

# 阿魏酸钠联合人参皂苷 R<sub>g1</sub> 镇痛作用及其机制

姜红\*, 张姝梅

(山东省临沂市人民医院, 山东 临沂 276003)

**[摘要]** **目的:**观察阿魏酸钠(SF)联合人参皂苷 R<sub>g1</sub> (R<sub>g1</sub>)镇痛作用并探讨其作用机制。**方法:**采用小鼠和大鼠两种动物,将动物分为SF低、中、高剂量组(2.5, 5, 10 mg·kg<sup>-1</sup>), R<sub>g1</sub>低、中、高剂量组(5, 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup>), 复方(SF和R<sub>g1</sub>联合用药)低、中、高剂量组(2.5+5, 5+10, 10+20) mg·kg<sup>-1</sup>并设置对照组, ig 给药5 d后采用小鼠热板法, 小鼠醋酸扭体法, 大鼠福尔马林法观察SF和R<sub>g1</sub>单用及联合应用的镇痛作用;采用全细胞膜片钳技术观察SF和R<sub>g1</sub>单用及联合应用对瞬时感受器电位香草酸亚型1(TRPV1)的影响。**结果:**55℃热板, 0.6%醋酸溶液0.02 mL·g<sup>-1</sup>, 5%福尔马林溶液0.1 mL可致动物出现明显疼痛反应, SF中、高剂量组, R<sub>g1</sub>高剂量组, 复方低、中、高剂量组对3种疼痛模型均有较好的镇痛作用( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且复方效果明显优于SF或R<sub>g1</sub>单用( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 1 μmol·L<sup>-1</sup>辣椒素(CAP)可激活TRPV1产生特异性内向电流, SF, R<sub>g1</sub>及复方组对该电流均具有一定的抑制作用, 且复方组抑制作用强于SF和R<sub>g1</sub>组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。SF, R<sub>g1</sub>, 复方的IC<sub>50</sub>及95%置信区间分别为32.4(27.5~38.7), 82.6(71.0~98.4), 30.6(20.2~41.0) mg·L<sup>-1</sup>, 等效效应曲线图显示, SF和R<sub>g1</sub>对CAP诱导的TRPV1电流的抑制具有协同效应。**结论:**SF和R<sub>g1</sub>合用具有较好的镇痛作用, 对TRPV1的协同抑制作用可能是其机制之一。

**[关键词]** 阿魏酸钠; 人参皂苷 R<sub>g1</sub>; 镇痛; 瞬时感受器电位香草酸亚型1

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0155-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200155

## Analgesic Effects and Mechanisms of Sodium Ferulate and Ginsenoside R<sub>g1</sub>

JIANG Hong\*, ZHANG Shu-mei

(Linyi People's Hospital, Linyi 276003, China)

**[Abstract]** **Objective:** The aim of this study was to ascertain the synergistic analgesic interaction and potential mechanism of sodium ferulate (SF) and ginsenoside R<sub>g1</sub> (R<sub>g1</sub>). **Method:** Mice and rats were divided into SF low, medium and high dose groups, R<sub>g1</sub> low, medium and high dose groups, the combination low, medium and high dose groups and the control groups. After 5 days of intragastric administration, the hot plate test, the acetic acid writhing test and the formalin test were used to observe the analgesic effects of SF, R<sub>g1</sub> and the combination. The whole-cell patch-clamp was used to observe the effects of SF, R<sub>g1</sub> and on transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). **Result:** Hot plate 55℃, 0.6% acetic acid solution 0.02 mL·g<sup>-1</sup>, 5% formaldehyde solution 0.1 mL caused obvious pain responses. The medium and high dose groups of SF, the high dose group of R<sub>g1</sub> and the low, medium and high dose groups of the combination showed good analgesic effects on the three models ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and the effects of the combination were better than SF or R<sub>g1</sub> administrated alone ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). 1 μmol·L<sup>-1</sup> capsaicin (CAP) activated TRPV1 and induced specific inward current, SF, R<sub>g1</sub> and the combination inhibited the current and the inhibition of the combination was stronger than SF and R<sub>g1</sub> group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The 50% inhibition concentration (IC<sub>50</sub>) and 95% confidence interval of SF, R<sub>g1</sub> and the combination were 32.4 (27.5-38.7), 82.6 (71.0-98.4), 30.6 (20.2-41.0) mg·L<sup>-1</sup> respectively. The isobologram showed that the inhibition of SF and R<sub>g1</sub> on TRPV1 had a synergistic

**[收稿日期]** 20140328(006)

**[通讯作者]** \*姜红, 主管药师, 从事临床药学研究, E-mail: jianghong197309@163.com

effect. **Conclusion:** The combination of SF and Rg<sub>1</sub> had analgesic effect, the synergistic inhibition of may be one of its mechanisms.

