

清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆对氨水及 SO₂ 诱导小鼠咳嗽的影响作用

吴健广¹ 郭思佳² 郝正华³ 刘伟² 刘恩顺² 封继宏²

(1 天津市东丽区中医医院, 天津, 300300; 2 天津中医药大学第二附属医院, 天津, 300150; 3 天津中医药大学, 天津, 300193)

摘要 目的:观察清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆及二药联合应用对氨水及 SO₂ 诱导小鼠咳嗽的止咳作用。方法:分别将健康清洁级雄性昆明小鼠 60 只随机等分为对照组、养阴清肺糖浆组、清喉利咽颗粒组、清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆组、孟鲁司特钠组、甘草合剂组。对照组给予生理盐水灌胃,其余各组给予相应药物治疗,1 次/d,连续 7 d,末次给药 1 h 后将小鼠放入 YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪中,分别采用氨水及 SO₂ 刺激小鼠咳嗽,自动记录小鼠咳嗽潜伏时间及 3 min 内咳嗽次数。结果:与对照组比较,养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒组及二药联合应用组能明显延长氨水和 SO₂ 诱导小鼠咳嗽的潜伏时间($P < 0.05$),并减少其咳嗽次数($P < 0.05$);与对照组、养阴清肺糖浆组、甘草合剂组和孟鲁司特钠组比较,二药联合应用组在延长氨水和 SO₂ 诱咳小鼠咳嗽潜伏时间及减少咳嗽次数方面作用更为显著($P < 0.05$);与清喉利咽颗粒组比较,二药联合应用组仅在延长氨水和 SO₂ 诱咳小鼠咳嗽潜伏时间方面效果更好($P < 0.05$)。结论:清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆均具有良好的止咳作用,二药联合应用具有协同作用,能够延缓咳嗽的发生,增强止咳作用。

关键词 清喉利咽颗粒;养阴清肺糖浆;咳嗽

The Effect of Qinghou Liyan Granules and Yangyin Qingfei Syrup on the Cough Caused by Ammonia Water and SO₂ in Mice

Wu Jianguang¹, Guo Sijia², Hao Zhenghua³, Liu Wei², Liu Enshun², Feng Jihong²

(1 Dongli Traditional Chinese Medicine Hospital of Tianjin, Tianjin 300300, China; 2 The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 30015, China; 3 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Qinghou Liyan granules, Yangyin Qingfei syrup and Qinghou Liyan granules combined with Yangyin Qingfei syrup in the treatment of cough in mice caused by ammonia water and sulphur dioxide gas. **Methods:** Sixty of healthy, clean and male mice were randomly divided into six groups; control group, Yangyin Qingfei Granules group, Qinghou Liyan syrup group, Yangyin Qingfei granule combined with Qinghou Liyan group, Montelukast group and Mixture Glycyrrhiza group. The control group were given water, and the other groups were given drugs. The treatment term lasted for seven days, and drugs were given everyday. Around an hour after giving the drug, mice were placed in YLS-8A device and ammonia water and sulphur dioxide gas were used to induce cough in mice respectively. Recorded were potential cough and the times of cough in three minutes. **Results:** Compared with the control group, other groups have more obvious effects on extending the incubation period of cough in mice and reducing the times of cough in mice caused by ammonia water and sulfur dioxide gas ($P < 0.05$); Compared with the control group, Yangyin Qingfei syrup group, Gancao mixture group and Montelukast Sodium Tablets group, Qinghouliyan granules combined with Yangyinqingfei syrup group has a better effect on extending the incubation period of cough in mice and reducing the times of cough in mice caused by ammonia water and sulfur dioxide gas ($P < 0.05$); Compared with Qinghou Liyan granules group, Qinghouliyan granules combined with Yangyinqingfei syrup group has a larger effect on extending the incubation period of cough in mice caused by ammonia water and sulfur dioxide gas ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both Qinghou Liyan granules and Yangyin Qingfei syrup have a effect on inhibiting cough. And Qinghou Liyan granules combined with Yangyin Qingfei syrup can enhance the effects of inhibiting cough and extending the incubation period of cough.

