

疏风解毒胶囊抗病毒及抗菌的体外药效学实验研究

吕伟伟, 朱童娜, 邱 欢, 胡 涛, 黄升海(安徽医科大学微生物学教研室, 安徽 合肥 230032)

摘要: **目的** 观察疏风解毒胶囊体外抑制病毒及细菌的作用。**方法** 采用细胞病变(CPE)抑制法, 以利巴韦林颗粒和清开灵颗粒为对照, 从药物的最大无毒浓度开始, 测定疏风解毒胶囊对呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、柯萨奇病毒 B3 型(coxsackie virus B3, CVB3)和单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus1, HSV-1) 的抑制作用。按 Reed-muench 法计算 50 %细胞毒性浓度(TC_{50}), 最大无毒浓度(TC_0), 50 %抑制浓度(IC_{50})和药物治疗指数 (TI)。采用平皿稀释法及抑菌环试验, 以头孢曲松钠注射液、清开灵颗粒为对照, 检测疏风解毒胶囊对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、志贺氏痢疾杆菌、肺炎链球菌、乙型链球菌的最小抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)。**结果** 疏风解毒胶囊的 TC_{50} 为 $2^{-0.3}/\text{mL}$, TC_0 为 $2^{-0.7}/\text{mL}$; 利巴韦林分别为 $2^{-0.4}/\text{mL}$ 和 $2^{-1.7}/\text{mL}$, 清开灵分别为 $2^{0.7}/\text{mL}$ 和 $2^{-1.7}/\text{mL}$ 。疏风解毒胶囊对 RSV 的 IC_{50} 为 $2^{-8}/\text{mL}$, TI 为 $2^{7.7}$; 利巴韦林分别为 $2^{-5.7}/\text{mL}$ 和 $2^{5.4}$, 清开灵分别为 $2^{-9.4}/\text{mL}$ 和 $2^{9.1}$; 疏风解毒胶囊对 CVB3 的 IC_{50} 为 $2^{-5.4}/\text{mL}$, TI 为 $2^{5.1}$, 利巴韦林分别为 $2^{-4.3}/\text{mL}$ 和 2^4 , 清开灵分别为 $2^{-8.3}/\text{mL}$ 和 2^8 ; 疏风解毒胶囊对 HSV-1 的 IC_{50} 为 $2^{-6.8}/\text{mL}$, TI 为 $2^{6.5}$, 利巴韦林分别为 $2^{-5.3}/\text{mL}$ 和 2^5 , 清开灵分别为 $2^{-8.3}/\text{mL}$ 和 2^8 。疏风解毒胶囊对金黄色葡萄球菌, 大肠埃希菌, 铜绿假单胞菌, 志贺氏痢疾杆菌, 肺炎链球菌和乙型链球菌的 MIC 和 MBC 分别为 0.1, 0.05, 1.62, 0.8, 0.8, 0.4 和 1.62, 0.8, 0.025, < 0.025, 0.2, 0.1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$; 头孢曲松钠注射液对上述 6 种细菌的 MIC 均为 $0.125\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, MBC 均 < $0.125\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 而清开灵颗粒对以上 6 种细菌均无抑菌作用。抑菌环实验证明疏风解毒胶囊对 6 种细菌的抑制作用弱于对照药头孢曲松钠, 而清开灵颗粒未见其抑菌作用。**结论** 疏风解毒胶囊对多种病毒和细菌都有一定的抑制作用, 其抗病毒作用弱于利巴韦林, 但其细胞毒作用较利巴韦林低; 其抗病毒和抗菌作用优于清开灵颗粒。

关键词: 疏风解毒胶囊; 抗病毒作用; 抗菌作用; 细胞病变效应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2013)03-0234-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.03.006

Pharmacodynamic Study on Antiviral and Antibacterial Effects of *Shufeng Jiedu* Capsules in Vitro

LV Weiwei, ZHU Tongna, QIU Huan, HU Tao, HUANG Shenghai (Department of Microbiology, Anhui Medical University, Hefei 230032 Anhui, China)

Abstract: Objective To study the antiviral and antibacterial effects of *Shufeng Jiedu* capsules (SJC) in vitro.