[**Key words**] sodium ferulate; ginsenoside Rg<sub>1</sub>; analgesic; transient receptor potential vanilloid 1

疼痛发病机制复杂, 临床治疗具有一定难度, 目前常用药物均具有较大毒性作用。近年来中药复方用于疼痛治疗日益增多, 但存在成分复杂, 质量控制难, 作用机制不明等问题。因此, 开发成分简单、疗效明显、机制明确的中药复方制剂对于疼痛治疗具有重要意义。阿魏酸钠 (sodium ferulate, SF) 是当归、川芎等多种中药的活性成分, 临床主要用于心脑血管疾病的治疗, 亦可用于偏头疼等治疗。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> (ginsenoside Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>1</sub>) 是传统中药人参、三七等主要有效成分之一, 目前虽无其单体用于疼痛治疗的报道, 但它存在于多种具有镇痛作用的中药复方中, 提示其可能具有镇痛活性。目前虽无 SF 和 Rg<sub>1</sub> 联合用药的报道, 但 SF 和 Rg<sub>1</sub> 是多种中药复方的主要药效成分<sup>[1-2]</sup>, 提示其具有联合应用的可行性。本研究拟观察 SF 和 Rg<sub>1</sub> 联合应用的镇痛作用并探讨其作用机制。

## 1 材料

**1.1 仪器** ZH-YLS-6B 型智能热板仪 (淮北正华生物仪器设备有限公司), Axopatch 200B 型膜片钳放大器 (美国, Axon 公司), Digidata 1322A 型 AD/DA 转换器 (美国, Axon 公司), MMO-203 型微调操纵仪 (日本, Narishige 株式会社), IX-51 型倒置相差显微镜 (日本, Olympus 株式会社), IX-71 型荧光倒置显微镜 (日本, Olympus 株式会社), Picospritzer II 型压力给药仪 (美国, Parker 公司), VC-9 示波器 (日本, Nihon)。

**1.2 药品与试剂** 双氯芬酸钠肠溶片 (批号 120301, 北京诺华制药有限公司), 阿魏酸钠片 (SF, 批号 120601, 成都亨达药业有限公司), 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> (批号 0703200117, 中国药品生物制品检定所), DMEM/F12 培养基 (美国, Gibco 公司), 胎牛血清 (中国, 杭州四季青生物工程材料有限公司), 胰蛋白酶、胶原酶 I、多聚赖氨酸、神经生长因子、阿糖胞苷、辣椒素 (capsaicin, CAP)、河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX)、四乙基氯化铵 (tetraethylammonium chloride, TEAC)、4-氨基吡啶 (4-aminopyridine)、氯化镉 (CdCl<sub>2</sub>)、氯化铯 (CsCl)、氢氧化铯 (CsOH)、乙二醇双 (2-氨基乙基醚) 四乙酸 [ethylenebis (oxyethylenitrilo) tetraacetic acid, EGTA]、4-羟乙基哌嗪乙磺酸 [4-(2-hydroxyethyl) piperazine-1-

erhaesulfonic acid, HEPES]、二钾腺嘌呤核苷三磷酸 (K<sub>2</sub>-adenosine triphosphate, K<sub>2</sub>-ATP)、d-葡萄糖 (d-glucose, 购自 Sigma 公司), 其他试剂均为国产分析纯。

**1.3 动物** 昆明种小鼠 (18 ~ 22 g), SD 大鼠 (220 ~ 250 g) 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物合格证号 SCXK (京) 2012-0001。

