

金茵颗粒剂的制备及临床应用

王海峰¹, 史亚柱¹, 王玉春², 刘建华², 程崑¹, 张恩晖¹, 苗术², 李涛^{2*} (1.解放军第203医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2.齐齐哈尔医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

摘要: 目的 制备金茵颗粒剂, 确定该制剂质量标准, 考察该制剂的稳定性, 观察临床疗效。方法 采用部分药材水煎浓缩、喷雾干燥后, 与糖粉、熊胆粉混合制粒, 干燥的综合制备工艺; 采用加速稳定性试验和室温留样稳定性试验, 观察金茵颗粒剂粒度、溶化性、性状和水分变化, 并用 HPLC 测定制剂中绿原酸含量, 从而研究该制剂稳定性, 与胆益宁片对比观察临床疗效。结果 在高温、强光条件下药物稳定性较好, 在高温条件下不稳定, 加速试验与 18 个月室温留样试验中金茵颗粒剂性状、水分及绿原酸含量测定结果显示稳定性好; 临床观察实验中, 金茵颗粒剂总有效率为 86%。结论 金茵颗粒剂在 18 个月内稳定性较好, 与胆益宁片疗效比较, 金茵颗粒剂疗效较好, 是治疗胆囊炎的有效药物。

关键词: 金茵颗粒剂; 制备; 质量标准; 临床应用

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)05-0450-05

Preparation and Clinical Application of Jinyin Granules

WANG Haifeng¹, SHI Yazhu¹, WANG Yuchun², LIU Jianhua², CHENG Kun¹, ZHANG Enhui¹, MIAO Shu², LI Tao^{2*} (1.No.203 Hospital of PLA, Qiqihaer 161000, China; 2.Qiqihaer Medical University, Qiqihaer 161006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare Jinyin Granule and determine its quality control, evaluate its stability and clinical efficacy. **METHODS** The decoction of a part of herbal was concentrated and spray dried, then mixed with sugar and bear bile to be granulated. Accelerated stability test and room temperature stability test was taken to observe the granule size, dissolution and moisture change, HPLC was used for the determination of chlorogenic acid in Jinyin granules. Clinical therapeutic effect was compared with Danyining tablet. **RESULTS** The stability of Jinyin granules was good in the conditions of high temperature and strong light, but instability under high humidity, the result of the stability of the properties, moisture and chlorogenic acid of Jinyin granules was good in accelerated test and sample stay at room temperature test in eighteen months. The total effective rate was 86% in clinical observation. **CONCLUSION** The stability of Jinyin granules was good in eighteen months. Compared with Danyining tablet, Jinyin granules have better therapeutic effect on cholecystitis.

KEY WORDS: Jinyin granule; preparation; quality control; clinical application

急、慢性胆囊炎是临床常见、多发疾病, 中医属“胁痛”、“痞满”范畴。文献报告发病率在 10%~20%, 且女性患者多于男性。中药在治疗胆囊炎上发挥了重要作用, 但可用药物不多。金茵颗粒剂是根据急、慢性胆囊炎的病因病机与症候特征及多年临床实践, 辨证组方而成, 该制剂具有清热解毒、利胆退黄、行气止痛等功效。前期的临床前研究表明^[1-6], 金茵颗粒剂具有显著的抗炎、镇痛、抗胆管炎、保肝等作用。本研究旨在建立该制剂的质量标准, 考察其稳定性, 观察临床疗效, 以期为新药开发提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters 高效液相色谱仪, 包括 Waters-600 输液泵、2487 紫外-可见检测器、717plus Autosampler (自动进样器)等。

1.2 试剂与试剂

金茵颗粒剂(解放军第 203 医院制剂室, 批号: 090325, 090326, 090327); 绿原酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 753-9003); 熊胆粉、金钱草、郁金(齐齐哈尔万育堂医药有限公司), 经万育堂医药有限公司王志伟中医师鉴定, 符合中

基金项目: 黑龙江省普通高等学校骨干教师创新能力资助计划项目(1053G004)

作者简介: 王海峰, 男, 副主任药师 Tel: (0452)6878595 E-mail: ehzhang1986@163.com *通信作者: 李涛, 男, 教授, 硕士 Tel: (0452)2663899 E-mail: Litao2200@163.com

国药典 2010 年版规定；甲醇为色谱纯，水为超纯水，冰醋酸等其它试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方

熊胆粉 2 g, 金钱草 15 g, 郁金 15 g, 茵陈 10 g, 枳实 15 g, 大黄 5 g, 甘草 10 g。

2.2 制备方法

方药除熊胆粉外，按组方剂量混合加 8~10 倍量水，浸泡 1 h，煎煮 2 次，每次 40 min，合并滤液，静置 24 h，离心取上清液，浓缩，喷雾干燥，加 55% 的糖粉和 5% 的熊胆粉混合制粒，干燥、分装。每袋 10 g。