Methods The antiviral effect of SJC on respiratory syncytial virus (RSV), coxsackie virus B3 (CVB3) and herpes simplex virus 1 (HSV-1) was investigated by the cytopathic effect (CPE) inhibitory assay in Hep-2 cell culture, with medicines of ribavirin and *Qingkailing* granula as the positive control. According to Reed-muench assay, cell cytotoxic concentration of 50 percentage (TC_{50}), maximum non-toxic concentration (TC_0), inhibitory concentration of 50 per centage (IC_{50}) and therapeutic index (TI) were calculated. In addition, with ceftriaxone sodium injection and *Qingkailing* granula as the positive control, the antibacterial effects of SJC on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, and β -Hemolytic streptococcus were observed by detecting the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration

收稿日期: 2012-12-27

作者简介: 吕伟伟, 女, 硕士研究生, 研究方向: 呼吸道合胞病毒的研究。Email: lvweiwei1986@126.com。通讯作者: 黄升海, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 病毒学研究。Email: huangshh68@yahoo.com.cn。

基金项目: 安徽医科大学中青年学术骨干资助基金。

(MBC) by plate dilution method and the antibacterial zone diameters test. **Results** For SJC, TC_{50} was $2^{-0.3}/\text{mL}$, and TC_0 was $2^{-0.7}/\text{mL}$. For ribavirin, TC_{50} and TC_0 were $2^{-0.4}/\text{mL}$ and $2^{-1.7}/\text{mL}$, respectively. *Qingkailing* had TC_{50} of $2^{0.7}/\text{mL}$ and TC_0 of $2^{-1.7}/\text{mL}$. IC_{50} and TI of SJC, ribavirin and *Qingkailing* to 100 $TCID_{50}$ of RSV strain infection were to $2^{-8}/\text{mL}$ and $2^{7.7}$, $2^{-5.7}/\text{mL}$ and $2^{5.4}$, $2^{-9.4}/\text{mL}$ and $2^{9.1}$, respectively. IC_{50} and TI of SJC, ribavirin and *Qingkailing* to 100 $TCID_{50}$ of CVB3 strain infection were $2^{-5.4}/\text{mL}$ and $2^{5.1}$, $2^{-4.3}/\text{mL}$ and 2^4 , $2^{-8.3}/\text{mL}$ and 2^8 , respectively. To 100 $TCID_{50}$ of HSV-1 strain infection, IC_{50} and TI of SJC, ribavirin and *Qingkailing* were $2^{-6.8}/\text{mL}$ and $2^{6.5}$, $2^{-5.3}/\text{mL}$ and 2^5 , $2^{-8.3}/\text{mL}$ and 2^8 , respectively. The results of antibacterial test showed that MIC of SJC on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae* and β -Hemolytic streptococcus was 0.1, 1.62, 0.8, 1.62, 0.025 and 0.2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively, and MBC was 0.05, 0.8, 0.4, 0.8, less than 0.025 and 0.1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. MIC and MBC of ceftriaxone sodium injection for the above six kinds of bacteria were 0.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and less than 0.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. *Qingkailing* had no effect on the above six kinds of bacteria. The results of antibacterial zone diameters test indicated that the effects of SJC on six kinds of bacteria were weaker than those of ceftriaxone sodium, while *Qingkailing* had no antibacterial effect on them. **Conclusion** SJC show certain inhibition on various viruses and bacteria in vitro, its antiviral effect is slightly weaker than ribavirin, but its cytotoxic effect is lower than ribavirin. Its antiviral and antibacterial effects are much better than *Qingkailing* granula.

Keywords: *Shufeng Jiedu* Capsules; Antiviral effect; Antibacterial effect; Cytopathic effect

疏风解毒胶囊是治疗流感的中药复方制剂,具有疏风清热、解毒利咽之功。该方由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草等药物组成,主要用于抗病毒、细菌感染和增强免疫力,治疗由病毒和细菌感染所致的疾病,经过多年临床观察,疗效确切^[1-2]。目前对疏风解毒胶囊的抗流感病毒和肠道病毒的基础研究,取得了较为满意的结果^[3-4],但对抗其他呼吸道感染病毒及抗菌作用的研究,尚未见报道。本研究主要通过体外细胞水平上观察疏风解毒胶囊对几种呼吸道感染病毒的作用及药效;并通过体外抗菌实验探讨其抗菌效果,为临床进一步应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物 疏风解毒胶囊,安徽济人药业有限公司,批号:2001ZL343。阳性对照药清开灵颗粒,哈尔滨一洲制药有限公司,批号:111207;阳性对照药利巴韦林(病毒唑)颗粒,四川百利药业有限责任公司,批号:111142;阳性对照药头孢曲松钠注射液,联邦制药公司,批号:105019001。

