

梅花点舌胶囊的药效和毒性研究

沈莲君 彭旦明¹ 赵诗云¹ 徐洪水¹ 刘明元¹(杭州 310012 浙江省药品监测站;¹南昌 330077 江西省中医药研究所)

梅花点舌胶囊是由蟾酥、能胆、乳香、没药、牛黄、血竭等 14 味中药组成,具有清热解毒、消肿止痛功效,临床上用于疮痈肿初起、咽喉牙龈肿痛、口舌生疮等症,疗效确切。本试验阐明其药效基础和毒性,为临床应用提供药理依据。

1 实验材料

1.1 药物与菌种

梅花点舌胶囊(江西省余江制药厂,0.3g/粒,批号:951107),实验时,将胶囊内药物倾出,研碎过 120 目筛,备用。

梅花点舌丸(北京中药二厂,批号:39101001),实验时将丸剂 40℃ 恒温干燥 12h,研碎过 120 目筛,备用。

菌种:乙型溶血性链球菌(32210)、金黄色葡萄球菌(26003)、绿脓假单胞菌(10104)、痢疾志贺氏菌(51252)、大肠埃希氏菌(44155)(中国药品生物制品检定所)。

1.2 动物

小鼠:封闭群,昆明种,18.0~22.0g,♀♂不拘(江西中医学院动物部)。大鼠:封闭群,SD 纯种(130~160g,180~230g),♀♂不拘(上海西普尔-必凯实验动物有限公司)。家兔:1.8~2.2kg,♂。

2 方法和结果

2.1 梅花点舌胶囊对在体兔心的强心作用

表 2 梅花点舌胶囊对小鼠热板痛阈的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数	给药前痛阈	给药后不同时间(min)后痛阈(sec)			
				30	60	90	120
NS	-	10	12.4±2.8	12.9±4.1	12.2±3.6	11.7±2.1	11.2±2.4
度冷丁	0.05	10	11.7±2.9	45.3±8.1 ^{*1}	49.3±10.2 ^{*1}	46.3±7.9 ^{*1}	45.3±9.8 ^{*1}
梅花点舌胶囊	0.025	11	11.9±3.2	17.1±3.9 ^{*2}	16.3±3.8 ^{*2}	14.3±3.5	12.5±4.1
梅花点舌胶囊	0.05	11	12.1±3.2	17.0±4.5 ^{*2}	16.8±4.0 ^{*2}	15.0±3.1 ^{*1}	11.3±2.9
梅花点舌丸	0.05	10	12.4±3.9	19.9±4.7 ^{*1}	16.8±2.4 ^{*1}	15.4±2.5 ^{*1}	12.3±3.1

注:经 t 检验,^{*1}P<0.01,^{*2}P<0.05,下同

2.3 对 H⁺引起小鼠扭体反应的影响

选用 2.0~3.0kg 的健康家兔,以 1g/kg 的乌拉坦作静脉注射麻醉打开胸腔,剪开心包膜,用蛙心夹夹住心尖部,心夹连线与拉力换能器联接,描记于平衡记录仪上,记录正常收缩曲线,然后由十二指肠缓慢注入梅花点舌胶囊混悬液,观察药物对心肌收缩的影响,结果由表 1 可见:梅花点舌胶囊可明显加强心肌收缩力,其收缩幅度随药物剂量加大而加大。

表 1 梅花点舌胶囊对在体兔心的作用

组别	剂量(g/kg)	给药前收缩幅度(mm)	给药后(15~30min)收缩幅度(mm)	增加率(%)
梅花点舌胶囊	0.05	17.2±1.7	19.7±1.54	14.5±3.4
梅花点舌胶囊	0.02	18.1±1.8	19.9±1.85	10.4±3.1
梅花点舌丸	0.05	17.6±1.7	20.2±1.92	14.7±3.8

2.2 对小鼠热板致痛的影响

采用热板法测小鼠痛阈,选♀性标准体重小鼠,投入超级恒温水浴热板上,温度为 55±0.5℃,剔除喜跳者及过于敏感者,挑选痛阈合格小鼠测正常痛阈。按表 2 剂量灌胃给药,对照组灌服同体积生理盐水,度冷丁采用腹腔注射,分别测定给药 30,60,90 和 120min 后小鼠痛阈,超过 1min 者按 60sec 计,结果由表 2 可见:梅花点舌丸及胶囊能明显提高小鼠痛阈,其作用时间与剂量有关,剂量大则作用时间延长,其作用强度低于度冷丁。

