

环苯甲哌的抗炎作用

曹苹,杨志,钟敏,李俊鹏(深圳市药品检验所,广东 深圳 518029)

摘要:目的 研究环苯甲哌的抗炎作用以及对胃肠道的影响。方法 采用角叉菜胶诱导大鼠足爪肿胀模型和大鼠棉球肉芽肿模型。结果 本品在 25~100 mg/kg 剂量下能显著抑制角叉菜胶性足爪肿胀和棉球肉芽组织增生,但对胃肠道无刺激作用。结论 环苯甲哌具有显著的抗炎活性,且可能是环氧酶-2 选择性抑制剂。

关键词:环苯甲哌;抗炎作用;环氧酶

中图分类号:R971.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)01-0021-02

Anti-inflammatory effects of cyclophenylmethylpiperidine

CAO Ping, YANG Zhi, ZHONG Min, LI Jun-peng(Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518029, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the anti-inflammatory effect and the influence on gastrointestinal tract of cyclophenylmethylpiperidine.

METHOD The anti-inflammatory effects were investigated by methods of the rat carrageenin paw edema and cotton pellet granuloma.

RESULTS With the dosage of 25~100 mg/kg, it markedly reduced the swelling of paw in rats caused by injection of carrageenin and inhibited the proliferation of granuloma induced by cotton pellet but had no irritant effect on gastrointestinal tract.

CONCLUSION It has obvious anti-inflammatory effects, and may be a selective cyclooxygenase-2 inhibitors.

KEY WORDS: cyclophenylmethylpiperidine; anti-inflammatory effect; cyclooxygenase

非甾体抗炎药(NSAIDs)是临床广泛应用的抗炎解热镇痛药,它具有抗炎、解热、镇痛、抗血栓、抗风湿等作用,近年又发现其具有抑制肿瘤的作用^[1]。但由于对胃肠道和肾脏的不良反应^[2],使该类药物的应用受到了限制,特别是对关节炎、类风湿性关节炎等需长期用药的患者而言更是如此。中国药科大学以 NSAIDs 的作用机制为基础,借助假设受体模型原理研制了新型抗炎药环苯甲哌。我们就其抗炎活性以及对胃肠道的刺激作用作了一些初步研究,以为该药今后的进一步开发提供科学依据。

1 实验材料

1.1 实验动物

SD 大鼠,雌雄各半,体重(140±19)g,广州第二军医大学提供,动物合格证为:粤检证字第 2000A034 号。

1.2 实验药物

环苯甲哌(中国药科大学,批号:cpmp5),用前以生理盐水配成不同浓度的药液,使剂量分别为 25、50、100 mg/kg,相当于人拟临床用量的 1、2.5、5 倍,吲哚美辛(山西省临汾生化制药厂,批号 0010031),用前以生理盐水配成所需浓度,给药剂量为 5 mg/kg,相当于人临床用量的 2.5 倍。

表 1 环苯甲哌对大鼠角叉菜胶诱导性足爪肿胀的影响

Tab 1 Effect of cyclophenylmethylpiperidine on rat carrageenin paw edema

组别	剂量 (mg/kg)	不同时间(h)肿胀度(mL)					
		1	2	3	4	5	6
生理盐水	-	0.205±0.071	0.404±0.098	0.625±0.115	0.759±0.118	0.740±0.114	0.724±0.111
环苯甲哌	25	0.180±0.062 (12.2)	0.348±0.064 (13.9)	0.463±0.092 ²⁾ (22.7)	0.530±0.098 ²⁾ (30.2)	0.550±0.090 ²⁾ (25.7)	0.545±0.098 ¹⁾ (25.3)
环苯甲哌	50	0.170±0.064 (17.1)	0.326±0.091 (19.3)	0.393±0.097 ²⁾ (37.1)	0.508±0.090 ²⁾ (33.1)	0.526±0.10 ²⁾ (28.9)	0.542±0.093 ²⁾ (26.2)

