

痹痛宁透皮贴剂镇痛、抗炎作用研究

刘继勇¹, 田景振², 胡晋红¹

(1 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433; 2 山东中医药大学, 济南 250014)

摘要: 该贴剂能提高小鼠痛阈, 降低小鼠毛细血管通透性, 抑制由二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀及角叉菜胶所致的炎症反应, 抑制肉芽组织增生。

关键词: 痹痛宁贴剂; 透皮给药; 镇痛; 抗炎

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2003)03-0035-03

痹痛宁透皮贴剂是在传统验方的基础上, 采用现代制剂技术研制开发的治疗骨关节病的新型透皮给药制剂。透皮给药系统(Transdermal Therapeutic Systems, TTS 或 Transdermal Drug Delivery Systems, TDDS)可以避免肝脏的“首过效应”和胃肠道的破坏, 提供可预定的和较长的作用时间, 降低药物的毒性和副作用, 维持稳定、持久的血药浓度, 具有提高疗效, 减少给药次数, 给药方便等优点^[1]。本实验研究了痹痛宁透皮贴剂的镇痛、抗炎等药理作用, 现报告如下。

1 实验材料

Wistar 种大鼠, 雌雄兼用, 200 ± 20g; 昆明种小鼠, 雌雄兼用, 20 ± 2g, 均购于山东医科大学实验动物中心; 动物合格证号: 鲁动质 200001003。家兔, 雌雄兼用, 2.0-2.5kg, 由山东中医药大学动物房提供。

痹痛宁透皮贴剂: 原方由川乌(*Radix Aconiti*)、洋金花(*Flos Daturae*)、麝香(*Moschus*)、樟脑(*Camphor*)四味药组成。将川乌、洋金花药材经提取精制后, 得到总生物碱浸膏粉(含东莨菪碱 0.2594g/

g, 乌头碱 0.0619g/g)。将总生物碱浸膏粉、樟脑以 70% 乙醇溶解, 人工麝香以乙醚溶解后与骨架材料、增塑剂、促透剂等辅料混合均匀, 以流涎工艺在平板玻璃上铺膜, 自然晾干, 切割即得。透皮贴剂最下层用铝塑合膜作为背衬层, 第二层为药物骨架薄片, 第三层为胶粘层, 第四层为防粘纸作为保护层。实验时, 揭开防粘纸贴于实验动物受试部位。天和骨通贴膏(桂林天和药业有限公司, 批号: 20000507)。

实验数据采用 SPSS10.0 统计软件进行处理。

2 实验内容

2.1 痹痛宁透皮贴剂镇痛作用实验研究^[2]

2.1.1 痹痛宁透皮贴剂对热板法致痛小鼠的镇痛作用 取雌性小鼠, 放入 55 ± 0.5 °C 热板水浴中, 以舔后足作为疼痛反应指标, 预测小鼠痛阈值以 > 5s、< 30s 示为合格小鼠, 将痛阈合格的 50 只小鼠随机分为 5 组, 第 1 组为等剂量的赋形剂对照组, 剂量为 2.07g 赋形剂/kg; 第 2 组为阳性对照药天和骨通贴膏治疗组; 第 3 组为痹痛宁透皮贴剂大剂量组, 剂量为 6.21g 生药/kg; 第 4 组为痹痛宁透皮贴剂中剂量组, 剂量为 4.14g 生药/kg; 第 5 组为痹痛宁透皮贴剂小剂量组, 剂量为 2.07g 生药/kg。将药物贴于小鼠

尾部,面积为1cm²,以不致敏胶布固定,每天给药1次,连续给药7d,于末次给药后0.5h,1h,1.5h分别测定痛阈值,结果见表1。

表1 痹痛宁透皮贴剂对热板法致痛小鼠的镇痛作用(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	痛阈值(S)			
		药前	0.5h	1h	1.5h
赋形剂组	—	22.9±4.5	23.6±6.8	23.2±8.1	20.8±4.1
天和骨通组	4.20	22.3±4.7	33.2±8.2*	28.1±9.6	29.7±11.2
痹痛宁大剂量组	6.21	22.8±5.4	39.5±15.2*	34.2±15.1	37.4±14.3*
痹痛宁中剂量组	4.14	23.3±3.6	44.2±14.2**	35.4±17.6	41.2±14.0**
痹痛宁小剂量组	2.07	23.6±4.3	24.5±11.3	28.4±10.9	32.7±15.7

注:与赋形剂组比较,*P<0.05,**P<0.01(下同)

