

关节康颗粒治疗风湿性关节炎的药效学实验研究

王艳萍, 严晓鹏, 谢华通

(中国人民解放军第二〇八医院, 吉林 长春 130062)

摘要:目的: 考察关节康颗粒对大鼠继发性关节炎的预防和治疗作用及镇痛作用。方法: 采用大白鼠佐剂性关节炎模型, 观察本品的抗炎作用; 用小鼠扭体法了解其镇痛作用。结果: 本品对大鼠佐剂性关节炎有明显的预防和治疗作用; 对由醋酸所致的小鼠扭体反应有明显的镇痛作用。结论: 关节康颗粒具有良好的对佐剂性关节炎继发性病变的防治作用和镇痛作用。

关键词: 关节康颗粒; 佐剂性关节炎; 抗炎; 镇痛作用

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)06-0067-03

关节康颗粒由天南星, 白芥子, 山慈姑, 辛夷, 苍耳子五味中药组成的纯中药复方制剂。具有祛风通络、驱风散寒的功效, 适用于风寒湿邪引起的各种关节肿胀和疼痛。风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病, 大鼠佐剂性关节炎(adjutant arthritis, AA)是一种常用的 RA 实验模型。本文利用此模型对大鼠 AA 的继发病变预防和治疗作用以及镇痛作用实验, 对关节康颗粒进行了药效学观察, 为临床应用提供药理依据。

1 实验材料

1.1 药品与试剂

1.1.1 供试品的配制

1.1.1.1 处方组成与制备工艺 关节康颗粒(解放军 208 医院自制, 批号: 031101)由天南星(制)6g, 白芥子 9g, 山慈姑 8g, 辛夷 9g, 苍耳子(炒)6g 组成。a: 煮提, 取以上各味中药煎煮法提取 2 次, 每次加水量约 10 倍, 煮沸 2 小时, 滤取 2 次煎液合并, 浓缩成稠膏, 放冷备用。b: 混合、制粒, 取糖粉与以上稠膏混

合制粒过 12~14 目筛, 制成颗粒, 80℃以下干燥, 整粒, 包装。每袋 15g。

1.1.1.2 质量标准 a. 天南星的鉴别分别取样品 20g 和对照药材及缺天南星的阴性对照品适量, 粉碎后用石油醚(30~60℃沸程)冷浸 12 小时以上, 过滤, 滤液浓缩, 吸取上述 3 种滤液分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以氯仿为展开剂展开, 取出, 晾干, 喷以 5% 磷钼酸乙醇液, 在 110℃烘 10 分钟。供试品色谱中, 在与对照药材色谱相应的位置上显 3 个相同的蓝色斑点, 而阴性对照液色谱中无相应的斑点。b. 白芥子的鉴别分别取样品粉末适量和对照药材 2g 及缺白芥子的阴性对照品适量分别加石油醚(60~90℃沸程)20mL 室温浸提脱脂 18 小时以上, 残渣挥去石油醚后用无水甲醇 20mL 回流提取 8 小时, 提取液分别浓缩, 吸取上述 3 种浓缩液分别点于同一硅胶 G 板上, 以乙酸乙酯-丙酮-甲酸-水(5:3:1:0.5)展开剂展开, 取出, 晾干, 用碘蒸气显色, 供试品色谱中, 在与对照药材色谱相应的位置上显 6 个相同颜色的斑点, 由原点至前沿方向分别为棕、紫、棕、棕、紫、紫, 而阴性对照液色谱中无相应的斑点。

1.1.1.3 药液配制 取关节康颗粒, 研碎, 过 200 目筛。低剂量组 250mg/kg: 称取 2.5g 药品加 0.5% 的 CMC-Na 配至 100mL; 中剂量组 500mg/kg: 称取 5.0g 药品加 0.5% 的 CMC-Na 配至 100mL; 高剂量组 1000mg/kg: 称取 10.0g 药品加 0.5% 的 CMC-Na 配至 100mL。所配药液, 冷藏备用。

1.1.2 对照药 醋酸泼尼松片(天津太平洋药业有限公司, 批号: 030501。国药准字 H12020809): 取醋酸泼尼松片(5mg/片) 30 片, 碾碎, 加 0.5% 的 CMC-Na 溶液配至 100mL, 作为阳性对照药液, 冷藏备用。

1.1.3 试剂 羧甲基纤维素钠(上海化学试剂公司分装厂, 批号: 030611) 弗氏佐剂(武汉亚法生物技术有限公司) 醋酸(分析纯)

1.2 动物 Wistar 大白鼠, 体重(140±20)g, ♀ ♂各半。昆明种小白鼠, 体重(20±2)g, ♀ ♂各半。(均由解放军第 208 医院动物室提供, 合格证: SYSK(军)2004-032)。

1.3 器材 鼠足容积测定仪(自制)

