

痰热清胶囊的主要药效学研究

张黎莉, 李 展, 徐晓月, 李亦明, 周继春

(河南省药品检验所, 河南 郑州 450003)

摘要:目的: 观察痰热清胶囊的药理作用。方法: 采用体内外抗菌、鼠肺适应株病毒(FM₁) 感染小鼠、发热模型、家兔酚红吸收度等方法, 观察药物的作用。结果: 对上呼吸道感染的 9 种细菌有抗菌活性, 能降低 FM₁ 所致的肺指数值, 可抑制毛细血管通透性的增加及祛痰和镇痛作用。结论: 痰热清胶囊具有清热解毒、化痰解痉等功效。

关键词: 痰热清胶囊; 抗菌; 解热; 祛痰; 抗炎

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)03-0037-04

痰热清胶囊由黄芩 *Scutellaria baicalensis*、熊胆粉 *Georgi Pul vis fellis ursi*、山羊角 *Naemorhedus gorol* Hardwieke、金银花 *Lonicera japonica* Thunb、连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 等中药材组成, 采用了分别对各药单独提取、分离纯化、学缩干燥等较先进的工艺研究, 具有清热解毒、化痰解痉等功效, 临床上用于痰热阻肺证。我们对其进行了主要药效学和毒理学研究。

1 材料

1.1 药品与试剂 痰热清胶囊: 北京继发堂中药研究所和河南新谊制药股份有限公司提供, 批号: 20000524; 双黄连口服液, 河南竹林众生制药股份有限公司生产, 批号: 000617; 感康(复方氨酚烷胺片), 吴太集团吉林北方医药有限责任公司生产, 批号 20000311; 羧甲司坦片: 广州白云山制药总厂生产, 批号: 9910011; 乙酰水杨酸肠溶片: 郑州市化学制药厂生产, 批号: 960201; 磷酸组织胺: 购自中国药品生物制品检定所, 批号: 0510-9411; 细菌内毒素国家标准品: 购自中国药品生物制品检定所, 批号: 981, 含细菌内毒素为 9000EU/支; 实验溶剂为 0.5% CMC-Na 或纯化水。

1.2 毒种 流感病毒肺适应株 FM₁(M₉E₂m₁), 由中国预防医学科学院病毒研究所提供。

1.3 动物 昆明种小鼠、Wstar 大鼠、大耳白家兔, 雌雄兼用, 购自河南省实验动物中心。

1.4 仪器 CL-770 型生化分析仪, 日本岛津公司; WRY-B 型热原测温仪, 上海黄海药检仪器厂。

2 方法

2.1 体外抗菌试验 文献^[1,2]方法采用定量药物与琼脂培养基混合, 再与受试细菌一起培养的平皿法, 测定其 MIC、MBC 活性, 表 1 结果表明均有不同程度的抗菌和杀菌作用。

2.2 对细菌感染动物的影响 参照文献^[1,2]方法, 健康小鼠 120 只, 体重 19 ± 1g, ♀ ♂各半, 随机分组, 每组 10~12 只。模型组给予 0.5% CMC-Na 25ml · kg⁻¹; 痰热清胶囊剂量 0.9g、0.45g、0.225g(生药) · kg⁻¹, 连续 ig 给药 3d, 末次给药后 1h, 分别将测得的金黄色葡萄球菌液(MLD1.7 × 10⁸ CFU · ml⁻¹)、乙型溶血性链球菌(MLD1.6 × 10⁶ CFU · ml⁻¹), 每鼠 ip0.25ml · 10g⁻¹。感染后 24h, 再给药 4d, 继续观察至 2 周。记录各组动物感染细菌后的反应、死亡数及分布情况。结果表明对细菌感染后的模型动物有明显的保护作用, 可减少动物的死亡率, 延缓动物的死亡时间。见表 2。

2.3 对 FM₁ 感染致动物病毒性肺炎的影响 健康小鼠 60 只, 体重 15 ± 2g, ♀ ♂各半, 分组、给药途径和剂量同上, 增设病毒组。连续给药 5d。除空白组外, 各组小鼠于给药后第 2d 感染流感病毒。在乙醚浅麻醉下, 以 15LD₅₀ 的流感病毒(40M)滴鼻感染动物, 感染后第 4d 称取体重, 于每鼠右腋下动脉放血处死, 解剖取肺脏, 观察肺病变程度并称取重量, 计算肺指数。小鼠感染流感病毒后, 引起肺组织内炎症细胞和渗出液增多, 形成肝样实变, 重量增加。以肺重量的增减, 作为药物阻止肺炎发展的指标。肺重量增加与肺炎的严重程度呈正相关。肺指数值大, 表示病毒引起的肺病变严重。实验结果采用 T 测验进行组间比较, 高、中剂量组动物的肺指数值显著低于模型组, 能抑制流感病毒所致肺病变的发展。

