

克痹康的抗炎、抑制免疫和镇痛作用

曹永孝 张凤鸣* 刘静 王世祥 王秉文

(西安医科大学药学系 西安 710061)

摘要 克痹康 0.12, 0.3, 0.75g/kg 生药灌胃, 能明显抑制大鼠佐剂性关节炎的原发性和继发性足跖肿胀, 有增加佐剂性关节炎大鼠体重的趋势, 能明显抑制大鼠蛋清性关节炎, 能降低小鼠毛细血管通透性, 抑制小鼠耳廓皮肤迟发型超敏反应, 抑制小鼠网状内皮系统的吞噬功能, 明显减少醋酸引起的小白鼠扭体次数。

关键词 克痹康 佐剂性关节炎 抗炎 抑制免疫 镇痛

Anti-inflammatory Immunosuppressive and Analgesic Effects of Kebikang Tincture

Cao Yongxiao, Zhang Fengming, Liu Jing, Wang Shixiang, Wang Bingwen

(Faculty of Pharmacy, Xian Medical University, Xian 710061)

Abstract; Kebikang tincture (0.12g/kg, 0.3g/kg or 0.75g/kg) obviously inhibited primary and secondary plantar swelling of adjuvant arthritis in rats, increased to some extent the body weight of rats with adjuvant arthritis and tremendously relieved egg white-induced arthritis in rats, reduced the capillary permeability of mice, inhibited delayed hypersensitivity of mouse auricle, and decreased phagocytic function of reticuloendothelial system in mice, diminished the onset of the tor-

* 西安市妇幼保健院

sion induced with acetic acid in mice. The results indicated that Kebikang had anti-inflammatory, immunosuppressive and analgesic effects.

Key words: Kebikang, adjuvant arthritis, anti-inflammatory, immunosuppression, analgesic

克痹康是治疗类风湿性关节炎的药酒,由当归、黄芪、牛膝、地龙、红花、雷公藤等组成,有祛风化湿、温经止痛、清热通络作用,临床总显效率 85%。本文对其与功能主治有关的主要药效学进行研究^[1],观察了其抗炎、抑制免疫和镇痛作用。

1 实验材料

1.1 药物 克痹康由西安市阎良 630 类风湿病专科医院提供,每 100ml 含生药 21.2g,实验时配成所需浓度;强的松,陕西省黄河制药厂,批号 940330;雷公藤片,湖北省黄石市制药厂,批号 920422;阿斯匹林,山西晋新制药总厂,批号 930903。

1.2 动物 ICR 小白鼠,体重 18~22g,雌雄兼用;雄性 SD 大鼠,体重 200±20g;均由西安医科大学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 对实验性关节炎的作用

2.1.1 对大鼠佐剂性关节炎的影响

2.1.1.1 对佐剂性关节炎原发病变的影响^[2] 雄性大鼠 60 只,随机分为 6 组:(1)常水组;(2)溶媒组(10%乙醇);(3)~(5)克痹康小中大剂量组(0.12,0.3,0.75g 生药/kg;(6)强的松组(5mg/kg)。于注射佐剂前 3 天开始灌胃给药,每日 1 次,连续 12 天,灌胃容积均为 10ml/kg。克痹康 3 个剂量的酒度均为 10 度,第 3 天给药后 1 小时,每鼠右后足跖 sc Freund 佐剂 0.05ml(含结核杆菌 0.5mg),按表 1 所示时间用毛细管放大法^[3]测右足跖容积,以给佐剂前后容积之差值作为肿胀度,判断药物对原发性病变的影响。结果表明(表 1),克痹康 3 个剂量对大鼠佐剂关节炎原发性足跖肿胀有明显的抑制作用。

