

经络舒胶囊对糖尿病大鼠活血化瘀及抗炎镇痛作用

张永萍, 孔德明*, 徐剑, 徐廷婷

(贵阳中医学院, 贵阳 520002)

[摘要] 目的: 观察经络舒胶囊对糖尿病大鼠的活血化瘀、抗炎镇痛作用。方法: 经络舒胶囊药粉每次给药高、中、低剂量组(大鼠为 1.4, 0.7, 0.35 g·kg⁻¹; 小鼠为 2.8, 1.4, 0.7 g·kg⁻¹), 阳性药糖脉康颗粒剂量为 2.5 g·kg⁻¹, 每天 ig 给药 1 次。Wistar 大鼠 ip 链脲佐菌素(STZ)制成糖尿病大鼠模型, 将动物随机分为正常对照组、模型对照组、西药阳性对照组、中药阳性对照组、经络舒胶囊高、中、低剂量组, ig 连续 60 d 进行高、中、低切变率的全血比黏度测定; 以正常大鼠组胺所致的大鼠毛细血管通透性增加及棉球肉芽肿形成检测抗炎作用; 以热板法和醋酸致小鼠扭体法检测镇痛作用。结果: 经络舒胶囊能明显降低糖尿病大鼠血液全血的高、中、低切变率的全血比黏度, 对组胺所致的大鼠毛细血管通透性增加无明显的抑制作用; 对棉球肉芽肿的形成有明显的抑制作用; 给药后 30, 60 min 均能延长热板法小鼠痛阈; 能明显减少醋酸致小鼠扭体次数。结论: 经络舒胶囊对糖尿病大鼠具有明显的活血化瘀、抗炎、镇痛作用。

[关键词] 经络舒胶囊; 糖尿病大鼠; 活血化瘀; 抗炎镇痛

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0172-03

Effect of Jingluoshu Capsule for Activating Blood Circulation to Remove Blood Stasis, its Action of Anti-inflammation and Analgesic in Diabetic Rats

ZHANG Yong-ping, KONG De-ming*, XU-jian, XU Ting-ting

(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Jingluoshu Capsule for activating blood circulation to remove blood stasis (ABCRBS), and its analgesic and anti-inflammatory action in diabetic rats. **Method:** High, medium and low dose groups of Jingluoshu Capsule, 1.4, 0.7, 0.35 g·kg⁻¹ in rats and 2.8, 1.4, 0.7 g·kg⁻¹ in mice accordingly, were established. Positive medicine (Tangmaikang Granules) was ig given once daily at the dose of 2.5 g·kg⁻¹. The diabetic rat model was established by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) in Wistar rats. The animals were randomly divided into normal control group, model control group, positive medicine control group, positive control group of Chinese medicine, high, medium and low dose groups of Jingluoshu Capsule. of the efficacy of the drugs was evaluated with hemorrheological parameters, anti-inflammation and analgesic tests. **Result:** Jingluoshu Capsule could decrease the whole blood viscosity at high shear rate, show inhibitory action on the increase in capillary permeability induced by histamine. The capsule significantly inhibited the formation of granuloma induced with cotton ball. After 30 and 60 minutes of administration, it could prolong the time of first licking feet in the hot-plate test in mice and increase the pain threshold. The capsule could also significantly decrease the number of twisting body induced by acetic acid in mice, showing a significant analgesic effect. **Conclusion:** Jingluoshu

[收稿日期] 20101008(011)

[基金项目] 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项项目(黔科合农字[2005]5001号)

[第一作者] 张永萍, 学士, 教授, 硕士研究生导师, 从事药物新制剂新技术与新剂型研究, Tel: 0851-5652346, E-mail: gyzhyp@yahoo.com.cn

[通讯作者] *孔德明, 大学, 教授, 硕士研究生导师, 从事中西医结合内分泌相关临床与科研研究, Tel: 0851-5652992, E-mail: gyzyxydb@sina.com

Capsule has significant effect of activating blood circulation to remove blood stasis, and anti-inflammatory, analgesic actions in diabetic rats.

