

## 疼痛的中医证候实验研究(Ⅱ)

沈欣,李德凤\*,宗桂珍,刘颖

(中国中医科学院中药研究所,北京 100700)

**[摘要]** 目的:结合经典方剂观察中医证候和疼痛之间的相互关系及中医的治疗作用,初步探讨中医“不荣则痛,不通则痛”的病机理论,探索中医药治疗疼痛的有效途径。方法:在慢性坐骨神经痛动物模型和叠加气滞、气虚、血瘀、血虚中医证候动物模型上进行镇痛研究,观察受试药物对不同模型的镇痛作用,比较分析各证型和各方剂之间的作用特点。结果:对于模型动物慢性神经痛,补益类方剂均有明显的治疗效果,如补血方四物汤表现最好,在单一疼痛、气虚疼痛、血虚疼痛、血瘀疼痛、气滞疼痛的治疗中都取得一定的治疗效果,而行气药四逆散则无明显治疗作用。结论:对于慢性疼痛而言,血虚、血瘀为主要致病因素,治疗中补法为较有效手段。

**[关键词]** 疼痛;证候;镇痛

**[中图分类号]** R 285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0174-03

祖国医学对疼痛的整体动物实验和临床研究近年来开展得十分迅速,但对中医治疗疼痛内在机制目前认识仍然不足,尤其从证候角度少有报道,本研究拟通过对疼痛动物模型进行证候分型研究,求证中医“不荣则痛,不通则痛”理论在疼痛治疗中的实际效果,运用中药传统经典处方,以证候为出发点反证中药的镇痛作用,在慢性坐骨神经疼痛模型上结合 4 种基本证候模型观察 4 个中医基础方剂的镇痛效果。

### 1 材料与方法

**1.1 受试药物** 行气方四逆散(柴胡 6 g,白芍 9 g,炙甘草 6 g,枳实 6 g);补气方四君子汤(人参 10 g,白术 9 g,茯苓 9 g,炙甘草 6 g);活血方生化汤(当归 25 g,川芎 9 g,桃仁 6 g,干姜 2 g,炙甘草 2 g);补血方四物汤(当归 10 g,川芎 5 g,白芍 12 g,熟地黄 12 g)。提取方法:10 倍量水提,提取两次,每次 1 h。

**1.2 造模方法** 慢性坐骨神经疼痛模型:Wistar 大鼠(体重 200~230 g,雄性)用 10% 水合氯醛麻醉后俯卧固定,于背部腰骶部常规消毒后,沿正中中线外 3~4 mm 切开皮肤,逐层钝性分离皮下组织及肌肉,暴露右侧 L4-S1 锥体,用小号蚊式钳轻轻钳去 L4-L5 横突,可看到 L4-L5 脊神经及其合并而成的坐骨神

经根部,采用 0# 丝线,在坐骨神经干上宽松结扎 3 次,3 个线圈之间留有 1 mm 左右间隙,剪去多余线头,将神经轻轻摆放回原位置,逐层缝合肌肉、皮下组织和皮肤。假手术组动物仅切开皮肤,顿性分离肌肉组织,不结扎神经,其它处理同模型动物。造模后次日开始给药,各给药组分别 ig 相应剂量的药物水溶液,模型组和假手术组给同体积的蒸馏水,共 20 d。证候模型造模为气虚证(游泳劳损法)、血虚证(失血法)、血瘀证(低温法)、气滞证(激惹法)。

**1.3 测定方法** 大鼠清醒状态下,采用疼痛分析仪(YLS-3E 型疼痛分析仪,山东省医学科学院设备站)测量机械性痛阈值。此装置是在大鼠患侧足趾第 3,4 跖骨间,通过一个钝头有机玻璃圆锥体,逐渐增大压力直到大鼠嘶叫挣扎试图抽回后爪为止,此时仪器压力值(g)为大鼠机械痛阈值。

