跌打消痛片的祛瘀、抗炎作用研究

胡素连*，潘鹏翔，喻征兵，周容晖
(湖南宁乡人民医院药剂科，湖南 410627)

[摘要] 目的：通过对跌打消痛片祛瘀、抗炎作用的药理研究，为临床应用提供试验依据。方法：将大鼠、豚鼠和小鼠随机分为模型、阳性对照和跌打消肿片低、中、高剂量组，用打击法和钳夹法造成瘀血模型，ig 给予跌打消肿片 7d，测量蓝斑面积、吸光度 A 和瘀斑消退面积；用二甲苯及棉球肉芽肿造成炎症模型，测定鼠耳肿胀度和大鼠肉芽重。结果：跌打消痛片能显著降低外伤瘀血型大鼠的受伤腿部皮肤蓝斑面积和依文思蓝含量；能显著降低豚鼠局部皮肤创伤性瘀斑消散率($P < 0.01$)；对二甲苯引起的鼠耳肿胀和大鼠棉球肉芽肿等，均有明显抑制作用($P < 0.01$)。结论：跌打消痛片有明显的祛瘀、抗炎作用。

[关键词] 跌打消痛片；药理试验；祛瘀；抗炎
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0151-03

Effects of Dieda Xiaotong Tablet on Removing Blood Stasis and Anti-inflammation

*HU Su-lian**, *PAN Peng-xiang*, *YU Zheng-bing*, *ZHOU Rong-hui*
(*Ningxiang People s Hospital*, *Changsha* 410627, *China*)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of removing blood stasis and anti-inflammatory of Dieda Xiaotong Tablet to provide an experimental foundation for clinical application. **Method:** The removing blood stasis effect was demonstrated with rat and guinea pig models of hemostasis induced by local punching and clamping accordingly. The anti-inflammatory effect was determined with the models of the swelling ear in mice and cotton ball induced granuloma in rat. The treatment (ig) of Dieda Xiaotong Tablet lasted for 7 days. **Result**: Dieda Xiaotong Tablet markedly reduced blue stain area of skin and Evans content of in hemostasis rats. It could also suppress ear swelling caused by dimethylbenzene in mice and cotton ball induced granuloma in rat ($P < 0.01$). **Conclusion:** Dieda Xiaotong Tablet possesses obvious effect of removing blood stasis and anti-inflammatoion.

[Key words] Dieda Xiaotong Tablet; pharmacological experiment; removing blood stasis; anti-inflammation

跌打消痛片系湖南省宁乡县人民医院药剂科制剂室自主研发的特色制剂，由三七、当归、土鳖虫、乳香、没药、蒲黄等 15 味组成。具有活血散瘀，消肿止痛之功能。用于跌打损伤，闪腰岔气，伤筋，甚或骨折，气血瘀滞不通，见局部疼痛、肿胀、功能障碍等病症，也可用于陈旧性损伤见局部疼痛者。方中三七[1]、土鳖虫[2]、乳香[3]、没药[4]等药，均有明显的活血、抗炎、镇痛作用。为探讨其活血祛瘀消炎作用，对瘀血模型大鼠与豚鼠的祛瘀作用以及小鼠、大鼠的抗炎作用进行了研究。

[收稿日期] 20100603(007)
[通讯作者] * 胡素连，硕士，副主任药师，主要从事中药制剂与研究，Tel: 13875960505，E-mail: 741262756@qq.com

1 材料

1.1 药物与试剂 跌打消痛片由湖南省宁乡县人民医院生产，批号 060407，本研究按 15 片/日计算，即成人服 4.5 g/日。伤科跌打片由湖南安邦制药有限公司生产，批号 061204，用法用量 口服，1 次 4 片，1 日 2 次，片重 0.4 g，成人共服 3.2 g/日。试剂依文思蓝等，均为 AR 级。

1.2 动物 昆明种小鼠，雌雄兼用，体重(20 ±2) g；SD 系清洁级大鼠，雌雄兼用，体重(200 ±20) g，豚

鼠,雌雄兼用,体重 300 ~350 g,由长沙市开福区东创试验动物服务部提供,许可证号 2006-0001,合格证号 001039。

1.3 仪器 751G-W 分光光度计,上海分析仪器厂。

2 方法

2.1 外伤瘀血模型大鼠瘀斑的测定[5] 取 SD 大鼠若干只,将其大腿剃毛,选无损伤皮肤的大鼠,用 1 kg 铁锤(底部直径 3 cm) 自 20 cm 高度自由落下,砸伤其大腿,选没有断骨的大鼠 50 只,随机分成 5 组,每组 10 只,雌雄各半。按表 1 剂量 ig 给药 7 次,1 次/d,ig 容积各组均为 10 mL·kg^{-1}体重。于末次给药 1 h 后自尾静脉 iv 1% Evans 4 mL·kg^{-1},20 min 处死,然后剥皮,测量蓝斑面积,再用标准的 2 cm 直径打孔器打下蓝染皮片,用 7∶3 丙酮与生理盐水混合液 4 mL,分两次浸泡,收集浸泡液,再加入上述混合液 5 mL,在 65 ℃孵育 24 ~36 h,直到皮肤蓝色完全消失,合并浸液,1 500 r·min^{-1} 20 min 后,取上清液于 610 nm 处测定吸光度 A 值。

