

- [21] SEEMAN E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength [J]. *Rheumatology*, 2008, 47(Suppl 4): 2-8.
- [22] LECLERC N, NOH T, KHOKHAR A, et al. Glucocorticoids inhibit osteocalcin transcription in osteoblasts by suppressing Egr2/Krox20-binding enhancer [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(3): 929-939.
- [23] IVASKA K K, HENTUNEN T A, VÄÄRÄNIEMI J, et al. Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption *in vitro* [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18361-18369.
- [24] LI Y, ZHANG X, PENG H, et al. Effects of anhydrocaritin and 2"-hydroxy-3"-en-anhydrocaritin on the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblasts [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(11): 1461-1464.
- [25] LEE N K, KARSENTY G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(5): 161-166.
- [26] FERRON M, HINOI E, KARSENTY G, et al. Osteocalcin differentially regulates  $\beta$  cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice [J]. *PNAS*, 2008, 105(13): 5266-5270.
- [27] CHAUHAN A, SHARMA P K, SRIVASTAVA P, et al. Plants having potential antidiabetic activity: a review [J]. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2(3): 369-387.
- [28] WEINSTEIN R S, JILKA R L, PARFITT A M, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(2): 274-282.
- [29] ELSHAL M F, ALMALKI A L, HUSSEIN H K, et al. Synergistic antiosteoporotic effect of *Lepidium Sativum* and alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in wistar rats [J]. *AJOL*, 2013, 10(5): 267-273.
- [30] CHUN Y, PETER D, MARINER, et al. Cell-mediated delivery of glucocorticoids from thiolene hydrogels [J]. *J Control Release*, 2012, 162(3): 612-618.
- [31] O'BRIEN C A, JIA D, PLOTKIN L I, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(4): 1835-1841.
- [32] LIN L, HRON J D, PENG S L, et al. Regulation of NF-kappaB, Th activation, and autoinflammation by the forkhead transcription factor Foxo3a [J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 203-213.
- [33] WANG J C, DERYNCK M K, NONAKA D F, et al. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) scanning identifies primary glucocorticoid receptor target genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(44): 15603-15608.
- [34] MING L G, CHEN K M, XIAN C J. Functions and action mechanisms of flavonoids genistein and icariin in regulating bone remodeling [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(3): 513-521.

收稿日期: 2013-12-09

## 尼美舒利解热镇痛抗炎作用比较研究

岑彦艳, 覃容欣, 李小丽, 彭伟, 潘夕春, 蒋为薇, 张海港, 陈晓红\* (第三军医大学药理学系药理学教研室, 重庆 400038)

**摘要:** 目的 研究尼美舒利的解热、镇痛、抗炎作用的量效关系, 比较尼美舒利 3 种药理作用的 ED<sub>50</sub>, 为临床合理使用尼美舒利提供依据。方法 分别采用热灭活大肠埃希菌制备家兔发热模型、冰醋酸制备小鼠疼痛模型、角叉菜胶诱发大鼠足跖肿胀模型, 观察尼美舒利的解热、镇痛、抗炎作用, 并计算 ED<sub>50</sub>。结果 尼美舒利能显著降低家兔体温, 减少小鼠扭体次数, 明显减轻大鼠足关节肿胀程度, 其解热、镇痛、抗炎作用的 ED<sub>50</sub> 分别为 0.85~1.95, 24.56, 3.15~4.05 mg·kg<sup>-1</sup>, 根据体表面积比例换算成人 ED<sub>50</sub> 分别为 0.50~0.60, 2.72, 0.26~0.59 mg·kg<sup>-1</sup>。结论 尼美舒利发挥解热、镇痛和抗炎作用的 ED<sub>50</sub> 存在差异, 其中解热最低。

**关键词:** 尼美舒利; 解热; 镇痛; 抗炎; 半数有效量

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)08-0933-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.007

## Comparison of Antipyretic, Anti-analgesic and Anti-inflammatory Effects of Nimesulide in Animal Models

CEN Yanyan, QIN Rongxin, LI Xiaoli, PENG Wei, PAN Xichun, JIANG Weiwei, ZHANG Haigang, CHEN Xiaohong\* (Pharmacy Department, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects of nimesulide in laboratory animals, and compare the ED<sub>50</sub> of three pharmacological activities. **METHODS** The antipyretic activity was evidenced by heat

