

灵通散主要药理作用研究

蒋 健^{1*}, 金若敏², 徐 鸽², 陈卫明², 符胜光²

(1. 上海市曙光医院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学药理毒理研究中心, 上海 201203)

[摘要] 目的: 观察灵通散的抗痛经作用及探讨可能的作用途径。方法: 连续灌胃给药, 观察灵通散对抗缩宫素或 $PGF_{2\alpha}$ 诱发的小鼠扭体反应以及抗炎、镇痛、镇静及活血化瘀作用。结果: 灵通散对缩宫素或 $PGF_{2\alpha}$ 诱发的小鼠扭体反应有较好的对抗作用; 对小鼠热板法所致物理性疼痛有较好的镇痛效果; 对小鼠二甲苯法引起的炎症有抑制作用; 与戊巴比妥钠有一定的协同作用; 灵通散还能降低缩宫素致痛经模型大鼠体外血栓干重和湿重。结论: 灵通散治疗痛经作用显著, 可能通过抗炎、镇痛、镇静及活血化瘀抗血栓形成发挥治疗作用。

[关键词] 灵通散; 痛经; 抗炎; 镇痛; 镇静; 活血化瘀

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)08-0055-04

The Pharmacological Effect of Ling-tong Powder

JIANG Jian^{1*}, JIN Ruo-min², XU Ge², CHENG Wei-ming², FU Sheng-guang²

(1. Shuguang Hospital of Shanghai, Shanghai 201203, China;

2. Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the therapeutic effects and the mechanism of Ling-tong powder on dysmenorrhea. **Methods:** The mice model was established by giving Oxytocin and $PGF_{2\alpha}$. The number and occurrence rate of twisting reaction were observed, the effects of anti-inflammatory, analgesic, sedative, activating blood and eliminating stasis were also observed. **Results:** Ling-tong powder obviously reduced the twisting reaction of mice induced by oxytocin or $PGF_{2\alpha}$. It could alleviate the auricular edema in mice and lessen pains induced by hot plate. It could prolong sleeping time of mice and decrease the weight of the thrombus. **Conclusion:** Ling-tong Powder has marked therapeutic effects on dysmenorrhea, by anti-inflammatory, analgesic, sedative, activating blood and eliminating stasis.

[Key words] Ling-tong powder; dysmenorrhea; anti-inflammation; analgesia; sedation; activating blood and eliminating stasis

痛经(Dysmenorrhea)是指月经前及行经期间, 下腹及腰部痉挛性疼痛, 严重时伴有恶心、呕吐、肢冷, 尤其多见于未婚青年妇女。痛经可分为两大类, 一种是无生殖系统明显病变的, 称为原发性痛经, 另一种是由明确的疾病引起的痛经, 称为继发性痛经。流行病学研究表明痛经是目前妇科最常见疾病, 据国内抽样调查表明, 我国妇女中痛经发生率为

33.1%, 其中原发性者占 53.2%, 痛经严重影响工作者占 13.55%。

灵通散^[1]系纯中药制剂(专利受理 NO. 200610024563.X), 临床主要用于治疗痛经。灵通散可明显缓解痛经患者下腹及腰部痉挛性疼痛, 减轻患者伴有的焦虑紧张等情绪变化, 疗效显著。本研究围绕其功效主治, 从抗痛经以及镇痛抗炎等方面对其进行了药理学实验研究。

1 材料

1.1 药物及试剂 灵通散粉末, 主要由延胡索、五灵脂、乳香、没药、吴茱萸组成。方中各组成药物比

[收稿日期] 2007-11-13

[通讯作者] * 蒋 健, Tel: (021) 53821650; E-mail: jiangjiansg@

126.com

例(按重量)为:延胡索 2 份、五灵脂 2 份、乳香 2 份、没药 2 份、吴茱萸 1 份。主要加工方法为:按重量份取延胡索、五灵脂、乳香、没药、吴茱萸,用 80% 乙醇,8 倍量,回流提取 2.5 h,药液静置,取上清液浓缩至相对密度为 1.15~1.35(65 °C)的浸膏粉备用,棕黄色粉末,每克浸膏粉相当于 5.5g 生药,由曙光医院制剂科提供,批号:20051220;月月舒颗粒,河南省宛西制药股份有限公司提供,批号:050907;缩宫素注射液:上海禾丰制药有限公司提供,批号:6A03010;氯氟前列烯醇(PGF_{2α}类似物),上海市计划生育研究所提供,批号:050808;己烯雌酚注射液,广州明兴制药有限公司提供,批号:050401;阿普唑仑片,上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂提供,批号:060301。

