

肩舒胶囊治疗肩关节周围炎研究报告

毛得宏¹, 刘渝松², 彭勋超¹, 马善治², 李兴琼¹, 郭亮², 郭剑华²(指导)

(1. 重庆市永川区中医院, 永川 402160; 2. 重庆市中医骨科医院, 重庆 400010)

[中图分类号] R255.643 [文献标识码] B [文章编号] 1004-2814(2008)10-639-02

我们采用重庆市中医骨科医院郭剑华主任中医师的经验方“肩舒汤”治疗肩周炎, 获得良好的临床疗效。同时, 我们在“肩舒汤”方的基础上不断筛选后选定桂枝、羌活、防风、当归、白芍、川芎、桑枝、葛根、甘草等9味药, 准备将药物采用现代技术提取新工艺方法改良汤剂为胶囊型。之前将配方设计方案委托重庆市医药情报研究所对目前国内治疗肩关节周围炎的内服中成药进行了检索, 检索结果为“在检索范围内, 关于肩舒胶囊(由桂枝、羌活、防风、当归、白芍、川芎、桑枝、葛根、甘草等中药组成)的研制及临床应用未见报道。”

委托重庆市江北区中医院药研室根据《中国药典2005年版》制定了单味药材标准, 从而保证了该方的药材质量。同时制定了药物制法、药品成品质量标准、鉴定方法, 并生产出药物成品, 完成了“肩舒胶囊质量草案及起草说明书”。将生产后的“肩舒胶囊”委托重庆市中药研究院对该成品进行了动物急性毒性试验与功能主治有关的主要药效学试验, 得出了“肩舒胶囊对动物毒性较低, 具有明显的镇痛、抗炎及活血化瘀作用”的结论。

在临床疗效观察方面, 根据国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》设立治疗组和对照组。自2007年5月以来, 对重庆市永川区中医院和重庆市中医骨科医院就诊的肩关节周围炎200例, 按诊疗顺序以3:1的比例随机分为治疗组和对照组。治疗组150例采用肩舒胶囊治疗, 对照组50例采用大活络胶囊治疗, 两组治疗结果比较有显著差异($P < 0.05$)。治疗组疗效优于对照组。

1 肩舒胶囊成品质量标准

处方组成: 桂枝, 防风, 羌活, 当归, 白芍, 川芎, 桑枝, 葛根, 甘草。

生产工艺: 羌活、当归、川芎加75%乙醇回流提取2次, 第1次2h, 第2次1.5h, 合并提取液, 滤过, 回收乙醇, 提取液备用。药渣与其他药物加水煎煮2次, 第1次2h, 第2次1.5h, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为1.10(50℃), 加入乙醇使含醇量达60%, 静置, 滤过, 滤液回收乙醇, 与上述提取液合并, 浓缩至适量, 加入适量淀粉, 混匀, 干燥, 粉碎成细粉, 装入胶囊, 制成1000粒, 即得。

鉴别方法: ①系方中防风的鉴别。防风中含有二氢呋喃色原酮类、香豆素类、聚炔素和挥发油等。考虑选用二氢呋喃色原酮类中的升麻苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷作为方中防风的定性鉴别指标, 另取防风药材作为对照药材。

