

中图分类号: R932; R29 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)05-0129-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.05.031



藏成药智托洁白丸研究回顾*

周金元^{1,2}, 焦兴苹², 海平², 张炜^{2△}

(1. 青海大学医学部药理学系, 青海 西宁 810000; 2. 青海省药品检验检测院·青海省中藏药现代化研究重点实验室·国家药品监督管理局中药<藏药>质量控制重点实验室, 青海 西宁 810000)

摘要:目的 为智托洁白丸的合理、安全应用提供参考。方法 采用计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、The Cochrane Library 等数据库中自建库起至2023年5月收录的智托洁白丸相关文献, 采用人工检索相关古籍, 对智托洁白丸的历史沿革、中药材有效成分、现代药理学作用、质量控制方法等进行归纳总结。结果 智托洁白丸为藏药经典名方, 由寒水石、矮紫堇、诃子、兔耳草、木香、蜂蜜、渣驯膏7味药材组方, 具有清胃热、抑酸、止咳等功效, 对消化性疾病的疗效较好。组方药材的主要有效成分为硫酸钙、碳酸钙、氢氧化钙、锌、诃子酸、没食子酸、鞣花酸、诃子次酸、金缕梅单宁、原儿茶酚、木犀草素、毛蕊花糖苷、大车前苷、松果菊苷、鞭打绣球苷B、原阿片碱、盐酸小檗碱、齐墩果酸、异槲皮苷、梓醇、木香烃内酯、去氢木香内酯、黄腐酸、葡萄糖、香兰素等。现代药理学研究结果显示, 智托洁白丸治疗胆汁反流性食管炎、乙酸性溃疡、消化性溃疡、低氧应激性胃溃疡有一定疗效。但对智托洁白丸质量控制的研究较少, 法定标准仅收载于1995年版《卫生部药品标准·藏药(第一册)》。结论 智托洁白丸对消化道疾病的临床疗效良好, 建议采用多种现代科学技术对其药效学物质和药理学作用等进行深入研究, 促进临床合理、安全应用。

关键词: 藏成药; 智托洁白丸; 历史沿革; 化学成分; 药理学; 质量控制

Research Review on Tibetan Medicine Zhituo Jiebai Pills

ZHOU Jinyuan^{1,2}, JIAO Xingping², HAI Ping², ZHANG Wei²

(1. Department of Pharmacy, Medical College of Qinghai University, Xining, Qinghai, China 810000; 2. Qinghai Provincial Institute for Drug Control and Testing · Key Laboratory for Modernization of Tibetan Medicine in Qinghai Province · NMPA Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine <Tibetan Medicine>, Xining, Qinghai, China 810000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational and safe application of Zhituo Jiebai Pills. **Methods** Relevant studies

*基金项目: 青海省中央引导地方科技发展资金项目[2023ZY004]。

第一作者: 周金元, 男, 硕士研究生在读, 研究方向为药物分析与民族药质量控制, (电子信箱)275454999@qq.com。

△通信作者: 张炜, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为民族药药物分析与质量控制, (电子信箱)32682484@qq.com。

- [5] 王霞. 老年人低钠血症临床特点及预后分析: 一项基于4 051例老年患者的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [6] 郭水根, 王晶, 栗玲, 等. PSM法评价两种吸入剂治疗COPD伴下呼吸道感染的疗效与安全性[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(5): 670-676.
- [7] 韩苏, 王传合, 佟菲, 等. 基于倾向性评分匹配法评估钠离子浓度对心力衰竭患者预后的影响[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(8): 714-718.
- [8] BHANDARI A, CHAUDHARY A. Hyponatremia in Chronic Liver Disease among Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-Sectional Study[J]. Journal of the Nepal Medical Association, 2021, 59(244): 1225-1228.
- [9] ŞENER MU, ÖZTÜRK A, GÜRBÜZ MB, et al. The frequency of hyponatremia during the course of small cell lung cancer and its effect on prognosis[J]. Eurasian Journal of Pulmonology, 2022, 24(1): 35-39.
- [10] KLHÚFEK J, ŠÁLEK T. Thiazide-associated hyponatremia in internal medicine patients: analysis of epidemiological and biochemical profiles[J]. Postgraduate Medicine, 2022, 134(5): 487-493.
- [11] LUCAS GNC, LEITÃO ACC, ALENCAR RL, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. J Bras Nefrol, 2019, 41(1): 124-130.
- [12] BRENNAN R, WAZAIFY M, SHAWABKEH H, et al. A Scoping Review of Non-Medical and Extra-Medical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)[J]. Drug Saf, 2021, 44(9): 917-928.
- [13] 杨万枝, 胡章海, 居靖. 利奈唑胺致重症患者低钠血症预测模型的建立与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(18): 1866-1869.
- [14] 贺飞, 梁锌, 梅志红, 等. 环磷酰胺相关重度低钠血症临床及文献病例分析[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(8): 424-432.
- [15] 宁恺佳, 王雯丽, 谢芝丽, 等. 161例注射用环磷酰胺不良反应/事件报告分析[J]. 中国药业, 2017, 26(17): 74-77.
- [16] 左富姐, 鲍恩昊, 吴艳芬, 等. 查尔森合并症指数联合共存疾病指数对血液透析患者预后的评估价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(5): 622-626.

