

# 桂龙药膏的药效学研究

刘元<sup>\*</sup>, 韦焕英, 蒋珍藕, 龙杰超

(广西中医药研究院, 南宁 530022)

[摘要] 目的: 观察桂龙药膏的主要药效学作用。方法: 采用佐剂致大鼠关节炎、巴豆油致小鼠耳肿胀及棉球致大鼠肉芽组织增生、注射新鲜血液致大鼠足跖底部血肿与瘀斑、重物撞击致小鼠足跖部外伤性瘀血、热板致小鼠疼痛等模型, 观察桂龙药膏 ig 给药的药效学作用。结果: 桂龙药膏能明显抑制佐剂致大鼠关节炎, 说明其对免疫性炎症模型有明显的抗炎作用; 桂龙药膏能明显抑制小鼠耳肿胀及棉球致大鼠肉芽组织增生, 说明其对非特异性炎症模型也有明显的抗炎作用; 桂龙药膏能明显加速大鼠、小鼠足跖底部瘀斑的吸收; 并有显著的镇痛作用。结论: 桂龙药膏具有抗炎、活血散瘀、镇痛作用。

[关键词] 桂龙药膏; 佐剂性关节炎; 抗炎; 活血散瘀; 镇痛

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)03-0097-03

桂龙药膏是中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂第八册收载品种<sup>[1]</sup>。主要由肉桂叶、过岗龙、土茯苓、红药、红杜仲、玉朗伞等中药组成, 具有祛风除湿, 舒筋活络, 温肾补血之功效, 用于治疗风湿骨痛, 慢性腰腿痛, 肾阳不足, 气血亏虚引起的贫血、失眠多梦、气短心悸、多汗、厌食、腹胀、尿频等症。目前, 对桂龙药膏有关药理及临床应用, 尚未见公开报道。为了给桂龙药膏临床用药提供可靠的科学依据, 我们从抗风湿、抗炎、活血散瘀、镇痛等方面, 观察桂龙药膏的药理作用, 现将实验结果报道如下。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明小鼠, 普通级, 合格证号: 桂医动字第 11004 号; Wistar 大鼠, 普通级, 合格证号: 桂医动字第 11005 号, 均由广西中医学院动物实验中心提供。

**1.2 药品** 桂龙药膏, 批号 980728, 由广西钦州市邦琪药业有限责任公司提供, 每克膏含总药材 7.38 g, 试验时用蒸馏水配制成所需浓度药液备用; 醋酸泼尼松片, 批号: 990414, 江苏鹏鹞药业有限公司生产; 地塞米松片, 批号: 990508, 广东省河源市康泰制药厂; 罗通定片, 批号: 970627, 广西南宁制药企业集团公司生产; 硫酸亚铁片, 批号: 990419, 桂林市制药

厂生产; Freund's 完全佐剂, Sigma 公司产品。

## 2 方法与结果

**2.1 对大鼠佐剂性关节炎的抑制作用<sup>[2-3]</sup>** 取体重(200~250)g 雄性 Wistar 大鼠 50 只, 按体重随机分为 5 组, 每组 10 只。造型前用游标卡尺分别测量左右后肢足跖底部厚度作为造型前正常值。各组大鼠于乙醚麻醉下, 右后肢足跖底部 sc Freund's 完全佐剂 0.05 mL·只<sup>-1</sup>造型, 注射佐剂后第 8 d 开始给药, 其中 3 组分别 ig 桂龙药膏为生药 54.5, 27.2, 13.6 g·kg<sup>-1</sup>; 1 组 ig 醋酸泼尼松 5 mg·kg<sup>-1</sup>; 1 组为空白对对照组, ig 等量蒸馏水。1 次/d, 连续 25 d, 停药后继续观察 3 d, 第 28 d 杀剖动物, 称取胸腺、脾脏、肾上腺。注射前及后 24 h, 此后每隔 2~3 d 各测量大鼠左右足跖部周长 1 次, 同侧足跖给药前后周长之差值为肿胀程度。并观察耳部红斑、尾部小结节等出现情况, 每隔 3~4 d 测体重 1 次, 用 *t* 检验法统计实验结果(下同), 结果见表 1。

