

克咳宁冲剂的药效学研究

丘志春¹ 严造成² 郭劲鹏³

(1 广东省第二中医院 广州 510095; 2 广州中医药大学热带医学研究所中西医结合医院 广州 510405; 3 广东省清远市中医院 清远 511500)

关键词 克咳宁冲剂; 药理学; 实验研究

中图分类号 R 285.5

文献标识码 B

文献编号: 1671-4040(2004)04-0073-02

克咳宁冲剂是治疗热咳的纯中药制剂(由北杏仁、板蓝根、川贝母、百部、款冬花、桑白皮组成),来源于民间,是中医长期应用的经验方,我们对它进行了药效学的研究。

1 实验材料

1.1 药物 克咳宁冲剂各组份按比例混合,水煎 2 次过滤,将过滤液浓缩使每毫升含有 2g 生药,其浓度为 200%,实验时用蒸馏水配制成所需的浓度。氨水:广州化学试剂二厂提供。组织胺:上海生物化学试剂总厂出品。角叉菜胶:昆明药物研究所产品。

1.2 仪器 台式自动平衡记录仪 XWT-264(上海大华仪表厂)。

1.3 动物 昆明种小鼠,雌雄兼半,体重 18~22g,合格证号为粤检证字 99A017;SD 大鼠 200~250 g,合格证号为粤检证字 99A014;豚鼠 250~300g,均由中山医科大学实验动物中心提供。

2 实验方法与结果

2.1 镇咳实验

2.1.1 小鼠氨水引咳法 小鼠 50 只,体重 18~22g 雌雄兼用,分成 5 组,分别灌胃给予可咳宁冲剂 19.2g/kg、24g/kg、30g/kg,痰咳净 20mg/kg,生理盐水作空白对照。30min 后,将小鼠置于 500mL 玻璃钟罩内,通过空气压缩机连接玻璃雾头,以 400mmHg 渗透压将浓氨水(28%)均匀喷入钟罩内 30s 引咳,记录小白鼠咳嗽潜伏期 3min 咳嗽次数。咳嗽指标是小白鼠腹肌收缩,张大嘴巴,有时可听见咳声,结果见表 1。

表 1 克咳宁冲剂对小鼠的镇咳作用($\bar{X} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	咳嗽鼠数/只	咳嗽次数/3min	抑制率(%)
盐水对照组		10/10	59.8依0.4	
克咳宁 1 组	19.2	10/10	41.6依5.5*	30.4
克咳宁 2 组	24.0	10/10	32.9依4.4**	45.0
克咳宁 3 组	30.0	10/10	24.4依2.2**	59.2
痰咳净组	0.02	10/10	28.2依2.2**	52.8

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

油三酯的作用并不明显,仅在停用高脂饮食后给药组血清脂质下降迅速明显加快,说明山楂的降脂作用主要不是在于防止胆固醇的吸收,而主要在于加快胆固醇的清除作用。因为山楂所含蒽类、解脂酶等,能降低血清 TC、TG,其脂肪酶可促进脂肪分解,明显地抑制胆固醇生物合成的限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-R)活力,从而减少内源性胆固醇的生成。丹参可抑制内源性胆固醇合成,因此能够抑制体内胆固醇的吸收。丹参还能明显增加小鼠血浆中 cAMP 的含量,促进脂类分解代谢,减少脂质在血管壁的沉积。这 3 味药

2.2 豚鼠氨水引咳法 豚鼠 30 只,体重 200~250g,雌雄兼用,分别灌胃给予克咳宁冲剂 9.6g/kg,12g/kg,15g/kg,痰咳净 15mg/kg,生理盐水作空白对照。让豚鼠接受恒压氨水喷雾 30s 引咳,记录 3min 内咳嗽次数。结果见表 2。

表 2 克咳宁冲剂对豚鼠的镇咳作用($\bar{X} \pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	咳嗽鼠数/只	咳嗽次数/3min	抑制率(%)
盐水对照组		6/6	59.8依0.0	
克咳宁 1 组	9.6	6/6	22.8依3.3**	61.9
克咳宁 2 组	12.0	6/6	17.8依0.0**	70.2
克咳宁 3 组	15.0	6/6	13.0依1.1**	78.3
痰咳净组	0.15	6/6	21.0依7.7**	64.9

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

2.2 祛痰实验

2.2.1 小鼠酚红排泄法 健康雄性小鼠 100 只,体重 20~25g,分成 5 组,每组 20 只,分别灌胃给予克咳宁冲剂 19.2g/kg、24g/kg、30g/kg,痰咳净 20mg/kg,生理盐水作空白对照。给药后 30min 腹腔注射 5%酚红溶液 0.5mL,再隔 30min 使小鼠窒息致死,剪下自甲状软骨至气管分叉处的气管段,浸泡于 1mL 生理盐水中振荡 30min,然后加入 5%NaHCO₃ 1mL,取浸泡于分光光度计波长 546nm 外读出光密度,与酚红标准曲线比较,求出其酚红量,结果见表 3。

