

· 基础研究 ·

金黄乳膏抗炎镇痛作用的实验研究

徐华明, 江国荣, 张露蓉, 梁国强

(江苏省苏州市中医医院, 江苏 苏州 215003)

摘要 目的:评价金黄乳膏的抗炎镇痛作用,探讨其作为金黄油膏取代产品的可行性。**方法:**①直接给药的抗炎作用。取小鼠 28 只,随机分为模型组、扶他林乳膏组、金黄油膏组、金黄乳膏组,每组 7 只。先用二甲苯致小鼠耳廓肿胀,再将相应药物敷于各组小鼠致炎侧耳部,随后处死小鼠计算耳肿胀度。②间接给药的抗炎作用。取小鼠 24 只,随机分成模型组、扶他林乳膏组、金黄乳膏组,每组 8 只。先将相应药物敷于各组小鼠腹部并固定,1.5 h 后用二甲苯致小鼠耳廓肿胀,随后处死小鼠,测量并计算耳肿胀度。③不同载药量金黄乳膏的抗炎作用。取小鼠 37 只,随机分成模型组($n=7$)、扶他林乳膏组($n=7$)、金黄乳膏组($n=7$)、金黄乳膏 2.5 倍量组($n=8$)、金黄乳膏 5 倍量组($n=8$)。先用二甲苯致小鼠耳廓肿胀,再将相应药物敷于各组小鼠致炎侧耳部,随后处死小鼠,测量并计算耳肿胀度。④镇痛作用。取小鼠 37 只,随机分为模型组($n=10$)、扶他林乳膏组($n=9$)、金黄油膏组($n=9$)、金黄乳膏组($n=9$)。先将相应药物敷于各组小鼠腹部并固定,连续给药 3 d。第 3 天给药后 2.5 h 取下药膏,按 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 体质量腹腔注射 0.9% 冰醋酸。记录注射后 15 min 内小鼠的扭体次数。**结果:**①直接给药后,扶他林乳膏组、金黄油膏组和金黄乳膏组的耳肿胀度均小于模型组($P=0.000, P=0.002, P=0.000$),其余各组间比较,差异均无统计学意义;②间接给药后,金黄乳膏组和扶他林乳膏组耳肿胀度均小于模型组($P=0.004, P=0.003$),金黄乳膏组与扶他林乳膏组比较,差异无统计学意义($P=0.057$);③测定不同载药量金黄乳膏的抗炎作用时,扶他林乳膏组、金黄乳膏组、金黄乳膏 2.5 倍量组和金黄乳膏 5 倍量组的肿胀度均小于模型组($P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.000$),其余各组间比较,差异均无统计学意义;④测定金黄乳膏的镇痛作用时,扶他林乳膏组、金黄油膏组和金黄乳膏组的扭体次数均少于模型组($P=0.002, P=0.000, P=0.000$),其余各组间比较,差异均无统计学意义。**结论:**金黄乳膏保留了金黄油膏的基本疗效,对局部和全身都有良好的抗炎镇痛效果。从药效学角度来看,金黄乳膏作为金黄油膏的取代产品是可行的。

关键词 剂型改进 金黄乳膏 抗炎药(中药) 镇痛 动物实验

Experimental study on the anti-inflammation and analgesia effects of JINHUANG cream XU Hua-ming*, JIANG Guo-rong, ZHANG Lu-rong, et al. * Traditional Chinese Medical Hospital of Suzhou City, Suzhou 215003, Jiangsu, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the anti-inflammation and analgesia effects of JINHUANG cream, and to explore the feasibility of JINHUANG cream as the replacement product of JINHUANG ointment. **Methods:** ① Anti-inflammation effects under direct administration: twenty eight mice were randomly divided into model group, voltaren cream group, JINHUANG ointment group and JINHUANG cream group, 7 cases in each group. Ear swelling of mice were induced by xylene at first, and the inflammation parts of the ears were administrated with the relevant drugs, then the mice were sacrificed for the measurement of the ear swelling degrees. ② Anti-inflammation effects under indirect administration: twenty four mice were randomly divided into model group, voltaren cream group and JINHUANG cream group, 8 cases in each group. The relevant drugs were applied to and fixed on the abdomens of mice firstly, and 1.5 hours later, ear swelling of mice were induced by xylene, then the mice were sacrificed for the measurement of the ear swelling degrees. ③ Anti-inflammation effects of different dosage of JINHUANG cream: thirty seven mice were randomly divided into model group ($n=7$), voltaren cream group ($n=7$), JINHUANG cream group ($n=7$), 2.5 times dosage of JINHUANG cream group ($n=8$) and 5 times dosage of JINHUANG cream group ($n=8$). Ear swelling of mice were induced by xylene at first, and the inflammation parts of the ears were administrated with the relevant drugs, then the mice were sacrificed for the measurement of the ear swelling degrees. ④ Analgesia effects: thirty seven mice were randomly divided into model group ($n=10$), voltaren cream group ($n=9$), JINHUANG ointment group ($n=9$) and JINHUANG cream group ($n=9$). At first, the relevant drugs were applied to and fixed on the abdomens of mice for 3 days continuously, and the plaster were taken down from the mice 2.5 hours after the administration in the 3rd day, then the mice were intraperitoneally injected with 0.9% glacial acetic acid ($0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$). The writhing times of the mice in the first 15 minutes after the injection were recorded. **Results:** ① After direct administration, ear swelling de-

