

相关药物巴布剂的药效学及毒理学研究近况^Δ

彭伟文*,王珠强,吴 飞(广州中医药大学附属中山医院药学部,广东 中山 528401)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2711-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.37

摘要 目的:为更加安全、有效地开发利用相关药物巴布剂提供参考。方法:以“巴布剂”“凝胶膏剂”“Cataplasm”等为关键词,组合检索2011年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中与研究相关药物巴布剂药效学和毒理学相关的文献,并结合2015年版《中国药典》(四部)进行综述分析。结果:共检索到相关文献342篇,其中有效文献50篇。相关药物巴布剂的药效作用主要有抗炎、镇痛、改善血液流变学、修复损伤、化痰止咳平喘等,毒理学研究主要包括皮肤刺激性、致敏性、急性毒性、长期毒性及细胞毒性等方面。结论:为更好地发挥药效,可以尝试将传统的膏药、酒剂、软膏剂、糊剂等剂型开发为巴布剂;在毒理学研究中,应多以客观指标研究为主,避免过多地使用感官评价,且应尽可能地选择对刺激因素较为敏感且与人类接近的实验动物。

关键词 巴布剂;凝胶膏剂;药效学;毒理学

巴布剂(即凝胶膏剂)系指提取物、饮片或化学药物与适宜的亲水性基质混匀后,涂布于背衬材料上制得的贴膏剂。其是在传统外用膏剂基础上改进发展起来的,为经皮给药系统的一种。2015年版《中国药典》(四部)则将“巴布剂”更名为“凝胶贴膏”,但近年文献资料仍大部分沿用“巴布剂”这一名称,故应明确二者实为一物,避免混淆。巴布剂非常适合中药多组分、大剂量的用药特点,故其发展潜力巨大^[1-2]。我国于20世纪80年代初开始巴布剂的研究,并在90年代初开始规模生产。此外,我国有着悠久的中医内病外治传统和十分丰富的中药外用的经验。随着中药透皮给药的深入研究以及中药细胞级粉碎技术、二氧化碳(CO₂)超临界萃取技术、微乳技术、胶束增溶技术和环糊精包合技术等新技术手段的运用和流变学的研究^[3],巴布剂在应用范围方面将不断扩展,制备工艺也将不断完善。笔者以“巴布剂”“凝胶膏剂”“Cataplasm”等为关键词,组合检索2011年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中与研究相关药物巴布剂药效学和毒理学相关的文献。结果,共检索到相关文献342篇,其中有效文献50篇。现结合2015年版《中国药典》(四部),对相关药物巴布剂的药效学及毒理学研究近况进行综述,以期为更加安全、有效地开发利用巴布剂提供参考。

1 相关药物巴布剂的药效学研究

1.1 抗炎类巴布剂

现有相关药物巴布剂中多种均有良好的抗炎作用,但其作用机制未完全阐明。有报道^[4-6]称,骨炎消巴布剂、马钱子-β-环糊精巴布剂及自热式痹痛巴布剂可减轻二甲苯所致小鼠耳肿胀,使肿胀率下降,从而对抗二甲苯所致的炎症反应。刘云飞等^[7]分别用二甲苯和10%的蛋清建立了小鼠耳肿胀和大鼠足趾肿胀的模型,进一步研究发现三黄散瘀巴布剂具有抑制肿胀的作用,从而证实其具有较好的抗炎作用。石强^[8]除了用蛋清致大鼠足趾肿胀法研究黄芩巴布剂的抗炎作用外,又用醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增加法观察其抗炎作用,均得到阳性结果,证明了其可减轻肿胀度及毛细血管通透性增加。此外,亦有用角叉菜胶诱导大鼠足趾肿胀来研究黄连巴布剂抗炎作用的报道^[9]。可见,可以通过不同方法建立肿胀模型来研究相关药物巴布剂的抗炎作用。

