

· 实验研究 ·

复方香鱼口服液对炎症大鼠、小鼠的影响及机制研究[※]赵天琪¹ 秦华珍¹ 钟 贵¹ 陈智兰¹ 覃金桥¹ 廉 静¹ 黄燕琼^{2,3,▲}

摘要 目的:通过对复方香鱼口服液、鱼腥草提取液、三叶香茶菜提取液抗炎作用的药理学比较,探求二药配伍作用依据。**方法:**采用二甲苯致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致大鼠足肿胀、脂多糖诱导产生小鼠急性炎症三种炎症模型,以肿胀抑制率、肿胀度、细胞因子 IL-17F、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、SOD、MDA 含量和脏器指数为指标,评估其抗炎活性。**结果:**复方香鱼口服液高、低剂量组均可明显抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀($P<0.01$ 或 $P<0.05$),抑制角叉菜胶所致的大鼠足肿胀($P<0.01$ 或 $P<0.05$),降低血清 MDA、IL-1 β 、IL-17F 和肝组织匀浆 TNF- α 、IL-6 含量($P<0.01$ 或 $P<0.05$);同等剂量组间比较,复方香鱼口服液对小鼠耳肿胀及大鼠足肿胀度的抑制作用优于鱼腥草提取液和三叶香茶菜提取液($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论:**鱼腥草和三叶香茶菜配伍而成的复方香鱼口服液,抗炎作用显著强于其组成中的单味药,而降低 MDA、IL-17F、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平可能是其抗炎的主要机制。

关键词 复方香鱼口服液;抗炎作用;细胞因子

外感发热是指感受六淫之邪或温热疫毒之气,导致营卫失和,脏腑阴阳失调,出现病理性体温升高,伴面赤、恶寒、脉数等表现的一类病证^[1]。外感发热可能出现各种炎症反应,包括咽炎、支气管炎等^[2]。炎症是一种对各种致炎因子引起损伤所发生的基本病理学过程,与许多疾病的发生和发展都有直接关联^[3-4]。

复方香鱼口服液是根据桂派中医大师梁申教授的经验方复方香鱼合剂研制而成,此方由广西主产中草药三叶香茶菜和鱼腥草两味药组成,功效辛凉解表、清热解毒,临床上主要用于治疗外感发热风热犯肺证或热毒郁肺证,安全性较高^[5]。本研究对该方药的主要药理学进行实验研究,探讨复方香鱼口服液的抗炎作用机制,为临床应用提供依据。

1 材料

1.1 实验动物 SPF 级昆明小鼠 126 只,雌雄各半,体质量 18~22 g;SPF 级 SD 大鼠 90 只,雌雄各半,体

质量 180~220 g;SPF 级 Babl/c 小鼠 72 只,雌雄各半,体质量 18~22 g。以上动物均由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2019-0004。

1.2 主要仪器 足趾容积测量仪(成都泰盟软件有限公司);电子调温电热套(天津市泰斯特仪器有限公司);微孔板恒温孵育器(中国米欧);酶标仪(Thermo Scientific);离心机(Thermo Fisher);涡旋混合器(常州朗越仪器制造有限公司)。

1.3 试剂与药品 阿司匹林肠溶片(拜耳,批号:BJ56811);角叉菜胶(上海麦克林生化科技有限公司,批号:C10207866);脂多糖(Sigma,货号:L2880);二甲苯(罗恩,批号:RO17750);吐温 80(上海麦克林生化科技有限公司,批号:C10794975);IL-17F ELISA 试剂盒、IL-1 β ELISA 试剂盒、TNF- α ELISA 试剂盒、IL-6 ELISA 试剂盒、SOD ELISA 试剂盒、MDA ELISA 试剂盒(以上试剂盒均来自 Bioswamp Life Science Lab)。

2 方法

2.1 二甲苯致小鼠耳肿胀实验 将 126 只 SPF 级昆明小鼠适应性喂养 5 d 后,随机分为 9 组,每组 14 只。组别:空白对照组(蒸馏水);模型组(蒸馏水);阿司匹林阳性对照组(0.2 g·kg⁻¹);复方香鱼口服液高、低剂量组(10.4 g·kg⁻¹、1.79 g·kg⁻¹);鱼腥草高、低剂量组(10.4 g·kg⁻¹、2.08 g·kg⁻¹);三叶香茶菜高、低剂量组