2.2 豚鼠局部皮肤创伤性瘀斑的测定[5] 取豚鼠 50 只,雌雄不拘。豚鼠背部脱毛 5 cm ×6 cm,24 h 后用老虎钳钳夹皮肤用力逐渐增大,以造成皮下出血为度,1 h 后出现瘀斑,测量瘀斑面积,根据瘀斑面积随机分成 5 组,每组 10 只。按表 2 剂量连续 ig 给药相应药物 7 d,ig 容积各组均为 10 mL·kg^{-1}。于末次给药 1 h 后测量瘀斑消退面积,计算瘀斑消散率 =(给药前瘀斑面积 - 给药后瘀斑面积) /给药前瘀斑面积 ×100%。

2.3 鼠耳肿胀度的测定[6] 取昆明种雄性小鼠 50 只,随机分成 5 组,见表 3。用乙醚浅麻小鼠,将 0.1 mL 二甲苯涂于左耳两面,30 min 按表 5 剂量将相应药物涂于左耳两面,4 h 后处死动物,沿耳廓基线剪下两耳,用 9 mm 打孔器在两耳同一部位打下圆耳片,立即称质量,计算肿胀率 =(左耳质量 - 右耳质量) /右耳质量 ×100%。

2.4 大鼠棉球肉芽组织增生的测定[6] 取 SD 系雄性大鼠 50 只,随机分成 5 组,见表 4。用乙醚浅麻醉,将 10 mg 棉球(先称质量,然后高压灭菌,加氨苄青霉素 1 mg/0.1 mL,50 ℃烘干) 植入腹股沟右侧。按表 4 剂量 ig 相应药物,每天 1 次,连续 7 d,ig 容积各组均为 10 mL·kg^{-1}。第 8 天处死动物,剥离肉芽组织,于 70 ℃烘干称质量,计算肉芽肿净质量 = 肉芽肿干质量 - 棉球质量。

以上各试验动物剂量均按照 70 kg 成人与大鼠 200 g、豚鼠 400 g、小鼠 20 g 体表面积换算,伤科跌打片为成人临床剂量的 2 倍,跌打消痛片低剂量组为成人临床剂量,中剂量与高剂量分别为成人临床剂量的 2,4 倍。

2.5 统计学分析 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,满足正态性及方差分析之多组样品均数间比较采用 F 检验,两两之间比较采用 q 检验,否则用秩和检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对外伤瘀血模型大鼠的影响 与模型组比较,跌打消痛片低、中、高剂量组动物的受伤腿部皮肤蓝斑面积显著性缩小,其受伤皮肤中的 Evans 含量也显著性降低,表明跌打消痛片对外伤瘀血型大鼠的受伤腿部有明显的活血化瘀、消炎消肿的作用;阳性对照药伤科跌打片也具有很好的作用(表 1)。

表 1 跌打消痛片对外伤瘀血模型大鼠的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/g·kg^{-1}	A	蓝斑面积/cm^2
模型	-	0.386 ±0.052	0.803 ±0.183
伤科跌打片	0.576	0.308 ±0.075$^{1)}$	0.455 ±0.171$^{2)}$
跌打消痛片	0.405	0.332 ±0.057$^{1)}$	0.589 ±0.180$^{1)}$
	0.810	0.286 ±0.084$^{2)}$	0.441 ±0.158$^{2)}$
	1.620	0.269 ±0.068$^{2)}$	0.400 ±0.172$^{2)}$

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

3.2 对豚鼠局部皮肤创伤性瘀斑的影响 与模型组比较,跌打消痛片低、中、高剂量组动物的瘀斑消散率均有显著性差异,其局部皮肤创伤性瘀斑消散明显加快,表明跌打消痛片对豚鼠局部皮肤创伤性瘀斑的消散有明显促进作用,具有较好的活血化瘀作用。阳性对照药伤科跌打片也具有很好的作用(表 2)。

表 2 跌打消痛片对豚鼠局部皮肤创伤性瘀斑的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组 别	剂量 /g·kg^{-1}	给药前瘀斑 /cm^2	给药后瘀斑 /cm^2	瘀斑消散率 /%
模型	-	8.24 ±1.33	5.75 ±1.19	30.3 ± 9.5
伤科跌打片	0.496	8.18 ±1.83	4.42 ±0.88$^{1)}$	45.5 ± 6.3$^{2)}$
跌打消痛片	0.349	8.34 ±1.70	4.93 ±1.60$^{1)}$	41.7 ±11.5$^{1)}$
	0.698	8.42 ±1.24	4.24 ±0.80$^{2)}$	49.2 ± 9.0$^{2)}$
	1.395	8.28 ±1.20	3.74 ±1.16$^{2)}$	55.4 ±10.1$^{2)}$

