

6种中药口服液抗炎、镇痛、解热作用比较实验研究

沈存思¹ 尹庆锋² 王蔚¹ 徐建亚¹ 谢彤¹ 汪受传¹ 单进军¹

(1 南京中医药大学中医儿科学研究所江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室,南京,210023;

2 江苏法迈生医学科技有限公司,南京,210008)

摘要 目的:对比研究6种临床常用于治疗感冒的中药口服液的抗炎、镇痛、解热作用。方法:通过二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验考察其抗炎作用差异。采用冰醋酸致小鼠扭体实验考察其镇痛作用差异。采用干酵母致大鼠发热模型考察其解热作用差异。结果:各组中药口服液均可对抗二甲苯所致的炎症反应($P < 0.05$, $P < 0.01$),蒲地蓝组、蓝芩组、胆木组及双黄连组要稍优于柴桂组及银黄组;各组中药口服液均能对抗乙酸所致小鼠的疼痛性反应($P < 0.05$, $P < 0.01$),蓝芩组、双黄连组、胆木组要稍优于蒲地蓝组、银黄组及柴桂组;各组中药口服液均可降低干酵母所致大鼠升高的体温($P < 0.05$, $P < 0.01$),柴桂组、双黄连组、胆木组及蒲地蓝组要稍优于蓝芩组、银黄组;结论:6种中药口服液均有抗炎、镇痛、解热作用,但其作用程度存在差异。

关键词 中药口服液;抗炎;镇痛;解热;比较研究

Comparative Study of Six kinds of Chinese Medicinal Oral Liquid on Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic Effect

Shen Cungsi¹, Yin Qingfeng², Wang Wei¹, Xu Jianya¹, Xie Tong¹, Wang Shouchuan¹, Shan Jinjun¹

(1 Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Institute of Pediatrics, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2 Jiangsu famous Medical Technology Co Ltd, Nanjing 210008, China)

Abstract Objective: To evaluate six kinds of Chinese medicinal oral liquid on anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect on clinical treatment of catching cold. **Methods:** The anti-inflammatory effect was assessed by xylene-induced ear edema tests in mice. The analgesic effect was verified by HAc-induced writhing response in mice. The antipyretic action was monitored by dried yeast-induced pyrexia. **Results:** In all groups, Chinese medicinal oral liquid showed improved inflammatory response induced by HAc ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the efficacy of Pudilan group, Lanqin group, Danmu group and Shuanghuanglian group were slightly better than Chaigui group and Yinghuang group. All kinds of Chinese medicinal oral liquid ease the pain induced by HAc ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while Lanqin group, Danmu group and Shuanghuanglian group were slightly better than Pudilan, Yinghuang group and Chaigui group. The fever induced by dried yeast was reduced by all kinds of Chinese material oral liquid, while Chaigui group, Shuanghuanglian group, Danmu group and Pudilan group were slightly better than Lanqin group and Yinghuang group. **Conclusion:** All six kinds of Chinese medicinal oral liquid had anti-inflammatory, analgesic and antipyretic efficacy, but slight differences on anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect between them existed.

Key Words Chinese medicinal oral liquid; Anti-inflammatory; Analgesic; Antipyretic; Comparative study

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.004

感冒是目前临床上最为常见的一类呼吸系统疾病,由上呼吸道感染引起。依照中医药理论,其是感受外邪而引起以鼻塞流涕、喷嚏、咽干喉痛、咳嗽、头痛、恶寒发热、全身不适等为主要临床表现的一种急性外感热病。对其治疗往往采用疏风解表、清热解毒类中药^[1]。而在用于感冒治疗的各类中成药中,中药口服液是重要的热门剂型,它是在中药汤剂的基础上发展起来的,具有发挥疗效快,服用携带方便,作用较明显,保存性能良好等优势,逐渐为多数

患者所欢迎^[2]。目前临床上用于感冒治疗的中药口服液种类繁多,其针对感冒所引起的各类症状的改善可能会存在差异性。本次研究选取了6种中药口服液,包括银黄口服液、蓝芩口服液、双黄连口服液、蒲地蓝消炎口服液、小儿柴桂退热口服液及胆木浸膏糖浆。银黄口服液主要为金银花、黄芩,具有清热解毒、消炎的功效;蓝芩口服液主要成分为板蓝根、黄芩、栀子、黄柏、胖大海,可清热解毒、利咽消肿;双黄连口服液主要由金银花、黄芩、连翘3味中药组