Key Words Qinghou Liyan granules; Yangyin Qingfei syrup; Cough; Experimental study

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.11.033

作者简介: 吴健广(1988—),男,医学硕士,医师,研究方向:主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床及科研工作

通信作者: 郭思佳(1985—),男,医学博士,主治医师,研究方向:主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床、科研及教学工作, Tel: (022)60335393, E-mail: 379541418@qq.com

表 1 清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆对氨水诱导小鼠咳嗽的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	咳嗽潜伏时间(s)	咳嗽次数/3 min
对照组	等体积蒸馏水	15.1 ± 9.40 [△]	28.5 ± 9.52 [△]
养阴清肺糖浆组	6.72 g 生药/kg	40.4 ± 28.70 ^{△*}	18.9 ± 10.61 ^{△*}
清喉利咽颗粒组	6.72 g 生药/kg	75.6 ± 36.22 ^{△*}	6.7 ± 2.41 [*]
清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆组	6.72 g 生药(养阴清肺:清喉利咽 = 1:1 混合)/kg	106 ± 14.88 [*]	6.9 ± 3.96 [*]
甘草合剂组	4.55 ml/kg	20.9 ± 22.55 [△]	18.4 ± 8.14 ^{△*}
孟鲁司特钠组	1.5 mg/kg	27.7 ± 25.08 [△]	17.2 ± 6.52 ^{△*}

注:与清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆联合组比较,[△] $P < 0.05$;与对照组进行比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 2 清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆对 SO₂ 诱导小鼠咳嗽的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	咳嗽潜伏时间(s)	咳嗽次数/3 min
对照组	等体积蒸馏水	23.2 ± 9.02 [△]	24.7 ± 6.86 [△]
养阴清肺糖浆组	6.72 g 生药/kg	46.9 ± 17.72 ^{△*}	17.2 ± 3.61 ^{△*}
清喉利咽颗粒组	6.73 g 生药/kg	74.2 ± 20.16 ^{△*}	10.6 ± 2.88 [*]
清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆组	6.72 g 生药(养阴清肺:清喉利咽 = 1:1 混合)/kg	100.2 ± 21.90 [*]	9.2 ± 2.57 [*]
甘草合剂组	4.55 ml/kg	34.3 ± 10.66 ^{△*}	17.8 ± 2.49 ^{△*}
孟鲁司特钠组	1.5 mg/kg	41.3 ± 18.98 ^{△*}	16.9 ± 4.38 ^{△*}

注:与清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆联合组比较,[△] $P < 0.05$;与对照组进行比较,^{*} $P < 0.05$ 。

清喉利咽颗粒是《中华人民共和国药典》所载的一首成方,具有清热利咽,宽胸润喉的作用。主治因外感风热引起的咽干、咽痛、咳嗽、咳痰等症,适用于急慢性咽炎,扁桃体炎。养阴清肺糖浆是由清·郑梅涧《重楼玉钥》所载的养阴清肺汤化裁而来,具有养阴润肺,清热利咽的作用。主治阴虚肺燥引起的咽干、咽痛、干咳少痰或无痰。适用于急慢性咽炎,支气管炎。二方共用具有清利咽喉,润肺止咳作用。为了探求二药共用的疗效,现进行清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆治疗小鼠咳嗽的实验研究。

1 材料与方法

1.1 实验药品和试剂 养阴清肺糖浆(120 mL/瓶,天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂,批号 Z12020619);清喉利咽颗粒(5 g/袋,天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂,批号 Z12020452);孟鲁司特钠咀嚼片(5 mg/片,Merck Sharp&Dohme Ltd. (UK),批号 J012036);甘草合剂糖浆(100 mL/瓶,马应龙药业集团股份有限公司,批号 140202);氨水(27%,天津市化学试剂三厂);浓硫酸(北京化工厂);亚硫酸氢钠(天津市光复科技发展有限公司)

