

补肾舒脊颗粒的实验研究

鞠海¹, 李洪梅², 李小芹², 周爱香^{2*}

(1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察补肾舒脊颗粒的抗炎、镇痛作用。方法: 采用由佐剂引起的大鼠踝关节肿胀、巴豆油所致小鼠耳水肿及大鼠棉球肉芽肿、腹腔注射醋酸引起的小鼠扭体反应等方法, 观察药物抗炎、镇痛的作用。结果: 补肾舒脊颗粒能明显抑制由佐剂引起的大鼠踝关节肿胀、巴豆油致小鼠耳水肿及大鼠棉球肉芽肿的形成; 可明显减少因腹腔注射醋酸引起的小鼠扭体发生率。结论: 补肾舒脊颗粒具有较强的抗炎镇痛作用, 为临床治疗强直性脊柱炎提供了一定的药效学依据。

[关键词] 补肾舒脊颗粒; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)07-0054-03

补肾舒脊颗粒, 由骨碎补、狗脊、杜仲等 10 味中药组成, 具有补肾舒脊, 散寒除湿、活血止痛等功效。临床用于肝肾不足, 寒湿瘀阻, 腰脊痹痛, 屈伸不利, 晨僵不舒, 关节肿胀、麻木变形, 腰膝酸软, 畏寒肢冷, 神疲消瘦, 强直性脊柱炎见上述症候者。本实验主要考察补肾舒脊颗粒抗炎、镇痛作用。

1 实验材料

1.1 实验药物 补肾舒脊颗粒, 8.77 g 生药/g 干粉, 由中日友好医院制剂室提供, 批号为 031109。

1.2 实验动物 小鼠, 瑞士种, (18~22) g, 雌雄各半; 大鼠, Wistar 系, 雄性, (160~180) g, 均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号为 SCXK(京)2002-0003。

1.3 对照药及主要试剂 通络开痹片, 中外合资邢台通络药业有限公司产品, 批号 030912。Freund's 完全佐剂, Sigma 公司产品, 批号 F5881; 巴豆油, 日本和光株式会社产品, 批号 DCCL7737。

1.4 实验仪器 Sartorius 电子天平, 型号: BP110S, 德国产; ZS-3 半自动生化分析仪, 中国科学院生物物理研究所和中国中生生物工程高技术公司联合制造; 7151 型半导体温度计, 上海医用仪表厂生产。

2 实验方法与结果

2.1 补肾舒脊颗粒对佐剂性踝关节肿胀的影响^[1]

选取(160~180) g 雄性大鼠, 随机分为 5 组, 每组 10 只。第 1 组为模型对照组, 给予相同体积的蒸馏

水; 第 2 组为阳性对照组, 通络开痹片 0.16 g/kg; 第 3, 4, 5 组为补肾舒脊颗粒组, 分别给 12.0, 6.0, 3.0 g 生药/kg。试验前, 先用自制软尺测量每鼠左、右后肢踝关节周长(cm), 作为基础值。于大鼠右后足垫皮内注射 Freund's 完全佐剂 0.1 mL/只致炎, 致炎第 2 d 测量后开始灌胃给药, 连续 24 d, 每日 1 次, 1 mL/100 g 体重。分别于给药后 4 h、第 4 d 及以后每 4 d 药后 2 h 测量各组大鼠右后踝关节周长, 按下列公式计算各时间点肿胀值和抑制率, 以 *t* 检验比较各时间点给药组与模型对照组之间差异的显著性。每 8 d 称体重 1 次, 计算体重增长值, 以 *t* 检验进行统计学处理。并观察大鼠耳、尾部是否出现异常及关节变形等现象。结果见表 1, 表 2。

