

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1672-8629(2015)02-0144-03

活犀角与犀角解热作用的比较研究

冯润东^{1,2} 曹蕾¹ 刘蕊¹ 宋冰雪¹ 刘静¹ 曹永孝^{1*} (¹西安交通大学医学院,陕西 西安 710061; ²陕西省食品药品检验所,陕西 西安 710065)

摘要:目的 比较活犀角与犀角的解热作用有无明显差异,判断活犀角是否可以作为犀角的代用品。方法 采用细菌内毒素家兔致热模型,研究活犀牛角对家兔发热的预防作用;采用干酵母致大鼠发热模型,研究活犀牛角对发热大鼠的解热作用。结果 活犀角 50、100、200 mg·kg⁻¹ 能明显预防细菌内毒素致热家兔的发热体温,活犀角 220、440 mg·kg⁻¹ 能明显降低干酵母引起的大鼠体温升高,相同剂量的犀角和活犀角比较,降温作用无明显差异。结论 活犀角的解热作用与犀角相同,在解热作用方面可以作为犀角的代用品使用。

关键词:活犀角;犀角;解热;大鼠;兔

Comparison of the Antipyretic Effects between Living Rhino Horn and Rhino Horn

FENG Run-dong^{1,2} CAO Lei¹ LIU Rui¹ SONG Bing-xue¹ LIU Jing¹ CAO Yong-xiao^{1*} (¹College of Medicine, Xi'an Jiaotong University Shanxi Xi'an 710061, China; ²Shanxi Institute for Food and Drug Control, Shanxi Xi'an 710065, China)

Abstract: Objective To observe the difference in antipyretic effects between living rhino horn and rhino horn by the comparative research method. **Methods** The antipyretic effect of the living rhino horn was evaluated in rabbit fever model by subcutaneous injection of bacterial endotoxin, and in rat fever model by subcutaneous injection of dried yeast. **Results** The living rhino horn of 50, 100 and 200 mg·kg⁻¹ significantly reduced the temperature of fever rabbits. The living rhino horn of 220 and 440 mg·kg⁻¹ significantly prevented the body temperature from rising in rats. There was no significant difference in antipyretic effects between the traditional rhino horn and the living rhino horn at the same dose. **Conclusion** The antipyretic effect of living rhino horn is equal to that of the traditional rhino horn, and the living rhino horn can be used as a substitute of rhino horn.

Key words: living rhino horn; rhino horn; antipyretic effect ; rat; rabbit

犀角是名贵药材,生长于犀牛颜面鼻骨部的角,性寒、味苦、酸咸。犀角为有机质地物质,其物质成分起始于毛发,经过生长、硬化而成。内含角质及碳酸钙、磷酸钙、酪氨酸等成份。具有解热、凉血、定惊、解毒、滋补的功效,主治热病、吐血等症^[1]。近代研究证明犀角在镇静安神、抗惊厥、对抗 DIC^[2]、抗炎^[3]等方面有较好的疗效。由于保护野生动物保护法规的执行,犀角已在临床禁用,目前多用水牛角替代。活犀角是从驯养犀牛的活体犀角上刮取,其取材不影响犀牛的生存。本文主要研究活犀角的解热作用,并与犀角进行了对比研究。

1 实验材料

1.1 药物和试剂

活犀角粉和犀角块均由龙辉药业有限公司赠予,批

号分别为 080101-ZB 和 080501-ZB。阿司匹林, SIGMA 公司,批号:107K0101。干酵母片,广东五洲药业有限公司产品,批号:0807234,国药准字 H4402243。细菌内毒素(冻干),中国药品生物制品检定所产品,批号:2007-9。二甲苯,西安化学试剂厂产品,批号:041006。犀角块用锉刀锉成细粉,活犀角粉、犀角粉均用 0.5%的羧甲基纤维素钠配制混悬液。

1.2 动物

家兔,1.8~2.3 kg,雌雄兼用;SD 大鼠,雄性,体重 250~300g;均由西安交通大学医学院实验动物中心提供。实验动物使用许可证号:SYXK(陕)2007-003。实验在 16~25℃ 实验环境中完成。

1.3 仪器

101A-2 型电热鼓风干燥箱,上海实验仪器有限公司。AL104 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toiedo)。电子体温计,深圳市福达康实业有限公司。