基金项目:江苏省自然科学基金青年基金项目(编号:BK20151004)

作者简介:沈存思(1986—),男,医学博士,研究方向:主要从事疾病代谢组学及中药药理相关的科研工作,E-mail:cunshisen@126.com

通信作者:单进军(1979—),男,医学博士,副研究员,研究方向:代谢组学与中医药,E-mail:dfsjj@163.com

成,用于疏风解表、清热解毒;蒲地蓝消炎口服液含有蒲公英、板蓝根、苦地丁、黄芩,作用清热解毒,抗炎消肿;小儿柴桂退热口服液包括柴胡、桂枝、葛根、浮萍、黄芩、白芍、蝉蜕,该药功效主治为发汗解表,清里退热;胆木浸膏糖浆主要成分为胆木,具有清热解毒,消肿止痛功效。笔者从抗炎、镇痛、解热几个主要方面出发,对于目前常用的6种中药口服液进行了初步药效学比较研究。

1 材料

1.1 药物 银黄口服液,陕西白鹿制药股份有限公司,批号:160109;蓝芩口服液,扬子江药业集团有限公司,批号:15110932;双黄连口服液,河南太龙药业股份有限公司,批号:151015022;蒲地蓝消炎口服液,济川药业集团有限公司,批号:1510313;小儿柴桂退热口服液,吉林敖东延边药业股份有限公司,批号:1511004;胆木浸膏糖浆,海南森祺制药有限公司,批号:20160101。

1.2 动物 SPF级ICR小鼠,体重18~22g,雌雄各半,由扬州大学比较医学中心提供,动物合格证号:SCXK(苏)2012-0004;SPF级SD大鼠,雄性,体重170~190g,由浙江省实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(浙)2014-0001。饲养环境温度(22±2)℃,相对湿度50%~60%。根据实验性质和性别分笼喂养,自由采食饮水。

1.3 试剂 二甲苯:南京化学试剂厂(分析纯),批号:010920;冰醋酸:南京化学试剂股份有限公司,批号:150923844E;高活性干酵母,湖北安琪酵母股份有限公司,批号:CY0175;氯化钠,国药集团化学试剂有限公司,批号:20140218。

1.4 仪器 电子天平,型号:BSA124S-CW,德国赛多利斯集团。紫外分光光度计,型号:UV-1100,上海仪器科技有限公司。

2 统计学方法

实验结果应用SPSS 19.0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 方法与结果

3.1 对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响 取小鼠84只,按性别、体重随机分为7组:分别为模型组、银黄口服液组(7.8 mL/kg)、蓝芩口服液组(15.6 mL/kg)、双黄连口服液组(15.6 mL/kg)、蒲地蓝消炎口服液组(7.8 mL/kg)、小儿柴桂退热口服液(10.4 mL/kg)、胆木浸膏糖浆(15.6 mL/kg),剂量根据药

物临床剂量计算动物等效剂量,每组12只。为各给药组均按0.2 mL/10 g灌胃容积和设定剂量给药,模型组灌胃给与生理盐水,给药3d,1次/d,各组于末次给药后1h,每只小鼠右耳廓两面涂二甲苯20 μL,造成耳肿胀模型,以左耳作对照,30 min后脱颈椎处死小鼠,沿耳廓基线剪下两耳,用直径6 mm打孔器分别在左右耳对称部位打下圆形耳片,精密称重,计算肿胀度(右耳壳重-左耳壳重)和肿胀率(肿胀抑制百分率(%))=[给药组小鼠耳壳肿胀度/对照组小鼠耳壳肿胀度]×100%。

二甲苯致小鼠耳肿胀实验结果显示:蒲地蓝组、蓝芩组、胆木组及双黄连组能明显减轻小鼠耳壳肿胀度及肿胀率,与空白对照组比较差异有统计学意义(P<0.01),柴桂组及银黄组能明显减轻小鼠耳壳肿胀度及肿胀率,与空白对照组比较差异有统计学意义(P<0.05),提示6种中药口服液均不同程度的对抗二甲苯所致的炎性反应,具有抗炎作用,另提示可能其抗炎作用蒲地蓝组、蓝芩组、胆木组及双黄连组要稍优于柴桂组及银黄组。见表1。

