

热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展

葛 雯¹, 李海波², 于 洋², 房 卉¹, 姚新生^{2*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

2. 暨南大学中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632

摘 要: 热毒宁注射液具有清热、疏风、解毒的功效, 临床上主要用于治疗外感风热所致的感冒、咳嗽及上呼吸道感染、急性支气管炎等, 其临床疗效确切, 安全性好, 应用广泛。热毒宁注射液的化学成分主要包括环烯醚萜类、木脂素类、香豆素类、倍半萜类、黄酮类、咖啡酰奎宁酸类、酚酸类等。通过查阅近几年与热毒宁注射液相关的国内外文献, 对其化学成分、药理作用及临床应用进行综述。

关键词: 热毒宁注射液; 环烯醚萜类; 木脂素类; 香豆素类; 倍半萜类; 黄酮类; 咖啡酰奎宁酸类; 解热; 抗炎; 抗病毒

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)05-1027-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.05.029

Research progress on chemical constituents, pharmacological action, and clinical application of Reduning Injection

GE Wen¹, LI Hai-bo², YU Yang², FANG Hui¹, YAO Xin-sheng²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: Reduning Injection (RI) has the effects of clearing heat, dispelling wind, and detoxification. It has been proved to be widely used for the treatment of wind-heat cold, cough, fever, upper respiratory tract infection, and acute bronchitis with good therapeutic effect and high security in clinical practice. Main chemical composition of RI includes iridoids, lignans, coumarins, sesquiterpenoids, flavonoids, coffee acyl quinine acids, phenolic acids, etc. This paper reviews domestic and foreign researches about RI in recent years and summarizes the chemical constituents, pharmacological action, and clinical application.

Key words: Reduning Injection; iridoids; lignans; coumarins; sesquiterpenoids; flavonoids; coffee acyl quinine acids; antipyretic effect; anti-inflammatory activity; antiviral activity

热毒宁注射液(原国药二类新药)由青蒿、金银花和栀子 3 味常用中药精制而成, 具有清热、疏风、解毒的功效, 临床主要用于治疗外感风热所致的感冒、咳嗽及上呼吸道感染、急性支气管炎等^[1-2]。方中青蒿为君药, 具有清热凉血、透散肌表的作用; 金银花为臣药, 擅清热解毒、透散表邪, 协助增强青蒿清热透散; 栀子为佐药, 具有解毒、清热、凉血、清泄心肺胃的功效。上述诸药不仅在药物动力学上无相互影响, 而且在药效上可相互协同^[3]。

2005 年, 热毒宁注射液上市并成为 2005 年版

《药品注册管理办法》实施后获批的第 1 个中药注射剂新药^[4]。2010 年列入卫生部颁布的《手足口病诊疗指南(2010 年版)》《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2010 年版)》和《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2010 年版)》^[2]。2014 年列入《登革热诊疗指南(2014 年第 2 版)》^[5]和《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)》^[1]。2013 年, 热毒宁注射液荣获第 15 届中国专利奖金奖^[4]。

本文通过查阅近几年来与热毒宁注射液相关的文献, 对其化学成分、药理作用和临床应用进行综述。

收稿日期: 2016-11-10

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203); 江苏省自然科学基金: 基于活性成分追踪分离及快速检识分析新策略的中药复方药效物质基础研究(BK20140441); 江苏省博士后科研资助计划(1401171C); 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-JS-31)

作者简介: 葛 雯(1993—), 女, 江苏扬州人, 硕士在读, 研究方向为中药检验与质量分析。E-mail: gewen19931598@163.com

*通信作者 姚新生, 中国工程院院士, 博士生导师, 研究方向为中药及天然药物活性成分研究。Tel: (020)85225849 E-mail: tyaoxs@jnu.edu.cn

1 化学成分

经查阅文献资料^[6-9]发现热毒宁注射液中的化学成分主要包括环烯醚萜类、木脂素类、香豆素类、倍半萜类、黄酮类、咖啡酰奎宁酸类、酚酸类及其他类成分。

1.1 环烯醚萜类化合物

环烯醚萜类成分主要分为环烯醚萜苷和裂环环烯醚萜，从热毒宁注射液中分离鉴定的环烯醚萜苷类化合物主要有京尼平苷 (geniposide, **1**)^[6]、京尼平 (genipin, **2**)^[6]、京尼平苷酸 (geniposidic acid, **3**)^[6]、京尼平龙胆二糖苷 (genipin-1- β -D-gentiobioside, **4**)^[6]、6''-O-反-对香豆酰基京尼平龙胆二糖苷 (6''-O-*trans*-*p*-coumaroylgenipin gentiobioside, **5**)^[6]、6''-O-反-阿魏酰基京尼平龙胆二糖苷 (6''-O-*trans*-feruloylgenipin gentiobioside, **6**)^[6]、6''-O-反-芥子酰基京尼平龙胆二糖苷 (6''-O-*trans*-sinapoylgenipin

gentiobioside, **7**)^[6]、jasmigeniposide A (**8**)^[6]、2'-O-反咖啡酰基栀子新苷 (2'-O-*trans*-caffeoylgardoside, **9**)^[6]。结构见图1。

裂环环烯醚萜类化合物有 (1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,7*R*,9*R*)-decane-6-carboxylic acid (**10**)^[6,9]、(1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,7*R*,9*R*)-decane-6-carboxylic acid (**11**)^[6,9]、断氧化马钱子苷 (secoxylogain, **12**)^[6]、马钱子苷半缩醛内酯 (vogeloside, **13**)^[6,8]、7-表-马钱子苷半缩醛内酯 (7-*epi*-vogeloside, **14**)^[6,8]、断马钱子酸 (secologanic acid, **15**)^[6,8]、*L*-phenylalaninosecologanin B (**16**)^[6]、*L*-phenylalaninosecologanin C (**17**)^[6]、5*H*,8*H*-pyrano [4,3-*d*] thiazolo [3,2-*a*] pyridine-3-carboxylic acid (**18**)^[6]。结构见图2。

此外，从热毒宁注射液中还分离得到环烯醚萜二聚体包括 (*E*)-aldosecologanin (**19**)^[6,8]、(*Z*)-aldosecologanin (**20**)^[6,8]、japonicaside A (**21**)^[6]、jasmigeniposide B (**22**)^[6]。结构见图3。

