

咳停片祛痰作用及析方研究

李志民 谢强敏¹ 沈文会¹ (杭州 310003 浙江康恩贝集团有限公司; ¹ 杭州 310006 浙江大学医学院国家药品监督管理局浙江呼吸药物研究实验室)

摘要 目的:观察咳停片的祛痰作用,通过初步析方评价该处方的配伍合理性。方法:复方组(咳停片)、无氯组(不含氯化铵的咳停片)和氯化铵组 3 组,比较 3 组对小鼠气管酚红排泌和青蛙食道纤毛运动的影响。结果:复方组、无氯组、氯化铵组均能增强小鼠气管酚红排泌量,加快青蛙食道纤毛运动的速度,但复方组的作用强度明显优于无氯组或氯化铵组。结论:氯化铵与中药成分的协同作用证明咳停片是一个合理的处方。

关键词 咳停片;祛痰作用;协同作用

Expectorant effect of Keting tablets and analysis of the prescription

Li Zhi ming(Li Z)¹, Xie Qiang min(Xie Q M), Shen Wenhui(Shen WH) (*Zhejiang Respiratory Drugs Research Laboratory of State Drugs Administration of China, Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310031* . ¹ *Zhejiang CONBA group Co, LTD, Hangzhou 310031*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study expectorant effect of Keting tablet (KT) and evaluate the prescription reasonableness by exploring pharmacodynamics of its components. **METHOD:** The prescription was divided into three groups, i.e. as compound prescription (KT), non-ammonium chloride (including all the components of KT but ammonium chloride) and ammonium chloride. Their different expectorant effects on the tracheal phenol red secretion in mice and the esophageal mucociliary transport in frog were observed. **RESULTS:** All groups increase tracheal phenol red secretion and mucociliary transport, but the effect of KT was more potent than non-ammonium chloride or ammonium chloride. **CONCLUSION:** Synergism between ammonium chloride and the Chinese medicine of KT demonstrated KT is a reasonable prescription.

KEY WORDS Keting tablet (KT), expectorant, synergism

咳停片(Tankening tablet, TKN)是一个复方制剂,主要成分为桔梗流浸膏、远志流浸膏、甘草流浸膏、八角茴香油和氯化铵等。我们已经证明了该处方具有镇咳作用。本研究侧重了解该处方在祛痰方面的作用,并进行初步析方研究,评价其配伍合理性。

1 材料

1.1 药品与试剂 酚红(上海化学试剂总厂所属上海试剂三厂,批号:900615,用生理盐水配制成 2.5 % 的浓度备用);氢氧化钠(浙江萧山化学试剂厂,批号:20000726,用去离子水配置成 1 mol/L);咳停片处方(母桔梗流浸膏 40 ml、桔梗流浸膏 60 ml、远志流浸膏 60 ml、甘草流浸膏 100 ml、甘草浸膏 40 g、氯化铵 50 g、碳酸钙 60 g、八角茴香油 4 ml 等成分制成 1000 片,每片含氯化铵 50 mg。原料药由浙江省康恩贝研究开发中心提供。按处方将 1000 片咳停片的原料药加蒸馏水至 350 ml,即 2.86 片/ml)。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重 25 ~ 30g,雌雄各半,浙江省药品检验所实验动物中心提供,合格证号 96 - 10217;青蛙,25g 左右,浙江大学医学院实验动物中心提供。

2 方法

2.1 实验分组 设复方组(KT)、无氯组(不含氯化铵的 KT)和氯化铵组 3 组,每组 4 个剂量;氯化铵或氯化乙酰胆

碱组为阳性对照,生理盐水或任氏液组为阴性对照(具体见表 1 和表 2)。

2.2 小鼠酚红排泌试验^[1]

