

4 讨论

在小鼠 CCl₄急性肝损伤模型中,脂质过氧化是其主要的肝损伤机制。CCl₄进入体内后,经肝脏细胞色素 P₄₅₀激活,生成三氯甲基自由基 CCl₃[·],引起膜结构和功能完整性的破坏,CCl₃[·]还可抑制细胞膜和微粒体膜上钙泵的活性,使 Ca²⁺内流增加,造成肝细胞脂质过氧化性损伤,从而引起中毒死亡^[3]。

MDA 为脂质过氧化产物之一,机体组织 MDA 含量的增加或减少间接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度。本实验证实 CCl₄可使小鼠血清 ALT 和 AST 活性明显上升,同时肝组织 MDA 含量明显增加,沙苑子醇提物水溶液部位可显著降低小鼠血清 ALT、AST 活性和肝组织 MDA 含量,提示具有明显的抗肝损伤作用,其作用机制可能与抗脂质过氧化有关。

沙苑子的化学成分主要含有黄酮类、三萜苷类、有机酸、氨基酸、多肽、蛋白质、鞣质、甾醇、微量元素等^[4-10],本实验结果表明,沙苑子醇提物水溶液部

位的保肝作用明显优于石油醚部位,该部位可能为沙苑子保肝作用的主要有效部位。其保肝作用的有效成分有待进一步研究。

参考文献:

[1] 中国药典[S]. 2000年版.一部.

[2] 国家中医药管理局.中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999.

[3] 张均田.现代药理学实验方法[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998.

[4] 陈妙华,刘凤山.中药沙苑子化学成分的研究I [J]. 中药通报,1987,12(2): 106.

[5] 陈妙华,刘凤山.中药沙苑子化学成分的研究II [J]. 药学报,1988,23(3): 218-219.

[6] 崔宝良,陆蕴茹,魏璐雪.沙苑子化学成分研究[J]. 药学报,1989,24(3): 189.

[7] 顾莹,刘永和,李国光,等.沙苑子化学成分的研究[J]. 西北药学杂志,1997,12(3): 107-109.

[8] 顾莹,黄仲达,刘永和.沙苑子有效成分的研究[J]. 药学报,1997,32(1): 59-61.

[9] Cui B L, Motoyuki N, Junei K, *et al.* Structures of three new acylated flavonol glycosides from *Astragalus complanatus* R. Br.[J]. Chem Pharm Bull, 1992, 40(7): 1943-1945.

[10] Cui B L, Yusuke S, Takashi T, *et al.* Four new oleanene derivatives from the seeds of *Astragalus complantus* [J]. Chem Pharm Bull, 1992, 40(1): 136-138.

月痛宁滴丸解痉止痛作用的药理研究

李元静,吴燕敏,梁会旭,唐元泰*
(天津市药品检验所,天津 300070)

摘要:目的 研究月痛宁滴丸对原发性和继发性痛经的影响。方法 观察药物对诱导剂致大、小鼠离体和在体子宫痉挛性痛经、抗炎、抗血栓、血液粘度的影响。结果 月痛宁滴丸能抑制大鼠离体和在大体子宫收缩,同等剂量还能抑制大鼠子宫炎性肿胀及小鼠耳壳炎症,降低大鼠动静脉血栓重量及全血粘度。结论 月痛宁对原发性与继发性痛经具有明显的抑制作用。

关键词:月痛宁滴丸;痛经;镇痛;消炎;活血化瘀

中图分类号: R286.11 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)12-1106-04

Pharmacological studies on relieving spasm and pain effect
of YUETONGNING DROPPING PILL*

LI Yuan-jing, WU Yan-min, LIANG Hui-xu, TANG Yuan-tai
(Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China)

Key words YUETONGNING DROPPING PILL; dysmenorrhea; analgesia; anti-inflammation; promoting blood circulation by removing blood stasis

* YUETONGNING DROPPING PILL is a Chinese complex prescription used in the treatment of relative diseases of dysmenorrhea.