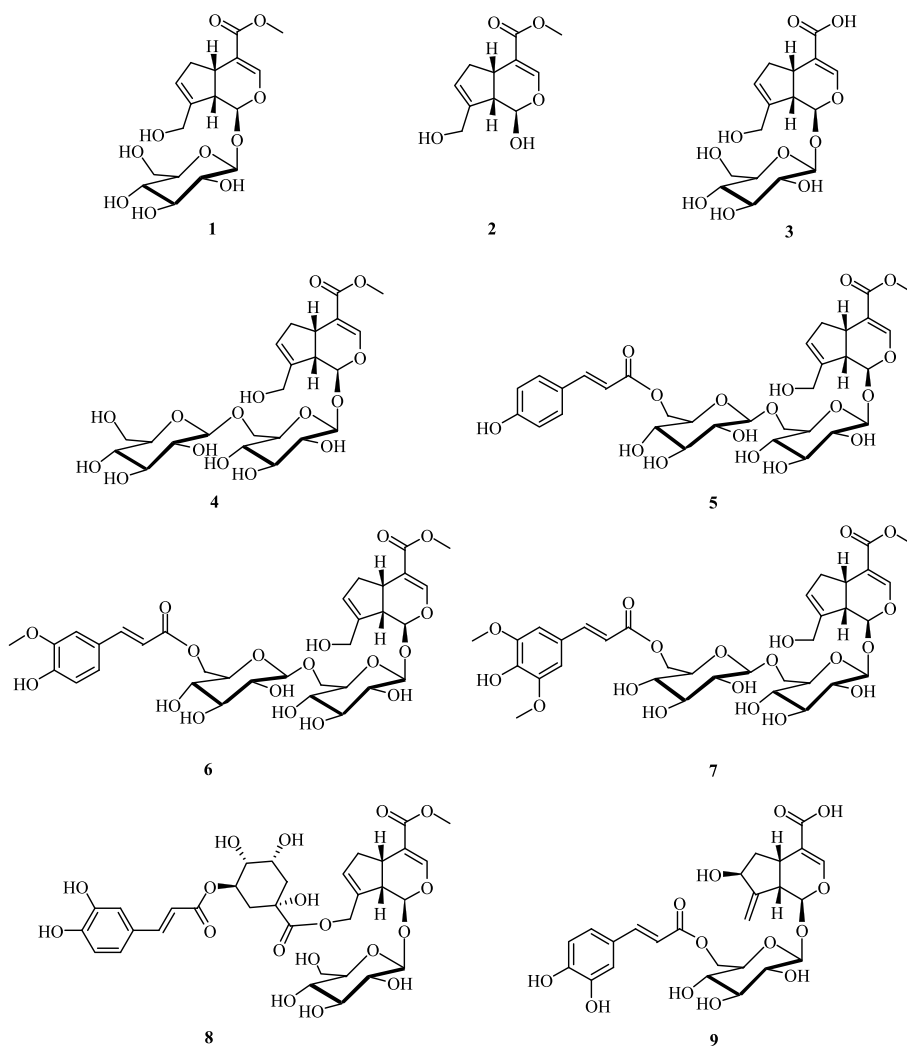


图1 热毒宁注射液中环烯醚萜类成分的结构

Fig. 1 Structures of iridoids from RI

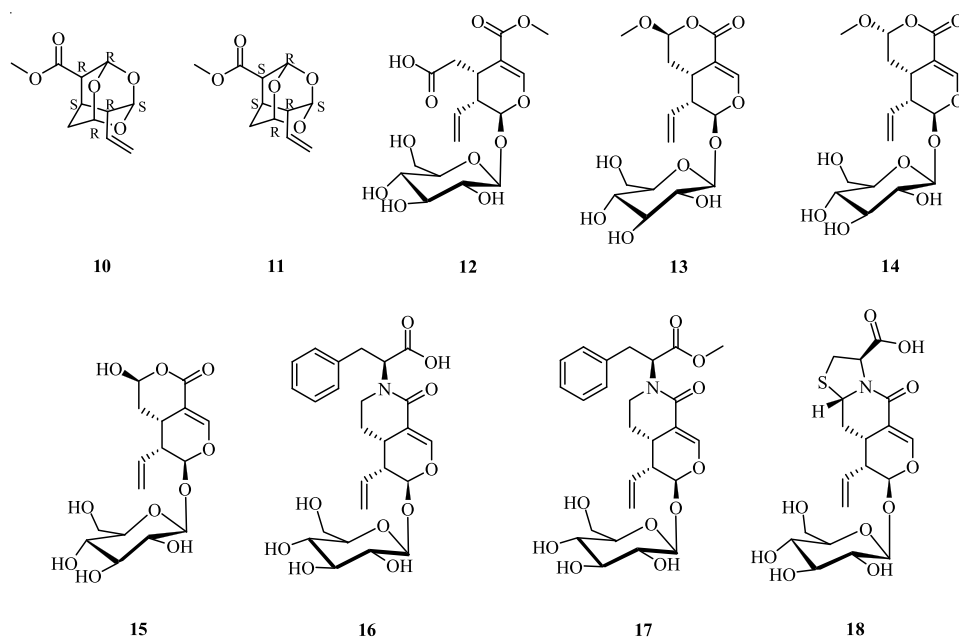


图 2 热毒宁注射液中裂环环烯醚萜类成分的结构

Fig. 2 Structures of secoiridoids from RI

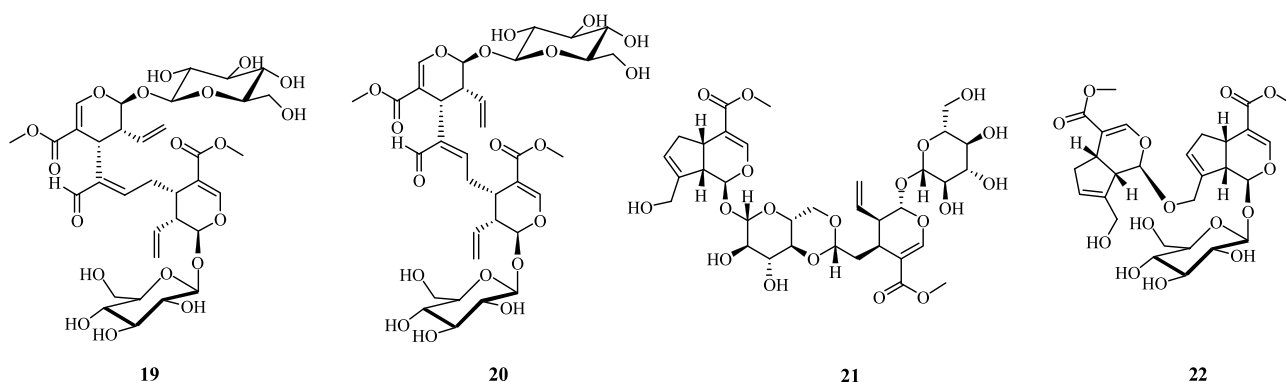


图 3 热毒宁注射液中环烯醚萜二聚体的结构

Fig. 3 Structures of bis-iridoids from RI

1.2 木脂素类化合物

从热毒宁注射液中分离鉴定的木脂素类化合物成分有 (7*S*,8*R*)-3,3',5-trimethoxy-4',7-epoxy-8,5'-neolignan-4,9,9'-triol (**23**)^[6]、(-)-二氢脱氢二松柏醇 [(-)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol, **24**]^[6,9]、肥牛木素(ceplignan, **25**)^[6,9]、2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-(hydroxymethyl)-7-methoxy-5-benzofurancarboxylic acid (**26**)^[6]、(7*R*,8*R*)-4,7,9,9'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-8-*O*-4'-neolignan (**27**)^[6]、(7*S*,8*R*)-4,7,9,9'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-8-*O*-4'-neolignan (**28**)^[6]、5'-甲氧基异落叶松树脂醇 (5'-methoxyisolariciresinol, **29**)^[6,9]、落叶脂素(lyoniresinol, **30**)^[6,9]、异落叶松脂素(ent-isolariciresinol, **31**)^[6,9]。结构见图 4。

1.3 香豆素类化合物

目前为止,从热毒宁注射液中分离鉴定的 3 个香豆素类化合物为香豆素(coumarin, **32**)^[6-7]、东莨菪内酯(scopoletin, **33**)^[6]、7-羟基-6,8-二甲氧基香豆素(7-hydroxy-6,8-dimethoxyphenyl coumarin, **34**)^[6-7], 结构见图 5。

