



· 药理 ·

马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠的治疗作用

郑咏秋¹, 吴珍珍², 刘建勋^{1*}, 胡杰², 杨驰¹

(1. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091;
2. 北京因科瑞斯生物制品研究所, 北京 102209)

[摘要] 目的:观察马钱子总碱囊泡凝胶对佐剂性关节炎(AA)大鼠的治疗作用及其机制。方法:SD 大鼠随机分为 9 组:正常组、AA 模型组、马钱子总碱囊泡凝胶高、中、低剂量(25,12.5,6.25 mg·kg⁻¹)组、马钱子总碱药物凝胶高、中、低剂量(25,12.5,6.25 mg·kg⁻¹)组和扶他林对照组(双氯芬酸二乙胺乳胶剂,50 mg·kg⁻¹)。除正常组外,其余各组均以弗氏完全佐剂(FCA)每鼠左后足跖皮内注射 0.1 mL 致炎,各给药组在大鼠足趾部分均匀涂抹药物并用油纸包裹。足容积法测量继发足肿胀度,进行疼痛评分和多发性关节炎评分,HE 染色观察关节病理损伤,酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定白细胞介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、前列腺素(PGE₂)、白细胞介素 6(IL-6)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达。结果:与模型组相比,囊泡凝胶和药物凝胶可明显减轻 AA 大鼠的继发侧足爪肿胀度(17~21 d)。马钱子总碱囊泡凝胶和药物凝胶可有效抑制大鼠多发性关节炎指数,减轻关节病理学损伤,马钱子总碱囊泡凝胶还可降低滑膜组织匀浆上清液 IL-1, TNF- α , PGE₂, IL-6 水平和提高 VEGF 水平。结论:马钱子总碱囊泡凝胶可拮抗大鼠 AA 发展,其作用机制与抑制炎症介质的生成密切相关。

[关键词] 马钱子总碱;囊泡凝胶;佐剂性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,以多个关节的疼痛、肿胀和功能障碍为主要特征,病因不明,严重危害着人类的身体健康。至今尚无理想的抗类风湿性关节炎药物,开发标本兼治、安全有效、毒性作用较小的天然药物有着重要的实际价值。中药治疗 RA 有着悠久的历史。近年来,对以马钱子为主药治疗类风湿性关节炎的研究已取得了极大的进展,已经从单纯的临床治疗转向了实验研究。在临床治疗方面,采用不同的剂型治疗 RA,以临床症状、体征、关节功能、改善血沉、类风湿因子等为观察指标,取得了满意的疗效^[1]。佐剂性关节炎(adjutant arthritis, AA)大鼠模型是评价防治 RA 药物的常用动物模型之一,故本实验选择 AA 大鼠作为验证疗效的实验动物。

中药马钱子是目前临床上治疗诸如痛风、关节炎、跌打损伤等多种痛性疾病的主要药物之一。现代药理研究也表明,马钱子总生物碱对原发及继性

关节炎具有较好疗效^[2]。马钱子及其制剂的药动学研究表明,马钱子碱和土的宁的半衰期较短。马钱子总碱经皮吸收后能够被快速消除,不利于镇痛作用的发挥^[3]。而且毒性大、吸收少、起效慢也制约马钱子的临床应用。

非离子型表面活性剂囊泡,是由非离子形式的两亲性物质和胆固醇在亲水介质中自组装形成的具有闭合双分子层膜结构的封闭体系,简称囊泡。其结构与脂质体十分相似,兼容了脂质体的优点,可缓释,控释,靶向,减轻药物毒副作用,并且由于囊材由非离子表面活性剂组成,对皮肤和黏膜刺激性小而渗透性大大优于脂质体,并且因为自身柔性较强,在透皮时不易破碎,也大大优于脂质体,成为透皮给药中一个新的富有潜力的给药系统^[4-6]。将囊泡制成囊泡凝胶,高分子凝胶为囊泡提供骨架支撑,避免囊泡的聚集问题,解决囊泡的稳定性,同时也为囊泡释放药物起到协同缓控释作用,故选择囊泡凝胶剂透皮给药,可提高关节部位的药物浓度,降低药物毒性,提高疗效,作为药贮库,发挥缓释作用,同时可达到循环系统,发挥免疫调节功能作用。本研究观察了马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠的治疗作用,并探讨了其可能的作用机制。

