

素受体 (AR) 数量及对雄激素刺激的敏感性,促进激发 BPH ③ 生长因子途径: 雄激素和雌激素的作用都通过介导多种类的多肽生长因子来实现,生长因子有正调控因子和负调控因子,一旦分泌失调,正性因子增多,负性因子减少,则细胞增殖快于细胞凋亡,导致前列腺增生^[3]。

国内研究前列腺增生的动物模型多数采用激素法。雄激素维持前列腺细胞生长平衡是通过刺激细胞增长(激动效应)和抑制细胞死亡(拮抗效应)来完成的^[4]。雄激素在细胞凋亡中的作用,至今已被定位为生存信号和死亡抑制因子之一。由于前列腺形态和机能的维持依赖于雄激素,故去睾丸后可使前列腺迅速萎缩,给予雄激素又可使之增生。本实验将去睾丸大鼠以 sc 丙酸睾丸素成功地造成前列腺增生动物模型。模型大鼠给予桂枝茯苓胶囊治疗 30 d

后,与模型组相比,明显减轻前列腺质量,减小前列腺体积。病理结果表明桂枝茯苓胶囊组与模型组相比,腺腔组织扩张较轻,增生腺上皮细胞数目也较少,腺腔直径缩小,腺上皮高度明显降低,差异非常显著 ($P < 0.05, 0.01$)。实验结果提示,桂枝茯苓胶囊可抑制大鼠前列腺增生,其作用机制有待进一步研究。

References

- [1] Pan L F, Gao J, Zhang L. Treatment of Qianlieheji on prostate hyperplasia in 50 patients [J]. *J Anhui Coll Tradit Chin Med* (安徽中医学院学报), 1997, 16(1): 28.
- [2] Zhang X M, Li N, Wang X Y, et al. Studies on the effect and mechanism of Qianlietai on BPH rats [J]. *J Taishan Med Coll* (泰山医学院学报), 2001, 22(4): 288-290.
- [3] Wu G X, Lin Y X, Ou M R, et al. An experimental study (I) on the inhibition of prostatic hyperplasia with extract of seeds of *Brassica alba* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(10): 766-768.
- [4] Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease [J]. *Science*, 1995, 267: 1456-1462.

野罂粟碱对福尔马林致痛反应的镇痛作用及其机制

佟继铭¹, 李兰芳², 宋成军^{1*}

(1. 承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000 2. 河北省医学科学院, 河北 石家庄 050021)

野罂粟 *Papaver nudicaule* L. 是一种具有镇痛和止咳作用的中药。本研究室前期研究证明,从野罂粟中提取的总生物碱具有显著的镇痛、止咳、平喘^[1-3]和抗炎作用。野罂粟碱 (nudicauline, Nu) 是从野罂粟总碱中分离出的一种生物碱。本实验通过小鼠福尔马林致痛模型,对 Nu 的镇痛作用及其机制进行了研究。

1 材料

1.1 药品: 野罂粟碱 (Nu, 纯度 90.18%), 由承德医学院中药研究所植化研究室提供; 盐酸吗啡, 沈阳第一制药厂产品, 批号 980918; L-硝基精氨酸甲酯 (L-NAM E), Sigma 公司产品, 批号 97H0245; 盐酸纳络酮, 北京四环制药厂产品, 批号 001123。

1.2 动物: 昆明种小鼠, 体重 20~22 g, 河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号: 04056。

2 方法与结果

2.1 Nu 对福尔马林致痛反应的影响: 昆明种小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (20±1) g, 随机分为 Nu

(2.5 5 10 mg/kg) 组, 吗啡 (5 mg/kg) 组和生理盐水对照组, 每组 10 只。各组 sc 给药后 30 min, 于小鼠右后足掌 sc 1% 福尔马林 20 μL, 分别记录注射后第 I 时相 (0~10 min) 及第 II 时相 (20~30 min) 的疼痛反应, 并按文献^[4]方法对痛反应进行评分。0分: 行走自如; 1分: 跛行, 不动时撑地; 2分: 抬足; 3分: 抖足或舔足。按下列公式计算评分值。