近年来,关于相关药物巴布剂治疗关节炎的药效学研究报道较多。邢涛、赵军等^[10-11]用改良经典的Videman固定法制

备兔膝骨性关节炎模型来研究骨刺消巴布剂治疗兔膝骨性关节炎的机制,研究结果表明骨刺消巴布剂可能是通过分别上调和下调细胞凋亡调控基因Bcl-2和Bax的表达来抑制兔膝骨性关节炎软骨细胞的过度凋亡,或是通过降低关节液中机体免疫系统调节骨代谢的主要蛋白质因子白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)-α的含量来发挥治疗膝骨性关节炎的作用。万毅等^[12]的研究也表明,艾叶CO₂超临界萃取物巴布剂可能通过其萃取物干扰类风湿性关节炎所致的免疫紊乱来治疗大鼠佐剂性关节炎。另有报道称,雷氏消风湿巴布剂及秦艽止痛巴布剂可能通过抑制大鼠血清中的细胞因子IL-1β的活性和炎症介质前列腺素E₂(PGE₂)的产生来治疗佐剂性关节炎^[13-14]。由此可知,目前常见的关节炎动物模型是弗氏完全佐剂诱导的佐剂性关节炎。此外,亦有报道称,可利用胶原乳剂来建立胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠模型^[15]。

周剑云等^[16]认为,相关药物巴布剂的出现给治疗慢性前列腺炎提供了一条新的思路,避免了全身用药的毒副作用。因此,可以尝试开发治疗慢性前列腺炎的巴布剂。

1.2 镇痛类巴布剂

目前关于相关药物巴布剂镇痛作用的研究多基于动物实验,且主要通过热板法和化学试剂诱导等方法来建立疼痛模型。热板法指的是用热板这一物理刺激来建立疼痛模型,并观察记录小鼠舔后足或跳跃所需的时间(即痛阈值)来探究药物镇痛作用。而化学试剂诱导法则是通过注射或灌胃给予实验动物化学试剂来建立疼痛模型。

郭玲等^[17]研究发现,骨炎消巴布剂对热板法建立的小鼠疼痛模型具有明显的镇痛作用。王兰英等^[18]亦用热板法建立小鼠疼痛模型,探究化积止痛巴布剂穴位贴敷配合益气化积方内服对H₂₂荷瘤小鼠镇痛作用的影响,结果发现上述治疗方法可提高H₂₂荷瘤小鼠的痛阈值及耐痛率。近年用于建立疼痛模型的化学诱导剂主要有醋酸、己烯酚、福尔马林等。罗燕等^[19]除了用热板法外,还用醋酸扭体法观察清凉巴布剂的镇痛作用(即对小鼠腹腔注射0.6%醋酸来建立疼痛模型,并观察记录小鼠扭体反应次数,从而探究药物的镇痛作用),结果表明清凉巴布剂可能是通过抑制疼痛介质PGE₂的释放来发挥镇痛作用。陈辉清等^[20]则通过灌胃给予小鼠己烯酚混悬液来建立小鼠痛经模型,并探究温经止痛巴布剂对小鼠扭体潜伏期及扭体次数的影响,从而评价温经止痛巴布剂镇痛的疗效。此外,亦有研究采用足底皮下注射5%福尔马林来建立足底炎性疼痛模型,以探究治伤巴布剂对大鼠背根神经节中参与疼痛、炎症等多种生理过程的辣椒素受体和亚型电压门控性钠离子通道Nav1.7的影响^[21-22]。

Δ 基金项目:广东省中医药局建设中医药强省科研课题(No. 20141284)

* 主任中药师。研究方向:中药制剂开发与研究。电话:0760-88815106

由上述可知,对相关药物巴布剂镇痛作用的研究较多,但涉及具体机制的较少,一些巴布剂虽有明确的镇痛作用,但是其镇痛作用的机制仍不明确,故有待于进一步深入研究。

1.3 改善血液流变学类巴布剂

作为外用制剂的巴布剂,多取其活血化瘀的功效运用于临床,故近年来亦有关于其改善血液流变学的报道。唐明等^[23]研究表明,通窍活血巴布剂可降低大鼠全血及血浆黏度,又可明显升高红细胞变形指数、降低红细胞聚集指数,从而改善和治疗血液的高凝状态。此外,安朋朋等^[24]的研究表明,加减通窍活血巴布剂亦与通窍活血巴布剂有相同的作用,且可显著降低大鼠血清内皮素(ET)含量、升高血清一氧化氮(NO)含量。因ET及NO水平可为血瘀证诊断提供重要的参考指标,故加减通窍活血巴布剂具有确切的活血化瘀的作用。但由于这是基于动物的实验研究,关于人体的药效学研究还有待进一步开展。