结果表明, 右后足于注射佐剂后次日即呈明显肿胀, 逐日加重, 对侧(左足)因迟发超敏反应也于给药后 2 周出现较明显的肿胀。桂龙药膏大、中、小剂量及阳性药(醋酸泼尼松)既可使注射佐剂侧(右)足肿胀明显消退, 又明显抑制另侧(左)后足因迟发超敏反应引起的足肿胀, 无论是泼尼松或桂龙药膏大、中、小剂量组大鼠的耳部红斑及尾部小结节等损害均比对照组明显减轻。在整个观察期内动物摄食量未见明显减少, 体重增长正常(与对照组比较均为  $P > 0.05$ )。对大鼠胸腺、脾脏、肾上腺等脏器

[收稿日期] 2009-05-12

[通讯作者] \* 刘元, Tel: (0771) 5868275; E-mail: liuyuan0821@vip.163.com

亦无明显影响(与对照组比较均为  $P > 0.05$ )。

**2.2 对大鼠足跖底部血肿与瘀斑的影响<sup>[4]</sup>** 取体重 170 ~200 g Wistar 大鼠 50 只,雌雄各半,按体重随机分为 5 组,每组 10 只,造型前用游标卡尺测量每只大鼠后肢右侧足跖中部厚度值,然后从尾静脉抽取新鲜血液 0.15 mL,立即从右侧足跖底部,造成

右侧足跖底部血肿。造型后立即给药,分组剂量同 2.1。1 次/d,连续 2 d。第 1 次给药后 1, 4, 10, 24, 48 h 测量各组大鼠同侧足跖中部厚度值。造型后足跖中部厚度值减去造型前厚度值即为血肿肿胀值,并观察瘀斑消散时间,结果见表 2。

表 1 桂龙药膏对大鼠佐剂性关节炎的影响 (mm, 珣 $\pm$ s, n=10)