结果表明:痹痛宁贴剂大、中剂量组能显著提高小鼠痛阈值,具有明显的镇痛作用。

2.1.2 痹痛宁透皮贴剂对醋酸致痛小鼠的镇痛作用 取体重18~22g健康小鼠50只,雌雄各半,随机分为5组,分组及给药剂量同2.1.1项下。将药物贴于小鼠尾部,面积为1cm²,以不致敏胶布固定,每天给药一次,连续给药7天,于第7天腹腔注射0.6%醋酸0.2ml/10g,同时用秒表计时,记录各鼠出现第1次扭体反应的时间(即潜伏期)及10分钟内各鼠的扭体次数,结果见表2。

$$\text{药物镇痛百分率}(\%) = \frac{\text{对照组扭体次数} - \text{给药组扭体次数}}{\text{对照组扭体次数}} \times 100\%$$

表2 痹痛宁透皮贴剂对醋酸致痛小鼠的镇痛作用(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	潜伏期(min)	扭体次数	镇痛率(%)
赋形剂组	—	3.57±1.40	31.9±9.0	
天和骨通组	4.20	7.53±2.03**	17.0±11.8*	46.7
痹痛宁大剂量组	6.21	6.19±2.80*	17.3±11.18*	45.8
痹痛宁中剂量组	4.14	7.15±2.78**	13.5±6.9**	57.7
痹痛宁小剂量组	2.07	6.91±3.53*	14.8±6.8**	53.6

结果表明:痹痛宁透皮贴剂大、中、小剂量组均能延长小鼠镇痛潜伏期,并能降低小鼠的扭体次数,提示痹痛宁透皮贴剂有明显的镇痛作用。

2.2 痹痛宁透皮贴剂抗炎作用实验研究^[3]

2.2.1 痹痛宁透皮贴剂对小鼠毛细血管通透性的影响 取体重18~22g健康小鼠50只,雌雄各半,随机分为5组,分组及给药剂量同2.1.1项下。将药物贴于小鼠尾部,面积为1cm²,以不致敏胶布固定,每天给药一次,连续给药7d。第8d,每只小鼠尾静脉注射1%伊文思蓝0.1ml/只,并同时腹腔注射0.6%醋酸0.2ml/只,20min后,断头处死,剪开腹腔,用5ml蒸馏水冲洗腹腔3次,用吸管吸取腹腔洗出

液约4ml,1000r/min离心5min,以上清液3ml,在751分光光度计590nm处测定吸收度(OD值),统计结果见表3。

表3 痹痛宁透皮贴剂对小鼠毛细血管通透性的影响(n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	吸收度(OD值)
赋形剂组	—	0.556±0.073
天和骨通组	4.20	0.149±0.041**
痹痛宁大剂量组	6.21	0.240±0.070**
痹痛宁中剂量组	4.14	0.188±0.074**
痹痛宁小剂量组	2.07	0.427±0.090**

注:与赋形剂组比较,**P<0.01

结果表明,痹痛宁透皮贴剂大、中、小剂量组均能降低小鼠毛细血管通透性,减少炎性介质的渗出,说明痹痛宁透皮贴剂有显著的抗炎作用。

2.2.2 痹痛宁透皮贴剂对小鼠耳肿胀的抑制作用

取体重25~28g雄性健康小鼠50只,分组及给药剂量同2.1.1项下,连续给药7d,第8d每只小鼠右耳均匀的涂二甲苯0.05ml/只,致炎15min后,将小鼠脱颈椎处死,用直径8mm的打孔器冲下左右耳廓,分别在电子天平上称重后,计算耳肿胀率。结果见表4。

$$\text{耳肿胀率}(\%) = \frac{\text{右耳重量} - \text{左耳重量}}{\text{左耳重量}} \times 100\%$$

表4 痹痛宁透皮贴剂对小鼠耳廓肿胀的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	耳肿胀率(%)	抑制率(%)
赋形剂组	—	103.2±41.1	
天和骨通组	4.20	50.2±26.8*	51.4
痹痛宁大剂量组	6.21	57.5±22.8	44.3
痹痛宁中剂量组	4.14	46.7±23.4*	54.7
痹痛宁小剂量组	2.07	78.6±34.2	23.8

