

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.013

小儿活血止痛颗粒对急性软组织损伤的药效学研究*

王 昭¹, 杜天信^{2△}, 吕艳艳¹, 张 丽¹

(1. 河南省洛阳正骨医院·河南省骨科医院, 河南 洛阳 471000; 2. 河南护理职业学院, 河南 安阳 455000)

摘要:目的 探讨小儿活血止痛颗粒对急性软组织损伤的药效作用。方法 将SPF级昆明种小鼠随机分为空白对照组(生理盐水)、阳性对照组(0.25 g/kg 云南白药),以及小儿活血止痛颗粒低、中、高剂量组(分别相当于原药剂量2.31, 4.62, 6.94 g/kg),各10只。各组小鼠每天灌胃1次相应药物,连续给药7 d,采用醋酸致小鼠扭体模型和热刺激法致小鼠疼痛模型,考察镇痛作用;采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型,考察消肿作用。取SPF级健康雄性SD大鼠,采用机械冲击挫伤法制备急性软组织损伤模型。将100只建模成功的大鼠随机分为模型组(B组,生理盐水),阳性对照组(C组,0.2 g/kg 云南白药),以及小儿活血止痛颗粒高、中、低剂量组(D₁组、D₂组、D₃组,相当于原药剂量7.00, 3.50, 1.75 g/kg),各20只;同时选择正常大鼠20只作为正常组(A组,生理盐水)。各组大鼠每天灌胃1次相应药物,连续给药7 d,观察其组织损伤程度,并测定血液流变学参数。结果 与空白对照组比较,小儿活血止痛颗粒中、高剂量组醋酸所致疼痛小鼠的扭体潜伏期均显著延长,扭体次数均显著减少($P < 0.05$);小儿活血止痛颗粒高剂量组热刺激所致疼痛小鼠末次给药1.5 h后痛阈时间显著延长($P < 0.05$);小儿活血止痛颗粒中、高剂量组二甲苯所致耳廓肿胀小鼠的耳廓肿胀度均显著降低($P < 0.05$)。对于机械冲击挫伤致急性软组织损伤,与B组大鼠比较,D₁组、D₂组、D₃组大鼠的损伤证候评分分别在给药第3, 5, 7天显著降低($P < 0.05$);D₁组、D₂组大鼠的全血黏度和血浆黏度均在给药第3天显著降低($P < 0.05$)。结论 小儿活血止痛颗粒具有消肿、镇痛、活血、化瘀功效,对软组织损伤有显著改善作用。其消肿、镇痛作用可能与减轻炎性因子渗出和肿胀有关,活血化瘀作用可能与降低全血黏度和血浆黏度有关。

关键词: 小儿活血止痛颗粒;急性软组织损伤;药效学;血液流变学;损伤证候评分

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0045-05

Pharmacodynamics of Xiaer Huoxue Zhitong Granules on Acute Soft Tissue Injury

WANG Zhao¹, DU Tianxin², LYU Yanyan¹, ZHANG Li¹

(1. Henan Luoyang Orthopedic - Traumatological Hospital · Henan Orthopedic Hospital, Luoyang, Henan, China 471000; 2. Henan Vocational College of Nursing, Anyang, Henan, China 455000)

