

# 妇炎栓抗炎、镇痛与刺激性研究

吴文波\*, 孙丽琛, 刘 兴<sup>#</sup>(临沂市肿瘤医院, 山东 临沂 276001)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3504-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.17

**摘要** 目的:研究妇炎栓抗炎、镇痛、刺激性。方法:以小鼠耳肿胀实验(妇炎栓剂量为4.5、3.0、1.5 g/kg)、小鼠足跖肿胀实验(测定时间点为5 min与0.5、1、4、6 h)研究妇炎栓的抗炎作用;以小鼠扭体反应实验(妇炎栓剂量为4.5、3.0、1.5 g/kg)研究妇炎栓止痛作用;以家兔阴道黏膜刺激实验研究妇炎栓的阴道刺激性(妇炎栓剂量为1.0 g/只,每天1次,连续1周)。结果:4.5、3.0、1.5 g/kg剂量下,妇炎栓可抑制小鼠的耳肿胀、减少小鼠扭体反应次数;3.0 g/kg剂量下,给药0.5~6 h时妇炎栓可抑制小鼠足跖肿胀;对家兔阴道无刺激性。结论:妇炎栓具有较好的抗炎和止痛作用;对家兔阴道无刺激性,理论上可认为阴道给予妇炎栓较安全。

**关键词** 妇炎栓;药效学;小鼠;家兔

## Study on the Anti-inflammatory, Antalgic Effects and Irritation of Fuyan Suppository

WU Wen-bo, SUN Li-chen, LIU Xing (Linyi Cancer Hospital, Shandong Linyi 276001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the anti-inflammatory, antalgic effects and irritation of Fuyan suppository. METHODS: Mouse auricle swelling test (Fuyan suppository 4.5, 3.0 and 1.5 g/kg for administration) and mouse vola pedis swelling test (5 min and 0.5, 1, 4, 6 h) were employed to study the anti-inflammatory effect of Fuyan suppository. Mouse writhing response test (Fuyan suppository 4.5, 3.0 and 1.5 g/kg) was used to study the antalgic effect. Rabbit vagina mucosa irritation test was adopted to study the vaginal irritation (Fuyan suppository 1.0 g/rabbit, once daily for one week). RESULTS: Fuyan suppository at a dose of 4.5, 3.0 or 1.5 g/kg could inhibit auricle swelling of mice and reduce the times of mice's writhing response. 3.0 g/kg Fuyan suppository could, at 0.5-6 h from administration, inhibit vola pedis swelling of mice and be nonirritating to the rabbit's vagina. CONCLUSIONS: Fuyan suppository has better anti-inflammatory and antalgic effects and is nonirritating to the rabbit's vagina. Theoretically, vaginal administration of Fuyan suppository can be considered as safe.

**KEYWORDS** Fuyan suppository; Pharmacodynamics; Mouse; Rabbit

异或者非特异免疫功能,促进免疫因子产生,抑制肿瘤生长。

本研究通过采用终质量浓度为7.8、15.6、31.2、62.5、125.0、250.0 μg/ml的黄芪总苷对SPCA-1细胞进行MTT试验。结果显示,各质量浓度下细胞存活率均降低,IC<sub>50</sub>为61.75 μg/ml,具有明显的浓度依赖性。

本研究通过采用终质量浓度为7.8、15.6、31.2、62.5、125.0、250.0 μg/ml的黄芪总苷对SPCA-1细胞进行TUNEL染色试验。结果显示,各质量浓度下细胞TUNEL检测阳性凋亡细胞均较高,且随着黄芪总苷质量浓度的增大,阳性凋亡细胞数量越多;当黄芪总苷质量浓度增大到250.0 μg/ml时,细胞凋亡率接近90%。

本研究通过采用终质量浓度为7.8、15.6、31.2、62.5、125.0、250.0 μg/ml的黄芪总苷对SPCA-1细胞进行流式细胞仪凋亡检测。结果显示,15.6、31.2、62.5、125.0、250.0 μg/ml的黄芪总苷对SPCA-1细胞凋亡有促进作用。