※ 基金项目 2020 年度广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(No. 2020KY07033XP020039);广西一流学科建设开放课题(No. 2019XK078);广西中医药大学 2018 年广西一流学科建设项目重点课题(No. 2018XK038)

▲ 通信作者 黄燕琼,女,副主任中药师。主要从事中药活性成分、药性、药效及新药开发研究。E-mail:26017472@qq.com

• 作者单位 1. 广西中医药大学(广西南宁 530200);2. 广西中医药大学第一附属医院(广西南宁 530023);3. 广西壮瑶药技术研究中心(广西南宁 530200)

(10.4 g·kg⁻¹、1.99 g·kg⁻¹)。空白组与模型组以蒸馏水灌胃,其余各组小鼠每日固定时间灌服相应浓度受试药液,灌胃体积均为 0.2 mL·10 g⁻¹,每天给药 1 次,连续给药 7 d。末次给药 40 min 后,除空白组外,其余各组小鼠均在右耳郭内外中心处推注 10 μL 二甲苯建立耳肿胀模型。30 min 后脱颈处死小鼠,分别在左、右耳郭的相同部位打下直径为 8 mm 的圆耳片,以左、右耳质量之差为肿胀度,计算耳肿胀抑制率^[6]。

耳肿胀度=右耳片质量(mg)-左耳片质量(mg);耳肿胀抑制率(%)=(模型组肿胀度均值-给药组肿胀度均值)/模型组肿胀度均值×100%。

2.2 角叉菜胶致大鼠足肿胀实验 将 90 只 SD 大鼠适应性喂养 5 d 后,给每只大鼠右后足趾关节处画线作为标记,然后将其随机分为 9 组,每组 10 只。组别:空白对照组(蒸馏水);模型组(蒸馏水);阿司匹林阳性对照组(0.2 g·kg⁻¹);复方香鱼口服液高、低剂量组(7.2 g·kg⁻¹、1.24 g·kg⁻¹);鱼腥草高、低剂量组(7.2 g·kg⁻¹、1.44 g·kg⁻¹);三叶香茶菜高、低剂量组(7.0 g·kg⁻¹、1.38 g·kg⁻¹)。按 10 mL·kg⁻¹ 的灌胃体积给空白组、模型组灌蒸馏水,其余各组灌服相应受试药液,早晚各灌胃 1 次,连续 7 d。于末次给药前测量各大鼠致炎前足跖体积;末次给药 0.5 h 后,除空白组外,其余各组大鼠左后肢足跖皮下均注射 1% 角叉菜胶 100 μL 致炎,随后测定大鼠致炎后 2 h、4 h、6 h 的大鼠足跖容积,以致炎前后足跖容积之差作为足跖肿胀度^[6]。随后注射麻醉大鼠,进行腹主动脉采血,静置 2~4 h 后,以 3500 r·min⁻¹,4 °C 离心 15 min 分离血清,于 -80 °C 冷藏备用。随后分离大鼠脾脏、胸腺、肾、肝,采用 ELISA 试剂盒检测血清中的丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)含量。

足跖肿胀度=致炎后足容积-致炎前足容积;足跖肿胀抑制率(%)=(模型组肿胀度均值-给药组肿胀度均值)/模型组肿胀度均值×100%;脏器指数=脏器质量(mg)/体质量(g)。

2.3 LPS 致小鼠急性炎症实验 将 72 只 SPF 级 B6/c 小鼠适应性喂养 5 d,随机分为 9 组,每组 8 只,组别及给药同“2.1”。末次给药 1 h 后,除空白组外,其余各组小鼠均于腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)溶液(1 mg·mL⁻¹)致炎。6 h 后进行眼眶取血,室温静置数小时后,以 3500 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上清液并分装后存于 -80 °C 冰箱备用。然后将小鼠脱颈处死并取脾脏和胸腺,计算脏器

指数,采用 ELISA 试剂盒检测血清中白介素 17F (Interleukin-17F, IL-17F)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α) 含量,肝组织匀浆中白介素 1β (Interleukin-1β, IL-1β)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 含量。