作者简介: 岑彦艳, 女, 博士, 讲师 Tel: (023)68752367 E-mail: cenyanyan@163.com \*通信作者: 陈晓红, 女, 博士, 教授 Tel: (023)68752364 E-mail: pharsunr@126.com

inactivation *E. coli* induced fever in rabbits; the analgesic activity was evidenced by acetic acid induced abdominal pain in mice; the anti-inflammatory activity of nimesulide was evidenced by carrageenan induced paw edema in rats. **RESULTS** In the antipyretic test to lower body temperature by heat inactivation *E. coli* induced fever, the  $ED_{50}$  was 0.85–1.95  $mg \cdot kg^{-1}$  within 2–6 h. In anti-analgesic studies using writhing test in mice, the  $ED_{50}$  was 24.56  $mg \cdot kg^{-1}$ . The  $ED_{50}$  of nimesulide p.o. were determined in carrageenan foot edema in rats within 1–7 h,  $ED_{50}$  was 3.15–4.05  $mg \cdot kg^{-1}$ . The median effective doses in animals were converted to the  $ED_{50}$  in human being were 0.50–0.60, 2.72, 0.26–0.59  $mg \cdot kg^{-1}$ , respectively. **CONCLUSION** The various pharmacological activities  $ED_{50}$  of nimesulide is different, the effective dose of antipyretic is the lowest.

**KEY WORDS:** nimesulide; antipyretic; analgesic; anti-inflammatory; median effective dose

尼美舒利是非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 为选择性环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂, 具有显著的解热、镇痛和抗炎作用<sup>[1]</sup>。国内外有大量的临床文献资料显示, 尼美舒利与布洛芬、对乙酰氨基酚相比, 解热镇痛作用更强, 起效更快。但随着上世纪 90 年代临床广泛使用尼美舒利后, 发现很多不良反应, 严重者有致患儿死亡。研究表明尼美舒利的严重不良反应可能并非来自药物本身, 而是使用剂量不当, 同时, 临床缺乏循证医学说明尼美舒利解热、镇痛及抗炎的人体给药剂量的调整方案。因此, 本实验通过同一实验室条件下测定并比较尼美舒利解热、镇痛、抗炎作用的半数有效量(median effective dose,  $ED_{50}$ ), 为尼美舒利制定合理的说明书以保证用药安全有效提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 受试药和材料

尼美舒利原料药(天津药物研究院药业有限责任公司, 批号/物料编号: 110226/Y001-20120603); 布洛芬(山东新华制药有限公司, 批号: 11103597)。尼美舒利与布洛芬均用 5%羧甲基纤维素钠配制。

SPF 级 SD 大鼠 80 只, 体质量 150~200 g; SPF 级昆明种小鼠 80 只, 体质量 20~25 g; 清洁级日本大耳白兔 64 只, 体质量 2~2.5 kg, 均购于第三军医大学实验动物中心, 实验动物许可证号: SCXK(军)2007015。

角叉菜胶( $\lambda$  型, 美国 Sigma, 批号: 22049-5G-F); 冰乙酸(国药集团化学试剂有限公司, AR); 热灭活大肠埃希菌 ATCC35218(购自 ATCC, 由第三军医大学药理学教研室保存)。

### 1.2 观察尼美舒利对家兔发热模型的解热作用

药物预处理: 家兔 64 只, 间断测量肛温 3 次, 温度波动在 0.5  $^{\circ}C$  范围内。然后随机分为 8 组, 每组 8 只,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  各半, 分别为空白组(灌胃给予同体

积 5%羧甲基纤维素钠)、模型组(灌胃给予同等体积 5%羧甲基纤维素钠)、布洛芬组(阳性对照组, 灌胃给予 200  $mg \cdot kg^{-1}$  布洛芬); 尼美舒利 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0  $mg \cdot kg^{-1}$  组[灌胃给药, 剂量分别相当于临床最大剂量(5  $mg \cdot kg^{-1}$ )的 0.03, 0.06, 0.12, 0.24 和 0.48 倍]。各组动物按上述分组灌胃给予相应的受试物, 给药体积 5  $mL \cdot kg^{-1}$ 。

