

• 药理与临床 •

基于抗菌活性及病理指标评价子芩与枯芩对肺炎的药效学差异

赵佳文¹, 李水清^{1,2*}, 刘艳菊^{1,2}, 涂济源^{1,2}, 瞿领航¹, 石 坤¹

1. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065

2. 湖北省中药炮制技术工程中心, 湖北 武汉 430065

摘要: **目的** 比较子芩与枯芩(均为黄芩的根)体外抗菌活性及体内对肺炎大鼠的药效学差异。**方法** 采用体外实验,以二倍微量稀释法测定子芩与枯芩对肺炎链球菌的最小抑菌浓度(MIC);体内实验以肺炎大鼠为模型,选择体温、肺脏指数、血常规检测以及大鼠肺部病理切片为评价指标评价子芩与枯芩对肺炎大鼠作用的药效学差异;采用偏最小二乘-判别分析(PLS-DA)法,对子芩和枯芩的抗菌活性及病理指标进行分析。**结果** 子芩对肺炎链球菌的MIC为0.5 g/mL,枯芩的MIC为0.25 g/mL;子芩和枯芩均能显著降低肺炎大鼠的体温、肺脏指数、全血中白细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数;PLS-DA分析显示子芩与枯芩的体外抗菌活性及体内抗肺炎活性具有显著差异。**结论** 子芩与枯芩对肺炎均具有一定的治疗作用,两者的作用强度有明显差异,枯芩作用优于子芩。

关键词: 子芩; 枯芩; 肺炎链球菌; 肺炎; 血常规; 偏最小二乘-判别分析

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)17-4064-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.015

Pharmacodynamic difference of *Scutellaria baicalensis* pith-nodetached and *Scutellaria baicalensis* pith-detached on pneumonia based on antibacterial activity and pathological parameters

ZHAO Jia-wen¹, LI Shui-qing^{1,2}, LIU Yan-ju^{1,2}, TU Ji-yuan^{1,2}, QU Ling-hang¹, SHI Kun¹

1. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. Hubei Engineering Research Center of Chinese Material Medica Processing Technology, Wuhan 430065, China

Abstract: **Objective** To compare the pharmacodynamic effects of *Scutellaria baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached on pneumonia. **Methods** The minimal inhibitory concentration (MIC) of *S. baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached on *Streptococcus pneumoniae* was determined by *in vitro* experiments with double dilution method. *In vivo* experiments, taking pneumonia rat as model, body temperature and lung weight coefficient, blood test and pathological section of lung in rats were used as evaluation index to evaluate the pharmacodynamic difference of the effect of *S. baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached on pneumonia rats. *S. baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached antibacterial activity and pathological indicators were analyzed with PLS-DA. **Results** The MIC of *S. baicalensis* pith-nodetached to *Streptococcus pneumoniae* was 0.5 g/mL, and the MIC of *S. baicalensis* pith-detached to *Streptococcus pneumoniae* was 0.25 g/mL. Both *S. baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached could significantly reduce the inhibitory concentration body temperature, lung weight coefficient, white blood cell count, neutrophil number, and lymphocyte number in whole blood. PLS-DA showed that there were significant differences in the pharmacological effects of *S. baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached. **Conclusion** *S. baicalensis* pith-nodetached and *S. baicalensis* pith-detached have a certain effect on the treatment of pneumonia, the role of the strength of the two have significant differences, the role of *S. baicalensis* pith-detached is better.

Key words: *Scutellaria baicalensis* pith-nodetached; *Scutellaria baicalensis* pith-detached; *Streptococcus pneumoniae*; pneumonia; routine blood test; PLS-DA

收稿日期: 2018-01-29

基金项目: 国家中医药管理局 2015 中药炮制技术传承基地建设项目(国中医药规财发[2015] 21 号); 科技部基础专项(2014FY111100-2)

作者简介: 赵佳文(1992—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药炮制相关研究。Tel: 18986238318 E-mail: 675102015@qq.com

