

金威消石颗粒对小鼠镇痛作用的研究[△]

杨中良^{1,2}, 杨秀云³, 胡庆禧², 曲晓璐², 李剑⁴, 刘卫东^{4*}

(1. 上海市浦东新区浦南医院 重症监护室, 上海 200125; 2. 上海市浦东新区浦南医院 中西医结合科, 上海 200125; 3. 浙江省立同德医院 内科, 浙江 杭州 310012; 4. 上海市蓝十字医学科学研究所, 上海 200125)

[摘要] 目的: 探索金威消石颗粒对小鼠痛阈值的影响及对醋酸致小鼠扭体反应的作用。方法: ICR 小鼠 60 只随机分入金威消石颗粒低、中、高剂量组、阳性药组和对照组, 分别经胃灌注不同剂量金威消石颗粒、双氯芬酸钠溶液和蒸馏水, 以平板法检测各小鼠给药前及给药后 1, 2, 3, 5 h 的痛阈值。另取 ICR 小鼠 60 只, 随机分入上述 5 组, 以上法经胃灌注上述液体, 每日 1 次, 连续 7 d。于末次给药后 1 h, 各小鼠由腹腔注射 0.7% 醋酸溶液 0.2 mL, 计数注射后 20 min 内各小鼠的扭体次数。结果: 金威消石颗粒各剂量组在给药后 2, 3, 5 h 时的痛阈值均明显高于对照组 ($P < 0.01$); 各剂量组 3 h 和 5 h 痛阈值明显高于各组给药前基础痛阈值和 1 h 痛阈值 ($P < 0.01$)。金威消石颗粒各剂量组醋酸致小鼠的平均扭体次数均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 金威消石颗粒可提高 ICR 小鼠热板法痛阈值, 减少醋酸致小鼠的扭体次数, 具有明显的镇痛作用。

[关键词] 金威消石颗粒; 痛阈值; 扭体次数; 镇痛作用

胆石症是临床常见病、多发病之一, 在我国人群中的发病率达 0.9% ~ 10.1%^[1]。目前胆石症的治疗仍以手术为主, 但手术并发症发生率和再手术率均较高^[2-3]。中药治疗胆结石有疏肝利胆、消溶结石、行气止痛等方法, 具有疗效好、价格低廉、无毒副作用的特点^[4-5]。但是, 目前以现代科学手段对中草药特别是中药复方制剂的实验研究资料不多。金威消石颗粒是根据上海市浦东老中医胡伯禽先生 60 多年治疗经验组方制成的颗粒剂, 临床试用显示其具有排石和镇痛作用。为量化评估金威消石颗粒的镇痛作用, 本课题组研究其对小鼠痛阈值的影响及抗醋酸致小鼠扭体反应的作用。

1 材料与方法

1.1 动物

选择 ICR 小鼠 120 只, 体重 20 ~ 22 g。购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。合格证: SCXK (沪) 2003-0002。

1.2 药物及试剂

金威消石颗粒由上海市时雨药业有限公司生产 (批号: 110413), 每包 5 g。双氯芬酸钠片由上海医

药(集团)有限公司信谊制药总厂生产 (100 mg/片, 批号: 100201), 用时制粉, 加蒸馏水并稀释成 830 mg·L⁻¹ 的溶液; 醋酸由上海市凌峰化学试剂有限公司生产 (批号: 101207), 用时稀释成 0.7% 的溶液; 蒸馏水。

1.3 方法

1.3.1 小鼠热板法痛阈值测定实验 取 60 只 ICR 小鼠, 于实验前 1 d 用热板法对小鼠进行痛阈筛选, 热板仪温度控制在 (55.0 ± 0.5) °C, 将小鼠放在热板上, 记录小鼠第 1 次舔后足的时间, 作为该小鼠痛阈值^[1]。将痛阈值 < 5 s 或 > 30 s 的小鼠剔除后, 对入选小鼠进行称重, 随机分组, 分为对照组 (11 只)、阳性对照组 (10 只) 及金威消石颗粒低剂量 (10 只)、中剂量 (11 只)、高剂量组 (11 只)。禁食不禁水, 次日测定各组小鼠的痛阈值, 取前后 2 次平均值作为基础痛阈值。

低、中、高剂量组分别给予金威消石颗粒, 加蒸馏水研磨并稀释成浓度为 66.5, 133.0, 266.0 g·L⁻¹ 的混悬液, 临用前摇匀。20 mL·kg⁻¹ 灌胃, 给药剂量相当于 1.33, 2.66, 5.32 g·kg⁻¹, 分别相当于

