

原生痛的镇痛抗炎作用研究

董珍珍¹, 高原¹, 蔡润兰¹, 宗传杰¹, 刘洪美¹, 解素花^{2*}

(1. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 药用植物研究所, 北京 100193;
2. 北京同仁堂技术开发有限公司, 北京 100075)

[摘要] 目的: 研究原生痛的急性毒性和镇痛抗炎作用。方法: 以 Bliss 法计算原生痛单次 ig 小鼠的 LD₅₀; 以小鼠扭体法、热板法及大鼠压痛法测定其镇痛作用; 以角叉菜胶致大鼠足肿胀模型、小鼠腹腔毛细血管通透性模型及佐剂致大鼠关节炎模型观察原生痛抗炎作用。结果: 原生痛 LD₅₀ 为 30.10 g·kg⁻¹; 95% 的可信限为 25.85 ~ 34.66 g·kg⁻¹。小鼠 0.184, 0.369 g·kg⁻¹ 和大鼠 0.184 g·kg⁻¹ 以上剂量, 对化学刺激性、热刺激性或机械刺激性疼痛均有明显的镇痛作用。对非特异急性炎症模型或佐剂性关节炎模型也有显著的抗炎作用。结论: 原生痛一次性给药镇痛作用突出, 且有较宽的安全窗, 适用于风湿性关节炎等病症疼痛明显者缓急之用。

[关键词] 原生痛; 镇痛; 抗炎

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0265-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0933.017.html>

[网络出版时间] 2012-10-12 9:33

The Analgesic and Anti-inflammatory Actions of Yuanshengtong Formula

DONG Zhen-zhen¹, GAO Yuan¹, CAI Run-lan¹, ZONG Chuan-jie¹, LIU Hong-mei¹, XIE Su-hua^{2*}

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences
and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;
2. Beijing Tongrentang Technologies Co., Ltd., Beijing 100075, China)

[Abstract] **Objective:** To study the analgesic and anti-inflammatory actions of Yuanshengtong formula (YSTF), as well as the acute toxicity of YSTF. **Method:** The median lethal dose (LD₅₀) of YSTF to mice was calculated with Bliss method. Writhing method and hot plate method in mice and tenderness test in rats were used

[收稿日期] 20120709(438)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项“十二五”课题(2012ZX09301-002-001); 国家自然科学基金(81173645)

[第一作者] 董珍珍, 硕士生, 从事中药药理研究, Tel: 010-57833511, E-mail: dongzhenzhen33@126.com

[通讯作者] * 解素花, 高级工程师, 从事中药新药及保健品研制开发工作, Tel: 010-87632654, E-mail: xiesuhua@tongrentang.com

[8] Huang R B, Eniola-Adefeso O. Shear stress modulation of IL-1 β -induced E-selectin expression in human endothelial cells [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31874.
[9] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 272.
[10] 阎艳丽, 吉梅, 宋晓宇, 等. 当归芍药散对血脂异常大鼠抗氧化能力及动脉壁血管细胞黏附分子-1 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 25.

[11] 马悦颖, 刘建勋, 李澎, 等. 痰瘀同治方含药血清对 ox-LDL 损伤人脐静脉内皮细胞 NF- κ B 和 ICAM-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 140.
[12] Makó V, Czúcz J, Weiszó Z, et al. Proinflammatory activation pattern of human umbilical vein endothelial cells induced by IL-1 β , TNF- α , and LPS [J]. Cytometry A, 2010, 77(10): 962.
[13] 游云, 张毅, 廖福龙. 血流剪应力、生物力药理学与疾病防治[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(3): 53.

[责任编辑 何伟]

to evaluate the analgesic effect. Paw swelling caused by carrageenan in rats, increased permeability of abdominal cavity induced by acetic acid in mice, adjuvant arthritis model in rats was established by Freund's complete adjuvant. The anti-inflammatory effect of YSTF was evaluated. **Result:** The LD₅₀ of YSTF was 30.10 g·kg⁻¹ with the 95% confidence range of 25.85-34.66 g·kg⁻¹. YSTF had prominent analgesic and anti-inflammatory effects both in mice at 0.184 and 0.369 g·kg⁻¹ and more than 0.184 g·kg⁻¹ in rats. **Conclusion:** YSTF has significant analgesic effect and exhibits low toxicity. It can be applied to slow down rheumatic arthritis and other disease with sharp pain.

