

双黄连滴丸的主要药效学研究

朱社敏 李君安 施存元¹ (杭州 310004 浙江省药品检验所;¹ 金华 321000 浙江尖峰药业有限公司)

摘要 目的:评价双黄连滴丸的主要药效,为临床合理使用提供参考。方法:解热试验、抗炎试验、抗菌试验。结果:双黄连滴丸口服灌胃给药剂量在 10 和 3g/kg(含生药)时,对细菌内毒素引起的家兔体温升高具有良好的解热作用;口服灌胃给药剂量在 20 和 6g/kg(含生药)时,能显著抑制腹腔注射醋酸(HAC)所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增高和二甲苯所致的小鼠耳肿胀($P < 0.01$);能保护由腹腔注射金黄色葡萄球菌引起的动物死亡;体外抗菌试验表明对金黄色葡萄球菌、流感杆菌、B 型链球菌具有较好的抑菌作用(最低抑菌浓度分别为 40、40 和 160 mg/ml 含生药)。结论:双黄连滴丸具有解热、抗炎、抗菌作用。

关键词 双黄连滴丸;解热试验;抗炎试验;抗菌试验

Pharmacodynamics study on a preparation of Shuanghuanglian drop - pill

Zhu She ming(Zhu SM) ,Li Junan(Li JN) (Zhejiang Institute for Drug Control , Hangzhou 310004)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To give some valuable data for the evaluation on its clinical effects of shuanghuanglian drop pill. **METHODS:** The methods of this study included anti - fever experiment ,anti - inflammatory experiment and anti - bacteria experiment . **RESULTS:** At the dosage of 10 and 3g/kg(unprocessed drug) ,oral administration has good anti - fever effect to the fever induced by endotoxin in rabbits . At the oral dosage of 20 and 6g/kg(unprocessed drug) to mice ,this pill has the following effects : ①significantly inhibiting the increased penetrability

of abdominal capillary vessel induced by acetic acid and ear swelling induced by xylene , ②preserving those mice from death caused by abdominal injection of golden - yellow grape coccous , ③having good anti - bacterial effects to golden - yellow grape coccous (40 mg/ ml) , flubacilli(MIC = 40 mg/ ml) and streptococcus B(MIC = 160 mg/ ml) (unprocessed drug) . **CONCLUSION :** Drop - pill of Shuanghuanglian has effects of anti - fever , anti - inflammation and anti - bacteria .

KEY WORDS drop pill of Shuanghuanglian , anti - fever , anti - inflammation , anti - bacteria

双黄连滴丸系由连翘、金银花、黄芩组成,具有辛凉解表、清热解毒作用。为给临床合理使用提供参考,我们进行了双黄连滴丸的主要药效研究,现将结果报告如下。

1 试验材料

1.1 试验药物

双黄连滴丸(浙江尖峰集团,批号 980331,规格:50 ~ 60 mg/粒。每克滴丸相当于 10g 生药)。试验前用水配制成适当浓度的混悬液,体外抗菌试验前经 110℃ 高压灭菌 15 min。

