

# 清咽利肺散剂的止咳、化痰、抗炎和止痛作用研究<sup>Δ</sup>

张丽<sup>1\*</sup>, 张一云<sup>2</sup>, 符洪<sup>2</sup>, 王开裕<sup>1</sup>, 雷玲芳<sup>1</sup>, 王春桃<sup>2#</sup>(1.海南省中医院药学部,海口 570203;2.海南省药物研究所,海口 570216)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4376-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.17

**摘要** 目的:考察清咽利肺散剂的止咳、化痰、抗炎和止痛作用。方法:将小鼠分为模型组、阳性对照组(炎见宁片,0.29 g/kg)和清咽利肺散剂低、中、高剂量组(13.7、27.3、54.6 g/kg),每组10只。模型组小鼠ig等体积生理盐水,各给药组小鼠ig相应药物,每天1次,连续7 d。给药结束后,分别采用小鼠氨水引咳实验、气管酚红排泌实验、二甲苯致耳肿胀实验和醋酸扭体实验考察清咽利肺散剂的止咳、化痰、抗炎、止痛作用。结果:与模型组比较,除清咽利肺散剂低剂量组小鼠外,其余各组小鼠的咳嗽次数均明显减少,且清咽利肺散剂高剂量组小鼠的咳嗽潜伏期明显延长( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );阳性对照组和清咽利肺散剂高剂量组小鼠的酚红排泌量、20 min内扭体次数明显减少,耳肿胀度明显减轻( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:清咽利肺散剂对小鼠具有良好的止咳、化痰、抗炎、消肿止痛的作用。

**关键词** 清咽利肺散剂;止咳;化痰;抗炎;止痛;小鼠

## Study on the Effects of Relieving Cough, Reducing Phlegm, Inhibiting Inflammatory and Relieving Pain of Qingyan Lifei Powder

ZHANG Li<sup>1</sup>, ZHANG Yiyun<sup>2</sup>, FU Hong<sup>2</sup>, WANG Kaiyu<sup>1</sup>, LEI Lingfang<sup>1</sup>, WANG Chuntao<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Hainan Provincial Hospital of TCM, Haikou 570203, China; 2.Hainan Institute for Pharmaceutical Research, Haikou 570216, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of Qingyan lifei powder(QYLP)on relieving cough, reducing phlegm, inhibiting inflammatory and relieving pain. METHODS: The mice were divided into model group, positive control group (Yanjianning tablet, 0.29 g/kg), QYLP low-dose, medium-dose and high-dose groups (13.7, 27.3, 54.6 g/kg), with 10 mice in each group. Model group was given constant volume of normal saline intragastrically, and treatment groups were given relevant medicine intragastrically, once a day, for 7 days. After medication, the effects of relieving cough, reducing phlegm, anti-inflammatory and analgesic of QYLP were investigated through ammonia-induced cough method, phenol red method, xylene-caused mice ear edema test and acetic acid writhing test. RESULTS: Compared with model group, the cough times of those groups decreased significantly, except for QYLP low-dose group; the cough incubation period in QYLP high-dose group prolonged significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The phenol red excretion amount and writhing times within 20 min of mice decreased significantly and ear edema relieved significantly in positive control and QYLP high-dose group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: QYLP has good effects on relieving acough, reducing sputum and inhibiting inflammatory and relieving pain.

**KEYWORDS** Qingyan lifei powder; Relieving cough; Reducing phlegm; Inhibiting inflammatory; Relieving pain; Mice

清咽利肺合剂为海南省中医院张永杰教授通过长期的临床实践后总结优化得出的经验方,由千里光、鱼腥草、桑白皮、牛蒡子、杏仁、款冬花等18种中药材组成,具有润肺止咳、清火排毒之功效,适用于咳嗽咽痒、咳痰不爽、胸肺壅塞、头身困重等症,临床上多用于风热袭肺咳嗽和痰湿壅肺型咳嗽的治疗,作用明显<sup>[1]</sup>。但由于该药剂型为合剂,在保存和携带上存在一定的不便。鉴于此,笔者拟将其剂型改为散剂,采用小鼠氨水引咳实验、气管酚红排泌实验、二甲苯致耳肿胀实验和醋酸扭体实验考察清咽利肺散剂的止咳、化痰、抗炎、止痛作用,并以具有清热消炎、镇痛<sup>[2]</sup>、利尿<sup>[3]</sup>作用,用于治疗上呼吸道感染,与本方适应病症相似的炎见宁片为阳性对照,旨在为新药开发提供前期研究基础。