[稿件编号] 20110825002

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大项目(2009ZX09103-395)

[通信作者] *刘建勋, Tel: (010)62835601, E-mail: Liuju0324@ sina.com



1 材料

马钱子总碱(自制,纯度 > 90%),失水山梨醇单硬脂酸酯(Span 60,进口分装);胆固醇[中国医药(集团)化学试剂有限公司];卡波姆 980(美国诺誉),乙醇、丙二醇、甘油等均为分析纯。Wistar 大鼠,雄性,体重 180 ~ 220 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号 SCXK(京)2006-0009。

2 方法

2.1 马钱子总碱囊泡凝胶的制备 采用主动载药法-pH 梯度法制备马钱子总碱囊泡,按处方比例称取囊材、稳定剂共溶于乙醇,将乙醇液缓缓注入含马钱子总碱的缓冲液中,于一定温度下搅拌,直至乙醇挥尽,调 pH 至 6 ~ 7,继续搅拌 1 h 即得到蓝色乳光的马钱子总碱囊泡。将适量卡波姆 980 加入少量水置 500 mL 烧杯中充分溶胀,调节 pH 至中性,称取保湿剂适量与卡波姆混合,加入适量抑菌剂和促渗剂搅拌均匀,加去离子水至总量为 50.0 g 备用;称取含不同载药量的 20 g 囊泡溶液与以上 20.0 g 卡波姆凝胶混合均匀,配成含不同药量的马钱子总碱囊泡凝胶;称取 20 g 去离子水与以上 20.0 g 含马钱子总碱卡波姆凝胶混合均匀,配成含不同药量马钱子总碱凝胶剂,备用。

2.2 大鼠 AA 模型的制备与评价 将同一批号的卡介苗 80 °C 灭活 1 h,以高压灭菌的液体石蜡配成 10 g · L⁻¹ 的乳剂,充分碾磨混匀即得完全 FCA。于每鼠左后足跖皮内注射 FCA 0.1 mL 致炎。在致炎前及致炎后第 0,5,9,13,17,21 天测定体重,并用足容积测量仪测定大鼠右侧足爪容积,求出肿胀度 = 致炎后容积 - 致炎前容积,以观察 AA 大鼠的继发炎症变化情况。同时采用关节评分法^[6](0 ~ 4 级),得出关节炎指数(arthritic index, AI),每肢 AI 最高分数为 4 分,未注射佐剂的 3 个肢体 AI 之和代表每只大鼠的 AI,最高值为 12。具体评分标准如下,0 分:无红肿;1 分:趾关节红肿;2 分:趾关节和足趾肿胀;3 分:踝关节以下的足爪肿胀;4 分:包括踝关节在内的全部足爪肿胀。

2.3 动物分组及给药方案 大鼠随机分 9 组:正常组、AA 模型组、马钱子总碱囊泡凝胶高、中、低剂量组(25,12.5,6.25 mg · kg⁻¹)、马钱子总碱药物凝胶高、中、低剂量组(25,12.5,6.25 mg · kg⁻¹)和扶他林对照组(双氯芬酸二乙胺乳胶剂 50 mg · kg⁻¹)。除正常组外,其余各组均以 FCA 每鼠左后足足趾内

皮注射 FCA 0.1 mL 致炎。致炎后第 14 天至第 21 天每日给予油纸包裹药膏,敷于大鼠右后足部,再用医用胶布包裹,防止药物脱落,正常组及模型组敷以等量基质(不含药)。6 h 后去除胶布,洗净大鼠左足。正常组和 AA 模型辅以等量溶媒。