月痛宁滴丸是由元胡、当归、干姜等中药研制而成的复方中药制剂,具有活血化瘀、温经止痛等功效,临床主要用于治疗原发性与继发性痛经等病症。

根据本品功能主治,我们采用不同致病机制的药理模型,研究了月痛宁滴丸镇痛、消炎和活血化瘀方面的药理作用。

* 收稿日期: 2001-12-01

1 仪器与实验材料

1.1 供试药物:月痛宁滴丸,棕色,14 g生药 /g滴丸,天津市现代医药开发研究所药研室提供,20000621;己烯雌酚注射液,0.5 mg /mL,天津市氨基酸公司,20000406;缩宫素注射液,10 U /mL,上海禾羊制药有限公司,000607;注射用前列腺素 E₁ (PGE₁),100 μg /mL,哈尔滨高科技集团白天鹅药业有限责任公司,20000301;子宫蓄养液 (1 000 mL子宫蓄养液中含有葡萄糖 0.5 g,NaHCO₃ 0.5 g,CaCl₂ 0.06 g,KCl 0.42 g,NaCl 9 g),自备。

1.2 动物:昆明种小鼠,Wistar大鼠,购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场,合格证号:小鼠:医动字第 01-3001号 (二级);大鼠:医动字第 01-3008号 (二级)

1.3 仪器:LG-R-80系列血液粘度仪,北京世帝科学仪器公司生产。DGS-1型动物血压器官测量仪,南京三爱斯技术开发有限公司

2 方法与结果

2.1 月痛宁滴丸对缩宫素所致大鼠离体子宫平滑肌的影响^[1]:取雌性未孕大鼠 8只,体重 (22± 2.5) g,试验前 48 h,按 0.2 mg /100 g体重 sc己烯雌酚。实验时处死大鼠,剪下约 2 cm长子宫体,即置于子宫蓄养液中,结扎阴道端,固定于子宫蓄养浴槽的“L”形通气管钩上 (浴槽体积为 30 mL),另一端连接张力换能器。水浴温度 (37± 0.5)℃,并连续向浴槽中通氧气 (60~ 80个气泡 /min)。待子宫收缩平稳,记录正常子宫收缩曲线后,依次加入月痛宁滴丸 3个浓度的混悬药液和阳性药心得安 (0.3 mL/次),使药液在浴槽中的终浓度分别为 0.25,0.5,1.0 mg生药 /mL和心得安 0.05 mg /mL。药液作用 1 min后,再给 0.012 U /0.6 mL的缩宫素,浴槽终浓度为 0.000 4 U /mL。待宫缩幅度达到最高点时作为反应终点,然后用蓄养液冲洗子宫两遍,静置 5 min后,再给下一组药物。记录每组给药后宫缩幅度,求出各组平均抑制率,见表 1。月痛宁滴丸 3组药物浓度均可使大鼠离体子宫收缩幅度明显降低,与生理盐水对照组比较均有显著性差异 (P<0.05和 0.01),而且 3组剂量间呈现良好的量效关系。表明本品对缩宫素致大鼠离体子宫收缩有明显抑制作用。

2.2 月痛宁滴丸对缩宫素所致大鼠扭体反应的影响^[2]:取雌性大鼠 50只,体重 (200± 20) g,随机分为 5组,空白对照组,月痛宁滴丸 1.5,3,6 g生药 /kg组,阳性药阿司匹林 0.1 g/kg组。除对照组外连续 sc己烯雌酚 7 d,首日 0.8 mg /只,第 2天至第 6

表 1 月痛宁滴丸对缩宫素所致大鼠子宫平滑肌的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 (mg /mL)	抑制率 (%)
生理盐水	-	-
心得安	0.05	15.05± 9.36 *
月痛宁滴丸	0.25	8.85± 5.96
	0.5	18.00± 8.28 *
	1.0	33.12± 12.17 *

与生理盐水组相比: * P<0.05 ** P<0.01

天 0.4 mg /只,第 7天 0.8 mg /只,在 sc己烯雌酚的第 2天开始 ig给药,连续 7 d,阿司匹林 ig连续 3 d,于末次 sc己烯雌酚 24 h后,再给一次药物,1 h后 ip缩宫素 2 U /只,随即记录给缩宫素后 30 min内大鼠发生的扭体只数及扭体次数 (大鼠腹部收缩内凹,躯干与后肢伸展,臂部与一侧肢体内旋为子宫收缩指标),结果见表 2。月痛宁滴丸上述 3个剂量组均能明显对抗大鼠子宫痉挛性扭体症状 (类痛经反应),与对照组相比有显著差异 (P<0.01),说明本品对子宫痉挛性疼痛有明显的抑制作用。

