

# 不同干燥工艺制备的金翘热毒清制剂的抗炎作用

罗亚君, 贺帅, 季爱民, 张忠义\*  
(南方医科大学珠江医院, 广州 510280)

**[摘要]** 目的:研究不同干燥工艺制备的金翘热毒清颗粒和金翘热毒清喷雾干燥粉的抗炎作用。方法:将84只小鼠随机分为模型组,阿司匹林组( $0.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),热毒平颗粒组( $21.84 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),金翘热毒清颗粒组( $11.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),金翘热毒清喷雾干燥粉组( $5.85, 11.7, 23.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),每组12只,用二甲苯致炎,测定小鼠耳廓肿胀度;另取84只小鼠按上述方法分组和给药,腹腔注射冰乙酸致炎,于590 nm处测定腹腔液吸光度。评价不同干燥工艺制备的金翘热毒清制剂的抗炎作用。结果:模型组,金翘热毒清喷雾干燥粉高、中、低剂量组,金翘热毒清颗粒组,热毒平颗粒组及阳性组小鼠的肿胀度分别为( $18.5 \pm 3.2$ ), ( $13.4 \pm 2.2$ ), ( $13.9 \pm 3.2$ ), ( $14.8 \pm 3.6$ ), ( $14.8 \pm 2.3$ ), ( $14.6 \pm 4.2$ ), ( $9.3 \pm 2.0$ ) mg,与模型组相比,各给药组动物耳肿胀度均明显降低。模型组,金翘热毒清喷雾干燥粉高、中、低剂量组,金翘热毒清颗粒组,热毒平颗粒组及阳性组的A分别为 $0.677 \pm 0.121, 0.512 \pm 0.099, 0.523 \pm 0.137, 0.583 \pm 0.195, 0.537 \pm 0.065, 0.558 \pm 0.107, 0.321 \pm 0.094$ 。结论:金翘热毒清颗粒和金翘热毒清喷雾干燥粉均具有一定的抗炎作用,可抑制鼠耳肿胀和腹腔毛细血管通透性增高;等剂量金翘热毒清喷雾干燥粉的抗炎作用稍强于金翘热毒清颗粒,等临床倍数剂量的热毒平颗粒的抗炎作用稍弱于金翘热毒清喷雾干燥粉。

**[关键词]** 金翘热毒清颗粒; 喷雾干燥粉; 肿胀度; 抗炎

**[中图分类号]** R283.6; R285.5; R944.2+7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0014-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010014

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151118.1151.014.html>

**[网络出版时间]** 2015-11-18 11:51

## Anti-inflammatory Action of Jinqiao Reduqing Preparation Prepared by Different Drying Process

LUO Ya-jun, HE Shuai, JI Ai-min, ZHANG Zhong-yi\*  
(Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate anti-inflammatory effect of Jinqiao Reduqing granules and spray drying powder with different drying process. **Method:** Eighty-four mice were randomly divided into model group, aspirin group ( $0.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), Reduqing group ( $21.84 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), Jinqiao Reduqing granules group ( $11.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and Jinqiao Reduqing spray drying powder group ( $5.85, 11.7, 23.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), twelve for each group; then with xylene-induced inflammation, mouse ear swelling was measured. In addition, an alternative 84 mice were divided into groups and treated with the same method; inflammation was induced by traperitoneal injection of acetic acid, and absorbance of peritoneal fluid was measured at 590 nm. Anti-inflammtory effect was evaluated by reducing xylene-induced ear swelling level and glacial acetic acid-induced abdominal capillary permeability. **Result:** Mouse ear swelling of each group were ( $18.5 \pm 3.2$ ), ( $9.3 \pm 2.0$ ), ( $14.6 \pm 4.2$ ), ( $14.8 \pm 2.3$ ), ( $14.8 \pm 3.6$ ), ( $13.9 \pm 3.2$ ), ( $13.4 \pm 2.2$ ) mg, respectively. Compared with the model group, swelling and swelling rate of each drug administration groups had significantly decreased. Absorbance values of each group were  $0.677 \pm 0.121, 0.321 \pm 0.094, 0.558 \pm 0.107, 0.537 \pm 0.065, 0.583 \pm 0.195, 0.523 \pm 0.137$  and  $0.512 \pm 0.099$ ,

**[收稿日期]** 20150507(005)

**[基金项目]** 广州市科技计划项目(2012Y2-00018-2);广州市海珠区科技计划项目(2011-YL-02)

**[第一作者]** 罗亚君, 硕士, 从事感冒药物的研究, Tel:13268269234, E-mail:luoyajun1990@163.com

**[通讯作者]** \*张忠义, 博士, 主任药师, 从事医院制剂研究与开发, Tel:020-61643499, E-mail:zhang43499@163.com

respectively. **Conclusion:** Jinqiao Reduqing spray drying powder and granules has a certain anti-inflammatory effect, they can obviously decrease mouse ear swelling and capillary permeability in abdominal cavity. But at the same dose, anti-inflammatory effect of Jinqiao Reduqing spray drying powder was more powerful than that of Jinqiao Reduqing granules, and under the same doses of equal clinical multiple, anti-inflammatory effect of Reduping granules was slightly weaker than that of Jinqiao Reduqing spray drying powder.

**[Key words]** Jinqiao Reduqing granules; spray drying powder; ear swelling; anti-inflammatory

金翘热毒清颗粒为南方医科大学珠江医院自行研制开发的医院制剂,由金银花、连翘、大青叶、生石膏等共 15 味药材组成,以清热解毒与辛散表邪之药相伍,具有疏风解表、清热解毒、利咽止咳的作用。该制剂临床应用已有 30 余年,早在 20 世纪 90 年代就开展了金翘热毒清冲剂的临床疗效观察研究<sup>[1]</sup>,结果表明该制剂对急性咽炎、感冒发热的患者疗效显著。

为进一步将其开发成中药六类新药,课题组已开展了系列临床前研究工作<sup>[2-7]</sup>,初步确定了金翘热毒清冲剂和颗粒剂中金银花、连翘和前胡 3 味主药的鉴别方法和不同干燥工艺对制剂中指标成分保留率的影响,同时确定了金翘热毒清颗粒在体内和体外对流感病毒有抑制作用。为进一步了解金翘热毒清处方治疗急性咽炎、感冒发热的作用机制,本实验考察了不同工艺制备的金翘热毒清喷雾干燥粉和颗粒剂的抗炎作用,研究其对二甲苯所致小鼠耳肿胀及冰乙酸所致腹腔毛细血管通透性的影响,为该制剂的处方工艺优化和临床应用提供参考。

## 1 材料

BP2100 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),722 型紫外-可见分光光度计(上海现科分光仪器有限公司),YLS-Q4 型耳肿打耳器(山东省医学科学院设备站)。

金翘热毒清喷雾干燥粉、金翘热毒清颗粒(南方医科大学珠江医院,批号分别为 110509,111024),阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号 BJ03249),热毒平颗粒(江西钟山药业有限责任公司,批号 20110502),0.9% 氯化钠注射液(东莞市普济药物有限公司,批号 11042701)。

SPF 级昆明种雄性小鼠购自广东省医学实验动物中心,合格证号 SCXK(粤)2008-0002;SPF 级 ICR 小鼠购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,雌雄各半,合格证号 SCXK(湘)2009-0004。

## 2 方法与结果

### 2.1 药物的制备和质控指标

**2.1.1 金翘热毒清处方** 金银花,连翘,大青叶,生

石膏,荆芥,薄荷,钩藤,蝉衣,玄参,芦根,前胡,藿香,六神曲,淡竹叶,甘草,蔗糖适量,制成 1 kg。

**2.1.2 金翘热毒清颗粒<sup>[8]</sup>** 将处方中 15 味药材依次投入提取罐中,加 10 倍量水煎煮 2 次,每次 2 h,收集挥发油备用。煎液减压浓缩至药材-浸膏(1:2)时,离心( $15\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,30 min),收集上清液,浓缩至相对密度 1.35(80 °C),加辅料,制软材,过 12 目筛制粒,<60 °C 干燥,过筛,喷入挥发油,放置 24 h,即得。

**2.1.3 金翘热毒清喷雾干燥粉<sup>[8]</sup>** 按处方比例称取 15 味药材。连翘碎成粗粉,与金银花合并,加 10 倍量水 80 °C 浸泡 1 h,滤过,加 10 倍量水煎煮 20 min,滤过,药渣备用,合并药液,减压浓缩至相对密度 1.03~1.07(50 °C);金银花、连翘药渣与其余 13 味药材加 12,8 倍量水煎煮 2 次,提取时间分别为 1.5,1.0 h,收集挥发油,合并药液,减压浓缩至相对密度 1.08~1.12(50 °C);合并 2 组浓缩液 A;将收集的挥发油用 6 倍量  $\beta$ -环糊精包合后,加至 A 中,得合并物 B,加  $\beta$ -环糊精适量,混匀,喷雾干燥(进风口温度 150~200 °C,出风口温度 50~100 °C),得合并物 C,加适量蔗糖,混合均匀后干压制粒,即得。

**2.1.4 质控指标<sup>[8]</sup>** 以绿原酸和连翘酯苷 A 为含量测定指标,每袋含金银花、钩藤以绿原酸计不少于 9.0 mg,含连翘以连翘酯苷 A 计不少于 1.2 mg。

**2.2 分组与给药剂量** 设模型组,金翘热毒清喷雾干燥粉高、中、低剂量组,金翘热毒清颗粒组,热毒平颗粒组及阿司匹林组(阳性组)共 7 组,每组 12 只,金翘热毒清喷雾干燥粉的给药剂量(按生药量计算)分别设定为 5.85,11.7,23.4  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,按人和动物的体表面积等效剂量法折算,相当于成人临床日拟用量的 1,2,4 倍;金翘热毒清颗粒剂量设定为 11.7  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,热毒平颗粒给药剂量(按颗粒剂计算) 21.84  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,阳性组给药剂量 0.2  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。灌胃给药,每天 1 次,连续 5 d,模型组给予等体积水,阳性组仅末期给药 1 次,其余时间给予水。

**2.3 小鼠耳肿胀试验<sup>[9]</sup>** 选取检疫合格的昆明种小鼠 84 只,按 2.2 项下方法分组和给药,给药期间

动物每 2 d 称量 1 次体重,根据体重调整给药量。末次给药后各给药组立即在每只小鼠的右耳廓涂二甲苯(0.04 mL/只)致耳廓肿胀,左耳作对照。120 min 后脱颈椎处死小鼠,用直径 8 mm 打孔器将双耳同部位等面积切下,称定质量,左、右耳片质量之差即为肿胀度,结果模型组,金翘热毒清喷雾干燥粉高、中、低剂量组,金翘热毒清颗粒组,热毒平颗粒组及阳性组小鼠的肿胀度分别为(18.5 ± 3.2), (13.4 ± 2.2), (13.9 ± 3.2), (14.8 ± 3.6), (14.8 ± 2.3), (14.6 ± 4.2), (9.3 ± 2.0) mg。

表明模型组小鼠的右耳肿胀度明显大于左耳( $P < 0.01$ ),表明二甲苯致耳肿胀模型复制成功;与模型组相比,各给药组动物耳肿胀度均明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且金翘热毒清喷雾干燥粉抗炎作用存在一定的量效关系。等剂量的金翘热毒清颗粒的抗炎作用稍弱于金翘热毒清喷雾干燥粉。等临床倍数的金翘热毒清喷雾干燥粉的抗炎作用稍强于热毒平颗粒。

**2.4 小鼠腹腔毛细血管通透性增强试验<sup>[9]</sup>** 选取检疫合格的 ICR 小鼠 84 只,按 2.2 项下方法分组和给药,给药期间动物每 2 d 称量 1 次体重。末次给药后约 1 h,各试验组动物均按 15 mL·kg<sup>-1</sup> 静脉注射 0.5% 伊文思蓝生理盐水溶液(经 0.22 μm 微孔滤膜滤过),动物静脉注射完毕后立即按 10 mL·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射 0.7% 冰乙酸以致炎,20 min 后脱颈椎处死动物。腹腔内注入生理盐水 5 mL,轻揉小鼠腹部,以使腹腔内染料充分溶于生理盐水中并混合均匀,开腹,倾出洗涤液,将洗涤液加入 10 mL 离心管中,以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取上清液,于 590 nm 处测定吸光度 A,比较各组间 A 的差异,通过考察伊文思蓝的渗出量来反映各药物的抗炎作用。

结果模型组,金翘热毒清喷雾干燥粉高、中、低剂量组,金翘热毒清颗粒组,热毒平颗粒组及阳性组的 A 分别为 0.677 ± 0.121, 0.512 ± 0.099, 0.523 ± 0.137, 0.583 ± 0.195, 0.537 ± 0.065, 0.558 ± 0.107, 0.321 ± 0.094。表明与模型组比较,除金翘热毒清喷雾干燥粉低剂量组造模小鼠腹腔清洗液 A 有所降低,但无统计学意义;各给药组造模小鼠腹腔清洗液 A 均显著降低,且有统计学意义( $P \leq 0.05$  或  $P \leq 0.01$ )。金翘热毒清喷雾干燥粉抗炎作用呈一定量效关系;与等剂量的金翘热毒清颗粒组相比,金翘热毒清喷雾干燥粉对冰乙酸诱发的急性渗出性炎症作用稍强。与等临床倍数的热毒平颗粒相比,金翘热毒清喷雾干燥粉和金翘热毒清颗粒的抗炎作用

稍强。三者均有一定的抗炎活性,对炎症急性渗出期均具有明显的抑制作用。

### 3 讨论

金翘热毒清颗粒主治感冒发热、咽喉肿痛等上呼吸道感染<sup>[6]</sup>,方中金银花、连翘提取物中连翘苷等成分具有抗炎作用<sup>[10-11]</sup>。前期研究证实该制剂对流感病毒活性有抑制作用<sup>[7]</sup>。文献报道流感病毒感染后机体促炎细胞因子水平显著上升,引发宿主过度的免疫反应,可导致肺部感染、水肿、呼吸道功能衰竭等多器官损伤<sup>[12]</sup>。研究金翘热毒清颗粒的抗炎作用有利于了解其临床药理作用。

在炎症反应中,致炎因素引起毛细血管扩张,通透性增加,中性粒细胞趋化、游走至炎症反应灶,释放炎症介质参与炎症反应,因此,治疗过程中药物的抗炎作用直接关系到疾病的转归<sup>[13]</sup>。研究表明金翘热毒清喷雾干燥粉和颗粒剂对二甲苯致小鼠耳肿胀和冰乙酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高均有抑制作用,提示二者对急性炎症渗出过程具有抑制作用,但相同剂量条件下,金翘热毒清喷雾干燥粉抑制作用优于金翘热毒清颗粒,原因可能与两者的制备工艺相关。

在金翘热毒清颗粒中 2 个成分的保留率分别为 88.70%, 93.59%;在金翘热毒清喷雾干燥粉中绿原酸和连翘酯苷 A 的保留率分别为 89.62%, > 99%<sup>[5]</sup>。在制备金翘热毒清喷雾干燥粉时,将方中君药金银花和连翘单独浸泡提取后,再与方中其他药材一同煎煮,这对君药中药效成分活性保护较好,尤其是受热易分解的连翘酯苷 A;另外,喷雾干燥粉对挥发油进行了包合,以防止挥发油的挥发,进一步提高了药物药效作用的发挥<sup>[14]</sup>。本文研究结果表明不同工艺制备的金翘热毒清制剂均具有较好的抗炎作用,这可能是其治疗风热感冒的机制之一。

