

皖贝止咳胶囊的祛痰、镇咳药效学研究

周晓琳 韩传环 周 宁 盛晓蓉 吴纳新 何素冰

(安徽省医学科学研究院, 安徽省合肥市永红路15号, 230061)

摘要 目的:研究皖贝止咳胶囊在镇咳祛痰方面的药效。方法:镇咳实验采用小鼠氨水引咳和电刺激猫喉上神经引咳;祛痰实验采用小鼠酚红法和大鼠毛细血管法。结果:皖贝止咳胶囊的不同剂量对氨水引发的小鼠咳嗽反应有明显的止咳作用;对电刺激猫喉上神经产生的咳嗽反应,有明显的镇咳作用;采用酚红法和大鼠毛细血管法,检测到皖贝止咳胶囊对大、小鼠有显著的排痰作用。经统计学处理,与模型对照组有显著性差异, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。结论:皖贝止咳胶囊具有较强的镇咳和祛痰功效,其药效优于阳性对照药必嗽平,值得临床推广应用。

关键词 咳嗽/中医药疗法; @ 皖贝止咳胶囊

Pharmacodynamical Research on Expectorant & Antitussive Effects of Wanbei Capsule

Zhou Xiaolin, Han Chuanhuan, Zhou Ning, Sheng Xiaorong, Wu Naxin, He Subing

(Anhui Institute of Medical Sciences, Hefei, 230061)

Abstract **Objective:** To study pharmacodynamics of the expectorant and antitussive effects of Wanbei Anti-cough Capsule. **Methods:** Ammonia and electronic stimuli acted respectively in mice and at cats' superior laryngeal nerve to induce cough. Phenolsulfonphthalein Test in mice and capillary method in rats were used in expectorant test. **Results:** Various doses of Wanbei Capsule had obvious antitussive effects in rats and cats. In expectorant test, Wanbei Capsule made fascinating expectorant effects in rats and mice with a significant difference with that of the model control groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions:** Showing a relatively strong expectorant and antitussive effect, Wanbei Anti-cough Capsule had better curative effect than the positive control medicine-bromhexine hydrochloride and is advisory for application.

Key Words Cough of phlegm/ Chinese Medical Therapy; @ Wanbei Anti-cough Capsule

皖贝止咳胶囊为皖贝母提取物制成的中药制剂,具有清热、化痰、止咳的功效,用于痰热咳嗽及急慢性支气管炎。本文主要对其药效学进行实验研究,以观察其祛痰镇咳的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 昆明种小鼠,体重 20 ± 2 g; Wistar 大白鼠体重 180 ± 20 g;猫体重 2.5 ± 0.5 kg;幼年豚鼠体重200g以下。动物为雌雄各半,均由安徽省医学科学研究院动物室提供,动物合格证号:皖实动第01号、第02号。

1.1.2 标准菌种 克雷伯氏肺炎杆菌,金黄色葡萄球菌,β-溶血性链球菌,肺炎链球菌。

1.1.3 药物 皖贝止咳胶囊,三九医药股份有限公司深圳南方制药厂提供,批号:040305、040311、040315,含总生物碱5mg/ml;磷酸可待因,由青海制药厂提供,批号:030918;盐酸溴己胺片(必嗽平),由上海第十一制药厂提供,批号030505;氨茶碱,由北京第三制药厂提供,批号021115;磷酸组胺,由中国药品生物制品检定所提供,批号510-9411。

1.2 方法

1.2.1 大鼠毛细血管法 大鼠40只随机分组,每组8只,高、中、低剂量组剂量分别为22.5mg/kg、15.0 mg/kg、10.0 mg/kg;阳性对照组给予必嗽平,剂量为20.0 mg/kg;阴性对照组给予同体积的生理盐水。灌胃给药前观察2h痰的正常分泌量,给药后再观察5h,比较给药前后平均每h痰的分泌量及增加量。