2.4 统计学处理 所有数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 26.0 统计软件分析处理。首先进行正态性检验,若数据符合正态分布,两组间比较采用独立样本均值 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,事后检验时,方差齐选用 LSD 检验方法,方差不齐则选用 Games-Howell 检验方法;若数据不符合正态分布,则选用非参数秩和检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 二甲苯致小鼠耳肿胀实验结果 与空白对照组比较,模型组小鼠耳肿胀度明显增加(*P*<0.01)。与模型组比较,阿司匹林阳性对照组、复方香鱼口服液高剂量组、复方香鱼口服液低剂量组、鱼腥草高剂量组及三叶香茶菜高、低剂量组小鼠耳肿胀度均降低,具有统计学差异(*P*<0.01 或 *P*<0.05)。同等剂量组间比较,复方香鱼口服液高剂量组小鼠耳肿胀度低于鱼腥草高剂量组及三叶香茶菜高剂量组(*P*<0.01 或 *P*<0.05);复方香鱼口服液低剂量组小鼠耳肿胀度低于鱼腥草低剂量组及三叶香茶菜低剂量组(*P*<0.05)。这提示复方香鱼口服液对炎性肿胀具有明显的抑制作用,且其药效较其组成中的单味药强。见表 1。

表 1 复方香鱼口服液及其组成中的单味药对二甲苯致小鼠耳肿胀的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=14$)

组别	耳肿胀度(mg)	耳肿胀抑制率(%)
空白对照组	0.01±0.82	-
模型组	11.54±3.52 ^{##}	-
阿司匹林阳性对照组	5.74±2.95 ^{**}	50.22
复方香鱼口服液低剂量组	7.01±4.24 ^{***}	39.26
复方香鱼口服液高剂量组	6.35±3.11 ^{**}	44.95
鱼腥草低剂量组	9.70±5.02 ^{**△△}	15.91
鱼腥草高剂量组	7.24±2.79 ^{**▲}	37.21
三叶香茶菜低剂量组	8.45±5.49 ^{***△}	26.75
三叶香茶菜高剂量组	7.10±4.88 ^{**▲}	38.45

注:与空白对照组比较,^{##}*P*<0.01;与模型组比较,^{*}*P*<0.05,^{**}*P*<0.01;与阿司匹林阳性对照组比较,^{*}*P*<0.05,^{**}*P*<0.01;与复方香鱼口服液低剂量组比较(同等剂量组间比较),[△]*P*<0.05,^{△△}*P*<0.01;与复方香鱼口服液高剂量组比较(同等剂量组间比较),[▲]*P*<0.05,^{▲▲}*P*<0.01

3.2 角叉菜胶致大鼠足肿胀实验结果

3.2.1 对大鼠足肿胀的影响 与空白对照组比较,模型组大鼠足肿胀度明显增加($P<0.01$)。致炎后2~6 h,与模型组比较,阿司匹林阳性对照组、复方香鱼口服液高剂量组、复方香鱼口服液低剂量组、鱼腥草高剂量组、三叶香茶菜高剂量组的大鼠足肿胀度显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。致炎后2~6 h,同等剂量组

间比较,复方香鱼口服液高剂量组大鼠足肿胀度低于鱼腥草高剂量组及三叶香茶菜高剂量组($P<0.01$ 或 $P<0.05$);复方香鱼口服液低剂量组大鼠足肿胀度低于鱼腥草低剂量组及三叶香茶菜低剂量组($P<0.01$)。这提示复方香鱼口服液有良好的抗炎作用,且持续时间较长,其抗炎作用较其组成中的单味药强。见表2。

表2 复方香鱼口服液及其组成中的单味药对角叉菜胶致大鼠足肿胀的抑制作用($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	致炎后2 h		致炎后4 h		致炎后6 h	
	肿胀度(mL)	抑制率(%)	肿胀度(mL)	抑制率(%)	肿胀度(mL)	抑制率(%)
空白对照组	0.01±0.12	-	0.01±0.15	-	0.01±0.11	-
模型组	0.35±0.10 [#]	-	0.44±0.09 [#]	-	0.43±0.11 [#]	-
阿司匹林阳性对照组	0.15±0.09 ^{**}	57.95	0.19±0.07 ^{**}	57.44	0.28±0.10 [*]	35.65
复方香鱼口服液低剂量组	0.23±0.09 ^{***}	36.08	0.28±0.16 ^{***}	35.24	0.27±0.14 ^{**}	37.73
复方香鱼口服液高剂量组	0.22±0.10 ^{***}	36.36	0.22±0.12 ^{**}	48.97	0.24±0.12 ^{**}	45.14
鱼腥草低剂量组	0.32±0.17 ^{**△△}	10.51	0.33±0.17 ^{**△△}	24.49	0.33±0.12 ^{**△△}	23.15
鱼腥草高剂量组	0.23±0.10 ^{***}	33.52	0.26±0.12 ^{**▲▲}	40.50	0.31±0.15 ^{**▲▲}	27.78
三叶香茶菜低剂量组	0.33±0.12 ^{**△△}	6.25	0.32±0.17 ^{**△△}	26.54	0.36±0.14 ^{**△△}	17.36
三叶香茶菜高剂量组	0.24±0.08 ^{**▲▲}	32.67	0.31±0.15 ^{**▲▲}	28.15	0.32±0.14 ^{**▲▲}	27.08

