

骨湿宁治疗风湿性关节炎的实验研究

陆 红 张信岳<sup>1</sup> 许衡钧<sup>1</sup> (杭州 310053 浙江中医学院药理学系;<sup>1</sup> 杭州 310013 浙江省医学科学院药物研究所)

摘要 目的: 观察骨湿宁的主要药理作用。方法: 采用佐剂、角叉菜胶、尿酸钠等引发大鼠关节炎或疼痛模型、小鼠热板、醋酸扭体法以及腹腔毛细血管通透性来评价骨湿宁的抗炎、镇痛作用。结果: 骨湿宁能抑制大鼠佐剂性关节炎的原发性和继发性病变; 抑制角叉菜胶所致的大鼠炎症肿胀; 对由大鼠尿酸钠关节炎致痛、小鼠热板、醋酸扭体致痛均有明显的镇痛作用; 并具有降低小鼠腹腔毛细血管通透性、抑制大鼠棉球致组织增生的作用。结论: 骨湿宁具有一定的抗炎、镇痛作用。  
关键词 骨湿宁; 风湿性关节炎; 抗炎; 镇痛

Experimental studies on Gushining for rheumatic arthritis

Lu Hong, Zhang Xinyue, Xu Hengjun (Department of Pharmaceutical, Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053)

ABSTRACT OBJECTIVE: The antirheumatismal effect of Gushining was evaluated in several animal models. METHOD: The antiinflammation and demulcent effect of Gushining was evaluated using the inflammatory rheumatism rat model, hot plate or acetic acid twisted method induced by adjuvant, carrageenan and sodium urate. RESULTS: The results showed that Gushining can alleviate the original and secondary syndromes of adjuvant arthritis in rats, suppress the joint swelling of rats induced by carrageenan and joint pain of rats induced by sodium urate, Gushining can also relieve pain in mice induced by hot plate or acetic acid and lower the inflammatory exudation induced by acetic acid. CONCLUSION: Gushining has antiinflammatory and demulcent effect.  
KEY WORDS GuShiNing, rheumatismal arthritis, antiinflammation, analgesic

风湿性关节炎中医属痹症范畴, 传统以行气活血, 疏经活络止痛为主要治法。骨湿宁由丹参、川牛膝、伸筋草等 11 味传统中药组方而成, 临床治疗风湿性关节炎有显著疗效, 本文就骨湿宁的主要药效学试验结果报道如下。

1 实验材料

1.1 药物与试剂

骨湿宁, 由浙江萧山永盛医疗保健用品有限公司提供, 每 1ml 含生药 6.17g, 批号: 981125, 临用时用空白基质稀释成每 1ml 含 3g 生药; 卡介苗, 卫生部上海生物制品研究所生产, 批号: 981012; 无水羊毛脂, 上海松江县新桥化工厂生产; 福氏完全佐剂, 液体石蜡和羊毛脂 (2: 1) 共热至 75℃, 混匀, 高压灭菌, 然后每 1ml 加卡介苗 7.5mg, 碾磨乳化制成; 角叉菜胶, 辽宁省药物研究所生产, 批号: 961005; 尿酸, Sigma 公司生产, 上海化学试剂公司分装厂分装, 批号: 890516; 醋酸氢化可的松, 江西扶州制药厂生产, 批号: 9607051; 麝香正骨水, 福州屏山制药厂生产, 批号: 981101。

表 1 骨湿宁对大鼠佐剂性关节炎原发性病变的影响 (n= 10,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 致炎后不同时间致炎足肿胀度和抑制率 (%) |                 |                 |                 |
|--------|--------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|        |              | 3h                    | 2d              | 12d             | 21d             |
| 赋形剂组   |              | 25.6±7.6              | 44.0±10.6       | 48.1±13.3       | 46.6±10.6       |
| 氢化可的松组 | 0.025        | 10.8±4.4(57.7)*       | 26.8±9.6(39.0)* | 14.2±6.5(70.5)* | 4.2±6.9(91.1)*  |
| 骨湿宁组   | 3.0          | 7.7±2.5(70.1)*        | 25.6±6.3(41.9)* | 17.1±6.8(64.4)* | 18.9±6.1(59.5)* |
| 骨湿宁组   | 1.5          | 11.8±3.0(53.9)*       | 34.1±4.3(22.4)* | 37.4±9.1(22.3)* | 28.3±8.6(39.4)* |
| 骨湿宁组   | 0.75         | 12.2±3.5(52.3)*       | 34.8±9.0(20.8)  | 39.2±8.7(18.6)  | 27.5±8.1(41.0)* |