取小鼠 50 只,随机均分 5 组,按表 3 剂量灌胃给

药,对照组灌同体积的生理盐水,度冷丁腹腔注射,给药30min后腹腔注射0.3% HAc溶液0.2ml/只,观察15min内小鼠因疼痛引起的扭体反应次数及动物数,结果见表3。

表3 梅花点舌胶囊对H⁺引起小鼠扭体反应的影响

组别	剂量(g/kg)	15min内扭体次数	扭体发生率
NS	-	18.8±5.6	10/10
梅花点舌胶囊	0.05	2.1±6.6 ^{*1}	1/10
梅花点舌胶囊	0.10	0	0/10
梅花点舌丸	0.10	0.5±1.6 ^{*1}	1/10
度冷丁	0.05	0	0/10

梅花点舌丸及胶囊均有较强的镇痛作用,与NS比较差异十分显著($P < 0.01$),剂量为0.10g/kg梅花点舌胶囊与0.05g/kg度冷丁对抗扭体作用强度相当。

2.4 对H⁺引起小鼠腹腔毛细血管通透性增加的影响

取小鼠按表4剂量灌胃给药,给药30min后,尾静脉注射0.5% Evans blue 0.2ml,同时腹腔注射0.7% HAc 0.2ml,30min后脱椎致死,以生理盐水分2次冲洗腹腔,洗液经离心后于紫外分光光度计波长为590nm

表5 梅花点舌胶囊对大鼠蛋清性足水肿的影响

组别	剂量(g/kg)	给药前足体 积×0.277ml	给药后不同时间(h)肿胀率				
			0.5	1.0	2.0	4.0	7.0
NS		3.62±0.29	0.51±0.14	0.71±0.22	0.65±0.22	0.55±0.18	0.38±0.15
梅花点舌胶囊	0.05	3.59±0.21	0.43±0.04 ^{*2}	0.49±0.09 ^{*1}	0.48±0.12 ^{*2}	0.39±0.11 ^{*2}	0.24±0.07 ^{*2}
梅花点舌胶囊	0.15	3.61±0.25	0.30±0.14 ^{*1}	0.33±0.20 ^{*1}	0.39±0.12 ^{*1}	0.31±0.10 ^{*1}	0.18±0.08 ^{*1}
梅花点舌丸	0.15	3.57±0.23	0.35±0.18 ^{*2}	0.37±0.25 ^{*1}	0.43±0.17 ^{*2}	0.32±0.15 ^{*1}	0.19±0.09 ^{*1}
阿斯匹林	0.20	3.56±0.24	0.37±0.08 ^{*1}	0.39±0.11 ^{*1}	0.45±0.09 ^{*2}	0.38±0.08 ^{*1}	0.17±0.08 ^{*1}

2.6 体外抗菌作用

常规操作,采用二倍法稀释药物,平皿打孔法测药物抑菌圈(孔径为5mm,抑菌圈的单位为mm)。

实验结果由表6显示:梅花点舌胶囊对常见致病菌金葡萄球菌、乙型溶血性链球菌、绿脓杆菌、痢疾杆菌及大肠杆菌,无明显抑制作用。

表6 梅花点舌胶囊体外抑菌试验

	药物浓度(g/me)			
	0.500	0.250	0.125	0.063
金葡萄菌(26003)	11	9	-	-
乙链球菌(32210)	-	-	-	-
绿脓假单胞菌(10104)	-	-	-	-
痢疾志贺氏菌(51252)	11	9	-	-
大肠埃希氏菌(44155)	-	-	-	-