表1 6种中药口服液对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mL/kg)	耳壳重量(mg)		肿胀度(mg)	肿胀抑制率(%)
		左	右		
模型对照组	-	20.9±2.9	43.7±6.0	22.9±7.0	-
蒲地蓝组	7.8	19.4±2.2	32.8±4.6	13.4±4.7**	41.4
蓝芩组	15.6	20.1±1.9	34.6±5.3	14.5±6.3**	36.5
双黄连组	15.6	20.7±1.6	31.8±7.2	11.1±6.8**	51.6
柴桂组	10.4	19.8±1.8	36.4±3.9	16.6±5.0*	27.5
银黄组	7.8	21.6±2.0	38.4±7.0	16.8±6.9*	26.3
胆木组	15.6	18.3±1.5	29.9±6.1	11.6±5.8**	49.5

注:与模型对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。

表2 6种中药口服液对乙酸钠刺激小鼠疼痛的影响(扭体法)($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mL/kg)	无扭体反应动物数(只)	给药后15 min内扭体反应次数
模型对照组	-	0	33.3±10.2
蒲地蓝组	7.8	0	22.4±7.7*
蓝芩组	15.6	2	18.4±13.4**
双黄连组	15.6	2	20.9±12.2**
柴桂组	10.4	0	24.2±10.3*
银黄组	7.8	0	23.6±10.7*
胆木组	15.6	2	18.6±11.1**

注:与模型对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。

3.2 对冰醋酸所致小鼠扭体反应的影响 取小鼠98只,随机分为7组,分别为模型对照组、银黄口服液组(7.8 mL/kg)、蓝芩口服液组(15.6 mL/kg)、双黄连口服液组(15.6 mL/kg)、蒲地蓝消炎口服液组(7.8 mL/kg)、小儿柴桂退热口服液(10.4 mL/kg)、胆木糖浆(15.6 mL/kg),剂量根据药物临床剂量计

算动物等效剂量,每组 14 只。为各给药组均按 0.2 mL/10 g 灌胃容积和设定剂量灌胃给药,模型组灌胃给与生理盐水,给药 3d,1 次/d,各组于末次给药后 1.5 h,每鼠腹腔注射 0.6% 冰醋酸 100 μ L,观察记录小鼠 15 min 内扭体次数,计算抑制率。

冰醋酸刺激致小鼠疼痛实验结果显示,蓝芩组、双黄连组及胆木组可明显减少乙酸所致小鼠的扭体反应次数,与空白对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。蒲地蓝组、柴胡组、银黄组可明显减少乙酸所致小鼠的扭体反应次数,与空白对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示各组中药口服液均能不同程度的能对抗乙酸所致小鼠的疼痛性反应,具有镇痛作用。另提示可能其镇痛作用蓝芩组、双黄连组及胆木组要稍优于蒲地蓝组、银黄组及柴桂组。见表 2。

3.3 对干酵母所致大鼠发热反应的影响 取 SD 大鼠 120 只,造模前每日早晚测量各组大鼠的肛温,测

定时间为上午 9 点和下午 2 点,将体温计于探头后 3 cm 出标记,确保体温计每次伸入动物体内的长度一致,连续测定 3d。选取体温在 36.6 ~ 38 $^{\circ}$ C 的大鼠,且连续体温变化小于 0.3 $^{\circ}$ C 的大鼠,取其平均值作文正常基础体温。随机分为 7 组,分别为模型对照组、银黄口服液组 (5.4 mL/kg)、蓝芩口服液组 (10.8 mL/kg)、双黄连口服液组 (10.8 mL/kg)、蒲地蓝消炎口服液组 (5.4 mL/kg)、小儿柴桂退热口服液 (7.2 mL/kg)、胆木糖浆 (10.8 mL/kg),剂量根据药物临床剂量计算动物等效剂量,每组 12 只。各组大鼠以 10 mL/kg 剂量皮下注射 15% 干酵母混悬液,模型对照组注射同体积生理盐水;于 4 h 后测体温并给药,给药后 30 min、60 min、90 min、120 min、180 min、240 min 时间点测定肛温,记录数据,与基础体温比较,计算温差。体温差值 ($\Delta t, ^{\circ}$ C) = 各时间点温度 ($^{\circ}$ C) - 药前基础体温 ($^{\circ}$ C)。