(收稿日期: 2023-04-10; 修回日期: 2023-09-30)

of Zhituo Jiebai Pills in databases such as CNKI, VIP, WangFang, PubMed, and The Cochrane Library were searched from their inception to May 2023, and relevant ancient books were manually searched. The historical evolution, effective ingredients of traditional Chinese medicine (TCM), modern pharmacological effects, and quality control methods of Zhituo Jiebai Pills were summarized and studied. **Results** Zhituo Jiebai Pills is a classic Tibetan formula, composed of seven medicinal herbs: Crystalline Mirabilite, Corydalis Herba, Chebulae Fructus, Lagotis Herba, Aucklandiae Radix, Mel, and Zhaxun Extract. It has the effects of clearing stomach heat, preventing acid, and relieving cough, and have good clinical efficacy in the treatment of gastrointestinal diseases. The main effective ingredients in the formula are calcium sulfate, calcium carbonate, calcium hydroxide, zinc, chebulinic acid, gallic acid, tannic acid, chebulic acid, witch hazel tannins, protocatechol, luteolin, piloside, plantamajoside, quercetin, hemiphroside B, protopine, berberine hydrochloride, oleanolic acid, isohesperidin, catalpol, dehydrocostus lactone, dehydroandrogenide, humic acid, glucose, vanillin, and other chemical components. Modern pharmacological studies have shown that Zhituo Jiebai Pills have certain therapeutic effects in the treatment of bile reflux esophagitis, acetic acid ulcers, peptic ulcers, and hypoxic stress gastric ulcers. However, there is currently relatively few researches on the quality control of Zhituo Jiebai Pills, and the current legal standard is only included in the *Drug Standard Issued by the Ministry of Health* (the first volume of Tibetan Medicine, 1995 Edition). **Conclusion** Zhituo Jiebai Pills have good clinical efficacy in the treatment of gastrointestinal diseases. It is recommended to use various modern scientific technologies to conduct in-depth research on the pharmacological substances and effects of Zhituo Jiebai Pills, in order to promote its rational and safe application in the clinic.

Key words: Tibetan medicine; Zhituo Jiebai Pills; historical evolution; chemical constituents; pharmacology; quality control

智托洁白丸现收载于1995年版《中华人民共和国卫生部药品标准·藏药(第一册)》^{[1]337}(以下简称《标准》)。因方中君药为寒水石,也叫寒水石丸,为藏药经典名方。该方配伍精、药味少、效力专、应用广,由寒水石、矮紫堇、兔耳草、诃子、木香、渣驯膏、蜂蜜等组方,可滋补强身,清热凉血,调和三因,收敛黄水,清除培根之热,具有清胃热、抑酸、止咳功效,临床主要用于治疗慢性胃炎、“培根木布”、胃痛、呕吐酸水、咳嗽、暗哑、胃部壅寒、呼吸不畅,特别是对消化性胃溃疡疗效较好^[2]。因此,本研究中采用计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、The Cochrane Library等数据库自建库起至2023年5月收录的智托洁白丸相关文献;采用人工检索相关古籍,对智托洁白丸的历史沿革、中药材有效成分、现代药理学作用、质量控制方法等进行归纳总结。现报道如下。

1 历史沿革

智托洁白丸于14世纪成方,为藏医药治疗胃病的著名方剂,藏音译为“智托日嘎”,该药物名依据创造者的名字(智托)及药物外观颜色(洁白)而得名^[3-5]。旦增米吉等^[6]认为,智托洁白丸有4个出处,即《藏药方剂大全》^[2]认为出自《精选利乐要义》^[7];《藏药常用配方学》^[8]认为出自《达莫·秘籍》^[9];《藏药成方来源与临床应用》^[10]认为其首次收载于《达莫·秘籍》,后来收载于《唐东杰布的白丸红丸明点》,并沿用至今;《藏医成方制剂现代研究与临床应用》^[3]也认为智托洁白丸首次收载于《达莫·秘籍》,后收载于《明点》^[11]和《宝藏》^[12]。20世纪初,著名藏医药学家钦饶诺布对原配方和工艺进行了改进,制得智托洁白丸,并沿用至今^[13]。

目前,仅《唐东杰布传》中提到唐东杰布发明了洁白丸,但并未提及该药的处方,而《精选利乐要义》《达莫·秘籍》《明点》《宝藏》中均提及。旦增米吉等^[6]对智托洁白丸的方源进行了系统梳理,并对其处方、功效进行了分析(表1),发现智托洁白丸在历史应用过程中药味并未发生变化,从作者生卒时间和成书时间推断智托洁白丸首次收载于《精选利乐要义》《达莫·秘籍》,且各药味药量的比例多为诃子-寒水石-矮紫堇-兔耳草-木香-渣驯膏(6:3:3:3:3:1.5, $m/m/m/m/m/m$),并未提及蜂蜜用量,将药材粉碎后用蜂蜜水打丸,烘干后服用。除蜂蜜外,其他药材与《标准》收载的用法用量相同。可见,智托洁白丸最普遍的应用方式最早出现于《达莫·秘籍》《明点》。但才让措等^[4]认为,智托洁白丸由唐东杰布首创,且成方于14世纪;17世纪由藏医药学家达莫门让巴洛桑曲扎收载于《达莫·秘籍》;19世纪的《明点》中提到该药为唐东杰布发明;20世纪著名藏医药学家钦饶诺布对工艺和原配方进行了改进^[4];《藏医成方制剂现代研究与临床应用》中对智托洁白丸各味药的用量进行了规范^[3-4]。国家药品监督管理局官网显示,目前市售有智托洁白丸及智托洁白片2种剂型,涉及青海、西藏、四川的6家生产企业和6个批准文号,片剂与丸剂处方组成一致。详见表2。