$$\text{评分值} = (0t_1 + 1t_2 + 2t_3 + 3t_4) / (t_1 + t_2 + t_3 + t_4)$$

t_1, t_2, t_3, t_4 分别为评分 0 1 2 3 分的持续时间。

Nu 显著降低第 II 时相痛反应评分, 10 mg/kg Nu 也可降低第 I 时相的评分; 吗啡对两个时相的评分均有显著的抑制作用, 见表 1。

2.2 Nu 的镇痛作用与内啡肽系统的关系: 昆明种小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (21±1) g, 随机分为 5 组, 分别为 Nu (10 mg/kg) 组、Nu (10 mg/kg) + 纳络酮 (4 mg/kg) 组、吗啡 5 mg/kg 组、吗啡 (5 mg/kg) + 纳络酮 (4 mg/kg) 组和生理盐水对照组, 每组 10 只, sc 纳络酮 20 min 后, 给药组 sc Nu

* 收稿日期: 2003-12-22

基金项目: 国家科技部重点科技项目 (96-901-10-60)

作者简介: 佟继铭 (1951-), 女 (满族), 河北省青龙满族自治县人, 教授, 硕士生导师, 现任承德医学院中药研究所 河北省中药研究与开发重点实验室药理毒理研究室主任, 研究方向为中药新药研究与开发。Tel (0314) 2658216 E-mail tongjiming@163.com

表 1 Nu 对小鼠福尔马林致痛反应的影响 ($\bar{x}\pm s, n= 10$)

Table 1 Effect of Nu on pain reaction of mice induced by Formalin ($\bar{x}\pm s, n= 10$)

组别	剂 量 <i>I</i> /(mg· kg ⁻¹)	第I 时相		第II 时相	
		评分	抑制率 %	评分	抑制率 %
对照	—	1.96± 0.13	—	1.94± 0.07	—
Nu	2.5	1.92± 0.14	2.0	1.62± 0.12	16.5
	5	1.90± 0.18	3.0	1.13± 0.14 *	41.7
	10	1.61± 0.13 [△]	17.8	1.04± 0.11 *	46.4
吗啡	5	1.18± 0.18 *	39.8	0.82± 0.12 *	57.7

与对照组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01
* *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 vs control group

或吗啡,给药后 30 min 于小鼠右后足掌 sc 1% 福尔马林 20μ L,记录疼痛反应,疼痛反应评分标准同 2.1 项方法。结果显示,吗啡+ 纳络酮组疼痛反应评分显著高于吗啡组 (*P* < 0.01),而 Nu+ 纳络酮组与 Nu 组疼痛反应评分差异无显著性 (*P* > 0.05),提示纳络酮对 Nu 的镇痛作用无明显影响,见表 2。

表 2 纳络酮对 Nu 镇痛作用的影响 ($\bar{x}\pm s, n= 10$)

Table 2 Effect of Naloxone on Nu analgesia ($\bar{x}\pm s, n= 10$)

组别	剂 量 <i>I</i> /(mg· kg ⁻¹)	第I 时相		第II 时相	
		评分	抑制率 %	评分	抑制率 %
对照	—	1.99± 0.21	—	1.93± 0.19	—
Nu	10	1.68± 0.19	2.0	1.05± 0.22	45.6
Nu+ 纳络酮	10+ 4	1.70± 0.17	3.0	1.11± 0.18 *	42.5
吗啡	5	1.31± 0.16 [*]	17.8	0.91± 0.12 *	52.8
吗啡+ 纳络酮	5+ 4	1.92± 0.22 ^{△△}	39.8	1.87± 0.21 ^{△△}	3.1

与对照组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01
与吗啡组比较: ^{△△} *P* < 0.01
* *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 vs control group
^{△△} *P* < 0.01 vs Morphine group

