

筋舒胶囊抗炎药效学研究*

刘渝松¹, 郭亮¹, 刘才英¹, 李兰¹, 马善治¹, 李卿², 叶承莉¹, 文巧¹, 郭剑华^{1△}

(1. 重庆市中医骨科医院, 重庆 400012; 2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065)

摘要:目的 探讨筋舒胶囊对慢性软组织损伤的抗炎作用。方法 采用二甲苯致小鼠耳肿胀、大鼠棉球肉芽肿及慢性软组织损伤大鼠模型, 观察筋舒胶囊的抗炎作用。结果 筋舒胶囊高、中剂量组(每1 kg 体重质量20.8, 10.4 g 生药)对二甲苯致小鼠耳肿胀有明显抑制作用; 筋舒胶囊高、中剂量组(每1 kg 体重质量10.4, 5.2 g 生药)对棉球肉芽肿有明显抑制作用, 对模型大鼠造模处软组织损伤有明显改善和修复作用。结论 筋舒胶囊对慢性软组织损伤有明显的抗炎作用。

关键词:筋舒胶囊; 小鼠; 大鼠; 抗炎作用; 药效学

中图分类号: R932; R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)07-0012-04

Anti-Inflammatory Pharmacodynamics of Jinshu Capsules

LIU Yusong¹, GUO Liang¹, LIU Caiying¹, LI Lan¹, MA Shanzhi¹, LI Qing², YE Chengli¹, WEN Qiao¹, GUO Jianhua¹

(1. Chongqing Orthopaedic Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 400012; 2. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing, China 400065)

Abstract: Objective To investigate the anti-inflammatory effect of Jinshu Capsules on chronic soft tissue injury. **Methods** The anti-inflammatory effect of Jinshu Capsules was observed by using the xylene-induced ear swelling model in mice, cotton ball granuloma model in rats and chronic soft tissue injury model in rats. **Results** The high and middle dosage groups of Jinshu Capsules(20.8, 10.4 g crude drugs per kilogram of body weight) had obvious inhibitory effect on xylene-induced ear swelling in mice. The high and middle dosage groups of Jinshu Capsules(10.4, 5.2 g crude drugs per kilogram of body weight) had obvious inhibitory effect on cotton ball granuloma, and had obvious improvement and repair effect on soft tissue injury in model rats. **Conclusion** Jinshu Capsules have an obvious anti-inflammatory effect on chronic soft tissue injury.

Key words: Jinshu Capsules; mice; rats; anti-inflammatory effect; pharmacodynamics

筋舒胶囊是全国名中医郭剑华主任中医师治疗慢性软组织损伤的经验方筋舒汤改良剂型而成, 具有舒筋活血、养血通络、补肝益肾的作用, 经前期临床应用, 对缓解软组织肿胀、疼痛疗效显著。本研究中将汤剂改良为胶囊剂, 在优选制备工艺参数的基础上, 验证其对慢性软组织损伤的抗炎作用, 以期筋舒胶囊的临床应用提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、试药与仪器

动物: KM 小鼠, SPF 级, 50 只, 雌雄各半, 动物生产许可证号为 SCXK(渝)2017-0003, 动物合格证号为 0005271; SD 大鼠, SPF 级, 140 只, 雌雄各半, 实验动物生产许可证号为 SCXK(渝)2017-0003, 动物合格证号分别为 0005274, 0005286, 0005300。均由重庆市中药研究院实验动物研究所提供, 分笼饲养, 自由摄取自来水, 定期更换垫料, 室温 20.4~24.5℃, 相对湿度 41%~58%; 压力 37~43 Pa。本研究方案符合动物实验伦理学原则。

试药: 筋舒胶囊提取物(重庆市中医骨科医院, 批号为 20171001); 醋酸地塞米松片(安徽金太阳生化药业有限公司, 批号为 1603142); 云南白药(云南白药集团股份有限公司, 批号为 ZKA1643); 二甲苯(重庆川东化工<集团>有限公司, 批号为 20170301); 戊巴比妥钠(Sigma 公司, 批号为 908M031)。大小鼠维持饲料(北京科澳协力饲料有限公司, 生产许可证为 SCXK<京>2014-0010, 批号为 17103213)。

仪器: R2000-3 型电子计重计秤(奥帝斯仪器<常州>有限公司); BS224S 型电子天平, BSA3202S 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统公司); YXQ-LS-50G 型立式高温高压灭菌器(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); CLW-1020 型纯水机(重庆乾崙仪器有限公司); DGF 型电热鼓风干燥箱(重庆银河试验仪器有限公司); S.VS-1300U 型净化工作台(上海跃进医疗器械有限公司); FASCO-5010BX 型血流变快测仪(重庆大学维多生物工程研究所); RM2235 型轮转切片机(德国徕卡仪器有限公司)。

