

乳洁安胶囊的镇痛作用

王燕燕¹, 杨洪发^{1*}, 陈超², 宋兴福¹, 黄骥¹ (1. 三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443003; 2. 三峡大学医学院药理教研室, 湖北 宜昌 443002)

摘要:目的 观察乳洁安胶囊的镇痛作用。方法 采用小鼠扭体法、热板法、蛋清致大鼠肿胀足组织中前列腺素 E_2 (PGE_2) 含量的测定, 观察乳洁安胶囊的镇痛作用。结果 乳洁安胶囊中、高剂量组能明显减少醋酸致小鼠扭体反应次数, 提高小鼠的痛阈值; 随着剂量的增加其镇痛作用有增强的趋势, 同时具有明显抑制大鼠足肿组织中 PGE_2 产生的作用。结论 乳洁安胶囊具有较好的镇痛作用。

关键词: 乳洁安胶囊; 镇痛作用

中图分类号: R285.6 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)02-0165-04

Experimental Study on the Analgesic Effect and Toxicity of Rujiean Capsule

基金项目: 湖北省科技攻关计划项目 (编号: 2004AA301C49)

作者简介: 王燕燕 (1964 -), 女, 硕士研究生, 副主任药师, 主要从事中药药效学研究 电话: 0717 - 6487741, E - mail: wangyy1001@163.com

通讯作者: 杨洪发, 男, 学士, 副主任药师, 电话: 13307205479

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the analgesic effects of Rujiean capsule. **METHODS** By using acetic acid-induced writhing test and hot-plate test in mice, and the detection of prostaglandin E_2 (PGE_2) levels in egg albumin-induced rat paw edema tissue, the analgesic effects of Rujiean capsule were observed. **RESULTS** Middle and high doses of Rujiean capsule significantly reduced the number of acetic acid-induced writhing and increased the response latency in mice. With the increase of the dosage of Rujiean capsule, the analgesic effects had an increased tendency, and the PGE_2 production in egg albumin-induced rat paw edema tissue was obviously inhibited simultaneously. **CONCLUSION** Rujiean capsule had a satisfactory analgesic effects.

KEY WORDS: Rujiean capsule; analgesic effect

乳洁安胶囊是由当归、丹参、柴胡等中药组成的复方制剂,具有活血化瘀、软坚散结等功效,在临床上用于治疗乳腺增生病取得了良好疗效。本实验对乳洁安胶囊的镇痛作用进行了研究。

1 材料

1.1 实验动物

昆明种小鼠,雌性,18~22 g,雌性未孕 SD大鼠,清洁级,体重(200±20)g,由华中科技大学同济医学院实验动物学部提供,常规适应性饲养5 d后开始实验。

1.2 药品与试剂

乳洁安胶囊由三峡大学第一临床医学院药剂科提供,临用前配制成所需浓度混悬液4℃保存备用,剂量均以生药量计算。阿司匹林肠溶片,石家庄制药集团欧意药业有限公司生产,25 mg/片,批号040503,配制成所需浓度混悬液4℃保存备用。冰醋酸(分析纯),天津市利兴化学试剂供应站生产,500 mL瓶,批号20040408,临用前用双蒸水配制成0.6%的醋酸溶液。甲醇(分析纯),天津市天茂化学仪器供应站生产,500 mL瓶,批号2004-05-20。氢氧化钾(分析纯),焦作鑫安试剂厂生产,500 g瓶,批号040510。丙氨酸氨基转移酶试剂盒,上海丰汇医学科技有限公司生产,批号041040。谷丙转氨酶试剂盒,德国豪迈生物工程有限公司生产,批号H090。尿素检测试剂盒,四川省迈克科技有限公司生产,批号0404191。肌酐试剂盒,英国Randox公司生产,批号906CR。血常规检测试剂均为日本东亚公司原厂原装试剂。

1.3 主要实验仪器

超级恒温水浴器,重庆实验设备厂生产。756型紫外可见分光光度计,上海光谱仪器有限公司生产。电热恒温水浴箱,上海医疗器械七厂生产。7600-020日立全自动生化分析仪,日立公司生产。全自动五分类血球计数仪,日本东亚公司生产。HM-340E型电脑程控旋转切片机,德国Mikrom公司生产。EG1150型石蜡包埋机,德国Leica公司生产。JA2103N型精密电子天平,上海民桥精密科学仪器有限公司生产。150 mm镀铬游标卡尺,北京量具刀具厂生产。

2 方法

2.1 扭体法测痛实验^[1]

将50只小鼠随机分为5组,每组10只。①空白对照组,不作任何处理;②模型对照组,生理盐水灌胃;③阿司匹林阳性对照组,灌胃给予2.5%的阿司匹林混悬液;④乳洁安低剂量组,灌胃给予45%的乳洁安胶囊混悬液;⑤乳洁安中剂量组,灌胃给予90%的乳洁安胶囊混悬液;⑥乳洁安高剂量组,灌胃给予180%的乳洁安胶囊混悬液。灌胃容积均为0.1 mL/10 g体重,每日1次,连续给药10 d。于末次灌胃30 min后,除空白对照组外,余每只小鼠腹腔注射0.6%醋酸0.2 mL,观察各鼠15 min内出现的扭体反应(腹部内凹,伸展后肢,臀部抬高)次数。以此作为疼痛反应的指标,并按下述公式计算抑制率:

$$\text{抑制率} = \frac{\text{空白对照组扭体均数} - \text{给药组扭体均数}}{\text{空白对照组扭体均数}} \times 100\%$$