*通信作者 李水清(1963—), 男, 硕士生导师, 主任药师, 研究方向为中药炮制工艺及质量标准研究。

Tel: (027)68890231 E-mail: lyj1965954@sohu.com

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根，主产于河北、山西、内蒙古、辽宁等地区^[1-2]，始载于《神农本草经》，具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎的功效^[3]。据史上诸多医药专著记载，黄芩可分为子芩和枯芩。如《本草易读》^[4]中认为“中枯而飘者名枯芩，即今所谓片芩也，泻肺利气，止嗽化痰，除风热，清肌表宜之。细实而坚者名子芩，即今所谓条芩也，泻大肠火，除湿止痢，养阴退阳，补膀胱寒水，滋其化源宜之”；《药品化义》中提到“一品宜分两用。盖枯芩体轻主浮，专清肺胃上焦之火，而条芩体重主降，专泻大肠下焦之火”。枯芩与子芩均为黄芩的根，只是 2 年采收者，根坚实，称为子芩；3 年以上采收者老根中空，该部分称为枯芩。两者成分含量差异较大^[5-6]。然而，目前临床上除少数医生特殊要求使用外，已经不再把黄芩分为子芩和枯芩使用，无论是在治疗上焦热症还是治疗腹泻等下焦病症时均直接使用黄芩饮片^[7-8]。市场上也只有黄芩，未见枯芩、子芩分开销售。由于 2 年采收黄芩的黄芩苷含量高，能很好满足《中国药典》的质量要求，且生长时间短又能增加药农的经济收益，因此目前黄芩均 2 年采收，极少有 3 年以上采收者，从而导致了枯芩饮片逐渐消失。如此使用，与黄芩的历史习惯有明显差异甚至相悖，势必导致临床疗效不佳或无效。

为传承古人对黄芩饮片使用习惯，本实验根据枯芩专清肺胃上焦之火的作用，拟选择易感染肺部的肺炎链球菌以及肺炎大鼠为模型开展相关实验，探究子芩与枯芩的药效学差异，并采用偏最小二乘法-判别分析 (PLS-DA) 法对其差异进行分析，为黄芩是否需要分为子芩和枯芩使用提供实验依据。

1 材料

1.1 菌种

肺炎链球菌标准株 CMCC31001，由中国食品药品检定研究院提供。

1.2 动物

SPF 级 Wistar 雄性大鼠，共 42 只，体质量 (180±

20) g，由湖北省实验动物研究中心提供，实验动物使用许可证号 SCXK (鄂) 2015-0018，使用实验动物质量合格证编号 NO. 42000600023727/NO. 42000600024998；给予标准饲料和饮用水；且控制室内温度为 (22±1) °C、相对湿度为 40%~50%。

1.3 仪器

JE1002 型电子天平，上海浦春计量仪器有限公司；MC-612 型电子数字式温度计，欧姆龙有限公司；GHP-9160 型电热恒温培养箱，上海琅玕实验设备有限公司；96 孔板，NEST Biotech Co., Ltd.；HZ100 型恒温培养摇床，武汉瑞华仪器设备有限公司；GS-1580R 型高速冷冻离心机，基因有限公司；LDZF-3OKB-II 型立式压力蒸汽灭菌器，上海申安医疗器械厂。

1.4 试剂和药物

哥伦比亚 CNA 血琼脂平板，青岛海博生物技术有限公司，批号 20171027；营养肉汤培养基，青岛海博生物技术有限公司，批号 20170601；绵羊血清，中科晨宇生物科技有限公司，批号 168006；乙酰，天津市化学试剂一厂；戊巴比妥钠，广州捷倍斯生物科技有限公司，批号 1609GYD403。头孢呋辛酯片，珠海联邦制药股份有限公司，批号 40304324，规格 250 mg/片；子芩与枯芩饮片各 3 批 (产地河南、内蒙)，经湖北中医药大学刘艳菊教授鉴定为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。样品信息见表 1。

2 方法

2.1 药液制备

2.1.1 体外抗菌实验药液制备^[9]：称取各批子芩饮片 50 g，加蒸馏水 500 mL 浸泡 30 min，文火煎煮 50 min，滤过，滤渣再加 400 mL 水，文火煎煮 40 min，合并 2 次滤液，浓缩至生药质量浓度为 1 g/mL，用无菌纯化水按倍比稀释法^[10]稀释至 0.5、0.25、0.125、0.062 5、0.031 25 g/mL 共 5 个质量浓度，备用。枯芩药液同法制备。

2.1.2 体内实验药液制备^[11] 称取子芩 (Z-2) 饮

表 1 黄芩样品信息

Table 1 Information of *S. baicalensis* samples

样品	编号	产地	批号	样品	编号	产地	批号
子芩	Z-1	河南	20170191	枯芩	K-1	河南	20170191
	Z-2	内蒙	20170311		K-2	内蒙	20170311
	Z-3	内蒙	20170313		K-3	内蒙	20170313

