

【实验研究】

风热清口服液的抗炎镇痛药效作用及其机制研究*

欧凯西^{1,2}, 刘捷^{1,2}, 赵玉民^{1,2}, 张缘^{1,2}, 周子意^{1,2}, 余成浩^{1,2△}

(1.成都中医药大学基础医学院, 成都 611137;

2.西南特色中药资源国家重点实验室, 成都 611137)

摘要: 目的: 探究风热清口服液的抗炎与镇痛作用并初步阐明其作用机制。方法: 取小鼠随机分为模型对照组、阳性对照组(醋酸地塞米松 3 mg/kg 或盐酸曲马多缓释片 30 mg/kg 灌胃给药)和风热清口服液低、中、高剂量组(分别以 5.0125g/kg、10.025g/kg、20.05g/kg 灌胃给药), 采用小鼠二甲苯耳肿胀模型评价风热清口服液的抗炎作用及机制, 采用小鼠醋酸扭体法和热板法共同评价风热清口服液的镇痛作用及机制。结果: 与模型对照组比较, 风热清口服液低、中剂量对小鼠耳肿胀具有抑制作用($P < 0.05$), 可不同程度减少小鼠耳组织中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和组胺含量, 提高白介素 4 (interleukin-4, IL-4) 的含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。风热清口服液低剂量能减少醋酸扭体小鼠的扭体次数和小鼠血清中前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE₂) 含量($P < 0.05$), 且风热清口服液各剂量均能提高扭体小鼠血清中 β -内啡肽 (β -endorphin, β -EP) 的含量($P < 0.05$)。风热清口服液中、高剂量组小鼠舔足潜伏期延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 血清中 β -EP 含量显著提高($P < 0.01$), PGE₂ 和缓激肽 (bradykinin, BK) 含量明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 风热清口服液对小鼠具有抗炎作用, 其作用机制可能与降低小鼠耳组织中致炎因子 TNF- α 、组胺和提高抗炎因子 IL-4 的含量有关, 风热清口服液对小鼠具有镇痛作用, 其作用机制可能与降低小鼠血清中的 PGE₂、BK 含量和提高 β -EP 含量有关。

关键词: 风热清口服液; 抗炎; 镇痛; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1006-3250(2021)07-1104-04

Anti-inflammatory And analgesic Effects of Fengqing Oral liquid and Its MechanismOU Kai-xi^{1,2}, LIU Jie^{1,2}, ZHAO Yu-min^{1,2}, ZHANG Yuan^{1,2}, ZHOU Zi-yi^{1,2}, YU Cheng-hao^{1,2△}

(1. Basic Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

Abstract: Objective: To study the anti-inflammatory and analgesic effect of Fengqing oral liquid. Methods: Mice were randomly divided into model control group (distilled water μ g), positive control group (dexamethasone acetate solution 3 mg/kg or tramadol hydrochloride sustained-release tablets solution 30 mg/kg μ g) and Fengqing oral liquid low, medium and high dose groups (5.0125g/kg, 10.025g/kg, 20.05g/kg μ g). The classical model of ear swelling induced by xylene to evaluate the anti-inflammatory effects. The analgesic effect was evaluated by acetic acid writhing model and hot plate model in mice. Results: Compared with the model control group, ear swelling in mice was inhibited by low and medium dose groups of Fengqing oral liquid ($P < 0.05$). The contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and histamine in mice ear tissues were reduced, and the content of interleukin-4 (IL-4) in mice ear tissues was increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The number of writhing times and prostaglandin E2 (PGE₂) in the serum of the acetic acid writhing mice were reduced by low dose of Fengqing oral liquid ($P < 0.05$), and β -endorphin (β -EP) in the serum of writhing mice were increased by each dose of Fengqing oral liquid ($P < 0.05$). The latent period of licking paw of mice in the middle and high dose groups of Fengqing oral liquid was prolonged ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The content of β -EP in the serum of mice was significantly increased ($P < 0.01$). The content of PGE₂ and bradykinin (BK) in the serum of mice was reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: Fengqing oral liquid has anti-inflammatory effect on mice. Its mechanism may not only be related to reducing the contents of TNF- α and histamine, but also related to increasing the content of IL-4 in mouse ear tissues. Fengqing oral liquid has analgesic effect on mice. Its mechanism may not only be related to reducing the content of PGE₂ and BK, but also related to increasing the content of β -EP in the serum of mice.

