

风湿祛痛胶囊的抗炎作用研究[△]

孙璠璠^{1*}, 李萍², 朱志杰², 王雨辰¹, 张月¹, 卢泽原¹, 于晓凤¹, 睢大策^{1#}(1. 吉林大学药学院药理教研室, 长春 130021; 2. 通化金马药业集团, 吉林通化 134000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0026-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.08

摘要 目的: 研究风湿祛痛胶囊的抗炎作用。方法: 分别取60只大鼠随机均分为模型(0.5%羧甲基纤维素钠)组、万通筋骨片(对照药物, 0.3 g/kg)组和风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.25、0.5、1.0 g/kg)组, ig给药, 每天1次, 连续7 d; 进行角叉菜胶足跖肿胀实验、棉球肉芽肿实验, 检测大鼠足跖肿胀率、棉球肉芽肿指数及脏器指数。分别取60只小鼠随机均分为模型(0.5%羧甲基纤维素钠)组、万通筋骨片(对照药物, 0.4 g/kg)组和风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.3、0.6、1.2 g/kg)组, ig给药, 每天1次, 连续7 d; 通过测定小鼠腹腔液中伊文氏蓝的含量考察各组小鼠腹腔毛细血管通透性。结果: 与模型组比较, 风湿祛痛胶囊中、高剂量组大鼠在致炎后1~6 h足跖肿胀率、棉球肉芽肿指数显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 各给药组小鼠腹腔毛细血管的通透性均无明显变化($P > 0.05$); 与万通筋骨片组比较, 给药组各指标均无明显差异($P > 0.05$)。结论: 风湿祛痛胶囊具有一定的抗炎作用。

关键词 风湿祛痛胶囊; 抗炎; 足跖肿胀率; 棉球肉芽肿指数; 毛细血管通透性; 大鼠; 小鼠

Study on Anti-inflammatory Effects of Fengshi Qutong Capsule

SUN Fanfan¹, LI Ping², ZHU Zhijie², WANG Yuchen¹, ZHANG Yue¹, LU Zeyuan¹, YU Xiaofeng¹, SUI Dayun¹(1. Dept. of Pharmacology, School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Tonghua Gold-horse Pharmaceutical Group, Jilin Tonghua 134000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the anti-inflammatory effects of Fengshi qutong capsule. METHODS: Each experiment took 60 rats, and then the rats were randomly divided into model (0.5% sodium carboxymethylcellulose) group, Wantong jingu tablet group (reference drug, 0.3 g/kg) and Fengshi qutong capsule low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.25, 0.5, 1.0 g/kg); they were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 7 days. The rate of paw swelling, cotton ball granuloma index and organ index in rats were determined by carrageenin paw swelling test and cotton ball granuloma test. 60 mice were randomly divided into model group (0.5% sodium carboxymethylcellulose), Wantong jingu tablet group (reference drug, 0.4 g/kg) and Fengshi qutong capsule low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.3, 0.6, 1.2 g/kg); they were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 7 days. The content of Evan's blue in abdominal cavity was determined to investigate the permeabilities of blood capillary in abdominal cavity of mice. RESULTS: Compared with model group, the rate of paw swelling and cotton ball granuloma index in rats of Fengshi qutong capsule medium-dose and high-dose groups decreased significantly 1-6 h after inflammation induction ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the permeability of blood capillary in abdominal cavity of the mice had no significant change in treatment groups ($P > 0.05$); compared with Wantong jingu tablet group, there was no significant difference in each indicator of treatment groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Fengshi qutong capsule has certain anti-inflammatory effects.