组别	剂量 / (生药 g·kg <sup>-1</sup> )	致炎后不同时间(d) 肿胀值											停药后肿胀值	
		1	2	4	6	8	14	18	22	26	29	32	1d	3d
模型对照组	—	7.90 $\pm$ 1.20	10.10 $\pm$ 1.20	9.70 $\pm$ 1.49	8.10 $\pm$ 1.37	6.90 $\pm$ 1.66	6.50 $\pm$ 2.55	6.40 $\pm$ 1.17	6.10 $\pm$ 1.20	6.80 $\pm$ 1.14	6.60 $\pm$ 1.07	6.90 $\pm$ 1.88	7.00 $\pm$ 1.05	6.70 $\pm$ 1.95
致炎足(右)	醋酸泼尼松片 5 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	8.30 $\pm$ 1.31	9.90 $\pm$ 1.99	8.70 $\pm$ 1.95	7.40 $\pm$ 1.81	6.60 $\pm$ 1.07	5.50 $\pm$ 1.71	5.20 $\pm$ 1.08 <sup>1)</sup>	5.10 $\pm$ 1.29	5.20 $\pm$ 1.14 <sup>2)</sup>	5.00 $\pm$ 1.15 <sup>2)</sup>	5.20 $\pm$ 1.14 <sup>2)</sup>	4.70 $\pm$ 1.16 <sup>2)</sup>	6.20 $\pm$ 1.03
	桂龙药膏 54.5	8.30 $\pm$ 1.67	9.90 $\pm$ 1.57	8.80 $\pm$ 1.63	7.60 $\pm$ 1.70	6.20 $\pm$ 1.63	5.60 $\pm$ 1.52	5.5 $\pm$ 1.85	5.60 $\pm$ 2.32	6.40 $\pm$ 1.65	6.00 $\pm$ 1.05	5.60 $\pm$ 1.97 <sup>2)</sup>	5.40 $\pm$ 1.70 <sup>2)</sup>	6.20 $\pm$ 1.92
	27.2	8.70 $\pm$ 1.49	11.00 $\pm$ 1.49	10.10 $\pm$ 1.66	8.10 $\pm$ 1.37	7.10 $\pm$ 1.10	6.70 $\pm$ 1.16	5.90 $\pm$ 1.74	5.50 $\pm$ 1.85	5.60 $\pm$ 1.26 <sup>1)</sup>	5.60 $\pm$ 1.50	5.30 $\pm$ 1.25 <sup>2)</sup>	5.10 $\pm$ 1.05 <sup>2)</sup>	6.00 $\pm$ 1.76
	136	8.40 $\pm$ 1.17	10.3 $\pm$ 1.25	8.80 $\pm$ 2.44	7.50 $\pm$ 1.72	6.60 $\pm$ 1.65	6.50 $\pm$ 1.43	5.70 $\pm$ 1.95	4.90 $\pm$ 1.20 <sup>1)</sup>	5.90 $\pm$ 1.99	5.70 $\pm$ 1.95	5.60 $\pm$ 1.84 <sup>2)</sup>	5.70 $\pm$ 1.05 <sup>1)</sup>	6.30 $\pm$ 1.95
模型对照组	—	0	0.50 $\pm$ 0.53	0.50 $\pm$ 0.53	0.30 $\pm$ 0.43	0	0.90 $\pm$ 0.57	1.40 $\pm$ 0.81	1.60 $\pm$ 0.86	1.40 $\pm$ 0.52	1.60 $\pm$ 0.52	1.80 $\pm$ 0.42	2.10 $\pm$ 0.32	1.80 $\pm$ 0.42
对侧足(左)	醋酸泼尼松片 5 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	0	0.70 $\pm$ 0.48	0.70 $\pm$ 0.48	0.80 $\pm$ 0.42	0.20 $\pm$ 0.42	0.50 $\pm$ 0.71	0.80 $\pm$ 0.63	0.50 $\pm$ 0.53 <sup>2)</sup>	0.60 $\pm$ 0.52 <sup>2)</sup>	0.50 $\pm$ 0.53 <sup>2)</sup>	0.70 $\pm$ 0.82 <sup>2)</sup>	0.40 $\pm$ 0.52 <sup>2)</sup>	1.40 $\pm$ 0.52
	桂龙药膏 54.5	0	0.70 $\pm$ 0.48	0.70 $\pm$ 0.48	0.80 $\pm$ 0.63	0.40 $\pm$ 0.52	1.10 $\pm$ 0.88	0.90 $\pm$ 0.32	0.80 $\pm$ 0.63 <sup>1)</sup>	1.20 $\pm$ 0.63	1.50 $\pm$ 0.71	1.40 $\pm$ 0.52	0.90 $\pm$ 0.74 <sup>2)</sup>	2.10 $\pm$ 0.88
	27.2	0	1.40 $\pm$ 0.70 <sup>2)</sup>	1.40 $\pm$ 0.70 <sup>2)</sup>	1.10 $\pm$ 0.57 <sup>2)</sup>	0.70 $\pm$ 0.43	1.20 $\pm$ 0.63	1.00 $\pm$ 0.67	0.70 $\pm$ 0.67 <sup>1)</sup>	1.20 $\pm$ 0.63	1.00 $\pm$ 0.82	0.90 $\pm$ 0.88 <sup>2)</sup>	0.60 $\pm$ 0.70 <sup>2)</sup>	1.50 $\pm$ 1.03
	136	0	0.60 $\pm$ 0.52	0.60 $\pm$ 0.52	0.40 $\pm$ 0.52	0	0.80 $\pm$ 0.79	0.60 $\pm$ 0.52 <sup>1)</sup>	0.30 $\pm$ 0.67 <sup>2)</sup>	1.10 $\pm$ 0.57	1.10 $\pm$ 0.57	1.10 $\pm$ 0.57 <sup>2)</sup>	0.70 $\pm$ 0.67 <sup>2)</sup>	1.80 $\pm$ 0.79

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 桂龙药膏对大鼠足跖底部血肿与瘀斑的影响 (珣 $\pm$ s, n=10)

组别	剂量 / (生药 g·kg <sup>-1</sup> )	给药后不同时间足跖血肿肿胀度 (mm)					瘀斑消散时间 (h)
		1 h	4 h	10 h	24 h	48 h	
模型对照组	—	1.99 $\pm$ 0.44	1.13 $\pm$ 0.55	1.38 $\pm$ 0.41	1.09 $\pm$ 0.43	0.66 $\pm$ 0.46	88.8 $\pm$ 19.8
醋酸泼尼松片	5 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	1.23 $\pm$ 0.34 <sup>2)</sup>	1.09 $\pm$ 0.36	0.99 $\pm$ 0.28 <sup>1)</sup>	0.73 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>	0.44 $\pm$ 0.26	76.8 $\pm$ 10.1
桂龙药膏	54.5	1.35 $\pm$ 0.25 <sup>2)</sup>	0.58 $\pm$ 0.33 <sup>1)</sup>	0.92 $\pm$ 0.28 <sup>2)</sup>	0.60 $\pm$ 0.19 <sup>2)</sup>	0.34 $\pm$ 0.24	78.0 $\pm$ 13.0
	27.2	1.46 $\pm$ 0.37 <sup>2)</sup>	0.71 $\pm$ 0.28 <sup>1)</sup>	0.76 $\pm$ 0.22 <sup>2)</sup>	0.66 $\pm$ 0.29 <sup>1)</sup>	0.22 $\pm$ 0.21 <sup>1)</sup>	81.6 $\pm$ 12.4
	13.6	1.44 $\pm$ 0.51 <sup>1)</sup>	0.99 $\pm$ 0.19	0.77 $\pm$ 0.22 <sup>2)</sup>	0.84 $\pm$ 0.32	0.54 $\pm$ 0.41	84.0 $\pm$ 12.6