表 1 克痹康对佐剂性关节炎原发病变的影响

组别	剂量 (g/kg)	例数	佐剂前 (ml)	佐剂后不同时间右足跖容积增加值(ml)				
				3h	8h	24h	3d	6d
常水组		10	1.16±0.08	0.71±0.15	0.88±0.12	0.97±0.11	1.45±0.30	1.07±0.16
溶媒组	10ml/kg	10	1.20±0.08	0.61±0.13	0.78±0.14	0.92±0.12	1.47±0.25	1.08±0.22
克痹康	0.12	10	1.17±0.07	0.45±0.12**	0.69±0.16**	0.89±0.18	1.25±0.35	1.01±0.44
克痹康	0.30	10	1.19±0.07	0.34±0.09**	0.48±0.10**	0.57±0.13**	0.96±0.17**	0.68±0.21**
克痹康	0.75	10	1.16±0.06	0.43±0.11**	0.45±0.14**	0.74±0.17**	1.16±0.12	0.84±0.13**
强的松	0.005	10	1.17±0.05	0.29±0.10**	0.42±0.16**	0.48±0.17**	0.81±0.18**	0.52±0.22**

注:与常水组比较 *P<0.05 **P<0.01(以下各表皆同)

2.1.1.2 对佐剂性关节炎继发病变的影响

雄性大鼠 60 只,分组及致炎方法同前。致炎后第 10 天开始给药,每日一次,连续至致炎后 21 天,给药前及给药后不同时间测非致炎侧(左侧)足跖容积,以给药前后容积差值作为肿胀度,每 3 日测体重 1 次,最后 1 次测量后,解剖大鼠,称胸腺、脾、肾上腺重量,计

算脏器的系数。结果表明了,克痹康 3 个剂量组均可明显抑制佐剂性关节炎非致炎侧足跖肿胀(表 2)。在整个观察期内,常水组,溶媒组和克痹康小剂量组大鼠体重均有不同程度降低,而克痹康中、大剂量组体重略增,但与对照组比较无显著性差异(表 3)。克痹康对大白鼠脾脏、胸腺、肾上腺重量无明显影响。

表2 克痹康对大鼠佐剂性关节炎继发病变的影响

组别	剂量 (g/kg)	例数	佐剂前 (ml)	佐剂后不同时间左足跖容积增加值(ml)				
				12d	15d	18d	21d	24d
常水组		10	1.19±0.05	0.12±0.10	0.44±0.16	0.56±0.11	0.73±0.20	0.91±0.20
溶媒组	10ml/kg	10	1.19±0.05	0.11±0.08	0.50±0.20	0.60±0.21	0.79±0.15	0.93±0.17
克痹康	0.12	10	1.20±0.06	0.10±0.09	0.44±0.21	0.50±0.34	0.50±0.23*	0.59±0.30*
克痹康	0.30	10	1.17±0.06	0.02±0.04*	0.16±0.22**	0.21±0.27**	0.35±0.25**	0.53±0.24**
克痹康	0.75	10	1.19±0.05	0.05±0.13	0.18±0.16**	0.31±0.13**	0.36±0.17**	0.54±0.20**
强的松	0.005	9	1.17±0.04	0.06±0.06	0.19±0.16**	0.19±0.21**	0.27±0.18**	0.51±0.29**

表3 克痹康对佐剂性关节炎大鼠体重的影响

组别	剂量 (g/kg)	例数	佐剂前体重 (g)	佐剂后不同天数体重增加值(g)		
				12d	13d	24d
常水组		10	197±20	-8.2±19.7	-3.4±18.8	-5.8±18.9
溶媒组	10ml/kg	10	201±18	-8.3±13.7	-3.5±16.3	-8.7±11.3
克痹康	0.12	10	199±19	-8.7±13.0	-10.5±11.6	-9.1±12.2
克痹康	0.30	10	198±18	-1.2±21.2	-2.2±19.3	-0.8±20.1
克痹康	0.75	10	201±16	2.0±21.6	8.1±24.9	6.8±26.8
强的松	0.005	9	197±16	3.9±21.1	1.3±29.9	-6.9±35.9

