

养肝利胆颗粒抗炎镇痛解痉作用实验研究

高建平¹, 金若敏^{1*}, 朱培庭², 吴耀平¹, 成秉辰¹, 沈伟¹, 陈艳艳¹

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

[摘要] 目的: 观察与养肝利胆颗粒功能主治相关的抗炎、镇痛和解痉作用。方法: 给动物灌服药物, 采用小鼠耳肿胀法、大鼠足肿胀法、小鼠扭体法、热板法和离体豚鼠胆囊试验观察药物的作用。结果: 养肝利胆颗粒能明显抑制小鼠耳肿胀度和大鼠足跖肿胀, 可对抗醋酸致小鼠扭体反应, 提高小鼠对热的痛阈值, 可缓解乙酰胆碱致离体胆囊痉挛作用。结论: 养肝利胆颗粒具有抗炎、镇痛和解痉等作用。

[关键词] 养肝利胆颗粒; 抗炎; 镇痛; 解痉

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)03-0059-03

Experimental Study on the Anti-inflammation, Analgesia and Spasmolysis by YangGanLiDan Granule

GAO Jian-ping¹, JIN Ruo-min¹, ZHU Pei-ting², WU Yao-ping¹, CHENG Bing-cheng¹, SHEN Wei¹, CHEN Yan-yan¹

(1. Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;

2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the functions of YangGanLiDan Granule(YGLDG) on anti-inflammation, pain relief and spasmolysis. **Methods:** The models of mouse ear tumefaction caused by xylene and rat foot tumefaction caused by carrageenan were used to observe the anti-inflammatory action of YGLDG via oral administration. The effect of YGLDG on relieving pain was tested by counting body twisting induced by glacial acetic acid and measuring the latent period of licking hind foot with the hot plate method in mice. The effect on spasmolysis was studied by using isolated gallbladder of guinea pig. **Results:** The drug could restrain mouse ear tumefaction and rat foot tumefaction, reduce mouse body twisting number in glacial acetic acid model and elevate the pain threshold with hot plate method, relax the spasticity of isolated gallbladder of guinea pig caused by Ach. **Conclusion:** The results show that YGLDG has the effects on anti-inflammation, pain relief and relaxation of spasticity.

[Key words] YangGanLiDan Granule; anti-inflammation; analgesia; spasmolysis

胆道感染、胆石病是胆道系统急慢性炎症与结石病变的总称, 包括急、慢性胆囊炎, 急、慢性胆管炎, 胆囊、原发性肝胆管结石, 急性梗阻性化脓性胆管炎等。本病在中医属“胁痛”、“腹痛”、“黄疸”、“胆胀”、“癖黄”、“结胸发黄”等辨证范畴^[1]。

养肝利胆方是上海中医药大学附属龙华医院名

中医朱培庭教授多年的临床经验方, 主要由白芍、首乌等中药组成, 适用于肝阴不足之症, 现将其制备成颗粒剂。该药能改善胆囊结石、慢性胆囊炎、胆管结石、慢性胆管炎等病的胁痛、胆胀。现对其抗炎、镇痛和解痉等作用进行了研究, 结果报道如下。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠, 雌雄皆用, 18~22g, 合格证号: 医动字 02-24-3 号。Wistar 大鼠, 雄性, 体重 90~120g, 合格证号: 医动字 02-24-4 号。白色红目豚鼠, 雌雄皆用, 350~400g, 合格证号: 医动字 20-60

[收稿日期] 2005-05-31

[通讯作者] 金若敏, Tel: (021) 51322401; E-mail: mj801@126.

com

号。均由上海中医药大学实验动物中心提供。

1.2 药物 养肝利胆颗粒: 由白芍、首乌、枸杞子等中药组成, 四川美大康药业股份有限公司提供, 批号: 020301。每 g 干膏粉相当于 4g 生药(以下简称养肝利胆)。胆宁片: 上海中药制药一厂生产, 批号: 000715。各药物均用蒸馏水配制成相应的浓度, 备用。

1.3 试剂 二甲苯: 中国杭州化学试剂厂生产, 批号: 000124。角叉菜胶: SIGMA 公司产品。冰醋酸: 上海化学试剂采购供应站提供, 批号 000902。乙酰胆碱: 上海试剂三厂产品, 批号: 990223。

2 方法

2.1 抗炎作用

2.1.1 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响^[3] 取雄性小鼠, 随机分为空白对照组、养肝利胆大、中、小剂量组和胆宁片组, 分别灌胃给予药物或蒸馏水 0.1mL/10g, 每日 1 次, 连续 4 日。末次给药或蒸馏水 1.5h 后, 将 40μL 二甲苯均匀涂于小鼠右耳, 1h 后处死动物, 沿耳廓基线剪下两耳, 用直径 9mm 的打孔器沿耳廓相同部位打下圆耳片, 称重, 以两耳片重量差值作为肿胀度, 按文献计算耳肿胀抑制率(%)。

