

中药复方 JEYS 解痉镇痛抗炎作用的实验研究

胡勇^{1*}, 李淑芳¹, 刘迪成²

(1. 贵阳医学院 药理学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院 生理学教研室, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察中药复方 JEYS 的解痉镇痛抗炎作用。方法: 用乙酰胆碱(Ach)和氯化钡(BaCl₂)致家兔离体胆囊平滑肌收缩, 观察 TCCJEYS 的解痉作用; 采用冰醋酸致小鼠扭体法观察 TCCJEYS 的镇痛作用, 采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀法观察 TCCJEYS 的抗炎作用。结果: TCCJEYS 能抑制 Ach 和 BaCl₂ 引起的家兔胆囊平滑肌收缩, 延长小鼠的扭体潜伏期和减少小鼠的扭体次数; 减轻小鼠的耳廓肿胀度, 并对耳廓肿胀具有明显的抑制率。结论: TCCJEYS 具有解痉镇痛抗炎的作用。

[关键词] 复方(中药); 胆囊; 平滑肌; 收缩; 镇痛; 抗炎药

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2011)02-0158-04

Experimental Studies on Spasmolysis, Analgesia and Anti-inflammatory Effects of Traditional Chinese Medicine Compound JEYS

HU Yong¹, LI Shufang^{1*}, LIU Dicheng²

(1. Department of Pharmacology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Department of Physiology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the spasmolysis, analgesia and anti-inflammatory effects of traditional chinese medicine compound JEYS (TCCJEYS). **Methods:** Contraction of smooth muscle of rabbit *ex vivo* gallbladder was evocated by acetylcholine (Ach) and barium chloride (BaCl₂), and the smooth muscle was then treated with TCCJEYS of different dosages to show TCCJEYS's spasmolytic effects; Ice acetic acid test was performed to observe the analgesic effect. Model mice with auricle tumefaction caused by xylene were treated with TCCJEYS to show its anti-inflammatory effect. **Results:** TCCJEYS inhibited the contraction of gallbladder smooth muscle, prolonged the delitescence of body twist, reduced body twist frequency, lessened ear swelling, and showed obviously inhibitory effect on ear swelling. **Conclusions:** TCCJEYS has obvious effects of spasmolysis, analgesia and anti-inflammatory.

[Key words] composite (TCD); gallbladder; smooth muscle cells; constriction; analgesia; anti-inflammatory

TCCJEYS 主要由结石草、鹅不食草和延胡索等组成, 结石草为紫葳科植物毛子草 *Incavillea arguta* (Royle) Royle 的干燥全草, 主要功能是溶石、排石和消炎镇痛^[1]; 鹅不食草为菊科植物鹅不食草 *Centipeda minima* (L.) A. Braun et Aschers 的干燥全草, 它有镇咳、祛痰、平喘、抑制钙通道阻滞剂受体和胆囊收缩素等作用^[2]; 延胡索为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* 的干燥块茎, 它有活血、理气和止痛的功能^[3]。本研究始于 2005 年, 课题组按照颗粒剂制备工艺首次将结石草、鹅不食草

和延胡索等制成复方制剂, 已经证实 TCCJEYS 具有体外溶石和利胆的作用^[4]。本实验采用家兔离体胆囊平滑肌实验、醋酸扭体法和小鼠耳廓肿胀模型观察其解痉、镇痛和抗炎作用, 以期为临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要药物与试剂

TCCJEYS 由结石草、鹅不食草和延胡索等几

* 通讯作者 E-mail: gyhyong@yahoo.cn, 现工作单位贵阳医学院公共卫生学院。

味中药组成,按颗粒剂制备工艺制备,由贵州省中科院天然产物化学重点实验室提供;氯化乙酰胆碱:上海试剂三厂,批号 040223;胆乐胶囊:浙江永宁制药厂,批号 20040104;阿斯匹林片:石家庄神威药业股份有限公司,批号 030415;冰醋酸:上海试剂一厂,批号 040708;二甲苯分析纯:中国杭州化学试剂厂,批号 000124;氯化钡:天津北联精细化工开发有限公司,批号 040824。

1.2 仪器

AB104-N 型电子天平,梅特勒-托利多仪器有限公司;BL-410 型生物机能实验系统及平滑肌恒温水浴槽,成都泰盟科技有限公司。

1.3 动物

家兔体重 3.0~4.0 kg,雌雄不限;清洁级昆明种小白鼠,120 只,体重 18~22 g,雌雄各半;均由贵阳医学院实验动物中心提供,合格证号 SCXK(黔)2002-0001。