1.2 实验动物 健康清洁级雄性昆明小鼠 120 只,购自中国食品药品检定研究院,许可证号:SCXK(京)2009-0017,体重(20 ± 2) g,饲养条件:清洁级,室内温度 18 ~ 22 °C,相对湿度 50% ~ 70%,光照时间固定,每天昼夜各 12 h,昼间照明时间为 8:00 am—8:00 pm,水、食物自由摄取。购入后适应性饲

养 1 周进行实验。

1.3 仪器 电子天平(顺德拓普域电子有限公司);YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪(济南益延科技发展有限公司)。

2 方法

2.1 分组及给药 取清洁级雄性昆明小鼠 120 只,随机分成 6 组,每组 20 只,即对照组(给予等体积的蒸馏水)、养阴清肺糖浆组、清喉利咽颗粒组、清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆组、孟鲁司特钠片组、甘草合剂组。分别按表 1 剂量^[1]溶于 0.5 mL 蒸馏水中灌胃给药,1 次/d,连续 7 d。

2.2 诱咳方法 末次给药后 1 h 后,分别采用氨水和 SO₂ 诱导小鼠咳嗽^[2-4],方法如下。各组随机抽取 10 只小鼠放入 YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪中,喷入 27% 氨水 3 s,刺激小鼠咳嗽,自动记录小鼠咳嗽潜伏时间及 3 min 内咳嗽次数;各组随机抽取 10 只小鼠放入 YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪中,将 0.5 g 亚硫酸氢钠放入 YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪的雾化杯中并向其中滴加 50% 硫酸 5 mL,自动记录小鼠咳嗽潜伏时间及 3 min 内咳嗽次数。

2.3 统计学方法 结果应用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析,数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,行正态性检验和方差齐性检验,方差齐数据两样本均数进行 t 检验,多个样本均数比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆对氨水诱导小鼠咳嗽的结果 养阴清肺糖浆组、清喉利咽颗粒

组及二药联合应用组与对照组比较,在咳嗽次数和咳嗽潜伏时间方面差异均有统计学意义($P < 0.05$);养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒组与对照组、养阴清肺糖浆组、甘草合剂组、孟鲁司特钠组比较,在咳嗽次数和咳嗽潜伏时间方面差异均有统计学意义($P < 0.05$);养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒组与清喉利咽颗粒组比较,在咳嗽潜伏时间方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒均能够减少氨水诱咳小鼠的咳嗽次数及延长其咳嗽潜伏时间,二药联合应用在延长氨水诱咳小鼠的咳嗽潜伏时间方面有协同作用(见表1)。

3.2 清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆对 SO_2 诱导小鼠咳嗽的结果 结果见(表2),养阴清肺糖浆组、清喉利咽颗粒组及二药联合应用组与对照组比较,在咳嗽次数和咳嗽潜伏时间方面差异有统计学意义($P < 0.05$);养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒组与对照组、养阴清肺糖浆组、甘草合剂组、孟鲁司特钠组比较,在咳嗽次数和咳嗽潜伏时间方面差异均有统计学意义($P < 0.05$);养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒组与清喉利咽颗粒组比较,在咳嗽潜伏时间方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒均能够减少 SO_2 诱咳小鼠的咳嗽次数及延长其咳嗽潜伏时间,二药联合应用在延长 SO_2 诱咳小鼠的咳嗽潜伏时间方面有协同作用。