Key words: Fengqing oral liquid; Anti-inflammation; Analgesia; Mechanism of action

DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.07.016

* 基金项目: 四川省青年科技创新研究团队基金项目 (2020JDTD0022)-实验方剂学四川省青年科技创新研究团队

作者简介: 欧凯西 (1993-), 女, 四川内江人, 在读硕士研究生, 从事实验方剂学的临床与实验研究。

△ 通讯作者: 余成浩 (1976-), 男, 重庆云阳人, 教授, 博士研究生, 从事实验方剂学教学、科研与药理毒理等新药开发研究, Tel: 18208350827, E-mail: yuholy@126.com。

风热清口服液由“桔梗汤”和“青黛饮”两方加熊胆粉组成, 纵观全方具有清热解毒、宣肺透表、利咽化痰的功能, 适用于外感风热所致的发热、微恶风寒、头痛、咳嗽、流涕、口渴、咽痛以及急性上呼吸道感染见上述症状者^[1-2]。已有学者对风热清口服液的部分药效学进行了研究及探索, 但其镇痛药效作用及抗炎镇痛的作用机制尚未见文献报道。本研究通过小鼠二甲苯耳肿胀试验、小鼠醋酸扭体试验以

及小鼠热板试验探讨风热清口服液的抗炎镇痛药效作用及其机制,为风热清口服液临床运用提供实验参考及依据。本研究已通过成都中医药大学实验动物伦理委员会审查,伦理学批号2020-13。

1 材料

1.1 动物

SPF级昆明种小鼠150只,雌雄兼用,体质量18~22g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2019-0010。饲养于成都中医药大学动物中心,温度维持在20~25℃,湿度维持在40%~70%。

1.2 主要药品及试剂

风热清口服液(由四川省新鹿药业有限公司提供,规格:10 mL/瓶,国药准字Z10950074);醋酸地塞米松(由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格:0.75 mg/片,产品批号:191059);盐酸曲马多缓释片(Farmaceutici Formenti S.p.A.公司生产,德国格兰泰有限公司包装,规格:0.1 g/片,批号:612R01);二甲苯(天津市致远化学试剂有限公司,批号:20200720;含量≥99.0%);冰醋酸(天津市致远化学试剂有限公司,批号:2020071046;含量≥99.5%);ELISA试剂盒肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 依科赛生物科技有限公司,货号:22J289);白介素10(interleukin-10, IL-10, 货号:22J295)、白介素4(interleukin-4, IL-4, 货号:22J271)试剂盒均购自依科赛生物科技有限公司;组胺(histamine, HIS, 货号:1W16HYANYC)、前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PEG $_2$, 货号:6 MQ6Z23HQC)、 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP, 货号:AQK27ESQ2Y)、缓激肽(bradykinin, BK, 货号:SHMCLQPZCH)试剂盒均购自伊莱瑞特生物技术有限公司;BCA蛋白定量试剂盒(大连美仑生物技术有限公司,货号:MA0082-2-Jan-09F)。

1.3 主要仪器

电子天平(上海越平科学仪器制造有限公司FA2004B);电动匀浆器(天根OSE-Y300);酶标仪(BioTek CYT5MFV);低温离心机(四川蜀科仪器有限公司18091304);RB-200热板仪(成都泰盟软件有限公司)。

1.4 分组及药液配制

将昆明小鼠随机分为5组:模型组、阳性药对照组(醋酸地塞米松组或盐酸曲马多缓释片组)、风热清口服液低剂量组、风热清口服液中剂量组、风热清口服液高剂量组。醋酸地塞米松组:给药量为3 mg/kg,实验用蒸馏水配制成0.3 mg/mL的混悬液备用;盐酸曲马多缓释片组:给药量为30 mg/kg,实验用蒸馏水配制成3 mg/mL的混悬液备用;风热清口服液低剂量组:给药量为5.0125 g/kg,实验将风热清口服液原液用蒸馏水稀释4倍备用;风热清口