作者简介:冯润东,男,主管药师,药理学。

***通讯作者:**曹永孝,男,教授·博导,药理学。E-mail:yxy@xjtu.edu.cn

2 方法

2.1 家兔发热模型

测健康家兔肛温 2 次,选体温范围 38.5~39.5℃,体温波动 <0.3℃的家兔,随机分 9 组:①正常对照组;②模型组;③阿司匹林组;④~⑥活犀角 50、100 和 200 mg·kg⁻¹ 剂量组;⑦~⑨犀角 50、100 和 200 mg·kg⁻¹ 剂量组。模型组 12 只,其余各组每组 10 只。禁食 12 h 后,各组灌胃给药。药后 1 h ②~⑨组于耳静脉缓缓注射内毒素溶液^[4],制造家兔发热模型。注射内毒素 30 EUg·kg⁻¹ 后分别于 0.5、1、2、3、4、5 h 测量、记录体温,并计算给内毒素后 5 h 的体温变化曲线下面积。

2.2 大鼠发热模型

测量健康大鼠肛温,选取体温在 36.6~38.3℃大鼠,于实验前禁食 12 h,测体温 3 次,每次间隔 1 h,取体温平均值在 37.5~38.5℃的大鼠 90 只,随机分为 9 组:①正常对照组,②发热模型组,③阿司匹林 0.15 g·kg⁻¹ 组,④~⑥:活犀角 110、220 和 440 mg·kg⁻¹ 剂量组,⑦~⑨:犀角 110、220 和 440 mg·kg⁻¹ 剂量组。除正常对照组外,②~⑨每只大鼠背部皮下注射 15%干酵母悬液 10 mL·kg⁻¹,3 h 后各组灌胃相应药物,容积 10 mL·kg⁻¹。给酵母后每 1 h 测 1 次体温,连续 8 h,共测体温 8 次,记录各测定时刻相对于正常体温的体温变化值^[8-10]。

3 结果

3.1 对发热家兔体温的影响

正常组家兔的体温在整个实验过程中变化不大,给药后各时间段的体温增长值与药前比较无显著性差异,体温变化的曲线下面积为 -0.25±1.44℃·h。模型组家兔的体温在给内毒素后 0.5 h 开始升高,3 h 时到达高峰,随后开始降低,体温变化曲线下面积为 3.54±1.06℃·h,与对照组比较 $P < 0.01$,表明模型成功。活犀角 50 mg·kg⁻¹ 剂量组家兔的体温在内毒素后也升高,体温变化曲线下

面积为 2.16±1.09℃·h,明显低于模型组 ($P < 0.01$)。活犀角 100、200 mg·kg⁻¹ 剂量的体温升高程度均小于 50 mg·kg⁻¹ 剂量,体温变化曲线下面积分别为 1.76±1.24 和 1.51±2.04℃·h。犀角 200 mg·kg⁻¹ 剂量组的体温变化与活犀角 200 mg·kg⁻¹ 剂量组相似,犀角 100 mg·kg⁻¹ 剂量组的体温变化在 0.5~2 h 时段与模型组比较无明显差异,而在 3~5 h 的时段明显低于模型组,体温下降的时间提前 1 h,体温变化的曲线下面积为 2.38±0.98℃·h,明显低于模型组 ($P < 0.01$),但与活犀角 100 mg·kg⁻¹ 剂量组相比仍无显著性差异。犀角 50 mg·kg⁻¹ 剂量组的体温变化与模型组无明显差异(表 1)。

3.2 对干酵母致大鼠发热的解热作用

表 2 结果显示,正常组大鼠的体温在给水前、后变化不大,两组比较无显著性差异。干酵母对大鼠有明显的致热作用,2 h 后体温明显升高,3 h 后达高峰,②~⑨组大鼠酵母后 3 h 的体温明显高于酵母前,前后比较均 $P < 0.01$,表明模型成功(表 2)。

表 2 酵母对大鼠体温的影响

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	例数 /n	体温 /℃		
			酵母前	酵母后 3h	升高
正常组	-	10	37.52±0.53	37.79±0.53	0.27±0.77
模型组	-	10	37.32±0.37	38.89±0.50*	1.57±0.34
阿司匹林	150	10	37.59±0.33	38.96±0.37*	1.38±0.21
活犀角	440	10	37.72±0.35	39.22±0.41*	1.51±0.50
活犀角	220	10	37.66±0.22	39.04±0.30*	1.38±0.43
活犀角	110	10	37.52±0.24	38.93±0.39*	1.42±0.48
犀角	440	10	37.42±0.39	39.00±0.41*	1.59±0.27
犀角	220	10	37.58±0.43	38.99±0.34*	1.41±0.34
犀角	110	10	37.48±0.19	39.10±0.26*	1.62±0.27

