

· 方药研究 ·

丹桂活血止痛颗粒的镇痛、抗炎及抗软组织损伤作用

刘培建 王苏静 赵新杰

(河南省洛阳正骨医院, 洛阳市白马寺车站路北 1 号, 471002)

[摘要] **目的** 观察丹桂活血止痛颗粒的镇痛、抗炎和抗软组织损伤效果。**方法** 采用炎症、疼痛及软组织损伤动物模型, 观察丹桂活血止痛颗粒作用后小鼠腹腔注射醋酸引起的扭体反应次数、小鼠热板法的痛阈值、小鼠耳肿胀、大鼠足跖肿胀情况。**结果** 丹桂活血止痛颗粒能够显著降低小鼠腹腔注射醋酸引起的扭体反应次数、明显提高小鼠热板法的痛阈值($P < 0.05$); 能够显著减轻小鼠耳肿胀、大鼠足跖肿胀, 抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增加($P < 0.05$); 可显著改善大鼠软组织损伤模型伤肢肿胀程度, 减轻肌肉组织瘀血、肿胀($P < 0.05$)。**结论** 丹桂活血止痛颗粒具有显著的镇痛、抗炎和抗软组织损伤的作用。**[关键词]** 丹桂活血止痛颗粒; 镇痛; 抗炎; 抗软组织损伤

Effect of Dangui Huoxue Zhitong Granule on Analgesia, Anti-inflammation and Anti-injury of Soft Tissues

LIU Pei-jian, WANG Su-jing, ZHAO Xin-jie

(Luoyang Orthopedics Hospital, Luoyang 471002)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Dangui Huoxue Zhitong Granule (Granule of Radix Salviae Miltiorrhizae and Ramulus Cinnamomi for activating blood circulation to stop pain) on pain, inflammation and injury of soft tissues. **Methods** Animal models of inflammation, pain and traumatic injury of soft tissues were adopted for observing the twisting reaction after intraperitoneal injection of acetic acid, pain threshold of hot-plate test, auricular swelling of mice and metatarsal swelling of rats. **Results** Dangui Huoxue Zhitong Granule could decrease conspicuously the twisting reactions, increase the pain threshold ($P < 0.05$), relieve the auricular swelling of mice and the metatarsal swelling of rats, inhibit the mice abdominal capillary hyperpermeability caused by acetic acid ($P < 0.05$), and relieve the swelling of involved limbs, blood stasis and swelling of muscles of rats with soft tissue injury ($P < 0.05$). **Conclusion** Dangui Huoxue Zhitong Granule is effective in analgesia, anti-inflammation and anti-injury of soft tissues.

Key Words Dangui Huoxue Zhitong Granule (Granule of Radix Salviae Miltiorrhizae and Ramulus Cinnamomi for activating blood circulation to stop pain); Analgesia; Anti-inflammation; Anti-injury of soft tissues

丹桂活血止痛颗粒是在洛阳正骨医院院内制剂活血灵的基础上开发的新药, 具有活血化瘀、消肿止痛的作用, 临床用于治疗跌打损伤引起的肢体肿胀、疼痛、瘀血等。本研究旨在系统观察该药镇痛、抗炎及抗软组织损伤的效果, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

丹桂活血止痛颗粒由丹参、桂枝、三七、赤芍、红花、鸡血藤等 9 味中药组成, 由河南省洛正制药厂生产, 批号: 20060502; 阿司匹林片, 天津中美史克制药有限公司生产, 批号: 20001106; 角叉菜胶购于北京市医药公司, 批号: 121K 1653; 二甲苯、伊文思蓝等试剂均为分析纯。