综上,黄芪总苷具有调节机体免疫功能及抗肿瘤作用,能够显著抑制SPCA-1细胞的增殖作用,促进其凋亡。另外,由于黄芪总苷价格便宜、来源丰富,因此在肿瘤的治疗方面将具

有较广泛的应用前景。

### 参考文献

- [1] 吴建军,任润珍,刘凯,等.蛇葡萄素(AMP)对SPCA-1细胞增殖的抑制作用[J].中国老年学杂志,2010,30(6):797.
- [2] 贺承健,邓立普.低氧对人肺腺癌细胞SPCA-1低氧诱导因子-1 $\alpha$ 和低氧诱导因子-2 $\alpha$ 的差异性调控作用[J].中国全科医学,2011,14(33):3 833.
- [3] 黄晶.黄芪有效成分在现代临床研究应用中的几点讨论[J].北方药学,2012,9(1):104.
- [4] 王培培.黄芪皂苷II和IV对人肝癌细胞BEL-7402/5-FU的耐药逆转作用及其机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2010.
- [5] 黄熠,胡火珍.黄芪总苷对肝癌BEL-7402细胞株的抑制作用[J].时珍国医国药,2011,22(5):1 261.
- [6] 刘莲芳,章永红,潘迎英.番酯素诱导人肺癌细胞凋亡及其分子机制的实验研究[J].现代中西医结合杂志,2012,21(34):3 785.
- [7] 李江超,李小妹,兰天,等.肺癌细胞自分泌Collagen I在三维培养中促进肺癌细胞的生长[J].南方医科大学学报,2014,34(8):1 129.

\* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:wuwenbo1999@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:副教授,主任药师。研究方向:医院药学。电话:0539-8121890。E-mail:12577qq818@qq.com

(收稿日期:2014-12-09 修回日期:2015-07-10)

(编辑:张 静)

慢性妇科炎症已成为威胁妇女健康的常见病,其患者发病年龄范围广,且病情复杂、治疗难度大、易复发<sup>[1]</sup>;临床表现主要为腹痛、腰痛、腹泻、尿急、尿频、尿痛等。西医治疗常通过现代化检验技术明确病变部位及病因后以杀菌为主,但疗效不佳,有效率仅为35.38%<sup>[2]</sup>。中医认为妇女下生殖道炎性疾病属于“带下病”范畴,治疗以“热燥湿、活血、消肿祛痛”为主,常予阴道纳药。妇炎栓为临沂市肿瘤医院院内制剂,由苦参、黄柏、龙葵、冰片等药物组成,具有清热燥湿、活血、消肿止痛之功效。经2年来对妇科宫颈炎、阴道炎等疾病的临床应用显示,总有效率为92.1%。妇炎栓良好的临床疗效已得到证实,但缺乏实验数据支持。为验证其疗效及给药的安全性,笔者进行了部分动物药理学研究,现报道如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BT214D型电子天平(德国Sartorius公司);E0561型千分尺[力易得格林利工具(上海)有限公司]。

### 1.2 药品与试剂

阿司匹林片(山东鲁抗辰欣药业有限公司,批号:1110262022,规格:25 mg/片);消炎痛栓(湖北东信药业有限公司,批号:140102,规格:100 mg/枚);妇炎栓(医院自制,批号:20130611,规格:5.0 g/粒);蛋清(均笔者自购新鲜鸡蛋中获取);二甲苯、乙醚、二甲苯、醋酸为分析纯,明胶、甘油为药用级,水为离子交换水。

### 1.3 动物

SPF级ICR小鼠140只,♀♂兼用,体质量18~22 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[动物使用许可证号:SCXK(鲁)2012-0001]。实验期间固体饲料饲养,自由饮水。SPF级新西兰兔12只,♀(无孕),体质量2.0~2.5 kg,由济南西岭角养殖繁育中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(鲁)2010-0005]。

