

奈福泮与5种药物联合镇痛作用的初步比较研究

★ 宁德娥 常翠 刘春 杨宏图 张华翔 笪友安 赵奎 (暨南大学第二附属医院深圳市人民医院 深圳 518020)

摘要:目的:观察异丙嗪、维生素K₃、双氯灭痛、曲马多和安定对奈福泮镇痛作用的影响。方法:用小鼠醋酸扭体法测定镇痛百分率。结果:上述各药均能显著增强奈福泮的镇痛作用,为奈福泮的联合用药和进一步开发奈福泮镇痛药复方制剂提供了药理学实验依据。结论:异丙嗪、维生素K₃、双氯灭痛、曲马多和安定均能增强奈福泮的镇痛作用。

关键词:奈福泮;曲马多;联合用药;镇痛

中图分类号:R 965 **文献标识码:**A

阿片类药物具有很强的镇痛作用,但因有较强的成瘾性而限制了其应用,解热镇痛药与麻醉性镇痛药配伍的复方制剂开发了一些品种^[1,2],但不能完全解决成瘾性问题。奈福泮(Nefopam,简称NFP)是一种较新的非成瘾性镇痛药^[3],有文献报道^[4~6],NFP与多种药物联合应用,可提高疗效,且不会发生副作用的相加。因此,本文在文献报道基础上选择异丙嗪(Promethazine,简称PR)、维生素K₃(Vit K₃)、安定(Diazepam,简称DZ)、双氯灭痛(Diclofen,简称DS)、曲马多(Tramadol,简称TR)与NFP伍用,以药效为指标,采用小鼠醋酸扭体法对此5种药物与NFP的配伍进行考察,以筛选出药效协同的配伍药物。

1 材料与方法

1.1 动物 昆明种SD小白鼠,20~24 g,每组20只,雌雄各半。实验前均禁食12小时。小鼠由广东省实验动物中心提供,符合国家级实验动物标准。

1.2 材料 盐酸奈福泮(中美天洋药业有限公司),盐酸曲马多(石家庄第一制药厂),盐酸异丙嗪(丹东制药厂),双氯灭痛(广州明兴制药厂),安定(哈尔滨第四制药厂),维生素K₃注射液(无锡市第七制药厂)。

1.3 小鼠醋酸扭体法 实验前禁食12小时,实验时随机分组,灌胃给药,给药后20分钟腹腔注射0.6%醋酸0.1 mL/10 g,5分钟后连续记录15分钟内出现的扭体次数,与盐水对照组比较,以下式计算药物镇痛提高百分率。

药物镇痛提高百分率(%)

$$= \frac{\text{盐水组扭体次数均值} - \text{给药组扭体次数均值}}{\text{盐水组扭体次数均值}} \times 100\%$$

2 结果

2.1 NFP的量效关系 小鼠灌胃给药10~60 mg/kg NFP,计算药物镇痛百分率,详见表1。

表1 NFP的量效关系

药物	剂量/mg·kg ⁻¹	扭体次数/次	镇痛提高百分率(%)
NS	20 mL/kg	83.7 ± 11.69	
NFP	60	28.0 ± 5.48**	66.55
NFP	40	39.8 ± 10.28**	52.45
NFP	20	53.2 ± 7.29**	36.44
NFP	10mg/kg	70.4 ± 8.95*	19.73

注:与NS组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01。

以对数剂量与镇痛提高百分率进行回归,得线性回归方程为: $E = 60.2389 \log D - 42.048$ ($r = 0.9977$)。

2.2 NFP与5种药物配伍的考察 只有能与NFP产生较强协同作用的药物与NFP伍用才有组成复方制剂的意义,考察所选定的可能与镇痛药有协同作用的五种药物进行与NFP联合镇痛实验,结果见表2。

表2 NFP与5种药物配伍的药效结果

组号	药物	剂量/mg·kg ⁻¹	扭体次数	镇痛提高百分率(%)
0	NS	20 mL/kg	74.4 ± 17.26	
1	NFP + PR	20 + 13	39.5 ± 17.76**	68.45
2	NFP + VitK ₃	20 + 8	33.5 ± 15.17**	48.93
3	NFP + DS	20 + 13	14.5 ± 11.36**	82.55
4	NFP + DZ	20 + 2.6	44.6 ± 18.77*	33.83
5	NFP + TR	20 + 26	2.30 ± 3.30**	96.91

注:与NS组比 * P < 0.05, ** P < 0.01。

结合数据可看出,NFP与TR的配伍,扭体次数最少,镇痛提高百分率最大,故选择此配比作为注射给药的最佳配比药物。

3 结论与讨论

蒿秦风湿胶囊对类风湿关节炎大鼠抗体生成细胞的影响

★ 侯静 杨军平 (江西中医学院附属医院 南昌 330006)