[**Key words**] Yuanshengtong formula; analgesic effect; anti-inflammatory effect

原生痛方出于民间验方“仲氏止痛散”,由炙草乌、延胡索、桂枝等多味中药组成,临床主要用于风湿性关节炎、类风湿性关节炎等引起的关节肌肉疼痛明显者。临床经验显示,该药温经散寒而尤以止痛见长,对风湿性关节炎、类风湿性关节炎属于中医辨证之寒痹(痛痹)者,服用后止痛作用突出,且具有用量小、用药次数少(仅给药 1 次)及镇痛作用出现快的特点。为进一步证实其疗效,我们进行了相应的药理学实验,为原生痛的临床应用提供依据。

1 材料

1.1 药物与试剂 原生痛(干浸膏,1 g 原生痛干浸膏相当于 18.45 g 生药),由中国医学科学院药用植物研究所植化室提供;盐酸哌替啶片(青海制药厂,批号 20000809);醋酸泼尼松(天津市力生制药厂,批号 0109021-8);卡介苗(北京生物制品研究所,批号 20010605);伊文思蓝(Fluka 公司进口分装,批号 82-11-02);角叉菜胶(Sigma 公司,批号 17H1148);其他试剂为国产分析纯。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重(18±2)g,Wistar 大鼠,体重 180~220 g,雌雄均用,均由中国医学科学院实验动物研究所繁殖场提供,合格证号分别为 SDXK(京)11-00-0006;SDXK(京)11-00-0006。

1.3 仪器 XZC-2B 型自控温度热板仪,XZC-A 型压痛仪(山东省医学科学院设备维修供应站),752 光栅分光光度计(上海第三分析仪器厂),大鼠容积测定仪及足肿胀周长测定尺(自制)。

2 方法

2.1 急性毒性实验^[1-4] 70 只小鼠随机分为 7 组,每组 10 只,雌雄各半。给药剂量为 14.39,16.60,22.69,28.41,35.42,44.28,55.35 g·kg⁻¹(以生药计,下同)。禁食 12 h,不禁水,分别 ig 给药 1 次。连续观察 14 d,记录死亡动物数及毒性反应情况。解剖观察死亡动物的主要脏器变化。采用 Bliss 法计算药物的半数致死量(LD₅₀)。

2.2 对醋酸致小鼠扭体反应的影响^[5-7] 取 75 只

小鼠,雌鼠 35 只,雄鼠 40 只,按体重随机分为 5 组(每组 15 只,雌 7 只雄 8 只)。分别为:空白对照组(等容积蒸馏水),阳性对照组(盐酸哌替啶 0.05 g·kg⁻¹),原生痛 3 个剂量组(0.184,0.369,0.738 g·kg⁻¹)。ig 给药 30 min 后,ip 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL/只。观察注射后 15 min 内出现扭体次数。并计算镇痛率。

$$\text{镇痛率} = (\text{扭体次数}_{\text{对照组}} - \text{扭体次数}_{\text{给药组}}) / \text{扭体次数}_{\text{对照组}} \times 100\%$$

2.3 对小鼠热板反应的影响^[5] 将雌性小鼠置于(55±0.2)℃热板仪上,以小鼠足底接触热板至出现舔足反应的潜伏期(s)为痛阈指标。选取反应潜伏期在 10~30 s 内的合格小鼠 50 只,随机分为 5 组,给药剂量同 2.2。给药前各鼠测 2 次痛阈,取平均值作为给药前痛阈。然后 ig 给药后每隔 30 min 测定 1 次痛阈,共测 3 次。比较各时间点痛阈与给药前痛阈的差异。

