

## 健骨蠲痹胶囊抗炎镇痛作用的实验研究

田纪祥<sup>1,2</sup>, 李洪梅<sup>2</sup>, 李小芹<sup>2</sup>, 孙建辉<sup>2</sup>, 周爱香<sup>2\*</sup>

(1. 江西中医学院, 南昌 330006; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察健骨蠲痹胶囊的抗炎镇痛作用。方法: 采用弗氏完全佐剂致大鼠足肿胀法、巴豆油致小鼠耳肿胀法、棉球致大鼠肉芽肿法评价药物的抗炎作用; 采用扭体法和热板致痛法评价药物的镇痛作用。结果: 健骨蠲痹胶囊能显著抑制佐剂性关节肿胀, 显著减轻巴豆油所致小鼠耳肿胀, 减少大鼠棉球肉芽肿的形成。健骨蠲痹胶囊对醋酸及热刺激诱发小鼠的疼痛均具显著的抑制作用。结论: 健骨蠲痹胶囊具有抗炎和镇痛作用。

[关键词] 健骨蠲痹胶囊; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)05-0186-04

### Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Jiangujuanbi Capsule

TIAN Ji-xiang<sup>1,2</sup>, LI Hong-mei<sup>2</sup>, LI Xiao-qing<sup>2</sup>, SUN Jian-hui<sup>2</sup>, ZHOU Ai-xiang<sup>2\*</sup>

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe anti-inflammatory and analgesic effects of Jiangujuanbi Capsule. **Method:** Rat adjuvant arthritis model was established by Freund's complete adjuvant to observe the joint inflammation; mice

[收稿日期] 2009-10-26

[通讯作者] \* 周爱香, Tel: (010) 64285181

膜。此外, 模型复发组血浆及胃黏膜组织 ET-1A 蛋白表达均明显增加, 而血浆中 NO 含量明显降低, 表明黏膜血流减少促进了胃溃疡复发; PWP 可显著抑制 ET-1A 在血浆和胃黏膜组织中的过高表达, 升高血浆中 NO 的含量, 表明 PWP 通过改善黏膜血流发挥胃黏膜的保护作用, 从而降低 GU 复发。总之, PWP 可抑制 GU 复发, 且此作用与其抗氧化及增加胃黏膜血流量有关。

#### [参考文献]

- [1] 张雪琴, 梁海生. 中药治疗胃溃疡及抗复发研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(3): 202.
- [2] 齐亚娟, 孙丽曼, 白静, 等. 普胃丸抗实验性胃溃疡的药效 [J]. 中成药, 2009, 31(4): 520.
- [3] Takagika, Okabe S. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and several drugs on its healing [J]. J Pharmol, 1969; 19(3): 418.
- [4] Watanabe T, Arakawa T, Fukuda T, et al. Role of

neutrophils in a rat model of gastric ulcer recurrence caused by interleukin 1 [J]. Am J Pathol, 1997, 150: 971.

- [5] Mulligen M S, Ward P A. Immune complex-induced lung and dermal vascular injury: differing requirements for tumor necrosis factor- and IL-1 [J]. J Immunol, 1992, 149: 331.
- [6] Bilici D, Suleyevman H, Banoglu ZN, et al. Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage possibly due to its antioxidant effect [J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(4): 856.
- [7] Kwiecin S, Brzozowski T, Konturek PCh et al. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions [J]. J Physiol Pharmacol, 2002, 53(2): 761.
- [8] 范惠珍, 周志刚, 姜国平. 愈疡散对实验性胃溃疡大鼠血清一氧化氮和血浆内皮素含量的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(9): 42.

ear swelling by croton oil was also used. To evaluate the anti-inflammatory action of Jiangujuanbi Capsule, cotton ball granuloma in rats was used. Writhing method and hot plate method were used to observe the Jiangujuanbi Capsule analgesic effect in mice. **Result:** Jiangujuanbi Capsule could inhibit the rat arthritis, significantly reduce mice ear swelling caused by croton oil, and could reduce granuloma of rats. Jiangujuanbi Capsule reduce obviously the pain of mice which caused by acetic acid and hot plate. **Conclusion:** Jiangujuanbi Capsule has a good anti-inflammatory and analgesic effects.