## 1 材料

Δ 基金项目:海南省中药现代化专项项目(No.ZY201428)

\* 副主任中药师。研究方向:中药制剂、医院药学。电话:0898-66244599。E-mail: 1047559396@qq.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:药品检验、药品质量标准研究。电话:0898-66832918。E-mail:1721170395@qq.com

## 1.1 仪器

UV-2401PC 紫外分光光度计、AUW220D 十万分之一天平(日本岛津公司);402AI 超声雾化机(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)。

## 1.2 药品与试剂

清咽利肺散剂(海南省中医院自制,批号:150801,规格:15 g/包);炎见宁片(广州梧州制药股份有限公司,批号:140502,规格:0.25 g/片);间二甲苯(国药集团化学试剂有限公司,批号:20130526,化学纯);氨水(西陇化工股份有限公司,批号:141207,分析纯);冰醋酸(广东光华科技股份有限公司,批号:20141215,分析纯)。

## 1.3 动物

KM小鼠180只,SPF级,♀♂各半,体质量18~22 g,购自海南省实验动物中心[许可证号:SCXK(琼)2015-0007]。小鼠饲养于海南省药物研究所SPF动物房内,室温为(23±1)℃,通风良好,饲养期间大鼠自由饮食。

## 2 方法

## 2.1 分组与给药

将小鼠随机分为模型组、阳性对照组和清咽利肺散剂低、中、高剂量组。模型组小鼠 ig 等体积生理盐水,阳性对照组小鼠 ig 炎见宁片 0.29 g/kg(人临床用量的等效剂量)<sup>[2]</sup>,清咽利肺散剂低、中、高剂量小鼠 ig 咽利肺散剂 2.93、5.85、11.7 g/kg(分别为人临床用量的 0.5、1、2 倍剂量),每天给药 1 次,连续给药 7 d。

## 2.2 氨水引咳实验<sup>[4-5]</sup>

随机取小鼠 80 只(♀♂ 兼有)进行预实验。分别将小鼠放入 500 ml 烧杯中,用超声波雾化器通入 13% 浓氨水雾化气,5 s 后停止。取出小鼠,从通入浓氨水雾化气开始计时,3 min 内不发生咳嗽的小鼠(对氨水不敏感者)及咳嗽次数超过 50 次者(过于敏感)弃之不用<sup>[5]</sup>。剩余小鼠随机取 50 只,休息 3 d 后按“2.1”项下方法进行分组、给药。于末次给药 30 min 后,同法再次进行氨水引咳实验,记录小鼠从通入氨气开始至 3 min 内初次咳嗽的时间(即咳嗽潜伏期)及咳嗽次数。

## 2.3 气管酚红分泌实验<sup>[6-7]</sup>

取完成氨水引咳实验的小鼠,于当日 ip 0.5% 酚红溶液(0.1 ml/10 g)。30 min 后脱颈椎处死小鼠,分离从喉结至支气管分叉段气管条,剥离周围组织。放入 2 ml 5% 碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)溶液中,剪开气管段,轻微震荡。放置 10 min 后,以 400×g 离心 10 min,取上清于 546 nm 波长处测光密度(OD<sub>546</sub>)值表示酚红分泌量,5% NaHCO<sub>3</sub> 溶液为空白对照。