2.4 对大鼠压痛反应的影响^[8] 实验前受试大鼠进行压痛反应训练。将大鼠右后足置于压力棒钝刀口下,随着压力的增加,动物会出现疼痛反应,本实验以大鼠缩腿为疼痛反应指标^[9]。经多次训练后大鼠对压痛反应趋于稳定,选取训练合格动物随机分为 5 组,分别为:空白对照组(等容积蒸馏水),阳性对照组(盐酸哌替啶 0.05 g·kg⁻¹),原生痛 3 个剂量组(0.092,0.184,0.369 g·kg⁻¹),每组 10 只,雌雄各半。给药前测定 2 次痛阈,取平均值作为给药前痛阈。各组大鼠均 1 次 ig 给药,空白对照组给同体积蒸馏水。给药后每隔 30 min 测定 1 次痛阈,共测 3 次。比较各时间点痛阈与基础痛阈的差异。

2.5 对角叉菜胶致大鼠足肿胀的抑制作用^[8,10] 雄性大鼠 50 只按体重随机分为 5 组,分别为空白组(等容积蒸馏水),阳性对照组(醋酸泼尼松 0.01 g·kg⁻¹),原生药 3 个剂量组(0.092,0.184,0.369 g·kg⁻¹)。测定每鼠致炎前的右后足跖周长(cm)为基础值。实验前 1 d 原生痛各组 ig 给药 1 次,空白组

给等体积生理盐水,第2天给药0.5 h后,各大鼠右侧足跖中央sc致炎剂1%角叉菜胶0.1 mL,于注射后1,2,3,4,5,6 h分别测1次右后足跖周长,计算足肿胀度(致炎后周长与致炎前周长之差)。

$$\text{肿胀抑制率} = (\text{平均肿胀度}_{\text{对照组}} - \text{平均肿胀度}_{\text{给药组}}) / \text{平均肿胀度}_{\text{对照组}} \times 100\%$$

2.6 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响^[5] 雄性小鼠按体重随机分为5组,空白组(等容积蒸馏水)、阳性对照组(醋酸泼尼松0.01 g·kg⁻¹)及原生痛3个剂量给药组(0.184,0.369,0.738 g·kg⁻¹),每组动物连续ig给药3 d,试验前称体重,末次药后1 h,各鼠iv 0.5%伊文思兰溶液0.02 mL·g⁻¹,随即ip 0.8%醋酸溶液0.2 mL/只,20 min后处死小鼠,用6 mL生理盐水注入腹腔,收集冲洗液,3 000 r·min⁻¹离心15 min,取上清液于590 nm处比色,以吸光度(A)判断小鼠腹腔毛细血管的通透性。

$$\text{抑制率} = (A_{\text{对照组}} - A_{\text{给药组}}) / A_{\text{对照组}} \times 100\%$$

2.7 对佐剂性多发性关节炎的抑制作用^[8,11-12]

2.7.1 对原发性病变的影响 雄性大鼠按体重随机均分为5组,即模型对照组、阳性对照组(醋酸泼尼松0.01 g·kg⁻¹)、原生痛高、中、低3个剂量组(0.092,0.184,0.369 g·kg⁻¹)。实验前各鼠右后足踝关节处作标记,测定各鼠足容积2次,取平均值作为给药前正常足容积,各组给药30 min后,每鼠右后足跖皮内注射所制备完全佐剂^[13]0.05 mL(内含死结核杆菌0.5 mg)致炎。记录致炎6,18,24,48 h各组大鼠右后肢足容积(mL)。以足肿胀度(致炎后足体积与正常足体积差值)表示药物的抗炎效果,并计算肿胀抑制率。计算公式同2.5。

2.7.2 对继发病变的治疗作用 健康雄性大鼠致炎前测定大鼠左后肢足周长后,每鼠右后足跖皮内注射所制备佐剂0.05 mL(内含死结核杆菌0.5 mg)致炎。于致炎后第19天选择继发病变明显者随机分为5组。分组及剂量同2.5。连续给药5 d,记录致炎19,21,23,26 d后各组大鼠左后肢足跖周长的变化,以足肿胀率表示药物的抗炎效果。

$$\text{足肿胀率} = (\text{致炎后足周长} - \text{正常足周长}) / \text{正常足周长} \times 100\%$$

2.8 数据统计分析 采用SPSS 13.0软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,自身前后比较采用配对t检验,组间比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 有显著差异。

