

脑热清口服液解热抗炎作用的实验研究

曹春然, 周建平, 王志斌
(北京市药品检验所, 北京 100035)

摘要:目的: 观察脑热清口服液的解热和抗炎作用。方法: 分别利用细菌内毒素和 2,4-二硝基苯酚制备家兔感染性和非感染性发热模型, 观察脑热清口服液的解热作用; 采用二甲苯 H^+ 等致炎因子引起的小鼠急性渗出性炎症, 研究其抗炎的作用。结果: 脑热清口服液能显著降低细菌内毒素引起的家兔感染性发热模型和 2,4-二硝基苯酚致家兔非感染性发热模型动物的体温; 对二甲苯 H^+ 等致炎因子引起的小鼠急性渗出性炎症, 有明显的抑制作用。结论: 脑热清口服液对急性炎症反应有明显的抑制作用; 对感染和非感染因素引起的发热反应均有明显的解热作用。

关键词: 脑热清口服液; 解热作用; 抗炎作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)06-0042-03

Study on Antipyretic and Anti-inflammatory Effects of Naoreqing Oral Liquid

CAO Chun-ran, ZHOU Jian-ping, WANG Zhi-bin

(Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China)

Abstract: Objective: To study antipyretic and anti-inflammatory effects of Naoreqing oral liquid. Method: The models of infected and noninfected fever induced by bacterium endotoxin and 2,4-dinitrophenol, were used to observe the antipyretic effects of Naoreqing oral liquid. Models of acute inflammatory reactions of xylene-induced mouse ear edema and H^+ -induced mouse capillary permeability enhancement were performed to study the anti-inflammatory effects. Results: Naoreqing oral liquid indicated inhibition in the resting scope of temperature of the febrile rabbits. Naoreqing oral liquid significantly suppressed xylene-induced mouse ear edema and H^+ -induced mouse capillary permeability enhancement. Conclusion: Naoreqing oral liquid manifested obvious anti-inflammatory effects on acute inflammatory reactions. The febrile reactions induced by infective and noninfective factors were significantly relieved by Naoreqing oral liquid.

Key words: Naoreqing oral liquid; Antipyretic effect; Anti-inflammatory effect

脑热清口服液是根据中医理论, 经科学研制而成的中药复方制剂。具有清热利湿、运脾和胃的功效。临床主要用于颅脑手术后或脑外伤后发热。为研究本品的解热抗炎作用, 以乙酰水杨酸水溶片为阳性对照药, 通过以下药理学试验, 验证脑热清口服液的解热和抗炎作用, 从而为临床用药提供依据。

1 实验材料

1.1 药物 脑热清口服液, 由黄芩、藿香、半夏、厚朴、人工牛黄等十二味中药经临床试验确定组方, 根据药物不同的特点分别采用水煎、醇提等方法制备不同提取物, 混合, 配成口服液剂型, 乙酸乙酯提取物不少于 0.17%, 由北京天坛医院提供; 巴米尔(乙酰水杨酸水溶片), 批号: 981206c, 由阿斯特拉(无

锡) 制药公司生产。

1.2 试剂 伊文斯兰, 批号 1-64-02-02, 由上海新中化学厂生产; 细菌内毒素工作标准品, 批号 981, 规格: 9000EU/支, 购自中国药品生物制品检定所; 2,4-二硝基苯酚, 批号 152, 由北京化学试剂研究所生产。

1.3 动物 昆明种小白鼠, 由军事医学科学院实验动物中心提供, 许可证编号: 京动许字(1999)第 001 号; 大耳白家兔, 由中国兽药监察所动物室提供, 许可证编号: 京动许字(1999)第 004 号。

1.4 仪器 电子天平, 型号 METTLER AE100, 瑞典生产; 紫外可见分光光度计, 型号 TV-1901, 由北京普析通用仪器有限公司生产; 热原测定仪, 型号 WRY-2000, 由上海达亿实业有限公司生产。

2 方法和结果

2.1 脑热清口服液对细菌内毒素致家兔发热的影响^[1] 静脉注射给予家兔一定量的细菌内毒素, 模

收稿日期: 2005-08-03

通讯作者: 曹春然, Tel: (010) 66138837, E-mail: cchunran@vip.sina.com

拟临床感染性发热。取体重在 2.0~ 3.0kg 的大耳白家兔,雌雄兼有。实验前一天,选取体温在 38.0~ 39.6℃之间,连续 3h 体温变化不超过 0.4℃的家兔。实验日,取上述合格兔,测定造模前基础体温,自家兔耳静脉注射细菌内毒素生理盐水溶液,剂量为 1mL/kg(10EU/mL),观察家兔体温变化,每 0.5h 记录一次,选取注射 1h 后体温上升超 0.5℃的家兔,随机分成 5 组,分别灌服药物,阳性对照药组按 0.3g/kg 灌服乙酰水杨酸水溶液、空白对照组、模型对照组分别灌服同体积水、脑热清口服液大、中、小剂量组分别灌服 16、8、4g 生药/kg(相当于人用量 10、5、2.5 倍)。给药后,持续观察家兔体温变化,每 0.5h 记录一次,连续记录 5h,以每 0.5h 的动物体温与基础体温的差值为观察指标,采用 *t*-检验进行统计。试验结果表明:与模型组比较,脑热清大、中剂量组动物在造模后 2.5~ 4h 内,体温明显低于模型组动物(P

