

退烧颗粒抗炎镇痛作用研究

张淑瑜¹, 闫良国², 于燕莉¹ (1. 济南军区总医院药剂科, 山东 济南 250031; 2. 济南大学, 山东 济南 250022)

[摘要] 目的 研究退烧颗粒镇痛抗炎的药理活性, 为临床用药提供指导。方法 采用醋酸扭体法和热板法实验研究退烧颗粒的镇痛作用; 采用二甲苯致小鼠耳肿胀法、鸡蛋清致大鼠足肿胀法考察退烧颗粒的抗炎作用。结果 与模型组及对照组相比, 退烧颗粒能够显著延长小鼠的疼痛潜伏期, 明显提高小鼠痛阈值, 减少扭体次数; 抗炎作用研究表明, 退烧颗粒对二甲苯致小鼠耳肿胀和蛋清致大鼠足肿胀有显著抑制作用。结论 退烧颗粒具有显著抗炎、镇痛作用, 对感冒引起的发炎、疼痛等症状具有良好治疗作用。

[关键词] 退烧颗粒; 抗炎作用; 镇痛作用

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0464-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.019

The anti-inflammatory and analgesic effects of Tuishao granule

ZHANG Shu-yu¹, YAN Liang-guo², YU Yan-li¹ (1. Department of Pharmacy, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China; 2. Jinan University, Jinan 250022, China)

[Abstract] **Objective** To study the anti-inflammatory and analgesic effects of Tuishao granule, and provide the basis for clinical studies of the drug. **Methods** The analgesic effects of Tuishao granule were evaluated by the writhing reaction of mice induced by glacial acetic acid and hot plate, while the anti-inflammatory effects were analyzed by using the mouse's ear swelling with xylene and the rats paw swelling with egg white. **Result** Compared with the model group and the control group, latent time was lengthened significantly and the pain threshold was increased, the frequency of writhing was reduced in mice by Tuishao granule, which showed that the paw swelling percentage of rats and ear swelling of mice were inhibited by Tuishao granule. **Conclusion** Tuishao granule had significant effects on anti-inflammatory and analgesic, which indicated that it had favorable effect on the treatment of inflammation and analgesic by anemopyretic cold.

[Key words] Tuishao granule; anti-inflammatory action; analgesic effect

退烧颗粒为我院自制制剂, 处方由石膏、黄芩、知母、柴胡、大青叶等十二味中药组成。该药具有清热泻火、解肌解毒等功效, 善治表邪, 具有显著解热作用, 临床上主要治疗由感冒引起的外感热病、高热不解等症^[1,2]。现代研究表明, 黄芩、柴胡、大青叶、金银花等具有良好的解热抗病毒作用, 同时具有显著抗炎镇痛活性。本研究分别采用两种炎症动物模型和疼痛动物模型对退烧颗粒的抗炎镇痛作用进行药效学评价, 为该制剂的进一步深入研究及拓展临床应用提供药效学参考。

1 材料与仪器

1.1 药物与试剂 退烧颗粒(12 g/袋, 济南军区总医院药剂科制剂室自制, 批号: 20111228); 醋酸地塞米松片(0.75 mg/片, 天津药业焦作有限公司, 批号: A101001); 吲哚美辛片(25 mg/片, 山西云鹏制

药有限公司, 批号: 11110211); 二甲苯, 冰醋酸等试剂均为分析纯。

1.2 实验仪器 BS124S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); 足趾容积测量仪(成都泰盟科技有限公司); GJ-8402 热板测痛仪(浙江宁海白石医药仪器厂生产); 耳打孔器(6 mm, 淮北正华生物仪器设备有限公司)。

1.3 实验动物 SPF 级种昆明小鼠, 体重 18~22 g; SPF 级 Wistar 大鼠, 体重 180~220 g, 均由山东大学实验动物中心提供[动物许可证号: SCXK(鲁)2009-0001]。购入后稳定饲养 1 周后再用于实验, 标准颗粒饲料, 自由进食饮水; 温度: 24~27℃; 湿度: 50%~65%, 自然光照。

1.4 统计学方法 均采用 SPSS16.0 统计软件对实验数据进行分析, 结果以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用均数比较的 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 抗炎作用研究与结果

2.1 退烧颗粒对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响^[3,4] 取

[作者简介] 张淑瑜(1977-), 女, 副主任药师。Tel.: (0531) 51666862, E-mail: zhangshuyu77@163.com.

