

• 实验研究 •

注射用复方骨肽的药效学及其作用机制研究

姜 溪¹, 陈芙蓉¹, 任雷鸣², 只德广^{1*}, 岳 南¹

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

2. 河北医科大学, 河北 石家庄 050017

摘 要: **目的** 采用多种实验模型评价注射用复方骨肽的药效学, 并探讨其作用机制。**方法** 采用实验性大鼠胫骨骨折模型观察注射用复方骨肽的治疗作用; 采用小鼠扭体及福尔马林痛模型观察注射用复方骨肽的镇痛作用; 采用大鼠足肿和小鼠耳肿模型观察注射用复方骨肽的抗炎作用。**结果** 与模型组比较, 给药2周, 注射用复方骨肽15、45 mg/kg组血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、骨形成蛋白 (BMPs) 水平明显升高; 给药3周骨折程度明显减轻, 愈合率明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与对照组比较, 注射用复方骨肽30、90 mg/kg组明显减少扭体次数 ($P < 0.05$ 、 0.01); 注射用复方骨肽90 mg/kg明显减少舔足时间。与模型组比较, 注射用复方骨肽15、45 mg/kg组明显减轻角叉菜胶引起的大鼠足肿胀。与对照组比较, 注射用复方骨肽90 mg/kg明显减轻二甲苯引起的耳肿胀。**结论** 注射用复方骨肽具有明显的镇痛、消炎作用, 对实验性骨折有明显的治疗作用, 作用机制可能是促进生长因子 TGF- $\beta 1$ 、BMPs 的合成, 加快骨折愈合。

关键词: 注射用复方骨肽; 骨折; 镇痛; 抗炎; 机制

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-0961-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.001

Pharmacodynamics and mechanism of Compound Ossotide for injection

JIANG Xi¹, CHEN Fu-rong¹, REN Lei-ming², ZHI De-guang¹, YUE Nan¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd, Tianjin 300301, China

2. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: **Objective** To evaluate the pharmacodynamics of Compound Ossotide for injection by using various models, and to explore its mechanism. **Methods** Therapeutic effect of Compound Ossotide for injection was observed by using fracture model of rats tibia induced by hacksaw. Analgesic effect of Compound Ossotide for injection was observed by using mouse twist and faure marin model. Anti-inflammation effect of Compound Ossotide for injection was observed by using the model of rats ankle swelling caused by carrageenin and mice auris swelling caused by dimethylbenzene. **Results** Compared with model control group treated for two weeks, serum contents of TGF- $\beta 1$ and BMPs in Compound Ossotide for injection 15 and 45 mg/kg groups were significantly increased. And treated for three weeks, the healing degree of fracture and healing rate were obviously improved ($P < 0.05$, 0.01). Compared with control group, the number of twisting caused by acetic acid in Compound Ossotide for injection 30 and 90 mg/kg groups were significantly reduced ($P < 0.05$, 0.01), and the licking foot time after injecting methanol in mice Compound Ossotide for injection 90 mg/kg group was significantly decreased. Compared with model group, Compound Ossotide for injection (90 mg/kg) could obviously reduce the foot swelling induced by carrageenin in rats. Compared with control group, Compound Ossotide for injection (15 and 45 mg/kg) could obviously reduce ear swelling induced by xylene. **Conclusion** Compound Ossotide for injection have obvious effects of analgesia and anti-inflammatory. The mechanism may be to promote the synthesis of growth factors TGF- $\beta 1$ and BMPs and accelerate the healing of fracture.

Key words: Compound Ossotide for injection; fractures; analgesia; anti-inflammatory

收稿日期: 2017-05-31

作者简介: 姜 溪 (1988—), 女, 助理研究员, 从事临床前药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: jiangx@tjipr.com

*通信作者 只德广 (1973—), 男, 副研究员, 从事临床前药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: zhidg@tjipr.com

注射用复方骨肽是一种复方制剂,由新鲜猪四肢骨、全蝎经提取加适量赋形剂制成的无菌冻干粉,含多种骨生长因子,能调节骨代谢,促进骨痂和新生血管的形成,促进骨折愈合;同时含多种多肽物质,用于风湿、类风湿性关节炎、骨质疏松、颈椎病等疾病的治疗。接骨七厘片具有活血化瘀、接骨止痛的功效,常用于跌打损伤、续筋接骨^[1-2]。本研究从抗炎、镇痛、骨折愈合3个方面研究了注射用复方骨肽的药效学及其作用机制。