表 1 痰热清胶囊 MIC、MBC 的测定

菌株	接种细菌量 1.0 × CFU/ml	痰热清胶囊 (以提取物计 mg/ml)		双黄连口服液 (以生药计 mg/ml)	
		MIC	MBC	MIC	MBC
金黄色葡萄球菌 E120	7 × 10 ⁵	3.0	3.0	75.0	75.0
表皮葡萄球菌 E121	9 × 10 ⁵	3.0	3.0	75.0	75.0
肺炎双球菌 31001	4 × 10 ⁵	6.0	6.0	150.0	150.0
乙型溶血性链球菌 32204	4 × 10 ⁵	6.0	6.0	150.0	75.0
百日咳杆菌 G _s	6 × 10 ⁵	12.0	6.0	150.0	75.0
白喉轻型 38107(7)	5 × 10 ⁵	12.0	6.0	75.0	37.5
流感杆菌 58530-5	4 × 10 ⁵	6.0	6.0	150.0	75.0
乙型溶血性链球菌(临床分离株)	5 × 10 ⁵	12.0	12.0	300.0	150.0
金黄色葡萄球菌(临床分离株)	6 × 10 ⁵	6.0	6.0	150.0	75.0

表 2 对细菌感染动物的影响(n = 10)

组别	剂量 (g/kg)	金黄色葡萄球菌			乙型溶血性链球菌		
		死亡数 (只)	死亡率 (%)	保护率 (%)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	保护率 (%)
模型组	—	10	83.3	—	8	80.0	—
阳性组	0.38	2	16.7	80.0	2	20.0	75.0
痰热清胶囊高剂量	0.9	4	33.3	60.0	3	30.0	62.5
痰热清胶囊中剂量	0.45	7	58.3	30.0	5	50.0	37.5
痰热清胶囊低剂量	0.23	8	66.7	19.9	5	50.0	37.5

表 3 对感染流感病毒性肺炎的影响($\bar{x} \pm s$; n = 10)

组别	给药剂量 (g/kg)	肺指数 (g/g)	抑制率 (%)
空白组	—	0.99 ± 0.07	—
病毒组	—	1.75 ± 0.28	—
阳性组	0.38	1.25 ± 0.19 [*]	28.6
痰热清胶囊高剂量组	0.9	1.26 ± 0.20 ^{**}	28.0
痰热清胶囊中剂量组	0.45	1.42 ± 0.22 ^{**}	18.9
痰热清胶囊低剂量组	0.23	1.57 ± 0.24	10.3

表 4 对小鼠感染病毒的死亡保护作用($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	保护率 (%)	生存时间 (天)	延长生 存率(%)
空白组	20	0	0	—	> 14.00	—
病毒组	40	34	85	—	7.55 ± 1.32	—
阳性组	40	17	42.5	50.0	11.45 ± 0.25	51.7
痰热清胶囊高剂量	40	24	60.0	29.4	10.15 ± 2.13	34.4
痰热清胶囊中剂量	40	25	62.5	26.5	9.93 ± 2.26	31.5
痰热清胶囊低剂量	40	32	80.0	5.9	8.05 ± 2.85	7.0

注: 与病毒对照组比较^{*} P < 0.05, ^{**} P < 0.01

见表 3。

2.4 对 FM₁ 感染动物的死亡保护作用 同上法分组和给药, 每 d 给药 1 次, 连续 6d。除空白组外, 各组小鼠均于给药后第二天感染流感病毒。在乙醚浅麻醉下, 以 2LD₅₀ 的流感病毒溶液(40μl) 滴鼻感染小鼠, 感染后观察 14 天, 逐日记录小鼠死亡时间和死亡率, 计算死亡保护率和平均存活天数, 结果表明, 高、中剂量对流感病毒所致肺病变有一定的保护作用能降低小鼠感染病毒后的死亡率, 延长动物的平均存活时间。见表 4。

2.5 对发热家兔体温的影响 对细菌内毒素或醇

母致家兔发热的影响 参照文献^[3]的方法, 将体温合格家兔均匀分组。模型组给予相同溶剂, 阳性阿斯匹林 0.2g/kg, 痰热清胶囊 0.675g、0.338g、0.169g·kg⁻¹(生药)。每 d ig 给药 3 次, 间隔 3h。在测得正常体温后分别于每兔耳缘 iv 细菌内毒素溶液 400EU·kg⁻¹或 im 4% 鲜酵母悬液 1ml·kg⁻¹, 连续定时测量家兔体温变化, 每隔 30min 测量记录一次, 在规定的时间内连续观察, 实验结果采用 T 测验进行组间比较, 结果对细菌内毒素和鲜酵母引起的家兔体温升高均有不同程度的抑制作用。实验结果见表 5、6。

