

THE DEVELOPMENT
AND APPLICATION OF MI
YAN KANG CAPSULES

中药新药 泌炎康胶囊的 开发与应用

郑春英 著

黑龙江科学技术出版社



黑龙江大学博士文库



ISBN 7-5388-5195-X



9 787538 851953 >

ISBN 7-5388-5195-X
R·1298 定价:15.00元

中药新药泌炎康胶囊的开发与应用
THE DEVELOPMENT AND APPLICATION
OF MI YAN KANG CAPSULES

郑春英 著

黑龙江科学技术出版社
中国·哈尔滨

图书在版编目 (CIP) 数据

中药新药泌炎康胶囊的开发与应用/郑春英著. —哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 2006.8
ISBN 7-5388-5195-X

I. 中... II. 郑 III. 泌尿生殖系统—感染—消炎药 (中药) —研究 IV. R287.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 101990 号

责任编辑 常瀛莲
封面设计 洪 冰
版式设计 汪 涟

中药新药泌炎康胶囊的开发与应用
THE DEVELOPMENT AND APPLICATION
OF MI YAN KANG CAPSULES

郑春英 著

出 版 黑龙江科学技术出版社
(150001 哈尔滨市南岗区建设街 41 号)
电话 (0451) 53642106 电传 53642143 (发行部)
印 刷 黑龙江龙新印刷有限公司
发 行 黑龙江科学技术出版社
开 本 850×1168 1/32
印 张 3.625
字 数 110 000
版 次 2006 年 6 月第 1 版·2006 年 6 月第 1 次印刷
印 数 1—1 000
书 号 ISBN 7-5388-5195-X/R·1298
定 价 15.00 元

前 言

泌尿系感染又称尿路感染 (urinary tract infection), 是指一般细菌, 尤其是大肠杆菌在机体内尿中生长繁殖, 并侵犯尿路黏膜或组织所引起的感染, 属中医“热淋”范畴。它是一种常见病, 多发病, 并具有顽固性、迁延性、治愈时间长及复发率高的特点, 在感染性疾病中占第二位, 仅次于上呼吸道感染。据国内统计, 泌尿系感染患者占我国普查统计人口的 0.91%, 尤其是女性多见, 约占 2.37%。如何防治此病发生, 提高治疗效果, 是当今人们普遍关注的问题。

众所周知, 抗菌药物在感染性疾病的治疗中发挥了重要作用。但是大量临床资料表明, 我国临床滥用抗生素的现象十分普遍, 而引起细菌迅速变异, 以致产生抗药性。而中医药在治疗此病上有着悠久的历史, 卓著的疗效, 研制安全及有效的纯中药制剂, 具有极大的优势和潜力。

中药新药泌炎康胶囊, 是根据黑龙江中医药大学段富津教授临床治疗淋证的经验, 在《局方》八正散的基础上进行加减化裁, 采取科学的制剂工艺制备出来的, 并进行了系统的药理学、药效学、毒理学、药动学研究, 从而使该药成为安全性高、疗效优异、质量可控、作用明确、机理大致清楚及应用前景可观的新药。

本书共八章, 主要介绍中药新药泌炎康胶囊的开发过程, 包括泌炎康胶囊最佳制备工艺的筛选、质量标准的制定、药效学指标的测定、毒性测定、主要有效成分药动学研究等方面的内容和结果。希望本书的出版, 可以为今后的同类研究提供一些借鉴和帮助。由于笔者经验不足、时间有限, 本书的内容和方法还存在一些不足之处, 敬请各位专家及读者批评指正。