1 材料

1.1 药物与主要试剂

注射用复方骨肽,河北智同生物制药股份有限公司生产,规格30 mg多肽物质/支,批号0170216。阿司匹林肠溶片,石药集团欧意药业股份有限公司生产,规格25 mg/片,批号018160909。接骨七厘片,湖南金沙药业有限责任公司生产,规格0.3 g生药/片,批号160718。生理盐水,河北天成药业股份有限公司生产,批号C161Z1603。冰醋酸,天津市化学试剂供销公司生产,批号20160825。福尔马林,天津市风船化学试剂科技有限公司生产,批号20130130。二甲苯,天津市化学试剂供销公司生产,批号20130826。角叉菜胶, Sigma公司生产,货号0001408463。高分子树脂固定绷带,台州医疗科技有限公司生产,批号161101。青霉素钠,北京百欧博伟生物技术有限公司生产,规格1 603 U/mg,批号Y27M8Y12044。

钙试剂盒(Ca),批号20170515,南京建成生物工程研究所生产。磷试剂盒(P),批号20170517,南京建成生物工程研究所生产。大鼠转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)酶联免疫试剂盒,批号201704,上海双赢生物科技有限公司生产。大鼠神经生长因子(NGF)酶联免疫试剂盒,批号201704,上海双赢生物科技有限公司生产。大鼠骨形成蛋白(BMPs)酶联免疫试剂盒,批号201704,上海双赢生物科技有限公司生产。

1.2 实验动物

SD大鼠,SPF级,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号SCXK(京)2012-0001。ICR小鼠,SPF级,体质量18~20 g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号SCXK(京)2012-0001。KM小鼠,SPF级,体质量21~23 g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号SCXK(京)2012-0001。

1.3 主要仪器

PV-200足趾容积测量仪,成都泰盟科技有限公司生产。FA1104型电子天平,上海天平仪器厂生产。X-12A型高频X射线机,郑州勤劲电子技术开发有限公司生产。TU-1800/1800S紫外-可见分光光度计,北京普析通用仪器有限责任公司生产。RT-6100酶标分析仪,深圳雷杜生命科学股份有限公司生产。

2 方法

2.1 促进骨折愈合作用

采用大鼠胫骨骨折实验模型^[3-4]。选用健康雄性SD大鼠55只,10%水合氯醛麻醉,待翻正反应消失后,仰卧固定,左后肢去毛,皮肤用碘酒消毒,沿左后胫骨粗隆下外侧纵行切开皮肤1.5~2 cm,分离肌肉,避开血管神经,暴露胫骨,在胫骨粗隆下约0.5 mm处,用钢锯造成约2 mm×1 mm的骨折。逐层缝合包扎伤口后,用高分子树脂绷带固定,im 40万U青霉素,1次/d,连续3 d。3 d后骨折大鼠4%戊巴比妥钠麻醉(1 mL/kg),仰卧拍摄X光片,根据胫骨骨折程度,筛选合格大鼠40只,随机分为模型组、接骨七厘片(0.9 g生药/kg,相当于临床3倍量)组、注射用复方骨肽15、45 mg/kg(相当于临床1、3倍量)组,每组10只。除接骨七厘片组ig 10 mL/kg外,其余均ip给药0.5 mL/只,模型组ip给予等容量生理盐水,1次/d,连续3周。分别于给药第14、21天,给药后30 min(接骨七厘片组给药后1 h),4%戊巴比妥钠麻醉,眼眶取血测定血清Ca、P、TGF- $\beta 1$ 、NGF、BMPs水平;给药第21天,麻醉取血后拍摄X光片,对胫骨骨折程度进行评分。

评分标准为3级:骨折断口清晰,可见骨缝线,或出现错位;2级:骨折断口模糊,可见骨缝线,或出现错位;1级:骨折断口模糊,骨缝线消失,见少量凹陷;0级:骨折消失,断口愈合

2.2 镇痛作用

2.2.1 对小鼠扭体的影响 采用小鼠醋酸扭体实验模型^[5]。选用ICR种小鼠60只,按性别、体质量随机分为对照组、阿司匹林(30 mg/kg)组、接骨七厘片(1.8 g生药/kg,相当于临床3倍量)组、注射用复方骨肽(30、90 mg/kg,相当于临床1、3倍量)组,每组12只,雌雄各半。阿司匹林和接骨七厘片组ig给药,注射用复方骨肽、对照组尾iv给药,给药容积均为20 mL/kg。静脉给药后30 min(阿司匹林和接骨七厘片组给药后1 h),ip 0.6%冰醋酸