1.2.2 小鼠酚红法 小鼠50只随机分成5组,每组10只,高、中、低剂量组剂量分别为15.0mg/kg、10.0 mg/kg、5.0 mg/kg,阳性对照组给予必嗽平,剂量为20.0 mg/kg,阴性对照组给予同体积的生理盐水,采用改良的小鼠酚红法^[1-3]进行实验,以岛津UV-240型紫外可见分光光度计558nm处测定酚红浓度。

1.2.3 对己糖含量的影响 小鼠30只随机分成对照组、必嗽平组和皖贝止咳胶囊组,灌胃给药,采用对气管洗出液中己糖含量测定法^[4],用UV-240型紫外可见分光光度计480nm处测定己糖浓度。

1.2.4 皖贝止咳胶囊的体外抑菌活性采用肉汤稀释法。

1.2.5 小鼠氨水引咳实验 小鼠100只随机分成5组,每组20只,灌胃给药后0.5h,按小鼠氨水引咳法进行实验,采用“上下法”以引起一半小鼠咳嗽的喷雾时间(EDT₅₀)为指标。

基金项目:安徽省医药卫生重点科研课题(编号:75-8702)

1.2.6 猫喉上神经刺激实验 采用 Domonjov 等氏方法,刺激器用 YSD-4 药理生理实验多用仪,刺激参数在给药前后不变。

2 结果

2.1 大鼠毛细管法实验结果 结果见表 1。结果表明,皖贝止咳胶囊对大鼠有明显祛痰作用($P < 0.01$),且在 10.0–22.5mg/kg 范围内,祛痰效应随剂量增加而增强。

表 1 皖贝止咳胶囊对大鼠祛痰作用的实验结果($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	给药后痰量/给 药前痰量(%)	增加痰量 (cm $\pm$ h)
对照组	—	8	113.66	0.41 $\pm$ 0.23
必嗽平组	10.0	8	197.33	2.80 $\pm$ 0.77**
皖贝止咳胶囊低剂量组	10.0	8	205.80	2.89 $\pm$ 0.56**
皖贝止咳胶囊中剂量组	15.0	8	271.07	5.81 $\pm$ 0.77**
皖贝止咳胶囊高剂量组	22.5	8	325.61	4.21 $\pm$ 0.77**

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

2.2 小鼠酚红法实验结果 结果见表 2。结果表明,皖贝止咳胶囊和必嗽平均能促进小鼠气管内酚红的分泌,有较强的祛痰作用。

表 2 皖贝止咳胶囊对气管洗出液中酚红排出量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	酚红浓度 (μ g/ml)	酚红排出量 的改变(%)
对照组	—	10	0.80 $\pm$ 0.29	
必嗽平组	20.0	10	1.18 $\pm$ 0.32	47.1
皖贝止咳胶囊低剂量组	5.0	10	1.06 $\pm$ 0.34	32.9
皖贝止咳胶囊中剂量组	10.0	10	1.20 $\pm$ 0.42*	49.9
皖贝止咳胶囊高剂量组	15.0	10	1.28 $\pm$ 0.20**	59.6

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.3 对气管洗出液中己糖含量的影响 用岛津 UV-240 型紫外可见分光光度计 480nm 处测得己糖浓度分别为 67.51 $\pm$ 21.62、65.82 $\pm$ 15.99、42.12 $\pm$ 13.53 μ g/ml,皖贝止咳胶囊可以使气管洗出液中己糖浓度明显下降($P < 0.01$)。

2.4 皖贝止咳胶囊的体外抑菌活性 皖贝止咳胶囊 5mg/ml 时,对克雷伯氏肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌、 β -溶血性链球菌和肺炎链球菌均有抗菌活性,1.25mg/ml (最低抑菌浓度)时,在含克雷伯氏肺炎杆菌的血平板上有清晰的抑菌圈出现。