关键词:蒿秦风湿胶囊;抗体生成细胞;药理

中图分类号:R 965 文献标识码:A

蒿秦风湿胶囊由北京泽源科技有限责任公司研制,是以青蒿为君药的治疗类风湿性关节炎湿热痹阻证的处方,治疗类风湿性关节炎湿热痹阻证疗效显著。处方组成:青蒿 20 g,秦艽 6 g,生地 6 g,桂枝 3 g。功能清热除湿、消肿止痛。我们用Ⅱ型胶原诱发大鼠关节炎模型和抗体生成的检测方法进一步证明该方在减轻大鼠关节滑膜水肿、滑膜增生、血管翳生成、软骨破坏及抑制抗体过度生成的作用,以及利用绵羊红细胞致敏小鼠,使其脾细胞产生抗体,观察青蒿复方对体液免疫反应的抑制作用,及利用二硝基氟苯(DNFB)诱导大鼠产生迟发型变态反应,观察青蒿复方对迟发型变态反应的抑制作用。

1 材料

1.1 样品 蒿秦风湿胶囊(北京泽源科技有限公司提供),人体推荐量 35g/(60kg·d),由中药研究所制剂研究室制备。

1.2 试验动物 健康 Wistar 大鼠,二级,体重(220±10)g,雌雄各半。动物批号:0046087。

1.3 试验试剂 Freund's 完全佐剂,用卡介苗制

备,内含结核杆菌 5mg/mL。卡介苗:由卫生部北京生物制品研究所提供,规格:1 mL/支(含 80mg 结核杆菌),批号 20041109。Ⅱ型胶原:美国 Sigma 公司产品,批号:108C8015。

1.4 试验药物 湿热痹颗粒(辽宁华源本溪三药有限公司,批号:20031201);醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,批号:0409026)。

2 方法

2.1 Ⅱ型胶原模型的建立^[1,2] 按常规方法进行,Ⅱ型胶原用 0.1 mol/L 乙酸溶解,按每 4 mg 加 1 ml Freund's 完全佐剂制成乳化剂(含Ⅱ型胶原 1 mg/mL)。给每只大鼠(除正常对照组)右后足跖皮下注射上述乳化后的混合抗原 0.1 mL(含 0.1 mg Ⅱ型胶原),正常对照组每只大鼠右后足趾皮下注射生理盐水 0.1 mL。1 周后以相同剂量于每只大鼠尾部加强注射 1 次,每天 1 次,连续 2 周。

2.2 分组 将大鼠随机分为 6 组(A 组:空白模型组;B 组:西药对照组;C 组:中药对照组;D 组:蒿秦小剂量组;E 组:蒿秦中剂量组;F 组:蒿秦大剂量

的辅助用药,此次实验证明它们都能增强奈福泮的镇痛作用,在联合用药时肯定很有意义。

参考文献

- [1]Crain SM,She KF, Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency[J].Pain,2000,84,(2~3):121~131
- [2]聂红. 镇痛药研究进展[J]. 中国新药杂志,2003,12(12):948~951
- [3]金有豫. 药理学[M]第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001.129
- [4]赵高明,房延锦,李青. 维生素 K₃ 与盐酸平痛新在急性腹痛中的应用[J]. 医药导报,1994(04):170~171
- [5]袁明清,张艳萍,刘长松. 奈福泮及曲马多用于开腹术后病人自控镇痛效果的临床比较[J]. 中国厂矿医学,2005,18(6):487~489
- [6]关小平,徐群英,常翠,等. 复方曲马多注射剂的镇痛作用和急性毒性研究[J]. 药物流行病学,2004,13(6):301~303

(收稿日期:2006-07-31)

● 实验研究 ●

(1)采用小鼠醋酸扭体法对 NFP 与 PR、VitK₃、DLF、DZ、TR 5 种药物分别配伍后的药效进行考察,在药效实验基础上,通过多组均值的方差分析及两两比较,得出 NFP 与 TR 配伍药效具显著性差异,由此得到了 NFP 与 TR 配伍为最佳配伍。

(2)两种或两种以上能起协同作用的药物配伍组成复方制剂,可以达到提高疗效、降低毒副作用的目的,为复方制剂的处方筛选提供依据^[5]。

(3)本实验是初步摸索性研究,对临床联合用药可能有一定启示,有无实际意义,尚待深入研究。一个药物与奈福泮联合能否发展成奈福泮复方制剂,取决于多种因素,除药效作用外,还要研究最佳配比,化学配伍性能和化学稳定性等。本实验中选用的安定、双氯灭痛和维生素 K₃ 都可做镇痛应用时