[△] [基金项目] 上海市卫生局中医药开发研究基金 (2011XY011)

* [通讯作者] 刘卫东, E-mail: liuwedpn@tom.com

成人每千克体重临床用量($0.53 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)的 2.5, 5.0, 10.0 倍。阳性对照组给予双氯芬酸钠溶液, $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($16.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 灌胃。对照组每天给予蒸馏水 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃。分别于灌胃后 1, 2, 3, 5 h 以平板法测定小鼠的痛阈值, 痛阈值超过 60 s, 则以 60 s 计。

1.3.2 醋酸致小鼠扭体实验 取 60 只 ICR 小鼠, 随机分入对照组、阳性对照组及金威消石颗粒低、中、高剂量组, 每组 12 只小鼠。各组给药方法见 1.3.1, 5 组均每天灌胃 1 次, 连续 7 d。

末次灌胃后 1 h, 各小鼠分别由腹腔注射 0.2 mL 的 0.7% 醋酸溶液, 形成一个化学性刺激致痛模型, 计数注射后 20 min 内小鼠的扭体次数, 并计算抑制率^[6]。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照组平均扭体次数} - \text{给药组平均扭体次数}}{\text{对照组平均扭体次数}} \times 100\%$$

1.4 统计学分析

采用 SPSS11.0 统计软件, 所有定量数据均以

$\bar{x} \pm s$ 描述。采用单因素方差分析, 方差齐时, 采用 Bonferroni 法, 方差不齐时, 采用 Tamhane T2 法进行检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量金威消石颗粒在不同时间点对 ICR 小鼠热板法痛阈值的影响

各组基础痛阈值差异无统计学意义($P > 0.05$), 高剂量组和阳性药组给药后 1 h 痛阈值均明显高于对照组($P < 0.01$)。金威消石颗粒不同剂量组及阳性药组在给药后 2, 3, 5 h 时的痛阈值差异均无统计学意义, 但均明显高于对照组($P < 0.01$)。金威消石颗粒各剂量组和阳性药组 1, 2, 3, 5 h 痛阈值均明显高于基础痛阈值($P < 0.01$); 金威消石颗粒低剂量组和阳性药组 3 h 和 5 h 痛阈值明显高于 1 h 痛阈值($P < 0.01$)。详见表 1。

表 1 不同剂量金威消石颗粒对 ICR 小鼠热板法痛阈值的影响($\bar{x} \pm s$)

级别	n	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	基础痛阈值	给药后痛阈值				F	P
				1 h	2 h	3 h	5 h		
对照组	11	$20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	21.9 ± 4.1	28.3 ± 6.3	28.6 ± 7.7	28.4 ± 8.7	29.1 ± 6.1	2.169	0.086
阳性药组	10	$16.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	21.7 ± 5.1	$39.6 \pm 8.2^{* \#}$	$46.6 \pm 11.0^{* \#}$	$54.6 \pm 6.9^{* \# \Delta}$	$54.2 \pm 7.2^{* \# \Delta}$	29.501	0.000
低剂量组	10	$1.33 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	22.4 ± 4.3	$36.2 \pm 6.3^{* \#}$	$44.3 \pm 8.6^{* \#}$	$54.6 \pm 7.2^{* \# \Delta}$	$51.5 \pm 8.7^{* \# \Delta}$	32.372	0.000
中剂量组	11	$2.66 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	24.5 ± 6.6	$35.3 \pm 5.8^{* \#}$	$46.7 \pm 6.2^{* \#}$	$51.4 \pm 7.4^{* \#}$	$49.3 \pm 5.8^{* \#}$	34.423	0.000
高剂量组	11	$5.32 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	24.7 ± 4.1	$40.5 \pm 8.0^{* \#}$	$51.7 \pm 9.7^{* \#}$	$58.7 \pm 6.3^{* \#}$	$58.9 \pm 12.0^{* \#}$	28.941	0.000
F			0.912	5.227	11.104	29.528	18.144		
P			0.464	0.001	0.000	0.000	0.000		

注: 与对照组比较, $* P < 0.01$; 与基础痛阈值比较, $\# P < 0.01$; 与 1 h 痛阈值比较, $\Delta P < 0.01$; 下同