4 讨论

咳嗽的分子调控机制尚不明确,目前还没有统一的认识,部分学者认为 T_{ERV1} 受体(瞬时感受器电位香草酸受体1)在咳嗽的发生起着重要作用^[5-7]。T_{ERV1} 受体存在于呼吸道黏膜感觉神经末梢上,H⁺等异物能够直接刺激呼吸道黏膜末梢上的 T_{ERV1} 受体,促进 IL-6,IL-8,肿瘤坏死因子等炎症介质的释放,这些炎症介质又能进一步激活 T_{ERV1} 受体,释放 SP(P物质)^[8-9]。SP通过神经激肽-2受体加强支气管收缩,从而引起咳嗽^[10-11]。氨水和 SO_2 诱导咳嗽也属于这种机制。清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆能够延缓咳嗽的发生,具有良好止咳作用,二药的止咳机制可能是降低 T_{ERV1} 受体的活性,从而抑制 SP 的释放,降低对支气管平滑肌的刺激,从而达到止咳作用。但二药通过何种机制来降低 T_{ERV1} 受体的活性有待进一步的研究。

本实验结果显示养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒均能够减少小鼠的咳嗽次数及延长其咳嗽潜伏时间,清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆在减少小鼠咳

嗽次数方面优于养阴清肺糖浆组,但与清喉利咽颗粒组比较差异没有统计学意义,说明二药联合应用在减少小鼠咳嗽次数方面清喉利咽颗粒发挥主要作用。二药联合应用在延长小鼠咳嗽潜伏时间方面优于二药单独应用,说明二药在延缓小鼠咳嗽发生方面有协同作用。养阴清肺糖浆原方主要由生地黄、麦冬、玄参、川贝母、白芍、牡丹皮、薄荷和甘草等组成,生地黄、麦冬、川贝母、甘草滋阴润肺止咳,玄参、白芍、牡丹皮清热凉血,薄荷疏风清热利咽,八药共奏滋阴清热,润肺止咳之功,针对肺阴亏耗引起的内伤咳嗽较好;清喉利咽颗粒由黄芩、西青果、桔梗、竹茹、胖大海、橘红、枳壳、桑叶、香附(醋制)、紫苏子、紫苏梗、沉香等组成,黄芩、西青果清热解毒,竹茹、胖大海、橘红清热化痰止咳,枳壳、香附、理气化痰,桑叶疏风清热利咽,桔梗宣发肺气,紫苏子、紫苏梗、沉香肃降肺气,一宣一降,肺气调畅,喘咳自平。十二药共奏清热利咽,理气止咳之功,针对外感热病咳嗽效果较好。《景岳全书·咳嗽》云:“咳嗽之要,止惟二证。何为二证,一曰外感,一曰内伤而尽之矣”。氨水和 SO_2 诱导的咳嗽属于急性外感引起的咳嗽,故减少咳嗽次数发方面清喉利咽颗粒效果较好。二方均具有固护肺气,抵御外邪侵袭作用,因此在延缓咳嗽方面有叠加作用。现代药理研究证实不仅川贝母生物碱、薄荷脑、甘草甜素及甘草次酸等也具有止咳作用^[12-14],黄芩苷、桔梗皂苷、紫苏子油等也具有止咳作用^[15-17]。本实验研究也证实了清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆均具有良好的止咳作用,二药联合应用具有协同作用,能够延缓咳嗽的发生,增强止咳作用。这为清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆更好的应用临床提供了药理学依据。

参考文献

- [1] 章元沛. 药理学实验[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1996:238.
- [2] 尹玲桃,王宇红,莫韦皓,等. 儿感康口服液祛痰、止咳和平喘药理学作用研究[J]. 中医药导报,2014,20(5):95-97.
- [3] 康健,陈莉娜,赵进,等. 茺蒿提取液镇咳祛痰作用研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(1):8-9.
- [4] 梁雪,潘若凡,丁莹,等. 麻杏枇杷颗粒对咳嗽模型小鼠的影响[J]. 中医药信息,2013,30(3):38-40.
- [5] 赵祥安,王瑞,朱佳. TRPV1在感染后咳嗽中的作用机制及其药物治疗前景[J]. 临床肺科杂志,2015,20(1):125-128.
- [6] Couto M, de Diego A, Perpini M, et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin and TRPV1 activation in asthma and comorbid conditions[J]. Journal of investigational allergology&clinical immunology, 2013,23(5):289-301.
- [7] Kou YR, Kwong K, Lee LY. Airway inflammation and hypersensitivity

