

• 方法探讨 •

中药复方癌痛灵外用的镇痛作用 及皮肤急性毒性试验分析

胡爱萍*

(湖北中医学院, 湖北 武汉 430061)

中药复方癌痛灵是在多年临床实践的基础上, 结合现代药理研究, 筛选出的既有较好镇痛之功, 又有抗肿瘤之效的中药组方。其制剂是在中药抗癌止痛带研究的基础上改变

而成的擦剂, 通过药理及临床研究, 证明中药复方癌痛灵有很好的镇痛之功。现将其镇痛及毒理学研究报告如下。

1 实验材料

1.1 动物 昆明种小白鼠, 体重 18~ 22g, 由华中科技大学同济医学院实验动物学部提供。成年健康家兔 24 只, 雌雄各半, 体重 2.1 ± 0.2 kg, 由湖北省医科院提供。

1.2 药品 中药复方癌痛灵, 由徐长卿、蟾酥、鼠妇、麝香等组成, 经湖北中医学院制剂室加工制成外用擦剂装瓶备用, 为棕褐色液体, 浓度为 50% (每 mL 含原生药 1.2g)、100% (每 mL 含原生药 2.4g) 两种药液; 杜冷丁 (批号: 790312, 厂家: 青海制药厂)。

2 实验方法与结果

2.1 中药复方癌痛灵的镇痛作用研究

2.1.1 热板法 调节恒温水浴箱, 使水温调节至 55 ± 0.5 °C, 每次取雌性小鼠 1 只, 放入水浴箱内, 记录从放入至舔后足所需时间 (s), 测该鼠的痛阈值, 30s 内不出现舔足者弃之不用。取预选合格的小鼠 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只, 编号, 再重测痛阈值一次, 算出平均值。低浓度组, 50% 中药复方癌痛灵 (擦剂) 0.1ml/10g; 高浓度组, 100% 中药复方

[收稿日期] 2005-05-09

[基金项目] 湖北大学中药生物技术省级重点实验室资助 (0401010)

[通讯作者] 胡爱萍, Tel: (027) 88841966; E-mail: hu_aiping@hotmail.com

癌痛灵(擦剂) 0.1mL/10g; 空白对照组, 70% 乙醇 0.1mL/10g; 阳性对照组, 腹腔注射 1mg/mL 度冷丁 0.2mL/10g。前三组在小鼠腹部脱毛 2.25cm², 次日给脱毛部位涂药, 并用纱布将涂药部位覆盖, 保持 24h, 连续涂药三天, 第四天每组给药后 30, 60min 分别测其痛阈值, 超过 60s 的计 60s。结果用 *t* 检验, 中药复方癌痛灵(擦剂) 高浓度组 *P* < 0.05, 说明此方能够提高动物对热刺激的痛阈值, 延长舔后足时间, 具有镇痛作用。见表 1。

表 1 中药复方癌痛灵对小鼠的镇痛作用($\bar{x} \pm s, n=10$) 热板法

组别	剂量 (g/kg)	痛阈提高值(s)	
		30min	60min
空白对照组	—	1.0 ± 1.3	1.0 ± 1.5
低浓度组	5	0.8 ± 1.3	2.0 ± 3.2
高浓度组	10	4.1 ± 3.7 ¹⁾	8.8 ± 10.5 ¹⁾
阳性对照组	0.02	18.2 ± 8.6 ²⁾	11.0 ± 7.5 ²⁾

注: 与空白对照组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.001。(下同)

2.1.2 扭体法 将小鼠称重随机分成 4 组, 每组 10 只。低浓度组, 用 50% 中药复方癌痛灵(擦剂) 0.1mL/10g; 高浓度组, 用 100% 中药复方癌痛灵(擦剂) 0.1mL/10g; 空白对照组, 用 70% 乙醇 0.1mL/10g; 阳性对照组, 腹腔注射 1mg/mL 度冷丁 0.2mL/10g, 前三组在小鼠腹部脱毛 2.25cm², 次日给脱毛部位涂药, 并用纱布将涂药部位覆盖, 保持 24h, 连续用药 5d, 第 6d 给药后 30min, 腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.2mL/只, 然后记录 20min 内出现的典型扭体次数(伸展后肢、腹部收缩和扭曲身体)。结果, 采用 *t* 检验, 中药复方癌痛灵低、高浓度组均能提高小鼠对醋酸所致腹膜炎疼痛的痛阈值, 减少小鼠的扭体次数, 尤其高浓度组有显著的镇痛作用。见表 2。

2.2 中药复方癌痛灵的毒理学研究(皮肤急性毒性试验)

取 12 只家兔随机分为 3 组。A 组, 赋形剂组; B 组, 中药复方癌痛灵(擦剂) 低浓度组(按 50%, 10mL/只); C 组, 中药复方癌痛灵(擦剂) 高浓度组(按 100%, 10mL/只)。常规给家兔右侧背部脱毛 50cm²(约相当家兔表面积的 10%), 次日给脱毛部位涂药, 使药液保持 24h。常规饲养, 连续观察 1w 家兔短期内接触中药复方癌痛灵药液所产生的毒性反应。如行为活动, 饮食体重, 皮肤有无刺激, 皮毛是否光泽及死亡情况。

表 2 中药复方癌痛灵对 ip 醋酸小鼠的镇痛作用($\bar{x} \pm s, n=10$) 扭体法

组别	剂量 (g/kg)	扭体次数	镇痛率 %
空白对照组	—	39.9 ± 18.3	—
低浓度组	5	21.8 ± 11.0 ¹⁾	45.4
高浓度组	10	12.2 ± 5.5 ²⁾	69.4
阳性对照组	0.02	8.0 ± 8.5 ²⁾	80.0

另取 12 只家兔, 右侧背部脱毛约 50cm², 用 400# 砂纸在脱毛部位造成擦伤, 使皮肤出现密集出血点, 立即在擦伤部位涂药。涂药方法, 剂量及观察指标同前, 并与对照组比较。

结果采用 *t* 检验, 中药复方癌痛灵在低浓度(按 50%, 10mL/只)和高浓度(按 100%, 10mL/只)外用时, 对完整皮肤家兔及破损皮肤家兔的行为、活动、饮食、体重均无影响, 对皮肤无刺激, 皮毛光泽如初, 无死亡, 未出现急性中毒反应。对体重的影响见表 3。

表 3 中药复方癌痛灵外用对完整和破损皮肤家兔体重的影响(kg, $\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	治疗前	完整皮肤 给药 7d 后	破损皮肤 给药 7d 后
赋形剂组	2.1 ± 0.2	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.2
用药高浓度组	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.1
用药低浓度组	2.1 ± 0.1	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2

注: 与赋形剂组比较 *P* > 0.05。

3 讨论

上述实验结果显示, 本方能提高小鼠对热刺激和化学刺激所致疼痛的痛阈值; 且外用相对安全而无明显毒副作用。另外, 通过抗癌实验, 免疫调节实验, 表明中药复方癌痛灵在治疗癌性疼痛时, 还有一定的抑癌作用, 可延长癌性小鼠的生存时间, 并能促进吞噬细胞的吞噬能力, 调节免疫功能。临床研究还表明本方镇痛作用与强痛定镇痛疗效相当, 可提高患者的生存质量, 还具有无耐受性, 无成瘾性等优点。为该方用于癌性疼痛的镇痛、抗癌提供了科学依据。