## 2 方法

### 2.1 实验药液、栓的制备

2.1.1 妇炎栓药液 取妇炎栓10粒精密称量后放于烧杯中,加水适量,置40℃水浴中,加温溶解后,精密配成1 ml:200 mg药液,40℃贮藏,备用。实验时按每只小鼠给药量量取药液,并加水稀释至0.6 ml给药。

2.1.2 阿司匹林药液 取阿司匹林片100片研磨成极细粉,加水适量,精密制备成1 ml:10 mg混悬液备用。实验时先搅拌阿司匹林药液3 min后,并在不断搅拌下量取药液给药。

2.1.3 妇炎栓 取妇炎栓10粒放于烧杯并置于40℃水浴中,加温融化,每次称取1 g注入直径0.6 cm、高2 cm圆柱体模具中,凝固后取出即可,得直径约为0.6 cm、高约为1.5 cm的圆柱体药栓。

2.1.4 空白栓 取甘油明胶10 g放于烧杯并置于40℃水浴中,加温融化,每次称取1 g注入直径0.6 cm、高2 cm圆柱体模具中,凝固后取出即可,得直径约为0.6 cm、高约为1.5 cm的圆柱体空白栓。

2.1.5 空白栓、消炎痛栓、妇炎栓融熔液 分别取3种栓剂各200 g,放入烧杯中水浴锅40℃加温至完全融熔,(35±0.5)℃保温,备用。

### 2.2 小鼠耳廓肿胀实验<sup>[3-5]</sup>

50只♀♂小鼠随机均分为5组,即模型(等容去离子水)组、阿司匹林(0.2 g/kg)组与妇炎栓高、中、低剂量(4.5、3.0、

1.5 g/kg)组。ig给药,每天1次,连续5 d。末次给药2 h后,ip乙醚以麻醉小鼠,在小鼠右耳的前后面涂布致炎剂二甲苯(0.02 ml/只),左耳不作任何处理。4 h后将小鼠麻醉处死,剪下左右耳用9 mm直径打孔器分别在同一部位打耳廓,用分析天平称定质量,计算耳肿胀度与耳肿胀抑制率。耳肿胀度=右耳质量-左耳质量;耳肿胀抑制率(%)=(模型组肿胀度-给药组肿胀度)/模型组肿胀度×100%。

### 2.3 小鼠足跖肿胀实验

40只♂小鼠随机分为模型组、空白栓组、消炎痛栓组与妇炎栓组。致炎前,将小鼠置于(35±2)℃、深1 cm的生理盐水中,在5 min与0.5、1、4、6 h时,用千分尺测量小鼠右足跖厚度,测3次,取均值。取小鼠右足跖中心点,sc 10%蛋清溶液0.05 ml以复制小鼠足跖肿胀模型。致炎后,将模型组小鼠放入(35±2)℃、深1 cm的生理盐水溶液中,将空白栓组、消炎痛栓组、妇炎栓组小鼠分别放入(35±2)℃、长1 cm空白栓、消炎痛栓、妇炎栓的融熔液中,按上述时间点和测量方法再次测量,计算足跖肿胀度。足跖肿胀度=致炎后小鼠足跖肿胀厚度-致炎前小鼠足跖肿胀厚度。

### 2.4 小鼠扭体反应实验<sup>[6]</sup>

取50只♀小鼠(无孕)随机均分为5组,即模型(等容去离子水)组、阿司匹林(0.1 g/kg)组与妇炎栓高、中、低剂量(4.5、3.0、1.5 g/kg)组。ig给药,每天1次,连续5 d。末次给药2 h后,ip给予小鼠0.6%醋酸,0.2 ml/只,观察15 min内小鼠扭体反应的次数(扭体反应表现为小鼠腹部内凹、躯干与后腿伸张、臀部抬高),计算抑制率。抑制率(%)=(模型组扭体次数-给药组扭体次数)/模型组扭体次数×100%。

### 2.5 家兔阴道黏膜刺激实验

12只♀家兔(无孕)随机均分成3组,即模型(等容去离子水,ig)组、空白栓(等量空白栓,阴道给药)组、妇炎栓(1 g/只,阴道给药)组。每天17:00时给药1次,给药后固定4 h,连续1周。末次给药2 h后处死家兔,取出阴道组织,观察有无充血、肿胀、淤血、变性、溃疡等现象,并进行病理组织学检查。局部黏膜刺激分级评分标准见表1<sup>[7]</sup>。