\* P < 0.05(与赋形剂组比较), 表 2~ 表 8 同。

陆红, 女, 33 岁, 1996 年毕业于浙江中医学院药理学系, 获硕士学位, 现任浙江中医学院药理学系药理教研室讲师。

2.2 对角叉菜胶致大鼠关节肿胀的影响

雄性SD大鼠50只,体重160-180g,按体重平均分为5组,每组10只,骨湿宁三剂量组和赋形剂对照组在致炎前一天以前述给药方法在大鼠的右后足用药3h;试验当天在大鼠右后足跖腱膜下注射1%的角叉菜胶50u1/只致炎;阳性对照组于致炎后即刻皮下注射25mg/kg醋酸氢化可的松,其余各组致炎后再用药30min;测量致炎前及致炎后1、2、4、6h

表2 骨湿宁对大鼠佐剂性关节炎继发性病变的影响(n=10, x±s)

| 组别   | 剂量<br>(g/kg) | 致炎后不同时间对侧足肿胀度和抑制率(%) |                |                  |                  |
|------|--------------|----------------------|----------------|------------------|------------------|
|      |              | 8d                   | 12d            | 18d              | 21d              |
| 赋形剂组 |              | 5.5±2.9              | 16.1±7.1       | 16.0±10.2        | 12.9±5.1         |
| 可的松组 | 0.025        | 4.6±4.0(16.7)        | 11.9±7.8(26.1) | 0.5±3.8(96.9)*   | -1.3±5.2(109.9)* |
| 骨湿宁组 | 3.0          | 1.1±3.4(79.6)*       | 6.7±4.1(58.6)* | -1.7±5.8(110.5)* | 1.8±4.0(86.3)*   |
| 骨湿宁组 | 1.5          | 2.3±1.0(58.0)*       | 7.8±3.1(51.5)* | 3.0±4.1(81.1)*   | 2.6±3.2(79.6)*   |
| 骨湿宁组 | 0.75         | 3.1±1.6(43.5)*       | 11.5±4.8(28.5) | 4.0±4.5(74.9)*   | 4.3±4.4(66.3)*   |

表3 骨湿宁对角叉菜胶所致大鼠关节肿胀的影响(n=10, x±s)

| 组别   | 剂量<br>(g/kg) | 致炎后不同时间肿胀度和抑制率(%) |                 |                  |                 |
|------|--------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|      |              | 1h                | 2h              | 4h               | 6h              |
| 赋形剂组 |              | 20.3±7.1          | 35.8±10.9       | 57.4±12.4        | 45.2±12.6       |
| 可的松组 | 0.025        | 9.4±3.1(53.6)*    | 13.0±3.2(63.6)* | 20.0±6.0(65.2)*  | 11.9±4.8(73.8)* |
| 骨湿宁组 | 3.0          | 3.4±3.2(83.2)*    | 10.1±8.4(71.9)* | 22.8±8.5(60.2)*  | 15.4±8.2(66.0)* |
| 骨湿宁组 | 1.5          | 4.7±4.1(76.9)*    | 14.0±7.9(60.8)* | 27.5±5.8(52.0)*  | 19.3±6.3(57.2)* |
| 骨湿宁组 | 0.75         | 12.5±7.1(38.5)*   | 17.6±7.7(50.7)* | 28.9±12.6(49.7)* | 21.7±9.5(52.1)* |

2.3 对大鼠尿酸钠关节炎致痛的影响[2]

雄性SD大鼠50只,体重160-180g,按体重平均分为5组,每组10只,骨湿宁三剂量组、赋形剂对照组及阳性对照组(用麝香正骨水,每ml含生药0.23g)在致炎前一天和实验当天以前述方法在大鼠的致炎足膝关节用药3h,然后,在大鼠左膝关节腔内注射10%的微晶型尿酸钠生理盐水混悬液0.05ml/只致炎。致炎后2、4、6、12、24h观察大鼠的步行姿

表4 骨湿宁对大鼠尿酸钠关节炎致痛的镇痛作用(n=10, x±s)

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 致炎后不同时间步态计分 |           |           |           |           |
|--------|--------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|        |              | 2h          | 4h        | 6h        | 12h       | 24h       |
| 赋形剂组   |              | 2.7±0.82    | 3.8±0.42  | 3.6±0.70  | 3.5±0.71  | 2.5±0.85  |
| 麝香正骨水组 | 0.23         | 1.4±1.26*   | 3.7±0.48  | 3.1±0.74  | 2.1±0.99* | 1.2±0.92* |
| 骨湿宁组   | 3.0          | 0.4±0.52*   | 2.9±0.74* | 2.4±0.97* | 1.2±1.14* | 0.7±1.06* |
| 骨湿宁组   | 1.5          | 1.2±0.79*   | 3.1±0.57* | 3.0±1.05  | 1.4±1.35* | 0.8±0.92* |
| 骨湿宁组   | 0.75         | 1.5±0.97*   | 3.3±0.82  | 3.0±0.82  | 2.2±1.14* | 1.5±0.97* |