### 2 结果

**2.1 各方对大鼠慢性坐骨神经结扎模型的镇痛作用** 补气、补血大剂量组痛阈值明显高于模型对照组,与模型对照组比较有显著性差别,而其他各药对坐骨神经结扎所致大鼠疼痛无明显的抑制作用,见表 1。

**2.2 各方对气虚证大鼠慢性坐骨神经结扎模型的镇痛作用** 补气、补血组痛阈值明显高于模型对照组,与模型对照组比较有显著性差别,而其他各药对坐骨神经结扎所致气虚证大鼠疼痛无明显的抑制作用,见表 2。

**2.3 各方对血虚证大鼠慢性坐骨神经结扎模型的镇痛作用** 活血、补血组痛阈值明显高于模型对照

**[收稿日期]** 2009-12-07

**[基金项目]** 中国中医科学院基本科研自选课题(Z33)

**[通讯作者]** \* 李德凤, Tel: (010) 84042798, E-mail: adelezhao@sina.com

组,与模型对照组比较有显著性差别,而其他各药对坐骨神经结扎所致血虚证大鼠疼痛无明显的抑制作用,见表 3。

表 1 各方对大鼠慢性坐骨神经结扎疼痛模型的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	痛阈值 /g
假手术	—	1 045.9 ± 127.8 <sup>2)</sup>
模型对照	—	645.6 ± 168.7
芬必得	0.075	931.5 ± 190.5 <sup>2)</sup>
补气方	0.8	880.5 ± 193.5 <sup>1)</sup>
补气方	0.4	773.5 ± 180.4
活血方	1.2	801.5 ± 195.1
活血方	0.6	799.7 ± 177.5
补血方	1.2	941.1 ± 221.3 <sup>1)</sup>
补血方	0.6	716.4 ± 164.1
行气方	0.8	818.2 ± 211.5
行气方	0.4	787.8 ± 169.4

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

表 2 各方对气虚证大鼠慢性坐骨神经结扎疼痛模型的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	痛阈值 /g
假手术	—	1 013.4 ± 223.9 <sup>2)</sup>
模型对照	—	696.6 ± 136.8
补气方	0.8	918.6 ± 221.7 <sup>1)</sup>
行气方	0.6	815.9 ± 188.4
活血方	1.2	787.5 ± 209.8
补血方	1.2	858.6 ± 133.5 <sup>1)</sup>

表 3 各方对血虚证大鼠慢性坐骨神经结扎疼痛模型的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 g·kg <sup>-1</sup>	痛阈值 /g
假手术	—	1 069.8 ± 193.7 <sup>2)</sup>
模型对照	—	729.5 ± 129.3
补气方	0.8	868.9 ± 224.3
行气方	0.6	873.1 ± 197.5
活血方	1.2	936.5 ± 205.8 <sup>1)</sup>
补血方	1.2	943.4 ± 231.1 <sup>1)</sup>

2.4 各方对血瘀证大鼠慢性坐骨神经结扎模型的镇痛作用 活血、补血组痛阈值明显高于模型对照组,与模型对照组比较有显著性差别,而其它各药对坐骨神经结扎所致血瘀证大鼠疼痛无明显的抑制作用,见表 4。

表 4 各方对血瘀证大鼠慢性坐骨神经结扎疼痛模型的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	痛阈值 /g
假手术	—	922.7 ± 143.8 <sup>2)</sup>
模型对照	—	683.3 ± 119.4
补气方	0.8	772.9 ± 146.9
行气方	0.6	749.8 ± 182.8
活血方	1.2	824.4 ± 117.3 <sup>1)</sup>
补血方	1.2	815.1 ± 162.5 <sup>1)</sup>

2.5 各方对气滞证大鼠慢性坐骨神经结扎模型的镇痛作用 补气组痛阈值明显高于模型对照组,与模型对照组比较有显著性差别,而其它各药对坐骨神经结扎所致气滞证证大鼠疼痛无明显的抑制作用,见表 5。

表 5 各方对气滞证大鼠慢性坐骨神经结扎疼痛模型的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	痛阈值 /g
假手术	—	1 009.4 ± 116.7 <sup>2)</sup>
模型对照	—	694.6 ± 177.3
补气方	0.8	869.6 ± 184.1 <sup>1)</sup>
行气方	0.6	795.0 ± 147.6
活血方	1.2	770.7 ± 187.7
补血方	1.2	876.9 ± 206.9 <sup>1)</sup>

### 3 讨论

试验中表明证候模型对慢性疼痛有一定的加重作用,其加重次序依次为血虚、气虚、气滞、血瘀,对于慢性神经疼痛而言,血虚、气虚为主要作用因素。在运用典型方剂治疗中,补益类方剂均有明显的治疗效果如补血方四物汤表现最好,在单一疼痛、气虚疼痛、血虚疼痛、血瘀疼痛、气滞疼痛的治疗中都取得一定的治疗效果,而行气药四逆散则无明显治疗作用。作者共进行了急性、慢性疼痛两种模型的证候探讨,可以得到以下初步结论:证候和疼痛有一定的相关性,改善证候可以减轻疼痛的程度;没有含明确镇痛中药一样可以达到镇痛目的;中药镇痛的靶点和核心可能就是整体气血水平;可以根据整体气血水平设计出相应的药物组合。本试验是一个探讨性的工作,尚有很多的不足,如对方剂组成及功效的复杂性没有更深入的分析、观察指标较少、证候模型