KEYWORDS Fengshi qutong capsule; Anti-inflammatory; Rate of paw swelling; Cotton ball granuloma index; Permeabilities of blood capillary; Rat; Mice

- 国际心血管病杂志, 2011, 38(1): 44.
- [11] 黄健, 周云, 杨绍军, 等. 成功制作离体心脏灌注模型要点和经验[J]. 实验动物科学, 2011, 28(4): 60.
- [12] Abd-Elsameea AA, Moustaf AA, Mohamed AM. Modulation of the oxidative stress by metformin in the cerebrum of rats exposed to global cerebral ischemia and ischemia/reperfusion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(16): 2387.
- [13] Akhlaghi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(3): 309.
- [14] Woźniak D, Dryś A, Matkowski A. Antiradical and antioxidant activity of flavones from scutellariae baicalensis radix[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(16): 1567.
- [15] Hu N, Dong M, Ren J. Hydrogen sulfide alleviates cardiac contractile dysfunction in an Akt2-knockout murine model of insulin resistance: role of mitochondrial injury and apoptosis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306(10): R761.

△ 基金项目: 吉林省科技发展计划项目(No. 20130306048HJ)
* 硕士研究生。研究方向: 心血管药理。E-mail: 270333096@qq.com

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 心血管药理。电话: 0431-85619705。E-mail: suidy@jlu.edu.cn

(收稿日期: 2015-06-27 修回日期: 2015-09-22)
(编辑: 林静)

风湿祛痛胶囊是由黄柏、苍术、威灵仙等19味中药组成的复方制剂,具有燥湿祛风、活血化瘀、通络止痛的功效。方中君药黄柏为芸香科植物黄皮树的干燥树皮,习称“川黄柏”,其苦寒沉降、清热燥湿、泻火解毒力强,归肾、膀胱经,长于清下焦湿热。现代研究表明,黄柏具有抗菌、抗炎、解热、抗癌等多种药理作用^[1];苍术为菊科苍术属植物,具有化湿运脾作用,用于风湿痹痛及夜盲等病症^[2];威灵仙为毛茛科植物,其根部可入药用于祛风湿、通经络、消痰涎、散癖积,对全身游走性风湿痛尤其适宜^[3]。风湿祛痛胶囊在临床上常用于治疗风湿性关节炎及类风湿性关节炎等。目前尚未见风湿祛痛胶囊抗炎作用的相关文献报道,故本实验采用多种动物炎症模型来研究和探讨风湿祛痛胶囊的抗炎作用,为其临床治疗风湿性关节炎提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

PV-200型足跖容积测量仪(成都泰盟科技有限公司);722型分光光度计(上海光谱仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

风湿祛痛胶囊(批号:20140601,规格:0.3 g/粒,实验时以0.5%羧甲基纤维素钠配成所需浓度)、万通筋骨片(批号:140509H,规格:0.28 g/片)购自通化万通药业股份有限公司;羧甲基纤维素钠(天津市光复精细化工研究所,批号:20090103);角叉菜胶(吉林省药物研究所,批号:030502)。

1.3 动物

Wistar大鼠,120只,♂,体质量150~180 g[合格证号:SCXK-(吉)2013-0001];ICR小鼠,60只,♀,体质量18~22 g[合格证号:SCXK-(吉)2013-0001],均由吉林大学基础医学院动物实验中心提供。实验动物于专用实验室内分笼饲养,实验前适应性饲养1周,自然光照,自由摄食饮水,室温控制在(25±0.2)℃。

2 方法

2.1 大鼠角叉菜胶足跖肿胀实验

将大鼠按体质量随机分为5组,即模型(0.5%羧甲基纤维素钠,10 ml/kg)组,风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.25、0.5、1.0 g/kg)组和万通筋骨片(对照药物,0.3 g/kg)组,每组12只。万通筋骨片和风湿祛痛胶囊低、中、高剂量分别按体表面积法换算为临床用量的2、0.5、1、2倍。ig给药,每天1次,连续7 d。末次给药后30 min,在各组大鼠右后足跖ih 1%角叉菜胶混悬液(新鲜制备)0.1 ml致炎^[4]。在致炎前(0 h)及致炎后1、2、3、4、5、6 h,使用大鼠足跖容积测量仪测定大鼠的右后足跖容积(ml),并按照以下公式计算足跖肿胀率:肿胀率(%)=(致炎后足容积-致炎前足容积)/致炎前足容积×100%。