Abstract: **Objective** To investigate the pharmacodynamics of the Xiaer Huoxue Zhitong Granules on acute soft tissue injury. **Methods** SPF Kunming mice were randomly divided into blank control group (normal saline), positive control group (0.25 g/kg Yunnan Baiyao) and Xiaer Huoxue Zhitong Granules low-, medium- and high-dose groups (equivalent to 2.31, 4.62 and 6.94 g/kg of crude drug, respectively), 10 mice in each group. The mice in each group were given corresponding drugs by intragastric administration once a day for 7 d. The analgesic effect of Xiaer Huoxue Zhitong Granules was evaluated by using acetic acid-induced writhing model and thermal stimulation-induced pain model. The swelling-subsiding effect of Xiaer Huoxue Zhitong Granules was evaluated by using dimethylbenzene-induced auricle swelling model. SPF healthy male SD rats were selected to establish the model of acute soft tissue injury by mechanical shock contusion method. A total of 100 rats with successful modeling were randomly divided into normal group model group (group B, normal saline), positive control group (group C, 0.2 g/kg, Yunnan Baiyao), and Xiaer Huoxue Zhitong Granules high-, medium- and low-dose groups (groups D₁, D₂ and D₃, equivalent to 7.00, 3.50 and 1.75 g/kg of crude drug), 20 rats in each group. At the same time, 20 normal rats were selected as normal group (group A, normal saline). The rats in each group were given corresponding drugs by intragastric administration once a day for 7 d. The degree of tissue injury was observed, and the hemorheological parameters were measured. **Results** Compared with those in the blank control group, the writhing latency of mice with acetic acid-induced pain significantly prolonged, and the writhing frequency significantly reduced in the Xiaer Huoxue Zhitong Granules medium- and high-dose groups ($P < 0.05$). Compared with that in the blank control group, the pain threshold time of mice with thermal stimulation-induced pain in high-dose Xiaer Huoxue Zhitong Granules groups significantly prolonged at 1.5 h after the last administration ($P < 0.05$). Compared with that in the blank control group, the auricle swelling degree of mice with dimethylbenzene-induced auricle swelling in the Xiaer Huoxue Zhitong Granules medium- and high-dose groups significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with those in group B, the injury syndrome scores of mice with acute soft tissue injury induced by mechanical shock contusion in groups D₁, D₂ and D₃ significantly decreased on the third, fifth and seventh day after administration ($P < 0.05$), and the whole blood viscosity and plasma viscosity of groups D₁ and D₂ significantly decreased on the third day ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaer Huoxue

*基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题[2016ZY1009]。

第一作者: 王昭, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床中药学, (电话)0379-63546869 (电子信箱)18337960862@163.com。

△通信作者: 杜天信, 男, 博士, 研究员, 研究方向为中医药管理与临床中药学, (电子信箱)18337960862@163.com。

Zhitong Granules have the effects of swelling – subsiding, analgesia, promoting blood circulation and removing blood stasis, and can obviously improve the soft tissue injury. Its swelling – subsiding and analgesic effects may be related to reducing the exudation of inflammatory factors and swelling, and its promoting blood circulation and removing blood stasis effect may be related to reducing the whole blood viscosity and plasma viscosity.

Key words: Xiaoer Huoxue Zhitong Granules; acute soft tissue injury; pharmacodynamics; hemorheology; injury syndrome score

小儿活血止痛颗粒是河南省洛阳正骨医院研制的医院制剂,批准文号为豫药制字 Z20120256(洛)。处方源于国家名老中医张天健的经验方,由丹参、泽泻、木香、甘草等组方,具有活血化瘀、理气止痛功效,用于治疗儿童跌打损伤,软组织损伤,骨折早期肿胀、疼痛等症,临床已应用多年,治疗软组织损伤疗效确切^[1-3]。本研究中探讨了小儿活血止痛颗粒对急性软组织损伤的药效作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与动物

仪器:HW-5L型电子恒温水浴锅(郑州博科有限公司);FA2004B型电子天平(上海精科天美科学仪器有限公司,精度为0.001 g);LBY-N6K型自动血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)。

试药:小儿活血止痛颗粒(河南省洛阳正骨医院院内制剂,批号为20151210),加适量纯净水配制成分别含原药1.0,0.7 g/mL的溶液;云南白药粉(云南白药股份有限公司,批号为ZKA1703),加适量纯净水配制成分别含原药0.05,0.04 g/mL的溶液;水合氯醛(分析纯,天津市光复精细化工研究所,批号为20150622);冰乙酸(分析纯,天津市永大化学试剂有限公司,批号为20151025)。

动物:SPF级昆明种小鼠,雄性200只,雌性100只,体重(20±2)g,5周龄;SPF级健康雄性SD大鼠150只,体重(200±20)g,7周龄;均由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,许可证号为SCXK(鲁)20140007,合格证号分别为37009200010737,37009200010741。恒温恒湿条件下,适应性饲养3 d后进行实验。本方案符合动物实验伦理学原则。