## 2.4 二甲苯耳肿胀实验<sup>[8]</sup>

取 50 只小鼠(♀♂ 各半),按“2.1”项下方法进行分组、给药。末次给药 30 min 后,用 40 μl 二甲苯涂抹于小鼠右耳,30 min 后脱颈处死小鼠,剪下双耳,以 5 mm 打孔器打下相同位置耳片,记录左右耳片质量,计算耳肿胀度[耳肿胀度(%)=(右耳片质量-左耳片质量)/左耳片质量×100%]和肿胀抑制率[肿胀抑制率(%)=(模型组小鼠耳肿胀度-给药组小鼠耳肿胀度)/模型组小鼠耳肿胀度×100%]。

## 2.5 醋酸扭体实验<sup>[8]</sup>

取 50 只小鼠(♀♂ 各半),按照“2.1”项下方法进行分组和给药。末次给药 20 min 后,各组小鼠 ip 0.7% 醋酸溶液(10 ml/kg),观察 20 min 内小鼠的扭体次数。

## 2.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐性行 Dunnett-*t* 检验,方差不齐性行 Dunnett-T3 检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 止咳、化痰作用考察结果

与模型组比较,各给药组小鼠的咳嗽潜伏期均有所延长、咳嗽次数以及酚红分泌量均有所减少。其中,清咽利肺散剂高剂量组小鼠的咳嗽潜伏期较模型组显著延长( $P < 0.05$ ),阳性对照组和清咽利肺散剂高剂量组小鼠的酚红分泌量、咳嗽次数以及清咽利肺散剂中剂量组小鼠的咳嗽次数较模型组均显著减少( $P < 0.01$ )。各组大鼠咳嗽潜伏期、咳嗽次数和酚红分泌量测定结果见表 1。

### 3.2 抗炎、止痛作用考察结果

与模型组比较,各给药组小鼠的耳肿胀度均有不同程度降低,扭体次数均有不同程度减少。其中,阳性对照组和清咽

表 1 各组大鼠咳嗽潜伏期、咳嗽次数和酚红分泌量测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 1 Cough incubation period, cough times and phenol red excretion amount of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量, g/kg	咳嗽潜伏期, s	咳嗽次数	酚红分泌量
模型组		74.97 ± 28.69	8.3 ± 3.1	0.162 ± 0.096
阳性对照组	0.29	98.80 ± 26.76	4.1 ± 2.3**	0.063 ± 0.031**
清咽利肺散剂低剂量组	2.93	76.50 ± 27.66	5.6 ± 2.8	0.117 ± 0.051
清咽利肺散剂中剂量组	5.85	80.62 ± 31.59	4.2 ± 2.6**	0.102 ± 0.037
清咽利肺散剂高剂量组	11.70	105.39 ± 28.28*	3.7 ± 2.3**	0.051 ± 0.030**

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note:vs. model group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

利肺散剂高剂量组小鼠的耳肿胀度较模型组显著减轻( $P < 0.05$ ),扭体次数较模型组显著减少( $P < 0.05$ )。各组小鼠的耳肿胀度、肿胀抑制率和 20 min 内扭体次数测定结果见表 2。

表 2 各组小鼠的耳肿胀度、肿胀抑制率和 20 min 内扭体次数测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 2 Ear edema, inhibitory rate of ear edema and writhing time within 20 min of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量, g/kg	耳肿胀度, %	抑制率, %	20 min 内扭体次数
模型组		66.73 ± 22.32		21.7 ± 7.8
阳性对照组	0.29	27.47 ± 12.62*	58.83	12.6 ± 6.2*
清咽利肺散剂低剂量组	2.93	50.33 ± 21.17	24.58	17.1 ± 7.1
清咽利肺散剂中剂量组	5.85	42.35 ± 18.29	36.54	16.4 ± 7.9
清咽利肺散剂高剂量组	11.70	34.58 ± 11.36*	48.18	14.8 ± 6.4*