2.2 大鼠棉球肉芽肿实验

乙醚麻醉后,腹部消毒,无菌条件下作1 cm左右纵切口,分离皮下组织至两侧腹股沟处,每侧腹股沟皮下植入一灭菌脱脂棉球(20 mg),每个棉球加氨苄青霉素以防感染,随即缝合皮肤。术后按“2.1”项下方法进行分组给药。第8天将大鼠断头处死,取出棉球肉芽组织,剔除多余的脂肪组织,放入90℃烘箱内烘至恒质量后称其质量。肉芽肿的净质量即为此次称定质量减去棉球本身质量,并计算肉芽肿指数^[4]。取出肾上腺、胸腺、脾脏,分别计算各个脏器指数^[5]。肉芽肿指数(g/100 g)=肉芽肿干质量/大鼠体质量×100,脾(胸腺、肾上腺)指数(g/100 g)=脾(胸腺、肾上腺)质量/大鼠体质量×100。

2.3 小鼠腹腔毛细血管通透性实验

将60只小鼠根据体质量随机分为5组,即模型(0.5%羧甲

基纤维素钠,20 ml/kg)组,风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.3、0.6、1.2 g/kg)组和万通筋骨片(对照药物,0.4 g/kg)组,每组12只。剂量设置依据同“2.1”项下。ig给药,每天1次,连续7 d。末次给药1 h后,尾iv 0.5%伊文氏蓝溶液(0.1 ml/10 g),同时ip 0.3%醋酸溶液(新鲜制备,0.2 ml/只)。20 min后脱白处死小鼠,用6 ml生理盐水冲洗小鼠腹腔,轻揉小鼠腹部后剪开,收集冲洗液于试管,3 000 r/min离心15 min(离心半径为16 cm)。取上清液,于610 nm波长处测其光密度(OD₆₁₀)值,以伊文氏蓝原液系列浓度为横坐标、OD₆₁₀值为纵坐标制备标准曲线。将OD₆₁₀值折算为伊文氏蓝的含量,依据小鼠腹腔液中的伊文氏蓝的含量来判断小鼠腹腔毛细血管的通透性^[6]。

2.4 统计学方法

采用SPASS 13.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 风湿祛痛胶囊对大鼠足跖肿胀率的影响

与模型组相比,风湿祛痛胶囊中、高剂量组大鼠在致炎1、2、3、4、5、6 h后足跖肿胀率明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与万通筋骨片作用后效果相当;风湿祛痛胶囊低剂量组大鼠在致炎1 h后足跖肿胀率明显降低($P < 0.05$),其余各时间点均无明显变化($P > 0.05$),结果见表1。

表1 各组大鼠足跖肿胀率测定结果($\bar{x} \pm s, n = 12, \%$)

Tab 1 The rate of paw swelling in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 12, \%$)

组别	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型组	38.60±12.27	47.95±13.64	50.95±13.43	52.11±13.16	53.81±14.21	53.93±16.01
万通筋骨片组	24.00±9.42**	35.96±13.52*	38.67±8.32**	38.49±8.90**	42.95±9.89*	40.01±9.93*
风湿祛痛胶囊低剂量组	26.99±10.96*	40.17±9.91	45.48±10.66	46.77±9.01	49.35±15.40	49.74±13.41
风湿祛痛胶囊中剂量组	26.68±8.53**	34.50±11.83*	37.57±11.58*	39.87±10.35*	40.77±11.39*	40.50±11.26*
风湿祛痛胶囊高剂量组	25.10±10.67**	35.53±8.34**	37.16±9.70**	37.96±7.62**	40.49±11.09*	39.47±10.25*

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.2 风湿祛痛胶囊对大鼠肉芽肿的影响

与模型组比较,风湿祛痛胶囊中、高剂量组大鼠肉芽肿指数明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),即风湿祛痛胶囊中、高剂量作用后可显著抑制大鼠棉球肉芽肿的形成,且与万通筋骨片作用后效果相当($P > 0.05$);风湿祛痛胶囊低剂量组大鼠肉芽肿指数降低无统计学意义($P > 0.05$);各给药组大鼠胸腺指数、肾上腺指数、脾指数均无明显变化($P > 0.05$),结果见表2。

