

Study on Anti-Inflammatory and Analgesic Effect of Naru-3 Herbs Extract

Jun Li, Yanli Gu*, Min Yang, Wen Zu

Inner Mongolia Medical University, Hohhot

Email: gy10303@sina.com

Received: Dec. 11th, 2013; revised: Jan. 10th, 2014; accepted: Jan. 20th, 2014

Copyright © 2014 Jun Li et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Jun Li et al. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: Objective: Study the anti-inflammatory and analgesic effects of naru-3 herbs extract to provide a reliable basis for its further development and promotion. **Methods:** Analgesic experiments adopted hot-plate procedure and the torsion body induced by acetum method. A few conventional models are used in anti-inflammation experiment, such as the mouse pinna swelling induced by xylene, and the mouse hind paw swelling elicited by carrageenan. **Results:** Naru-3 herbs extract increased the pain threshold in mouse and reduced the frequencies of body twist induced by acetum. Naru-3 herbs extract obviously inhibited the swelling of mouse pinna induced by xylene and suppressed the edema of mouse hind paw swelling elicited by 0.1% carrageenan. **Conclusion:** Naru-3 herbs extract has good effects on anti-inflammation and analgesia.

Keywords: Naru-3; Herbs Extract; Analgesia; Anti-Inflammation

那如-3 药材提取物镇痛抗炎作用研究

李 君, 顾艳丽*, 杨 敏, 祖 文

内蒙古医科大学, 呼和浩特

Email: gy10303@sina.com

收稿日期: 2013 年 12 月 11 日; 修回日期: 2014 年 1 月 10 日; 录用日期: 2014 年 1 月 20 日

摘 要: 目的: 研究那如-3 药材提取物抗炎镇痛作用, 为该药进一步开发与推广提供可靠依据。**方法:** 镇痛实验采用热板法和醋酸扭体法; 抗炎实验采用二甲苯致小鼠耳肿胀和角叉菜胶致小鼠足趾肿胀。**结果:** 那如-3 药材提取物可以明显提高小鼠痛阈值, 减少醋酸致小鼠的扭体次数; 那如-3 药材提取物可抑制角叉菜胶致小鼠足趾肿胀和二甲苯致小鼠耳肿胀, 作用效果与市售那如-3 作用相近。**结论:** 那如-3 药材提取物具有良好的抗炎、镇痛作用。

关键词: 那如-3; 药材提取物; 镇痛; 抗炎

1. 引言

蒙药那如-3 为《中华人民共和国卫生部药品标准》(蒙药分册 1998)所记载的有效方剂, 由诃子、制草乌、芫荽组成, 具消“粘”, 消肿, 燥“协日乌素”, 祛风、

止痛、散寒的功效^[1], 临床用于治疗风湿、类风湿性关节炎等^[2], 其现有的给药方式主要有注射剂、片剂、丸剂等, 目前认为那如-3 中发挥药效的主要成分为其处方中制草乌所含的萜类生物碱^[3], 现代药理学研究

表明,乌头总生物碱具有明显的抗肿瘤^[4]镇痛、抗炎、抗癫痫及扩张血管等作用^[5],也报道其可应用于三叉神经痛^[6],近年来那如-3作为一种新药开发前景非常可观,本课题通过正交优化实验确定了以 pH2 盐酸溶液对那如-3 处方药材进行提取,采用喷雾干燥法制得提取物药粉,进而考察那如-3 药材提取物抗炎镇痛效果,从而为该药的进一步研究与推广提供参考。

2. 实验材料

2.1. 动物

昆明小鼠(18~22 g),均购自内蒙古大学实验动物中心。

2.2. 药品与试剂

市售那如-3(购自内蒙古福瑞大药房,批号国药准字 Z15020288);阿司匹林肠溶片(神威药业有限公司产品,国药准字 H13023716);自制那如-3 药材提取物(药材购自内蒙古福瑞大药房);二甲苯(天津市风船化学试剂科技有限公司,20130108);冰醋酸(天津市科盟化工工贸有限公司,20130314);角叉菜胶(SIGMA-ALODICH, Lot#SLBD1934V)。

2.3. 仪器与设备

游标卡尺(桂林量具刀具厂);电子分析天平(上海菁海仪器有限公司,JA1003);5 mm 打孔器, RB-200 智能热板仪(成都泰盟科技有限公司)。

3. 实验方法^[7]及结果

实验数据均以($\bar{x} \pm SD$)表示,并采用 spss 13.0 进行方差分析, $p < 0.05$ 表示有统计学意义。

3.1. 小鼠热板致痛实验^[8]