2.7 梅花点舌胶囊对腹腔注射金葡萄球菌的保护作用

取小鼠60只,随机分为4组,按表7剂量给药,连

处测吸收度,结果见表4,梅花点舌丸及胶囊均能十分明显抑制H⁺所致腹腔毛细血管通透性增高,给药组之间比较并无差异。

表4 梅花点舌胶囊对H⁺引起毛细血管通透性增加的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数	腹腔染料OD值	抑制率(%)
NS	-	10	0.414±0.095	
阿斯匹林	0.4	11	0.203±0.047 ^{*1}	51.9
梅花点舌胶囊	0.05	10	0.277±0.103 ^{*1}	33.1
梅花点舌胶囊	0.10	11	0.248±0.070 ^{*1}	40.1
梅花点舌丸	0.10	10	0.254±0.081 ^{*1}	38.6

2.5 对蛋清性大鼠足肿胀的影响

选取体重为170~230g大鼠50只,随机均分5组,按表5剂量连续给药3d,末次给药0.5h后大鼠右足跖内注入50%新鲜蛋清0.05ml,按毛细管放大改良法测大鼠容积。按表5所示时间分别测给药前及给药后不同时间足容积,结果如表5所示:梅花点舌丸及胶囊对蛋清性大鼠足肿胀具有十分明显的抑制作用,作用快且维持时间较长。

续3d,末次给药后1h,腹腔注射金葡萄球菌菌液0.5ml(金葡萄球菌经37℃恒温孵箱中培养18h,再经5%胃膜素对半稀释而成),2h后再同剂量灌药一次,观察72h内动物死亡数并计算死亡率,结果见表7,梅花点舌丸及胶囊对金葡萄球菌体内攻击小鼠并无显著的保护作用。

表7 梅花点舌胶囊对金葡萄球菌攻击小鼠的保护作用(n=15)

组别	剂量(g/kg)	死亡数	死亡率(%)	P值
NS	-	14	93.3	
梅花点舌胶囊	0.05	14	93.3	>0.05
梅花点舌胶囊	0.10	13	86.7	>0.05
梅花点舌丸	0.10	14	93.3	>0.05

2.8 急性毒性

将梅花点舌胶囊内容物细粉配成不同浓度供试

液,对小鼠灌胃,观察 7d,统计分析。结果:梅花点舌胶囊 $LD_{50} = 1.980\text{g/kg}$, LD_{50} 的 95% 平均可信限 (L_{95}) = $1.980 \pm 0.233(\text{g/kg})$ 。

2.9 长期毒性:采用临床用量 5, 50 和 100 倍 (0.05, 0.50 和 1.0g/kg) 对大鼠灌胃给药 28h 后,结果显示:各组动物在给药期间一般状况 (行为、活动、毛色、饮食、排泄物) 良好;给药组能促进大鼠体重增长;对血常规无明显作用;血清中 TP、ALB、ALP、CRE 3 个剂量给药组均显著低于对照组,通过停药 2 周恢复后检测,各数据恢复正常值,与对照组无明显差异,大剂量组 (1.0g/kg) 动物的肝、胸腺脏器系数下降,停药恢复后回升到与对照组无明显差异;脏器病理学检查亦未发现明显的毒性反应。

长期毒性试验表明,本品临床量 100 倍以内均不会对机体产生明显不可逆性毒性反应,其用药较为安全。

3 讨论与小结

实验结果表明:梅花点舌胶囊能明显加强在体免

心心肌收缩力及收缩强度;对化学性和热板致痛有一定的镇痛作用;对炎症部位毛细血管通透性和蛋清性肿胀有显著的抑制作用,说明梅花点舌胶囊确有抗炎止痛效果,为本品临床治疗疔疮肿痛初起,咽喉牙龈肿痛、口舌生疮等症提供了药效依据。

梅花点舌胶囊对常见致病菌体外的抑制作用不明显,体内抗菌试验显示梅花点舌胶囊无明显保护作用,说明它不是直接作用于病原体。通过对中医传统名方“梅花点舌丹”的分析,可知梅花点舌胶囊的作用原理在于对整个机体功能的调节。梅花点舌胶囊的强心作用说明它能加强心肌功能,改善全身血液循环,从而改善局部组织的营养及损伤部位的修复,提高机体免疫力,这正是中医“治本”的体现。

毒性研究,梅花点舌胶囊 LD_{50} 是临床用药量的 198 倍,在相当临床用量 100 倍时,长毒试验未发现不可逆性毒性反应,表明梅花点舌胶囊临床应用是安全的。