1.2 动物与分组

昆明种小鼠, 体重 18~22g; Wistar 大鼠, 体重 120~160g, 均购于河南省实验动物中心, 合格证号: 豫动

24002016。将符合要求的动物随机分为丹桂活血止痛颗粒高、中、低剂量组, 抗炎、镇痛实验中另设空白对照组及阿司匹林组, 抗软组织损伤实验中另设模型对照组。

1.3 镇痛作用

1.3.1 丹桂活血止痛颗粒对小鼠醋酸扭体的影响

小鼠 50 只, 雌雄各半, 每组 10 只。丹桂活血止痛颗粒高、中、低剂量组分别给予丹桂活血止痛颗粒 16.0g/kg、8.0g/kg、4.0g/kg, 阿司匹林组给予阿司匹林 0.2g/kg, 空白对照组给予生理盐水, 分别连续灌胃给药 7 天, 每天 1 次。末次给药 30 分钟后腹腔注射 0.3% 醋酸溶液 0.2ml/10g, 记录每只小鼠注射后 15 分钟内的扭体次数, 计算镇痛率。镇痛率(%) = (对照组扭体次数均值 - 用药组扭体次数均值) / 对照组扭体次数均值 × 100%。

1.3.2 丹桂活血止痛颗粒对抗热板刺激致痛作用

参照文献[1]方法。选择雄性小鼠, 采用 GJ-8402 型热板测痛仪, 自动控温 (55 ± 0.5) °C, 将小鼠置恒温盒内,

以小鼠舔后足的时间为痛阈值,选择痛阈值在 5~30 秒的小鼠 50 只,每组 10 只,各组给药方法同 1.3.1。末次给药后 0.5、1、2、3、4 小时测定小鼠痛阈值,如果 60 秒内无反应,其痛阈值按 60 秒计算。

1.4 抗炎作用

1.4.1 丹桂活血止痛颗粒对小鼠耳肿胀的影响 参照文献[1]方法。雄性小鼠 50 只,分组及给药方法同 1.3.1。各组末次给药后 1 小时,在右侧耳廓涂抹二甲苯 0.03ml/只,30 分钟后处死,用直径 8mm 的不锈钢镊钳下左右耳廓,称重,计算肿胀率。肿胀率(%)=(右耳重-左耳重)/左耳重×100%。

1.4.2 丹桂活血止痛颗粒对大鼠足跖肿胀的抑制作用 参照文献[2]方法。大鼠 50 只,分组及给药方法同 1.3.1。各组大鼠末次给药后 1 小时,在其右后足跖皮下注射 1%角叉菜胶溶液 0.1ml,分别于注射前及注射后 1、2、3、4、5 小时用毛细管放大装置测量各鼠的足体积,计算足跖肿胀率。肿胀率(%)=(致炎后足体积-致炎前足体积)/致炎前足体积×100%。

1.4.3 丹桂活血止痛颗粒对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 参照文献[2]方法。雄性小鼠 50 只,分组及给药方法同 1.3.1。各组小鼠在末次给药后 2 小时,经尾静脉注射 0.5%的伊文思蓝溶液 0.01ml/kg,随即腹腔注射新配制的 0.5%醋酸溶液 0.02ml/kg,30 分钟后断颈放血处死小鼠,打开腹腔,用 10ml 生理盐水冲洗腹腔,冲洗液经过滤并调整至刻度后混匀,以生理盐水为对照溶液,于 590nm 处测吸收度。

1.5 丹桂活血止痛颗粒对大鼠软组织损伤的作用

Wistar 大鼠先用 10%硫化钡脱去一侧小腿部位鼠毛,24 小时后用击伤器在小腿中部外侧击打一次,造成局部软组织损伤。若合并皮肤破损或骨折者予以剔除。选择成功造模大鼠 40 只,随机分为 4 组,即模型对照组(给生理盐水)及丹桂活血止痛颗粒高、中、低剂量组,每组 10 只。灌胃给药 7 天,剂量同 1.3.1,每天 1 次。于第 1、3、5、7 天观察伤肢肿胀和瘀斑等表现,分级评

