

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.19.014

通络散结凝胶外用对骨癌痛大鼠痛觉行为及骨密度的影响

王方圆¹, 王青², 董昌盛², 马静¹, 王菊勇^{2*}

(1. 中国人民解放军第四军医大学第一附属医院, 陕西省西安市长乐西路 15 号, 710032; 2. 上海中医药大学附属龙华医院)

摘要 目的 探讨通络散结凝胶外用对骨癌痛的影响。方法 将 30 只大鼠随机分为假手术组、中药组和安慰剂组, 每组 10 只。中药组和安慰剂组采用注射肿瘤细胞方法建立大鼠骨癌痛模型。假手术组和安慰剂组大鼠造模侧胫骨局部外用空白凝胶, 治疗组外用通络散结凝胶。各组均于每日 8:00、20:00 给药 1 次, 每次 1 g, 各组均给药 21 天。观察大鼠的一般状况、体重、自发性疼痛评分、热痛觉、机械痛觉、患肢承重、胫骨骨密度变化。结果 与假手术组比较, 安慰剂组和中药组活动逐渐减少, 被毛光泽度降低, 体质量下降。中药组大鼠体重、热痛觉缩足潜伏期、机械性痛觉 50% 缩足阈值、患肢承重、胫骨骨密度在第 16~21 天时显著高于安慰剂组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 中药组造模第 16~20 天自发性疼痛评分低于安慰剂组 ($P < 0.01$), 但造模第 10、16、20 天自发性疼痛评分高于假手术组 ($P < 0.01$)。结论 通络散结凝胶外用能显著改善骨癌痛大鼠一般状况、体重及自发性疼痛、机械痛和热痛觉、患肢承重及骨密度。

关键词 骨癌痛; 通络散结凝胶; 外治法; 痛觉行为; 骨密度

骨癌痛是癌性疼痛的典型代表, 因其深层机制尚不明确, 常难以完全控制^[1-3]。近年来中医外治法在治疗癌痛领域发挥了重要作用^[4], 中药外用治疗癌痛较西医价格低廉, 无肝肾功能损伤、胃肠道反应等副反应^[5], 扩大了治疗癌性疼痛时药物的可选范围。通络散结凝胶是我们经过临床研制成的外用缓解癌性疼痛制剂, 前期研究表明, 外用通络散结凝胶能够改善大鼠一般状况, 显著降低大鼠血清 I 型骨胶原 C 末端肽水平, 还可抑制局部骨组织中破骨细胞的活力^[6]; 安全性评价表明通络散结凝胶外用无明显不良反应, 肝、肾、心功能和组织学检查均无异常改变^[6-7]。本研究建立大鼠骨癌痛模型, 探讨通络散结凝胶外用治疗癌痛的行为学机制, 为临床治疗癌痛及新药开发应用提供实验数据支持。

1 材料与方法

1.1 细胞株

雄性 Copenhagen 大鼠的 AT3B-1 前列腺癌细胞株, 由美国标准生物制品收藏中心提供 (批号:

58068865)。细胞培养条件: 培养基为含 10% 胎牛血清及双抗 (青霉素 100 IU/ml, 链霉素 100 IU/ml) 的 1640 (Gibco 公司产品) 的完全培养液。置于 CO₂ 培养箱内, 37℃、5% CO₂ 静态培养。造模当天将细胞进行消化、离心, 并用 PBS 重悬计数, 调节细胞浓度至 1×10^8 个/ml, 放于冰盒内备用。

1.2 实验动物

SPF 级 Copenhagen 大鼠 30 只, 雄性, 体重 150~170 g, 5~6 周龄, 购自美国 The Charles River Laboratory, 实验动物许可证号: MAA131S65A, 饲养于上海中医药大学附属龙华医院 SPF 级动物房, 分笼饲养, 12h/12h 昼夜交替, 室温 (24.0 ± 0.5)℃, 相对湿度 50%~60%, 自由饮食饮水。

1.3 药品

通络散结凝胶由制川乌、制草乌、细辛、天南星、姜黄、丁香、冰片按照 15:15:9:9:6:6:1 的比例组成, 由上海华宇药业有限公司提供。将中药研磨成粗粉, 70% 乙醇回流提取 2 次, 收集提取液, 减压回收乙醇 (50℃, 0.08 MPa), 得药物提取浸膏。称取 4.6 g 卡波普 940 均匀分散于适量蒸馏水中, 溶胀过夜; 将药物提取浸膏以乙醇溶解, 在搅拌状态下加入卡波普 940 中; 再依次加入