10 mL/kg, 观察小鼠的疼痛潜伏期和 15 min 内的扭体次数。

2.2.2 对小鼠福尔马林痛的影响 采用小鼠福尔马林痛实验模型^[5-6]。根据预试结果, 选择 5%福尔马林 10 μ L 足底 sc。选用健康 ICR 小鼠 60 只, 按性别、体质量随机分为对照组、阿司匹林 (30 mg/kg) 组、接骨七厘片 (1.8 g 生药/kg) 组、注射用复方骨肽 (30、90 mg/kg) 组, 每组 12 只, 雌雄各半。阿司匹林组和接骨七厘片组 ig 给药, 注射用复方骨肽、对照组尾 iv 给药, 给药容积均为 20 mL/kg。静脉给药后 30 min (阿司匹林组和接骨七厘片组给药后 1 h), 小鼠足底 sc 5%福尔马林 10 μ L, 分别记录注射后 I 相 (0~5 min)、II 相 (10~25 min) 时间段内舔足时间。

2.3 抗炎作用

2.3.1 对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响 采用角叉菜胶致大鼠足趾实验模型^[7]。选用健康雄性 SD 大鼠 60 只, 按体质量随机分为对照组、模型组、阿司匹林 (45 mg/kg) 组、接骨七厘片 (0.9 g 生药/kg) 组、注射用复方骨肽 (15、45 mg/kg) 组, 每组 10 只。阿司匹林组和接骨七厘片组 ig 给药, 其余各组均尾 iv 给药, 给药容积均为 10 mL/kg, 1 次/d, 连续 3 d。末次给药后 30 min (阿司匹林组和接骨七厘片组给药后 1 h), 于右后足足底 sc 1%角叉菜胶 0.1 mL/只, 对照组给予等量生理盐水。分别测定造模前、造模后 1、2、3、4、6 h 大鼠右踝关节容积, 计算肿胀度。

肿胀度=造模后容积-造模前容积

2.3.2 对二甲苯致小鼠耳肿的影响 采用二甲苯致小鼠耳肿实验模型^[8]。选用健康雄性 KM 种小鼠 60 只, 按体质量随机分为对照组、阿司匹林 (30 mg/kg) 组、接骨七厘片 (1.8 g 生药/kg) 组、注射

用复方骨肽 (30、90 mg/kg) 组, 每组 12 只。阿司匹林组和接骨七厘片组 ig 给药, 其余各组均尾 iv 给药, 给药容积均为 20 mL/kg, 1 次/d, 连续 3 d。末次静脉给药后 30 min (阿司匹林组和接骨七厘片组给药后 1 h), 右耳正反面涂抹二甲苯共 40 μ L, 30 min 后脱臼处死小鼠, 剪下双耳, 用 8 mm 打孔器打下耳片, 称量左右耳片, 计算肿胀度。

肿胀度=右耳片质量-左耳片质量

2.4 数据统计

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 SPSS 16.0 软件进行数据的统计分析, 组间比较采用 *t* 检验、秩和检验、Fisher 检验。

3 结果

3.1 促进骨质愈合作用

与模型组比较, 给药 2 周, 注射用复方骨肽 15、45 mg/kg 组血清 TGF- β 1、BMPs 水平明显升高; 给药 3 周, 注射用复方骨肽 45 mg/kg 组血清 BMPs 水平明显降低。与等剂量接骨七厘片比较, 注射用复方骨肽血清 TGF- β 1 在给药 2 周时明显增加, 差异显著 ($P < 0.05$); 给药 3 周, 无明显差异。见表 1。

与模型组比较, 注射用复方骨肽 15、45 mg/kg 组给药 3 周骨折程度明显减轻, 愈合率明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与等剂量接骨七厘片比较, 注射用复方骨肽骨的折愈合率明显升高, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 2 和图 1。