服液中剂量组:给药量为10.025 g/kg,实验将风热清口服液原液用蒸馏水稀释2倍备用;风热清口服液高剂量组:给药量为20.05 g/kg,实验用风热清口服液原液。

2 方法

2.1 抗炎试验

观察风热清口服液对小鼠二甲苯耳廓肿胀的影响。取昆明小鼠50只,雌雄各半,随机分为5组各10只。适应性喂养3 d,醋酸地塞米松组作为阳性药对照组,按组分别灌胃蒸馏水、醋酸地塞米松药液、风热清口服液药液,给药体积为10 mL/kg,每日1次,连续7 d。末次给药1 h后,用移液枪取50 μ L二甲苯,均匀涂抹于每组小鼠右耳的正反面致炎,并观察昆明小鼠致炎后的状态,涂抹二甲苯30 min后处死昆明小鼠,沿耳廓基线分别剪下左耳和右耳,并用打孔器在左右耳同一位置取直径为8 mm的圆形耳片,用万分之一电子分析天平称耳片质量,按以下公式计算小鼠耳肿胀度和肿胀抑制率:肿胀度=右耳片质量-左耳片质量。耳肿胀抑制率=(模型组平均耳肿胀度-给药组平均耳肿胀度)/模型组平均耳肿胀度 \times 100%。

将每组取下的右耳放入EP管中,-80℃保存,待之后制备耳组织匀浆提取蛋白,用ELISA法检测制备的组织匀浆上清液中TNF- α 、IL-10、IL-4和组胺含量。

2.2 镇痛试验

2.2.1 风热清口服液对小鼠醋酸扭体的影响

取昆明种小鼠50只,雌雄各半,按随机数字表法分为5组各10只,盐酸曲马多缓释片组作为阳性药对照组,按组分别灌胃蒸馏水、盐酸曲马多缓释片药液、风热清口服液药液,给药体积10 mL/kg,每日1次,连续7 d。末次给药1 h后,在室温22℃环境下腹腔注射0.6%醋酸10 mL/kg,观察注射醋酸后的小鼠状态,以小鼠后肢及躯干伸长、腹部内陷、臀部高起1次定义为1次扭体反应,并记录扭体反应的潜伏期以及15 min内扭体次数。用以下公式计算出扭体抑制率:扭体抑制率=[(模型组扭体平均次数-给药组扭体平均次数)/模型组扭体平均次数] \times 100%。小鼠扭体反应观察结束后迅速摘眼球取血,分离血清,-80℃保存,ELISA法检测小鼠血清中PGE $_2$ 、 β -EP、BK的含量。

2.2.2 风热清口服液对小鼠热板的影响

热板温度调节至(55 \pm 0.5)℃,将昆明小鼠置于热板上,分别测定给药前每只昆明小鼠的正常痛阈值(以小鼠置于热板上至开始舔舐后足所需要的时间作为痛阈值),筛选基础痛阈值在5 s~30 s的雌性昆明小鼠50只,随机分为5组各10只。末次给药后30 min、60 min、90 min、120 min分别测量各小鼠的痛阈值,记录结果并进行比较。

小鼠观察结束后迅速摘眼球取血,分离血清,-80℃保存,ELISA法检测小鼠血清中PGE₂、β-EP、BK的含量。

2.3 统计学方法

采用SPSS25.0软件进行统计分析,每组数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据比较采用单因素方差分析,组间两两比较,满足方差齐性检验者用LSD检验,不满足方差齐性检验者,转换数据后用秩和检

验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠耳肿胀结果

表1示,模型组昆明小鼠涂抹二甲苯后均出现烦躁不安、抓挠右耳,可见右耳快速红肿充血,其充血红肿情况与左耳比较有明显差异。风热清口服液低、中剂量组比模型组小鼠耳肿胀程度明显减轻($P<0.05$)。

表1 风热清口服液对二甲苯致炎小鼠耳肿胀的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数/只	剂量 g/kg	肿胀度/mg	肿胀抑制率/%
模型组	10	—	20.21±4.75	0.00
醋酸地塞米松组(mg/kg)	10	3.0000	10.05±4.03***	50.27
风热清口服液低剂量组	10	5.0125	14.19±5.50*	29.79
风热清口服液中剂量组	10	10.0250	15.42±5.01*	23.70
风热清口服液高剂量组	10	20.0500	16.58±7.20	17.96

