

# 升降颗粒剂的主要药效学研究

李小芹, 周爱香, 田甲丽, 郭淑英

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100007)

**摘要:** 升降颗粒具有解表清里功能, 主治外感湿邪, 试验从抗病毒、解热、抗炎等方面进行了研究, 以升降颗粒剂 8.0、4.0、2.0g 生药/kg 灌胃给予小鼠, 以 4.0、2.0、1.0g 生药/kg 灌胃给予大鼠, 以 2.2、1.1、0.55g 生药/kg 灌胃家兔, 结果表明, 该颗粒体外对与呼吸道有关的 7 种病毒和小鼠病毒性肺炎均有明显的抑制作用; 能降低茵苗引起家兔的体温升高; 显著抑制二甲苯引起的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高; 明显减轻角叉菜胶性足肿胀。

**关键词:** 升降颗粒; 抗病毒; 解热; 抗炎

**中图分类号:** R285.5      **文献标识码:** D      **文章编号:** 1005-9903(2002)05-0042-03

升降颗粒剂由生大黄 *Rheum palmatum* L.、蝉蜕 *Cryptotympana pustulata* Fabricius、僵蚕 *Bombyx mori* Linnaeus、姜黄 *Curcuma longa* L. 四味药组成, 具有解表清里功能, 主治外感湿邪, 胃气同病, 现根据其功能主治对升降颗粒剂的主要药效学进行了研究, 结果如下:

## 1 试验材料

**1.1 受试药物** 升降颗粒剂, 由中国中医研究院中药研究所剂型室提供。批号 990701; 病毒唑(三氮唑核苷), 为原料药, 湖北省医药工业研究所产品, 批号 970512; 清开灵颗粒, 哈尔滨滨洲制药有限公司生产, 批号: 981019。

**1.2 工具药** 角叉菜胶, Sigma 公司产品, 批号 45F-0427。

**1.3 动物** 昆明小鼠, 抗病毒试验用体重  $14 \pm 1$ g, 其余试验均选用体重  $21 \pm 1$ g; 大鼠, Wistar 种, 体重  $150 \pm 10$ g, 均由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供, 合格证号分别为〈医动字〉第 01-3001 号和 01-3008 号; 大耳白家兔, 由军事医学科学院 301 医院提供, 动物合格证号为军医动字第 B98014 号。

**1.4 病毒** 流感病毒亚甲型鼠肺适应株 FM<sub>1</sub>, 用于体内试验, 病毒毒种为本实验室保存于  $-60^{\circ}\text{C}$  低温的毒株; 副流感病毒 1 型(HA<sub>2</sub>)、呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒<sub>3,7</sub>型(AdV<sub>3,7</sub>)、肠道孤儿病毒 11 型(ECHO<sub>11</sub>)、柯萨奇 B 族病毒 4、5、6 型(CoxB<sub>4,5,6</sub>)、单纯疱疹病毒 I、II 型(HSV-I、II), 购自中国预防医学科学院病毒研究所, 本实验室传代后使用,  $-70^{\circ}\text{C}$

保存备用。

**1.5 致热原** 伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗, 卫生部生物制品研究所生产, 批号 98131-4。

**1.6 仪器** CO<sub>2</sub> 培养箱, 日本 Yamato 科学株式会社产品; 倒置显微镜, 德国产 OLYMPUS 牌; UV-754 型连续式分光光度计; 半导体温度计, 上海医用仪表厂生产的 7151 型。

## 2 方法和结果

### 2.1 升降颗粒剂的抗病毒作用

**2.1.1 体外抗病毒试验** 按本实验室的方法<sup>[1]</sup>, 将升降颗粒以细胞维持液稀释后, 进行体外抗病毒试验, 观察升降颗粒对病毒致细胞病变作用的影响。

表 1 结果可见升降颗粒剂对流感病毒 A<sub>3</sub>、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒 B 族 4、5 型、腺病毒<sub>3</sub>、单纯疱疹病毒 I 型等 7 种病毒均有不同程度的抑制作用。