1.4 倍半萜类化合物

热毒宁注射液中已分离鉴定的 5 个倍半萜类化合物为 (1*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-7,8,11-trihydroxy-1-hydroperoxy-4-guaien-3-one (**35**)^[6]、(1*S*,7*R*,8*R*,10*S*)-7,8,11-trihydroxy-1-hydroperoxy-4-guaien-3-one(**36**)^[6]、2-carboxy-4-methyl- α -methylene-3-(3-oxobutyl)-cyclohexaneacetic acid (**37**)^[6]、*Z*-abscisic acid (**38**)^[6,8]、*E*-abscisic acid (**39**)^[6,8], 结构见图 6。

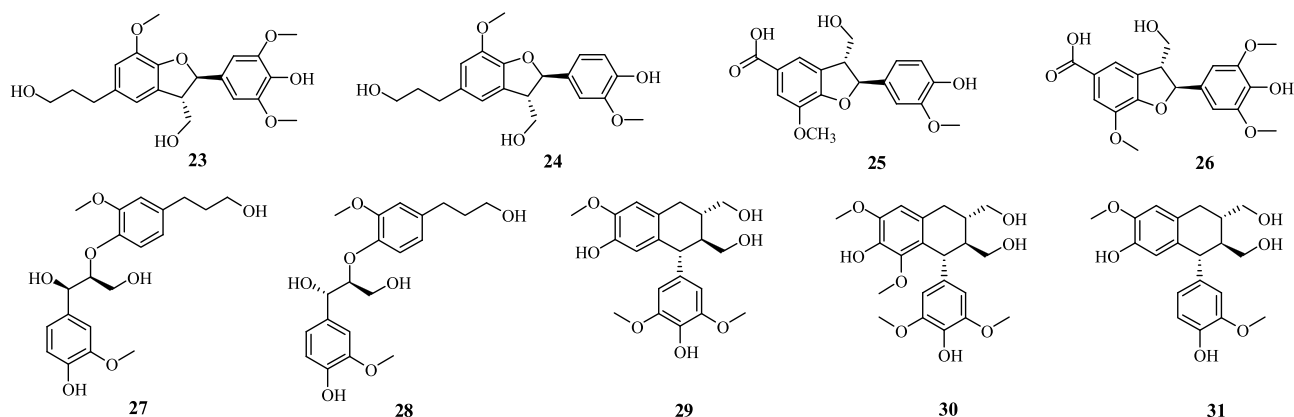


图 4 热毒宁注射液中木脂素类成分的结构

Fig. 4 Structures of lignans from RI

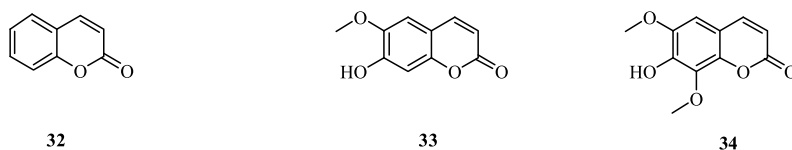


图 5 热毒宁注射液中香豆素类成分的结构

Fig. 5 Structures of coumarins from RI

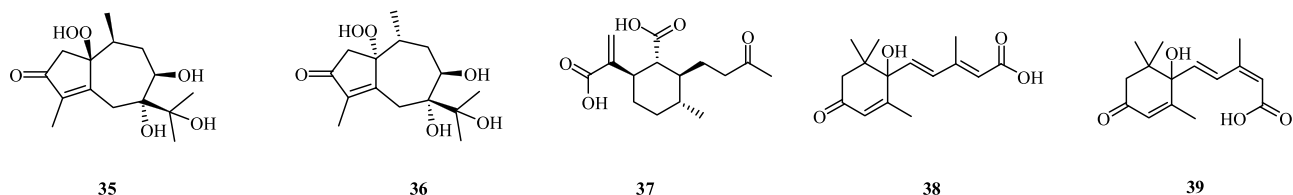


图 6 热毒宁注射液中倍半萜类成分的结构

Fig. 6 Structures of sesquiterpenoids from RI

1.5 黄酮类化合物

热毒宁注射液中已分离得到的黄酮类化合物主要有二氢查耳酮类和黄酮类, 二氢查耳酮为 3-羟基-1,2-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-丙酮(3-hydroxy-1,2-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-propanone, **40**)^[6-7], 结构见图 7。黄酮类主要有异鼠李素(isorhamnetin, **41**)^[6-7]、槲皮素(quercetin, **42**)^[6-7]、芦丁(rutin, **43**)^[6-7]、金丝桃苷(hyperoside, **44**)^[6-7]、木犀草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(luteolin 7-O-β-D-glucoside, **45**)^[6-7]、木犀草素(luteolin, **46**)^[6-7]。结构见图 8 和表 1。

