

一贴灵贴剂抗炎镇痛作用的实验研究

徐丽君¹, 胡永红², 陆付耳¹, 邹欣¹

(1. 华中科技大学同济医学院中西医结合研究所, 湖北 武汉 430030; 2. 华中科技大学同济医学院同济医院中医科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 目的: 观察一贴灵贴剂的抗炎镇痛疗效。方法: 以阿司匹林为对照药物, 将一贴灵贴剂用于治疗二甲苯所致的小鼠耳肿胀和角叉菜胶所致的大鼠足趾肿胀, 以及热和醋酸所致的小鼠疼痛, 测量肿胀度、痛阈值及扭体次数。结果: 一贴灵贴剂高、低剂量组及阿司匹林组耳肿胀抑制率分别为 67.92%、52.52%、58.28%; 足趾肿胀抑制率比较, 大小顺序为高剂量组、阿司匹林组、低剂量组; 随着剂量增加, 一贴灵贴剂各剂量组小鼠痛阈值增大, 扭体次数减少; 一贴灵贴剂高、中剂量组小鼠的痛阈值与阿司匹林组接近。结论: 一贴灵贴剂具有较强的抗炎镇痛作用。

[关键词] 一贴灵贴剂; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R289.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2005)04-0303-04

Experimental study on anti-inflammatory and analgesic effects of Yitieling Paste

XU Li-Jun¹, HU Yong-Hong², LU Fu-Er¹, ZOU Xin¹

(1. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430030, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430030, China)

ABSTRACT Objective: To observe the anti-inflammatory and analgesic effects of Yitieling Paste (YTLP). Methods: YTLP and aspirin (as a control drug) were introduced to treat the edematous ears of mice induced by xylene and swollen toes of mice induced by carrageenin, and to relieve the pain in mice induced by heat and acetic acid. The swelling degree, pain threshold and body distortions were measured. Results: The repression rates of the ear edema in groups of YTLP of high and low dosages and the aspirin group were 67.92%, 52.52% and 58.28%, respectively. The repression rate of the toe swelling in YTLP high dosage group was higher than that of the aspirin group, which was higher than that of the YTLP low dosage group. The results of analgesic effect of the three YTLP-treated groups showed that with the increase of dosage, the pain thresholds were higher and higher, and the body distortions were lower and lower. The pain thresholds of high and medium dosage YTLP groups were near to the aspirin group. Conclusion: YTLP possesses a strong anti-inflammatory and analgesic effect.

KEY WORDS Yitieling Paster; anti-inflammation; analgesia

J Chin Integr Med, 2005, 3(4): 303-306

一贴灵贴剂为华中科技大学同济医学院研制的中药外用制剂, 由细辛、当归、川芎、莪术、桂枝等中药组成, 临床主要用于风湿性关节炎、骨关节炎、关节滑膜炎、类风湿性关节炎、肩周炎、风湿性肌痛、颈椎病、腰椎肥大及各种急性软组织挫伤

等, 具有良好的抗炎镇痛作用。我们对其进行了抗炎镇痛实验研究, 兹报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 昆明种小鼠, 雌雄按试验要求而定,

[作者简介] 徐丽君(1966-), 女, 主管药师。

Correspondence to: XU Li-Jun. E-mail: xulijunwxr@sina.com

4 周龄,体质量 18 ~ 22 g;SD 大鼠,雌雄各半,6 周龄,体质量(191.0 ± 10.3)g。均由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂 细辛、当归、川芎、莪术、桂枝等由武汉国药集团提供;一贴灵贴剂由中药细粉及提取物加入适量冰片、月桂氮卓酮(以下简称氮酮,购自湖北省恒康医药有限公司)和凡士林制成。1%角叉采胶由 0.1 g 角叉采胶加入 10 ml 生理盐水配成,于 4℃ 冰箱中静置 12 h,备用。放免药盒,北京北免东雅生物技术研究所生产(批号:20030525);阿司匹林肠溶片,江西赣江制药有限责任公司生产(批号:20020403);硫化钠,天津市东丽区东大化工厂生产(批号:200208022);脱毛剂由硫化钠 12 g、洗衣粉 1 g、淀粉 7 g 调成糊状而得。其他试剂为药用或分析纯。