从表1,表2可见,骨湿宁外用不同时段均明显抑制大鼠佐剂性关节炎致炎局部肿胀,又可抑制对侧足因迟发性超敏反应引起的肿胀,3g/kg、1.5g/kg两个剂量组各时段的肿胀度与赋形剂对照组相比均有显著性差异(P<0.05)。

2.4 对小鼠热板痛域值的影响

表5 骨湿宁对小鼠热板痛域值的影响(n=10, x±s)

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 给药前<br>痛域值(sec.) | 给药后不同时间的痛域值(sec.) |            |            |            |
|--------|--------------|------------------|-------------------|------------|------------|------------|
|        |              |                  | 0.5h              | 1h         | 2h         | 3h         |
| 赋形剂组   |              | 14.3±3.8         | 12.0±4.0          | 14.3±5.5   | 14.6±5.0   | 16.7±5.4   |
| 麝香正骨水组 | 0.46         | 13.9±4.2         | 21.3±6.7*         | 48.5±12.2* | 53.1±8.7*  | 35.0±11.7* |
| 骨湿宁组   | 6.0          | 13.9±4.3         | 22.5±11.1*        | 38.4±15.3* | 43.4±15.9* | 32.3±14.4* |
| 骨湿宁组   | 3.0          | 13.9±3.9         | 21.8±8.6*         | 34.6±8.1*  | 42.6±9.0*  | 30.9±8.6*  |
| 骨湿宁组   | 1.5          | 14.1±4.0         | 16.5±6.5*         | 32.8±11.0* | 41.5±12.0* | 24.8±8.9*  |

右后足踝关节下的容积,以致炎前体积为基数计算致炎后各时段的肿胀度和肿胀抑制率,结果见表3。

从表3结果可见,骨湿宁3、1.5和0.75g/kg三个剂量组外用各时段均明显抑制大鼠角叉菜胶所致关节肿胀,与赋形剂对照组相比均有显著性差异(P<0.05),抑制率38.5-83.2%(最高抑制率出现在用药后1h)。

态。按5级评分法记录得分(0分:正常步行;1分:轻度跛行;2分:中度跛行;3分:用脚尖行走;4分用3只脚行走),结果见表4。

从表4结果可见,骨湿宁3g/kg剂量外用均明显减少大鼠尿酸钠致炎后不同时间步态计分,与赋形剂对照组相比均有显著性差异(P<0.05),1.5、0.75g/kg剂量有明显的作用趋势。

选取55℃热板疼痛阈值<30s的雌性小鼠55只,体重21-23g,按疼痛反应时间分成5组,每组11只,骨湿宁三剂量组及阳性对照组(麝香正骨水)均以各自赋形剂稀释至相应浓度,然后将相应的药液按0.1ml/10g体重涂抹于小鼠两后足,在用药后0.5、1、2、3h测定疼痛阈值,结果见表5。

2.5 对小鼠醋酸扭体致痛的镇痛作用

ICR 小鼠 59 只, 雄性, 体重 21~ 23g, 随机分为 5 组, 各组分别于腹部涂抹下列药物 0.1m l/10g: 赋形剂(模型对照)、麝香正骨水(阳性对照)、骨湿宁大、中、小剂量(用赋形剂稀释成相应浓度); 30m in 后, 腹腔注射 0.6% 醋酸生理盐水 0.2m l/只, 观察 15m in 内小鼠的扭体次数及扭体反应潜伏期, 结果见表 6。

表 6 骨湿宁对小鼠醋酸扭体致痛的镇痛作用(n= 10,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组 别    | 动物数 | 剂量(g/kg) | 扭体潜伏期(m in.) | 扭体次数      |
|--------|-----|----------|--------------|-----------|
| 赋形剂组   | 13  |          | 5.1±1.18     | 21.0±10.4 |
| 麝香正骨水组 | 12  | 0.46     | 12.4±3.78*   | 2.8±4.2*  |
| 骨湿宁组   | 12  | 6.0      | 13.9±2.20*   | 0.3±0.7*  |
| 骨湿宁组   | 11  | 3.0      | 11.8±3.67*   | 1.9±2.6*  |
| 骨湿宁组   | 11  | 1.5      | 11.7±3.11*   | 4.8±1.4*  |

\* P< 0.05 (与赋形剂对照组比较)

由表 5, 表 6 可见, 骨湿宁 6, 3, 1.5g/kg 剂量外用均明显提高小鼠热板法痛阈值, 延长醋酸引起的小鼠扭体潜伏期, 减少扭体次数, 与赋形剂对照组相比均有显著性差异(P< 0.05)。

