

doi:10.3969/j.issn.1007-4856.2013.04.016

甘桔冰梅片防治急性咽炎的主要药效学研究

兰艳丽¹ 涂晓敏¹ 谭正怀²

【摘要】目的 评价甘桔冰梅片防治急性咽炎的主要药效学作用。**方法** 局部涂抹辣椒素复制大鼠急性咽炎模型, 然后分别应用不同剂量甘桔冰梅片进行治疗, 观察其疗效及抑菌效应。**结果** 甘桔冰梅片各剂量组均可显著减轻模型大鼠咽部黏膜上皮损伤、充血、水肿及炎细胞浸润等急性炎症反应, 与模型组比较, 均有统计学意义, 尤以2.66g/kg和5.32 g/kg剂量组效果更为明显。同时, 甘桔冰梅片还对金黄色葡萄球菌及乙型溶血性链球菌的生长具有一定的抑制效应。**结论** 甘桔冰梅片可显著减轻急性咽炎大鼠的炎症反应, 并具有一定的抑菌作用。

【关键词】 急性咽炎; 动物模型; 甘桔冰梅片; 疗效; 药效学实验

Pharmacodynamics study of Ganju Bingmei Tablets in the prevention and treatment of acute pharyngitis

LAN Yanli, TU Xiaomin, TAN Zhenghui

Department of Otolaryngology, the Fifth Chengdu Municipal Hospital, Sichuan, 611130, China

【Abstract】Objective To investigate the major pharmacodynamics effects of Ganju Bingmei Tablets (GJBMT) on the prevention and treatment of acute pharyngitis based on an experimental study. **Methods** Model of acute pharyngitis was prepared with rats by the method of pharyngeal painting with capsaicin. Then, GJBMT was given to these rats with experimental acute pharyngitis at various dosages to observe its therapeutic effect on the lesion in the pharynx. At the same time, its inhibitory effect on infecting bacteria was also investigated experimentally. **Results** Animals in all groups with various levels of dosages showed significantly therapeutic effect on kind of acute pharyngeal inflammatory reaction, such as to alleviate epithelial damage, hyperemia, tissue edema and inflammatory cell infiltration, with statistically significance when compared with that of modeling group ($P < 0.05$), especially in the groups with either dosages of 2.66g/kg or 5.32 g/kg. Meanwhile, GJBMT showed some inhibitory effect on *Staphylococcus aureus* and beta hemolytic streptococcus. **Conclusion** Ganju Bingmei Tablets hold significant therapeutic effect on acute pharyngitis of rats to alleviate inflammatory reaction pharyngeal mucosa, and can give rise inhibitory effect on the growth of bacteria at a certain level.

【Key words】 Acute pharyngitis; Animal model; Ganju Bingmei Tablets; Therapeutic effect; Pharmacodynamics experiment

急性咽炎在祖国医学中属“急喉痹”范畴。多因风热邪毒侵袭咽喉, 内伤于肺, 相搏不去, 致咽喉肿胀而痹痛; 或邪热壅盛, 由肺卫传里, 热邪循经灼伤咽喉, 使咽喉肿痛而成喉痹。临床上以咽部疼痛, 咽部黏膜充血、水肿为主要表现的咽部急性炎症。甘桔冰梅片, 国药准字Z20026258, 由桔梗、薄荷、射干、青果、乌梅(去核)、蝉蜕、甘草、冰片等组成, 具有疏风清热, 利咽开音功效。本文对甘桔冰梅片防治急性咽炎的主要药效学进行了实验研究, 现报道如下。

材料与方法

1 实验药物及试剂

甘桔冰梅片药粉: 每克药粉相当于2.658克原生药, 由重庆华森制药有限公司提供, 批号为070828。临用前用羧甲基纤维素钠(0.5%CMC)配成所需浓度的混悬液备用。本实验剂量按原生药g/kg体重计算。

咽炎片: 西安科力药业有限公司生产, 批号为080107, 有效期至2009年12月, 临用前用0.5%CMC配成所需浓度的混悬液备用。

醋酸泼尼松片: 5mg/片, 批号为060266, 浙江仙琚制药股份有限公司出品, 临用前用0.5%CMC配

1 成都市第五人民医院耳鼻咽喉科(611130)