2.4 屈关节疼痛评分 疼痛实验参照文献慢性关节痛的测定评分方法及标准略以改进^[2]。踝关节疼痛实验评分方法:将大鼠装进特制的鼠筒内,后腿及尾部伸出筒外,稳定几分钟后测定,向脚掌侧缓慢屈曲动物的一侧踝关节,每隔 5 s 进行 1 次,共 5 次。屈关节时,动物出现短促而明显的缩腿反应或嘶叫评 1 分,无反应 0 分,每侧踝关节的评分为 0 ~ 5 分。

2.5 病理组织学检查 大鼠关节用 10% 甲醛固定,5% HNO₃ 脱钙、不同浓度梯度乙醇逐级脱水,石蜡包埋,切片,HE 染色,OLYMPUS 光学显微镜观察踝关节病理组织学变化并摄片。

2.6 AA 大鼠关节滑膜组织的采集 FCA 致炎后第 22 天脱颈椎处死大鼠,置于 0.1% 新洁尔灭液中浸泡 15 min,于膝关节正中纵行切开皮肤,分离肌肉,露出膝盖骨,继续向下分离,可见平滑光亮的滑膜组织;用手术刀分离关节囊的滑膜层和纤维层,然后取出滑膜层组织。用同法采集另一侧膝关节滑膜层组织。每一只大鼠可采集双侧滑膜组织约 15 ~ 20 mg。

2.7 IL-1, TNF- α , PGE₂, IL-6 和 VEGF 含量测定 将滑膜组织按 15 mg / 1 mL 裂解液(碧云天生物技术公司产品)匀浆,3 000 × g 离心并取上清,BCA 法测定蛋白含量,重新定量为 1 g · L⁻¹,按 ELISA 试剂盒说明书要求进行测定。

2.8 统计学处理 计量资料的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;用方差分析或 Student's *t* 检验比较组间差异的显著性。

3 结果

3.1 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠继发侧关节肿胀度的影响 AA 大鼠于注射 FCA 后 1 ~ 3 d 表现为急性局部炎症;后逐渐减轻,即急性炎症缓解期(7 ~ 12 d);继而出现迟发型超敏反应,表现为对侧和前肢足爪肿胀,耳、尾出现炎性结节和红斑并伴有体重下降。本试验各免疫大鼠于 FCA 致炎后 13, 17, 21 d 表现为明显继发侧足爪肿胀。与模型组相比,囊泡凝胶(25,12.5 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d)和药物凝胶(25 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d)可明显减轻 AA 大鼠的足爪肿胀度(17 ~ 21 d);对照药(50 mg · kg⁻¹,



14 ~ 21 d) 对 AA 大鼠继发侧关节肿胀的抑制作用 与囊泡凝胶和药物凝胶相近(表 1)。

表 1 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠继发侧关节肿胀度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of niosome encapsulated total alkali of nux vomica on paw swelling of AA rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	关节肿胀度/mL		
		13 d	17 d	21 d
正常	-	0.216 ± 0.066	0.213 ± 0.091 ³⁾	0.257 ± 0.069 ³⁾
佐剂 AA 模型	-	0.817 ± 0.051	1.049 ± 0.090	1.143 ± 0.949
囊泡凝胶	25	0.865 ± 0.076	0.812 ± 0.116 ³⁾	0.832 ± 0.104 ³⁾
	12.5	0.895 ± 0.164	0.818 ± 0.109 ²⁾	0.886 ± 0.095 ²⁾
	6.25	0.801 ± 0.091	0.915 ± 0.106	1.011 ± 0.155
药物凝胶	25	0.946 ± 0.148	0.866 ± 0.068 ¹⁾	0.898 ± 0.154 ²⁾
	12.5	0.867 ± 0.161	0.918 ± 0.174	0.986 ± 0.209
	6.25	0.879 ± 0.146	1.026 ± 0.120	1.072 ± 0.131
扶他林	50	0.996 ± 0.122	0.865 ± 0.118 ¹⁾	0.809 ± 0.169 ²⁾

