

# 前列平胶囊镇痛抗炎及影响血流变的作用

马 伺      朱银静      肖 雪      白吉庆      曹永孝

(西安交通大学医学院药理学系, 陕西 西安 710061)

**摘 要:** **目的** 研究前列平胶囊的镇痛抗炎作用及对血流变的影响。 **方法** 用小鼠醋酸扭体法、甲醛法和大鼠热刺激仪观察镇痛作用; 用二甲苯小鼠耳廓肿胀法、腹腔毛细血管通透性和大鼠棉球肉芽肿法观察抗炎作用; 用大鼠血瘀模型研究对血流变的影响。 **结果** 前列平胶囊显著减少醋酸所致的小鼠扭体次数和甲醛引起的第一和第二时相的痛反应, 提高大鼠热刺激痛阈; 明显抑制二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀和小鼠腹腔的毛细血管通透性, 降低大鼠棉球肉芽肿的重量; 能明显降低血瘀大鼠的全血粘度、全血相对粘度、全血还原粘度、血浆粘度、红细胞刚性指数、红细胞压积和纤维蛋白原。 **结论** 前列平胶囊有明显的镇痛抗炎作用及改善血瘀模型大鼠的血瘀状态。

**关键词:** 前列平胶囊; 镇痛; 抗炎; 血流变

**中图分类号:** R697<sup>+</sup>.32      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1002-168X(2014)04-0081-04

前列平胶囊为已上市药品, 由败酱草、丹参、赤芍、桃仁、红花、泽兰、石韦、乳香、没药组成, 有清热利湿、化瘀止痛等功效, 主要用于湿热瘀阻所致的急慢性前列腺炎, 但缺少系统的药效学实验资料, 本文研究其镇痛抗炎及对血流变的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 实验药物** 前列平胶囊, 西安千禾药业有限责任公司生产; 阿司匹林片, Bayer Schering Pharma 生产; 醋酸泼尼松片, 江苏鹏鹞药业有限公司; 复方丹参片, 广州白云山和记黄埔中药有限公司; 肝素钠注射液, 上海第一生化药业有限公司; 肾上腺素注射液, 上海禾丰制药有限公司。

**1.2 实验动物** ICR 小鼠, 18~22 g; SD 大鼠, 体重 250~300 g, 由西安交通大学医学院实验动物中心提供。

**1.3 实验仪器** PL-200 热刺激仪, 成都泰盟科技有限公司; AL104 型电子分析天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; SOUth990BBT 全自动血液流变仪, 重庆市南方数控设备有限责任公司生产。UV-1700 紫外可见分光光度计(日本岛津)。

## 1.4 方法

**1.4.1 小鼠扭体法**<sup>[1-3]</sup> 雄性小鼠 60 只随机分 5 组: ①对照组; ②阿司匹林 0.2 g/kg 组; ③~⑤前列平胶囊 0.6、1.2 和 2.4 g/kg 组。各组均灌胃给药, 20 mL/kg, 每日 1 次, 连续 5 天。末次给药后

30 min, 腹腔注射 0.6% 醋酸 0.2 mL, 观察 30 min 内小鼠的扭体次数。

**1.4.2 甲醛致痛法** 雄性小鼠 60 只随机分 5 组: ①对照组; ②阿司匹林 0.2 g/kg 组; ③~⑤前列平胶囊 0.6、1.2 和 2.4 g/kg 组。灌胃给药, 20 mL/kg, 每日 1 次, 连续 5 天。末次给药后 30 min 大鼠后爪背部皮下注射 1% 甲醛 25  $\mu$ L, 记录大鼠舔爪的时间, 并记录 0~5 min(第一时相)和 25~45 min(第二时相)的舔爪、抽动后肢和持续抬高后足的次数。鼠痛反应评分: 抬足计 1 分, 舔足、咬足或抖足计 2 分。分别计算两时相的累计分。

**1.4.3 大鼠热刺激法** 雄性大鼠 50 只随机分 5 组: ①对照组; ②阿司匹林组 0.2 g/kg; ③~⑤前列平胶囊 0.3、0.6 和 1.2 g/kg 组。均灌胃给药, 每日 1 次, 连续 7 天。将大鼠置于热刺激仪上, 以鼠足跖中心为光照点, 以光源照射开始至抬足或抖足而离开光源的时间为痛阈值。将左右足跖痛阈的平均值作为痛阈。各组分别测末次药后 1 h 的痛阈值, 进行组间比较。