**[Key words]** Jiangujuanbi Capsule; anti-inflammation; analgesia

健骨蠲痹胶囊由牛膝、杜仲、桂枝、防风等中药组成,具有补益肝肾、强壮筋骨、祛风散寒、除湿通络等功效,主治“痹症”肝肾亏虚、风寒湿痹阻证。本研究根据痹症的病理、症状表现,对健骨蠲痹胶囊的抗炎、镇痛等方面进行了试验研究,为临床的进一步应用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 药物和剂量** 健骨蠲痹胶囊,由中国医药开发中心提供,含 4 g 生药·g<sup>-1</sup>,批号 030412;人临床日用量为 20.0 g 生药,按 60 公斤体重计算为 0.333 g 生药·kg<sup>-1</sup>,按动物与人公斤等效剂量折算,小鼠用 3.6 g 生药·kg<sup>-1</sup>、大鼠用 1.8 生药·kg<sup>-1</sup>为中剂量(相当于临床等效剂量),高剂量为中剂量的 2 倍,低剂量为中剂量的 1/2 倍;通络开痹片,中外合资邢台通络药业有限公司产品,批号 20021015,人临床日用量为 0.015 g·kg<sup>-1</sup>,小鼠用量 0.32 g·kg<sup>-1</sup>,大鼠用量 0.16 g·kg<sup>-1</sup>,为临床等效剂量的 2 倍。

**1.2 动物** CD-1(ICR)小鼠 18~22 g,雌雄各半;Wistar 大鼠,雄性,体重 140~160 g,均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号为 SCXK(京)2002-0003。

**1.3 试剂** Freund's 完全佐剂, Sigma 公司产品,批号 P1503;巴豆油,日本和光株式会社产品,批号 DCCL7737。

**1.4 仪器** Sartorius 电子天平,型号 BP110S,德国产;GJ-8402 型热板测痛仪,浙江产。

## 2 方法

**2.1 对大鼠佐剂性关节炎的影响<sup>[1]</sup>** 选取 140~160 g 雄性大鼠,按体重均匀分为 5 组,每组 10 只,分别为对照组,健骨蠲痹胶囊高、中、低(3.6, 1.8, 0.9 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,通络开痹片组(0.16 g·kg<sup>-1</sup>)为阳性对照组。试验前,先用自制软尺测量每鼠左、右后踝关节周长(cm),作为基础值。大鼠提前 2 d 开始 ig 给药,10 mL·kg<sup>-1</sup>,共 26 d。给药 2 d 后,于右

后足垫皮内注射 Freund's 完全佐剂 0.1 mL/只致炎,分别于致炎后 2 h, 18 h, 4 d 测量大鼠右后踝关节周长;于致炎后 8 d 开始每 4 d 测量各组大鼠左、右后踝关节周长,并观察大鼠耳、尾部是否出现异常及关节变形等现象,测量时间均在给药后 2 h。数据处理采用 *t* 检验(下均同),并计算各时间点肿胀值和抑制率。

**2.2 对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响<sup>[1]</sup>** 小鼠 50 只按体重均匀分组,分别为对照组,健骨蠲痹胶囊高、中、低(7.2, 3.6, 1.8 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,通络开痹片组(0.32 g·kg<sup>-1</sup>), ig 对照组给予相同体积的蒸馏水。连续 3 d, 1 次/d, 末次给药后 1 h, 以 2% 巴豆油 0.05 mL 涂于左耳前后两面,右耳作对照,致炎后 4 h 处死小鼠,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 8 mm 的不锈钢冲子在同一部位分别冲下耳片称重,以左右耳片的重量差为肿胀值,比较组间差异。