*基金项目: 2016 年重庆市卫生计生委中医药科技项目[zy201602033]。

第一作者: 刘渝松, 男, 大学本科, 主任中医师, 研究方向为筋伤疾病的研究与治疗, (电话)023-63930990(电子信箱)dr.liuyusong@163.com。

△通信作者: 郭剑华, 男, 主任中医师, 研究方向为筋伤疾病的研究与治疗, (电话)023-63930020(电子信箱)gj1945@163.com。

1.2 方法

1.2.1 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响^[1-2]

KM 小鼠 50 只,雌雄各半,按体质量分为 5 组,各 10 支,即空白对照组,醋酸地塞米松片组(4 mg/kg),筋舒胶囊高、中、低剂量组(每 1 kg 体质量 20.8,10.4,5.2 g 生药),每组 10 只。按组别给予相应药物,给药体积均为每 1 kg 体质量 20 mL,每日 1 次,连续给药 5 d,空白对照组给予同体积的纯化水。末次给药后 1 h,于小鼠右耳涂抹二甲苯每只 0.02 mL,20 min 后脱颈处死动物,打孔器打下动物左右耳,精密称取耳片质量,计算,耳肿胀度(g) = 右耳质量 - 左耳质量,耳肿胀抑制率(%) = (对照组平均肿胀度 - 给药组平均肿胀度)/对照组平均肿胀度 × 100%。

1.2.2 对大鼠棉球肉芽肿的影响^[3]

SD 大鼠 70 只,雌雄各半,戊巴比妥钠麻醉,在前肢腋窝部皮下植入 2 个灭菌棉球(每个 20 mg),按体质量分为 5 组,各 14 只,即空白对照组,醋酸地塞米松片组(2 mg/kg),筋舒胶囊高、中、低剂量组(每 1 kg 体质量 10.4,5.2,2.6 g 生药)。于植入棉球次日起按组别给予相应药物,给药体积均为每 1 kg 体质量 10 mL,每日 1 次,连续给药 7 d,空白对照组给予同体积的纯化水。末次给药后 1 h,处死动物,打开原切口,将棉球连同结缔组织一起取出,剔除脂肪组织,随后置于 70 °C 烘箱内烘干并称棉球干重,棉球干重减去棉球本身质量即为肉芽肿质量,计算,抑制率(%) = (空白对照组平均肉芽肿质量 - 给药组平均肉芽肿质量)/溶剂对照组平均肉芽肿质量 × 100%。

1.2.3 对大鼠慢性软组织损伤模型的影响^[4-8]

SD 大鼠 70 只,雌雄各半,选取 10 只动物(雌雄各 5 只)为空白对照组不造模,其余动物右侧大腿部去毛,0.9% 戊巴比妥钠(约 45 mg/kg)腹腔注射麻醉,自制打击器(将 200 g 砝码置于 PVC 水管中,固定高度 80 cm)自由落体在大腿中部外侧击打 7 次,造成大鼠大腿急性软组织损伤,不作任何处理正常饲养,经过 15 d 形成慢性软组织损伤动物模型。将造模成功的大鼠随机分为 5 组,每组不少于 10 只,按组别给予相应药物,每日 1 次,连续 7 d,空白对照组和模型组给予同体积的纯化水。动物末次给药后禁食,次日 45 mg/kg 麻醉后腹主动脉取血,腹主动脉采血约 5 mL,分别加入肝素钠抗凝管(3 mL)和 EDTA 抗凝管(2 mL),进行血液流变学测定(HCT 采用 XT-2000i 型全自动动物血液分析仪进行测定)。组织病理学检查,以打击部位为中心,剪取创伤局部肌肉,放入 10% 中性福尔马林溶液中,经充分固定后,按常规取材,石蜡制片 HE 染色,树胶封固,光镜下观察创伤局部组织和创伤性无菌性炎症反应等病理表现。

2 结果

2.1 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响

与空白对照组比较,醋酸地塞米松组耳肿胀度显著降低($P < 0.01$),耳肿胀抑制率为 47.76%。筋舒胶囊高、中剂量组对二甲苯致小鼠耳肿胀有明显抑制作用($P < 0.01$),其耳肿胀抑制率分别为 54.51% 和 32.87%。提示筋舒胶囊对二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型有明显抑制作用。结果见表 1。

表 1 各组二甲苯致小鼠耳肿胀度的比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (每 kg 体质量 g 生药)	肿胀度 ($\bar{X} \pm s, g$)	抑制率 (%)
空白对照组		0.028 ± 0.006	
醋酸地塞米松片组	4 mg/kg	0.014 ± 0.002*	47.76
筋舒胶囊 高剂量组	20.8	0.012 ± 0.005*	54.51
中剂量组	10.4	0.019 ± 0.006*	32.87
低剂量组	5.2	0.023 ± 0.008	16.33