与模型组比较, 注射用复方骨肽骨组给药 2、3 周大鼠血清 Ca、P 水平均无明显差异, 见表 3。

3.2 镇痛作用

3.2.1 对小鼠扭体镇痛作用的影响 与对照组比较, 注射用复方骨肽 30、90 mg/kg 组明显减少扭体次数 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与等剂量接骨七厘片组比较, 无明显差异。见表 4。

表 1 注射用复方骨肽对骨折大鼠生长因子的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Compound Ossotide for injection on growth factor of rats with fracture ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n/只	NGF/(ng·L ⁻¹)		TGF- β 1/(pg·mL ⁻¹)		BMPs/(μ g·L ⁻¹)	
			给药 2 周	给药 3 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 2 周	给药 3 周
模型	—	9	38.11 $\pm$ 5.03	33.57 $\pm$ 6.70	45.52 $\pm$ 7.92	36.89 $\pm$ 4.57	2.13 $\pm$ 0.35	1.74 $\pm$ 0.16
接骨七厘片	0.9 g·kg ⁻¹	8	34.40 $\pm$ 3.66	32.35 $\pm$ 4.21	45.99 $\pm$ 5.66	37.69 $\pm$ 3.51	2.79 $\pm$ 0.19**	1.63 $\pm$ 0.21
注射用复方	15	9	36.88 $\pm$ 3.96	33.28 $\pm$ 4.22	49.74 $\pm$ 4.25*	36.67 $\pm$ 2.42	2.50 $\pm$ 0.26*	1.65 $\pm$ 0.18
骨肽	45	10	35.26 $\pm$ 3.82	33.94 $\pm$ 3.66	51.34 $\pm$ 4.48*#	37.87 $\pm$ 5.10	2.86 $\pm$ 0.24**	1.53 $\pm$ 0.23*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与接骨七厘片组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; # $P < 0.05$ vs Jiegu Qili Tablets group

表2 注射用复方骨肽对骨折大鼠的治疗作用

Table 2 Treatment effect of Compound Ossotide for injection on fracture rats

组别	剂 量/ (mg·kg ⁻¹)	给药前骨折程度分级动物数/只						给药3周骨折程度分级动物数/只						愈合率/%
		总数	0	1	2	3	P	总数	0	1	2	3	P	
模型	—	10	0	0	1	9		9	0	1	6	2		0
接骨七厘片	0.9 g·kg ⁻¹	10	0	0	2	8	>0.05	8	1	6	1	0	<0.01	12.5
注射用复方	15	10	0	0	1	9	>0.05	10	5	1	3	0	<0.01	55.6*
骨肽	45	10	0	0	1	9	>0.05	9	8	0	2	0	<0.01	80.0**#

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01; 与接骨七厘片组比较: #P<0.05

*P<0.05 **P<0.01 vs model group; #P<0.05 vs Jiegu Qili Tablets group



图1 骨折大鼠 X-射线图

Fig. 1 X-ray of fracture rats

表3 注射用复方骨肽对骨折大鼠生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Effect of Compound Ossotide for injection on biochemical indicators of rats with fracture ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂 量/(mg·kg ⁻¹)	n/只	给药2周		给药3周	
			Ca/(mmol·L ⁻¹)	P/(mmol·L ⁻¹)	Ca/(mmol·L ⁻¹)	P/(mmol·L ⁻¹)
模型	—	9	2.19±0.07	2.49±0.14	1.88±0.07	1.99±0.10
接骨七厘片	0.9 g·kg ⁻¹	8	2.18±0.12	2.53±0.23	1.87±0.10	2.04±0.17
注射用复方骨肽	15	9	2.21±0.11	2.61±0.42	1.91±0.07	2.11±0.33
	45	10	2.18±0.06	2.47±0.21	1.86±0.06	1.99±0.19

表4 注射用复方骨肽对小鼠扭体的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=12)Table 4 Effect of Compound Ossotide for injection on mice analgesia caused by acetic acid ($\bar{x} \pm s$, n=12)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	15 min 内扭体数/次
对照	—	24.9±6.9
阿司匹林	30	13.7±6.8**
接骨七厘片	1.8 g·kg ⁻¹	15.7±5.6**
注射用复方骨肽	30	17.1±7.3*
	90	14.4±4.3**

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group

3.2.2 对小鼠福尔马林镇痛作用的影响 与对照组比较, 注射用复方骨肽 90 mg/kg 明显减少舔足时间, 其余各剂量组均无明显作用。与等剂量接骨七厘片组比较, 无明显差异, 见表5。