肿胀值= 致炎后踝关节周长- 致炎前踝关节周长
抑制率(%) =

$$\frac{\text{模型组平均肿胀值} - \text{给药组平均肿胀值}}{\text{模型组平均肿胀值}} \times 100\%$$

表 1 补肾舒脊颗粒对大鼠体重增长的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

| | 剂量 (g/kg) | 基础体重 (g) | 体重增长值(g) | | |
|-------|--------------|-------------|------------|--------------------------|----------------------------|
| | | | 8 d | 16 d | 24 d |
| 模型对照组 | — | 169.0 ± 7.8 | 35.7 ± 3.5 | 83.2 ± 9.3 | 122.0 ± 11.5 |
| 通络开痹片 | 0.16 | 168.0 ± 5.7 | 37.2 ± 4.8 | 91.0 ± 12.5 | 126.8 ± 17.4 |
| 高剂量 | 12.0 | 171.0 ± 6.7 | 39.0 ± 3.6 | 91.6 ± 5.5 ¹⁾ | 136.0 ± 14.0 ¹⁾ |
| 中剂量 | 6.0 | 171.0 ± 5.3 | 38.1 ± 3.4 | 90.6 ± 8.5 | 137.2 ± 14.9 ¹⁾ |
| 低剂量 | 3.0 | 168.0 ± 6.8 | 37.6 ± 6.1 | 86.9 ± 10.0 | 132.8 ± 10.7 ¹⁾ |

注: 与模型对照组相比¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01, 下同。

[收稿日期] 2007-03-12

[通讯作者] * 周爱香, Tel: (010) 64285181

表 2 补肾舒脊颗粒对佐剂性足肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 致炎后 18 h | 给药后足肿胀值(cm) | | | | | |
|-------|--------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | 4 h | 4 d | 8 d | 12 d | 16 d | 20 d |
| 模型对照组 | — | 0.79 ± 0.11 | 0.80 ± 0.11 | 0.82 ± 0.10 | 0.80 ± 0.11 | 0.88 ± 0.14 | 0.87 ± 0.09 | 0.73 ± 0.16 |
| 通络开痹片 | 0.16 | 0.81 ± 0.11 | 0.64 ± 0.18(20.0) ¹⁾ | 0.62 ± 0.15(24.4) ²⁾ | 0.61 ± 0.15(23.8) ²⁾ | 0.69 ± 0.17(21.6) ¹⁾ | 0.70 ± 0.16(19.5) ¹⁾ | 0.58 ± 0.14(20.5) ¹⁾ |
| 高剂量 | 12.0 | 0.79 ± 0.12 | 0.66 ± 0.13(17.5) ¹⁾ | 0.60 ± 0.14(26.8) ²⁾ | 0.60 ± 0.14(25.0) ²⁾ | 0.68 ± 0.18(22.7) ¹⁾ | 0.70 ± 0.16(19.5) ¹⁾ | 0.56 ± 0.13(23.3) ¹⁾ |
| 中剂量 | 6.0 | 0.80 ± 0.09 | 0.68 ± 0.15(15.0) | 0.66 ± 0.13(19.5) ²⁾ | 0.64 ± 0.15(20.0) ¹⁾ | 0.71 ± 0.19(19.3) ¹⁾ | 0.71 ± 0.17(18.4) ¹⁾ | 0.55 ± 0.19(24.7) ¹⁾ |
| 低剂量 | 3.0 | 0.78 ± 0.10 | 0.71 ± 0.09(11.2) | 0.69 ± 0.11(15.9) ¹⁾ | 0.68 ± 0.10(15.0) ¹⁾ | 0.76 ± 0.12(13.6) | 0.75 ± 0.12(13.8) ¹⁾ | 0.67 ± 0.12(8.2) |

注:()内数字为肿胀抑制率(下同)。

表 1 结果表明,注射佐剂后大鼠体重增长缓慢,给药组大鼠体重均有不同程度的增长,补肾舒脊颗粒高剂量组、中剂量组第 24 d 体重增长与模型组相比有显著性差异。

表 2 结果表明,模型对照组在致炎后 12 d 左右踝关节肿胀达高峰,20 d 以后开始逐渐消退。与模型对照组相比,补肾舒脊颗粒高剂量组从给药后 4 h 开始能明显抑制佐剂性踝关节肿胀,中剂量组在给药当天开始起效,4 d 以后作用明显,一直持续到实验结束($P < 0.05, P < 0.01$),小剂量组部分时间点抑制作用明显;另外,给药观察期间,模型对照组大鼠于致炎 12 d 以后开始出现耳部红斑、尾部结节,体重增长缓慢,前肢继发肿胀,给药组上述症状均较模型对照组明显减轻。

2.2 补肾舒脊颗粒对小鼠耳壳巴豆油性炎症的影响^[2] 小鼠随机分为 5 组,第 1 组为模型对照组,给予相同体积的蒸馏水,第 2 组为阳性对照组,给通络开痹片 0.33 g/kg,第 3,4,5 组为补肾舒脊颗粒组,分别给补肾舒脊颗粒 25, 12.5, 6.25 g 生药/kg,每组 10 只,每日灌胃给药 1 次,0.2 mL/10 g 体重,连续 3 d。末次药后 0.5 h,用 2% 巴豆油 0.05 mL/只涂于左耳前后两面,右耳为对照,致炎后 4 h 将小鼠处死,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 6 mm 的不锈钢冲子在同一部位分别冲下耳片,在电子天平上称重。以左右耳片的重量差为肿胀度,算出各组肿胀度均值,作 t 检验,比较差异的显著性。结果见表 3。