1.2 细胞 Hep-2 细胞, vero 细胞,均由安徽医科大学微生物学教研室保存。

1.3 病毒株与菌株 呼吸道合胞病毒(RSV)、单纯疱疹病毒 I 型(HSV-1)、柯萨奇 B3 病毒(CVB3),均由

湖北省疾控中心提供,为安徽医科大学微生物学教研室保存。用 Reed-muench 法^[5]测定其 50 %细胞毒性浓度(半数感染量, $TCID_{50}$), RSV 为 $10^{-5.5}/\text{mL}$, CVB3 为 $10^{-5.4}/\text{mL}$, HSV-1 为 $10^{-4.4}/\text{mL}$ 。实验用 100 $TCID_{50}$ 进行。金黄色葡萄球菌(ATCC6538)、大肠埃希菌(ATCC8099)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、志贺氏痢疾杆菌(ATCC9361)、肺炎链球菌(ATCC 49619)、乙型链球菌(ATCC19615),均由安徽医科大学微生物学教研室-80℃冻存菌种。以上 6 种菌种鉴定,依据卫生部医政司 1977 年编著《全国临床检验操作现程》第 2 版。

1.4 培养基 细胞培养液(含 10 %新生小牛血清),杭州四季青公司;DMEM(高糖)培养基,美国 Gibco 公司;营养琼脂(NA,批号:20101216)、营养肉汤(NB,批号:20100806),青鸟裔科园海博生物有限公司,按产品说明书配制。

1.5 仪器 倒置相差显微镜、2424-2 型 CO_2 培养箱,美国 Shellab 公司。

1.6 细胞病变(CPE)抑制法检测药物的抗病毒作用

1.6.1 药物对细胞的毒性作用 (1)疏风解毒胶囊用高纯水配制成 $52 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的母液,利巴韦林颗粒用高纯水配制成 $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的母液,清开灵颗粒用高纯水配制成 $0.5 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的母液,3 种药物母液都经过滤除菌后 4℃保存备用。(2)将 3 种药物母液用含 3 %

血清的培养液作 1 : 2 ~ 1 : 1024 倍比稀释后, 加到已长成单层的 Hep-2 细胞 96 孔培养板中, 100 μL /孔, 每个稀释度药液做 4 个复孔, 同时设正常细胞对照组。置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5 % CO_2 培养箱中培养, 每天在倒置显微镜下观察细胞病变效应, 确定细胞不出现病变的最低药物稀释倍数 (最大无毒浓度, TC_0), 按 Reed-muench 法计算 50 % 药物毒性浓度 (TC_{50}) 和 TC_0 [6]。

1.6.2 药物的抗病毒作用 已长成单层的 Hep-2 细胞培养板, 倒掉培养液, 用 PBS 洗 3 次, 加入 100 TCID_{50} 的 RSV 病毒液, 100 μL /孔, 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5 % CO_2 培养箱中吸附 2 h, 使病毒进入细胞; 倒掉病毒液, 用 PBS 洗 2 次, 洗去游离的病毒, 再加入疏风解毒胶囊液的 TC_0 浓度作连续 2 倍系列稀释的 10 个浓度药物, 100 μL /孔, 每个浓度均重复 3 孔, 同时设正常细胞对照组和病毒对照组。利巴韦林和清开灵同法同时进行。置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5 % CO_2 培养箱中培养, 每天于倒置显微镜下观察细胞病变效应, 当病毒对照组细胞病变为 ++++ 时记录实验结果。对 CVB3 和 HSV-1 的抗病毒作用, 方法同上, 吸附为 1h。按 Reed-muench 法计算 50 % 抑制浓度 (IC_{50})。药物治疗指数 (TI) 按 $\text{TI} = \text{TC}_{50} / \text{IC}_{50}$ [7] 进行计算。