基金项目: 国家自然科学基金 (81373622); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-CCCX-2-1002)

* 通讯作者: wangjiuyong1@126.com

氮酮 4 g、丙二醇 20.7 g、甘油 13.8 g, 搅拌至混合均匀, 缓慢滴加三乙醇胺 (用量以调节凝胶 pH 至 6.5 为准); 调 pH 值至 6.5 左右, 搅拌均匀, 即得所述中药复方凝胶制剂。安慰剂的制备除了不含通络散结凝胶中所述的 7 味药材外, 其余过程与通络散结凝胶制备方法一致。

1.4 主要试剂与仪器

卡波普 940 (上海运宏化工试剂辅料技术有限公司, 批号 CC74BBC305); 氮酮 (批号 F20110421); 甘油 (批号 F20070926) 均由国药集团化学试剂有限公司生产; 丙二醇 (上海制药有限公司); 三乙醇胺 (天津市永大化学试剂有限公司, 批号 20130402); 明胶海绵水溶液 (金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂, 批号 100206)。BAS323S-CW 型电子称, 赛多利斯公司; Von Frey Hairs 型测痛仪, Bioseb 公司; BME-410C 型全自动热痛刺激仪, 中国生物医学工程研究所; BIO-DWB-AT-DUAL 型四足动态承重测试系统, 法国 Bioseb 公司; In-vivo Imaging System FX Pro 型小动物活体成像仪, Kodak 公司; 苏木精-伊红染色液 (批号: SBT1000), 上海舜百生物科技有限公司; DMI3000B 型电子显微镜, 德国 Leica 公司。

1.5 动物分组、造模及给药

将 30 只大鼠采用随机数字表分为假手术组、安慰剂组和中药组, 每组 10 只。安慰剂组和中药组根据前期大鼠骨癌痛造模方法^[8]制备。实验用腹腔注射 10% 水合氯醛 (300 mg/kg) 麻醉, 左手固定大鼠右侧后肢, 采用 7 号注射器头在胫骨平台沿胫骨长轴向远端钻孔, 进针深度达 1.5 cm。随之拔出, 在钻孔处插入微量进样注射器针头注射肿瘤细胞。微量进样注射器中提前吸取: 2 μ l 明胶海绵水溶液、1 μ l 空气、3.5 μ l 肿瘤细胞 (3.5×10^5 个)。假手术组吸入 3.5 μ l PBS。

造模后假手术组及安慰剂组造模侧胫骨进针处 2 cm² 局部皮肤外用空白凝胶, 中药组造模侧胫骨进针处 2 cm² 局部皮肤外用通络散结凝胶。各组均于每日 8:00、20:00 各给药 1 次, 每次 1 g, 各组均给药 21 天。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 一般状况 每天观察大鼠的日常活动度、被毛色泽、被毛有无弯曲、掉毛等现象。

1.6.2 大体解剖情况 术后第 21 天假手术组、安慰剂组大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛 (300 mg/kg) 麻醉处死, 用 4% 多聚甲醛进行全身灌注, 解剖取出胫骨, 观察胫骨外观并进行下一步病理学观察。

1.6.3 胫骨组织病理学 上述假手术组、安慰剂组大鼠胫骨进行进一步脱钙, 石蜡包埋, 切片 (切片厚度为 5 μ m), 进行 HE 染色, 置于显微镜下观察胫骨组织。

1.6.4 体质量 造模后第 0、5、11、17、21 天上午 8:00–9:00 采用电子称测量动物体质量。

1.6.5 痛觉行为学 分别于造模后第 0、4、10、16、20 天进行自发性疼痛评分、热痛觉过敏、四足动态承重系统测定; 于造模后第 0、5、11、17、21 天进行机械痛测试。因观察指标较多, 故每次分两天进行观察。

1) 自发性疼痛评分: 评分标准根据文献^[9], 大鼠置于平面上, 可以自由行走, 观察大鼠行走步伐姿态和右侧后肢使用情况, 并进行评分。评分标准为: 0 分, 正常步态行走; 1 分, 有轻度的跛行; 2 分, 行走步态处在 1 分与 3 分之间; 3 分, 有严重的跛行; 4 分, 后肢完全废用。