制备发热模型: 药物预处理 0.5 h 后, 除空白组耳缘静脉注射给予同等体积的生理盐水外, 其余各组耳缘静脉注射给予热灭活大肠埃希菌 ATCC35218, 菌液浓度为  $1.0 \times 10^{10}$  CFU $\cdot mL^{-1}$ , 注射体积为 5  $mL \cdot kg^{-1}$ , 以制备家兔发热模型。

观察与检测: 给药后 2, 4, 6 h 分别测量肛温, 以用药前后体温差值作为家兔发热模型的评价指标, 并计算抑制率(温度抑制率(%))=[(模型组温度均值-治疗组温度均值)/模型组温度均值]  $\times 100\%$  和尼美舒利对家兔解热作用的  $ED_{50}$ 。

### 1.3 观察尼美舒利对小鼠疼痛模型的镇痛作用

药物预处理: 小鼠 80 只, 随机分为 8 组, 每组 10 只,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  各半, 分别为空白组(灌胃给予同等体积 5%羧甲基纤维素钠)、模型组(灌胃给予同等体积 5%羧甲基纤维素钠)、布洛芬组(阳性对照组, 灌胃给予 7.5  $mg \cdot kg^{-1}$  布洛芬); 尼美舒利 5, 10, 20, 40, 80  $mg \cdot kg^{-1}$  组[灌胃给药, 剂量分别相当于临床最大剂量(5  $mg \cdot kg^{-1}$ )的 0.11, 0.22, 0.44, 0.88 和 1.96 倍]。各组小鼠按上述分组灌胃给予相应的受试物, 给药体积 0.2  $mL \cdot (10 g)^{-1}$ 。

制备疼痛模型: 尼美舒利预处理 1 h 后, 除空白组腹腔注射给予同等体积的生理盐水外, 其余各组腹腔注射 1.0%的冰醋酸溶致痛, 给药剂量为 0.1  $mL \cdot (10 g)^{-1}$ 。

观察与检测: 小鼠致痛后观察时间为 15 min, 观察期间记录扭体潜伏期和小鼠扭体反应, 即小鼠腹部内凹, 后肢与躯干伸张, 同时臀部高起, 记录扭体次数。计算各组扭体反应的抑制率: 扭

体反应抑制率(%)=[(模型组扭体次数-治疗组扭体次数)/模型组扭体次数]×100%，并计算尼美舒利对小鼠镇痛作用的ED<sub>50</sub>。

#### 1.4 观察尼美舒利对大鼠炎症模型的抗炎作用

药物预处理：大鼠80只，随机分为8组，每组10只/组，♀♂各半，分别为空白组(灌胃给予同体积5%羧甲基纤维素钠)、模型组(灌胃给予同体积5%羧甲基纤维素钠)、布洛芬组(阳性对照组，灌胃给予75 mg·kg<sup>-1</sup>布洛芬)；尼美舒利1.41, 1.88, 2.50, 3.33, 4.44 mg·kg<sup>-1</sup>组[灌胃给药，剂量分别相当于临床最大剂量(5 mg·kg<sup>-1</sup>)的0.0045, 0.09, 0.18, 0.36和0.72倍]。各组大鼠按上述分组灌胃给予相应的受试物，给药体积1 mL·(100 g)<sup>-1</sup>。

制备炎症模型：给药1 h后，除空白组大鼠右后足跖皮下注射同等体积的生理盐水外，其余各组在大鼠右后足跖皮下注射1%角叉菜胶生理盐水悬液0.1 mL，以制备炎症模型。

观察与检测：采用足跖容积测量仪测定致炎前及致炎后1, 3, 5, 7 h的右后足跖容积，计算肿胀度及肿胀度抑制率：肿胀度(mL)=致炎后足跖容积-致炎前足跖容积；肿胀度抑制率(%)=[(模型组肿胀度-治疗组肿胀度)/模型组肿胀度]×100%并计算尼美舒利对小鼠镇痛作用的ED<sub>50</sub>。

#### 1.5 数据统计

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用SPSS 13.0进行统计分析，计量资料采用t检验，P<0.05时具有显著的统计学差异。并用Bliss法计算ED<sub>50</sub>。