**2.3 对大鼠棉球肉芽肿形成的影响<sup>[1]</sup>** 大鼠用乙醚麻醉,在无菌条件下作腹部切口,将 20 mg 灭菌棉球植入两侧腹股沟皮下。术后随机分为 5 组,分组同试验 2.1。手术当天开始给药,1 次/d,连续 7 d,末次药后 1 h 将大鼠断头处死,剥离并取出棉球肉芽组织。于 60 ℃ 烘箱内干燥 12 h 后称重,减去棉球重量,即为肉芽肿净重,比较组间差异。

**2.4 对醋酸致小鼠疼痛反应的影响<sup>[1]</sup>** 取 18~22 g 小鼠,按体重均匀分组,分组同试验 2.2, ig 给药,药后 1 h 小鼠 ip 0.7% 醋酸 0.2 mL/只,5 min 后观察 15 min 内典型的扭体发生数。并计算给药组对疼痛反应的抑制率。

**2.5 对热刺激致小鼠疼痛反应的影响<sup>[2]</sup>** 取 19~20 g 雌性小鼠,用热板测痛仪测定小鼠自放入热板至出现舔足所需时间(s)作为该鼠的痛阈值,凡小鼠舔足时间小于 5 s 或大于 30 s 或跳跃者均弃之不用,将合格小鼠随机分为 5 组,分组同试验 2.2, 各组分别 ig 给药,测定药后 30, 60, 90, 120 min 的痛阈

值。  
**3 结果**  
**3.1 对大鼠实验性(佐剂)关节炎的影响** 由表 1 可见,模型对照组在致炎后 2 h 开始肿胀,致炎后 10 d 左右踝关节肿胀达高峰,20 d 以后逐渐消退,对侧

踝关节于致炎后第 8 d 开始肿胀,前肢也继发肿胀。健骨蠲痹胶囊高、中、低剂量组的大鼠足肿胀值均明显低于模型对照组,并对对侧踝关节继发的肿胀也有抑制作用。

表 1 健骨蠲痹颗粒对大鼠实验性(佐剂)关节炎的影响(均±s, n=10)

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	致炎后足肿胀值/cm和抑制率/(%)							
		2 h	18 h	4 d	8 d	12 d	16 d	20 d	24 d
右足 对照	—	0.57 ±0.09	0.72 ±0.13	0.77 ±0.08	0.81 ±0.10	0.80 ±0.09	0.83 ±0.08	0.85 ±0.08	0.81 ±0.09
通络开痹	0.16	0.50 ±0.07 (12.3)	0.59 ±0.09 (18.1) <sup>1)</sup>	0.64 ±0.10 (16.9) <sup>2)</sup>	0.68 ±0.09 (16.0) <sup>1)</sup>	0.67 ±0.09 (16.3) <sup>1)</sup>	0.70 ±0.08 (15.7) <sup>1)</sup>	0.72 ±0.09 (15.3) <sup>1)</sup>	0.70 ±0.09 (13.6) <sup>1)</sup>
健骨蠲痹	3.6	0.48 ±0.11 (15.8)	0.54 ±0.12 (25.0) <sup>1)</sup>	0.59 ±0.11 (23.4) <sup>2)</sup>	0.63 ±0.12 (22.2) <sup>2)</sup>	0.65 ±0.10 (18.8) <sup>2)</sup>	0.67 ±0.09 (19.3) <sup>2)</sup>	0.70 ±0.12 (17.6) <sup>2)</sup>	0.69 ±0.14 (14.8) <sup>1)</sup>
	1.8	0.49 ±0.06 (14.0)	0.58 ±0.10 (19.4) <sup>2)</sup>	0.62 ±0.11 (19.5) <sup>2)</sup>	0.67 ±0.11 (17.3) <sup>1)</sup>	0.67 ±0.09 (16.3) <sup>2)</sup>	0.69 ±0.10 (16.9) <sup>1)</sup>	0.72 ±0.11 (15.3) <sup>1)</sup>	0.70 ±0.12 (13.6)
	0.9	0.47 ±0.11 (17.5)	0.59 ±0.11 (18.1)	0.64 ±0.10 (16.9) <sup>1)</sup>	0.69 ±0.10 (14.8) <sup>1)</sup>	0.72 ±0.11 (10.0)	0.72 ±0.10 (13.3) <sup>1)</sup>	0.74 ±0.10 (12.9) <sup>1)</sup>	0.72 ±0.11 (11.1)
左足 对照	—	—	—	—	0.32 ±0.10	0.40 ±0.12	0.39 ±0.09	0.42 ±0.09	0.40 ±0.11
通络开痹	0.16	—	—	—	0.26 ±0.10 (18.8)	0.28 ±0.09 (30.0) <sup>1)</sup>	0.29 ±0.09 (25.6)	0.33 ±0.09 (21.4) <sup>1)</sup>	0.32 ±0.09 (20.0) <sup>1)</sup>
健骨蠲痹	3.6	—	—	—	0.22 ±0.08 (31.3) <sup>1)</sup>	0.27 ±0.07 (32.5) <sup>1)</sup>	0.29 ±0.10 (25.6) <sup>1)</sup>	0.33 ±0.05 (17.5)	0.32 ±0.06 (17.9)
	1.8	—	—	—	0.28 ±0.10 (12.5)	0.32 ±0.08 (20.0) <sup>1)</sup>	0.32 ±0.06 (16.7)	0.33 ±0.05 (17.5)	
	0.9	—	—	—	0.27 ±0.14 (18.8)	0.30 ±0.12 (25.0)	0.31 ±0.11 (20.5)	0.34 ±0.10 (19.0)	0.32 ±0.08 (20.0)