## 2 方法

**2.1 小鼠热板测痛阈** 雌性昆明种小鼠 150 只, 参照文献 [3] 采用 55 °C 热板仪挑选 110 只 (痛阈 5 ~ 30 s), 随机分为 11 组, 即 SF 低、中、高剂量组, 分别给予 SF 2.5, 5, 10 mg·kg<sup>-1</sup>; Rg<sub>1</sub> 低、中、高剂量组, 分别给予 Rg<sub>1</sub> 5, 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup>; 复方低、中、高剂量组, 分别给予 SF + Rg<sub>1</sub> (2.5 + 5, 5 + 10, 10 + 20) mg·kg<sup>-1</sup> 及模型组 (1% 羧甲基纤维素钠)、阳性对照组 (双氯芬酸钠 40 mg·kg<sup>-1</sup>)。小鼠恢复 3 d 后 55 °C 热板仪测量 2 次痛阈取其平均值作为基础痛阈值。所有小鼠按 0.02 mL·g<sup>-1</sup> 体积灌胃 (ig) 给药, 连续给药 5 d, 末次给药后 30 min, 置于 55 °C 热板仪中, 记录痛阈值, 每只小鼠观察 60 s, 超过 60 s 未出现反应者痛阈值按 60 s 计。

**2.2 小鼠醋酸致痛** 昆明种小鼠 120 只, 雌雄各半, 随机分为 12 组, 即 SF 低、中、高剂量组, 分别 ig 给予 SF 2.5, 5, 10 mg·kg<sup>-1</sup>; Rg<sub>1</sub> 低、中、高剂量组, 分别 ig 给予 Rg<sub>1</sub> 5, 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup>; 复方低、中、高剂量组, 分别 ig 给予 SF + Rg<sub>1</sub> (2.5 + 5, 5 + 10, 10 + 20) mg·kg<sup>-1</sup> 及正常对照组 (不给药)、模型组 (1% 羧甲基纤维素钠)、阳性对照组 (双氯芬酸钠 40 mg·kg<sup>-1</sup>), 末次给药 30 min 后, 腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.02 mL·g<sup>-1</sup> (正常对照组不注射), 记录小鼠 20 min 内发生扭体反应的次数并计算抑制率<sup>[4]</sup>。

**2.3 大鼠福尔马林致痛** SD 大鼠 72 只, 雌雄各半, 随机分为 12 组, 分组及给药剂量除阳性对照组双氯芬酸钠剂量为 20 mg·kg<sup>-1</sup> 外其余各组同 2.2。0.005 mL·g<sup>-1</sup> 体积灌胃给药, 连续给药 5 d, 末次给药 30 min 后, 左前爪背部皮下注射 5% 福尔马林溶液 0.1 mL (正常对照组不注射), 观察 30 min 内大鼠痛反应并计分<sup>[5]</sup>, 分别计算 0 ~ 5 min (第 I 相), 15 ~ 30 min (第 II 相) 出现各级痛反应的次数, 以每级痛反应的分值乘以出现次数为该级得分, 各级得

分相加为最终得分。

**2.4 对瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 受体激活电流的影响** 参照文献[6]方法原代培养脊髓背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)细胞。简述如下:新生 SD 大鼠取 DRG,剪碎消化(0.25% 胰蛋白酶-1 g·L<sup>-1</sup> 胶原酶为 1:1, 30 min)后离心(1 000 r·min<sup>-1</sup>, 2 min)弃上清,重悬后接种于多聚赖氨酸包被的培养皿中,加入神经生长因子 50 μg·L<sup>-1</sup>, CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,24 h 后加入阿糖胞苷 5 μmol·L<sup>-1</sup>,继续培养,2 d 换液 1 次。选取状态良好、表面光滑、直径 < 25 μm 的细胞进行全细胞膜片钳记录<sup>[7]</sup>,电压钳膜电位钳制在 -60 mV,全细胞记录增益为 0.5 ~ 1 mV·pA<sup>-1</sup>,电极入水电阻 2 ~ 4 MΩ,90% ~ 95% RS 补偿,采样频率为 5 kHz,输出滤波频率为 1 kHz。设置 SF 质量浓度为 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 mg·L<sup>-1</sup>, Rg<sub>1</sub> 浓度为 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 mg·L<sup>-1</sup>,复方质量浓度为 3, 6, 12, 24, 48, 96, 192 mg·L<sup>-1</sup> (SF: Rg<sub>1</sub> 为 1:2)。压力喷射给药,给药电极尖端与记录细胞的距离为 20 ~ 50 pm,喷射压力 2 ~ 6 psig。首先给予含 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP 的电极内液,记录电流 I<sub>CAP</sub>,细胞外液冲洗 30 s 后给予 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP 与不同浓度药物的混合物,记录电流 I<sub>CAP+药物</sub>,细胞外液冲洗,30 s 后再次给予 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP,观察电流恢复情况。设不含 CAP 的电极内液组为正常对照,设 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP 与细胞外液的混合物为模型,平行测定 3 次。