1.4 方法

1.4.1 对家兔离体胆囊平滑肌的作用

1.4.1.1 家兔离体胆囊平滑肌的制备^[5] 将禁食不禁水 24 h 的家兔击头致毙,迅速取出胆囊,去除附着的脂肪和系膜,放入台式液中洗净其内容物,制成长约 2 cm、宽约 0.5 cm 的胆囊肌条,将标本两端各连一线,一端接浴槽,另一端连接在 BL-410 张力换能器上,负荷 0.5 g 张力,使浴槽内的台式液温度保持在 37~38℃,并向浴槽中通以 5% CO₂ 和 95% O₂ 组成的混合气体;标本在浴槽中稳定 1 h,描记一段正常运动曲线,然后依次向浴槽中加入各种药液。每组加药前冲洗标本 3 次,待舒缩恢复到用药前水平后再加下一组药,标本数为 6 条。实验中所用药物浓度均以最终浴槽浓度计算。

1.4.1.2 对 Ach 量效应曲线的影响^[6] 在浴槽中加入一定体积的不含 TCCJEYS 的台式液,10 min 后,用累积给药法依次加入 Ach (10⁻¹⁰~10⁻⁵ mol/L),获得一条 Ach 的量效曲线作为对照曲线;清洗后加入 0.125 g/L TCCJEYS,10 min 后,用累积给药法加入 Ach (浓度同上),获得另一条 TCCJEYS 作用下的 Ach 的量效曲线。同法,获得 0.25 g/L TCCJEYS 和 0.5 g/L TCCJEYS 作用下的 Ach 的量效曲线。离体平滑肌张力变化率的计算:(各浓度药液离体平滑肌的张力幅度/Ach 诱发的离体平滑肌的最大收缩幅度)×100%。

1.4.1.3 对 BaCl₂ 量效应曲线的影响^[6] 在浴槽中加入一定体积的不含 TCCJEYS 的台式液,

10 min 后,用累积给药法依次加入 BaCl₂ (10⁻⁶~10⁻² mol/L),获得一条 BaCl₂ 的量效曲线作为对照曲线;清洗后加入 0.125 g/L TCCJEYS,10 min 后,用累积给药法加入 BaCl₂ (浓度同上),获得另一条 TCCJEYS 作用下的 BaCl₂ 的量效曲线。同法,获得 0.25 g/L TCCJEYS 和 0.5 g/L TCCJEYS 作用下的 BaCl₂ 的量效曲线。离体平滑肌张力变化率的计算:(各浓度药液离体平滑肌的张力幅度/BaCl₂ 诱发的离体平滑肌的最大收缩幅度)×100%。

1.4.2 镇痛试验^[7]

取体重 18~22 g 的健康昆明种小白鼠 60 只,每组 12 只,雌雄各半;随机分成对照组、TCCJEYS 低剂量组(0.25 g/kg)、TCCJEYS 中剂量组(0.5 g/kg)、TCCJEYS 高剂量组(1.0 g/kg)、阳性药胆乐组(0.72 g/kg)。各组均灌胃给药 5 d,每日 1 次,于末次给药后 1 h,各组腹腔注射 0.6% 的冰醋酸 10 ml/kg,观察 15 min 内动物产生扭体反应(腹部内凹、躯干和后腿伸张、臀部高起)的次数、出现扭体反应的潜伏时间以及计算扭体抑制率。

扭体抑制率(%)=(对照组扭体数-给药组扭体数)/对照组扭体数×100%。

1.4.3 抗炎试验^[8]

取体重 18~22 g 的健康昆明种小白鼠 60 只,每组 12 只,雌雄各半,随机分成 5 组,分别是对照组、TCCJEYS 低剂量组(0.25 g/kg)、TCCJEYS 中剂量组(0.5 g/kg)、TCCJEYS 高剂量组(1.0 g/kg)、阳性药阿斯匹林组(0.2 g/kg)。各组均灌胃给药 5 d,每日 1 次,于末次给药后 1 h,小鼠左耳前后两面均匀涂二甲苯 1 μl/g,30 min 后处死动物,以直径 9 mm 的打孔器打下小鼠左右两耳相同部位的耳片,精密称重,计算肿胀度和肿胀抑制率。

肿胀度=左耳片重(mg)-右耳片重(mg)

肿胀抑制率(%)=(对照组肿胀度-给药组肿胀度)/对照组肿胀度×100%

1.5 统计学方法 实验结果以($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 11.0 进行统计学分析,两组之间用 *t* 检验比较,*P*<0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 TCCJEYS 对胆囊平滑肌条的作用

2.1.1 对 Ach 量效应曲线的影响

在 TCCJEYS 低、中、高 3 个剂量下,Ach 的量效曲线呈非平行右移,与对照组比较 *P*<0.05,提

示 TCCJEYS 能够抑制由 Ach 所致的离体胆囊平滑肌条的收缩反应,见表 1。

表 1 不同剂量 TCCJEYS 对 Ach 量-效曲线的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 1 Effect of TCCJEYS on dose-effect curves of Ach