注:与模型组比较:* $P<0.05$,*** $P<0.001$

3.2 各组小鼠耳组织中炎症因子含量结果

表2示,风热清口服液低剂量组与模型组比较,可减少小鼠耳组织中TNF-α、组胺含量($P<0.05$),并提高IL-4含量($P<0.01$);风热清口服液中剂量

组与模型组比较,可减少小鼠耳组织中组胺含量($P<0.05$),提高IL-4含量($P<0.05$),风热清口服液各组与模型组比较,耳组织中IL-10的含量差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 风热清口服液对二甲苯致炎小鼠耳组织中TNF-α、IL-10、IL-4、组胺的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数/只	剂量	TNF-α/(pg/mg)	IL-10/(pg/mg)	IL-4/(pg/mg)	组胺/(ng/mg)
模型组	10	—	5.19±2.38	2.94±1.52	2.60±1.34	151.37±21.15
醋酸地塞米松组(mg/kg)	10	3.0000	3.03±1.08**	9.93±2.64***	5.66±1.43***	114.99±31.52**
风热清口服液低剂量组	10	5.0125 g/kg	3.42±1.68*	4.30±2.21	4.95±2.04**	116.72±34.06*
风热清口服液中剂量组	10	10.0250 g/kg	3.65±1.62	4.09±1.80	4.44±1.88*	120.80±20.98*
风热清口服液高剂量组	10	20.0500 g/kg	4.26±1.75	3.01±1.51	4.02±1.33	132.34±35.46

注:与模型组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α),白介素10(interleukin-10,IL-10),白介素4(interleukin-4,IL-4)

3.3 各组小鼠醋酸扭体试验结果

表3示,腹腔注射0.6%醋酸后模型组小鼠扭体阳性率为100%,出现典型的扭体动作躯干和后肢因刺激而伸长、腹腔凹陷、臀部高起。风热清口服液低、中、高剂量组扭体潜伏期与模型组比较扭体潜伏

期有一定的延长,但差异无统计学意义($P>0.05$)。风热清口服液低剂量组与模型组比较可减少小鼠扭体次数($P<0.05$),且低剂量组扭体抑制率达到49.02%。

表3 风热清口服液对小鼠醋酸扭体的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数/只	剂量/mg/kg	阳性率/%	潜伏期/s	扭体次数/次	抑制率/%
模型组	10	—	100.00	344.90±87.29	25.50±10.54	0.00
盐酸曲马多缓释片组	10	30 mg/kg	60.00	794.10±107.46***	4.20±5.10***	83.53
风热清口服液低剂量组	10	5.0125 g/kg	90.00	463.20±197.40	13.30±9.91*	49.02
风热清口服液中剂量组	10	10.0250 g/kg	90.00	462.30±218.70	18.00±15.40	29.41
风热清口服液高剂量组	10	20.0500 g/kg	90.00	423.50±230.52	22.50±12.03	11.76

注:与模型组比较:* $P<0.05$,*** $P<0.001$

3.4 各组小鼠血清PGE₂、β-EP、BK含量结果

表4示,风热清口服液低剂量能降低醋酸扭体小鼠血清中的PGE₂含量($P<0.05$);风热清口服液低、中、高剂量能提高醋酸扭体小鼠血清中的β-EP含量($P<0.05$);风热清口服液低、中、高剂量组中检测到BK含量与模型组比较虽有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 各组小鼠热板试验结果

表5示,将昆明小鼠置于温度调节至(55±0.5)℃的热板上,小鼠因疼痛而出现舔后足的表现。各组之间给药前的基础痛阈值差异无统计学意义($P>0.05$)。风热清口服液低、中、高剂量能延长小鼠给药30 min后的痛阈值($P<0.05$);风热清高剂量能延长小鼠给药60 min后的痛阈值($P<0.01$)。

表4 风热清口服液对扭体小鼠血清PGE₂、β-EP、BK含量的影响(x±s)