1.7 药物样品的制备

1.7.1 取无菌高纯温水将疏风解毒胶囊溶解配成 52 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的母液; 取无菌高纯水将清开灵颗粒稀释成 0.5 $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 原液。取无菌高纯水将头孢曲松钠注射液稀释成 25 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.7.2 将 6 种细菌株分别培养后, 用麦氏比浊调整菌浓度为 $10^8 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 备用。用于最小抑菌试验, $5 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 用于抑菌环试验。取无菌平皿 33 个, 以无菌操作分别将试验药物母液作连续 10 倍稀释, 第 11 平皿不加抗菌药物用作对照。每皿中再加入含 5% 琼脂的培养基 (融化至 50 $^{\circ}\text{C}$), 混匀, 使每皿中的药物终浓度为: 疏风解毒胶囊 13, 6.5, ……0.05, 0.025 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 清开灵 25, 12.5, ……0.2, 0.1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 头孢曲松钠 62.5, 31.2, ……0.25, 0.125 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。细菌浓度 $10^8 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 稀释 1000 倍后, 分别用多点接种仪于各个不同药物浓度的培养基平皿表面 (肺炎链球菌、乙型链球菌接种于血液琼脂培养基), 菌液终浓度为 $10^5 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$, 多点接种不同细菌形成直径为 5 mm ~ 8 mm 的菌斑, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱培养 24 h。观察结果, 在前后 2 个不同浓度梯度药物的平皿上, 使细菌量突然减少 80 % ~ 90 % 的浓度即为最小抑菌

浓度 (MIC)。完全无细菌生长者, 转种在液体营养肉汤培养基 (NB) 中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 18 h 后, 并倾注于营养琼脂平皿, 37 $^{\circ}\text{C}$ 继续培养 18 h 仍无细菌生长的药物最低浓度为最低杀菌浓度 (MBC)。

1.7.3 抑菌环试验测定 (1) 抑菌片的制备: 取无菌干燥的滤纸片, 分别滴加 3 种不同浓度药物溶液 20 μL , 标注 a 为疏风解毒胶囊, b 为清开灵, c 为头孢曲松钠。然后将滤纸片平放于无菌平皿内, 37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱中烘干。滤纸片制成直径为 5 mm、厚不超过 4 mm 圆块, 阴性对照样片的制备以无菌蒸馏水进行。(2) 试验菌的接种: 用无菌棉拭子蘸取浓度为 $5 \times 10^5 \sim 5 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 试验菌悬液, 金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、志贺氏痢疾杆菌分别在营养琼脂培养基平皿表面均匀涂抹 3 次, 每涂抹 1 次, 平板应转动 60 $^{\circ}$, 最后将棉拭子绕平皿边缘涂抹 1 周。肺炎链球菌、乙型链球菌分别在血液营养琼脂培养基中进行。置室温干燥 5 min。然后将已制备的含不同药物浓度的纸片按常规操作均匀贴放在培养皿表面, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 16 ~ 18 h 观察结果。用游标卡尺测量抑菌环的直径 (包括贴片) 并记录。试验重复 3 次。抑菌作用的判断: 抑菌环直径大于 7 mm 者, 判为有抑菌作用; 抑菌环直径小于或等于 7 mm 者, 为无抑菌作用。3 次重复试验均有抑菌作用者, 判为合格。阴性对照组应无抑菌环产生。

1.8 统计学处理方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 各组药物 TI 值比较采用 t 检验, 概率 $P < 0.05 \sim 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物的抗病毒作用

2.1.1 药物对细胞的毒性作用 按 Reed-muench 法计算, 疏风解毒胶囊 $\text{TC}_{50} = 2^{-0.3} / \text{mL}$ 、 $\text{TC}_0 = 2^{-0.7} / \text{mL}$, 利巴韦林 $\text{TC}_{50} = 2^{-0.4} / \text{mL}$ 、 $\text{TC}_0 = 2^{-1.7} / \text{mL}$, 清开灵 $\text{TC}_{50} = 2^{-0.7} / \text{mL}$ 、 $\text{TC}_0 = 2^{-1.7} / \text{mL}$ 。由此可见, 疏风解毒胶囊的 50 % 药物毒性浓度比利巴韦林的低, 高于清开灵颗粒。

2.1.2 药物的抗病毒作用 按 Reed-muench 法计算, 见表 1。利巴韦林对病毒的抑制作用较疏风解毒胶囊和清开灵颗粒强, 但疏风解毒胶囊对 3 种病毒的 TI 值均大于利巴韦林。

2.2 药物的抗菌作用

2.2.1 药物的抑菌作用 见表 2~ 表 4。疏风解毒胶囊对 6 种细菌均有一定的抑菌作用, 其中抑菌作用最强的是对 G^+ 性球菌; 头孢曲松钠注射液抑菌作用比

表 1 药物的体外抗病毒实验结果($n=3$)