1.2 动物 昆明种小鼠,(18~20)g,清洁级,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,合格证号:SCXK(沪)2003-0003;SD 大鼠,上海斯莱克实验动物有限公司提供,合格证号:SCXK(沪)2003-0002。

1.3 仪器 超级恒温水浴:上海实验仪器厂有限公司,型号:501;模拟血栓仪,上海杉达实业有限公司,型号:MX-300。

2 方法

2.1 抗模型动物痛经的作用^[2,3]

2.1.1 抗缩宫素致小鼠痛经 雌性小鼠,随机分为正常对照组、模型对照组、灵通散低、中、高剂量和月月舒组。灵通散组分别按低、中、高剂量(生药 0.688, 1.375, 2.75 g·kg⁻¹) ig 给药,月月舒组 ig 3.3 g·kg⁻¹,对照组给予等体积蒸馏水 10 ml·kg⁻¹,每天 1 次,连续 5 d。除正常对照组外,其他各组每只小鼠从第 2 天开始 sc 己烯雌酚,连续 4 d,剂量依次为 0.2, 0.1, 0.1, 0.2 mg·d⁻¹,同时正常对照组 ip 等体积的生理盐水。末次给药或蒸馏水 90 min 后,正常对照组 sc 等体积的生理盐水,其余各组小鼠 sc 缩宫素 20 u·kg⁻¹(10 ml·kg⁻¹),观察记录 30 min 内小鼠扭体次数和扭体抑制百分率。

2.1.2 抗 PGF_{2α}致小鼠痛经 雌性小鼠,分组及给药方法同 2.1.1,末次给药或蒸馏水 1 h 后,除正常对照组外,其他各组小鼠 ip PGF_{2α} 2 mg·kg⁻¹,正常对照组 ip 等体积的生理盐水,观察记录 20 min 内小鼠扭体次数和扭体抑制百分率。

2.2 镇痛抗炎作用^[4]

2.2.1 抗热板致小鼠疼痛 取雌性小鼠,选择痛阈

值(恒温水浴温度 55 ± 0.5 °C)合格的小鼠随机分为正常对照组、灵通散低、中、高剂量和月月舒组。各组分别按表中剂量 ig 给药,正常对照组给予等体积蒸馏水 10 mL·kg⁻¹,每天 1 次,连续 5 d。末次给药或蒸馏水后 1, 2, 3 h 分别测定小鼠痛阈值,如痛阈值超过 60 s,即停止测试而按 60 s 计。

2.2.2 抗二甲苯致小鼠耳肿胀 取小鼠雌雄各半,分组及给药方法同 2.2.1,末次给药或蒸馏水 1 h 后,给小鼠右耳涂以二甲苯 0.05 mL/只,30 min 后处死动物,剪下双耳,用 6 mm 直径的打孔器在双耳相同部位打孔,称重量,左右耳片重之差为肿胀度,计算各组耳肿胀度和肿胀抑制百分率。

2.3 镇静作用^[4]

2.3.1 与睡眠阈剂量戊巴比妥钠协同作用 取小鼠雌雄各半,随机分为正常对照组、灵通散低、中、高剂量、阿普唑仑组。灵通散组分别按剂量 ig 给药,正常对照组给予等体积蒸馏水 10 mL·kg⁻¹,每天 1 次,连续 7 d。阿普唑仑组第(1~6)天 ig 等体积蒸馏水 10 mL·kg⁻¹,第 7 天按 0.133 mg·kg⁻¹给予阿普唑仑。末次给药或蒸馏水 1 h 后,各组小鼠 ip 戊巴比妥钠 40 mg·kg⁻¹。观察小鼠翻正反射消失达 1 min 以上者计为发生睡眠,观察并记录维持睡眠时间。

2.3.2 与睡眠阈下剂量戊巴比妥钠协同作用 取小鼠雌雄各半,分组及给药同 2.2.1。末次给药或蒸馏水 1 h 后,各组小鼠 ip 戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹,观察各组小鼠睡眠只数。

2.4 对缩宫素所致大鼠痛经模型的血栓湿重和干重的影响^[5] 取雌性大鼠,(180~220)g,随机分为正常对照组、模型对照、灵通散低、中、高剂量组,月月舒组。除正常对照组外,各组从第 1 天开始 ip 己烯雌酚,连续 10 d,第 1 天和第 10 天剂量为每只 0.4 mg,其余天数为每只 0.2mg。正常对照组 sc 等体积的生理盐水。第 10 天开始灵通散组分别按 0.825, 1.650, 3.300 g 生药·kg⁻¹ ig 给药,月月舒组 ig 4 g·kg⁻¹,对照组给予等体积蒸馏水 10 mL·kg⁻¹,每天 1 次,连续 7 d。末次给药 1 h 后,除正常对照组外,各组大鼠 ip 缩宫素 10 u·kg⁻¹,正常对照组大鼠 ig 等体积生理盐水;1 h 后用 25% 乌来糖麻醉大鼠,腹主动脉取血,快速将 1 mL 血注入血栓仪的塑胶管,开启血栓仪,10 min 后将塑胶管取下,取出血栓,滤纸吸干表面血液,称湿重。将血栓置 80 °C 烘箱 1 h,恒重后称血栓干重。

