

川花膏抗急性软组织损伤药效及作用机制研究^{*}

★ 孟宪军 (厦门大学医学院中医系 厦门 361005)

★ 谢忠礼 (河南中医学院 郑州 450008)

摘要:目的:观察川花膏的抗炎、镇痛作用。方法:以重物坠落法造成大鼠足背部急性软组织损伤模型,以川花膏涂抹大鼠足背部,以其基质和扶他林涂抹作为对照,观察对足背部急性软组织损伤的影响。结果:川花膏加以按摩治疗急性软组织损伤早期比单纯川花膏外用治疗效果好, $P < 0.05$;川花膏按摩组和川花膏组与扶他林组比较无显著性差异($P > 0.05$)。结论:动物实验证明川花膏有抗炎、镇痛作用。

关键词:川花膏;急性软组织损伤;药理

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

川花膏是江苏省中医院推拿科和制剂科研制出来的科研膏剂,前期的动物实验表明对动物炎症模型具有抗炎、镇痛作用以及能明显改善微循环。为进一步研究其作用效果及机理,我们观察了川花膏和阳性药物对照、川花膏按摩等分组实验对大鼠足背部急性软组织损伤影响。现将结果报告如下:

1 材料与方法

1.1 动物 选用体重 150~200 g 健康雄性 SD 大鼠 90 只,由南京中医药大学实验动物中心提供,实验前适应性喂养 1 周。

1.2 药物及仪器 川花膏(由南京中医药大学附属医院江苏省中医院制剂科制备,批号 040608),扶他林乳胶剂(北京诺华制药有限公司,20 g 装,国药准字 H19990291,批号:04186)。3.8% 枸橼酸钠,抗凝液(由 1 支肝素加蒸馏水配成 25 mL 的溶液制成),水合氯醛,血液流变学分析仪器,LG-R-80 系列血液粘度仪,北京世帝科学仪器公司。LG-R-190 型红细胞变形/聚集能力测定仪,北京世帝科学仪器公司。(viscomerer (97)量制(京)字 01080178 K80 autowash steellex; LG-B-190 EKTACYTO ME-TER)

LD25-2 离心机 北京医用离心机厂生产。肝素,12 500 万 U,中国江苏常州生化干红制药有限公司,苏卫药准字(1993)第 223905 号。将 1 支肝素

用蒸馏水配成 25 mL 的溶液做抗凝剂用于采集大鼠的动脉血。

1.3 造模及分组 大鼠急性软组织损伤模型的建立:取大鼠固定在自制的大鼠手术台上,用厚纸制成内径略大于 100 g 砝码的圆筒,长 60 cm。将大鼠后右足置于台面,足掌向上,圆筒置于足掌面,然后用砝码从圆筒顶端直落击下,连续 3 次,造成足部软组织严重损伤(瘀血和水肿)。将实验用大鼠随机分为 5 组,分别为空白组、模型组、扶他林组、川花膏组、川花膏按摩组,每组 18 只,除空白组外,均造模处理。

2 实验方法

对空白组大鼠不做任何处理,模型组大鼠造模后亦不做任何处理,对扶他林组、川花膏组、川花膏按摩组的每天患处涂抹相应药物 4 次,分别在上午 8 点、11 点,下午 2 点、5 点,其中对川花膏按摩组的大鼠每次涂完川花膏后以拇指揉法轻柔操作 5 分钟,力度以大鼠保持安静为宜,每组药膏所用剂量均为 0.2 mL,外用油纸及纱布包扎,每天换药 4 次,共治疗 7 天。在每天 4 点时记录各组损伤症候指数。各组在第 1、4 天的下午 6 点随机取 6 只大鼠,第 7 天取剩余的 6 只大鼠,以颈动脉取血法各取两试管抗凝血以做全血粘度、血浆粘度分析。做血浆粘度前,以 2 500 r/min 的速度将血离心 10 分钟。

^{*} 基金项目:江苏省科技厅计划科研项目(No. BS97373)

大鼠颈动脉取血法:以水合氯醛按 0.3 mL/100g 的剂量将大鼠麻醉,捆绑在自制的大鼠板上,将其上、下足和牙齿共五个点捆绑住,分离出颈动脉,从颈动脉取血,所用试管中已经加入 0.4 mL 的配制好的肝素,用此试管取血 4 mL 用来做血液流变分析。

在各组采血后的大鼠中,随机选取一只,以造成颈椎脱臼的方法快速处死大鼠,完整截下造模肢体膝部以下肢体,置于 10% 甲醛溶液内固定 1 天。然后切取伤部组织样本(包括皮肤、皮下组织、肌肉),经脱水等处理后,石蜡包埋切片,作 HE 染色,备片以供光镜观察。观察表皮有无损伤,真皮及皮下组织有无充血、水肿,炎细胞浸润,有无肉芽组织增生

及纤维化。

3 观察指标

3.1 损伤症候指数 皮下瘀血:多量、块状计 2 分,少量、点状计 1 分,无瘀血者计 0 分。肌肉肿胀:明显肿胀计 2 分,稍有肿胀计 1 分,无肿胀者计 0 分。肌肉颜色:紫暗色深计 2 分,暗红色浅计 1 分,色泽正常计 0 分。