分并记录损伤指数^[1]。评分标准:0 分:损伤局部完全恢复,同正常软组织。1 分:局部有轻微肿胀感,表面无出血灶。2 分:表面有肿胀感,可见有小块出血或瘀斑灶,面积 1cm×0.5cm 左右。3 分:表面见明显的皮下出血、瘀斑、水肿,面积 1cm×2.5cm 左右。4 分:表面见大面积出血、瘀斑、水肿,面积大于 1cm×3.5cm。

2 结果

2.1 镇痛作用

2.1.1 丹桂活血止痛颗粒对小鼠醋酸扭体的影响 与空白对照组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组小鼠的扭体次数明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与阿司匹林组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组小鼠的扭体次数差异无统计学意义。丹桂活血止痛颗粒各剂量组之间呈现一定的量效关系,但差异无统计学意义。见表 1。

表 1 丹桂活血止痛颗粒对小鼠醋酸扭体反应、耳肿胀、腹腔毛细血管通透性的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	剂量 (g/kg)	扭体次数 (次)	肿胀率 (%)	吸收度
空白对照组	10	—	18.2±9.6	142.6±40.9	0.48±0.10
阿司匹林组	10	0.2	6.9±2.1**	72.1±21.3**	0.22±0.12**
丹桂活血止痛 颗粒高剂量组	10	16.0	7.6±5.8**	79.8±18.3**	0.25±0.15*
丹桂活血止痛 颗粒中剂量组	10	8.0	9.6±5.6*	92.6±20.5**	0.31±0.18*
丹桂活血止痛 颗粒低剂量组	10	4.0	11.5±6.1*	96.5±23.2**	0.39±0.34

与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.1.2 丹桂活血止痛颗粒对抗热板刺激致痛作用

与空白对照组比较,丹桂活血止痛颗粒高、中剂量组小鼠的痛阈值较用药前明显提高,与空白对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),低剂量组小鼠的痛阈值有提高,但差异无统计学意义;与阿司匹林组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组小鼠的痛阈值差异无统计学意义。丹桂活血止痛颗粒各剂量组之间差异亦无统计学意义。见表 2。

表 2 丹桂活血止痛颗粒对小鼠热板法的镇痛作用($\bar{s},\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	剂量 (g/kg)	给药前 痛阈值	给药后不同时间痛阈值				
				0.5 小时	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时
空白对照组	10	—	20.33±3.73	18.31±2.82	18.75±3.57	17.22±5.67	17.23±6.45	18.23±7.45
阿司匹林组	10	0.2	20.54±4.17	26.50±3.78*	26.15±4.85*	28.46±6.09*	28.66±3.98*	27.56±8.97*
丹桂活血止痛 颗粒高剂量组	10	16.0	20.63±4.67	25.78±4.52*	25.16±7.14*	25.79±6.11*	23.64±3.41*	24.82±3.51*
丹桂活血止痛 颗粒中剂量组	10	8.0	21.79±3.97	24.16±5.49*	24.21±6.31*	25.68±6.01*	26.57±7.31*	26.81±5.29*
丹桂活血止痛 颗粒低剂量组	10	4.0	21.30±3.79	22.43±6.86	24.48±8.71	23.48±6.80	23.27±6.62	23.57±6.61

表3 丹桂活血止痛颗粒对角叉莱胶致大鼠足肿胀的影响(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	剂量(g/kg)	足跖肿胀率				
			1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时
空白对照组	10	—	29.3±6.2	52.7±17.9	64.1±13.8	58.6±13.2	51.9±11.3
阿司匹林组	10	0.2	17.8±6.4**	22.4±6.2**	27.4±6.8**	31.0±7.4**	33.8±7.6**
丹桂活血止痛颗粒高剂量组	10	16.0	18.9±5.3**	28.5±12.3**	36.6±10.8**	34.2±6.5**	37.8±12.4*
丹桂活血止痛颗粒中剂量组	10	8.0	21.7±7.2*	30.4±9.2*	39.2±11.9*	38.4±14.5*	40.1±9.5*
丹桂活血止痛颗粒低剂量组	10	4.0	28.2±8.3	40.6±12.8	43.4±14.1*	38.5±13.6*	40.7±7.7*