2.2 金威消石颗粒对醋酸致小鼠扭体次数的影响

金威消石颗粒不同剂量组醋酸致小鼠的平均扭体次数, 均明显低于对照组($P < 0.01$), 金威消石颗粒不同剂量组与阳性药组小鼠平均扭体次数无显著差异($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 金威消石颗粒对醋酸致小鼠扭体次数的影响($\bar{x} \pm s$)

级别	剂量	n	扭体次数/次	抑制率/%
对照组	$20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	12	30.5 ± 11.0	
阳性药组	$16.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	12	$7.8 \pm 4.6^{*}$	74.4
低剂量组	$1.33 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	12	$15.0 \pm 7.1^{*}$	50.8
中剂量组	$2.66 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	12	$15.1 \pm 5.9^{*}$	50.5
高剂量组	$5.32 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	12	$14.1 \pm 6.4^{*}$	53.8
F			15.620	
P			0.000	

3 讨论

胆结石分为胆固醇结石、胆色素结石和混合性结石, 其产生症状主要取决于结石是否阻塞胆囊管, 产生胆汁淤积、感染^[7-8]。中药在排除胆石、控制炎症、解除痉挛以及防止结石复发等方面疗效肯定^[4-5]。金威消石颗粒是根据上海市浦东老中医胡伯禽先生 60 多年治疗经验组方制成的颗粒剂, 临床试用显示其具有排石和镇痛作用。本课题研究观察金威消石颗粒对 ICR 小鼠平板法痛阈值及抗醋酸致小鼠扭体反应的影响, 研究其镇痛作用, 为今后临床推广提供可靠的理论依据。

金威排石颗粒组方以疏肝利胆为主, 即以金钱草和延胡索为君药, 有清热利湿和疏肝理气作用, 以虎杖和威灵仙为臣药有保肝、利胆、排石作用; 佐以枳实和人工牛黄有疏肝理气和利湿排石作用。

其中延胡索为罂粟科植物延胡索的干燥块茎,具有疏肝、理气、止痛的功效,其主要成分延胡索乙素(1-THP)可抑制外周神经自发放电,进而抑制周围神经系统的疼痛^[9]。枳实行气化滞,并可扩张胆管,有利于排石^[10]。虎杖能明显提高小鼠的痛阈值,具有明显的抗炎镇痛作用^[11]。威灵仙利胆排石,为排石佳品,具有明显的抗炎镇痛作用^[12]。本研究表明,与对照组相比,不同剂量的金威消石颗粒均可以提高 ICR 小鼠的热板法致痛阈,降低醋酸致小鼠的扭体次数,提示其有明显的镇痛作用。金威消石颗粒的镇痛作用与双氯芬酸钠相似,两者差异无统计学意义。

总之,金威消石颗粒可提高 ICR 小鼠热板法痛阈值,减少醋酸致小鼠的扭体次数,具有明显的镇痛作用。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胆石症中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1041-1043.
- [2] 王蓓, 孙百军, 李东华, 等. 中药利胆灵对胆色素结石患者引流胆汁中胆汁酸的影响[J]. 天津中医药, 2007, 24(2): 110-113.
- [3] 马玉红, 李棚. 温针法治疗胆石术后尿潴留的临床体会[J]. 天津中医药, 2007, 24(1): 29.
- [4] 王恒杰, 郭吕. 中药对胆石症患者胆汁成分影响的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(9): 213-215.
- [5] 左予桐, 高文远, 贾伟, 等. 中药防治胆石症的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 14-16, 93.
- [6] 丰艳梅, 车晓侠. 复方虎杖烧伤凝胶抗炎镇痛作用实验研究[J]. 中国药师, 2010, 13(5): 620-622.
- [7] Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease[J]. J Lipid Res, 2009, 50: S406-411.
- [8] Venneman NG, Van Erpecum KJ. Pathogenesis of Gallstones[J]. Gastroenterol Clin N Am, 2010, 39(2): 171-183.
- [9] 杜兰芳, 杜永平, 徐晖, 等. 延胡索乙素对大鼠外周神经疼痛作用的实验研究[J]. 中国中医急诊, 2009, 18(5): 781-783.
- [10] 张红, 孙明江, 王凌. 枳实的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2009, 32(11): 1787-1790.
- [11] 杨溪琳. 虎杖的现代药用研究[J]. 中国社区医师, 2008, 10(17): 24.
- [12] 周薇, 唐乾利, 赫军, 等. “大黄酒灵仙汤”治疗胆石症 29 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2008, 40(6): 44-45.