2.2 热板法测痛实验^[2]

将超级恒温水浴器水浴槽加满水,使水面接触热板,调节恒温水浴器装置,使水温控制在(55±0.5)℃,热板预热10 min后,每次一只将小鼠置于热板上测定痛阈,以舔后足为指标,小鼠自放在热板上至出现舔后足所需时间(s)作为该鼠的痛阈值。凡舔后足时间小于5 s或大于30 s或喜跳跃者剔除。将筛选出的50只合格小鼠随机分为5组,每组10只。重复测量其正常痛阈,取两次正常痛阈平均值作为该鼠给药前痛阈。分组给药同扭体法测痛实验。灌胃容积均为0.1 mL/10 g体重,每日1次,连续给药7 d。末次给药后15、30、60 min分别测小鼠痛阈,超过60 s仍无反应者将小鼠取出,其痛阈按60 s计。

2.3 蛋清致大鼠肿胀足组织中前列腺素 E_2 (PGE_2)含量的测定^[3-5]

将50只大鼠随机分为5组,每组10只。①空白对照组,不作任何处理;②模型对照组,生理盐水灌胃;③阿司匹林阳性对照组,灌胃给予3%的阿司匹林混悬液;④乳洁安低剂量组,灌胃给予62.5%的乳洁安胶囊混悬液;⑤乳洁安中剂量组,灌胃给予125%的乳洁安胶囊混悬液;⑥乳洁安高剂量组,灌胃给予250%的乳洁安胶囊混悬液。灌胃容积均为0.5 mL/100 g体重,每日1次,连续给药7 d。于末次灌胃给药后1 h,出空白组外,余每只大鼠右足跖皮下注射0.1 mL

新鲜蛋清,注射前用游标卡尺测量右足厚度,注射蛋清后 1,4 h 再分别测量一次每只大鼠右足厚度。然后立即拉颈处死大鼠,在距右踝关节 1 cm 处剪下炎性肿胀足,剥皮后剪碎,称得右足组织重量,浸泡于 5 mL 生理盐水中 1 h,3000 r/min 离心 10 min,吸取上清液 0.5 mL,加 0.5 mol/L 氢氧化钾-甲醇溶液 2 mL,加甲醇稀释至 20 mL。置于 756 型紫外可见分光光度计,在 278 nm 波长处测吸光度值(A 值),用每克足组织的 A 值表示 PGE₂ 的含量。

3 统计处理

实验数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,应用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理,各组间比较采用 t 检验。

4 结果

4.1 扭体法测痛实验

乳洁安低、中、高剂量组均能明显减少小鼠的扭体次数,与空白对照组比较有显著差异 ($P < 0.05$),具有明显抑制冰醋酸致小鼠疼痛的作用,其抑制率分别为 33.3%、34.6% 和 41%。随着剂量的增加镇痛作用有增强的趋势,结果见表 1。

表 2 乳洁安胶囊对小鼠热板法测痛实验的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组 别	给药前痛阈值 /s	给药后舔足时间 /s		
		15 min	30 min	60 min
空白对照组	19.56 ± 2.53	0	0	0
模型对照组	20.10 ± 2.90	19.90 ± 2.33	19.50 ± 2.17	19.40 ± 3.06
阿司匹林组	20.65 ± 2.98	26.90 ± 4.68 ^{**}	26.30 ± 3.09 ^{**}	27.70 ± 6.38 ^{**}
乳洁安组	21.15 ± 3.70	22.50 ± 3.17	22.90 ± 3.48 [*]	23.10 ± 4.70
乳洁安组	20.75 ± 3.29	23.00 ± 3.20 [*]	23.30 ± 3.86 [*]	23.20 ± 4.05 [*]
乳洁安组	20.60 ± 3.59	24.80 ± 3.97 ^{**}	24.40 ± 3.98 ^{**}	23.30 ± 3.47 [*]

注:与空白对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

Note:^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$, vs blank group

4.3 蛋清致大鼠肿胀足组织中前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量的测定

乳洁安低、中、高剂量组均能明显减小肿胀足厚度,具有抑制蛋清致大鼠足肿的作用,与空白对照组相比有显著性差异

表 3 乳洁安胶囊对蛋清致大鼠足肿的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of Rujiean capsule on the egg album in-induced rat paw edema ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组 别	开始足厚 /mm	1 h 足厚 /mm	4 h 足厚 /mm	PGE ₂ 含量 (OD 值 /g 组织)
空白对照组	3.17 ± 0.26	3.17 ± 0.26	3.17 ± 0.26	0.09 ± 0.019
模型对照组	3.21 ± 0.28	7.75 ± 1.16	5.61 ± 0.78	0.183 ± 0.035
阿司匹林组	3.36 ± 0.48	6.17 ± 0.79 ^{**}	4.70 ± 0.56 ^{**}	0.122 ± 0.027 ^{**}
乳洁安组	3.23 ± 0.31	6.53 ± 0.64 [*]	4.91 ± 0.41 [*]	0.165 ± 0.034
乳洁安组	3.43 ± 0.31	6.41 ± 0.96 [*]	5.04 ± 0.71	0.151 ± 0.011 [*]
乳洁安组	3.36 ± 0.31	6.35 ± 0.87 [*]	4.94 ± 0.59 [*]	0.142 ± 0.023 ^{**}

