

· 药理学 ·

细辛伍用维拉帕米对小鼠的镇痛作用

郑卫红, 陈超, 钱京萍(三峡大学医学院药理教研室, 湖北宜昌 443003)

摘要 目的:观察细辛水煎剂伍用维拉帕米配制成复方细辛水煎剂的镇痛作用,为其临床应用提供理论依据。方法:采用扭体法,热板法测定细辛、维拉帕米及复方细辛对小鼠的镇痛作用。结果:复方细辛全身给药有显著镇痛作用,且比其配方组分(细辛和维拉帕米)的单方制剂作用强,有一定协同效应。结论:维拉帕米可增强细辛水煎剂的镇痛作用。二者合用不失为一种有效中西药结合组方的镇痛药。

关键词 复方细辛;细辛;维拉帕米;镇痛作用

中图分类号:R96 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2003)03-0157-03

Analgesic action of composition of *Asarum* and verapamil in mice

ZHEND Wei-hong, CHEN Chao, QIAN Jing-ping(The Department of Pharmacology of Medical College, Three Gorges University, Yichang 443003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe analgesic action of composition *Asarum* decoction made up of *Asarum* water decoction and verapamil by the experiment in mice. **METHODS:** The method of turning round the body and hot plate were used in mice. **RESULTS:** Composite *Asarum* has significant analgesic action by general application and its action is more powerful than that of the sole *Asarum* or the sole verapamil. **CONCLUSION:** Verapamil can enhance the analgesic action of *Asarum* water decoction. Composition *Asarum* and verapamil can be applied as an efficient analgesic drug.

KEY WORDS composition *Asarum* decoction; *Asarum*; verapamil; analgesic action

细辛(*Asarum*),又名小辛,细草,辽细辛,为马兜铃科植物的干燥全草。性味辛、温。主治祛风散寒,通窍止痛,温肺化饮。主要成分含挥发油,油中含丁香油酚甲醚,优藏茴香酮(eucarvone)、大黄樟醚(safrole)、 β -蒎烯。细辛醚(asaricin)、细辛酮(asaryl-ketone)。另含N-异丁基十二碳四烯胺及消旋去甲乌药碱等。现代中药药理手册记载细辛挥发油腹腔注射有明显的中枢抑制作用,细辛醇浸剂对蛙坐骨神经丛、豚鼠皮内神经末梢及人舌粘膜均有局麻作用^[1]。近年来有大量资料报道钙拮抗剂对镇痛药具有协同作用^[2-6]。因此,我室以细辛水煎剂配伍钙通道拮抗剂维拉帕米复方细辛水煎剂,观察其对动物多种疼痛模型的镇痛效应。我们曾报道过复方细辛牙痛酊局部给药的镇痛作用^[7]。现将复方细辛水煎剂全身给药观察其对小鼠多种疼痛模型的镇痛作用,及其二者的协同效应。

1 实验材料和仪器

作者简介:郑卫红(1968-),女,药理学副教授。

细辛(购于宜昌中心人民医院中药房);维拉帕米(江苏省连云港制药厂生产);阿司匹林(石家庄神威药业股份有限公司)。昆明种小鼠(购于华中科技大学医学院动物饲养中心)CS501型超级恒温器(重庆试验设备厂,功率1.5kW);秒表(上海秒表厂制造)。

2 方法

2.1 热板法^[8]

取18~22g昆明种雌性小鼠。用超级恒温器,调节恒温水浴的水温为(55±0.5)℃。将小鼠放入恒温器的铁筒浴槽中,记录自放入铁筒至小鼠舔后足的时间(s),以此作为痛阈值。先预选痛阈值为10~30s的小鼠,不合格者弃之。按痛阈值大小随机区组设计,分4个实验组,即对照组、细辛-维拉帕米复方组(即A-V组)、细辛组、维拉帕米组。每个实验组11只小鼠,共44只。24h后开始实验,各组给药前再测一次痛阈值,将此痛阈值与该只小鼠挑选时的痛阈值取平均值,以平均值作为该只小鼠给药前正常痛阈值。然后各组腹

腔注射不同药物,所给药物分别为生理盐水、4%细辛+0.05%维拉帕米、4%细辛、0.05%维拉帕米给药量均为0.1mL/10g。分别于给药后15、30、60、90min测其痛阈值。统计处理,同一实验组的给药后不同时间与给药前比较用配对 t 检验。而不同实验组之间的比较则先进行方差齐性检验,方差齐则进行方差分析 F 检验, P 值 <0.05 ,再进行两两比较。

2.2 扭体法^[8]

取18~22g昆明种小鼠,雌雄兼用,先用0.6%醋酸腹腔注射,以15min内小鼠扭体次数作为痛阈值,筛选出痛阈值为10~60次/15min的小鼠,不符合者弃之。以痛阈值相近的7只小鼠作为一个配伍