结果表明,桂龙药膏对大鼠足跖底部血肿有明显消肿作用,瘀斑吸收的时间也有一定程度缩短。

**2.3 对小鼠足跖底部外伤性瘀血肿胀的影响<sup>[4]</sup>**

取体重 25 ~30 g 昆明小鼠 50 只,雌雄各半,用内径 3.2 cm,高 27 cm 的圆筒压住小鼠左足,并用 200 g 重砝码从圆筒内自上而下垂直打击,造成左足跖底部外伤性血肿,右足作对照。造型后当天将小鼠随机分为 5 组,每组 10 只。其中 3 组分别 ig 桂龙药膏为生药 72.8, 36.4, 18.2 g·kg<sup>-1</sup>; 1 组 ig 地塞米松片 2 mg·kg<sup>-1</sup>; 1 组为空白对照组, ig 等量蒸馏水。1 次/d,连续 5 d,末次给药后 1 h,各鼠在相同部位剪下左右足,用分析天平称取左右足重量,左足重量减去右足重量,其差值即为血肿胀度,结果见表 3。

表 3 桂龙药膏对小鼠足跖外伤性瘀血肿胀的影响 (珣 $\pm$ s, n=10)

组别	剂量 / (生药 g·kg <sup>-1</sup> )	足跖肿胀度 /mg	抑制率 /%
模型对照组	—	88.5 $\pm$ 31.0	—
地塞米松片	2 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	39.2 $\pm$ 29.7 <sup>2)</sup>	55.7
桂龙药膏	72.8	42.9 $\pm$ 42.2 <sup>1)</sup>	44.4
	36.4	55.6 $\pm$ 42.8	37.2
	18.2	53.0 $\pm$ 24.7 <sup>1)</sup>	40.1

结果表明,桂龙药膏 72.8, 18.2 g·kg<sup>-1</sup>对小鼠足跖底部外伤性血肿有明显消肿作用。

**2.4 对巴豆油所致小鼠耳肿胀的影响<sup>[3]</sup>** 取体重 25 ~30g 昆明小鼠 50 只,雄性,按体重随机分为 5 组,每组 10 只。分组剂量同 2.3。给药后 30 min,每

鼠左耳涂 2% 巴豆油混合致炎液 0.05 mL, 右耳作对照。4 h 后, 小鼠脱颈椎处死, 剪下两耳, 用 9 mm 直径打孔器分别在同一部位打下圆耳片, 用分析天平称重, 左耳片重量减去右耳片重量即为肿胀程度。结果见表 4。

表 4 桂龙药膏对巴豆油所致小鼠耳肿胀的影响(  $\bar{x} \pm s, n = 10$  )

组别	剂量 /(生药 $g \cdot kg^{-1}$ )	耳肿胀度 /mg	抑制率 /%
地塞米松片	$2 \times 10^{-3}$	12.25 $\pm$ 5.31 <sup>2)</sup>	36.5
桂龙药膏	72.8	13.57 $\pm$ 3.96 <sup>2)</sup>	29.6
	36.4	15.18 $\pm$ 4.15 <sup>1)</sup>	21.3
	18.2	16.14 $\pm$ 3.59 <sup>1)</sup>	16.3

结果表明, 桂龙药膏 72.8, 36.4, 18.2  $g \cdot kg^{-1}$  对巴豆油所致小鼠耳肿胀有显著抑制作用。

**2.5 对大鼠棉球肉芽肿的影响<sup>[2]</sup>** 取体重 170 ~ 200 g 雄性 Wistar 大鼠 50 只, 在乙醚浅麻醉无菌条件下, 于大鼠两侧腹股沟皮下各植入 20 mg 无菌棉球一个, 手术后当天将大鼠按体重随机分为 5 组, 每组 10 只。分组剂量同 2.1。1 次/d, 连续 10 d。末次给药后 1 h, 取出棉球肉芽组织, 于 70 °C 烘箱中烘干, 分析天平称重, 减去原棉球重量, 即为肉芽组织净重。结果见表 5。