将 2.5 % 酚红置电磁搅拌器上边混合边注射,2.5 % 酚红 0.2 mL/10g 体重 ip,30 min 后脱臼处死动物,分离气管(避免分离气管时出血),取喉结下至肺门的主气管,每一气管放置一支 5 ml 试管内,加生理盐水 1.0 ml,震荡洗涤 30 min 后,加 1 mmol/L NaOH 0.1 ml,混匀后 150g 离心 10 min,取上清液于 722 型分光光度计以 A546nm 测定酚红含量。标准曲线绘制:取 4.17×10^{-7} 、 8.34×10^{-7} 、 1.67×10^{-6} g/L 浓度的酚红液在 A546nm 测定 A 值,绘制曲线。实验结果根据酚红标准曲线的回归方程计算出小鼠的气道酚红排泌量(μ g/ml)。

2.3 青蛙食道纤毛运动实验^[2]

将毁脑脊髓后的蛙固定于板上,分离口腔上腭至食道末端的粘膜,取 2.5cm × 1.5cm 粘膜平贴于板上,加以固定,定时以任氏液湿润粘膜表面。每只试验的蛙食道粘膜均先用活性炭(半粒芝麻大小)测定一次 2.0cm 长度的运动时间,作为粘膜标本的筛选,剔除运动时间 < 80s、> 150s 的标本。筛选合格的粘膜标本以含受试药物的任氏液湿润,用同样大小的活性炭粒再测定一次运动 2.0cm 长度的运动时间作为用药后所需要的运动时间,并与加任氏液对照组比较组间显著

性差异。

2.4 统计

用微机和 Sigma Stat 统计软件(Sigmastat 1.01 for Windows 95, 1992, Jandel corporation, USA)。ED₅₀(95%可信限)和 EC₅₀(95%可信限)用上海科学技术出版社 POMS 2.0 版软件计算。具体方法见结果中的表注。

3 结果

3.1 对小鼠气道酚红排泄的促进作用和拆方后的作用强度比较 复方、无氯、氯化铵组与生理盐水对照组比较,均能促进小鼠气道酚红排泄,见表1。复方组 ED₅₀(95%可信限)为 0.50(0.46~0.56) ml/kg;无氯组为 1.12(0.83~1.52) ml/kg;氯化铵组为 2.89(2.51~3.31) ml/kg。复方组促进小鼠气道酚红排泄作用强度是无氯组的 2.22 倍,是氯化铵组的 5.74 倍;三者的强度依次为复方组>无氯组>氯化铵。

表1 咳停片对小鼠气道酚红排泄的促进作用($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (ml/kg)	酚红排出量 (μg/ml)	酚红排泄 增加%
生理盐水对照	23	10.0	0.58±0.18	
复方	10	0.33	0.69±0.20	18.7
	7	0.51	0.94±0.21**	61.4
	8	0.80	0.98±0.31**	67.6
	8	1.00	1.39±0.32***	138.4
无氯	10	0.40	0.73±0.18	24.9
	18	0.80	0.85±0.24**	46.5
	8	1.54	0.89±0.20**	52.1
	7	3.00	1.27±0.18***	118.0
15%氯化铵	9	1.35	0.66±0.23	13.4
	8	2.10	0.78±0.25*	33.6
	8	3.28	0.90±0.22**	54.0
	7	6.40	1.58±0.40**	170.3

表注:复方、无氯组剂量每 ml 中含氯化铵 143 mg。统计方法: Dunnett's, 与生理盐水组比较 * P<0.01, ** P<0.01, *** P<0.001。

3.2 对蛙上腭和食道粘膜纤毛运动的增强作用和拆方后的作用强度比较:复方、无氯、氯化铵和阳性对照药乙酰胆碱组均呈剂量反应增加蛙上腭和食道纤毛运动,见表2。复方组 EC₅₀(95%可信限)为 3.1×10⁻³(7.0×10⁻⁴~1.3×10⁻²) ml/L;无氯组为 5.9×10⁻³(1.9×10⁻³~1.9×10⁻²) ml/L;氯化铵组为 1.4×10⁻²(3.8×10⁻³~4.9×10⁻²26.9) ml/L;乙酰胆碱组为 9.8×10⁻⁷(1.9×10⁻⁷~5.0×10⁻⁶) ml/L。复方组增强蛙上腭和食道纤毛运动的作用强度是无氯组的 1.9 倍,是氯化铵组的 4.5 倍;三者的强度依次为复方组>无氯组>氯化铵。