取上述雌性昆明种小鼠,体重 18~22 g,将小鼠放在 $55^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的热板上,测定每鼠的痛阈(即痛反应潜伏期,指小鼠从足接触热板到舔足和跳跃后足所用时间),选择痛反应潜伏期在 5~30 s 的小鼠为合格鼠,剔除过敏(<5 s)或反应迟钝(>30 s)的个体,24 h 后进行实验,取合格小鼠 60 只,按体重随机分为 6 组,每组 10 只,而后逐只置于热板仪上测定给药前的痛阈值两次,取其平均值作为给药前的痛阈值,空白对

照组:给予蒸馏水;阳性对照组:给予 0.3 g/kg 阿司匹林;A3 组:给予 0.129 g/kg 那如-3;A4 提取物低剂量组:给予 0.00335 g/kg 那如-3 药材提取物;A5 提取物中剂量组:给予 0.0106 g/kg 那如-3 药材提取物;A6 提取物高剂量组:给予 0.0335 g/kg 那如-3 药材提取物,每日小鼠灌胃给药 0.2 ml/10g,按组别分别连续灌胃 7 天,于灌胃第七天给药后 30、60、120、180、240、300、360、420、480 min 分别测定痛阈值,如小鼠在热板上 60 s 仍无疼痛反应,取出按 60 s 计,结果分析见表 1。

3.2. 小鼠醋酸扭体实验^[9]

取上述昆明种小鼠 60 只,雌雄各半,体重 18~22 g,按体重随机分为 6 组,每组 10 只。分组及给药剂量按照 2.1 项下方法操作,每日灌胃给药 0.2 ml/10g,以上各组动物均每日给药 1 次,连续 7d,于灌胃第 7 天给药后 1 h,腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.1 ml/10g,记录 15 分钟内小鼠扭体次数,计算抑制率 = (空白对照组扭体次数均值 - 用药组扭体次数均值)/对照组扭体次数均值 $\times 100\%$,结果分析见表 2。

3.3. 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验^[10]

取合格小鼠 60 只,雌雄兼用,按体重随机分成 6 组,每组 10 只,分组及给药剂量按照 2.1 项下方法操作,每日灌胃给药 0.1 ml/10g,连续 10 天,末次给药后 30 min,分别取 0.2 ml 二甲苯涂于各鼠右耳前后两面致炎。1 h 后,将小鼠颈椎脱臼处死,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 5 mm 的打孔器分别在两耳同一部位打下圆耳片,迅速用电子天平称重,每鼠右耳片重减去左耳片重量即为耳片炎症肿胀度。肿胀抑制率 = (空白对照组重量均值 - 给药组重量均值)/空白对照组重量均值 $\times 100\%$,结果分析见表 3。

3.4. 角叉菜胶致小鼠足趾肿胀实验^[11]

昆明种小鼠 60 只,雌雄各半,体重 18~22 g,按体重随机分为 6 组,每组 10 只。给药剂量按照 2.1 项下方法操作,连续灌胃 10 天,末次药后 30 min,用游标卡尺测定每只小鼠右足足跖厚度后,于每只小鼠右足足跖皮下注入 0.1% 角叉菜胶混悬液 0.1 ml 致炎。致炎后分别于 30、60、120、180、240、360 min 测定 3 次足跖厚度取平均值。计算肿胀度(给药后足跖厚度

Table 1. Naru-3 herbs extract on the influence of hot plate test in mice pain threshold (n = 10)
表 1. 那如-3 药材提取物对小鼠热板实验痛阈值的影响(n = 10)

组别	基础痛(s)	给药后痛阈值(s)				
		30 min	1 h	2 h	3 h	4 h
空白对照组	16.96 ± 5.79	19.15 ± 4.78	18.81 ± 4.38	17.19 ± 4.00	17.59 ± 4.31	18.68 ± 4.90
阿司匹林组	17.34 ± 4.91	24.81 ± 5.01*	28.07 ± 5.10*	27.68 ± 5.58*	27.99 ± 6.26*	26.39 ± 3.73*
市售那如-3 组	17.41 ± 6.11	27.45 ± 5.43*	28.98 ± 6.18*	27.78 ± 6.32*	28.88 ± 6.85*	28.22 ± 6.55*
提取物低剂量组	17.35 ± 6.91	21.44 ± 5.32	21.38 ± 5.78	22.43 ± 6.63*	22.19 ± 4.82*	23.15 ± 5.83*
提取物中剂量组	17.53 ± 5.79	27.79 ± 5.44*	28.79 ± 5.68*	28.62 ± 5.44*	28.23 ± 5.08*	28.64 ± 5.82*
提取物高剂量组	17.00 ± 5.70	30.16 ± 6.57*	31.26 ± 5.97*	31.93 ± 6.46*	32.04 ± 6.33*	32.78 ± 5.09*