2.6 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

ICR 小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 21~ 23g, 按体重平均分为 5 组, 每组 10 只, 各组分别于腹部涂抹下列药物 0.1m l/10g: 赋形剂(模型对照)、麝香正骨水(阳性对照)、骨湿宁大、中、小剂量(用赋形剂稀释成相应浓度); 30m in 后, 尾静脉注射 0.6% 伊文思蓝生理盐水溶液 0.1m l/10g, 腹腔注射 0.7% 醋酸生理盐水 0.1m l/10g, 15m in 后, 断颈处死, 用生理盐水洗出腹腔液至 5m l, 离心, 取上清液于 590nm 处测定吸收度值, 结果见表 7。

由表 7 可见, 骨湿宁 6g/kg 剂量外用均明显降低醋酸引起的小鼠腹腔渗透染料光密度值, 与赋形剂对照组相比有显著性差异(P< 0.05), 3, 1.5g/kg 剂量有明显的作用趋势。

表 7 骨湿宁对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响(n= 10,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组 别    | 剂量(g/kg) | 腹腔透出染料吸收度值   | 抑制率(%) |
|--------|----------|--------------|--------|
| 赋形剂组   |          | 0.159±0.083  |        |
| 麝香正骨水组 | 0.46     | 0.090±0.027* | 43.4   |
| 骨湿宁组   | 6.0      | 0.087±0.023* | 45.3   |
| 骨湿宁组   | 3.0      | 0.102±0.023  | 35.8   |
| 骨湿宁组   | 1.5      | 0.122±0.063  | 23.3   |

2.7 对大鼠棉球肉芽肿形成的影响

SD 大鼠 40 只, 雄性, 体重 200~ 240g, 按体重平均分为 5 组, 每组 8 只, 腹腔注射戊巴比妥钠 40m g/kg 麻醉, 分别于两侧腹股沟皮下各植入灭菌棉球 1 个(10m g), 刀口缝合后以青、链霉素防止感染; 次日起给药, 骨湿宁大(3.0g/kg)、中(1.5g/kg)、小(0.75g/kg)剂量组, 即将骨湿宁原液以赋形剂稀释到相应浓度, 按每 100g 体重取 0.1m l 涂抹于植入部位皮肤, 每天 1 次; 模型对照组以赋形剂代替; 阳性对照组用醋酸氢化可的松 25 m g/kg 皮下注射, 隔天 1 次。7d 后处死, 剥取肉芽组织, 剔尽脂肪组织, 60℃ 干燥 24m in 后称重, 减去棉球重量即为肉芽重量, 结果见表 8。

表 8 骨湿宁对大鼠棉球肉芽肿形成的影响(n= 10,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组 别  | 剂量(g/kg) | 肉芽重量(m g)  | 肉芽增生抑制率(%) |
|------|----------|------------|------------|
| 赋形剂组 |          | 36.9±6.51  |            |
| 可的松组 | 0.025    | 24.5±7.49* | 33.6       |
| 骨湿宁组 | 3.0      | 22.7±6.16* | 38.5       |
| 骨湿宁组 | 1.5      | 23.9±5.02* | 35.2       |
| 骨湿宁组 | 0.75     | 28.3±5.36* | 23.3       |

由表 8 可见, 骨湿宁 3, 1.5, 0.75g/kg 剂量外用均明显抑制大鼠棉球肉芽肿的形成, 与赋形剂对照组相比有显著性差异(P< 0.05)。

3 讨论

风湿性关节炎是临床常见的慢性疾病, 大多迁延不愈, 虽不会危及生命但严重影响患者生活质量, 中医药防治风湿性关节炎有一定的优势。本研究结果显示: 骨湿宁外用既可明显抑制大鼠佐剂性关节炎致炎局部的早期炎症反应和 12d 后的再度肿胀, 又可抑制对侧足因迟发性超敏反应引起的肿胀; 可明显抑制角叉菜胶所致大鼠足趾的炎症反应; 减轻大鼠尿酸钠关节炎的致痛程度, 对小鼠热板和醋酸扭体致痛有明显的镇痛作用; 并可抑制慢性肉芽肿的形成、降低毛细血管通透性; 上述作用, 可能为骨湿宁具有祛风除湿、温经止痛、活血通络功效而在临床上用于治疗风湿性关节炎提供依据。

参考文献

1 郑高利. 赖氨匹林的解热、镇痛和抗炎作用. 新药与临床, 1997, 1(3): 141.  
2 蔡华芳. 河蚌制剂痛克的镇痛抗炎作用. 中国海洋药物, 1997, 16(3): 32.

收稿日期: 2001-11-07