

化瘀通痹胶囊治疗风湿性关节炎的实验研究

夏坤¹, 李蜀平^{2*}, 刘冬平², 李国辉¹

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 北京市卫生局临床药学研究所, 北京 100035)

[摘要] **目的:** 考察化瘀通痹胶囊对风湿性关节炎的治疗作用。**方法:** 给予大鼠 Freund's 完全佐剂复制佐剂性关节炎模型。实验分为空白对照、模型对照(等容去离子水)、寒湿痹颗粒(3.5 g·kg⁻¹)组与化瘀通痹胶囊高、中、低剂量(生药, 1.1, 0.55, 0.27 g·kg⁻¹)组, ig 每天 1 次, 连续 14 d, 实验期间于造模后第 3, 6, 8, 11, 14, 18, 21, 24 天测量大鼠致炎足踝关节周长, 第 8, 11, 14, 18, 21, 24 天测量致炎对侧足踝关节周长, 并于 18, 21 d 测定致炎足机械性压迫所致的痛阈值; 通过蛋清致大鼠足肿胀实验、二甲苯致小鼠耳肿胀实验、小鼠扭体实验, 考察受试药物的抗炎、镇痛作用。实验分为空白对照、寒湿痹颗粒组与化瘀通痹胶囊高、中、低剂量组, 大鼠给药同佐剂性关节炎实验, 小鼠给药为空白对照、寒湿痹颗粒(4.5 g·kg⁻¹)组与化瘀通痹胶囊高、中、低剂量(1.4, 0.7, 0.35 g·kg⁻¹), 每天 1 次, 连续 ig 7 d。**结果:** 与模型组比较, 化瘀通痹胶囊高、中剂量组均改善佐剂性关节炎模型大鼠致炎足 18, 21 d 踝关节周长($P < 0.05$), 高剂量组可显著提高致炎 18, 21 d 大鼠机械痛阈值($P < 0.05$); 中剂量组可显著提高致炎 21 d 大鼠机械痛阈值($P < 0.05$); 与模型对照组比较, 化瘀通痹胶囊高、中剂量组可抑制蛋清致炎后 4 h 大鼠足跖肿胀度($P < 0.05$); 高剂量组可降低二甲苯致小鼠耳肿胀的程度($P < 0.05$); 高、中剂量组小鼠扭体反应次数明显减少($P < 0.05$)。**结论:** 化瘀通痹胶囊具有良好的抗炎、镇痛作用, 对风湿性关节炎具有明显的预防和治疗作用。

[关键词] 化瘀通痹胶囊; 风湿性关节炎; 佐剂性关节炎; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0276-04

[doi] 10.11653/syfy2013150276

An Experimental Study on Effect of Huayu Tongbi Capsule for Rheumatic Arthritis

XIA Kun¹, LI Shu-ping^{2*}, LIU Dong-ping², LI Guo-hui¹

(1. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;
2. Beijing Municipal Bureau of Health Institute Clinical Pharmacy, Beijing 100035, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Huayu Tongbi capsule therapy treating rheumatic arthritis. **Method:** Induce the model of arthritis in rats by Freund's complete adjuvant (FCA). The rats were used and randomly divided into 6 groups: blank control, model control (isovolumic deionized water), Hanshibi granule (3.5 g·kg⁻¹) and low dosage, middle dosage and high dosage with Huayu Tongbi capsule (1.1, 0.55, 0.27 g·kg⁻¹). Drugs were administered to animals by gastric perfusion once a day for 14 days. During the experiment, measured the paw swelling of inflammation rats at 3, 6, 8, 11, 14, 18, 21, 24 d, measured the opposite paw swelling of inflammation rats 8, 11, 14, 18, 21, 24 d and measured the pain threshold value of rat by mechanical compression at 18, 21 d. To study the anti-inflammatory and analgesic effects of drug by the mean of the ear edema resulted from dimethyl benzene, paw edema induced by egg white and mice twisting test. The experiment of rats same to above, The mouse were used and randomly divided into 5 groups: model control (isovolumic deionized water), Hanshibi granule (3.5 g·kg⁻¹) and low dosage, middle dosage and high dosage with Huayu Tongbi capsule (1.4, 0.7, 0.35 g·kg⁻¹), once a day for 7 days. **Result:** Compared to model group, the results

[收稿日期] 20130409(013)