表 3 6 种中药口服液对干酵母所致大鼠发热体温的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mL/kg)	正常体温 ($^{\circ}$ C)	给药后体温差值($^{\circ}$ C)(min)					
			30	60	90	120	180	240
模型对照组	-	37.43 \pm 0.29	1.88 \pm 0.45	1.93 \pm 0.48	1.91 \pm 0.41	1.94 \pm 0.43	1.86 \pm 0.40	1.64 \pm 0.42
蒲地蓝组	5.4	37.41 \pm 0.31	1.78 \pm 0.34	1.78 \pm 0.46	1.56 \pm 0.43*	1.18 \pm 0.44**	1.22 \pm 0.34**	1.31 \pm 0.46*
蓝芩组	10.8	37.54 \pm 0.25	1.79 \pm 0.37	1.78 \pm 0.44	1.76 \pm 0.38	1.61 \pm 0.37*	1.54 \pm 0.38*	1.33 \pm 0.37*
双黄连组	10.8	37.23 \pm 0.36	1.88 \pm 0.45	1.58 \pm 0.42*	1.61 \pm 0.38*	1.29 \pm 0.36**	1.07 \pm 0.37**	1.13 \pm 0.35**
柴桂组	7.2	37.31 \pm 0.31	1.55 \pm 0.28*	1.52 \pm 0.32*	1.42 \pm 0.19**	1.08 \pm 0.26**	0.94 \pm 0.30**	1.02 \pm 0.29**
银黄组	5.4	37.36 \pm 0.28	1.87 \pm 0.43	1.82 \pm 0.37	1.81 \pm 0.31	1.62 \pm 0.37*	1.54 \pm 0.34*	1.46 \pm 0.31
胆木组	10.8	37.44 \pm 0.38	1.76 \pm 0.32	1.59 \pm 0.36*	1.49 \pm 0.36**	1.18 \pm 0.34**	1.04 \pm 0.38**	0.92 \pm 0.53**

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

干酵母所致大鼠发热实验结果显示,各组药物均能不同程度的降低干酵母所致大鼠发热的大鼠体温,其中给药后 30 min 柴桂组体温差值与模型对照组比较有统计学意义($P < 0.05$),其余各组动物体温未见明显下降。给药后 60 min 柴桂组、双黄连组及胆木组体温差值与模型对照组比较有统计学意义($P < 0.05$),其余各组动物体温未见明显下降。给药后 90 min 柴桂组、双黄连组、胆木组及蒲地蓝组体温差值与模型对照组比较有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),其余各组动物体温未见明显下降。给药后 120 min、180 min 各组中药口服液体温差值与模型对照组比较有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。给药后 240 min 除银黄组外其余各组中药口服液体温差值与模型对照组比较有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。提示各中药口服液均有不同程度的解热作用。另提示可能其解热作用柴桂组、双黄连组、胆木组及蒲地蓝组要稍优于蓝芩组、银黄

组。见表 3。

4 讨论

上呼吸道感染是常见病、多发病。发病原因主要由病毒或者细菌侵入上呼吸道黏膜,随后可引起局部的炎性反应,产生如缓激肽、5-羟色胺和前列腺素等炎性反应递质^[3,4],导致发热、鼻塞、流涕、喷嚏及咽部疼痛等症状^[5,6],其中炎性反应、局部疼痛、发热是主要症状。西医治疗感冒以休息、多饮水及对症治疗为主,辅以一些抗菌药物,但治疗效果并不甚理想^[7-8]。从中医药的角度,清热解毒类中药及其复方针对感冒引起的一系列症状具有很好的改善作用,有助于这类疾病的预防和治疗^[9]。但是目前临床上使用的这类中药口服液制剂种类很多,其针对感冒引起的各类症状的改善是否具有差异性并不清楚。