2.5 统计方法 用 SPSS 软件统计, 计量资料多组间比较用单因素方差分析, 组间两两比较方差齐性时用 LSD 方法分析, 方差不齐时用 Dunnett's 方法分析。数据以均值($\bar{x} \pm s$)表示或百分率表示。计数资料用卡方检验。

3 结果

3.1 抗模型动物痛经的作用 灵通散能减少缩宫素或 PGF_{2α}致痛经小鼠扭体次数, 与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。表明灵通散对缩宫素或 PGF_{2α}所致小鼠痛经症状有一定缓解作用。见表 1。

表 1 灵通散对缩宫素、PGF_{2α}致小鼠扭体的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (生药 g·kg ⁻¹)	缩宫素致扭体		PGF _{2α} 致扭体的影响	
		扭体次数 (次)	扭体抑 制率(%)	扭体次数 (次)	扭体抑 制率(%)
正常对照	—	0.0 ± 0.0 ¹⁾ (12)	—	0.0 ± 0.0 ²⁾ (10)	—
模型对照	—	17.9 ± 10.2 (12)	—	4.9 ± 2.5 (11)	—
灵通散	0.688	15.3 ± 10.8 (10)	14.5	1.6 ± 1.1 ¹⁾ (11)	67.3
	1.375	6.0 ± 3.7 ¹⁾ (10)	66.5	2.7 ± 1.2 (11)	44.9
	2.750	9.9 ± 6.0 (10)	39.1	1.4 ± 0.5 ¹⁾ (11)	71.4
月月舒	3.3 g·kg ⁻¹	13.0 ± 7.8 (11)	27.4	3.6 ± 1.8 (10)	26.5

注: 与模型对照比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; () 内为动物只数(表 5 同)

3.2 镇痛抗炎作用 灵通散能提高小鼠痛阈值, 其中灵通散中剂量组给药后 2 h 痛阈值与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。见表 2。

灵通散组小鼠耳肿胀程度明显减轻, 与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 灵通散抗热板致小鼠疼痛($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (生药 g·kg ⁻¹)	动物数 (n)	给药后痛阈值(s)		
			1 h	2 h	3 h
正常对照	—	10	14.1 ± 2.1	14.9 ± 3.0	18.1 ± 3.0
灵通散	0.688	11	14.7 ± 2.0	14.8 ± 2.5	18.4 ± 3.1
	1.375	11	16.4 ± 4.4	18.6 ± 4.6 ¹⁾	18.0 ± 3.4
	2.750	11	15.6 ± 2.7	16.9 ± 3.7	20.1 ± 5.2
月月舒	3.3 g·kg ⁻¹	11	19.2 ± 4.8 ²⁾	18.5 ± 4.8 ¹⁾	21.4 ± 5.0

注: 与正常对照组比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 3, 4 同)

表 3 灵通散抗二甲苯致小鼠耳肿胀($\bar{x} \pm s$, n = 12)

组别	剂量 (生药 g·kg ⁻¹)	肿胀度 (mg)	抑制率 (%)
正常对照	—	18.8 ± 5.1	—
灵通散	0.688	12.6 ± 5.3 ²⁾	33.0
	1.375	10.8 ± 5.7 ²⁾	42.6
	2.750	10.3 ± 3.8 ²⁾	45.2
月月舒	3.3 g·kg ⁻¹	12.1 ± 3.3 ²⁾	35.6

3.3 镇静作用 灵通散能不同程度延长睡眠阈剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠时间, 小鼠睡眠潜伏期无显著变化。见表 4。

表 4 灵通散与睡眠阈剂量戊巴比妥钠协同作用($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (生药 g·kg ⁻¹)	n	睡眠时间 (min)
正常对照	—	12	11.81 ± 9.85
灵通散	0.688	11	13.66 ± 10.42
	1.375	12	26.19 ± 16.21 ¹⁾
	2.750	10	27.63 ± 13.99 ²⁾
阿普唑仑	0.133 mg·kg ⁻¹	12	47.53 ± 14.95 ²⁾