表 3 克咳宁冲剂对小鼠的镇咳作用($\bar{X} \pm s, n=20$)

组别	剂量	酚红排出量/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	增加百分率(%)
盐水对照组		2.7依4.4	
克咳宁 1 组	19.2	4.5依4.4**	66.7
克咳宁 2 组	24.0	6.1依9.9**	70.0
克咳宁 3 组	30.0	10.2依7.7**	277.8
痰咳净组	0.02	9.6依4.4**	255.6

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

2.2.2 对青蛙口腔粘膜纤毛运动的影响 蛙 50 只,体重 55~65g,平均体重(61.5依5.5)g,平均路程(1.7依0.3)cm 分成 5 组。将蛙固定于蛙板上,充分暴露上颌的粘膜面,淋巴囊注入

都能够减轻血液高粘、高凝状态,改善血液流通条件,从而加速脂质的转运。

因此,加味二陈汤不仅可以提高其治疗高血脂症的疗效,同时也显示该方配伍的合理性和科学性,为临床灵活遣方用药提供了可靠的依据。

参考文献

[1]刘明.一种简便实用的大鼠高脂血症模型[J].中国药理学通报,1989,5(2):119

(收稿日期 2004-04-25)

5.0%、2.5%、1.25%的克咳宁冲剂各 100 μ L，用秒表记录给药前，给药后 3min 木屑从起始线到终点线所需的时间，连续 3 次取其平均值，在实验过程中，固定一粒木屑，给药后 30min 由专人测定，实验在恒温条件下进行。起始线为两眼前缘连线，终点线为上下颌角间连线。实验结果（见表 4）表明克咳宁冲剂在可增加呼吸道粘膜上皮纤毛运动，使痰易于咳出。

表 4 克咳宁冲剂对青蛙腔粘膜纤毛运动的影响($\bar{X} \pm s, n=6$)

组别	浓度(%)	给药前/s	给药后/s	差值
盐水对照组		66.9 \pm 1.1	66.6 \pm 1.7	0.3
克咳宁 1 组	5.0	67.0 \pm 1.3	43.9 \pm 1.5**	23.1
克咳宁 2 组	2.5	67.3 \pm 1.7	37.0 \pm 1.2**	30.3
克咳宁 3 组	1.25	65.9 \pm 1.9	29.8 \pm 1.7**	36.1
痰咳净组		66.0 \pm 1.1	33.8 \pm 1.6**	32.2

注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

2.3 平喘作用

豚鼠 30 只，雌雄兼用，分别用克咳宁冲剂 9.6 g/kg、12 g/kg、15 g/kg，氨茶碱 10 mg/kg 灌胃，生理盐水作空白对照，30min 之后，放入玻璃罩内以 1.5 kg/cm² 的压力喷入 2%乙酰胆碱 0.4%组织胺混合液 15s，观察并记录 6min 内出现抽搐翻倒的动物数和抽搐平均潜伏期。结果（见表 5）表明克咳宁冲剂有明显的平喘作用。

表 5 克咳宁冲剂对豚鼠的平喘作用($\bar{X} \pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	潜伏期/s	翻倒鼠数/只	潜伏期间产与对照组比值
盐水对照组		98.7 \pm 1.6	6/6	100.0
克咳宁 1 组	9.6	190.6 \pm 2.0	5/6	193.1**
克咳宁 2 组	12.0	203.9 \pm 3.3	3/6	206.6**
克咳宁 3 组	15.0	266.7 \pm 2.1	2/6	270.2**
氨茶碱组	0.01	298.3 \pm 1.0	1/6	302.2**

注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

2.4 抗炎作用

2.4.1 对二甲苯所致小鼠炎症的影响 小鼠 50 只，雌雄兼用，体重 18 ~ 22g，分成 5 组，分别灌胃给予克咳宁冲剂 9.2g/kg、24g/kg 和 30g/kg，以生理盐水作空白对照，以阿斯匹林 100mg/kg 作阳性对照。给药后 15min 后，于左耳廓两侧均匀涂上二甲苯溶液 0.03mL，右耳作对照，2h 后，取直径 7.5mm 的耳片称重，以两耳片重差为耳廓肿胀度，进行统计学处理。结果见表 6。

表 6 克咳宁冲剂对小鼠的炎症的影响($\bar{X} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	两耳重量差/mg	炎症抑制率(%)
盐水对照组		7.7 \pm 1.8	
克咳宁 1 组	9.2	2.7 \pm 1.0**	64.9
克咳宁 2 组	24.0	2.6 \pm 1.2**	66.2
克咳宁 3 组	30.0	2.3 \pm 1.1**	70.1
阿斯匹林组	0.01	1.3 \pm 1.1**	83.1

注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

2.4.2 对角叉菜胶所致大鼠踝关节肿胀的影响 大鼠 200 ~ 250g 共 50 只，雌雄兼用，分为 5 组，分别给克咳宁冲剂 20g/kg、16g/kg 和 12.8g/kg，以生理盐水作空白对照，以阿期匹林 80mg/kg 作对照，给药后 30min 于右后足踝皮下注射 1%角叉菜胶（用生理盐水配制）0.1mL 引起炎症，采用游标卡尺测量致炎前之差为其肿胀度，结果（见表 7）表明克咳宁冲剂在 4、5、7h 能明显减轻角叉菜胶所致的大鼠足肿胀。