组别	鼠数/只	剂量/g/kg	PGE ₂ (pg/mL)	β-EP/(pg/mL)	BK/(ng/mL)
模型组	10	—	194.57±25.54	981.36±123.53	32.92±3.62
盐酸曲马多缓释片组(mg/kg)	10	30.0000	160.13±29.17*	1181.35±179.26***	27.47±6.28**
风热清口服液低剂量组	10	5.0125	164.86±29.82*	1121.98±170.24*	30.88±2.96
风热清口服液中剂量组	10	10.0250	178.92±34.10	1143.22±165.44*	30.16±3.20
风热清口服液高剂量组	10	20.0500	173.65±27.08	1158.95±83.26*	30.88±4.15

注:与模型组比较:*P<0.05,**P<0.01;前列腺素E₂(prostaglandin E₂,PGE₂),β-内啡肽(β-endorphin,β-EP),缓激肽(bradykinin,BK)

表5 风热清口服液对热板小鼠的影响(x±s)

组别	鼠数/只	剂量/g/kg	基础痛阈值/s	给药后不同时间的痛阈值/s			
				30 min	60 min	90 min	120 min
模型组	10	—	11.82±3.75	9.14±2.66	11.17±2.30	11.63±2.41	13.01±5.80
盐酸曲马多缓释片组(mg/kg)	10	30.0000	11.89±3.50	15.92±5.81***	18.44±5.25***	20.59±11.25*	15.88±5.86
风热清口服液低剂量组	10	5.0125	11.41±2.40	9.87±1.25	11.62±2.03	15.33±5.68	12.51±2.72
风热清口服液中剂量组	10	10.0250	11.48±3.78	13.47±4.66*	11.73±2.98	13.00±4.65	12.21±2.91
风热清口服液高剂量组	10	20.0500	11.78±3.34	12.89±6.00*	16.78±6.84**	14.30±5.20	18.90±9.43

注:与模型组比较:*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

3.6 各组小鼠血清PGE₂、β-EP、BK含量结果

表6示,风热清口服液高剂量能降低热板小鼠血清中PGE₂含量(P<0.05);风热清口服液中、高

剂量能降低热板小鼠血清中BK含量(P<0.01),并提高热板小鼠血清中β-EP含量(P<0.01)。

表6 风热清口服液对热板小鼠血清PGE₂、β-EP、BK含量的影响(x±s)

组别	鼠数/只	剂量/g/kg	PGE ₂ (pg/mL)	β-EP(pg/mL)	BK(ng/mL)
模型组	10	—	151.19±30.78	658.26±96.90	19.29±2.05
盐酸曲马多缓释片组(mg/kg)	10	30	123.09±25.65*	817.90±102.54***	17.19±1.88*
风热清口服液低剂量组	10	5.0125	132.47±31.21	692.35±101.36	17.94±2.65
风热清口服液中剂量组	10	10.0250	145.20±18.83	772.01±85.18**	16.45±2.15**
风热清口服液高剂量组	10	20.0500	125.32±11.29*	778.80±48.64**	16.07±4.22**

注:与模型组比较:*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001;前列腺素E₂(prostaglandin E₂,PGE₂),β-内啡肽(β-endorphin,β-EP),缓激肽(bradykinin,BK)

4 讨论

风热清口服液主要由山银花、青黛、熊胆粉、瓜蒌皮、桔梗、甘草组成。山银花、桔梗可疏散风热,清利咽喉,熊胆粉、青黛清热解毒,瓜蒌皮生津养阴,全方配伍精当,可运用于外感风热证。小鼠二甲苯耳肿胀模型是经典的抗炎模型,二甲苯可在涂抹局部诱导组胺、激肽等炎症介质释放,进而导致局部毛细血管通透性增加和炎症细胞浸润^[3]。其中最关键的促炎因子则是TNF-α,该因子能够促进上皮、淋巴细胞产生多种黏附分子,并诱导趋化因子的生成,从而介导炎症细胞向炎症局部聚集,最终造成组织损伤、炎症等病理变化^[4]。而当机体遭受炎症刺激时,不仅会分泌促炎因子,也会产生大量抗炎因子,其中IL-4、IL-10是单核巨噬细胞分泌促炎因子的重要负调节因子^[5,6],可以抑制促炎细胞因子的表达,限制组织损伤^[7]。本研究表明,风热清口服液低、中剂量对二甲苯耳肿胀模型有抑制作用,提示风热清口服液具有抗炎作用。对其作用机制进一步研究发现,风热清口服液低剂量组能抑制耳组织中致炎因子TNF-α的含量,且低剂量和中剂量组能抑制耳组织中组胺的含量,同时提高抗炎因子IL-4的含量,说明风热清口服液不仅能降低促炎因子,还能促