样品分别用乙醚脱脂和正丁醇液萃取, 残渣加甲醇定容于1ml的容量瓶中。经3批实验观察, 本法分离度好, 斑点清晰可见, 重现性好, 确认作为本方的定性鉴别标准。按样品量点样5~10 μ l, 阴性对照方中未检出防风对照药材成分。②系方中药材当归、川芎的鉴别。当归中含有挥发油及水溶性成分。挥发油中主为藁本内酯及正丁烯基呋内酯, 水溶成分主要有阿魏酸、烟酸、胆碱等, 其它还含有维生素、无机元素和糖类。川芎中含有苯酞衍生物如川芎内酯, 双苯酞衍生物如二藁本内酯, 生物碱如川芎嗪, 有机酸类如阿魏酸等。考虑到当归、川芎药材中含有相同和相似的化学成分, 故在进行鉴别时, 以对照药材和阿魏酸作为鉴定两药的标准。样品先经碱液超声提取, 继用稀盐酸调至酸性, 然后加乙醚萃取, 甲醇定容, 点样后喷以新配制的1%三氯化铁和1%铁氰化钾(1:1)的混合溶液显色。本法分离度好, 斑点清晰, 经3批实验观察, 确认本法可行。按样品量点样3~5 μ l, 阴性对照方中未检出当归、川芎对照药材成分, 故确定本法作为鉴别方中当归、川芎药材的方法。③系方中白芍的鉴别。白芍中含有芍药苷3.3%~5.7%, 是主要有效成分, 其它还含有芍药内酯苷、牡丹酚、没食子酸等多种化学成分。考虑到白芍中所含化学成分较多, 以主要有效成分芍药苷作为对照品。芍药苷属双环单萜类, 故样品先用水饱和的正丁醇提取, 用正丁醇饱和的水洗涤, 水浴蒸干, 残渣加甲醇溶解, 通过中性氧化铝柱, 用50%的甲醇洗脱, 甲醇定容。经多次试验, 本法分离度好, 斑点清晰, 故收入方中作为肩舒胶囊的定性鉴别标准。按样品量点样5~10 μ l, 阴性对照方中未检出芍药苷成分, 故确定本法作为鉴别方中药材白芍的方法。

2 肩舒胶囊药材质量标准

桂枝: 为樟科常绿乔木肉桂 *Cinnamomum Presl* 的嫩枝。主要产地为广东、广西及云南省。符合中国药典2005年版一部195页桂枝项下的有关规定。

防风: 为伞形科植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 的干燥根。主要产地为东北及内蒙古东部, 现有栽培。符合中国药典2005年版一部102页防风项下有关规定。

羌活: 为伞形科植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang 或宽叶羌活 *Notopterygium forbesii* Boiss. 的干燥根茎及根。主要产地为四川、云南、青海等省。宽叶羌活主产于四川、青海、陕西、河南等省。符合中国药典2005年版一部127页羌活项下的有关规定。

当归: 为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根。主要产地为甘肃岷县、武都、漳县、成县、文县等

地,云南、四川、陕西、湖北等省亦产。符合中国药典2005年版一部89页当归项下的有关规定。

白芍:为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall 的干燥根。主要产地为浙江、安徽、四川等省。符合中国药典2005年版一部68页白芍项下的有关规定。

川芎:本品为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort 的干燥根茎。主要产地为四川的灌县、崇庆,贵州、云南、陕西、湖北等地亦产。符合中国药典2005年版一部28页川芎项下的有关规定。

桑枝:为桑科植物桑 *Morus alba* L. 的干燥嫩枝。主要产地为全国各地,大都有野生或栽培。符合中国药典2005年版一部210页桑枝项下的有关规定。

葛根:为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd) Ohwi 的干燥根。主要产地为湖南、河南、广东、四川等地。符合中国药典2005年版一部233页葛根项下有关规定。

甘草:为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根及根茎。主要产地为西北、东北和华北地区。符合中国药典2005年版一部59页甘草项下有关规定。

3 肩舒胶囊动物急性毒性试验

为了确保肩舒胶囊的安全无毒,委托重庆市中药研究院对该成品进行了动物急性毒性试验,其小结为小鼠给予肩舒胶囊的最大浓度、最大体积,测得其最大给药量为523.52g生药/kg,相当于临床用药剂量的630倍[0.83g/(kg·d)],观察14天动物的生长、饮食、活动、粪便、毛色等均未见明显异常,所有动物体重增加未见显著性差异。试验结果提示,肩舒胶囊对动物毒性较低。

4 肩舒胶囊主要药效学试验

肩舒胶囊具有祛风散寒,养血通络功效。临床上用于治疗肩关节周围炎。因此,我们委托重庆市中药研究院做了肩舒胶囊的“与功能主治”有关的主要药效学试验,观察肩舒胶囊与功能主治有关的药理作用为临床用药提供试验依据。包括镇痛作用(对醋酸致小鼠扭体反应的影响、对小鼠热板致痛的影响),抗炎作用(对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响、对小鼠毛细血管通透性的影响),活血化瘀作用(对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响、对大鼠血小板聚集的影响)等3种主要作用的研究试验。研究表明,连续5天给予肩舒胶囊7.00g生药/kg可显著对抗醋酸致小鼠疼痛;肩舒胶囊7.00、3.50、1.75g生药/kg均能延长药后30min热板刺激致小鼠疼痛的阈值,肩舒胶囊7.0g生药/kg对二甲苯致小鼠耳肿胀、耳廓毛细血管通透性增加均有明显的抑制作用。连续7天给予肩舒胶囊5.25、2.62g生药/kg均能够降低急性血瘀模型大鼠高切状态下的全血黏度及还原全血黏度。从而证实肩舒胶囊具有明显的镇痛、抗炎及活血化瘀作用。