2 四川省中医药科学院药理毒理研究院(成都)

通讯作者: 涂晓敏, 住院医师. Email:522677423@qq.com

成所需浓度的混悬液备用。

青霉素钠：华北制药股份有限公司生产，批号Y0511314，每瓶80万单位。

辣椒素 (Capsaicin)：Sigma出品，lot M2028-250MG A，临用前用10%甲醇、10%吐温及80%蒸馏水的混合液溶解配成所需的溶液备用。

2 菌株

金黄色葡萄球菌ATCC 6538，金黄色葡萄球菌临床株2005-1041，乙型溶血性链球菌ATCC 19615，乙型溶血性链球菌临床株89-007，均由四川省疾病预防控制中心提供。

3 实验动物

昆明种小鼠：SPF级动物，生产合格证号为SCXK(川2008-19号)；SD大鼠：SPF级动物，生产合格证号为SCXK(川2008-19号)，均由四川省中医药科学院实验动物中心提供。

4 实验环境

四川省中医药科学院药理毒理研究所，SPF级

动物使用环境，使用许可证号为SYXK(川)2008-100号。

5 统计方法

所有数据均用均数±标准差 ($x \pm s$) 表示，量反应资料用t检验，等级资料 (如病理评分等) 用秩和检验。质反应资料用 χ^2 检验。

6 实验方法与结果

6.1 对辣椒素致急性咽炎大鼠模型的防治作用

根据参考文献所提供的方法复制大鼠咽炎模型^[1-3]。将体重为150~200g的雄性大鼠70只，随机分为7组，每组10只，分别灌胃甘桔冰梅片1.33、2.66和5.32g/kg组，咽炎片1.25g/kg组、醋酸泼尼松10mg/kg组、等量蒸馏水模型组及正常对照组每天1次，连续8天，在给药后第6、7、8天，除正常对照组外，其余各组大鼠咽炎局部用0.3mmol辣椒素均匀涂抹 (用棉签浸泡)，每天1次，每次时间约10sec，末次涂抹辣椒素1小时后，处死动物，取咽部组织置于10%福尔马林中固定行病理学观察，按表1的标准进行打分，结果用秩和检验，见表1。

表1 急性咽炎程度评分标准

病变	评分			
	0	1	2	3
黏膜上皮	完整	少许变性坏死脱落	灶状变性坏死脱落，有分泌物覆盖	片状变性坏死脱落，甚见糜烂
黏膜充血	无	黏膜层血管轻度扩张、充血	黏膜血管明显扩张、充血	黏膜血管高度扩张、严重充血
黏膜水肿	无	黏膜层轻度水肿	黏膜明显水肿	黏膜严重水肿
炎性细胞浸润	无	黏膜层内少量炎细胞浸润	黏膜可见较多炎细胞	黏膜炎细胞弥漫分布，甚见小脓肿形成
腺体分泌	正常	轻度亢进	中度亢进	明显亢进

镜下正常对照组动物咽部黏膜上皮完整，黏膜未见充血、水肿、溃疡、炎细胞浸润等病变。腺体分泌正常，未见扩张、肥大等改变。模型组多数样本可见较明显的黏膜上皮损伤，黏膜充血、水肿、炎细胞 (以中性粒细胞为主) 浸润等炎症反应，腺体分泌明显，单项计分及总分与正常对照组比较有统计学意义；同时通过西药泼尼松组及中药咽炎片组治疗，其试验大鼠咽部病变部分单项计分及总分明显低于与

模型组，有统计学意义，提示上述病变符合急性咽炎的病理表现，表明大鼠急性咽炎模型复制是成功的。

甘桔冰梅片各剂量组可明显减轻急性咽炎模型大鼠咽部黏膜上皮损伤、黏膜充血、水肿以及炎细胞浸润等炎症反应，其中以甘桔冰梅片2.66g/kg和5.32g/kg的作用较好，与模型组比较有统计学意义，见表2。