注:与模型组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$;与药物凝胶 12.5 mg · kg⁻¹组相比⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2,3,5 同)。

3.2 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠多发性关节炎指数的影响 注射 FCA 致炎后 17 ~ 21 d, 各免疫大鼠出现全身症状, 表现为未注射佐剂的其余 3 个肢体关节红肿、变形, 耳部及尾部结节, 行走不便。囊泡凝胶(25, 12.5 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d) 和药物凝胶(25 mg · kg⁻¹) 可有效抑制大鼠多

发性关节炎指数(17, 21 d), 与对照药扶他林(50 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d) 抑制效应近似。囊泡凝胶(6.25 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d) 在第 21 天对 AA 大鼠多发性关节炎指数也有抑制。囊泡凝胶中剂量组(12.5 mg · kg⁻¹) 疗效明显优于药物凝胶中剂量组(表 2)。

表 2 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠多发性关节炎指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of niosome encapsulated total alkali of nux vomica on polyarthritis index of AA rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	关节炎指数		
		13 d	17 d	21 d
佐剂 AA 模型	-	10 ± 0.82	10.8 ± 0.79	11.8 ± 0.42
囊泡凝胶	25	9.6 ± 0.96	6.60 ± 1.07 ³⁾	6.8 ± 1.03 ³⁾
	12.5	9.7 ± 0.67	7.2 ± 1.033 ³⁾	7.7 ± 1.25 ^{3, 4)}
	6.25	8.7 ± 1.95	9.3 ± 1.42	9.7 ± 1.94 ¹⁾
药物凝胶	25	9.6 ± 0.84	7.1 ± 1.29 ³⁾	7.8 ± 1.23 ³⁾
	12.5	9.6 ± 0.70	10.1 ± 0.74	10.6 ± 0.96
	6.25	8.8 ± 2.10	9.8 ± 1.48	10.3 ± 1.16
扶他林	50	9.7 ± 0.82	7.9 ± 1.45 ³⁾	8.2 ± 1.68 ³⁾

3.3 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠屈关节疼痛评分的影响 正常组大鼠各时间段(13, 17, 21 d) 继发侧屈关节疼痛评分一致, 而同一时间内, AA 模型组与正常组的疼痛评分差异有高度显著性($P < 0.01$)。囊泡凝胶(25, 12.5 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d) 和药物凝胶(25 mg · kg⁻¹) 可有效缓解 AA 大鼠屈关

节疼痛(17, 21 d), 与对照药扶他林(50 mg · kg⁻¹, 14 ~ 21 d) 抑制效应近似(表 3)。

3.4 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠体重的影响

注射 FCA 致炎后, 免疫大鼠于继发性炎症反应期食欲下降、体重减轻、明显消瘦。囊泡凝胶和药物凝胶各剂量组对 AA 大鼠体重无明显影响(表 4)。



表 3 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠屈关节疼痛评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of niosome encapsulated total alkali of nux vomica on pain response score of AA rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	疼痛评分		
		13 d	17 d	21 d
正常	-	0.5 ± 0.53 ³⁾	0.6 ± 0.52 ³⁾	0.8 ± 0.79 ³⁾
佐剂 AA 模型	-	3.7 ± 0.95	4.7 ± 0.48	4.5 ± 0.70
囊泡凝胶	25	2.8 ± 1.03	1.9 ± 0.74 ³⁾	2.1 ± 0.99 ³⁾
	12.5	3.4 ± 0.97	2.7 ± 0.82 ³⁾	2.6 ± 0.97 ²⁾
	6.25	3.1 ± 0.99	3.7 ± 0.67	3.3 ± 0.95
药物凝胶	25	3.0 ± 1.05	3.0 ± 0.82 ³⁾	2.8 ± 0.92 ²⁾
	12.5	3.1 ± 0.74	3.8 ± 0.92	3.3 ± 0.82
	6.25	3.1 ± 0.57	3.9 ± 0.74	3.8 ± 1.03
扶他林	50	3.1 ± 1.20	2.5 ± 1.08 ³⁾	2.6 ± 1.17 ²⁾