与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表4 丹桂活血止痛颗粒对软组织损伤大鼠伤肢肿胀程度的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	剂量(g/kg)	损伤指数			
			第1 天	第3 天	第5 天	第7 天
模型对照组	10	—	3.8±0.3	3.4±0.5	2.8±0.4	1.9±0.6
丹桂活血止痛颗粒高剂量组	10	16.0	3.3±0.4*	2.7±0.5**	2.1±0.5**	0.9±0.6*
丹桂活血止痛颗粒中剂量组	10	8.0	3.5±0.5	2.9±0.3*	2.3±0.5*	1.0±0.8*
丹桂活血止痛颗粒低剂量组	10	4.0	3.6±0.5	3.2±0.4	2.6±0.5	1.7±0.7

与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 抗炎作用

2.2.1 丹桂活血止痛颗粒对小鼠耳肿胀的影响 与空白对照组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组小鼠的耳肿胀率明显减小($P<0.01$);与阿司匹林组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组小鼠的耳肿胀率差异无统计学意义。丹桂活血止痛颗粒各剂量组之间呈现一定的量效关系,但差异无统计学意义。见表1。

2.2.2 丹桂活血止痛颗粒对大鼠足跖肿胀的抑制作用 与空白对照组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组大鼠的足跖肿胀率明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与阿司匹林组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组大鼠的足跖肿胀率差异无统计学意义。丹桂活血止痛颗粒各剂量组之间呈现一定的量效关系,但差异无统计学意义。见表3。

2.2.3 丹桂活血止痛颗粒对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 与空白对照组比较,丹桂活血止痛颗粒高、中剂量组小鼠的毛细血管通透性明显降低,其吸收度值与空白对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),低剂量组吸收度值降低,但差异无统计学意义;与阿司匹林组比较,丹桂活血止痛颗粒各剂量组小鼠的毛细血管通透性差异无统计学意义。丹桂活血止痛颗粒各剂量组之间呈现一定的量效关系,但差异无统计学意义。见表1。

2.3 丹桂活血止痛颗粒对大鼠软组织损伤的治疗作用

与模型对照组比较,丹桂活血止痛颗粒高、中剂量组大鼠的损伤指数明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),

低剂量组损伤指数降低,但差异无统计学意义。丹桂活血止痛颗粒各剂量组呈现一定的量效关系,高、低剂量组第3天及第7天大鼠的损伤指数差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

中医认为,气伤痛,形伤肿。损伤早期,由于创伤血肿或炎症反应致使气血瘀滞、脉络不通而产生疼痛。肿胀形成的原因是肢体受伤后脉络受阻,血溢脉外,离经之血形成血肿或局部气血流通受阻,运化失常,水湿集聚于肢体的局部后产生水肿。因此活血化瘀、消肿止痛为其早期主要治则。

丹桂活血止痛颗粒中丹参、三七、红花、赤芍等活血化瘀,红花、鸡血藤等舒筋通络,用于跌打损伤等症,具有确切的疗效。结果显示,该药能显著抑制醋酸引起的小鼠扭体反应,能明显提高小鼠热板法的痛阈值,能显著抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀及角叉莱胶引起的大鼠足跖肿胀,显著降低醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增加,并能显著改善伤肢肿胀程度,减轻肌肉组织的瘀血和肿胀,说明该药有良好的镇痛、抗炎及抗软组织损伤作用,其镇痛、抗炎作用,与阳性对照药阿司匹林相似,并呈现一定的量效关系。

参考文献

[1]李仪奎.药理实验方法学.上海:上海科学技术出版社,1991:302,351.
[2]陈奇.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1993: