

利克飞龙的抗炎作用研究

张红霞¹, 于沛涛^{2*}, 罗 西¹

1. 天津市胸科医院 药剂科, 天津 300051

2. 北京大学 基础医学院, 北京 100191

摘要: **目的** 研究利克飞龙的抗炎作用。**方法** 通过 ig 给药, 观察利克飞龙对大小鼠的抗炎活性以及炎症因子水平。**结果** ig 利克飞龙 (60 mg/kg) 对小鼠耳肿胀及角叉菜胶引起大鼠足趾肿胀抑制作用与甲泼尼龙 (60 mg/kg) 相当, 利克飞龙给药一周对小鼠体质量正常生长没有影响, 利克飞龙对炎症因子前列腺素 E₂(PGE₂)含量降低作用与塞来昔布相当。**结论** 利克飞龙具有高效的抗炎作用, 其抗炎作用与甲泼尼龙相当, 其降低 PGE₂作用与塞来昔布相当, 且利克飞龙为 COX/5-LOX 双靶标抑制剂, 理论上安全性更高, 患者可长期服用, 有望成为临床上非甾体抗炎药中的首选药物之一。

关键词: 利克飞龙; 非甾体抗炎药; 甲泼尼龙; 塞来昔布; 一氧化氮供体

中图分类号: R965.1; R976 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2013)04 - 0508 - 03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.010

Anti-inflammatory effects of licofelone

ZHANG Hong-xia¹, YU Pei-tao², LUO Xi¹

1. Department of Pharmacy, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China

2. School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To study the anti-inflammatory effect of licofelone. **Methods** By ig administration, anti-inflammatory activity and inflammatory factor levels of licofelone were observed. **Results** The inhibition of licofelone (60 mg/kg) on ear swelling of mice and carrageenan-induced paw edema of rats were similar to those of methylprednisolone (60 mg/kg). Licofelone treatment for one week did not affect the normal growth of the body weight of mice. The decreasing of inflammatory factor PGE₂ by licofelone was similar to that of celecoxib. **Conclusion** Licofelone has high anti-inflammatory effect, which is equivalent to that of methylprednisolone, and its anti-PGE₂ effect is equivalent to that of celecoxib. Licofelone is an inhibitor for COX/5-LOX dual target, theoretically more secure, and could be long-term used in patients. It is expected to become one of the preferred drugs of non-steroidal anti-inflammatory drugs in clinic.

Key words: licofelone; non-steroidal anti-inflammatory drugs; methylprednisolone; celecoxib; nitric oxide donor

非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 广泛用于解热、镇痛和关节炎的治疗, 但其对长期服药患者的胃肠道、心血管系统和肾脏的不良反^[1]。尽管 NSAIDs 有这些不良反^[1], 在我国治疗关节炎的 3 大类药物中, NSAIDs 一直是治疗各种关节炎、多种发热和疼痛的主要药物。利克飞龙具有新的解热、镇痛和抗关节炎作用机制, 既是环氧合酶和 5-脂氧合酶 (COX/5-LOX) 双重抑制剂, 又在结构上导入硝酸酯, 缓解、改善和克服 NSAIDs 对胃肠道、心血管系统和肾脏等毒性^[2]。本

实验对利克飞龙的抗炎作用进行研究。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

天津 LabAlliance 高效液相系统, 山东医科院 YLS—7B 足趾容积测量仪, 日本岛津 UV—190 紫外分光光度仪, 美国 Bio-Rad 公司 MK3 型酶标仪。

利克飞龙 (德国默克公司, 批号 20100623, 规格 20 mg/片), 甲泼尼龙 (意大利法玛西亚公司, 批号 T421A, 规格 40 mg/片), 塞来昔布 (美国辉瑞公司, 分装批号 1000328, 规格 100 mg/粒), 前列

收稿日期: 2013-04-17

作者简介: 张红霞, 女, 研究方向为药物的临床应用。Tel: (022) 23147114 E-mail: zhanghongxia720122@126.com

*通信作者 于沛涛 Tel: (010) 64240973 E-mail: yupeitao@126.com

腺素 E₂ (PGE₂) - ELISA 试剂盒 (北京中山金桥公司), 其余试剂为市售色谱纯或分析纯。

1.2 实验动物

雄性 SD 大鼠 (体质量 140~180 g)、雌雄昆明种小鼠 (体质量 18~22 g) 由天津医科大学实验动物科学部提供, 合格证号: 医动字第 008 号。