注:与空白对照组比较,* $P < 0.01$ 。

2.2 对大鼠棉球肉芽肿的影响

与空白对照组比较,醋酸地塞米松片组肿胀度显著降低($P < 0.01$),抑制率为 77.39%;筋舒胶囊高、中剂量组明显抑制大鼠棉球肉芽肿($P < 0.05$),抑制率分别为 18.61% 和 14.54%。提示筋舒胶囊对大鼠棉球肉芽增生有明显抑制作用。结果见表 2。

表 2 各组大鼠棉球肉芽肿质量的比较($\bar{X} \pm s, n = 14$)

组别	剂量 (每 kg 体质量 g 生药)	肉芽肿 ($\bar{X} \pm s, mg$)	抑制率 (%)
空白对照组		223.5 ± 30.0	
醋酸地塞米松片组	2 mg/kg	50.5 ± 11.7**	77.39
筋舒胶囊 高剂量组	10.4	181.9 ± 36.8**	18.61
中剂量组	5.2	191.0 ± 25.3*	14.54
低剂量组	2.6	206.6 ± 48.4	7.58

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

2.3 对大鼠慢性软组织损伤模型的影响

与模型组比较,云南白药 0.4 g/kg 能明显降低高切还原黏度和红细胞刚性指数($P < 0.01$);筋舒胶囊高、中剂量组有降低高切全血黏度和高切还原黏度的作用趋势,但未见显著性差异。结果见表 3。与空白对照组比较,筋舒胶囊高、中、低剂量组造模处肌肉病理表现与模型组比较有显著性差异($P < 0.05$),肌细胞和结缔组织出血坏死伴显微组织增生和炎性细胞浸润。大鼠造模处组织病理学检查见表 4 和图 1。

3 讨论

慢性软组织损伤是因疲劳性损伤、积累性损伤、隐蔽性损伤及急性软组织损伤久治不愈所产生的一系列症状,也称为陈伤或劳损。临床急性软组织损伤后超过

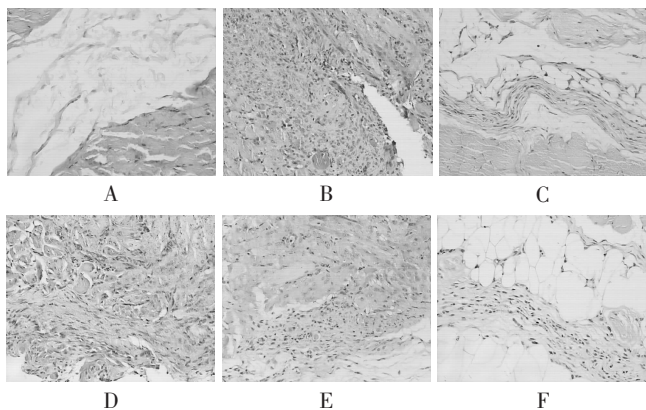
表3 各组慢性软组织损伤模型大鼠血液流变学指标的比较($\bar{X} \pm s$)

组别	剂量 (每kg体重质量g生药)	全血黏度(s^{-1})		血浆黏度 ($mPas \cdot s$)	红细胞压积 (L/L)	高切还原 黏度(s^{-1})	低切还原 黏度(s^{-1})	红细胞		
		200	1					聚集指数	变形指数	刚性指数
空白对照组($n=10$)		4.38±0.35	11.12±0.69	1.33±0.10	0.399±0.012	8.53±0.57*	25.5±0.7	0.96±0.05	8.37±0.62	5.83±0.62
模型组($n=12$)		4.75±0.37	11.06±0.35	1.35±0.13	0.393±0.039	9.51±0.63	26.1±1.8	1.00±0.05	8.27±0.66	6.41±0.74
云南白药组($n=12$)	0.4	4.32±0.45	11.00±0.41	1.35±0.22	0.390±0.015	8.49±0.69*	25.5±2.5	1.00±0.28	8.03±0.63	5.49±0.70*
筋舒胶囊 高剂量组($n=12$)	10.4	4.43±0.29	11.23±0.43	1.33±0.06	0.391±0.024	9.14±0.69	27.3±1.6	1.02±0.06	8.45±0.43	6.22±0.61
中剂量组($n=12$)	5.2	4.57±0.34	11.04±0.46	1.34±0.09	0.399±0.036	9.15±0.71	25.8±1.2	0.99±0.04	8.24±0.28	6.17±0.38
低剂量组($n=11$)	2.6	4.77±0.97	11.29±1.17	1.27±0.40	0.374±0.020	9.56±1.88	26.3±2.3	1.05±0.22	8.07±0.78	5.99±0.93