双黄连注射液(哈尔滨制药三厂,批号 9609252,规格:20 ml/支,每毫升相当于生药 1g)。

双黄连口服液(众生制药厂,批号 9802276 规格:10 ml/支,每毫升相当于生药 1.5g)。体外抗菌试验前经 110℃ 高压灭菌 15 min。

1.2 试剂

1.2.1 细菌内毒素国家标准品(大肠杆菌:中国药品生物制品检定所,批号:962,规格:7200 EU/ Amp)。

1.2.2 细菌 金黄色葡萄球菌[CMCC(B) 26003]、大肠杆菌[CMCC(B) 44102](中国药品生物制品检定所)。

流感杆菌、肺炎双球菌、B 型链球菌等 5 株临床致病菌为表 1 双黄连滴丸细菌内毒素所致家兔体温升高的影响/ $\bar{x} \pm s, n = 6$

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ 含生药	体重/kg	基础体温/ $^{\circ}C$	最高体温/ $^{\circ}C$	最高升温值/ $^{\circ}C$
模型组		2.55 ± 0.21	38.38 ± 0.35	39.93 ± 0.30	1.55 ± 0.24
空白组	-	2.40 ± 0.18	38.40 ± 0.20	38.71 ± 0.30	$0.31 \pm 0.18^{*1}$
双黄连滴丸	10	2.32 ± 0.32	38.73 ± 0.32	39.73 ± 0.27	$1.00 \pm 0.22^{*1}$
	3	2.30 ± 0.24	38.67 ± 0.18	39.75 ± 0.31	$1.08 \pm 0.21^{*1}$
	1	2.39 ± 0.14	38.53 ± 0.20	39.70 ± 0.36	1.17 ± 0.4
双黄连口服液	6	2.31 ± 0.17	38.37 ± 0.20	39.42 ± 0.19	$1.05 \pm 0.23^{*1}$
双黄连注射液	4	2.38 ± 0.13	38.40 ± 0.34	39.68 ± 0.31	$1.28 \pm 0.16^{*2}$

注:与模型组比较, $^{*1} P < 0.01, ^{*2} P < 0.05$

结果表明,双黄连滴丸口服灌胃给药剂量在 10g/kg、3g/kg(含生药)时,对细菌内毒素引起的家兔体温升高具有良好的解热作用,与空白组比较有非常显著性意义($P < 0.01$)。

2.2 抗炎试验

2.2.1 对腹腔注射醋酸(HAC)所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响 取小鼠按体重、性别随机分组。注射液皮下注射,其余均灌胃给药,给药体积均为 20 ml/kg,每天给药一次,连续给药 7d,于末次给药 30 分钟后,各鼠尾静脉注射 0.5%伊文思兰生理盐水溶液 0.1 ml/10g 体重,并立即腹腔注射 0.6% HAC 生理盐水溶液 0.2 ml/只,20 min 后脱颈椎处死,打

近五年从杭州地区医院收集(浙江医科大学微生物教研室鉴定并提供)。

1.3 动物

日本大耳白兔,2.2 ~ 2.7 kg,雌雄皆用;昆明种小鼠,雌雄各半,均健康无伤,由浙江省药品检验所动物房提供,合格证号:浙医实动 9601017。

1.4 仪器

ATP-75 型全自动热原测温仪;TU1221 型分光光度计;AE-163 电子天平。

1.5 统计学处理

实验数据以平均值 $\pm$ 标准差($\pm s$)表示,组间差异的显著性检验采用 Excel 97 中 t-test 进行。

2 试验方法和结果

2.1 解热试验

取预测温合格家兔,在试验日按要求测定给药前直肠体温后,按体温随机分组,注射液静脉注射、其他口服灌胃,给药体积均为 4 ml/kg。除空白组外,各组给药后立即静脉注射细菌内毒素 50 EU/kg,以后每隔 30 min 测直肠温度一次,以不同时间所测体温与给药前体温之差值,为体温升温值(体温下降在 0.4℃ 以内者以 0 计),结果见表 1。

开腹腔,用 6 ml 生理盐水洗涤腹腔,收集洗涤液并离心,取上清液于 590 nm 处测吸收度。结果见表 2。

结果双黄连滴丸能显著抑制腹腔注射醋酸(HAC)所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增高,与空白组比,20g/kg、6g/kg(含生药)组,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),与剂量呈相关性。其作用强度与双黄连注射液、双黄连口服液相似。

2.2.2 对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响 动物、分组、给药方法同前,于末次给药 30 min 后,用二甲苯棉球接触小鼠左耳约 5s,15 min 后脱颈椎处死,以打孔器将小鼠双耳相同部位等面积切下,用电子天平精确称重,以左耳重减右耳重为小鼠

表 2 双黄连滴丸对腹腔注射醋酸(HAC) 所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响/ $\bar{x} \pm s, n = 12$

组 别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ 含生药	吸收度
空白/水	-	0.117 $\pm$ 0.025
	20	0.046 $\pm$ 0.010 ^{*1}
双黄连滴丸	6	0.077 $\pm$ 0.041 ^{*1}
	2	0.099 $\pm$ 0.029
双黄连口服液	30	0.082 $\pm$ 0.049 ^{*2}
双黄连注射液	20	0.074 $\pm$ 0.030 ^{*1}

注:与空白组比较,^{*1} $P < 0.01$,^{*2} $P < 0.05$

的耳肿胀度,并求出抑制率。结果结果见表 3。

表 3 双黄连滴丸对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响/ $\bar{x} \pm s, n = 12$