$< 0.05, P < 0.01$),见表 1。

2.2 脑热清口服液对 2,4-二硝基苯酚致家兔发热模型的影响^[2] 利用 2,4-二硝基苯酚刺激动物出现无菌性炎症,模拟临床非感染性发热模型。取体重在 2.0~ 3.0kg 的大耳白家兔,雌雄兼有。试验前一日,选取体温在 38.0~ 39.6℃范围内,并且连续 3h 体温变化不超过 0.5℃的家兔。实验日,取上述合格家兔,测定基础体温,皮下注射 2,4-二硝基苯酚乙醇溶液,剂量为 30mg/kg。每 0.5h 记录体温一次。选取注射 2h 后,体温升高超过 0.6℃的家兔,随机分成 5 组,分别灌服不同剂量的药物,方法同 2.1。观察动物体温变化,每隔 0.5h 记录一次,连续记录 5h,以每 0.5h 家兔体温和基础体温之差作为观察指标,采用 *t*-检验进行统计。研究表明,与模型组比较,脑热清大、中剂量组动物在造模 3~ 4h 内体温较模型组动物显著偏低($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 1 脑热清口服液对细菌内毒素致家兔发热模型的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	给药量 (g 生药/kg)	造模前体温 (℃)	造模后动物体温的经时(h)变化(℃)			
			0.5	1	1.5	2
模型组	同体积水	38.44 ± 0.35	0.16 ± 0.08	0.68 ± 0.20	0.74 ± 0.26	0.79 ± 0.36
阳性药组	0.3	38.76 ± 0.28	0.26 ± 0.14	0.60 ± 0.10	0.48 ± 0.30	0.36 ± 0.19 ¹⁾
脑热清组	16	38.72 ± 0.30	0.28 ± 0.18	0.75 ± 0.21	0.53 ± 0.28	0.36 ± 0.35
	8	38.68 ± 0.35	0.18 ± 0.15	0.72 ± 0.16	0.66 ± 0.30	0.44 ± 0.29
	4	38.71 ± 0.22	0.17 ± 0.09	0.53 ± 0.25	0.69 ± 0.23	0.49 ± 0.24
造模后动物体温的经时(h)变化(℃)						
分组	2.5	3	3.5	4	4.5	5
模型组	0.66 ± 0.24	0.56 ± 0.18	0.55 ± 0.25	0.60 ± 0.20	0.59 ± 0.38	0.62 ± 0.5
阳性药组	0.26 ± 0.20 ¹⁾	0.17 ± 0.19 ¹⁾	0.13 ± 0.24 ¹⁾	0.04 ± 0.12 ²⁾	0.11 ± 0.13 ¹⁾	0.07 ± 0.17
脑热清组	0.22 ± 0.31 ¹⁾	0.08 ± 0.34 ¹⁾	0.04 ± 0.32 ¹⁾	0.09 ± 0.35 ¹⁾	0.12 ± 0.45	0.25 ± 0.5
	0.34 ± 0.29	0.28 ± 0.26	0.23 ± 0.16 ¹⁾	0.26 ± 0.17 ²⁾	0.32 ± 0.26	0.34 ± 0.29
	0.43 ± 0.25	0.40 ± 0.24	0.42 ± 0.26	0.47 ± 0.28	0.35 ± 0.21	0.38 ± 0.24

注:与模型组比较 ¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ 。(下同)