1.3 方法

1.3.1 小鼠耳二甲苯致炎实验^[3] 取小鼠 45 只, 禁食 16 h 后, 随机分成对照组 (0.5% CMC)、利克飞龙组 (15、30、60 mg/kg)、甲泼尼龙组 (60 mg/kg), 每组 9 只, ig 给药 1 h 后, 于每只小鼠右耳涂二甲苯 0.02 mL, 左耳为对照。致炎 0.5 h 后, 取左右耳廓, 于左右耳廓相同部位取相同大小组织, 肿胀度以同只小鼠右耳组织质量减左耳组织质量计算。

1.3.2 角叉菜胶致大鼠足趾肿胀实验^[3] 取大鼠 36 只, 禁食 16 h, 随机分成对照组 (0.5% CMC)、利克飞龙组 (60 mg/kg)、甲泼尼龙组 (60 mg/kg), ig 给药 0.5 h 后, 注射 1%角叉菜胶于大鼠右足趾腱膜下, 测量致炎后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4 h 大鼠右后足趾体积, 以致炎前后足趾体积差计算肿胀度。

1.3.3 体质量实验 取小鼠 40 只, 雌雄各 20 只, 禁食 16 h 后, 随机分成 2 组, 每组雌雄各 10 只, 利克飞龙组 (2 g/kg)、甲泼尼龙组 (2 g/kg), ig 给药, 测量给药前后 2、4、6 d 的体质量。

1.3.4 PGE₂ 的检测 采用 ABC-ELISA 法检测。25、50、75、100 μmol/L 利克飞龙和塞来昔布干预 TE-1 细胞 24、48 h, 分别收集其细胞培养上清液, 于 4 °C 下 2 000 ×g 离心 10 min, 上清液移至新 Ep 管, 于 4 °C 下保存。酶标板中每孔加入标准品和待测品 100 μL, 充分混匀放置于 37 °C 恒温箱中 120 min, 然后洗涤 4~6 次, 每孔中加第一抗体工作液 100

μL, 充分混匀, 放置于 37 °C 恒温箱中 60 min, 然后洗涤 4~6 次, 每孔中加酶标抗体工作液 100 μL, 充分混匀放置于 37 °C 恒温箱中 30 min, 然后洗涤 4~6 次, 每孔中加底物工作液 100 μL, 充分混匀放置于 37 °C 恒温箱中避光反应 15 min, 然后每孔中加 100 μL 终止液, 用酶标仪在 450 nm 处读取吸光值, 测量 PGE₂ 含量。

1.4 数据处理

采用 SPSS 17.0 统计软件分析, 组间 *t* 检验进行统计处理。

2 结果

2.1 小鼠耳二甲苯致炎实验

利克飞龙、甲泼尼龙对二甲苯引起的耳肿胀均有不同程度的抑制作用。与对照组相比, 利克飞龙组抗炎作用明显, 见表 1。

表 1 对小鼠耳肿胀度的影响 (n=9)
Table 1 Effects on ear swelling of mice (n=9)

组别	剂量/(mg·g ⁻¹)	肿胀度/mg
对照	—	4.6±2.6
利克飞龙	15	10.5±2.5*
	30	8.5±2.2*
	60	9.9±1.6**
甲泼尼龙	60	8.8±1.9**

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

2.2 角叉菜胶致大鼠足趾肿胀实验

给药后 0.5~4 h, 模型组大鼠对角叉菜胶引起的足趾肿胀率为 70%, 给药组的足趾肿胀率在 40%~50%均有不同程度的抑制作用, 给药组与模型组相比, 差异具有显著性 (P<0.05 或 P<0.01); 利克飞龙和甲泼尼龙的抑制作用相当, 见表 2。

表 2 对角叉菜胶引起大鼠足趾肿胀率的影响 (n=12)

Table 2 Effects on carrageenan-induced paw edema of rats (n=12)