2 方法与结果

2.1 对佐剂性关节炎继发病变的预防作用 取大白鼠 50 只, 按体重、性别随机分成 5 组: 分别为 0.5% CMC-Na 模型对照组 20mL/kg, 关节康颗粒分为低、中、高三个剂量组(相当成人临床量 1 倍、2 倍、4 倍)。醋酸泼尼松片组为 20mg/kg。测量鼠左后足跖正常容积(mL)。于每只鼠左后足跖进行皮内注射弗氏完全佐剂 0.1mL 致炎, 致炎后测量其肿胀值

(mL)。于注射佐剂第 8d 开始按上述剂量灌胃给药, 每日 1 次, 连续 20d。定期测量各鼠的对侧(右)后足跖容积值(mL)。观察关节康颗粒对大鼠佐剂性关节炎继发病变的预防作用。结果见表 1。

结果显示: 模型对照组致炎后在第 8d 因迟发型超敏反应而出现全身症状, 表现为对侧(右)后足明显肿胀, 尾、耳部出现结节、红斑、倦怠, 食量减少, 体重减轻。关节康颗粒对继发性病变具有预防作用, 可明显抑制其迟发型超敏反应引起的足肿胀、继发病变的发生率。

2.2 对大鼠佐剂性关节炎继发病变的治疗作用

另取大白鼠 50 只, 按体重和性别随机分成 5 组(组别和剂量同 2.1)。每只鼠左后足跖皮内注射弗氏完全佐剂 0.1mL 致炎。于注射佐剂第 19d 开始灌胃给药, 每日 1 次, 连续 20d。定期测量大鼠对侧(右)后足跖容积(mL)。观察本品对大鼠佐剂型关节炎继发病变的治疗作用。结果见表 2。

结果显示: 关节康对佐剂性关节炎继发病变具有明显的治疗作用。可使佐剂注射对侧(右)后足跖肿胀、耳部、前肢和尾部病变的程度降低, 与模型组比较有显著差异, 其作用强度与剂量略有依赖性。

2.3 镇痛作用 取小白鼠 30 只, 随机分成 5 组(组别、剂量同 2.1)。给药 1h 后, 分别腹腔注射 0.6% 的醋酸溶液 0.2mL。观察扭体情况及 15min 内扭体次数。计算其扭体反应镇痛抑制率。结果见表 3。

表 1 关节康颗粒对大白鼠佐剂性关节炎继发病变的预防作用(n=10)

组别	剂量(mg/kg)	致炎后不同时间肿胀容积差值(mL $\bar{x} \pm SD$)					
		3h	5d	8d	10d	12d	14d
模型对照	—	0.23 ± 0.12	0.22 ± 0.16	0.15 ± 0.15	0.23 ± 0.08	0.22 ± 0.10	0.25 ± 0.09
关节康组	250	0.18 ± 0.09	0.24 ± 0.18	0.22 ± 0.12	0.22 ± 0.11	0.14 ± 0.08	0.13 ± 0.13 ¹⁾
关节康组	500	0.21 ± 0.08	0.38 ± 0.23	0.31 ± 0.07	0.23 ± 0.09	0.23 ± 0.13	0.11 ± 0.06 ²⁾
关节康组	1000	0.19 ± 0.10	0.36 ± 0.20	0.28 ± 0.10	0.21 ± 0.08	0.16 ± 0.05	0.12 ± 0.05 ²⁾
醋酸泼尼松	20	0.18 ± 0.12	0.22 ± 0.13	0.21 ± 0.15	0.13 ± 0.08 ¹⁾	0.06 ± 0.06 ²⁾	0.11 ± 0.05 ²⁾

组别	剂量(mg/kg)	致炎后不同时间肿胀容积差值(mL $\bar{x} \pm SD$)					
		16d	18d	21d	23d	25d	28d
模型对照	—	0.20 ± 0.10	0.24 ± 0.14	0.33 ± 0.17	0.31 ± 0.17	0.32 ± 0.17	0.30 ± 0.20
关节康组	250	0.16 ± 0.10	0.14 ± 0.12	0.18 ± 0.07 ¹⁾	0.18 ± 0.08	0.19 ± 0.09 ¹⁾	0.17 ± 0.11
关节康组	500	0.12 ± 0.06 ¹⁾	0.07 ± 0.03 ²⁾	0.13 ± 0.09 ¹⁾	0.13 ± 0.11 ¹⁾	0.13 ± 0.09 ¹⁾	0.14 ± 0.05 ¹⁾
关节康组	1000	0.14 ± 0.04	0.13 ± 0.08 ²⁾	0.18 ± 0.02 ¹⁾	0.26 ± 0.10	0.27 ± 0.09	0.21 ± 0.09
醋酸泼尼松	20	0.08 ± 0.07 ¹⁾	0.11 ± 0.11 ¹⁾	0.12 ± 0.08 ²⁾	0.13 ± 0.07 ¹⁾	0.12 ± 0.08 ²⁾	0.11 ± 0.08 ²⁾

注: 1) t 检验, 与模型对照组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01

表 2 关节康颗粒对大鼠佐剂性关节炎继发病变的治疗作用 (n=10)