2) 热痛觉过敏测定: 采用 BME-410C 型全自动热痛刺激仪测试, 测试时将大鼠放在底面是玻璃板的格子里, 20 min 后观察大鼠是否已安静, 把测试仪光线对准欲刺激的动物足底中心部位, 开启强光, 直到大鼠出现缩脚, 关闭强光, 强光照时间即是缩足潜伏期 (PWL), 将 PWL 的上限值定为 20 秒。强光的热辐射度设置为能够引发正常大鼠缩足的 PWL 是 10~12 秒。共测试 3 次, 每次测试时间间隔 10 min, 计算 3 次结果平均值。

3) 机械性痛觉测定: 采用测痛仪检测机械痛觉^[10]。放置大鼠在底面是细铁纤毛网的格子里, 格子大小约 5 cm $\times$ 8 cm $\times$ 11 cm。测试前确定大鼠没有紧张、倚靠等此类有碍测试的行为。第一次测试以 2.0 g von frey 纤毛起, 将 von frey 纤毛垂直刺激大鼠足心部, 若大鼠 5 s 内表现为收脚认为阳性, 记为 “X”, 下次测试使用邻近小一号的 von frey 纤毛。若作用时间大于 5 s 大鼠没有缩足认为阴性, 记为 “O”, 下次测试使用邻近大一号的 von frey 纤毛。每次测试时间间隔 5 min, 自第一次有阳性结果缩足后, 接着测试 5 次, 根据 Dixon 公式计算出 50% 缩足阈值, 50% 缩足阈值 = $10 (X_f + k\delta) / 10000$ (X_f 为序列中最后一根 von Frey 纤毛的对数值; k 为根据测量所得 “X” “O” 序列查表后得到的值; δ 为各个纤毛力度取对数后的均差)。

4) 四足承重动态分析测定: 采用四足动态承重测试系统, 选择大鼠传感器, 进行适配传感器重量校准。每组大鼠放在传感器上适应 30 s 后, 输入大鼠体重, 开始捕捉记录每只大鼠四足承重值, 每

只记录 2 min。记录结束后,依据视频图像合理设置大鼠对应的四肢承重点,激活并导出数据,分析患肢承重数据。

1.6.6 骨密度 于造模后第 0、7、14、21 天,用 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g) 将大鼠麻醉,采用 Kodak In-vivo Imaging System FX Pro 型小动物活体成像仪检测,对胫骨进行扫描,由 Carestream 分子成像软件进行分析,动态检测大鼠胫骨骨密度含量。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,若符合正态分布和方差齐性,则采用重复测量资料的方差分析,采用球形检验,组间的两两比较选用 $LSD-t$ 检验。若数据方差不齐,且经转换后仍不齐,则采用 $Kruskal-Wallis$ 法;若数据基线不符合正态分布,则进行非参数的多重秩和检验,组间两两比较采取 $Nemenyi$ 法。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

造模后第 0~5 天各组大鼠被毛光泽度、活动度均减少。第 6~21 日假手术组大鼠被毛光泽度、活动度逐渐好转,接近造模前。与假手术组比较,安慰剂组和中药组活动逐渐减少,被毛光泽度降低,体质量下降。中药组大鼠在第 11 天后被毛光泽度、活动度较安慰剂组稍好转。

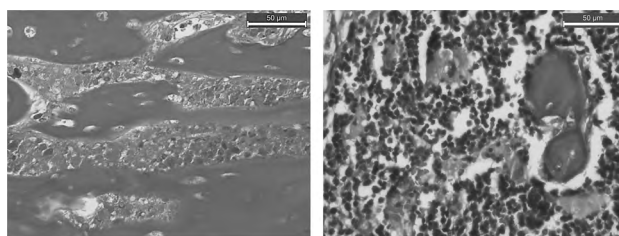
2.2 安慰剂组和假手术组大鼠胫骨大体解剖情况

手术后第 21 天,安慰剂组大鼠造模侧后肢胫骨出现明显的骨质破坏,骨表面粗糙不平,整个胫骨颜色发生变化,色泽加重,光泽减少,骨髓腔被肿瘤浸润,肿瘤突破骨皮质造成皮质缺损,并向周围呈浸润性生长。而假手术组造模侧后肢胫骨骨皮质

未见明显异常。表明大鼠胫骨骨癌痛模型建模成功。

2.3 安慰剂组和假手术组大鼠胫骨组织病理情况

假手术组大鼠胫骨组织病理学无明显异常,骨小梁完整,排列较整齐,骨小梁表面的骨细胞清晰可辨,核位于细胞之中央,还可见散在的骨细胞脱落后留下的骨陷窝,骨小梁边缘有许多成骨细胞成行排列。模型组大鼠胫骨组织病理学发生明显变化,骨小梁边缘模糊,骨质破坏明显,残留的骨小梁排列无规律,核大深染的肿瘤细胞在骨髓腔内聚集生长 (见图 1)。结果表明,大鼠胫骨骨癌痛模型造模成功。



