

# 中药巴布剂治疗痛经的主要药效学实验研究

肖雯晖<sup>1</sup>, 王香桂<sup>2</sup>

(1 浙江中医学院, 浙江 杭州 310053; 2 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要:**目的: 通过动物实验了解中药治疗痛经巴布剂的药理作用。方法: 进行扭体试验、对痛经模型大鼠前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的影响、对家兔离体子宫平滑肌收缩的影响及对催产素所致家兔离体子宫剧烈收缩的影响四项试验。结果: 中药治疗痛经巴布剂能抑制催产素所致的大鼠扭体反应; 抑制家兔离体子宫平滑肌收缩; 抑制催产素所致家兔离体子宫剧烈收缩; 降低痛经模型大鼠 PGE<sub>2</sub> 水平。结论: 中药治疗痛经巴布剂能够治疗动物实验性痛经。

**关键词:** 中药巴布剂; 痛经; 动物实验; 药效学

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)05-0052-03

## Experimental Study on Anti-dysmenorrhea Effect of Tongjing Plaster

XIAO Wen-Hui<sup>1</sup>, WANG Xiang-Gui<sup>2</sup>

(1 Zhejiang college of TCM, Hangzhou 310053, China; 2 Zhejiang hospital of TCM Hangzhou 310006, China)

**Abstract** Objectives: To study the anti-dysmenorrhea effect of Tongjing Plaster. Methods: Four experimental observations were carried out twisting body reaction of rat, the effect on the concentration of PGE<sub>2</sub> of rat models of dysmenorrhea, the effect on extracorporeal uterine smooth muscle of rabbits, the effect on extracorporeal uterine smooth muscle of rabbits which sensitized by oxytocin. Results: Tongjing Plaster evidently inhibited twisting body reaction of rat models of dysmenorrhea, reduced the frequency and extent of contraction in normal extracorporeal uterine smooth muscle and in uterine muscle sensitized by oxytocin, and decreased the level of PGE<sub>2</sub>. Conclusion: Tongjing Plaster can alleviate experimental dysmenorrhea.

**Key words:** Tongjing Plaster; Dysmenorrhea; Experiment on animal; Pharmacology medicine

痛经是临床的常见病, 多发病。中药外用贴敷法治疗痛经有悠久的历史, 积累了丰富的经验, 具有直达病所, 使用方便的特点。我们采用多年临床实践证明治疗痛经安全有效的中药复方, 结合现代透皮吸收理论, 选择新兴的特别适用于中药复方的透皮剂型——巴布剂为载体, 制成中药治疗痛经巴布剂。为证明其对痛经确实具有治疗作用, 利用动物模型进行了主要药效学研究, 为该药的临床应用提供理论基础。

### 1 实验材料

**1.1 实验药物** 中药治疗痛经巴布剂(暂名)由浙江中医药大学制剂研究所制备, 主要药物组成为当归、延胡索、红花、细辛、肉桂、香附、丹参、冰片, 按 5: 3: 2: 2: 3: 3: 3: 1 的比例混合, 用 80% 乙醇提取、过滤, 滤液经低温低压(50℃, -0.8 个大气压)蒸馏后得流浸膏。

将流浸膏以 5% 的比例加入事先配备好的巴布剂基质(主要成分为明胶、聚乙烯醇、甘油、高岭土)中, 并加入 0.1% 的氮酮及一定比例的乳化剂、防腐剂, 充分溶合, 均匀涂于无纺布上, 覆盖聚乙烯薄膜, 切成方块, 封装, 阴凉处保存, 备用。每 1cm<sup>2</sup> 含生药 0.5g。

**1.2 主要试剂** 苯甲酸雌二醇注射液(上海通用药业股份有限公司, 批号 020601); 催产素注射液(上海第一生化药业公司, 批号 020551); 月月舒冲剂(河南宛西制药股份有限公司, 批号 20011004); 5% 布洛芬乳膏(中美史克制药有限公司, 批号 01010054); 洛氏液(NaCl 9.0g, KCl 0.42g, CaCl<sub>2</sub> 0.24g, NaHCO<sub>3</sub> 0.29g, Glucose 1.0g, 溶于 1000 毫升蒸馏水); 前列腺素 E<sub>2</sub> 放射免疫分析试剂盒(苏州大学血液研究所)。