注:与空白对照组比较,[#] $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与阿司匹林阳性对照组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与复方香鱼口服液低剂量组比较(同等剂量组间比较),[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;与复方香鱼口服液高剂量组比较(同等剂量组间比较),[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$

3.2.2 各组大鼠脏器指数比较 各组大鼠脏器指数比较均无统计学差异($P>0.05$),提示角叉菜胶所致炎症可能对大鼠脏器无影响。见表3。

表3 各组大鼠脏器指数比较($\bar{x} \pm s, mg/g, n=10$)

组别	肝指数	肾指数	脾指数	胸腺指数
空白对照组	32.25±2.31	7.42±0.51	2.16±0.25	2.14±0.31
模型组	31.19±4.09	7.53±0.46	2.17±0.41	2.09±0.36
阿司匹林阳性对照组	33.97±2.38	8.56±0.76	2.08±0.26	1.56±0.39
复方香鱼口服液低剂量组	30.16±2.35	7.61±0.54	2.23±0.29	2.09±0.28
复方香鱼口服液高剂量组	32.54±3.59	7.41±0.39	2.37±0.42	2.05±0.29
鱼腥草低剂量组	31.02±4.20	7.24±0.45	2.20±0.29	2.26±0.35
鱼腥草高剂量组	33.01±4.02	7.41±0.52	2.17±0.26	2.21±0.25
三叶香茶菜低剂量组	31.77±2.06	7.48±0.54	2.20±0.32	2.22±0.56
三叶香茶菜高剂量组	32.65±2.89	7.62±0.60	2.21±0.28	2.24±0.30

3.2.3 对血清MDA、SOD酶活力的影响 与空白对照组比较,模型组大鼠血清中MDA、SOD含量明显增加($P<0.01$)。与模型组比较,阿司匹林阳性对照组、复方香鱼口服液高剂量组、三叶香茶菜高剂量组大鼠血清中的MDA含量显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$);复方香鱼口服液及其组成中的单味药各给药组大鼠血清中SOD酶含量均无统计学差异($P>0.05$)。同等剂量组间比较,复方香鱼口服液高剂量组大鼠血清中的MDA含量低于鱼腥草高剂量组($P<0.01$);复方香鱼口

服液低剂量组大鼠血清中的MDA含量与鱼腥草低剂量组、三叶香茶菜低剂量组间无统计学差异($P>0.05$)。这提示复方香鱼口服液抗炎作用可能与降低血清MDA含量有关。见表4。

表4 复方香鱼口服液及其组成中的单味药对大鼠血清MDA、SOD的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	血清MDA(nmol/mL)	血清SOD(U/mL)
空白对照组	6.18±2.13	114.52±11.69
模型组	11.13±3.93 [#]	125.52±10.70 [#]
阿司匹林阳性对照组	6.07±1.86 ^{**}	115.33±13.55
复方香鱼口服液低剂量组	8.97±4.19 ^{**}	124.29±18.76
复方香鱼口服液高剂量组	7.59±1.46 [*]	132.71±14.72
鱼腥草低剂量组	8.97±3.44 ^{**}	136.86±15.16
鱼腥草高剂量组	9.42±2.83 ^{**▲▲}	128.71±13.15
三叶香茶菜低剂量组	8.41±2.76 [*]	138.71±21.48
三叶香茶菜高剂量组	7.92±3.21 ^{**}	137.29±10.50

注:与空白对照组比较,[#] $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与阿司匹林阳性对照组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与复方香鱼口服液高剂量组比较(同等剂量组间比较),[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$