2.1.2 对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响^[3] 取雄性大鼠, 分组和给药方法同 2.1.1。致炎前用容积法先测定各鼠右足踝容积, 末次给药或蒸馏水 1h 后, 分别于各鼠右踝关节附近皮下注射 1% 角叉菜胶 0.1mL/只, 测定并记录注射角叉菜胶后 1h、2h、4h、6h 和 24h 踝关节以下部位的体积。按文献计算肿胀度和肿胀抑制率(%)。

2.2 镇痛作用

2.2.1 对醋酸致小鼠扭体反应的影响^[3] 取健康小鼠, 雌雄各半, 分组和给药方法同 2.1.1, 末次给药或蒸馏水 1.5h 后, 各小鼠腹腔注射 0.9% 醋酸溶液 0.1mL/10g, 观察注射醋酸溶液后 20min 内小鼠扭体次数。

2.2.2 对热刺激致小鼠痛觉反应的影响^[3] 将雌

性小鼠进行筛选, 取合格鼠, 分组和给药方法同 2.1.1, 末次给药或蒸馏水 1h、2h、3h 后分别测定其痛阈值, 并按文献计算痛阈提高百分率(%)。

2.3 对离体豚鼠胆囊收缩的影响^[4] 取豚鼠, 击昏后剖腹取出胆囊, 固定于含氧、恒温(37℃) Krebs 营养液的浴槽中, 并与张力换能器相连, 调整初始张力约 1g 左右。当基线平稳后, 描记正常收缩曲线。然后每只胆囊按下列 A、B、C 步骤依次进行实验, 每个步骤之间需对胆囊进行充分冲洗, 并待基线稳定后继续下一步。

A: 在浴槽中加入药物或生理盐水 0.2mL, 观察药物对胆囊正常张力的影响。

B: 在浴槽中先加入 Ach(终浓度为 5×10^{-7} g/mL), 后加入药物或生理盐水, 依次为 0.1mL、0.2mL, 观察药物抗 Ach 致胆囊痉挛的作用。

C: 在浴槽中先加入药物或生理盐水 0.2mL, 后加入 Ach(终浓度同上), 观察药物对 Ach 致胆囊痉挛的预防作用。

按照下列公式计算药物对胆囊张力的抑制率:

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{给 Ach 后张力} - \text{给药后张力}}{\text{给 Ach 后张力}} \times 100\%$$

2.4 统计方法 结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组之间比较用 *t* 检验, 多组之间比较用单因素方差分析。

3 结果

3.1 抗炎作用

3.1.1 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 结果见表 1。

表 1 养肝利胆对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	肿胀度 (mg)	肿胀抑制率 (%)
空白对照	—	19.6 ± 4.1	
养肝利胆	3.6	16.0 ± 3.4 ¹⁾	18.4
养肝利胆	7.2	14.8 ± 2.3 ²⁾	24.5
养肝利胆	14.4	15.4 ± 3.1 ²⁾	21.4
胆宁片	2.2(片重)	16.1 ± 3.3 ¹⁾	17.9

注: 与空白对照组比¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01。下同。

表 2 养肝利胆对角叉菜胶致大鼠踝关节肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	致炎前容积 (mL)	致炎后肿胀度(mL)			
			1h	2h	4h	6h
空白对照	—	1.10 ± 0.06	0.42 ± 0.11	0.39 ± 0.09	0.30 ± 0.10	0.16 ± 0.11
养肝利胆	2.2	1.08 ± 0.03	0.32 ± 0.09 ¹⁾	0.30 ± 0.08 ¹⁾	0.22 ± 0.08 ¹⁾	0.08 ± 0.05 ¹⁾
养肝利胆	4.3	1.08 ± 0.04	0.24 ± 0.05 ²⁾	0.24 ± 0.05 ²⁾	0.15 ± 0.07 ²⁾	0.10 ± 0.06
养肝利胆	8.6	1.07 ± 0.04	0.27 ± 0.06 ²⁾	0.29 ± 0.06 ²⁾	0.18 ± 0.07 ²⁾	0.08 ± 0.05 ¹⁾
胆宁片	1.3(片重)	1.08 ± 0.03	0.28 ± 0.07 ²⁾	0.29 ± 0.07 ²⁾	0.22 ± 0.06 ¹⁾	0.07 ± 0.04 ¹⁾

