

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.14.004

筋舒胶囊的镇痛作用及对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响*

刘渝松¹, 文巧¹, 郭亮¹, 李兰¹, 马善治¹, 李卿², 叶承莉¹, 郭剑华¹, 刘才英^{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 探讨筋舒胶囊对小鼠的镇痛作用及对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响。方法 将50只KM小鼠分为模型组(等体积纯化水), 阳性药组(阿司匹林肠溶片61 mg/kg)及筋舒胶囊高、中、低剂量组(生药20.8, 10.4, 5.2 g/kg), 各10只, 分别灌胃给予相应药物, 每日1次, 连续5 d; 末次给药后1 h, 各组小鼠均腹腔注射0.8%冰醋酸0.2 mL, 记录注射后20 min内小鼠出现扭体反应的次数及潜伏期。70只SD大鼠分为空白对照组(等体积纯化水), 模型组(等体积纯化水), 阳性药组(复方丹参片1.1 g/kg)及筋舒胶囊高、中、低剂量组(生药10.4, 5.2, 2.6 g/kg), 各10只, 分别灌胃给予相应药物, 每日1次, 连续7 d; 末次给药1 h后, 除空白对照组外, 其余各组大鼠均按0.08 mL/100 g剂量皮下注射0.1%肾上腺素, 2 h后将大鼠置4℃冰水中浸泡5 min, 于首次注射后4 h再次给予同剂量的肾上腺素, 禁食不禁饮18 h; 次日给予戊巴比妥钠45 mg/kg麻醉, 采血, 测定血液流变学指标。结果 高、中剂量筋舒胶囊能显著延长冰醋酸所致小鼠扭体反应潜伏期和减少小鼠扭体反应次数($P < 0.01$), 低剂量仅能明显延长冰醋酸所致小鼠扭体反应潜伏期($P < 0.05$); 高、中剂量筋舒胶囊能显著降低急性血瘀模型大鼠的低切全血黏度和低切还原黏度($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 筋舒胶囊对模型小鼠有明显的镇痛作用, 对模型大鼠也有一定活血化瘀作用。

关键词:筋舒胶囊; 镇痛作用; 血液流变学; 急性血瘀模型; 活血化瘀; 小鼠; 大鼠

中图分类号: R932; R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)14-0011-03

Analgesic Effect of Jinshu Capsules and Their Effect on Hemorrheology in Acute Blood - Stasis Model Rats

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

(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 analgesic effect of Jinshu Capsules on mice and their effect on hemorrheology of acute blood - stasis model rats. **Methods** Totally 50 KM mice were divided into model group(equal volume of purified water), positive drug group(61 mg/kg Aspirin Enteric - Coated Tablets) and Jinshu Capsule high, medium and low dosage groups(equivalent to 20.8, 10.4, 5.2 g/kg crude drug), 10 mice in each group, they were given intragastric administration of corresponding drugs once a day for 5 consecutive days. 1 h after the last administration, the mice in each group were intraperitoneally injected with 0.8% glacial acetic acid(0.2 mL), the times of writhing reactions and their latency were recorded within 20 min after the injection. Totally 70 SD rats were divided into blank control group(equal volume of purified water), model group(equal volume of purified water), positive drug group(1.1 g/kg Compound Danshen Tablets) and Jinshu Capsules high, medium and low dosage groups(equivalent to 10.4, 5.2, 2.6 g/kg crude drug), 10 rats in each group, they were given intragastric administration of corresponding drugs once a day for 7 consecutive days. 1 h after the last administration, except for the blank control group, the rats in the other groups were subcutaneously injected with 0.1% epinephrine at a dosage of 0.08 mL/100 g. After 2 h, the rats were immersed in 4℃ ice water for 5 min, the rats were given the same dosage of epinephrine again at 4 h after the first injection, and then fasting without liquid fasting for 18 h. On the next day, rats were anesthetized with 45 mg/kg pentobarbital sodium, and the blood samples were collected to determine the hemorrheological parameters. **Results** High and medium dosage of Jinshu Capsules could significantly prolong the latency of writhing reaction induced by glacial acetic acid in mice and reduce the times of writhing reaction in mice($P < 0.01$). Low dosage of Jinshu Capsules could significantly prolong the latency of writhing reaction induced by glacial acetic acid in mice($P < 0.05$). High and medium dosage of Jinshu Capsules could significantly reduce the low shear whole blood viscosity and low shear reduction viscosity in acute blood - stasis model rats($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Jinshu Capsules have obvious analgesic effect on model mice and has certain effect of activating blood circulation and removing blood stasis on model rats.

Key words: Jinshu Capsules; analgesic effect; hemorrheology; acute blood - stasis model; activating blood circulation and removing blood stasis; mice; rats

*基金项目: 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治疗, (电话)023-63930990(电子信箱)dr.liuyusong@163.com。

△通信作者: 刘才英, 女, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为中药制剂学, (电话)023-63930126(电子信箱)284764108@qq.com。

慢性软组织损伤是因疲劳性损伤、积累性损伤、隐蔽性损伤或急性软组织损伤久治不愈产生的一系列症状,也称为陈伤或劳损。本病属中医“筋伤”范畴,《圣济总录·伤折恶血不散》云:“若因伤折,内动经络,血行之道不得宣通,瘀积不散,则为肿为痛,治宜除去恶瘀,使气血流通,则可以复完也。”筋舒胶囊为筋舒汤经剂型改良而成,由当归、熟地黄、骨碎补、杜仲、鸡血藤等中药组方,具有舒筋活血、养血通络、补肝肾益功效。本研究中在前期筋舒汤制备工艺、质量标准评价及急性毒性试验基础上,探讨了筋舒胶囊的镇痛作用及对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响,为筋舒胶囊治疗慢性软组织损伤提供实验室依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试剂

动物:SPF级KM小鼠50只,雌雄各半,实验动物生产许可证号为SCXK(渝)2017-0003,动物合格证号为0005271;SPF级SD大鼠70只,雌雄各半,实验动物生产许可证号为SCXK(渝)2017-0003,动物合格证号为0005274,0005286,0005300。均由重庆市中药研究院实验动物研究所提供。饲养条件为分笼饲养,自由摄水,定期更换垫料,室温20.4~24.5℃,相对湿度41%~58%,压力37~43 Pa。本研究符合动物实验伦理学原则。大、小鼠维持饲料均购自北京科澳协力饲料有限公司,生产许可证号为SCXK(京)2014-0010,批号为17103213。

仪器:R2000-3型电子计重计数秤(奥帝斯仪器<常州>有限公司);BS224S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统公司);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型血流变快测定仪(重庆大学维多生物工程研究所)。

试剂:筋舒胶囊(重庆市中医骨科医院,批号为20171001)提取物;阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号为BJ34002);复方丹参片(广州白云山和记黄埔中药有限公司,批号为G17A018);冰醋酸(重庆川东化工<集团>有限公司化学试剂厂,批号为20160901);戊巴比妥钠(英国Sigma公司,批号为908M031);盐酸肾上腺素注射液(重庆迪康长江制药有限公司,批号为160801)。

1.2 方法

对小鼠的镇痛作用^[1-2]:取50只小鼠,按体质量分为模型组(A组,等体积纯化水),阳性药组(B组,阿司匹林肠溶片61.0 mg/kg),以及筋舒胶囊高、中、低剂量组(C₁组、C₂组、C₃组,生药20.8,10.4,5.2 g/kg),各10只。

分别灌胃给予相应药物,给药剂量均为20 mL/kg,每日1次,连续5 d。末次给药后1 h,各组小鼠均腹腔注射0.8%冰醋酸0.2 mL,记录注射后20 min内小鼠出现扭体反应(腹部内凹、伸展后肢、臀部抬高)的次数及其潜伏期。