5 肩舒胶囊治疗肩关节周围炎

5.1 临床资料

共200例,均为2007年5月以来,重庆市永川区中医院和重庆市中医骨科医院患者,按诊疗顺序以3:1的比例随机分为治疗组和对照组。治疗组150例,其中住院患者53例,门诊患者97例;男56例,女94例;年龄最小34岁,最大

80岁;病程最长12月,最短20天;右肩关节发病91例,左肩关节发病49例,双肩关节发病10例。对照组50例,其中住院患者11例,门诊患者39例;男17例,女33例;年龄最小35岁,最大69岁;病程最长10月,最短20天;右肩关节发病31例,左肩关节发病17例,双肩关节发病2例。两组性别、年龄、病程方面无显著差异($P>0.05$);具有可比性。

5.2 治疗方法

治疗组用肩舒胶囊(重庆市永川区中医院科研制剂,由重庆市江北区中医院药研室、重庆市中药研究院协助完成,主要药物组成为桂枝、羌活、防风、当归、白芍、川芎、桑枝、葛根、甘草等),每粒0.5g,每次4粒,日3次,饭后服用,10天为一疗程,每疗程间隔2~3天,服3个疗程。

对照组用大活络胶囊(江西樟树制药厂生产,批准文号为国药准字Z19990044,主要药物组成为红参、白术、当归、制草乌、全蝎、威灵仙、防风、龟甲、冰片、蕲蛇、麝香、制乳香、制没药等),每粒0.25g,每次4粒,日3次,饭后服用,10天为一疗程,每疗程间隔2~3天,服3个疗程。

5.3 疗效标准

根据国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》。治愈:肩部疼痛消失,肩关节功能完全或基本恢复。好转:肩部疼痛减轻,活动功能改善。未愈:症状无改善。

5.4 治疗结果

两组疗效见表1。

表1 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效率
治疗组	150	64(42.67)	57(38.00)	29(19.33)	(80.67)△
对照组	50	19(38.00)	18(36.00)	13(26.00)	(74.00)

注:与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

6 讨论

肩关节周围炎属中医“肩痹”、“肩凝”范畴。人到中年,正气不足,气血亏虚,筋脉失养,风寒湿邪乘虚而入,侵袭肩部,气血凝滞,经脉拘急,脉络不通而发病。病因病机为本虚(气血亏虚)标实(风寒湿邪外侵)。郭剑华主任中医师从整体观念出发,全方位调理,紧紧围绕正虚邪实而拟定了肩舒汤,并经现代技术提取新工艺制成肩舒胶囊以达祛风散寒、养血通络之效,临床取得满意疗效。肩舒胶囊药物中桂枝祛风散寒,温经通络,利关节为君药;羌活祛风除湿,防风祛风胜湿、解痉止痛共为臣药;当归、白芍、川芎、葛根养血通络解痉,桑枝祛风湿、利关节、引药上行共为佐药;甘草缓急止痛、调和诸药为使药。诸药共用以达祛风散寒、养血通络的功效。现代中药药理研究证实肩舒胶囊中的药物可显著对抗醋酸致小鼠疼痛,能延长药后30min热板刺激致小鼠疼痛的阈值,对二甲苯致小鼠耳肿胀、耳廓毛细血管通透性增加均有明显的抑制作用,并能够降低急性血瘀模型大鼠高切状态下的全血黏度及还原全血黏度。研究表明肩舒胶囊具有明显的镇痛、抗炎及活血化瘀作用。

服肩舒胶囊的同时,必须加强患病肩关节的主动功能锻炼,一定要做到循序渐进、持之以恒、坚持不懈地进行功能锻炼,可以有效地改善和促进肩关节功能的恢复。临床观察,胶囊未见明显毒副作用,效果较好。因此,肩舒胶囊为治疗肩关节周围炎的安全有效药物。

基金项目:重庆市卫生局渝中医[2007]30号