**1.3 实验动物** 雌性 SD 大鼠, 体重(180~220)g; 雌性家兔, 体重(2.0~2.2)kg。由中国科学院上海动物实验中心提供, 合格证号为中科动管第 003 号及医动学第 220010004 号。

## 2 方法与结果

**2.1 对实验性大鼠痛经模型的影响<sup>[1]</sup>** 雌性 SD 大鼠 30 只, 体重(180~220)g, 随机分成 3 组, 分别为空白对照组(凡士林组)、阳性对照组(布洛芬乳膏组)和试验药物组(痛经巴布剂组)。各组大鼠连续腹腔注射苯甲酸雌二醇 10 天, 0.4mg/只, 每日 1 次, 以提高其子宫对催产素的敏感性, 首日和最后 1 日剂量加倍。于腹腔注射苯甲酸雌二醇的第 5 天起, 各组于腹部脱毛部位(耻骨联合向上 3cm, 宽 2cm)分别用相应的药物, 巴布剂以长度合适的橡皮筋捆扎胸部固定, 对照药以油纸覆盖, 再以单层纱布包裹, 胶布固定。每日更换, 连续 6 天。第 11 日腹腔注射催产素 2u/只后, 观察 30min 内大鼠扭体反应发生数。巴布剂组扭体次数明显少于布洛芬组及凡士林组, 结果见表 1。

表 1 对催产素引起的大鼠痛经模型的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 $g \cdot kg^{-1}$	扭体次数
凡士林组	等面积	44.4 ± 15.6
5% 布洛芬乳膏组	8.0	23.3 ± 9.6 <sup>1)</sup>
巴布剂组	3.6	9.4 ± 8.4 <sup>1)2)</sup>

注: <sup>1)</sup> 与凡士林组比较  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup> 与布洛芬乳膏组比较  $P < 0.05$

**2.2 对痛经模型大鼠前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的影响** 在上述扭体试验完成后, 即刻进行大鼠眼眶取血, 取得血液 3mL, 冷冻离心机离心。离心结束后取得血浆, 放入低温冰箱中保存。采血后立即取出大鼠子宫, 剪取子宫组织, 用电子分析天平称重 4g, 匀浆后低温冰箱中保存。保存好的血浆和子宫组织用 PGE<sub>2</sub> 放免试剂盒测定 PGE<sub>2</sub> 水平。实验表明巴布剂组血浆 PGE<sub>2</sub> 水平明显低于布洛芬组及凡士林组, 子宫组织的 PGE<sub>2</sub> 水平明显低于凡士林组, 但与布洛芬组相比无统计学意义, 结果见表 2。

表 2 大鼠血浆和子宫组织中的 PGE<sub>2</sub> 水平( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 $g \cdot kg^{-1}$	PGE <sub>2</sub>	
		血浆	子宫组织
凡士林组	等面积	46.4 ± 14.9	384.4 ± 133.6
5% 布洛芬乳膏组	8.0	32.2 ± 3.3 <sup>1)</sup>	155.8 ± 38.0 <sup>1)</sup>
巴布剂组	3.6	20.5 ± 3.9 <sup>1)2)</sup>	86.0 ± 23.9 <sup>1)</sup>

注: <sup>1)</sup> 与凡士林组比较  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> 与布洛芬乳膏组比较  $P < 0.05$

**2.3 对家兔离体子宫平滑肌收缩的影响<sup>[2]</sup>** 取未孕健康雌性家兔, 体重 2.0~2.2kg, 于实验前每日腹腔注射苯甲酸雌二醇 1mg/kg, 连续 2 天。第三天处死家兔, 迅速剖腹, 取出子宫, 立即置于盛有洛氏液的玻璃皿中。取一侧子宫的中段 2cm, 轻柔剥离结缔组织和脂肪组织, 一端固定于麦氏浴槽, 浴槽内盛有 20mL 洛氏液。另一端与肌肉张力换能器相连, 下

为恒温浴箱, 温度控制在 37 ± 1 °C。并不断向麦氏浴槽中通入 O<sub>2</sub>, 气泡控制在每秒 1~2 个。肌肉张力换能器输入带有应用软件 Medlab 生物信号采集处理系统的计算机。待标本稳定后, 描记一段正常活动曲线, 从麦氏浴槽上方依次加入各组药液, 观察并记录子宫收缩幅度(最大值)和频率变化。此试验中加入的巴布剂为中药原液(不含透皮吸收促进剂和巴布剂基质), 低剂量浓度为 0.68mg/mL, 高剂量为 1.36mg/mL。阳性对照药月月舒冲剂浓度为 10mg/mL(月月舒冲剂成药 10g 用蒸馏水 1000mL 溶解)。实验表明巴布剂能明显降低家兔离体子宫平滑肌的收缩幅度和频率, 结果见表 3。