1.4 修复损伤类巴布剂

近年关于相关药物巴布剂修复损伤、治疗急性软组织损伤作用的研究较多,且多用局部打击的方法建立大鼠急性软组织损伤模型。李前、邵先舫等^[25-27]的研究表明,治伤巴布剂可能通过刺激大鼠创伤性软组织中水通道蛋白(AQP)-1或AQP-3基因及其蛋白的表达来减轻急性软组织肿胀,从而加速急性软组织损伤后修复的进程,但其具体的作用机制仍然不明确。邢涛等^[10]报道称,骨刺消巴布剂可能通过调节大鼠Bcl-2和Bax这2个控制细胞凋亡的调控基因(即上调Bcl-2的表达、下调Bax的表达)来抑制细胞的过度凋亡,从而治疗急性软组织损伤。另有报道称,骨刺消巴布剂治疗急性软组织损伤是通过调节组织内IL-6、TNF- α 的水平来抑制无菌性炎症过程而实现的^[28]。章建华等^[29]给急性软组织损伤大鼠贴敷三黄散瘀巴布剂,结果发现其可降低损伤局部组织PGE₂、IL-1 β 的含量,从而推测其可能为治疗和修复急性软组织损伤的机制。此外,朱春城等^[30]采用新西兰大白兔建立急性软组织损伤模型,并研究消瘀散巴布剂对其治疗作用,亦得到阳性结果。

1.5 化痰止咳平喘类巴布剂

目前关于相关药物巴布剂平喘作用的研究较少。廖峻等^[31]采用小鼠呼吸道酚红排泌实验、浓氨水致小鼠咳嗽反应实验及磷酸组织胺致豚鼠哮喘反应实验,验证了咳喘灵巴布剂具有化痰止咳平喘的作用,且疗效稍优于咳喘灵涂膜剂。杜丽娜等^[32]以挠鼻时间作为指标,建立了大鼠哮喘模型,结果显示白芥子涂法复方巴布剂对哮喘模型大鼠的挠鼻时间有显著抑制作用。由上述可知,可以将化痰止咳平喘的中药制剂开发成巴布剂,从而为防治该类疾病提供一种新的选择。

1.6 保肾类巴布剂

李鸣等^[33-34]用腺嘌呤灌胃建立大鼠慢性肾衰竭(CRF)模型。前期研究表明,保肾1号巴布剂可降低CRF肾阳虚证大鼠的血清尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)含量,提高血浆睾酮(T)和血清NO水平,从而减轻腺嘌呤对大鼠肾脏病理损害;其后期的研究表明,保肾1号巴布剂能显著下调CRF大鼠ET-1表达、降低尿蛋白定量。从而说明保肾1号巴布剂可抗CRF大鼠肾纤维化,保护肾脏,延缓肾衰。

1.7 其他作用类巴布剂

有报道称,黄芩巴布剂可显著抑制干酵母、牛奶和伤寒、副伤寒甲、乙三联疫苗所致的大鼠发热反应,从而表明其具有解热的功效^[9]。王兰英等^[35]研究发现,化积止痛巴布剂穴位敷贴配合益气化积方内服能够增强荷瘤小鼠的免疫功能。除上述报道的药效学研究外,还有关于相关药物巴布剂调节内分泌来治疗乳腺增生^[36]、抗腹泻^[37]及抗疟等^[38]方面的研究,但报道较少。由此可见,随着新技术的发展,相关药物巴布剂的药

效作用范围将越来越广泛。

2 毒理学研究

2.1 皮肤刺激性、致敏性研究

近年来,在毒理学方面的研究报道中,相关药物巴布剂在皮肤刺激性、致敏性方面的报道居多。王京霞等^[9]利用新西兰兔研究小儿止泻巴布剂对其完整皮肤及破损皮肤的刺激性反应,结果发现多次给药后,破损皮肤组出现轻度红斑及轻度水肿,而完整皮肤组则没有上述表现。由此可知,小儿止泻巴布剂对新西兰兔破损皮肤有轻微刺激性,而对完整皮肤则没有。然而,近年来多以健康的普通实验用家兔代替新西兰兔来研究巴布剂对皮肤的刺激性,关于皮肤致敏性研究则多以豚鼠为研究对象^[40-42]。王彦礼等^[9]通过致敏接触和激发接触给药研究黄连巴布剂对豚鼠皮肤的致敏性,结果证实黄连巴布剂不会引起豚鼠皮肤的过敏反应。此外,亦有报道用豚鼠来研究巴布剂的刺激性实验^[43-44]。为了有力证明双柏巴布剂无刺激性,吴康郁等^[45]在研究证实了双柏巴布剂对SD大鼠皮肤无刺激性的前提下,进行了人体皮肤适应性考察,结果显示其对人皮肤亦无刺激性。