1.3 实验方法

1.3.1 小鼠耳廓肿胀试验^[1] 取小鼠 40 只,雌雄各半,腹部脱毛,随机分为 4 组。模型组:生理盐水灌胃;阿司匹林组:阿司匹林灌胃,剂量为 0.2 g/kg;贴剂 组:给药剂量 2.4 g/kg,贴于脱毛处皮肤上;贴剂 组:给药剂量 1.2 g/kg,贴于脱毛处皮肤上。除对照组灌胃外,其余各组动物每天贴敷 2 h,连续用药 2 d。于第 3 天贴敷或灌胃 1 h,各组动物右耳两面涂二甲苯 0.03 ml 致炎。30 min 后将小鼠脱臼致死,用直径 7 mm 打孔器分别在左右耳对称处取下圆形耳片,称重,以左右耳的重量差作为肿胀度,并计算肿胀抑制率。抑制率 = (模型组肿胀度均值 - 用药组肿胀度均值) / 模型组肿胀度均值 × 100%。

1.3.2 大鼠足趾肿胀试验^[1] 取大鼠 40 只,雌雄各半,腹部脱毛,随机分为 4 组,组别及用药方法同上,但剂量进行如下调整:阿司匹林 0.1 g/kg,贴剂 组 1.5 g/kg,贴剂 组 0.75 g/kg。连续用药 4 d,于第 5 天灌胃或贴敷用药 30 min 后,各组大鼠右后足趾皮内注射 1% 角叉采胶 0.1 ml。用游标卡尺测量注射前及第 5 天用药 1、2、3、4 h 足趾厚度,以注射前后各时段足趾厚度之差作为肿胀度,计算抑制率。抑制率 = (模型组肿胀度均值 - 用药组肿胀度均值) / 模型组肿胀度均值 × 100%。

各组动物于用药 4 h 后,麻醉,腹主动脉抽血,于踝关节上 0.5 cm 处剪下足爪,剥皮,剪碎,浸泡于 5 ml 生理盐水中 1 h,2 500 r/min 离心,取上清液 0.1 ml 于试管中,按前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 测定方法^[2] 测定 PGE₂ 含量。另取血清 0.1 ml,采用放免药盒,按说明书要求操作,分别测定血液中 IL-1 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor-, TNF-) 含量。

1.3.3 小鼠热板法疼痛试验^[3] 取雌性小鼠 50 只,腹部脱毛,随机分为 5 组,即正常组、阿司匹林组及贴剂 3 个剂量组,给药方法同上。阿司匹林剂量为 0.6 g/kg,1 次/d;贴剂剂量分别为 2.4、1.2、0.6 g/kg。连续用药 4 d。用药前,将小鼠放于热板盒上,控制温度在 (55.0 ± 0.5)℃,记录自放入热板盒至小鼠舔后足所需时间 (s),第 2 天再测 1 次,以连续两天的平均值作为给药前的基础痛阈值。第 5 天用药后 0.5、1、2、4、6 h 按上述基础痛阈值测定法分别测定痛阈值。

1.3.4 小鼠扭体法疼痛试验^[3,4] 取小鼠 50 只,雌雄各半,腹部脱毛,按上述方法随机分组及用药,剂量同上。连续用药 4 d,第 5 天用药 1 h 后,每只小鼠腹腔注射 0.6% 的冰醋酸 0.2 ml,分别测定 10 min 内小鼠的扭体次数。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 各用药组二甲苯引起的小鼠耳肿胀均被显著抑制,与模型组比较, *P* < 0.01。其中以贴剂 组作用最为强烈,肿胀抑制率为 67.92%,高于阿司匹林组 (58.28%);贴剂 组抑制率为 52.52%,表明一贴灵贴剂随剂量增加抗炎作用增强。见表 1。

2.2 对角叉采胶致大鼠足趾肿胀的影响 各用药组角叉采胶引起的大鼠足趾肿胀均受抑制,贴剂 组的抗炎作用优于贴剂 组,与阿司匹林组作用效果相当 (*P* > 0.05),且能降低组织液中 PGE₂ 的含量,而各用药组血液中的 IL-1 和 TNF- 无明显

表 1 各组小鼠二甲苯致耳廓肿胀的比较

Tab 1 Ear edema of mice induced by xylene in different groups

Group	<i>n</i>	Weight difference of two ears (mg)	Inhibition rate (%)
Model	10	8.51 ± 3.20	
Aspirin (0.2 g/kg)	10	3.55 ± 1.73**	58.28
YTLP (2.4 g/kg)	10	2.73 ± 1.28**	67.92
YTLP (1.2 g/kg)	10	4.04 ± 2.18**	52.52

** *P* < 0.01, vs model group; * *P* < 0.05, vs aspirin group

变化。见表 2、表 3。

2.3 对小鼠热板法疼痛的影响 阿司匹林在给药后 0.5 h 即显示出较强镇痛作用,但 6 h 时有所下降;贴剂、组于 1 h 以后作用明显,且至 6 h 作用持续强烈,在 2~4 h 镇痛作用等同于阿司匹林组,贴剂组于 6 h 时镇痛作用优于阿司匹林组。

