

云南白药酊口服加外用的抗炎作用研究^{*}

张立群¹, 闫俊岭¹, 张信岳², 李 钦², 陈爱君², 汪苾菡², 章琳莉²

(1. 云南白药集团股份有限公司云南白药研究院, 云南昆明 650032;

2. 浙江省医学科学院药物研究所, 浙江杭州 310013)

〔摘 要〕目的: 研究云南白药酊口服加外用的抗炎作用。方法: 采用佐剂性关节炎以及尿酸钠致关节痛大鼠模型探讨云南白药酊的抗炎作用。结果: 云南白药酊口服加外用能明显抑制佐剂性关节炎大鼠致炎足的原发肿胀以及对侧足的继发肿胀, 降低前足红肿计分; 云南白药酊口服或口服加外用给药能明显抑制尿酸钠致大鼠关节炎肿胀, 并明显降低该模型大鼠步态计分。结论: 云南白药酊对佐剂性关节炎以及尿酸钠所致关节炎均有拮抗作用, 口服加外用显示较好的协同作用。

〔关键词〕云南白药酊; 口服加外用; 抗炎; 药效学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2012)04—0029—05

云南白药历经百年锤炼, 成为了在伤科止血、活血、愈伤领域有显著疗效的中成药瑰宝^[1]。以云南白药处方为基础制成的云南白药酊, 具有活血散瘀, 消肿止痛之功效, 主要用于跌打损伤、风湿麻木、筋骨及关节疼痛、肌肉酸痛及冻伤等疾病的治疗。本文就云南白药酊对大鼠佐剂性关节炎和尿酸钠致大鼠痛风性关节炎的拮抗作用, 进行单纯口服或外用以及口服加外用的实验研究, 进一步为临床应用提供依据。

1 材料

1.1 药物与试剂

云南白药酊, 棕褐色液体, 由云南白药集团提供, 规格: 90mL/瓶, 批号: 20080205; 临床用法: 口服 1 次 3~5mL, 每日 3 次, 最大量 1 次 10mL; 外用, 适量擦揉患处, 每日 3~5 次。阿司匹林 (肠溶片), 上海九福药业有限公司产品, 批号: 20040810; 正骨水, 广西玉林制药有限责任公司产品, 批号: 421115; Freund's 完全佐剂, Sigma 公司产品, 批号: 063K8928; 尿酸, Sigma 公司生产, 上海化学试剂公司分装厂分装, 批号: 080516; 巴豆油合剂, 配方为巴豆油: 无水乙醇: 蒸馏水: 乙醚=0.2:2:0.5:7.3, 临用新配。

1.2 动物

SD 大鼠 (清洁级), 雄性, 购自浙江省实验动物中心, 动物合格证: SCXK (浙) 2003-0001。

2 方法

2.1 云南白药酊对佐剂性关节炎大鼠的影响

雄性 SD 大鼠 110 只, 体重 170~200g, 随机分为正常对照组、模型对照组、阿司匹林 150 mg/kg 阳性对照组、正骨水 (外用) 阳性对照组、云南白药酊 (外用) 组、云南白药酊口服 (灌胃) 组 0.63, 1.25, 2.5 mL/kg 剂量、云南白药酊口服 (灌胃) 加外用 0.63, 1.25, 2.5 mL/kg 剂量组, 每组 10 只。参考文献 [2] 方法及文献 [3] 方法, 除正常对照组外均在左侧足趾皮内注射 Freund's 完全佐剂 50 μ L 致炎, 并从致炎前 2d 开始给药, 灌胃给药为每天 1 次, 给药容积均为 10mL/kg, 外用方法为每天上、下午各 1 次, 每次浸泡四肢踝关节以下部位 1min, 正常对照组及模型对照组均灌胃 10mL/kg 生理盐水并用生理盐水浸泡外用, 致炎后第 21d 各组停药, 再继续观察 3d。采用自制测量尺测量致炎足 (原发性) 及对侧足 (继发性) 致炎前、后间隔一定时间的体积, 按下式计算肿胀度; 观察继发于大鼠前足红肿的出现情况, 按 5 级评分法评价前足红肿程度 (0 分, 无红肿; 1 分, 小趾关节红肿; 2 分, 趾关节和足