在本书出版之际，感谢我的导师——黑龙江中医药大学段富津教授对我的关心与指导；同时感谢黑龙江大学博士文库的基金资助。

郑春英

2006年5月于黑龙江大学

目 录

第一章 泌尿系感染性疾病的基本概况·····	(1)
第一节 泌尿系感染的常见原因及感染途径·····	(2)
一、泌尿系感染的常见原因·····	(2)
二、泌尿系感染常见致病菌·····	(2)
三、泌尿系感染途径·····	(4)
四、易感因素·····	(4)
第二节 泌尿系感染常见临床表现及机体防御机制·····	(7)
一、泌尿系感染的常见临床表现·····	(7)
二、机体的防御机制·····	(7)
第三节 泌尿系感染的药物治疗及致病菌耐药性分析·····	(8)
一、常用治疗泌尿系感染的药物·····	(8)
二、泌尿系感染致病菌耐药性分析·····	(8)
第四节 祖国医学治疗泌尿系感染的研究进展·····	(11)
一、淋证的历史沿革·····	(11)
二、淋证的病因病机·····	(13)
三、淋证的辨证施治·····	(14)
第二章 中药新药泌炎康胶囊的可行性分析、处方及 适应证·····	(15)
第一节 研制泌炎康胶囊的可行性分析·····	(15)
一、中成药统计分析·····	(15)
二、治疗淋证中成药的统计分析·····	(16)
三、泌炎康胶囊处方来源·····	(17)
第二节 泌炎康胶囊的处方及适应证·····	(18)
一、泌炎康胶囊处方、用法与用量、功用及主治·····	(18)
二、泌炎康胶囊适应证的病因病机·····	(19)

三、泌炎康胶囊的方义分析	(19)
第三章 泌炎康胶囊的最佳制备工艺筛选	(21)
第一节 泌炎康胶囊最佳提取工艺的优选	(22)
一、材料与方法	(22)
二、实验结果	(23)
三、小结	(25)
第二节 泌炎康胶囊中黄芩苷的提取与分离	(25)
一、黄芩苷的提取与分离概况	(26)
二、黄芩苷提取与分离方法	(27)
第三节 泌炎康胶囊成型工艺筛选	(27)
一、药物剂型的选择	(27)
二、辅料的选用	(27)
三、辅料的添加	(28)
第四章 泌炎康胶囊质量标准的制定	(29)
第一节 泌炎康胶囊主要药物的理化鉴别	(29)
一、材料与方法	(29)
二、结果与讨论	(31)
三、小结	(34)
第二节 泌炎康胶囊的各项检查	(35)
一、材料与方法	(35)
二、实验结果	(35)
三、小结	(36)
第三节 泌炎康胶囊中主要有效成分的含量测定	(36)
一、材料与方法	(37)
二、结果与讨论	(39)
三、小结	(43)
第四节 泌炎康胶囊初步稳定性实验	(43)
一、材料与方法	(43)
二、实验结果	(44)

三、小结	(46)
第五章 泌炎康胶囊的药效学指标测定	(47)
第一节 泌炎康胶囊的抗炎作用实验	(47)
一、材料与方法	(47)
二、实验结果	(49)
三、小结	(50)
第二节 泌炎康胶囊的利尿作用实验	(51)
一、材料与方法	(51)
二、实验结果	(51)
三、小结	(52)
第三节 泌炎康胶囊的解热作用实验	(53)
一、材料与方法	(53)
二、实验结果	(53)
三、小结	(54)
第四节 泌炎康胶囊的抑菌作用实验	(55)
一、材料与方法	(55)
二、实验结果	(56)
三、小结	(57)
第六章 泌炎康胶囊的毒性测定	(58)
第一节 泌炎康胶囊的最大给药量测定	(58)
一、材料与方法	(58)
二、实验结果	(59)
三、小结	(59)
第二节 泌炎康胶囊的长期毒性测定	(60)
一、材料与方法	(60)
二、实验结果	(61)
三、小结	(67)
第七章 泌炎康胶囊主要成分体内药代动力学实验	(80)
第一节 泌炎康胶囊中黄芩苷在家兔体内的药动学	

实验	(81)
一、材料与方法	(81)
二、实验结果	(86)
三、小结	(88)
第二节 泌炎康胶囊中绿原酸在家兔体内的药动学	
实验	(88)
一、材料与方法	(88)
二、实验结果	(94)
三、小结	(95)
第八章 结论	(97)
参考文献	(99)