2 中药材有效成分

2.1 寒水石

寒水石收载于《六省区藏药标准》,藏音译为君西,分为南寒水石和北寒水石。在智托洁白丸处方中,2种寒水石均可入药。南寒水石为碳酸钙(CaCO_3)类矿

表1 智托洁白丸历史沿革

Tab. 1 Historical evolution of Zhituo Jiebai Pills

古籍文献	组方	制法	主治症	成书时间
《精选利乐要义》	寒水石(1 g), 矮紫堇(0.25 g), 诃子(0.25 g), 兔耳草(0.25 g), 木香(0.25 g), 蜂蜜(无), 渣驯膏(1 g)	粉碎, 用蜂蜜水打丸, 烘干	治体内外百病, 特治培查病	17世纪(1631-?)
《达莫·秘籍》	寒水石(3 g), 矮紫堇(3 g), 诃子(6 g), 兔耳草(3 g), 木香(3 g), 蜂蜜(无), 渣驯膏(1.5 g)	粉碎, 用蜂蜜水打丸, 烘干	治体内外百病, 特治胃病	17世纪(1638-?)
《明点》	寒水石(3 g), 矮紫堇(3 g), 诃子(6 g), 兔耳草(3 g), 木香(3 g), 蜂蜜(无), 渣驯膏(1.5 g)	粉碎, 用蜂蜜水打丸, 烘干	调和三因, 治百病	19世纪(1820年至1892年)
《宝藏》	寒水石(1 g), 矮紫堇(0.25 g), 诃子(0.25 g), 兔耳草(0.25 g), 木香(0.25 g), 蜂蜜(无), 渣驯膏(1 g)	粉碎, 用蜂蜜水打丸, 烘干	治体内外百病, 特治培隆病	19世纪(1813年至1899年)
《藏医成方制剂现代研究与临床应用》	寒水石(200 g), 矮紫堇(120 g), 诃子(180 g), 兔耳草(120 g), 木香(120 g), 蜂蜜(50 g), 渣驯膏(100 g)	除剔骨、蜂蜜外, 其余粉碎成细粉, 过筛, 混匀, 用渣驯膏, 蜂蜜加适量水泛丸, 干燥	慢性胃炎, “培根木布”, 胃痛, 呕吐酸水, 咳嗽, 嗜哑, 胃部壅塞, 呼吸不畅	20世纪

表2 智托洁白丸 / 片的基本信息

Tab. 2 Basic information of Zhituo Jiebai Pills / Tablets

药品名称	生产企业	批准文号	生产属地
智托洁白丸	西藏藏医药大学藏药有限公司	国药准字Z54020094	西藏
	金诃藏药股份有限公司	国药准字Z63020067	青海
	那曲市藏药厂	国药准字Z54020144	西藏
	金诃藏药股份有限公司	国药准字Z63020291	青海
	西藏甘露藏药股份有限公司	国药准字Z54020053	西藏
智托洁白片	宇安藏药股份有限公司	国药准字Z20110022	四川

石^[14], 北寒水石为硫酸钙类矿石, 主要包括硬石膏、石膏和芒硝, 其有效成分见表3。寒水石忌生用, 需炮制后入药^[15]。目前, 常用炮制方法有凉制、酒淬、奶淬、水淬、醋淬、酸奶淬。炮制过程中, 南寒水石主成分CaCO₃部分会转为碱性的氢氧化钙[Ca(OH)₂], 有助于增强抑酸功效^[16], 且炮制前后南寒水石中钙(Ca)的含量几乎不变, 但微量元素变化较大。微量元素锌(Zn)是人体中多种酶的功能成分, 有助于胃溃疡的愈合, 炮制后Zn含量增加, 可提高对胃炎、胃溃疡的治疗效果^[17]。炮制后, 北寒水石主成分硫酸钙的溶出度会增加, 利于药效提升^[18]。

2.2 诃子

诃子为使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* Retz.

的干燥成熟果实, 收载于2020年版《中国药典(一部)》^[19]¹⁹⁴, 分布于印度、缅甸及我国云南、西藏、广西、广东等地。诃子提取物成分较多, 具有抗氧化、抗肿瘤, 保护肠黏膜, 促进肠道消化, 抗肾间质纤维化, 抑制类风湿关节炎, 抑制溃疡性结肠炎等多种活性^[20-21]。张秀娟等^[22]的研究表明, 诃子提取物能显著减轻脂多糖(LPS)腹腔注射诱导的小鼠肠道损伤。诃子主要成分为酚酸、鞣质、三萜类等, 详见表3。其中, 酚酸类主要有效包括诃子酸、鞣花酸、诃子次酸、没食子甲酯^[23], 还含有没食子酸^[24]、柯里拉京^[25]等抗肿瘤活性成分^[26]; 鞣质如金缕梅单宁、没食子单宁^[27]等有抗肿瘤作用; 三萜类主要为2 α , 3 β , 19 α -三羟基-齐墩果-12-烯-29-羧酸、2 α , 3 β , 19 α , 23-四羟基-齐墩果-12-烯-28-羧酸^[28]等。另外, 诃子还含有原儿茶酚、莽草酸、莽草酸甲酯^[29]、2 α -羟基乌苏酸、诃子素^[30]等苷类成分。