2.3 质量标准

2.3.1 性状 本品为棕褐色颗粒，气微香，味苦。

2.3.2 鉴别 取本品 3 g，加甲醇 10 mL，回流提取 1 h，滤过，滤液蒸干，残渣加入 5 mL 的 50% NaOH，水浴中加热水解 7 h，用 HCl 调 pH 2~3，用乙醚萃取 6 次，每次 15 mL，合并乙醚萃取液，蒸干，用 1 mL 甲醇溶解，过 0.45 μm 滤膜，作为供试品溶液；另取熊去氧胆酸对照品，加甲醇制成 1 mL 含 1 mg 的溶液，作为对照品溶液；除熊胆粉外，将处方规定量的其余各味药材，模拟制备工艺制成空白对照品，按供试品溶液方法制成空白对照溶液。按薄层色谱法^[7]试验，吸取上述 2 种溶液各 5 μL，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以正己烷-乙酸乙酯-冰醋酸(15:7:5)为展开剂，展开，展距为 18 cm，取出，晾干，喷以硫酸乙醇溶液，110 °C 加热数分钟，在 365 nm 紫外分析仪上检视，供试品色谱中在与对照品溶液相应的位置上显相同的斑点或荧光。

表 1 加速试验稳定性结果

Tab 1 Accelerated test results of stability

条件	时间/d	金茵颗粒剂				
		性状	水分/%	粒度	溶化性	绿原酸含量/μg·mL ⁻¹
光照	0	棕褐色颗粒	2.85	粒度检查良好	混悬均匀	110.35
	5	棕褐色颗粒	2.74	粒度检查良好	混悬均匀	110.21
	10	棕褐色颗粒	2.59	粒度检查良好	混悬均匀	108.27
高温	0	棕褐色颗粒	2.83	粒度检查良好	混悬均匀	113.21
	5	棕褐色颗粒	2.73	粒度检查良好	混悬均匀	112.76
	10	棕褐色颗粒	2.61	粒度检查良好	混悬均匀	107.68
高湿	0	棕褐色颗粒	2.88	粒度检查良好	混悬均匀	101.79
	5	棕褐色颗粒	5.11	粒度检查良好	混悬均匀	100.67
	10	棕褐色颗粒	7.83	粒度检查不合格	混悬均匀	100.45

2.3.3 检查 本品应符合中国药典 2010 年版一部附录 IC 颗粒剂项下的规定。水分不得>6.0%；溶化性应呈均匀混悬状；粒度、装量差异及微生物限度检查应符合规定。

2.3.4 含量测定 茵陈为处方中的主要成分，以绿原酸作为其质量控制指标^[8]。样品含量测定，按文献^[7]，精密称取金茵颗粒剂测定，外标法计算含量，以 3 批样品检测结果，标准暂定为每袋金茵颗粒含茵陈以绿原酸(C₁₆H₁₈O₉)计不得<2.35 mg。

2.4 药物稳定性观察

根据新药审批办法中有关中药部分的修订和补充规定^[9]，将金茵颗粒除去外包装，放入表面皿中，于光照条件(4 500±500)Lx 下放置 10 d(光照试验)；在(60±2)°C 条件下放置 10 d(高温试验)；在相对湿度(90±5)%条件下放置 10 d(高湿试验)，分别于第 0, 5, 10 天取样，按照粒度测定法测定，不能通过 1 号筛与能通过 5 号筛的总和不能>15%。溶化性测定，取供试品 10 g，加热水 200 mL，搅拌 5 min，立即观察混悬结果。结果见表 1。除高湿条件外，金茵颗粒稳定性较好。对 3 批金茵颗粒剂按留样观察法置于室温(25±2)°C，相对湿度(69±10)%条件下，在第 0, 3, 6, 9, 12, 18 月取样按质量标准进行考察。经初步稳定性试验证明，本品在室温条件下放置 18 个月，各项质控指标与 0 月检测结果相比较，均没有明显变化，表明本品是比较稳定的，为确保药物安全性，因此暂定使用期限为 2 年。实验中对照品均按照保存要求低温干燥条件下保存。颗粒性状、水分及样品绿原酸含量测定结果见表 2。