注:与空白对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

Note:^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$, vs blank group

5 讨论

乳房疼痛是乳腺增生病的主要临床表现之一,为此我们对乳洁安胶囊作了镇痛方面的研究。一般认为,在伤害性刺

表 1 乳洁安胶囊对小鼠扭体反应的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effect of Rujiean capsule on the mouse writhing responses ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 /(g/kg)	扭体次数	抑制率 /%
空白对照组	/	0	/
模型对照组	/	31.50 ± 11.32	/
阿司匹林组	0.25	9.80 ± 7.00 ^{**}	68.9
乳洁安组	4.5	21.00 ± 8.54 [*]	33.3
乳洁安组	9	20.60 ± 6.17 [*]	34.6
乳洁安组	18	18.60 ± 5.30 ^{**}	41.0

注:与空白对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

Note:^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$, vs blank group

4.2 热板法测痛实验

乳洁安中、高剂量组能明显延长小鼠对热刺激的舔足时间,提高其痛阈值,与空白对照组相比有显著性差异 ($P < 0.05$)。随着剂量的增加,小鼠对热刺激的舔足时间延长,其镇痛作用有增强的趋势,结果见表 2。

异 ($P < 0.05$)。乳洁安中、高剂量组还能明显减少肿胀足组织中致痛和致炎因子 PGE₂ 的产生,随着剂量的增加该作用有增强的趋势,结果见表 3。

激(如组织受损或炎症时)的作用下,局部产生与释放某些致痛化学物质(也是炎性介质)如缓激肽、PG 和组胺等,刺激痛觉感受器,在游离神经末梢产生痛觉传入冲动,冲动传至高

级中枢引起痛觉。理论上阻断该过程的任一环节均可产生镇痛效应。痛阈作为镇痛效果最直接的体现,广泛用于中药止痛药效学研究中,其中最常用的实验方法有热板法、扭体法、辐射热刺激甩尾法、电刺激甩尾嘶叫法等^[7]。疼痛和炎症反应在多数情况下是相互联系和相互促进的。炎症中损伤的组织和细胞释放各种炎性介质,刺激相应受体产生疼痛。减轻炎症反应,便可减轻由此导致的疼痛。因而抗炎作用常被列为中药止痛研究的重要内容。PG是一种重要的致痛和致炎因子,其本身有一定的致痛作用,同时它还能显著提高痛觉神经末梢对缓激肽等致痛物质的敏感性,产生持续性钝痛。蛋清等致炎物质的局部刺激可使 PG合成增多,解热镇痛药如阿司匹林可抑制炎症局部 PG合成,因而对此类由致炎化学物质所致慢性钝痛有较好的止痛效果。我们应用扭体法测痛实验、热板法测痛实验及测定蛋清致大鼠足肿组织中的 PGE₂含量实验,表明乳洁安胶囊中、高剂量组能明显减少醋酸致小鼠扭体反应次数,提高小鼠的痛阈值,随着剂量的增加其镇痛作用有增强的趋势,同时具有明显抑制大鼠足肿组织中 PGE₂产生的作用。故乳洁安胶囊具有一定的缓解疼痛的作用,其镇痛作用机制可能与减少 PGE₂等致痛因子的合成与释放有关。

参考文献

[1] XU S Y, BAIN R L, CHEN X. Experimental Methodology of

Pharmacology[M]. 3rd ed. Beijing: People's Healthy Press, 2001. 882-883.

- [2] CHEN Q. Methodology of Traditional Chinese Drug Pharmacology [M]. Beijing: People's Healthy Press, 1993. 377-378, 118-119.
- [3] LIAN Q S, ZHANG Z Z, HU X *et al*. Antiinflammatory effects of xanthotoxin [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1998, 29(2): 102-104.
- [4] ZHANG L, CHEN Z W, WANG Y, *et al*. Antiinflammatory effects of ginkgo total flavonoids and the mechanism [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2001, 36(5): 350-352.
- [5] Silafu, Nuemamaiti, Abudureyimu, *et al*. Effects of Zukamu particles on the prostaglandin content in inflammatory tissue in rats [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2000, 22(6): 431-433.
- [6] ZHAO W. Research progress in analgesia of traditional Chinese medicine prescription [J]. Chin Surg J Integ Trad Western Med, 2004, 10(3): 220-222.
- [7] XIANG J Z. Pharmacology[M]. Beijing: Science Press, 2002. 189.

收稿日期: 2006-06-12