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$

Note:vs. model group,\* $P < 0.05$

## 4 讨论

研究药物镇咳作用时多采用机械刺激法、化学刺激法、电刺激法及抗原致敏引咳法来诱发咳嗽。本研究采用化学刺激法,用氨水刺激小鼠呼吸道引发咳嗽,该法不仅快速、简便、耗药量少<sup>[5,9]</sup>,而且还可以在在一定程度上模拟外界刺激因素。本实验结果显示,给予高、中剂量清咽利肺散剂均能显著减少小鼠的咳嗽次数,但是仅高剂量清咽利肺散剂能显著延长氨水诱发咳嗽的潜伏期,中、低剂量效果不显著。这表明清咽利肺散剂主要的作用途径在于抑制咳嗽频率,而对于咳嗽敏感性的贡献相对较弱,猜测该药可能通过作用于神经中枢或降低咳嗽反射而达到减少咳嗽次数的作用。本次实验所用小鼠均为当天氨水引咳实验小鼠,由于氨水刺激后的痰液分泌更贴近病原刺激所致的生理情形,相比单纯酚红痰液分泌量实验,更能反映药物在病理条件下对呼吸道炎症的改善作用。实验结果显示,高剂量清咽利肺散剂能显著减少小鼠气管酚红排出量,即可明显减少小鼠气管痰液分泌,与阳性对照药的作用相似;而中剂量抑制痰液分泌效果具有边缘效应( $P = 0.054$ )。鼠耳肿胀及醋酸扭体实验结果显示,高剂量清咽利肺散剂能显著减轻二甲苯致耳肿胀度,抗炎效果明显;同时能显著减少小鼠醋酸扭体次数,具有一定止痛效果。但中剂量清咽利肺散剂在抗炎和止痛这两个方面作用不明显。

综合来看,清咽利肺散剂主要的药理作用是止咳和化痰。在止咳上,清咽利肺散剂中、高两个剂量均对小鼠咳嗽有显著的抑制作用;在化痰上,高剂量清咽利肺散剂能显著减少

痰液分泌量,中剂量清咽利肺散剂抑制痰液量则具有边缘效应。而在缓解急性炎症及止痛方面效果相对一般,均只有高剂量清咽利肺散剂能明显减轻炎症反应及止痛效果。本处方所应用的药物包含千里光、鱼腥草、桑百叶等多种药材,其中多数性微寒,行清热解暑之功效<sup>[10]</sup>。而根据处方各个药材组合作用来看,理论上本处方应当具有良好的抗炎<sup>[4,11-13]</sup>、镇咳<sup>[14]</sup>作用。在本次抗炎实验中,可能是因为数据间离散度过大而掩盖了其真实的抗炎效果。由于鼠耳肿胀实验中耳片应当尽量打于相同区域,稍有偏差则鼠耳自身厚度差异会掩盖部分肿胀效果,需要更熟练的打孔技巧来提高打孔位置精确度,以减少耳片数据误差。本研究所用的模型及实验大多为经典止咳、化痰、消炎、止痛的基础模型与实验,主要通过考察药理学方面的内容验证药物的药效,未涉及药物的作用机制等深入内容,在后续研究中笔者将进一步探讨。

### 参考文献

[1] 张丽,张永杰.清咽利肺合剂治疗肺热咳嗽的临床疗效观察[J].中国药房,2008,19(21):1660.  
[2] 秦秀霞.苦玄参药理研究进展[J].亚太传统医药,2014,10(2):41.  
[3] 熊友香,李昶,罗宪堂.毛冬青的化学成分、药理作用研究进展[J].中药材,2002,25(5):371.  
[4] 郑志文,朱碧媛.清咽合剂利咽、抗炎和止咳作用研究[J].广州中医药大学学报,2014,31(5):786.  
[5] 杨利娟,王张,孟宪丽,等.基于浓氨水引咳法建立小鼠咳嗽敏感性剔除标准的方法学研究[J].中药药理与临床,2010,26(5):150.