- induced by chronic smoking[J]. *Respiratory physiology&neurobiology*, 2011, 178(3):395-405.
- [8] Veronesi B, Oortgiesen M, Roy J, et al. Vanilloid (capsaicin) receptors influence inflammatory sensitivity in response to particulate matter [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000(169):66-76.
- [9] Lee LY, Gu Q, Xu F, et al. Acid-sensing by airway afferent nerves [J]. *Pulmonary pharmacology&therapeutics*, 2013, 26(5):491-497.
- [10] Gatti R, Andre E, Amadesi S, et al. Protease-activated receptor-2 activation exaggerates TRPV1-mediated cough in guinea pigs [J]. *J Appl Physiol*, 2006(101):506-511.
- [11] Ye XM, Zhong NS, Liu CL, et al. A guinea pig model of respiratory syncytial virus infection for cough and its neurogenic inflammatory mechanism [J]. *National Medical Journal of China*, 2011, 91(24):1708-1712.
- [12] 曹新伟, 张萌, 李军, 等. 川贝母生物碱类成分的研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(1):15-17.
- [13] 杨彬, 刘丹, 杜超, 等. 治咳川贝枇杷滴丸中薄荷脑大鼠体内药物动力学及体内相关性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(9):1421-1425.
- [14] 雷红伟, 江南, 丁莉. 甘草酸二铵镇咳作用的研究 [J]. *数理医学杂志*, 2007, 20(3):372-373.
- [15] 罗诚浩, 宋旭艳, 魏敏, 等. 黄芩苷、木犀草素混合物镇咳祛痰平喘作用的实验研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(3):212-214.
- [16] 孙荏苒, 张满云, 陈勤. 桔梗皂苷胶囊抗炎止咳平喘作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(4):27-29.
- [17] 马屏南. 紫苏子镇咳、祛痰、平喘作用的药理研究 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(10):159-160.

(2015-01-27 收稿 责任编辑: 张文婷)

世界中医药网络药理学专业委员会在京成立

2015 年 11 月 20-22 日, 世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会成立大会暨首届中医药网络药理学学术会议在中国北京召开。来自中国大陆、中国香港、中国澳门等地区共 180 余名代表参加了本次大会。

开幕式上, 世界中联学术部主任邹建华教授宣布了网络药理学专业委员会成立批复和理事会成员名单。世界中联创会副主席兼秘书长李振吉教授向首任会长清华大学李梢教授颁发铜牌, 香港浸会大学中医药学院院长吕爱平教授代表与会嘉宾对该专业委员会的成立表示衷心祝贺。

世界中联创会副主席兼秘书长李振吉教授在成立大会上指出, 人体与中药相互作用的复杂性突显了“网络靶标”这一概念的重要性, 网络药理学与中医药的结合是一个富有原创性和广阔发展前景的新学科方向, 是中医药与时俱进、创新发展的体现。中

国已形成一支具有开拓性、创新性的研究队伍, 网络药理学专业委员会的成立势在必行。希望该专业委员会以学科分化和整合为发展动力, 以规范标准、创新学术、丰富内涵、明确定位、完善方法、培养人才为奋斗目标, 为中医药事业的发展做出更大贡献。

开幕式后, 来自海内外的十位专家学者就网络药理学与中药方剂的转化研究、组合药物研究、中药复方作用机理与创新药物发现、大数据与精确医学、中药大品种深入开发等方面做了精彩纷呈的学术报告, 与会者认真聆听, 受益匪浅。最后, 李梢教授做了“网络靶标: 中医药网络药理学研究的切入点”的闭幕式报告。

世界中医药网络药理学专业委员会的成立, 为凝聚网络药理学有关的多学科队伍提供了重要平台, 为中医药网络药理学的积极推进提供了有力支撑, 为中医药在新时代的创新发展注入新的力量。