3.2 血液流变学 全血粘度高切、中切、低切,血浆粘度,红细胞变形指数,红细胞聚集指数。

4 结果

4.1 各组损伤症候指数变化 将每组最后处死的 6 只大鼠的损伤症候指数做统计学处理。见表 1。

表 1 各组损伤症候指数的变化($n=6$)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
空白组	0	0	0	0	0	0	0
模型组	6.00±0.00	6.00±0.00	5.12±0.75	4.33±0.52*	3.67±0.52*	3.00±0.63**	2.33±0.51**
扶他林组	6.00±0.00	5.12±0.98	4.50±0.84*	4.50±0.84*	3.00±0.89**	2.33±1.03**	2.17±0.75**
川花膏组	6.00±0.00	4.83±0.75*	4.17±0.41*	3.17±0.41**	2.33±0.82**	1.67±0.52**	1.50±0.55**
川花膏按摩组	6.00±0.00	4.33±0.82*	2.50±0.55**	2.00±1.09**	1.83±1.17**	1.17±0.98**	0.33±0.52**

注:与第一天模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

从表 1 可知,分别使用川花膏和川花膏加按摩这两种疗法治疗大鼠足背急性软组织损伤,对损伤症候的减轻而言,效果优于扶他林组。而这两种疗法之间并无显著性差异。

2 各组血液流变学变化

2.1 用药后第 1 天川花膏对足背急性软组织损伤大鼠红细胞变形及聚集能力的影响 见表 2、表 3。

表 2 川花膏对足背急性软组织损伤大鼠红细胞变形及聚集能力的影响($n=6$)

时间	组别	红细胞聚集能力		红细胞变形能力	
		MAXD	SS	MAXDI	SSS
第 1 天	空白组	0.77±0.17	151.85±7.10	0.57±0.11	219.54±13.07
	模型组	0.75±0.11	148.25±26.83	0.55±0.06	261.92±19.82
	扶他林组	0.99±0.15	191.36±30.07	0.50±0.02	258.00±12.48
	川花膏组	1.29±0.19*	234.72±32.85*	0.42±0.06*	211.46±30.41
	川花膏按摩组	1.31±0.35*	236.57±60.29*	0.49±0.02	250.74±9.59
第 4 天	空白组	0.77±0.15	151.77±5.89	0.61±0.10	221.94±12.91
	模型组	1.12±0.34	215.62±67.63	0.49±0.03#	258.45±22.17
	扶他林组	0.93±0.36	178.08±67.76	0.49±0.02#	269.95±10.12
	川花膏组	0.64±0.17#*	123.59±33.41#*	0.43±0.03#*	249.99±15.23#*
	川花膏按摩组	0.58±0.38#*	115.51±69.99#*	0.41±0.09#*	238.45±45.43#*
第 7 天	空白组	0.76±0.08	151.29±4.0	0.52±0.10	221.99±12.86
	模型组	0.76±0.12	151.0±26.69	0.55±0.07	268.95±28.22
	扶他林组	0.71±0.19	149.6±37.88	0.51±0.06	229.16±24.42*
	川花膏组	0.65±0.27*	142.6±53.50	0.45±0.03*	226.77±16.97*
	川花膏按摩组	0.54±0.38*	131.8±71.88	0.41±0.02*	214.96±12.51*

注:与同期模型组比较,* $P<0.05$;与同期空白组比较,# $P<0.05$ 。下表同此。

表 3 川花膏对足背急性软组织损伤大鼠血液粘度的影响($n=6$)

时间	组别	全血粘度/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$				血浆粘度 (100s^{-1})/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$
		高切(200s^{-1})	中切(30s^{-1})	中切(5s^{-1})	低切(1s^{-1})	
第 1 天	空白组	5.51 ± 0.94	6.66 ± 1.02	11.30 ± 2.27	22.87 ± 3.60	1.48 ± 0.16
	模型组	5.06 ± 0.28	6.23 ± 0.76	10.01 ± 2.55	19.87 ± 7.21	1.74 ± 0.23
	扶他林组	4.44 ± 0.45	5.65 ± 0.79	9.09 ± 1.92	18.96 ± 5.56	1.75 ± 0.27
	川花膏组	$4.28 \pm 0.84^*$	$5.22 \pm 1.32^*$	$8.57 \pm 2.81^*$	$16.89 \pm 7.25^*$	$1.48 \pm 0.15^*$
	川花膏按摩组	$4.03 \pm 0.48^*$	$5.09 \pm 0.74^*$	$8.37 \pm 1.65^*$	$15.69 \pm 4.49^*$	$1.39 \pm 0.11^*$
第 4 天	空白组	5.65 ± 0.94	6.77 ± 1.09	11.73 ± 2.85	22.33 ± 4.40	1.60 ± 0.16
	模型组	5.39 ± 0.58	6.89 ± 1.03	9.48 ± 3.09	27.12 ± 9.5	91.67 ± 0.21
	扶他林组	5.36 ± 0.61	6.51 ± 1.28	11.28 ± 3.38	24.88 ± 9.96	1.53 ± 0.11
	川花膏组	$5.21 \pm 1.55^*$	$6.14 \pm 1.12^*$	$12.26 \pm 2.39^*$	$21.65 \pm 9.75^*$	$1.52 \pm 0.09^*$
	川花膏按摩组	$4.55 \pm 0.79^*$	$5.88 \pm 2.68^*$	$11.57 \pm 2.99^*$	$19.82 \pm 6.84^*$	$1.39 \pm 0.11^*$
第 7 天	空白组	5.19 ± 0.79	6.51 ± 0.86	10.57 ± 1.84	21.42 ± 3.78	1.47 ± 0.13
	模型组	5.22 ± 0.45	6.27 ± 0.76	10.01 ± 2.62	20.07 ± 7.27	1.74 ± 0.29
	扶他林组	4.78 ± 0.82	6.18 ± 1.24	10.11 ± 2.36	21.54 ± 6.01	1.55 ± 0.18
	川花膏组	4.58 ± 0.78	5.86 ± 1.14	9.51 ± 2.26	19.99 ± 5.76	1.46 ± 0.07
	川花膏按摩组	4.63 ± 0.41	5.80 ± 0.58	9.11 ± 1.16	18.42 ± 2.98	1.45 ± 0.08