表 5 对鲜酵母致家兔发热体温变化情况($\bar{x} \pm s; n = 8$)

组别	给药 剂量 (g/kg)	体温测量值($\Delta^{\circ}\text{C}$)							
		给药后(h)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
模型对照组	—	0.18 ± 0.24	0.32 ± 0.30	0.55 ± 0.37	0.87 ± 0.58	1.35 ± 0.63	1.23 ± 0.66	1.23 ± 0.51	1.19 ± 0.50
阳性对照组	0.20	0.09 ± 0.12	0.07 ± 0.12*	0.16 ± 0.15***	0.40 ± 0.35	0.72 ± 0.34**	0.66 ± 0.34**	0.63 ± 0.36**	0.63 ± 0.41**
高剂量组	0.68	0.10 ± 0.15	0.15 ± 0.21**	0.22 ± 0.26**	0.26 ± 0.28**	0.55 ± 0.25**	0.61 ± 0.37**	0.74 ± 0.54	0.65 ± 0.55**
中剂量组	0.34	0.13 ± 0.16	0.19 ± 0.23	0.26 ± 0.17**	0.52 ± 0.36	0.74 ± 0.41**	0.86 ± 0.44	0.91 ± 0.43	0.71 ± 0.39
低剂量组	0.17	0.02 ± 0.05	0.06 ± 0.09	0.23 ± 0.18**	0.34 ± 0.31**	0.60 ± 0.22**	0.65 ± 0.24**	0.72 ± 0.46**	0.70 ± 0.56

注:与模型对照组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ (下同)

表 6 对细菌内毒素致家兔发热体温变化情况($\bar{x} \pm s; n = 8$)

组别	给药 剂量 (g/kg)	体温测量值($^{\circ}\text{C}$)									
		给药后(h)									
		0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
模型对照组	—	0.46 ± 0.39	0.85 ± 0.61	1.04 ± 0.63	1.10 ± 0.61	1.29 ± 0.61	1.44 ± 0.65	1.34 ± 0.62	1.08 ± 0.51	0.83 ± 0.60	0.59 ± 0.37
阳性对照组	0.20	0.26 ± 0.19	0.73 ± 0.43	0.74 ± 0.34	0.56 ± 0.32**	0.68 ± 0.33**	0.65 ± 0.46**	0.59 ± 0.30***	0.40 ± 0.26***	0.22 ± 0.28**	0.08 ± 0.09***
高剂量组	0.68	0.40 ± 0.14	0.57 ± 0.31	0.37 ± 0.22*	0.57 ± 0.30**	0.58 ± 0.27**	0.50 ± 0.30***	0.46 ± 0.27***	0.33 ± 0.19***	0.23 ± 0.21**	0.18 ± 0.21*
中剂量组	0.34	0.32 ± 0.34	0.77 ± 0.39	0.71 ± 0.32	0.83 ± 0.38	0.95 ± 0.52	1.04 ± 0.58	0.94 ± 0.68	0.52 ± 0.60	0.39 ± 0.57	0.33 ± 0.46
低剂量组	0.17	0.42 ± 0.22	0.89 ± 0.21	0.83 ± 0.31	0.85 ± 0.26	1.07 ± 0.43	1.14 ± 0.51	1.01 ± 0.55	0.79 ± 0.53	0.56 ± 0.41	0.42 ± 0.30

2.6 祛痰作用

2.6.1 家兔酚红祛痰法 参照文献^[2]方法健康家兔 40 只, ♀ ♂兼用, 分五组。阳性组给予羧甲司坦 $187.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 痰热清胶囊剂量 0.630g 、 0.315g 、 $0.158\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以生药计), ig 给药连续 3d, 末次给药后 2h, 再按上述剂量给药一次, 然后由耳缘 iv 注入 16.9mmol/L 的酚红溶液 $1\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, 30min 后将动物由颈动脉放血至死。分离暴露气管, 插入气管插管, 缓缓注入预热至 38°C 的 NaHCO_3 溶液 $12.5\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ (2.24mmol/L), 10min 后缓慢吸取再缓缓注入, 来回灌洗重复操作 4 次, 每次间隔 2min, 总计 5 次, 将抽取的洗液收集于试管内, 置冰箱 4°C 放置 24h, 取出离心, 将上清液调至 pH7.8~8.0(加 0.1ml 1mmol/L NaOH 溶液), 在 545nm 处测定 OD 值, 实验结果采用 T 测验进行组间比较, 高、中、低剂量均可使家兔支气管分泌液增加, OD 值明显提高, 表明该药有较好的祛痰作用, 与空白组对照组比较差异显著 ($P < 0.01$)。见表 7。