2.3 兔耳草

兔耳草藏音译为洪连, 为玄参科植物短管兔耳草 *Lagotis brevītuba* Maxim. 或全缘兔耳草 *L. integra* W. Smith. 的干燥全草^[31], 收载于1995年版《标准》^[1]⁶³, 主要分布于青海、西藏、甘肃等省区, 在智托洁白丸处方中2种品

表3 智托洁白丸中各药材主要有效成分与药理学作用

Tab. 3 Main active ingredients and pharmacological effects of various medicinal herbs in Zhituo Jiebai Pills

药材	主要有效成分	主要药理学作用
寒水石	CaSO ₄ , CaCO ₃ , Ca(OH) ₂ , Zn等	抑酸, 治疗胃溃疡
诃子	诃子酸、鞣花酸、诃子次酸、没食子甲酯、没食子酸、柯里拉京、金缕梅单宁、原儿茶酚等	抗氧化, 抗肿瘤, 保护肠黏膜, 促进肠道消化, 抑制溃疡性结肠炎
兔耳草	木犀草素、毛蕊花糖苷、大车前苷、松果菊苷、梓醇、鞭打绣球苷B、异槲皮苷等	调节免疫, 抗肿瘤, 抗炎, 促进胃溃疡愈合, 抗氧化
矮紫堇	四氢小檗红碱、原阿片碱、四氢巴马汀、盐酸小檗碱、齐墩果酸等	解热, 抗炎, 镇痛, 抗氧化
木香	去氢木香内酯、木香烃内酯等	治疗胃溃疡及急性胃黏膜损伤, 抗炎利胆, 抵制胃肠道平滑肌痉挛, 止泻, 镇痛
渣驯膏	黄腐酸等	去腐生肌, 抗炎, 止血, 止咳, 平喘
蜂蜜	葡萄糖、香兰素等	润肠通便, 促进创面愈合, 抗炎

系兔耳草均可入药。

短管兔耳草提取物具有调节免疫、抗肿瘤、抗肝损伤、抗痛风、抑菌抗炎、促进胃溃疡愈合等作用。刘利敏等^[32]的研究结果显示,短管兔耳草总黄酮具有抗炎作用,其提取物促进大鼠慢性胃溃疡愈合的作用明显。短管兔耳草主要含有黄酮类、苯丙素苷类、环烯醚萜苷类、挥发油类等有效成分,详见表3。其中,黄酮类成分如木犀草素^[33]、柯伊利素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷等^[34]具有抗炎、调节免疫、抗衰老作用^[35];苯丙素苷类如毛蕊花糖苷、大车前苷及松果菊苷具有抗病毒、抗肿瘤等作用^[36-37];环烯醚萜苷类如6-O- $[\alpha$ -L-(3,4-二甲氧基肉桂酰)-吡喃鼠李糖基]-梓醇、3,4-二羟基苯乙醇^[36];挥发油类如二苯胺、邻苯二甲酸丁基-8-甲基壬基酯^[38]。

全缘兔耳草提取物具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗肝损伤、抗痛风、抗胃溃疡等作用,其可能通过抑制相关炎症因子过表达及相对应的通路发挥作用,从而治疗结肠炎^[39]。全缘兔耳草主要含有环烯醚萜苷类、苯丙素苷类、黄酮类等成分,详见表3。环烯醚萜苷类如梓醇、桃叶珊瑚苷^[40]具有保护神经、保肝、抗炎、降血糖、调血脂、调节免疫、抗肿瘤等作用^[41];苯丙素苷类如大车前苷、鞭打绣球苷B、松果菊苷^[42]具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、调节免疫、保肝、酶抑制活性等作用^[43];黄酮类如异槲皮苷、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、木犀草素具有降血压、抗胃溃疡、保护生殖组织、抗炎、抗肿瘤、降血糖等药理学作用^[44]。

2.4 矮紫堇

矮紫堇藏音译为日官孜玛,为罂粟科植物矮紫堇 *Corydalis hendersonii* Hemsl. 和扁柄黄堇 *C. mucionifera* Maxim. 的干燥全草,收载于1995年版《标准》^[1]¹¹⁵中。矮紫堇提取物具有解热、抗炎、镇痛、抗氧化等药理学作用^[45-46]。矮紫堇主要含有生物碱类成分、黄酮类成分、三萜类化合物,详见表3。其中,生物碱类化合物有四氢小檗红碱、原阿片碱、四氢巴马汀、盐酸小檗碱^[47],黄酮类化合物有芹菜素、槲皮素^[48]等,三萜类化合物有苏酸、齐墩果酸,甾体类化合物有豆甾醇、 β -谷甾醇、胡萝卜苷等。其中,黄酮类化合物能抑制炎症因子过表达及氧化应激反应^[49]。