$$\text{抑制率} = (1 - I_{\text{CAP+药物}}/I_{\text{CAP}}) \times 100\%$$

**2.5 统计学处理** 数据均采用 SPSS 17.0 软件包处理,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对小鼠热板痛阈值的影响** 阳性对照组, SF 中、高剂量组, Rg<sub>1</sub> 高剂量组, 复方低、中、高剂量组给药前后痛阈差值与模型组相比差异明显 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 复方低、中剂量组痛阈差值较 Rg<sub>1</sub> 低、中剂量组明显增大 ( $P < 0.05$ ); 复方高剂量组痛阈差值较 SF 高剂量组、Rg<sub>1</sub> 高剂量组明显增大 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

**3.2 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对小鼠醋酸扭体次数的影响** 腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.02 mL·g<sup>-1</sup> 可引起小鼠明显扭体反应,模型组扭体次数与正常对照组相比差异性显著 ( $P < 0.01$ ),证明造模成功;阳性对照组, SF 中、高剂量组, Rg<sub>1</sub> 高剂量组, 复方低、中、高剂量组扭体次数均较模型组明显降低 ( $P < 0.05$ ,

表 1 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对小鼠热板痛阈值的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	基础痛阈 /s	给药 30 min 痛阈 - 基础 痛阈/s
模型	-	17 ± 5	1 ± 4
双氯芬酸钠	40	17 ± 6	16 ± 9 <sup>2)</sup>
SF	2.5	18 ± 6	4 ± 6
	5	17 ± 5	9 ± 8 <sup>1)</sup>
	10	18 ± 4	14 ± 10 <sup>2,4)</sup>
Rg <sub>1</sub>	5	17 ± 6	4 ± 4 <sup>3)</sup>
	10	18 ± 5	6 ± 8 <sup>3)</sup>
	20	17 ± 6	9 ± 4 <sup>1,4)</sup>
SF + Rg <sub>1</sub>	2.5 + 5	18 ± 5	15 ± 9 <sup>2)</sup>
	5 + 10	17 ± 7	20 ± 8 <sup>2)</sup>
	10 + 20	18 ± 4	28 ± 13 <sup>2)</sup>

注:与模型组比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与复方组相比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (表 2 ~ 3 同)。

$P < 0.01$ ); 复方组扭体次数较 SF 和 Rg<sub>1</sub> 组降低 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对小鼠醋酸扭体次数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	扭体次数 /次	抑制率 /%
正常	-	0.5 ± 0.7 <sup>2)</sup>	-
模型	-	28.3 ± 6.2	-
双氯芬酸钠	40	15.0 ± 6.7 <sup>2)</sup>	47.0
SF	2.5	22.8 ± 6.6	19.4
	5	18.8 ± 8.6 <sup>2)</sup>	33.6
	10	15.8 ± 8.2 <sup>2,4)</sup>	44.2
Rg <sub>1</sub>	5	25.0 ± 8.3	11.7
	10	23.3 ± 6.3 <sup>4)</sup>	17.7
	20	20.7 ± 5.5 <sup>1,4)</sup>	26.9
SF + Rg <sub>1</sub>	2.5 + 5	19.2 ± 6.9 <sup>2)</sup>	32.2
	5 + 10	14.2 ± 6.8 <sup>2)</sup>	49.8
	10 + 20	7.0 ± 4.8 <sup>2)</sup>	75.3

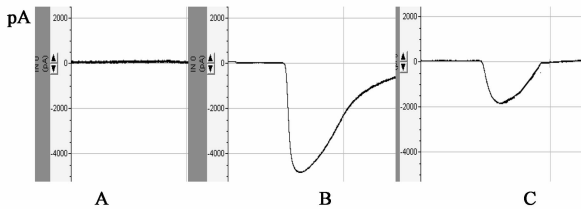
**3.3 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对福尔马林致大鼠痛反应的影响** 模型组在第 I 相和第 II 相的得分均较正常对照组有极显著增高 ( $P < 0.01$ ), 证明造模成功; 阳性对照组, SF 中、高剂量组, Rg<sub>1</sub> 高剂量组, 复方低、中、高剂量组 I 相、II 相痛反应得分均较模型组明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 复方组 I 相反应得分较 SF、Rg<sub>1</sub> 显著降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 3。

