

## 筛选镇咳药致咳装置的改进

袁文学 韩玉洁 高敬云 栗砚芬

(辽宁省药物研究所, 沈阳)

研究镇咳药物的实验方法很多<sup>(1)</sup>, 但适用于筛选镇咳药物的方法不多。我国医药科学工作者在研究防治慢性气管炎药物工作中, 采用一些简便方法<sup>(2)</sup>, 筛选镇咳中草药。在这些方法中, 以氢氧化铵气雾法<sup>(3)</sup>应用较为普遍。此法具有简便易行、效率高、容易掌握等优点。我们用此法进行实验时, 发现氢氧化铵气雾对实验者呼吸道亦有刺激作用。为解决这一问题, 我们改进了实验装置, 将氢氧化铵喷雾装置改为氨气吸入装置。

### 器材和装置

改进的装置主要由电动吸引器(A)、水检压计(B)、氨水容器(C)、动物容器(D)和废酸容器(E)五部分组成。

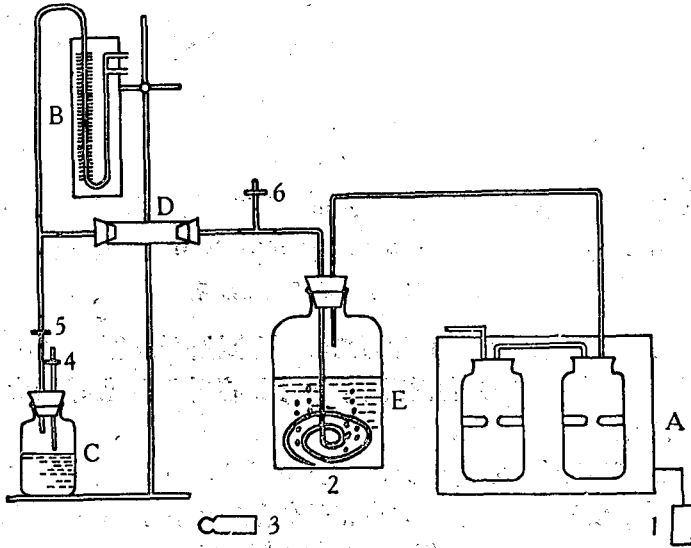


图1 改进的致咳装置

电动吸引器为医院用的一般电动吸引器, 最好带有脚踏电开关, 便于一人操作。水检压计亦可用“U”形玻璃管代替。氨水容器为500 ml广口瓶, 内盛一定浓度的氢氧化铵200 ml。动物容器为直径3.5 cm、长14 cm的玻璃管, 内装小鼠玻璃固定器(3)。废酸容器为5000 ml玻璃瓶, 内装带孔的塑料管, 并盛有一定量废酸稀释液, 用以中和氢氧化铵。

致咳装置的五部分之间均用管道连通。水检压计、动物容器和氨水容器均固定在同一铁支台上, 便于实验操作和搬动。氨水容器尚可置于恒温水浴中, 以保持氨气蒸发速度相对恒定。

## 方法和结果

(一) 操作 实验前, 打开夹(4)和夹(5)以及螺旋夹(6), 接通脚踏电开关(1), 开动吸引器, 调节吸引器的负压调节旋钮和螺旋夹(6), 使水检压计的水柱达到所需高度。

实验时, 取小鼠 1 只, 放入小鼠固定器(3)内, 置于动物容器(D)中。开动吸引器, 使小鼠接受氨气刺激, 至预定时间。关闭吸引器, 立即取出小鼠, 观察 1 分钟内咳嗽次数。咳嗽指征、实验方法、结果计算和判断等均与原法<sup>(3)</sup>相同。

(二) 条件考查 用正交设计考查水浴温度、氨水浓度、负压大小、吸气时间比值(相邻两个吸气时间的等比级数)四种因素各三个水平对  $ET_{50}$  (引起半数小鼠咳嗽的吸入氨气时间)的影响。实验用小鼠, 雌性, 体重 22~29 g, 按体重均分为 9 组, 每组 12 只。实验设计和结果见表 1 和图 2。

