中国药业
China Pharmaceuticals
2020年12月5日 第29卷第23期
Vol. 29, No. 23, December 5, 2020

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.23.004

梨杷止咳合剂药效学研究

符 冰[1],刘锐锋[1△],唐 蕾[1],赵伟国[1],王术玲[2],巫柳岑[2]
(1.广东省中山市人民医院,广东 中山 528404; 2.广州中医药大学中药学院,广东 广州 510006)

摘要:目的 探讨梨杷止咳合剂的止咳、祛痰、平喘作用。**方法** 将小鼠随机分为空白对照组、供试品组、阳性药对照组,各6只。通过25%氨水诱发小鼠咳嗽模型,以咳嗽潜伏期时间和咳嗽次数为指标,观察梨杷止咳合剂的止咳作用;通过小鼠酚红排泌祛痰试验,测定气管浸出液分光光度值,以酚红排泌量为指标,观察祛痰作用;喷入0.1%磷酸组胺和2%氯化乙酰胆碱诱发小鼠哮喘,建立哮喘模型,以6 min内引喘潜伏期为指标,观察平喘作用。**结果** 与空白对照组比较,梨杷止咳合剂能显著减少氨水所致小鼠咳嗽次数($P<0.05$),延长氨水致小鼠咳嗽的潜伏期时间($P<0.05$),可显著增加小鼠酚红排泌量($P<0.05$),延长磷酸组胺和氯化乙酰胆碱致小鼠哮喘发作的潜伏期时间($P<0.05$)。**结论** 梨杷止咳合剂具有较好的止咳、祛痰、平喘作用。

关键词:梨杷止咳合剂;止咳;祛痰;平喘;药效学
中图分类号:R932;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)23－0018－04

Pharmacodynamics of Lipa Zhike Mixture

FU Bing[1], *LIU Ruifeng*[1], *TANG Lei*[1], *ZHAO Weiguo*[1], *WANG Shuling*[2], *WU Liucen*[2]
(*1. Zhongshan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong, China 528404; 2. School of Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510006*)

Abstract: Objective To investigate the antitussive, expectorant and antiasthmatic effects of Lipa Zhike Mixture. **Methods** The mice were randomly divided into the blank control group, drug administration group and positive control group, 6 cases in each group. The mice cough models were induced by 25% ammonia, and the incubation period and cough frequency were taken as the indexes to observe the antitussive effect of Lipa Zhike Mixture. The expectorant test of phenol red excretion in the trachea of mice was used to measure the spectrophotometric value of tracheal leaching solution, and the phenol red excretion was taken as the index to observe the expectorant effect of Lipa Zhike Mixture. Mice asthmatic models were induced by injection of 0.1% histamine phosphate and 2% acetylcholine chloride. The asthmatic effect of Lipa Zhike Mixture was observed with the incubation period of asthma within 6 min as the index. **Results** Compared with the blank control group, Lipa Zhike Mixture could significantly reduce the times of cough induced by ammonia($P<0.05$), prolong the incubation period of cough induced by ammonia($P<0.05$), significantly increase the phenol red excretion in mice($P<0.05$), and significantly prolong the incubation period of asthma induced by histamine phosphate and acetylcholine chloride($P<0.05$). **Conclusion** Lipa Zhike Mixture has good antitussive, expectorant and anti－asthmatic effects.

Key words: Lipa Zhike Mixture; antitussive; expectorant; anti－asthmatic; pharmacodynamics

梨杷止咳合剂为中山市人民医院的多年经验方,由梨干、菊花、苦杏仁、枇杷叶、桑白皮、北沙参、桔梗、甘草8味中药组方,具有化痰止咳、清热去燥、润肺生津的功效[1],临床用于治疗肺燥咳嗽、喉痒干咳、急慢性支气管炎、喘息性支气管炎、久咳不止。本研究中分别进行了小鼠25%氨水喷雾引咳试验、小鼠酚红排泌祛痰试验、0.1%磷酸组胺和2%氯化乙酰胆碱诱发小鼠哮喘试验,拟观察梨杷止咳合剂的止咳、祛痰、平喘作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、试药与仪器

动物:SPF级健康昆明种小鼠18只,雌雄各半,体质量(20±2)g,均由广东省医学实验动物中心提供,动物合格证号为SCXK(粤)2018－0002。试验动物饲养在广州中医药大学中药学院SPF级动物房,恒温环境(23±1)℃,12 h昼夜更替,自由饮食饮水,定时更换小鼠垫料。试验获得广州中医药大学试验动物伦理审查委员会批准。