3.4 对血清 IL-10 水平的影响 模型组 IL-10 水平较正常组明显升高,24 h 达到高峰。18 h 和 24 h 时,

清热解毒方组较模型组有明显降低。头孢克肟组较模型组在 6,24 h 降低作用显著。结果见表 4。

表 4 清热解毒方对造模大鼠血浆 IL-10 含量的影响( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	6 h	12 h	18 h	24 h
正常	—	46.57 ± 8.16	51.73 ± 7.93	41.36 ± 6.49	43.38 ± 26
模型	—	49.05 ± 7.53 <sup>1)</sup>	85.17 ± 10.38 <sup>2)</sup>	153.80 ± 7.84 <sup>2)</sup>	222.55 ± 16.61 <sup>2)</sup>
清热解毒	18	41.52 ± 13.59 <sup>3)</sup>	64.65 ± 8.16 <sup>3)</sup>	113.37 ± 8.95 <sup>4)</sup>	141.50 ± 7.05 <sup>4)</sup>
头孢克肟	0.02	33.29 ± 8.79 <sup>4)</sup>	81.03 ± 7.86	143.77 ± 6.62 <sup>3)</sup>	151.61 ± 7.41 <sup>4)</sup>

#### 4 讨论

腹腔感染时产生大量相关细胞因子和炎症介质,根据其作用及产生时间可分为两类,一类为前炎细胞因子或早期细胞因子,如 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 等,主要介导组织损伤;另一类为抗炎症细胞因子或远期细胞因子如 IL-4, IL-10 等,可平衡前者的损伤效应,起一定的保护作用,炎症反应一旦失去控制,将产生严重后果<sup>[5]</sup>。

为探讨腹腔感染时机体的变化,作者观察了血循环内毒素及细胞因子 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 的水平。腹膜炎时异常浓度的内毒素和细胞因子在血流中的存在,提示这些介质可能与器官的损伤相关。肝脏枯否细胞以及肺泡吞噬细胞是细胞因子的重要来源,亦是脂多糖的主要靶细胞,脓毒症早期内毒素激活这些细胞产生的促炎细胞因子和抗炎细胞因子可能对脏器产生直接损伤作用<sup>[6]</sup>。实验结果证明,宿主体内的内毒素、TNF- $\alpha$ , IL-6 以及 IL-10 水平与细菌感染性疾病的严重程度相关,而清热解毒方可以有效降低血清内毒素及细胞因子水平而减轻脏器损伤。

祖国医学重视整体观,其阴阳平衡和脏腑理论认为,“阴平阳秘”是维持机体各脏腑系统功能平衡的生理学基础。其对机体调控和疾病诊疗的整体观恰恰与现代免疫调节治疗方法相吻合,为防治腹膜炎开辟了一条新的途径。尽管中药的许多治疗机制尚不能很好地用现代医学理论加以全面的解释,但

其疗效本身表明了其实用价值,其机制很可能是全面的调控,即真正发挥了“免疫调节”的作用。

#### [参考文献]

[1] Schoeffel U, Jacobs E, Ruf G, *et al.* Intraperitoneal macro-organisms and the severity of peritonitis[J]. *Eur J Surg*, 1995, 161(7): 501.

[2] Elizabeth D E, Papanthassoglou R N, Jan A, *et al.* Expression of critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29: 709.

[3] Suzuki Y, Lu Q, Xu DZ, *et al.* Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity is inhibited in cultured intestinal epithelial cells by endotoxin or nitric oxide[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 15(5): 871.

[4] Yang R, Han X, Uchiyama T, *et al.* IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(3): 621.

[5] 于泳浩, 崔乃强, 傅强, 等. 大承气颗粒对重型脓毒症促炎-抗炎反应平衡的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2004, 10(6): 409.

[6] Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G, *et al.* Trauma: the role of the innate immune system[J]. *World J Emerg Surg*, 2006, 20(1): 15.

(责任编辑 何伟)

(上接第 175 页)

本身的复杂性和病证结合模型的确定性。更多的思考将促进中药治疗疼痛的研究向更深一步发展。

#### [参考文献]

[1] 王绵之. 方剂学讲稿[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 266, 137, 285, 376.

[2] 陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京: 北京医

科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 178, 202, 261, 302.

[3] 李军兰, 方肇勤. 气虚证动物模型造模方法综述[J]. *上海中医药大学学报*, 2004, 18(3): 56.

[4] 梁毅, 方碧琴, 等. 血虚证小鼠模型制作及评价[J]. *湖南中医杂志*, 2001, 23(9): 3.

[责任编辑 何伟]