## 2 结果

### 2.1 尼美舒利对家兔发热模型的解热作用

给予热灭活大肠埃希菌2, 4, 6 h后，与空白组比较，模型组动物体温明显升高(P<0.01)，提示造模成功。布洛芬组动物在2 h时，体温未明显升高，提示布洛芬解热效果良好，其抑制率为100%，但4 h与6 h后，与模型组比较，体温无明显差异，抑制率为0%(P>0.05)。0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 mg·kg<sup>-1</sup>尼美舒利对体温的抑制作用呈一定的剂量依赖性，2 h时各组的抑制率分别为38.1%, 57.1%, 66.7%, 71.4%和100%；4 h时各组的抑制率分别为12.5%, 25%, 50%, 87.5%和100%；6 h时各组的抑制率分别为11.8%, 23.5%, 70.6%, 47.0%和100%。尼美舒利的解热作用在2, 4和6 h的

ED<sub>50</sub>分别为0.85, 1.79与1.95 mg·kg<sup>-1</sup>。结果见图1~2。

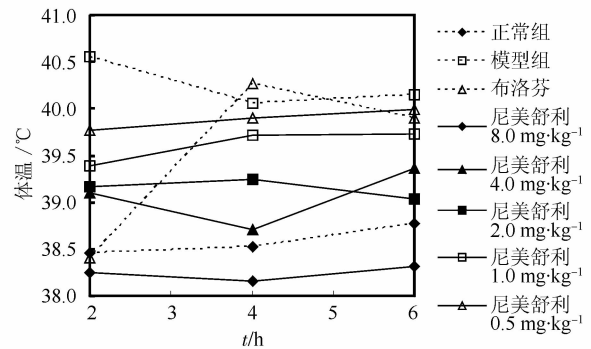


图1 尼美舒利对热灭活大肠埃希菌导致兔体温变化的影响(n=8)

Fig. 1 Effect of nimesulide on body temperature changes in rabbits by heat inactivation *E. coli* induced fever(n=8)

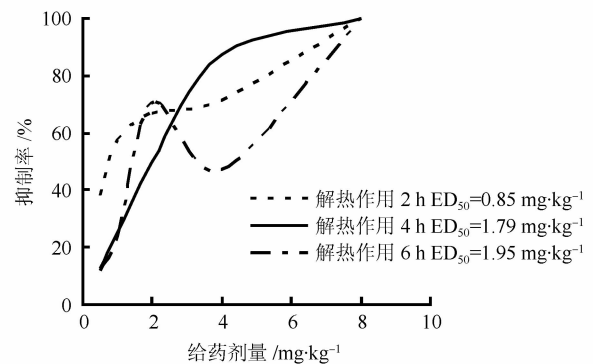


图2 尼美舒利解热作用的量-效关系

Fig. 2 The dose-effect relationship of nimesulide's antipyretic effect

### 2.2 尼美舒利对小鼠疼痛模型的镇痛作用

模型组在15 min内的扭体次数为(53.4±13.1)次，潜伏期为4.8 min，成功建立疼痛模型；7.5 mg·kg<sup>-1</sup>的布洛芬扭体次数为(34.3±9.3)次，与模型组比较差异具有统计学意义(P<0.05)，扭体反应抑制率为35.9%，潜伏期为(6.5±1.4)min。分别给予5, 10, 20, 40, 80 mg·kg<sup>-1</sup>的尼美舒利，能呈剂量依赖性的减少醋酸引起的小鼠扭体次数，分别为(40.8±11.4), (38.8±8.4), (32.9±9.9), (20.7±12.4), (9.3±6.1)次；其潜伏期分别为5.0, 4.4, 5.0, 6.6, 10.7 min，其扭体反应抑制率分别为23.7%, 27.4%, 38.5%, 61.3%, 82.6%。尼美舒利镇痛作用的ED<sub>50</sub>为24.56 mg·kg<sup>-1</sup>。结果见图3~5。

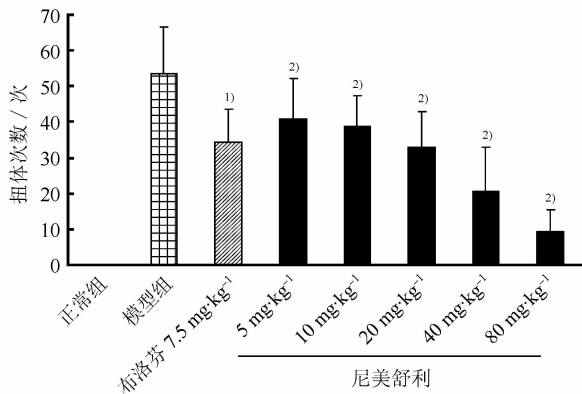


图3 尼美舒利对乙酸致腹痛的小鼠扭体次数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )  
与模型组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

Fig. 3 Effect of nimesulide on writhing frequency in mice by acetic acid induced abdominal pain ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )  
Compared with model group, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ .

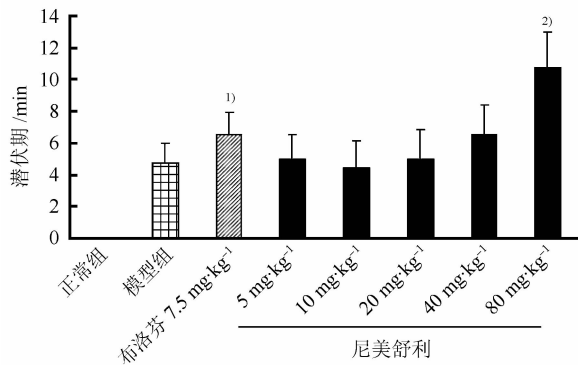


图4 尼美舒利对乙酸致腹痛的小鼠潜伏期的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )  
与模型组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

Fig. 4 Effect of nimesulide on prepatent time in mice by acetic acid induced abdominal pain ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )  
Compared with model group, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ .

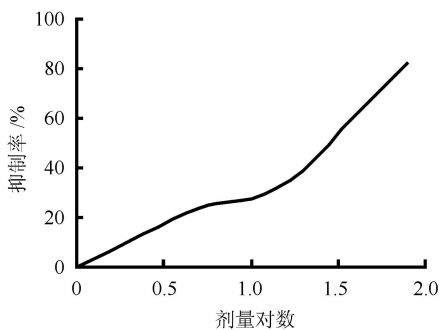


图5 尼美舒利对小鼠镇痛作用的量-效关系  
Fig. 5 The dose-effect relationship of nimesulide's analgesic effect

### 2.3 尼美舒利对大鼠炎症模型的抗炎作用

布洛芬组在致炎后 1, 3, 5 和 7 h 足趾肿胀度分别为 0.072, 0.187, 0.255 和 0.355 mL; 与模型

组比较, 其肿胀抑制率分别为 53.4%, 66.3%, 61.9% 和 51.7%, 提示 75 mg·kg<sup>-1</sup> 布洛芬在各时间点均具有良好的抗炎作用。1.41, 1.88, 2.50, 3.33, 4.44 mg·kg<sup>-1</sup> 的尼美舒利对角叉菜胶致炎的肿胀度的抑制作用呈一定剂量依赖性, 在致炎后 1 h 的抑制率分别为 27.4%, 38.8%, 37.7%, 61.0%, 64.8%, ED<sub>50</sub> 为 3.72 mg·kg<sup>-1</sup>; 在致炎后 3 h 的抑制率分别为 36.0%, 33.2%, 52.0%, 56.5%, 62.9%, ED<sub>50</sub> 为 3.15 mg·kg<sup>-1</sup>; 在致炎后 5 h 的抑制率分别为 28.8%, 35.0%, 41.8%, 52.0%, 63.9%, ED<sub>50</sub> 为 3.58 mg·kg<sup>-1</sup>; 在致炎后 7 h 的抑制率分别为 21.1%, 30.64%, 42.02%, 46.89%, 52.92%, ED<sub>50</sub> 为 4.05 mg·kg<sup>-1</sup>。在致炎后 1, 3, 5, 7 h, 尼美舒利抗炎作用的 ED<sub>50</sub> 分别为 3.72, 3.15, 3.58, 4.05 mg·kg<sup>-1</sup>。结果见图 6~7。

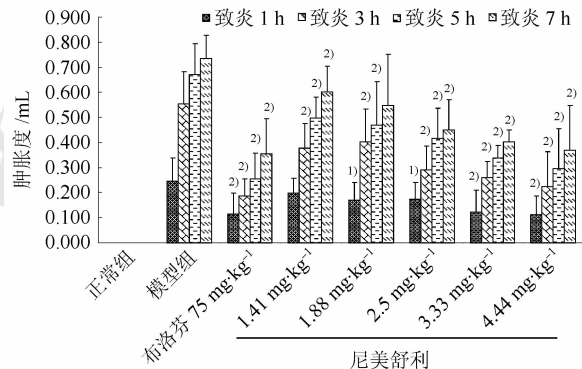


图6 尼美舒利在不同时间对角叉菜胶致炎症足趾肿胀度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )  
与模型组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

Fig. 6 Effect of nimesulide on toe's swell in rats by carrageenan induced inflammation ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )  
Compared with model group, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ .

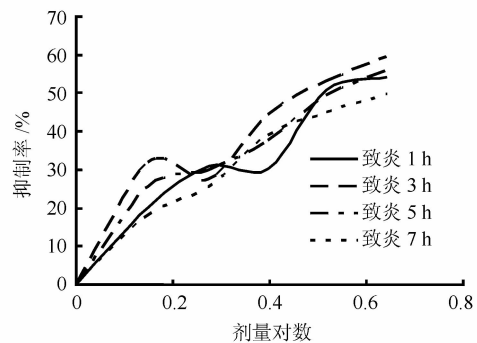


图7 尼美舒利抗炎作用的量-效关系  
Fig. 7 The dose-effect relationship of nimesulide's anti-inflammatory

2.4 尼美舒利解热、镇痛、抗炎作用效果 ED<sub>50</sub> 比较  
尼美舒利具有良好的解热镇痛抗炎作用, 其

作用效果呈一定的剂量依赖性, 将不同动物中的解热、镇痛、抗炎作用的 ED<sub>50</sub> 和 95% 置信区间, 按体表面积分别换算为人的解热、镇痛、抗炎 ED<sub>50</sub> 和 95% 置信区间, 初步表明在人体中产生不同药

理作用的有效剂量存在差异, 结果见表 1。在人体中, 发挥镇痛作用的 ED<sub>50</sub> 最高, 为 2.72 mg·kg<sup>-1</sup>; 抗炎作用为 0.50~0.60 mg·kg<sup>-1</sup>, 解热作用为 0.26~0.59 mg·kg<sup>-1</sup>。

表 1 尼美舒利解热、镇痛、抗炎 3 种药理作用的 ED<sub>50</sub> 比较

Tab. 1 Compared with ED<sub>50</sub> of nimesulide in antipyretic, analgesic, anti-inflammatory pharmacologic actions

药理作用	观察时间/ h	动物		人		文献中布洛芬 ED <sub>50</sub> / mg·kg <sup>-1</sup>
		ED <sub>50</sub> /mg·kg <sup>-1</sup>	95%置信区间/mg·kg <sup>-1</sup>	ED <sub>50</sub> /mg·kg <sup>-1</sup>	95%置信区间/mg·kg <sup>-1</sup>	
抗炎(大鼠)	1	3.73	2.77~5.01	0.60	0.44~0.80	56~78 mg·kg <sup>-1</sup> [2-4]
	3	3.15	2.37~4.19	0.50	0.38~0.67	
	5	3.58	3.18~4.04	0.57	0.51~0.64	
	7	4.05	3.19~5.13	0.64	0.51~0.82	
镇痛(小鼠)	-	24.56	15.76~38.28	2.72	1.75~4.24	3~45 mg·kg <sup>-1</sup> [3, 5]
解热(兔)	2	0.85	0.39~1.81	0.26	0.11~0.55	2.9~20 mg·kg <sup>-1</sup> [3-4]
	4	1.79	1.38~2.33	0.54	0.42~0.71	
	6	1.95	0.60~6.35	0.59	0.18~1.93	

### 3 讨论

尼美舒利原在国内获准适应证为慢性关节炎、手术和急性创伤后疼痛和炎症以及上呼吸道感染引起的发热等症状的治疗。尼美舒利的优点是较少的消化系统不良反应, 肝损伤发病率低, 但个别严重不良事件危害程度严重<sup>[6]</sup>, 因此国家食品药品监督管理局在 2011 年 5 月修改尼美舒利的说明书, 限制其临床应用范围, 具体内容包括: 禁止用于 12 岁以下儿童、不得用于发热治疗和仅可用作二线抗炎镇痛药物等。即便如此, 尼美舒利仍用于治疗慢性关节炎(包括类风湿性关节炎和骨关节炎等)手术、急性创伤后的疼痛、耳鼻咽喉部炎症引起的疼痛、痛经、上呼吸道感染引起的发热症状等<sup>[7-9]</sup>, 且在临床使用时, 剂量无区别, 均为成人每次 100 mg, 每天 3 次<sup>[10-11]</sup>。有文献报道, 在酵母致大鼠发热模型中, 口服尼美舒利 ED<sub>50</sub> 为 1.00 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[12-13]</sup>; 大鼠足跖角又菜胶急性炎症试验中, 口服尼美舒利 ED<sub>50</sub> 为 2.00~7.00 mg·kg<sup>-1</sup>; 小鼠冰醋酸扭体试验中, 口服尼美舒利发挥镇痛效应的 ED<sub>50</sub> 为 7.6~40 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[14-16]</sup>; 尼美舒利用于犬的结晶沉积样关节炎的治疗剂量在 1.34 mg·kg<sup>-1</sup>, 可降低皮肤温度的剂量为 3.00 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[17]</sup>。以上结果提示, 尼美舒利在发挥解热、镇痛、抗炎作用时的有效剂量差异较大。