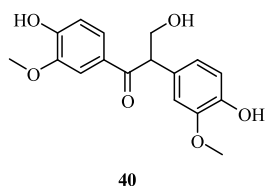


图 7 热毒宁注射液中二氢查耳酮类成分的结构

Fig. 7 Structures of dihydrochalcone from RI

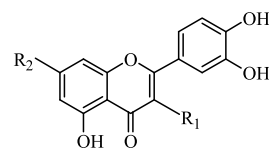


图 8 黄酮类成分的母核

Fig. 8 Skeleton of flavonoids

表 1 热毒宁注射液中黄酮类成分取代基

Table 1 Substituent of flavonoids isolated from RI

序号	取代基	
	R ₁	R ₂
41	OCH ₃	OH
42	OH	OH
43	ORut	OH
44	OGal	OH
45	H	OGlc
46	H	OH

1.6 咖啡酰奎宁酸类化合物

热毒宁注射液中的有机酸类成分主要为咖啡酰奎宁酸及其衍生物,目前已分离得到的咖啡酰奎宁酸类成分主要包括:3,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸(3,5-di-*O*-caffeoylquinic acid, **47**)^[6,8]、3,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸甲酯(3,5-di-*O*-caffeoylquinic methyl ester, **48**)^[6,8]、4,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸(4,5-di-*O*-caffeoylquinic acid, **49**)^[6,8]、4,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸甲酯(4,5-di-*O*-caffeoylquinic methyl ester, **50**)^[6,8]、5-*O*-咖啡酰基奎宁酸甲酯(5-*O*-caffeoylquinic methyl ester, **51**)^[6,8]、5-*O*-咖啡酰基奎宁酸(5-*O*-caffeoylquinic acid, **52**)^[6,8]、4-*O*-咖啡酰基奎宁酸(4-*O*-caffeoylquinic acid, **53**)^[6,8]、4-*O*-咖啡酰基奎宁酸甲酯(4-*O*-caffeoylquinic methyl ester, **54**)^[6,8]、3,4-*O*-二咖啡酰基奎宁酸(3,4-di-*O*-caffeoylquinic acid, **55**)^[6,8]、3,4-*O*-二咖啡酰基奎宁酸甲酯(3,4-di-*O*-caffeoylquinic methyl ester, **56**)^[6,8]。结构图见图 9 和表 2。

1.7 酚酸类化合物

酚酸类化合物是热毒宁注射液中另一大类有机酸成分,目前分离得到的酚酸类成分有 3,4-二羟基-5-甲氧基桂皮酸[3-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-cinnamic acid, **57**]^[6]、反式对羟基桂皮酸(*trans-p*-hydroxy cinnamic acid, **58**)^[6-7]、反式咖啡酸(*trans*-caffeic acid, **59**)^[6-7]、咖啡酸(caffeic acid, **60**)^[6-7]、邻羟基桂皮酸(*trans-o*-hydroxy cinnamic acid, **61**)^[6-7]、反式桂皮酸(*trans*-cinnamic acid, **62**)^[6-7]、反式阿魏酸(*trans*-ferulic acid, **63**)^[6-7]、4-羟基-3-甲氧基苯丙酸(4-hydroxy-3-methoxy styrene acrylic acid, **64**)^[6-7]、丁香酸(syringic acid, **65**)^[6-7]、苯甲酸(benzoic acid, **66**)^[6-7]、香草醛(vanillin, **67**)^[6-7]、对羟基苯甲醛(*p*-hydroxybenzaldehyde, **68**)^[6-7]。

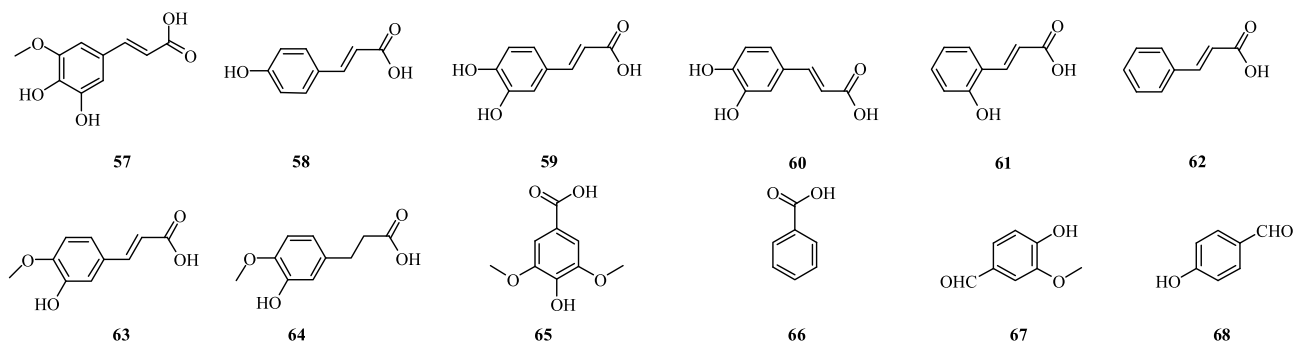


图 10 热毒宁注射液中酚酸类成分的结构
Fig. 10 Structures of phenolic acids from R I

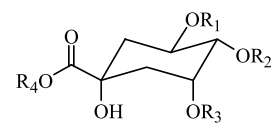


图 9 咖啡酰奎宁酸类成分的母核
Fig. 9 Skeleton of caffeoylquinic acids

表 2 热毒宁注射液中咖啡酰奎宁酸类成分的取代基
Table 2 Substituent of caffeoylquinic acids isolated from R I