表 4 囊泡凝胶和药物凝胶对 AA 大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of niosome encapsulated total alkali of nux vomica on body weight of AA rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	体重/g		
		13 d	17 d	21 d
正常	-	269.40 ± 9.62	289.00 ± 8.84	310.00 ± 10.04
佐剂 AA 模型	-	228.70 ± 7.33 ¹⁾	238.30 ± 6.53 ¹⁾	243.90 ± 7.59 ¹⁾
囊泡凝胶	25	235.60 ± 5.76	244.10 ± 6.89	251.80 ± 6.63
	12.5	231.40 ± 7.93	240.60 ± 7.92	248.30 ± 7.20
	6.25	232.00 ± 10.01	241.20 ± 7.96	246.70 ± 7.36
药物凝胶	25	223.10 ± 6.66	236.40 ± 5.62	245.40 ± 8.44
	12.5	230.90 ± 12.58	245.40 ± 9.17	251.00 ± 10.72
	6.25	226.30 ± 6.84	235.20 ± 6.68	236.10 ± 14.96
扶他林	50	233.40 ± 6.55	245.90 ± 9.18	250.50 ± 10.71

注:与正常组相比¹⁾P < 0.01。

3.5 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠关节病理的影响 光学显微镜下,正常大鼠膝关节病理形态特点是:滑膜组织内膜多为单层、体积较大、核深染或低立方体型滑膜细胞组成;软骨表面光滑,由表面向下大致分为 4 层:第 1 层由 1~3 层扁平状软骨细胞组成的扁平层,第 2 层是过渡细胞层,然后是呈柱状排列的放射层,最后是钙化软骨层,过度层与软骨层之间有一深染的波浪状潮线。AA 模型组大鼠关节病变主要表现为滑膜组织增厚,由 3~4 层滑膜细胞构成,滑膜细胞成卵圆形;软骨破坏;软骨炎性浸润;胶原纤维增生,新血管形成,有明显的血管翳,各用药组可不同程度减轻以上变化,主要表现为滑膜轻度增生,淋巴细胞浸润减少,血管翳萎缩及新生毛细血管减少(图 1)。

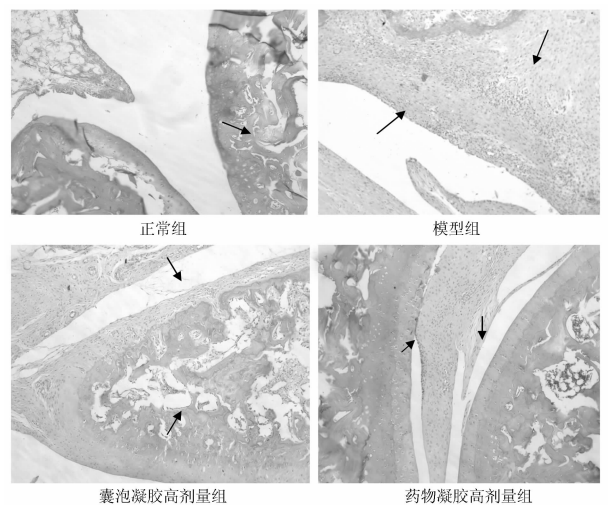


图 1 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠关节病理的影响
Fig. 1 Effects of niosome encapsulated total alkali of nux vomica on articular pathology of AA rats



3.6 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠关节滑膜组织炎性介质的影响 注射 FCA 致炎后,免疫大鼠继发侧关节滑膜组织炎性介质水平 IL-1, PGE₂, IL-6, TNF- α 和 VEGF 升高。马钱子总碱囊