倍。角叉菜(沈阳药科大学),临用前 1d 用研钵研细后,以生理盐水配成 1%浓度的角叉菜胶,放置冰箱过夜。

2 实验方法与结果

2.1 对大鼠角叉菜胶诱导性足爪肿胀的影响^[3]

取大鼠 40 只,按性别、体重随机分为 5 组,分别为生理盐水空白对照组、吲哚美辛阳性对照组及环苯甲哌 3 剂量组。各组分别灌胃给药。给药后 1h,用微量注射器在每鼠右后足跖中部皮下注射 1%角叉菜胶 0.1 mL 致炎。用玻璃容器法测量致炎前以及致炎后 1、2、3、4、5、6h 时每鼠右踝关节以下足爪的容积。以致炎前的容积为基础值,用致炎后与致炎前的容积差(ΔmL)表示肿胀度,肿胀抑制率(%)=(Ec-Et)/Ec×100%,Ec 为生理盐水对照组的肿胀度,Et 为给药组的肿胀度。用 t 检验对结果进行统计学处理。结果见表 1。

表 1 结果显示,本品对角叉菜胶诱导性足爪肿胀有显著抑制作用,高剂量从致炎后 1~6h 均有与吲哚美辛相当的抗肿胀作用;中、低剂量从 3h 起即发挥抗肿胀作用,其强度与吲哚美辛基本相当。提示在本剂量范围内,该品对急性非特异性炎症有显著治疗作用。

作者简介:曹苹,女,1964 年生,1987 年中国药科大学药理学系药理专业毕业,大学本科,学士学位,1987~1997 在江苏省药品检验所工作,1997 至今在深圳市药品检验所从事药品检验与科研工作,副主任药师。

组别	剂量 (mg/kg)	不同时间(h) 肿胀度 (mL)					
		1	2	3	4	5	6
环苯甲哌	100	0.129 ± 0.084 ¹⁾ (37.1)	0.271 ± 0.084 ²⁾ (32.9)	0.390 ± 0.098 ²⁾ (37.6)	0.500 ± 0.088 ²⁾ (34.1)	0.515 ± 0.094 ²⁾ (30.4)	0.513 ± 0.086 ²⁾ (30.1)
吲哚美辛	5	0.128 ± 0.076 ¹⁾ (37.6)	0.254 ± 0.080 ²⁾ (37.1)	0.379 ± 0.088 ²⁾ (39.4)	0.520 ± 0.090 ²⁾ (31.5)	0.505 ± 0.090 ²⁾ (31.8)	0.519 ± 0.095 ²⁾ (29.3)

注:与生理盐水对照组比,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$

Note: compared with control ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

2.2 对大鼠棉球肉芽肿的影响^[3]

取大鼠 40 只,分组同 2.1,在乙醚浅麻醉下沿腹部正中切开皮肤,以止血钳分离皮下组织,将 30mg 的灭菌棉球(浸以青霉素 庆大霉素各 10 万 u/100mL)分别植入大鼠两侧腋窝皮下并缝合皮肤。术后即开始灌胃给药,每天 1 次,连续 7d,于第 8 天处死动物,取出棉球肉芽肿,去除脂肪组织,置 60℃烘箱烘烤 5h,称重。将所得重量减去棉球重即为肉芽肿重量。将结果换算成 mg/100g(体重)计算。结果见表 2。

表 2 环苯甲哌对大鼠棉球肉芽肿的影响

Tab 2 Effect of cyclophenylmethylpiperidine on rat cotton-pellet granuloma

组别	剂量 (mg/kg)	肉芽肿重 (mg/100g)	抑制率 (%)
生理盐水	-	70.67 ± 11.31	-
环苯甲哌	25	55.07 ± 10.37 ¹⁾	22.1
环苯甲哌	50	48.07 ± 9.31 ²⁾	32.0
环苯甲哌	100	39.14 ± 6.06 ²⁾	44.6
吲哚美辛	5	38.16 ± 6.23 ²⁾	46

注:与生理盐水对照组比,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,表 3 同

Note: compared with control ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, Same as Tab 3