序号	取代基			
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
47	caffeoyl	H	caffeoyl	H
48	caffeoyl	H	caffeoyl	CH ₃
49	caffeoyl	caffeoyl	H	H
50	caffeoyl	caffeoyl	H	CH ₃
51	caffeoyl	H	H	CH ₃
52	caffeoyl	H	H	H
53	H	caffeoyl	H	H
54	H	caffeoyl	H	CH ₃
55	H	caffeoyl	caffeoyl	H
56	H	caffeoyl	caffeoyl	CH ₃

68)^[6-7]。结构见图 10。

1.8 其他类成分

热毒宁注射液中分离得到 2 个单萜类成分:4-hydroxy-2-nonenic acid (**69**)^[6]、(2*E*,6*S*)-8-[α -*L*-arabinopyranosyl-(1''-6')- β -*D*-glucopyranosyloxy]-2,6-dimethylct-2-eno-1,2''-lactone (**70**)^[6,9]。结构见图 11。

2 药理作用

2.1 解热作用

常秀娟等^[10]在家兔注射内生致热原后,观察并记录平均体温变化并测定发热 1 h 后家兔血清中

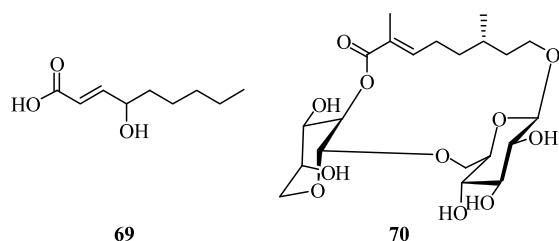


图 11 热毒宁注射液中其他类成分的结构

Fig. 11 Structures of other constituents from R1

白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平以及脑脊液、下丘脑中 cAMP 的量,证实了热毒宁注射液对家兔内生致热原性发热有显著的解热作用,作用机制为通过降低下丘脑中环磷酸腺苷 (cAMP) 及脑脊液的量,减少血清中 IL-1 β 、TNF- α 的量来发挥解热作用。唐陆平等^[11]在热毒宁注射液对细菌内毒素性脂多糖 (LPS) 致大鼠发热模型的解热作用及对中枢发热介质的影响实验中,也发现热毒宁注射液有明显的解热作用,其作用机制可能是通过降低下丘脑中 cAMP 和肺组织中髓过氧化物酶 (MPO) 的量使体温下降。

王开富等^[12]通过利用内毒素感染家兔致内毒素性发热模型探讨热毒宁注射液清热解毒的作用及其机制,结果表明热毒宁注射液能使家兔体温下降,具有良好的解热抗炎作用。陈健等^[13]通过在 SD 大鼠背部 sc 酵母复制发热模型进行解热实验,同时采用扭体法、热板法和小鼠爪痛测试进行镇痛实验。结果证明了热毒宁注射液具有较好的解热镇痛作用。

2.2 抗炎作用

王开富等^[12]通过利用二甲苯致小鼠耳肿等炎症模型,观测小鼠耳肿胀及大鼠足趾关节肿胀度,检测 IL-1 和 IL-6 等炎症介质水平,结果发现热毒宁注射液对二甲苯致小鼠耳肿等炎症有抑制作用,其作用机制可能与降低 IL-1、前列腺素 E₂ (PGE₂) 等炎症介质水平有关。

常秀娟等^[14-15]采用 LPS (6 mg/kg) 对 SD 大鼠气管内滴注制备大鼠急性肺损伤 (ALI) 模型,观察给药后 IL-1 β 、TNF- α 、IL-4 水平和肺脏湿/干质量、MPO 活性等的变化。实验结果显示热毒宁注射液能够降低 ALI 模型大鼠肺脏 IL-1 β 、TNF- α 、IL-4 等水平,改善大鼠肺组织形态学变化。证明热毒宁注射液可改善肺组织病理变化,作用机制可能与减轻 LPS 致 ALI 过程中炎症介质的生成和释放有关。

卢协勤等^[16]通过建立呼吸道合胞体病毒

(RSV) 感染哮喘小鼠模型,比较各组小鼠气道的反应性、小鼠支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中炎性细胞计数及小鼠 BALF 和血浆中细胞因子水平,研究结果显示热毒宁注射液能够显著抑制 RSV 诱导的哮喘小鼠模型的气道炎症、降低气道高反应性。

2.3 抗病毒作用

热毒宁注射液对 A16 型柯萨奇病毒 (CoxA16)、甲型 H1N1 流感病毒、肺内鼠巨细胞病毒及 EV71 病毒均有一定的抑制作用。

2.3.1 CoxA16 曹泽彧等^[17-18]采用 CoxA16 感染 Vero 细胞及乳鼠的方法分别建立细胞模型和动物模型。细胞模型观察热毒宁注射液对 CoxA16 感染 Vero 细胞病变的影响,而体内实验观察热毒宁注射液对病毒感染乳鼠死亡率、生存时间、体质量变化率、临床症状评分的影响。结果发现,在细胞模型中,热毒宁注射液能显著缓解细胞病变;在动物模型中,热毒宁注射液能缓解乳鼠死亡,延长生存时间。该实验研究不仅证明了热毒宁注射液在体内外均存在抗 CoxA16 的能力,同时为临床应用于治疗手足口病提供了一定的依据。

2.3.2 甲型 H1N1 流感病毒 孙兰等^[19]通过测定流感病毒 NA 的荧光强度值来判断热毒宁注射液及其组分对流感病毒 NA 是否存在抑制作用,结果发现热毒宁注射液对 H1N1、H3N2、B 流感病毒 NA 抑制活性较好,热毒宁注射液及其有机酸类成分均对流感病毒神经氨酸酶的活性存在抑制作用。

