

二苯噁丙酸的抗炎作用及其机理

尚雪原 张世玲 鲁凤友 焦波 程艳娜

(山东医科大学药学院, 济南 250012)

摘要 以多种炎症模型观察了二苯噁丙酸的抗炎作用。给动物灌服二苯噁丙酸, 能抑制角叉菜胶致足跖肿胀和棉球致肉芽组织增生, 对大鼠佐剂性关节炎也有明显的抑制作用。该药的抗炎作用强度与阿司匹林相似, 但作用时间明显延长。探讨其作用机理表明, 二苯噁丙酸能降低毛细血管通透性, 抑制白细胞游走反应, 但对血浆皮质醇的含量无明显影响。

关键词 二苯噁丙酸 阿司匹林 抗炎作用

风湿性、类风湿性关节炎是危害人类健康的常见疾病。目前临床常用的非甾体抗炎药种类虽多, 但普遍存在不良反应多、作用时间短等缺点, 从而限制了其临床应用。近年国外发现二苯噁丙酸(oxaprozin)为一新型、长效非甾体抗炎药, 该药半衰期长, 且胃肠道副作用小, 适于长期应用^[1]。国内尚未见对其抗炎作用的报道。本文研究其抗炎作用, 并探讨其作用机理。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品

二苯噁丙酸: 本校有机化学教研室合成。阿司匹林: 山东新华制药厂产品。上述两药临用前均以阿拉伯胶配成混悬液。

1.1.2 动物

昆明种小鼠, 18~22 g, ♀♂各半; Wistar大鼠, ♂, 130~160 g。

1.2 方法

1.2.1 小鼠足跖肿胀实验^[2] 灌胃给药1 h后, 左足跖皮内注射角叉菜胶致炎, 测致炎前和致炎后的左足容积, 计算足跖肿胀率。

1.2.2 棉球肉芽肿实验 小鼠背部包埋2 mg无菌棉球, 连续灌胃给药7 d。取出棉球肉芽肿, 烘干, 称重。

1.2.3 大鼠佐剂性关节炎^[2] 大鼠右后足垫皮内注射弗氏完全佐剂。18 d后灌胃给药, 连续7 d。测大鼠致炎前及致炎后18、22、26 d的右后足容积, 计算足肿胀率。

1.2.4 毛细血管通透性试验 药后1 h iv 伊文氏兰。15 min后于小鼠腹部脱毛处涂二甲苯, 再过15 min, 将兰染皮肤剪下, 置4 ml 丙酮生理盐水(7:3)溶液中浸泡20 h, 过滤, 测滤液吸收度(波长620 nm)。

1.2.5 白细胞游走实验^[3] 小鼠ip 羧甲基纤维素1 ml, 3 h后脱颈椎处死, 向腹腔注入生理盐水2 ml, 按摩腹部使之混匀。取腹腔内液体, 进行白细胞计数。

1.2.6 血浆皮质醇含量测定 小鼠连续灌胃7 d, 末次给药后24 h, 眼球后静脉丛取血, 用放免法测血浆皮质醇含量^[4]。

2 结果

2.1 对角叉菜胶致小鼠足肿胀的影响 见表1。二

表1 二苯噁丙酸对角叉菜胶致小鼠足肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

药 物	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	致炎后不同时间的足肿胀率(%)			
			2	4	6	24(h)
二苯噁丙酸	100	10	13.7 ± 3.4	27.7 ± 9.3***	24.2 ± 7.1***	13.5 ± 10.3**
	200	10	11.9 ± 6.3*	29.4 ± 7.0***	22.4 ± 8.4***	7.0 ± 6.3***
阿司匹林	200	10	12.4 ± 5.4*	35.6 ± 20.2**	43.6 ± 17.3	25.0 ± 17.0
阿拉伯胶	—	10	19.9 ± 8.9	65.3 ± 12.6	52.4 ± 11.1	30.5 ± 9.1

与阿拉伯胶组比, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

苯噻丙酸100和200 mg/kg 能抑制角叉菜胶致小鼠足肿胀,此作用持续到致炎后24 h。阿司匹林仅在致炎后2、4 h有效,致炎后6 h失去作用。

2.2 对棉球致肉芽组织增生的影响 见表2。与阿拉伯胶组比,二苯噻丙酸200 mg/kg 和阿司匹林能显著抑制棉球所致的肉芽增生, $P < 0.05$ 。二苯噻丙酸100 mg/kg 的肉芽肿重虽比阿拉伯胶组轻,但无统计学意义。

2.3 对大鼠佐剂性关节炎的影响 二苯噻丙酸100和200 mg/kg 对大鼠佐剂性关节炎有明显的抑制

表2 二苯噻丙酸对棉球性肉芽肿的影响($\bar{x} \pm s$)

