

小儿抗病毒颗粒药效学研究

孙燕燕^{1*}, 林 宏¹, 李 旭², 康 利², 王 梓²

1. 天津市儿童医院, 天津 300074

2. 天津市医药科学研究所, 天津 300020

摘要:目的 观察小儿抗病毒颗粒的解热祛痰、镇咳平喘作用。方法 采用干酵母致热造模法观察小儿抗病毒颗粒对大鼠的解热作用, 给药剂量分别为 4.18、2.09、1.05 g/kg, 每天 ig 给药 1 次, 连续 3 d, 末次给药后 sc 干酵母混合溶液, 4~8 h 后测大鼠体温。采用酚红比色法观察其对小鼠的祛痰作用, 给药剂量分别为 5.22、2.61、1.31 g/kg, 每天 ig 给药 2 次, 连续 7 d, 末次给药 1 h 后进行检测。采用氨水吸入引咳法观察其对小鼠的镇咳作用, 给药剂量同祛痰实验, 每天 ig 给药 2 次, 连续 3 d, 观察潜伏期和咳嗽次数。采用雾化乙酰胆碱吸入引喘法进行豚鼠平喘试验, 给药剂量分别为 3.65、1.83、0.914 g/kg, 每天给药 2 次, 连续 3 d, 测定引喘潜伏期。结果 小儿抗病毒颗粒能使小鼠气管酚红的分泌量增加 ($P<0.05$); 显著抑制由干酵母引发的大鼠发热反应 ($P<0.05$) 及小鼠的咳嗽潜伏期延长 ($P<0.05$); 使豚鼠哮喘潜伏期显著延长 ($P<0.05$)。结论 小儿抗病毒颗粒具有明显的解热祛痰、镇咳平喘作用。

关键词: 小儿抗病毒颗粒; 解热; 祛痰; 镇咳; 平喘

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)10-2080-03

Pharmacological study of Children Antiviral Particles

SUN Yan-yan¹, LIN Hong¹, LI Xu², KANG Li², WANG Zi²

1. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

2. Tianjin Medical Science Institute, Tianjin 300020, China

Key words: Children Antiviral Particles; antipyretic; expectorant; antitussive; antiasthma

病毒合剂是天津市儿童医院临床应用 30 余年的传统中药制剂, 由金银花、连翘、黄芩、玄参、天花粉、大青叶、白茅根、陈皮、桑叶、前胡、淡豆豉、薄荷、水牛角粉等组成, 具有清热解毒、止咳定喘的功效, 用于治疗小儿外感发热、有汗或无汗、鼻流清涕及病毒性肺炎等症。为方便患儿服用, 在保留原有处方的基础上, 将病毒合剂的制备工艺加以改进, 研制出小儿抗病毒颗粒, 为进一步探讨该制剂组方的科学性, 对其进行相应的药效学研究, 为儿科新制剂的研发提供了相应的理论依据。

1 材料与方法

1.1 药物

小儿抗病毒颗粒: 棕色粉末 (435 mg/g), 黄芩苷不少于 3.3 mg/g (HPLC 测定), 批号 20100701, 由天津市儿童医院提供。桂龙咳喘宁胶囊: 棕色粉末由胶囊包裹, 每粒 0.3 g, 批号 090206, 桂龙药业(安徽)有限公司产品。阿咖酚胶囊: 白色粉末由胶

囊包裹, 每粒 0.386 g, 批号 100101, 云南特安呐制药有限公司产品。

1.2 实验动物

昆明种小鼠, 体质量 18~20 g, 购自中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所, 许可证编号 SCXK-(军)2009-003; Wistar 大鼠, 体质量 180~200 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证编号(京)2006-0009; SPF 级豚鼠, 购于北京芳元缘养殖场, 许可证编号 SCXK(京)2009-0014。