* 收稿日期: 2012-01-11 修回日期: 2012-05-28

作者简介: 张立群 (1958~), 女, 云南昆明人, 高级工程师, 主要从事中药药理研究工作。

趾肿胀；3 分，踝关节以下足肿胀；4 分，包括踝关节在内全部足爪肿胀）。

肿胀度 = （致炎后周长 - 致炎前周长）/致炎前周长 × 100%。

2.2 云南白药酊对尿酸钠致大鼠关节致炎的影响

雄性 SD 大鼠 102 只，体重 170 ~ 200g，随机分为对照组、阿司匹林 150mg/kg 阳性对照组、正骨水（外用）阳性对照组、云南白药酊（外用）对照组、云南白药酊口服（灌胃）0.63, 1.25, 2.5mL/kg 剂量组、云南白药酊口服（灌胃）加外用 0.63, 1.25, 2.5mL/kg 剂量组，每组 10 只。参考文献 [4] 方法及文献 [5] 方法，灌胃给药容积均为 10mL/kg，外用方法为局部涂抹致炎足（左后肢踝关节周围及以下部位）方法给药，对照组灌胃 10mL/kg 生理盐水并用生理盐水浸泡外用，间隔 30min 后再同法给药 1 次，2 次给药后立即在大鼠左后肢踝关节腔内注射 10% 的微晶型尿酸钠生理盐水混悬液 0.1mL/只致炎，致炎后 2h 按前述方法再用药 1 次，共 3 次，观察致炎后 2, 4, 6, 24, 48h 大鼠的步行姿态，按 5 级评分法进行评分（0 分，正常步行；1 分，轻度跛行；2 分，中度跛行；3 分，用脚尖行走；4 分，用 3 只脚行走），用自制测量尺测定致炎前及致炎后 2, 4, 6, 24h 致炎足踝周长，同上法计算肿胀度。

2.3 统计方法

所有计量数据均表示为均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)，采用 SPSS Statistics 17.0 软件进行统计分析，计量数据采用单因素方差分析，用 q 检验进行多个样本均数间的两两比较；计数数据采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 云南白药酊对佐剂性关节炎大鼠的影响

从表 1 结果可见，大鼠以 Freund's 完全佐剂造模后早期局部炎症肿胀在 3d 后达峰值，然后逐渐消退，12d 后致炎足再度肿胀，其后肿胀消退缓慢；云南白药酊各用药组用药后，各时段致炎足肿胀度均低于模型对照组，其中单纯灌胃 3 剂量组各有部分时段肿胀度与模型对照组相比有统计学差异 ($P < 0.05$)，口服（灌胃）加外用 3 剂量组多数时段肿胀度明显低于模型对照组 ($P < 0.05$)，部分时段如致炎后 9d, 12d, 18d, 21d 肿胀度甚至明显低于单纯外用组，提示云南白药酊有抑制佐剂性关节炎大鼠原发病变的作用，而且口服（灌胃）加外用各组对佐剂性关节炎大鼠的原发病变的抑制作用优于单纯外用组。

从表 2 ~ 3 结果可见，云南白药酊各用药组对侧足继发肿胀度均低于模型对照组，致炎后 18 ~ 21d 前足红肿计分也低于模型对照组，提示云南白药酊对佐剂性关节炎大鼠的继发病变有一定的防治作用。