贴剂组、组和组随着剂量增加镇痛作用加强。见表 4。

2.4 对小鼠扭体法疼痛的影响 阿司匹林和贴剂均表现出较强的镇痛作用,而贴剂 3 个组镇痛作用与其剂量呈正相关,但镇痛强度较阿司匹林弱。见表 5。

表 2 各组大鼠角叉采胶致足趾肿胀的比较

Tab 2 Toe swelling of rats induced by carrageenin in different groups

Group	n	Toe swelling (mm)				Inhibition rate (%)			
		1 h	2 h	3 h	4 h	1 h	2 h	3 h	4 h
Model	10	2.50 ± 0.29	2.85 ± 0.37	3.07 ± 0.44	2.77 ± 0.39				
Aspirin (0.1 g/kg)	10	1.98 ± 0.16**	2.08 ± 0.22**	1.82 ± 0.38**	1.65 ± 0.35**	20.8	27.0	40.7	40.3
YTLP (1.5 g/kg)	10	1.83 ± 0.41**	1.87 ± 0.16**	1.69 ± 0.33**	1.54 ± 0.31**	26.8	34.4	45.0	44.4
YTLP (0.75 g/kg)	10	2.30 ± 0.39	2.20 ± 0.47**	2.10 ± 0.51**	1.87 ± 0.44**	8.0	22.8	31.6	32.5

** P < 0.01, vs model group

表 3 各组角叉采胶致足趾肿胀大鼠 PGE₂、IL-1 和 TNF- 的比较

Tab 3 PGE₂, IL-1 and TNF- in swollen toes of rats induced by carrageenin in different groups

Group	n	PGE ₂ (ng/L)	IL-1 (μg/L)	TNF- (μg/L)
Model	10	0.210 ± 0.021	0.16 ± 0.045	0.66 ± 0.164
Aspirin (0.1 g/kg)	10	0.184 ± 0.035*	0.17 ± 0.029	0.74 ± 0.261
YTLP (1.5 g/kg)	10	0.130 ± 0.020**	0.15 ± 0.050	0.74 ± 0.256
YTLP (0.75 g/kg)	10	0.220 ± 0.034	0.14 ± 0.055	0.67 ± 0.204

* P < 0.05, ** P < 0.01, vs model group; P < 0.01, vs aspirin group

表 4 各组小鼠热板法疼痛实验痛阈值的比较

Tab 4 Pain threshold of mice in different groups

Group	n	Pain threshold before administration	Pain threshold after administration				
			0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Model	10	17.70 ± 3.07	17.93 ± 3.25	18.52 ± 2.45	18.98 ± 2.24	18.52 ± 2.54	19.53 ± 2.06
Aspirin (0.6 g/kg)	10	18.63 ± 3.70	25.19 ± 3.42**	26.52 ± 3.70**	28.10 ± 4.07**	28.19 ± 3.97**	25.78 ± 4.09**
YTLP (2.4 g/kg)	10	18.80 ± 4.72	18.24 ± 4.23	23.12 ± 4.22**	26.79 ± 3.96**	29.76 ± 4.28**	29.14 ± 3.94**
YTLP (1.2 g/kg)	10	18.25 ± 5.52	18.89 ± 5.17	22.42 ± 4.92*	25.66 ± 5.03**	28.33 ± 5.37**	26.13 ± 4.16**
YTLP (0.6 g/kg)	10	17.62 ± 3.59	17.81 ± 3.22	18.57 ± 3.37	20.92 ± 3.04	23.54 ± 3.15*	23.03 ± 2.52*

* P < 0.05, ** P < 0.01, vs model group; P < 0.05, P < 0.01, vs aspirin group

表 5 各组小鼠扭体次数的比较

Tab 5 Body-distortions of mice in different groups

Group	n	Body-distortions
Model	10	25.6 ± 3.13
Aspirin (0.6 g/kg)	10	5.6 ± 1.78**
YTLP (2.4 g/kg)	10	11.0 ± 2.18**
YTLP (1.2 g/kg)	10	14.9 ± 2.08**
YTLP (0.6 g/kg)	10	20.3 ± 3.09**

