

痹痛宁胶囊抗炎镇痛作用的研究

徐艳华¹, 宋艳春¹, 闫淑梅², 刘湘杰², 张莉萍², 刘丽华², 吕立新^{2*}

(1. 牡丹江农垦分局中心医院, 黑龙江 密山 158300; 2. 黑龙江乌苏里江制药有限公司, 黑龙江 虎林 158417)

痹痛宁胶囊 (PTN) 由乌苏里江制药有限公司研制生产。该药由马钱子、全蝎、僵蚕等 10 味药组成, 临床试验证明本品具有祛风除湿、舒筋活络、活血化瘀、消肿定痛的功效。我们就该药对大鼠佐剂性关节炎, 小鼠二甲苯性耳壳炎症, 大鼠蛋清性关节炎及大鼠和小鼠镇痛作用的影响进行研究。

1 材料

1.1 动物: 昆明种小鼠, 体重 (20±2) g; Wistar 大鼠, 均由哈尔滨医科大学动物实验中心提供。

1.2 药品: 痹痛宁胶囊 (每粒 0.2 g), 由乌苏里江制药有限公司提供, 批号 910828; 尪痹冲剂, 本溪制药三厂生产, 批号 960623-1; 羊毛脂, 上海嘉定华亭羊毛脂厂生产, 批号 900201; 盐酸吗啡注射液, 沈阳制药一厂生产, 批号 900610。

1.3 仪器: 辐射热测痛仪由 30 V, 400 W 电影放映灯泡、金属管和凸透镜联结在一起组成。

2 方法与结果

2.1 对大鼠佐剂性关节炎的实验治疗作用^[1, 2]

2.1.1 弗氏佐剂制备: 取羊毛脂加热溶解后取 30

mL 置于研钵中, 稍冷却后, 边研磨边加液体石蜡至 50 mL 液体石蜡加完, 高压消毒。然后按 5 mg/mL 加入结核杆菌疫苗, 制成弗氏佐剂。

2.1.2 分组与给药方法: 健康大鼠 50 只, 雌雄兼用, 体重为 (151±30) g。随机分为 5 组, 对照组 (2 mL 水); 痹痛宁胶囊小、中、大剂量组 [65, 130, 260 mg/(kg·d)]; 尪痹冲剂组 [6 000 mg/(kg·d)] 均 ig 给药, 在注射弗氏佐剂前 1 天开始 ig 给药, 给药 1 d 后, 按每只 0.1 mL 将弗氏佐剂注于各组大鼠右肢足垫内。连续 ig 给药 21 d。停药后次日称动物体重, 测量足体积, 观察全身症状。记录实验前后体重差值和全身症状的变化。测量实验前后足体积差, 并计算足体积抑制百分率。实验数据用 *t* 检验处理, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 结果见表 1~3。

2.2 对二甲苯所致小鼠耳壳炎症的影响: 选取体重 (20±2) g 小鼠 40 只, 雌性, 随机分为 4 组, 每组 10 只。生理盐水对照组; 氢化可的松阳性对照组; 痹痛宁胶囊给药组。给药组分别按 0.15, 0.2 g/kg (成人治疗量的 12 倍) 给小鼠 ig 3% 痹痛宁胶囊生药细

表 1 痹痛宁胶囊对佐剂性关节炎大鼠足肿胀的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Inhibitory effect of PTN Capsule on paw swelling of adjuvant arthritis rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	实验前足体积/mL	实验后足体积/mL	足体积差/mL	足体积抑制率/%
对照	10	—	0.62±0.11	1.34±0.14	0.72±0.07	
痹痛宁胶囊	10	65	0.66±0.10	1.25±0.11	0.58±0.04*	26±14
	10	130	0.56±0.11	0.97±0.13	0.40±0.05*	41±9 [△]
	10	260	0.68±0.12	1.15±0.12	0.48±0.05*	42±12 [△]
阳性对照	10	6 000	0.58±0.13	1.01±0.10	0.44±0.04*	37±9 [△]