注:与酵母前比较,* $P < 0.01$ 。

表 1 活犀角与犀角对内毒素致热家兔体温影响的比较

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	药前体温 /℃	内毒素后不同时间比药前体温增长值 /℃					体温变化曲线下面积 (℃·h)	
				0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h		5 h
正常组	-	10	39.14±0.30	-0.06±0.29	-0.24±0.36	-0.11±0.38	-0.05±0.39	0.08±0.33	0.04±0.37	-0.25±1.44*
模型组	-	12	39.26±0.18	0.35±0.30	0.67±0.34	0.75±0.28	1.12±0.32	0.87±0.35	0.42±0.23	3.54±1.06
阿司匹林	100	10	39.26±0.20	0.16±0.48	0.78±0.26	0.71±0.32	0.40±0.41	0.03±0.37	-0.23±0.19	1.65±1.18*
活犀角	200	10	39.14±0.33	0.08±0.43	0.68±0.56	0.58±0.66	0.27±0.52	0.15±0.36	-0.05±0.40	1.51±2.04*
活犀角	100	10	39.22±0.34	-0.04±0.40	0.65±0.45	0.65±0.30	0.41±0.40	0.26±0.37	-0.08±0.33	1.76±1.24*
活犀角	50	10	39.10±0.16	0.38±0.27	0.74±0.37	0.81±0.28	0.41±0.28	0.30±0.31	-0.02±0.24	2.16±1.09*
犀角	200	10	39.18±0.22	0.14±0.35	0.67±0.60	0.54±0.41	0.56±0.44	0.15±0.57	0.12±0.41	1.85±1.86*
犀角	100	10	39.05±0.18	0.41±0.30	0.75±0.35	1.02±0.31	0.39±0.23	0.30±0.34	0.00±0.28	2.38±0.98*
犀角	50	10	38.85±0.32	0.22±0.17	0.61±0.28	0.98±0.30	0.95±0.35	0.86±0.31	0.54±0.32	3.57±1.28

注:与模型组比较 * $P < 0.05$,* $P < 0.01$ 。

表3结果显示,阿司匹林组在给药后2h体温与模型组比较有降低趋势,但无显著性意义,在药后4h和5h体温的降低值与模型组比较差异显著($P<0.05$)。活犀角在药后1~3h无明显降低体温的作用,220、440 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组在药后4h有降低体温的趋势,在5h时降温作用与模型组比较差异显著($P<0.05$ 或 0.01),110 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 无明

显的降低发热体温的作用。相类似,犀角在药后1~3h也无明显的降低体温的作用,犀角220、440 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组在药后4h有降低体温的趋势,在5h时220 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的降温作用与模型组比较差异显著($P<0.05$)。但相同剂量的犀角组和活犀角组比较,降温作用无明显差异(表3)。

表3 活犀角对酵母发热大鼠体温的影响

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	药前体温/ $^{\circ}\text{C}$	给药后不同时间对升高体温的降低值/ $^{\circ}\text{C}$				
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
正常组	-	37.8 \pm 0.53	0.22 \pm 0.60	0.49 \pm 0.60	0.24 \pm 0.55	0.31 \pm 0.85	-0.35 \pm 0.48
模型组	-	38.9 \pm 0.50	-0.11 \pm 0.78	-0.15 \pm 0.63	-0.30 \pm 0.55	-0.14 \pm 0.42	-0.15 \pm 0.58
阿司匹林	150	39.0 \pm 0.37	-0.02 \pm 0.54	0.32 \pm 0.81	0.03 \pm 0.66	0.33 \pm 0.53 ⁺	0.66 \pm 0.84 ⁺
活犀角	440	39.2 \pm 0.41	-0.29 \pm 0.54	-0.10 \pm 0.77	-0.23 \pm 0.58	0.19 \pm 0.55	0.65 \pm 0.57 [*]
活犀角	220	39.0 \pm 0.30	-0.23 \pm 0.33	-0.14 \pm 0.50	0.03 \pm 0.46	0.19 \pm 0.35	0.52 \pm 0.67 ⁺
活犀角	110	38.9 \pm 0.39	-0.42 \pm 0.39	-0.55 \pm 0.33	-0.54 \pm 0.32	-0.48 \pm 0.17	-0.19 \pm 0.27
犀角	440	39.0 \pm 0.41	-0.13 \pm 0.33	0.04 \pm 0.48	-0.05 \pm 0.39	0.21 \pm 0.51	0.32 \pm 0.65
犀角	220	39.0 \pm 0.34	-0.31 \pm 0.54	-0.01 \pm 0.80	0.05 \pm 0.64	0.32 \pm 0.65	0.40 \pm 0.58 ⁺
犀角	110	39.1 \pm 0.26	-0.42 \pm 0.44	-0.56 \pm 0.39	-0.36 \pm 0.35	-0.14 \pm 0.45	0.23 \pm 0.52