表 7 克咳宁冲剂对大鼠角叉菜胶所致踝关节肿胀的影响($\bar{X} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	不同时间中肿胀度/cm						
		0h	1h	2h	3h	4h	5h	7h
盐水对照组		0.28 \pm 0.01	0.42 \pm 0.04	0.67 \pm 0.04	0.69 \pm 0.05	0.73 \pm 0.07	0.74 \pm 0.07	0.76 \pm 0.0
克咳宁 1 组	12.8	0.28 \pm 0.01	0.43 \pm 0.05	0.64 \pm 0.09	0.64 \pm 0.08	0.62 \pm 0.08	0.60 \pm 0.09*	0.58 \pm 0.09
克咳宁 2 组	16.0	0.29 \pm 0.01	0.43 \pm 0.06	0.65 \pm 0.07	0.65 \pm 0.05	0.62 \pm 0.05	0.53 \pm 0.05*	0.55 \pm 0.05**
克咳宁 3 组	20.0	0.29 \pm 0.01	0.40 \pm 0.06	0.62 \pm 0.10	0.61 \pm 0.08	0.52 \pm 0.06*	0.49 \pm 0.05*	0.48 \pm 0.06**
阿斯匹林组	0.08	0.27 \pm 0.03	0.36 \pm 0.04	0.49 \pm 0.09	0.52 \pm 0.08	0.47 \pm 0.09**	0.44 \pm 0.06***	0.41 \pm 0.06**

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.4.3 对大鼠炎症肉芽肿的抑制作用 大鼠 170 ~ 180g 共 40 只，雌雄各半，分成 5 组，先用 3%戊巴比妥钠麻醉，于无菌操作下切开腋下皮肤，每鼠经消毒小棉花粒（重量为 10g）埋藏于腋下皮下，次日起开始灌胃给药于克咳宁冲剂 11.5g/kg、14.4 g/kg 和 18.0g/kg，空白对照组给予等体积生理盐水，阳性对照组给予阿斯匹林 80mg/kg，连续给药 7d。于末次给药后次日处死动物，取出肉芽肿，在 80 $^{\circ}$ C 干燥 1h，然后放置干燥器中 6h，称重扣除棉花重量，得肉芽肿净重，从对照组和给药组的净重计算药物对炎症肉芽肿的抑制率。结果见表 8。

表 8 克咳宁冲剂对大鼠炎症肉芽肿的抑制作用($\bar{X} \pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肉芽肿净重/mg	抑制率(%)
盐水对照组		43.5 \pm 1.6	
克咳宁 1 组	11.5	37.7 \pm 1.9*	13.1
克咳宁 2 组	14.4	31.1 \pm 1.0**	28.5
克咳宁 3 组	18.0	27.0 \pm 1.9**	67.9
阿斯匹林组	0.08	24.5 \pm 1.6	43.8

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

3 结论

(1) 克咳宁冲剂对小鼠和豚鼠的氨水引咳法有明显的镇咳作用。(2) 克咳宁冲剂对豚鼠离体气管平滑肌和对组织胺所致的离体气管平滑肌的收缩均有舒张作用，在豚鼠整体试验亦有平喘作用。(3) 克咳宁冲剂可增加呼吸道上皮纤毛运动，使痰易于咳出，能增加气管粉红排出量，有祛痰作用。(4) 克咳宁冲剂对二甲苯致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用，对角叉菜胶致大鼠踝关节肿胀也有明显的抑制作用，对大鼠的炎症肉芽肿亦有明显的抑制作用。

以上说明克咳宁冲剂有明显的镇咳、祛痰、平喘和抗炎作用，临床上可用于各种原因引起的咳嗽、咯痰及哮喘症状。

(收稿日期 2004-04-26)

以汤剂，盖令温暖，使得津津微汗，遍身通达，邪无不散矣。”常人尚且如此，老年人更要谨慎。阳虚者可助以党参、黄芪、白术之类，阴虚者可助以麦冬、白芍、石斛等品。如遇汗出太过，肢冷脉微，或气脱昏沉，将至亡阳之危候，当速用独参汤或参附龙牡汤，回阳救逆以防虚脱而致不救。

(收稿日期：2004-03-01)

(上接第 64 页) 山药、苡仁、麦冬、陈皮、麦芽、山楂、神曲、萝卜子、白芥子、甘草)，笔者临床随证加减应用，其效不凡。

5 表虚忌汗

老年人腠理疏松，表卫不固，所以发汗之药应当慎用。汗出耗气伤津，老年气津两乏，岂堪再予剥夺！如确有表证，也只能用轻淡芳香之品，使邪气缓缓从皮毛透出，无犯中焦，莫伤津液。张景岳曰：“取汗之法，当取于自然，不宜急暴，但服