表 1 云南白药酊对佐剂性关节炎大鼠致炎侧足趾肿胀度（原发病变）的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mL/kg)	致炎前足趾 周长/mm	致炎后不同时间足趾肿胀度/%						
			致炎后 3d	致炎后 6d	致炎后 9d	致炎后 12d	致炎后 15d	致炎后 18d	致炎后 21d
模型	—	26.2 ± 0.8	30.4 ± 6.7	19.7 ± 4.8	14.5 ± 2.3	20.8 ± 5.7	25.3 ± 6.1	20.0 ± 5.8	20.1 ± 6.6
阿司匹林(口服)	0.15	26.2 ± 0.6	19.4 ± 7.4 [*]	13.5 ± 5.3 [*]	11.0 ± 4.5	16.3 ± 6.3	20.1 ± 6.2	15.4 ± 6.1	16.2 ± 7.8
正骨水	外用	26.1 ± 0.9	24.7 ± 7.5	16.3 ± 4.1	13.0 ± 4.2	18.4 ± 6.1	22.5 ± 5.0	18.9 ± 7.4	19.2 ± 7.2
云南白药酊	外用	26.3 ± 1.1	26.1 ± 6.9	15.8 ± 5.5	14.0 ± 3.7	17.6 ± 5.8	20.9 ± 5.3	18.4 ± 4.3	20.4 ± 4.0
云南白药酊(口服)	2.5	26.4 ± 0.8	22.7 ± 7.9 [*]	12.9 ± 6.4 [*]	9.1 ± 6.3	10.7 ± 6.4 [*]	20.4 ± 6.8	14.9 ± 6.0	13.8 ± 4.9 [*]
云南白药酊(口服)	1.25	25.9 ± 0.6	24.6 ± 5.3	16.3 ± 6.3	14.7 ± 5.1	14.0 ± 7.5	22.7 ± 6.0	18.6 ± 3.7	17.4 ± 6.9
云南白药酊(口服)	0.63	26.3 ± 0.7	24.7 ± 5.5	14.5 ± 5.4 [*]	12.8 ± 4.5	14.7 ± 6.4 [*]	21.0 ± 5.9	16.1 ± 5.3	17.8 ± 5.3
云南白药酊 (口服 + 外用)	2.5	25.9 ± 0.7	22.0 ± 5.7 [*]	13.1 ± 5.3 [*]	7.7 ± 4.4 ^{*#}	10.7 ± 4.5 ^{*#}	16.1 ± 3.8 [*]	14.2 ± 5.0	10.6 ± 5.2 ^{*#}
云南白药酊 (口服 + 外用)	1.25	26.3 ± 0.7	26.1 ± 4.5	11.8 ± 4.8 [*]	8.0 ± 3.8 ^{*#}	11.6 ± 4.5 ^{*#}	17.3 ± 3.4 [*]	11.3 ± 7.9 ^{*#}	11.3 ± 4.8 [*]
云南白药酊 (口服 + 外用)	0.63	26.2 ± 0.8	25.5 ± 3.7	9.4 ± 5.7 [*]	8.6 ± 5.0 [*]	11.5 ± 3.9 [*]	18.6 ± 5.8 [*]	12.0 ± 5.3 [*]	13.0 ± 8.2 [*]

注：* 与模型对照组比较， $P < 0.05$ ；# 与云南白药酊单纯外用组比较， $P < 0.05$ 。

表 2 云南白药酊对佐剂性关节炎大鼠对侧足趾肿胀度（继发病变）的影响（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）

组别	剂量/ (mL/kg)	致炎前足趾 周长/mm	致炎后不同时间足趾肿胀度/%				
			致炎后 9d	致炎后 12d	致炎后 15d	致炎后 18d	致炎后 21d
模型	—	25.8 ± 0.6	8.0 ± 2.5	11.7 ± 3.6	14.6 ± 3.6	13.5 ± 4.8	11.6 ± 4.7
阿司匹林(口服)	0.15	25.9 ± 0.6	3.7 ± 2.3 *	7.0 ± 2.9 *	9.4 ± 5.1 *	6.6 ± 4.5 *	3.5 ± 2.5 *
正骨水	外用	26.1 ± 0.7	4.4 ± 2.6 *	8.5 ± 2.5 *	11.7 ± 2.9 *	9.8 ± 2.8 *	6.6 ± 2.2 *
云南白药酊	外用	26.2 ± 0.8	5.0 ± 2.1 *	9.2 ± 3.0	11.7 ± 3.2	11.1 ± 4.4	8.6 ± 2.9
云南白药酊(口服)	2.5	26.0 ± 0.5	4.8 ± 2.1 *	7.5 ± 2.3 *	9.5 ± 3.4 *	9.0 ± 1.7 *	8.9 ± 3.8
云南白药酊(口服)	1.25	26.1 ± 0.9	5.9 ± 2.3 *	8.8 ± 3.2	10.9 ± 3.2 *	11.0 ± 3.4	7.5 ± 3.1 *
云南白药酊(口服)	0.63	26.0 ± 0.7	5.6 ± 2.4 *	10.2 ± 2.7	11.2 ± 3.4 *	9.5 ± 2.8 *	8.3 ± 3.4
云南白药酊(口服 + 外用)	2.5	26.3 ± 1.0	4.2 ± 2.6 *	8.1 ± 3.0 *	10.1 ± 2.4 *	10.2 ± 2.4 *	7.3 ± 1.9 *
云南白药酊(口服 + 外用)	1.25	25.9 ± 0.7	4.6 ± 3.2 *	9.9 ± 4.2	11.8 ± 3.0	9.6 ± 3.6 *	8.0 ± 2.9
云南白药酊(口服 + 外用)	0.63	26.3 ± 0.8	5.4 ± 3.0 *	9.3 ± 2.9 *	10.4 ± 2.7 *	10.0 ± 3.2	7.6 ± 2.2 *