假手术组

安慰剂组

图 1 假手术组与安慰剂组大鼠胫骨组织病理图 ($\times 400$)

2.4 各组大鼠不同时间体质量比较

表 1 示,造模第 11、17、21 天安慰剂组体质量显著低于假手术组 ($P < 0.01$); 中药组体质量在第 11 天后逐渐上升,第 17、21 天时显著高于安慰剂组 ($P < 0.01$),但造模第 11、17、21 天体质量显著低于假手术组 ($P < 0.01$)。

2.5 各组大鼠不同时间自发性疼痛评分比较

表 2 示,假手术组造模后第 4 天自发性疼痛评分最高,至第 20 天时下降至 0 分;安慰剂组造模第 10、16 和 20 天自发性疼痛评分均高于假手术组 ($P < 0.01$); 中药组造模第 16、20 天自发性疼痛评分低于安慰剂组 ($P < 0.01$),但造模第 10、16、

表 1 各组大鼠不同时间体质量比较 ($g, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 0 天	第 5 天	第 11 天	第 17 天	第 21 天
假手术组	10	163.33 $\pm$ 12.73	178.37 $\pm$ 12.24	191.40 $\pm$ 9.65	211.86 $\pm$ 9.89	222.58 $\pm$ 10.41
安慰剂组	10	163.95 $\pm$ 15.04	174.65 $\pm$ 13.97	154.32 $\pm$ 9.83*	152.48 $\pm$ 11.96*	143.26 $\pm$ 8.71*
中药组	10	164.15 $\pm$ 13.65	176.40 $\pm$ 18.47	163.56 $\pm$ 13.29*	179.20 $\pm$ 9.81* Δ	189.47 $\pm$ 8.02* Δ

注:与假手术组同时间比较,* $P < 0.01$;与安慰剂组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 各组大鼠不同时间自发性疼痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 0 天	第 4 天	第 10 天	第 16 天	第 20 天
假手术组	10	0	0.40 $\pm$ 0.70	0.20 $\pm$ 0.42	0.10 $\pm$ 0.32	0
安慰剂组	10	0	0.40 $\pm$ 0.70	1.60 $\pm$ 0.84*	2.50 $\pm$ 0.71*	3.20 $\pm$ 0.79*
中药组	10	0	0.40 $\pm$ 0.70	1.20 $\pm$ 0.63*	2.00 $\pm$ 0.82* Δ	2.50 $\pm$ 1.08* Δ

注:与假手术组同时间比较,* $P < 0.01$;与安慰剂组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠不同时间热痛觉缩足潜伏期比较 ($s, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 0 天	第 4 天	第 10 天	第 16 天	第 20 天
假手术组	10	17.53 ± 0.27	14.89 ± 1.09	17.81 ± 0.23	17.38 ± 0.27	17.39 ± 0.34
安慰剂组	10	17.45 ± 0.27	14.76 ± 0.78	8.04 ± 1.06*	6.95 ± 0.39*	6.81 ± 0.30*
中药组	10	17.61 ± 0.25	14.86 ± 0.28	10.42 ± 2.97* Δ	11.05 ± 3.19* Δ	11.87 ± 3.48* Δ

注: 与假手术组同时间比较, * $P < 0.01$; 与安慰剂组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 4 各组大鼠不同时间机械性痛觉 50% 缩足阈值比较 ($s, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 0 天	第 5 天	第 11 天	第 17 天	第 21 天
假手术组	10	8.10 ± 1.84	7.03 ± 1.43	6.58 ± 3.07	6.23 ± 1.91	7.26 ± 1.34
安慰剂组	10	7.63 ± 1.41	5.38 ± 1.46	3.86 ± 1.09*	2.04 ± 0.99*	1.06 ± 0.70*
中药组	10	7.16 ± 1.23	6.34 ± 2.10	3.50 ± 1.78*	4.07 ± 1.82* Δ	5.14 ± 0.94* Δ