片 75.36 g, 第1次加10倍量的水浸泡30 min, 文火煎煮50 min, 滤过, 滤渣再加8倍量的水, 文火煎煮40 min, 滤过, 合并2次滤液。将滤液水浴浓缩为含生药376.8 g/L的药液, 备用。枯芩(K-2)药液同法制备。

2.2 菌液制备^[12]

将真空冻干保存的肺炎链球菌标准株用液体培养基溶解后, 直接接种于10%血琼脂斜面培养基上, 37℃培养24 h, 挑取典型菌落传代至10%血琼脂斜面培养基上, 于37℃培养24 h。将传代后的菌落接种至含10%绵羊血清的肉汤培养基中, 置于振荡培养箱中, 37℃、120 r/min, 培养18 h。将培养的带菌血清肉汤培养基离心, 3 000 r/min, 离心15 min, 弃去上清液, 收集细菌沉淀, 用少量生理盐水溶解细菌沉淀, 将此菌液做为原菌液, 用无菌生理盐水稀释成 10^{-2} 、 10^{-4} 、 10^{-6} 、 10^{-8} 、 10^{-10} 等浓度。分别取上述浓度的菌液10 μL, 接种于血琼脂平板, 37℃培养24 h, 选取菌落数在30~300个的平板计数, 计算原菌液浓度, 最后用生理盐水将原菌液精确配成 1.0×10^9 CFU/mL。

2.3 体外抑菌实验

按照文献方法测定最低抑菌浓度(MIC)^[13]。于无菌96孔板中每孔加入菌液190 μL, 分别加入质量浓度为1.0、0.5、0.25、0.125、0.062 5、0.031 25 g/mL的子芩和枯芩体外实验药液10 μL, 每个质量浓度重复3次; 另取菌液190 μL、5% DMSO 10 μL作为阴性对照孔; 取培养基190 μL、无菌纯化水10 μL作为空白对照孔。于37℃孵箱中培养24 h, 肉眼观察培养液澄清者所对应的最低浓度即为受试药液的MIC。并用分光光度计测定600 nm处各孔的吸光度(A)值, 计算出各浓度受试药液的抑菌率。

$$\text{抑菌率} = (A_{\text{阴性对照}} - A_{\text{药物}}) / (A_{\text{阴性对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.4 体内对肺炎大鼠的药效学考察

2.4.1 分组及给药 取雄性Wistar大鼠42只, 适应性饲养1周后, 每日早晚各测量体温1次, 连续3 d, 选取体温波动在0.5℃以内者纳入实验。随机分为对照组, 模型组, 头孢呋辛酯片(0.045 g/kg)阳性对照组, 子芩低、高剂量(0.9、3.6 g/kg)组, 枯芩低、高剂量(0.9、3.6 g/kg)组, 每组6只。实验前3 d每日早晚各测量体温1次, 取其平均值作为正常基础体温。造模前1 d至实验结束期间, 各给药组每日早晚ig给予相应药液, 对照组和模型组每日早晚ig等量蒸馏水, 共给药7 d。

2.4.2 肺炎大鼠模型制备^[12,14-16] 用乙醚吸入法将大鼠轻度麻醉后, 模型组及各给药组大鼠分别给予浓度为 1.0×10^9 CFU/mL菌液0.5 mL/kg, 用带有4号半针头的注射器将菌液缓缓滴入大鼠鼻腔, 给菌速度为0.05 mL/min, 每隔12 h给菌1次, 连续3次; 对照组相同方法给予等体积生理盐水。每日观察大鼠的呼吸、活动、饮食、毛色、精神、大小便等情况; 每日早晚监测大鼠体温。模型制备后第6日, 给大鼠ip 10 mL/kg的0.4%戊巴比妥钠溶液, 于腹主动脉取血检测血常规, 然后取出双侧肺, 用生理盐水洗净血迹, 自然光线下观察大体变化, 并称肺质量, 计算肺脏指数(肺脏指数=肺湿质量/体质量)。最后将大鼠肺脏组织用10%甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 切片, 苏木素-伊红染色, 光镜下观察肺脏病理变化。

2.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对各组数据结果进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 先进行正态性检验和方差齐性检验, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 体外抑菌实验结果