与对照组比较: **P* < 0.01; 与痹痛宁胶囊小剂量组比较: [△]*P* < 0.05

**P* < 0.01 vs control group; [△]*P* < 0.05 vs low dose group of PTN Capsule

表 2 痹痛宁胶囊对佐剂性关节炎大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Inhibitory effect of PTN Capsule on body weight of adjuvant arthritis rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	实验前体重/g	实验后体重/g	体重差值/g
对照	10	—	139.4±26.5	139.6±27.6	0.14±1.67
痹痛宁胶囊	10	65	132.4±43.7	177.5±40.0	45.3±10.0* [△]
	10	130	143.0±52.4	183.6±14.8	41.2±24.7* [△]
	10	260	155.8±48.5	190.7±48.22	34.9±9.7* [△]
阳性对照	10	6 000	122.9±37.6	175.2±38.9	52.3±10.0 [△]

与对照组比较: **P* < 0.01; 与阳性对照组比较: [△]*P* < 0.05

**P* < 0.01 vs control group; [△]*P* < 0.05 vs positive control group

收稿日期: 2002-10-12

作者简介: 徐艳华 (1969—), 女, 山东人, 主管药师, 研究方向: 中草药的分离。Tel: (0467) 5385021

表 3 痹痛宁胶囊对佐剂性关节炎大鼠全身症状的影响

Table 3 Influence of PTN Capsule on general symptom of adjuvant arthritis rats

组别	动物 / 只	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	全身症状		
			脱毛	对侧后肢足跖肿胀 / 只	尾部结节 / 只
对照	10	—	严重	6	2
痹痛宁胶囊	10	65	轻微	2	0
	10	130	极少	0	0
	10	260	极少	0	0
阳性对照	10	6 000	极少	0	0

粉混悬液每只 0.1 mL 与每只 0.13 mL。阳性对照组按 0.03 g/kg 剂量 ig 0.4% 氢化可的松, 每只 0.12 mL, 1 h 后在每只小鼠左耳均匀涂二甲苯 0.03 mL 致炎。30 min 后, 小鼠脱颈椎处死, 剪下耳壳, 用直径 5.0 mm 打孔器取双侧对称处的耳片称重。以左右耳片重量之差作为炎症肿胀程度指标, 进行组间 *t* 检验, 计算肿胀抑制率, 结果见表 4。痹痛宁胶囊有显著抑制二甲苯所致小鼠耳壳炎症的作用。

表 4 痹痛宁胶囊对小鼠二甲苯耳壳炎症的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of PTN Capsule on dimethyl benzene-induced auricular edema in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	肿胀 / mg	肿胀抑制率 / %
生理盐水对照	—	5.2 ± 1.3	
氢化可的松对照	0.03	3.4 ± 1.4 *	34.6
痹痛宁胶囊	0.15	2.7 ± 1.4 **	43.1
	0.20	3.5 ± 1.2 *	32.7

与生理盐水对照组比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01

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

表 5 痹痛宁胶囊对大鼠蛋清性关节炎的抗炎作用 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Anti-inflammatory effect of PTN Capsule on egg albumin-induced arthritis in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	踝关节肿胀 / cm			
		0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
生理盐水对照	—	0.74 ± 0.11	0.68 ± 0.12	0.44 ± 0.09	0.43 ± 0.08
氢化可的松对照	0.02	0.44 ± 0.08 **	0.49 ± 0.09 *	0.30 ± 0.08 *	0.32 ± 0.09
痹痛宁胶囊	0.03	0.47 ± 0.12 *	0.49 ± 0.10	0.40 ± 0.09	0.42 ± 0.12
	0.06	0.46 ± 0.11 *	0.44 ± 0.09 *	0.30 ± 0.09	0.36 ± 0.10
	0.12	0.45 ± 0.10 *	0.43 ± 0.10 *	0.36 ± 0.10	0.35 ± 0.08

与生理盐水对照组比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01

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

表 6 痹痛宁胶囊对大鼠痛反应的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Effect of PTN Capsule on pain reaction in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物 / 只	剂量 / (g·kg ⁻¹)	痛反应时间 / s			
			给药前	0.5 h	1.0 h	2.0 h
对照	8	—	5.32 ± 1.25	5.46 ± 1.01	6.25 ± 1.37	6.20 ± 1.72
盐酸吗啡	8	0.01	6.14 ± 1.31	> 30 ***	> 30 ***	> 30 ***
痹痛宁胶囊	8	0.12	5.49 ± 0.73	7.04 ± 1.38 *	7.62 ± 1.10 *	7.89 ± 1.06 *
	8	0.24	6.15 ± 0.68	7.68 ± 1.30 **	8.564 ± 1.04 **	8.86 ± 1.40 **