组,分别随机分配到不同实验组(对照组、A-V组、细辛组、维拉帕米组、阿司匹林组),每个实验组12只小鼠,共48只。1周后开始实验。实验给药途径为灌胃,所给药物分别为生理盐水、4%细辛+0.05%维拉帕米、4%细辛、0.05%维拉帕米、0.8%阿司匹林,药量均为0.1mL/10g,40min后,腹腔注射0.6%醋酸0.2mL/只,同时记录小鼠出现扭体反应的潜伏期及15min内扭体次数。统计处理,不同实验组之间的比较采取先进行方差齐性检验,方差齐则进行方差分析 F 检验, P 值 <0.05 ,再进行两两比较。

3 结果

3.1 对热板致痛的镇痛作用

表1 对热板致痛的镇痛作用($n=11, \bar{x} \pm s$)

	给药前(s)	给药后(s)			
		15min	30min	60min	90min
对照组	19.7±5.7	18.7±7.0	17.1±9.2	18.6±7.6	23.0±6.7
A-V组	20.5±3.3	27.5±8.3 ⁴⁾	38.5±13.1 ²⁾⁴⁾	34.4±10.7 ¹⁾⁴⁾	41.5±22.5 ¹⁾³⁾
细辛组	20.4±3.9	24.4±20.9	32.5±24 ¹⁾⁴⁾	34±10.3 ¹⁾⁴⁾	37.9±24.5 ¹⁾
维拉帕米组	21.5±4.3	17.9±6.2	20.5±7.4	21.1±6.8	23.5±8.3

与给药前比较,¹⁾ $P<0.05$;²⁾ $P<0.01$ 与对照组比较,³⁾ $P<0.05$;⁴⁾ $P<0.01$

由上表可见,各给药组于给药后15min的痛阈值与给药前比较无明显差异,但细辛组和A-V组有增大趋势。30min后细辛组和A-V组痛阈值明显增大,说明他们的镇痛作用大约于15min左右开始发挥作用,至少维持90min以上。而维拉帕米组无此作用。细辛

组和A-V组与对照组比较,均在30min和60min对有明显差异,仅A-V组在15min即与对照组有差别,细辛组仅有增大趋势。此实验可说明虽然单用维拉帕米无明显镇痛,但与细辛配伍可提高细辛的镇痛作用。

3.2 对醋酸致小鼠扭体反应的影响

表2 对醋酸致小鼠扭体反应的影响($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	对照组	A-V组	细辛组	维拉帕米组	阿司匹林组
药物	生理盐水	4%细辛+0.05%维拉帕米	4%细辛	0.05%维拉帕米	0.8%阿司匹林
潜伏期(min)	2.9±0.8	4.3±3.5	4.0±2.1	3.8±1.9	3.6±1.2
扭体次数	46.6±14.9	31.2±17.2 ²⁾	33.0±11.6 ¹⁾	30.2±12.8 ²⁾	

与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ ²⁾ $P<0.01$

此结果显示,各组药组与对照组比较扭体次数均有显著差异,其中A-V组和阿司匹林组尤为明显。潜伏其虽无显著差异,但都有延长趋势,尤其A-V组。说明各给药组均有不同程度的镇痛作用,其中维拉帕米伍用细辛与已知镇痛药阿司匹林的镇痛作用相当,比4%细辛或维拉帕米单用镇痛作用更强,说明两单方配伍有一定协同效应。

4 讨论

本文用热板法实验研究表明,细辛水煎剂与维拉帕米配伍对热板致痛有协同镇痛作用,其镇痛作用大约于15min,左右开始发挥作用,30min到60min达高峰,至少维持90min与已知镇痛药阿司匹林相当,比4%细辛或维拉帕米单用镇痛作用更强。说明维拉帕米可增强细辛的镇痛作用,两者配伍有一定协同效应。近年来已有不少资料报道

Ca^{2+} 可通过不同途径调控镇痛^[9]。在外周, Ca^{2+} 与伤害性感受器的兴奋及冲动沿A δ 、C类纤维的传导有关,抑制 Ca^{2+} 内流可提高感受器兴奋阈。在中枢,内源性抗痛物质的作用也与 Ca^{2+} 有关,而且阿片受体和电压敏感性钙通道(VSCC)具有功能性偶联^[10]。

维拉帕米对细辛有镇痛协同作用,其机制可能与维拉帕米增强阿片类药物镇痛作用不同。因为,有资料研究表明细辛的镇痛作用来自其局麻作用^[1]。局麻药的作用机制通常是在神经细胞膜内侧阻滞 Na^{+} 通道,干扰神经冲动在神经纤维上的传导而产生局麻作用的,与 Ca^{2+} 、内源性抗痛物质及阿片受体均无关。根据神经电生理理论,神经动作电位的形成也没有 Ca^{2+} 直接参与。因此,我们认为钙拮抗剂维拉帕米对细辛的镇痛协同作用机制以及