注:与模型对照组比较<sup>1)</sup> P<0.05, <sup>2)</sup> P<0.01(下同)

**3.2 对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响**<sup>[11]</sup> 表 2 表明,健骨蠲痹胶囊高、中、低剂量组对巴豆油致小鼠耳肿胀均有明显的抑制作用。

表 2 健骨蠲痹胶囊对小鼠耳水肿的影响(均±s, n=10)

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	耳肿胀值 /mg	抑制率 /%
对照	—	20.6 ±3.50	—
通络开痹片	0.32	15.1 ±4.09 <sup>1)</sup>	26.7
健骨蠲痹胶囊	7.2	14.9 ±4.09 <sup>2)</sup>	27.7
	3.6	16.2 ±3.36 <sup>1)</sup>	21.4
	1.8	15.5 ±4.48 <sup>1)</sup>	24.8

**3.3 对大鼠棉球肉芽肿形成的影响** 由表 3 可见,健骨蠲痹胶囊 3 个剂量组对大鼠肉芽组织增生均有显著的抑制作用。

表 3 健骨蠲痹胶囊对大鼠棉球肉芽肿形成的影响(均±s, n=10)

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	肉芽干重 /mg	抑制率 /%
对照	—	80.8 ±16.95	—
通络开痹片	0.16	65.3 ±20.06 <sup>1)</sup>	19.18
健骨蠲痹胶囊	3.6	62.1 ±20.66 <sup>2)</sup>	23.21
	1.8	67.6 ±22.70 <sup>1)</sup>	16.34
	0.9	67.9 ±18.02 <sup>1)</sup>	15.97

**3.4 对醋酸致小鼠疼痛反应的影响** 表 4 表明,健骨蠲痹胶囊 3 个剂量组均能明显降低小鼠因醋酸刺激引起扭体的发生率,说明其对化学性刺激引起的疼痛有明显的抑制作用。

**3.5 对热刺激致小鼠疼痛反应的影响** 表 5 表明,健骨蠲痹胶囊 3 个剂量组对热刺激致痛均有不同程度的镇痛作用,高、中剂量组作用可持续 2 h。

表 4 健骨蠲痹胶囊对对醋酸致小鼠疼痛反应的影响 (  $\bar{x} \pm s, n=10$  )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	扭体数 /次	抑制率 /%
对照	—	28.5 ± 7.03	—
通络开痹片	0.32	18.6 ± 8.35 <sup>1)</sup>	34.74
健骨蠲痹胶囊	7.2	17.9 ± 8.45 <sup>2)</sup>	37.19
	3.6	19.4 ± 9.00 <sup>1)</sup>	31.93
	1.8	20.4 ± 7.03	28.42