注:与赋形剂组相比,*P<0.05

结果表明,痹痛宁透皮贴剂能明显抑制小鼠由二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀。

2.2.3 痹痛宁透皮贴剂对大鼠白细胞游走的影响

取雄性Wistar种大鼠40只,体重150±20g,随机分为5组:第1组为等剂量的赋形剂对照组,剂量为2.07g赋形剂/kg;第2组为阳性对照药天和骨通贴膏组;第3组为痹痛宁透皮贴剂大剂量组,剂量为6.21g生药/kg;第4组为痹痛宁透皮贴剂中剂量组,剂量为4.14g生药/kg。第5组为痹痛宁透皮贴剂小剂量组,剂量为(2.07g生药/kg)。大鼠背部脱毛面积为4cm²,在脱毛部位贴药,每天1次,共贴7d,第8d用乙醚麻醉大鼠,左侧胸腔注入1%角叉菜胶

(0.4ml/只), 5h 后处死, 剖开胸脱, 用吸管吸取胸腔渗出液 20ul, 加入 0.38ml 的白细胞稀释液中, 按白细胞计数法计数胸腔液中白细胞数。结果见表 5。

表 5 痹痛宁透皮贴剂对小鼠白细胞游走的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	白细胞数(10^9 个/l)
赋形剂组	—	1.84 ± 0.50
天和骨通组	4.20	0.35 ± 0.16**
痹痛宁大剂量组	6.21	0.40 ± 0.16**
痹痛宁中剂量组	4.14	0.31 ± 0.08**
痹痛宁小剂量组	2.07	0.49 ± 0.15**

结果表明, 痹痛宁透皮贴剂大、中、小剂量组均可以显著抑制角叉菜胶所致的炎症反应, 降低白细胞数目, 具有明显的抗炎作用。

2.2.4 痹痛宁透皮贴剂对大鼠棉球肉芽肿的影响

取雄性 Wistar 种大鼠 40 只, 体重 150 ± 20 g, 随机分为 5 组。分组及给药剂量见 2.2.3 项下。乙醚浅麻醉, 在各鼠的右蹠部用碘酒消毒后, 切开 1cm 长的小口, 用眼科镊子将已干燥称重 10mg 的灭菌棉球(加青霉素和庆大霉素混合液 0.1ml 并烘干)从小切口植入皮下, 随即用灭菌纱布包好。24h 后将大鼠背部脱毛, 脱毛面积为 4cm^2 , 在脱毛区开始给药。每天 1 次, 连续给药 7d, 于第 8d 将动物处死, 打开原切口, 将棉球连同周围结缔组织一起取出, 剔除脂肪组织, 放烘箱中烘干称重。将称得的重量减去棉球重量即得肉芽肿的重量, 结果见表 6。

表 6 痹痛宁透皮贴剂对大鼠棉球肉芽肿的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	肉芽干重(mg)	抑制率(%)
赋形剂组	—	30.7 ± 5.4	
天和骨通组	4.20	22.4 ± 5.0**	27.0
痹痛宁大剂量组	6.21	20.9 ± 5.8**	31.9
痹痛宁中剂量组	4.14	21.7 ± 5.3**	29.3
痹痛宁小剂量组	2.07	23.0 ± 6.7*	25.1

结果表明, 痹痛宁透皮贴剂大、中、小剂量组对棉球肉芽肿均具有明显的抑制效果。

3 讨论

3.1 痹痛宁透皮贴剂方中包括生川乌、洋金花、麝香、樟脑等药物。川乌祛风除寒、散寒止痛。具有较强的抗炎、镇痛作用。其镇痛作用表现为中枢性。乌头碱对渗出性炎症有抑制作用, 川乌总碱对各种致炎剂引起的炎症反应及肉芽组织增生、白细胞游走 PGE 合成均有明显抑制作用^[4]。麝香对炎症病理发展过程中的血管通透性增加期, 白细胞游走期和肉芽形成期 3 个阶段都有影响。此外, 麝香还有镇痛作用, 能抑制小鼠醋酸扭体次数^[5]。本贴剂的药效学研究与上述结论相符。

3.2 由实验结果可以看出, 痹痛宁贴剂的药效与给药剂量不具有量效关系。在各项指标中, 中剂量组均表现出最显著的药物作用效果。这是否与随着剂量的增大, 药物与受体的结合达到饱和, 当药物剂量再增加时, 其药效不再增强。或者与川乌、洋金花药材本身的毒性有关, 其机理有待进一步研究。

3.3 透皮给药系统(TDDS)为药物制剂研究开发的新热点。本制剂的药效学研究表明, 该药具有显著的镇痛、抗炎作用, 显示了其良好的开发应用前景。

参考文献:

- [1] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 4
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 695-701
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 356-360
- [4] 阴健, 郭立弓. 中药现代研究与应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1994, 568-572
- [5] 胡秉安, 杨玉珍, 胡素勤, 等. 麝香研究新进展[J]. 中医药信息, 1997, 14(2) 11-12