

金桔胶囊抗炎镇痛、镇咳祛痰和免疫增强的药理学作用

项娟娟*(解放军第323医院,西安 710054)

中图分类号 R285;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-1003-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.15

摘要 目的:研究金桔胶囊抗炎镇痛、镇咳祛痰和免疫增强的药理学作用。方法:采用小鼠耳廓肿胀法和腹腔致炎法,观察金桔胶囊的抗炎作用;采用醋酸刺激扭体法复制小鼠疼痛模型,观察金桔胶囊的镇痛作用;采用氨水引咳法和酚红祛痰法观察金桔胶囊镇咳和祛痰作用;采用碳廓清法观察金桔胶囊对小鼠非特异性免疫功能的影响。结果:8.0、4.0 g/kg金桔胶囊能明显抑制二甲苯致小鼠耳廓炎性肿胀,延长小鼠扭体反应潜伏期、减少扭体次数,延长小鼠咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数,增加小鼠气管的酚红排量($P<0.05$),升高碳廓清指数及吞噬指数($P<0.05$);8.0、4.0、2.0 g/kg金桔胶囊能降低醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:金桔胶囊具有明显的抗炎镇痛、镇咳祛痰和免疫增强作用。

关键词 金桔胶囊;抗炎;镇痛;镇咳祛痰;免疫增强

Anti-inflammatory, Analgesic, Antitussive and Expectorant, and Immunoenhancement Effect of Jinju Capsules

XIANG Juan-juan(No. 323 Hospital of PLA, Xi'an 710054, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the anti-inflammatory, analgesic, antitussive and expectorant, and immunoenhancement effect of Jinju capsules. METHODS: The anti-inflammatory function of Jinju capsules was observed through mice ear swelling induced by dimethylbenzene and peritoneal inflammatory model; acetic acid stimulation writhing method was used to induce mice pain model in order to test the analgesic effect of Jinju capsules. The antitussive and expectorant effects were observed with cough model by ammonia stimulation and phenol red secretion respectively. Carbon clearance test was used to study the effect of it on non-specific immunity. RESULTS: 8, 4 g/kg Jinju capsules could significantly suppress the mice ear edema induced by dimethylbenzene, prolonged incubation period of mice writhing response and cough, decreased times of writhing and cough, and increased the excretion of phenol red in mice trachea($P<0.05$); increased carbon clearance index and pyagocytic index($P<0.05$). 8, 4 and 2 g/kg Jinju capsules could decrease the permeability of abdominal blood capillary in mice($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSIONS: Jinju capsules have significant anti-inflammatory, analgesic, antitussive and expectorant, and immunoenhancement function.

KEYWORDS Jinju capsules; Anti-inflammatory; Analgesia; Antitussive and expectorant; Immunoenhancement

咽喉肿痛、咳嗽并伴有黏痰是呼吸道感染的主要症状,消炎、镇痛、止咳化痰是临床治疗的主要手段。金桔胶囊是解放军第323医院药剂科研制的中药复方制剂,临床多用于呼吸道感染所致咽喉肿痛、咽中不适、咳嗽并伴有黏痰等症的治疗。方中金银花、栀子为常用的抗炎解毒药,在此基础上加入镇痛作用的鬼针草、白芷,具有镇咳祛痰作用的牛耳草、万寿菊、桔梗,以及调节免疫功能的大青叶和五味子。为验证本方的抗

炎镇痛、镇咳祛痰、增强免疫作用,笔者选用ICR小鼠复制模型,并以清热解暑口服液等为阳性对照药研究金桔胶囊的药理作用,为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器

TU-1901型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

- [5] 李伟红,周丰,庄笑梅,等.芹菜素对雌性大鼠下丘脑-腺垂体-卵巢轴调控作用[J].中国公共卫生,2011,27(7):885.
- [6] 何倩,王永宏,周小青,等.补肾活络中药对雄激素致不孕大鼠卵泡数、子宫内膜面积和内分泌的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(8):34.
- [7] 杨涓,高慧,韩冰,等.雷公藤多苷对大鼠卵泡发育及其旁分泌调控机制的影响[J].中国药房,2011,22(31):2886.

- [8] 从建华,刘菲.更年期综合征妇女血清某些激素水平变化[J].安徽医学,2003,24(2):36.
- [9] 阎润虎,刘志诚.女性更年期综合征的中西医认识[J].现代中西医结合杂志,2003,12(13):1442.
- [10] Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Reprod Med*, 2010, 55(1/2):36.

