

退热清咽颗粒对大鼠的抗炎解热作用

李洪梅, 李小芹, 邬洪波, 康旭亮, 戴柏勇, 吴子伦, 贺 容, 周爱香
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要:目的: 观察退热清咽颗粒抗炎、解热、镇痛、提高免疫力的药理作用。方法: 采用氨水咽部喷雾的方法造成大鼠急性咽炎模型、巴豆油所致小鼠耳肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加、伤寒菌苗所致家兔发热、醋酸所致小鼠扭体反应及小鼠碳粒廓清法, 观察药物抗炎、解热、镇痛、提高免疫力的药理作用。结果: 退热清咽颗粒可明显改善急性咽炎大鼠的一般状态及咽部组织的病理改变, 抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性的增高, 减轻巴豆油所致小鼠耳肿胀; 降低伤寒菌苗引起家兔的体温升高; 对化学刺激诱发的疼痛有明显的抑制作用; 能明显提高免疫功能低下小鼠网状内皮系统的吞噬功能。结论: 退热清咽颗粒具有明显的抗炎、解热、镇痛、提高免疫力的药理作用。

关键词: 退热清咽颗粒; 抗炎; 解热; 镇痛; 提高免疫力

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2003)06-0030-04

退热清咽颗粒由虎杖 (*Polygonum cuspidatum* Sieb. Et. Zucc)、黄芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi)、寒水石等中药组成, 具有清热解毒、消肿止痛等功效, 主治急性咽炎、急性扁桃体炎、高热、咽痛等症。本实验主要考察可退热清咽颗粒抗炎、解热、镇痛、提高免疫力的药理作用。

1 材料

1.1 药物 退热清咽颗粒, 含 4.5g 生药/g 药粉, 由北京市中药科学研究所提供, 批号: 020329; 银黄颗粒, 江西济民可信药业有限公司生产, 批号: 020104。

1.2 动物 昆明种小鼠, 18~22g, 由北京生物制品研究所实验动物室提供, 合格证号为京动许字 1999 第 012 号; Wistar 种大鼠, 体重 140~160g, 由中国医学科学院实验动物繁育场提供, 合格证号为京动许字 SCXK11-00-0006; 家兔, 1.5~2.0kg 由北京市海淀区学院路通利实验动物养殖场提供, 合格证号为第 024 总 069。以上动物均为雌雄各半。

1.3 试剂 伤寒 Vi 多糖菌苗, 北京生物制品研究所出品; 巴豆油, 日本和光株式会社产品, 批号: DCCL7737; 氨水, 浓度 25%, 北京化工厂产品, 批号: 20010830; 伊文思兰, 上海化学试剂采购供应站分装厂提供, 批号: 010523; 环磷酰胺: 上海华联制药有限公司生产, 批号: 010930; 印度墨水, 北京西中化工厂生产, 批号: QB820401。

1.4 仪器 Sartorius 电子天平, 型号: BP110S, 德国

生产; ZS-3 半自动生化分析仪, 中国科学院生物物理研究所和中国中生生物工程高技术公司联合制造; 7151 型半导体温度计, 上海医用仪表厂生产; 喉头喷雾器, 上海医疗设备厂生产。

2 方法和结果

2.1 对急性咽炎模型大鼠的影响 健康大鼠 60 只, 按体重随机分组, 实验开始第 1~3d 上、下午各用 15% 氨水喷大鼠咽喉部 1 次, 每次喷 3 揆, 正常对照组喷等量的蒸馏水。第 4d 灌胃给予不同药物, 对照组给予相同体积的蒸馏水, 连续 5d, 每天一次。第 9d 处死动物后立即取下咽部粘膜及粘膜下组织肉眼观察, 并用 10% 甲醛固定, 作病理学检查, 其病变程度采用秩和检验和记分 *t* 检验两种方法进行统计学处理。结果见表 1-1(秩和检验)、表 1-2(分值 *t* 检验)。

表 1-1 退热清咽颗粒对大鼠咽部粘膜及其下组织炎症病变等级的影响 (*n* = 10)

组别	剂量 (g/kg)	咽部粘膜病变程度					P 值*
		-	+	++	+++	++++	
正常对照	—	10					
模型对照	—	0	0	5	4	1	
银黄颗粒	8.3	0	5	4	1	0	< 0.01
退热清咽	8.8	0	5	5	0	0	< 0.01
	4.4	0	5	3	2	0	< 0.05
	2.2	0	1	7	2	0	> 0.05

注: 与模型组相比*

表 1-2 退热清咽颗粒对大鼠咽部粘膜及其下组织炎症病变积分的影响 (n = 10)

组别	剂量 (g/kg)	病变程度分值 ($\bar{x} \pm s$)	抑制率 (%)
模型对照	—	2.6 ± 0.70	
银黄颗粒	8.3	1.6 ± 0.70*	38.46
退热清咽	8.8	1.5 ± 0.53**	42.31
	4.4	1.7 ± 0.82*	34.61
	2.2	2.1 ± 0.57	19.23

注:与模型对照组相比* P < 0.05, ** P < 0.01(下同)

病理分级标准: - 正常结构。+ 咽喉上皮增生不明显,上皮下轻度炎症细胞浸润(积1分)。++ 咽喉上皮明显增生,上皮下有炎症细胞浸润(积2分)。+++ 咽喉上皮中度增生,并形成钉突,上皮下有炎症细胞浸润(积3分)。++++ 咽喉上皮重度增生,腺上皮有坏死,并形成钉突,上皮下有炎症细胞浸润(积4分)。

肉眼观察,造模后大鼠咽部均有不同程度的肿胀、充血,给药组与模型组相比,病变程度有所减轻。镜下观察,造模大鼠咽组织的粘膜出现不同程度的上皮外层角层化、上皮层增生,上皮下固有层小血管扩张、充血、水肿。表 1-1、表 1-2 所示,退热清咽颗粒高、中剂量组动物咽部粘膜与模型组相比,粘膜增生及角化有明显减轻,上皮下固有层肿胀及炎症细胞浸润有所好转,两种统计结果基本相同,高、中剂量均有明显的治疗作用。

2.2 对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响 小鼠按体重随机分组,灌胃给药,对照组给予相同体积的蒸馏水。连续 3d,每天一次,末次给药后 1h,以 2% 巴豆油 0.05ml 涂于左耳前后两面,右耳作对照,致炎后 4h 将小鼠处死,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 8mm 的不锈钢冲子在同一部位分别冲下耳片,用电子天平称重。以左右耳片的重量差为肿胀值,以 t 检验,进行组间差异性比较。结果见表 2。

表 2 退热清咽颗粒对小鼠耳水肿的抑制作用 (n = 10)

组别	剂量 (g/kg)	耳肿胀值 (mg)	抑制率 (%)
对照组	—	22.4 ± 2.59	
银黄颗粒	16.5	18.7 ± 3.13*	16.5
退热清咽	17.6	17.2 ± 4.05**	23.2
	8.8	18.5 ± 3.66*	17.4
	4.4	19.1 ± 3.18*	14.7

表 2 所示,退热清咽颗粒三个剂量组对巴豆油致小鼠耳肿胀均有不同程度的抑制作用,与对照组相比有显著性差异。

2.3 对小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响 小鼠按体重随机分组后,灌胃给药,对照组给予相同体积的蒸馏水,连续 3d,每天一次,末次给药后 1h,尾静脉注射 0.5% 伊文思蓝液 0.1ml/10g,10min 后腹腔注射 0.7% 醋酸生理盐水溶液,0.1ml/10g,20min 后处死动物,腹腔注射 5ml 生理盐水,轻柔腹部后剪开,吸取腹腔液,在波长 590nm 下测光密度值,以光密度值进行 t 检验,比较组间差异,结果见表 3。