groups of mice in voltaren cream group, JINHUANG ointment group and JINHUANG cream group were all lower than those of mice in model group ($P=0.000, P=0.002, P=0.000$), and there was no statistical difference between any other couple of groups. ②After indirect administration, ear swelling degrees of mice in JINHUANG cream group and voltaren cream group were lower than those of mice in model group respectively ($P=0.004, P=0.003$), and there was no statistical difference between JINHUANG cream group and voltaren cream group ($P=0.057$). ③The measurement result of the anti-inflammation effects of different dosage of JINHUANG cream showed that the ear swelling degrees of mice in voltaren cream group, JINHUANG cream group, 2.5 and 5 times dosage of JINHUANG cream group were all lower than those of mice in model group ($P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.000$), and there was no statistical difference between any other couple of groups. ④The measurement result of the analgesia effects of JINHUANG cream showed that the writhing times of mice in voltaren cream group, JINHUANG ointment group and JINHUANG cream group were all less than those of mice in model group ($P=0.002, P=0.000, P=0.000$), and there was no statistical difference between any other couple of groups. **Conclusion:** JINHUANG cream retains the basic curative effects of JINHUANG ointment, and it has the satisfactory anti-inflammation and analgesia effects in the part and all over the body. From the pharmacodynamic point of view, it is feasible of JINHUANG cream to replace the JINHUANG ointment.

Key words Dosage form improving; JINHUANG cream; Anti-inflammatory drugs (TCD); Analgesia; Animal experimentation

金黄油膏是苏州市中医医院的传统自制制剂,具有消肿止痛、清热解毒的功效,长期在临床应用,疗效显著。但随着现代医院制剂的发展和规范化要求,以及患者对外用药使用要求的不断提高^[1],我院对金黄油膏进行了剂型改革,开发出黏性适当、药物分布均匀、应用方便、易清洗、易存放的金黄乳膏。笔者通过动物实验对金黄乳膏的主要药效进行了观察研究,现总结报告如下。

1 材料与仪器

1.1 实验动物 雄性昆明种小鼠若干,体质量 18~22 g,购自苏州大学实验动物中心,实验动物合格证号:2006112。

1.2 实验药物 金黄油膏(天花粉、生赤芍、生大黄、白芷和黄柏 5 味药材磨粉后,制备成油膏,每克油膏含生药 0.05 g),由苏州市中医医院药剂科制剂室提供。金黄乳膏(每克含生药 0.05 g)、2.5 倍量金黄乳膏(每克含生药 0.125 g)、5 倍量金黄乳膏(每克含生药 0.25 g),由苏州市中医医院中医药研究所提供。扶他林乳膏,每克含双氯酸二乙胺 0.01 g,由北京诺华制药有限公司生产,批号:X0057。二甲苯,由苏州金城试剂厂提供。

1.3 实验器材 眼科剪、眼科镊、凿空器、铁锤、50 μL 微量进样器、1/1 000 g 天平。

2 方法

2.1 抗炎作用测定

2.1.1 直接给药^[2-4] 取小鼠 28 只,随机分为 4 组:模型组、扶他林乳膏组、金黄油膏组、金黄乳膏组,每组 7 只。在小鼠右耳前后两面涂上 40 μL 二甲苯