Ach(mol/L)	张力变化率(%)			
	对照组	低剂量 TCCJEYS	中剂量 TCCJEYS	高剂量 TCCJEYS
10 ⁻¹⁰	8.34 ± 2.80	4.51 ± 2.98 ⁽¹⁾	1.32 ± 3.46 ⁽¹⁾	-2.09 ± 6.15 ⁽¹⁾
10 ⁻⁹	20.91 ± 7.79	11.81 ± 4.29 ⁽¹⁾	8.74 ± 2.88 ⁽¹⁾	5.29 ± 3.77 ⁽¹⁾
10 ⁻⁸	33.20 ± 9.72	22.18 ± 6.38 ⁽¹⁾	15.20 ± 5.49 ⁽¹⁾	10.89 ± 5.61 ⁽¹⁾
10 ⁻⁷	56.21 ± 7.53	42.12 ± 6.39 ⁽¹⁾	31.64 ± 8.62 ⁽¹⁾	21.11 ± 6.07 ⁽¹⁾
10 ⁻⁶	89.28 ± 6.23	69.74 ± 10.27 ⁽¹⁾	58.03 ± 9.80 ⁽¹⁾	48.85 ± 8.14 ⁽¹⁾
10 ⁻⁵	100.00 ± 0.00	79.69 ± 6.38 ⁽¹⁾	66.59 ± 11.22 ⁽¹⁾	58.36 ± 8.34 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与对照组比较,P<0.05。

2.1.2 对 BaCl₂ 量效曲线的影响

在给予低、中、高 3 个剂量的 TCCJEYS 药物后,BaCl₂ 的量效曲线呈非平行右移,与对照组比较 P<0.05,提示药物能够抑制由 BaCl₂ 所致的离体胆囊平滑肌条的收缩反应。见表 2。

表 2 不同剂量 TCCJEYS 对 BaCl₂ 量-效曲线的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 2 Effect of TCCJEYS on dose-effect curves of BaCl₂

Ach(mol/L)	张力变化率(%)			
	对照组	低剂量 TCCJEYS	中剂量 TCCJEYS	高剂量 TCCJEYS
10 ⁻⁶	12.61 ± 3.15	8.59 ± 2.39 ⁽¹⁾	5.67 ± 2.81 ⁽¹⁾	2.05 ± 3.96 ⁽¹⁾
10 ⁻⁵	30.59 ± 5.32	20.14 ± 4.12 ⁽¹⁾	15.59 ± 3.80 ⁽¹⁾	9.02 ± 3.47 ⁽¹⁾
10 ⁻⁴	53.62 ± 5.32	37.48 ± 7.85 ⁽¹⁾	29.00 ± 6.98 ⁽¹⁾	22.47 ± 7.82 ⁽¹⁾
10 ⁻³	82.57 ± 9.85	61.36 ± 7.25 ⁽¹⁾	49.76 ± 7.00 ⁽¹⁾	39.52 ± 7.22 ⁽¹⁾
10 ⁻²	100.00 ± 0.00	84.76 ± 3.56 ⁽¹⁾	67.82 ± 7.34 ⁽¹⁾	58.30 ± 5.42 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与对照组比较,P<0.05。

表 3 不同剂量 TCCJEYS 对醋酸致小鼠扭体的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab. 3 Effect of TCCJEYS on body twist of mice induced by glacial acetic acid

组别	剂量(g/kg)	潜伏期(min)	扭体次数	抑制率(%)
对照组	—	4.92 ± 0.90	33.58 ± 6.04	(-) ⁽¹⁾
TCCJEYS	0.25	5.92 ± 1.38 ⁽²⁾	26.25 ± 4.99 ⁽²⁾	21.84
TCCJEYS	0.5	6.42 ± 1.08 ⁽²⁾	24.75 ± 3.86 ⁽²⁾	26.30
TCCJEYS	1.0	6.92 ± 1.00 ⁽²⁾	23.50 ± 6.10 ⁽²⁾	30.02
胆乐组	0.72	6.50 ± 0.80 ⁽²⁾	24.08 ± 4.34 ⁽²⁾	28.29

注:⁽¹⁾以对照组为参照;⁽²⁾与对照组比较,P<0.05。

2.3 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响

与对照组比较,TCCJEYS 低、中、高剂量组均可以明显抑制小鼠的耳廓肿胀度(P<0.05),其抑制率分别为 14.87%,21.78%和 26.84%,见表 4。

2.2 对醋酸致小鼠扭体反应的影响

与对照组比较,TCCJEYS 低、中、高剂量组均可以明显延长小鼠的扭体潜伏期(P<0.05)和明显减少小鼠的扭体次数(P<0.05),扭体抑制率分别为 21.84%,26.30%和 30.02%,见表 3。

