白术作对照, 结果认为重用生白术在临床总疗效、主症改善等方面明显优于不加生白术的对照组。李希今<sup>[13]</sup>以单味生白术 60 g 为 1 剂, 治疗 28 例急、慢性便秘患者, 有效率达 71.4%, 其中急性便秘者有效率 80%, 慢性便秘者有效率 66.6%。朱冬雪<sup>[14]</sup>运用白术水煎液治疗 STC 患者 52 例, 治疗总有效率为 96.2%, 认为生白术健脾和胃功效较好, 且药性持久。李超林等<sup>[15]</sup>报道了胃肠动力中药合 60 g 生白术治疗老年性气虚型便秘的临床疗效观察, 认为其可减少老年性便秘患者的泻剂依赖

性。卜平等<sup>[15]</sup>以生白术多糖提取液和白术纳米粉为原料药制成一种口服纳米生白术结肠控释片, 用于治疗慢性便秘, 认为其较传统药物有口服剂量小, 副作用少, 疗效好等优点。

AQP 是普遍存在于生物膜上特异性转运水分子的整合蛋白家族, 参与水的吸收、分泌, 是水分子通过细胞内外的主要方式, 其作用是维持体内水液代谢平衡。存在于哺乳动物消化系统中的 9 种亚型中, AQP1 ~ AQP4、AQP8 ~ AQP9 被证实存在于结肠中表达<sup>[16-17]</sup>。如果 AQP 表达异常, 必然导致肠道水液平衡紊乱。

本研究成功复制了 STC 大鼠模型, 并通过对大鼠一般情况的观察比较、肠道炭末推进率实验及大便含水百分比的测定进行了模型验证。观察和统计分析后发现: B 组大鼠与 A 组大鼠比较, 皮毛失泽、反应变缓、活动度降低、进食减少。体质量减轻, 大便粒数减少, 大便含水量下降, 肠道炭末推进率降低。经过 14 天生白术水煎液干预治疗后, 造模大鼠一般情况好转、大便含水量增加、肠道炭末推进率升高。采用免疫组织化学法检测了各组大鼠结肠组织中 AQP3、AQP4 分布及表达情况。发现 AQP3、AQP4 在结肠近端与结肠远端均有表达, 且 STC 模型大鼠较 A 组大鼠 AQP3 表达下调, AQP4 表达上调, 表明 AQP3、AQP4 参与结肠水液代谢。白术水煎液中、高剂量能显著上调结肠 AQP3 表达水平, 白术水煎液低剂量对结肠 AQP3 表达无影响, 表明白术中、高剂量的通便作用与上调结肠 AQP3 表达水平有关, 但低剂量无通便作用, 认为增强 AQP3 表达与重用白术有关。本实验观察所见 AQP4 在结肠近端与结肠远端表达差异不明显。白术水煎液低、中、高剂量均能下调结肠 AQP4 表达水平。表明白术通便可能与下调 AQP4 表达水平有关, 但不存在明显剂量差别。

### 【参考文献】

- [1] BEKKALI N, DE JONGE H R, VAN DEN WIJINGAARD R M, et al. The role of rectal chloride secretion in childhood constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(11): 1007-1012.
- [2] 占煜, 唐学贵. 促分泌剂治疗慢性便秘的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(21): 2509-2513.
- [3] 魏龙骧. 医话四则[J]. *新医药学杂志*, 1978(4): 9-10.
- [4] 冯广清. 白术双向调节胃肠功能的初探[J]. *陕西中医函授*, 2001, 18(1): 24-25.
- [5] 吴鹏飞, 顾勤. 白术治疗功能性便秘及其机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(32): 4934-4937.
- [6] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理试验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1203.
- [7] 钱柏初, 史红, 郑晓亮. 正常和便秘模型动物排便实验研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(12): 1339-1343.