与对照组比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01 ****P* < 0.001

P* < 0.05 *P* < 0.01 ****P* < 0.001 vs control group

2.3 对大鼠蛋清性关节炎的作用: 取健康大鼠 30 只, 雌雄各半, 体重 (100 ± 25) g, 随机分成 5 组。阳性对照组按 0.02 g/kg 剂量 sc 氢化可的松; 痹痛宁胶囊给药组分别按 0.03, 0.06 和 0.12 g/kg 剂量 ig 给药一次; 空白对照组 ig 同体积生理盐水, 连续 7 d, 于末次给药后 45 min, 在每只大鼠右后踝关节 sc 新鲜鸡蛋白 0.1 mL, 隔 0.5, 1, 2 及 3 h, 用软尺测量踝关节的周长, 以左踝关节周长为正常值, 以左右踝关节周长之差为关节肿胀程度指标, 计算踝关节肿胀度, 结果见表 5。

2.4 对大鼠辐射热甩尾法实验的镇痛作用: 选取体重 150 ~ 200 g 大鼠 32 只, 雌雄兼用, 随机分为 4 组, 每组 8 只。将大鼠置于特制的固定筒内, 尾部露出, 任其自然下垂, 测痛时, 将鼠尾测痛部位对准透镜焦点以甩尾为痛反应指标, 便可测得痛反应时 (s)。各组动物在给药前, 先测出大鼠的正常反应时 (s), 对照组 ig 生理盐水 (0.3 mL/100 g); 盐酸吗啡对照组于测痛前 30 min ip 盐酸吗啡注射液 0.01 g/kg; 痹痛宁胶囊组分别按 0.12, 0.24 g/kg ig 给药。除盐酸吗啡组外, 各组均每日给药 1 次, 连续给药 6 d。于第 6 天给药后 0.5, 1.0, 2.0 h, 测出各组动物的痛反应时间, 测 3 次, 取均值, 结果见表 6。大鼠 ig 痹痛宁胶囊每日 1 次, 连续给药 6 d, 与对照组比较, 小剂量和大剂量痹痛宁胶囊组的痛反应时间均明显延长 (*P* < 0.05, 0.01)。

2.5 对小鼠热板法的镇痛作用^[3]: 实验前将小鼠放

在热板上 (55 ± 0.5) °C 以舔后足作为痛反应指标。记录小鼠放到热板至出现舔后足的时间, 作为痛反应的潜伏期 (痛阈值)。挑选痛反应值正常的雌性小鼠 50 只, 体重 (18 ~ 22) g, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 以 ig 生理盐水作对照组 (0.1 mL/kg); 盐酸吗啡注射液作阳性对照组 (0.1 g/kg), 于给药第 3 天与第 5 天各 ip 1 次; 痹痛宁胶囊实验组按 0.04,

0.08 与 0.16 g/kg 剂量 ig 每天 1 次, 连续 5 d, 于末次 ig 或 ip 后 0.5, 2.0 和 3.0 h 分别测定各组小鼠痛反应的潜伏期, 超过 60 s 不出现舔足者, 表示有镇痛作用, 按 60 s 计算, 结果见表 7。痹痛宁胶囊连续 5 d ig 给药后与生理盐水对照组比较, 其痛反应时间明显延长, 表明此药有明显镇痛作用, 且呈现量效关系。 ($P < 0.05, 0.01$)。

表 7 痹痛宁胶囊对小鼠热板法痛阈值的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Effect of PTN Capsule on pain threshold of hot plate procedure in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	痛阈值/s				
		给药前	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
生理盐水对照	—	10.9 ± 2.8	11.2 ± 3.7	12.8 ± 2.9	14.8 ± 4.1	15.3 ± 3.8
盐酸吗啡对照	0.10	11.2 ± 3.1	22.5 ± 4.5**	23.8 ± 4.8**	24.9 ± 6.1*	19.8 ± 5.1
痹痛宁胶囊	0.04	10.5 ± 2.5	12.1 ± 4.0	17.4 ± 3.8	18.1 ± 5.4	17.7 ± 5.0
	0.08	11.5 ± 3.0	12.8 ± 4.3	19.1 ± 2.4*	26.5 ± 3.5*	18.8 ± 4.0
	0.16	11.0 ± 2.7	13.5 ± 4.2	21.8 ± 2.4*	28.9 ± 3.8**	26.8 ± 4.3*