表 2 结果表明,本品对大鼠棉球肉芽组织增生有明显抑制作用,说明该品对慢性非特异性炎症有显著治疗作用。

2.3 对大鼠胃肠道的影响

取大鼠 56 只,除与“2.1”同样分组外,再增加吲哚美辛 1.25 及 2.50 mg/kg 两组,即共分为 7 组。以角叉菜胶致模型测试其抗炎活性后(见 2.1),于第 3 天处死大鼠,将自食道至肛门的整个消化剖开,用水冲洗干净,观察黏膜出血及溃疡情况,记录溃疡指数。溃疡指数评分标准参照文献^[4]略加修改,分为 0~5 级:0 级,正常黏膜;1 级,局部充血发红;2 级,直径小于 1mm 的点状出血或糜烂;3 级,1~5 个直径 2~3mm 的溃疡;4 级,多个小溃疡或直径大于 3mm 的大溃疡;5 级,溃疡成片,融合成大溃疡,深及浆膜,即将穿孔。结果见表 3。

表 3 环苯甲哌对大鼠胃肠道的影响

Tab 3 Effect of cyclophenylmethylpiperidine on rat gastrointestinal tract

组别	剂量 (mg/kg)	溃疡指数
生理盐水	-	0
环苯甲哌	25	0
环苯甲哌	50	0
环苯甲哌	100	0
吲哚美辛	1.25	1.9 ± 0.98 ²⁾
吲哚美辛	2.5	2.1 ± 1.10 ²⁾
吲哚美辛	5	2.8 ± 1.21 ²⁾

从表 3 结果可见,本品在有效剂量范围内对大鼠胃肠

道均无刺激作用,而传统 NSAIDs 吲哚美辛 1.25、2.50、5 mg/kg 对大鼠胃肠道均有显著刺激作用,且其作用呈一定的量-效关系。

3 讨论

一般认为,炎症是由炎症介质引起的,其中前列腺素等是最重要的炎症介质^[5]。非甾体抗炎药的作用机制主要是通过抑制环氧酶(COX)以减少前列腺素的生物合成,从而起到抗炎作用。近年来,研究人员发现 COX 至少有两种异构体,即 COX-1 和 COX-2。COX-1 存在于正常组织,其催化产生的前列腺素对胃黏膜细胞起保护作用,还可增加肾脏前列腺素生成,维持肾脏正常血流^[6];COX-2 是由炎症刺激物诱导产生的,它催化所产生的前列腺素与炎症反应有关^[7]。传统的 NSAIDs 通过抑制 COX-2 而发挥抗炎、镇痛作用,但同时也抑制了 COX-1,从而产生胃肠及肾毒性^[8]。本实验结果表明,环苯甲哌在抗急、慢性非特异性炎症方面的活性与吲哚美辛相当,且在有效剂量范围内对胃肠道无刺激作用。提示本品可能是 COX-2 选择性抑制剂,它在抑制 COX-2 的同时对 COX-1 作用很小或无作用,从而大大提高了用药安全性。

综上所述,本品有进一步开发研究价值,可望成为继传统 NSAIDs 后的新一代抗炎药。

参考文献

- [1] Smalley WE, Dubois RN. Colorectal canaer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Adv Pharmacol, 1997,39:1.
- [2] 张海港,李晓辉. 环氧酶-2 的特异性抑制剂[J]. 药学进展, 1998,22(2):96.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第 2 版.北京:人民卫生出版社,1991.
- [4] 江文君,毛淑杰,吴连英,等. 大黄及其炮制品对大鼠实验性胃溃疡的影响[J]. 中药通报,1985,10(2):17.
- [5] 中国药理学学会. 药理学进展(抗免疫药理分册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1982.
- [6] Jouzeau JY, Terlain B, Abid A et al. Cyclooxygenase isoenzymes: how recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Drugs, 1997,53(4):563.
- [7] Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1994,91:12013.
- [8] 王仁云. 环氧酶-2 抑制剂的选择性及安全性[J]. 中国现代应用药学杂志,2002,19(1):4.

收稿日期:2003-03-20