

新癘片对动物发热模型的解热作用研究

刘 静¹, 吕晓静², 田兴美¹, 申秀萍^{1*}, 包侠萍³

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

2. 瑞普(天津)生物药业有限公司, 天津 300300

3. 厦门中药厂有限公司, 福建 厦门 361100

摘要: 目的 研究新癘片对不同动物模型的解热作用。方法 制备酵母致大鼠发热、牛奶致家兔发热、内毒素致家兔发热模型测量给药后各组的体温, 计算各组大鼠体温与基础体温差值以及各给药组降温率。结果 新癘片 95.0 mg/kg 剂量组在药后 1~4.5 h, 47.5 mg/kg 剂量组药后 4、4.5 h 对酵母所致大鼠体温升高有显著的抑制作用。药后 1 h, 新癘片 47.5 mg/kg 剂量组牛奶致发热家兔体温开始下降; 药后 2 h, 47.5、23.8 mg/kg 剂量组家兔体温均下降显著, 一直持续到药后 5 h, 仍有显著的降温作用。新癘片 47.5 mg/kg 剂量能够显著降低内毒素致发热家兔各时间点体温的升高, 在药后 4、5 h 时对体温的降温率达 50.3%、85.2%。结论 新癘片对酵母致大鼠发热、牛奶致家兔发热和内毒素致家兔发热均有很好的解热作用。

关键词: 新癘片; 酵母; 牛奶; 内毒素; 解热作用

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)04-0375-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.006

Antipyretic effects of Xinhuang Tablets on various animal fever models

LIU Jing¹, LÜ Xiao-jing², TIAN Xing-mei¹, SHEN Xiu-ping¹, BAO Xia-ping³

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Ringpu (Tianjin) Bio-Technology Co., Ltd, Tianjin, 300300, China

3. Xiamen Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Xiamen 361100, China

Abstract: Objective To research the antipyretic effects of Xinhuang Tablets on different animal fever models. **Methods** The rats fever model of yeast-induced, the rabbits fever models of milk-induced and endotoxin-induced were prepared, and body temperatures of animals were measured. The difference of each group between body temperature and basal body temperature and temperature drop rates were calculated. **Results** Xinhuang Tablets could significantly inhibit rise of body temperature of yeast-caused fever in rats after ig administered during 1 — 4.5 h at dosage of 95.0 mg/kg, and after ig administered 4 and 4.5 h at dosage of 47.5 mg/kg. The rabbit body temperatures in Xinhuang Tablets 47.5 mg/kg dose group milk-induced fever began to decline after ig administered 1 h, and those in Xinhuang Tablets 47.5, 23.8 mg/kg dose groups both significantly decreased after ig administered 2 h, until 5 h. Xinhuang Tablets could significantly decline the rise of body temperatures in rabbits endotoxin-induced fever at dosage of 47.5 mg/kg each time points, and the temperature drop rates reached 50.3% and 85.2% after ig administered 4 and 5 h. **Conclusion** Xinhuang Tablets has significant antipyretic effects on rats fever model of yeast-induced, the rabbits fever models of milk-induced and endotoxin-induced.

Key word: Xinhuang Tablets; yeast; milk; endotoxin; antipyretic effect

新癘片是在传统古方片仔癘基础上研制的中药复方制剂, 包括吡啶美辛、肿节风、人工牛黄、珍珠层粉, 具有清热解毒、活血化瘀、消肿止痛的效。研究表明, 新癘片具有显著的抗炎镇痛、活血

化瘀作用, 其中的中药成分对吡啶美辛的上述作用有显著的增效作用^[1-2]。发热是由于致热源的作用使体温调定点上移而引起的调节性体温升高(超过 0.5℃)。引起发热的原因很多, 包括外感和内伤, 外感

收稿日期: 2015-01-06

作者简介: 刘 静 (1980—), 女, 副研究员, 从事药理毒理研究。Tel: (022)84845247 E-mail: liuj@tjipr.com

*通信作者 申秀萍 E-mail: shenxp@tjipr.com

发热因感受六淫之邪及疫疠之气所致，内伤发热多由饮食劳倦或七情变化，导致阴阳失调气血虚衰所致。“热者寒之”，中医治疗发热多以清热解毒为基本治法。新癍片方中所含牛黄等部分中药具有显著的清热解毒的功效，其与吲哚美辛合用，既能发挥非甾体抗炎药解热作用起效快的特点，又能通过中药的清热解毒作用治疗病因，从而标本兼治。因此本研究旨在通过研究新癍片对发热模型动物的作用，探析新癍片的解热作用特点，为新癍片进一步临床应用提供药理学参考。