王振中等^[20]研究热毒宁注射液体内抗甲型 H1N1 流感病毒的作用及其机制时,采用甲型 H1N1 流感病毒滴鼻感染 BALB/c 小鼠制备肺炎模型,结果发现热毒宁注射液能提高病毒感染小鼠的存活率、延长小鼠平均存活时间,其作用机制可能与提高 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平,降低 IL-6、TNF- α 水平有关。该实验证明热毒宁注射液对甲型 H1N1 流感病毒存在一定的抑制作用,对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠具有一定的保护作用。唐陆平等^[21]将感染甲型 H1N1 流感病毒后的小鼠腹腔注射热毒宁注射液,记录小鼠的体质量、死亡率、组织病理变化、肺指数等,该实验初步证明了热毒宁注射液对于甲型 H1N1 流感病毒存在一定的抑制作用。孙兰等^[22]以奥司他韦为阳性对照,采用 CPE 和 MTT 法观察热毒宁注射液对甲型 H1N1 流感病毒的抑制作用,结果显示热毒宁注射液具有体外抗甲型 H1N1 流感病毒的作用。

2.3.3 肺内鼠巨细胞病毒 左丽娜等^[23]采用鼠巨细胞病毒肺炎模型,研究热毒宁注射液对肺内鼠巨细胞病毒的抑制作用,将 BALB/c 小鼠随机分为 5 组,通过 HE 染色法观察肺组织的病理学变化,并实时定量 PCR 检测肺组织的鼠巨细胞病毒-DNA 量,ELISA 测定肺组织 IFN- γ 及 IL-6 的水平。结果显示,热毒宁可抑制肺内鼠巨细胞病毒的复制增殖,抑制 IFN- γ 及 IL-6 的表达。

2.3.4 其他病毒 除上述病毒外,查阅文献可知,热毒宁注射液对登革热病毒^[9]、肠道 EV71 病毒^[19,24]、人鼻病毒 (N₃₆)^[25]、肠道 CBV3 及 ECHO11 病毒^[26] 的活性均有一定的抑制作用。

2.4 其他药理作用

张帅等^[27]采用体内抗菌实验观察热毒宁注射液对细菌感染的小鼠的保护作用,采用 2,4-二硝基氯苯所致小鼠迟发型超敏反应、小鼠血清溶血素方法及碳粒廓清实验观察热毒宁注射液的免疫调节作用,结果显示,热毒宁注射液具有抗菌、增强小鼠非特异性免疫、细胞免疫和体液免疫等作用。

司海红等^[28]在热毒宁注射液对大鼠肝微粒体 CYP450 酶的诱导作用研究中通过计算大鼠肝脏的脏器系数,测定微粒体的蛋白量及测定大鼠肝微粒体中 5 种重要的 CYP450 酶亚型活性发现热毒宁注射液对大鼠 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP2C19 亚型有一定的诱导作用,对 CYP3A1/2 和 CYP2D6 无明显作用。

张云燕等^[29]利用 LC/MS 法测定各同工酶特异性底物在大鼠肝微粒体的代谢产物的生成量,间接反映各同工酶的活性。应用荧光定量 PCR 技术考察热毒宁注射液对大鼠肝脏 CYP450 酶 mRNA 表达水平的影响。结果显示,酶活性方面,热毒宁注射液与空白组比较可抑制 CYP2B1、2C12、2C13、2D2 的酶活性,诱导 CYP3A1 酶活性,对 CYP1A2 酶的活性无明显影响;mRNA 表达方面,热毒宁注射液对 CYP2B1、1A2、3A1、2C11、2D1、2E1 mRNA 的表达具有诱导作用。

3 临床应用

3.1 治疗上呼吸道感染

张艳冬^[30]在探讨热毒宁注射液与利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果时,对 130 例急性上呼吸道感染患儿进行分组治疗,结果显示,采用热毒宁注射液治疗急性上呼吸道感染患儿的治疗效果较好,安全性较高。

庄桃^[31]选取病毒性上呼吸道感染患儿 78 例,分组治疗,对照组患儿给予利巴韦林抗病毒治疗,观察热毒宁注射液治疗小儿病毒性上呼吸道感染的临床疗效,结果显示,热毒宁注射液能明显改善患儿临床症状,临床疗效良好,安全性高。

多项研究亦证实,热毒宁注射液在治疗急性上呼吸道感染的临床效果显著,安全性较好,值得推广^[32-42]。

3.2 治疗小儿肺炎

邹文凯^[43]通过观察退烧时间、咳嗽症状的消失时间、啰音消失时间、痊愈时间、不良反应的发生情况和临床疗效等指标,探讨热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床效果,研究证实热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床效果显著。

赵凤玉等^[44]观察热毒宁注射液辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效,研究证明,热毒宁注射液能降低发热患儿体温,辅助治疗肺炎支原体肺炎患儿的疗效显著。

中西医结合治疗小儿支气管肺炎具有良好的临床效果^[45]。庄新荣^[46]对热毒宁注射液辅助治疗小儿支气管肺炎的临床疗效进行探讨,试验结果证明,在常规治疗小儿支气管肺炎的基础上加用热毒宁注射液进行辅助治疗可使治疗效果更加显著。

黄新造等^[47]探讨热毒宁注射液联合常规西医治疗小儿麻疹合并肺炎的临床疗效及安全性,结果表明热毒宁注射液能在较短的时间内消除患者的病症、恢复体征,具有较好的临床疗效,安全性高,可临床推广使用。

3.3 治疗小儿手足口病

潘宇贵等^[48]在探讨分析热毒宁注射液治疗手足口病的临床疗效时发现其治疗小儿手足口病的疗效显著。衡永波等^[49]在观察热毒宁注射液治疗小儿手足口病的效果时,采用利巴韦林对照治疗,结果表明,热毒宁注射液的治疗效果优于利巴韦林,退热、消退皮疹和口腔溃疡愈合的时间较短,未见明显不良反应。黄文娴等^[50]在评价热毒宁注射液治疗小儿手足口病的效果及不良反应时,发现热毒宁注射液可缩短治疗时间、皮疹消退快,治疗效果好。多项研究亦证实,热毒宁注射液治疗小儿手足口病的治疗效果好,安全性较好,可在临床应用推广^[51-58]。