**1.4.4 小鼠耳廓肿胀法**<sup>[4, 5]</sup> 雄性小鼠 60 只随机分 5 组: ①对照组; ②强的松(5 mg/kg)组; ③~⑤前列平胶囊 0.6、1.2 和 2.4 g/kg 组。均灌胃给药, 每日 1 次, 连续 7 天, 末次给药后 1 h 用二甲苯 50  $\mu$ L 涂于右耳两面, 左耳涂抹生理盐水, 1 h 后脱臼处死, 沿耳廓对称剪下两耳壳, 用直径 8 mm 打

孔器打取耳片,以两耳片重量差作为肿胀度,计算肿胀率(%)。肿胀率(%) = [右耳片重(mg) - 左耳片重(mg)]/左耳片重(mg) × 100%。

**1.4.5 腹腔毛细血管通透性<sup>[6]</sup>** 雄性小鼠 60 只随机 6 组:①对照组;②模型组;③~⑤前列平胶囊 0.6、1.2 和 2.4 g/kg 组。⑥阿司匹林(0.2 g/kg)组。灌胃给药,每日 1 次,连续 7 天,末次给药后 1 h,尾静脉注射 0.5 % 的伊文思兰 10 ml/kg,同时腹腔 0.6 % 的醋酸 10 ml/kg,30 min 后脱臼处死小鼠,剪开腹腔,以 3 ml/10 g 生理盐水冲洗腹腔,将冲洗液 3000 r/min 离心,取上清液用分光光度计在 610 nm 波长处测吸光度。

**1.4.6 大鼠棉球肉芽肿<sup>[7,8]</sup>** 雄性大鼠 50 只随机分 5 组:①对照组;②强的松 5 mg/kg 组;③~⑤前列康胶囊 0.3、0.6 和 1.2 g/kg 组。水合氯醛麻醉,将 10 mg 的灭菌棉球植入前肢腋窝皮下。术后当日灌胃给药,每日 1 次,连续 7 天。第 8 天处死大鼠,取出连同周围结缔组织的棉球,剔除脂肪组织,60 ℃烘干,分析天平称重。

**1.4.7 雄性 SD 大鼠 60 只**,随机分为 6 组:①正常对照组;②模型组;③~⑤前列平胶囊 0.3、0.6 和 1.2 g/kg 组,⑥复方丹参片 0.45 g/kg。各组灌胃给药,正常组和模型组给水,每日 1 次,连续 7 d。于末次给药后 1 h,②~⑥组大鼠皮下注射肾上腺素 8 μg/kg,共 2 次,间隔 4 h。在 2 次注射肾上腺素之间(前后各间隔 2 h),将大鼠浸入 4 ℃左右冰水内 5 min,制备血瘀模型。禁食,次晨麻醉后腹主动脉取血放入含肝素钠的离心管,用全自动血流变仪测全血粘度、红细胞压积、血沉和纤维蛋白原等指标。

**1.4.8 统计学方法** 实验数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 SPSS17.0 统计软件,符合正态分布的采用单因素方差分析,不符合正态分布的采用非参数检验。

## 2 结果

### 2.1 镇痛作用

#### 2.1.1 对小鼠扭体反应的影响 见表 1。

结果表明,对照组注射醋酸后,小鼠产生明显的扭体反应,30 min 内扭体 26.7 ± 20.7 次。与对照组比较,前列平胶囊 1.2 和 2.4 g/kg 组能明显减少扭体次数( $P < 0.01$ ),扭体抑制率分别为 72.2 % 和 67.2 %,其作用与阿司匹林比较无显著性差异。

表 1 对小鼠醋酸所致小鼠扭体反应的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	n	扭体次数 (次)	扭体抑制率 (%)
对照组	—	12	26.7 ± 20.7	—
前列平胶囊小剂量组	0.6	12	22.3 ± 17.8	16.3
前列平胶囊中剂量组	1.2	12	7.4 ± 8.5**	72.2
前列平胶囊大剂量组	2.4	12	8.8 ± 8.1**	67.2
阿司匹林组	0.2	11	6.6 ± 6.2**	75.1

注:与对照组比较 \*\* $P < 0.01$

#### 2.1.2 对小鼠甲醛致痛反应的影响 见表 2。

表 2 对小鼠甲醛致痛反应的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	n	痛反应计分	
			第一时相	第二时相
对照组	—	12	43.2 ± 21.2	16.5 ± 10.8
前列平胶囊小剂量组	0.6	12	25.6 ± 12.3*	9.2 ± 5.5
前列平胶囊中剂量组	1.2	12	19.3 ± 9.9**	7.7 ± 7.3*
前列平胶囊大剂量组	2.4	12	24.3 ± 14.4*	11.7 ± 10.2
阿司匹林组	0.2	11	29.4 ± 19.0	8.1 ± 8.3*