2.3 Nu 镇痛作用与 NO 系统的关系:昆明种小鼠 40 只,雌雄各半,随机分为 4 组,分别为 Nu (10 mg/kg) 组、Nu (10 mg/kg)+ L-精氨酸 (400 mg/kg) 组、Nu (10 mg/kg)+ L-NAME (37.5 mg/kg) 组和生理盐水对照组,各给药组 sc Nu,10 min 后 ip L-精氨酸,15 min 后 ip L-NAME,30 min 后于小鼠右后足掌 sc 1% 福尔马林 20μ L,疼痛反应评分标准同 2.1 项方法。结果显示,L-精氨酸可减弱 Nu 对福尔马林致痛第 II 时相疼痛反应的抑制作用,L-NAME 可增强 Nu 的镇痛作用,提示 NO 系统对 Nu 的镇痛作用有明显影响,见表 3。

3 讨论

野罂粟全草有止咳、镇痛之功效,用于治疗神经性头痛、偏头痛、痛经等症^[2]。本研究所从野罂粟中提取的主要有效部位野罂粟总生物碱,其中含有野罂粟碱(Nu)、野罂粟醇、刺罂粟碱、黑龙辛、海罂粟

表 3 L-精氨酸和 L-NAME 对 Nu 镇痛作用的影响 ($\bar{x}\pm s, n= 10$)

Table 3 Effect of L-Arg and L-NAME on Nu analgesia ($\bar{x}\pm s, n= 10$)

组别	剂 量 <i>I</i> /(mg· kg ⁻¹)	第I 时相		第II 时相	
		评分	抑制率 %	评分	抑制率 %
对照	—	1.96± 0.21	—	1.99± 0.19	—
Nu	10	1.72± 0.19	12.2	1.09± 0.22 *	45.2
Nu+ L-精氨酸	10+ 400	1.89± 0.17	3.5	1.58± 0.18 [*] △	20.6
Nu+ L-NAME	10+ 37.5	1.62± 0.23 [*]	17.3	0.85± 0.12 [*] △	57.3

与对照组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01
与 Nu 组比较: △ *P* < 0.05
* *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 vs control group
△ *P* < 0.05 vs Nu group

胺、丽春花宁、丽春花定等 11 种生物碱^[5,6],并证明野罂粟总生物碱有较强的镇痛作用^[3,4],且无身体依赖作用^[7]。Nu 是野罂粟总生物碱中镇痛作用较强的一种生物碱,对小鼠扭体法、热板法和电刺激法等引起的疼痛均有显著的抑制作用。本实验采用小鼠福尔马林试验对 Nu 的镇痛作用及其机制进行了初步研究,结果表明其对福尔马林致痛反应的第 II 时相疼痛反应有显著的抑制作用;高剂量对第 I 时相疼痛反应也有一定的抑制作用;其镇痛作用不被纳络酮所拮抗。NO 合成前体物质 L-精氨酸可部分地抑制 Nu 的镇痛作用,而一氧化氮合成酶 (NOS) 抑制剂 L-NAME 可增强 Nu 的镇痛作用。结果提示 Nu 的镇痛作用不是由内源性内啡肽系统介导的,而可能是通过抑制 NO 等参与疼痛反应的炎症介质而起到镇痛作用的,其确切机制有待进一步研究。

References

[1] Tong J M, Fu J C, Su G L. A study on relieve cough and asthma effects of *Papaver nudicaule* L. [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm* (中国民族医药杂志), 1997(4): 31-34.
[2] Tong J M, Liu Y L, Fu J C. Analgesia effect of total alkaloids extracted from *Papaver nudicaule* [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm* (中国民族医药杂志), 1998(3): 31-33.
[3] Tong J M, Fu J C, Gao W. Cough and asthma-relieving effects of total alkaloids of *Papaver nudicaule* [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 1998, 15(1): 6-9.
[4] Hunskaar S, Fasmer O B, Hole K. Formalin test in mice: a useful technique for evaluating mild analgesics [J]. *J Neurosci Methods*, 1985, 14: 69-76.
[5] Zhang Y J, Li J, Kang S W. Studies on the chemical constituents of capsule of wild poppy (*Papaver nudicaule*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(5): 296-298.
[6] Zhang Y J, Yu Y F, Kang S W. Studies on the chemical constituents of capsule of wild poppy (*Papaver nudicaule*) (II) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(1): 7-10.
[7] Moore P K, Oluyomi A O, Hart S I. L-^N-nitro-arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse [J]. *Br J Pharmacol*, 1991, 102: 198-202.