1 试验材料

1.1 药品及试剂

新癍片，规格 0.32 g/片，含吲哚美辛 2.111%，中药部分 85.842%，批号 120704，厦门中药厂有限责任公司提供。吲哚美辛，白色粉末，质量分数 99.0%，批号 101206，厦门中药厂有限责任公司提供。巴米尔阿司匹林泡腾片，批号 1112047，阿斯利康制药有限公司生产。上述药物使用前均用去离子水配制成适当浓度药液。

安琪牌高活性干酵母，安琪酵母股份有限公司生产。脱脂牛奶，批号 20120902，北京三元食品股份有限公司。大肠杆菌内毒素，批号 109k4076，Sigma 公司生产

1.2 试验仪器

MC-246 欧姆龙电子体温计，欧姆龙工贸（大连）有限公司生产。

1.3 试验动物

健康 SD 大鼠，SPF 级，80 只，雌雄各半，体质量 180~200 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号 SCXK（京）2012-0001，动物合格证号 0280474。大耳家兔，普通级，雌雄各半，88 只，体质量 2 kg 左右，由北京隆安实验动物养殖中心提供，动物许可证号 SCXK（京）2009-0005，动物合格证号 0181697、0181698。动物饲养在天津药物研究院新药评价有限公司实验动物屏障系统，合格证 SYXK（津）2011-0005，温度维持在 20~26 °C，相对湿度维持在 40%~70%，通风次数为 10~15 次/h 全新风，光照为 12 h 明、12 h 暗。

2 方法

2.1 剂量选择依据

新癍片口服 2~4 片/次，3 次/d，0.32 g/片。人以 70 kg 体质量计口服 2~4 片/次，大鼠体表等效

剂量为 54~107 mg/kg，家兔体表等效剂量为 27~53 mg/kg。药效学剂量大鼠为 95.0、47.5、23.8 mg/kg（含吲哚美辛 2、1、0.5 mg/kg），家兔为 47.5、23.8、11.9 mg/kg（含吲哚美辛 1.0、0.5、0.25 mg/kg）。吲哚美辛临床成人常用量为 25~50 mg/次，2~3 次/d，最大量不超过 150 mg/d，以体质量 70 kg 的成人剂量 25~50 mg/次计，大鼠体表等效剂量为 2~4 mg/kg，家兔体表等效剂量为 1~2 mg/kg。药效学剂量大鼠为 2 mg/kg，家兔为 1 mg/kg。

2.2 对酵母致大鼠发热的影响

80 只 SD 大鼠试验前多次测量基础体温，使大鼠习惯体温测定操作，选取体温适中，体温变化幅度小的大鼠 70 只，以最后一次测量的基础体温预分为 7 组，分别为对照组、模型组、阿司匹林（125 mg/kg）组、吲哚美辛（2.0 mg/kg）组以及新癍片 95.0、47.5、23.8 mg/kg 剂量组。各组大鼠试验当天测量基础体温后，除对照组外其余各组大鼠 sc 5% 酵母生理盐水溶液 1 mL/100 g 造模^[3]。造模后监控大鼠体温，造模后 5 h，各药物组大鼠分别 ig 给予相应药液 10 mL/kg，对照组、模型组 ig 给予同体积去离子水。测量给药后各组大鼠 1、2、3、4、4.5 h 体温。计算给药后各时间点各组大鼠体温与基础体温差值以及各给药组降温率。

降温率 = 模型组平均值 - 给药组平均值 / 模型组平均值

2.3 对牛奶致家兔发热的影响

44 只大耳家兔试验前多次测量体温，使家兔习惯体温测定操作，挑选体温适中、体温波动幅度小的家兔 42 只按照基础体温随机分为 7 组，分别为对照组、模型组、阿司匹林（62.5 mg/kg）组、吲哚美辛（1.0 mg/kg）组以及新癍片 47.5、23.8、11.9 mg/kg 剂量组，每组 6 只，雌雄各半。各组家兔于试验当天测量造模前基础体温后，除对照组外各组家兔 sc 脱脂牛奶 5 mL/kg 造模^[3]。造模后监控家兔体温，待体温明显升高后立即 ig 给予相应药液 1 mL/kg，测量给药后 1、2、3、4、5 h 各组家兔体温，计算给药后各时间点各组家兔体温与基础体温差值以及各给药组降温率。