表2 甘桔冰梅片对辣椒素致大鼠急性咽炎的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg/d)	黏膜上皮损伤	黏膜充血	黏膜水肿	炎细胞浸润	腺体分泌	总分
正常对照组		0.10±0.30	0.00±0.00***	0.00±0.00**	0.00±0.00	0.00±0.00*	0.10±0.32**
模型组		1.00±0.82	1.40±0.84	1.50±0.97	1.30±0.82	0.50±0.71	5.70±2.80
甘桔冰梅	1.33	0.30±0.48*	0.60±0.70*	0.10±0.32**	0.60±0.69	0.40±0.69	2.00±2.00**
甘桔冰梅	2.66	0.10±0.32**	0.20±0.42**	0.10±0.32*	0.30±0.48**	0.10±0.32	0.80±1.32*
甘桔冰梅	5.32	0.10±0.32*	0.30±0.48*	0.10±0.32***	0.20±0.42**	0.00±0.00*	0.70±1.06***
咽炎片	1.25	0.30±0.48*	0.30±0.48	0.10±0.32***	0.50±0.71*	0.20±0.42	1.40±1.51***
泼尼松	10mg/kg	0.20±0.63*	0.20±0.42***	0.20±0.42**	0.60±0.84	0.20±0.63	1.40±1.43***

与模型组比较：*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。

6.2 抑菌试验

6.2.1 试验药物的稀释

甘桔冰梅片浸膏粉：以加重法精确称取浸膏粉0.37g，加无菌蒸馏水12.5ml使成混悬液，浓度为0.08g原生药/ml，沸水浴煮沸10分钟杀死杂菌。实验时取0.5ml用无菌脑心肉汤作对倍稀释，使浓度系列为40、20、10、5、2.5mg原生药/ml。

6.2.2 对照药的稀释

青霉素钠，每瓶80万单位，加8.0ml双蒸水溶解，使浓度为10万单位/ml，取0.3ml加2.7ml双蒸水稀释，浓度为1万单位/ml，取0.3ml加2.7ml双蒸水稀释，浓度为1000单位/ml，取0.1ml加7.7ml肉汤稀释，浓度为12.8单位/ml，然后取0.5ml用无菌脑心肉汤作对倍稀释，浓度系列为6.4、3.2、1.6、0.8、0.4、0.2、0.05、0.025单位/ml。

6.2.3 试验菌液的制备

试验菌按营养需求接种于普通琼脂平板或血

平板，37℃培养18小时，刮取少量菌苔乳化于脑心肉汤，比浊校正其浓度，再做10万倍稀释，使终浓度约相当于104cfu/ml肉汤。

6.2.4 试验方法

MIC测定：采用试管液体二倍稀释法，试验菌液每管加量0.5ml，混匀后放37℃培养，次日观察结果。加菌后，试验药及阳性对照药均相当于再稀释1倍，浓度系列分别为20、10、5、2.5、1.25mg/ml和3.2、1.6、0.8、0.4、0.2、0.05、0.025、0.0125单位/ml。以抑制细菌生长的最低浓度报告。

MBC测定：采用平皿活菌计数法。即先测出MIC，再依次将未见细菌生长的各管培养物分别吸取0.1ml按营养需求接种于平板，37℃再培养18~24小时，平板上菌落数<5个的最低药物浓度即为最小杀菌浓度。同时做菌液肉汤对照和试验药空白对照，结果见表3。

表3 甘桔冰梅片对细菌生长的影响

实验菌株	甘桔冰梅片 (mg/ml)		青霉素 (U/ml)	
	MIC	MBC	MIC	MBC
金黄色葡萄球菌ATCC 6538	2.5	5	0.025	0.05
金黄色葡萄球菌 临床株	10	20	0.1	0.1
乙型溶血性链球菌 ATCC 19615	5	10	0.1	0.4
乙型溶血性链球菌 临床株	10	10	0.4	0.8