注: 与假手术组同时间比较, * $P < 0.01$; 与安慰剂组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 5 各组大鼠不同时间患肢承重比较 ($g, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 0 天	第 4 天	第 10 天	第 16 天	第 20 天
假手术组	10	0.47 ± 0.05	0.34 ± 0.03	0.45 ± 0.03	0.44 ± 0.02	0.46 ± 0.02
安慰剂组	10	0.46 ± 0.04	0.32 ± 0.02	0.13 ± 0.02*	0.01 ± 0.01*	0.01 ± 0.01*
中药组	10	0.46 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.27 ± 0.07* Δ	0.22 ± 0.06* Δ	0.23 ± 0.08* Δ

注: 与假手术组同时间比较, * $P < 0.01$; 与安慰剂组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 6 各组大鼠不同时间胫骨骨密度比较 ($g/m^2, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
假手术组	10	1.42 ± 0.14	1.42 ± 0.11	1.42 ± 0.08	1.45 ± 0.11
安慰剂组	10	1.43 ± 0.06	1.43 ± 0.07	1.22 ± 0.07*	0.89 ± 0.09*
中药组	10	1.41 ± 0.11	1.43 ± 0.09	1.23 ± 0.05*	1.01 ± 0.12* Δ

注: 与假手术组同时间比较, * $P < 0.01$; 与安慰剂组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

20 天自发性疼痛评分高于假手术组 ($P < 0.01$)。

2.6 各组大鼠不同时间热痛觉缩足潜伏期比较

表 3 示, 安慰剂组造模后热痛觉缩足潜伏期逐渐缩短, 造模第 10、16、20 天热痛觉缩足潜伏期显著短于假手术组 ($P < 0.01$); 中药组热痛觉缩足潜伏期在造模后第 0~10 天逐渐缩短, 第 10 天后逐渐延长, 第 10、16、20 天时显著长于安慰剂组 ($P < 0.01$), 且造模第 10、16、20 天显著短于假手术组 ($P < 0.01$)。

2.7 各组大鼠不同时间机械性痛觉 50% 缩足阈值比较

表 4 示, 安慰剂组造模后机械性痛觉 50% 缩足阈值逐渐下降, 第 11、17 和 21 天时显著低于假手术组 ($P < 0.01$); 中药组机械性痛觉缩足阈值在造模后第 0~11 天逐渐下降, 到第 11 天后上升, 第 17、21 天时显著高于安慰剂组, 且低于假手术组 ($P < 0.01$)。

2.8 各组大鼠不同时间患肢承重比较

表 5 示, 安慰剂组造模后患肢承重逐渐下降, 造模第 10、16、20 天显著低于假手术组 ($P < 0.01$); 中药组患肢承重在造模后第 0~16 天逐渐下降, 到第 20 天稍上升, 第 10、16、20 天时显著

高于安慰剂, 但显著低于假手术组 ($P < 0.01$)。

2.9 各组大鼠不同时间胫骨骨密度比较

表 6 示, 安慰剂组和中药组造模后胫骨骨密度均逐渐下降, 安慰剂组第 14、21 天时显著低于假手术组 ($P < 0.01$); 中药组第 21 天显著高于安慰剂组, 但第 14、21 天时显著低于假手术组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

中医学认为, 癌痛的发生、发展、变化及其结局的机理主要包括两个方面: 一是不通则痛, 二是不荣则痛。不通则痛大多指实证, 不荣则痛大多指虚证。就癌性疼痛发生的本质而言, 在于本虚标实、虚实错杂, 所以癌痛常常表现为虚实兼有的复杂证候^[1]。本课题组在长期临床实践的基础上认为, 癌痛发生的根本原因为本虚, 邪实为癌痛的病理特征, 气滞血瘀、络脉不通为癌痛的基本病机, 并贯穿其整个病理过程。

中医外治法以活血化瘀、解毒散结、通络止痛为主要组方原则, 将中草药制剂施于体表或从体外进行治疗, 主要利用药物透过皮肤、黏膜等部位直接吸收, 药力直达病所, 发挥整体和局部调节作

用,是中药治疗癌痛最常用的方法之一,具有止痛迅速、使用安全、毒副作用小、易于患者接受等特点^[12]。通络散结凝胶具有温经通络,行气活血,通络止痛的作用,方中以制川乌、制草乌温经止痛;细辛散寒止痛;天南星散结止痛;姜黄行气活血,通络止痛;丁香行气散寒止痛;冰片清热止痛,全方共奏温经通络、行气活血、通络止痛之功。