药 物	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	肉芽肿干重 (mg)
二苯噻丙酸	100	10	3.53 ± 0.97
	200	10	$3.16 \pm 0.88^*$
阿司匹林	200	10	$3.34 \pm 0.97^*$
阿拉伯胶	—	10	4.12 ± 0.60

与阿拉伯胶组比, $*P < 0.05$

作用,见表3。

表3 二苯噻丙酸对大鼠佐剂性关节炎的影响($\bar{x} \pm s$)

药 物	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	不同时间的足肿胀率(%)		
			18	22	26(d)
二苯噻丙酸	100	8	27.46 ± 6.7	$16.6 \pm 6.9^{**}$	$9.0 \pm 5.5^{***}$
	200	8	30.9 ± 9.9	$15.4 \pm 5.8^{***}$	$7.1 \pm 6.3^{***}$
阿司匹林	200	8	28.7 ± 10.7	$15.2 \pm 7.8^{**}$	$11.9 \pm 8.0^{***}$
阿拉伯胶	—	8	27.6 ± 7.4	35.3 ± 12.3	35.3 ± 12.0

与阿拉伯胶组比, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$

2.4 对毛细血管通透性的影响 与阿拉伯胶组比,二苯噻丙酸200 mg/kg 组的吸收度值明显降低,说明该药能降低毛细血管的通透性。见表4。

2.5 对白细胞游走的影响 二苯噻丙酸和阿拉伯胶组的白细胞数分别为 3815 ± 989 ($n = 14$) 和 8286 ± 1386 ($n = 13$) 个($P < 0.01$),表明二苯噻丙酸能明显抑制白细胞的游走反应。

2.6 对血浆皮质醇含量的影响 二苯噻丙酸和阿拉伯胶组的血浆皮质醇含量分别为 0.111 ± 0.030

表4 二苯噻丙酸对毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s$)

药 物	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	吸 收 度
二苯噻丙酸	100	10	0.186 ± 0.180
	200	10	$0.140 \pm 0.042^{***}$
阿司匹林	200	10	$0.167 \pm 0.066^*$
阿拉伯胶	—	10	0.226 ± 0.041

与阿拉伯胶组比, $*P < 0.05$, $***P < 0.001$

($n = 10$)和 0.123 ± 0.026 ($n = 12$) $\mu\text{mol/L}$ 。二者之间的差别无显著的统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

本实验表明,二苯噻丙酸对实验性急、慢性炎症都有抑制作用,其作用与等剂量的阿司匹林相似,但作用时间明显延长。与国外报道相符。该药对血

浆皮质醇的含量无明显影响,表明其抗炎作用与肾上腺无直接关系。目前临床常用的非甾体抗炎药都是通过抑制环氧酶产生抗炎作用的。这些药物如阿司匹林、吲哚美辛等虽能明显地清除炎症症状,但也引起较严重的胃肠道反应,甚至胃出血。据国外报道,二苯噻丙酸为环氧酶抑制剂,该药区别于其它非甾体抗炎药的最大特点就是胃肠道副作用小,容易为病人接受,特别适合老年人服用。另外,该药口服吸收快,生物利用度高,半衰期长,使用方便,为一很有发展前途的新药^[5]。

参 考 文 献

- 1 Rainsford KD. Comparison of the gastric ulcerogenic activity of new non-steroid anti-inflammatory drugs in stressed rats. *British Journal of Pharmacology* 1981; 73:226
- 2 徐淑云,陈修,卞如谦. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991:713
- 3 朱秀媛,王文杰,徐桂芳等. 麝香的药理作用(II) 麝香有效成分的抗炎作用. *药学学报* 1988; 23(6):406
- 4 徐克意,谭建权,邱成之等. 盐酸木防己碱的抗炎作用. *中国药理学报* 1986; 7:422.
- 5 Todd PA., Broguen RN. Oxaprozin, a preliminary review of its pharmacodynamic and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 32:291

收稿日期:1996-01-11

The Antinflammatory Activity of Oxaprozin and Its Mechanism

Shang Xue-yuan, Zhang Shi-ling, Lu Feng-you, Jiao Bo, Cheng Yan-na

(Dept of Pharmacy, Shandong Medical University, Jinan 250012)

Abstract The antiinflammatory activity of oxaprozin in several inflammatory model was observed. The results showed that oxaprazin inhibited the exudative inflammation induced by carrageenan and the granuloma tissue formation induced by cotton pellet. It also had inhibitory effect on adjuvant arthritis in rats. The antiinflammatory potency of oxaprozin was similar to that of aspirin. But the former effects lasted longer. The antiinflammatory mechanism of oxaprozin was also studied. The results indicated that oxaprozin reduced the capillary permibility of mice and inhibited the migration of white cell. But it had no effects on plasma corticosteroid content.

Key words oxaprozin, aspirin, antiinflammatory activity

(on page 5)