2.2 急性毒性研究

急性毒性实验(单次给药毒性实验)主要观察对实验动物一次给药后所产生的毒性症状及其程度、出现和消失的时间、死亡率,并计算出其最大耐受量、最大给药量、最小致死量和半数致死量(LD₅₀)等^[46]。郭美华等^[40]研究六味干骨巴布剂对成年白兔完整及破损皮肤的急性毒性,并在去除受试物1h后开始观察,记录2周内实验动物活动及觅食情况,毛发、眼和黏膜情况,中枢神经系统、呼吸和四肢活动表现,结果没有发现死亡及中毒情况,表明其安全性较高。高鹏飞等^[43]则用SD大鼠研究肉桂油巴布剂的急性毒性,并观察其皮肤局部变化及全身中毒反应,包括精神、活动、毛发、眼睛、皮肤、黏膜和体质量的变化以及神经、呼吸、循环系统等变化。李明艳等^[47]则用Wistar大鼠研究白芥平喘凝胶膏剂的急性毒性,并观察大鼠外观行为、精神状态、异常活动、食欲、大小便及其颜色、呼吸、鼻、眼、口腔有无异常分泌物、被毛、肤色、体质量变化和死亡情况等,从而为急性毒性的判断提供依据。

2.3 长期毒性研究

长期毒性实验就是反复多次给药于动物,观察动物对药物的毒性反应,一般连续给药14d以上^[48]。李明艳等^[47]以大鼠为实验对象,连续30d给予上述白芥平喘凝胶膏剂,同样在实验期间也观察上述指标,另外亦观察血液学指标(包括血常规、生化等);给药周期满后再观察2周后处死,并对心、肝、脾、肺、肾进行病理组织学检查,实验结果表明白芥平喘凝胶膏剂安全无毒性。章建华等^[49]也以大鼠为研究对象,进行血液生化、血液学、组织病理学检查、脏器质量系数及常规观察,从而证明三黄散瘀巴布剂对大鼠长期给药无毒性作用。此外,亦有用小鼠来研究巴布剂长期毒性的报道,而关于巴布剂在人体的长期毒性的研究近年来没有相关报道^[50],这有待于进一步开展。无论长期毒性还是急性毒性,目前关于有毒性的相关药物巴布剂改进的研究报道较少,故需加强这方面的研究。

2.4 细胞毒性研究

目前关于巴布剂的细胞毒性研究的报道较少。吴樱等^[42]以细胞反应情况为观测指标,研究了温灸凝胶膏剂对L-929细胞的毒性,结果显示其具有轻微细胞毒性。

3 结语

近年来,关于巴布剂的研究报道多以工艺及质量标准方面的研究为主,关于相关药物药效学及毒理学方面的研究报道相对较少。为了更加安全、有效地开发利用相关药物巴布剂,应该加强这两方面的研究。随着一些新技术手段的运用,

巴布剂的应用范围更广泛了,其优势也逐渐凸显出来。因此,可以尝试将传统的膏药、酒剂、软膏剂、糊剂等剂型开发为巴布剂,从而更好地发挥药效。从近年的文献来看,关于相关药物巴布剂具体的作用机制的研究较少,许多作用机制尚不明确。笔者认为可结合药动学理论进一步深入研究其作用机制,为其药效学的研究奠定良好的基础。

此外,关于相关药物巴布剂毒理学方面的研究仍然存在一些不足,比如巴布剂皮肤刺激性及致敏性方面的研究目前多以感官评价的方式进行,建议可加用一些客观的指标加以量化,使之更具说服力。另外,细胞是生物体基本的结构和功能单位,故细胞毒性的研究也是不可或缺的,应加强这方面的研究。实验动物的选择也应当规范、合理,不同种属的动物对同一疾病因刺激的反应程度会有很大的差异。因此,在选择实验动物时,应尽可能选择对刺激因素较为敏感且与人类接近的种属。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:22.