组别	肿胀率/%						
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	4 h
对照	33.5±8.8	49.9±11.3	66.9±10.0	68.5±12.4	68.1±12.3	68.9±13.5	66.4±13.4
利克飞龙	24.4±6.7*	31.3±16.3**	41.6±18.4**	43.0±18.8**	43.2±18.4**	44.2±19.9*	50.5±18.8*
甲泼尼龙	27.0±5.9*	34.8±14.2*	39.1±15.6**	41.3±16.8**	44.4±18.2**	46.1±17.6*	53.1±17.3

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01
*P<0.05 **P<0.01 vs model group

2.3 对体质量的影响

小鼠给药后, 心率、呼吸和自主行为活动均

未见异常, 经一周观察小鼠体质量增长正常, 见表 3。

表3 利克飞龙和甲泼尼龙对小鼠体质量的影响 (n=10)

Table 3 Effects of licofelone and methylprednisolone on weight of mice (n = 10)

组别	性别	体质量/g			
		给药	药后第2天	药后第4天	药后第6天
利克飞龙	雄性	19.5±1.2	22.0±1.1	23.8±1.1	27.6±0.9
	雌性	19.6±1.3	23.2±2.0	25.1±1.8	28.2±2.1
甲泼尼龙	雄性	20.3±1.6	25.0±3.0	26.0±3.1	27.7±2.5
	雌性	20.5±1.0	24.0±2.2	24.8±2.6	26.1±2.7

2.4 炎性因子 PGE₂ 含量的变化

随着浓度和作用时间的延长, PGE₂ 的含量明显

降低, 与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表4 利克飞龙与塞来昔布对 TE-1 细胞 PGE₂ 的影响Table 4 Effects of licofelone and celecoxib on PGE₂ in TE-1 cells

浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	24 h PGE ₂ /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)		48 h PGE ₂ /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
	利克飞龙	塞来昔布	利克飞龙	塞来昔布
100	635.3±32.5	653.8±49.6	706.8±43.1	670.5±47.3
75	760.2±14.7	758.9±78.4	759.2±54.9	776.1±66.7
50	867.3±14.6	887.9±52.3	882.9±15.1	911.0±63.1
25	951.1±55.3	949.5±48.3	942.2±35.6	1 012.5±16.3
0	1 029.1±34.2		1 111.5±16.6	

3 讨论

非甾体抗炎药和甾体抗炎药在 100 mg/kg 以上剂量下, 连续 2 周, 动物死亡率很高。本实验利克飞龙 60 mg/kg 没有出现死亡, 没有出现明显的毒性, 安全性比较高。以现有的结果综合来看, 本品的安全性高于现有的非甾体抗炎药和甾体抗炎药^[4]。

研究结果显示, 利克飞龙对二甲苯引起的耳肿胀有抑制作用, 与对照组对比差异具有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同等剂量与甲泼尼龙作用相当。利克飞龙对角叉菜胶引起大鼠足趾肿胀 4 h 内的抑制作用明显, 与甲泼尼龙作用相当。小鼠给予利克飞龙后, 心率、呼吸和自主行为活动均未见异常, 小鼠一周体质量增长正常。利克飞龙和塞来昔布均可使 PGE₂ 浓度明显降低, 与塞来昔布作用相当。

利克飞龙是德国默克公司研制新型环氧化酶/5 脂氧化酶 (COX/5-LOX) 抑制剂, 理论上既克服了非 COX 选择性 NSAIDs 药物胃肠道不良反应发生的可能性, 同时又降低了 COX2 选择性 NSAIDs 药

物心血管不良反应发生的可能性, 本实验结果表明利克飞龙抗炎作用与甲泼尼龙和塞来昔布相当, 能产生高效抗炎作用, 由于其抗炎作用明确且理论上安全性高, 使患者能够长期服用, 有望成为临床上用于解热、镇痛和治疗关节炎疾病首选药物之一

参考文献

- [1] Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy [J]. *Am J Med*, 1998, 105(1B): 31S-38S.
- [2] Koeberle A, Siemoneit U, Bühring U, et al. Licofelone suppresses prostaglandin E₂ formation by interference with the inducible microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(3): 975-982.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 882-887.
- [4] Gaur K, Koril M L, Tyagi L K, et al. Licofelone-novel analgesic and anti-inflammatory agent for osteoarthritis: an overview [J]. *J Young Pharm*, 2009, 1(1): 67-71.