2.4 对内毒素致家兔发热的影响

44 只大耳家兔试验前多次测量体温，使家兔习惯肛温测定操作，分组当天测定各家兔基础体温，挑选体温适中、体温波动幅度小的家兔 42 只按照基础体温随机分为 7 组，分别为对照组、模型组、阿司匹林（62.5 mg/kg）组、吲哚美辛（1.0 mg/kg）

组以及新癍片 47.5、23.8、11.9 mg/kg 剂量组，每组 6 只，雌雄各半。各组家兔于试验当天测量基础体温后，各组 ig 给予相应药液 1 mL/kg，对照组、模型组 ig 给予等量去离子水。除对照组外其余各组家兔给药同时耳缘 iv 内毒素溶液 250 ng/kg (250 ng/mL, 1 mL/kg) [3,5]。测量造模后 1、2、3、4、5 h 各组家兔体温，计算给药后各时间点各组家兔体温与基础体温差值以及各给药组降温率。

2.5 数据统计学处理

采用 SPSS 11.5 One-Way ANOVA (单因素方差分析, LSD) 对数据进行方差分析后对数据进行 *t* 检验。

3 结果

3.1 对酵母致大鼠发热的影响

与模型组比较，新癍片 95.0 mg/kg 剂量组大鼠自给药后 1 h 持续到给药后 4.5 h 体温均显著低于模型组，47.5 mg/kg 剂量组药后 4、4.5 h 体温显著低于模型组，23.8 mg/kg 剂量组药后各时间点也降温明显，但差异没有显著性。在此模型上，新癍片 95.0 mg/kg 剂量组在药后 1~4.5 h 降温率均高于吲哚美辛组。与阿司匹林组比较，新癍片 95.0 mg/kg 剂量组在药后 4~4.5 h 降温效果明显，降温率达 51.8%、57.9%，降温效果持久，表明新癍片对酵母所致大鼠体温升高有显著的抑制作用。结果见表 1、2。

表 1 新癍片对酵母致大鼠发热差值的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of Xinhuang Tablets on difference of yeast-induced fever in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	基础体 温/°C	差值/°C					
			0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	4.5 h
对照	—	38.02±0.33	-0.48±0.41	-0.26±0.56	-0.14±0.42	-0.13±0.53	-0.16±0.63	0.11±0.66
模型	—	37.91±0.38	0.58±0.48	1.17±0.56 ^{###}	1.53±0.69 ^{###}	1.81±0.55 ^{###}	1.95±0.49 ^{###}	1.83±0.44 ^{###}
阿司匹林	125	37.94±0.25	0.59±0.53	0.40±0.34*	0.37±0.41 ^{***}	0.67±0.47 ^{***}	1.05±0.47 ^{***}	1.09±0.50 ^{**}
吲哚美辛	2.0	37.95±0.54	0.54±0.71	0.73±0.78	1.10±0.58	1.15±0.47*	1.20±0.63 ^{**}	1.01±0.63 ^{**}
新癍片	23.8	37.99±0.24	0.55±0.37	0.82±0.47	1.44±0.32	1.72±0.24	1.60±0.40	1.47±0.31
	47.5	38.06±0.40	0.56±0.60	0.86±0.84	1.25±0.70	1.27±0.74	1.36±0.62*	1.22±0.64*
	95.0	38.04±0.28	0.50±0.34	0.51±0.41 ^{**}	0.92±0.39*	1.06±0.43 ^{**}	0.94±0.36 ^{***}	0.77±0.51 ^{***}

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001

^{###}*P*<0.001 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001 vs model group

表 2 新癍片对酵母致大鼠发热降温率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Xinhuang Tablets on temperature drop rates of yeast-induced fever in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	降温率/%				
		1 h	2 h	3 h	4 h	4.5 h
阿司匹林	125	65.8	75.8	63.0	46.2	40.4
吲哚美辛	2.0	37.6	28.1	36.5	38.5	44.8
新癍片	23.8	29.9	5.9	5.0	17.9	19.7
	47.5	26.5	18.3	29.8	30.3	33.3
	95.0	56.4	39.9	41.4	51.8	57.9

3.2 对牛奶致家兔发热的影响

与模型组比较，药后 1 h，新癍片 47.5 mg/kg 剂量组家兔体温开始下降；药后 2 h，47.5、23.8 mg/kg 剂量组家兔体温均下降显著，一直持续到药后 5 h，仍有显著的降温作用；而吲哚美辛药后 4 h