笔者选用了常用 6 种中药口服液作为研究对象,首先通过二甲苯所致小鼠耳肿胀观察各类药物

的抗炎作用,发现尽管各中药口服液都具有抗炎作用,但改善炎性反应的程度可能有所不同,其中双黄连口服液抗炎作用最强,蒲地蓝消炎口服液、蓝芩口服液、胆木糖浆抗炎作用较强,其余两药抗炎作用相比稍弱。冰醋酸刺激致小鼠疼痛实验发现蓝芩口服液、双黄连口服液及胆木糖浆有较好的镇痛作用,其余三药可能镇痛作用相比稍弱。干酵母致大鼠发热实验发现,柴桂口服液解热效果最优,给药 30 min 即有明显的解热作用,其次是双黄连口服液及胆木糖浆给药 60 min 后有明显的解热作用,其余三药可能解热作用起效较慢,蓝芩口服液、银黄口服液解热作用相比可能也稍弱一些。本研究通过对 6 种感冒常用中药口服液的抗炎、镇痛、解热作用的初步观察并进行效应对比分析,为这些药物在临床更合理的应用提供了一定的实验依据,但中药治疗感冒所发挥的效应途径较多,如其直接抗菌抗病毒作用、免疫调节作用等^[10],对各口服液间治疗作用效果比较分析还有待进一步研究。

参考文献

[1] 孙婷婷, 吕文良, 陈兰羽, 等. 中医药治疗外感热病(流行性感胃)

研究进展[J]. 中国中医急症, 2012, 21(3): 437-439.
 [2] 张俊玲. 浅析中药新剂型的研究与应用进展[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(18): 224-225.
 [3] 马加庆, 云宇, 郭英, 等. 利胆止痛胶囊抗炎镇痛作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 148-151.
 [4] 段娟娟, 孙建方, 方芳, 等. 红元颗粒抗炎镇痛作用的研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(4): 470-474.
 [5] 奚肇庆, 刘清泉, 张晓云, 等. 上感颗粒治疗急性上呼吸道感染发热的随机双盲双模拟多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2013, 54(8): 659-663.
 [6] Fashner J, Ericson K, Werner S, Treatment of the common cold in children and adults[J]. Am Fam Physician, 2012, 86(2): 53-159.
 [7] 陈腾飞, 郭玉红, 刘清泉. 从传统中医角度浅述对流感的认识[J]. 世界中医药, 2015, 10(10): 1469-1471.
 [8] 侯江红, 单海军, 王晓燕, 等. 中药药浴对风热型小儿外感发热的退热疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(4): 318-320.
 [9] 曹迎, 范圣凯, 石箴箴, 等. 风寒邪气与外感发热病关系探讨[J]. 北京中医药, 2015, 34(10): 800-802.
 [10] 寇爽, 李立, 姜帆, 等. 中药复方抗流感病毒作用机制研究概述[J]. 中医杂志, 2014, 55(10): 885-888.

(2016-09-09 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 1662 页)

[16] Kim HJ, Jeong JS, Kim SR, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF-κB/HIF-1α signaling pathway [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1142.
 [17] Martino ME, Olsen JC, Fulcher NB, et al. Airway epithelial inflammation-induced endoplasmic reticulum Ca²⁺ store expansion is mediated by X-box binding protein-1 [J]. J Biol Chem, 2009, 284(22): 14904-14913.
 [18] Mahn K, Hirst SJ, Ying S, et al. Diminished sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase(SERCA) expression contributes to airway remodelling in bronchial asthma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(26): 10775-10780.
 [19] Reimold AM, Iwakoshi NN, Manis J, et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1 [J]. Nature, 2001, 412(6844): 300-307.
 [20] Iwakoshi NN, Pypaert M, Glimcher LH. The transcription factor XBP-1 is essential for the development and survival of dendritic cells [J]. J Exp Med, 2007, 204(10): 2267-2275.

[21] Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease [J]. Cell, 2010, 140(6): 900-917.
 [22] DuRose JB, Scheuner D, Kaufman RJ, et al. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2alpha coordinates rRNA transcription and translation inhibition during endoplasmic reticulum stress [J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(15): 4295-4307.
 [23] Peters LR, Raghavan M. Endoplasmic reticulum calcium depletion impacts chaperone secretion, innate immunity, and phagocytic uptake of cells [J]. J Immunol, 2011, 187(2): 919-931.
 [24] Panaretakis T, Kepp O, Brockmeier U, et al. Mechanisms of pre-apoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell death [J]. EMBO J, 2009, 28(5): 578-590.
 [25] Garg AD, Krysko DV, Verfaillie T, et al. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death [J]. EMBO J, 2012, 31(5): 1062-1079.
 [26] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. Nat Med, 2007, 13(1): 54-61.

(2016-09-09 收稿 责任编辑:洪志强)