3 结果

3.1 急性毒性实验 小鼠ig给药后,5 min左右动物出现活动减少,并出现较明显的腹式呼吸等中毒

症状。多数动物死亡出现在0.5~3 h。死前部分动物肌肉痉挛抽搐,死后部分动物口腔及肛门有黄棕色药液状液体,解剖发现多数迅速死亡动物胃部有较明显胀气,其他脏器(如心脏、肝脏、肺、脾、肾脏等)未见异常。用Bliss法计算(16.60 g·kg⁻¹已为全部存活,故14.39 g·kg⁻¹不参与计算)小鼠ig原生痛的LD₅₀为30.10 g·kg⁻¹,95%的可信限为(25.85~34.66) g·kg⁻¹。(LD₅ = 17.39 g·kg⁻¹, LD₉₅ = 52.19 g·kg⁻¹)。

3.2 对醋酸致小鼠扭体反应的影响 原生痛3个剂量组ig给药后小鼠扭体次数均明显少于空白对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。原生痛3个剂量组给药后对小鼠扭体反应有不同程度的抑制作用,并呈一定的剂量效应关系。见表1。

表1 原生痛对醋酸引起的小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 扭体数/次 | 镇痛率/% |
|-------|-----------------------|-------------------------|-------|
| 空白对照 | - | 16.7 ± 10.9 | - |
| 盐酸派替啶 | 0.050 | 0.1 ± 0.5 ²⁾ | 99.2 |
| 原生痛 | 0.184 | 9.5 ± 7.4 ¹⁾ | 43.1 |
| | 0.369 | 4.6 ± 4.8 ²⁾ | 72.4 |
| | 0.738 | 3.8 ± 6.1 ²⁾ | 77.2 |

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (图1~3同)。

3.3 对小鼠热板反应的影响 原生痛1次ig中、高剂量组后60 min痛阈明显高于给药前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与空白对照组痛阈变化值比较其差异也有显著性。但0.184 g·kg⁻¹剂量组各时点痛阈无明显变化。见表2。

3.4 对大鼠压痛反应的影响 盐酸派替啶组大鼠给药后3个时点痛阈均明显提高,在给药后60 min时达到高峰。空白组各时点痛阈无明显变化。原生痛低剂量(0.092 g·kg⁻¹)组各时点痛阈或痛阈变化值与给药前或空白对照组比较差异无显著性,但0.184,0.369 g·kg⁻¹剂量组给药后30,60 min痛阈明显高于给药前($P < 0.05$),与空白对照组痛阈变化值比较其差异也有显著性。见表3。

3.5 对角叉菜胶致大鼠足肿胀的抑制作用 原生痛3个剂量组对角叉菜胶性足肿胀均有不同程度的抑制作用,其作用持续时间与所用剂量有关,高剂量组作用可持续6 h。见图1。

3.6 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 原生痛高、中、低3个剂量组均有不同程度抑制醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的作用。中、高剂量与空白对照组比较差异显著($P < 0.01$),低剂量组虽

表 2 原生痛对小鼠热板痛反应时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | 给药前痛阈 /s | 给药后不同时点痛阈(痛阈变化)/s | | |
|-------|---------------------------|-------------|---|---|----------------------------|
| | | | 30 min | 60 min | 90 min |
| 空白对照 | - | 13.6 ± 2.3 | 14.6 ± 3.1 (1.0 ± 2.7) | 13.8 ± 2.6 (0.2 ± 2.5) | 14.8 ± 3.0 (1.2 ± 3.7) |
| 盐酸派替啶 | 0.050 | 13.7 ± 2.6 | 17.7 ± 7.0 ³⁾ (4.0 ± 5.5) | 20.4 ± 7.6 ³⁾ (6.7 ± 8.0) ¹⁾ | 19.9 ± 9.4 (5.7 ± 8.9) |
| 原生痛 | 0.184 | 13.0 ± 2.6 | 14.5 ± 3.6 (1.45 ± 2.9) | 13.2 ± 2.3 (0.15 ± 3.2) | 14.8 ± 3.2 (1.8 ± 3.5) |
| | 0.369 | 12.2 ± 2.0 | 11.0 ± 2.5 (-1.2 ± 3.6) | 15.4 ± 3.9 ³⁾ (3.2 ± 3.1) ¹⁾ | 11.8 ± 2.5 (-0.4 ± 3.1) |
| | 0.738 | 12.4 ± 2.2 | 14.0 ± 5.6 (1.6 ± 5.0) | 17.3 ± 2.4 ⁴⁾ (4.9 ± 3.5) ²⁾ | 13.6 ± 4.7 (1.2 ± 5.0) |