**3.4 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对 CAP 诱导 TRPV1 电流的影响** 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP 可诱导特异性内向电流且可被

表 3 SF 与 Rg<sub>1</sub> 合用对福尔马林致大鼠痛反应的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	I 相反应 /分	II 相反应 /分
正常	-	0.2 ± 0.4 <sup>2)</sup>	0.3 ± 0.8 <sup>2)</sup>
模型	-	8.2 ± 2.9	23.8 ± 5.4
双氯芬酸钠	40	2.7 ± 1.8 <sup>2)</sup>	11.7 ± 7.6 <sup>2)</sup>
SF	2.5	6.8 ± 3.6 <sup>3)</sup>	18.3 ± 7.8
	5	4.7 ± 2.3 <sup>1)</sup>	15.2 ± 6.8 <sup>1)</sup>
	10	2.8 ± 2.9 <sup>2)</sup>	12.3 ± 8.5 <sup>2)</sup>
Rg <sub>1</sub>	5	8.0 ± 2.8 <sup>4)</sup>	20.7 ± 9.7
	10	6.3 ± 3.3 <sup>3)</sup>	17.3 ± 6.8
	20	4.8 ± 1.6 <sup>1,3)</sup>	15.7 ± 6.0 <sup>1)</sup>
复方(SF + Rg <sub>1</sub> )	2.5 + 5	3.8 ± 2.0 <sup>2)</sup>	13.5 ± 7.5 <sup>1)</sup>
	5 + 10	2.8 ± 2.9 <sup>2)</sup>	10.7 ± 7.1 <sup>2)</sup>
	10 + 20	1.8 ± 1.6 <sup>2)</sup>	8.0 ± 6.6 <sup>2)</sup>

药物明显抑制,见图 1。在各梯度浓度下,复方组对 CAP 诱导电流的抑制作用均明显强于 SF 组和 Rg<sub>1</sub> 组,见图 2。SF, Rg<sub>1</sub>, 复方的 IC<sub>50</sub> 及 95% 置信区间分别为 32.4 (27.5 ~ 38.7), 82.6 (71.0 ~ 98.4), 30.6 (20.2 ~ 41.0) mg·L<sup>-1</sup>。复方中 SF, Rg<sub>1</sub> 分别为 10.2 (6.7 ~ 13.7), 20.4 (13.4 ~ 27.3) mg·L<sup>-1</sup>, 可见达到相同的抑制率, 复方中所需 SF 或 Rg<sub>1</sub> 的量较 SF, Rg<sub>1</sub> 单用均大大减少。等效效应曲线图(图 3)显示, 复方的 IC<sub>50</sub> 及其 95% 置信区间处于 SF 和 Rg<sub>1</sub> 的等效效应线及其 95% 置信区间以下, 说明 SF 和 Rg<sub>1</sub> 对 CAP 诱导的 TRPV1 电流抑制具有协同效应。



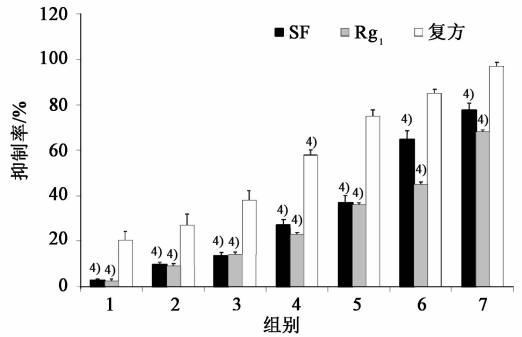
A. 电极内液; B. 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP;

C. 1 μmol·L<sup>-1</sup> CAP + 复方(SF + Rg<sub>1</sub>) 24 mg·L<sup>-1</sup>

图 1 CAP 诱导电流及复方(SF + Rg<sub>1</sub>) 药物抑制作用(pA)