注：* 与模型对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 云南白药酊对佐剂性关节炎大鼠前足红肿评分的影响（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）

组别	剂量 /(mL/kg)	致炎后不同时间前足红肿评分				
		致炎后 9d	致炎后 12d	致炎后 15d	致炎后 18d	致炎后 21d
模型	—	0.67 ± 0.65	1.25 ± 0.75	1.58 ± 0.79	1.92 ± 0.51	1.58 ± 0.51
阿司匹林(口服)	0.15	0.40 ± 0.52	0.90 ± 0.74	1.10 ± 0.57	1.30 ± 0.82	1.20 ± 0.79
正骨水	外用	0.50 ± 0.53	0.80 ± 0.79	0.90 ± 0.74	1.10 ± 0.74 *	0.90 ± 0.57
云南白药酊	外用	0.40 ± 0.52	1.30 ± 0.67	1.60 ± 0.52	1.50 ± 0.53	1.10 ± 0.32
云南白药酊(口服)	2.5	0.70 ± 0.48	1.00 ± 0.82	1.20 ± 0.63	1.30 ± 0.67 *	1.10 ± 0.74
云南白药酊(口服)	1.25	0.50 ± 0.53	0.80 ± 0.63	1.30 ± 0.82	1.40 ± 0.70	0.90 ± 0.74
云南白药酊(口服)	0.63	0.60 ± 0.52	1.30 ± 0.48	1.60 ± 0.84	1.40 ± 0.52	0.70 ± 0.67 *
云南白药酊(口服 + 外用)	2.5	0.40 ± 0.52	0.90 ± 0.88	1.20 ± 0.92	1.30 ± 0.67 *	0.80 ± 0.79 *
云南白药酊(口服 + 外用)	1.25	0.60 ± 0.52	1.00 ± 0.67	1.40 ± 0.97	1.30 ± 0.67 *	0.60 ± 0.70 *
云南白药酊(口服 + 外用)	0.63	0.80 ± 0.42	1.30 ± 0.67	1.70 ± 0.95	1.60 ± 0.70	0.90 ± 0.57

注：* 与模型对照组比较, $P < 0.05$ 。

3.2 云南白药酊对尿酸钠致大鼠关节致痛的影响

从表 4 结果可见, 云南白药酊口服以及口服加外用后各时段足踝肿胀度均低于对照组, 多数时段与对照组相比有统计学差异 ($P < 0.05$), 提示云南白药酊灌胃有一定的抑制尿酸钠致大鼠关节炎肿胀的作用; 云南白药酊单纯外用组虽然用药后多数

时段足踝肿胀度也低于对照组, 但均无统计学差异; 此外, 外用加灌胃各组用药后多数时段足踝肿胀度均低于单纯外用组, 部分时段（如致炎后 2h 外用加中、低剂灌胃组以及致炎后 6, 24h 外用加高剂量灌胃组）存在统计学差异 ($P < 0.05$), 提示外用加灌胃各组作用优于单纯外用组。