注:与空白对照组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01;与同组给药前比较³⁾P < 0.05, ⁴⁾P < 0.01(表 3 同)。

表 3 原生痛对大鼠压痛反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药前痛阈 | 给药后不同时间点痛阈(痛阈变化) | | |
|-------|-----------------------|------------|---|--|--|
| | | | 30 min | 60 min | 90 min |
| 空白对照 | - | 11.6 ± 2.9 | 10.9 ± 3.4 (-0.6 ± 2.9) | 11.7 ± 2.8 (0.16 ± 3.4) | 11.4 ± 2.4 (-0.2 ± 2.7) |
| 盐酸派替啶 | 0.050 | 10.1 ± 4.6 | 16.2 ± 3.6 ⁴⁾ (6.1 ± 5.0) ²⁾ | 21.0 ± 5.9 ⁴⁾ (10.9 ± 8.6) ²⁾ | 17.4 ± 6.5 ³⁾ (7.3 ± 10.1) ²⁾ |
| 原生痛 | 0.092 | 9.3 ± 1.2 | 10.3 ± 3.4 (1.0 ± 3.1) | 11.7 ± 3.0 (2.4 ± 3.0) | 10.1 ± 3.6 (0.8 ± 3.4) |
| | 0.184 | 10.0 ± 2.4 | 14.7 ± 6.2 ³⁾ (4.7 ± 5.9) ¹⁾ | 13.0 ± 2.3 ³⁾ (3.0 ± 3.1) | 11.8 ± 3.3 (1.8 ± 4.1) |
| | 0.369 | 10.4 ± 2.7 | 13.9 ± 4.4 ³⁾ (3.5 ± 4.2) ¹⁾ | 16.4 ± 4.8 ³⁾ (6.0 ± 5.9) ¹⁾ | 11.6 ± 4.0 (1.2 ± 4.8) |

表 4 原生痛对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | n | A | 抑制率/% |
|-------|---------------------------|----|----------------------------|-------|
| 空白对照 | - | 10 | 0.570 ± 0.13 | - |
| 醋酸泼尼松 | 0.010 | 11 | 0.266 ± 0.06 ¹⁾ | 53.3 |
| 原生痛 | 0.184 | 12 | 0.454 ± 0.11 | 20.4 |
| | 0.369 | 11 | 0.339 ± 0.06 ¹⁾ | 40.5 |
| | 0.738 | 10 | 0.352 ± 0.07 ¹⁾ | 38.2 |

注:与空白对照组比较¹⁾P < 0.01。

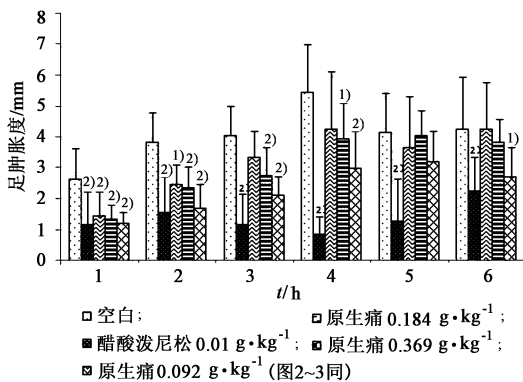


图 1 原生痛对角叉菜胶性足肿胀的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

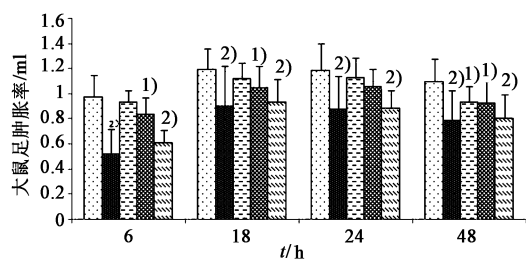
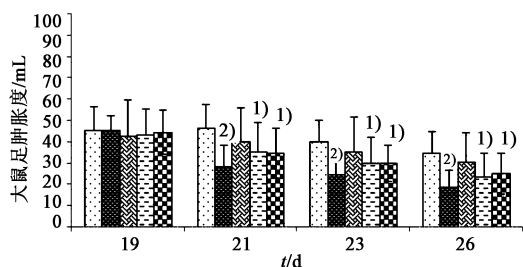
有抑制小鼠腹腔毛细血管通透性的增高的趋势,与空白对照组比较无显著差异。见表 4。