2.5 木香

木香收载于2020年版《中国药典(一部)》^[19]⁵⁷,为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* Decne. 的干燥根,其性温,味辛、苦,具有健脾消食、行气止痛、安胎功效^[50]。木香提取物对胃溃疡有明显抑制作用,且不抑制胃酸分泌,对急性胃黏膜损伤有缓解作用^[51]。此外,其抗炎利

胆效果显著^[52],可有效抑制胃肠道平滑肌痉挛,并缓解过度兴奋^[53],还有止泻和镇痛作用^[54-55]。木香含量最丰富的为萜类化合物,其主要有效成分为去氢木香内酯^[56]和木香烯内酯^[57](表3),也为木香的主要活性化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗溃疡活性和扩张血管活性,2020年版《中国药典(一部)》仅以木香烯内酯和去氢木香内酯作为指标性成分。木香还含有单萜类、三萜类、糖苷类、木香碱等化学成分,单萜类有萜品醇、水芹烯,三萜类有白桦脂醇、鲨烯,糖苷类有苯基- β -D-葡萄糖苷。此外,活性成分还有抗微生物作用的黄酮苷及减轻支气管和胃肠道平滑肌痉挛作用的木香碱等^[58]。

2.6 渣驯膏

渣驯膏藏音译为扎星,也称岩精,即岩精膏,为常用的藏药生药,为动物红耳鼠兔的干燥粪便,全年收集,晒干,收载于1992年版《青海省藏药标准》^[59]。渣驯膏提取物具有抗胃溃疡、抗炎、保护肝脏、镇痛、免疫调节、抗肿瘤等活性。叶翠萍等^[60]采用小鼠胃溃疡模型,考察渣驯膏及其不同萃取部位的抗胃溃疡作用,结果显示,渣驯膏及其水萃取、正丁醇部位均能明显降低胃溃疡模型小鼠的溃疡指数。渣驯膏含有的主要金属元素为铁、钾、钙、镁等,还含有二苯并- α -吡喃酮(DBPs)及其共轭物[DBP-色素蛋白复合物(DCPs)]、黄腐酸、胡敏酸、腐黑物等有效成分^[61-62],且黄腐酸为渣驯膏主要有效成分,详见表3。黄腐酸能提高机体免疫力,促进纤维细胞生长,有较明显的去腐生肌、抗炎、止血、祛痰、止咳、平喘作用,还具有抗缺氧、耐疲劳和增加细胞氧化磷酸化的作用,可调节机体代谢功能^[63]。此外,渣驯膏还含有挥发性、脂肪性、氨基酸等成分。

2.7 蜂蜜

蜂蜜的主要成分为糖^[64]、维生素、有机酸、多酚类物质^[65]等,其主要有效成分见表3。蜂蜜具有黏性,可清除胃部培根培乃及黄水,可将智托洁白丸的药效引至胃部^[66]。蜂蜜的有效成分葡萄糖、香兰素等具有甜味、吸湿性、触变性等特性,是发挥多种药效作用的重要基础^[67]。

3 现代药理学作用

3.1 对胆汁反流性食管炎的作用

仓菊卓玛等^[68]的研究结果显示,采用藏药智托洁白丸联合质子泵抑制剂治疗胆汁反流性食管炎的疗效优于单用奥美拉唑肠溶片。

3.2 对乙酸性溃疡的作用

赵益等^[69]采用乙酸型溃疡模型大鼠,给药7 d处

死,并检测相应指标,结果显示,智托洁白丸能促进大鼠胃黏膜上皮细胞的增生与组织修复,达到治疗胃溃疡的作用。

刘燕等^[70]采用水浸型、幽门结扎型、乙酸型溃疡模型,观察智托洁白丸对水浸型胃溃疡模型大鼠的抑制率,以及对幽门结扎型胃溃疡模型大鼠溃疡面积、胃液量、游离胃酸、胃蛋白酶活性的影响,对乙酸型胃溃疡模型大鼠血浆中胃动素、胃泌素含量的影响。结果显示,智托洁白丸能治疗胃溃疡,可能与抑制胃蛋白酶活性、阻止胃酸分泌、降低血浆中胃动素与胃泌素的含量相关。

3.3 对消化性溃疡的作用

王烨等^[71]将胃阴虚证型的消化性溃疡200例随机分为治疗组(150例)和对照组(50例),治疗组患者给予中成药智托洁白丸(每次1g,每天3次),对照组患者给予西药奥美拉唑片(每次40mg,每天2次)。结果显示,智托洁白丸治疗胃阴虚证型消化性溃疡的疗效与奥美拉唑片相似,均有良好的治疗效果。

3.4 对低氧应激性胃溃疡的作用

杨梅等^[72]的研究结果显示,智托洁白丸能增加大鼠胃黏膜的腺苷三磷酸(ATP)、腺苷二磷酸(ADP)、腺苷-磷酸(AMP)含量及能荷,增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛(MDA)含量,减轻低氧应激所致胃黏膜溃疡的损伤,表明智托洁白丸具有保护低氧应激性胃溃疡的作用。

