

蒙药忠伦阿汤的抗炎镇痛作用及对胶原诱导关节炎大鼠足肿胀的影响

李林¹, 高自立², 屈爱桃², 董秋梅^{1*}

(1. 内蒙古医学院中医学院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医学院, 呼和浩特 010110)

[摘要] 目的: 研究蒙药忠伦阿汤的抗炎镇痛作用及对胶原诱导关节炎大鼠模型足肿胀的影响, 为进一步的临床推广应用提供依据。方法: 以蒙药忠伦阿汤 1.4, 0.7, 0.35 g·kg⁻¹ ig 小鼠, 观察动物对二甲苯致耳肿胀、热板试验和扭体试验的反应, 证实其抗炎镇痛作用; 建立 Ⅰ型胶原诱导关节炎(Collagen induced arthritis CIA)大鼠模型, 观察忠伦阿汤 1.8, 0.9, 0.45 g·kg⁻¹ ig, 60 d 对模型大鼠足肿胀的影响。结果: 不同剂量的忠伦阿汤对小鼠耳廓肿胀、热板试验和扭体试验均有明显的抑制作用; 对 Ⅰ型胶原诱导关节炎大鼠的足肿胀有显著的改善。结论: 蒙药忠伦阿汤有明确的抗炎镇痛作用, 并能抑制胶原诱导关节炎大鼠的足肿胀, 具有较好的抑制免疫炎症的作用。

[关键词] 忠伦阿汤; 抗炎; 镇痛; 药理作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)03-0184-03

蒙药忠伦阿汤, 别名合日呼-5 汤, 忠伦 5 汤, 五味润僵汤。是蒙医验方三子汤加上苦参、地格达(或当药)组成, 最早记载于蒙医《四部医典》-《秘诀部》, 距今有 1 000 多年的历史。具有清热、凉血、舒筋、止痛的功能, 用于蒙医常见的热性黄水病, 游痛证, 痛风, 陈旧热, 内热等, 其症状和病程相当于现代医学的类风湿关节炎(RA)。国内已有报道, 临床应用忠伦阿汤加减的类方在治疗 RA 等风湿病方面具有一定疗效^[1]。本课题观察了忠伦阿汤的抗炎镇痛作用及对胶原诱导关节炎大鼠的足肿胀的影响。

1 材料

1.1 药物 忠伦阿汤散, 内蒙古中蒙医院制剂室提供(批号 Z20081216); 雷公藤多苷片, 黄石飞云制药有限公司, (批号 Z42021212); 二甲苯, 天津科盟化工工贸有限公司; 36% 冰醋酸, 天津风船化学制剂有限公司; 牛源性 Ⅰ型胶原, 10 mg/支, Sigma 公司。

1.2 仪器 电子天平, 内蒙古医学院教学专用设备; RB-200 智能热板仪, 成都泰盟科技有限公司。

1.3 动物 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重(20 ±5) g, 清洁级 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重(150 ±20) g, 由内蒙古大学动物试验中心提供, 适应性饲养 1 周后用于试验。

2 方法

2.1 抗炎试验 二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验 取体重(25 ±5) g 小鼠 50 只, 雌雄各半, 随机分为 5 组, 即空白(生理盐水)组; 忠伦阿汤高剂量(1.4 g·kg⁻¹)组; 忠伦阿汤中剂量(0.7 g·kg⁻¹)组; 忠伦阿汤低剂量(0.35 g·kg⁻¹)组; 雷公藤片(0.98 g·kg⁻¹)组。每组 10 只。均 ig, 1 次/d, 共 7 d。末次药后 30 min, 取 0.1 mL 二甲苯涂于各组鼠右耳前后两面致炎。1 h 后, 将小鼠颈椎脱臼处死, 剪下两耳, 用直径 8 mm 的打孔器分别在两耳同一部位打下圆耳片, 迅速称质量, 每鼠右耳片减去左耳片质量即为耳片炎症肿胀度。

2.2 镇痛试验

2.2.1 扭体试验 取体重(25 ±5) g 小鼠 50 只, 雌雄各半, 按体重均分为 5 组, 分组、给药剂量、时间同 2.1。末次给药 30 min 后, ip 0.7% 醋酸溶液 0.2 mL/只, 观察并记录 40 min 内各小鼠的扭体次数。