1.2 方法

1.2.1 醋酸致小鼠扭体实验

取SPF级雄性小鼠50只,随机分为空白对照组、阳性对照组,以及小儿活血止痛颗粒低、中、高剂量组,各10只,称定质量并标记。空白对照组予生理盐水,阳性对照组予0.25 g/kg云南白药,小儿活血止痛颗粒低、中、高剂量组分别予小儿活血止痛颗粒水溶液(分别相当于原药剂量2.31,4.62,6.94 g/kg)5 mL/kg,每天灌胃1次,连续给药7 d。于末次给药120 min后,腹腔注射0.6%冰醋酸溶液10 mL/kg,观察并记录各组小鼠扭体潜伏期(注射醋酸后至发生首次扭体的时间)和

15 min内扭体次数(腹部内凹、伸展后肢、臀部抬高),并计算扭体抑制率。

扭体抑制率(%) = (空白对照组平均扭体次数 - 给药组平均扭体次数) / 空白对照组平均扭体次数 × 100%

1.2.2 热刺激法致小鼠疼痛实验

烧杯置水浴中预热,恒定于(55±0.5)℃下10 min,作为热痛刺激物。取SPF级雌性小鼠,置烧杯中,立即用秒表记录时间,将放入烧杯至出现舔后足所需时间作为其痛阈值。30 s内不舔足或逃避者弃去不用,筛选合格小鼠50只,编号,称定质量,随机分为5组,重复测定其正常痛阈值1次,将所测2次正常痛阈平均值作为该鼠给药前的痛阈值。分组给药方法同扭体实验项下。连续给药7 d,测定末次给药0.5,1.0,1.5 h后的痛阈值。

1.2.3 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验

取SPF级雄性小鼠50只,分组和给药方法同扭体实验项下,连续给药7 d,于末次给药120 min后,予二甲苯0.05 mL涂于小鼠右耳两面,左耳不涂,作为对照。30 min后脱椎处死小鼠,用6 mm打孔器分别在两耳对称部位打下圆形耳片,称定质量,计算肿胀度和肿胀抑制率。

肿胀度(mg) = 右耳耳片质量 - 左耳耳片质量

肿胀抑制率(%) = (空白对照组平均肿胀度 - 给药组平均肿胀度) / 空白对照组平均肿胀度 × 100%

1.2.4 机械冲击挫伤法致软组织损伤实验

造模、分组与给药:取SPF级雄性大鼠,称定质量,并标号,10%水合氯醛麻醉,脱去右后大腿鼠毛,采用机械冲击挫伤的方法构建软组织损伤模型,固定大鼠,后肢伸膝,将200 g的砝码于垂直高度为50 cm处自由落体冲击大鼠右后肢外侧肌肉丰厚处,连续击打5次,打击面积1 cm²,打击处肿胀,有散在出血点但无皮肤破损,手触无骨折及脱位,即为造模成功。选取造模成功的大鼠100只,按随机数字表法分为5组,即模型组(B组)、阳性对照组(C组)及小儿活血止痛颗粒高、中、低剂量组(D₁组、D₂组、D₃组),各20只;同时随机选取正常大鼠20只,作为正常组(A组)。A组和B组大鼠均予生理盐水,C组大鼠予0.2 g/kg云南白药,D₁组、D₂组、D₃组大鼠分别予小儿活血止痛颗粒水溶液(相当于原药剂量7.00,3.50,1.75 g/kg)5 mL/kg,每天灌胃1次,连续给药7 d。

大鼠伤肢损伤证候评分:用药后,观察并评估各组大鼠受伤肢体活动、部位肿胀和皮下出血等证候表现,

表1 大鼠伤肢损伤证候评分标准

Tab. 1 Scoring standard of injured limb syndrome in rats

症状及体征	0分	1分	2分	3分
出血或瘀血灶	无皮下出血或瘀血灶	偶见点状出血或瘀血灶,面积<0.5 cm ²	皮下出血或瘀血灶面积0.5~1.0 cm ²	皮下出血或瘀血灶面积>1.0 cm ²
肿胀程度	无肿胀	轻微肿胀感	水肿面积<1.0 cm ²	水肿面积>1.0 cm ²
瘀斑颜色	皮肤颜色正常,无瘀点、瘀斑	有瘀斑,局部呈红色	有瘀斑,局部呈青紫色	有瘀斑,局部呈深紫色
肢体活动	活动正常	伤肢活动迟缓,无明显受限	伤肢跛行,活动受限	伤肢悬空不愿着地,活动明显受限