[第一作者] 夏坤, 主管药师, 从事院内制剂研发, Tel:84739272, E-mail:queen0202@163.com

[通讯作者] * 李蜀平, 硕士, 研究员, 从事中药新药及制剂研发工作, Tel:83286446, E-mail:lishuping1966@sina.com

degree of the paw swelling of inflammation rats were improved in the middle dosage and high dosage with Huayu Tongbi Capsule at 18, 21 d ($P < 0.05$), the results degree of the pain threshold value of rats by mechanical compression were improved in the high dosage with Huayu Tongbi capsule at 18, 21 d ($P < 0.05$). Compared to blank group, the paw swelling of inflammation rats by egg white were decreased significantly in the middle dosage and high dosage with Huayu Tongbi capsule at 4 h ($P < 0.05$), the ear edema resulted from dimethyl benzene was decreased in the high dosage ($P < 0.05$), the mice twisting test were decreased significantly in the middle dosage and high dosage ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huayu Tongbi capsule has the effect of anti-inflammatory and analgesia, can prevent and treat the Rheumatic arthritis.

[**Key words**] Huayu Tongbi capsule; rheumatic arthritis; adjuvant arthritis; anti-inflammatory; analgesia

风湿性关节炎是以关节炎为主要临床表现的慢性的、消耗性的、反复发作、以侵害关节为主的自身免疫性疾病,一般认为与感染、遗传、免疫、内分泌等因素有关。风湿病理特点为关节腔滑膜炎、渗液、细胞增殖、肉芽肿形成、软骨及骨组织破坏,最后关节间隙消失而僵直,丧失功能。风湿属中医痹证的范畴,《素问痹论》说:“风寒湿三气杂至,合而为痹”。人体正气虚弱的情况下,感受外界的风寒湿热等邪气,气血被阻,经脉不畅而致^[1]。化癍通痹胶囊由马钱子、麻黄、木瓜、制川乌、丹参等药味组成,具有散寒除湿、祛癍止痛之功效,用于治疗风湿性关节炎。在临床应用多年,取得较好疗效。作者根据化癍通痹胶囊的功能主治,对化癍通痹胶囊进行了大鼠佐剂性关节炎模型、抗炎、镇痛作用的实验研究。为该药临床应用提供试验依据。

1 材料

1.1 药品 化癍通痹胶囊由马钱子、麻黄、木瓜、制川乌、丹参等药味组成,北京市卫生局临床药理学研究所制剂中心提供,批号 20120507,0.3 g/粒,0.39 g 生药/粒,用法用量:口服,1次4粒,1日3次。方中除马钱子粉外,其余麻黄、木瓜等10味加8倍、6倍水煎煮2次,每次2h,合并煎液,滤过,浓缩,干燥,粉碎成细粉,与马钱子粉、适量糊精混匀,制成胶囊。

1.2 动物 SD大鼠,180~200g,雌雄各半,ICR小鼠,18~20g购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2007-0001。

1.3 试药及试剂 阳性对照药物:寒湿痹颗粒(本溪雷龙药业有限公司,批号100801)。卡介苗(北京生物制品研究所,批号20110406)。

1.4 仪器 YLS-3E型电子压痛仪(山东省医学科学院设备站)。

2 方法

2.1 大鼠佐剂性关节炎模型的复制与分组给药^[2-5]

取雄性大鼠60只,随机分为6组,即空白对照组、模型对照组、阳性对照寒湿痹颗粒组、化癍通痹胶囊高、中、低剂量组,测量大鼠左、右后足正常踝关节周长,除空白对照组外其余各组动物以 Freund's 完全佐剂(Freund's 完全佐剂,液体石蜡与羊毛脂4:1共同研磨加热至70℃振摇,高压灭菌,每1mL加入卡介苗7.5mg制成。)0.05mL注射于大鼠右后足跖皮下,并于注射后第3,6,8,11,14,18,21,24天,测量大鼠致炎足(右后足)踝关节周长。大鼠于第8天开始灌胃给药,空白对照组、模型对照组给予去离子水10mL·kg⁻¹、寒湿痹颗粒组给予寒湿痹颗粒3.5g·kg⁻¹、高、中、低剂量组给予化癍通痹胶囊(按生药量计,下同)1.1,0.55,0.27g·kg⁻¹,连续给药至第21天。于第8,11,14,18,21,24天测量大鼠致炎对侧足(左后足)踝关节周长,以致炎后左、右踝关节的周长与致炎前周长的差值为观察指标。