2.2.2 热板试验 取体重(25 ±5) g 小鼠 50 只, 雌雄各半, 基础痛阈在 30 s 内的小鼠, 按体重分为 5 组, 分组、给药剂量和时间同 2.1。末次药后 30, 60, 90, 120 min 测定各鼠痛阈, 60 s 仍不舔后足者, 立即

[收稿日期] 2010-09-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30860383)

[第一作者] 李林, 教授, 研究方向: 风湿病, Tel: 13947185566, E-mail: lilin5566888@163.com

[通讯作者] * 董秋梅, 教授, 研究方向: 风湿病, Tel: 0471-6657605, E-mail: d. qium@163.com

取出,以免烫伤,并以 60 s 计算。

2.3 胶原诱导大鼠关节炎 将牛源性 Ⅰ 型胶原 10 mg 溶于 0.1 mol·L⁻¹ 醋酸 5 mL 中,质量浓度为 2 g·L⁻¹,在 4℃ 下搅拌使之充分溶解,置于 4℃ 冰箱中过夜。取 5 mL 弗氏完全佐剂(CFA)加入牛源性 Ⅰ 型胶原混合液中(1:1),放置在冰块上不断搅拌,直至完全融合,作为抗原乳剂。取 Wistar 大鼠 60 只,雌雄各半,按体重均匀分为 6 组,模型组、忠伦阿汤高、中、低剂量组和雷公藤组,每组 10 只。于给药前以窄带尺测量大鼠右后足踝关节周长做正常对照值,然后在大鼠右后足跖 sc 抗原乳剂 0.2 mL,于致炎后 21 d 开始给药,按表 4 所示剂量 ig,1 次/d,空白组 ig 10 mL·kg⁻¹,分别在致炎后不同时间测量大鼠右足踝关节周长,以给药前后大鼠足肿胀差值代表关节炎的肿胀度,并观察大鼠耳部红斑,尾部结节等情况。

2.4 统计学方法 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析,多样本均数比较采用单因素方差分析,多样本均数间两两比较采用 LSD 和 S-N-K 法, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验 各药物组与模型组比较,均有明显的抑制作用($P < 0.01$),忠伦阿汤对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用,并表现出一定的量效关系。见表 1。

表 3 忠伦阿汤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	给药后不同时间痛阈/s			
		30 min	60 min	90 min	120 min
模型	-	33.05 ±1.71	33.98 ±1.13	35.25 ±1.32	35.34 ±1.22
忠伦阿汤	0.35	33.45 ±1.85	34.02 ±1.28	36.22 ±1.76	36.58 ±1.66 ¹⁾
	0.70	34.20 ±2.08	34.48 ±1.58	36.58 ±1.32 ¹⁾	37.37 ±1.10 ²⁾
	1.4	34.53 ±1.15	35.30 ±1.17 ¹⁾	37.33 ±1.10 ²⁾	38.01 ±0.81 ²⁾
雷公藤多苷	0.018	34.21 ±1.34	34.65 ±1.00	36.54 ±0.79 ¹⁾	37.24 ±1.06 ²⁾

3.3 对胶原诱导性关节炎大鼠模型足肿胀的影响

忠伦阿汤高、中、低各剂量组与模型组比较,在给药 60 d 后足肿胀度有显著减轻($P < 0.01$);模型组的红、肿、热症状逐步减轻,模型动物中出现的红斑结节和巩膜红肿现象逐渐消退。见表 4。

4 讨论

忠伦阿汤既往单味药的药理研究已经显示出苦参、栀子、诃子、川楝子、地丁^[2-4]对多种细菌、病原微生物具有一定的抑制作用。罗素琴^[5]等测定了蒙药

表 1 忠伦阿汤对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	耳廓肿胀度/mg
模型	-	133.40 ±6.75
忠伦阿汤	0.35	123.70 ±3.80 ¹⁾
	0.7	122.30 ±8.01 ²⁾
	1.4	100.00 ±9.04 ²⁾
雷公藤多苷	0.018	115.40 ±13.06 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.2 镇痛试验

3.2.1 忠伦阿汤对醋酸所致小鼠扭体的影响 忠伦阿汤各组与模型组比较扭体次数明显减少,低剂量组 $P < 0.05$,而中、高剂组、雷公藤组 $P < 0.01$,见表 2。