3.4 治疗小儿腹泻

轮状病毒性肠炎可引起小儿秋、冬季腹泻^[59-60],研究表明,热毒宁注射液对于治疗小儿急性轮状病

毒性肠炎的临床效果较好,可作为轮状病毒性肠炎有效抗病毒的治疗药物之一。冯绍连^[61]观察热毒宁注射液联合思密达治疗小儿秋季腹泻的临床效果,实验结果表明,热毒宁注射液联合思密达能提高疗效,缩短退热时间,临床上可推广使用。殷殷^[62]评价热毒宁注射液治疗小儿秋季腹泻的临床效果和安全性,研究结果表明,热毒宁注射液可抑制轮状病毒,治疗小儿秋季腹泻的临床效果好,安全性好。

3.5 治疗登革热

杨忠奇等^[63]对热毒宁注射液治疗普通型登革热的安全性和有效性进行了研究,研究通过将143名住院患者随机分为对照组和试验组,其中对照组接收对症治疗,试验组则在此基础上使用热毒宁注射液。以患者发热缓解时间及1周内白细胞和血小板转正常率、病愈率为观察指标,结果发现热毒宁注射液在对症治疗的基础上对普通型登革热具有良好的治疗效果。

3.6 治疗其他疾病

热毒宁注射液的临床应用十分广泛^[64-75],除了可用于治疗急性扁桃体炎、小儿病毒性脑炎、小儿疱疹性咽峡炎、慢性阻塞性肺疾病等疾病外,也可用于治疗蛇咬伤,临床效果好,值得推广。

4 结语

热毒宁注射液作为一种广泛使用的中药复方制剂,其所含化学成分明确,药理作用及其机制的研究也比较深入,具有清热、疏风、解毒的功效,临床上主要用于治疗外感风热所致的感冒、咳嗽,上呼吸道感染和急性支气管炎等。热毒宁注射液在抗病毒方面的药理作用及机制的深入的研究,为其临床应用于治疗小儿病毒性脑炎、小儿病毒性肺炎、小儿秋季腹泻及普通型登革热等症提供了一定的依据。由此可见,热毒宁注射液具有重要的临床应用价值,值得进一步研究及推广。

参考文献

- [1] 热毒宁:病轻病重皆可用 [N]. 中国中医药报, 2014-3-21(1).
- [2] 于南. 继手足口病等之后又列入 H7N9 用药一药多用热毒宁成康缘药业“摇钱树” [N]. 证券日报, 2013-4-13(C01).
- [3] 雷辉, 卢宏柱. 热毒宁注射液在儿科的临床应用 [J]. 医学综述, 2013, 19(6): 1081-1082.
- [4] 杨朝晖. 中药注射剂首次问鼎中国知识产权最高奖项 [N]. 科技日报, 2013-11-18(3).
- [5] 任壮. 热毒宁有效缩短登革热退热时间 [N]. 中国

中医药报, 2014-11-12(2).

- [6] 李海波. 热毒宁注射液药效物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [7] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液抗病毒活性成分研究 (I) [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1682-1688.
- [8] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1597-1602.
- [9] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1643-1649.
- [10] 常秀娟, 孙晓萍, 李威, 等. 热毒宁注射液对内生致热原性发热家兔的解热作用及其机制的研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1307-1310.
- [11] 唐陆平, 何蓉蓉, 李怡芳, 等. 热毒宁注射液对细菌内毒素性脂多糖制热大鼠的解热作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2374-2377.
- [12] 王开富, 萧伟, 王振中, 等. 热毒宁注射液的解热抗炎作用及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(23): 1918-1922.
- [13] 陈健, 常秀娟, 陈春苗, 等. 热毒宁注射液解热镇痛作用研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(9): 1912-1915.
- [14] 常秀娟, 张帅, 陈健, 等. 热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤治疗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 172-175.
- [15] 常秀娟, 张帅, 江益, 等. 从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 236-239.
- [16] 卢协勤, 杜强, 高天明, 等. 热毒宁对呼吸道合胞病毒感染哮喘模型小鼠的影响 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(6): 499-501.
- [17] 曹泽戔, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-1455.
- [18] 曹泽戔, 谢雪, 牛莹, 等. 热毒宁注射液组分抗 CoxA16 和 EV71 病毒活性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 106-110.
- [19] 孙兰, 刘艾林, 王振中, 等. 热毒宁注射液及其组分对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 27-31.
- [20] 王振中, 鲍琳琳, 孙兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 90-93.
- [21] Tang L P, Mao Z F, Li X X, *et al.* ReDuNing, a patented Chinese medicine, reduces the susceptibility to H1N1 influenza of mice loaded with restraint stress [J]. *Eur J Integr Med*, 2014, 6(6): 637-645.
- [22] 孙兰, 段书敏, 周军, 等. 热毒宁注射液体外抑制甲型 H1N1 流感病毒的研究 [J]. 现代药物与临床,