表 2 稳定性考察结果

Tab 2 Results of stability test

放置时间	样品批号	性状	粒度	溶化性	水分/%	取样量/g	峰面积	含量	
								/μg·mL ⁻¹	/mg·袋 ⁻¹
0 月(2009.3.28)	对照品	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.75	0.014 2	2 672 714	113.60	—
	90323	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.83	0.799 2	2 324 657	98.81	2.47
	90324	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.88	0.800 3	2 299 784	97.75	2.44
	90325	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.92	0.800 1	2 309 133	98.15	2.45
3 月(2009.6.28)	对照品	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.79	0.014 0	2 569 181	111.68	—
	90323	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.84	0.867 3	2 469 868	107.36	2.47
	90324	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.86	0.867 7	2 442 795	106.19	2.44
	90325	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.89	0.888 5	2 554 884	111.06	2.47
6 月(2009.9.28)	对照品	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.79	0.014 24	2 701 266	113.92	—
	90323	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.82	0.816 9	2 391 712	100.86	2.47
	90324	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.88	0.825 1	2 398 444	101.15	2.45
	90325	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.91	0.825 6	2 404 227	101.39	2.46
9 月(2009.12.28)	对照品	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.82	0.013 98	2 579 676	111.84	—
	90323	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.85	0.897 2	2 565 587	111.23	2.48
	90324	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.91	0.849 1	2 400 198	104.06	2.45
	90325	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.93	0.862 3	2 450 484	106.24	2.46
12 月(2010.3.28)	对照品	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.81	0.013 97	2 575 794	111.76	—
	90323	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.86	0.859 5	2 452 420	106.41	2.48
	90324	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.93	0.904 5	2 554 110	110.82	2.45
	90325	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.95	0.904 8	2 564 372	111.26	2.46
18 月(2010.9.28)	对照品	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.84	0.013 96	2 563 300	111.68	—
	90323	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.88	0.924 3	2 622 396	114.25	2.47
	90324	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.94	0.928 3	2 587 098	112.72	2.43
	90325	棕褐色颗粒	符合标准	混悬均匀	2.97	0.887 6	2 496 777	108.78	2.45

3 临床应用

3.1 一般资料

全部病例均为 2008 年 1 月至 2009 年 12 月解放军第 203 医院门诊及住院病人,按临床疾病诊断依据确诊为急性慢性胆囊炎,共 400 例,其中男性 120 例,女性 280 例。年龄最小 29 岁,最大 64 岁,平均年龄(46.8±11)岁。根据病情分类,重症 77 例,中症 162 例,轻症 161 例。将 400 例患者进行随机对照试验,随机等分到治疗组(用金茵颗粒)和对照组(用胆益宁)。治疗组 200 例中男 55 例,女 145 例。对照组 200 例中男 65 例,女 135 例。两组患者在年龄、性别、病程等方面经统计学处理无显著性差异($P>0.05$)。

3.2 治疗及观察方法

3.2.1 治疗方法 治疗组给予金茵颗粒剂,每日 20 g,早晚分服,每次 10 g,疗程 4 周;对照组给予胆益宁片,每日 3 次,每次 4~6 片,疗程 4 周。

3.2.2 观察指标

安全性观察:包括一般体格检查,血、尿、便常规检查,心、肝、肾功能检查;疗效性观察:观察并记录用药前后每周的临床症状,详细记录证候积分变化,注意患者腹部体征变化,疗程前后进行必要的西医客观检查。

3.3 疗效标准

参照卫生部中药新药临床指导原则(1993)慢性胆囊炎、胁痛及痞满证的疗效评定方法制定。治愈:症状完全消失;显效:症状明显好转;有效:症状有所好转;无效:症状改善不明显或有所加重。

3.4 结果比较

治疗组结果:172 例患者经治疗获效,最捷者仅服药 4 袋(2 d 量),多数患者在 1 周内症状改善,3 周时达到最大疗效。对照组结果:165 例患者经治疗获效,最捷者服药 1 周,多数患者在 2 周内症状改善,3 周时达到最大疗效。第 4 周疗程结束,结果见表 3。

表3 金茵颗粒与胆益宁临床疗效结果

Tab 3 Comparison of the clinical efficacy of Jinyin Granules and Danyining

分 组	病情	例数	治愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
金茵颗粒剂组	轻症	82	36	27	11	8
	中症	78	17	27	20	14
	重症	40	4	14	16	6
	合计	200	57(28.5%)	68(34%)	47(23.5%)	28(14%)
胆益宁组	轻症	79	32	26	11	10
	中症	84	15	22	30	17
	重症	37	3	9	17	8
	合计	200	50(25%)	57(28.5%)	58(29%)	35(17.5%)

