

doi:10.11920/xnmdzk.2018.01.008

不同川贝母制剂镇咳、祛痰和抗炎作用实验研究

巴珂,李颖,何文楷,李佳川,顾健
(西南民族大学药学院,四川 成都 610041)

摘要:目的:观察不同川贝母制剂的镇咳、祛痰和抗炎药效作用,为川贝母相关制剂的开发提供科学依据。方法:分别建立小鼠氨水致咳模型、酚红排痰模型、蛋清致小鼠足肿胀炎症模型,以及二甲苯致小鼠耳肿胀炎症模型,观察川贝母片剂和川贝母膨化制剂对上述不同模型小鼠的镇咳、祛痰和抗炎药效作用。结果:川贝母片剂和膨化制剂均能明显或部分增加小鼠的酚红排泌量,抑制小鼠的耳部肿胀和足部肿胀,分别降低其肿胀率,显示出较好的抗炎和祛痰作用;与此同时,川贝母膨化制剂还能明显或部分减少氨水引起的小鼠咳嗽次数,显示出一定的镇咳作用。上述作用均优于川贝清肺糖浆及原料药。结论:川贝母片剂和膨化制剂具有一定的祛痰、镇咳和抗炎作用。

关键词:川贝母片剂;川贝母膨化制剂;镇咳;祛痰;抗炎

中图分类号:R285

文献标志码:A

文章编号:2095-4271(2018)01-0052-04

Experimental study on effects of different formulations of *Fritillaria cirrhosa* on relieving cough, eliminating phlegm and anti-inflammation

BA Ke, LI Ying, HE Wen-kai, GU Jian

(School of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, P. R. C.)

Abstract: Objective: To observe the effects of relieving cough, eliminating phlegm and anti-inflammation among different formulations of *Fritillaria cirrhosa*, and to provide a scientific basis for this development. **Methods:** Models of ammonia-inducing cough, excretion of phenol red, paw edema with egg albumin and ear swelling with xylene in mice were established, and the effects of *Fritillaria cirrhosa* troche and puffed *Fritillaria cirrhosa* on relieving cough, eliminating phlegm and anti-inflammation in different mice were observed. **Results:** Both *Fritillaria cirrhosa* troche and puffed *Fritillaria cirrhosa* showed good effects of eliminating phlegm and anti-inflammation by promoting the excretion of phenol red, restraining ear swelling and paw edema, and decreasing those swelling rates. Meanwhile, puffed *Fritillaria cirrhosa* showed good effects of relieving cough by decreasing the times of mice cough in ammonia-inducing cough model. These effects were superior to Chuanbeiqingfei syrup and raw material. **Conclusion:** To a certain extent, *Fritillaria cirrhosa* troche and puffed *Fritillaria cirrhosa* have antitussive, expectorant and anti-inflammatory effects.

Key words: *Fritillaria cirrhosa* troche; puffed *Fritillaria cirrhosa*; stopping cough; eliminating phlegm; anti-inflammation

川贝母为百合科(*Liliaceae*)贝母属(*Fritillaria*)多种植物的干燥鳞茎,味甘、苦,微寒^[1-2],是具有代表性的川产道地名贵药材。大量研究表明,川贝母的有效

成分主要为异甾体生物碱和甾体生物碱,目前已分离并确定结构的成分达百余种;同时,临床及动物实验研究表明,川贝母的主要药理作用有镇咳、祛痰、抗

收稿日期:2017-10-16

通信作者:顾健(1967-),男,汉族,浙江武义人,教授,博士研究生导师,研究方向:中药及民族药开发与研究工作。E-mail: gujiancd@163.com

基金项目:西南民族大学研究生创新型科研项目(CX2017SZ080)

炎,以及抗溃疡、抗菌、镇静镇痛、保护膈肌及抗氧化作用^[3-8]。近年来,膨化制剂是目前市场上比较流行的保健品形式之一,具有携带服用方便、吸收程度高,易于患者接受的优势。课题组为进一步促进川产道地特色药食保健资源川贝母相关保健产品的创新开发,分别制备川贝母片和川贝母膨化制剂两种剂型,观察不同川贝母制剂的镇咳、祛痰和抗炎药效作用,为川贝母相关保健制剂的开发和推广提供一定的科学依据。