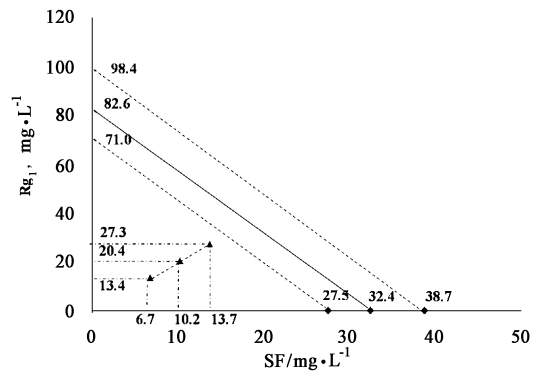
#### 4 讨论

SF 和 Rg<sub>1</sub> 目前虽无联合用药的报道,但在多种中药复方中是主要有效成分<sup>[1]</sup>。另有研究表明,三七使 SF 水提物和醇提物的提取率升高 381.94% 和 171.84%;而川芎可使 Rg<sub>1</sub> 在水提物中的提取率升高 45.38%<sup>[9]</sup>,这表明 SF 和 Rg<sub>1</sub> 合用具有一定的理论优势。不同中药复方中 SF 和 Rg<sub>1</sub> 的含量差别较



SF, 1~7 的质量浓度分别为 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 mg·L<sup>-1</sup>; Rg<sub>1</sub>, 1~7 的质量浓度分别为 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 mg·L<sup>-1</sup>; 复方, 1~7 的质量浓度分别为 3, 6, 12, 24, 48, 96, 192 mg·L<sup>-1</sup> 与复方组相比<sup>4)</sup> P < 0.01

图 2 SF, Rg<sub>1</sub> 及复方各浓度下对 CAP 诱导 TRPV1 电流的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )



X 轴添加 SF 的 IC<sub>50</sub> 值及其 95% 置信限, Y 轴添加 Rg<sub>1</sub> 的 IC<sub>50</sub> 值及其 95% 置信限为, 连接 SF 和 Rg<sub>1</sub> 的 IC<sub>50</sub> 值及其置信区间, 即等效效应线。复方的 IC<sub>50</sub> 及 95% 置信限的添加以复方中 SF 含量为横坐标, Rg<sub>1</sub> 含量为纵坐标, 确定位置<sup>[8]</sup>

图 3 SF, Rg<sub>1</sub> 及复方对 CAP 诱导 TRPV1 电流抑制等效效应曲线

大,如七归滴丸中 SF 与 Rg<sub>1</sub> 的含量比约为 1:50<sup>[11]</sup>, 而脑清微乳中该比值约为 18:1<sup>[10]</sup>。为寻找最佳镇痛作用配比,预实验采用小鼠醋酸扭体实验比较了 SF: Rg<sub>1</sub> 质量比在 64:1 ~ 1:64 间的镇痛作用,结果显示 SF 和 Rg<sub>1</sub> 质量比在 1:2 时合用镇痛效果较好,因此正式试验中选择该配比。实验结果显示,在小鼠热板实验、小鼠醋酸扭体实验、大鼠福尔马林实验 3 种模型上, SF 和 Rg<sub>1</sub> 合用均显示出良好的镇痛作用,镇痛效果明显优于 SF 或 Rg<sub>1</sub> 单独使用。

TRPV1 是一种非选择性阳离子通道,主要分布在 DRG 中,可被 CAP、热刺激、H<sup>+</sup> 等激活,引起 Ca<sup>2+</sup> 内流发生级联反应,进而整合传导伤害性刺激。研究表明 TRPV1 的抑制剂具有良好的镇痛作用<sup>[11-12]</sup>。本研究所采用的 3 种模型中,热刺激和醋

酸(H<sup>+</sup>)可激活 TRPV1,而研究表明福尔马林亦能激活 TRPV1,且可被 TRPV1 特异性拮抗剂 capsazepine 所阻断<sup>[13]</sup>。以上证据提示 SF 和 Rg<sub>1</sub> 合用在动物模型上所展现出的镇痛作用,可能与 TRPV1 有关,因此,笔者进一步采用全细胞膜片钳技术观察了 SF 和 Rg<sub>1</sub> 单用及合用对 CAP 诱导 TRPV1 内向激活电流的影响。结果显示,SF 和 Rg<sub>1</sub> 单用及合用对 CAP 诱导 TRPV1 电流均有一定抑制作用,且合用的抑制率高于单用,提示 SF 和 Rg<sub>1</sub> 对 TRPV1 的抑制作用可能是其合用发挥镇痛作用的机制之一。等效曲线分析显示 SF 和 Rg<sub>1</sub> 复方的 IC<sub>50</sub>及 95% 置信区间处于 SF 和 Rg<sub>1</sub> 单方 IC<sub>50</sub>的等效效应线之下,证明两者合用具有良好的协同作用,提示 SF 和 Rg<sub>1</sub> 组成复方或配伍使用具有较好前景,值得进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 李中文,陈龙华. HPLC 测定七归滴丸中阿魏酸、三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):112.