3.3 对小鼠耳廓肿胀的影响 与模型组比较,跌打消痛片低、中、高剂量组动物耳廓肿胀率有显著性差异,其耳廓肿胀明显减轻,表明跌打消痛片对二甲苯

引起的小鼠耳廓肿胀有明显治疗作用, 具有较好的抗炎作用。伤科跌打片对耳廓肿胀也有明显的抗炎作用(表 3)。

表 3　跌打消痛片对小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	左耳重 /mg	右耳重 /mg	肿胀度 /mg	肿胀率 /%
模型	-	39.8 ±6.5	22.6 ±3.2	17.2 ±6.9	76.3 ± 8.8
伤科跌打片	0.832	37.3 ±7.1	23.6 ±4.1	13.7 ±8.6	58.2 ±19.4$^{1)}$
跌打消痛片	0.585	36.4 ±5.2	22.4 ±2.7	14.0 ±9.1	62.4 ±17.9$^{1)}$
	1.170	34.9 ±7.0	22.5 ±3.9	12.4 ±9.5	55.1 ±23.4$^{2)}$
	2.340	35.4 ±6.5	23.1 ±3.1	12.3 ±7.9	53.8 ±19.0$^{2)}$

3.4　对大鼠棉球肉芽组织增生的影响　与模型组比较, 跌打消痛片低、中、高剂量组棉球肉芽肿净重有显著性差异, 能明显抑制大鼠棉球肉芽组织增生, 表明跌打消痛片具有较好的抗炎作用。伤科跌打片也具有明显的抗炎作用(表 4)。

表 4　跌打消痛片对大鼠肉芽肿形成的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	肉芽质量 /mg
模型	-	36.2 ±10.4
伤科跌打片	0.576	26.5 ±4.7$^{1)}$
跌打消痛片	0.405	27.3 ±8.1$^{1)}$
	0.810	25.4 ±5.7$^{2)}$
	1.620	23.5 ±7.7$^{2)}$

4　讨论

外伤往往致使经脉受损, 血不循经溢出脉外, 离经之血留于皮下、肌肉或脏腑瘀结成块, 使局部血流凝滞而致瘀血证。外伤瘀血使局部组织红、肿、热、痛, 导致组织受伤、关节功能受损。气滞血瘀, 筋脉阻滞是其病机, 活血化瘀, 消肿止痛为其治疗大法[7]。

用铁锤砸伤大腿, 造成大鼠外伤血瘀模型[8], 和用钳子夹伤豚鼠皮肤造成外伤血瘀模型, 二者均可见皮肤组织肿胀, 皮下瘀斑形成。局部组织损伤, 毛细血管扩张或破裂, 血管通透性增加, 血液物质渗入组织, 造成肿胀、炎症、瘀斑等[9]。受伤局部皮肤蓝斑面积和受伤皮肤血管通透性能直接反映局部外伤程度。跌打消痛片以三七、乳香、没药、土鳖虫等共奏活血散瘀、消肿止痛之功能, 能降低局部皮肤创伤性瘀斑豚鼠的瘀斑消散率, 减少创伤皮肤中的 Evans 含量, 为跌打损伤等见局部疼痛、肿胀、功能障碍等病症之良方。

本次研究中, 对棉球肉芽组织增生试验进行了改进, 固定了植入棉球的干质量为 10 mg, 这样能消除一定的试验误差, 取得了较好的试验结果。跌打消痛片的镇痛作用与更全面的活血化瘀药效作用, 及活血散瘀、消肿止痛的机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1]　王玉英. 三七消肿止痛散治疗软组织损伤的疗效观察[J]. 中医正骨, 2008, 20(4): 45.
[2]　郎杰　郑玉光　陈连文, 等. 土鳖虫对大鼠抗凝血和促纤溶作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(Z1): 108.
[3]　郭辉, 张玲. 乳香中化学成分和药理作用的研究进展[J]. 食品与药品, 2007, 9(5A): 50.
[4]　陈卫红, 蒋晓煌, 蒋孟良. 没药炮制工艺的研究[J]. 中国医药导报, 2010, 7(7): 45.
[5]　于东安, 杨士友, 黄世福, 等. 复方冰红软胶囊活血化瘀及治疗急性软组织损伤研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 64.
[6]　李仪奎. 中药药理学试验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 317.
[7]　李如春. 消肿散瘀汤治疗急性软组织损伤临床观察[J]. 湖南中医学院学报, 2004, 25(4): 44.
[8]　雷亚锋, 王冬. 自制抗生丸对大鼠外伤瘀血模型血液血管方面的影响[J]. 中国疗养医学, 2007, 16(11): 680.
[9]　李胜利, 方苏亭, 李列大. 白芍止眩方对动物活血止痛调节的试验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(6): 13.

[责任编辑　聂淑琴]