

乌-芍及乌-防配伍前后对实验性疼痛的影响[△]

山东中医药大学(济南 250014) 张少华* 彭欣 秦林 赵兴连 李晓丽 董福云

摘 要 观察了川乌与白芍及川乌与防己两组药对配伍前后对小鼠热板疼痛和家兔 K⁺皮下致痛、齿髓致痛 3 种疼痛实验模型的影响。发现两组药物在配伍后均可使镇痛作用明显增强,并且镇痛持续时间显著延长,其中多数测定结果均优于消炎痛和各药单独使用,有统计学意义。

关键词 川乌与白芍 川乌与防己 配伍 镇痛

Studies on the Analgesic Effect of the TCM Prescription of a Combination of Monkshood Root plus Peony Root and Monkshood Root plus Tetrandra Root

Zhang Shaohua, Qin Lin, Li Xiaoli, *et al.* (Shandong University of TCM, Jinan 250014)

Abstract According to ancient TCM concept, a combination of “cold” and “hot”-natured drugs could be used to treat arthralgia syndrome. Two famous classical drug combinations of this type, monkshood root combined with peony root and monkshood root combined with tetrandra root, were studied on modern hot-plate, sc injection of K⁺ solutions and toothache pharmacologic tests. Their analgesic effects were found to be very significant. A review on the classical treatise [A Collection of Chinese Famous Prescriptions] showed that 109 of the 173 prescriptions for the treatment of arthralgia syndrome contained both “hot” and “cold” natured drugs, proving that such concept was rather infallible.

Key words monkshood peony tetrandra analgesic effect

川乌与芍药、川乌与防己,是中医治疗风湿痹痛的传统寒热配伍药对,其中前者最早见于汉代张仲景之乌头汤,后者始见于唐代孙思邈之防己汤,二药对屡经历代应用至今未衰。笔者曾统计分析《中华名医方剂大全》173 首治痹方,有 109 首为寒热配伍之方,而川乌与芍药(简称乌-芍)以及川乌与防己(简称乌-防)又是其中应用最多的两组药对^[1,2]。我们采用 3 种经典疼痛模型,对二药对配伍前后的镇痛作用进行了实验研究,以期对二药对治疗痹痛的作用机制和配伍意义,提供更为科学的客观依据。

1 材料

1.1 药物:川乌为毛茛科多年生草本植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. (栽培品)的

块根,白芍为毛茛科多年生草本植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的根,防己为防己科多年生木质藤本植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的根。三药均购自济南中药饮片厂,并经山东中医药大学中药鉴定教研室石俊英教授鉴定。

1.2 药物制备

1.2.1 川乌水煎液:生川乌粉碎,过 10 目及 40 目筛。每次称取 300 g,加水 5 倍量,浸泡 50 min,煮沸后煎 1 h,倾出上清液,过滤,二煎加水 2 倍,煮沸后煎 0.5 h,取上清液过滤。合并两次滤液,以 2 000 r/min 离心 10 min,置 65℃ 恒温水浴锅内浓缩成 200% 的川乌水煎液。按《中华人民共和国药典(1995 年版)》要求,用滴定法检测川乌水煎液中乌头碱含

* Address: Zhang Shaohua, Shandong University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Jinan

张少华 男,硕士,副教授。1985 年毕业于山东中医药大学,留校后一直从事中药学教学及科研工作,多次参加过医药学著作的编写和中药学实验研究。

[△]本项目为国家自然科学基金资助课题,课题编号 39670868

量<0.15%。

1.2.2 白芍水煎液:称取白芍饮片 300 g,同

1.2.1 操作制备。

1.2.3 防己水煎液:称取防己饮片 300 g,同

1.2.1 操作制备。

1.2.4 乌-芍 1:1 及 1:2 配伍水煎液:每次称取生川乌 300 g,白芍 300 g 或 600 g,煎煮浓缩成 2 g 川乌/mL 的 200%水煎液(即 1:1 为每毫升含川乌 2 g 和白芍 2 g;1:2 为每毫升含川乌 2 g 和白芍 4 g)。