对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响^[3-5]:取70只大鼠,按体质量分为空白对照组(A组,等体积纯化水),模型组(B组,等体积纯化水),阳性药组(C组,复方丹参片1.1 g/kg)及筋舒胶囊高、中、低剂量组(D₁组、D₂组、D₃组,生药10.4,5.2,2.6 g/kg),分别灌胃给予相应药物,每日1次,连续7 d。末次给药后1 h,除A组外,其余各组给药体积均为每100 g体质量0.08 mL皮下注射0.1%肾上腺素,2 h后将大鼠置4℃冰水中浸泡5 min,于首次注射后4 h再次给予同剂量的肾上腺素(注:再次注射肾上腺素后死亡10只大鼠),禁食不禁饮18 h。次日给予戊巴比妥钠45 mg/kg麻醉后腹主动脉采血约5 mL,分别加入肝素钠抗凝管(3 mL)和EDTA抗凝管(2 mL),测定血液流变学指标。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对小鼠的镇痛作用

与A组比较,B组、C₁组、C₂组小鼠扭体反应潜伏期显著延长,且扭体反应次数显著减少($P < 0.01$),C₃组小鼠仅扭体潜伏期显著延长($P < 0.05$)。详见表1。

表1 筋舒胶囊对小鼠的镇痛作用($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	生药剂量	扭体潜伏期(min)	扭体次数(次)
A组		3.5 ± 0.7	30.6 ± 7.7
B组	61.0 mg/kg	8.3 ± 1.9**	13.2 ± 5.7**
C ₁ 组	20.8 g/kg	5.3 ± 0.8**	13.8 ± 6.6**
C ₂ 组	10.4 g/kg	5.2 ± 1.0**	14.8 ± 4.7**
C ₃ 组	5.2 g/kg	4.3 ± 0.7*	28.3 ± 9.1

注:与A组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.2 对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响

与A组比较,B组大鼠血黏度,血浆黏度,红细胞比容,还原黏度,红细胞变形指数和红细胞刚性指数均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与B组比较,C组大鼠高切全血黏度、高切还原黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数和红细胞刚性指数均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);D₁组及D₂组大鼠低切全血黏度和低切



表2 筋舒胶囊对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响($\bar{X} \pm s$)

组别	生药剂量 (g/kg)	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度 (mPa·s)	血细胞比容 (L/L)	高切还原黏度 (mPa·s)	低切还原黏度 (mPa·s)	红细胞聚 集指数	红细胞变 形指数	红细胞刚性 指数
		200(s ⁻¹)	1(s ⁻¹)							
A组(n=10)		4.84±0.52	10.59±0.57	1.58±0.06	0.356±0.010	10.8±1.4	27.0±1.7	1.01±0.09	6.74±0.58	5.85±1.19
B组(n=10)		7.08±0.65 ^{##}	13.03±0.58 [†]	1.78±0.12 [†]	0.393±0.013 ^{##}	15.5±2.0 ^{##}	30.8±2.5 ^{##}	1.08±0.06	7.34±0.30 ^{##}	7.61±0.74 ^{##}
C组(n=10)	1.1	6.18±0.68 [*]	12.26±0.66	1.81±0.08	0.399±0.012	13.2±1.7 [*]	28.7±1.6	0.98±0.08 [*]	6.78±0.43 ^{**}	6.14±0.95 [*]
D ₁ 组(n=10)	10.4	7.05±0.92	11.94±0.95 ^{**}	1.76±0.15	0.391±0.008	14.3±1.8	27.9±2.6 [*]	1.05±0.11	6.82±0.83	7.42±1.43
D ₂ 组(n=11)	5.2	6.77±0.62	12.00±0.95 ^{**}	1.75±0.10	0.394±0.015	14.6±1.7	27.7±2.0 ^{**}	1.05±0.07	6.88±0.79	7.26±1.01
D ₃ 组(n=9)	2.6	6.71±0.56	12.77±0.51	1.71±0.16	0.400±0.018	15.4±2.5	29.4±2.3	1.08±0.06	7.52±0.62	7.63±0.96

注:与A组比较,[†] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与B组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