表 1 升降颗粒剂体外抗病毒作用

| 病毒                  | 病毒唑   | 升降颗粒剂    | 清开灵颗粒    |
|---------------------|-------|----------|----------|
|                     | mg/ml | mg 生药/ml | mg 颗粒/ml |
| 副流感-1               | 0.125 | 0.898    | 1.171    |
| 流感病毒 A <sub>3</sub> | 0.063 | 0.449    | 2.343    |
| 呼吸道合胞病毒             | 0.063 | 0.449    | 2.343    |
| 埃柯病毒 11 型           | 0.063 | -        | -        |
| 柯萨奇 B <sub>4</sub>  | 0.250 | 0.449    | -        |
| 柯萨奇 B <sub>5</sub>  | 0.063 | 0.449    | -        |
| 腺病毒 <sub>3</sub>    | 0.063 | 0.449    | 1.171    |
| 腺病毒 <sub>7</sub>    | 0.063 | -        | -        |
| 单纯疱疹-I              | 0.063 | 0.449    | 2.343    |
| 单纯疱疹-II             | 0.063 | -        | -        |

注:“-”表示所试剂量无效。

## 2.1.2 升降颗粒剂体内抗病毒的作用

**2.1.2.1 对小鼠流感病毒性肺炎的作用<sup>[2]</sup>** 取 13 ~ 15g 小鼠,按体重随机分组,除正常对照组外,将小鼠用乙醚轻度麻醉,以 15 个 LD<sub>50</sub> 流感病毒液(FM<sub>1</sub>)滴鼻感染。从感染前一天开始给药,每天 2 次,连续 5d。第 6d 称取小鼠体重后解剖,摘取全肺称重,逐个计算肺指数值,并求出肺指数抑制率。肺指数值大,表示肺重量大,肺病变程度严重。将各组肺指数值进行 t 检验,比较组间差异性。

表 2 结果可见,感染后小鼠肺指数值明显增大,炎症记分明显增高,升降颗粒剂在所试剂量范围内对流感病毒感染小鼠引起的肺炎有明显的抑制作用。肺指数值明显降低,肺组织病变程度明显减轻,似随剂量的增大,作用增强。

表 2 升降颗粒剂对流感病毒感染小鼠肺部炎症(肺指数)的影响( $\bar{x} \pm s$ ;  $n=10$ )

| 组别    | 剂量<br>(g/kg) | 肺指数值                      | 抑制率<br>(%) |
|-------|--------------|---------------------------|------------|
| 感染对照  | —            | 1.57 ± 0.16               |            |
| 正常对照  | —            | 1.01 ± 0.13 <sup>**</sup> |            |
| 病毒唑   | 0.07         | 1.14 ± 0.14 <sup>**</sup> | 27.47      |
| 清开灵颗粒 | 3.3          | 1.40 ± 0.17 <sup>*</sup>  | 10.78      |
| 升降颗粒剂 | 8.0          | 1.30 ± 0.16 <sup>**</sup> | 17.33      |
| 升降颗粒剂 | 4.0          | 1.31 ± 0.27 <sup>*</sup>  | 16.72      |
| 升降颗粒剂 | 2.0          | 1.39 ± 0.18 <sup>*</sup>  | 11.68      |

注:与感染对照组相比<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  以下表均同。

**2.1.2.2 对小鼠肺内流感病毒增殖量的影响<sup>[4]</sup>**  
除病毒感染量为 1000LD<sub>50</sub> 外,动物分组、给药方法等

均同上。感染病毒后 48h 处死小鼠,解剖取肺,摘取左侧中叶肺固定,按病理切片常规脱水、包埋、制作石蜡切片。以间接免疫荧光法染色,以荧光素标记的抗流感病毒血清作示踪原,通过间接免疫荧光结合,观察感染鼠肺内特异性的病毒抗原,判断药物对病毒增殖的作用,荧光阳性数多,表明病毒颗粒增殖多,以 T 检验作组间比较。