表 2 月痛宁滴丸对缩宫素所致大鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g /kg, d)	动物 (n)	扭体数 (n)	抑制率 (%)	扭体次数 (次 /30 min)	抑制率 (%)
空白对照	-	10	10	-	43.9± 29.69	-
阿司匹林	0.1 < 3	10	4	60	1.2± 1.62 *	97.27
月痛宁滴丸	1.5 < 7	10	5	50	2.3± 3.50 *	94.76
	3.0 < 7	10	5	50	6.3± 8.04 *	85.65
	6.0 < 7	10	4	60	2.4± 4.38 *	94.53

与空白对照比较: * P<0.05 ** P<0.01

2.3 月痛宁滴丸对前列腺素 E₁所致小鼠扭体反应的影响^[2]:取雌性小鼠 50只,体重 (22± 1) g,随机分为 5组,每组 10只,月痛宁滴丸分组与用药同 2.2。阳性药阿司匹林组 200 mg /kg连续 ig给药 2 d,在月痛宁滴丸 ig给药第 6天时,sc己烯雌酚 0.2 mg /只,24 h后再给药一次,1 h后 ip前列腺素 E₁ 12.5 μg /10 g,随即观察注射前列腺素 E₁后 15 min内小鼠发生扭体只数及扭体次数,结果见表 3。月痛宁滴丸 3个剂量组均能明显抑制小鼠的扭体反应次数及只数。与对照组相比有显著差异 (P<0.05及 P<0.01)。说明本品能明显缓解前列腺素 E₁所致小鼠子宫痉挛性疼痛。

2.4 月痛宁滴丸对大鼠子宫炎症的影响:选用雌性大鼠 50只,体重 (210± 10) g,随机分为 5组。每组 10只,设模型对照组,月痛宁滴丸分组与用药同 2.2。阳性药消炎镇痛组 10 mg /kg连续 ig给药 3 d。各组大鼠给药前在水合氯醛 (300 mg /kg) ip麻醉下,下腹正中部切口 2 cm,暴露一侧子宫,沿右侧子宫角

表 3 月痛宁滴丸对前列腺素 E ₄ 所致小鼠 扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s$)						
组 别	剂 量 (g/kg·d)	动物 (n)	扭体数 (n)	抑制率 (%)	扭体次数 (次/15 min)	抑制率 (%)
空白对照	—	10	10	—	17.5±7.35	—
阿司匹林	0.2×2	10	2*	80	0.6±1.58*	96.57
月痛宁滴丸	1.5×7	10	6	40	2.7±4.03*	84.57
	3.0×7	10	5	50	1.6±2.37*	90.86
	6.0×7	10	4	60	1.3±2.79*	92.57

与空白对照比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

上 1 cm 处做一横切口,将塑料管(管径 2 mm,长 0.5 cm,重 11 mg,酒精消毒)埋入子宫内,并与子宫切口缝合固定以防脱落。伤口滴入青霉素药液 0.1 mg/0.2 mL 预防感染。术后 24 h 后开始 ig 给药,于末次给药后 1 h 处死动物,取出两侧子宫称重,以两侧子宫差值作为炎症肿胀程度,并求出各组肿胀抑制率,结果见表 4 月痛宁滴丸 3 个剂量组可显著抑制大鼠子宫的炎性肿胀,其抑制率与模型对照组相比有显著的差异 ($P < 0.01$),表明本品具有较好的抗炎作用

表 4 月痛宁滴丸对大鼠子宫炎症的影响 ($\bar{x} \pm s$)				
组 别	剂 量 (g/kg·d)	动物 (n)	子宫肿胀度 (g)	抑制率 (%)
模型对照	—	10	0.1377±0.0502	—
消炎痛	0.0×1	10	0.0726±0.0357*	47.28
月痛宁滴丸	1.5×7	10	0.0860±0.0312*	37.55
	3.0×7	10	0.0634±0.0325*	53.96
	6.0×7	10	0.0678±0.0293*	50.76

与模型对照比较: ** $P < 0.01$

2.5 月痛宁滴丸对小鼠耳壳炎症的影响^[2]: 取小鼠,雌雄各半,体重(21±1) g,随机分为 5 组,每组 10 只。月痛宁滴丸 1.5, 3, 6 g 生药/kg 组 ig 给药,连续 3 d 阳性药消炎痛组 10 mg/kg 在实验当天 ig 给药一次;各组于末次给药 30 min 后将二甲苯 0.05 mL/只涂于小鼠右耳两侧致炎,40 min 后处死小鼠,用直径 7 mm 角膜环钻切取相同部位两耳圆片称重,以两耳片重差值作为炎症肿胀度指标,求出炎症抑制率,结果见表 5 月痛宁滴丸 3 个剂量组均能明显抑制小鼠耳壳炎症,与对照组比较均有显著性差异 ($P < 0.01$),显示本品具有明显的抗炎活性