表5 复方骨肽对小鼠福尔马林镇痛作用的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=12)Table 5 Effect of Compound Ossotide for injection on mice analgesia caused by formalin ($\bar{x} \pm s$, n=12)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	舔足时间/s	
		I 相	II 相
对照	—	73.25±25.14	150.33±35.86
阿司匹林	30	73.33±19.79	54.75±18.16**
接骨七厘片	1.8 g·kg ⁻¹	74.75±12.93	121.25±25.95*
注射用复方	30	71.67±22.54	140.25±32.50
骨肽	90	73.08±18.41	120.25±24.67*

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group

3.3 抗炎作用

3.3.1 对角叉菜胶致大鼠足肿的影响 与对照组比较,模型组足踝容积明显增加,表明造模成功。与模型组比较,注射用复方骨肽 15、45 mg/kg 组明

显减轻角叉菜胶引起的大鼠足肿胀。阿司匹林也有明显作用。接骨七厘片 1.8 g/kg 组无明显作用,与等剂量注射用复方骨肽比较,有明显差异 ($P < 0.01$),见表 6。

表 6 注射用复方骨肽对角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 6 Effect of Compound Ossotide for injection on rats ankle swelling caused by carrageenin ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肿胀度变化/mL				
		1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
对照	—	0.03 ± 0.15	-0.06 ± 0.12	-0.05 ± 0.11	-0.04 ± 0.12	-0.03 ± 0.12
模型	—	0.32 ± 0.20 ^{ΔΔ}	0.64 ± 0.28 ^{ΔΔ}	0.91 ± 0.31 ^{ΔΔ}	0.87 ± 0.30 ^{ΔΔ}	0.70 ± 0.28 ^{ΔΔ}
阿司匹林	15	0.17 ± 0.06	0.43 ± 0.22	0.55 ± 0.23 ^{**}	0.55 ± 0.23 [*]	0.53 ± 0.23
接骨七厘片	0.9 g·kg ⁻¹	0.28 ± 0.16	0.63 ± 0.12	0.81 ± 0.18	0.87 ± 0.24	0.79 ± 0.24
注射用复方骨肽	15	0.21 ± 0.05	0.47 ± 0.10	0.58 ± 0.13 ^{**}	0.52 ± 0.11 ^{**}	0.54 ± 0.09
	45	0.17 ± 0.08	0.31 ± 0.15 ^{***}	0.37 ± 0.10 ^{***}	0.34 ± 0.10 ^{***}	0.30 ± 0.11 ^{***}

与对照组比较: ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与接骨七厘片组比较: ^{##} $P < 0.01$
^{ΔΔ} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group; ^{##} $P < 0.01$ vs Jiegu Qili Tablets group

3.3.2 对二甲苯致小鼠耳肿的作用 与对照组比较,注射用复方骨肽 90 mg/kg 明显减轻二甲苯引起的耳肿胀。阿司匹林、接骨七厘片 1.8 g/kg 组无明显作用,注射用复方骨肽与等剂量接骨七厘片组比较,无明显差异,见表 7。

表 7 注射用复方骨肽对二甲苯致小鼠耳肿的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 7 Effect of Compound Ossotide for injection on mice auris swelling caused by indimethylbenzene ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肿胀度/mg
对照	—	19.4 ± 2.9
阿司匹林	30	16.0 ± 3.9 [*]
接骨七厘片	1.8 g·kg ⁻¹	17.6 ± 2.5
注射用复方骨肽	30	17.3 ± 3.5
	90	15.9 ± 3.4 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$
^{*} $P < 0.05$ vs control group

4 讨论

骨折是指骨出现完整性或连续性的中断;骨折的愈合是一个断端再连接的复杂生理过程,涉及多种细胞的增殖、分化和细胞外基质的合成与钙化等修复过程。在骨折修复过程中,多种生长因子在骨折愈合过程中发挥了重要作用^[9]。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是一族独特的结构和功能相似的小分子糖

蛋白,一种高效的骨诱导物质,主要作用是诱导未分化的间充质细胞向成骨细胞分化^[10],促进新骨形成,进而修复骨折。BMPs 还具有抑制破骨细胞生成和功能的作用,这在骨痂改建中有重要作用^[11]。本实验结果显示,骨折大鼠给药 2 周,给药组大鼠血清 BMPs 水平明显升高,表明此时正处于骨修复重建阶段,药物能促进 BMPs 分泌,有助于骨折更快愈合;给药 3 周血清 BMPs 水平明显降低,表明骨损伤修复已基本结束,骨折程度分级、愈合率也显示此时骨折程度明显减轻、愈合率明显增加。