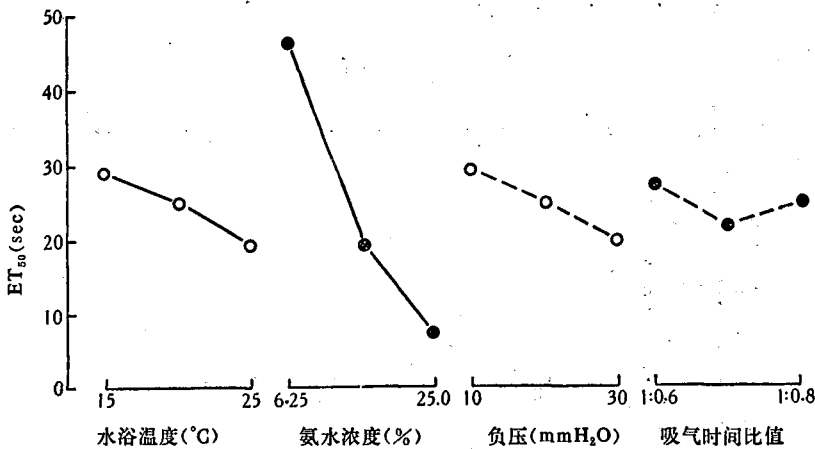


图 2 四种因素与小鼠  $ET_{50}$  的关系

以上实验结果可见,  $ET_{50}$  随水浴温度的升高、氨水浓度的增高、负压的增大而减小, 但与吸气时间比值无此种关系。在四种因素中, 氨水浓度对  $ET_{50}$  影响最大, 水浴温度和负压大小次之, 吸气时间比值影响最小。

此外, 在氨水浓度 12.5%、水浴温度 20°C、负压 20 mmHg、吸气时间比值 1:0.8 的条件下, 用 80 只雌性小鼠考查氨水容量大小和氨水容器大小对  $ET_{50}$  的影响。氨水容器用 500 ml 广口瓶, 加入 100 ml 或 200 ml 氨水, 测得小鼠  $ET_{50}$  均值分别为 13.5 秒和 14.1 秒。氨水 100 ml 加于直径 5 cm、容积 150 ml 或直径 7 cm、容积 500 ml 广口瓶中, 测得小鼠  $ET_{50}$  均值分别为 13.5 秒和 12.6 秒。结果表明, 氨水容量和氨水容器大小对  $ET_{50}$  均无明显影响。

(三) 动物性别和体重 在室温 15°C、20°C、25°C 下, 用体重相同、性别不同小鼠测得雌性和雄性小鼠  $ET_{50}$  均值分别为 23.5 和 29.2 秒、19.4 和 17.2 秒、16.5 和 18.3 秒。在室温 15°C、20°C 下, 用两种性别、三组体重(18~20、20~22、22~24 g)小鼠测得雌性与雄性三组体重小鼠  $ET_{50}$  均值分别为 22.1、25.3 秒、23.1、17.2 秒、17.1、19.9 秒。可见, 动物性别和体重对  $ET_{50}$  影响较小。

(四) 氨水放置时间 夹住致咳装置的夹(4)和夹(5), 使氨水在密闭氨水容器中于室温下放置一个月。在此期间, 用性别、体重相同的小鼠进行试验, 1978年 5月16日(室温 20°C)、6月1日(室温 26°C)和 6月15日(室温 23°C)测得  $ET_{50}$  分别为 20.5、14.4 和 20.5 秒。结

表 1 四种因素对小白鼠  $ET_{50}$  的影响

水 平 因 素 试 号	水 浴 温 度 (°C)	氨 水 浓 度 (%)	负 压 大 小 (mmH <sub>2</sub> O)	吸 氨 时 间 比 值 (1:x)	$ET_{50}$ (sec)
1	15	6.25	10	0.6	58.3
2	15	12.5	20	0.7	21.8
3	15	25.0	30	0.8	7.3
4	20	6.25	20	0.8	47.9
5	20	12.5	30	0.6	17.1
6	20	25.0	10	0.7	9.9
7	25	6.25	30	0.7	33.4
8	25	12.5	10	0.8	18.8
9	25	25.0	20	0.6	5.0
$K_1$	87.4	139.6	87.0	80.4	
$K_2$	75.0	57.7	74.8	65.1	
$K_3$	57.2	22.3	57.8	74.1	
$\bar{k}_1$	29.1	46.5	29.0	26.8	
$\bar{k}_2$	25.0	19.2	24.9	21.7	
$\bar{k}_3$	19.1	7.4	19.3	24.7	
极 差	10.0	39.1	9.7	5.1	