1.3 仪器和试剂

UV-260 紫外分光光度仪, 日本岛津公司产品; TDC-10 电子体温计, 金马医疗器械(无锡)有限公司产品; 超声雾化仪, 型号 JWC-201D, 鞍山市同信医用仪器厂产品。苯酚红, 天津市化学试剂一厂产品; 碳酸氢钠, 天津市化学试剂批发公司产品; 干酵母, 安琪酵母股份有限公司产品; 氯化乙酰胆碱,

收稿日期: 2011-02-10

*通讯作者 孙燕燕(1968—), 女, 医学硕士, 副主任药师, 药剂科副主任, 研究方向为医院药学研究与药事管理。

Tel: (022)58917102 13001334448

国药集团化学试剂有限公司产品；磷酸组胺，上海珠丽东风生物技术有限公司产品；氨水，天津市化学试剂批发公司产品。

1.4 给药剂量

小儿抗病毒颗粒按小儿体质量 25 kg 计算剂量为 0.522 g/(kg·d)，小鼠、大鼠、豚鼠分别按人给药量的 10 倍、8 倍、7 倍量设为给药高剂量组。小鼠祛痰、镇咳试验：5.22、2.61、1.31 g/kg；大鼠解热试验：4.18、2.09、1.05 g/kg；豚鼠平喘试验：3.65、1.83、0.914 g/kg；桂龙咳喘宁胶囊（祛痰、平喘、镇咳阳性对照药），小鼠 0.64 g/kg，豚鼠 0.45 g/kg。阿咖酚胶囊（解热试验阳性对照药），大鼠 0.088 g/kg。

1.5 小儿抗病毒颗粒对小鼠的祛痰作用^[1-2]

小鼠 60 只，按体质量与性别随机分成对照组（蒸馏水），小儿抗病毒颗粒高、中、低剂量组，桂龙咳喘宁组，共 5 组，每组 12 只，雌雄各半。分别 ig 给药，每天给药 2 次，连续 7 d，末次给药后 1 h，每只小鼠注射 2.5 mg/mL 酚红溶液 0.5 mL，30 min 后颈部脱臼处死动物，仰位分离气管，于喉头下将磨平的 7 号针头插入气管内约 0.3 cm，用丝线结扎固定，用 1 mL 注射器吸 2.24 mmol/L NaHCO₃ 溶液 0.5 mL 反复灌洗呼吸道 3 次，将洗液注入比色管；同上，再注入 3 次 1.5 mL NaHCO₃ 共洗 9 次；洗液合并置比色管中，用 721 型分光光度计于 546 nm 处测吸光度（A）值。标准曲线法计算酚红灌洗液质量浓度。

1.6 小儿抗病毒颗粒对大鼠的解热作用^[3-4]

经预试验，观察 sc 酵母混悬液致大鼠发热时间以及选择酵母应用剂量。然后测量大鼠基础肛温，基础体温在 36~38 ℃外的剔除后，将合格大鼠按体质量及基础体温随机分为 5 组，对照组（蒸馏水），小儿抗病毒颗粒高、中、低剂量组，阿咖酚胶囊组，每组 10 只，雌雄各半。各给药组大鼠连续 ig 给药 3 d，每天 1 次，第 3 天 ig 后，立即背部 sc 15% 酵母混悬液 0.6 mL/100 g。测定并记录注射酵母混悬液后 4、5、6、7、8 h 的肛温。

1.7 小儿抗病毒颗粒对小鼠的镇咳作用^[1-2]

小鼠 60 只，按体质量与性别随机分成对照组（蒸馏水），小儿抗病毒颗粒高、中、低剂量组，桂龙咳喘宁组，共 5 组，每组 12 只，雌雄各半。分别 ig 给药，每天给药 2 次，连续 3 d，末次给药后 1 h，将小鼠逐只放入 500 mL 倒扣烧杯中，将滴有 2% 氨水 0.2 mL 的棉球放入烧杯计时，刺激小鼠引咳（以