即无显著性降体温作用。在此模型上，新癍片的降温作用持续时间较长，药后 4、5 h，新癍片 47.5 mg/kg 剂量降温作用强度与吲哚美辛比较差异无显著性，但其降温率分别达 65.6%、66.0%，显著高于吲哚美辛的 36.9%、39.8%。结果见表 3、4。

表3 新癘片对牛奶致家兔发热差值的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Xinhuang Tablets on difference of milk-induced fever in rabbits ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	基础体温 温/°C	差值/°C					
			0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
对照	—	39.55±0.34	0.22±0.31	0.08±0.41	0.02±0.32	0.20±0.51	0.27±0.40	0.05±0.37
模型	—	39.55±0.20	1.27±0.31	1.48±0.26 ^{###}	1.63±0.20 ^{###}	1.40±0.15 ^{###}	1.22±0.30 ^{###}	1.03±0.24 ^{###}
阿司匹林	62.5	39.6±0.37	1.20±0.46	0.98±0.31*	1.18±0.36*	1.25±0.21	1.32±0.33	1.15±0.42
吲哚美辛	1.0	39.65±0.47	1.12±0.67	0.93±0.77	0.65±0.48**	0.77±0.48*	0.77±0.54	0.62±0.60
新癘片	11.9	39.62±0.22	1.13±0.27	1.15±0.37	1.28±0.43	1.35±0.33	1.18±0.29	1.00±0.27
	23.8	39.63±0.35	1.17±0.23	1.13±0.33	1.08±0.38*	0.75±0.42*	0.62±0.46*	0.45±0.35**
	47.5	39.58±0.13	1.25±0.41	1.03±0.49	0.75±0.36***	0.78±0.23***	0.42±0.26***	0.35±0.26***

与对照组比较: [#]P<0.05 ^{##}P<0.01 ^{###}P<0.001; 与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

[#]P<0.05 ^{##}P<0.01 ^{###}P<0.001 vs control group; *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 vs model group

表4 新癘片对牛奶致家兔发热降温率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Xinhuang Tablets on temperature drop rates of milk-induced fever in rabbits ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	降温率/%				
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
阿司匹林	62.5	33.8	27.6	10.7	-8.2	-11.7
吲哚美辛	1.0	37.2	60.1	45.0	36.9	39.8
新癘片	11.9	22.3	21.5	3.6	3.3	2.9
	23.8	23.6	33.7	46.4	49.2	56.3
	47.5	30.4	54.0	44.3	65.6	66.0

3.3 对内毒素致家兔发热的影响

与对照组比较, 模型组家兔给予内毒素后, 家兔体温明显升高, 在1、3 h出现峰值, 很好地体现出该模型2个峰值的特点; 与模型组比较, 新癘片47.5 mg/kg 剂量能够显著降低各时间点体温的升高, 而吲哚美辛、阿司匹林仅在药后1 h能显著降

低体温的升高, 对第2个高温峰值影响的差异无显著性, 表明吲哚美辛、阿司匹林对大肠杆菌内毒素引起的发热解热作用不强。新癘片47.5 mg/kg 剂量在药后4、5 h时对体温的降温率达50.3%、85.2%, 显著高于吲哚美辛的16.2%、23.9%, 有显著的解热作用。结果见表5、6。

表5 新癘片对内毒素致家兔发热差值的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Effect of Xinhuang Tablets on difference of endotoxin-induced fever in rabbits ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	基础体温/°C	差值/°C				
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
对照	—	39.48±0.88	0.17±0.12	0.07±0.20	0.10±0.19	0.22±0.21	0.12±0.17
模型	—	39.43±0.42	1.33±0.40 ^{###}	1.20±0.44 ^{###}	2.10±0.52 ^{###}	1.67±0.66 ^{###}	0.88±0.36 ^{##}
阿司匹林	62.5	39.50±0.29	0.72±0.46*	1.23±0.35	1.87±0.25	1.52±0.31	0.60±0.32
吲哚美辛	1.0	39.37±0.39	0.77±0.22*	1.42±0.44	1.85±0.46	1.40±0.70	0.67±0.61
新癘片	11.9	39.63±0.27	0.93±0.48	1.32±0.37	1.75±0.43	1.38±0.44	0.70±0.45
	23.8	39.62±0.45	0.88±0.42	1.03±0.34	1.43±0.94	0.78±1.07	0.40±0.25*
	47.5	39.50±0.51	0.52±0.52*	0.98±0.55	1.48±0.33*	0.83±0.44*	0.13±0.63*