在 Thomson Reuters Intergriy 数据库中, 尼美舒利的药效学实验所采用的动物模型中有 50% 采用乙酸致痛模型观察其镇痛效应, 16.6% 采用角又菜胶致肿胀模型观察其抗炎效应, 此外, 由于

内毒素是临床上常见的致热源, 所以在本实验中, 分别采用了乙酸致痛模型、角又菜胶致肿胀模型和大肠埃希菌致热模型评价尼美舒利解热、镇痛和抗炎作用。本实验中, 尼美舒利在乙酸致痛的小鼠模型中, 镇痛 ED<sub>50</sub> 为 24.56 mg·kg<sup>-1</sup>, 在角又菜胶致肿胀模型的抗炎 ED<sub>50</sub> 为 3.73~4.05 mg·kg<sup>-1</sup>, 均与文献报道类似; 文献中发热模型采用酵母致大鼠发热模型, 按体表面积比例换算成兔 ED<sub>50</sub> 为 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>, 由于致热源不同, 所以尼美舒利的有效剂量存在一定差异。将本实验中尼美舒利在不同动物中的解热、镇痛、抗炎作用的 ED<sub>50</sub>, 按体表面积比例分别换算为在人体的解热、镇痛、抗炎 ED<sub>50</sub> 分别为 0.26~0.59, 2.72, 0.50~0.60 mg·kg<sup>-1</sup>。结果表明, 尼美舒利发挥抗炎和解热作用时的剂量无明显差异, 但用于镇痛治疗所需剂量远远大于抗炎或解热时的剂量, 约为抗炎或解热时的 5~10 倍。提示在临床中使用尼美舒利进行解热和抗炎治疗, 应从原来的成人每次 100 mg(成人按 50 kg 进行计算, 剂量约 2 mg·kg<sup>-1</sup>)降低到 1/3~1/8 的剂量。实验中, 尼美舒利的解热作用, 2 h 的 ED<sub>50</sub> 小于 4 h 和 6 h ED<sub>50</sub>, 提示在发热初期可降低尼美舒利的用药剂量。本研究结果进一步提示, 临床使用尼美舒利时, 需根据用药目的正确调整患者的用药剂量, 既能达到治疗效果也能有效减少不良反应的发生。