组 别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ 含生药	耳肿胀度/ $10^{-4} g$	抑制率/ %
空白组	-	122.000 $\pm$ 27.429	
双黄连滴丸	20	79.250 $\pm$ 27.694 ^{*1}	35.04
	6	91.083 $\pm$ 24.141 ^{*1}	25.34
	2	96.000 $\pm$ 23.394 ^{*2}	21.31
双黄连口服液	30	90.667 $\pm$ 20.676 ^{*1}	25.68
双黄连注射液	20	93.750 $\pm$ 17.602 ^{*1}	23.16

注:与空白组比较,^{*1} $P < 0.01$,^{*2} $P < 0.05$

结果表明,双黄连滴丸能显著抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀,与空白组比,20g/ kg、6g/ kg(含生药)差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。抑制率与剂量呈相关性。

2.3 抗菌试验

2.3.1 对腹腔注射金黄色葡萄球菌引起小鼠死亡的保护作用 取小鼠按性别、体重随机分组,注射液腹腔注射(最后一次皮下注射),其余均口服灌胃,给药体积均为 40 ml/ kg,每天一次,连续给药 7d,在最后一次给药 30 min 后,腹腔注射金黄色葡萄球菌的硫乙醇酸盐培养液(37℃ $\pm$ 1℃,24h,细菌数约 10^8 / ml),剂量为每鼠 0.5 ml,即刻观察,并连续观察 7d,记录每天小鼠死亡情况,存活小鼠用 Bliss's 法计算出半数有效量(ED_{50})。结果见表 4。

结果表明,双黄连滴丸对腹腔注射金黄色葡萄球菌引起的小鼠死亡有一定的保护作用, $ED_{50} +$ 为 53.6g/ kg(含生药)。与口服液相比,保护作用较弱,但两者的 ED_{50} 差异没有显著性意义($P > 0.05$)。

2.3.2 体外抗菌试验 MIC 测定采用标准试管二倍稀释法。MBC 测定用平板活菌计数法。结果见表 5。

结果表明双黄连滴丸对各种细菌均有一定的抑制和杀灭作用,特别对金黄色葡萄球菌、流感杆菌和 B 型链球菌,其最低抑菌浓度(MIC) 为 40 ~ 160 mg/ ml(生药)。

3 讨 论

双黄连滴丸是浙江尖峰集团根据双黄连注射液剂型改革而成,从上述实验结果可见,双黄连滴丸对细菌内毒素引

表 4 双黄连滴丸对腹腔注射金黄色葡萄球菌引起小鼠死亡的影响/ $\bar{x} \pm s, n = 11$

组 别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ 含生药	存活数	存活率	$ED_{50} \pm s$
空白/水	-	0	0	
双黄连滴丸	100	10	90.91	
	60	6	54.55	
	36	2	18.18	53.6 $\pm$ 9.4 g/ kg
	22	1	9.09	
	13	0	0	
双黄连口服液	60	9	81.82	
	36	4	36.36	40.8 $\pm$ 3.1
	22	1	9.09	
	13	0	0	
双黄连注射液	40	11	100	
	24	2	63.64	
	14.4	2	18.18	19.16 $\pm$ 5.33
	8.6	1	9.09	
	5.2	0	0	

表 5 双黄连滴丸体外抑菌试验结果/液体试管法

细菌名称	双黄连滴丸		双黄连注射液		双黄连口服液	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
金黄色葡萄球菌	40	1250	60	500	30	90
大肠杆菌	1250	2500	250	*	180	*
肺炎双球菌	620	1250	500	*	360	*
流感杆菌	40	1250	10	*	180	*
B 型链球菌 001	160	620	500	*	180	750
B 型链球菌 002	160	620	500	*	180	750
绿脓杆菌	620	1250	500	*	180	750

起的家兔体温升高具有良好的解热作用,能显著抑制腹腔注射醋酸(HAC) 所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增高和二甲苯所致的小鼠耳肿胀,能保护由腹腔注射金黄色葡萄球菌引起的动物死亡,对金黄色葡萄球菌、流感杆菌、B 型链球菌具有较好的抑菌作用,是一种较好的清热解毒药。与双黄连口服液、双黄连注射液相比,抗炎作用较好,体内抗菌作用较弱,分析产生的原因,这可能与给药后药物吸收过程不同有关。另外与双黄连口服液、双黄连注射液相比,双黄连滴丸还具有携带和服用方便等优点。

参考文献

- 1 卫生部药政管理局.中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学).北京,1992:1201.
- 2 陈奇主编.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1993:271,302.

收稿日期:1999-12-23