[2] 白才堂,吕竹芬,谢清春,等.正交试验优选竭红跌打巴布剂基质处方[J].中国药房,2011,22(31):2911.

[3] Wang J, Zhang H, An D, et al. Rheological characterization of cataplasts bases composed of cross-linked partially neutralized polyacrylate hydrogel[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(5):1149.

[4] 齐健彤,郭玲,郑曙光.骨炎消巴布剂对小鼠抗炎作用实验研究[J].亚太传统医药,2014,10(23):12.

[5] 郑德俊,潘娅,马钱子-β-环糊精巴布剂的制备及其抗炎镇痛作用研究[J].上海中医药大学学报,2014,28(4):79.

[6] 李亨,许学猛,陈能,等.自热式痹痛巴布剂的药效学研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(4):442.

[7] 刘云飞,尹华,章建华,等.三黄散瘀巴布剂抗炎镇痛研究[J].中华中医药学刊,2011,29(10):2310.

[8] 石强.黄芩巴布剂的解热、镇痛、抗炎作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):197.

[9] 王彦礼,王岚,杜茂波,等.莨菪巴布剂的镇痛抗炎作用、刺激性及过敏性研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):143.

[10] 邢涛,董林,魏国俊,等.骨刺消巴布剂对大鼠急性软组织损伤细胞凋亡的影响[J].西部中医药,2013,26(12):17.

[11] 赵军,邢涛,董林,等.骨刺消巴布剂对兔膝骨性关节炎IL-1β和TNF-α的影响[J].西部中医药,2012,25(11):25.

[12] 万毅,余炜.艾叶二氧化碳超临界萃取物巴布剂对类风湿性关节炎大鼠的治疗作用[J].浙江中医药大学学报,2013,37(7):839.

[13] 田宇光,丁立,秦斯民.雷氏消风祛湿巴布剂对大鼠佐剂性关节炎血清中IL-1β、PGE₂水平的影响[J].南京中医药大学学报,2014,30(4):357.

[14] 李永平,李向阳,洒玉萍,等.秦艽止痛巴布剂对大鼠佐剂性关节炎IL-1β、PGE₂的影响[J].时珍国医国药,2013,24(2):287.

[15] 严国鸿,黄燕,李煌,等.双藤痹痛凝胶膏剂对胶原诱导性关节炎模型大鼠的作用[J].中药药理与临床,2014,30(1):119.

[16] 周剑云,董双虎,赵红,等.中药巴布剂在治疗慢性前列腺炎中的研发运用[J].江西中医药,2013,44(8):16.

[17] 郭玲,牛志尊,郑曙光.骨炎消巴布剂对小鼠镇痛作用的实验研究[J].中西医结合研究,2013,5(6):298.

[18] 王兰英,黄邦荣,展锐,等.化积止痛巴布剂穴位贴敷配合益气化积方内服对H22荷瘤小鼠镇痛作用的影响[J].中国中医药信息杂志,2011,18(4):29.

[19] 罗燕,赵林钢.清凉巴布剂镇痛作用及其机制的实验研究[J].江苏中医药,2013,45(2):74.

[20] 陈辉清,吴俊洪,卢映,等.温经止痛巴布剂对痛经模型小鼠的影响[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(11):144.

[21] 贺渊哲,邵先舫,熊辉,等.治伤巴布剂的镇痛作用及对大鼠背根神经节辣椒受体表达的影响[J].中医药导报,2014,20(7):66.

[22] 李前,邵先舫,刘志军,等.治伤巴布剂的镇痛作用及对大鼠炎性疼痛模型背根神经节Nav1.7表达的影响[J].世界科学技术:中医药现代化,2013,15(8):1787.

[23] 唐明,安朋朋,姜温赟,等.通窍活血巴布剂对血瘀证大鼠模型血液流变学的影响[J].世界中西医结合杂志,2014,9(11):1177.

[24] 安朋朋,唐明,姜温赟,等.加减通窍活血巴布剂对血瘀证大鼠血流变学、ET及NO的影响[J].社区医学杂志,2014,12(4):4.

[25] 李前,邵先舫,刘志军,等.治伤巴布剂对大鼠创伤性软组织肿胀模型骨骼肌中AQP-1表达的影响[J].世界科学技术:中医药现代化,2012,14(6):2161.