从表 5 结果可见，云南白药酊各用药组用药后各时段步态计分均低于同期对照组，且多数有统计学差异（ $P<0.05$ ），提示云南白药酊无论是单纯外用或灌胃对尿酸钠致关节炎大鼠的关节疼痛均有较好的抑制作用；同时，由于外用加灌胃各组用药

后多数时段步态计分低于单纯外用组，部分时段（如致炎后 4，6，24h 外用加高剂量灌胃组）存在统计学差异（ $P<0.05$ ），提示外用加灌胃各组作用优于单纯外用组。

表 4 云南白药酊对尿酸钠致大鼠关节炎（足踝）肿胀度的影响（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=10$ ）

组别	剂量/ (mL/kg)	致炎前 周长/mm	致炎后不同时间肿胀度/%			
			致炎后 2h	致炎后 4h	致炎后 6h	致炎后 24h
对照	—	21.1±0.5	26.4±7.4	27.2±8.0	34.6±8.4	18.6±6.7
阿司匹林(口服)	0.15	21.0±0.6	27.0±6.8	21.3±7.3	19.4±9.5 [*]	13.4±9.0
正骨水	外用	20.8±0.8	32.9±8.7	32.2±9.1	34.0±8.3	20.8±5.2
云南白药酊	外用	21.3±0.8	25.0±4.8	25.4±5.0	29.3±7.7	15.4±6.2
云南白药酊(口服)	2.5	20.9±0.6	19.6±4.8 [*]	19.2±6.1 [*]	24.7±6.6 [*]	13.9±7.6
云南白药酊(口服)	1.25	21.5±0.5	23.7±7.6	23.5±6.6	27.0±7.7 [*]	11.2±6.7 [*]
云南白药酊(口服)	0.63	21.4±0.7	25.8±6.4	24.9±7.0	26.4±6.2 [*]	10.1±6.3 [*]
云南白药酊(口服+外用)	2.5	21.2±0.9	21.8±4.9	21.8±7.4	17.5±7.9 [*]	6.7±4.8 [*]
云南白药酊(口服+外用)	1.25	21.5±1.0	20.5±5.0 [*]	23.0±10.3	22.5±8.5 [*]	11.3±7.6 [*]
云南白药酊(口服+外用)	0.63	21.3±0.5	19.2±7.6 [*]	20.7±9.9	24.4±6.1 [*]	11.1±5.1 [*]

注：^{*}与模型对照组比较， $P<0.05$ ；与云南白药酊单纯外用组比较， $P<0.05$ 。

表 5 云南白药酊对尿酸钠致大鼠关节疼痛的影响（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=10$ ）

组别	剂量/ (mL/kg)	致炎后不同时间步态计分				
		2h	4h	6h	24h	48h
对照	—	3.2±0.9	3.1±0.8	3.0±0.6	2.0±0.5	1.2±0.4
阿司匹林(口服)	0.15	2.9±0.9	2.6±0.8	2.1±0.2 [*]	1.3±0.6 [*]	0.3±0.4 [*]
正骨水	外用	2.0±0.7 [*]	2.6±0.7	2.8±0.5	2.1±0.8	1.0±0.6
云南白药酊	外用	2.0±0.7 [*]	2.3±0.4 [*]	2.5±0.5 [*]	1.4±0.4 [*]	0.4±0.4 [*]
云南白药酊(口服)	2.5	2.2±1.0 [*]	2.4±0.7 [*]	2.3±0.4 [*]	1.3±0.5 [*]	0.6±0.7 [*]
云南白药酊(口服)	1.25	2.4±1.0 [*]	2.8±0.6	2.3±0.6 [*]	1.4±0.7 [*]	0.5±0.5 [*]
云南白药酊(口服)	0.63	2.7±0.9	2.5±0.5 [*]	2.4±0.6 [*]	1.9±0.6	0.7±0.4 [*]
云南白药酊(口服+外用)	2.5	1.5±0.7 [*]	1.5±1.0 [*]	1.5±1.0 [*]	0.9±0.7 [*]	0.3±0.4 [*]
云南白药酊(口服+外用)	1.25	2.0±1.1 [*]	2.9±0.9	2.3±0.6 [*]	1.6±0.7 [*]	0.8±0.6 [*]
云南白药酊(口服+外用)	0.63	1.8±0.8 [*]	2.1±0.7 [*]	2.0±0.8 [*]	1.2±0.7 [*]	0.6±0.8 [*]