注:与模型组比较,⁺ $P<0.05$,^{*} $P<0.01$ 。

4 讨论

文献报道,犀角超细粉0.03、0.06 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于人0.6、1.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)对致热家兔体温有降低作用^[1]。犀角临床使用剂量为2 $\text{g}/\text{人}/\text{日}$,人体重按60 kg 计算,其剂量为33 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,折算为大鼠和家兔的等效剂量分别约为220 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。进行活犀角的主要药效学研究,理应用犀角作为阳性对照,但犀角本身的现代药理学实验的证据不多,即使有,其实验的方法和手段仍需提高,因此,我们在用犀角作对照的同时,也用化学药品作为阳性对照。

我们用细菌内毒素致热的家兔模型,观察受试药物对发热家兔的预防作用,文献用内毒素制造发热模型的剂量差异较大,从0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[4]、5 $\text{EU}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[5]到40 $\text{EU}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[6]和15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[7]不等。研究中预试了10、20和30 $\text{EUg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 内毒素对兔发热的影响,发现10、20 $\text{EUg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能致热,但作用较弱,而30 $\text{EUg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 内毒素的致热作用明显,因而用30 $\text{EUg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 内毒素作为造模剂量。结果显示,活犀角50、100和200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 3个剂量组的体温升高的程度均明显低于模型组,体温变化的曲线下面积与模型组比较均 $P<0.01$ 。犀角200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的体温变化与活犀角200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组相似,犀角100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的体温变化在0.5~2h时段与模型组比较无明显差异,而在3~5h的时段明显低于模型组,体温下降的时间提前1h,体温变化的曲线下面积为明显低于模

型组($P<0.01$),但与活犀角100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组相比仍无显著性差异。犀角50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的体温变化与模型组无明显差异。

干酵母给大鼠皮下注射,能引起大鼠升高1.4~1.6 $^{\circ}\text{C}$,在给干酵母3h后到达高峰,此时 ig 给受试药,观察药物对发热动物的降温作用。结果显示,活犀角和犀角在药后1~3h的无明显降温作用,活犀角220、440 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 在药后4h有降低体温的趋势,在5h时降温作用与模型组比较差异显著。活犀角110 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 无明显的降低发热体温的作用。犀角220、440 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组在药后4h有降低体温的趋势,在5h时220 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的降温作用与模型组比较 $P<0.05$ 。但相同剂量的犀角和活犀角比较,降温作用无明显差异。阿司匹林150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 在药后2h有降低体温的趋势,但无显著性差异,在药后4h和5h时的降温作用与模型组比较, $P<0.05$ 。提示犀角和活犀角均有明显的降低发热体温的作用,但起效似比阿司匹林慢。本文实验结果表明,活犀角能明显预防细菌内毒素致热家兔的发热反应,降低干酵母引起的大鼠体温升高,其降温作用与犀角类似。活犀角的在降温解热方面可以替代犀角使用。

参考文献:

- [1] 朱军. 中国犀角史略[J]. 文物世界, 2000, 14(4): 75-77.
- [2] 金若敏, 陈长勋, 范广平, 等. 犀角与水牛角药理作用的研究[J]. 中成药, 1997, 11(7): 33-34.

(下转第155页)

违反本法规定,给药品使用者造成损害的,应当依法承担赔偿责任。”同时,考虑到《消费者权益保护法》第五十五条惩罚性赔偿责任人仅限于经营者,且二倍于所受损失的金额缺乏遏制效果,建议《药品管理法》加入“药品生产企业、经营企业、医疗机构故意或重大过失造成药品使用者死亡或健康严重损害的,受害人有权要求赔偿损失,并有权要求所受损失三倍以下的惩罚性赔偿。药品申请持有人未对药品可预见的风险提供充分、及时的警示信息,并给药品使用者造成死亡或健康严重损害的,受害人有权要求所受损失三倍以下的惩罚性赔偿。”第四《药品管理法》中引入缺陷药品召回制度条款。在厘清假药、质量缺陷药品、标识错误药品基本定义的基础上,引入缺陷药品召回制度,建议药品管理法增加“存在质量缺陷和警示缺陷药品由药品生产者、销售者实施召回,召回管理办法由国务院药品监督管理部门另行制定。”