评分标准参照表1。由1名主管中医师和1名动物实验员分别采用盲法评分,处理偏差后,取每只大鼠4项标准平均分,记录第1,2,3,5,7天的评分结果。

对血液流变学的影响:于给药后第1,3天,各组取5只大鼠,用10%水合氯醛麻醉,取腹主动脉血,肝素抗凝,采用血液流变仪测定全血黏度、血浆黏度和红细胞聚集指数。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组实验动物的体质量变化

各组实验动物的体质量比较见表2和表3。

表2 各组小鼠体质量比较($\bar{X} \pm s, g, n = 10$)

Tab. 2 Comparison of body weight of mice in each group($\bar{X} \pm s, g, n = 10$)

组别	剂量	醋酸致小鼠 扭体实验	热刺激法致 小鼠疼痛实验	二甲苯致小鼠 耳廓肿胀实验
空白对照组		25.33 ± 1.96	25.25 ± 2.00	24.75 ± 1.88
阳性对照组	云南白药0.25 g/kg	25.14 ± 1.93	25.24 ± 1.95	25.54 ± 1.90
高剂量组	原药剂量6.94 g/kg	25.33 ± 2.04	25.10 ± 1.87	25.15 ± 1.78
中剂量组	原药剂量4.62 g/kg	25.29 ± 1.34	25.28 ± 1.77	25.47 ± 1.66
低剂量组	原药剂量2.31 g/kg	25.29 ± 1.86	25.59 ± 1.83	24.83 ± 1.85

表3 软组织损伤实验各组大鼠体质量比较($n = 20$)

Tab. 3 Comparison of body weight of rats receiving soft tissue injury test in each group($n = 20$)

组别	剂量	体质量($\bar{X} \pm s, g$)
A组		208.42 ± 18.69
B组		208.72 ± 19.67
C组	云南白药0.20 g/kg	212.15 ± 17.75
D ₁ 组	原药剂量7.00 g/kg	209.52 ± 19.11
D ₂ 组	原药剂量3.50 g/kg	211.01 ± 16.43
D ₃ 组	原药剂量1.75 g/kg	210.14 ± 17.79

2.2 醋酸致小鼠扭体实验

与空白对照组比较,阳性对照组及高、中剂量组小鼠的扭体潜伏期均显著延长,扭体次数均显著减少($P < 0.05$);低剂量组差异不显著($P > 0.05$)。详见表4。

表4 醋酸致小鼠扭体实验结果比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Comparison of the results of acetic acid-induced writhing test in mice($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	扭体潜伏期(s)	扭体次数(次)	扭体抑制率(%)
空白对照组		167.8 ± 17.223	28.3 ± 5.964	-
阳性对照组	云南白药0.25 g/kg	186.7 ± 17.963*	22.7 ± 3.773*	19.79
高剂量组	原药剂量6.94 g/kg	184.0 ± 14.78*	24.3 ± 4.346*	18.73
中剂量组	原药剂量4.62 g/kg	182.8 ± 14.421*	25.6 ± 4.006*	16.61
低剂量组	原药剂量2.31 g/kg	178.5 ± 16.46	27.7 ± 6.147	2.12

注:-为无结果。与空白对照组比较,* $P < 0.05$ 。表5和表6同。

Note:- means no result. Compared with those in the blank control group,* $P < 0.05$, as well as Tab. 5 and Tab. 6.