转化生长因子 TGF-β (transforming growth factor β) 是一种多功能蛋白多肽,以骨组织和血小板中含量最多,包含多种亚型。其中的 TGF-β1 可以抑制破骨细胞的活性,刺激成骨细胞的增殖分化,促进骨和软骨细胞胶原及基质蛋白的合成,并刺激其钙化,完成骨新生和骨愈合^[12-14]。有研究发现,TGF-β1 会在骨折初期出现功能性波动,在 2 周达到高峰,后期随着治疗时间的增加逐渐减少^[15]。本实验结果显示,注射用复方骨肽组给药 2 周,血清 TGF-β1 水平明显升高,有助于骨折愈合;给药 3 周,各剂量组与模型组无明显差异,与文献报道基本相符。

综上所述,注射用复方骨肽含有的多种骨生长因子能增加 TGF-β1 和 BMPs 合成,两者共同作用,诱导间充质细胞更多的转化为软骨细胞和成骨细胞,促进骨痂形成,快速的恢复重建骨骼、修复损

伤,促进骨折愈合。同时全蝎中的多种具有抗炎活性的多肽物质,共同作用于淋巴细胞和巨噬细胞,缓解炎症,促进内源性镇痛物质释放,增强局部细胞代谢活动^[16],缓解骨损伤后产生的肿胀,减轻疼痛。与等剂量的接骨厘片比较,在抗炎、骨折愈合率两方面,作用更好,优势明显。

参考文献

- [1] 陈玲,杨云洲,陈继革.接骨七厘片促进大鼠骨折愈合的实验研究[J].湖北中医杂志,2005,27(1):50-52.
- [2] 张勇妹,丁妍,郭贵宾,等.接骨七厘片、辛伐他汀对促进骨折愈合的动物实验研究[J].实用临床医药杂志,2013,17(5):18-23.
- [3] 吴彦,王慧娟,俸婷婷,等.贵州侗药接骨乳膏促进骨折愈合及镇痛抗炎实验研究[J].时珍国医国药,2012,23(11):2737-2738.
- [4] 廖庆庆,曾剑玉.神经生长因子对骨髓基质细胞成骨作用影响的研究进展[J].现代口腔医学杂志,2013,27(4):231-235.
- [5] 魏伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2010:770-773.
- [6] 胡姗姗,赵小倩,钱英,等.胆石六号解热、镇痛、抗炎和利胆作用的研究[J].中药药理与临床,2015,31(1):210-213.
- [7] 董珍珍,高源,蔡润兰,等.原生痛的镇痛抗炎作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):265-269.
- [8] 谷捷,李鑫,余黄合,等.二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立[J].湖南中医药大学学报,2016,

36(5):32-35.

- [9] 苏发丽,李利华,赵丽萍,等.生长因子在骨折愈合过程中作用的研究进展[J].现代生物医学进展,2013,13(26):5173-5175.
- [10] Kanakaris N K, Petsatodis G, Tagil M, *et al.* Is there a role for bone morphogenetic proteins in osteoporotic fractures[J]. *Injury*, 2009, 40(S3): 21-26.
- [11] Luu H H, Sony W X, Luo X, *et al.* Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteo-genic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(5): 665-677.
- [12] Langdahl B L, Stenkjaer L, Carstens M, *et al.* A CAC repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with reduced bone mass and increased risk of osteoporotic fractures[J]. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(3): 237-243.
- [13] 尹朝献,刘安平,曹日隆.中药促进骨折愈合机制的实验研究进展[J].中医药临床杂志,2007,19(6):640-642.
- [14] Frenkel S R, Saadeh P B, Mehrara B J, *et al.* Transforming growth factor beta superfamily members: role in cartilage modeling[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(3): 980-990.
- [15] 张俐,杨宗宇,李楠,等.活血化瘀汤对大鼠骨折愈合中转化生长因子 β 1mRNA与蛋白表达及软骨内成骨的作用[J].中国临床康,2006,10(31):40-42.
- [16] 黄咏红.复方骨肽临床应用综述[J].中医临床研究,2012,4(23):119-120.