6 结语

囿于《药品管理法》《产品质量法》《侵权责任法》、《消费者权益保护法》等的立法漏洞,造成药品违法和侵权行为认定与处罚在司法实践和执法操作层面存在诸多适用难题。当前,应抓住《药品管理法》修订契机,清晰界定药品违法行为,有效衔接配套法律中的侵权责任,引导行业健康发展。

参考文献:

[1] Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter II § 321-Definitions, generally (g)(2)[S/OL]. (1938- 01- 25)[2014- 10- 27]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE- 2010- title21/html/USCODE- 2010- title21- chap9- subchapI.htm>.

[2] Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V § 351 Adulterated drugs and devices [S/OL]. (1938- 01- 25)[2014- 10- 27]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE- 2010- title21/html/>

USCODE- 2010- title21- chap9- subchapV- partA- sec351.htm.

[3] Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter III § 303. Penalties[S/OL].(1938- 01- 25)[2014- 10- 27].<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE- 2010- title21/html/USCODE- 2010- title21- chap9- subchapIII- sec333.htm>.

[4] EDQM. Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health[S/OL].(2011- 10- 28)[2014- 10- 27]. <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/211.htm>.

[5] EMA. Directive 2011/62/EU of The European Parliament And of The Council of 8 June 2011[S/OL].(2011- 07- 08)[2014- 10- 27]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:EN:PDF>.

[6] EMA. Directive 2011/62/EU of The European Parliament And of The Council of 8 June 2011[S/OL].(2011- 07- 08)[2014- 10- 27]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:EN:PDF>.

[7] The United Kingdom Parliament. Medicines Act[S/OL].Part III. (1968)[2014- 10- 27].<http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1968/67/section/63>.

[8] EMA. Council Directive of 25 July 1985 (85/374/EEC).Article 6 [S/OL].(1985- 07- 25)[2014- 10- 27].<http://www.docin.com/p-334399313.html>.

[9] 董春华.中美产品缺陷法律制度基本问题比较研究[D].北京:中国政法大学,2009.

[10] 许传玺.侵权法重述第三版,产品责任[M].法律出版社,2006:206.

[11] MHRA. A Guide to Defective Medicinal Products.[S/OL].(2014- 10- 27).<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-lic/documents/publication/con007572.pdf>.

[12] 赵蓓,王准,宋民宪.药品警示缺陷概念分析[J].中药与临床,2013(2):56- 58.

(收稿日期:2015- 02- 10 编辑:汤韧)



(上接第 146 页)

[3] 杨伟鹏,李冀,姚凤云,等.清热凉血法(犀角地黄汤加味)治疗过敏性紫癜的抗炎实验研究[J].中国医药信息,2004,21(1):23- 25.

[4] 周大勇,张宗铭,韩宁林,等.热毒清对内毒素性发热家兔体温及血浆 NO 的影响[J].中国实用医药,2007,2(22):4- 6.

[5] 杨玉涛,何迅,王爱民,等.一枝黄花抗感颗粒抗菌抗病毒及解热作用研究[J].贵阳医学院学报,2008,33(1):45- 48.

[6] 王喜芬,刘云海.板蓝根中 3(2'- 羧基苯基)- 1(3H)- 咪唑酮的抗内毒素作用研究[J].时珍国医国药,2008,19(2):262- 264.

[7] 杨继峰,艾军,谢冰.升降散治疗内毒素发热的实验研究[J].时珍国医国药,2008,19(6):1413- 1414.

[8] 李灿东,王瑞国,杜建.固表解毒合剂对干酵母所致发热大鼠体

温影响的比较研究[J].中华中医药学刊,2007,25(3):428- 429.

[9] 刘亚娟,霍炳杰,张莉,等.银翘散在不同煎煮时间下对致热大鼠体温及下丘脑 cAMP 含量的影响[J].中华中医药学刊,2008,26(2):245- 248.

[10] 王慧玲,崔伟,秦鑫,等.鱼腥草对致热大鼠下丘脑 cAMP 和腹中隔区精氨酸加压素含量的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2007,12(1):78- 81.

[11] 胡春萍,蒋加进,石磊,等.牦牛角等 6 种角类药物超细粉对发热家兔的影响[J].医学动物防制,2006,22(4):235- 238.

(收稿日期:2015- 01- 06 编辑:范燕)