1.2.5 乌-防 1:1 及 1:2 配伍水煎液:同乌-芍配伍水煎液制备。

1.2.6 消炎痛:山东省潍坊制药二厂生产,批号 950002。

1.3 动物:昆明种小鼠、新西兰长毛白兔,均

购自山东医学科学院动物中心。

2 方法和结果

将动物随机分为 9 组:生理盐水组、消炎痛组、川乌组、白芍组、防己组、乌-芍以及乌-防 1:1 配伍组、乌-芍以及乌-防 1:2 配伍组,ig 给药。

实验均采用方差分析方法检验,并按下列公式计算痛阈值提高百分率:

痛阈提高百分率= (药后痛阈值-药前痛阈值) / 药前痛阈值 × 100%

2.1 热板致痛实验:选用体重 18~22 g、药前痛阈<30 s 的雌性小鼠 126 只,根据药前痛阈和体重随机分为 9 组,每组 14 只。分别于药后 50、90、150、240、360 min 以及 24 h,测定痛阈值,见表 1。

表 1 乌-芍及乌-防配伍前后对小鼠热板致痛的影响(x±s,n=14)

组别	剂量 (g/kg)	痛疼反应时间(s)						
		药前	药后 50 min	90 min	150 min	240 min	360 min	24 h
生理盐水	—	19.82±4.01	20.41±4.96	21.86±4.25	20.83±4.58	21.53±3.13	21.44±3.85	21.06±3.05
消炎痛	0.01	19.97±4.02	25.07±4.99 *(25.54)	29.29±4.996 ** (46.67)	30.73±6.9 ** (53.88)	28.26±6.39 ** (41.51)	23.3±4.98 (16.68)	20.83±5.16 (4.31)
川乌	30	20.10±3.73	26.61±6.03 ** (32.39)	33.25±5.46 ** (65.42)	31.79±5.97 ** (59.05)	27.99±3.02 ** (39.25)	26.49±6.08 ** (41.34)	25.2±6.23 *□(25.37)
白芍	30	21.81±3.87	28.44±8.21 ** (30.40)	30.99±10.23 ** (42.09)	34.31±10.05 ** (57.31)	30.74±7.18 ** (40.94)	28.32±7.38 **□(29.85)	24.2±5.33 □(9.03)
乌-芍(1:1)	60	20.48±3.16	30.26±7.17 ** (47.75)	31.94±6.44 ** (55.96)	35.70±8.19 **□(74.32)	42.74±10.4 **△△▲▲ □□(108.69)	35.94±4.72 **△△▲▲ □□(75.49)	33.39±5.19 **△△▲▲ □□(63.04)
乌-芍(1:2)	90	20.11±2.93	29.33±2.72 **□(45.85)	31.45±3.86 ** (56.39)	36.56±5.03 **△□□ (81.80)	38.45±9.13 **△△▲▲ □□(91.20)	39.06±8.29 **△△▲▲ □□(94.23)	35.26±7.83 **△△▲▲ □□(75.34)
防己	30	19.23±3.82	24.91±4.79 (29.54)	30.93±8.17 ** (60.84)	31.37±10.13 ** (63.13)	28.65±3.72 ** (48.99)	24.07±3.72 (25.17)	22.25±4.75 (15.70)
乌-防(1:1)	60	19.47±3.37	40.4±10.31 **△△ (107.50)	42.18±11.26 **△△ (116.64)	34.56±6.32 ** (77.50)	37.92±8.13 **△△■ □□(94.76)	36.11±6.30 **△△■ □□(85.46)	36.45±10.35 **△△■ □□(87.21)
乌-防(1:2)	90	20.6±3.67	27.31±6.86 ** (32.57)	31.47±6.16 ** (52.77)	33.16±6.25 ** (60.97)	35.56±7.80 **△△■ □□(72.62)	38.29±6.42 **△△■ □□(85.87)	33.13±6.11 **△△■ □□(60.83)

表中()内数字为痛阈提高百分率(%).与生理盐水组比较: *P<0.05 **P<0.01;与川乌组比较:△P<0.05 △△P<0.01;与白芍组比较:▲P<0.05 ▲▲P<0.01;与消炎痛组比较:□P<0.05 □□P<0.01;与防己组比较:■P<0.05 ■■P<0.01(下同)

实验结果表明,各给药组均有显著的镇痛作用。与生理盐水组比较有极显著的统计学差异。与各单味药比较,各配伍组的镇痛作用均强于各单味药组,尤其是 240 min 以后,