2.3 热刺激法致小鼠疼痛实验

与空白对照组比较,阳性对照组小鼠末次给药1.0 h和1.5 h后痛阈时间均显著延长($P < 0.05$);高剂量组小鼠末次给药后1.5 h痛阈时间显著延长($P < 0.05$);中、低剂量组小鼠给药后1.5 h痛阈值差异不显著($P > 0.05$)。详见表5。

表5 热刺激法致小鼠疼痛实验结果比较($\bar{X} \pm s, s, n = 10$)

Tab. 5 Comparison of the results of thermal stimulation-induced pain test in mice($\bar{X} \pm s, s, n = 10$)

组别	剂量	基础痛阈时间	给药后痛阈时间		
			0.5 h	1 h	1.5 h
空白对照组		13.94 ± 2.69	14.09 ± 2.86	14.11 ± 3.04	14.48 ± 3.83
阳性对照组	云南白药0.25 g/kg	13.41 ± 2.96	15.18 ± 2.40	16.36 ± 2.70*	16.72 ± 3.37*
高剂量组	原药剂量6.94 g/kg	14.05 ± 3.45	15.13 ± 3.09	16.17 ± 3.41	17.35 ± 2.91*
中剂量组	原药剂量4.62 g/kg	14.25 ± 3.60	15.11 ± 3.01	15.81 ± 2.98	16.23 ± 2.74
低剂量组	原药剂量2.31 g/kg	13.16 ± 2.39	13.33 ± 2.82	14.06 ± 3.41	15.19 ± 2.82

2.4 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验

与空白对照组比较,阳性对照组及高、中剂量组小鼠的耳廓肿胀度均显著降低($P < 0.05$);低剂量组小鼠的耳廓肿胀度差异不显著($P > 0.05$)。详见表6。

2.5 机械冲击挫伤法致软组织损伤实验

损伤证候表现:大鼠造模后,除A组外,各组大鼠局部组织均出现散在皮下出血点,有青紫色瘀斑,肢体瘀肿,且伤肢行动不便,呈急性软组织损伤证候,说明造模成功。B组大鼠给药3 d后水肿面积较大,瘀斑呈深紫色;5 d后水肿面积缩小,瘀斑呈紫红色;7 d后水

表6 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验结果比较($\bar{X} \pm s, n=10$)

Tab.6 Comparison of the results of dimethylbenzene-induced auricle swelling test in mice($\bar{X} \pm s, n=10$)

组别	剂量	肿胀度(mg)	肿胀抑制率(%)
空白对照组		9.14±1.15	
阳性对照组	云南白药 0.25 g/kg	7.91±0.85*	13.42
高剂量组	原药剂量 6.94 g/kg	7.97±1.00*	12.75
中剂量组	原药剂量 4.62 g/kg	8.07±0.93*	11.59
低剂量组	原药剂量 2.31 g/kg	8.51±1.10	6.90

肿逐渐消失,仍可看到片状红色瘀斑。C组、D₁组大鼠给药3 d和5 d后水肿和瘀斑面积均缩小,瘀斑颜色逐渐由紫色变为红色,并逐渐变淡;7 d后表现和A组差异不大。D₂组大鼠给药3 d后水肿面积仍较大,瘀斑颜色较深;5 d后见少量瘀斑;7 d后瘀斑和水肿均消失。D₃组大鼠给药3 d后瘀斑和水肿面积均较大;5 d后水肿面积变小,瘀斑颜色仍较深;7 d后水肿消失,少见点状出血点。

大鼠伤肢损伤证候评分:A组大鼠第1,3,5,7天评分均为0分;与B组比较,C组、D₁组大鼠第3天评分均显著降低($P<0.05$);C组、D₁组、D₂组大鼠第5天评分均显著降低($P<0.05$);C组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠第7天评分均显著降低($P<0.05$)。详见表7。

表7 各组大鼠伤肢损伤证候评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=20$)

Tab.7 Comparison of scores of injured limbs syndrome in each group($\bar{X} \pm s$, point, $n=20$)

组别	剂量	第1天	第2天	第3天	第5天	第7天
A组		0	0	0	0	0
B组		2.88±0.18	2.80±0.16	2.43±0.17	2.03±0.11	1.40±0.13
C组	云南白药 0.20 g/kg	2.90±0.13	2.68±0.17	2.10±0.21*	1.65±0.13*	0.50±0.20*
D ₁ 组	原药剂量 7.00 g/kg	2.93±0.12	2.73±0.14	2.15±0.24*	1.68±0.17*	0.50±0.24*
D ₂ 组	原药剂量 3.50 g/kg	2.90±0.14	2.73±0.13	2.25±0.26	1.75±0.16*	0.68±0.24*
D ₃ 组	原药剂量 1.75 g/kg	2.85±0.21	2.77±0.18	2.38±0.18	1.98±0.14	0.95±0.16*

注:与B组比较,* $P<0.05$ 。

Note:Compared with those in group B,* $P<0.05$.