果表明,氨水在密闭容器中放置一个月对  $ET_{50}$  影响较小。

(五) 药物的镇咳作用 磷酸可待因腹腔注射 40 mg/kg 和灌胃给药 100 mg/kg, 其  $ET_{50}$  均值分别为 52.4 和 36.5 秒, R 值为 223.7 和 180.7%, 与原法相近。草药岩香菊水煎剂和总黄酮腹腔注射, 剂量按生药计算 4 g/kg, R 值均大于 130%。

## 讨 论

本文所用致咳装置与原法<sup>(3)</sup>和改进法<sup>(4)</sup>均有所不同, 除保留原法优点外, 还具有下述特点: (1)器材易得: 用吸引器代替空气压缩机, 用水检压计(或“U”形玻璃管)代替水银检压计, 用广口瓶代替改进法<sup>(4)</sup>的动脉套管。吸引器、“U”形玻璃管、广口瓶在基层单位较易解决。(2)装置简单: 将氨水喷雾改为氨气吸入, 在仪器装置中采用吸引器, 从而省去玻璃雾化器。(3)操作方便: 电动吸引器带有脚踏电开关, 便于一人操作, 进行实验。(4)条件易控: 将氨水容器置于恒温水浴中, 既可根据实验需要改变水浴温度, 调节氨气蒸发速度; 又可在一定水浴温度下保持氨气蒸发速度恒定, 减少环境温度对实验的影响。(5)无害健康: 仪器装置中装有废酸容器, 内盛废酸以中和氢氧化铵。这既可减少氨气对实验者呼吸道的刺激, 同时也可减轻氢氧化铵对电动吸引器的损害。

应用本文改进的仪器装置, 室温对  $ET_{50}$  有一定影响。实验时将氨水容器置于一定温度的恒温水浴中, 可克服室温影响。

氨水在密闭的氨水容器中, 在室温下放置一个月, 对小鼠  $ET_{50}$  无重要影响。因此, 实验用氨水在上述条件下, 可考虑一个多月更换一次。

氢氧化铵浓度对  $ET_{50}$  影响较大。高浓度氢氧化铵可致少数动物死亡, 低浓度氢氧化铵的  $ET_{50}$  过长, 故在实验中选用中等浓度氢氧化铵。市售氢氧化铵试剂(25~28%)稀释一倍, 即可作为中等浓度氢氧化铵使用。

动物容器(D)可进一步改进,直接容纳和固定动物,以省去小鼠玻璃固定器(3)。

通过实验,我们认为使用本文仪器装置选用以下条件较好,氨水浓度:12.5%,水浴温度:20°C,负压:20 mmH<sub>2</sub>O,吸气时间比值:1:0.7。在上述条件下,小鼠 ET<sub>50</sub> 比较稳定,20次实验的 ET<sub>50</sub>( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )为 18.1 ± 2.4 sec。

为计算 ET<sub>50</sub> 方便,可制成 rx 表,供计算时查找。

关键词 筛选镇咳药物;氨气吸入;可待因。

致谢 本文承遵义医学院张毅教授审阅,特此致谢。

### 参 考 文 献

1. Deyle F P, et al: Antitussive, Advances in Drug Research, vol 2, p 107, Acad Press, London and New York, 1964
2. 广西壮族自治区植物研究所等:复方白须公治疗慢性气管炎 62 例临床及药理研究小结,待发表
3. 於毓文等:简易小鼠镇咳实验法. 药学报 14:18, 1979
4. 刘国雄等:引咳实验装置的改革. 药学报 14:49, 1979

## A MODIFICATION OF THE APPARATUS FOR SCREENING ANTITUSSIVE AGENTS

YUAN Wen-xue, HAN Yu-jie, GAO Jing-yun

and LI Yan-fen

(Liaoning Institute of Materia Medica, Shenyang)

### ABSTRACT

A modification of the screening apparatus for evaluating the actions of antitussive agents in mice was reported in the present paper. The principal modification is to change the aerosol of ammonium hydroxide into the inhalation of ammonium vapor. A suction was attached to the apparatus instead of an air compressor, so the glass aerosol device was omitted. In addition to the advantages of the original method, the modified apparatus has the following properties: (a) higher availability for materials and appliances; (b) simplification of equipment; (c) convenience to operate; (d) easy control of conditions; and (e) harmlessness to experimenter's health.

Key words screening of antitussive agents; inhalation of ammonium vapor; codeine.