根据美国临床实验室标准化委员会(CLSI) 2007版M100-S17执行, 以无菌生长孔的最低浓度为该药对细菌的MIC^[17], 不同批次的子芩与枯芩药液处理后细菌的生长情况见表2; 抑菌率曲线见图1。结果表明DMSO处理的细菌孔内十分浑浊, 空白对照孔内澄清无浑浊, 不同给药组有不同程度的浑浊。子芩与枯芩体外对肺炎链球菌有不同程度的抑制作用, 子芩对肺炎链球菌的MIC为0.5 g/mL, 枯芩对肺炎链球菌的MIC为0.25 g/mL; 从抑菌率曲线来看, 子芩和枯芩对肺炎链球菌的抑制作用具有浓度依赖性, 并且枯芩的抑菌率高于子芩, 枯芩在1 g/mL时抑制了97.83%以上的菌落生长, 而子芩在1 g/mL时抑制了78.75%以上的菌落生长。

3.2 体内对肺炎模型大鼠的影响

3.2.1 对肛温的影响 大鼠在实验前3 d基础肛温稳定。造模后肛温显著升高($P < 0.05$ 、 0.01), 给药后, 子芩、枯芩低剂量组以及头孢呋辛酯组的肛温均显著降低($P < 0.05$ 、 0.01), 子芩、枯芩高剂量组不能显著降低肛温。子芩低剂量组与枯芩低剂量组相比差异显著($P < 0.01$)。结果见表3。

3.2.2 对肺脏指数的影响 与对照组比较, 模型组大鼠肺脏指数显著升高($P < 0.01$), 与模型组相比,

表 2 不同批次子苓与枯苓处理下肺炎链球菌的生长情况

Table 2 Growth situation of *Streptococcus pneumoniae* treated with different batches of *S. baicalensis* pith-nodcayed and *S. baicalensis* pith-decayed

样品	不同质量浓度 (g·mL ⁻¹) 药液作用后细菌的生长情况					
	1.0	0.5	0.25	0.125	0.062 5	0.031 25
Z-1	+	+	-	-	-	-
K-1	+	+	+	-	-	-
Z-2	+	+	-	-	-	-
K-2	+	+	+	-	-	-
Z-3	+	+	-	-	-	-
K-3	+	+	+	-	-	-

“+”表示无菌生长,“-”表示有菌生长

“+” means bacteria were controlled,“-” means bacteria were growing

表 3 各组大鼠造模后不同时间点肛温变化值 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Changes of rectal temperature of rats at different time points after modeling in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肛温变化值/℃				
		造模第 1 天	造模第 2 天	造模第 3 天	造模第 4 天	造模第 5 天
对照	—	-0.10±0.28	0.00±0.19	0.10±0.21	0.00±0.25	-0.10±0.10
模型	—	1.00±0.59**	0.80±0.28*	0.90±0.36*	1.30±0.27**	1.50±0.45**
子苓	0.9	0.40±0.40	0.20±0.43 [△]	0.40±0.45	0.30±0.34	0.30±0.17
	3.6	0.40±0.06	0.50±0.38	0.50±0.19	0.50±0.45	0.40±0.26
枯苓	0.9	0.50±0.51	0.40±0.33	0.20±0.14 ^{△△}	0.10±0.21 ^{△△▲}	0.10±0.19 ^{△△▲▲}
	3.6	0.50±0.18	0.30±0.77	0.20±0.24	0.20±0.25	0.20±0.19
头孢呋辛酯	0.045	0.30±0.28	0.10±0.17 ^{△△}	0.00±0.68 ^{△△}	0.10±0.12 ^{△△}	0.00±0.17 ^{△△}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与子苓低剂量组比较: [▲] $P < 0.01$, 下同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs normal group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs model group; [▲] $P < 0.01$ vs low dose of *S. baicalensis* pith-nodcayed, same as below

各给药组大鼠的肺脏指数均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 并且枯苓低剂量组和头孢呋辛酯组的大鼠肺脏指数降低较显著 ($P < 0.01$)。结果见图 2。

3.2.3 对白细胞数的影响 与对照组比较, 模型组大鼠白细胞数显著上升 ($P < 0.01$); 与模型组比较,

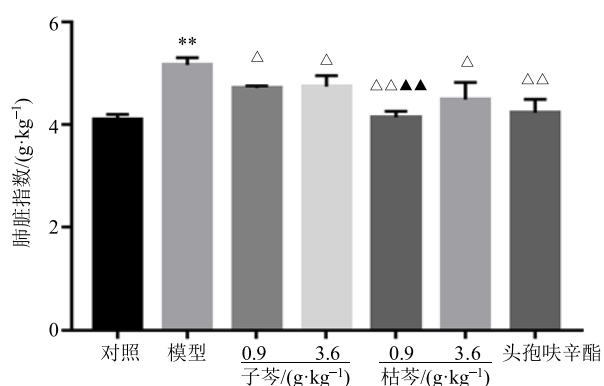


图 2 各组大鼠肺脏指数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Lung weight coefficient of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