2.6 月痛宁滴丸对大鼠血栓形成的影响^[3]: 取大鼠 50 只,雌雄各半,体重(275±25) g,随机分为 5 组,每组 10 只,分组与用药同 2.2,各组大鼠均于末次 ig 给药 1 h 后,戊巴比妥钠 50 mg/kg ip 麻醉,气管插管,分离右颈总动脉和左颈外静脉,在聚乙烯管内放入 5 cm 长 4 号手术丝线,管内充满肝素钠生理盐水 50 U/mL,再将管两端分别插入大鼠右颈总

表 5 月痛宁滴丸对小鼠耳壳炎症的影响 ($\bar{x} \pm s$)				
组 别	剂 量 (g/kg·d)	动物 (n)	两耳圆片差值 (mg)	抑制率 (%)
空白对照	—	10	18.8±3.9	—
消炎痛	0.0×1	10	9.2±2.7*	51.1
月痛宁滴丸	1.5×7	10	11.7±3.3*	37.8
	3.0×7	10	10.6±2.7*	43.6
	6.0×7	10	8.0±3.0*	57.4

与空白对照比较: ** $P < 0.01$

动脉和左颈外静脉,形成动-静脉血流旁路后,股静脉 iv 肝素钠 50 U/kg,即开放血流,15 min 后阻断血流,迅速取出管内血小板血栓称重,血栓总重减去丝线重即为血栓重量,结果见表 6 月痛宁滴丸 3 个剂量组均可使大鼠血栓湿重显著减轻,与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$) 表明本品对大鼠体内血栓形成有明显的抑制作用。

表 6 月痛宁滴丸对大鼠血栓形成的影响 ($\bar{x} \pm s$)				
组 别	剂 量 (g/kg·d)	例数 (n)	血栓重量 (mg)	抑制率 (%)
空白对照	—	10	25.95±4.19	—
阿司匹林	0.1×3	10	11.55±2.17*	55
月痛宁滴丸	1.5×7	10	19.15±5.95	26
	3.0×7	10	16.00±3.20*	38
	6.0×7	10	14.75±1.81*	43

与空白对照比较: ** $P < 0.01$

2.7 月痛宁滴丸对大鼠血粘度的影响^[4]: 取大鼠 50 只,体重(225±25) g,雌雄各半,随机分成 5 组,每组 10 只,月痛宁滴丸 1.5, 3, 6 g 生药/kg 连续 ig 给药 14 d,阿司匹林 0.2 g/kg 连续 ig 给药 5 d 于末次给药前禁食 12 h,末次给药后 1 h 戊巴比妥钠 50 mg/kg ip 麻醉,大鼠腹主动脉采血,置肝素化离心管中轻摇几次,置室温 20 min 后,取全血 0.8 mL 置于 LG-R-80 系列血液粘度仪测试杯中,测定每只大鼠全血粘度比,然后将剩余全血以 3 000 r/min 离心 15 min,取血浆 0.8 mL 再测各鼠的血浆粘度比,结果见表 7 月痛宁滴丸 3 个剂量组可明显降低全血高、低切变率的血粘度;3.0, 6.0 g 生药/kg 可降低全血高切相对粘度,1.5 g 生药/kg 可降低血浆粘度。本品对红细胞聚集指数及全血低切相对粘度无显著作用,表明本品具有一定的降低血粘度作用。

3 讨论

原发性痛经为妇科常见病,其病因与行经期精神紧张、健康情况减退、行经不畅及内分泌等多种因素引起的子宫平滑肌痉挛有关,从上述结果表明月痛宁滴丸可对抗离体子宫和在体子宫收缩,其作用的一致性说明本品具有抑制 PGE 活性与直接作用于子宫平滑肌的双重解痉止痛作用。故对治疗子宫