试药:梨杷止咳合剂(中山市人民医院,批号分别为20181216,20190415,20190521,规格为每瓶300 mL);氢溴酸右美沙芬片(广州白云山华光制药股份有限公司,批号为190009,规格为每片15 mg);氯化钠注射液(江西科伦药业有限公司,批号为2008050727,规格为每支500 mL∶4.5 g);氨茶碱(山西太原药业有限公司,批号为190211,规格为每片0.3 g);25%氨水(广东光华化学药厂有限公司,分析纯,批号为20081020);磷酸

*基金项目:2019年度广东省中医药局面上科研项目[20191362]。
第一作者:符冰,女,大学本科,副主任中药师,研究方向为中药质量标准及院内制剂,(电子信箱)591240536@qq.com。
△通信作者:刘锐锋,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学、药事管理与药学科普,(电子信箱)rfl2005@126.com。

组胺（批号为 C10548538），氯化乙酰胆碱（批号为 C10531451），均购自上海麦克林生化科技有限公司；酚红（分析纯，上海化学试剂总厂，批号为 920924）；氯化铵（批号为 20151107－2），氢氧化钠（批号为 20170210－1），均为分析纯，购自广州化学试剂厂。

仪器：L5S 型紫外－可见分光光度计（上海双旭电子有限公司）；BP211D 型准微量电子分析天平（珠海天创仪器有限公司，精度为十万分之一）；ZH－E11 型医用超声雾化器（中国航空工业集团公司）。

1.2 方法

25% 氨水喷雾引咳小鼠试验[2]1363,[3-4]：将 18 只健康昆明种小鼠随机分为空白对照组、供试品组、阳性药对照组，每组 6 只。空白对照组给予 0.9% 氯化钠溶液 0.02 mL/g 灌胃，阳性药对照组给予氢溴酸右美沙芬片 0.03 mg/g 灌胃，供试品组给予梨杷止咳合剂 0.04 mL/g 灌胃，每天 1 次，连续 5 d。试验开始前 12 h 内禁食不禁饮，末次给药 1 h 后，将各组小鼠放入 1 000 mL 钟形玻璃罩中，用 25% 氨水喷雾 15 s，观察小鼠的咳嗽动作（张大嘴，腹肌收缩，有时会有咳嗽声），记录小鼠的咳嗽潜伏期（小鼠放入钟形玻璃罩中至出现咳嗽的时间）及 3 min 内的咳嗽次数。

小鼠酚红排泌祛痰试验[5-8]：先进行酚红标准曲线的制备，取酚红适量，精密称定，用适量 1 mol/L 氢氧化钠溶解，配成质量浓度为 50 μg/mL 的酚红溶液，分别取 0.5，0.6，0.7，0.8，0.9，1.0 mL 置 10 mL 容量瓶中，加 1 mol/L 氢氧化钠溶液定容，稀释得 2.5，3.0，3.5，4.0，4.5，5.0 μg/mL 系列质量浓度的酚红溶液。依法测定吸光度值，以酚红排泌量（X）为横坐标、吸光度值（Y）为纵坐标进行线性回归，得标准曲线方程 $Y=25.846X+0.034\,3$（$r=0.999\,2$）。小鼠分组同 25% 氨水喷雾引咳小鼠试验方法。空白对照组给予 0.9% 氯化钠溶液 0.02 mL/g 灌胃，阳性药对照组给予氯化铵 1.0 mg/g 灌胃，供试品组给予梨杷止咳合剂 0.04 mL/g 灌胃，每天 1 次，连续 5 d。试验开始前 12 h 内禁食不禁饮，末次给药 0.5 h 后，各组小鼠分别按体质量（0.1 mL/10 g）腹腔注射 0.05% 酚红溶液，注射酚红 0.5 h 后，处死小鼠，剪开颈部皮肤，小心分离气管（操作过程中避免出血），剥离气管周围组织，剪取自甲状软骨气管至气管分支处的一段气管放入试管，注入 0.1 mL 1 mol/L 氢氧化钠及 2 mL 0.9% 氯化钠溶液充分振荡，混匀，取上清液，在 546 nm 波长处测定吸光度（A）。用已知浓度酚红溶液做标准曲线，根据曲线计算酚红排泌量（μg/mL）。

小鼠平喘试验[2]1379,[9-11]：小鼠分组同 25% 氨水喷雾引咳小鼠试验方法。空白对照组给予 0.9% 氯化钠溶液 0.02 mL/g 灌胃，阳性药对照组给予氨茶碱 0.025 mg/g 灌胃，供试品组给予梨杷止咳合剂 0.04 mL/g 灌胃，每天 1 次，连续 5 d。末次给药后 1 h，将小鼠置 1 000 mL 钟形玻璃罩中，以 0.1% 磷酸组胺和 2% 氯化乙酰胆碱等量的混合溶液，喷雾 15 s 致喘，观察小鼠 6 min 内引喘潜伏期（从开始喷雾到哮喘发作、呼吸困难，直至抽搐跌倒的时间）。超过 360 s 未发生抽搐症状的小鼠按 360 s 计。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X}\pm s$ 表示，组间比较行独立样本 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止咳作用