致炎,左耳作对照,15 min 后在小鼠右耳涂药。模型组右耳涂 0.2 g 乳膏基质、扶他林乳膏组涂 0.1 g 扶他林乳膏、金黄油膏组涂 0.2 g 金黄油膏、金黄乳膏组涂 0.2 g 金黄乳膏。2.5 h 后将小鼠断颈处死,沿耳廓基线将其双耳剪下来,用打孔器分别在同一部位打下圆耳片称重,计算肿胀度。肿胀度(mg) = 右耳片质量 - 左耳片质量。

2.1.2 间接给药^[5-6] 取小鼠 24 只,随机分成 3 组:模型组、扶他林乳膏组、金黄乳膏组,每组 8 只。先将小鼠腹部的毛剪掉,24 h 后取 0.2 g 受试药膏敷于小鼠腹部,模型组给予等量乳膏基质,用纱布和橡皮胶固定。1.5 h 后在小鼠右耳前后两面涂上 40 μL 二甲苯致炎,左耳作对照。1 h 后将小鼠断颈处死,沿耳廓基线将其双耳剪下来,用打孔器分别在同一部位打下圆耳片称重,计算肿胀度。肿胀度(mg) = 右耳片质量 - 左耳片质量。

2.1.3 不同载药量金黄乳膏抗炎作用测定 取小鼠 37 只,随机分成 5 组:模型组($n=7$)、扶他林乳膏组($n=7$)、金黄乳膏组($n=7$)、金黄乳膏 2.5 倍量组($n=8$)、金黄乳膏 5 倍量组($n=8$)。在小鼠右耳前后两面涂 40 μL 二甲苯致炎,左耳作对照。15 min 后在小鼠右耳涂药,模型组右耳涂 0.2 g 乳膏基质、扶他林乳膏组涂 0.1 g 扶他林乳膏、金黄乳膏组涂 0.2 g 金黄乳膏、金黄乳膏 2.5 倍量组涂 2.5 倍量金黄乳膏 0.2 g、金黄乳膏 5 倍量组涂 5 倍量金黄乳膏 0.2 g。2.5 h 后将小鼠断颈处死,沿耳廓基线将其双耳剪下来,用打孔器分别在同一部位打下圆耳片称重,计算肿胀度。肿胀度(mg) = 右耳片质量 - 左耳片质量。

2.2 镇痛作用测定^[7-8] 取小鼠 37 只,随机分为 4 组:模型组($n=10$)、扶他林乳膏组($n=9$)、金黄油膏组($n=9$)、金黄乳膏组($n=9$)。先将小鼠腹部的毛剪掉,24 h 后模型组取 3 g 乳膏基质、扶他林乳膏组取 1.5 g 扶他林乳膏、金黄油膏组和金黄乳膏组分别取 3 g 金黄油膏和金黄乳膏敷于小鼠腹部,然后用纱布和橡皮胶布固定,连续给药 3 d。第 3 天给药后 2.5 h 取下药膏,按 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 体质量腹腔注射 0.9% 冰醋酸。记录注射后 15 min 内小鼠的扭体次数。

2.3 统计学方法 采用 SAS8.0 统计软件对所得数据进行统计分析,各组大鼠耳肿胀度和扭体次数比较采用方差分析,组间两两比较采用 q 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 抗炎作用

3.1.1 直接给药 经耳部给药后,各组大鼠耳肿胀度比较,差异有统计学意义($F=24.583, P=0.000$)。两两比较:扶他林乳膏组、金黄油膏组和金黄乳膏组的耳肿胀度均小于模型组($P=0.000, P=0.002, P=0.000$);扶他林乳膏组与金黄油膏组、金黄乳膏组,金黄油膏组与金黄乳膏组比较,差异均无统计学意义($P=0.023, P=0.072, P=0.510$)。见表 1。

3.1.2 间接给药 经腹部给药后,各组大鼠耳肿胀

度比较,差异有统计学意义($F=7.573, P=0.006$)。两两比较:金黄乳膏组和扶他林乳膏组耳肿胀度均小于模型组($P=0.004, P=0.003$);金黄乳膏组与扶他林乳膏组比较,差异无统计学意义($P=0.057$)。见表 1。