还原黏度均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。详见表2。

3 讨论

慢性软组织损伤属中医“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、迁延日久会形成“血虚”与“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。当归可抑制血小板聚集,明显提高小鼠对热刺激致痛的痛阈,抑制小鼠对化学刺激致痛的扭体反应^[6];丹参可通过作用靶点改善试验动物的血液流变学,改变高黏滞血症动物血液的黏、浓、聚、滞状态^[7];牛膝总皂苷有明显的镇痛作用,且作用强度与剂量呈正相关^[8]。

血瘀证是因血液流动性和黏性异常而引发的血流紊乱症状,主要表现为血液流变学异常及体内微循环障碍,伴有全血黏度升高及血小板聚集性增强等现象^[9]。临床已将血液流变学作为诊断血瘀证的客观指标^[10]。本研究中给予大鼠皮下注射大剂量肾上腺素以模拟暴怒时的机体状态,并以冰水浸泡模拟寒邪入侵,建立了大鼠急性血瘀证模型,复制出了血液呈“黏、浓、凝、集”的状态^[11]。

复方丹参片主要由丹参、三七、冰片组方^[12],其中,丹参与三七均可显著抑制血小板聚集,丹参主要成分丹参酮Ⅱ_A可显著降低血小板活性及凝血活性,丹酚酸B可显著抑制血小板活化,丹参素可显著延长凝血时间,抑制血小板聚集^[13]。故本研究中以复方丹参片为阳性对照药物。

本研究结果显示,高、中剂量筋舒胶囊能显著延长冰醋酸所致小鼠扭体反应潜伏期和减少小鼠扭体反应次数($P < 0.01$),低剂量筋舒胶囊仅能明显延长冰醋酸所致小鼠扭体反应潜伏期($P < 0.05$),提示筋舒胶囊具有明显镇痛作用。高、中剂量筋舒胶囊能明显降低血瘀模型大鼠的低切全血黏度和低切还原黏度($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),且高切还原黏度也呈降低趋势,提示筋舒胶囊对大鼠具有一定的活血化瘀作用。

综上所述,筋舒胶囊有明显的镇痛作用及一定的活血化瘀作用,其活血化瘀作用可能与降低低切全血黏度和低切还原黏度有关。

参考文献:

- [1] 肖英,张莉,石依坤.一种新的镇痛物质——蝎毒五号的镇痛作用及其机制探讨[J].中药药理与临床,2017,33(3):65-69.
- [2] 陈靖,杨丽.槐胺碱镇痛抗炎作用及其机制研究[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1424-1427.
- [3] 王歆君,雷鸣宇,杨巧丽,等.六味西红花口服液活血化瘀及抗疲劳作用的研究[J].中国民族民间医药,2017,26(19):21-23.
- [4] 韩淑燕,李海霞,文宗曜.三七总皂苷对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2009,23(3):183-187.
- [5] 郭金甲,党晓伟,李君.活血润肠软胶囊对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J].中国当代医药,2015,22(21):7-9.
- [6] 李曦,张丽宏,王晓晓,等.当归化学成分及药理作用研究进展[J].中药材,2013,36(6):1023-1028.
- [7] 王素萍,徐克明.丹参有效成分抗心肌组织纤维化作用研究进展[J].中国药业,2014,23(13):115-116.
- [8] 曹明俐,张小军,王振生,等.牛膝的药理作用研究进展[J].中国医学创新,2009,6(6):20-21.
- [9] 吴建峰.中西医结合治疗缺血性脑中风的疗效及对血液流变学指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(34):3833-3834.
- [10] 陈琪瑶,张金莲,刘艳菊,等.延胡索醋制前后对血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J].中国医院药学杂志,2016,36(11):901-905.
- [11] 贾梅,郑传柱,张丽,等.四物汤对急性血瘀模型大鼠活血祛瘀有效部位筛选[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(16):119-123.
- [12] 张晓燕,王德勤,李楚源,等.复方丹参片对血瘀模型大鼠的实验研究[J].广东药学院学报,2016,32(3):344-347.
- [13] SHARIFIAN M, SHOHADAE S, ESFANDIAR N, et al. Serum and urine leptin concentrations in children before and after treatment of urinary tract infection[J]. Iran J Kidney Dis, 2015, 9(5): 374-378.

(收稿日期:2018-10-26)