与生理盐水对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

3 讨论

3.1 我们采用完全弗氏佐剂于大鼠右后肢足垫内注射的方法产生佐剂性关节炎。观察不同剂量痹痛宁胶囊的作用, 并与药效明确的尪痹冲剂进行比较, 实验结果表明, 注射佐剂后可明显抑制大鼠体重增加, 并产生佐剂性关节炎, 使足体积明显增大, 同时伴有对侧左后肢足跖肿胀和关节肿大, 部分动物出现脱毛和尾部结节等全身症状。经 ig 21 d 后, 3 个剂量的痹痛宁胶囊对佐剂性关节炎有明显抑制作用。中剂量和大剂量组的足肿胀抑制率较小剂量组明显, 而且还没有出现佐剂性关节炎的全身症状, 如脱毛、尾部结节、对侧左后肢足跖和关节肿胀。从剂量来看, 痹痛宁胶囊的作用明显比尪痹冲剂强, 130 mg/kg 痹痛宁胶囊对抗佐剂性关节炎作用与 6 000 mg/kg 的尪痹冲剂的作用相当。此外, 注射佐剂后, 对照组大鼠的体重都没有增加, 但应用痹痛宁胶囊和尪痹冲剂后, 各组动物体重较对照组明显增加。说明痹痛宁胶囊对实验性佐剂性关节炎有明显抑制作用, 并有一定量效关系。

3.2 二甲苯致小鼠耳壳炎症实验和大鼠蛋清性关节炎实验表明痹痛宁胶囊对炎症有明显抑制作用。

3.3 痹痛宁胶囊 ig 给药 1 次后, 与对照组比较, 痛反应时间无明显延长作用。鉴于本方组成为纯中药和临床使用结果, 病人多在服药 1 周左右关节疼痛明显减轻。故采用连续给药 5 d 后, 再测定各组小鼠的痛反应时间, 结果表明中、大剂量组, 在给药后 1 h 痹痛宁胶囊组的痛反应时间与生理盐水对照组比较有明显的延长作用。

致谢: 本实验由哈尔滨医科大学药理教研室李文汉教授指导, 特此感谢。

References

[1] Xu S Y. *Methodology in Pharmacological Experiments* (2nd ed) (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1992.

[2] Liang J S. Effect of *Baishao Gan* on adjuvant arthritis and immune function in rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理与毒理学杂志), 1990, 4: 256.

[3] Li Y K. *Methodology of Pharmacological Experiments on Chinese Medicine* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publisher, 1991.

山东药圣生物科技(平邑)有限公司荣誉推出“药圣 1+1[®]天然澄清剂”

“药圣 1+1[®]天然澄清剂”主要用于: 1. 传统中药“水提醇沉”工艺中乙醇的替代; 2. 传统中药提取物(如银杏叶干浸膏、山楂叶黄酮、叶绿素等)工艺中有机溶媒的水溶媒替代; 3. 中药水针、粉针、冻干粉针的澄清处理; 4. 无菌、无热原的中医药原料、生化原料澄清处理; 5. 中草药、生化药品、保健食品、口服液、果汁、茶饮料、啤酒等产品的澄清处理; 6. 氨基酸类、维生素类、有机酸类、抗生素类发酵液的澄清处理; 7. 对重金属污染的工业废水(水)及其他工业废水的澄清处理; 8. 对出口食品、药品、药材、保健品重金属农药残留超标的有效处理。

收得率分别提高 30% ~ 10 倍; 含量提高 10% ~ 50%; 工厂成本下降 30% ~ 80%; 还生产硫酸软骨素、黄连素系列、注射用黄芩苷(95%), 双花连翘苷, 银杏叶干浸膏、丹参素、丹参川芎浸膏等, 以及口服级中药提取物, 亦可根据客户要求生产。

地址: 山东平邑县浚河路 78 号 电话: 0539-4088727 13355026077 传真: 0539-4089366
四川地址: 青神县用九大厦三楼 电话(传真): 0833-8811413 13568248000 13890355787