第一章 泌尿系感染性疾病的基本概况

泌尿系感染 (urinary tract infection, UTI) 又称“尿路感染”, 是指尿路内有微生物停留、繁殖并导致炎症反应发生而出现的一组临床症候群。在感染性疾病中, 泌尿系感染仅次于呼吸道感染而居第二位。它也是成年人中最常见的感染性疾病, 其发病率根据我国普查统计, 占人口的 0.91%, 占女性人口的 2.05%, 女性发病率显著高于男性, 约为 8:1, 但在 65 岁以后, 男性发病率迅速上升。未婚女青年泌尿系感染的发病率为 1.2%, 已婚女性的发病率增至 5%, 60 岁以上女性的发病率高达 10%~20%。据大约统计, 有 10%~20% 的女性在她的一生中曾经历过有症状的泌尿系感染, 每年约有 6% 以上的女性有 1 次或更多次泌尿系感染。值得注意的是, 在新生儿和婴幼儿或儿童中, 泌尿系感染的危害性在于感染能直接危及生命, 并至成人期可发展成严重肾脏疾患 (周栋等, 2006)。

根据感染的部位可将尿路感染分为上尿路感染和下尿路感染, 上尿路感染又称肾盂肾炎, 下尿路感染则包括膀胱炎及尿道炎; 此外, 根据有无尿路功能上或解剖上的异常, 以及是否存在全身背景性疾病, 又可将尿路感染分为单纯性感染及复杂性感染。单纯性 UTI 常发生于尿路解剖结构正常的患者, 短期用抗生素治疗即可治愈, 很少对肾脏功能造成影响。复杂性 UTI 常发生于尿路解剖或功能异常的患者, 包括泌尿系统本身的疾病, 如肾脏结石、前列腺增生等, 也包括留置导尿管等。这类感染的致病菌多为耐药菌株, 较难治愈, 对肾功能造成长时间损害的危险性也明显增加 (郑红光, 2005)。

正常情况下尿液是无菌的, 然而这并非意味着所有出现在尿

液中的细菌都是致病菌，像乳酸杆菌、甲型溶血链球菌或厌氧菌等因难以在尿液中生长，当其在尿标本中被检出时，一般认为是污染所致。只有当尿液中检出的菌株可以在泌尿道中生长繁殖，并引起感染时才可确定为泌尿系感染的病原菌。尿路病原菌具有侵袭力，可以侵入和定植于尿路上皮，并在尿液中繁殖（杜广辉，1999）。

第一节 泌尿系感染的常见原因及感染途径

一、泌尿系感染的常见原因

泌尿系感染是最常见的感染性疾病之一，任何细菌入侵尿路均可引起尿路感染。病原体进入泌尿道后必须经过定居、黏附及侵入才能导致泌尿道感染。病原菌所引起的泌尿道感染的先决条件是病原菌必须定居于尿路，通常这些细菌有黏着于尿路黏膜的能力，不易被尿液冲洗掉，这种黏着由致病菌的菌毛完成，菌毛的尖端为糖被膜，能产生黏附素（adhesion），黏附素与上皮细胞相应的黏附素受体结合（Sauer F G, *et al.*, 2000）。根据受体对黏附素的特异性，菌毛可分为 I 型、S 型和 P 型。I 型菌毛能识别宿主上皮细胞的特异性受体的氨基多糖聚糖或糖氨基糖苷等，这类糖蛋白皆有 α -D-甘露酸，因此这些菌毛的黏附功能可用 D-甘露糖阻断（Khan A S, *et al.*, 2000）。P 型菌毛能结合 α -半乳糖酰-1-4- β -半乳糖（Gala1-4Gal β ）。下尿路感染皆为 I 型菌毛细菌引起，上尿路感染主要由 P 型菌毛大肠杆菌引起。

二、泌尿系感染常见致病菌

统计资料表明，在尿路感染病原菌中，大肠杆菌占首位，葡萄球菌次之，其余常见感染菌波动较大，棒状杆菌所占比例增多，真菌的感染率有所上升。魏娜等在 2004 年 1~12 月期间研

究了泌尿系病原菌的分布状况，结果见表 1-1。

表 1-1 尿路感染病原菌分布情况

细菌名称	菌株数	构成比 (%)
革兰阴性杆菌	69	46.0
大肠杆菌	56	37.3
克雷伯杆菌	4	2.7
变形杆菌	3	2.0
枸橼酸杆菌	2	1.3
阴沟肠杆菌	1	0.7
产气肠杆菌	1	0.7
粪产碱杆菌	1	0.7
铜绿假单胞杆菌	1	0.7
革兰阳性球菌	64	42.7
肠球菌	20	13.3
表皮葡萄球菌	21	14.0
腐生葡萄球菌	1	0.7
溶血葡萄球菌	3	2.0
金黄色葡萄球菌	2	1.3
链球菌	17	11.3
革兰阳性杆菌	9	6.0
棒状杆菌	7	4.7
微小杆菌	1	0.7
干燥棒状杆菌	1	0.7
真菌	7	4.7
近平滑念球菌	3	2.0
白色念球菌	2	1.3
热带念球菌	2	1.3
合计	150	100