1 材料与方 法

1.1 药 物

川贝母原料药,经西南民族大学药学院顾健教授鉴定为百合科贝母属植物川贝母(*Fritillaria cirrhosa* D. Don)的干燥鳞茎。川贝母片剂按药典中片剂的一般制备方法打粉制备,规格为1 g/片;川贝母膨化剂采用高温高压膨化,较川贝母原料药色微深,偏黄,体积膨大,无焦糊。实验时,将上述川贝母原料药、川贝母片剂和川贝母膨化制剂置于40℃恒温干燥箱干燥48 h,打粉过6号药典筛,配置成0.4%的羧甲基纤维素钠药物混悬液。根据人日服药物总量和“人和动物体表面积折算等效剂量比率表”计算得川贝母原料药的小鼠给药剂量为2 g/kg;川贝母片剂高、中、低剂量的小鼠给药剂量分别为1、0.5、0.25 g/kg;川贝母膨化制剂高、中、低剂量的小鼠给药剂量分别为2、1、0.5 g/kg。

1.2 动 物

清洁级KM小鼠,雌性90只,雄性290只,18~22 g,由四川省成都达硕实验动物有限公司提供,动物合格证号为SCXK[川]2015-030。

1.3 试 剂

川贝清肺糖浆(漳州片仔癀药业股份有限公司,国药准字Z35020239);苯酚红(成都市科龙化工试剂厂,批号:2016091801);二甲苯(天津致远化学试剂有限公司,批号:2016102030);氨水(成都市科龙化工试剂厂,批号:2016040501);氢氧化钠(天津市瑞金特化学品有限公司,批号:20160517);碳酸氢钠(天津博迪化工股份有限公司,批号20161208)。

1.4 仪 器

压缩式雾化器CNB69011(深圳市富迪康科技有限公司),722N可见分光光度计(上海精密仪器仪表

有限公司)。

1.5 方 法

1.5.1 镇咳实验

将健康小鼠置于烧杯中,用压缩式雾化器雾化氨水(25.0%),通入烧杯15 s,选出能够在1.5 min内产生咳嗽的小鼠^[9],用于镇咳实验。选取筛选后的小鼠,随机分为9组,即川贝母原料药组、川贝清肺糖浆组、川贝母片剂高、中、低剂量组、川贝母膨化制剂高、中、低剂量组和正常对照组,每组10只,雌雄各半。连续灌胃给药7 d,末次给药30 min后,按氨水引咳法将小鼠放入烧杯,吸入雾化氨水(25.0%)15 s后取出。观察记录小鼠的咳嗽潜伏期和3 min内的咳嗽次数^[10-11]。

1.5.2 祛痰实验

取定量的酚红粉末用少量氢氧化钠溶液溶解后,用5%的碳酸氢钠溶液稀释成所需浓度^[12]。配置浓度为0.10、0.25、0.50、0.75、1.00、2.50、5.00 mg/ml的酚红溶液,用分光光度计测定吸光度,并绘制酚红标准曲线,得 $y = 0.164x + 0.0079$ ($R^2 = 0.9994$)。选取健康小鼠随机分为9组,即川贝母原料药组、川贝清肺糖浆组、川贝母片剂高、中、低剂量组、川贝母膨化制剂高、中、低剂量组和正常对照组,每组10只,雌雄各半。连续灌胃给药7 d,末次给药30 min后,腹腔注射2 ml 5%酚红溶液,1 h后处死,取甲状软骨至气管分叉处气管^[5,12],用5%的碳酸氢钠溶液3 ml浸泡30 min,超声10 min,高速离心3 min,浸泡液用分光光度计测定吸光度,并利用标准曲线计算酚红排泄量。

1.5.3 抗 炎 实 验

(1) 足 肿 胀 实 验

选取健康雄性小鼠100只,随机分为10组,即川贝母原料药组、川贝清肺糖浆组、川贝母片剂高、中、低剂量组、川贝母膨化制剂高、中、低剂量组、空白对照组和模型对照组,每组10只。连续灌胃给药7 d,末次给药30 min后,右后足足趾部皮下注射10%的蛋清生理盐水溶液^[13],1 h后处死,从踝关节上0.5 cm处剪下左右两足,称重并计算足肿胀率。计算公式:足肿胀度 = 右足重量 - 左足重量;足肿胀率 = (足肿胀度 / 左足重量) × 100%

(2) 耳 肿 胀 实 验

选取健康雄性小鼠100只,随机分为10组,即川

贝母原料药组、川贝清肺糖浆组、川贝母片剂高、中、低剂量组、川贝母膨化制剂高、中、低剂量组、空白对照组和模型对照组,每组10只.连续灌胃给药7d,末次给药30min后,右耳涂抹0.2ml的二甲苯,1h后处死,用8mm耳片打孔器取小鼠左、右耳耳片,称重并计算耳肿胀率^[14-15].计算公式:耳肿胀度=右耳重量-左耳重量;耳肿胀率=(耳肿胀度/左耳重量)×100%

2 结果与分析

实验数据采用SPSS 18软件进行比较分析.