注:与模型组比较,* $P<0.01$ 。

表4 各组慢性软组织损伤模型大鼠造模处肌肉病理表现程度比较

组别	未见(-)	轻微(+)	轻度(++)	中度(+++)	重度(++++)	与模型组比较
空白对照组($n=10$)	10	0	0	0	0	$P<0.05$
模型组($n=12$)	0	2	5	1	4	
云南白药组($n=12$)	2	5	3	2	0	$P<0.05$
筋舒胶囊 高剂量组($n=12$)	0	6	4	2	0	$P<0.05$
中剂量组($n=12$)	4	2	3	3	0	$P<0.05$
低剂量组($n=11$)	1	3	6	2	0	$P<0.05$



A. 空白组 B. 模型组 C. 低剂量组
D. 中剂量组 E. 高剂量组 F. 云南白药组

图1 各组慢性软组织损伤模型大鼠造模处肌肉组织病理切片($\times 100$)

2周以上未愈者即为慢性软组织损伤,属于中医学“筋伤”范畴,是由于人体筋、骨、肌肉、脉络受损,气血瘀阻,损伤失治、迁延日久,“血虚”“血瘀”并存,从而导致“筋脉瘀滞而失于精血之濡养”,出现肿胀、疼痛、功能受限等症状,加之肝肾、气血虚弱,感受风寒湿邪,致络脉痹阻,作肿作痛,甚则关节屈伸不利。全国名中医郭剑华主任中医师紧紧围绕“血虚”“血瘀”,以及正虚邪实而拟定经验方“筋舒汤”,治以舒筋活血、养血通络、补肝益肾。

现代药理研究表明,方中君药当归的有效成分可明显抑制微炎症^[9];臣药骨碎补具有显著抗炎止痛作用,其有效成分骨碎补总黄酮对组织胺、5-羟色胺引起的炎症水肿也有抑制作用,能明显改善炎症的红、肿、热、痛症状,改善关节活动能力^[10];《神农本草经》《本草纲目》均将杜仲列为上品,其具有显著的抗炎作用,其有效

成分桃叶珊瑚苷是主要抗炎活性成分^[11];乳香提取物及三萜类成分对多种急慢性炎症模型均有抗炎作用,且乳香炮制后抗炎作用显著增强^[12-13];川牛膝、丹参有活血和改善微循环及促进组织的修复与再生的作用^[14-16]。故采用二甲苯致小鼠耳肿胀、大鼠棉球肉芽肿及慢性软组织损伤大鼠模型等试验方法,考察筋舒胶囊的抗炎作用,并观察创伤局部肌肉组织形态学。

本研究结果表明,筋舒胶囊高、中剂量组对二甲苯致小鼠耳肿胀、棉球肉芽肿均有明显抑制作用,耳肿胀抑制率分别为54.51%和32.87%,肉芽肿抑制率分别为18.61%和14.54%;筋舒胶囊高、中剂量组有降低大鼠高切全血黏度和高切还原黏度的作用趋势,造模显著性的引起大鼠软组织损伤部位肌细胞和结缔组织出血坏死伴纤维组织增生和炎性细胞浸润,筋舒胶囊各剂量组均能对模型引起的软组织损伤有明显改善和修复作用。

综上所述,筋舒胶囊具有明显的抗炎作用,可用于治疗慢性软组织损伤,质量稳定、可控,值得推广。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993: 634-649.
- [2] 何晓燕,史岩,刘宏汉. 木贼乙醇提取物对小鼠抗炎作用的实验研究[J]. 通化师范学院学报, 2017, 38(5): 23-26.
- [3] 魏伟. 药理实验方法学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 748.
- [4] 董静,叶锐彬,钟睿. 伤科止痛膏抗炎作用及对损伤组织PGE2含量的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4): 52-54.
- [5] 吴峻,沈蓉蓉,邵荣世. 火针治疗慢性软组织损伤的实验研究[J]. 中国针灸, 2002, 22(1): 31-33.
- [6] 曾平,廖小波,欧海玲. 五方膏外敷治疗大鼠急性软组织损伤的实验研究[J]. 中医正骨, 2007, 19(4): 6-7.
- [7] 董静. 炎性细胞因子在慢性软组织损伤大鼠骨骼肌中表达及中药青白散的干预作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(8): 90-91.
- [8] 董静. 青白散对慢性软组织损伤大鼠骨骼肌Ⅲb型肌球蛋白重链及I、Ⅲ型胶原蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 673-674.