表 2 忠伦阿汤对醋酸所致小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	扭体次数
模型	-	64.90 ±7.17
忠伦阿汤	0.35	57.00 ±7.73 ¹⁾
	0.7	46.10 ±7.50 ²⁾
	1.4	38.60 ±8.32 ²⁾
雷公藤多苷	0.018	60.30 ±9.97

3.2.2 忠伦阿汤对小鼠热板痛阈的影响 给药后 60 min,忠伦阿汤高剂量痛阈开始提高,90 min 时中、高剂量痛阈提高,120 min 时,低、中、高剂量痛阈均提高,且给药后时间越长,小鼠热板痛阈越高,见表 3。

三子汤散剂(诃子、栀子、川楝子)中的微量元素含量,并发现具有一定的抗炎作用。由此表明,临床蒙医应用忠伦阿汤治疗类风湿关节炎、急性风湿热等是有科学依据的。

观察忠伦阿汤对 Ⅰ 型胶原诱导性关节炎大鼠的足肿胀试验中,给药 60 d 后,各剂量组与模型组比较,有显著差异($P < 0.01$)。说明该方不仅对一般炎症具有抑制作用,而且对胶原诱导的免疫炎症也有较好的抑制作用。

表 4 忠伦阿汤对牛 型胶原致大鼠模型不同时间右后足肿胀程度(珣±s, n=10)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药后大鼠右后足肿胀度/mm				
		7 d	14 d	21 d	40 d	60 d
空白	-	7.8 ±2.18	7.9 ±1.81 ²⁾	7.8 ±1.80 ²⁾	7.8 ±1.83 ²⁾	7.8 ±1.71 ²⁾
模型	-	9.2 ±1.81	15.0 ±2.26	18.8 ±3.52	16.2 ±2.87	14.1 ±3.45
忠伦阿汤	0.45	7.8 ±2.25	14.2 ±2.34	18.09 ±3.12	15.1 ±2.67	9.67 ±2.99 ²⁾
	0.9	7.8 ±2.86	15. ±3.08	17.21 ±3.48	15.1 ±3.27	8.1 ±2.34 ²⁾
	1.8	7.9 ±2.07	14. ±2.91	18.21 ±2.67	14.9 ±2.87	8.3 ±2.96 ²⁾
雷公藤多苷	0.02	7.9 ±2.12	14.3 ±1.18 ¹⁾	18.1 ±3.12 ²⁾	14.3 ±3.12	9.67 ±1.42 ²⁾

蒙医临床应用忠伦阿汤治疗类风湿性关节炎的
风湿热痹型^[6-7], 本试验结果表明该方具有很好的抗
炎、镇痛作用, 能够明显改善胶原诱导性关节炎大鼠
的足肿胀、红斑结节及巩膜炎症状, 显示了较好的抑
制免疫炎症作用。高、中剂量组与临床常用的雷公
藤相比抗炎作用相近, 而镇痛作用还优于雷公藤。
既往的临床观察尚未发现忠伦阿汤有任何毒副作
用, 临床观察中对类风湿关节炎、急性风湿热等疾病
疗效肯定, 并具有天然药性、药量小、药劲大、见效快
等优势, 为民族医药临床治疗类风湿关节炎提供了
科学依据及新方案、新思路。

[参考文献]

[1] 白清云. 中国医学百科全书. 蒙医学[M]. 上海: 上海科
技出版社, 1992: 260.

[2] 中华本草编委会. 中华本草[M]. 北京: 人民卫生出版
社, 1998: 3383, 3866, 4508, 4706, 5764.

[3] 白金亮, 敖银梅. 蒙药复方三子汤的研究进展[J]. 中
国民族民间医药杂志, 2006, 81: 209.

[4] 苏冬青. 桃紫花地丁的药理作用[J]. 中外健康文摘,
2009, 6(17): 46.

[5] 罗素琴, 刘乐乐, 周炎勋. 蒙药三子汤散剂中微量元素
含量[J]. 广东微量元素科学, 2001, 3: 39.

[6] 苏德毕力格, 阿木嘎西迪. 蒙医传统疗法治疗风湿性
关节炎 100 例临床报告[J]. 中国民族民间医药杂志,
2000, 6(3): 17.

[7] 宝泉, 巴图, 吉祥. 蒙药治疗风湿性关节炎 240 例[J].
中国民族民间医药杂志, 2007, 13(5): 13.

[责任编辑 何伟]