各单味药物组和阳性对照组作用逐渐减弱,而各配伍组却继续处于较高的镇痛水平,配伍前后呈现显著的统计学差异。提示二组药对配伍后在镇痛方面有协同相加之效。

2.2 家兔齿髓致痛实验^[3,4]:选家兔 90 只, 20%乌拉坦 1 g/kg iv 麻醉,用高速牙钻在家兔下前门齿靠近齿龈线处打洞,并在其上方 4 mm 处再打一洞,以镍铬合金作电极丝,分别由外向内插入两洞进入口腔,用血管钳在插入端打结,“结”径要大于洞径。尔后由外端拉紧电极丝,继用银汞合金填塞洞口,形成慢性电极,以备实验。手术后 1 d 进行镇痛实验。固定造模家兔,将牙洞外的两根电极丝分

别联结在 SEN-7103 三导电刺激器的刺激电极和无关电极上。打开刺激器,从零电压开始给予刺激,逐渐增大电压,直至家兔出现明显的舔舌或咀嚼痛觉反应时,停止刺激,记录所示电压伏特值(V)。连测 3 次,取均值作为药前痛阈。根据药前痛阈值、体重、雌雄随机分为 9 组,每组 10 只,于药后 2、4、24 h,检测痛阈值,每只家兔重复检测 3 次,取均值,结果见表 2。

表 2 乌-芍及乌-防配伍前后对家兔齿髓致痛的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g/kg)	痛阈阈值(V)			
		药前	药后 2 h	4 h	24 h
生理盐水	—	6.97±1.52	7.075±0.83	7.345±1.54	7.295±1.39
消炎痛	0.3	7.07±1.22	9.495±1.64 * * (34.2)	8.395±1.7 (18.66)	7.885±2.21 (11.45)
川乌	20	7.04±1.69	9.65±1.135 * * (37.07)	8.93±1.4 * (26.85)	8.6±1.15 (22.16)
白芍	20	7.08±1.37	9.425±1.885 * * (33.12)	9.735±2.02 * * □(37.5)	7.935±2.14 (12.08)
乌-芍 (1:1)	40	7.015±1.52	10.34±2.4 * * (47.40)	10.98±2.065 * * △△▲□□ (56.52)	10.925±1.98 * * △△▲▲ □□(55.74)
乌-芍 (1:2)	60	7.035±1.555	10.01±2.05 * * (42.29)	10.055±1.125 * * □□ (42.93)	10.95±2.2 * * △△▲▲ □□(55.65)
防己	20	7.08±1.495	9.345±0.96 * * (31.99)	9.57±1.41 * * (35.17)	8.38±1.15 (18.36)
乌-防 (1:1)	40	6.995±1.58	10.09±0.735 * * (44.25)	9.825±1.8 * * (40.46)	11.455±2.15 * * △△■ □□(63.76)
乌-防 (1:2)	60	7.04±1.38	10.065±1.315 * * □□(42.97)	10.675±2.30 * * (51.63)	11.025±1.935 * * △△■ □□(56.61)

实验结果表明,给药各组 and 阳性对照组的镇痛作用均显著强于生理盐水组。与各单味药物组和阳性对照相比,各配伍组作用均有所增强,并且随着时间延长增效作用越趋显著,至 24 h 则明显强于各单味组和阳性组,有极显著的统计学差异。

2.3 家兔钾离子(K⁺)皮下透入致痛实验:采用约 2 kg 的家兔 126 只,用固定架固定。在清醒状态下,用 WQ-9E 痛阈测量仪兔耳皮下透入 K⁺致痛。通电后,以引起家兔“摇头”的电流 mA 数做为痛阈,重复检测 3 遍,取均值为药前痛阈值。根据药前痛阈、雌雄、体重,随机分为 9 组,每组 14 只。分别于药后

2、4、24 h 检测痛阈。每只家兔重复检测 3 次,取均值,结果见表 3。

实验结果表明,与生理盐水组比较,阳性对照组以及各给药组均有显著的镇痛作用。其中各配伍组作用最强,阳性对照组、川乌组和防己组次之,白芍组作用又次之,与川乌组相比,多数配伍组作用虽然在 2 h 略弱,但在 4 和 24 h 均有所增强,并且有统计学显著性差异。乌-芍配伍组与白芍组比较,有显著和极显著的增强作用;乌-防配伍组与防己组相比,各个时间均有增强趋势,尤其是 4 h 时乌-防 1:1 组明显强于防己组,有显著性差异。另外,川乌组在 2 h 时显著强于白芍组和防