与空白对照组比较，供试品组和阳性药对照组均能显著延长咳嗽潜伏期和减少咳嗽次数（$P<0.05$）；供试品组与阳性药对照组比较，无显著差异（$P>0.05$）。详见表 1。

表 1 小鼠 25% 浓氨水喷雾引咳试验结果（$\bar{X}\pm s$，$n=6$）

组别	咳嗽潜伏期（s）	咳嗽次数（次）
空白对照组	26.17±7.55	110.67±14.10
供试品组	38.17±10.57*	82.17±18.44*
阳性药对照组	28.83±7.25*	90.67±11.13*

注：与空白对照组比较，* $P<0.05$。表 2 同。

2.2 祛痰作用

与空白对照组比较，供试品组和阳性药对照组均能显著增加酚红排泌量（$P<0.05$）；供试品组与阳性药对照组比较，无显著差异（$P>0.05$）。详见表 2。

表 2 小鼠酚红排泌祛痰和平喘试验结果（$\bar{X}\pm s$，$n=6$）

组别	酚红排泌量（μg/mL）	引喘潜伏期（s）
空白对照组	1.421±0.573	80.33±13.69
供试品组	3.318±0.306*	125.50±11.27*
阳性药对照组	3.763±0.531*	136.33±18.94*

2.3 平喘作用

与空白对照组比较，供试品组和阳性药对照组均能显著延长 0.1% 磷酸组胺和 2% 氯化乙酰胆碱等量的混合液致小鼠哮喘发作的潜伏期时间（$P<0.05$）；供试品组与阳性药对照组比较，无显著差异（$P>0.05$）。详见表 2。

3 讨论

咳嗽是中医临床常见病症，单独发病或伴随其他疾病出现，常反复发作，缠绵难愈。经过多年临床试验与研究，中医学认为外感六淫与内伤袭肺均能引起咳嗽。肺燥咳嗽属中医外感咳嗽，由燥邪烧灼津液、肺失清润引起，表现为咳嗽声清，干咳无痰，或少痰、稠而咳吐不爽，剧咳时连声不休，唇干咽燥，舌干、脉浮，病程较长，缠绵

难愈，属中医“久咳”范畴。中医治疗以清燥润肺、养阴生津为主[12]。梨杷止咳合剂为该治疗理论所得经验方，方中梨干清肺化痰、生津止渴，菊花疏散风热、平肝明目、清热解毒，二者共为君药，共奏疏风清热、去燥生津之功效；苦杏仁降气止咳平喘、润肠通便，枇杷叶清肺止咳、降逆止呕，桔梗开宣肺气、利咽、祛痰、排脓，三者共为臣药，有化痰、止咳、平喘之功效；桑白皮泻肺平喘、利水消肿，北沙参清肺、润燥、养阴，二者共为佐药；甘草补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、调和诸药，为方中使药。研究发现，治疗咳嗽使用频数较高的中药有甘草、桔梗、桑白皮、苦杏仁、枇杷叶，常用药对有甘草－桔梗、甘草－苦杏仁、桑白皮－甘草、桔梗－苦杏仁[13]。甘草－桔梗二者配伍可增强泻火解毒、利咽消痰之功效；甘草－苦杏仁宣肺平喘；桑白皮－甘草为泻白散的经典组合，用于肺热、痰多、喘咳；桔梗－苦杏仁为临床常用止咳、平喘、祛痰常用经典药对，在《景岳全书》《济生方》《温病条辨》中均有记载，苦杏仁辛散苦降，以降为主，擅于宣降肺气，润燥下气，桔梗升清降浊，以升为主，宣通肺气，一升一降，二者合用，升降调和，具有极佳的祛痰止咳功效。统观全方，组方严谨，气津并调，升降并用，共奏化痰止咳平喘、清热去燥、润肺生津之功效。