(收稿日期:2013-07-08 修回日期:2013-08-15)

* 主治医师,硕士。研究方向:药理毒理学。E-mail:xiangjj513@163.com

1.2 药品与试剂

金桔胶囊(解放军第323医院药剂科,批号:20081005,规格:0.45 g/粒);清热解毒口服液[北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批号:6260718,1.5 g(生药)/ml];布洛芬片(北京大洋药业有限公司,批号:040201);可愈糖浆(北京双鹤高科天然药物有限责任公司,批号:273105);环磷酰胺(天津金世制药有限公司,批号:19666-19670);二甲苯、冰醋酸、浓氨水、苯酚红均购自北京化工厂;炭黑墨水(北京西中化工厂)。

1.3 动物

SPF级ICR小鼠,♀♂兼用,体质量18~21 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物使用许可证号:SCXK(京)2002-0003]。

2 方法

2.1 剂量设计依据

金桔胶囊的临床用法用量为口服,每次2~4粒,每天3次。换算人临床使用剂量为0.4 g(生药)/kg,则小鼠ig高、中、低剂量分别为8.0、4.0、2.0 g(生药)/kg(2、1、0.5倍临床等效剂量)。

2.2 金桔胶囊对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响^[1-2]

取小鼠60只,♀♂兼半,随机均分为6组,即模型(等容0.5% CMC-Na)组、清热解毒口服液(30.0 g/kg)组、布洛芬(32.5 mg/kg)组与金桔胶囊高、中、低剂量(8.0、4.0、2.0 g/kg)组。ig给药,每天1次,连续6 d。末次给药30 min后,每只小鼠右耳涂0.02 ml的二甲苯,左耳不涂二甲苯作空白对照。1 h后处死小鼠,在小鼠左、右耳廓相同部位用直径8 mm的打孔器切下等面积的耳片,称取耳片质量。左、右耳片质量差为肿胀度,计算肿胀抑制率。肿胀抑制率=(模型组肿胀度-给药组肿胀度)/模型组肿胀度×100%。

2.3 金桔胶囊对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响^[3]

取小鼠72只,♀♂兼半,随机均分为6组,即正常对照(等容0.5% CMC-Na)组、清热解毒口服液(30.0 g/kg)组、布洛芬(32.5 mg/kg)组与金桔胶囊高、中、低剂量(8.0、4.0、2.0 g/kg)组。末次给药1 h后,每只小鼠iv 0.5%的伊文思蓝生理盐水溶液(10 ml/kg),随即ip 0.6%醋酸生理盐水溶液(0.2 ml/只),20 min后处死小鼠,剪开腹部皮肤肌肉,用6 ml生理盐水分数次洗涤腹腔,吸出所有洗涤液加生理盐水定容至8 ml,常规离心后取上清液于590 nm波长处测定吸光度(A)。

2.4 金桔胶囊对醋酸引起小鼠扭体反应的影响^[4-5]

取小鼠60只,♀♂兼半,分组与给药同“2.2”项下方法。末次给药30 min后,每只小鼠ip 0.6%的醋酸生理盐水溶液(10 ml/kg),观察并记录每只小鼠发生扭体反应的潜伏期及在15 min内因疼痛引起的扭体次数(腹部收缩内陷、躯体扭曲、后肢伸展及爬行等)。镇痛百分率(%)=(模型组扭体次数-给药组扭体次数)/模型组扭体次数×100%。

2.5 金桔胶囊对氨水致小鼠咳嗽的影响^[6-7]

取小鼠60只,♀♂兼半,分组与给药同“2.2”项下方法。末次给药1 h后,将小鼠放入容积约300 ml的干燥器中,于隔离板上放一滤纸,滴入0.2 ml 25%的氨水,密闭,观察小鼠咳嗽潜伏期(从滴入氨水密闭开始,至发生咳嗽的时间为潜伏期)和3 min内咳嗽次数(以腹肌收缩,同时张大嘴为小鼠咳嗽1次)。

2.6 金桔胶囊对小鼠气管酚红排出量的影响^[8-9]

取小鼠50只,♀♂兼半,随机均分为5组,即正常对照(等容0.5% CMC-Na)组、可愈糖浆(6.2 ml/kg)组与金桔胶囊高、

中、低剂量(8.0、4.0、2.0 g/kg)组。ig给药,每天1次,连续6 d。末次给药后30 min,每只小鼠ip 5%酚红生理盐水溶液(20 ml/kg),30 min后处死小鼠,暴露气管,剥去气管周围组织,剪下自甲状软骨下至支气管分支处的一段气管,侵入含2 ml 5%的NaHCO₃溶液的试管中,震荡并放置一段时间使气管段中的酚红完全释放,546 nm波长处测定气管洗出液A。

2.7 金桔胶囊对小鼠非特异性免疫功能的影响^[8,10]