[26] 李前,邵先舫,刘志军,等.治伤巴布剂对大鼠急性软组织损伤模型骨骼肌中AQP-3表达的影响[J].中南大学学报:医学版,2013,38(1):60.

[27] 邵先舫,刘志军,李前,等.治伤巴布剂对大鼠创伤性软组织中水通道蛋白-3表达的影响[J].广州中医药大学学报,2013,30(2):207.

[28] 魏国俊,王志勇,董林,等.骨刺消巴布剂对大鼠急性软组织损伤模型的治疗作用及机理研究[J].西部中医药,2014,27(10):14.

[29] 章建华,尹华,刘云飞,等.三黄散瘀巴布剂对急性软组织损伤大鼠的治疗作用[J].中华中医药杂志,2012,27(1):216.

[30] 朱春城,彭力平,肖立新,等.消瘀散巴布剂和湿敷贴剂外用治疗急性软组织损伤的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(1):9.

[31] 廖峻,曾南.咳喘灵巴布剂止咳化痰平喘药效学研究[J].成都中医药大学学报,2011,34(4):73.

[32] 杜丽娜,朱伟南,刘晓妍,等.防治哮喘用白芥子涂法复方巴布剂的制备及体内外研究[J].中国中药杂志,2014,39(23):4596.

[33] 李鸣,巴元明,李成银.保肾1号巴布剂治疗大鼠慢性肾衰竭肾阳虚证的机理研究[J].湖北中医杂志,2011,33(11):5.

[34] 李鸣,李成银,巴元明.保肾1号巴布剂对慢性肾衰竭大鼠ET-1干预的机理研究[J].湖北中医杂志,2013,35(1):22.

[35] 王兰英,黄邦荣,倪红,等.化积止痛巴布剂穴位贴敷配合益气化积方内服对H22荷瘤小鼠免疫系统的影响[J].中国中医药科技,2011,18(1):26.

[36] 傅静娟,欧宁,李永刚.乳安凝胶膏剂对大鼠乳腺增生及内分泌激素的影响[J].安徽医药,2012,16(4):439.

[37] 周源,薛照芸,李承,等.中药巴布剂FXN抗腹泻作用研究[J].中药材,2014,37(12):2271.

[38] Shen S, Liu SZ, Zhang YS, et al. Compound antimicrobial ethosomal cataplast: preparation, evaluation, and mechanism of penetration enhancement[J]. *Int J Nanomed-*

中药大分子的药理作用及其给药途径的研究进展

莫雪林*,李 涛,程雪娇,刘玉杰,赵重博,张 超,吴纯洁*(成都中医药大学药学院,成都 611137)

中图分类号 R943.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2714-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.38

摘要 目的:为进一步研究中药大分子的药理作用及其给药途径提供参考。方法:以“Polysaccharide”“Traditional Chinese medicine”“Protein”“Route of administration”“Pharmacological action”“蛋白”“多糖”“给药途径”“剂型”“药理作用”等为关键词,组合检索1990年1月—2016年4月在PubMed、Wiley Online Library、Springer Link、Science Direct、中国知网、万方、维普等数据库中有关中药蛋白、多糖药理作用及其给药途径的文献,并进行总结和归纳。结果:共查阅到相关文献215篇,其中有效文献49篇。中药大分子如蛋白、多糖等具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等多种药理活性。随着制药工艺和药剂学的发展,生物大分子的给药途径越来越多样化,除了传统的静脉注射的给药途径外,报道较多的有口服、肺部吸入、鼻腔、口腔黏膜以及透皮吸收等给药途径,各途径有各自特点。结论:中药大分子的药理作用比较明确,而其给药途径对保持活性、保证临床用药安全有效具有重要意义,需结合患者特点对其给药途径进行深入探索,以切实保障大分子药物的疗效和安全性。