泡凝胶可有效降低继发侧关节滑膜组织炎性介质水平,马钱子总碱药物凝胶(25 mg · kg⁻¹)则只对继发侧关节滑膜组织 PGE₂ 水平有抑制作用(表 5)。

表 5 AA 大鼠关节滑膜组织炎性介质的影响

Table 5 Effects of Niosome encapsulated total alkali of nux vomica on synovial cytokines concentration

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	IL-1 /ng · L ⁻¹	TNF- α /ng · L ⁻¹	VEGF /ng · L ⁻¹	IL-6 /ng · L ⁻¹	PGE ₂ /ng · L ⁻¹
正常	-	43.1 ± 13.5 ²⁾	152.6 ± 24.0 ²⁾	18.96 ± 6.05 ²⁾	16.2 ± 7.3 ²⁾	211.1 ± 32.5 ²⁾
佐剂 AA 模型	-	156.7 ± 32.3	321.5 ± 37.5	59.22 ± 10.73	53.5 ± 10.6	379.12 ± 43.4
囊泡凝胶	25	92.6 ± 53.7 ²⁾	206.7 ± 28.9 ²⁾	47.24 ± 7.65 ¹⁾	37.2 ± 12.9 ²⁾	286.5 ± 34.2 ²⁾
	12.5	112.5 ± 62.2	199.5 ± 58.7 ²⁾	52.36 ± 6.19	44.6 ± 12.5	298.6 ± 52.7 ²⁾
	6.25	138.3 ± 43.7	279.4 ± 32.1 ¹⁾	53.98 ± 7.27	50.9 ± 11.3	345.3 ± 72.8
药物凝胶	25	131.2 ± 39.1	298.6 ± 48.5	51.56 ± 8.25	49.1 ± 10.3	304.5 ± 46.8 ²⁾
扶他林	50	96.4 ± 51.6 ²⁾	237.70 ± 34.1 ²⁾	56.19 ± 7.46	39.1 ± 10.7 ²⁾	302.9 ± 49.2 ²⁾

4 讨论

从以上药理研究结果中可看出,马钱子总碱囊泡凝胶对佐剂性关节炎有较好的疗效,囊泡凝胶与药物凝胶相比具有更良好的透皮性能^[7];马钱子总碱中含量高组分之一马钱子碱具有镇痛、抗炎、促进软骨细胞增殖、免疫调节作用,马钱子总碱中另一含量高的组分土的宁药理研究显示,其镇痛作用弱于马钱子碱,暂未发现抗炎作用。

长期的临床实践和药理研究发现,以马钱子为主药治疗类风湿关节炎有较明显的疗效,也和中医学中马钱子“通络止痛、散结消肿”功效相对应,同时马钱子为常用毒性药材,治疗量和安全量较接近,内服易中毒,但外用则较安全,其外用活络、止痛、散结又胜于它药,更避免了口服的毒性问题。近年来,有关马钱子单味或复方外用的报告日渐增多,涉及的剂型包括酊剂、油剂、膏剂、硬膏剂、橡胶膏、喷雾剂、涂膜剂等^[8-11],但马钱子生物碱中含量高的马钱子碱和土的宁,半衰期较短,不利于镇痛作用的发挥,因此,在药物的选用、给药途径以及药物的剂型制备等方面必须要有针对性。

提取马钱子药理活性强的总生物碱,并根据所治疗疾病和药物成分的物理化学性质及药理作用特点,采取囊泡凝胶这一新型给药系统。囊泡凝胶作为皮肤透皮靶向制剂,应用于关节皮肤局部,透皮吸收后,在关节局部发挥抗炎、镇痛疗效,克服了其他用药方式不易达到患病部位的缺点,缓解了局部症

状,并且在用药部位形成药物贮库,在用药部位以一定速率持续不断地释放药物,可发挥免疫调节等作用,解决了马钱子制剂技术及临床应用的瓶颈技术,将为治疗重大疑难疾病类风湿关节炎提供一种具有良好前景的创新中医药。

[参考文献]

[1] 何富兰. 马钱子治疗类风湿性关节炎的研究近况[J]. 湖南中医杂志, 2006, 22(5): 94.