组别	IC ₅₀ /mL			TI		
	RSV	CVB3	HSV-1	RSV	CVB3	HSV-1
疏风解毒胶囊组	2 ⁻⁸	2 ^{-5.4}	2 ^{-6.8}	2 ^{7.7*#}	2 ^{5.1*##}	2 ^{6.5*##}
利巴韦林组	2 ^{-5.7}	2 ^{-4.3}	2 ^{-5.3}	2 ^{5.4}	2 ⁴	2 ⁵
清开灵组	2 ^{-9.4}	2 ^{-8.3}	2 ^{-8.3}	2 ^{9.1}	2 ⁸	2 ⁸
病毒对照组	-	-	-	-	-	-

注：与利巴韦林组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与清开灵组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

疏风解毒胶囊强，清开灵颗粒未能检测到其抑菌作用。由表 2~表 4 可以计算药物的 MIC 和 MBC，见表 5。

2.2.2 抑菌环试验测定 见表 6。疏风解毒胶囊对 6 种细菌的抑菌环直径比头孢曲松钠小，清开灵颗粒对 6 种细菌的抑菌环直径为零，表明疏风解毒胶囊有抑菌作用，但弱于头孢曲松钠，清开灵颗粒则无抑菌作用。

表2 不同浓度疏风解毒胶囊的体外抗菌实验(平皿稀释法)

Table 2 The antibacterial effects of *Shufeng Jiedu* capsules in vitro (plate dilution method)

菌种	疏风解毒胶囊 /mg·mL ⁻¹										对照
	6.5	3.25	1.62	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05	0.025		
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
大肠埃希菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
铜绿假单胞菌	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
志贺氏痢疾杆菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
肺炎链球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
乙型链球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	

注：“-”表示有抑菌效果，“+”表示无抑菌效果。

表 5 各组药物对 6 种细菌的 MIC 和 MBC

Table 5 MIC and MBC of *Shufeng Jiedu* capsules on six kinds of bacteria

组别	金黄色葡萄球菌		大肠埃希菌		铜绿假单胞菌		志贺氏痢疾杆菌		肺炎链球菌		乙型链球菌	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
疏风解毒胶囊组(mg·mL ⁻¹)	0.1	0.05	1.62	0.8	0.8	0.4	1.62	0.8	0.025	<0.025	0.2	0.1
头孢曲松钠组(μg·mL ⁻¹)	0.125	<0.125	0.125	<0.125	0.125	<0.125	0.125	<0.125	0.125	<0.125	0.125	<0.125
清开灵组(mg·mL ⁻¹)	25	>25	25	>25	25	>25	25	>25	25	>25	25	>25

表 6 抑菌环实验测定结果

Table 6 The results of antibacterial zone diameters tests

组别	浓度	抑菌环平均直径/mm					
		金黄色葡萄球菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌	志贺氏痢疾杆菌	肺炎链球菌	乙型链球菌
疏风解毒胶囊组	6.5 mg·mL ⁻¹	8.7	4.7	2.3	6.0	12.3	10.6
头孢曲松钠组	0.5 μg·mL ⁻¹	10.3	8.0	8.3	9.0	13.6	12.3
清开灵组	25 mg·mL ⁻¹	0	0	0	0	0	0
蒸馏水组	-	0	0	0	0	0	0

表 3 不同浓度头孢曲松钠的体外抗菌实验(平皿稀释法)

Table 3 The antibacterial effects of Ceftriaxone sodium in vitro (plate dilution method)

菌种	头孢曲松钠 /μg·mL ⁻¹										对照
	62.5	31.2	15.6	7.8	3.9	2	1	0.5	0.25	0.125	
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
大肠埃希菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
铜绿假单胞菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
志贺氏痢疾杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
肺炎链球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
乙型链球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

注：“-”表示有抑菌效果，“+”表示无抑菌效果。

表 4 不同浓度清开灵颗粒的体外抗菌实验(平皿稀释法)

Table 4 The antibacterial effects of *Qingkailing* in vitro (plate dilution method)

菌种	清开灵颗粒 /mg·mL ⁻¹										对照
	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1	0.05	
金黄色葡萄球菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
大肠埃希菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
铜绿假单胞菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
志贺氏痢疾杆菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肺炎链球菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
乙型链球菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

