

小儿清热宁颗粒的主要药效学研究

徐 荣¹, 沈 鸿², 高英杰², 田甲丽²

(1 空军总医院, 北京 100036; 2 中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 实验结果表明, 小儿清热宁颗粒在所试剂量范围内对流感病毒感染小鼠引起肺炎均有明显的抑制作用, 肺指数值明显降低, 肺组织病变程度明显减轻; 对金黄色葡萄球菌感染小鼠死亡有一定的保护作用; 对伤寒菌苗引起家兔的体温升高有明显的抑制效果。可抑制巴豆油致小鼠耳肿胀及小鼠腹腔注射醋酸引起的扭体反应。

关键词: 小儿清热宁颗粒; 抗病毒; 解热; 抗炎

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2002)06-0038-03

小儿清热宁颗粒由羚羊角粉、牛黄、金银花等药组成。具有清热解毒等功效。主治外感温邪、脏腑实热引起的内热高烧、咽喉肿痛等症。现根据其功能主治对小儿清热宁颗粒的抗病毒、解热、抗炎作用进行实验研究, 为临床用药提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 昆明小鼠, 18~ 22g, 由北京医科大学实验动物中心提供, 合格证号京动许字 1999 第 005 号; 抗病毒试验用小鼠体重 13~ 15g, 雌雄兼用, 由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供, 合格证号为 SCXK11-00-0006; 家兔, 北京市海淀区学院路通利实验动物养殖场提供, 合格证号: 第 024 总 069。

1.2 药物 小儿清热宁颗粒, 北京同仁堂科技股份有限公司提供, 2.9g 生药/ml, 批号 20010011。小儿清

热止咳口服液, 北京第六制药厂生产, 批号 0010004; 病毒唑(三氮唑核苷), 为原料药, 湖北省医药工业研究所产品, 批号 981011。青霉素钠, 华北制药股份有限公司产品, 批号 9807128。

1.3 病毒株、菌株、试剂 流感病毒亚甲型鼠肺适应株 FM₁, 用于体内试验, 病毒为本实验室自行传代, -60℃低温保存的毒株。乙型溶血性链球菌, 购自医药生物技术研究所以。巴豆油, 日本和光株式会社产品, 批号 DCCL7737; 伤寒、副伤寒三联菌苗, 北京生物制品研究所出品。营养肉汤, 购自中国药品生物制品检定所, 批号: 980226。

1.4 仪器 UV-754 型连续式分光光度计, 上海第三医用分析仪器厂生产; 半导体温度计 上海医用仪表厂生产的 7151 型。德国产, Sartorius 精密电子天平, 型号: BP110S。

2 方法

收稿日期: 2002-06-20

2.1 小儿清热宁颗粒对小鼠流感病毒性肺炎的影响^[1] 取13~15g小鼠,雌雄各半,按体重随机分为7组,分别灌胃给予小儿清热宁颗粒高、中、低三个剂量组,阳性对照药小儿清热止咳口服液、病毒唑。除正常对照组外,将小鼠用乙醚轻度麻醉,以15个LD₅₀流感病毒液(FM₁)滴鼻感染,每只0.05ml。从感染前一天开始给药,每天2次,连续5d。第6d称取小鼠体重后固定,放血、解剖,摘取全肺称重,逐个计算肺指数值,并求出肺指数抑制率。

$$\text{肺指数} = \frac{\text{肺重(g)}}{\text{体重(g)}} \times 100$$

$$\text{肺指数抑制率} \% =$$

$$\frac{\text{病毒对照组肺指数均值} - \text{试验组肺指数均值}}{\text{病毒对照组肺指数均值}} \times 100\%$$

肺指数值大,表示肺病变程度严重。将各组肺指数值进行t检验,比较组间差异性。

2.2 对细菌感染小鼠死亡的保护作用^[2] 取小鼠按体重随机分5组。试验组于感染细菌前两天开始灌胃给药,每天2次,青霉素为肌肉注射,每日一次。感染当天,将乙型溶血性链球菌已增菌18h后以生理盐水稀释成10⁻¹的肉汤菌液,腹腔注射0.5ml/20g,感染后再给药3d,观察7d内动物死亡数,计算存活率,以卡方进行统计学处理,比较给药组与对照组之间有无显著性差异。