收腹、缩胸、仰头、张口或咳嗽为咳嗽指标），观察小鼠咳嗽潜伏期（计时开始到咳嗽指标出现的时间）及 2 min 内的咳嗽次数。

1.8 小儿抗病毒颗粒对豚鼠的平喘作用^[3-4]

先使用超声雾化器预实验造模，剔除引喘潜伏期超过 2 min 的豚鼠，然后取体质量为 180~220 g 豚鼠 60 只，按体质量和反应时间随机分成对照组，小儿抗病毒颗粒高、中、低剂量组，桂龙咳喘宁组，共 5 组，每组 12 只，雌雄各半。分别 ig 给药，每天给药 2 次，连续 3 d，末次给药后 1 h，每次雌雄各 1 只放入气雾箱用超声雾化器喷入 2% 氯化乙酰甲胆碱与 1% 组胺混合溶液，持续喷入，观察豚鼠的哮喘反应（出现呼吸困难，前足抓挠面部，身体倾斜，跌倒等），记录豚鼠 2 min 内的引喘潜伏期（从开始喷雾至出现哮喘反应）。

1.9 统计学分析

应用 SPSS11.5 统计软件对实验数据进行多组间单因素方差分析。

2 结果

2.1 小儿抗病毒颗粒的祛痰作用

与对照组比较，小儿抗病毒颗粒高剂量组酚红灌洗液质量浓度显著增高，有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；小儿抗病毒颗粒中、低剂量组酚红灌洗液质量浓度有增高趋势，但无统计学意义，表明小儿抗病毒颗粒有祛痰作用，见表 1。

表 1 小儿抗病毒颗粒对小鼠的祛痰作用（ $\bar{x} \pm s, n = 12$ ）
Table 1 Expectorant effect of Children Antiviral Particles on mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	气管洗液酚红质量浓度/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	10.51 ± 2.01
桂龙咳喘宁	0.64	12.02 ± 2.38
小儿抗病毒颗粒	5.22	13.88 ± 1.49*
	2.61	12.28 ± 2.59
	1.31	11.80 ± 2.87

与对照组比较：* $P < 0.05$ ，下表同

* $P < 0.05$ vs control group, following tables are same

2.2 小儿抗病毒颗粒的解热作用

与对照组比较，小儿抗病毒颗粒高剂量组大鼠在给药后 4、5、6、7 h 体温显著降低，中剂量组在 7 h 体温显著降低，有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；低剂量组有降低体温的趋势，但无统计学意义。小儿抗病毒颗粒 3 个剂量组呈现量效关系，表明小儿抗病毒颗粒具有解热作用，见表 2。

表 2 小儿抗病毒颗粒对大鼠的解热作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Antipyretic effect of Children Antiviral Particles on rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体温/℃				
		4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
对照	—	38.97±0.43	39.66±0.46	40.15±0.49	40.29±0.34	39.91±0.30
阿咖酚胶囊	0.088	38.16±0.37*	38.52±0.39*	38.88±0.70*	39.22±0.48*	39.50±0.58
小儿抗病毒颗粒	4.18	38.47±0.36*	38.78±0.66*	39.34±0.53*	39.54±0.63*	39.80±0.33
	2.09	38.69±0.51	39.22±0.52	39.69±0.36	39.69±0.35*	39.52±0.35
	1.05	38.74±0.50	39.32±0.65	39.75±0.51	39.92±0.28	39.69±0.52

2.3 小儿抗病毒颗粒的镇咳作用

与对照组比较, 小儿抗病毒颗粒高、中剂量组显著减少小鼠咳嗽次数, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 低剂量组有减少趋势, 但无统计学意义。小儿抗病毒颗粒高剂量组可显著延长小鼠咳嗽潜伏期 ($P < 0.05$); 中、低剂量组有延长趋势, 但无统计学意义。表明小儿抗病毒颗粒有镇咳作用。见表 3。