** P < 0.01, vs model group; P < 0.01, vs aspirin group

3 讨论

从实验结果可以看出,一贴灵贴剂对二甲苯致小鼠耳肿胀及角叉采胶致大鼠足趾肿胀有抑制作用,对小鼠热板法疼痛及冰醋酸引起的小鼠疼痛有抑制作用,表明此贴剂对急性炎症有确切的抗炎作用和较强的镇痛作用。贴剂组、贴剂组的抗炎镇痛作用在用药 1 h 就表现出来,说明贴剂中的有效成分在联合促渗剂的作用下能迅速透过皮肤,通过血液流动到达全身和致炎局部,迅速发挥作用。

此贴剂中选用了联合促渗剂冰片和氮酮,能同时促进中药中脂溶性成分和水溶性成分透过皮肤进入机体而发挥作用^[5,6],充分显示了中药复方治疗疾病的特点——中药复方霰弹理论^[7],即使是贴剂也能表现出较强的治疗效果,而且其作用效果等同于或优于公认的口服抗炎镇痛药阿司匹林。

炎症是机体对损伤因子所发生的一种特异防御反应。各种损伤因素不仅引起机体组织细胞的损伤,也诱发一系列血管反应及间质变化。受损伤的组织细胞会合成释放组织原性炎症介质,最终会导致血浆源性炎症介质的激活释放,而炎症对机体的危害主要由炎症过程中释放的多种炎症介质共同作用所致^[8]。药物能够抑制炎症介质的产生或释放,自然会呈现出抗炎效应。PGE₂具有扩血管、趋化、致热和致痛等作用。从表3可以看出,一贴灵贴剂能抑制PGE₂的产生,这为一贴灵贴剂治疗各种炎性疾病提供了实验依据。但其对IL-1和TNF无影响。

本实验中大剂量组的剂量是按人的用量(0.3 g/kg)来折算的,即大鼠的剂量是人的用量的5倍,而小鼠的剂量是人的用量的8倍。小剂量的阿司匹林具有抗炎作用,而大剂量阿司匹林具有解热镇痛作用,所以阿司匹林是根据具体实验而选用

不同的剂量。

本实验说明,一贴灵贴剂有很好的抗炎作用及较强的镇痛作用。

[参考文献]

- 1 中华人民共和国卫生部药政局 新药(西药)临床前研究指导原则汇编[S].1993.122.
- 2 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993.370-371.
- 3 徐淑云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002.822-823.
- 4 Heapy CG, Shaw JS, Farmer SC. Differential sensitivity of antinociceptive assays to the bradykinin antagonist Hoe 140[J]. Br J Pharmacol, 1993,108(1): 209-213.
- 5 王立新.透皮促进剂在经皮给药系统中的应用[J].天津药学,2000,12(4): 34-35.
- 6 黄恺.新型药物透皮吸收促进剂——月桂氮卓酮[J].中国医药工业杂志,1989,20(4): 185-187.
- 7 薛燕.中药复方霰弹理论——论中药复方现代研究方法[M].北京:中国环境科学出版社,1996.66-69.
- 8 吴勇杰.甘草次酸钠的抗炎作用机理[J].中国药理学报,1981,2(2): 183-185.

[收稿日期] 2004-03-16 [本文编辑] 周庆辉

“中医药国家重点学科简介”栏目征稿启事

2004年《中西医结合学报》开设了“中西医结合国家重点学科简介”栏目,逐一介绍了全国6家中西医结合国家重点学科的学科特色、科研成果、研究方向和研究生培养情况,深受广大读者特别是在校研究生的欢迎,产生了良好的社会效益。

应广大读者的要求,《中西医结合学报》2005年开设了“中医药国家重点学科简介”栏目,留出每期杂志封三彩色版面1页,逐一介绍全国的中医药国家重点学科。杂志社现向全国各中医药国家重点学科征集来稿,希望得到各重点学科的大力支持。

具体征稿事宜如下:

- 1.提供学科简介的文字材料,内容包括学科的历史沿革、学科特色、科研成果、研究方向和研究生培养情况等,字数1500字左右。
- 2.提供2~4幅反映学科带头人和学科团队工作情况的彩色照片。
- 3.为配合彩色版面的学科介绍,杂志社邀请该学科的学科带头人撰写一篇与学科研究方向相关的述评性文章,刊登在同期杂志的“院士笔谈”或“专家论坛”栏目。
- 4.学科的专家可以就该学科某一研究专题的相关知识和最新进展进行系统的介绍,文章可刊登在该期杂志“学术讲座”栏目。
- 5.可以提供论著或其他论文在同期杂志发表,篇数不限。

以上材料及文稿应在拟刊出一期杂志出版日(单月15日)之前2个月提供给杂志社,以便杂志社安排同行专家审稿及进行编辑加工。杂志出版后,杂志社可根据学科的需求,向其免费赠送一定数量的该期杂志。