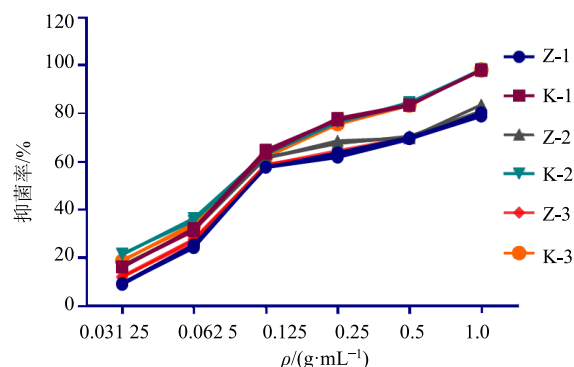


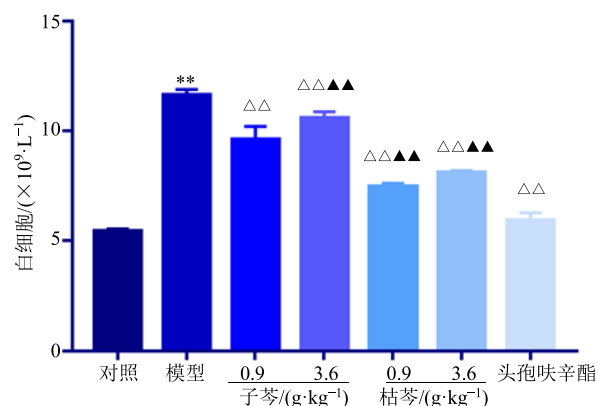
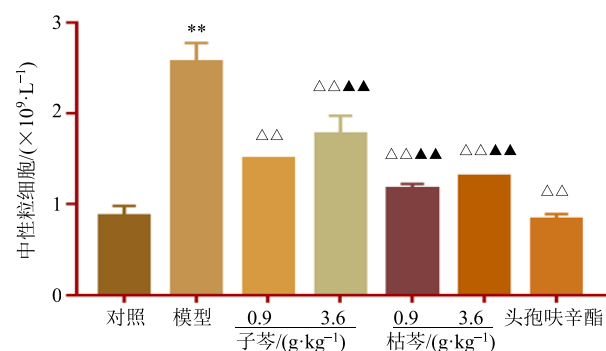
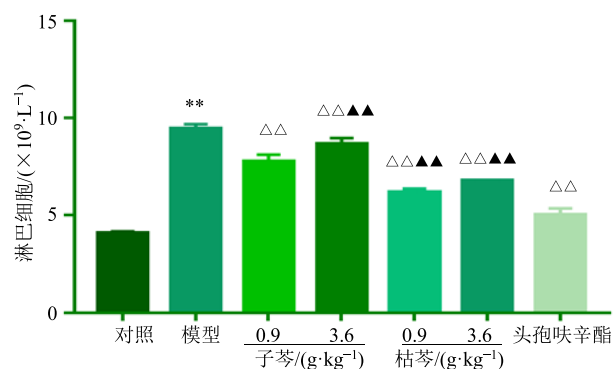
图 1 子苓与枯苓抑菌率曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 1 Antibacterial rate of *S. baicalensis* pith-nodcayed and *S. baicalensis* pith-decayed ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

各给药组大鼠白细胞数显著降低 ($P < 0.01$), 说明子苓、枯苓和头孢呋辛酯均对大鼠肺炎有治疗作用。并且与子苓组比较, 枯苓组的白细胞数降低更为显著 ($P < 0.01$), 结果见图 3。

3.2.4 对中性粒细胞数的影响 与对照组比较, 模型组大鼠中性粒细胞数显著上升 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠中性粒细胞数显著降低 ($P < 0.01$), 说明子苓、枯苓和头孢呋辛酯均对大鼠肺炎有治疗作用。并且与子苓组比较, 枯苓组的中性粒细胞数降低更为显著 ($P < 0.01$), 结果见图 4。