表3 乌-芍及乌-防配伍前后对家兔 K⁺皮下致痛的影响($\bar{x} \pm s, n=14$)

组别	剂量 (g/kg)	药前痛阈值 (mA)	药后痛阈值(mA)		
			药后 2 h	4 h	24 h
生理盐水	—	3.100±0.774	3.070±0.827	3.080±0.877	3.068±0.678
消炎痛	0.3	3.083±0.618	3.659±0.913 * (18.7)	3.811±0.956 * * (23.6)	3.341±0.687 (8.4)
川乌	20	3.070±0.999	4.019±0.916 * * ▲▲ (30.91)	3.845±0.997 * * (25.2)	3.362±1.176 (9.5)
白芍	20	3.039±0.752	3.235±0.739 (6.4)	3.775±0.717 * * (24.2)	3.477±0.892 14.4
乌-芍(1:1)	40	3.026±0.612	4.034±0.628 * * ▲▲ (33.3)	4.416±0.756 * * ▲△□ (45.9)	3.855±0.862 * * □ (27.4)
乌-芍(1:2)	60	3.015±0.681	3.973±0.833 * * ▲▲ (31.8)	4.182±0.869 * * (38.7)	4.590±1.138 * * △△▲▲ □□ (52.2)
防己	20	3.129±0.719	3.614±0.509 * (15.57)	3.766±0.829 * (20.4)	3.617±1.037 (15.6)
乌-防(1:1)	40	3.045±0.765	3.931±1.154 * (29.1)	4.633±0.975 * * △■ (52.2)	4.280±0.979 * * △□□ (40.6)
乌-防(1:2)	60	3.030±0.730	3.850±0.813 * (27.1)	3.940±0.846 * (31.0)	4.036±0.926 * * □ (33.2)

己组。

以上3种实验性疼痛模型的镇痛结果已充分表明：川乌与白芍以及川乌与防己配伍不仅作用强度增加，而且持续时间明显延长，说明二药并用较单味药更有利于治疗和消除痹痛。而且乌-芍和乌-防的镇痛增效作用是相似的。

3 讨论

川乌、白芍以及防己的镇痛作用，是古今中医传统药性理论的共识，并被现代医学药理学所证实。但由于川乌与白芍和防己性味相反，因此在临床应用中各有所不同。如川乌主腰腿寒痹、心腹冷痛，芍药偏血虚有热、胸胁腹痛，防己多解诸经湿热肿痛。然而，需要引起注意的是两组药对常在治痹方中应用，是至今不衰的重要配伍形式之一。因而，探讨二者间寒热相反、酸辛或苦辛相对的药性对彼此的镇痛效果有什么样的影响，其影响的临床实际意义何在？就成为今天对这一古老药对进行研究开发的关键所在。按中医理论观点分析，川乌辛热性猛、力宏速效，长于搜剔筋骨风寒湿邪而温经止痛；芍药性寒味酸、阴柔和缓，长于养血敛阴柔肝而缓急止痛。川乌与芍药相合，散寒痛痹之中有和阴缓急之

功，以成行中有守、刚中有柔之势；而防己苦辛性寒，通行降泄，善于祛湿通络止痛。与川乌合用，有相成相制、扬长避短之妙。两组药对均可使通痹止痛之效得以增强和持久，尤宜于痹证久痛不止、病程缠绵之证。本文采用经典实验疼痛模型，观察乌-芍以及乌-防配伍对疼痛的影响，与上述中医临床及理论相吻合。

实验结果表明：1)二组配伍药对在镇痛方面均表现出明显的协同作用；2)二组配伍的镇痛持续时间也显著延长；3)配伍后的镇痛作用远远优于单独使用川乌、白芍和防己的效果。从而充分证明了乌-芍和乌-防两组传统药对在治疗痹证这一慢性疼痛病症中的特殊意义，有力地展现了中药的配伍优势。此外，作为具有剧毒性质的川乌，在其镇痛作用得以充分发挥和明显提高的同时，毒副作用是否能够控制，还有待于继续探讨，也是笔者挖掘这两组传统药对的临床目的之一。

参考文献

1 秦林,等. 中国中药杂志,1999,24(2):112
2 彭欣,等. 光明中医,1997,(6):33
3 徐叔云,等. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991:695
4 Sleinfel G F. J Pharmacol Exp Ther, 1986,236:111
(1998-12-02 收稿)