进抗炎因子的分泌,通过正负反馈双向调节达到抑制炎症作用。

小鼠热板试验与醋酸扭体试验是热刺激和化学刺激的致痛模型。在镇痛研究中,PGE₂是重要指标,许多实验都表明在外周和中枢组织中PGE₂具有诱导疼痛的作用。Ferreira等^[8]通过对大鼠皮下注射PGE₂,可导致大鼠痛觉过敏。β-EP是一种内源性阿片肽,具有调节应激反应、免疫机能和中枢镇痛等功能,它可通过减少神经元P物质释放,抑制伤害性感受器兴奋,达到抑制痛觉传导的作用^[9]。BK在调节疼痛感觉的有关离子通道表达方面起关键作用,是公认的致痛物质^[10]。本研究表明,风热清口服液低剂量能抑制醋酸扭体小鼠的扭体次数,且风热清口服液低中高剂量均能提高醋酸扭体小鼠血清中镇痛物质β-EP的含量,风热清口服液低剂量组还能抑制致痛物质PGE₂的含量。在小鼠热板试验中,风热清中剂量在给药30min后对小鼠热板疼痛反应具有抑制作用,风热清高剂量在给药30、60min对小鼠热板疼痛反应具有抑制作用。风热清口服液高剂量能抑制热板小鼠血清中PGE₂、BK含

(下转第1110页)

表3 寒暑类方剂三统划分比较

三统	方剂
上统	理中汤、真武汤、理阴煎、四顺理中丸、三味参萸汤、赤石脂禹余粮汤、回阳返本汤、返阴丹、熨脐法、陶氏益元汤、陶氏补中益气汤、夺命散、芍药甘草汤、金液丹、灵砂、生脉散
中统	桂枝汤、麻黄汤、桂麻各半汤、九味羌活汤、葛根解肌汤、小柴胡汤、麻黄附子细辛汤、阳旦汤、五苓散、藿香正气散、不换金正气散、五积散、人参养胃汤、小青龙汤、半夏泻心汤、香苏散、人参败毒散、参苏饮、六和汤、缩脾饮、益元散
下统	白虎汤、小承气汤、大承气汤、桃仁承气汤、黄连解毒汤、四逆汤、霹雳散、瓜蒂散、小陷胸汤、附子泻心汤、抵当汤、烧裨散

《神农本草经》中讲“上药一百二十种为君，主养命以应天，无毒，久服不伤人，中药一百二十种为臣，主养性以应人，无毒有毒，斟酌其宜，下药一百二十种为佐使，主治病以应地，多毒，不可久服。”^[10]书中按药物的毒性强弱将药物分为三类，李圭峻仿“三品”也将方剂按偏性分为三统。如上统平和方理中汤、真武汤等补正祛邪，中统次峻方桂枝汤、麻黄汤等去邪而不伤正，下统则为救逆为急、未免伤正方，如救逆回阳重剂四逆汤，清热重剂白虎汤，泻下通便承气剂，活血化痰重剂抵当汤等。无独有偶，此种按方剂偏性分三类的模式在我国经方大家曹颖甫的《经方实验录》也可见到。书中写道“予尝谓仲圣方之分类，若以其峻否别之，当作为三类。第一类为和平方，补正而可去邪者也。第二类为次峻方，去邪而不伤正也。第三类为峻方，是以救逆为急，未免伤正者也。”^[11]曹颖甫与李圭峻虽属不同时代、不同国家，但对于方剂分类的想法不谋而合。

(上接第1107页)

量，并提高β-EP含量；风热清口服液中能减少BK含量，提高β-EP含量，说明风热清口服液对热刺激及化学刺激的致痛模型均具有一定的镇痛作用。并在机制研究中发现，风热清口服液能通过减少致痛物质、提高镇痛物质，共同达到镇痛作用。