表1 局部黏膜刺激分级评分标准

Tab 1 Scoring standards for local mucosal irritation grading

等级	症状	分值	分值范围	刺激强度
I	无改变或无明显改变	0	0~0.4	无刺激性
II	轻度充血,有少量分泌物	1	>0.4~1.5	轻度刺激性
III	中度充血,分泌物较多	2	>1.5~2.5	中度刺激性
IV	重度淤血、水肿,分泌物很多,变性、溃疡	3	>2.5	重度刺激性

### 2.6 统计学方法

采用SPSS 13.0软件处理实验数据。各组数据均为计量资料,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用LSD检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组小鼠耳肿胀度测定结果

与模型组比较,阿司匹林组与妇炎栓高、中、低剂量组小鼠耳肿胀度减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),抑制率分别为45.10%、56.35%、41.25%、27.38%。各组小鼠耳肿胀度测定结果见表2。

### 3.2 各组小鼠足跖肿胀度测定结果

与模型组比较,空白栓组小鼠各时间点足跖肿胀度变化不大,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );消炎痛栓组与妇炎栓组给

药 0.5、1、4、6 h 后小鼠足跖肿胀度减少,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。各组小鼠足跖肿胀度测定结果见表 3。

表 2 各组小鼠耳肿胀度测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 2 Determination results of auricle swelling of mice in all groups ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量, g/kg	耳肿胀度, mg	抑制率, %
模型组		21.15 ± 3.04	
阿司匹林组	0.2	11.61 ± 2.67*	45.10
妇炎栓高剂量组	4.5	9.23 ± 2.12*	56.35
妇炎栓中剂量组	3.0	11.58 ± 2.41*	41.25
妇炎栓低剂量组	1.5	15.36 ± 2.33*	27.38

注:与模型组比较, \* $P < 0.01$

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

表 3 各组小鼠足跖肿胀度测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10, \text{cm}$ )

Tab 3 Determination results of vola pedis swelling of mice in all groups ( $\bar{x} \pm s, n = 10, \text{cm}$ )

组别	5 min	0.5 h	1 h	4 h	6 h
模型组	0.126 ± 0.030	0.284 ± 0.027	0.342 ± 0.034	0.315 ± 0.042	0.275 ± 0.036
空白栓组	0.124 ± 0.023	0.286 ± 0.030	0.341 ± 0.036	0.313 ± 0.029	0.275 ± 0.031
消炎痛栓组	0.121 ± 0.026	0.235 ± 0.042**	0.271 ± 0.030**	0.201 ± 0.024**	0.118 ± 0.024**
妇炎栓组	0.122 ± 0.034	0.255 ± 0.033*	0.299 ± 0.028*	0.262 ± 0.027**	0.226 ± 0.027**

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 各组小鼠扭体次数测定结果

与模型组比较,阿司匹林组与妇炎栓高、中、低剂量组小鼠扭体次数减少,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),抑制率分别为 65.20%、43.16%、37.96%、35.18%。各组小鼠扭体次数测定结果见表 4。

表 4 各组小鼠扭体次数测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 4 Determination results of the times of writhing response of mice in all groups ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量, g/kg	扭体反应次数	抑制率, %
模型组		26.32 ± 10.12	
阿司匹林组	0.1	9.16 ± 6.74**	65.20
妇炎栓高剂量组	4.5	14.96 ± 5.82*	43.16
妇炎栓中剂量组	3.0	16.33 ± 9.18*	37.96
妇炎栓低剂量组	1.5	17.06 ± 22.8*	35.18