灵通散能增加睡眠阈下剂量戊巴比妥钠小鼠发生睡眠只数, 低, 中, 高剂量和阳性药组(n = 12)睡眠小鼠只数分别为 5, 9, 5, 11 只, 睡眠百分率依次 25%, 41.7%, 75%, 41.7%, 91.7%。其中中剂量与正常组比较有显著性差异($P < 0.05$)。表明灵通散与睡眠阈剂量以及阈下剂量戊巴比妥钠有一定的协同作用, 具有镇静作用。

3.4 对缩宫素所致大鼠痛经模型血栓湿重和干重的影响 灵通散可减轻大鼠血栓湿重和干重, 其中高剂量组与模型对照比较有显著性差异($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 灵通散对缩宫素致大鼠痛经模型血栓重量的影响($\bar{x} \pm s$, n = 10)

组别	剂量 (生药 g·kg ⁻¹)	血栓湿重 (mg)	血栓干重 (mg)
正常对照	—	63.60 ± 37.49 ¹⁾	16.40 ± 9.76 ²⁾
模型对照	—	110.10 ± 41.07	28.80 ± 10.96
灵通散	0.825	86.70 ± 51.27	20.90 ± 12.49
	1.650	84.90 ± 45.83	22.10 ± 10.26
	3.300	40.40 ± 14.72 ²⁾	9.80 ± 3.91 ²⁾
月月舒	4 g·kg ⁻¹	47.20 ± 19.26 ¹⁾	14.90 ± 9.26 ²⁾

4 讨论

痛经直接的病理改变主要是子宫平滑肌剧烈收缩, 子宫腔压力增高; 同时子宫血管痉挛, 血流减少, 造成组织缺血缺氧, 使子宫肌肉进一步处于挛缩状态而产生疼痛。缩宫素不仅直接作用于子宫肌细胞引起子宫收缩, 而且还同时刺激内膜细胞释放 PG, 是引起痛经的致病因素。本研究结果显示, 灵通散不仅可显著对抗缩宫素和 PGF_{2α}所致的小鼠扭体反应, 还能提高小鼠热痛阈值, 表明灵通散不仅对子宫局部特异性疼痛作用明显, 而且全身镇痛作用也较

好。提示灵通散的镇痛作用可能通过影响痛觉传导通路,该药用于痛经治疗可能与拮抗 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 有关。

临床研究表明,附件炎、慢性盆腔炎患者也可出现痛经。在组织损伤或发炎时,局部可产生并释放致炎物质 PG、组胺等,PG 在炎症中起着重要作用。抗炎实验结果表明,灵通散对二甲苯所致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用,具有明显的抗炎作用。提示灵通散可通过抗炎作用机制治疗痛经。

痛经发病机理可能与条件反射、精神过度紧张、抑郁引起痛阈值下降有关,本研究结果显示,灵通散可以延长睡眠剂戊巴比妥钠小鼠睡眠时间,增加注射阈下剂量戊巴比妥钠小鼠的睡眠只数,具有一定的镇静作用,提示灵通散可以治疗因精神过度紧张、抑郁引起的痛经;以及缓解痛经时伴随的焦虑、紧张等情绪变化,有助于提高病人对疼痛的耐受。

中医认为痛经多因情志所伤、起居不慎或六淫为害等不同病因导致冲任瘀阻或寒凝经脉,气血运行不畅所致。灵通散组方中含五灵脂、蒲黄等中药,具有活血化瘀,行气止痛的功效。实验结果显示灵

通散能降低缩宫素所致大鼠痛经模型体外血栓重量,表明灵通散可以抗血栓形成,具有一定活血化瘀作用。

综上所述,灵通散可缓解痛经整体动物模型的痛经症状,具有抗痛经作用,可能通过拮抗 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、抗炎、镇静和活血化瘀等途径发挥治疗作用,为临床治疗痛经提供了药理学依据,具体作用机制还有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 袁鸣芳,孙 燕,蒋 健,等. 灵通胶囊治疗痛经的疗效观察[J]. 新中医,2007,39(5):32-33.
- [2] 陈光亮,韩 茹,刘 丽,等. 痛经颗粒对动物子宫收缩活动的影响[J]. 安徽中医学院学报,2004,23(6):26-29.
- [3] 金若敏,陈兆善,陈长勋,等. 益母草治疗痛经机制探讨[J]. 中国现代药学杂志,2004,21(2):90-93.
- [4] 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. 129-131.
- [5] 滕久祥,党海珍,彭芝配,等. 九气拮痛胶囊对痛经大鼠血液流变学及前列腺素影响的实验研究[J]. 中国中医药科技,2001,8(4):223-224.