治疗组与对照组各 200 例患者经治疗后各症状与治疗前比较，差异均有统计学意义($P<0.01$)。运用 χ^2 检验，对比 2 种药物疗效，算得 $\chi^2=0.923$ ， $P>0.05$ ，2 种药物疗效差异无统计学意义。胆益宁为国药准字号药物，疗效确切，根据对照结果可见金茵颗粒剂对治疗急、慢性胆囊炎具有显著疗效，且见效较快，复发率低。

对治疗组 84 例患者 4 周疗程结束时复查了 B 超，与治疗前比较，影像学基本恢复正常 20 例，明显改善 25 例，有所改善 21 例，无变化 18 例，影像学总有效率 78.5%。治疗组 200 例患者治疗前后血、尿、便常规及肝、肾功能检查比较，未见明显不良反应，服药过程中未见肯定的药源性不适。

对治疗组临床获效患者中 65 例进行半年期随访，33 例停药患者中，12 例因饮食失节而复发，10 例再次服药获效，6 例改服他药；16 例坚持服药患者中 4 例复发，均增加药物剂量而获效。

4 讨论

茵陈为处方中的主要成分，文献中报道多以绿原酸作为其质量控制指标，笔者根据实际建立了对制剂中绿原酸的定量测定，经实践证明，能有效控制和反映金茵颗粒剂的质量和临床效果。

慢性胆囊炎是现代生活中常见病、多发病，中医分型也较复杂。目前临床上中西药治疗方法也很多，但疗效一般，因此研究一种价廉、疗效快的方法，是很有必要的。近年报道，胆囊炎的病因有微循环障碍、细菌或病毒感染以及免疫学说。中医理论认为：胆道疾病是由外湿内侵或饮食所伤，脾失健运，痰湿中阻，气郁化热，肝胆失其疏泄条达，见右上腹胀痛，痛连肩背，故有恶心、呕吐。临床治疗常以疏肝泄胆，理气通降，

清热利湿为常法。

本方中金钱草具降湿、退黄、通淋排石之功效。茵陈具清湿热、利黄胆之效。其组方意在补、泻、寒、温并用，阴阳并调，深得仲景辨证论治之法，也符合《内经》“虚者补之，实者泻之”“寒者热之，热者寒之”之理。慢性胆囊炎在治疗过程中，因病邪长期迁延不解，从而出现阴阳气血两虚，发展为正虚邪恋，虚实寒热夹杂之病机。根据《新药(中药)临床研究指导原则》将本病分为四型：脾虚肝郁型、肝肾阴虚型，脾肾阳虚型、肝胆湿热型。在此复杂的证候中辨证论治，采取“异病同治”、“治病求本”的方法，以金茵颗粒剂为主，佐以他药辅助治疗，调整机体的抗病能力，使“正气存内”，“邪不可干”，以达到“阴平阳秘”“精神乃治”之目的。金茵颗粒剂稳定性好，用于急慢性胆囊炎疗效显著，可以减轻患者经济负担，有利于患者的康复，临床未见不良反应。

REFERENCES

[1] WANG Y C, SONG J, ZHAO X M, et al. Study on the effect of anti inflammatory and analgesia of Jinyin Granule [J]. J Qiqihaer Med Coll(齐齐哈尔医学院学报), 2007, 28(11): 1281, 1283.

[2] ZHANG Y Z, MENG W F, QIU L P, et al. Study on the effect of anti inflammatory and maximally tolerated of Jinyin Granule [J]. J Qiqihaer Med Coll(齐齐哈尔医学院学报), 2007, 28(11): 1282-1283.

[3] WANG Y C, SU F Q, MIAO S, et al. Study on the experiment of Jinyin Granule against the cholecystitis of guinea pigs [J]. J Med Res(医学研究杂志), 2008, 37(9): 90-91.

[4] ZHAO Y R, WANG Y C, PANG L H, et al. Study on the experiment of liver protective effect with cholecystitis guinea pigs on Jinyin Granule [J]. World Health Digest(中外健康文摘), 2008, (11): 1920.

[5] WANG Y C, PANG L H, TIAN H, et al. Molecular mechanism of Jinyin Granule against cholecystitis on guinea pigs [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(1): 64-67.

[6] WANG Y C, MIAO S, ZHANG Y B, et al. Study on the

- experiment of Jinyin Granule against bile pigment calculus cholecystitis of guinea pig [J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2011, 21(1): 41-47.
- [7] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版. 一部) [S]. 2010: Appendix VIB, 223.
- [8] LI T, QI L, MIAO S, et al. Determination the content of photogenic acid in Jinyin Granules on HPLC method [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2007, 4(3): 43-44.
- [9] WANG B Y. Research and application of new drugs of traditional Chinese medicine(中药新药研究与申报) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1995: 189.

收稿日期: 2011-09-13