从表3可见，甘桔冰梅片对金黄色葡萄糖球菌及乙型溶血性链球菌均具有一定的抑制和杀灭作用。

讨论

甘桔冰梅片(国药准字Z20026258)已上市多年，并且于2009年进入“2009年版医保目录，属6.3咽喉病897号乙类”(2009年11月30日公布)。处方来源于著名中医古籍《证治准绳·类方·卷二》中所载“清音丸”经加减化裁而成，由桔梗、薄荷、射干、青果、乌梅(去核)、蝉蜕、甘草、冰片等组成，具有疏风清热，利咽开音功效。方中桔梗味苦辛而性平，能升能降，善于开宣肺气，可宣可导，能清利咽部，使内外不留余邪，且桔梗为诸药舟楫，可载药上行，直达上焦之门户，故重用为君。射干苦寒归肺经，清热解毒，祛痰利咽，善解结气。薄荷辛凉，辛以发散，凉以清热，可除风热，本品轻扬升浮，芳香通窍，善走上焦而清头目而利咽。蝉蜕甘而小寒，轻透上浮，善疏风热，宣肺疗哑开音，以上三药，协同为用，使上焦风热得疏散，肺气得宣降，咽得轻利，共助君药桔梗清热解毒，破滞气，君臣协力，急散客于咽之风热毒邪，是为“急则治其标”。乌梅酸涩平，酸涩能敛肺止咳，

味酸生津，滋干涸之地，使咽得润，肺得养。青果性平，味甘酸，清热利咽，生津止咳解毒，用于治疗咽痹痛，咳嗽烦渴，“肺苦上逆，急食酸以收之，甘以缓之”，乌梅、青果是也。冰片辛苦微寒，开窍醒神，清热止痛，此用冰片乃点睛之笔，以上三药为佐。生甘草甘平，清热解毒，调和药性，“随气药入气，随血药入血，无往不可，故称国老”。此用生甘草，其用意有四：取其清热解毒之功而利咽；与君药桔梗相合成利咽止咳之势；与乌梅、青果共奏“酸甘化阴”之妙，使咽润肺养；调和药性，使之不争。这为甘桔冰梅片治疗急性咽炎提供了中医药辨证理论。实验研究表明，甘桔冰梅片可减轻氨水致大鼠咽部黏膜慢性充血、炎细胞浸润、纤维结缔组织增生、淋巴滤泡增生以及黏液腺肥大等病理表现；具有延长枸橼酸诱导豚鼠咳嗽的潜伏期；减少氨水诱导小鼠咳嗽的次数；显著抑制大鼠棉球肉芽增生；以及DNFB致小鼠迟发性超敏反应，与模型组比较有统计学意义^[4]。同时有文献报道，甘桔冰梅片治疗慢性咽炎及声带小结具有良好的疗效及安全性^[5-10]，本次研究结果显示：甘桔冰梅片可显著减轻急性咽炎大鼠的炎症反应，同时还有一定的抑制细菌生长等作用。这为临床合理应用

鼻咽癌虽是较为常见的头颈部肿瘤,但其症状复杂多变,病人往往辗转多科就诊,容易误诊及漏诊。慢性鼻窦(蝶窦为主)炎、鼻息肉作为鼻咽癌的突出临床诊断或先驱诊断报道不多,特别是早期鼻咽部病变较小或不易被发现时,易将鼻窦炎、鼻息肉作为首要诊断进行治疗,从而延误鼻咽癌的诊治。本组第1例病程较短,在外院手术时或许未发现鼻咽部有病变,也有可能发现鼻咽部有病变,但警惕性不高,误认为是腺样体而未取活检,导致误诊误治。本例应吸取的教训是,对鼻窦(尤其蝶窦)炎内镜手术后,术前相关症状无改善的,应该进一步检查确诊,该例患者术前就有左面部及左颞部胀痛,而术后并没改善,尤其顽固性头痛患者更应排除有无鼻咽癌存在。对于合并头痛、外展神经麻痹等的蝶窦炎患者,即使术后蝶窦口等鼻窦口开放良好,无论鼻咽部是否做过活检,也应了解鼻咽部情况,再行活检^[1]。鼻咽部即使轻微细小病变,也应活检确诊,那怕考虑是腺样体,也应活检。头颅MRI及鼻窦冠位CT示鼻咽部占位,结合年龄考虑是纤维血管瘤,但不是活检的绝对禁忌症。病理结果仍是决定治疗方案的最终依据。