3.3 LPS致小鼠急性炎症实验结果

3.3.1 对血清IL-1 β 、IL-17F含量的影响 造模后,模型组小鼠表现出精神状态萎靡,毛发竖立。阿司匹林阳性对照组的精神状态较模型组好,且大多数毛发

未表现出竖立状态。其余各组同时还伴随腹泻。除空白组外,各组小鼠体温均明显较低。

与空白组比较,模型组小鼠血清中的 IL-1 β 、IL-17F 含量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,阿司匹林阳性对照组、复方香鱼口服液高剂量组、复方香鱼口服液低剂量组、鱼腥草高剂量组及三叶香茶菜高、低剂量组的 IL-1 β 含量均显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);阿司匹林阳性对照组、复方香鱼口服液高剂量组、三叶香茶菜高剂量组的 IL-17F 含量均显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其余各组均无统计学差异 ($P > 0.05$)。同等剂量组间比较,复方香鱼口服液高剂量组小鼠血清中的 IL-1 β 、IL-17F 含量显著低于鱼腥草高剂量组 ($P < 0.01$),复方香鱼口服液高剂量组小鼠血清中的 IL-1 β 含量显著低于三叶香茶菜高剂量组 ($P < 0.01$);复方香鱼口服液低剂量组小鼠血清中的 IL-1 β 含量低于鱼腥草低剂量组 ($P < 0.01$),复方香鱼口服液低剂量组小鼠血清中的 IL-17F 含量低于鱼腥草低剂量组和三叶香茶菜低剂量组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。这提示复方香鱼口服液抗炎作用可能与降低血清 IL-1 β 、IL-17F 含量有关。见表 5。

表 5 复方香鱼口服液及其组成中的单味药对小鼠血清 IL-1 β 、IL-17F 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}, n=8$)

组别	血清 IL-1 β	血清 IL-17F
空白对照组	24.50 \pm 4.25	55.53 \pm 16.53
模型组	37.09 \pm 6.30 [#]	118.74 \pm 23.31 [#]
阿司匹林阳性对照组	27.00 \pm 1.97 ^{**}	74.32 \pm 16.80 ^{**}
复方香鱼口服液低剂量组	31.57 \pm 5.39 [*]	120.55 \pm 22.39 ^{**}
复方香鱼口服液高剂量组	24.71 \pm 2.12 ^{**}	89.76 \pm 32.90 ^{**}
鱼腥草低剂量组	36.85 \pm 6.51 ^{**$\Delta$$\Delta$}	144.92 \pm 44.23 ^{**$\Delta$$\Delta$}
鱼腥草高剂量组	30.96 \pm 4.54 ^{**$\Delta$$\Delta$}	125.62 \pm 32.62 ^{**$\Delta$$\Delta$}
三叶香茶菜低剂量组	32.59 \pm 3.86 ^{**}	110.65 \pm 40.49 ^{**Δ}
三叶香茶菜高剂量组	28.81 \pm 2.34 ^{**Δ}	90.00 \pm 24.11 ^{**}

注:与空白组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与阿司匹林阳性对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与复方香鱼口服液低剂量组比较(同等剂量组间比较), ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$;与复方香鱼口服液高剂量组比较(同等剂量组间比较), ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

3.3.2 对肝组织匀浆 TNF- α 、IL-6 含量的影响 与空白组比较,LPS 所致急性炎症小鼠肝脏中的 TNF- α 、IL-6 含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,阿司匹林阳性对照组、复方香鱼口服液高剂量组、复方香鱼口服液低剂量组、鱼腥草高剂量组、鱼腥草低剂量组、三叶香茶菜高剂量组、三叶香茶菜低剂量组的 TNF- α 、IL-6 含量均显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。同等剂量组间比较,复方香鱼口服液高剂量组的 IL-6 含

量低于鱼腥草高剂量组、三叶香茶菜高剂量组 ($P < 0.05$)。这提示复方香鱼口服液抗炎作用可能与降低肝组织匀浆 TNF- α 、IL-6 含量有关。见表 6。

表 6 复方香鱼口服液及其组成中的单味药对小鼠肝组织匀浆 TNF- α 、IL-6 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mg}, n=8$)