表 3 痛经巴布剂中药原液对家兔离体子宫的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	药物终浓度 (mg/mL)	收缩幅度 (mm)	收缩频率 (次/10min)
用药前	—	14.7 ± 2.2	33.8 ± 4.1
月月舒冲剂组	0.48	9.9 ± 1.5 <sup>1)</sup>	21.8 ± 2.8 <sup>1)</sup>
巴布剂低剂量组	0.13	9.5 ± 1.5 <sup>1)</sup>	22.5 ± 3.2 <sup>1)</sup>
巴布剂高剂量组	0.26	7.6 ± 1.4 <sup>1)2)</sup>	19.9 ± 1.6 <sup>1)2)</sup>

注: <sup>1)</sup> 与用药前比较  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> 与月月舒组比较  $P < 0.05$

**2.4 对催产素所致家兔离体子宫剧烈收缩的影响** 基本方法和操作同前, 描记一段正常曲线后, 加入催产素, 每次 0.5u, 使家兔离体子宫平滑肌收缩明显增强, 待稳定后依次加入各组药物, 观察并记录子宫收缩幅度(最大值)和频率的变化。实验表明巴布剂能明显降低催产素所致家兔离体子宫平滑肌剧烈收缩的幅度, 但不能降低收缩频率。结果见表 4。

表 4 痛经巴布剂中药原液对催产素所致家兔离体子宫平滑肌剧烈收缩的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	药物终浓度 (mg/mL)	收缩幅度 (mm)	收缩频率 (次/10min)
用药前	—	20.3 ± 2.6	93.4 ± 7.2
月月舒组	0.69	15.0 ± 3.0 <sup>1)</sup>	62.9 ± 5.4
巴布剂低剂量组	0.47	14.1 ± 2.8 <sup>1)</sup>	58.4 ± 6.1
巴布剂高剂量组	0.94	11.1 ± 1.1 <sup>1)2)</sup>	43.5 ± 6.5

注: <sup>1)</sup> 与单用催产素比较  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> 与月月舒冲剂组比较  $P < 0.05$

## 3 讨论

现在临床治疗痛经公认有效的药物非甾体抗炎药和复方口服避孕药都有其难以完全避免的副作用, 而中药口服也存在口感差, 使用不方便的缺点。中药巴布剂是一种新兴的外用剂型, 是指以水溶性高分子化合物或亲水性物质为基质, 与中药提取物制成的中药贴敷剂。巴布剂有许多优点: 对皮肤的生物相容性、亲和性、透气性、耐汗性、重复揭扯性均好, 且不易过敏。与橡皮膏、黑膏药相比较更能使皮

肤角质层细胞水化膨胀,有利于药物的透皮吸收,生产中无三废污染,且载药量大,特别适合于各种中药复方的外用贴敷<sup>[3]</sup>。

痛经的发生最直接的原因是由于子宫平滑肌的异常痉挛收缩所致,我们设计的两个实验可以反映痛经巴布剂的解痉作用。一是家兔子宫的离体实验,不论是对正常子宫平滑肌还是催产素所致的子宫平滑肌收缩都有明显的抑制作用。另一个扭体实验中,虽不能直接反映子宫平滑肌的收缩情况,但是痛经模型大鼠的腹痛症状是由于催产素引起子宫平滑肌异常痉挛性收缩而造成的,因此也可间接反应治疗痛经巴布剂有较强的抗子宫平滑肌痉挛作用。扭体试验也证明了治疗痛经巴布剂能抑制催产素所致的动物痛经模型的疼痛,具有止痛作用。现代医

学研究证明痛经的发生与月经期前列腺素(PGS)的升高有直接关系。中药治疗痛经巴布剂可以降低大鼠痛经模型血浆及子宫组织中的PGE<sub>2</sub>含量。

因此,本实验为中药巴布剂治疗痛经提供了依据,为进一步的临床研究奠定了基础。

#### 参考文献:

- [1] 吕圭源,王一涛,中药新产品开发学[M].北京:人民卫生出版社,1997.345-346.
- [2] 阎升,乔国芳,刘志峰,等.当归精油对大鼠离体子宫平滑肌收缩功能的影响.中草药[J].2000,31(8):604.
- [3] 蔡贞贞,魏莉,徐莲英.当归所含挥发油对阿魏酸透皮吸收的影响.中成药[J].1999,21(7):334-335.