结果表明,补肾舒脊颗粒在所试剂量范围内,对巴豆油引起的小鼠耳肿胀均有较强的抑制作用。

2.3 补肾舒脊颗粒对大鼠棉球肉芽肿形成的影响^[3] 大鼠采用乙醚浅麻醉,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,分组与剂量同 2.1。手术当天开始给药,每天 1 次,1 mL/100 g 体重,连续 7 d,第 8 d 给药后 0.5 h 将大鼠断头处死,剥离并取出棉球肉芽组

织。于 60 °C 烘箱内干燥 12 h 后称重,减去棉球重量,即为肉芽肿净重,以 t 检验进行统计学处理,比较有无显著性差异。结果见表 4。

表 3 补肾舒脊颗粒对巴豆油诱发小鼠耳水肿的影响($\bar{x} \pm s; n = 10$)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 耳肿胀值 (mg) | 抑制率 (%) |
|-------|--------------|---------------------------|------------|
| 模型对照组 | — | 17.5 ± 2.46 | — |
| 通络开痹片 | 0.33 | 13.4 ± 3.69 ¹⁾ | 23.4 |
| 高剂量 | 25.0 | 12.8 ± 3.61 ²⁾ | 26.9 |
| 中剂量 | 12.5 | 14.6 ± 3.13 ¹⁾ | 16.6 |
| 低剂量 | 6.25 | 14.0 ± 3.16 ¹⁾ | 20.0 |

表 4 补肾舒脊颗粒对大鼠棉球肉芽增生的影响($\bar{x} \pm s; n = 10$)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 肉芽干重 (mg) | 抑制率 (%) |
|-------|--------------|-----------------------------|------------|
| 模型对照组 | — | 79.25 ± 18.39 | — |
| 通络开痹片 | 0.16 | 63.40 ± 19.83 ¹⁾ | 20.0 |
| 高剂量 | 12.0 | 60.30 ± 19.39 ²⁾ | 23.9 |
| 中剂量 | 6.0 | 65.50 ± 16.89 ¹⁾ | 17.3 |
| 低剂量 | 3.0 | 68.45 ± 20.73 | 13.6 |

结果表明,补肾舒脊颗粒高、中剂量组对棉球肉芽组织增生有显著抑制作用。

2.4 补肾舒脊颗粒的镇痛作用 采用醋酸扭体法^[4]取健康小鼠,随机分为 5 组,分组与剂量同 2.2,每组 10 只,每日灌胃给药 1 次,0.2 mL/10 g 体重,连续 3 d。末次给药后 1 h,小鼠腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL,记录致痛 5 min ~ 20 min 内小鼠扭体次数,以扭体数进行统计学处理。结果见表 5。

表 5 补肾舒脊颗粒对小鼠的镇痛作用($\bar{x} \pm s; n = 10$)

| 组别 | 剂量(g/kg) | 扭体次数 | 抑制率(%) |
|-------|----------|---------------------------|--------|
| 模型对照组 | — | 31.8 ± 7.74 | — |
| 通络开痹片 | 0.33 | 21.5 ± 8.42 ¹⁾ | 32.4 |
| 高剂量 | 25.0 | 20.9 ± 6.52 ²⁾ | 34.3 |
| 中剂量 | 12.5 | 21.1 ± 9.76 ¹⁾ | 33.6 |
| 低剂量 | 6.25 | 25.6 ± 6.02 | 19.5 |

结果表明,补肾舒脊颗粒可显著抑制醋酸引起的小鼠扭体发生率,高、中剂量组与模型组相比,有显著性差异。

3 讨论

强直性脊柱炎为中医痹症范畴,属于自身免疫性疾患,曾划为类风湿性关节炎的一种,80年代后期随着对该病的认识,被重新列为强直性脊柱炎,但基础研究甚少,本试验采用大鼠佐剂性关节炎进行

补肾舒脊颗粒的主要药效学研究,认为方法可靠,能反映该药的药效,对补肾舒脊颗粒的临床应用提供了一定的实验依据。

[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. 298-305, 353.