注:与模型组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

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

### 3.4 各组家兔阴道黏膜刺激评分结果

模型组、空白栓组与妇炎栓组家兔阴道黏膜刺激评分分别为 0、0.25、0.25,表明妇炎栓无刺激性。各组家兔阴道黏膜刺激评分结果见表 5。

表 5 各组家兔阴道黏膜刺激评分结果

Tab 5 Results of vagina mucosa irritation of rabbits in all groups

组别	n	平均积分	刺激程度
模型组	4	0	无刺激性
空白栓组	4	0.25	无刺激性
妇炎栓组	4	0.25	无刺激性

## 4 讨论

中医认为慢性妇科炎症辨证主要为体内湿热久滞,气滞血瘀,寒湿瘀滞,从而导致妇科炎症。本病治疗以除湿为

主。妇炎栓组方黄柏具有清热燥湿、泻火、解毒之功效。现代药理学证明,黄柏具有抗病原微生物、降压、肌肉松弛等作用,为主药;配用苦参清热燥湿、杀虫,龙葵清热解毒、活血消肿,冰片散郁火、开窍醒神、消肿止痛等作用<sup>[8]</sup>。诸药合用共奏清热燥湿、活血、消肿、止痛、止痒之功效。由上述可知妇炎栓符合中医对本病治则。

慢性妇科炎症反应非常明显,如果得不到有效治疗,会使身体长时间处于炎症的侵害环境中,对免疫功能、新陈代谢以及内分泌系统都会产生不良的影响,对身体健康危害极大。因此,药物抗炎作用非常重要。为此,笔者对妇炎栓进行小鼠 ig 给药和外用给药的非特异性炎症模型抗炎实验。结果表明,妇炎栓对小鼠二甲苯所致耳肿胀和小鼠足跖肿胀有较强抗炎作用。

疼痛也是慢性妇科炎症临床症状主要表现之一,为验证妇炎栓的镇痛作用,笔者采用化学刺激法中的小鼠扭体法,刺激剂为醋酸溶液。该法具有敏感、简便、重复性好特点<sup>[9-11]</sup>,但对实验室温度要求严格:室温宜恒定于 20 ℃ 为宜;温度较低或较高时,小鼠扭体次数会减少甚或不扭体<sup>[12]</sup>。本研究表明,妇炎栓对醋酸溶液所致小鼠疼痛有一定镇痛作用。

同时,家兔阴道黏膜刺激实验证明了妇炎栓无刺激性。

综上,妇炎栓具有抗炎、镇痛作用,且阴道给药较安全。但黏膜刺激性实验样本量少,建议临床使用时在安全性方面注意继续观察。

## 参考文献

- [1] 吴文娟.浅谈妇科炎症的病因及预防措施[J].求医问药:学术版,2013(3):115.
- [2] 秦建梅.中西医结合治疗慢性妇科炎症 65 例[J].药学信息,2014,14(27):365.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2006:883,911.
- [4] 罗小文,李佳川,谭睿,等.湿生萹蓄对小鼠抗炎镇痛作用研究[J].中药药理与临床,2013,29(1):97.
- [5] 方道硕.小叶榕叶总黄酮的抗炎镇痛作用研究[J].中国药房,2012,23(39):3763.
- [6] 谭丽,沈清,黄夏,等.孝扇草抗炎镇痛有效部位的筛选研究[J].中华中医药学刊,2012,30(1):155.
- [7] 王北婴.中药新药研究与申报[M].北京:中国中医药出版社,1995:267.
- [8] 季宇彬.抗癌中药药理与应用[M].哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1999:407,593,779,1100.
- [9] 张晨,刘雨龙,吴子龙,等.玄神活血消肿液治疗小鼠急性软组织损伤模型的抗炎镇痛实验研究[J].湖北中医药大学学报,2013,15(6):14.
- [10] 王思斯,姜忠良,匡文娟,等.AW2 镇痛药理作用的实验研究[J].四川生理科学杂志,2011,33(2):60.
- [11] 龚可,何光星,张世俊,等.乌头与半夏配伍外用镇痛疗效及皮肤急性毒性研究[J].四川中医,2009,22(4):54.
- [12] 卫昊,卫伟光,刘清.香参红苕酞抗炎镇痛作用研究[J].中药药理与临床,2012,28(5):186.

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-05-05)

(编辑:张静)