组别	基础痛(s)	给药后痛阈值(s)			
		5 h	6 h	7 h	8 h
空白对照组	16.96 ± 5.79	18.47 ± 5.71	18.87 ± 4.47	18.23 ± 4.05	19.57 ± 4.45
阿司匹林组	17.34 ± 4.91	25.41 ± 4.21*	25.09 ± 5.15*	24.06 ± 3.54*	24.03 ± 5.60*
市售那如-3 组	17.41 ± 6.11	29.65 ± 5.16*	29.53 ± 5.21*	28.37 ± 4.41*	29.67 ± 4.35*
提取物低剂量组	17.35 ± 6.91	23.50 ± 5.01*	22.31 ± 5.74*	23.32 ± 5.93*	22.18 ± 4.48*
提取物中剂量组	17.53 ± 5.79	29.20 ± 6.29*	28.37 ± 6.14*	29.45 ± 5.61*	28.39 ± 5.05*
提取物高剂量组	17.00 ± 5.70	33.56 ± 5.50*	32.68 ± 5.51*	31.22 ± 6.74*	31.98 ± 5.59*

注: 与空白对照组比较* $p < 0.05$ 。**Table 2. Naru-3 herbs extract effect on the body torsion induced by acetum****表 2. 那如-3 药材提取物对醋酸致小鼠扭体反应的影响**

组别	只数	扭体次数	抑制率(%)
模型对照组	10	47.2 ± 5.90	-
阿司匹林组	10	29.1 ± 6.23*	38.3
市售那如三组	10	30.1 ± 6.62*	36.2
提取物低剂量组	10	45.4 ± 9.24	38.1
提取物中剂量组	10	30.1 ± 5.67*	36.2
提取物高剂量组	10	22.8 ± 6.88*	51.7

注: 与模型对照组比较* $p < 0.05$ 。**Table 3. Naru-3 herbs extract effects on mouse ear swelling induced by xylene****表 3. 那如-3 药材提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响**

组别	只数	扭体次数	抑制率(%)
模型对照组	10	4.62 ± 1.20	-
阿司匹林组	10	2.50 ± 0.80*	38.3
市售那如三组	10	3.06 ± 1.01*	36.2
提取物低剂量组	10	4.40 ± 0.55	38.1
提取物中剂量组	10	2.97 ± 0.93*	36.2
提取物高剂量组	10	2.60 ± 0.78*	51.7

注: 与模型对照组比较* $p < 0.05$ 。

与给药前足趾厚度差值), 结果分析见表 4。

结果分析: 与空白对照比较, 灌胃七天后, 阿司匹林组、市售那如-3 组、提取物低剂量组、提取物中剂量组、提取物高剂量组均存在显著性差异 $p < 0.05$, 自 30 min 起与提取物低剂量组比较, 提取物中、高剂量组均存在显著性差异 $p < 0.05$, 有统计学意义, 根据表 1 可知阿司匹林起效迅速, 那如-3 及其提取物起效缓慢, 作用时间较长。

结果分析: 灌胃第七天后, 与模型对照组比较, 阿司匹林组、市售那如-3 组、提取物中剂量组、提取物高剂量组能明显降低小鼠由醋酸导致的扭体次数且存在显著性差异 $p < 0.05$, 提取物中、高剂量组与低剂量组比较存在显著性差异 $p < 0.05$, 具有统计学意义, 依据表 2 可以看出, 随着剂量的增加提取物的作用效果也随之增强, 表明存在一定的剂量依赖性。

结果分析: 与模型对照组比较可以看出, 阿司匹林组、市售那如-3 组、提取物中剂量组、提取物高剂量组均存在显著性差异 $p < 0.05$, 提取物低剂量组与提取物中、高剂量组比较存在显著性差异 $p < 0.05$, 且随剂量的增加肿胀抑制率越显著。

结果分析: 与模型对照组比较, 市售那如-3 组、阿司匹林组、提取物中剂量组、提取物高剂量组存在

Table 4. Naru-3 herbs extract on mouse foot swelling induced by carrageenan (n = 10)
表 4. 那如-3 药材提取物对角叉菜胶致小鼠足肿胀的影响 (n = 10)