3.2.5 对淋巴细胞数的影响 与对照组比较, 模型组大鼠淋巴细胞数显著上升 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠淋巴细胞数显著降低 ($P < 0.01$), 说明子苓、枯苓和头孢呋辛酯均对大鼠肺炎有治疗作用。并且与子苓组比较, 枯苓组的淋巴细胞数降低更为显著 ($P < 0.01$), 结果见图 5。

图3 各组大鼠血中白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 3 Blood leukocyte count of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)图4 各组大鼠血中中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 4 Blood granulocyte count of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)图5 各组大鼠血中淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 5 Blood lymphocyte count of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

3.2.6 肺组织病理观察结果 各组肺组织病理 HE 染色结果见图6。

对照组: 光镜下显示大小不等, 形态不规则的管腔和空泡样结构。大鼠支气管黏膜结构正常, 黏膜上皮排列整齐, 纤毛明显, 气道上皮未见异常。肺泡壁未见增厚, 肺泡腔干净、规整、匀称。

模型组: 肺组织肺泡大小不一, 部分肺泡腔萎缩, 部分肺泡腔扩张形成肺大泡, 如黑色箭头所示为萎缩的肺泡, 红色箭头所示为扩张的肺泡腔; 支气管上皮细胞脱落至支气管腔内, 如黄色箭头所示; 肺泡壁上皮细胞增生为2~3层, 如蓝色箭头所示; 血管外层结构疏松, 组织明显水肿, 如绿色箭头所示。

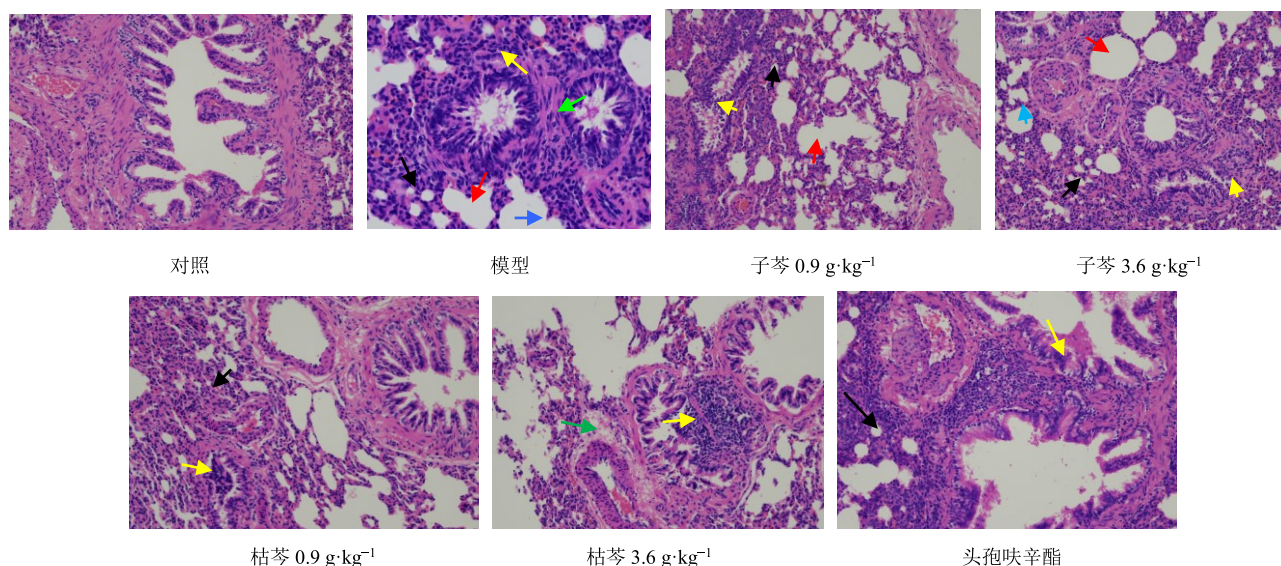


图6 各组大鼠肺组织病理观察结果 (HE, ×200)

Fig. 6 HE staining results of lung tissue of rats in each group (HE, ×200)

子芩低剂量组：肺组织肺泡大小不一，部分肺泡腔萎缩，部分肺泡腔扩张形成肺大泡，如黑色箭头所示为萎缩的肺泡，红色箭头所示为扩张的肺泡腔；支气管上皮细胞脱落至支气管腔内，如黄色箭头所示。

子芩高剂量组：肺组织肺泡大小不一，部分肺泡腔萎缩，部分肺泡腔扩张形成肺大泡，如黑色箭头所示为萎缩的肺泡，红色箭头所示为扩张的肺泡腔；肺泡壁上皮细胞增生为 2~3 层，如蓝色箭头所示；支气管上皮细胞局部脱落，结构紊乱，如黄色箭头所示。