对血液流变学的影响:给药1 d后,与A组比较,B组、C组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠的全血黏度和血浆黏度均显著升高($P<0.05$),红细胞聚集指数无显著变化($P>0.05$);与B组比较,C组、D₁组、D₂组大鼠全血黏度均显著降低($P<0.05$);血浆黏度和细胞聚集指数无显著变化($P>0.05$)。给药3 d后,与A组比较,B组、D₃组大鼠全血黏度和血浆黏度均显著升高($P<0.05$),红细胞聚集指数无显著变化($P>0.05$);与B组比较,C组、D₁组、D₂组大鼠全血黏度和血浆黏度均显著降低($P<0.05$),D₁组大鼠的全血黏度显著降低($P<0.05$),红细胞聚集指数无显著变化($P>0.05$)。详见表8和表9。

前期预实验结果表明,血流动力学指标在给药后1~3 d内变化较大,3 d后各组差异不大。由表10可见,

表8 给药1 d后各组大鼠全血黏度和血浆黏度比较

($\bar{X} \pm s, n=5$)

Tab.8 Comparison of whole blood viscosity and plasma viscosity of rats in each group after 1 d of administration($\bar{X} \pm s, n=5$)

组别	剂量	全血黏度(mPa·s)			血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数
		切变速率为150 s ⁻¹	切变速率为50 s ⁻¹	切变速率为1 s ⁻¹		
A组		4.18±0.38	6.70±0.61	11.23±0.92	1.39±0.11	2.45±0.04
B组		4.92±0.62*	8.30±0.50*	12.99±0.79*	1.61±0.10**	2.44±0.04
C组	云南白药 0.20 g/kg	4.70±0.66*	7.38±0.34 [△]	12.33±0.94*	1.58±0.09**	2.43±0.05
D ₁ 组	原药剂量 7.00 g/kg	4.71±0.57*	7.57±0.32 [△]	12.34±0.59*	1.57±0.09**	2.42±0.05
D ₂ 组	原药剂量 3.50 g/kg	4.79±0.61*	7.71±0.60 [△]	12.55±0.79*	1.57±0.07**	2.46±0.04
D ₃ 组	原药剂量 1.75 g/kg	4.85±0.57*	7.82±0.81*	12.84±0.58*	1.60±0.09**	2.45±0.04

注:与A组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与B组比较,[△] $P<0.05$ 。

表9同。

Note:Compared with those in group A,* $P<0.05$,** $P<0.01$;

compared with those in group B,[△] $P<0.05$;as well as Tab.9.

表9 给药3 d后各组大鼠全血黏度和血浆黏度比较

($\bar{X} \pm s, n=5$)

Tab.9 Comparison of whole blood viscosity and plasma viscosity of rats in each group after 3 d of administration($\bar{X} \pm s, n=5$)

组别	剂量	全血黏度(mPa·s)			血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数
		切变速率为150 s ⁻¹	切变速率为50 s ⁻¹	切变速率为1 s ⁻¹		
A组		4.19±0.42	6.93±0.38	11.13±0.53	1.41±0.08 [△]	2.41±0.05
B组		4.69±0.45*	7.89±0.28*	12.38±0.88*	1.55±0.09*	2.41±0.03
C组	云南白药 0.20 g/kg	4.18±0.54 [△]	6.80±0.59 [△]	11.23±0.56 [△]	1.42±0.08 [△]	2.39±0.05
D ₁ 组	原药剂量 7.00 g/kg	4.22±0.53 [△]	6.92±0.46 [△]	11.32±0.46 [△]	1.41±0.08 [△]	2.38±0.04
D ₂ 组	原药剂量 3.50 g/kg	4.28±0.44 [△]	7.06±0.46 [△]	11.38±0.61 [△]	1.43±0.07 [△]	2.39±0.06
D ₃ 组	原药剂量 1.75 g/kg	4.58±0.39*	7.40±0.59* [△]	11.93±0.95*	1.50±0.08*	2.39±0.04