[2] 徐丽君, 魏世超, 陆付耳, 等. 马钱子若干组分治疗实验性关节炎的比较研究[J]. 同济医科大学学报, 2001, 30(6): 564.

[3] 胡巍. 马钱子碱经皮给药的镇痛作用[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(2): 386.

[4] M J C Choi, H I M Maibach. Liposomes and niosome as topical drug delivery systems[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2005, 18(5): 209.

[5] Sanyog Jain, Rakesh Kumar Sharma, S P Vyas. Chitosan nanoparticles encapsulated vesicular systems for oral immunization: preparation, *in vitro* and *in vivo* characterization[J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(3): 303.

[6] Khaksa G, D'Souza R, Lewis S, et al. Pharmacokinetic study of niosome encapsulated insulin[J]. Indian J Experimental Biol, 2000, 38(9): 901.

[7] 吴珍珍, 胡杰, 胡克菲, 等. 马钱子总碱囊泡凝胶的体外透皮扩散和抗炎作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 7.

[8] 孙玉明, 李建春, 宋金春. 反相高效液相色谱法同时测定马钱子酊中土的宁和二甲氧基土的宁的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(9): 544.

[9] 周文英, 杨准, 李玉芝, 等. HPLC 法测定东乐膏中马钱子生物碱的含量[J]. 河北职工医学院学报, 2000, 17(4): 31.

[10] 孙亦群, 黄月纯, 席萍. 九分喷雾剂中土的宁和马钱子碱的



含量测定[J]. 中国药业, 2005, 14(1): 36.

临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(1): 24.

[11] 杨柏灿. 运用纳米马钱子碱脂质体治疗类风湿性关节炎的

Therapeutic effect of nux vomica total alkali gel on adjuvants arthritis rats

ZHENG Yongqiu¹, WU Zhenzhen², LIU Jianxun^{1*}, HU Jie², YANG Chi¹

(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Institute of Beijing Increase Biological Products, Beijing 102209, China)

[**Abstract**] **Objective:** To observe the therapeutic effect and mechanism of nux vomica total alkali gel (NVTAG) on adjuvants arthritis (AA) rats. **Method:** SD rats were randomly divided into nine groups: the normal group, the AA model group, NVTAG high, middle and low-dose (25, 12.5, 6.25 mg · kg⁻¹) groups and the Votalin control (diclofenac diethylamine emulgel, 50 mg · kg⁻¹) group. Except for the normal group, the remaining groups were transcutaneously administered with 0.1 mL Freund's adjuvant complete (FCA) for inflammation in left rear feet and then evenly treated with medicine and packed with oilpapers. The foot volume method was adopted to determine foot swelling degree, with pain scoring and polyarthritis scoring. HE staining was used to observe arthro-pathologic injury. The content of prostaglandin E₂ (PGE₂), interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor (TNF-α) and vascular epidermal growth factor (VEGF) in synovium homogenates were measured by enzyme-linked immuno-absorbent assay (ELISA) respectively. **Result:** Compared with the model group, NVTAG and control gel can obviously reduce the foot swelling degree, polyarthritis indicators and relieve arthro-pathologic injury in AA rats (17-21 d). The levels of IL-1, PGE₂, IL-6, VEGF and TNF-α in synovial homogenates of AA rats were also reduced by NVTAG significantly. **Conclusion:** NVTAG shows an antergic effect on AA progress in rats, which is closely related to inhibition of development of inflammatory mediator.

[**Key words**] nux vomica total alkali; noisome; adjuvant arthritis

doi:10.4268/cjmm20121019

[责任编辑 张宁宁]