[Key words] Jingluoshu Capsule; diabetic rats; activating blood circulation to remove blood stasis; anti-inflammatory and analgesic effect

经络舒胶囊是贵阳中医学院孔德明教授的经验方,由丹参、三七、水飞蓟组成,有益气养阴,扶正合营,行滞通脉,活络止痛之功。根据其功能主治,本实验在链脲佐菌素性糖尿病动物模型上观察其活血化瘀,抗炎镇痛作用。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠,体重 200 ~ 250 g,昆明种小鼠,体重 18 ~ 25 g,雌雄兼用均为广西医科大学医学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(桂)2003-0003,实验动物使用许可证号 SYXK(桂)2003-0005。

1.2 药物与试剂 经络舒胶囊(以下简称经络舒)由贵阳中医学院中药制剂研究开发中心提供,批号 20050601;糖脉康颗粒,由成都中汇制药有限公司提供,050617;链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)由美国 Sigma 公司提供,批号 S0130-1G, 015K1279;精蛋白锌胰岛素注射液,由中国江苏万帮生化医药股份有限公司提供,批号 0506208;肝素钠注射液,由上海第一生化药业有限公司提供,批号 030803;其他均为分析纯。

1.3 仪器 LG-R-80A 血液黏度仪,北京中科富邦医疗设备有限公司,JA1003N 电子天平,上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂,DK-600 恒温水浴锅,上海精密实验设备有限公司,721 分光光度计,上海精密科学仪器有限公司。

2 方法

2.1 糖尿病大鼠的制备 取雄性 Wistar 大鼠,体重 200 ~ 250 g,实验前禁食 12 h,然后 ip 链脲佐菌素($48 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,临用前用枸橼酸缓冲液配制)造模,72 h 后以 One-Touch 血糖测定仪测定动物禁食 12 h 的空腹血糖,血糖 $> 15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 者为糖尿病大鼠^[1]。

2.2 对糖尿病大鼠血液流变学指标的影响 将大鼠随机分成正常对照组;将糖尿病成模大鼠分为模型对照组;胰岛素 2 U/只对照组;中药糖脉康 $2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对照组;经络舒高、中、低($1.4, 0.7, 0.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量组。分组后即开始给药,每天 1 次,连续 60 d,各组 ig 容积均为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,于第 61 天采全

血用 1% 肝素抗凝,测定血液流变学。

2.3 对大鼠棉球肉芽肿形成的影响 取 Wistar 大鼠 60 只,雌雄兼用,体重 200 ~ 250 g,乙醚麻醉,在无菌条件下作胸部切口,将 5 mg 的灭菌棉球植入两侧腋窝皮下,术后随机分为模型对照组、西药地塞米松 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组、中药糖脉康组(剂量同 2.2)、经络舒高、中、低剂量组(剂量同 2.2),每组 10 只。第 2 天开始给药,空白对照组给等量生理盐水($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),每天 1 次,连续 8 d,第 9 天处死大鼠,测定肉芽肿净质量。

2.4 经络舒的镇痛作用

2.4.1 热板法 取鼠痛阈值合格小鼠 72 只,体重 18 ~ 22 g,随机分为空白对照组、西药组(吗啡 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)、中药糖脉康 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig 组、经络舒高、中、低剂量($2.8, 1.4, 0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig)组,每组 12 只。分组后各小鼠分别给药,每天 1 次,连续 3 d,空白对照组给等量生理盐水($20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。分别测定末次给药后 30, 60 min 的痛阈。

2.4.2 扭体法 取小鼠 72 只,雌雄兼用,体重 18 ~ 22 g,动物分组与给药同 2.4.1。末次给药后 30 min,各小鼠 ip 0.6% 醋酸 0.2 mL,观察小鼠在注射醋酸后 20 min 内出现的扭体反应次数。

2.5 对大鼠毛细血管通透性的影响^[4] 取 Wistar 大鼠 50 只,雌雄兼用,体重 200 ~ 250 g,随机均分为空白对照组、西药阳性对照组(扑尔敏, im)、中药糖脉康组(剂量同 2.2)、经络舒高、中、低剂量组(剂量同 2.2),每组 10 只。分组后各大鼠分别给药,每天 1 次,连续 3 d,空白组给等量生理盐水($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。末次给药后 30 min,在大鼠背部 sc $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 组胺 0.1 mL,立即 iv 1% 伊文思蓝生理盐水 $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,20 min 后处死大鼠,切取背部着色皮斑,剪碎置于 5 mL 生理盐水-丙酮(3:7)混合液中浸泡 24 h,离心取上清液用 721 分光光度计于 610 nm 处测定吸光度(A),以 A 大小反映毛细血管通透性。

2.6 数据处理 实验数据采用华西医科大学卫生统计学教研室的《中国医学百科全书-医学统计学》统计软件包(2 版)进行有关检验。计量数据以 $\bar{x} \pm s$