综上所述，风热清口服液具有抗炎镇痛作用，其抗炎作用机制可能与抑制耳组织中促炎因子TNF-α、组胺和增强抗炎因子IL-4的含量有关，镇痛作用机制可能与抑制血清中的致痛物质PGE₂、BK含量和促进镇痛物质β-EP的释放有关。

参考文献:

[1] 吴锦.风热清口服液[J].中国新药杂志,1998,7(4):313-314.
 [2] 易明娟,谭亿民,谢子清,等.风热清口服液的药理研究[J].中国新药杂志,1998,7(4):310-313.
 [3] 谷捷,李鑫,余黄合,等.二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立[J].湖南中医药大学学报,2016,36(5):32-35.

4 小结

中国医学传入朝鲜的趋势并未在《东医宝鉴》问世后中止,我国明朝中后期医学的发展与医书的传入仍然对朝鲜传统医学有很大影响。李圭峻在《医鉴重磨》中引用《景岳全书》15首处方,“扶阳论”思想受张景岳学术思想启发^[4]。通过对张景岳“新方八阵”的学习,自创七言诗歌“方制八法歌”,并把药物按特性分九类。不仅学习中国,李圭峻对于《东医宝鉴》的学习也未停止,参照目录将方剂按五类三统细分。相较于朝鲜中期的中朝交流,《医鉴重磨》反映出朝鲜末期的医家出现了一定的自主发展意识。两国之间的交流也从之前的“摘录整合”过渡到朝鲜医家“质疑创作”阶段。

参考文献:

[1] 崔秀汉.朝鲜医籍通考[M].北京:中国中医药出版社,1996:1.
 [2] 许浚.东医宝鉴[M].太原:山西科学技术出版社,2014:1.
 [3] 车武.许浚与《东医宝鉴》[M].北京:中央民族大学出版社,2012:17.
 [4] 崔韩妃.中国张介宾与韩国李圭峻的阴阳观比较研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
 [5] 李圭峻.医鉴重磨一[M].大邱:迎日郡沧州面孔堂里二六九番地,1923:1.
 [6] 李圭峻.素问大要[M].密阳:光武琴川刊行,1906:5.
 [7] 肖灵芝,党志政.《东医宝鉴》引录“本草”探源[J].中华医史杂志,2014,44(4):227-231.
 [8] 张介宾.景岳全书[M].北京:中国中医药出版社,1994:674.
 [9] 李圭峻.医鉴重磨三[M].大邱:迎日郡沧州面孔堂里二六九番地,1923:3.
 [10] 吴普,孙星衍,石学文.神农本草经[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:199.
 [11] 曹颖甫.经方实验录[M].北京:人民军医出版社,2015:120.
 收稿日期:2020-03-21

[4] 张建军,杨琦,王淳,等.分清肾茶片对角叉菜胶致大鼠前列腺腺炎的治疗作用及对肿瘤坏死因子-α、前列腺素的影响[J].中华中医药杂志,2013,28(10):2909-2913.
 [5] 王桂珍,黄传兵,汪元,等.痹祺胶囊对强直性脊柱炎患者的临床疗效及细胞因子的影响[J].中草药,2020,51(21):5566-5570.
 [6] HAMILTON T A, OHMORI Y, TEBO J.Regulation of chemokine expression by antiinflammatory cytokines [J]. Immunol Res, 2002, 25(3):229-245.
 [7] LIU J, ZHAO D, LIU C, et al.Prion protein participates in the protection of mice from lipopolysaccharide infection by regulating the inflammatory process [J]. J Mol Neurosci, 2015, 55(1):279-287.
 [8] SÉRGIO H. Ferreira, Meire Nakamura, Maria Salet de Abreu Castro.The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2 [J]. Prostaglandins, 1978, 16(1):31-37.
 [9] 侯公瑾,柏正平,曾普华,等.蟾龙镇痛膏对骨转移性癌痛模型大鼠疼痛阈值及血清PGE₂、TNF-α、IL-6、β-EP的影响[J].中药新药与临床药理,2019,30(10):1222-1227.
 [10] 张益赫.地榆炭镇痛物质基础及作用机制研究[D].北京:北京中医药大学,2019.
 收稿日期:2020-05-30