4 质量控制方法

目前,对于智托洁白丸质量方面的研究整体较少,质量控制的法定标准也仅有1995年版《标准》。马应凤等^[73]按理化鉴别法对智托洁白丸处方中寒水石进行定性鉴别,采用薄层色谱(TLC)法对方中的木香、诃子和兔耳草进行定性鉴别。结果建立的理化鉴别法专属性强,重复性好;TLC法简便,专属性强,可用于藏药智托洁白丸的质量控制。常炜^[74]采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法测定智托洁白丸中木香烯内酯和去氢木香内酯的含量,结果方法专属性强,灵敏度高,重复性好,适用于藏药智托洁白丸中木香烯内酯和去氢木香内酯的含量测定。仇朝红等^[75]对智托洁白丸中没食子酸进行了定性与定量检测,建立的TLC法和HPLC法可用于智托洁白丸中没食子酸的定性鉴别和定量控制。热增才旦等^[76]将样品经微波消解后,以铑为内标,采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定样品中钴(Co)、铜(Cu)、砷(As)、铅(Pb)、铁(Fe)、硒(Se)、Zn等微量元素的含量。该方法中各元素的检测限为0.003~0.093 μg/g,加样回收率为96%~106%,且快速、准确、灵敏度高,可用于测定智托洁白丸中微量元素的含量。

刘云华等^[77]采用RP-HPLC法测定智托洁白丸中木香烯内酯的含量,结果该方法简便可靠、重复性好,可用于智托洁白丸的质量控制。陈瑞生^[78]采用Phenomenex C₁₈色谱柱,以甲醇-冰醋酸-N,N-二甲基甲酰胺-水(2:0.5:20:90,V/V/V/V)为流动相,于275nm波长处测定智托洁白丸中没食子酸的含量。结果平均加样回收率为97.0%,RSD为1.3%,可用于测定智托洁白丸中没食子酸的含量。

5 结语

作为藏族经典验方,目前不同剂型间的处方和功能主治基本统一,智托洁白丸相关研究较智托洁白片多。历史记载其可治疗慢性胃炎、胃痛、呕吐酸水、咳嗽、呼吸不畅等,但治疗咳嗽方面的药效评价仍未见报道。目前,对该复方中诃子、矮紫堇、木香等研究较多,而对其整体药效物质的解析较少,药理学研究方面仅以胃溃疡为主,且相关研究也较薄弱,其作用机制研究仍有待加强。

质量控制是保证药品一致性的关键,也是保证有效性的前提。关于智托洁白丸的质量控制、药效物质基础研究鲜有报道,控制质量的法定标准也只涉及理化和TLC鉴别(木香、兔耳草),且该标准中存在项目缺失和专属性不强的问题,不能全面评价该制剂的质量。未来研究中要进一步提高和完善现行质量标准,修订木香、兔耳草TLC鉴别方法,增订显微鉴别、诃子TLC鉴别、多成分含量测定等。由于处方中存在矿物药与动物药,可能会造成重金属超标,应采用热分析技术、X射线衍射技术、光谱技术、ICP-MS法等进行重金属含量测定,并对智托洁白丸中相关矿物药和动物药进行安全性评价和质量控制。

随着中医药研究的不断发展,复方药效物质解析过程的复杂性及其相关研究的必要性越来越受到重视,其研究方法与单味药材区别很大,因为不同药材中的成分存在相互作用。目前,对于药理学及药效学的相关研究较少,以后可利用成分敲除技术、药物代谢动力学、谱效学研究、生物膜色谱法、仿生技术、蛋白质组学、化学计量学、基因组学等组学技术,分子生物色谱法、代谢组学、多靶点高通量筛选、中药组合化学技术和化学物质组学法,分子对接、网络药理学等基于数据库的计算机技术,系统生物学等技术进行不断探索。

参考文献

- [1] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·藏药(第一册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1995.
- [2] 索朗顿珠. 藏药方剂大全[M]. 拉萨:西藏人民出版社,