3.1.3 不同载药量金黄乳膏抗炎作用 各组大鼠耳肿胀度比较,差异有统计学意义($F=17.162, P=0.000$)。两两比较:扶他林乳膏组、金黄乳膏组、金黄乳膏 2.5 倍量组和金黄乳膏 5 倍量组的肿胀度均小于模型组($P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.000$);扶他林乳膏组与金黄乳膏组、金黄乳膏 2.5 倍量组及金黄乳膏 5 倍量组比较,差异无统计学意义($P=0.072, P=0.186, P=0.800$);金黄乳膏组与金黄乳膏 2.5 倍量组及金黄乳膏 5 倍量组,金黄乳膏 2.5 倍量组与金黄乳膏 5 倍量组比较,差异均无统计学意义($P=0.399, P=0.080, P=0.150$)。见表 1。

3.2 镇痛作用 各组大鼠扭体次数比较,差异有统计学意义($F=7.121, P=0.001$)。两两比较:扶他林乳膏组、金黄油膏组和金黄乳膏组的扭体次数均少于模型组($P=0.002, P=0.000, P=0.000$);扶他林乳膏组与金黄油膏组、金黄乳膏组,金黄油膏组与金黄乳膏组比较,差异均无统计学意义($P=0.928, P=0.821, P=0.876$)。见表 1。

表 1 各组大鼠耳肿胀度及扭体次数测定结果

组别	耳肿胀度(mg)			扭体次数(次)
	直接给药	间接给药	不同载药量给药	
模型组	8.71 ± 0.76	7.86 ± 1.21	8.71 ± 0.76	25.30 ± 5.33
扶他林乳膏组	5.86 ± 0.69	5.50 ± 1.38	5.86 ± 0.69	16.22 ± 5.70
金黄油膏组	7.00 ± 0.82			16.00 ± 4.44
金黄乳膏组	6.71 ± 0.76	6.20 ± 0.84	6.71 ± 0.76	15.67 ± 4.44
金黄乳膏 2.5 倍量组			6.38 ± 0.74	
金黄乳膏 5 倍量组			5.75 ± 0.89	
<i>F</i> 值	24.583	7.573	17.162	7.121
<i>P</i> 值	0.000	0.006	0.000	0.001

4 讨论

金黄油膏是苏州市中医医院老中医的经验方,具有消肿止痛、清热解暑功效,外敷经皮吸收给药。金黄油膏长期在临床应用,用于骨关节病、软组织损伤和骨折早期患者,临床疗效确切。但也存在使用不便、不易清洗等缺点。因此,我们将金黄油膏剂型改为乳膏剂型。

分析本实验的结果:①直接给药后,扶他林乳膏组、金黄油膏组和金黄乳膏组的耳肿胀度均小于模型

组,其余各组间比较,差异均无统计学意义;②间接给药后,金黄乳膏组和扶他林乳膏组的耳肿胀度均小于模型组,金黄乳膏组与扶他林乳膏组比较差异无统计学意义;③测定不同载药量金黄乳膏的抗炎作用时,扶他林乳膏组、金黄乳膏组、金黄乳膏 2.5 倍量组和金黄乳膏 5 倍量组的耳肿胀度均小于模型组,其余各组间比较差异均无统计学意义;④测定金黄乳膏的镇痛作用时,扶他林乳膏组、金黄油膏组和金黄乳膏组的扭体次数均小于模型组,其余各组间(下转第 19 页)

随着病程进展,局部骨痂堆积增多,骨膜反应更明显,长骨骨膜增生围绕骨干生长形成新的不完整骨皮质轮廓,CT 横断面呈现“双皮质征”^[3],本组 13 例可见此种征象。本组 11 例有“脐凹征”的患者中,7 例可见 2 种形态的“脐凹征”:一种表现为骨膜反应缺损口边缘光整、规则、呈楔形,走行与滋养血管一致[图 4(2)],这可能为滋养血管通过使该处骨膜反应生长受阻所致;另一种表现为骨膜反应缺损口边缘不光整、形态不规则、呈垛形[图 4(1)],可能是应力性骨折后患者没有及时制动,骨折端周缘骨质及骨膜反应局部吸收所致,对应骨皮质常呈“灰色骨皮质征”。中后期可见由于骨质增生而形成的骨髓腔变窄征象及骨髓充血水肿或纤维组织增生而形成的髓腔内条片状高密度影。