2.1.2 对大鼠蛋清性关节炎的影响

雄性大鼠 54 只,随机分为 6 组,ig 给药,每日 1 次,连续 3 天,末次给药后 1 小时,右后足跖 sc10%新鲜蛋清 0.05ml⁽²⁾,于不同时

间用毛细管放大法测右后足跖容积,结果显示,克痹康 3 个剂量组均可明显抑制大鼠蛋清性关节炎的足跖肿胀(表 4)。

表4 克痹康对大鼠蛋清性关节炎的影响

组别	剂量 (g/kg)	例数	佐剂前容积 (ml)	致炎后不同时间足跖肿胀值(ml)				
				0.5h	1h	2h	4h	6h
常水组		9	1.26±0.05	0.52±0.11	0.48±0.12	0.46±0.11	0.34±0.07	0.33±0.06
溶媒组	10ml/kg	9	1.24±0.08	0.51±0.11	0.45±0.15	0.37±0.11	0.41±0.05	0.37±0.07
克痹康	0.12	9	1.28±0.11	0.36±0.17*	0.31±0.12**	0.24±0.11**	0.22±0.09**	0.18±0.10**
克痹康	0.30	9	1.28±0.07	0.47±0.15	0.39±0.28	0.28±0.07**	0.27±0.06	0.19±0.08**
克痹康	0.75	9	1.27±0.07	0.36±0.10**	0.27±0.08**	0.22±0.10**	0.22±0.09**	0.18±0.07**
强的松	0.005	9	1.24±0.10	0.36±0.06**	0.27±0.08**	0.24±0.06**	0.11±0.06**	0.06±0.03**

2.1.3 对其它炎症的作用

2.1.3.1 对大鼠棉球肉芽肿形成的影响

选健康雄性大白鼠 60 只,体重 130~160g,随机分为 6 组,背部正中线两侧皮下各埋入 20mg 的棉球一个,术后当日灌胃给药,连续

7 天,第 8 天处死大鼠,剥离肉芽组织,烘至恒重,减去原棉球重量,计算抑制率⁽⁴⁾。结果显示,克痹康 3 个剂量组能不同程度地抑制棉球肉芽肿的形成,但与常水组比较无显著性差异 (P>0.05)。

2.1.3.2 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 选健康小白鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 6 组。每日上午 ig 给药,容积 10ml/kg,连续 7 天,末次给药后 30min,尾静脉注射 2% 伊文斯蓝 10ml/kg,随即 ip 0.7% 的醋酸 20ml/kg 致炎。15min 后处死小鼠,10ml 生理盐水冲洗腹腔,将冲洗液离心后,在 620nm 处比色。测光密度。结果显示(表 5),克痹康大、中剂量组能明显抑制腹腔染料的透出,表明它能抑制腹腔毛细血管的通透性。

表 5 克痹康对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例数	腹腔透染料吸光度	抑制率 (%)
常水组		10	0.863±0.226	
溶媒组	10ml/mg	10	0.852±0.245	1.3
克痹康	120	10	0.711±0.289	17.6
克痹康	300	10	0.599±0.250 *	30.6
克痹康	750	10	0.550±0.275 *	36.4
雷公藤甲素	0.03	10	0.564±0.250 *	34.6

2.2 对免疫功能的影响

2.2.1 对小鼠耳廓皮肤迟发型超敏反应的影响 将雄性小白鼠,随机分为 6 组,腹部脱毛后,用 5% 2,4-二硝基氯苯(DNCB)50ul 涂于腹部皮肤致敏。致敏前一日开始灌胃给药,每日 1 次,连续 9 天。致敏 7 天后用 1% DNCB 涂右耳,24 小时后处死动物,左右耳相同部位用 8mm 打孔器取耳片,称重,以左右耳重之差为迟发性超敏反应值(表 6)。结果显示,克痹康大剂量组两耳重量差明显低于常水组。

表 6 克痹康对 DNCB 所致小鼠皮肤迟发型超敏反应的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例数	两耳重量差 (mg)	肿胀率 (%)	抑制率 (%)
常水组		10	14.6±4.3	132	
溶媒组	10ml/kg	10	12.7±3.0	110	13.0
克痹康	120	10	13.3±4.3	124	9.0
克痹康	300	10	10.6±5.0	92	27.4
克痹康	750	10	9.0±2.7 * *	73	38.4
雷公藤甲素	0.03	10	11.9±4.1	107	18.5