取小鼠60只,♂,随机均分为6组,即正常对照(等容0.5% CMC-Na)组、模型(等容0.5% CMC-Na)组、清热解毒口服液(30.0 g/kg)组与金桔胶囊高、中、低剂量(8.0、4.0、2.0 g/kg)组。于给药第7天ip环磷酰胺(80 mg/kg)以复制小鼠免疫功能低下模型。于末次给药后1 h,每只小鼠iv印度墨汁(10 ml/kg),分别在iv 1、5 min后眼静脉丛取血20 μl,溶于2.5 ml 0.1%的Na₂CO₃溶液中,在680 nm波长处测定A,最后将小鼠处死,称取肝脾质量。按下列公式计算廓清指数(K)和吞噬指数(α)。K=(logA₁-logA₂)/(T₂-T₁);α=³√K×体质量/(肝质量+脾质量)。

2.8 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS17.0软件处理分析实验数据。多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 金桔胶囊对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响

与模型组比较,金桔胶囊高、中剂量组小鼠耳廓肿胀度降低,差异有统计学意义(P<0.05)。金桔胶囊高、中剂量组肿胀抑制率分别为44.65%、39.0%。金桔胶囊对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响见表1。

表1 金桔胶囊对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effects of Jinju capsules on ear edema in mice induced by dimethylbenzene($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	肿胀度,mg	肿胀抑制率,%
模型组		10	5.51±1.22	
金桔胶囊高剂量组	8.0	10	3.05±1.75*	44.6
金桔胶囊中剂量组	4.0	10	3.36±1.54*	39.0
金桔胶囊低剂量组	2.0	10	4.71±1.90	14.5
清热解毒口服液组	30.0	10	2.53±1.65*	54.1
布洛芬组	32.5 mg/kg	10	2.10±0.32*	61.9

与模型组比较:*P<0.05

vs.model group:*P<0.05

3.2 金桔胶囊对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

与正常对照组比较,金桔胶囊高、中、低剂量组A减少,差异有统计学意义(P<0.01或P<0.05),表明高、中、低剂量金桔胶囊对小鼠伊文思蓝排出量减少,小鼠腹腔毛细血管通透性降低。金桔胶囊对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响见表2。

3.3 金桔胶囊对醋酸引起小鼠扭体反应的影响

与模型组比较,金桔高、中剂量组疼痛潜伏期延长,扭体次数减少,差异有统计学意义(P<0.05)。金桔高、中剂量组镇痛率分别为60.3%和50.5%。金桔胶囊对醋酸引起小鼠扭体反应的影响见表3。

3.4 金桔胶囊对氨水致小鼠咳嗽的影响

与模型组比较,金桔胶囊高、中剂量组小鼠咳嗽潜伏期延长,3 min内咳嗽次数减少,差异有统计学意义(P<0.05)。金桔胶囊对氨水致小鼠咳嗽的影响见表4。

表2 金桔胶囊对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of Jinju capsules on abdominal capillary permeability in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	A
正常对照组		10	0.392±0.22
金桔胶囊高剂量组	8.0	10	0.198±0.04**
金桔胶囊中剂量组	4.0	10	0.221±0.07**
金桔胶囊低剂量组	2.0	10	0.255±0.09*
清热解渴口服液组	30.0	10	0.214±0.03**
布洛芬组	32.5 mg/kg	10	0.178±0.09**

与正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs. normal control group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表3 金桔胶囊对醋酸引起小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of Jinju capsules on body-twisting response in mice induced by acetic acid ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	潜伏期,min	扭体次数	镇痛率,%
模型组		10	2.01±0.26	39.0±7.91	
金桔胶囊高剂量组	8.0	10	4.01±1.77*	15.5±9.12*	60.3
金桔胶囊中剂量组	4.0	10	4.18±1.73*	19.3±7.42*	50.5
金桔胶囊低剂量组	2.0	10	3.18±0.35	28.2±10.04	27.7
清热解渴口服液组	30.0	10	4.35±1.39*	15.7±9.07*	59.7
布洛芬组	32.5 mg/kg	10	6.89±2.57**	5.7±5.37**	85.4

与模型组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

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

表4 金桔胶囊对氨水致小鼠咳嗽的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effects of Jinju capsules on cough in mice induced by ammonia ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	咳嗽潜伏期,min	咳嗽次数
模型组		10	1.21±0.33	27.5±7.81
金桔胶囊高剂量组	8.0	10	2.37±0.40*	12.8±8.91*
金桔胶囊中剂量组	4.0	10	2.03±0.36*	15.5±7.42*
金桔胶囊低剂量组	2.0	10	1.44±0.40	22.3±6.56
清热解渴口服液组	30.0	10	1.57±0.39	21.9±6.39
布洛芬组	32.5 mg/kg	10	2.97±0.44*	9.8±6.03*