组别	足趾肿胀度					
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
模型对照组	0.0282 ± 0.0093	0.0310 ± 0.0075	0.0343 ± 0.0084	0.0388 ± 0.0080	0.0381 ± 0.0077	0.0387 ± 0.0068
市售那如-3 组	0.0241 ± 0.0078	0.0290 ± 0.0075	0.0306 ± 0.0099	0.0287 ± 0.0090*	0.0287 ± 0.0053*	0.0190 ± 0.0058*
阿司匹林组	0.0258 ± 0.0066	0.0212 ± 0.0063*	0.021 ± 0.0080*	0.0210 ± 0.0051*	0.0191 ± 0.0025*	0.0178 ± 0.0052*
提取物低剂量组	0.0256 ± 0.0085	0.0304 ± 0.0107	0.0326 ± 0.0092	0.0344 ± 0.0090	0.0344 ± 0.0108	0.0306 ± 0.0079
提取物中剂量组	0.0246 ± 0.0063	0.0299 ± 0.0086	0.0298 ± 0.0070	0.0288 ± 0.0065*	0.0284 ± 0.0075*	0.0186 ± 0.0023*
提取物高剂量组	0.024 ± 0.0062	0.0286 ± 0.0059	0.0290 ± 0.0067	0.0275 ± 0.0063*	0.0264 ± 0.0051*	0.0156 ± 0.0044*

注：与模型对照组比较* $p < 0.05$ 。

显著性差异 $p < 0.05$ ，有统计学意义，1 h 开始提取物低剂量组与阿司匹林组比较存在显著性差异，自 3 h 开始提取物低剂量组与提取物中、高剂量组比较存在显著性差异 $p < 0.05$ ；市售那如-3 组、提取物中剂量组、提取物高剂量组随着时间的推移肿胀程度先增加随后降低，而阿司匹林组自 30 min 开始肿胀度一直降低，提示那如-3 及其药材提取物起效缓慢。

4. 结论

结果表明，那如-3 药材提取物具有明显的抗炎镇痛作用，且存在量效关系，药物起效缓慢。

5. 讨论

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应，其局部临床特征是红、肿、热、痛和功能障碍^[12]，急性炎症模型实验中以血管通透性改变为主，那如-3 药材提取物能够明显的抑制交叉菜胶致小鼠足趾肿胀及二甲苯致小鼠耳廓肿胀炎症反应，其抑制作用随剂量的增加而增强。

那如-3 药材提取物能够明显延长小鼠热刺激痛阈值，并且对小鼠醋酸扭体反应有明显的抑制作用，说明那如-3 药材提取物对化学和物理刺激所引起的疼痛反应均有良好的镇痛效果，可缓解临床上炎症所引起的疼痛反应。

综上所述，那如-3 作为治疗风湿类关节病较为有效的传统蒙药，其药材提取物具有良好的镇痛、抗炎

效果，但由于处方中制草乌含量较大，易产生毒副作用^[13]，不易于用于临床的长期用药，本文通过考察那如-3 药材提取物的抗炎、镇痛作用，肯定了其提取物的抗炎镇痛效果，从而为该药进一步开发与应用奠定了理论基础。

参考文献 (References)

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会 (1998) 中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册), 98.
- [2] 朱凡, 刘小平 (2011) 乌头碱醇质体的制备及抗炎镇痛作用研究. *武汉理工大学学报*, **8**, 30-33.
- [3] 陶炳, 张奥, 蓝蓉 (2011) 生物碱类镇痛活性成分及其镇痛机制研究进展. *时珍国医国药*, **4**, 957-960.
- [4] 柏云娇, 于淼, 赵思伟 (2013) 生物碱的药理作用及机制研究. *哈尔滨商业大学学报*, **1**, 8-11.
- [5] 李文兰, 于莹莹, 赵培, 等 (2008) 乌头总生物碱贴片抗炎镇痛药效学研究. *天然产物研究与开发*, **20**, 339-342.
- [6] 满都拉 (2002) 蒙药那如-3 味丸离子透入治疗三叉神经痛 17 例. *中国民族民间医药杂志*, **58**, 287-288.
- [7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修 (2002) 药理实验方法学. 第 2 版, 人民卫生出版社, 北京, 882-928.
- [8] 宋林奇, 杜先婕, 林飞, 等 (2009) 杜仲籽总苷抗炎镇痛作用研究. *第二军医大学学报*, **4**, 413-415.
- [9] 李静, 田芳, 李美艳, 等 (2013) 白屈菜提取物中生物碱的镇痛抗炎作用研究. *中国实验方剂学杂志*, **8**, 262-265.
- [10] 黄山, 江春艳, 龙飞 (2011) 藏荆芥挥发油抗炎与镇痛作用研究. *医药导报*, **10**, 1262-1265.
- [11] 张小超, 申莹, 陈鹏 (2013) 苦参胶囊抗炎镇痛作用研究. *昆明医科大学学报*, **2**, 4-10.
- [12] 白梅荣, 图雅, 巴根那, 等 (2010) 蒙药那如-3 抗炎镇痛作用的实验研究. *中国民族医药杂志*, **4**, 35-37.
- [13] 张华, 牛欣, 杨学智 (2010) 蒙药那如-3 不同给药途径对家兔血药浓度的影响. *中国医院药学杂志*, **1**, 45-48.