2.3 小儿清热宁颗粒对菌苗致家兔发热的解热作用^[2] 取健康家兔,于实验前测正常肛门温度1次。选体温在39.0±0.4℃的动物供试验用。试验共设5组,每组8只。空白对照组,灌胃同体积的蒸馏水,小儿清热宁颗粒高、中、低(2.4、1.2、0.6g/kg)三个剂量组,阳性对照药小儿清热止咳口服液组(3.5g/kg)。试验当日晨先测动物基础体温,以0.5ml/kg的伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗给家兔耳静脉注射后,按组分别灌胃药液或水。药后0.5h或每1h各测肛温一次,共4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。

2.4 对巴豆油致小鼠耳肿胀的抑制作用^[3] 小鼠按体重随机分组,雌雄各半,灌胃给药,小儿清热止咳口服液作阳性对照,正常对照组给予相同体积的蒸馏水。药后1h,用2%巴豆油0.05ml涂于左耳前后两面,右耳为对照,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,在电子天平上称重。以左右耳片的重量差为肿胀度,算出各组肿胀度均值,作t检

验,比较组间差异性。

2.5 对小鼠的镇痛作用^[3] 小鼠按体重随机分组,灌胃给药,小儿清热止咳口服液作阳性对照,正常对照组给予相同体积的蒸馏水。药后1h,每鼠腹腔注射1.0%醋酸0.2ml,观察20min,计数发生典型的扭体次数,比较给药组和对照组的扭体次数,进行t检验。

3 结果

3.1 对流感病毒肺炎肺炎的影响 感染后小鼠肺指数值明显增大,小儿清热宁颗粒高、中剂量对流感病毒感染小鼠引起的肺炎有明显的抑制作用,肺指数值明显降低,似随剂量的增大,作用增强,结果见表1。

表1 小儿清热宁颗粒对流感病毒感染小鼠肺部炎症的影响(n=10)

组别	剂量(g/kg)	肺指数值($\bar{x} \pm s$)	抑制率(%)
感染对照	—	1.60±0.19	
正常对照	—	0.99±0.09**	
病毒唑	0.07	1.27±0.17*	20.3
清热止咳口服液	12.2	1.40±0.21*	12.4
小儿清热宁颗粒	8.4	1.38±0.19*	13.3
	4.2	1.40±0.21*	12.4
	2.1	1.44±0.20	10.1

注:与感染对照组相比 *P<0.05,**P<0.01

3.2 对细菌感染小鼠死亡的保护作用 小儿清热宁颗粒8.4g生药/kg可使感染乙链菌小鼠的死亡率明显降低,死亡保护率明显提高,与感染对照组相比,有显著性差异。结果见表2。

表2 小儿清热宁颗粒对细菌感染小鼠的死亡保护作用(n=20)

组别	剂量(g/kg)	鼠数(只)	死亡数(只)	保护率(%)	P值*
对照组	—	20	16		
青霉素	14.7万U	20	2	87.50	<0.01
小儿清热宁	8.4	20	9	43.75	<0.05
	4.2	20	11	31.25	>0.05
	2.1	20	13	18.75	>0.05

3.3 结果见表3。小儿清热宁颗粒对菌苗引起家兔的体温升高有明显的抑制效果,并能加速发热动物的体温恢复正常,提示有明显的解热作用。

3.4 以小儿清热宁颗粒一次给药,高、中剂量组均有不同程度的抑制小鼠耳肿胀作用,低剂量组无明显影响,见表4。

表3 小儿清热宁颗粒对三联菌苗致热家兔的解热作用 (n=8; $\bar{x} \pm s$)