慢性鼻窦炎尤其是上颌窦、筛窦炎作为合并鼻咽癌的早期突出临床诊断或先驱诊断并不多见,大多数情况下鼻咽部病变不致影响到鼻窦引流从而导致鼻窦炎发生。但对于蝶窦,开口于很小的蝶筛隐窝区域,鼻咽部病变侵犯该区域时,就会导致蝶窦口引流不畅,甚至造成阻塞而发生蝶窦炎。第2例患者病程长达20余年,首先诊断为全组鼻窦炎、鼻息肉,后发现鼻咽癌存在,确实少见,容易误诊^[2]。因鼻腔完全充满新生物,故术前未行鼻内镜检查,鼻窦CT仅做了冠位而未行轴位扫描也是鼻咽部病变漏诊原因之一,值得引以为戒。鼻咽部病变在术中才发现,扩大切除后病检确诊。第3例患者病程也长达8年,

头痛、头昏半月方才就诊,术前内镜检查发现鼻咽部组织增生,但考虑是腺样体残留而未行活检。术中因先行经中鼻道筛窦、蝶窦开放而发现蝶窦新生物伴有脓性分泌物,加上中鼻道后下端近鼻咽部也有可疑病变进行了活检后扩大切除,故对鼻咽部增生组织的性质提高了警惕,而予活检后扩大切除。最终蝶窦、中鼻道后下段、鼻咽部3处活检报告皆为低分化鳞癌。本例教训是,术前想当然认为就是鼻窦炎、鼻咽部腺样体残留,对鼻咽癌警惕性不高,术前内镜检查不仔细,同样鼻窦未行轴位CT扫描,更未对可疑病变行活检确诊。慢性鼻窦(蝶窦)炎作为鼻咽癌突出临床诊断或先驱诊断时,引起头痛的机理比较复杂,鼻窦炎本身就可出现阻塞性头痛或反射性头痛,甚至比较严重^[3]。另一方面Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ脑神经及Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ脑神经受肿瘤侵犯也可出现顽固性头痛。因此,头痛有时是多因素作用的结果,但对头痛合并眼球运动受限的情形,必须引起重视,常规检查鼻咽部,最简单实用的方法就是间接鼻咽镜初筛,必要时多次活检,以免漏诊鼻咽癌。或者蝶窦炎作为首要诊断病因去除后,头痛仍不能缓解的或重复出现的,当引起重视,排查鼻咽部有无病变存在,以防漏诊、误诊。

参考文献

- 1 范静平,王海青,郎军添.以慢性蝶窦炎为首表现的鼻咽癌3例报告.临床耳鼻喉科杂志,2003,17(4):247-248.
- 2 李乐章.鼻咽癌以变应性鼻炎伴鼻息肉误诊1例.湖南中医药导报,2001,7(8):431.
- 3 Lanza DC, Kennedy DW. Current concepts in the surgical management of chronic and recurrent acute sinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 1992, 90: 505-511.

(收稿:2012-09-26 修回:2013-01-09)

(上接第292页)

甘桔冰梅片防治急性咽炎提供了较好的实验依据,其具体作用机理有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 Hiroyasu Sakai and Miwa Misawa. Effect of Sodium Azulene Sulfonate on Capsaicin-Induced Pharyngitis in Rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2005, 96: 54-59.
- 2 封银曼,王停,高志卿,等.急性咽炎动物模型研究.中国实验方剂学杂志.2001,7(3):52-55.
- 3 宋燕萍.地塞米松对迅速缓解急性咽炎症状的疗效观察.中国新医学论坛.2007,7(7):71.
- 4 唐大轩,葛麟,王莉,等.甘桔冰梅片防治咽炎作用研究.中药药理与临床,2010,26(5):137-139.

- 5 胡国华,田理.甘桔冰梅片治疗早期声带小结的药理及临床研究.重庆医学,2003,32(10):1403-1404.
- 6 张群,石建国,彭先兵,等.甘桔冰梅片对声带小结及声带息肉的疗效观察.中国误诊学杂志,2005,5(18):3463-3464.
- 7 梅祥胜.甘桔冰梅片治疗声带小结86例.中医研究,2009,22(5):24-25.
- 8 李海霞.甘桔冰梅片治疗慢性喉炎的疗效观察.医药论坛杂志,2007,28(22):37-38.
- 9 梅祥胜.甘桔冰梅片治疗慢性喉炎80例.山东中医杂志,2008,27(5):311-312.
- 10 王治文,袁瑞林.甘桔冰梅片与依诺沙星联合治疗咽喉炎.中国医药指南,2010,8(4):85-86.

(收稿:2013-04-18 修回:2013-05-01)