Analgesic Effect of Jinwei Lithiasis-eliminating Granules in Mice

YANG Zhong-liang^{1,2}, YANG Xiu-yun³, HU Qing-xi², QU Xiao-lu², LI Jian⁴, LIU Wei-dong^{4*}

(1. Dept. of ICU, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China;

2. Dept. of Integrated Traditional and Western Medicine, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China;

3. Dept. of Internal Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China;

4. Shanghai Blue Cross Research Institute of Medical Science, Shanghai 200125, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the influence of Jinwei lithiasis-eliminating granules on the pain threshold of mice and its effect on torsion numbers of acetic acid-induced mice. **Methods:** Sixty ICR mice were randomly distributed to three pilot groups (low-, middle- and high-dose group), positive drug group and control group. Aqueous solutions containing Jinwei lithiasis-eliminating granules (1.33 , 2.67 , $5.32 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), diclofenac sodium tablet ($16.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and isovolemic distilled water were perfused by stomach for corresponding mice, respectively, and plate method was used to measure the pain thresholds of mice before and 1, 2, 3, 5 h after stomach perfusion in each group. Another 60 mice were randomly distributed to the above-mentioned groups and managed by the same stomach perfusion, once daily, for 7 d. Each mouse was injected intra-peritoneally 0.2 mL of 0.7% acetic acid solution 1 h just after the final perfusion, and the torsion numbers of all mice during post-injection twenty minutes' period was counted. **Results:** The mean pain thresholds of mice 2, 3, 5 h after stomach perfusion were significantly higher in three pilot groups than that in control group ($P < 0.01$), whereas no significant difference when compared to positive drug group ($P > 0.05$). The mean pain thresholds of mice 3 h and 5 h after stomach perfusion were significantly higher

than those before and 1 h after stomach perfusion in the pilot groups ($P < 0.01$). The mean torsion numbers of mice in three pilot groups were less than that in control group ($P < 0.01$), no significant difference existed in the mean torsion numbers of mice between three pilot groups and positive drug group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Jinwei lithiasis-eliminating granules could increase the pain threshold of ICR mice by plate method and decrease the torsion numbers in acetic acid-induced mice, implying a considerable analgesic effect.

[Key words] Jinwei lithiasis-eliminating granules; Pain threshold; Torsion number; Analgesic effect

(收稿日期 2012-11-23)

信息天地

推动中药产业向大健康产业发展

5月17~19日,2013中国国际中药与植物药博览会暨中医药发展论坛在上海举行。国家卫生和计划生育委员会副主任、国家中医药管理局局长王国强在开幕式讲话中提出,推动中药产业向大健康产业发展。

他强调,要着眼于医学目的的调整和医学模式的转变,坚持转变发展方式,实施多元化发展战略,由单纯满足疾病治疗需要向满足治疗、预防、保健、养生、康复等多种需要方向发展,建立起独具特色的大健康全产业链,满足民众日益增长的健康需求。

就中药产业发展,王国强还建议,坚持以中医药理论为指导。中医中药同源同属,相辅相成,密不可分。要始终坚持中医的整体观、系统论、辨证论治等核心思想,促进临床与科研相结合,促进中药研究的多学科联合攻关。

加强中药新药大品种的创制。目前,临床疗效显著、市场份额大的中成药品种数量较少。要主要针对多发病、常见病和重大疾病,发挥多学科创新中药研究的优势,选择经过长期中医临床应用证明疗效确切、用药安全,具有特色的经方、验方,开发中药现代制剂产品,研发中药新药大品种。同时,根据国际市场需求,按照有关国家药品注册要求,针对性进行新药研究开发和药品注册,促进中药进入国际药品主流市场。

本届博览会由中国中药协会、华侨传媒共同举办,涵盖中药领域的农、工、商、产等领域,涉及中药保健产品、中药生产加工、中药药材物流、中药材仓储保管技术、全国中药普查成果展示、海外植物药、保健品展示等,旨在传承、发展和弘扬中医药文化,加快中药行业从传统走向现代,从国内走向国际。来自中国大陆、港澳台地区以及欧洲、北美洲、大洋洲和东南亚地区的中医药科研、医疗、产业等机构参展。

中国中药协会会长房书亭出席博览会开幕式。中医药发展论坛分为2013中医医院院长论坛和2013中药产业创新发展论坛,中国中医科学院院长张伯礼、以岭医药集团董事长吴以岭等一批国内外知名中医药专家应邀参会,围绕中医医院发展改革和中药科技创新等主题作专题演讲。

(信息来源:中国中医药报)