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

结果表明,对照组注射甲醛后,小鼠产生明显的舔足、咬足和抬足、抖足的痛反应,第一时相评分为 43.2 ± 21.2 分,第二时相评分为 6.5 ± 10.8 分。前列平胶囊 0.6、1.2 和 2.4 g/kg 组第一时相痛反应评分与对照组比较均明显减少( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),前列平胶囊 1.2 g/kg 组的第二时相的评分与对照组比较也明显减少( $P < 0.05$ )。阿司匹林组只明显减少第二时相痛反应评分( $P < 0.05$ )。

#### 2.1.3 对大鼠热刺激仪法痛阈值的影响 见表 3。

表 3 前列平胶囊对大鼠热刺激仪法痛阈值的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	剂量(g/kg)	药后痛阈(s)
对照组	—	7.7 ± 0.7
前列平胶囊小剂量组	0.3	10.8 ± 1.3**
前列平胶囊中剂量组	0.6	10.2 ± 1.0**
前列平胶囊大剂量组	1.2	10.3 ± 1.1**
阿司匹林组	0.2	11.0 ± 1.0**

注:与对照组比较 \*\* $P < 0.01$

结果表明,对照组的痛阈为 7.7 ± 0.7 s,前列平胶囊 0.3、0.6、1.2 g/kg 组和阿司匹林组的痛阈分别为 10.8 ± 1.3 s、10.2 ± 1.0 s、10.3 ± 1.1 s、11.0 ± 1.0 s,与对照组比较,均明显增加( $P < 0.01$ ),

表明前列平胶囊有明显的对抗热刺痛的作用。

2.2 抗炎作用

2.2.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 见表 4。

表 4 前列平胶囊对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	例数	右耳重 (mg)	肿胀度 (mg)	肿胀率 (%)
对照组	—	12	32.4 ± 8.3	15.6 ± 9.1	99.2
前列平胶囊 小剂量组	0.6	11	25.9 ± 4.9 *	8.3 ± 3.9 *	47.6
前列平胶囊 中剂量组	1.2	11	26.6 ± 5.8	8.1 ± 4.1 *	44.2
前列平胶囊 大剂量组	2.4	11	23.8 ± 4.9 *	7.3 ± 4.8 **	45.9
强的松	0.005	12	28.3 ± 5.6	8.8 ± 3.8 *	50.7

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

结果表明,对照组的右耳重 32.4 ± 8.3 mg,肿胀度为 15.6 ± 9.1 mg,肿胀率为 99.2 %。前列平胶囊 0.6、1.2 和 2.4 g/kg 组的耳廓肿胀度分别为 8.3 ± 3.9 mg、8.1 ± 4.1 mg 和 7.3 ± 4.8 mg,与对照组比较均明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。作用与强的松相当。

2.2.2 对腹腔毛细血管通透性的影响 见表 5。

表 5 对毛细血管通透性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	例数	吸光度
对照组	—	11	0.205 ± 0.08 **
模型组	—	11	0.497 ± 0.14
阿司匹林组小剂量组	0.2	11	0.290 ± 0.07 **
前列平胶囊中剂量组	0.6	12	0.330 ± 0.10 **
前列平胶囊大剂量组	1.2	11	0.291 ± 0.08 **
前列平胶囊	2.4	12	0.213 ± 0.06 **

注:与模型组比较 \*\* $P < 0.01$

结果表明,模型组的腹腔冲洗液的吸光度为 0.205 ± 0.08,远高于对照组,表明腹膜的毛细血管通透性明显增加。前列平胶囊 0.6、1.2、2.4 g/kg

表 7 对血瘀大鼠全血粘度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	全血粘度			
		高切(1/s)	高切(5/s)	中切(30/s)	低切(200/s)
对照组	—	15.79 ± 2.71 **	8.98 ± 1.35 **	4.81 ± 1.31 **	3.78 ± 0.21 **
模型组	—	28.31 ± 7.05	16.15 ± 3.56	9.09 ± 1.67	6.32 ± 1.01
复方丹参组	1.0	17.93 ± 3.67 **	10.47 ± 1.35 **	5.74 ± 0.52 **	4.20 ± 0.35 **
前列平胶囊小剂量组	0.3	20.61 ± 3.58 **	11.93 ± 1.41 **	6.73 ± 0.50 **	4.90 ± 0.37 **
前列平胶囊中剂量组	0.6	20.30 ± 4.13 **	11.48 ± 2.06 **	6.26 ± 0.81 **	4.72 ± 0.35 **
前列平胶囊大剂量组	1.2	19.26 ± 4.10 **	10.98 ± 2.08 **	6.20 ± 0.83 **	4.62 ± 0.52 **