与对照组比较: ^{##}P<0.01 ^{###}P<0.001; 与模型组比较: *P<0.05

^{##}P<0.01 ^{###}P<0.001 vs control group; *P<0.05 vs model group

表6 新癩片对内毒素致家兔发热降温率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 6 Effect of Xinhuang Tablets on temperature drop rates of endotoxin induced fever in rabbits ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	降温率/%				
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
阿司匹林	62.5	45.9	-2.5	11.0	9.0	31.8
吲哚美辛	1.0	42.1	-18.3	11.9	16.2	23.9
新癩片	11.9	30.1	-10.0	16.7	17.4	20.5
	23.8	33.8	14.2	31.9	53.3	54.5
	47.5	60.9	18.3	29.5	50.3	85.2

4 讨论

酵母菌是人类文明史上被应用最早的一种单细胞真菌微生物,其致热成分主要是全菌体和菌体内含有的荚膜多糖及蛋白质。酵母所致的发热反应是由于注射部位发生局部的溃烂从而引发的剧烈炎症反应而导致的。实验中,大鼠皮下注射干酵母混悬液后,在造模后3 h时检测大鼠体温略有下降,在造模后5 h,发现大鼠体温明显升高,因此选择了造模后5 h开始给药。在此模型上,新癩片具有显著的解热作用,且起效时间早于吲哚美辛。

皮下注射异性蛋白脱脂牛奶是一种非传染性的发热模型,具有方便可行性。发热机制是根据机体的保护性免疫反应,当异性蛋白进入机体之后,机体的免疫系统就会识别这些不属于自身的蛋白质,视其为会伤害自体的敌人,产生免疫反应、致热因子,从而引起发热。牛奶致热模型持续时间较长,一般8 h以上,可升高1~2℃,效果明显,是理想的发热模型^[3-4]。在此模型上,新癩片解热作用强而持久,优于阿司匹林和吲哚美辛。

内毒素是主要的外源性致热源,起主要作用的是其内层的类脂A,这是一种特殊的糖磷脂。诱导的发热主要会表现出双相热甚至三相热,是经典的炎症性发热模型,实验结果显示,模型组家兔在注射内毒素后1、3 h分别出现两个峰值,与理论相符。在此模型上,新癩片具有显著而持久的解热作用,而吲哚美辛和阿司匹林仅在药后1 h有解热作用。实验结果显示,吲哚美辛、阿司匹林对大肠杆菌内毒素引起的发热解热作用较弱,而新癩片对内毒素引起的发热有显著而持久的解热作用。

综上所述,新癩片对感染性、非感染性发热均具有显著的解热作用,解热作用起效快,作用强而持久,很好地体现了中西医结合用药的优势。新癩片中的肿节风、牛黄、珍珠粉都具有显著的清热解毒作用,同时新癩片中药成分又具有显著的抗炎作用^[1],能减弱PGE₂、IL-1等炎症因子的致炎致热作用,从而有助于发挥解热功效,标本兼治。新癩片作为一个中成药,既发挥了化学药吲哚美辛起效快的优点,又有中药发挥作用持久的特点,而且避免了单用吲哚美辛造成的胃肠道方面的毒性反应^[6-7],中药发挥了解热、减毒作用,为临床用药提供了安全保障。

参考文献

- [1] 吕晓静,刘静,陆洁,等.新癩片抗炎作用机制研究[J].天津中医药,2013,30(4):239-241.
- [2] 吕晓静,刘静,田兴美,等.新癩片活血化痰作用机制研究[J].中国医药导报,2013,10(3):18-20.
- [3] 魏伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2010:769-770.
- [4] 吴文德,李秀芳,等.伤寒头对牛奶致家兔的解热作用研究[J].黑龙江畜牧兽医,2011,2(上):122-123.
- [5] 周大勇,张宗铭,韩宁林,等.热毒清口服液对内毒素性发热家兔体温及血浆一氧化氮的影响[J].中国中医药信息杂志,2008,15(7):35-37.
- [6] 刘静,邸志权,王晶晶,等.新癩片中药成分对吲哚美辛胃肠毒性的减毒作用机制研究[J].中草药,2014,45(8):1115-1120.
- [7] 胡金芳,刘静,申秀萍.新癩片中药组分对吲哚美辛的减毒作用[J].现代药物与临床,2010,25(3):204-206.