表 3 升降颗粒剂对小鼠肺内流感病毒增殖量的影响( $\bar{x} \pm s$ ;  $n=9$ )

| 组别    | 剂量<br>(g/kg) | 阳性率<br>(%)                 | 抑制率<br>(%) |
|-------|--------------|----------------------------|------------|
| 感染对照  | —            | 44.99 ± 7.00               |            |
| 病毒唑   | 0.07         | 27.20 ± 5.32 <sup>**</sup> | 39.55      |
| 清开灵颗粒 | 3.3          | 35.91 ± 6.44 <sup>*</sup>  | 20.19      |
| 升降颗粒剂 | 8.0          | 34.26 ± 6.27 <sup>**</sup> | 23.85      |
| 升降颗粒剂 | 4.0          | 35.27 ± 7.30 <sup>*</sup>  | 21.61      |
| 升降颗粒剂 | 2.0          | 37.13 ± 4.80 <sup>*</sup>  | 17.47      |

表 3 结果表明,升降颗粒剂在所试剂量范围内对小鼠肺内流感病毒增殖量均有显著的抑制作用。

## 2.3 升降颗粒剂对菌苗致家兔发热的解热作用<sup>[4]</sup>

取健康家兔,于实验前两天,每天测正常肛门温度 4 次。选肛温每天波动不超过 0.2℃ 的动物供试验用。试验当日晨先测动物基础体温,以 0.5ml/kg 的伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗给家兔耳静脉注射致热,半小时后测体温,选肛温升高 0.8℃ 以上者用于试验,按肛温升高值分组,分别灌胃给药或水。药后每 1 小时测肛温一次,共 4 次,以不同时间所测肛温与基础肛温之差值,为体温变化的指标。

表 4 升降颗粒剂对菌苗致热家兔的解热作用( $\bar{x} \pm s$ ;  $n=10$ )

| 组别   | 剂量<br>g/kg | 致热后体温<br>升高(℃) | 药后不同时间体温变化值(℃)            |                           |                           |                          |
|------|------------|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|      |            |                | 1h                        | 2h                        | 3h                        | 4h                       |
| 对照组  | —          | 1.08 ± 0.20    | 1.36 ± 0.14               | 1.46 ± 0.20               | 1.08 ± 0.25               | 0.55 ± 0.16              |
| 清开灵  | 0.93       | 1.08 ± 0.14    | 1.14 ± 0.18 <sup>**</sup> | 0.92 ± 0.47 <sup>**</sup> | 0.61 ± 0.45 <sup>*</sup>  | 0.39 ± 0.28              |
| 升降颗粒 | 2.2        | 1.06 ± 0.21    | 1.05 ± 0.36 <sup>**</sup> | 0.88 ± 0.20 <sup>**</sup> | 0.60 ± 0.44 <sup>**</sup> | 0.32 ± 0.28 <sup>*</sup> |
| 升降颗粒 | 1.1        | 1.05 ± 0.19    | 1.05 ± 0.29 <sup>**</sup> | 0.95 ± 0.95 <sup>*</sup>  | 0.66 ± 0.27 <sup>**</sup> | 0.39 ± 0.20              |
| 升降颗粒 | 0.55       | 1.07 ± 0.14    | 1.11 ± 0.26 <sup>**</sup> | 1.01 ± 0.44 <sup>**</sup> | 0.61 ± 0.37 <sup>**</sup> | 0.46 ± 0.28              |

与对照组相比<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ 。

从表 4 结果可见,升降颗粒剂对菌苗引起家兔的体温升高均有明显的抑制效果,大剂量作用可持续 4 小时。

## 2.4 升降颗粒剂的抗炎作用

**2.4.1 对小鼠皮肤毛细血管通透性增高的抑制作**

用<sup>[4]</sup> 小鼠按体重随机分组后,一次灌胃给予不同剂量的受试药物,1h 后,尾静脉注射 0.5% 伊文思兰液 0.2ml/10g,15min 后于腹部去毛皮肤上滴加二甲苯 40μl,再 15min 后处死动物,取兰染皮肤剪碎,放于蒸馏水:丙酮(3:7)溶液中,20h 后取上清在波长