- 2014, 29(8): 848-851.
- [23] 左丽娜, 陈玉玲, 张文辉, 等. 热毒宁注射液抑制肺内鼠巨细胞病毒的复制增殖并下调 IFN- γ 及 IL-6 的表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(12): 1242-1250.
- [24] Cao Z Y, Chang X J, Zhao Z P, *et al.* Antiviral effects of reduning injection against enterovirus 71 and possible mechanisms of action [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12): 881-888.
- [25] 冯肝珠, 周 峰, 黄 茂, 等. 热毒宁注射液对人鼻病毒 (N₃₆) 的体外抑制作用 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(3): 262-266.
- [26] 董桂艳, 陈宗波, 萧 伟, 等. 热毒宁注射液抗 CBV3 及 ECHO11 的体外实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(19): 2227-2235.
- [27] 张 帅, 王红梅, 常秀娟, 等. 热毒宁注射液抗菌及调节免疫活性作用研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2015, 17(5): 1056-1060.
- [28] 司海红, 耿 婷, 马 峥, 等. 热毒宁注射液对大鼠肝微粒体 CYP450 酶的诱导作用研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2015, 17(7): 1438-1443.
- [29] 张云燕, 徐彦彦, 汤响林, 等. 热毒宁注射液对大鼠肝脏 CYP450 酶的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2738-2742.
- [30] 张艳冬. 热毒宁和利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果比较 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 132-133.
- [31] 庄 桃. 热毒宁注射液治疗小儿病毒性上呼吸道感染的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(2): 110-111.
- [32] 商旭芳, 董 丽. 热毒宁注射液治疗老年患者急性上呼吸道感染临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(18): 154-155.
- [33] 郭震浪, 苏振宁, 王正飞, 等. 热毒宁与利巴韦林比较治疗小儿急性上呼吸道感染的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 278-283.
- [34] 左健祥. 用热毒宁注射液治疗急性上呼吸道感染的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(4): 234-235.
- [35] 刘 艳. 热毒宁注射液治疗儿童上呼吸道感染的疗效和安全性观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(20): 65.
- [36] 范 磊. 热毒宁注射液治疗儿童急性上呼吸道感染的临床观察 [J]. 当代医学, 2014, 20(30): 114-115.
- [37] 魏秀春. 热毒宁注射液治疗小儿急性上呼吸道感染伴发热的效果评价 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(35): 213-214.
- [38] 赵继民. 热毒宁和利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果比较 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(8): 97-98.
- [39] 蔡晓书. 热毒宁注射液治疗儿童急性上呼吸道感染临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(24): 112-113.
- [40] 余 超. 热毒宁注射液治疗急性小儿上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(12): 1610-1611.
- [41] 杨海英. 热毒宁注射液治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(35): 4523-4525.
- [42] 周红艳. 热毒宁治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(10): 122-123.
- [43] 邹文凯. 应用热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(21): 167-169.
- [44] 赵凤玉, 李迎春. 热毒宁辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(22): 118-119.
- [45] 杜 娟. 中西医结合治疗小儿支气管肺炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 214-215.
- [46] 庄新荣. 热毒宁辅助治疗小儿支气管肺炎的疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(5): 202-203.
- [47] 黄新造, 柯文炳, 纪 丹, 等. 探讨热毒宁联合常规西医治疗小儿麻疹合并肺炎的临床疗效及安全性 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(5): 713-724.
- [48] 潘宇贵, 潘雅芳, 韦红梅, 等. 热毒宁治疗手足口病疗效分析 [J]. 中国处方药, 2016, 13(9): 67-68.
- [49] 衡永波, 吴灵兵, 陈桂明, 等. 热毒宁治疗小儿手足口病 52 例疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(8): 949-950.
- [50] 黄文娴, 仇 毅, 袁树伟. 热毒宁注射液治疗小儿手足口病的随机对照试验 [J]. 中成药, 2014, 36(7): 1565-1567.
- [51] 何金虎, 陆 彪. 热毒宁注射液应用于小儿手足口病的治疗效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(104): 131-132.
- [52] 黄苏东. 热毒宁注射液治疗小儿手足口病的疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(6): 52-53.
- [53] 周马林. 用热毒宁注射液治疗重症手足口病的疗效研究 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(4): 273-274.
- [54] 张 双, 庞保东, 田庆玲. 热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(8): 1017-1019.
- [55] 文九芳, 张先平, 王宗喜, 等. 热毒宁注射液治疗手足口病的 Meta 分析 [J]. 中国药师, 2012, 15(4): 521-525.
- [56] 浦兴艳, 季红燕, 张国龙, 等. 热毒宁注射液治疗儿童手足口病普通型伴发热的临床疗效 [J]. 吉林医学, 2015, 36(6): 1100-1101.
- [57] 慕永平, 陈晓蓉, 张爱军, 等. 热毒宁注射液治疗儿童手足口病的随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1209-1212.
- [58] Zhang G L, Zhao J, He L Y, *et al.* Reduning injection for

- fever, rash, and ulcers in children with mild hand, foot, and mouth disease: a randomized controlled clinical study [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(6): 733-742.
- [59] 郭爱兰. 热毒宁注射液佐治婴幼儿急性轮状病毒性肠道感染疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(1): 100.
- [60] 项红霞, 郁志伟. 热毒宁治疗轮状病毒性肠炎临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(35): 4344-4345.
- [61] 冯绍连. 热毒宁联合思密达治疗小儿秋季腹泻的疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(3): 75.
- [62] 殷 殷. 用热毒宁注射液治疗小儿秋季腹泻的疗效探讨 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(21): 225.
- [63] 杨忠奇, 冼绍祥, 刘 南, 等. 热毒宁注射液治疗普通型登革热的有效性及安全性临床研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(1): 135-138.
- [64] 李 雄, 王国政. 热毒宁注射液治疗急性咽扁桃体炎感染 100 例 [J]. 时珍国医国药, 2016, 26(4): 926.
- [65] 葛鸣凤. 热毒宁注射液治疗急性咽扁桃体炎的临床疗效分析 [J]. 临床合理用药, 2014, 7(12): 137-138.
- [66] 张素利, 吕书猷, 刘亚莉. 热毒宁注射液佐治小儿病毒性脑炎的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(62): 108.
- [67] 范一斌, 谢明红, 汤文银. 热毒宁注射液治疗婴儿肺炎疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(1): 46-47.
- [68] 赵艾君, 曾慧敏, 苏 庚. 热毒宁治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床效果观察 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(1): 73-74.
- [69] 严 敏, 罗光伟. 热毒宁治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期疗效 Meta 分析 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(7): 18-20.
- [70] 张月棉, 支立英, 赵海军, 等. 热毒宁注射液对急性盆腔炎患者 CRP 和 D-二聚体的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(5): 582-584.
- [71] 刘传枝. 热毒宁注射液对老年呼吸机相关性肺炎的辅助治疗作用及对患者 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、IL-6 水平的影响 [J]. 中药材, 2014, 37(12): 2315-2317.
- [72] 梁昌强. 热毒宁注射液对竹叶青蛇咬伤患者 INR、PT 以及 APTT 等凝血指标水平变化的影响 [J]. 重庆医学, 2015, 44(1): 55-59.
- [73] 刘 磊, 曾仲意, 毕晓媛. 热毒宁注射液治疗烙铁头蛇咬伤的临床观察 [J]. 蛇志, 2015, 27(2): 114-115.
- [74] 邓辉雨. 热毒宁注射液治疗小儿咽结合膜热的疗效及安全性评价 [J]. 中国医学工程, 2015, 23(8): 180-181.
- [75] 毛媛媛, 赛买提·玉素甫. 热毒宁注射液治疗以癫痫为主要表现的病毒性脑炎患儿的疗效观察 [J]. 吉林医学, 2015, 36(4): 698-699.