关键词 中药;大分子物质;给药方式;多糖;蛋白质

中药大分子是与传统的中药小分子相对的一类成分,通常包括所有分子质量大于1.5 kD的生物体内源性成分或采用生物技术制得的物质,常见的中药大分子包括多糖、蛋白质、部分多肽等^[1]。中药大分子由于结构复杂,且易受温度、酸碱环境等因素影响,其结构易被改变而降低生物活性,导致相关基础研究和临床应用都难以进行。合适的剂型和给药途径可以保障中药大分子的快速吸收和较高的生物利用度,对中药大分子的开发和应用意义重大。笔者以“Herbal polysaccharide”“Traditional Chinese medicine”“Protein”“Route of administration”“Pharmacological action”“蛋白”“多糖”“给药途径”“剂型”“药理作用”等为关键词,组合检索1990年1月—2016年4月在PubMed、Wiley Online Library、Springer Link、Science Direct、中国知网、万方、维普等数据库中有关中药蛋白、多糖药理作用及其给药途径的文献并进行分析。结果,共查询到相关文献215篇,其中有效文献49篇。现从文献中重点提取中药大分子物质蛋白质和多糖的相关文献,并对其药理作用和给药途径等进行综述,以深入了解中药大分子物质的临床疗效,为中药大分子物质临床新剂型的开发和应用提供参考。

1 中药大分子物质概述

中药大分子研究起步较晚,由于传统的提取工艺和落后的观念认识,中药有效成分的药理作用研究一直集中在在小分子层面。目前,关于中药大分子药理作用的研究多集中在蛋白质和多糖这两类成分。

1.1 蛋白质类大分子

1.1.1 蛋白质类大分子性质及常见类型 蛋白质是氨基酸以“脱水缩合”的方式连接的多肽链经过盘曲折叠形成的具有一定空间结构的物质。蛋白质按其结构和构象的不同可分为纤维状蛋白质和球状蛋白质两大类。一般存在于天然药物中的蛋白质多数为球蛋白,其分子的长短轴相差较小、呈球状或椭球状,肽链的构象常包含部分 α -螺旋、 β -片层、 β -折角和无规则的卷曲形成紧密的球状结构。多数非极性侧链位于分子内部,而极性侧链基团多数位于分子表面形成亲水区,故一般球蛋白均可溶于水,这些极性基团的种类、数量和分布与蛋白质的生物功能密切相关^[2]。蛋白质是中药中一类重要的大分子化合物,是目前药物研发中的一个热门领域,常见于动物和植物类药材中。动物类常见的活性蛋白有水蛭素^[3]、蟾蜍蛋白^[4]、

icine, 2015, 30(10):4 239.

- [39] 王京霞,陈琳,高瑞兰.小儿止泻巴布剂体外抑菌及皮肤刺激性试验[J].浙江中西医结合杂志,2015,25(4):324.
- [40] 郭美华,宋永熙,刘世萍,等.六味千骨巴布剂的皮肤安全性试验研究[J].中国药师,2014,17(7):1 093.
- [41] 章建华,尹华,刘云飞,等.三黄散瘀巴布剂的急性毒性皮肤刺激性和皮肤致敏实验研究[J].医药导报,2013,32(12):1 574.
- [42] 吴樱,殷钰婷,钱亿柔,等.温灸凝胶膏剂的稳定性及生物安全性考察[J].中国药师,2014,17(2):207.
- [43] 高鹏飞,尹爱武.肉桂油巴布剂的皮肤毒理学研究[J].时珍国医国药,2011,22(2):497.

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制与制剂。E-mail: mouxuelinde@126.com

通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:中药炮制与制剂。电话:028-61801001。E-mail:wcj-one@263.net

- [44] 朱波,朱丽.梔黄巴布剂的皮肤刺激性和致敏性试验研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(17):2 291.
- [45] 吴康郁,陈小露,王淑英,等.双柏巴布剂的薄层鉴别及皮肤刺激性考察[J].中药材,2014,37(5):899.
- [46] 何诚.实验动物学[M]. 2版.北京:中国农业大学出版社,2013:266.
- [47] 李明艳,吴洪文,赖军华.白芥平喘凝胶膏剂毒性试验研究[J].黑龙江医药,2013,26(5):790.
- [48] 陆国才,袁伯俊.新药研究与评价[M].上海:第二军医大学出版社,2011:87.
- [49] 章建华,尹华,刘云飞,等.三黄散瘀巴布剂的长期毒性实验研究[J].中华中医药学刊,2014,32(4):825.
- [50] 李月梅,张东淑,许士敬,等.安宫牛黄巴布剂穴位敷贴的小鼠毒性实验研究[J].中医药导报,2012,18(12):19.

(收稿日期:2015-09-30 修回日期:2015-12-22)

(编辑:余庆华)