健康雄性昆明种小鼠 50 只,按照体重随机分为 5 组,即空白对照组、阳性对照组(醋酸地塞米松 0.005 g/kg)、退烧颗粒低、中、高剂量组(2.57、5.14、10.28 g/kg),每组 10 只。各组小鼠每天灌胃给药一次,给药体积为 10 ml/kg;空白对照组给予等体积纯化水,连续给药 7 d。末次给药 30 min 后,将 20 μ l 二甲苯均匀涂于小鼠右耳廓两面致炎,左耳作为对照,致炎 60 min 后,脱颈椎处死小鼠,用直径为 6 mm 的打孔器于两耳同一部位取下左右耳片,精密称重,右耳与左耳质量之差即为肿胀度,并计算小鼠耳廓肿胀抑制率。肿胀抑制率(%) = [(空白对照组平均耳片质量 - 给药组平均耳片质量)/空白对照组平均耳片质量] \times 100%。结果见表 1。实验结果显示,与空白对照组比较,退烧颗粒低、中、高剂量均能够显著抑制二甲苯导致的小鼠耳肿胀($P < 0.05$),高剂量组与阳性对照组相比效果更佳($P < 0.05$),高剂量组效果明显好于中、低剂量组,具有明显的量效关系。

2.2 退烧颗粒对蛋清致大鼠足肿胀的影响^[4,5] 取健康雄性 Wistar 大鼠 50 只,按体重随机分为 5 组,即空白对照组、阳性对照组(醋酸地塞米松 0.005 g/kg)、退烧颗粒低、中、高剂量组(1.66、3.32、6.64 g/kg)

表 1 退烧颗粒对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量(g/kg)	肿胀度(m/mg)	抑制率(%)
空白对照组	—	8.51 \pm 2.23	—
阳性对照组	0.005	5.47 \pm 1.83 ¹⁾	35.72
低剂量组	2.57	5.69 \pm 2.58 ¹⁾	33.14
中剂量组	5.14	5.16 \pm 2.39 ²⁾	39.37
高剂量组	10.28	4.02 \pm 2.42 ²⁾³⁾	52.76

注:¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,与空白对照组比较;³⁾ $P < 0.05$,与阳性对照组比较。

每组 10 只。给药方法同“2.1”项。造模前在各鼠右后足踝关节相同位置作标记,作为电极安放位置。测定大鼠足容积 3 次,计算平均值作为正常足容积。末次给药 30 min 后,分别于每只大鼠右后足皮下注射 10% 新鲜鸡蛋清溶液 0.1 ml 引起炎症反应,分别测定致炎后 30、60、120、240、360 min 的足容积,计算各大鼠致炎前后的足容积变化,以足肿胀度表示药物的抗炎作用。足肿胀度(ml) = 致炎后足容积(ml) - 致炎前足容积(ml)。表 2 结果显示,3 种剂量的退烧颗粒均能够显著降低各时间点蛋清所致大鼠足肿胀模型的足容积($P < 0.05, P < 0.01$),有显著统计意义;且高剂量组效果明显优于中、低剂量组,具有明显的量效关系。

表 2 退烧颗粒对大鼠足肿胀度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	正常容积(n/ml)	大鼠足肿胀度(ml)				
			30 min	60 min	120 min	240 min	360 min
空白对照组	—	1.45 \pm 0.15	0.83 \pm 0.12	0.89 \pm 0.19	0.84 \pm 0.15	0.71 \pm 0.22	0.57 \pm 0.16
阳性对照组	0.005	1.49 \pm 0.13	0.42 \pm 0.25 ²⁾	0.39 \pm 0.25 ²⁾	0.32 \pm 0.18 ²⁾	0.21 \pm 0.23 ²⁾	0.10 \pm 0.21 ²⁾
低剂量组	1.66	1.46 \pm 0.15	0.78 \pm 0.21 ¹⁾	0.72 \pm 0.17 ¹⁾	0.63 \pm 0.19 ¹⁾	0.48 \pm 0.12 ¹⁾	0.37 \pm 0.23 ¹⁾
中剂量组	3.32	1.43 \pm 0.12	0.67 \pm 0.18 ¹⁾	0.62 \pm 0.23 ¹⁾	0.56 \pm 0.25 ¹⁾	0.44 \pm 0.26 ¹⁾	0.34 \pm 0.27 ¹⁾
高剂量组	6.64	1.47 \pm 0.17	0.58 \pm 0.24 ²⁾	0.51 \pm 0.16 ¹⁾	0.43 \pm 0.27 ¹⁾	0.32 \pm 0.18 ¹⁾	0.25 \pm 0.24 ²⁾

注:¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,与空白对照组比较

3 镇痛作用研究与结果^[3-6]

3.1 冰醋酸扭体法 取健康雄性昆明种小鼠 50 只,按照体重随机分为 5 组,即模型对照组、阳性对照组(吲哚美辛 0.005 g/kg)、退烧颗粒低、中、高剂量组(2.57、5.14、10.28 g/kg) 每组 10 只。给药方法同“2.1”项。末次给药 60 min 后,分别腹腔注射 0.6% 醋酸 0.2 ml,并立即观察记录小鼠出现扭体反应的潜伏期和 20 min 内出现的扭体次数,计算镇痛率。镇痛率(%) = [(空白对照组扭体次数 - 给药组扭体次数)/空白对照组扭体次数] \times 100%。实验结果显示,退烧颗粒能够显著延长冰醋酸所致疼痛模型的扭体潜伏期($P < 0.05$),中、高剂量组能够显著抑制小鼠扭体次数($P < 0.05, P < 0.01$)。结果见表 3。

表 3 退烧颗粒对小鼠冰醋酸致痛反应的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量(μ g/kg)	潜伏期(t/min)	扭体次数	镇痛率(%)
空白对照组	—	3.65 \pm 2.31	48.2 \pm 3.13	—
阳性对照组	0.005	8.39 \pm 1.76 ²⁾	15.1 \pm 2.81 ²⁾	68.67
低剂量组	2.57	5.17 \pm 2.10 ¹⁾	39.3 \pm 2.28 ¹⁾	18.46
中剂量组	5.14	5.63 \pm 1.87 ¹⁾	30.6 \pm 2.57 ¹⁾	36.51
高剂量组	10.28	6.57 \pm 2.27 ¹⁾	21.3 \pm 2.33 ²⁾	55.81

注:¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,与空白对照组比较

3.2 热板法 取健康雌性昆明种小鼠置于热板测痛仪(55.0 \pm 0.5) $^{\circ}$ C 条件下测定痛阈值(小鼠足底接触热板至出现舔后足现象的时间)2 次,间隔 30 min,取平均值作为基础痛阈值。排除过度敏感(痛阈值 < 5 s)和反应迟钝(痛阈值 > 30 s)的小

鼠。取筛选合格的小鼠,分组及给药剂量同“3.1”项,给药方法同“2.1”项。末次给药后分别测定小鼠30、60、90、120 min时小鼠的痛阈值。结果显

示,退烧颗粒能够增加小鼠对疼痛的耐受性,显著延长小鼠热刺激所致疼痛反应的痛阈值($P < 0.05$),见表4。

表4 退烧颗粒对小鼠热板致痛反应的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分组	剂量 (g/kg)	基础痛阈值 (t/s)	给药后不同时间痛阈值(t/s)			
			30 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组	—	15.3 ± 2.15	15.7 ± 2.45	15.8 ± 2.18	15.4 ± 3.11	15.5 ± 3.21
阳性对照组	0.005	14.8 ± 2.33	27.4 ± 2.15 ²⁾	32.3 ± 2.58 ²⁾	31.6 ± 2.69 ²⁾	28.7 ± 2.30 ²⁾
低剂量组	2.57	15.5 ± 2.17	18.3 ± 2.20 ¹⁾	20.7 ± 2.57 ¹⁾	20.2 ± 2.29 ¹⁾	18.5 ± 2.43 ¹⁾
中剂量组	5.14	14.8 ± 2.31	19.5 ± 1.78 ¹⁾	22.8 ± 2.37 ¹⁾	23.4 ± 2.07 ¹⁾	20.3 ± 2.39 ¹⁾
高剂量组	10.28	14.1 ± 1.87	23.8 ± 2.34 ²⁾	27.1 ± 1.74 ¹⁾	28.3 ± 2.21 ¹⁾	25.7 ± 2.28 ¹⁾

注:¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$,与空白对照组比较。

4 讨论

感冒是因外邪入侵而引起的临床常见病,症状多表现为由病毒引起的急性呼吸道传染性疾病,如发热、头痛、咳嗽、鼻塞、咽喉肿痛等不适感。退烧颗粒是临床验方,方中石膏、知母清热泻火,生津润燥,除烦止渴共为君药;金银花、柴胡、连翘、黄芩等祛风解表,解毒清热,柴胡与黄芩配伍疏散少阳半表半里之邪,配以板蓝根、大青叶、玄参等清热凉血、解毒利咽、消肿散结,共为臣药;佐以白术健脾益气,防止苦寒之药伤及脾胃,配以防风固表御邪,诸药合用具有清热解表、泻火生津、除烦止渴、解毒利咽、散结消肿之功效^[7,8]。现代药理研究表明,方中诸药具有抗菌、抗病毒、解热、抗炎、镇痛、增强免疫细胞吞噬功能等作用。

本研究通过应用炎症以及疼痛动物模型对退烧颗粒抗炎、镇痛作用进行实验研究,结果表明退烧颗粒能够显著抑制二甲苯和蛋清刺激产生的由于毛细血管扩张、通透性增强、渗出增加而引起肿胀等早期炎症反应,同时能够显著减少冰醋酸刺激导致的扭体次数,明显增加热刺激致痛的痛阈值。研究表明退烧颗粒具有显著抗炎镇痛作用,可应用于感冒引起的发烧头痛、咽喉肿痛、全身酸痛不适等症状^[9]。退烧颗粒对两种模型的抗炎效果与阳性对照药物比较有差异,可能原因有两点:两种模型方法不同,二

甲苯致炎是外部化学刺激引起,而鸡蛋清致炎是引起局部组胺、5-HT等炎症介质释放导致;另外,选择的实验动物对药物的反应也存在一定的差异。故退烧颗粒抗炎作用的具体药理学作用机制有待进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] 韦晨,方伟蓉,龚晓健,等. 辛清感冒颗粒治疗风热感冒的药效学研究[J]. 中中药学,2012,10(1):39.
- [2] 张晓霞,徐东宁,刘克琴. 抗感清热胶囊治疗风热感冒的临床研究[J]. 河北中医,2006,28(4):251.
- [3] 陈萍,王爱武,王福文. 川溃宁颗粒对小鼠的抗炎和镇痛作用[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(1):26.
- [4] 熊敏,张荫杰,徐世军,等. 感毒清颗粒抗炎镇痛作用研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(3):89.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2006:353.
- [6] 周幼帆,覃富景,冯洁,等. 两面针根挥发油的抗炎镇痛作用研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(1):19.
- [7] 彭欣,张少华. 中药方剂学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2005:44,59,67,69,77,110,348.
- [8] 陈名贵,朱宜明,周建忠. 解表清热汤治疗风热感冒100例初探[J]. 中国实用医药,2008,3(7):71.
- [9] 刘千通. 感冒茶治疗风热感冒临床观察[J]. 中国现代药物应用,2010,4(14):8.

[收稿日期]2012-11-12

[修回日期]2013-04-08

(上接第427页)

- [2] FDA. Draft Guidance on Sulfasalazine, Feb 2010. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM199673.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/UCM199673.pdf).
- [3] 李金恒,刘存刚,姚旋,等. HPLC梯度洗脱法测定血浆中柳氮磺吡啶及其代谢物[J]. 医学研究生学报,2008,7(21):682.
- [4] 白小红,胡爽,李进霞,等. 高效液相色谱法测定人血浆中柳氮磺胺吡啶及其代谢物[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(4):208.

- [5] Ma JJ, Liu CG, Li JH, et al. Effects of NAT2 polymorphism on SASP pharmacokinetics in Chinese population [J]. Clin Chem Acta, 2009, 407: 30.
- [6] Gu GZ, Xia HM, Pang ZQ, et al. Determination of sulphasalazine and its main metabolite sulphapyridine and 5-aminosalicylic acid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. J Chromatog B, 2011, 879: 449.

[收稿日期]2013-03-25

[修回日期]2013-05-15