- 2006:135.
- [3] 占 堆,赵军宁. 藏医成方制剂现代研究与临床应用[M]. 成都:四川科学技术出版社,2009:112-113.
- [4] 才让措,郭登海. 藏药“智托洁白丸”功能主治及方解浅述[J]. 中国民族民间医药,2012,21(18):9.
- [5] 卓玛草. 浅析关于“拉卜楞洁白丸”独具特色的方剂组成及临床应用[J]. 西藏科技,2015(10):47-48.
- [6] 旦增米吉,顿 珠. 基于藏药智托洁白丸的方源文献考证研究[J]. 中国民族医药杂志,2022,28(3):74-75.
- [7] 直贡·次旺旦巴. 精选利乐要义[M]. 西宁:青海人民出版社,2019:417.
- [8] 嘎 务. 藏药常用配方学[M]. 拉萨:西藏藏文古籍出版社,2018:82.
- [9] 达莫曼让巴·洛桑曲扎. 达莫·秘籍[M]. 西宁:青海人民出版社,2019:11.
- [10] 巴 珠. 藏药成方来源与临床应用[M]. 四川:四川人民出版社,2015:88.
- [11] 绛阳钦则旺布. 明点[M]. 西宁:青海人民出版社,2019:218.
- [12] 贡珠·云丹加措. 宝藏[M]. 西宁:青海人民出版社,2019:138.
- [13] 贡觉·旺堆. 贡珠藏医纪要及其注释[M]. 北京:中国藏学出版社,2014:99.
- [14] 陆景坤,陈朝军,周昊菲,等. 不同产地北寒水石炮制前后药效学研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(11):2547-2550.
- [15] 全正香,魏立新,杜玉枝,等. 藏药南寒水石结构成分及热稳定性分析[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):691-693.
- [16] 全正香,魏立新,杜玉枝,等. 藏药“君西”不同炮制品中的微量元素测定[J]. 光谱实验室,2012,29(6):3487-3490.
- [17] 姜建锋,杜玉枝,魏立新,等. 藏药南寒水石热炮制工艺研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):683-686.
- [18] 仁青罗布. 浅谈藏药寒水石的传统炮制方法[J]. 西藏科技,2017(10):8-9.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [20] 赵 鹿,廖翠萍,杨秀娟,等. 诃子的研究进展及质量标志物的预测[J]. 中草药,2020,51(10):2732-2744.
- [21] 李 斌,李 鑫,范 源. 诃子药理作用研究进展[J]. 药学研究,2015,34(10):591.
- [22] 张秀娟,何丽娟,芦 清,等. 民族药诃子药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2016,41(4):619.
- [23] 杨 雁. 诃子化学成分、生物活性及分析方法研究进展[J]. 西藏科技,2016(9):34-39.
- [24] KAR I, CHATTOPADHYAYA R. Effect of seven Indian plant extracts on Fenton reaction - mediated damage to DNA constituents[J]. J Biomol Struct Dyn,2016,35(14):2997-3011.
- [25] 张海龙,陈 凯,裴月湖,等. 诃子化学成分的研究[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18(6):417-418.
- [26] LIN T, NONAKA G, NISHIOKA I, et al. Tannins and related compounds. C II . structures of Terchebulin, an ellagitannin having a novel tetraphenylcarboxylic acid (terchebolic acid) moiety, and biogenetically related tannins from *Terminalia chebula* Retz[J]. Chem Pharm Bull,1990,38(11):3004-3008.
- [27] CHOCSOM MA,胡亚玲,文 先,等. 诃子果实活性成分提取及抗氧化活性研究[J]. 食品安全质量检测学报,2014,5(3):942.
- [28] 李华爽,刘永建,杨洪柳,等. 诃子化学成分、药理作用机制、质量控制及炮制研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(12):2130-2141.
- [29] 卢普平,刘星塔,李兴从,等. 诃子三萜成分的研究[J]. 植物学报,1992(2):126-132.
- [30] SINGH C. 2 α -Hydroxymicromeric acid, a pentacyclic triterpene from *Terminalia chebula*[J]. Phytochemistry,1990,29(7):2348-2350.
- [31] 高必兴,何 芳,齐景梁,等. 常用兔耳草类药材的6种有效成分含量对比研究[J]. 中草药,2022,53(9):2810-2817.
- [32] 刘利敏,朱俊博,戴亚妮,等. 藏药短管兔耳草总黄酮抗炎作用研究[J]. 中国药师,2010,13(4):503-505.
- [33] 郝 峰,邓 君,王彦涵. 藏药短管兔耳草的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(7):869-871.
- [34] 苑 祥,张 莉,赵建强,等. 短管兔耳草化学成分研究[J]. 中草药,2015,46(10):1437-1440.
- [35] 张晨辉,李 敏,曾金祥,等. 短管兔耳草化学成分的研究[J]. 中成药,2019,41(2):333-337.
- [36] 谈利红,杨宗发,张婉露,等. 藏药短管兔耳草化学成分与药理作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(98):65-66.
- [37] 史高峰,杨云裳,鲁润华,等. 藏药短管兔耳草挥发性化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发,2003(4):319-321.
- [38] 骆亚薇. 天然环烯醚萜类的质谱裂解规律及应用研究[D]. 石家庄:河北科技大学,2015.
- [39] 于瑞涛,陶燕铎,邵 赞. 短管兔耳草的研究进展[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):24-25.
- [40] 薛长松,徐 晶,李萃萍,等. 环烯醚萜苷类化合物体内代谢及代谢物药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2018,43(1):39-45.
- [41] 王 陆. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术的短穗兔耳草定性分析与体内代谢轮廓研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2021.
- [42] XUE Z, YANG B. Phenylethanoid Glycosides: Research Advances in Their Phytochemistry, Pharmacological Activity and Pharmacokinetics[J]. Molecules,2016,21(8):56.
- [43] TIAN X Y, LI M X, LIN T, et al. A review on the structure and pharmacological activity of phenylethanoid glycosides[J]. Eur J Med Chem,2021,209:112563.
- [44] 祁建宏,董芳旭. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 北京联合大学学报,2020,34(3):89-92.
- [45] 高燕萍,吴 强,梁 健,等. 矮紫堇生物碱成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(17):67-70.