组别	肝组织 TNF- α	肝组织 IL-6
空白对照组	420.48 \pm 136.45	479.51 \pm 217.88
模型组	2549.59 \pm 773.98 [#]	1734.35 \pm 466.12 [#]
阿司匹林阳性对照组	811.26 \pm 562.81 ^{**}	499.85 \pm 269.37 ^{**}
复方香鱼口服液低剂量组	1087.80 \pm 462.01 ^{**}	719.34 \pm 295.21 ^{**$\Delta$$\Delta$}
复方香鱼口服液高剂量组	879.74 \pm 408.92 ^{**}	582.60 \pm 172.79 ^{**}
鱼腥草低剂量组	1069.44 \pm 240.05 ^{**$\Delta$$\Delta$}	782.35 \pm 306.81 ^{**$\Delta$$\Delta$}
鱼腥草高剂量组	807.47 \pm 364.21 ^{**}	675.14 \pm 228.02 ^{**Δ}
三叶香茶菜低剂量组	848.68 \pm 415.75 ^{**}	645.71 \pm 157.61 ^{**}
三叶香茶菜高剂量组	807.85 \pm 328.05 ^{**}	646.26 \pm 318.14 ^{**$\Delta$$\Delta$}

注:与空白组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与阿司匹林阳性对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与复方香鱼口服液高剂量组比较(同等剂量组间比较), ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

3.3.3 各组小鼠脏器指数比较 与空白组比较,模型组小鼠脾指数显著增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组的脾指数无统计学差异 ($P > 0.05$)。这提示 LPS 可使小鼠脾指数增加,但复方香鱼口服液对 LPS 所致急性炎症小鼠脏器指数无影响。见表 7。

表 7 小鼠脾、胸腺指数的变化 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/g}, n=8$)

组别	脾指数	胸腺指数
空白对照组	3.75 \pm 0.74	1.91 \pm 0.56
模型组	4.72 \pm 0.74 [#]	2.21 \pm 0.52
阿司匹林阳性对照组	4.78 \pm 0.85	1.53 \pm 0.65
复方香鱼口服液低剂量组	4.68 \pm 0.75	2.08 \pm 0.71
复方香鱼口服液高剂量组	4.53 \pm 0.58	1.75 \pm 0.45
鱼腥草低剂量组	4.60 \pm 0.87	1.97 \pm 0.66
鱼腥草高剂量组	4.33 \pm 0.68	2.23 \pm 0.75
三叶香茶菜低剂量组	4.31 \pm 0.50	2.19 \pm 0.74
三叶香茶菜高剂量组	5.06 \pm 0.82	1.55 \pm 0.48

注:与空白组比较,[#] $P < 0.01$

4 讨论

复方香鱼口服液由三叶香茶菜和鱼腥草组成。三叶香茶菜为唇形科植物牛尾草 *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo 的全草^[7-8]。《广西中药材标准》(第二册)记载,三叶香茶菜具有清热解毒、利湿之功效。近年来,大量科研人员对三叶香茶菜的抗炎、保肝等作用及其机制进行了研究,并筛选出部分抗炎活性成分^[8-9]。鱼腥草为三白草科植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的地上部分,有辛凉宣肺、清肺化痰的功效^[10]。现代

研究^[11]表明,鱼腥草含有挥发油类、黄酮类、多糖类等有效成分,具有抗菌和抗炎等药理作用。三叶香茶菜和鱼腥草在功效与药性方面有相似之处,两药配伍合用,共奏辛凉解表、清热解毒之功。

现代医学中的流行性感、急性肠胃炎、泌尿系统感染等疾病都可见外感发热^[12]。当机体受到外界危险模式入侵,炎性细胞会大量分泌炎性介质增加细胞间黏附作用^[13-14],并使其迅速聚集到炎性病灶,炎症反应继而发生,达到清除病原体的作用^[15]。SOD是机体内重要的内源性抗氧化酶,能够清除氧自由基,从而阻断过氧化反应。机体内MDA含量可反映脂质过氧化的程度^[16]。机体受到细菌入侵时,可通过SOD酶活力反映机体内炎症的程度^[17]。TNF- α 是一种具有广泛活性的生物多肽,可作为急性期炎症反应的标志物^[18]。炎症因子IL-1 β 、IL-6等作为白细胞介素家族成员,参与机体的炎症反应^[19]。TNF- α 介导的细胞因子级联反应与IL-1和IL-6密切相关^[20]。IL-1 β 、IL-6通过诱导级联瀑布反应,从而引起过度的全身炎症反应^[21]。LPS作为TLR4配体,体外刺激可诱导产生Th17细胞^[22-23]。Th17主要分泌IL-17,参与了体内大量的炎症反应^[24]。相关性分析表明,IL-17表达不仅与IL-1 β 的血清水平相关,而且可能是IL-1 β 的下游促炎细胞因子,能够诱导分泌IL-6、IL-8,促进炎症反应^[25-27]。