2.2 大鼠佐剂性关节炎模型大鼠痛阈的测定 模型制备及分组给药同上。大鼠清醒状态下,采用YLS-3E型电子压痛仪测定致炎18,21d大鼠右后足的痛阈值,并比较各组大鼠痛阈值。

2.3 蛋清所致大鼠足肿胀^[6-7] 取SD大鼠50只,雌雄各半,随机分为5组,即空白对照组给予去离子水10mL·kg⁻¹,寒湿痹颗粒组给予寒湿痹颗粒3.5g·kg⁻¹,高、中、低剂量组给予化癍通痹胶囊1.1,0.55,0.27g·kg⁻¹,连续给药7d。于末次给药后1h在其右后足跖皮下每只动物注射10%新鲜蛋清0.1mL,以游标卡尺测其致炎后0,1,2,4,6h的足掌厚度。将致炎后的厚度减去致炎前的正常厚度即为足跖肿胀度。计算各组动物不同时间的足跖肿胀度。

2.4 二甲苯致小鼠耳肿胀^[8] 取体重18~20g ICR小鼠50只,雌雄各半,随机分为5组,即空白对

照组给予去离子水 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 寒湿痹颗粒组给予寒湿痹颗粒 $4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 高、中、低剂量组给予化痰通痹胶囊 $1.4, 0.7, 0.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。连续给药 7 d。末次给药 1 h 后, 小鼠左耳里、外两面涂抹二甲苯 0.05 mL , 右耳不涂为正常对照。15 min 后小鼠颈椎脱臼处死, 剪下双侧耳廓, 用 8.25 mm 内径打孔器分别在双侧耳片的同一部位冲下圆耳片, 分析天平称重。并计算小鼠耳肿胀度。

肿胀度 = 左耳耳重 - 右耳耳重

2.5 扭体法^[9-10] 分组给药同 **2.4**, 连续给药 7 d。末次给药 1 h 后, 各鼠 ip 0.6% 冰醋酸 0.2 mL , 记录每只小鼠自注射冰醋酸后 15 min 内因疼痛发生扭

体的次数及开始出现扭体反应的时间即扭体反应潜伏期。

2.6 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 结果以 SPSS 10.0 统计分析软件进行处理。组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠佐剂性关节炎模型的影响 与模型对照组比较, 化痰通痹胶囊高、中剂量组均改善佐剂性关节炎模型大鼠致炎足(右足) 18, 21 d 周长 ($P < 0.05$), 可改善佐剂性关节炎模型大鼠致炎对侧足(左足) 18, 21 d 周长, $P < 0.05$, 见表 1~2。

表 1 化痰通痹胶囊对佐剂性关节炎模型大鼠致炎足(右足) 周长变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	致炎后不同时间右足周长变化/cm								
		基础值	3 d	6 d	8 d	11 d	14 d	18 d	21 d	24 d
空白对照	-	2.486 ± 0.068	0.042 ± 0.023 ²⁾	0.056 ± 0.021 ²⁾	0.083 ± 0.031 ²⁾	0.105 ± 0.036 ²⁾	0.132 ± 0.029 ²⁾	0.154 ± 0.052 ²⁾	0.176 ± 0.072 ²⁾	0.184 ± 0.067 ²⁾
模型对照	-	2.489 ± 0.074	0.526 ± 0.086	0.684 ± 0.092	0.857 ± 0.143	0.937 ± 0.127	1.125 ± 0.194	1.487 ± 0.278	1.485 ± 0.247	1.271 ± 0.169
寒湿痹颗粒	3.5	2.503 ± 0.063	0.529 ± 0.079	0.682 ± 0.075	0.839 ± 0.115	0.921 ± 0.115	1.021 ± 0.163	1.213 ± 0.194 ¹⁾	1.149 ± 0.284 ¹⁾	1.123 ± 0.182
化痰通痹胶囊	1.1	2.511 ± 0.052	0.531 ± 0.064	0.679 ± 0.051	0.854 ± 0.114	0.936 ± 0.102	0.982 ± 0.164	1.275 ± 0.136 ¹⁾	1.167 ± 0.312 ¹⁾	1.109 ± 0.203
	0.55	2.484 ± 0.061	0.528 ± 0.071	0.686 ± 0.073	0.849 ± 0.106	0.943 ± 0.119	1.062 ± 0.131	1.229 ± 0.185 ¹⁾	1.207 ± 0.279 ¹⁾	1.174 ± 0.191
	0.27	2.479 ± 0.057	0.536 ± 0.047	0.681 ± 0.062	0.862 ± 0.121	0.949 ± 0.121	1.034 ± 0.141	1.249 ± 0.246	1.257 ± 0.256	1.183 ± 0.101