4 讨论

咳停片的主要成分是氯化铵、甘草、桔梗、远志和八角茴香油等。文献报道甘草、桔梗和远志单独应用具有祛痰作用^[3-7],氯化铵具有促进小鼠气道酚红排泄^[1],增大大鼠气道纤毛摆动频率的作用^[8]。但至今尚未见有氯化铵与上述中药成分组方的祛痰作用的报道。本研究的结果证明氯化铵单独应用具有祛痰作用,并呈量效关系。在本处方中,氯化铵与其他中药成分配伍,除了能增加镇咳作用外^[9],还能

增加祛痰作用。在本研究中,把氯化铵从处方中撤除,结果以桔梗、甘草、远志和桔梗等合伍的中药复方作用强度明显下降,表明氯化铵与中药成分有协同作用。此外,我们在镇咳实验中也证明了它们的协同作用^[9]。

两种实验方法的结果都表明,复方组的祛痰作用比无氯组或氯化铵组强,证明了咳停片组方的合理性和可行性。

表2 咳停片对蛙上腭和食道粘膜纤毛运动的促进作用($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 (ml/L)	纤毛运动时间 (sec/cm)	纤毛运动 时间减少%
任氏液对照	10		86.6±32.9	
复方	10	10 ⁻²	40.1±10.3**	53.7
	10	10 ⁻³	46.3±6.0**	46.5
	10	10 ⁻⁴	55.6±11.7*	35.8
	10	10 ⁻⁵	65.8±12.0*	24.0
任氏液对照	10		87.5±38.6	
无氯	10	10 ⁻²	44.4±11.7**	49.3
	10	10 ⁻³	51.2±21.0**	41.5
	10	10 ⁻⁴	60.2±20.3*	31.2
	10	10 ⁻⁵	78.8±42.4	9.9
任氏液对照	10		104.9±40.8	
15%氯化铵	10	10 ⁻²	52.1±14.7**	50.3
	10	10 ⁻³	73.1±15.6*	30.3
	10	10 ⁻⁴	88.5±22.8	15.6
	10	10 ⁻⁵	91.6±19.3	12.7
任氏液对照	14		98.8±37.5	
乙酰胆碱	14	10 ⁻⁶	48.6±13.7**	50.8
	7	10 ⁻⁷	62.1±19.6**	37.2
	7	10 ⁻⁸	70.6±27.3*	28.5
	7	10 ⁻⁹	80.0±34.3	19.0

表注:复方、无氯组剂量每 ml 中含氯化铵 143 mg。统计方法: Dunnett's, 与生理盐水组比较 * P<0.01, ** P<0.01, *** P<0.001。

参考文献

1 Engler H, Szelenyi L, Tracheal phenol red secretion, a new methods for secreting mucosecretolytic compounds. J pharmacol Methods, 1984, 11: 151.

2 中华人民共和国药政局编. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药理学 毒理学), 1993, 82.

3 谢强敏, 丁如濂, 杨秋火, 等. 艾叶油的呼吸系统药理研究—I, 支气管扩张、镇咳和祛痰作用. 中国现代应用药学杂志, 1999, 16(4): 16.

4 彭汶铎, 许实波. 四种远志皂苷的镇咳和祛痰作用. 中国药理学杂志, 1998, 33(8): 491.

5 袁立友. 甘草在止咳化痰药中的应用. 天津药学, 2001, 13(1): 28.

6 俞腾飞. 甘草黄酮、甘草浸膏及甘草次酸的镇咳祛痰作用. 中成药, 1993, (3): 32.

7 赵耕先. 桔梗不同部位的祛痰作用. 中药材, 1989, (1): 38.

8 Melville GN, Ismail S, Sealy C. Tracheobronchial function in health and disease. Effect of mucolytic substances. Respiration, 1980, 40(6): 329.

9 李志民, 谢强敏, 郭磊, 等. 咳停片对豚鼠咳嗽反射的抑制作用及析方研究. 中国现代应用药学杂志, 2002, 19(2): 98.

收稿日期: 2002-04-15