表示,用 t 检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对糖尿病大鼠血液流变学黏度的影响

舒高、中剂量组能明显降低糖尿病大鼠全血的高、中、低切变率的全血比黏度,见表 1。

3.2 对大鼠棉球肉芽肿形成的影响

经络舒高剂量组对棉球肉芽肿的形成有明显的抑制作用,见表 2。

表 1 经络舒对糖尿病大鼠血液流变学全血黏度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	全血黏度/mPa·s		
			200 s ⁻¹	40 s ⁻¹	10 s ⁻¹
正常对照	-	8	3.67 ± 0.51 ²⁾	5.11 ± 0.79 ²⁾	22.95 ± 5.21 ²⁾
模型对照	-	9	5.02 ± 0.72	7.22 ± 1.11	35.47 ± 7.32
胰岛素对照 ³⁾	2	9	3.80 ± 0.66 ²⁾	5.13 ± 1.03 ²⁾	22.28 ± 5.58 ²⁾
糖脉康对照	2.5	8	4.17 ± 1.26	5.70 ± 1.57 ¹⁾	27.05 ± 7.28 ¹⁾
经络舒	1.40	9	4.05 ± 0.66 ²⁾	5.26 ± 1.09 ²⁾	26.43 ± 5.89 ¹⁾
	0.70	8	4.17 ± 0.73 ¹⁾	5.52 ± 1.11 ²⁾	28.52 ± 4.66 ¹⁾
	0.35	9	5.00 ± 0.64	6.44 ± 1.28	30.53 ± 5.61

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;³⁾剂量为 U/只。

表 2 经络舒对大鼠棉球肉芽肿形成的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	棉球肉芽肿/mg
空白对照	-	16.80 ± 5.29
地塞米松	0.004	11.20 ± 2.35 ²⁾
糖脉康对照	2.5	12.40 ± 3.24 ¹⁾
经络舒	1.4	12.50 ± 3.27 ¹⁾
	0.7	14.90 ± 4.65
	0.35	17.50 ± 6.35

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

3.3 对热板致痛的镇痛作用

经络舒高剂量组给药后 30,60min 均能延长小鼠首次舔足的时间,表明经络舒能提高小鼠痛阈值,具有明显的镇痛作用,见表 3。

表 3 经络舒对小鼠热板致痛的镇痛作用($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	药后 30 min		药后 60 min	
		痛阈值/s	痛阈值/s	痛阈值/s	痛阈值/s
空白对照	-	20.6 ± 8.2	23.4 ± 7.2		
吗啡对照	0.01	43.0 ± 14.3 ²⁾	44.2 ± 14.2 ²⁾		
糖脉康对照	5	28.5 ± 9.8 ¹⁾	28.7 ± 6.9		
经络舒	2.8	28.9 ± 10.2 ¹⁾	33.9 ± 9.6 ²⁾		
	1.4	24.1 ± 8.9	29.0 ± 9.9		
	0.7	21.9 ± 11.5	25.4 ± 9.7		

3.4 对醋酸致痛的镇痛作用

经络舒高剂量组能明显减少小鼠扭体次数,表明有镇痛作用,见表 4。

3.5 对大鼠毛细血管通透性的影响

经络舒高、中剂量组对组胺所致的大鼠毛细血管通透性增加有一定的抑制作用,其中以高中剂量组的抑制率分别为 21.1%,9.14%,但与对照组比较差异无统计学意义。

表 4 经络舒对醋酸致小鼠扭体的镇痛作用($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	扭体反应/次
空白对照	-	36.8 ± 21.5
吗啡对照	0.01	1.8 ± 1.8 ²⁾
糖脉康对照	5	21.8 ± 6.6 ¹⁾
经络舒	2.8	19.8 ± 10.7 ¹⁾
	1.4	24.8 ± 18.1
	0.7	24.4 ± 7.7

4 讨论

气阴两虚是糖尿病病理变化及预后的关键,瘀血阻滞贯穿于糖尿病病理变化的全过程,络脉瘀阻是导致周围神经病变产生的主要病机。本研究针对这一病机特点,以糖尿病大鼠为模型,观察其对炎症反应、痛阈值等的影响,表明经络舒胶囊具有抗炎镇痛的作用。此外,经络舒高、中剂量组能明显降低糖尿病大鼠血液全血的高、中、低切变率的全血比黏度,表明经络舒胶囊具有一定的活血化瘀作用。经络舒胶囊可明显抑制棉球肉芽肿形成,表明其对慢性炎症反应有抑制作用。本实验所得出的结论,为经络舒胶囊用于糖尿病神经病变包括外周神经炎,糖尿病植物神经功能紊乱提供了良好的实验依据。

[参考文献]

[1] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1519.

[责任编辑 聂淑琴]