MRI 诊断应力性骨折敏感性高,在 T1WI 自旋回波 MRI 中,应力性骨折常表现为典型的低信号强度线状区,周围包绕着大面积的边界不清的低信号强度区域;而在 T2WI 自旋回波 MRI 中,应力性骨折常表现为典型的低信号强度的线状区,周围包绕着大面积的高信号强度区。在 STIR 序列影像中,应力性骨折表现为高信号强度区域。在有些情况下,应力性骨折的 MRI 图像会与骨挫伤时的 MRI 图像完全一样。MRI 是诊断应力性骨折的金标准^[5],根据骨骼系统应力损伤的程度和发展阶段,应力性骨折在 MRI 上的表现可以分为 5 级:0 级为正常;1 级为 STIR 序列 T2WI 仅能观察到轻微的骨膜水肿;2 级表现为在 STIR 序列 T2WI 上骨膜水肿增加和骨髓信号增高,在

T1WI 上改变轻微;3 级表现为更广泛的骨膜和骨髓水肿,在 T1WI 和 T2WI 上都可以观察到;4 级表现为在 MRI 或者 X 线平片上均可观察到骨折线的真正应力性骨折,伴或不伴肌肉水肿。

ECT 敏感性较高,但特异性较 X 线平片差。因为骨肿瘤、炎症、骨折等病变都能产生阳性结果,所以必须结合 X 线平片及病史才能作出诊断。一般情况下在损伤后 6 ~ 72 h 便可见到放射性核素浓聚区^[3],但由于放射性核素浓聚区可持续数周至数月,因此不适用于随访检查。

运动相关应力性骨折的诊断主要依靠典型的发病部位、特定人群、运动史、疼痛特点及影像学表现。影像上的骨折线及横形致密线是诊断应力性骨折的重要依据,也是与感染及肿瘤鉴别的要点。临床中不典型的应力性骨折影像学表现应与感染、骨样骨瘤、骨肉瘤、骨尤文氏瘤及骨梗死进行鉴别。

5 参考文献

[1] 刘涛,邵增务,李健,等. 应力性骨折发病机制研究进展[J]. 国际骨科学杂志,2007,28(1):43-45.
 [2] 李德权,于晓华. 人体应力骨折发生部位研究进展[J]. 东南国防医药,2009,11(5):425-428.
 [3] 王林森,王植,王淑丽,等. 应力性骨折影像诊断[J]. 中华创伤骨科杂志,2002,4(4):297-300.
 [4] Mulligan ME. The "gray cortex": an early sign of stress fracture[J]. Skeletal Radiol,1995,24(3):201-203.
 [5] 李大胜,刘杰,屈辉. 运动相关应力性骨折的影像诊断及进展[J]. 中华放射学杂志,2008,42(3):330-332.

(2010-11-23 收稿 2011-03-09 修回)

(上接第 16 页)比较,差异均无统计学意义。这说明,金黄乳膏和金黄油膏均有良好的抗炎镇痛作用,二者的抗炎、镇痛作用相当,而且金黄乳膏不但有直接的局部抗炎作用,也有相同的全身抗炎作用,其抗炎作用与剂量无关。

通过本实验我们初步认为,金黄乳膏保留了金黄油膏的基本疗效,对局部和全身均有良好的抗炎镇痛效果。从药效学角度来看,金黄乳膏作为金黄油膏的取代产品是可行的。

5 参考文献

[1] 黄胜炎. 外用制剂市场新品[J]. 世界临床药物,2004,25(2):124-128.
 [2] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:905.

[3] 姚丽梅,李伟荣,刘瑶,等. 祛痹舒肩制剂抗炎镇痛实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(7):77-78.
 [4] 王巨存,冯亦颖,李建兵,等. 消肿膏抗炎镇痛药效学研究[J]. 中国骨伤,2004,17(5):310-311.
 [5] 李艳春,马恩龙,甘乐凌,等. 愈伤灵膏的抗炎镇痛作用[J]. 沈阳药科大学学报,2004,21(6):454-457.
 [6] 陶玲,支娜,柏帅,等. 大蝎子草抗炎镇痛活性部位研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(6):1404-1405.
 [7] 李沛,廉武星,李莉,等. 活络止痛膏抗炎镇痛活血作用的实验研究[J]. 中医正骨,2003,15(9):13-14.
 [8] 马宏跃,寇俊萍,余伯阳. 六神丸抗炎镇痛活性的主药分析研究[J]. 江苏中医药,2010,42(2):74-75.

(2011-03-10 收稿 2011-04-20 修回)