3.1.2 对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响 结果见表2。

3.2 镇痛作用

3.2.1 对醋酸致小鼠扭体反应的影响 结果见表3。

3.2.2 对热刺激致小鼠痛觉反应的影响 结果见表4。

3.3 养肝利胆对离体豚鼠胆囊收缩的影响 先给

Ach 后给药结果见表5, 先给药后给 Ach 结果见表6。

表3 养肝利胆对醋酸致小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	扭体反应次数 (次/20min)
空白对照	—	64.9 ± 10.4
养肝利胆	3.6	41.5 ± 9.5 ²⁾
养肝利胆	7.2	46.6 ± 9.1 ²⁾
养肝利胆	14.4	35.0 ± 9.2 ²⁾
胆宁片	2.2(片重)	32.0 ± 9.9 ²⁾

表4 养肝利胆对小鼠热刺激痛阈提高百分率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	动物数 (n)	给药前痛阈 值(S)	给药后痛阈提高百分率		
				1h	2h	3h
空白对照	—	15	17.5 ± 4.5	12.3 ± 18.8	20.5 ± 30.5	31.6 ± 26.6
养肝利胆	3.6	12	18.1 ± 3.0	9.3 ± 14.3	37.3 ± 50.6	43.7 ± 46.9
养肝利胆	7.2	12	16.9 ± 2.9	30.6 ± 26.7 ¹⁾	53.3 ± 25.6 ²⁾	62.1 ± 54.9 ¹⁾
养肝利胆	14.4	12	19.3 ± 3.1	31.5 ± 40.0	28.0 ± 20.3	42.8 ± 40.7
胆宁片	2.2(片重)	12	19.7 ± 5.1	6.7 ± 16.2	17.7 ± 37.0	15.4 ± 18.7

表5 养肝利胆对 Ach 致离体豚鼠胆囊痉挛的对抗作用($\bar{x} \pm s$)

组别	浴槽内终浓度 (mg/ml)	样本数 (n)	抑制率 (%)
空白对照	—	12	0
养肝利胆	2.5	12	41.6 ± 15.2 ²⁾
养肝利胆	5.0	12	65.8 ± 10.7 ²⁾
胆宁片	1.5	8	10.3 ± 7.0 ²⁾
胆宁片	3.0	9	22.3 ± 14.3 ²⁾

表6 养肝利胆对 Ach 致离体豚鼠胆囊痉挛的预防作用($\bar{x} \pm s$)

组别	浴槽内终浓度 (mg/ml)	样本数 (n)	抑制率 (%)
空白对照	—	12	2.1 ± 5.0
养肝利胆	5.0	12	49.5 ± 10.2 ²⁾
胆宁片	3.0	9	6.5 ± 8.3

4 讨论

胆囊炎的发病原因有多种, 而无论何种原因引起或何种类型的胆囊炎, 炎症反应是其共同存在的病理生理过程。炎症早期, 病变引起黏膜水肿、充血及白细胞浸润, 炎症逐渐波及胆囊壁全层甚至周围组织发生粘连, 胆囊腔内含脓性渗出物, 并由此可发展成各种并发症, 严重可导致胆囊壁层组织缺血、坏死或出血、穿孔^[2,5]。因此对胆囊炎的治疗原则之一就是能够尽量减少刺激胆囊收缩或者痉挛的内源性活性物质的释放, 消除炎症反应, 从而可以延缓病情的发展, 减少并发症的发生和由于炎症物质所引起的胆囊的疼痛痉挛。

胆囊炎在中医中属于“胁痛、胆胀”等辨证范畴, 因此腹痛是其主要症状。各种原因引发的胆囊内胆汁排出受阻, 均可造成胆囊内压的升高, 病人开始呈

现持久性胀痛不适, 病情进一步加重, 炎性物质对胆囊的直接刺激, 胆囊出现强有力的收缩或痉挛, 病人出现典型的胆绞痛。因此镇痛解痉成为临床治疗的重要措施, 通过镇痛解痉可以缓解病人腹痛甚至胆绞痛的症状, 减轻病人的痛苦。

本研究表明养肝利胆能明显抑制小鼠耳肿胀度和大鼠足跖肿胀, 能明显抑制小鼠扭体反应并提高小鼠的痛阈值; 提示该药有显著的抗炎和镇痛作用。采用离体豚鼠胆囊为试验对象, 观察药物对靶器官—胆囊的直接作用, 结果表明无论是预先加入还是在胆囊痉挛后再加入药物, 该药均有缓解乙酰胆碱致胆囊痉挛作用。

本实验研究结果为该药在治疗胆囊炎、缓解临床症状方面提供了药理学依据。

[参考文献]

- [1] 洪嘉禾. 实用中医肝病学[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1993. 539, 94.
- [2] 朱培庭. 实用中医胆病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 121-272.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 911-915, 882-883.
- [4] 周旭, 卢宁清, 瞿颂义, 等. 黄体酮、雌二醇对豚鼠离体胆囊肌条收缩的活动影响[J]. 华西药学杂志, 2001, 16(6): 421-422.
- [5] 张启宇. 实用胆道病学[M]. 江苏: 江苏科学技术出版社, 1997. 192.