表10 给药5 d后各组大鼠全血黏度和血浆黏度比较

($\bar{X} \pm s, n=5$)

Tab.10 Comparison of the whole blood viscosity and plasma viscosity of rats in each group after 5 d of administration($\bar{X} \pm s, n=5$)

组别	剂量	全血黏度(mPa·s)			血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数
		切变速率为150 s ⁻¹	切变速率为50 s ⁻¹	切变速率为1 s ⁻¹		
A组		4.21±0.39	6.83±0.42	11.13±0.40	1.43±0.05	2.39±0.04
B组		4.28±0.44	7.11±0.66	11.62±0.67	1.46±0.06	2.39±0.05
C组	云南白药 0.20 g/kg	4.08±0.29	6.71±0.41	11.37±0.68	1.41±0.04	2.38±0.03
D ₁ 组	原药剂量 7.00 g/kg	4.21±0.33	6.77±0.51	10.97±0.66	1.42±0.06	2.38±0.05
D ₂ 组	原药剂量 3.50 g/kg	4.22±0.23	6.85±0.51	11.27±0.55	1.42±0.05	2.38±0.03
D ₃ 组	原药剂量 1.75 g/kg	4.23±0.31	6.89±0.39	11.47±0.73	1.45±0.04	2.38±0.05

给药5 d后各组大鼠的血液流变学比较,差异不显著($P>0.05$)。

3 讨论

急性软组织损伤属中医学“筋伤”范畴,是小儿骨伤

科的常见疾病。中医病机归结为外伤致局部经络受损,血溢脉外而为瘀血,阻于局部而为肿胀,淤于皮下发为瘀斑;郁而化热,瘀热互结;气随血行,血瘀气滞,气滞则肿,不通则痛;故见瘀血、红肿热痛、活动受限等^[4-5]。现代医学认为,其发生是一个以局部急性炎症反应为主的微循环系统障碍。人体受到创伤后引起不同组织坏死或微血管断裂出血,随即出现炎症反应,继而引发微循环障碍、全血黏度升高、血小板聚集性增强等,表现为血液流变学异常。患儿因肌肉不发达,软组织间隙疏松,脂肪水分蓄积,一旦损伤,则局部肿胀疼痛明显,若不及时给予相应治疗,重者可造成皮肤血供进一步障碍,使伤口皮缘坏死感染,或引起组织钙化、粘连,形成不规则瘢痕,并影响肢体功能^[6-8]。

小儿活血止痛颗粒方中,丹参味苦,性寒,入血分,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈功效,其主要成分丹参酮Ⅱ_A可通过ERK-2信号通路抑制血小板活化,产生抗血小板聚集作用,还可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路来产生抗炎作用^[9-10];泽泻味甘、淡,性寒,具有利水渗湿、泄热、化浊降脂功效,泽泻及其水提物均有显著的利尿活性,能显著降低总胆固醇、三酰甘油水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,具有调脂作用,可改善血液流变学指标^[11];木香味辛、苦,性温,具有温通走窜、行气止痛、健脾消食功效,其倍半萜类挥发油成分可通过抑制炎症因子产生抗炎作用,生物碱和酯类成分可舒张平滑肌,产生解痉、镇痛作用^[12-13]。同时,赋形剂和矫味剂可提高小儿用药依从性,便于根据体质质量分剂量服用。根据其处方组成,推断其功能主治可能为活血化瘀、消肿镇痛。