组别	药物剂量 (g/kg)	基础体温 ($^{\circ}\text{C}$)	给药后体温 $^{\circ}\text{C}$ (差值)			
			0.5h	1h	2h	3h
对照组	—	38.6 \pm 0.21	39.99 \pm 0.29 (1.00 \pm 0.20)	39.99 \pm 0.29 (1.30 \pm 0.20)	39.83 \pm 0.22 (1.20 \pm 0.20)	39.44 \pm 0.12 (0.80 \pm 0.20)
小儿清热口服液	3.5	38.61 \pm 0.27	39.43 \pm 0.26 (0.81 \pm 0.20)	39.61 \pm 0.24 (1.00 \pm 0.24)*	39.51 \pm 0.15 (0.90 \pm 0.19)**	39.26 \pm 0.23 (0.65 \pm 0.22)
小儿清热宁颗粒	2.4	38.68 \pm 0.30	39.46 \pm 0.18 ^o (0.78 \pm 0.28)*	39.66 \pm 0.27 (0.99 \pm 0.30)*	39.53 \pm 0.20 (0.85 \pm 0.24)**	39.28 \pm 0.27 (0.60 \pm 0.21)
	1.2	38.60 \pm 0.30	39.44 \pm 0.41 (0.84 \pm 0.23)	39.68 \pm 0.30 (1.08 \pm 0.20)*	39.56 \pm 0.29 (0.96 \pm 0.18)*	39.23 \pm 0.22 (0.63 \pm 0.21)
	0.6	38.70 \pm 0.24	39.61 \pm 0.15 (0.96 \pm 0.21)	39.74 \pm 0.18 (1.09 \pm 0.25)*	39.60 \pm 0.14 (0.95 \pm 0.21)*	39.38 \pm 0.24 (0.73 \pm 0.18)

表4 小儿清热宁颗粒对巴豆油诱发小鼠耳水肿的抑制作用 (n=10)

组别	药物剂量 (g/kg)	耳肿胀差值(mg) ($\bar{x} \pm s$)	抑制率 (%)
对照组	—	22.1 \pm 2.47	
小儿清热口服液	12.2	18.5 \pm 3.31*	16.3
小儿清热宁颗粒	8.4	18.4 \pm 2.91**	16.7
	4.2	18.4 \pm 3.31*	16.7
	2.1	19.6 \pm 2.95	11.3

3.5 小儿清热宁颗粒可明显减少因醋酸腹腔注射引起的扭体发生率,高、中剂量作用明显(表5)。

表5 小儿清热宁颗粒的对醋酸致小鼠扭体的影响 (n=10)

组别	剂量 (g/kg)	扭体次数 ($\bar{x} \pm s$)	减少率 (%)
对照组	—	26.60 \pm 7.90	
小儿清热口服液	12.2	18.10 \pm 7.49 ^o	31.95
小儿清热宁颗粒	8.4	16.20 \pm 8.53 ^o	39.10
	4.2	17.90 \pm 9.84 ^o	32.71
	2.1	21.80 \pm 9.68	18.04

4 小结

以小儿清热宁颗粒 8.4、4.2、2.1g 生药/kg, 灌胃给予小鼠, 以 2.4、1.2、0.6g 生药/kg 灌胃给予家兔。通过实验证明, 小儿清热宁颗粒具有:

4.1 抗病毒、抑菌作用 小儿清热宁颗粒在所试剂量范围内对流感病毒感染小鼠引起肺炎均有的抑制作用, 肺指数降低, 高剂量作用明显; 对乙型溶血性链球菌感染小鼠死亡有一定的保护作用。

4.2 解热抗炎作用 小儿清热宁颗粒对伤寒菌苗引起家兔的体温升高有抑制作用, 提示有解热作用。小儿清热宁颗粒对巴豆油致小鼠耳肿胀有一定的抑制作用并有一定镇痛效果。

以试验表明, 小儿清热宁颗粒具有抗病毒、抑菌、解热、抗炎作用, 为临床用药提供了实验依据。

参考文献:

[1] 卫生部药政局. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编[M]. (药理学、药理学、毒理学). 1993. 166.
[2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 人民卫生出版社, 北京, 1993. 278, 244.
[3] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药临床指南[M]. 北京, 1994. 132, 168.