2.1 药物对氨水致咳小鼠的影响

由表1结果可知,与正常对照组比较,川贝母膨化制剂能部分减少小鼠3min内的咳嗽次数($P < 0.05$),显示出一定的镇咳作用,优于川贝母片剂及原料药.

2.2 药物对小鼠酚红排泄量的影响

由表2结果可知,与正常对照组比较,川贝母片

剂和膨化制剂均能显著增加小鼠的酚红排泄量(均 $P < 0.01$),作用优于川贝清肺糖浆及原料药.

表1 不同川贝母制剂对小鼠氨水致咳的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of different formulations of *Fritillaria cirrhosa* on ammonia-inducing cough in mice($\bar{x} \pm s$)

组别	数量/只	咳嗽潜伏期/s	3min内咳嗽次数
正常对照组	10	37.90 ± 13.02	10.8 ± 3.2
川贝清肺糖浆组	10	48.60 ± 32.74	7.0 ± 4.7
川贝母原料药组	10	50.50 ± 18.49	8.9 ± 5.3
川贝母片剂高剂量组	10	36.10 ± 16.89	8.8 ± 3.4
川贝母片剂中剂量组	10	51.60 ± 23.84	9.9 ± 5.2
川贝母片剂低剂量组	10	48.40 ± 24.63	10.8 ± 4.4
川贝母膨化制剂高剂量组	10	40.10 ± 21.31	6.5 ± 4.0*
川贝母膨化制剂中剂量组	10	43.00 ± 17.33	8.5 ± 4.0
川贝母膨化制剂低剂量组	10	34.70 ± 14.69	9.8 ± 4.1

与正常对照组比较, * $P < 0.05$

表2 不同川贝母制剂对小鼠酚红排泄量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of different formulations of *Fritillaria cirrhosa* on excretion of phenol red in mice($\bar{x} \pm s$)

组别	数量/只	OD值	酚红含量/mg
正常对照组	10	0.014 ± 0.005	0.0096 ± 0.0002
川贝清肺糖浆组	10	0.037 ± 0.023	0.0102 ± 0.0007*
川贝母原料药组	10	0.036 ± 0.011	0.0102 ± 0.0003
川贝母片剂高剂量组	10	0.118 ± 0.032	0.0124 ± 0.0009**
川贝母片剂中剂量组	10	0.065 ± 0.015	0.0109 ± 0.0004**
川贝母片剂低剂量组	10	0.062 ± 0.012	0.0109 ± 0.0004**
川贝母膨化制剂高剂量组	10	0.079 ± 0.023	0.0113 ± 0.0007**
川贝母膨化制剂中剂量组	10	0.092 ± 0.024	0.0117 ± 0.0007**
川贝母膨化制剂低剂量组	10	0.091 ± 0.038	0.0116 ± 0.0011**

与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 药物对小鼠耳肿胀、足肿胀的影响

由表3结果可知,与空白对照组比较,模型对照组小鼠的耳肿胀率和足肿胀率均明显升高,显示不同小鼠急性炎症模型制备成功.与模型对照组相比较,

川贝母片剂和膨化制剂均能明显或部分抑制小鼠的耳部和足部肿胀,降低其足肿胀率和耳肿胀率($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),显示出较好的抗炎作用.

表 3 不同川贝母制剂对小鼠耳肿胀和足肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)Table 3 Effects of different formulations of *Fritillaria cirrhosa* on ear swelling and paw edema in mice($\bar{x} \pm s$)