本研究结果显示,对醋酸引起的小鼠疼痛,高、中剂量小儿活血止痛颗粒均能延长扭体潜伏期,减少扭体次数,说明对于渗出炎症性疼痛的镇痛作用确切。对于热刺激法造成的疼痛,仅高剂量组在用药1.5h后疼痛感减弱,说明小儿活血止痛颗粒对锐痛的抑制效果不强。对于二甲苯致小鼠耳廓的肿胀,高、中剂量均有良好的抑制作用,说明小儿活血止痛颗粒消肿作用良好。本研究中采用重物高空击打法建立急性软组织损伤模型^[14-15],考虑到该动物模型特点和实验室指标需求,选用SPF级雄性SD大鼠,以便于取血量满足设备检测需求及测量损伤证候程度。通过观察证候和检测血液流变学数据,动物模型特征与临床表现一致,说明造模成功。高剂量组自第3天起、中剂量组自第5天起可有效改善软组织损伤症状,说明小儿活血止痛颗粒正常剂量对大鼠伤肢损伤证候有明显改善作用。建模成功给药后的第3天,高、中剂量小儿活血止痛颗粒可降低软组织损伤模型大鼠的全血黏度和血浆黏度,说明正常剂量有一定活血化瘀作用。

综上所述,正常剂量小儿活血止痛颗粒具有镇痛、消肿、活血化瘀作用,可有效改善软组织损伤造成的红、肿、热、痛等证候表现。其消肿、镇痛作用可能与减轻炎症因子渗出和肿胀有关,活血化瘀作用可能与降低全血黏度和血浆黏度有关。

参考文献

- [1] 寇赵渐,赵明宇,张向东.平乐正骨“筋滞骨错”理论在青少年特发性脊柱侧弯中的应用与探析[J].亚太传统医药,2020,16(2):188-190.
- [2] 赵俊峰,张天健,高泉阳,等.正骨手法复位治疗儿童尺桡骨下段背向移位骨折[J].中国骨伤,2017,30(7):664-668.
- [3] 陈刚,韩卢丽,赵朝锋,等.小儿活血止痛颗粒治疗儿童急性软组织损伤的临床观察[J].中医临床研究,2019,11(28):63-65.
- [4] 刘渝松,郭亮,刘才英,等.筋舒胶囊抗炎药效学研究[J].中国药业,2019,28(7):12-15.
- [5] 杨思红,张跃,林孝凤,等.奇正消痛贴膏治疗软组织损伤的临床疗效与安全性的系统评价[J].中国中药杂志,2020,45(5):1167-1173.
- [6] 赵朝锋,赵俊峰,崔玉,等.平乐回旋拨揉法为主治疗儿童尺桡骨下段骨折68例[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(3):37-39.
- [7] 穆世民.急诊外固定架联合负压引流术治疗小腿骨折合并严重软组织损伤的疗效[J].黑龙江医学,2019,43(3):233-234.
- [8] IOANNOU S. Functional Infrared Thermal Imaging: A Contemporary Tool in Soft Tissue Screening[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1):9303.
- [9] MAIONE F, DE FEO V, CAIAZZO E, et al. Tanshinone II_A, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway[J]. Journal of Ethno Pharmacology, 2014, 155(2):1236-1242.
- [10] XU XL, LV H, LI XD, et al. Danshen attenuates osteoarthritis-related cartilage degeneration through inhibition of NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2017, 95(6):644-651.
- [11] 戴江东,林传燕,杨冰,等.泽泻治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究[J].中国中药杂志,2020,45(17):4140-4148.
- [12] 魏华,彭勇,马国需,等.木香有效成分及药理作用研究进展[J].中草药,2012,43(3):613-620.
- [13] 罗伟良,梁晓燕,吴利.行气祛瘀汤煎煮工艺研究[J].中国药业,2020,29(5):92-95.
- [14] 彭孟凡,白明,武香香,等.川归灵挥发油对重物致软组织损伤大鼠模型的干预作用[J].中药药理与临床,2019,35(6):96-100.
- [15] 雷蕾,邓鑫,郑尧,等.黄芩冷疗凝胶对急性软组织损伤大鼠治疗作用及不同理疗方法的对比[J].中成药,2019,41(10):2483-2486.

(收稿日期:2020-08-25;修回日期:2021-03-10)