- [46] 魏春华,曾金祥,史亚夫,等. 矮紫堇化学成分的UHPLC-Q-TOF-MS/MS分析[J]. 江西中医药大学学报,2018,30(2):65-68.
- [47] 顿珠次仁,陈正红,米玛,等. 关于藏药矮紫堇有效成分及色谱图的研究[J]. 西部中医药,2020,33(4):55-58.
- [48] FU Y,ZHOU Y,LIAO X, et al. A New Alkaloid from *Corydalis hendersonii*[J]. Planta Med,2009,75(5):547-549.
- [49] 傅予,梁健,白央,等. 尼泊尔黄堇中总生物碱的串联质谱分析[J]. 质谱学报,2010,31(2):98-102.
- [50] 汤喜兰,刘建勋,李澎,等. 山柰酚和槲皮素对乳鼠心肌缺氧复氧及过氧化损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2012,28(1):56.
- [51] 韩坚,林煌权,钟志勇,等. 木香超临界提取物抗实验性胃溃疡的研究[J]. 中药材,2005,28(11):1017-1019.
- [52] 应军,罗小萍. 木香对大鼠急性胃粘膜损伤的拮抗作用[J]. 中药材,1999,22(10):526-527.
- [53] 王永兵,王强,毛福林,等. 木香的药效学研究[J]. 中国药科大学学报,2001,32(2):146-148.
- [54] GILANI AH, SHAH AJ, YAEESH S. Presence of cholinergic and calcium antagonist constituents in *Saussurea lappa* explains its use in constipation and spasm [J]. Phytother Res, 2007,21(6):541-544.
- [55] 吴承艳,李振彬,石建喜. 木香、丁香和威灵仙镇痛及胃肠动力作用的实验研究[J]. 江苏中医药,2005,37(12):61-63.
- [56] 田静,张盼盼,卢永昌,等. 矮紫堇化学成分与生物活性研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(1):135-140.
- [57] 魏春华,程虹毓,高燕萍,等. 藏药矮紫堇解热镇痛抗炎作用的研究[J]. 中国新药杂志,2017,26(3):337-342.
- [58] ZHAO F, XU H, HE EQ, et al. Inhibitory effects of sesquiterpenes from *Saussurea lappa* on the overproduction of nitric oxide and TNF- α release in LPS-activated macrophages[J]. J Asian Nat Prod Res, 2008,10(11/12):1045-1053.
- [59] 青海省卫生厅. 青海省藏药标准[M]. 西宁:青海人民出版社,1992:39.
- [60] 叶翠萍,王文倩,赵明明,等. 藏药渣驯膏及其不同萃取部位抗胃溃疡抗肝损伤作用的比较研究[J]. 中国民族民间医药,2017,26(7):39.
- [61] 曹赞,古锐,马逾英,等. 藏药“渣驯膏”物质组成研究[J]. 中药材,2015,38(2):279.
- [62] 童丽,索南邓登,程会云,等. 五省区藏药渣驯膏微量元素测定分析[J]. 时珍国医国药,2011,22(12):2856.
- [63] GHOSAL S. Shilajit in perspective [M]. United Kingdom, Oxford:Alpha Science International Limited,2006:324.
- [64] 徐贤,顾振宇. 蜂蜜酿造过程中糖分的变化规律[J]. 食品与机械,2015,31(6):88-91.
- [65] 张洪礼,王伦兴,陈德琴,等. 蜂蜜化学成分及其生物活性的研究进展[J]. 贵州农业科学,2021,49(9):100-107.
- [66] 卓玛措,顿珠,仁增平措,等. 智托洁白丸之方解及功效研究[J]. 中成药,2023,45(2):656-659.
- [67] 郝博,曹欢,鹿扩建,等. 蜂蜜作为药用辅料应用及质量控制的研究概述[J]. 中医药学报,2020,48(10):69-74.
- [68] 仓菊卓玛,次仁. 拉萨地区藏西医治疗胆汁反流性食管炎90例临床观察[J]. 西藏科技,2012(8):52.
- [69] 赵益,罗畅,蓝希明,等. 智托洁白丸对乙酸型胃溃疡大鼠的作用机制研究[J]. 江西中医药大学学报,2016,28(3):65-67.
- [70] 刘燕,蓝希明,罗畅,等. 智托洁白丸对胃溃疡大鼠的作用研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(1):82-84.
- [71] 王烨,宋珍,陈玉萍. 智托洁白丸治疗消化性溃疡的临床观察[J]. 中国伤残医学,2010,18(2):77-78.
- [72] 杨梅,郑兰芝,李占强,等. 智托洁白丸对低氧应激性胃溃疡的保护作用[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(3):1261-1266.
- [73] 马应凤,多杰才让,王丽娟. 藏药智托洁白丸质量标准研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(94):111-112.
- [74] 常炜. HPLC法测定智托洁白丸中木香烃内酯和去氢木香内酯[J]. 中成药,2011,33(11):1923-1926.
- [75] 仇朝红,魏玉海,李文渊. 藏药智托洁白丸中没食子酸的定性及定量检测[J]. 郑州大学学报(医学版),2012,47(1):88-91.
- [76] 热增才旦,刘斌,利毛才让,等. ICP-MS法测定藏药智托洁白丸中微量元素[J]. 中国民族医药杂志,2011,17(7):48-50.
- [77] 刘云华,黄志芳,陈燕,等. RP-HPLC测定智托洁白丸中木香烃内酯的含量[J]. 中成药,2008,30(9):1432-1433.
- [78] 陈瑞生. RP-HPLC法测定藏成药智托洁白丸中没食子酸的含量[J]. 陕西中医,2007,28(12):1679-1681.

(收稿日期:2023-06-17;修回日期:2023-12-18)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统