3.7 对佐剂性多发性关节炎的抑制作用

3.7.1 对原发性病变的影响 原生痛各剂量组对

佐剂性关节炎模型早期炎症所致足趾肿胀有不同程度的抑制作用,其中 0.184, 0.369 g·kg⁻¹ 剂量组作用更明显,且呈现较明显的量效关系。见图 2。

3.7.2 对继发病变的影响 原生痛对佐剂性关节炎继发病变治疗性给药,高、中剂量组可使对侧迟发型超敏反应性足肿胀程度明显下降。见图 3。

图2 原生痛对佐剂性关节炎发病变的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)图3 原生痛对佐剂性关节炎继发病变的影响($\bar{x} \pm s, n=11$)

4 讨论

原生痛由功擅祛风湿、温经散寒止痛的中药炙草乌、延胡索、桂枝等组成,临床用于风湿痹证而疼痛明显者,因其尤善温经散寒止痛,故尤以治疗寒痹而痛甚为其特点,临床收到较好疗效。

本实验通过 Bliss 法计算经 ig 小鼠 LD_{50} 为 $30.10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于临床日用量的 640 倍。按动物系数折算,相当于 60 kg 成人每日用量的 70 倍以上。可见,临床按原生痛成人日服用 1.4 ~ 2.8 g 安全性是有保障的。

实验证实,原生痛确有较好的镇痛作用,对化学刺激、热刺激及机械刺激所致的疼痛,均呈现出较好的止痛作用。在镇痛方面,原生痛具有用药量小(扭体实验,小鼠最小有效量为 $0.184 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),用药次数少(仅给药 1 次)及镇痛作用出现较快(小鼠扭体及大鼠压痛实验,给药 30 min 即呈现出明显的镇痛效果)的特点。

实验还发现,原生痛对大鼠佐剂性关节炎,无论是原发性炎症还是继发性炎症均有明显的抑制作用,对其他实验性关节肿胀(角叉菜胶所致的大鼠足肿胀)有明显的抑制作用,并可抑制醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增高。其明显的镇痛及抗

炎作用,为原生痛治疗疼痛明显之风湿痹证提供了药理学依据与临床应用的参考。目前原生痛颗粒剂已获国家食品药品监督管理局(SFDA)临床批件并已完成了临床实验,有望正式用于临床。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学)[S]. 北京:人民卫生出版社,1994:203.
- [2] 袁伯俊,王治乔. 新药临床前安全性评价[M]. 北京:军事医学科学出版社,1997:23.
- [3] 赵启鹏,王张,蒲友明,等. 康定乌头及其炮制品的急性毒性和抗炎镇痛作用研究[J]. 中药药理与临床,2009,25(1):42.
- [4] 叶绿萍,黄志俭,刘小意,等. 赶山鞭水提取物及醇提取物毒性及抗炎镇痛作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):204.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1993:360,361,377,378,305.
- [6] 刘芬,刘洁,陈霞,等. 氧化苦参碱的镇痛作用及其机制[J]. 吉林大学学报:医学版,2005,31(5):883.
- [7] 王秋静,路航,吕文伟,等. 飞龙掌血水提物镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(5):35.
- [8] 徐淑云. 药理实验方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1994:697,714,723.
- [9] Kitchen I. Modification of an analgesy meter for paw-pressure antinociceptive testing in neonatal rats [J]. Pharmacol Methods, 1984, 12(4):255.
- [10] 高建平,金若敏,朱培庭,等. 养肝利胆颗粒抗炎镇痛解痉作用实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(3):59.
- [11] 田纪祥,李洪梅,李小芹,等. 健骨蠲痹胶囊抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):186.
- [12] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1991:298,300,304,353.
- [13] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药学药理学 毒理学)[S]. 北京:中华人民共和国卫生部药政局,1993:118.

[责任编辑 何伟]