枯芩低剂量组：肺组织肺泡大小不一，局部区域肺泡腔萎缩，如黑色箭头所示为肺泡萎缩的部位；支气管上皮细胞局部脱落，堵塞管腔，如黄色箭头所示；肺组织未见明显的炎症细胞浸润。

枯芩高剂量组：肺组织局部区域结构严重紊乱，肺泡结构受损，肺泡上皮细胞脱落；血管外层结构疏松，组织明显水肿，如绿色箭头所示；支气管上皮细胞局部脱落伴炎症细胞灶性浸润，如黄色箭头所示。

头孢呋辛酯组：肺组织肺泡大小不一，局部区域肺泡腔萎缩，如黑色箭头所示为肺泡萎缩的部位；支气管上皮细胞局部脱落，如黄色箭头所示。

3.3 PLS-DA

通过 SIMCA-P14.1 软件对子芩和枯芩的体外抗菌作用和对肺炎大鼠的体内效应指标进行 PLS-DA，将大鼠血常规数据导入软件，进行 PLS-DA，计算子芩与枯芩样品 PLS-DA 得分，见图 7。由图 7 可知在子芩和枯芩 PLS-DA 得分图中子芩组都位于得分图的右侧，而枯芩组都位于得分图的左侧，说明子芩与枯芩有较大差异。选择不同批次不同质量浓度子芩和枯芩对肺炎链球菌的抗菌作用为指标，将抑菌率导入软件，进行 PLS-DA。计算子芩与枯芩 PLS-DA 得分，见图 8。由图 8 可知在子芩和枯芩 PLS-DA 得分图中子芩组都位于得分图的左侧，而枯芩组都位于得分图的右侧，说明子芩与枯芩有较大差异。综上，通过对抗菌作用和肺炎大鼠的药效学差异可将子芩与枯芩加以区分，且差异性显著。