2.5 小鼠氨水引咳实验结果 结果见表 3。皖贝止咳胶囊 3 个剂量组、可待因组对氨水引起的 EDT₅₀均比对照组明显延长, $P < 0.01$,表明皖贝止咳胶囊具有明显的止咳作用。

2.6 对猫喉上神经引起的影响 结果见表 4。实验结果表明,皖贝止咳胶囊各剂量组对猫均有不同程度的镇咳作用(咳嗽程度减弱,次数减少),十二指肠给药镇咳作用能维持 2–3h,静脉滴注 1–2h,用等比级

数按 2 倍递增。在一定范围内(皖贝止咳胶囊 2.5–10.0mg/kg)静脉注射,镇咳效果随剂量的增加而增强。

表 3 皖贝止咳胶囊对小鼠氨水引咳的实验结果($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	EDT ₅₀ (s)	给药 EDT ₅₀ / 对照 EDT ₅₀ (%)
对照组	—	20	27.62 $\pm$ 6.59	—
可待因组	30	20	82.79 $\pm$ 15.0**	300.0
皖贝止咳胶囊低剂量组	5	20	56.23 $\pm$ 11.97**	203.5
皖贝止咳胶囊中剂量组	10	20	81.28 $\pm$ 20.29**	294.6
皖贝止咳胶囊高剂量组	15	20	97.72 $\pm$ 29.90**	258.8

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

表 4 皖贝止咳胶囊对猫镇咳作用的实验结果

组别	剂量 (mg/kg)	给药途径	动物数 (只)	给药后咳嗽 减少次数($\bar{x} \pm s$)
皖贝止咳胶囊	5.0	十二指肠	6	1.33 $\pm$ 0.41*
皖贝止咳胶囊	10.0	十二指肠	6	2.75 $\pm$ 0.44**
可待因	2.5	iv	6	3.33 $\pm$ 0.33**
皖贝止咳胶囊	2.5	iv	7	2.14 $\pm$ 0.12**
皖贝止咳胶囊	5.0	iv	7	3.14 $\pm$ 0.50**
皖贝止咳胶囊	10.0	iv	7	4.36 $\pm$ 0.37**

注:与给药前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3 讨论

酚红法在我国曾有争议,但是 Engler 等重新研究并评价了该法,提出气管内酚红的含量反映了黏液的分泌,而后者受黏蛋白、水分的分泌及黏膜清除率的影响,因此可以将酚红分泌量的增加作为祛痰作用的一种指标^[2]。己糖是痰液中酸性糖蛋白的主要成分之一,气管洗出液在强酸条件下加热分解出己糖,己糖浓度的降低反映了糖蛋白的量相对减少,即痰液稀释。皖贝止咳胶囊 10mg/kg 灌胃可明显提高小鼠气管内酚红的分泌量,并使小鼠气管洗出液中己糖浓度显著降低,从而提示皖贝止咳胶囊是通过促进呼吸道中水分的分泌,使痰液稀释达到祛痰作用。体外抑菌活性实验表明,皖贝止咳胶囊对克雷伯氏肺炎杆菌具有一定的抗菌活性,但作用较弱。皖贝止咳胶囊给小鼠灌胃,对浓氨水喷雾引起的咳嗽有抑制作用,对电刺激猫的喉上神经,兴奋其呼吸中枢致咳,皖贝止咳胶囊也有抑制作用,并随剂量加大而增强,其镇咳作用与咳嗽中枢有关,可能是直接作用于脑干的咳嗽中枢。

参考文献

- [1] 中国医药科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究(第二分册)药物筛选方法. 北京:人民卫生出版社,1972;75.
- [2] Engler H, Szeleny I. Trachelol phenol red secretion, a new method for screening mucosetolytic compounds. Pharmacol Meth, 1984, 11: 151.
- [3] 孙瑞元, 宋建国. 生物检定统计. 北京:人民卫生出版社, 1988; 91.
- [4] Winzler RJ. Determination of serum glycoproteins. Meth Biochem Anal, 1955, 2: 279.

(2008-04-28 收稿)