本研究结果显示,复方香鱼口服液高、低剂量组均可明显抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀($P<0.01$ 或 $P<0.05$),抑制角又菜胶所致的大鼠足肿胀($P<0.01$ 或 $P<0.05$),显著降低血清中MDA、IL-1 β 、IL-17F和肝组织匀浆中TNF- α 、IL-6含量($P<0.01$ 或 $P<0.05$);同等剂量组间比较,复方香鱼口服液对小鼠耳肿胀及大鼠足肿胀的抑制作用显著优于鱼腥草提取液和三叶香茶菜提取液($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。由此可看出,由鱼腥草、三叶香茶菜组成的复方香鱼口服液的抗炎作用强于其组成中的单味药,其作用机制可能与降低MDA、IL-17F、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6含量有关。

参考文献

[1]朱丹,吕文良.外感发热的中医治疗[J].吉林中医药,2012,32(1):104-107.
 [2]朱立,齐文升.试论气虚发热与阳虚发热[J].中国中医急症,2018,27(3):484-487.
 [3]KLEIMAN A, TUCKERMANN J P. Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 275(1): 98-108.
 [4]李勇文.五味藤的抗炎镇痛作用研究及机制初探[D].宁夏医科大学,2005:32.
 [5]黄珍定,梁庆嫦,梁申.复方香鱼合剂治疗外感发热660例体会[J].

广西中医药,1984,7(6):9-10.

[6]张志峰,吴尤娇,陈丽,等.藏药材白花刺参总皂苷的抗炎作用及机制[J].中药药理与临床,2018,34(5):47-50.
 [7]梁子宁,阎志刚,王勤,等.三叶香茶菜种子发芽特性研究[J].时珍国医国药,2009,20(7):1747-1749.
 [8]庾延和,魏江存,张昕,等.三叶香茶菜研究进展[J].亚太传统医药,2017,13(3):57-59.
 [9]张艳军.桂野桐和三叶香茶菜化学成分及其抗炎活性研究[D].桂林:广西师范大学,2019.
 [10]国家药典委员会.中国药典:一部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:234
 [11]郭洪麟,徐涛,张乔.鱼腥草免疫作用及作用机制研究进展[J].黑龙江医药,2022,35(1):50-52.
 [12]丘宇慧,武曼丽,华荣.林夏泉辨治外感发热经验介绍[J].新中医,2022,54(13):200-204.
 [13]张静雯,庞燕,耿男,等.病毒性脓毒症的研究进展与启发[J].中国急救医学,2021,41(3):270-274.
 [14]李香琴,朱俊宇,马妮,等.咪唑克生对内毒素攻击小鼠体内及体外活化巨噬细胞炎性介质释放的抗炎效应[J].中华危重病急救医学,2016,28(5):445-449.
 [15]KIM J J, JO E K. NLRP3 inflammasome and host protection against bacterial infection[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(10): 1415-1423.
 [16]魏春华,程虹毓,高燕萍,等.藏药矮紫堇解热镇痛抗炎作用的研究[J].中国新药杂志,2017,26(3):337-342.
 [17]郭际.连翘挥发油抗炎作用及机理研究[D].成都:成都中医药大学,2005.
 [18]徐小惠,郑妮.虎杖苷通过TLR4/NF- κ B信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(16):1677-1680.
 [19]张国艳,张佳田,李彥,等.炎性细胞因子与糖尿病肾病[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2819-2822.
 [20]CHEN J, XUAN J, GU Y T, et al. Celastrol reduces IL-1 β induced matrix catabolism, oxidative stress and inflammation in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration in vivo[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91: 208-219.
 [21]INOUE K, TAKANO H, YANAGISAWA R, et al. Antioxidative role of Interleukin-6 in Septic lung injury in mice[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2008, 21(3): 501-507.
 [22]杨慧,任英,朱平,等.脂多糖活化的单核细胞对人Th17细胞分化的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,28(4):377-380.
 [23]TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 805-820.
 [24]LIU Y, ZHAO Q, YIN Y, et al. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3): 897-902.
 [25]KUWABARA T, ISHIKAWA F, KONDO M, et al. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 3908061.
 [26]YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-297.
 [27]MCGEACHY M J, CUA D J, GAFFEN S L. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. Immunity, 2019, 50(4): 892-906.

(收稿日期:2023-09-21)

(本文编辑:黄明愉)