注:与模型组比较 \*\* $P < 0.01$

模型组的全血相对粘度、全血还原粘度和血浆粘度明显高于对照组( $P < 0.01$ ),复方丹参、前列平胶囊 0.3、0.6 和 1.2 g/kg 组的全血相对高切粘度、0.3 和 1.2 g/kg 组的全血相对低切粘度明显

组和阿司匹林组的吸光度值分别 0.330 ± 0.10、0.291 ± 0.08、0.213 ± 0.06 和 0.290 ± 0.07,与模型组比较均明显降低( $P < 0.01$ ),表明其有降低小鼠腹腔的毛细血管通透性作用。

2.2.3 对小鼠棉球肉芽肿影响 见表 6。

表 6 对大鼠棉球肉芽肿的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	棉球湿重差 (mg)	棉球干重差 (mg)
对照组	—	232.8 ± 41.3	43.2 ± 8.3
强的松组	0.005	163.7 ± 48.6 **	29.1 ± 9.0 **
前列平胶囊小剂量组	0.3	202.1 ± 52.5	36.6 ± 8.4
前列平胶囊中剂量组	0.6	192.3 ± 39.5 *	35.1 ± 8.0 *
前列平胶囊大剂量组	1.2	186.0 ± 55.1 **	30.9 ± 10.8 **

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

结果表明,对照组的棉球湿重差为 232.8 ± 41.3 mg,棉球干重差为 43.2 ± 8.3 mg。与对照组比较,前列平胶囊 0.6 g/kg 组明显降低小鼠棉球肉芽肿的重量( $P < 0.05$ ),其棉球湿重差为 192.3 ± 39.5 mg,棉球干重差为 35.1 ± 8.0 mg;前列平胶囊 1.2 g/kg 组明显降低小鼠棉球肉芽肿的重量( $P < 0.01$ ),其棉球湿重差为 186.0 ± 55.1 mg,棉球干重差为 30.9 ± 10.8 mg;强的松组能明显降低小鼠棉球肉芽肿的重量( $P < 0.01$ ),其棉球湿重差为 163.7 ± 48.6 mg,棉球干重差为 29.1 ± 9.0 mg。

2.3 对血瘀大鼠血液流变性的影响 见表 7。

模型组的全血粘度高切(1/s)、高切(5/s)、中切(30/s)和低切(200/s)均明显高于对照组( $P < 0.01$ ),分别为 15.79 ± 2.71、8.98 ± 1.35、4.81 ± 1.31、3.78 ± 0.21。表明血瘀模型成功,复方丹参和前列平胶囊 0.3、0.6 和 1.2 g/kg 组的全血高切、中切和低切粘度明显低于模型组( $P < 0.01$ )。

低于模型组( $P < 0.01$ )。复方丹参、前列平胶囊 0.6 g/kg 组的全血粘度以及前列平胶囊 0.3 和 1.2 g/kg 组的全血还原粘度明显降低( $P < 0.01$ ),复方丹参的全血还原粘度也降低( $P < 0.05$ ),见表 8。

表 8 对血瘀大鼠全血相对粘度、还原粘度和血浆粘度的影响(n=10)

组别	剂量 (g/kg)	全血相对粘度(mPa·s)		全血还原粘度(mPa·s)	血浆粘度(mPa·s)
		高切	低切		
对照组	—	2.93±0.32**	11.42±4.17**	24.84±4.69**	1.30±0.10**
模型组	—	4.31±0.98	19.23±5.35	33.16±8.88	1.48±0.12
复方丹参组	1.0	3.16±0.28**	13.95±1.73**	26.55±2.02*	1.33±0.08**
前列平胶囊小剂量组	0.3	3.15±0.09**	13.53±0.70**	23.77±1.16**	1.56±0.14
前列平胶囊中剂量组	0.6	3.50±0.26**	15.16±2.94	27.27±3.90	1.34±0.07**
前列平胶囊大剂量组	1.2	3.24±0.25**	13.43±2.07**	24.69±2.48**	1.42±0.11