4 讨论

按照传统用药习惯，将黄芩分为子芩和枯芩分别入药，子芩主泻大肠湿热，枯芩主清肺胃上焦之热，药效确切。而目前无论《中国药典》还是地方

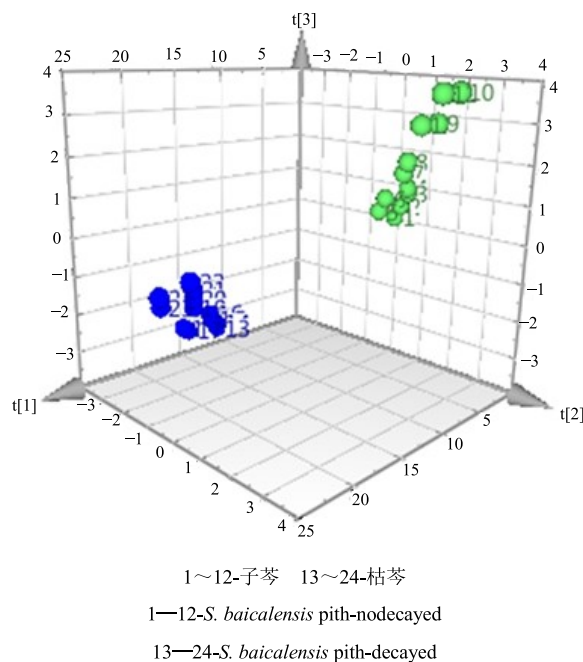


图 7 肺炎大鼠血常规 PLS-DA 得分图

Fig. 7 PLS-DA score of blood test in pneumonia rats

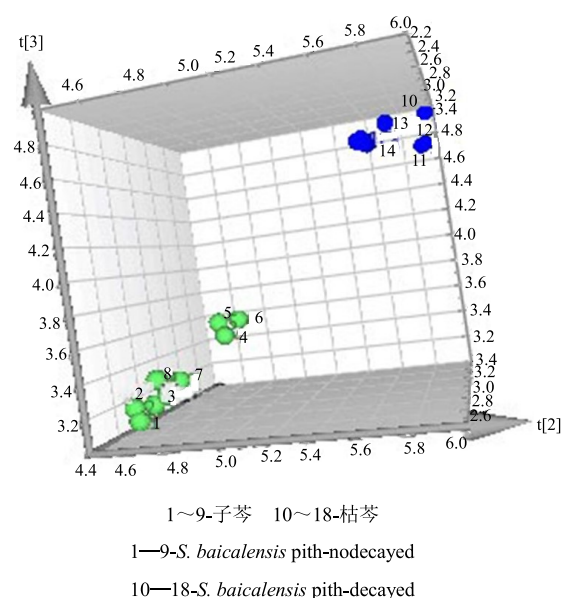


图 8 子芩与枯芩抑菌率 PLS-DA 得分图

Fig. 8 PLS-DA score of antibacterial rate

炮制规范，均未区分子芩和枯芩。

目前黄芩药效研究较多，但主要集中在两方面，一是抗菌作用，二是解热、抗炎作用。因此本实验结合传统用药习惯与现代药理研究，除了选择抗菌作用作为研究对象，还选择了肺炎动物模型进行药效学研究；从这两方面入手探究子芩与枯芩的药效学差异。

MIC 是抑制病原微生物繁殖的最小药物浓度，

用于衡量抗感染药抵抗病原微生物的能力,是测量抗菌药物抗菌活性大小的一个指标;抑菌率也是常用的评价抗菌药物活性的指标;因此抗菌作用研究选择了子芩与枯芩的 MIC、抑菌率 2 个指标。中医肺热证是温病气分阶段的常见证型^[18],以肺炎为代表性疾病,临床主要表现为发热、咳嗽、气喘、咯痰、胸闷胸痛、舌红、苔黄、脉数等,多见于细菌性肺部感染,因此选择肺炎大鼠为研究对象,选择体温、肺脏指数、白细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数以及病理观察等多项指标进行综合评价,并采用 PLS-DA 对药理学评价指标进行分析,进一步评价子芩与枯芩的药效学差异。

结果表明,子芩与枯芩的药效差异显著,并且枯芩在抑制肺炎链球菌以及抗炎的药理作用上效果均明显优于子芩,与传统用药习惯相符。这一结果为临床上将子芩与枯芩区别使用提供了依据,也为抢救性保护正在消失或已消失的中药饮片研究提供新思路。

参考文献

- [1] 肖培根. 新编中药志 (第 1 卷) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [2] 宋万志. 药用黄芩的资源研究 [J]. 药学学报, 1981, 16(2): 139-144.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 汪切庵. 本草易读 (卷三) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987.
- [5] 刘 萍, 周文斌. RP-HPLC 法考察枯芩与子芩不同部位中黄芩苷含量和不同炮制方法的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2007, 3(2): 23-25.
- [6] 周小江, 郭 纯, 杨 华, 等. 子芩与枯芩可溶性蛋白质 SDS-PAGE 电泳分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(2): 52-53.
- [7] 吕增寿, 陆志华, 孙静平. 氧哌嗪青霉素与复方黄芩注射液治疗老年人肺部感染的临床对照观察 [J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(7): 413-415.
- [8] 郑琳媚. 葛根芩连汤治疗小儿腹泻刍议 [J]. 江西中医药, 2011, 42(3): 37-38.
- [9] 袁 婷, 钟学稳. 常见中草药的体外抑菌试验 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2009, 24(9): 23-25.
- [10] Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, et al. *Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Diffusion Methods. Manual of Clinical Microbiology* [M]. 9th ed. Washington DC: ASM Press, 2007.
- [11] 黄 黎, 叶文华, 等. 黄芩汤及其组成药物药理作用的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 1990, 15(2): 51-53.
- [12] 刘丰迪, 柳长凤, 卢 江, 等. 基于“以药测证”评价大鼠细菌性肺热证候模型 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9): 32-34.
- [13] 余 琼, 白志川, 孟德胜, 等. 23 种中草药提取物对肺炎链球菌的抗菌作用研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(23): 2135-2136.
- [14] Pearson J P, Feldman M M, Iglewski B H. *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(7): 4331-4334.
- [15] Tang H B, DiMango E. Contribution of specific *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors to pathogenesis of pneumonia in a neonatal mouse model of infection [J]. *Infect Immun*, 1996, 64(1): 37-43.
- [16] 李建生, 张艳霞, 周红艳, 等. 细菌性肺炎痰热证模型的建立与评价 [J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 822-825.
- [17] 宋秀杰, 刘又宁, 梁蓓蓓, 等. 20 种抗菌药物对肺炎链球菌的体外抗菌活性研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(1): 20-23.
- [18] 龚婕宁, 杨 进, 陆平成. 家兔病毒性肺热证模型的建立 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1995, 1(3): 46-48.