从表 1-1 中统计结果可以看出,在 150 株细菌中革兰阴性杆菌占 46.0%,其中大肠杆菌的分离率为 37.3%,革兰阳性球菌占 42.7%,革兰阳性棒状杆菌占 6.0%,真菌占 4.7%。

三、泌尿系感染途径

细菌侵入泌尿系统的途径(谌祥云等,2005),主要有以下几种:

1. 血行感染途径

肾脏肿主要以葡萄球菌感染为致病菌,由远部同类细菌感染灶转移而形成感染病灶。在器械检查泌尿系统时,原存在于尿道内的细菌,可经尿道黏膜的创伤口先至淋巴系统,然后进入血液循环系统而达肾脏引起感染;在排尿动作时也有挤压细菌先至淋巴系统,经血循环达肾脏所致。

4

2. 淋巴感染途径

下腹部和盆腔器官与肾特别是升结肠与右肾的淋巴管相通,因此,有些学者认为,患盆腔器官炎症、阑尾炎和结肠炎时,细菌可能通过淋巴道进入肾脏。但许多学者认为,不能确认有此种可能,即使有,也极罕见。

3. 上行感染

存在于尿道内细菌可以向膀胱内上行或经器械带入膀胱引起膀胱炎,一旦细菌进入膀胱后,进而经输尿管抵达肾盂引起肾脏感染。因此,在上行感染中,输尿管返流是一个重要因素。

4. 直接感染

肾脏感染可直接来自邻近有感染的器官或通过肾脏痿管及感染的异物贯穿肾脏引起感染。

四、易感因素

1. 血型

血型与泌尿道感染有密切关系逐渐得到证实。尿路上皮细胞

黏附素受体表达、细菌黏附等与个体 P, ABO (H), Secretor 血型系统有明显关系。血型决定上皮细胞表面黏附素受体的表达, 进而影响个体对泌尿道感染的易感性。

P 型血个体不能合成功能性的含 Gal α 1 - 4Gal β 的球形糖脂 (globoseries glycolipids), 因而 P 型血个体红细胞、尿路上皮细胞表面缺乏大肠杆菌菌毛黏附的受体, 所以有较强的抵抗各种 P 菌毛大肠杆菌侵袭的能力。令人遗憾的是, 统计数量较少, 此种学说还未得到进一步证实。另有资料显示, P1 血型群体患泌尿道感染比例是 P2 血型群体的 11 倍。P1 血型个体尿路上皮有携带来自粪便的 P 菌毛大肠杆菌的倾向。

女性 ABH 血型群体中, 如果同时是 Nonsecretor 血型者, 患复发性泌尿道感染的比例较高, 是对照组的 3~4 倍, 儿童泌尿道感染者往往发展至肾盂肾炎和肾疤痕形成。以上研究结果显示, 易患泌尿道感染的女性阴道、尿道和口腔黏膜上皮对细菌的感受性增加, 是由遗传因素决定的 (Stapleton A E, *et al.*, 1998)。

2. 人类白细胞抗原

Schaeffer 等发现, 有感染倾向的女性口腔黏膜细胞对细菌的感受性增加, 尿道、阴道及口腔黏膜的上皮细胞对细菌黏附是受遗传因素控制的。人类白细胞 I 类抗原 - HLA - A3 在复发性泌尿道感染的女性群体中广泛存在, 而从未患泌尿道感染的群体较少存在。但 Hopkins 等研究 MHC 与泌尿道感染之间的关系发现, 泌尿道感染患者与正常对照组相比, HLA - A 或 HLA - B 抗原分布没有显著性差异 (卢根生等, 2001)。

3. HIV 感染

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 阳性是泌尿道感染的一个高危因素。一组资料表明 (Kaplan M S, *et al.*, 1987; Pinho A M F, *et al.*, 1994), HIV 阳性患者泌尿道感染发病率为 5%~20%。泌尿道感染又反过来危及 HIV 阳性患者的生命健康。菌尿发病

率同 HIV 阳性患者免疫抑制程度有关。若患者少于 200 CD4 + 淋巴细胞/mm³, 则 UTI 发病率显著增高。

4. 易感人群

尿路感染非常多见。在不同年龄组的人群中, UTI 的发生率不同: 在新生儿中男童多见, 行包皮环切可显著降低感染率; 在青少年和成年人群中, 女性的感染率远远高于男性; 在女性中年龄每增加 10 岁, 感染率便增加 1%, 至 65 岁时达 10%, 有 50% 的女性一生中至少有一次尿路感染; 在老年人群中, 无论男性和女性, 尿路感染都是一个重要问题, 老年患泌尿道疾病(如前列腺增生症、神经原性膀胱和导尿管使用等)发生率增加, 导致复杂性 UTI 增加。老年患菌血症的最常见原发病兆是尿路感染。

6

除年龄之外, 还有一些因素与尿路感染有关。对一组性活跃期女性的前瞻性研究表明, UTI 的危险性与近期使用含杀精子药物的阴道隔膜, 性生活, 以及既往有 UTI 病史有关。含杀精子药物的阴道隔膜与 UTI 的关系也被另一些研究证实, 其机理可能是杀精子药物改变了正常的阴道菌群, 导致尿路病原菌在阴道和尿道内定植。

5. 泌尿系统梗阻

泌尿系统梗阻是复杂性 UTI 最重要的易感因素。从一组 2 566 例泌尿科住院病人的调查表明, 与梗阻有关的 UTI 发生率为 7% (179 例)。造成梗阻的常见原发病依次为前列腺增生症、肾结石、输尿管结石、膀胱肿瘤以及肾脏和输尿管肿瘤。

在第一次尿路感染发生后常会出现多次复发。一项对 179 例大肠杆菌膀胱炎妇女的前瞻性研究表明, 44% 的患者在 12 个月内至少有一次复发, 其中 33% 复发感染的致病菌与初次感染的致病菌的血清型一致。因此, 尽管多数 UTI 复发源于新菌株的重新感染, 初次感染病原菌治疗后的潜伏和同一菌株的重新感染, 也发生在相当多的患者。

第二节 泌尿系感染常见临床表现及机体防御机制

一、泌尿系感染的常见临床表现

泌尿系感染的症状因感染的轻重、细菌的种类、感染的部位及人群的不同有所差异。但总体来说有其共同的特点。典型症状有尿频、尿急、尿痛、尿不尽，即“尿路刺激征”，或可见血尿、腰痛。另外还有发热、寒战、乏力、小腹不适等全身症状。全身症状多出现于急性感染时。泌尿系感染的不典型症状有：有些患者主要表现为发热、寒战、食欲不振，常误以为“感冒”；有些以腹痛、恶心呕吐为主，常误认为是胃肠炎；还有患者以腰酸为主，自以为是劳累和腰肌劳损耽误治疗；有些女性患者，常有小腹坠胀隐痛，伴有小便轻微不适感，认为是盆腔炎而忽略。青壮年患此病多症状典型，育龄妇女患病率高，急性起病常发生于性交后，容易反复发作。老年妇女患此病，尿路刺激征多不明显，常以疲乏、食欲不振或低热为主要症状。

7

二、机体的防御机制

正常情况下，机体具有完善的防御机制防止泌尿道感染发生。首先，正常尿液具有消除泌尿道病原体的一些特性：泌尿道感染患者尿液中分离的大肠杆菌能在正常尿液中存活，而绝大多数粪便内菌株将被杀死；定居尿道的绝大多数细菌不能在尿液中繁殖，且很少能导致泌尿道感染。正常尿液中包含的抗菌因素有：高浓度的尿素、pH、高渗透压、盐、有机酸等，即使将尿液稀释，它也具有抑制细菌生长的能力，尤其是高渗透压和低pH值尿液。但是过高的渗透压又降低尿道壁多型核白细胞(PMNs)的嗜菌作用。其次，泌尿道黏膜表面的黏蛋白是防止