表 4 不同剂量 TCCJEYS 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab. 4 Effect of TCCJEYS on ear tumefaction of mice induced by xylene

组别	剂量(g/kg)	耳廓肿胀度(mg)	抑制率(%)
对照组		13.31 ± 1.58	(-) ⁽¹⁾
TCCJEYS	0.25	11.33 ± 1.37 ⁽²⁾	14.87
TCCJEYS	0.5	10.41 ± 1.28 ⁽²⁾	21.78
TCCJEYS	1.0	9.74 ± 1.21 ⁽²⁾	26.84
阿斯匹林组	0.2	8.73 ± 1.07 ⁽²⁾	34.44

注:⁽¹⁾以对照组为参照;⁽²⁾与对照组比较,P<0.05。

3 讨论

胆结石和急性胆囊炎是一种常见病和多发病,其典型临床症状以胆绞痛为主,胆绞痛发生的主要原因是由于胆结石导致胆囊内胆汁排出受阻,造成

胆囊内压升高,病人开始呈现持久性胀痛不适;此外,炎性物质对胆囊的直接刺激,也会使胆囊出现强有力的痉挛或收缩,病人便会出现典型的胆绞痛。因此溶石、排石、解痉、镇痛和抗炎成为临床治疗胆结石和急性胆囊炎的重要措施。家兔离体胆囊平滑肌实验是筛选解痉药物的良好模型;醋酸致小鼠扭体模型主要是通过酸性刺激产生腹腔急性炎症反应,从而引起小鼠腹部疼痛,是筛选抗炎镇痛药的一种敏感而简便的方法;同时,醋酸致痛是化学伤害性刺激引起持续性疼痛的有效模型,广泛用于疼痛机制的研究和镇痛药的筛选^[9]。小鼠耳廓二甲苯致炎模型是以血管通透性为主要改变的急性炎症模型,小鼠耳郭局部涂抹二甲苯致局部前列腺素(PG)合成增加,并与血管活性物质和激肽类一起诱发水肿,是观察筛选抗炎药物的良好模型。本研究实验结果表明,TCCJEYS对Ach和BaCl₂所致的家兔离体胆囊平滑肌收缩均有抑制作用,说明它具有良好的解痉作用。镇痛实验结果表明,TCCJEYS 3个剂量组均可以明显延长小鼠的扭体潜伏期和明显减少小鼠的扭体反应次数,说明它具有良好的镇痛作用。抗炎实验结果表明,TC-CJEYS低、中、高3个剂量组均可以明显抑制小鼠的耳廓肿胀度,说明它具有良好的抗炎作用。TC-CJEYS主要由鹅不食草、结石草和延胡索等组成,其成分分别具有解痉、抗炎或镇痛的作用^[1-3],由它们组成的复方制剂在本次实验中被证明具有解痉、镇痛和抗炎的作用,至于其作用机制还有待于进一步深入研究。前期研究已经证实了TCCJEYS还具有体外溶石和利胆的作用^[4];此外,该复方由

纯中药制剂组成,毒副作用小,且其组分在贵州含量丰富,这都充分说明了TCCJEYS作为一个治疗胆结石和急性胆囊炎的新药具有良好的开发和应用前景。

致谢:衷心感谢贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室为完成本研究提供的帮助。

4 参考文献

- [1] 包骏. 贵州苗族医药研究与开发[M]. 贵州: 贵州科技出版社, 2002: 190.
- [2] 王本祥. 现代中药药理学与临床[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004: 1566 - 1568.
- [3] 袁双容, 林涛, 谢晓密. 延胡索中延胡索乙素含量测定方法的探讨[J]. 广州医药, 2007(5): 50.
- [4] 胡勇, 周大颖, 李淑芳, 等. 中药复方 JEYS 溶石和利胆作用研究[J]. 贵阳医学院学报, 2008(2): 151 - 154.
- [5] 吴志轩, 余保平, 徐龙, 等. 大黄素对豚鼠胆囊平滑肌 L 型钙电流的调节[J]. 中国药理学通报, 2009(3): 382 - 385.
- [6] 唐春萍, 江涛, 陈志燕. 野马追对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. 中药药理学与临床, 2002(6): 30 - 32.
- [7] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 350.
- [8] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 911.
- [9] Gyires K, Torma Z. The use of the writhing test in mice for screening different types of analgesics[J]. Arnhint Pharmacodym, 1984(1): 131.

(2011-01-12 收稿, 2011-02-23 修回)

对统计学符号的规范要求

统计学符号,按国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写,符号均用斜本,常用者示例如下:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} 表示,不用大写 \bar{X} ,也不用 Mean 或 M(中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s 表示,不用 SD;(3)标准误用英文小写 $S_{\bar{x}}$,不用 SEM;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

《贵阳医学院学报》编辑部