表 5 桂龙药膏对大鼠棉球肉芽肿的影响(  $\bar{x} \pm s, n = 10$  )

组别	剂量 /(生药 $g \cdot kg^{-1}$ )	肉芽肿干重 /mg	抑制率 /%
醋酸泼尼松片	$5 \times 10^{-3}$	68.9 $\pm$ 8.5 <sup>2)</sup>	23.9
桂龙药膏	54.5	74.0 $\pm$ 15.0 <sup>1)</sup>	18.2
	27.2	78.1 $\pm$ 15.1 <sup>1)</sup>	13.7
	13.6	79.2 $\pm$ 17.7	12.5

结果表明, 桂龙药膏能明显抑制棉球所致大鼠皮下肉芽组织增生。

**2.6 对小鼠的镇痛作用(热板法)<sup>[2]</sup>** 取 18 ~ 22 g 昆明雌性小鼠, 每次 1 只放在热板上, 温度控制在 (55  $\pm$  0.5) °C, 小鼠自放在热板上至出现舔后足所需时间(秒)作为该鼠的痛阈值, 凡痛阈值小于 5 s 或大于 30 s 或跳跃者弃之不用, 将合格的小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 重新测其正常痛阈值, 取两次正常痛阈平均值, 作为该鼠给药前痛阈值。其中 3 组

分别 ig 桂龙药膏为生药 72.8, 36.4, 18.2  $g \cdot kg^{-1}$ ; 1 组 ig 罗通定片 40  $mg \cdot kg^{-1}$ ; 1 组为空白对照组, ig 等量蒸馏水。给药后 1 h, 测小鼠痛阈值, 如 60 s 仍无反应, 将小鼠取出, 以免烫伤, 其痛阈以 60 s 计算。结果见表 6。

表 6 桂龙药膏对小鼠的镇痛作用(热板法)(  $\bar{x} \pm s, n = 10$  )

组别	剂量 /(生药 $g \cdot kg^{-1}$ )	痛阈值		痛阈提高 /%
		给药前	给药后 1 h	
模型对照组	—	17.9 $\pm$ 4.38	18.6 $\pm$ 4.48	—
罗通定片	$4 \times 10^{-2}$	18.2 $\pm$ 4.76	26.8 $\pm$ 10.05 <sup>2)</sup>	47.2
桂龙药膏	72.8	17.6 $\pm$ 4.20	24.5 $\pm$ 8.52 <sup>1)</sup>	39.2
	36.4	18.5 $\pm$ 6.35	22.5 $\pm$ 8.62	21.6
	18.2	18.0 $\pm$ 5.33	20.8 $\pm$ 7.05	15.6

结果表明, 桂龙药膏 72.8  $g \cdot kg^{-1}$  痛阈值有明显提高, 表明桂龙药膏有镇痛作用。

### 3 讨论

大鼠佐剂性关节炎是一免疫性炎症模型, 其特点是多发性关节炎, 发病机制和病理变化与人类风湿性关节炎类似, 对抗炎、免疫药物敏感, 故常用于筛选和研究抗风湿性关节炎新药。本实验通过用血管通透性为主要改变的急性炎症模型、以肉芽组织增生为指标的慢性炎症模型及免疫性炎症模型来评定桂龙药膏的抗风湿性关节炎的疗效。实验结果表明, 桂龙药膏既可明显抑制大鼠佐剂性关节炎的足趾肿胀、耳部红斑及尾部结节, 又可明显抑制多种致炎剂所致炎症早期的毛细血管通透性增高, 渗出和水肿, 也能显著抑制炎症晚期的慢性肉芽肿的形成, 并有明显活血散瘀及镇痛作用, 因此, 桂龙药膏临床用于风湿性关节炎治疗有一定的药理学依据的。

### [参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准[S]. 中药成方制剂, 第八册, 1993: 134.
- [2] 陈奇, 孙建宁, 林志彬, 等. 中药药理研究方法学[M]. 北京, 人民卫生出版社, 1993: 369.
- [3] 李仪奎, 金若敏, 王钦茂, 等. 中药药理实验方法学[M]. 上海, 上海科学技术出版社, 1991: 305.
- [4] 盛炎炎, 朱传琴. 创伤膏消肿止痛的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1997, (1): 1.