2.6.2 对大鼠毛细管排痰量的影响 参照文献^[2]方法 取健康成年大鼠 40 只, ♀ ♂各半, 分组同上。阳性组羧甲司坦 $225\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 痰热清胶囊 0.72 、 0.36g/kg 、 $0.18\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (生药), 连续 ig 给药 3d, 末次给药后 2h, 再按上述剂量给药一次, 按文献^[1]的方法, 连续观察记录 4h 的痰液排放量, 结果表明, 给药组

均可使支气管分泌液明显增加 ($P < 0.01$), 见表 8。

表 7 对家兔酚红祛痰的影响($\bar{x} \pm s; n = 8$)

组别	给药剂量 (g/kg)	吸收度 (OD)	提高率 (%)
空白组	—	0.064 ± 0.029	—
阳性组	0.19	0.144 ± 0.033 [#]	125.0
痰热清胶囊高剂量	0.63	0.129 ± 0.040 [#]	101.6
痰热清胶囊中剂量	0.32	0.108 ± 0.022 [#]	68.8
痰热清胶囊低剂量	0.16	0.087 ± 0.024	35.9

注:与空白对照组比较[#] $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$

表 8 对大鼠毛细管排痰量的影响($\bar{x} \pm s; n = 8$)

组别	给药剂量 (g/kg)	排痰量 (mm)	提高率 (%)
空白对照组	—	15.8 ± 6.9	—
阳性对照组	0.23	60.6 ± 35.3 [#]	283.5
痰热清胶囊高剂量	0.72	36.9 ± 15.1 [#]	133.5
痰热清胶囊中剂量	0.36	30.3 ± 13.0 [#]	91.8
痰热清胶囊低剂量	0.18	27.8 ± 9.1 [#]	75.9

2.7 抗炎和镇痛试验 按文献^[2]方法, 对二甲苯引起的耳壳皮肤肿胀和组胺引起的毛细血管通透性增加有明显的抑制作用 $P < 0.01$, 结果见表 9。可明显抑制对 0.7% HAC 引起的疼痛并可显著提高热板致痛阈值, 作用持续时间较空白组明显延长 $P < 0.01$, 见表 10。

表 9 对小鼠抗炎作用的影响($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	右-左耳重 (g)	肿胀度 (g/100g 体重)	抑制率 (%)	吸收度 (OD 值)	抑制率 (%)
空白对照组	—	0.0051 ± 0.003	0.0233 ± 0.0104	—	0.148 ± 0.048	—
阳性对照组	0.20	0.0035 ± 0.003	0.0121 ± 0.0039 [#]	48.07	0.094 ± 0.016 ^{#*}	36.5
痰热清胶囊高剂量	0.90	0.0046 ± 0.002	0.0183 ± 0.0078 ^{#*}	21.46	0.104 ± 0.042 ^{#*}	30.0
痰热清胶囊中剂量	0.45	0.0036 ± 0.002	0.0146 ± 0.0056 ^{#*}	37.34	0.087 ± 0.022 ^{#*}	41.2
痰热清胶囊低剂量	0.23	0.0044 ± 0.002	0.0198 ± 0.0085	15.02	0.125 ± 0.042	15.5

表 10 对醋酸引起疼痛的抑制作用($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	剂量	20min 扭体次数	镇痛率 (%)	给药后痛阈值(s)	痛阈提高率 (%)
空白对照组	—	36.1 ± 10.4	—	14.3 ± 5.3	—
阳性对照组	0.2	5.4 ± 5.3 [#]	85.0	40.8 ± 13.3 [#]	185.3
痰热清胶囊高剂量	0.90	13.1 ± 10.1 [#]	63.7	21.9 ± 7.2 [#]	34.7
痰热清胶囊中剂量	0.45	26.2 ± 11.0 [#]	27.4	22.1 ± 5.6 [#]	54.5
痰热清胶囊低剂量	0.23	29.9 ± 13.4	17.2	19.0 ± 5.6 [#]	32.9

3 讨论

痰热清胶囊处方是依据中医温病理论建立的,首推黄芩为君药,味苦性寒,具有清热燥湿、泻火解毒之功效,始载于《神农本草经》,是热病、肺系病临床常用的清热药。熊胆粉、山羊角二药为臣,取其清热、解毒、化痰作用,金银花主要含绿原酸、异绿原酸、黄酮及皂甙类,用其为佐药,助清热解毒、宣肺化痰作用,五味相互配伍,加强了本方的功效。风湿肺热病系外感风热、痰热瘀毒阻肺所致之急性外感热病,四季皆有,根据中医药理论的分析,涉及到现代

医学的流行性感冒。通过进行的以上实验研究,为临床的应用和用药的安全提供了依据及参考。

参考文献:

- [1] 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1991. 286, 311.
- [2] 徐叔云、卞如濂、陈修. 药理实验方法学[M]. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 1991. 713, 1165.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:化学工业出版社, 2000. 附录.