590nm 下测光密度值,以光密度值进行统计。升降颗粒剂大、中剂量组均能显著抑制二甲苯引起的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高(见表 5)。

表 5 升降颗粒剂对小鼠皮肤毛细血管通透性的影响( $n=10$ )

| 组别    | 剂量<br>(g/kg) | 光密度值<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | 抑制率<br>(%) |
|-------|--------------|-----------------------------|------------|
| 正常对照组 | —            | 0.42 ± 0.17                 |            |
| 清开灵颗粒 | 3.3          | 0.26 ± 0.09*                | 38.10      |
| 升降颗粒剂 | 8.0          | 0.26 ± 0.08*                | 38.10      |
| 升降颗粒剂 | 4.0          | 0.29 ± 0.08*                | 30.95      |
| 升降颗粒剂 | 2.0          | 0.31 ± 0.07                 | 26.19      |

**2.4.2** 对正常大鼠角叉菜胶性足肿胀的抑制作用<sup>[4]</sup> 用自制软尺测定大鼠足踝关节周长(cm)为基础值。药后 1h,于每只大鼠右侧足跖中央皮下注射致炎剂 1% 角叉菜胶 0.1ml,致炎后 1 2 3 4h 分别各测一次足踝关节周长,计算出肿胀值(致炎后关节周长与致炎前关节周长之差),分别比较各时间点给药组与对照组之间的差异性,计算各时间点的肿胀率与给药组的肿胀抑制率。

以升降颗粒剂一次给药,大、中剂量组均有不同程度的抑制作用,小剂量组作用不明显。详见表 6。

表 6 升降颗粒剂对大鼠角叉菜胶性足肿胀作用  $\bar{x} \pm s$ ;  $n=10$

| 组别   | 剂量<br>g/kg | 致炎后不同时间肿胀值(cm) (抑制率%)     |                           |                           |                        |
|------|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
|      |            | 1h                        | 2h                        | 3h                        | 4h                     |
| 对照组  | —          | 0.35 ± 0.12               | 0.48 ± 0.10               | 0.49 ± 0.13               | 0.33 ± 0.11            |
| 清开灵  | 1.7        | 0.25 ± 0.13<br>(28.57)    | 0.36 ± 0.14*<br>(25.00)   | 0.37 ± 0.16<br>(24.49)    | 0.28 ± 0.12<br>(15.5)  |
| 升降颗粒 | 4.0        | 0.24 ± 0.10*<br>(31.43)   | 0.33 ± 0.13* *<br>(31.25) | 0.37 ± 0.13<br>(24.49)    | 0.25 ± 0.11<br>(24.24) |
|      | 2.0        | 0.16 ± 0.07* *<br>(54.29) | 0.26 ± 0.11* *<br>(45.83) | 0.28 ± 0.15* *<br>(42.86) | 0.23 ± 0.13<br>(30.30) |
|      | 1.0        | 0.28 ± 0.09<br>(20.00)    | 0.38 ± 0.11<br>(20.83)    | 0.39 ± 0.11<br>(20.41)    | 0.30 ± 0.07<br>(9.09)  |

### 3 小结

体外实验表明,升降颗粒剂对与呼吸道有关的 7 种病毒有明显的抑制作用;通过动物实验,证明药物对小鼠病毒性肺炎有明显的抑制作用;能降低菌苗引起家兔的体温升高;显著抑制二甲苯引起的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高;明显减轻角叉菜胶性足肿胀。说明升降颗粒剂具有明显的抗病毒、解热、抗炎作用,为申报三类新药提供了实验依据。

### 参考文献:

- [1] 贺玉琢,高英杰,富杭育.正柴胡饮抗病毒作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1996,2(1):12.
- [2] 卫生部药政局.新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药理学、药理学、毒理学)[S].1993,166.
- [3] 富杭育,卢长安,贺玉琢,等.正柴胡饮对流感病毒和致病菌作用的实验研究[J].中药通报.1986,11(4):46.
- [4] 陈奇.中药药理研究方法学[M].人民卫生出版社,北京:1993.239 261 278 244 303 364.