[6] 李福明,韦敏,吕晔,等.蚕虫草不同提取物止咳化痰作用研究[J].中国现代应用药学,2015,32(5):548.  
[7] Fu SJ, Huang XZ, Wu LL, et al. Experimental study on the antitussive, apophlegmatic and anti-asthmatic effect of extract of Jianhua[J]. *Medicinal Plant*, 2014, 5(2):31.  
[8] 徐叔云.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:202-203,1861.  
[9] 张丹参.诱发咳嗽动物模型方法及评价[J].神经药理学报,2011,1(2):35.  
[10] Muluye RA, Bian Y, Alemu PN. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of heat-clearing Chinese herbs: a current review[J]. *J Tradit Complement Med*, 2014, 4(2):93.  
[11] 陈婧,方建国,吴方建,等.鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展[J].中草药,2014,45(2):284.  
[12] Jun LI, Zhao F. Anti-inflammatory functions of *Houttuynia cordata* Thunb. and its compounds: a perspective on its potential role in rheumatoid arthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1):2579.  
[13] Maher K, Yassine BA, Sofiane B. Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Eriobotrya japonica* leaves extracts[J]. *Afr Health Sci*, 2015, 15(2):613.  
[14] 张文晋,雪婷,付雪艳,等.回药治疗咳嗽方剂收集整理[J].中国中药杂志,2015,40(1):154.

(收稿日期:2016-05-01 修回日期:2016-09-13)

(编辑:林静)

## 以良法善治为食品安全保驾护航——新食品安全法实施一周年座谈会召开

本刊讯 2016年9月30日上午,国务院食安办组织的新食品安全法实施一周年座谈会在京召开。会议总结新法实施以来取得的成绩和经验,分析实施中存在的问题和不足,研讨下一步贯彻实施的重点任务。国务院食安办主任、国家食品药品监督管理总局局长毕井泉出席会议并讲话。

毕井泉充分肯定了食品安全法修订实施以来食品安全监管工作取得的成绩。他表示,各有关部门在制度创新、手段创新、方式创新上探索了许多有益做法,如建立食品安全风险交流会商制度、行刑衔接办法、协调联动机制;推进“放管服”改革,实行“两证合一”;推行日常检查表格化、执法信息公开化、基层治理网格化;在婴幼儿配方乳粉生产企业开展规范体系检查,在餐饮服务单位推广“明厨亮灶”工程。但同时也要认识到,当前我国食品安全基础还比较薄弱,部分领域和地区的问题仍然比较突出,食品安全形势依然严峻。

毕井泉指出,食品安全是维护公共安全的重要内容,做好食品安全工作,是关系广大人民群众切身利益的政治责任。党中央、国务院高度重视食品安全工作,习近平总书记、李克强总理多次作出重要指示批示。全国人大常委会今年专门组织新食品安全法的执法检查,张德江委员长亲自带队进行检查。各有关部门应持之以恒地贯彻落实中央关于食品安全工作的各项部署,全面落实法律规定的各项制度,建立统一权威的监管体制,形成社会共治机制。他强调,一要围绕“四个最

严”完善食品安全配套法规制度。国务院食安办将积极配合全国人大法工委、农业部、国务院法制办等有关单位,抓紧修订农产品质量安全法、食品安全法实施条例以及其他食品安全法配套行政法规、规章、标准等;要督促各省、自治区、直辖市加快出台“三小”等食品安全地方性法规。二要围绕“四个最严”加强食品安全监督管理。广大食品生产经营者要切实担负起保证食品安全的主体责任;食品安全监管部门要切实担负起食品安全监管责任,加大对各类食品检验检测、对生产经营企业现场检查的力度;各地方政府要加强对食品监管安全工作的领导,认真落实国务院提出的“有责、有岗、有人、有手段”,为食品安全监管工作创造必要的条件。三要围绕“四个最严”创新食品安全监管方式。要及时公开食品安全监管信息,让消费者权益得到保护,让违法者受到震慑,让执法者受到约束,让社会更好监督,推动诚信体系建设;要提升广大群众对食品安全工作的参与意识,鼓励群众揭发举报违反食品安全法的行为;加强食品安全法的宣传教育,充分发挥新闻媒体优势和行业协会的桥梁纽带作用。四要围绕“四个最严”加大食品安全违法犯罪的打击力度。所有违法案件都要处罚到直接责任人和企业管理者,并向社会公开处罚信息;要强化行政执法与刑事司法衔接,统一证据标准,涉及刑事犯罪的要及时移交,要提高检查员的调查取证能力和查办案件水平。