细辛镇痛作用的机制都有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 梅全喜, 毕焕新. 现代中药药理手册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 37.
- [2] 胡兴云, 刘颖涛, 万德宁. 维拉帕米增强曲马多镇痛作用的实验研究[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(2): 170.
- [3] 黄国平, 马传庚, 徐叔云. 维拉帕米、硝苯啶和粉防己碱加强吗啡美辛的镇痛作用[J]. 中国药理学通报, 1993, (1): 36.
- [4] 胡兴云, 刘颖涛. 钙通道拮抗剂增强大鼠曲马多镇痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 1998, 4(2): 98.
- [5] Pereira IT, Prado WA, Dos-Reis MP. Enhancement of the epidural morphine-induced analgesia by systemic nifedipine [J]. Pain, 1993, 53: 334.
- [6] Pozo ED, Ruiz-Gaycia C, Baeyens JM. Analgesic effects of diltiazem and verapamil after central and peripheral administration in the hot-plate test [J]. Gen Pharmac, 1990, 21: 681.
- [7] 郑卫红, 陈超, 韩钰, 等. 复方细辛牙痛酊镇痛作用的实验研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2002, 2(15): 1.
- [8] 徐叔云, 卞玉濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 695.
- [9] 马传庚, 陈志武. 钙离子对疼痛调控的影响[J]. 中国药理学通报, 1992, 8: 78.
- [10] Attali B, Sanyal D, Nah SY, et al. Opiate agonists inhibit Ca^{2+} influx in rat spinal cord dorsal root ganglion cocultures [J]. J Biol Chem, 1989, 264: 247.

收稿日期: 2002-12-27

· 药物不良反应与相互作用 ·

泛影葡胺静脉注射致小儿严重过敏性休克 1 例

卢露, 韩起鹏(中国人民解放军第 202 医院, 辽宁 沈阳 110003)

中图分类号: R981⁺.1

文献标识码: D

文章编号: 1006-0111(2003)03-0159-01

1 临床资料

患儿女, 4 岁。主诉因外阴发育异常 4 年于 2001 年 12 月 17 日来我院住院检查。患儿生后即发现下腹部有约成人手掌大小白色无皮肤区, 无脐部, 外阴前移并分裂向左有腹股沟区, 为进一步明确其内脏结构是否异常行大剂量静脉肾盂造影。患儿既往无药物过敏史, 造影前 1 天用 30% 泛影葡胺(沪卫药准字 1995 第 025041 号) 1mL 静脉注射, 观察 30min, 患儿无任何不良反应。以 30% 泛影葡胺 100mL 静脉推注, 约 3min 后患儿突然出现颜面苍白, 呼吸困难, 口唇发绀, 四肢厥冷, 继而出现昏迷, 自主呼吸消失, 查体: 体温正常, 脉搏 115/min, 血压 60/35mmHg, 神志不清, 呼之不应, 瞳孔散大, 直径 5mm, 对光反射迟钝, 心音低钝, 心率 115 次/分, 律齐。诊断为泛影葡胺引起的过敏性休克。当即予平卧位, 5% 葡萄糖 100mL 静脉滴注, 盐酸异丙嗪 25mg, 地塞米松 2.5mg, 盐酸肾上腺素 0.5mg 肌肉注射, 并请麻醉科医生协助行气管插管吸氧、吸痰, 3min 后患儿自主呼吸逐渐恢复, 口唇颜色转为红润, 测血压 100/60mmHg, 其余症状消失, 正常拔出气管插管, 给予速尿 20mg 推注, 苯巴比妥钠 30mg 肌肉注射, ATP20mL、Co-A100U、Vit-C2.5g 静脉滴注防止脑细胞缺氧, 观察 1h 后推病房, 急查血电

解质, 肝肾功能, 动脉血气分析结果均正常, 后家属拒绝手术治疗出院。

2 讨论

此例患儿在碘过敏试验阴性后仍出现过敏性休克, 原因为过敏反应轻重与致敏原剂量成正比, 药物过敏试验只能定性, 不能定量。据文献报道, 碘过敏反应速度之快慢与药物、浓度不成正比^[1]。国外已放弃碘过敏试验^[2], 但我国药典明确规定, 用碘制剂药物必须做过敏试验。小儿泛影葡胺造影所致的过敏反应在临床常有发生^[3], 但象此例严重过敏反应并不多见, 而且一旦发生比成人更为凶险, 严重时为数秒内可致患儿死亡。本例抢救较为及时, 同时提醒临床医护人员在给小儿行泛影葡胺造影时尤要注意, 应密切观察患儿有无反应, 造影后保留静脉通路, 提前备好抢救药品。

参考文献

- [1] 金汉珍, 黄德珉, 关希吉主编. 实用新生儿学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 752.
- [2] 张秀玲, 张香云. 复方泛影葡胺引起过敏性休克 1 例[J]. 黑龙江护理杂志, 1998, 4(6): 39.
- [3] 陈贤南, 李秀芳. 药源性过敏性休克及处理[J]. 小儿急救医学, 1999, 10(6): 49.

收稿日期: 2003-03-17