与模型组比较: * $P<0.05$

vs. model group: * $P<0.05$

3.5 金桔胶囊对小鼠气管酚红分泌量的影响

与正常对照组比较,金桔胶囊高、中剂量组酚红质量浓度增加,差异有统计学意义($P<0.05$),表明金桔胶囊高、中剂量可使小鼠气管酚红分泌量增加。金桔胶囊对小鼠气管酚红分泌量的影响见表5。

表5 金桔胶囊对小鼠气管酚红分泌量的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effect of Jinju capsule on the excretion of phenol red in respiratory tract of mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	酚红质量浓度,ml
正常对照组		10	2.53±1.1
金桔胶囊高剂量组	8.0	10	5.3±2.9*
金桔胶囊中剂量组	4.0	10	4.3±1.4*
金桔胶囊低剂量组	2.0	10	2.3±3.5
可愈糖浆组	6.2 ml/kg	10	4.8±2.7*

与模型组比较: * $P<0.05$

vs. model group: * $P<0.05$

3.6 金桔胶囊对小鼠非特异性免疫功能的影响

与正常对照组比较,模型组K、 α 降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,金桔胶囊高、中剂量组K、 α 升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明高、中剂量金桔胶囊可增强

小鼠机体巨噬细胞的吞噬功能,提高非特异性免疫功能。金桔胶囊对小鼠非特异性免疫功能的影响见表6。

表6 金桔胶囊对小鼠非特异性免疫功能的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Effects of Jinju capsules on the carbon clearance in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	K	α
正常对照组		10	0.0597±0.014	4.989±0.482
模型组		10	0.0365±0.014*	4.070±0.517*
金桔胶囊高剂量组	8.0	10	0.0549±0.015*	4.815±0.729*
金桔胶囊中剂量组	4.0	10	0.0536±0.017*	5.028±0.463*
金桔胶囊低剂量组	2.0	10	0.0477±0.011	4.769±0.496
清热解渴口服液组	30.0	10	0.0537±0.018*	5.320±0.669*

与正常对照组比较: * $P<0.01$;与模型组比较: * $P<0.05$

vs. normal control group: * $P<0.01$; vs. model group: * $P<0.05$

4 讨论

本研究利用小鼠模型验证金桔胶囊抗炎镇痛、镇咳祛痰等药理作用,其结果如下:金桔胶囊对二甲苯和醋酸致小鼠急性炎症和醋酸致小鼠疼痛具有明显的对抗作用;止咳祛痰实验表明,金桔胶囊能明显延长小鼠咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数,增加小鼠气管分泌酚红的含量,提示其可能通过增加气管的分泌稀释痰液,从而产生化痰祛痰作用。金桔胶囊能明显增加模型小鼠K及 α ,说明其能够增强模型小鼠单核巨噬细胞的吞噬功能,具有提高机体非特异性免疫的作用。免疫系统的功能对呼吸系统疾病有直接的影响,金桔胶囊通过抗炎、镇咳祛痰改善或解除其症状,并通过扶正功效增强机体免疫力,反过来又加强了机体的抗炎能力,促进机体恢复正常。上述研究结果表明,金桔胶囊全方配伍合理,标本兼顾,达到强化主效应、兼顾次效应,共奏化痰止咳、清热宣肺之功。综上所述,金桔胶囊具有较好的抗炎镇痛、镇咳祛痰以及免疫增强功效,与临床的功能主治一致,为临床用药及新药申报提供了一定的理论依据。

参考文献

- [1] 黄显章,邹鹏程,高秋芳,等.金刚藤有效部位群治疗慢性盆腔炎的抗炎镇痛作用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):114.
- [2] 陈凯,窦月,孟凡刚,等.板蓝根抗炎作用有效部位初步筛选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):200.
- [3] 刘颖,邓晓娟.炎毒清胶囊抗炎镇痛解热作用的实验研究[J].中国中医药信息杂志,2002,9(8):22.
- [4] 中华人民共和国卫生部药政管理局.中药新药研究指南:药学、药理学、毒理学[S].1994:168.
- [5] 韩凌,李坤,潘英,等.气滞胃痛颗粒的药效学研究[J].中国药房,2010,21(35):3285.
- [6] 徐叔云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1982:900.
- [7] 孙苏逖,王张,孟宪丽,等.枇杷花提取物镇咳作用有效剂量的筛选研究[J].中药药理与临床,2010,26(5):94.
- [8] 陈齐.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:757.
- [9] 郭美仙,胡亚婷,陆翠芬,等.毛大丁草根水煎剂对受试动物的镇咳、祛痰、平喘作用[J].大理学院学报,2013,12(6):1.
- [10] 谢永玲,张明月,张静,等.海参肽对小鼠的免疫调节作用[J].中国海洋药物杂志,2009,28(4):43.

(收稿日期:2013-08-04 修回日期:2013-10-25)