表2 各组大鼠脏器指数与肉芽肿指数测定结果($\bar{x} \pm s, n = 12, g/100 g$)

Tab 2 Cotton ball granuloma index and organ index of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12, g/100 g$)

组别	胸腺指数	肾上腺指数	脾指数	肉芽肿指数
模型组	0.239±0.044	0.023±0.006	0.399±0.077	0.051±0.010
万通筋骨片组	0.250±0.051	0.025±0.006	0.433±0.095	0.044±0.007*
风湿祛痛胶囊低剂量组	0.253±0.036	0.022±0.007	0.396±0.047	0.045±0.006
风湿祛痛胶囊中剂量组	0.219±0.022	0.024±0.005	0.388±0.058	0.043±0.008*
风湿祛痛胶囊高剂量组	0.242±0.041	0.024±0.006	0.417±0.077	0.040±0.007**

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.3 风湿祛痛胶囊对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

与模型组相比,风湿祛痛胶囊各剂量组小鼠腹腔液中的

伊文氏蓝含量均无明显改变($P>0.05$),与万通筋骨片组比较无明显差异($P>0.05$)。这提示风湿祛痛胶囊对小鼠腹腔毛细血管的通透性无明显影响,结果见表2。

表3 各组小鼠腹腔液中伊文氏蓝含量测定结果($\bar{x}\pm s, n=12$)

Tab 3 The content of Evan's blue in abdominal cavity of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	剂量,g/kg	伊文氏蓝含量, μg
模型组		8.23 \pm 5.24
万通筋骨片组	0.4	9.59 \pm 4.52
风湿祛痛胶囊低剂量组	0.3	7.69 \pm 2.83
风湿祛痛胶囊中剂量组	0.6	8.22 \pm 5.88
风湿祛痛胶囊高剂量组	1.2	6.99 \pm 3.51

4 讨论

炎症是机体对刺激产生的一种自动防御反应,主要表现为红、肿、热、痛和功能障碍。炎症发生过程中,损伤因子对机体组织和细胞产生直接或间接的破坏^[7-10]。在炎症发生的早期,主要表现为毛细血管扩张、通透性增加、炎性渗出和组织水肿;炎症发展至中期,则主要以血小板黏附性增强、白细胞游出为特征,且与免疫反应密切相关;而炎症后期,主要表现为纤维组织增生,形成肉芽肿^[11-12]。万通筋骨片是由制川乌、黄柏、地龙等20余味中药组成的复方制剂,可祛风散寒、通络止痛,用于痹症、肩周炎、风湿及类风湿关节炎等证候,疗效确切。其方剂组成及功能主治与风湿祛痛胶囊类似,因此被选为对照药物^[13]。

本研究采用了多种不同阶段的动物炎症模型对药物的抗炎作用进行了系统研究。在角叉菜胶引起的急性炎症模型中,风湿祛痛胶囊中、高剂量对角叉菜胶引起的大鼠足跖肿胀有显著的抑制作用,低剂量对足跖肿胀程度有短时的抑制作用,但与模型组比较无显著差异($P>0.05$)。与模型组比较,风湿祛痛胶囊各剂量组对小鼠腹腔毛细血管的通透性均无明显影响。在大鼠棉球肉芽肿慢性炎症模型中,风湿祛痛胶囊中、高剂量均能显著降低大鼠棉球肉芽肿指数($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。以上结果提示,风湿祛痛胶囊对急性渗出性炎症及慢