#### 4 讨论

关节炎属于中医“痹症”范畴，“痹症”是由于人体卫、气、营、血失调或(气血)亏损，以致风、寒、湿、热之邪乘虚袭入，壅塞经脉，深入骨骼，久而成痹，出现以肢体关节及肌肉酸痛、麻木、重着、屈伸不利，或关节肿大灼热等为主症的一类病证。肾主骨、肝主筋，故“痹症”与肝肾亏虚关系最为密切，是本病之

本；风寒湿邪外侵为标，故治疗上多采用补益肝肾、强壮筋骨治本，祛风散寒、除湿通络治标。健骨蠲痹胶囊由牛膝、杜仲、桂枝、防风等中药组成。其中牛膝入肾经，为补肝肾、强腰膝之要药，又能祛瘀、通利关节，《本经》谓“主寒湿痿痹，四肢拘挛，膝痛不可屈伸”；杜仲入肝肾经，能补肝肾、强筋健骨，专治肝肾不足引起的腰膝疼痛痿软无力之症，《本经》为本品“主腰脊痛，补中，益精气，坚筋骨。”牛膝、杜仲相伍，补肝肾、强筋骨，以治其本；桂枝辛温祛风散寒、通络止痛，《药性本草》谓其可“祛冷风疼痛”；防风辛甘微温，祛风胜湿，与桂枝等合用以散风寒湿邪，《本经》谓治“风行周身，骨节疼痛”。统观其方，此方从中医药理论研究出发，合理选择药物，并且根据药效作用严密地配伍，达到了治病的有效目的。

表 5 健骨蠲痹胶囊的镇痛作用(热板法)(  $\bar{x} \pm s, n=10$  )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	痛阈基础值 /s	药后不同时间痛阈/s			
			30 min	60 min	90 min	120 min
对照	—	18.9 ± 5.2	15.8 ± 5.1	15.6 ± 5.1	17.0 ± 3.9	17.3 ± 4.9
通络开痹片	0.32	19.1 ± 4.4	21.7 ± 4.9 <sup>1)</sup>	22.1 ± 5.5 <sup>1)</sup>	22.9 ± 6.6 <sup>1)</sup>	22.1 ± 5.2 <sup>1)</sup>
健骨蠲痹胶囊	7.2	18.9 ± 5.0	21.1 ± 4.7 <sup>1)</sup>	22.9 ± 5.6 <sup>2)</sup>	22.5 ± 6.6 <sup>1)</sup>	23.0 ± 5.1 <sup>1)</sup>
	3.6	19.2 ± 5.3	17.0 ± 4.1	21.2 ± 5.6 <sup>1)</sup>	23.4 ± 6.0 <sup>1)</sup>	22.2 ± 5.4 <sup>1)</sup>
	1.8	18.8 ± 5.0	19.6 ± 5.8	19.1 ± 5.5	22.3 ± 6.6 <sup>1)</sup>	21.1 ± 5.7

大鼠佐剂性关节炎与人体的类风湿性及风湿性关节炎等“痹症”的形成和表现有类似之处<sup>[3]</sup>。实验结果显示健骨蠲痹胶囊能明显抑制由佐剂引起的足跖关节肿胀，明显减轻巴豆油所致的小鼠耳肿胀，减少大鼠棉球肉芽肿的形成；减少小鼠扭体次数和提高小鼠的痛阈值，对醋酸及热板刺激诱发的小鼠疼痛均有明显的抑制作用。以上试验结果证明，健骨蠲痹胶囊具有明显的抗炎、镇痛作用，从而起到治疗“痹症”的作用，为健骨蠲痹胶囊临床治疗“痹症”

提供了一定的动物实验依据。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 377.
- [3] 黎莉, 白琳, 张永忠, 等. 通络蠲痹胶囊的药效学研究[J]. 中药材, 2002, 25(4): 248.