表 3 小儿抗病毒颗粒对小鼠的镇咳作用 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 3 Antitussive effect of Children Antiviral Particles on mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组 别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	咳嗽次数	咳嗽潜伏期/s
对照	—	45.25±18.22	19.58±9.71
桂龙咳喘宁	0.64	29.33±14.94*	22.25±6.11
小儿抗病毒颗粒	5.22	21.17±11.77*	33.33±13.87*
	2.61	25.58±11.10*	23.75±11.47
	1.31	32.00±18.61	25.25±11.52

2.4 小儿抗病毒颗粒的平喘作用

与对照组比较, 小儿抗病毒颗粒高、中剂量组显著延长引喘潜伏期 ($P < 0.05$); 低剂量组有延长引喘潜伏期的趋势, 但无统计学意义。表明小儿抗病毒颗粒有平喘作用。见表 4。

表 4 小儿抗病毒颗粒对豚鼠的平喘作用 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 4 Antiasthma effect of Children Anti-viral Particles on guinea pig ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	引喘潜伏期/s
对照	—	63.75±20.17
桂龙咳喘宁	0.45	96.50±12.59*
小儿抗病毒颗粒	3.65	97.25±13.94*
	1.83	82.50±15.32*
	0.914	73.33±9.38

3 讨论

小儿抗病毒颗粒作为天津市儿童医院临床应用 30 余年的“病毒合剂”新剂型, 功效确切。黄芩苷作为其主药成分的药理作用报道亦较多, 但始终没有小儿抗病毒颗粒相关的药效学研究。众所周知, 黄芩中主要成分为黄芩苷 (baicalin)、黄芩素

(baicalein)、汉黄芩苷 (wogonoside) 和汉黄芩素 (wogonin), 黄芩苷和汉黄芩苷及其代谢物是黄芩发挥药用功效的物质基础^[5]。综合近年黄芩药理研究发现, 黄芩总提物及单一活性成分黄芩苷在整体动物实验方面表现出显著的解热作用, 且在一定剂量下其作用强度可高于以临床剂量折算的阿司匹林^[6]。姜斌等^[7]探讨了黄芩苷抑制哮喘的作用机制, 发现黄芩苷组气道周围炎性细胞, 尤其是嗜酸性粒细胞的浸润明显减轻, IL-4 水平明显低于哮喘组, 提示黄芩苷对过敏性哮喘具有保护作用。此外, 黄芩苷高剂量可降低 TLR2 蛋白的表达, 黄芩苷对肺炎衣原体所刺激的 TLR2 高表达具有抑制作用^[8]。本研究对该制剂进行了深入的药效学研究, 结果表明, 小儿抗病毒颗粒能增加小鼠支气管酚红分泌量, 提示有显著的祛痰作用 ($P < 0.05$); 对干酵母混悬液致热大鼠有显著的解热作用 ($P < 0.05$); 对氨水引咳小鼠具有显著的镇咳作用 ($P < 0.05$); 对乙酰胆碱和组胺引喘的豚鼠具有显著的平喘作用 ($P < 0.05$)。进一步证实了该制剂具有祛痰解热、镇咳平喘的药理作用, 为其今后应用于临床提供了可靠的科学依据。

参考文献

- [1] 徐叔云. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [2] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [3] 王北婴. 中药新药研究开发技术与方法 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2001.
- [4] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2006.
- [5] Lai M Y, Hsiu S L, Tsai S Y, et al. Comparison of metabolic pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(2): 205.
- [6] 杨鹤松, 孟彦彬, 邓淑华, 等. 黄芩茎叶总黄酮对大鼠感染性发热反应的作用 [J]. 承德医学院学报, 2006, 23(2): 194.
- [7] 姜 斌, 张世明, 李 强, 等. 黄芩苷在过敏性哮喘模型中的作用 [J]. 药学服务与研究, 2001, 1(1): 36-39.
- [8] 邝枣园, 符林春, 罗海燕, 等. 从受体角度探讨黄芩苷对肺炎衣原体感染细胞的干预作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3): 210-213.