2.2.2 对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响

实验分组同前,ig 给药,每日 1 次,连续 7 天,末次给药后 30min,各鼠尾静脉注射稀释 5 倍的印度墨汁 0.1ml/10g,分别于给墨汁后 2min 和 10min,从眼球后取血 20ul,溶于 2ml 0.1%NaHCO₃,在 600nm 处比色测吸光度(OD),计算吞噬功能 K 值 [K 值 = (1gOD₂-1gOD₁₀)/(t₁₀-t₂) × 100%]。结果表明(表 7),克痹康可明显抑制小鼠网状内皮系统的吞噬功能。

表 7 克痹康对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例数	吞噬功能 K 值 (×10 ⁻²)
常水组		13	2.21±0.82
溶媒组	10ml/kg	11	2.31±0.60
克痹康	120	13	1.70±0.83
克痹康	300	11	1.47±0.83 *
克痹康	750	12	1.49±0.54 *
雷公藤甲素	0.03	11	1.41±0.53 *

2.2.3 对小鼠白细胞游走的影响 取小白鼠 60 只,随机分为 6 组,每日 ig 给药 1 次,连续 7 天,末次用药后 30min,ip 0.7% 醋酸 0.2ml/10g,20min 后取腹腔渗出液 20μl,测白细胞总数,结果表明,克痹康对小白鼠白细胞游走无明显影响。

2.3 镇痛作用 选健康小白鼠 72 只,雌雄各半,随机分为 6 组,ig 给药,每日两次,连续两天,末次给药后 40min,ip 0.5% 醋酸 0.2 ml/只,观察 15min 内各鼠的扭体次数,计算镇痛率。结果表明(表 8),克痹康 3 个剂量组和阿斯匹林组均可明显减少扭体次数。

表 8 克痹康对小白鼠的镇痛作用(扭体法)

组别	剂量 (g/kg)	例数	扭体次数	镇痛率 (%)
常水组		12	33.6±9.4	
溶媒组	10ml/kg	12	28.0±10.8	16.7
克痹康	0.12	12	15.1±9.6 *	55.1
克痹康	0.30	12	14.3±9.8 *	57.4
克痹康	0.75	12	10.5±11.3 *	68.8
阿斯匹林	0.20	12	5.4±4.7 *	83.9

注:与对照组比较 * P<0.001

3 讨论

克痹康能明显抑制大鼠佐剂性关节炎致炎足和非致炎足的足跖肿胀,表明它能抑制大鼠佐剂性关节炎的原发病变和继发病变,大中剂量组有增加佐剂性关节炎大鼠体重的趋势。3个剂量组均能明显抑制大鼠蛋清性关节炎足跖肿胀。其对关节炎的抑制作用弱于5mg/kg的强的松。克痹康大中剂量组均能明显降低醋酸致炎后小鼠腹腔渗出液中的伊文斯蓝含量,提示能抑制腹腔毛细血管的通透性,其作用强度与30ug/kg的雷公藤甲素相当,虽有抑制棉球肉芽肿形成的趋势,但无统计学意义。克痹康大中剂量能抑制2,4-二硝基氯苯所致的小鼠耳廓皮肤迟发型超敏反应,能抑制小鼠网状内皮系统对印度墨汁的

吞噬功能,但对白细胞游走无明显影响,表明其对免疫系统的某些环节有抑制作用。克痹康可减少小白鼠扭体次数,表明有镇痛作用。总之,克痹康有明显的抗炎、抑制免疫和镇痛作用,为其治疗类风湿性关节炎提供了药理学依据。

参 考 文 献

- [1]富杭育,徐秋萍. 治疗痹证的中药药效学研究. 中华人民共和国卫生部药政局编. 中药新药研究指南 1994: 98-99
- [2]黄黎,刘菊福,李德凤等. 中成药 1990;12(7): 26
- [3]徐叔云,卞如廉,陈修. 药理实验方法学. 第一版. 北京:人民卫生出版社,1982: 526-544
- [4]龚维桂,张吟秋,郑高利等. 新药与临床 1994; 13(4): 196