本研究中，选用0.9%氯化钠溶液作空白对照，阳性对照选用氢溴酸右美沙芬片，通过25%氨水喷雾诱发小鼠咳嗽模型，试验表明梨杷止咳合剂能显著延长咳嗽潜伏期时间，且比氢溴酸右美沙芬片时间长；与空白对照组比较，咳嗽次数明显减少（$P<0.05$），与阳性药对照组作用接近（$P>0.05$），表明具有良好的止咳效果。梨杷止咳合剂通过抑制咳嗽中枢来达到镇咳作用，这可能与苦杏仁降气止咳，枇杷叶清肺止咳，甘草化痰止咳的功效有关。现代药理学研究发现，苦杏仁具有镇咳平喘、抗炎镇痛、抗肿瘤等作用[14]，苦杏仁苷分解产生微量的氢氰酸，氢氰酸可对呼吸中枢产生抑制作用从而止咳平喘；枇杷叶水煎液具有止咳、化痰、平喘之功效，常用于治疗急慢性呼吸道疾病[15]；甘草覆盖在发炎的咽部黏膜上，可缓和炎性刺激而镇咳。

小鼠气管酚红排泌法是较常用的祛痰试验方法，空白对照选用0.9%氯化钠溶液，阳性对照选用氯化铵。结果显示，与空白对照组比较，供试品组小鼠的酚红排泌量显著增加（$P<0.05$），与阳性药对照组比较，无显著差异（$P>0.05$），表明有良好的祛痰效果。这可能与桔梗宣肺利咽、祛痰排脓，枇杷叶清肺止咳，甘草化痰止咳的功效有关。现代药理学研究发现，桔梗水提液镇咳、祛痰疗效显著[16]；张娜等[17]发现，枇杷叶水提物能显著增加小鼠的酚红排泌量；甘草通过促进咽部和支气管黏液的分泌，使痰易于咳出，呈现祛痰镇咳作用[18]。

平喘作用试验结果显示，与空白对照组比较，供试品组明显延长哮喘发作潜伏期时间（$P<0.05$），与阳性药对照组比较，无差异，表明梨杷止咳合剂有较好的平喘作用。这与方中苦杏仁降气止咳平喘，枇杷叶清肺止咳、平喘，桑白皮泻肺平喘等的功效有关。现代药理学研究发现，枇杷叶有祛痰、止咳、抗炎作用。HUANG等[19]研究发现，枇杷叶三萜酸影响慢性支气管炎大鼠肺泡巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的表达，枇杷叶三萜酸通过抑制一氧化氮（NO）浓度增加、抑制p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）磷酸化、抑制iNOS表达，以达到治疗慢性支气管炎的作用。谭冰心等[20]研究发现，枇杷叶粗提物可以抑制与哮喘和慢性阻塞性肺炎等炎性疾病密切相关的磷酸二酯酶4（PDE4）的活性，表明枇杷叶止咳平喘的药理作用与PDE4相关。桑白皮具有止咳、平喘、祛痰、利尿等多种药理作用，还有免疫调节、抗过敏、抗炎、抗氧化等多种药理活性[21]。秦向征等[22]研究发现，桑白皮水煎液明显抑制哮喘小鼠模型炎性细胞，并使之减少，可有效改善肺部炎性症状，这可能是桑白皮平喘的主要作用机制。

中医学讲究整体观与辨证论治，故在中医药理论指导下使用的中药复方制剂是一个有机的整体，不是单纯的药物药效叠加，一般通过严格的配伍，增强疗效，减少毒副作用，以实现单味药物所不能起到的药理作用。总之，梨杷止咳合剂具有良好的止咳、化痰、平喘作用。

参考文献：

[1] 周　俊，唐　蕾，黄　峰，等. 梨杷止咳合剂的质量标准研究[J]. 海峡药学，2016，28(3)：63－65.
[2] 徐叔云，卞如濂，陈　修. 药理实验方法学(第三版)[M]. 北京：人民卫生出版社，2002.
[3] 陈　奇. 中药药理研究方法学(第2版)[M]. 北京：人民卫生出版社，2006：623－643.
[4] 纪博硕，尤艳芳，凌　爽，等. 麻姜宣肺胶囊药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(14)：164－167.
[5] 俞　琦，欧江琴，冯　果，等. 固本舒喘颗粒平喘、止咳、祛痰作用的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报，2017，39(2)：16－18.
[6] 李永华，韩　涛，吴国泰，等. 芩仙胶囊治疗支气管哮喘的主要药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(4)：209－212.
[7] 陈会丛，杨海润，钟雨秋，等. 同仁堂儿童清肺口服液的镇咳、祛痰、平喘作用的实验研究[J]. 中医药导报，2016，22(6)：37－39.
[8] 杜莹洁，陈会丛，钟雨秋，等. 同仁堂儿童清肺丸镇咳祛痰平喘作用的实验研究[J]. 中华中医药杂志，2017，32(6)：2773－2775.
[9] 顾　俊. 咳喘平胶囊药效学研究[J]. 内蒙古中医药，2016，35(13)：147.
[10] 李　星，李竹英，王雪慧，等. 平喘颗粒的药效学研究[J]. 现代生物医学进展，2017，17(18)：3456－3461.