- [8] 丁曙晴, 丁义江, 张苏闽, 等. 白术水煎液治疗结肠慢传输性便秘 36 例疗效观察[J]. 新中医, 2005, 37(9): 30-31.
- [9] 郑雪平. 白术治疗结肠慢传输型便秘的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2004.
- [10] 马慧萍, 任宏颖. 生白术治疗慢传输型便秘的护理体会[J]. 新疆中医药, 2013, 31(3): 75-76.
- [11] 魏志军, 张悦, 张小慧, 等. 重用生白术治疗虚证便秘的临床及实验研究[J]. 中国中医药科技, 2003, 10(4): 196-197.
- [12] 李希今. 大剂量白术治疗便秘的临床验证[J]. 四川中医杂志, 1994, 7(3): 29.
- [13] 朱冬雪. 白术水煎液治疗结肠慢传输型便秘 52 例疗效观察[J]. 药物与人, 2015, 28(1): 399.
- [14] 李超林. 大剂量生白术合胃肠动力中药治疗老年性气虚型便秘 65 例[J]. 中医研究, 2014, 27(10): 13-14.
- [15] 卜平, 胡荣, 卜乐. 一种口服纳米生白术结肠片及其制备方法: 200810021649. 6[P]. 2009-01-07.
- [16] LAFORENZA U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2012, 33(5-6): 642-650.
- [17] WANG K S, MA T, FILIZ F, et al. Colon water transport in transgenic mice lacking aquaporin-4 water channels [J]. Am J Physiol Gastrointest Live Physiol, 2000, 279(2): G463-G470.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

## 接骨止痛膏制备工艺控制研究

徐洪锋, 丁关生, 谢浩洋

绍兴市中医院中药药剂科, 浙江 绍兴 312000

**[摘要]** 目的: 研究接骨止痛膏制备工艺质量控制新方法, 以期能为完善接骨止痛膏的内控质量标准提供参考数据。方法: 以传统经验判断为标准, 时间、比例、温度为考察指标, 采用软化点、剥离强度、针入度等检测指标与传统经验方法进行相关性研究, 建立制备接骨止痛膏的内控标准。结果: 炸药与炼油方面, 当油温升至  $(220 \pm 5)^\circ\text{C}$ , 保持 20 min 的得油率最高, 结果评价合格, 药物残留与传统经验相符, 药用油产量最高; 在剥离强度随着软化点升高到峰值之后, 即使软化点继续升高, 膏体的脆性也不再增加, 反而逐渐下降; 软化点在  $(52 \pm 1)^\circ\text{C}$  时剥离强度最大, 针入度与软化点呈明显的负相关。总结得出接骨止痛膏的生产工艺: 全方 16 味中药饮片  $\rightarrow$  芝麻油冷浸 1 天 (6 000 g)  $\rightarrow$  炸药  $(220 \pm 5)^\circ\text{C}$ , 20 min  $\rightarrow$  100 目筛网过滤除渣  $\rightarrow$  精炼油  $[(350 \pm 5)^\circ\text{C}, 70 \text{ min}]$  搅拌  $\rightarrow$  离火下丹  $(290^\circ\text{C})$   $\rightarrow$  缓慢注入冷水中, 搅拌  $\rightarrow$  冷水浸泡两天, 冷却 1~2 周  $\rightarrow$  涂层 (在  $70\sim 90^\circ\text{C}$  融化, 与 100 目筛的细料混合, 搅拌均匀)。结论: 采用软化点、剥离强度、针入度等指标作为制备接骨止痛膏的内控标准, 可以有效提高接骨止痛膏制备的可操作性, 控制接骨止痛膏的质量。

**[关键词]** 接骨止痛膏; 软化点; 剥离强度; 针入度; 工艺; 质量标准

**[中图分类号]** R283 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0016-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.005

### Study on the Control of Preparation Technology for Jiegu Zhitong Ointment

XU Hongfeng, DING Guansheng, XIE Haoyang

**Abstract:** Objective: To study the new quality control methods of preparation technology for Jiegu Zhitong ointment, and provide reference data for improving the internal control standards of preparing Jiegu Zhitong ointment. Methods: The judgement based on traditional experience was considered as standards, while time, proportion and temperature as evaluation indexes. A correlative study was conducted by applying such detection indexes including softening point, peeling

**[收稿日期]** 2019-03-06

**[作者简介]** 徐洪锋 (1976-), 男, 副主任中药师, 主要从事医院制剂工作。