性增生性炎症均具有一定的改善作用。

参考文献

- [1] 张冠英,董瑞娟,廉莲,川黄柏、关黄柏化学成分及药理活性研究进展[J].沈阳药科大学学报,2012,29(10):812.
- [2] 付红梅,朱东海,方婧,等.苍术的化学、分子生物学和药理学研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(20):2669.
- [3] 章蕴毅,张宏伟,李佩芬,等.威仙灵的解痉抗炎镇痛作用[J].中成药,2001,23(11):808.
- [4] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:298-356.
- [5] 付雯雯,江一川,张虹,等.乌头注射液对不同阶段炎症动物模型的抗炎作用[J].吉林大学学报:医学版,2015,41(3):568.
- [6] 李江,罗昱澜,童东锡,等.三叶青藤醇提物对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响[J].华夏医学,2013,26(1):9.
- [7] 刘洋.抗炎复方蒙药组方的筛选及其抗炎作用的研究[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2011.
- [8] 王辰,尹小萍,陈邦添,等.广西甜茶提取物的抗炎作用研究[J].中国药房,2010,21(31):2891.
- [9] 孙佩宇,刘欣,雷仲民,等.定痛膏抗炎镇痛作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(7):47.
- [10] 秦怡强,李江,蔡小玲.红鱼眼醇提物镇痛抗炎作用的实验研究[J].中国药房,2011,22(43):4046.
- [11] 郎玉英,张琦.紫苏总黄酮的抗炎作用研究[J].中草药,2010,41(5):791.
- [12] 王晓燕,王真权.复方芩柏颗粒剂抗炎镇痛作用研究[J].湖南中医杂志,2015,31(6):154.
- [13] 王洪明,田洪根,尹华珍.HPLC法测定万通筋骨片中绿原酸的含量[J].中国药品标准,2006,7(5):63.

(收稿日期:2015-08-20 修回日期:2015-10-26)

(编辑:林静)

关注非典型抗精神病药的严重不良反应(一)

本刊讯 非典型抗精神病药主要用于急、慢性精神分裂症及其他各种精神病性状态的阳性症状和阴性症状的治疗。与传统抗精神病药相比,非典型抗精神病药具有更强的抗精神病作用和更少的锥体外系反应,因此更广泛应用于临床。目前我国上市的非典型抗精神病药包括氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑、哌罗匹隆、帕利哌酮、氨磺必利等。

非典型抗精神病药的不良反应主要表现为中枢神经系统反应,如头晕、嗜睡、失眠、癫痫、锥体外系反应、激越、狂躁、谵妄等。此外还有一些严重不良反应,如粒细胞缺乏症、糖脂代谢异常。为充分了解此类药品的安全性,指导临床合理用药,降低用药风险,特发布本期药品不良反应信息通报。

(1) 白细胞减少/粒细胞缺乏症。白细胞是机体防御系统的一个重要组成部分,通过吞噬和产生抗体等方式来抵御和消灭入侵的病原微生物。当白细胞数量低于 $4\times 10^9\text{L}^{-1}$ 时被称为白细胞减少,机体的免疫能力会下降。白细胞中的中性粒细胞占50%~70%,当中性粒细胞绝对值降至 $0.5\times 10^9\text{L}^{-1}$ 以下,则被称为粒细胞缺乏症,会导致严重感染甚至危及生命。

氯氮平是第一个上市的非典型抗精神病药,因其存在粒

细胞缺乏症的严重不良反应,国内外对该药的使用进行了限制,如要求治疗前6个月内每1~2周检查白细胞计数及分类,之后定期检查。已上市的同类药物中,如利培酮、喹硫平、奥氮平等也发现了此严重风险。相关报道还显示,此类药品引起白细胞减少/粒细胞缺乏症不良反应时,细胞计数下降较快,未及时治疗会造成严重后果。

国内文献中关于非典型抗精神病药致白细胞减少/粒细胞缺乏症的报道较多,但不同药品其风险程度不一致。在国家药品不良反应报告数据库中,自2004年1月1日至2015年6月30日,非典型抗精神病药引起的白细胞减少/粒细胞缺乏症的报告数量为4400余例次,占总体报告数量的5.9%,其中以氯氮平、利培酮、喹硫平相对突出,其他非典型抗精神病药也均收到相关病例报告。

鉴于非典型抗精神病药潜在的致白细胞减少/粒细胞缺乏症风险,故提醒临床医师仔细询问患者的既往病史,有骨髓抑制或白细胞减少者禁用或慎用此类药品。应严格按照说明书的要求,在用药前、治疗中及停药后监测患者白细胞及中性粒细胞计数,确保用药安全。提醒患者密切关注相关症状,如果出现发烧、虚弱、嗜睡、咽喉痛等,应及时就诊。