表 3 退热清咽颗粒对小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响 (n = 10)

组别	剂量 (g/kg)	光密度值 ($\bar{x} \pm s$)	抑制率 (%)
对照组	—	0.30 ± 0.07	
银黄颗粒	16.5	0.20 ± 0.09*	33.24
退热清咽颗粒	17.6	0.17 ± 0.05**	42.94
	8.8	0.21 ± 0.07*	27.77
	4.4	0.22 ± 0.06*	24.42

表 3 所示,退热清咽颗粒三个剂量组均能显著抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性的增高,与对照组相比有显著性差异。

2.4 对伤寒菌苗所致家兔发热的影响 取健康家兔,于实验前测正常肛门温度 2 次。选体温在 38.5 ± 0.4℃ 的动物供试验用。以 0.5ml/kg 的伤寒 Vi 多糖菌苗由家兔耳缘静脉注射,0.5h 后,选体温升高值 ≥ 0.8℃ 的家兔按体温升高值分为 5 组,每组 8 只。分别灌胃给药,对照组给予等体积的蒸馏水。药后 0.5、1、2、3h 各测肛温一次,以不同时间所测肛温与基础肛温之差值,为体温变化的指标。以 t 检验进行统计学处理。结果见表 4。

表 4 所示,家兔耳缘静脉注射伤寒 Vi 多糖菌苗 0.5h 后,体温明显升高。灌胃给予退热清咽颗粒后家兔体温明显降低,药后 1h 高、中个剂量组均有明显的解热作用,高剂量组解热作用可持续 3h。

2.5 对醋酸所致小鼠扭体反应的影响 取 18~20g 小鼠,按体重随机分组,灌胃给药,连续 3d,末次药后 1 小时小鼠腹腔注射 0.7% 醋酸 0.2ml/只,5min 后观察 15min 内典型的扭体发生次数(伸展后肢、腹部收缩和扭曲身体),以扭体数进行统计学处理,并计算给药组扭体次数的抑制率。结果见表 5。

表4 退热清咽颗粒对菌苗致热家兔的解热作用(n=8)

基础体温	剂量(g/kg)	基础体温	致热后体温升高值	药后不同时间体温变化值(℃, $\bar{x} \pm s$)			
				0.5h	1.0h	2.0h	3.0h
对照组	—	38.72 ± 0.30	1.25 ± 0.22	1.47 ± 0.26	1.66 ± 0.27	1.37 ± 0.31	0.89 ± 0.34
银黄颗粒	4.7	38.71 ± 0.30	1.23 ± 0.34	1.26 ± 0.21	1.29 ± 0.26*	1.00 ± 0.20*	0.63 ± 0.24
退热清咽	5.0	38.81 ± 0.41	1.24 ± 0.26	1.29 ± 0.29	1.27 ± 0.20**	0.85 ± 0.25**	0.54 ± 0.20*
	2.5	38.69 ± 0.30	1.24 ± 0.24	1.26 ± 0.21	1.30 ± 0.27*	1.01 ± 0.32*	0.71 ± 0.23
	1.25	38.75 ± 0.29	1.21 ± 0.27	1.31 ± 0.29	1.39 ± 0.31	1.06 ± 0.19*	0.79 ± 0.36

表5 退热清咽颗粒对小鼠的镇痛作用(扭体法)(n=10)($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	扭体数(次)	抑制率(%)
对照组	—	30.6 ± 7.54	—
阿斯匹林	0.05	6.5 ± 5.66**	78.76
退热清咽颗粒	17.6	14.7 ± 10.2**	51.96
	8.8	18.1 ± 11.4*	40.85
	4.4	23.4 ± 9.32	23.53

表5所示,退热清咽颗粒高、中剂量组均能明显降低小鼠因醋酸刺激引起扭体的发生频率,与对照组相比有显著性差异,表明退热清咽颗粒对化学性刺激引起的疼痛有明显的抑制作用。