注：^{*}与模型对照组比较， $P<0.05$ ；与云南白药酊单纯外用组比较， $P<0.05$ 。

4 讨论

云南白药酊口服或外用能明显抑制佐剂性关节炎大鼠致炎足的原发性肿胀以及对侧足的继发性肿胀,降低红肿计分,表明云南白药酊对大鼠佐剂性关节炎有治疗作用,而且口服加外用各组对佐剂性关节炎大鼠的原发病变的抑制作用优于单纯外用组。云南白药酊口服或口服加外用能明显抑制尿酸钠致大鼠关节炎肿胀,均能明显降低该模型大鼠步态计分,表明云南白药酊对尿酸钠致关节炎大鼠的关节肿胀以及关节疼痛均有较好的抑制作用,且口服加外用各组用药后多数时段步态计分低于单纯外用组。云南白药酊是一个既能外用又能口服的中药制剂,对于跌打损伤、风湿麻木、筋骨及关节疼痛、肌肉酸痛等疾病有较好的治疗作用,口服加外用效果更佳。

[参考文献]

[1]高崇昆,刘国忠,张立群,等. 云南白药探秘[M]. 昆明:云南科技出版社,2002:12.

[2]李晓红,赵永娜,李兵兰,等. 滇产粗根荨麻水提取部分对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- α 的影响[J]. 云南中医学院学报,2007,30(6):21.

[3]张雯丽,肖金鱼. 风湿痛消丸对佐剂性关节炎模型动物的抗炎镇痛作用研究[J]. 中国中医急症,2011,20(1):96.

[4]张荒生,王进军. 痛风颗粒对尿酸钠关节炎模型大鼠踝关节肿胀度、血清 LP-PLA2 的影响[J]. 中国中医急症,2009,18(7):1133.

[5]张春,唐怡,刘军,等. 痛风灵方对急性痛性关节炎大鼠步态和关节周径变化的影响[J]. 中国临床康复,2004,8(23):4802-4804.

(编辑:岳胜难)

Study the Anti - Inflammatory Effects of Yunnanbaiyao Tincture

ZHANG Li - qun¹, YAN Jun - ling¹, ZHANG Xin - yue²,

LI Qing², CHEN Ai - jun², WANG Bi - han², ZHANG Lin - li²

(1. Academe of Yunnan Baiyao, Yunnan Baiyao Group Co. , Ltd. , Kunming Yunnan 650032, China;

2. Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou Zhejiang 310013, China)

[ABSTRACT] Objective: To investigate the Anti - inflammatory effects of orally or topical plus intragastric administration of Yunnanbaiyao tincture in rats. Methods: The anti - inflammatory effect of Yunnanbaiyao tincture was investigated not only on rats model of adjuvant arthritis induced by Freund's complete adjuvant, but also on joint pain caused by uric acid sodium. Results: The Yunnanbaiyao tincture were given by external or intragastric administration could significantly alleviate the primary swelling of on foot subjected to being injected Freund's complete adjuvant, and also could extenuate secondary swelling on contralateral foot. At the same time, it could reduce to the swelling score of the forefoot. In rats model of joint pain caused by uric acid sodium, orally or topical plus intragastric administration of Yunnanbaiyao tincture could significantly inhibit the swelling of rat arthritis, and significantly reduce the gait score about rats. Conclusion: Intragastric or topical administration of Yunnanbaiyao tincture has obvious anti - inflammatory not only on rats model of adjuvant arthritis induced by Freund's complete adjuvant, but also on joint pain caused by uric acid sodium. Topical plus intragastric administration of Yunnanbaiyao tincture shows a certain synergistic effects in some pharmacodynamic trials. Moreover, topical administration of Yunnanbaiyao tincture has positive effects on microcirculation in mice.

[KEY WORDS] Yunnanbaiyao tincture; orally or topical plus; anti - inflammatory; pharmacodynamics