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2~6 同)。

表 2 化痰通痹胶囊对佐剂性关节炎模型大鼠致炎对侧足(左足) 周长变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	致炎后不同时间左足周长变化/cm						
		基础值	8 d	11 d	14 d	18 d	21 d	24 d
空白对照	-	2.243 ± 0.085	0.044 ± 0.018 ²⁾	0.091 ± 0.022 ²⁾	0.112 ± 0.025 ²⁾	0.129 ± 0.044 ²⁾	0.141 ± 0.052 ²⁾	0.147 ± 0.049 ²⁾
模型对照	-	2.247 ± 0.077	0.095 ± 0.031	0.124 ± 0.042	0.189 ± 0.052	0.299 ± 0.073	0.535 ± 0.136	0.586 ± 0.177
寒湿痹颗粒	3.5	2.249 ± 0.072	0.091 ± 0.034	0.112 ± 0.039	0.161 ± 0.079	0.219 ± 0.082 ¹⁾	0.383 ± 0.116 ¹⁾	0.481 ± 0.125
化痰通痹胶囊	1.1	2.241 ± 0.075	0.086 ± 0.031	0.119 ± 0.038	0.165 ± 0.046	0.221 ± 0.062 ¹⁾	0.359 ± 0.174 ¹⁾	0.429 ± 0.219
	0.55	2.234 ± 0.082	0.092 ± 0.036	0.122 ± 0.046	0.173 ± 0.072	0.217 ± 0.075 ¹⁾	0.384 ± 0.121 ¹⁾	0.462 ± 0.151
	0.27	2.251 ± 0.069	0.089 ± 0.041	0.127 ± 0.049	0.184 ± 0.039	0.257 ± 0.087	0.407 ± 0.142	0.503 ± 0.127

3.2 对佐剂性关节炎模型大鼠痛阈的影响 与模型对照组比较, 化痰通痹胶囊高剂量组可显著提高致炎 18, 21 d 大鼠机械痛阈, $P < 0.05$; 化痰通痹胶囊中剂量组可显著提高致炎 21 d 大鼠机械痛阈, $P < 0.05$, 见表 3。

3.3 对蛋清所致大鼠足肿胀的影响 试验结果显示:与空白对照组比较, 化痰通痹胶囊高、中剂量组可抑制蛋清致炎后 4 h 大鼠足跖肿胀度, $P < 0.05$, 见表 4。

3.4 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 与空白对照组比较, 化痰通痹胶囊高剂量组能降低二甲苯致小

鼠耳肿胀的程度, $P < 0.05$, 见表 5。

表 3 化痰通痹胶囊对佐剂性关节炎模型大鼠机械性压迫所致痛阈的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	致炎后痛阈/g	
		18 d	21 d
空白对照	-	582.6 ± 82.9 ²⁾	588.2 ± 79.5 ²⁾
模型对照	-	403.5 ± 81.3	452.3 ± 69.4
寒湿痹颗粒	3.5	519.8 ± 103.2 ¹⁾	551.5 ± 85.3 ¹⁾
化痰通痹胶囊	1.1	511.9 ± 87.6 ¹⁾	539.1 ± 75.2 ¹⁾
	0.55	500.4 ± 91.5	521.6 ± 56.3 ¹⁾
	0.27	475.6 ± 80.7	512.3 ± 59.6

表4 化癍通痹胶囊对蛋清所致大鼠足肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	致炎后不同时间足肿胀度/mm			
		1 h	2 h	4 h	6 h
空白对照	-	0.329 ± 0.116	0.274 ± 0.087	0.226 ± 0.055	0.139 ± 0.034
寒湿痹颗粒	3.5	0.284 ± 0.142	0.226 ± 0.094	0.152 ± 0.061 ¹⁾	0.103 ± 0.019 ¹⁾
化癍通痹胶囊	1.1	0.294 ± 0.095	0.221 ± 0.113	0.171 ± 0.047 ¹⁾	0.106 ± 0.021
	0.55	0.301 ± 0.127	0.211 ± 0.099	0.182 ± 0.033 ¹⁾	0.112 ± 0.045
	0.27	0.291 ± 0.101	0.207 ± 0.087	0.175 ± 0.072	0.122 ± 0.031