本研究结果显示,通络散结凝胶外用可增加骨癌痛大鼠体质量,改善一般状况,减轻自发性疼痛评分,增加骨癌痛大鼠机械痛觉缩足阈值,延长热痛觉缩足潜伏期,改善自发性疼痛、机械痛觉、热痛觉,升高骨密度,改善骨癌痛大鼠患肢承重,从而改善行走能力。

参考文献

- [1] LUGER NM, HONORE P, SABINO MA, et al. Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain [J]. Cancer Res, 2001, 61(10): 4038-4047.
- [2] AHN H, MOUSAVI P, ROTH S, et al. Stability of the metastatic spine pre and post vertebroplasty [J]. J Spinal Disord Tech, 2006, 19(3): 178-182.
- [3] 王菊勇,董昌盛,许玲,等. 中药治疗癌痛临床随机对照实验文献的质量评价 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(5): 34-40.
- [4] 吴华. 癌痛病因病机及证治述略 [J]. 实用中医内科杂

志, 2007, 21(5): 3-5.

- [5] ZHANG RX, LI A, LIU B, et al. Electroacupuncture attenuates bone cancer pain and inhibits spinal interleukin-1 beta expression in a rat model [J]. Anesth Analg, 2007, 105(5): 1482-1488.
- [6] ZHANG RX, LI A, LIU B, et al. Electroacupuncture attenuates bone-cancer-induced hyperalgesia and inhibits spinal preprodynorphin expression in a rat model [J]. Eur J Pain, 2008, 12(7): 870-878.
- [7] WANG J, ZHANG R, DONG C, et al. Topical treatment with Tong-Luo-San-Jie gel alleviates bone cancer pain in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(3): 905-913.
- [8] ZHANG R, LAO L. A new rat model of bone cancer pain [J]. Methods Mol Biol, 2012, 851: 261-273. doi: 10.1007/978-1-61779-561-9_20.
- [9] JOURDAN D, ARDID D, BARDIN L, et al. A new automated method of pain scoring in the formalin test in rats [J]. Pain, 1997, 71(3): 265-270.
- [10] DIXON WJ. Efficient analysis of experimental observations [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980, 20: 441-462. doi: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301.
- [11] 李忠,王沛. 浅述癌性疼痛的中医论治八法 [J]. 中国临床医生, 2000, 28(9): 40-42.
- [12] 董昌盛,王菊勇,郑展,等. 中医外治癌性疼痛临床研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(2): 161-166.

Effects of Externally Used *Tongluo Sanjie Gel* (通络散结凝胶) on the Pain Behavior and Bone Mineral Density in Rats with Bone Cancer Pain

WANG Fangyuan¹, WANG Qing², DONG Changsheng², MA Jing¹, WANG Juyong²

(1. First Affiliated Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032; 2. Longhua Hospital, Shanghai University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of externally used *Tongluo Sanjie Gel* (通络散结凝胶) on bone cancer pain. **Methods** Thirty rats were randomized into sham operation group, Chinese medicine group and placebo group, with 10 mice in each group. Tumor cells were injected to establish rat bone cancer pain model in Chinese medicine group and placebo group. The rats in sham operation group and placebo group were externally administered blank gel on the model side of the tibia, while *Tongluo Sanjie Gel* was used in the treatment group. Each group was given the gel twice a day respectively on 8:00 and 20:00, with 1g gel each time. The treatment lasted for 21 days. The general condition, weight, spontaneous pain score, thermal pain, mechanical pain, injured limb bearing and tibial bone mineral density (BMD) were observed. **Results** Compared with those of the sham group, the activity of the placebo group and the Chinese medicine group decreased gradually, the hairiness decreased and the body weight decreased. The bone weight, paw withdrawal thermal latency (PWTL) and 50% paw withdrawal mechanical threshold (PWMT), injured limb bearing and tibial BMD in the Chinese medicine group was significantly higher than those in the placebo group from day 16 to day 21 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The spontaneous pain score in the Chinese medicine group was lower than that in the placebo group from day 16 to day 20 ($P < 0.01$), but the scores on day 10, day 16 and day 20 were higher than those in the sham operation group ($P < 0.01$). **Conclusion** Externally used *Tongluo Sanjie Gel* can significantly improve the general condition, weight, spontaneous pain, mechanical pain and thermal pain, injured limb bearing and BMD of rats with bone cancer pain.

Keywords bone cancer pain; *Tongluo Sanjie Gel* (通络散结凝胶); external treatment; pain behavior; bone mineral density

(收稿日期: 2016-12-25; 修回日期: 2017-06-10)

编辑: 王利芬