### [参考文献]

- [1] 李梅,邹恒琴,姚玉法.热毒清冲剂的制备与临床观察[J].中医药学报,1998,26(5):27-28.
- [2] 王鹏,张守尧,姚育法.热毒清冲剂中三味主药的薄层鉴别[J].中药材,2000,23(3):170.
- [3] 容凯文,王秉钧,林晓凯.热毒清颗粒及通淋排石颗粒微生物限度检查法的建立[J].临床医药实践,2010,19(8):405-407.
- [4] 鲍涵,张忠义,张军,等.HPLC法同时测定热毒清颗粒中绿原酸和连翘酯苷A的含量[J].中国药房,2012,23(24):2284-2286.
- [5] 贺帅,姚育法,张忠义,等.不同干燥工艺对热毒清颗

- 粒中指标成分保留率的影响[J]. 中国药房, 2013, 24(31): 2916-2920.
- [6] 姚育法, 周本杰, 贺帅, 等. 钩藤对金银花水提工艺中绿原酸保留率的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 838-840.
- [7] 罗亚君, 贺帅, 张忠义. 不同干燥工艺制备的金翘热毒清的抗流感病毒作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 104-107.
- [8] 张忠义, 季爱民, 周本杰, 等. 一种治疗感冒的热毒清中药组合物及其制备方法: 中国, ZL 201110434186.8 [P]. 2014-06-04.
- [9] 樊永平, 胡以明, 李艳, 等. 脑热清口服液解热、抗炎及急性毒性研究[J]. 上海中医药大学学报, 2002, 16(2): 45-47.
- [10] Jin X H, Ohgam I K, Iratorik S H, et al. Effects of blue honeysuckle (*Lonicera caerulea* L.) extract on lipopolysaccharide-induced inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(5): 860-867.
- [11] Zhong W T, Wu Y C, Xie X X, et al. Phillyrin attenuates LPS-induced pulmonary inflammation via suppression of MAPK and NF- $\kappa$ B activation in acute lung injury mice [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90: 132-139.
- [12] Kevin B, John R, Hugh R, et al. Quelling the storm: utilization of sphingosine-1-phosphate receptor signaling to ameliorate influenza virus-induced cytokine storm [J]. *Immunol Res*, 2011, 25(1): 15-25.
- [13] 李凡, 陶娟, 涂亚庭, 等. 刺山柑软膏抗炎止痒作用评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014, 30(3): 166-168.
- [14] 徐佳, 黄一平, 王丽, 等. 石丹颗粒中挥发油包合工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 32-34.
- [责任编辑 刘德文]

## 《中国实验方剂学杂志》入选 2015—2016 年度 CSCD (E)

经过中国科学院“中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database, 简称 CSCD)”定量遴选、专家定性评估,《中国实验方剂学杂志》入选 2015—2016 年度 CSCD (E)。

2015—2016 年度 CSCD 收录来源期刊 1200 种, 其中中国出版的英文期刊 194 种, 中文期刊 1006 种。CSCD 来源期刊分为核心库和扩展库两部分, 其中核心库 872 种(以备注栏中 C 为标记); 扩展库 328 种(以备注栏中 E 为标记)。

CSCD 具有建库历史最为悠久、专业性强、数据准确规范、检索方式多样、完整、方便等特点, 自提供使用以来, 深受用户好评, 被誉为“中国的 SCI”。CSCD 是我国第一个引文数据库, 曾获中国科学院科技进步二等奖。该数据库已在我国科研院所、高等学校的课题查新、基金资助、项目评估、成果申报、人才选拔以及文献计量与评价研究等多方面作为权威文献检索工具获得广泛应用。