表 2 脑热清口服液对 2,4-二硝基苯酚致家兔发热模型的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	给药量 (g 生药/kg)	造模前体温 (℃)	造模后动物体温的经时(h)变化(℃)			
			0.5	1	1.5	2
模型组	同体积水	38.85 ± 0.40	0.12 ± 0.28	0.42 ± 0.29	0.90 ± 0.38	1.35 ± 0.39
阳性药组	0.3	38.72 ± 0.32	0.09 ± 0.13	0.41 ± 0.13	0.87 ± 0.24	1.26 ± 0.39
脑热清组	16	38.51 ± 0.25	0.21 ± 0.14	0.39 ± 0.32	0.72 ± 0.33	1.14 ± 0.46
	8	38.46 ± 0.29	0.23 ± 0.25	0.63 ± 0.21	1.08 ± 0.40	1.49 ± 0.39
	4	38.77 ± 0.36	0.05 ± 0.05	0.22 ± 0.25	0.62 ± 0.51	1.14 ± 0.64
造模后动物体温的经时(h)变化(℃)						
分组	2.5	3	3.5	4	4.5	5
模型组	1.67 ± 0.40	1.96 ± 0.33	1.99 ± 0.72	1.80 ± 0.94	1.28 ± 0.82	0.73 ± 0.54
阳性药组	1.34 ± 0.43	1.20 ± 0.34 ²⁾	0.94 ± 0.39 ¹⁾	0.77 ± 0.48 ¹⁾	0.41 ± 0.34 ¹⁾	0.32 ± 0.22
脑热清组	1.38 ± 0.73	1.32 ± 0.61 ¹⁾	1.18 ± 0.56	0.89 ± 0.52	0.65 ± 0.50	0.46 ± 0.52
	1.49 ± 0.28	1.15 ± 0.45 ²⁾	0.94 ± 0.57 ¹⁾	0.77 ± 0.61 ¹⁾	0.47 ± 0.52	0.32 ± 0.43
	1.54 ± 0.73	1.74 ± 0.76	1.75 ± 0.82	1.58 ± 0.81	1.21 ± 0.75	0.83 ± 0.75

2.3 脑热清口服液对二甲苯致小鼠耳壳炎症水肿的影响^[2] 取体重范围为 18~ 20g 的昆明种小白鼠,雌雄各半,按体重随机分成 5 组。模型组给予 0.4mL/20g 的去离子水;阳性药组给予乙酰水杨酸水溶液 0.4mL/20g;大、中、小剂量组分别给予 32、16、8g 生药/kg,(相当于人用量 20、10、5 倍)体积为 0.4mL/20g,连续 3 天。在末次给药时,分别将每只小鼠右耳外侧均匀涂抹二甲苯 0.2mL,左耳不涂二甲苯,1h 后脱颈处死小鼠,于左右耳同一部位用直径 9mm 的虹膜环冲下耳片,称耳片重,以两耳片差为肿胀度,并计算出脑热清口服液对二甲苯致小鼠耳壳炎症水肿的抑制率。研究表明:与模型组比较,脑热清口服液大剂量组二甲苯所致小鼠耳壳炎症水肿的肿胀度明显降低($P < 0.05$),肿胀抑制率升高。见表 3。

表 3 脑热清口服液对二甲苯致小鼠耳壳炎症水肿的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	n	给药量 (g/kg)	肿胀度 (mg)	肿胀抑制率 (%)
模型组	10	同体积水	6.59 ± 2.82	—
阳性对照组	11	0.3	3.46 ± 2.71 ¹⁾	47.5 ¹⁾
脑热清组	11	32	3.91 ± 2.17 ¹⁾	40.7 ¹⁾
	11	16	4.84 ± 2.89	26.6
	10	8	4.59 ± 3.74	30.3

2.4 脑热清口服液对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响^[1] 取体重范围为 18~ 20g 的昆明种小白鼠,雌雄各半,按体重随机分为 5 组,各组给药剂量、给药途径及给药时间均同 2.3。在末次给药 1h 后,分别给每只小鼠静脉注射 0.5% 伊斯文兰生理盐水溶液 0.2mL/10g 体重,随即腹腔注射 0.6% 醋酸生理盐水溶液 0.2mL/只,20min 后脱颈处死,用 6mL 生理盐水分数次洗涤腹腔,吸出沈液定容至 10mL,离心后

取上清液在波长 590nm 处测定渗出液光密度值(OD 值),研究表明,与模型组比较,脑热清口服液大、中剂量组的腹腔渗出液 OD 值显著降低, ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

表 4 脑热清口服液对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s$, n = 10)

分组	给药量 (g 生药/kg)	炎症渗出液 OD 值
模型组	同体积水	0.1448 ± 0.039
阳性药组	0.3	0.1073 ± 0.026 ¹⁾
脑热清组	32	0.1111 ± 0.013 ¹⁾
	16	0.0943 ± 0.023 ²⁾
	8	0.1100 ± 0.042

3 讨论

发热是颅脑术后最常见的并发症,本课题旨在研究中医药治疗的理论和方法。药理学研究表明,脑热清的退热作用有显著的时-效关系,对感染性与非感染性发热均有显著退热作用。同时,脑热清口服液能明显提高二甲苯致炎小鼠耳廓肿胀的抑制率;降低醋酸致小鼠腹腔炎症伊文斯兰毛细血管渗出量,显著提高动物抗炎能力。综上所述,脑热清口服液具有解热、抗炎等药理作用,为脑热清口服液在临床上使用提供了实验依据。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理实验研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 1993. 302, 305.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 730, 719.