表5 化癍通痹胶囊对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肿胀度/mg
空白对照	-	9.23 ± 3.18
寒湿痹颗粒	4.5	6.43 ± 2.58 ¹⁾
化癍通痹胶囊	1.4	6.22 ± 2.41 ¹⁾
	0.7	7.57 ± 3.01
	0.35	7.89 ± 4.12

3.5 对小鼠镇痛作用的影响(扭体法) 与空白对照组比较,化癍通痹胶囊高、中剂量组小鼠扭体反应次数明显减少($P < 0.05$),各剂量组未见对扭体反应潜伏期的显著影响,结果见表6。

表6 化癍通痹胶囊对小鼠镇痛作用的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	15 min 内	扭体潜伏期
		扭体数/次	/min
空白对照	-	24.78 ± 9.58	6.47 ± 2.03
寒湿痹颗粒	4.5	14.94 ± 10.42 ¹⁾	7.76 ± 3.16
化癍通痹胶囊	1.4	16.85 ± 7.01 ¹⁾	8.15 ± 3.79
	0.7	17.27 ± 9.32 ¹⁾	8.23 ± 3.47
	0.35	20.06 ± 6.76	8.04 ± 4.21

4 讨论

化癍通痹胶囊方中以马钱子为君,能通络散结,消肿定痛,对于风湿之邪窜入经络,乃致筋脉拘挛,屈伸不利者尤佳。用麻黄、木瓜为臣,以辅助君药,并可散寒除湿,通行经络。其中麻黄辛温,功专发散风寒,通利骨节,开启腠理,《日华子本草》谓之“通九窍,调血脉”;木瓜性味酸温,善除湿舒筋,活络通经,《日用本草》以之专治“腿膝疼痛”,君臣相合,可使风散寒除,湿去络通。方中配以其他中药,共奏散寒除湿、祛癍止痛之功效。药效学试验表明,化癍通痹胶囊对佐剂性关节炎模型大鼠的炎症有一定的治疗作用,可不同程度地改善佐剂性关节炎模型大鼠

致炎足及致炎对侧足周长,提高佐剂性关节炎模型大鼠机械性压迫所致的痛阈;可抑制蛋清致炎后大鼠足趾肿胀度;可抑制二甲苯致小鼠耳肿胀的程度;对化学刺激引起的疼痛具有一定的镇痛作用。试验研究结果与其临床改善症状的定位是吻合的。

[参考文献]

- [1] 张征,唐勇.从痰淤论治风湿性关节炎[J].时珍国医国药,2008,19(2):488.
- [2] 余录,旷喜,陈姝姝,等.痛风颗粒浸膏粉对大鼠痛风性关节炎和佐剂性关节的影响[J].中药药理与临床,2012,28(2):150.
- [3] 朱婉平,陈锐,鲁潇,等.紫杉醇脂质体对佐剂关节炎模型鼠的治疗研究[J].浙江中医杂志,2012,47(6):406.
- [4] H. Gerhard Vogel, Wolfgang H. Vogel drug discovery and evaluation-pharmacological assay[M].北京:科学出版社,2001:585.
- [5] 陆红,张信岳,许衡钧.骨湿宁治疗风湿性关节炎的实验研究[J].中国现代应用药学杂志,2002,12(19):457.
- [6] 候天德,晋赟,张继,等.百里香提取物对大鼠足肿胀的抑制效应[J].西北师范大学学报,2013,49(1):92.
- [7] 李蜀平,刘冬平,周建平.压敏胶贴剂舒筋活血、抗炎作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):165.
- [8] 王梅,陈俊荣,宋翠英,等.酒大黄的镇痛抗炎作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(5):255.
- [9] 陈敬然,孙红梅,尹晓飞,等.牛黄解毒滴丸解热镇痛和抗炎作用实验[J].中国药师,2010,13(9):1257.
- [10] 李林,高自立,屈爱桃,等.蒙药忠伦阿汤的抗炎镇痛作用及对胶原诱导性关节炎大鼠足肿胀的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):184.

[责任编辑 聂淑琴]