[2] 何辉辉,高丽萍,蔡金花,等. HPLC 法同时测定舒胸有效部位制剂在大鼠血浆中 3 种成分的含量[J]. 海峡药学,2013,25(4):13.

[3] 张芬,祝慧凤,薛莉君,等. 瓦松镇痛作用研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2478.

[4] 胡然,贾永蕊,朱素君,等. 氯丙米嗪镇痛抗炎作用研究[J]. 中国疼痛医学杂志,2004,10(2):98.

[5] 杨宇杰,王春民,袁亚非,等. 野罂粟总生物碱镇痛作用部位的研究[J]. 中草药,2005,36(4):554.

[6] Bianchi B R, EI Kouhen R, Neelands T R, et al. [<sup>3</sup>H] A-778317 [1-(R)-5-tert-butyl-indan-1-yl]-3-isoquinolin-5-yl-urea]: a novel, stereoselective, high-affinity antagonist is a useful radioligand for the human transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) receptor [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 323(1):285.

[7] Wang S T, Chen S, Guo M, et al. Inhibitory effect of cochininenin B on capsaicin-activated responses in rat dorsal root ganglion neurons [J]. Brain Res, 2008, 1201:34.

[8] Jarogniew J, Luszczki, Stanislaw J, et al. Isobolographic profile of interactions between tiagabine and gabapentin: a preclinical study [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2004,369:434.

[9] 陈宇飞. 治疗脊髓损伤的中药复方物效基础研究[D]. 西安:第四军医大学,2011.

[10] 杨帆. 脑清微乳的药动学研究[D]. 广州. 广东药学院,2011.

[11] Clapham D E. Snap Shot:mammalian TRP channels[J]. Cell,2007,129(1):e220.

[12] Dai Y, Moriyama T, Higashi T, et al. Proteinase activated receptor 2-mediated potentiation of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 activity reveals a mechanism for proteinase-induced inflammatory pain [J]. J Neurosci,2004,24:4293.

[13] 严彦,乔永康,徐钱,等. VR1<sup>+</sup> 细胞模型的构建和 Nielsen 假说的验证 [J]. 环境科学学报,2006,26(1):146.

[责任编辑 聂淑琴]

## 《中国医药导报》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国医药导报》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的医药卫生期刊,现为旬刊,国内统一刊号:CN11-5539/R,国际标准刊号 ISSN1673-7210,邮发代号:80-372,本刊系中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、美国化学文摘(CA)收录期刊、解放军医学图书馆中文生物医学期刊全文数据库收录期刊,所刊登的文章被万方数据、中国知网、中文科技期刊数据库全文收录。每期定价 20 元,全年 36 期优惠价 540 元。

本刊设专家论坛、综述、论著、实验研究、药理与毒理、临床研究、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、病理分析、影像与介入、病例报告、医疗器械、中医中药、生物医药、药品检验、制剂与技术、药师与临床、不良反应监测、药物经济学、调查研究、护理研究、教育研究、科研管理、法规与标准、卫生研究、医疗管理、产业与市场、医药监管、工作探讨等栏目。是广大医药卫生科研、教育、医护、药事、经营管理等人员了解医药研究进展、发展动态,展示医药科研成果,学习先进经验,探讨工作难题,交流和提高业务学术水平的得力助手,也是发表医药学术论文的阵地。在本刊发表的论文可获得继续教育学分。本刊订户凭订单一单复印件投稿优先发表。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601 邮编:100025

投稿热线:010-59679061 59679063 发行热线:010-59679533

传真:010-59679056 投稿邮箱:yydb@vip.163.com

网址:www.yiyaodaobao.com.cn