表 7 月痛宁滴丸对大鼠血粘度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂 量 (g/kg·d)	全血粘度比 (s^{-1})			血浆 粘度比	红细胞 聚集指数	全血高切 相对粘度	全血低切 相对粘度
		200	30	5				
空白对照	—	3.80±0.32	4.98±0.46	8.78±0.91	1.42±0.17	5.89±0.64	2.72±0.41	13.79±2.88
阿司匹林	0.2×5	3.25±0.26*	4.44±0.40*	7.92±0.88*	1.4±0.23	5.46±0.36	2.34±0.31*	13.47±2.28
月痛宁滴丸	1.5×14	3.05±0.16*	4.17±0.16*	7.55±0.28*	1.26±0.09*	5.86±0.19	2.43±0.22	14.20±1.43
	3.0×14	3.05±0.26*	4.26±0.33*	7.9±0.61*	1.36±0.15	6.03±0.44	2.29±0.43*	14.34±2.26
	6.0×14	2.98±0.20*	4.12±0.33*	7.55±0.85*	1.46±0.23	5.88±0.56	2.09±0.38*	12.76±3.40

与空白对照比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

痉挛性痛经提供了药理依据。本品对埋管致大鼠子宫炎症和小鼠耳壳炎症具有明显的抑制作用,说明对急性与慢性炎症均具有显著的抗炎活性,提示本品用于治疗继发性子宫炎症性痛经也有一定的功效。本品还显著减少血小板血栓重量,降低全血粘度比及血浆粘度比,呈现了一定的活血化瘀作用,故对气滞血瘀、寒湿凝滞所造成的行经不畅或经血滞留原发性痛经可以起到行瘀止痛、调气活血的功效。

综上所述,月痛宁滴丸具有解痉止痛、抗炎、活血化瘀的药理作用,与组方各中药成分的药理活性完全一致^[5]。并且毒性较低,其最低有效剂量约为LD₅₀的 1/80 (120.45 g 生药/kg),说明本品具有毒

性低、疗效显著的特点,对原发性痛经及继发性痛经均可视为安全可靠的药物。

参考文献:

[1] 吴春福,潘文军,赵厚德,等. 妇乐冲剂治疗痛经的药理研究[J]. 中成药, 1993, 15(1): 31-32.
[2] 张瑜,白雁,赵福民,等. 少腹逐瘀冲剂的药理实验研究[J]. 中成药, 1997, 19(11): 34-36.
[3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
[4] 张红宇,高菊珍,张晓华,等. 补阳还五汤对气虚血瘀大鼠血流变学的影响[J]. 云南中医学院学报, 2000, 23(3): 10-11.
[5] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1997.

胆必清颗粒的抗炎利胆作用

杨凤蕊,林秀珍,崔志清*

(天津医科大学 药理教研室,天津 300070)

摘要: 目的 观察胆必清颗粒的抗炎及利胆作用。方法 采用分光光度法测定皮肤伊文思蓝染料渗出量,sc羧甲基纤维素致炎,白细胞计数。采用大鼠胆管插管法制备胆瘘,观察胆必清颗粒对肝分泌胆汁的影响。结果 胆必清颗粒能够降低毛细血管通透性,能抑制白细胞游走,并且有利胆的作用。结论 胆必清颗粒具有抗炎及利胆作用。

关键词: 胆必清颗粒;毛细血管通透性;白细胞游走;利胆作用

中图分类号: R286.55 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)12-1109-03

Anti-inflammatory and choleretic effect of DANBIQING GRANULES

YANG Feng-rui, LIN Xiu-zhen, CUI Zhi-qing

(Department of Pharmacology, Tianjin University of Medical Science, Tianjin 300070, China)

Key words DANBIQING GRANULES; capillary permeability; migration of white cells; choleretic action

胆必清颗粒由大黄、丹参、败酱草、白头翁、甘草组成,是中医治疗热症的药物,临床用于治疗胆管炎、腹腔感染性急腹症。具有多种药理作用,但其作用机制尚未完全揭示。本实验旨在研究胆必清颗粒对以毛

细血管通透性增加、渗出和水肿为特征的早期炎症及以血小板粘附及白细胞游走为特点的中期炎症的影响,还观察了胆必清颗粒对胆汁分泌的影响。

1 实验材料

* 收稿日期: 2001-12-14
基金项目: 天津市自然科学基金资助项目 (983113411)
作者简介: 杨凤蕊 (1972-),女,天津人,助教,医学硕士,研究方向为中西医结合基础及应用。 Tel (022) 23542523-1