注:与模型组比较 \*P<0.05, \*\*P<0.01

模型组的红细胞刚性指数、压积和纤维蛋白原明显高于正常组(P<0.01),复方丹参、前列平胶囊 0.3 g/kg 组的红细胞刚性指数明显低于模型组(P<0.01),前列平胶囊 0.6 和 1.2 g/kg 组的红细胞刚性指数也降低(P<0.05)。复方丹参的 RBC 压积明显降低(P<0.01),前列平胶囊 1.2 g/kg 组的 RBC 压积也降低(P<0.05)。复方丹参、前列平胶囊 0.6 g/kg 组的纤维蛋白原明显降低(P<0.01)(见表 9)。

表 9 对血瘀大鼠红细胞刚性指数、RBC 压积和纤维蛋白原的影响(n=10)

组别	剂量 (g/kg)	红细胞刚 性指数	RBC 压积 (%)	纤维蛋白原 (g/L)
正常组	—	4.29±0.85**	0.46±0.03**	2.34±0.42**
模型组	—	6.04±1.69	0.55±0.03	3.04±0.41
复方丹参组	1.0	4.43±0.50**	0.49±0.03**	2.54±0.34**
前列平胶囊 小剂量组	0.3	4.11±0.54**	0.52±0.06	3.24±0.53
前列平胶囊 中剂量组	0.6	4.86±0.53*	0.52±0.05	2.48±0.37**
前列平胶囊 大剂量组	1.2	4.51±0.73*	0.50±0.05*	2.78±0.46

注:与模型组比较 \*P<0.05, \*\*P<0.01

3 讨论

小鼠醋酸扭体法、甲醛法和大热刺痛仪法研究结果显示前列平胶囊显著减少醋酸所致的小鼠扭体反应和甲醛引起的第一和第二时相的小鼠舔足、咬足和抬足、抖足的痛反应,提高大鼠热刺激引起的痛阈,提示前列平胶囊有明显的镇痛作用。以二甲苯致小鼠耳廓肿胀法、小鼠腹腔毛细血管通透性法和大鼠棉球肉芽肿法研究前列平胶囊的抗炎作用,前列平胶囊的 3 个剂量均减轻二甲苯所致小鼠耳廓肿胀,降低小鼠腹腔毛细血管通透性,表明能减轻局部毛细血管渗出,改善早期急性炎症反应。其镇痛抗炎作用有一定的量效关系。结果表明前列平胶囊具有抗炎镇痛作用。

血液流变学异常与血液循环障碍关系密切,血液运行不畅,易致血栓形成,血管栓塞<sup>[9]</sup>。前列平胶囊能明显降低血液的黏度;能明显降低血液红细胞沉降率,降低血浆纤维蛋白原含量,从而减慢凝血过程。促进血液运行流畅,防治血栓形成和血栓栓塞。用血瘀大鼠观察对血流变性的影响,表明前列平胶囊能改善血瘀大鼠的血瘀状态。列平胶囊的镇痛抗炎和改善血瘀状态的血流变作用可能是其治疗急慢性前列腺炎的基础。

参考文献

[1] Cho H, Duan Y, Yu J, et al. Voluntary movements as a possible non - reflexive pain assay [J]. MOLECULAR PAIN, 2013,9:2 - 9.

[2] 赵协慧,袁明,马玉花,等. 藏药茜草胶囊镇痛抗炎药效学研究[J]. 时珍国医国药, 2010,21(2):381 - 383.

[3] 苗万,白利萍,李有才. 胆舒胶囊的镇痛抗炎研究[J]. 中国药物与临床, 2012. 12(3): 323 - 325.

[4] Cai J, Duan Y, Yu J et al. Bone - targeting glycol and NSAIDS ester prodrugs of rhein: synthesis, hydroxyapatite affinity, stability, anti - inflammatory, ulcerogenicity index and pharmacokinetics studies[J]. Eur J Med Chem, 2012,55: 409 - 419.

[5] 曹丽娟,韩超,王双华,等. 金铃子散及单味药镇痛抗炎作用的比较[J]. 天津药学, 2012, 24(1): 1108 - 1112.

[6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2006: 406 - 407.

[7] Li Z, Hu J, Sun M et al. In vitro and in vivo anti - inflammatory effects of IMMLG5521, a coumarin derivative [J]. Int Immunopharmacol, 2013,17(2): 400 - 403.

[8] 彭丹. 复方黄柏散的镇痛抗炎作用[J]. 中国医院药学杂志, 2012,23(14): 1108 - 1112.

[9] 费中海,李君安,唐中,等. 血流变在临床中的应用[J]. 中国误诊学杂志, 2009,9(16): 37 - 39.

(收稿日期:2014 - 08 - 08 编辑:文颖娟)