组别	数量/只	耳肿胀度/g	耳肿胀率	足肿胀度/g	足肿胀率
空白对照组	10	0.001 ± 0.001 **	0.089 ± 0.037 **	0.012 ± 0.007 **	0.076 ± 0.045 **
模型对照组	10	0.024 ± 0.005	0.875 ± 0.758	0.069 ± 0.023	0.615 ± 0.154
川贝清肺糖浆组	10	0.021 ± 0.005	0.805 ± 0.444	0.050 ± 0.011	0.311 ± 0.080
川贝母原料药组	10	0.018 ± 0.004	0.753 ± 0.606	0.057 ± 0.012	0.361 ± 0.084
川贝母片剂高剂量组	10	0.007 ± 0.003 *	0.358 ± 0.268 *	0.044 ± 0.014 *	0.295 ± 0.087 *
川贝母片剂中剂量组	10	0.005 ± 0.003 **	0.262 ± 0.112 **	0.058 ± 0.009	0.329 ± 0.050
川贝母片剂低剂量组	10	0.005 ± 0.003 **	0.255 ± 0.246 **	0.044 ± 0.013	0.251 ± 0.074 *
川贝母膨化制剂高剂量组	10	0.009 ± 0.004 *	0.392 ± 0.484 *	0.060 ± 0.013	0.367 ± 0.079
川贝母膨化制剂中剂量组	10	0.008 ± 0.005 *	0.381 ± 0.554 *	0.046 ± 0.012	0.285 ± 0.076 *
川贝母膨化制剂低剂量组	10	0.008 ± 0.005 *	0.371 ± 0.486 *	0.047 ± 0.011	0.282 ± 0.061 *

与模型对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

近年来,基于“药食同源”和“药补不如食补”的说法,人们对中药保健品的功效和产品类型有着较高的期望.川贝母作为川产道地特色药食同源资源,具有较高的研究和开发价值,本课题组为进一步川产道地特色资源的创新开发,对川贝母片剂和川贝母膨化制剂的基础药效进行了分析研究.一方面,川贝母片剂较市面上销售的糖浆更容易服用、携带和贮存,非常适合临床使用,另一方面,膨化剂又改善了原料药的口感,更适宜制作成药食同源的食品,提高了患者对药物的接受程度,更贴近患者的期望.通过本实验研究表明,川贝母片剂和膨化制剂均能明显或部分增加小鼠的酚红排泄量,抑制小鼠的耳部肿胀和足部肿胀,分别降低其肿胀率,显示出较好的抗炎和祛痰作用;同时,川贝母膨化制剂还能明显或部分减少氨水引起的小鼠咳嗽次数,显示出一定的镇咳作用,上述作用均优于川贝清肺糖浆及原料药,其结果表明川贝母片剂和膨化制剂具有一定的祛痰、镇咳和抗炎作用,值得进一步的开发研究.

参考文献

- [1] 刘辉,陈士林,姚辉,等.川贝母的资源学研究进展[J].中国中药杂志,2008,33(14):14-17.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(Ⅰ部)[S].北京:中国医药科技出版社,2015:36-38.

- [3] 周朋.贝母瓜蒌散加味治疗小儿支原体肺炎 60 例[J].山东中医杂志,2010,29(11):761.
- [4] 何发香.贝母瓜蒌散合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘 66 例[J].浙江中医杂志,2009,44(1):9.
- [5] 周宜,丁红,阎博华,等.不同基源川贝母镇咳、祛痰功效差异性实验研究[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(6):612-616.
- [6] 颜晓燕,孟现民,肖洪涛,等.3种川贝母对哮喘豚鼠呼吸动力学影响的研究[J].中国中药杂志,2009,34(20):2655-2659.
- [7] 赵高琼,任波,董小华,等.川贝母研究现状[J].中药与临床,2012,3(6):59-64.
- [8] 颜晓燕,彭成.川贝母药理作用研究进展[J].中国药房,2011,22(31):2963-2965.
- [9] 贺润丽,王晓英,韩毅丽,等.款冬花不同部位提取物镇咳祛痰作用研究[J].时珍国医国药,2015,27(1):77-79.
- [10] 孙晓萍,李卓琼,常秀娟,等.茈白肺颗粒镇咳祛痰平喘作用的实验研究[J].世界科学技术—中医药现代化研究,2016,18(3):489-492.
- [11] 韩毅丽,武伟伟,贺润丽,等.生品款冬花不同部化学成分的镇咳祛痰作用[J].时珍国医国药,2016,27(6):1347-1349.
- [12] 高雪,李玄,潘文慧,等.南、北葶苈子止咳、祛痰、利尿药效作用对比实验研究[J].陕西中医药大学学报,2016,39(4):68-71.
- [13] 袁岸,罗林,龚小红,等.连翘提取物对角叉菜胶和鸡蛋清所致大鼠足肿胀的影响研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(10):2200-2203.
- [14] 谷捷,李鑫,余黄合,等.二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立[J].湖南中医药大学学报,2016,36(05):32-35.
- [15] 赵桂芝,王绪平,俞忠明,等.艾叶挥发油对耳肿胀急性炎症模型小鼠的抗炎作用研究[J].浙江中医杂志,2016,51(04):288-289.

(责任编辑:李建忠,付强,张阳,罗敏;英文编辑:周序林,郑玉才)