组别	剂量 (mg/kg)	致炎后不同时间肿胀容积差值 (mL $\bar{X} \pm SD$)					
		1d	18d	19d	22d	24d	26d
模型对照	—	0.38 ± 0.19	0.20 ± 0.09	0.24 ± 0.07	0.23 ± 0.09	0.24 ± 0.09	0.28 ± 0.11
关节康组	250	0.40 ± 0.17	0.28 ± 0.11	0.29 ± 0.07	0.27 ± 0.11	0.20 ± 0.12	0.22 ± 0.10
关节康组	500	0.48 ± 0.13	0.28 ± 0.08	0.31 ± 0.06	0.28 ± 0.08	0.24 ± 0.07	0.24 ± 0.11
关节康组	1000	0.52 ± 0.08	0.24 ± 0.09	0.25 ± 0.05	0.23 ± 0.10	0.20 ± 0.08	0.21 ± 0.09 ¹⁾
醋酸泼尼松	20	0.49 ± 0.14	0.30 ± 0.18	0.30 ± 0.16	0.26 ± 0.16	0.20 ± 0.11	0.21 ± 0.13 ¹⁾

组别	剂量 (mg/kg)	致炎后不同时间肿胀容积差值 (mL $\bar{X} \pm SD$)					
		28d	30d	32d	34d	36d	38d
模型对照	—	0.29 ± 0.14	0.21 ± 0.07	0.20 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.27 ± 0.03	0.31 ± 0.04
关节康组	250	0.19 ± 0.12	0.15 ± 0.10	0.15 ± 0.10	0.14 ± 0.08 ²⁾	0.14 ± 0.06 ²⁾	0.14 ± 0.09 ²⁾
关节康组	500	0.18 ± 0.15	0.18 ± 0.06	0.17 ± 0.11 ¹⁾	0.16 ± 0.07 ¹⁾	0.17 ± 0.08 ²⁾	0.16 ± 0.05 ²⁾
关节康组	1000	0.17 ± 0.10 ¹⁾	0.14 ± 0.07 ¹⁾	0.11 ± 0.03 ²⁾	0.12 ± 0.04 ²⁾	0.12 ± 0.07 ²⁾	0.11 ± 0.04 ³⁾
醋酸泼尼松	20	0.17 ± 0.09 ¹⁾	0.14 ± 0.07 ¹⁾	0.14 ± 0.08 ¹⁾	0.14 ± 0.06 ²⁾	0.13 ± 0.07 ³⁾	0.12 ± 0.04 ³⁾

注: t 检验: 与模型对照组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, ³⁾ P < 0.001

表 3 关节康颗粒对小鼠扭体反应的影响 ($\bar{X} \pm SD$, n=6)

组别	剂量 (mg/kg)	扭体起始时间 (min)	扭体次数	抑制率 (%)
模型对照	—	3.68 ± 1.17	34.8 ± 4.2	—
低剂量组	250	6.72 ± 2.61 ²⁾	25.0 ± 6.3 ²⁾	28.2
中剂量组	500	6.41 ± 2.31 ²⁾	17.3 ± 10.0 ²⁾	50.3
高剂量组	1000	9.61 ± 3.54 ²⁾	14.0 ± 8.5 ²⁾	59.8
醋酸泼尼松	20	10.89 ± 3.68 ³⁾	12.2 ± 3.2 ³⁾	65.1

注: t 检验, 与模型对照组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, ³⁾ P < 0.001

结果显示: 关节康颗粒 3 种剂量均可明显延长扭体发生时间, 减少由醋酸所致的小鼠扭体反应次数, 具有良好的镇痛作用。

4 讨论

风湿及类风湿性关节炎属于中医痹症范畴, 是由于人体营卫气血失调肌表, 经络遭受风寒湿热侵袭, 气血经络为病邪闭阻而引起经脉, 肌肤, 关节, 筋骨疼痛, 酸楚麻木, 屈伸不利或关节肿大, 僵直畸形及活动障碍, 严重者影响脏腑。常以祛风化湿, 温经散寒等法治疗。关节康颗粒具有祛湿通络, 驱风散寒的功效, 临床上用于风寒湿引起的各种关节肿痛。

本文通过大鼠佐剂性关节炎模型对关节康颗粒的药效学进行了实验研究。在各种炎症模型中, 佐

剂性关节炎是最接近于临床风湿性关节炎的动物模型, 其发病过程、症状及结果与临床病症较相似。实验结果表明: 关节康颗粒对大鼠佐剂性关节炎的继发病变具有明显的预防和治疗作用, 能抑制注射佐剂对侧(右)后足跖迟发型超敏反应引起的足肿胀, 其继发病的发生率、结节数及严重程度均低于模型组。可明显减少醋酸所致小鼠的扭体反应次数, 表明其具有良好的镇痛作用。为临床上应用本品治疗风湿性关节炎提供了药效依据。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 378-379.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 882, 913, 920.
- [3] 孙敬方. 动物实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 123.
- [4] 任远, 闫秀英, 张巨文, 等. 复方黑蚂蚁胶囊治疗风湿性关节炎的药效学研究[J]. 中成药, 2001. 3(3): 202-204.
- [5] 刘艳菊, 李水清. 风湿壮骨胶囊对佐剂诱导的大鼠关节炎的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003. 9(2): 38-40.