从表 3 可知,在大鼠急性软组织损伤后的第 1 天、第 4 天,应用川花膏治疗或川花膏加按摩的方法治疗,能降低其血液粘度,有明显的改善血液循环的作用,而在第 7 天时比较各组的血液粘度则无显著性差异。

4 结论

外力作用于机体局部,一方面可直接造成局部组织细胞变性坏死;同时由血液循环的破坏和创伤无菌性炎症反应等原因,使局部内环境改变,组织细胞缺氧,代谢紊乱,亦会继续引起组织细胞的变性坏死,加重局部组织的损害。有人研究家兔局部挫伤模型,结果显示挫伤后家兔纤维蛋白原含量增高,红细胞电泳时间延长,使得血浆粘度和全血粘度增加。^[1]这正好印证了中国传统医学所说的“肢体损于外,则气血伤于内,荣卫有所不贯,脏腑由之不和”的机理。从本实验结果看,川花膏组对大鼠损伤症状的减轻与对照组相比有显著性差异($P<0.05$)。从组织切片看,早期局部炎症水肿消散迅速,提示局部反应被抑制,后期局部可见小血管增多,普遍扩张充血,结缔组织形成较少,横纹肌纤维再生等。同时应用川花膏及扶他林乳膏治疗 1 周后,所治疗各实验组血浆粘度均下降。在第 1、4 天与模型组相比有显著性差异($P<0.05$)。但川花膏及川花膏按摩组与扶他林组比较无显著性差异($P>0.05$)。可见川花膏能够抑制创伤局部无菌性炎症反应,降低血液粘度改善微循环,促进炎症的吸收与炎症介质的稀释和运转。加以按摩可以增强这种作用。其作用机理可能为:①降低毛细血管通透性,抑制炎性介质的释放,川芎中所含川芎嗪对收缩状态的人血小板条

有松弛作用,明显抑制 ADP 和花生四烯酸所引起的收缩效应。能使血小板 cAMP 含量升高近一倍, cAMP 在一定浓度下可降低血小板的聚集物,故川芎嗪可能通过增加 cAMP 浓度抑制血小板聚集^[2]。②红花、红花黄色素、酞酐母液等均能抑制 ADP 和胶原诱导的家兔血小板聚集作用。对大鼠体外纤维蛋白血症有明显延长形成时间、缩短长度和减轻重量的作用,从而防止血栓的形成和发展或促进血栓的溶解^[3]。③从川花膏的组成药物的功用看:川芎有散风祛寒、温经散寒、活络止痛、镇痛和抗炎作用;花椒有温中止痛、镇痛、抗血栓形成、抗菌局麻作用;红花有活血通经、镇痛、消肿止痛、抗血栓、抗炎和免疫抑制作用;川芎有活血行气、祛风止痛、抗血栓形成、改善微循环,对平滑肌的痉挛有抑制作用。诸药合用能增加红细胞变形能力,降低血小板粘性和纤维蛋白原含量,从而降低血液粘度,改善微循环,促进瘀血的吸收及转运,为机体组织的修复创造有利条件。虽然和扶他林比较功效无显著性差异,考虑应用扶他林对患者经济负担较重,所以也具有一定的经济价值。总之,通过早期外用川花膏加以按摩治疗急性软组织损伤能明显减轻局部无菌性炎症反应对组织的再损伤,改善血液流变性,扩张血管,增加毛细血管网的开放数目,加快血流速度,为组织的修复创造一个良好环境。

参考文献

- [1]宋一同.软组织损伤学[M].上海:上海科学技术出版社,1990.13
- [2]北京制药工业研究所.川芎有效成分的研究——川芎嗪的药理研究[J].中华医学杂志,1997,57(8):464
- [3]黄正良.红花色素的抗凝血作用研究[J].中草药,1987,18(4):22

(收稿日期:2006-12-04)