注：“-”表示有抑菌效果，“+”表示无抑菌效果。

3 讨论

RSV 是导致 2 岁以内婴幼儿下呼吸道感染的最重要病原体之一，也是导致老年人病死率升高的主要原因^[8]。目前美国食物和药品管理局(FDA)批准治疗 RSV 的药物有 2 种：RSV 免疫球蛋白和病毒唑(利巴

韦林),但病毒唑的毒性较大,近年来对其疗效有较大的争议^[9]。柯萨奇病毒 B(coxsackievirus B, CVB)属于小 RNA 病毒科的肠道病毒属,亦可通过呼吸道感染,是引起病毒性心肌炎的主要病原体^[10]。其中以 CVB3 最为多见,属于典型的溶细胞病毒。单纯疱疹病毒(HSV)是人类病毒感染性疾病中最常见的病毒,人群中 HSV 感染率可达 90 %以上,其中 HSV-1 是 DNA 病毒,能引起许多疾病包括急性疱疹性口腔炎、唇疱疹、角膜结膜炎、甲沟炎、皮肤疱疹性损害、疱疹性脑炎等炎症性疾病^[11],飞沫传播是其重要的感染途径。本文旨在观察疏风解毒胶囊体外对 3 种呼吸道感染病毒的抑制作用及对 6 种细菌的抗菌作用,以评价其药效。

本研究均从药物的最大无毒浓度开始,排除药物本身的毒性。在体外抗 RSV 病毒实验中,从疏风解毒胶囊的最大无毒浓度开始连续作 2 倍稀释,表明其毒性较小,安全范围较宽,符合临床用药标准,由此可以看出其有一定的保护细胞的抗病毒效果。在体外抗 CVB3 病毒和 HSV-1 实验中,结果与抗 RSV 的结果一致。本研究显示,疏风解毒胶囊对细胞的毒性作用低于利巴韦林颗粒,高于清开灵颗粒,表现在疏风解毒胶囊的 TC_{50} 大于利巴韦林而小于清开灵。药物的治疗指数(TI)可以反映药物安全性, TI 值越大,药物安全性就越高。通过计算治疗指数可以看出,疏风解毒胶囊的治疗指数高于利巴韦林,低于清开灵,说明疏风解毒胶囊的安全性要优于利巴韦林。虽然其安全性略低于清开灵,但抗病毒效果优于清开灵颗粒。

选用标准菌株进行抗菌试验实验,结果证明,疏风解毒胶囊能有效地抑制金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、志贺氏痢疾杆菌、肺炎链

球菌和乙型链球菌的生长,其中作用最强的是对 G⁺ 球菌。而清开灵颗粒体外无抑菌作用。抑菌环实验结果与上述结果一致。

(致谢:感谢朱童娜、邱欢同学在实验中提供的帮助,感谢胡涛老师在实验中给予的帮助和提供材料)

参考文献:

- [1] 奚肇庆,周建中,梅建强,等.疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热患者 130 例临床观察[J]. 中医杂志,2010,51(5):426-427.
- [2] 王书臣,罗海丽.疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染 480 例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(12):872-875.
- [3] 刘颖,时瀚,金亚宏,等.疏风解毒胶囊防治流感体内药效学研究[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(2):107-110.
- [4] 郭姗姗,金亚宏,王意忠,等.疏风解毒颗粒防治手足口病的体内外药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):206-209.
- [5] 中国医学科学院流行病学防治研究所. 常见病毒病实验技术[M]. 北京:科学出版社,1978:34-37.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政局. 抗病毒药物药效指导原则[C]. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编. 1993:164-171.
- [7] 张均田. 现代药理实验方法(下册)[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998:1428-1432.
- [8] Martin AJ, Gardner PS, McQuillin J, et al. Epidemiology of respiratory viral infection among pediatric inpatients over a six-year period in northeast England[J]. Lancet, 1978, 2: 1035-1038.
- [9] Michael G, Lson A, Mills B, et al. Current research on respiratory viral infections[J]. Antiviral Research, 2002, 55(2): 227-278.
- [10] Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis diagnosis, aetiology and management[J]. Drugs, 2009, 69(10): 1287-1302.
- [11] Shigeta S, Mori S, Watanabe F, et al. Synthesis and antiherpesvirus activities of 5-alkyl-2-thiopyrimidine nucleoside analogues[J]. Antiviral Chemistry Chemotherapy, 2002, 13(2): 67-82.

(编辑:邓响潮)

欢迎订阅 《中药新药与临床药理》, 邮发代号: 46-210