2.6 对小鼠单核巨噬细胞吞噬功能的影响 采用小鼠碳粒廓清法:取18~20g小鼠按体重随机分组,分别灌胃给药,对照组给予等体积的蒸馏水。给药第45d,除正常对照组外,其余各组小鼠腹腔注射环磷酰胺15mg/kg,0.2ml/只,每日一次,连续2d,第8d小鼠称体重,尾静脉注射印度墨汁稀释液0.1ml/10g,注射后1min~5min用玻璃毛细吸管分别从眶后静脉丛取血20ml,溶于3ml 0.1% NaHCO₃溶液中摇匀,置分光光度计在波长650nm下比色,测定光密度值(OD)。最后将小鼠颈椎脱臼处死,分别称取肝、脾重量。按公式计算廓清指数K或校正廓清指数a,进行组间t检验。结果见表6。

表6 退热清咽颗粒对小鼠单核巨噬细胞吞噬功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	K值	a值
环磷酰胺	—	0.025 ± 0.012	4.75 ± 0.92
正常对照	—	0.051 ± 0.011**	6.90 ± 0.73**
银黄颗粒	16.5	0.037 ± 0.012*	5.80 ± 1.06*
退热清咽颗粒	17.6	0.040 ± 0.012*	6.02 ± 1.06*
	8.8	0.038 ± 0.015*	5.61 ± 0.95
	4.4	0.032 ± 0.016	5.30 ± 1.13

注:与环磷酰胺组比较* P < 0.05, ** P < 0.01

$$K = \frac{\text{LogOD}_1 - \text{logOD}_2}{t_2 - t_1}$$

$$a = \frac{\text{体重}}{\text{肝重} + \text{脾重}} \times \sqrt[3]{k}$$

表6所示,注射环磷酰胺后,小鼠网状内皮系统吞噬功能明显降低,K值和a值显著降低,灌胃给药

后,高、中剂量组K值明显提高,a值也有一定提高,提示退热清咽颗粒对网状内皮系统有一定的激活作用。

3 讨论

急性咽炎是一种临床常见病、多发病,刺激性化学气体为其致病因素之一。氨水是碱性刺激物质,高浓度局部喷雾能刺激咽部粘膜,使之充血肿胀,形成急性炎症,本实验采用氨水咽部喷雾的方法造成急性咽炎模型。急性炎症的临床表现为局部常见红、肿、热、痛,全身症状可见发热,炎症早期的主要表现是毛细血管扩张、通透性亢进、渗出和水肿,小鼠腹腔注射醋酸所致炎症以引起毛细血管扩张及通透性亢进为主,而小鼠耳涂抹巴豆油则引起渗出、水肿为主。实验表明退热清咽颗粒可明显改善急性咽炎大鼠的一般状态及咽部组织的病理改变,显著抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性的增高,减轻巴豆油所致小鼠耳肿胀,表明该药具有较强的抗炎作用。家兔耳缘静脉注射伤寒Vi多糖菌苗通过机体生成及释放内生致热原,最终导致体温调节中枢的体温调定点上移,从而使机体产热加强,散热降低,体温升高,退热清咽颗粒可明显降低伤寒菌苗引起家兔的体温升高,提示该药有明显的解热作用。小鼠腹腔注射醋酸,引起腹腔深部大面积而较持久的疼痛刺激,致使小鼠产生扭体反应,退热清咽颗粒能明显降低小鼠因醋酸刺激引起的扭体反应,表明该药对化学刺激诱发的疼痛有明显的抑制作用。退热清咽颗粒还能明显提高免疫功能低下小鼠网状内皮系统的吞噬功能,表明该药对非特异性免疫功能有一定的调节作用。综上所述,退热清咽颗粒具有明显的抗炎、解热、镇痛、提高免疫力的药理作用。

参考文献:

- [1] 封银曼,王停,高志卿,等.急性咽炎动物模型研究[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(3):52.
- [2] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991.300,311,353,157.
- [3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993.305-307.