### REFERENCES

[1] BENNETT A, VILLA G. Nimesulide: an NSAID that

- preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2000, 1(2): 277-286.
- [2] ELKADY M, NIESS R, SCHAIBLE A M, et al. Modified acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs as dual inhibitors of mPGES-1 and 5-LOX [J]. *J Med Chem* 2012, 55(20): 8958-8962.
- [3] WONG E, DELUCA C, BOILY C, et al. Characterization of autocrine inducible prostaglandin H synthase-2 (PGHS-2) in human osteosarcoma cells [J]. *Inflamm Res*, 1997, 46(2): 51-59.
- [4] HAMER R R, TEGELER J J, KURTZ E S, et al. Dibenzoxepinone hydroxylamines and hydroxamic acids: Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase with potent topical antiinflammatory activity [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(1): 246-252.
- [5] CRYER B, FELDMAN M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Am J Med*, 1998, 104(5): 413-421.
- [6] SBEIT W, KRIVOVY N, SHILLER M, et al., Nimesulide-induced acute hepatitis [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(9): 1049-1052.
- [7] RAINSFORD K D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide [J]. *Inflammopharmacology*, 2006, 14(3/4): 120-137.
- [8] PULKKINEN M. Nimesulide in dysmenorrhoea [J]. *Drugs*, 1993, 46 (1): 129-133.
- [9] OTTAVIANI A, MANTOVANI M, SCARICABAROZZI I. A multicentre clinical study of nimesulide in inflammatory diseases of the ear, nose and throat [J]. *Drugs*, 1993, 46(1): 96-99.
- [10] ZHANG Y E, PENG L E, PENG W. Drug prescription of nimesulide in clinic [J]. *Her Med(医药导报)*, 2011, 30(12): 1654-1656.
- [11] WU Y H, LI W J, SHAO G Z. Nimesulide: a new non-steroidal anti-inflammatory drug [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医药药学期刊)*, 1999, 19(5): 300-302.
- [12] CESERANI R, CARBONI L, GERMINI M, et al. Antipyretic and platelet antiaggregating effects of nimesulide [J]. *Drugs*, 1993, 46(1): 48-51.
- [13] MAGNI E. The effect of nimesulide on prostanoid formation [J]. *Drugs*, 1993, 46(1): 10-14.
- [14] GUPTA S K, BANSAL P, BHARDWAJ R K, et al. Comparative anti-nociceptive, anti-inflammatory and toxicity profile of nimesulide vs nimesulide and piperine combination [J]. *Pharmacol Res*, 2000, 41(6): 657-662.
- [15] TANAKA K, SHIMOTORI T, MAKINO S, et al. Pharmacological studies of the new antiinflammatory agent 3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one. 1st Communication: Antiinflammatory, analgesic and other related properties [J]. *Arzneim-Forsch Drug Res*, 1992, 47(2): 935-944.
- [16] MIRANDA H F, PUIG M M, PRIETO J C, et al. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain [J]. *Pain*, 2006, 121(1/2): 22-28.
- [17] TOUTAIN P L, CESTER C C, HAAK T, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamic approach vs. a dose titration for the determination of a dosage regimen: the case of nimesulide, a Cox-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drug in the dog [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2001, 24(1): 43-55.

收稿日期: 2013-11-14

## 异硫氰酸苄酯对脑胶质瘤 U-87 MG 细胞活性氧的诱导作用及其机制研究

李文明<sup>1</sup>, 吴琦<sup>1</sup>, 朱彧<sup>2\*</sup> (1.北京红惠新医药科技有限公司, 北京 102600; 2.天津市环湖医院检验科, 天津市脑血管与神经变性重点实验室, 天津 300060)

**摘要:** 目的 探讨异硫氰酸苄酯(benzyl isothiocyanate, BITC)对人脑胶质瘤细胞系 U-87 MG 的活性氧(ROS)的诱导作用及其机制。方法 应用 MTS 法检测 BITC 对肿瘤细胞生长的影响, 2 和 5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  BITC 作用 U-87 MG 细胞后, 应用流式细胞术检测肿瘤细胞内活性氧(ROS)含量的变化, 生化法检测 GSH 以及氧化应激相关的线粒体呼吸链复合体 III、过氧化物歧化酶(SOD)和醌还原酶(quinone reductase, QR)的活性变化, Western blotting 法和报告基因技术检测 p38-MAPK 和相关转录因子 ARE 的转录活性变化。结果 BITC 对脑胶质瘤细胞 U-87 MG 具有明显的抑制作用, 其  $\text{IC}_{50}$  值为 15.2  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 2 和 5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  BITC 作用肿瘤细胞 24 h 后, ROS 产生分别为对照组的 376.3%和 607.5%( $P<0.05$ ), GSH 水平分别为对照组的 71.3%和 44.9%( $P<0.05$ ), SOD 活性分别为对照组的 63.5%和 21.8%( $P<0.05$ ), QR 活性分别为对照组的 55.2%和 26.7%( $P<0.05$ ), 呼吸链复合体 III 活性分别为对照组的 48.5%和 37.6%( $P<0.05$ ), p38-MAPK 的磷酸化水平显著上升, ARE 的转录活性分别为对照组的 141.1%和 215.2%( $P<0.05$ )。结论 BITC 可诱导脑肿瘤细胞 U-87 MG 中 ROS 产生, 可能与调节胞内的氧化应激相关基因表达有关。

基金项目: 天津市卫生局科技基金(2013KY17)

作者简介: 李文明, 男, 博士, 主管药师 Tel: (010)61253022-866 E-mail: hbwenming@163.com \*通信作者: 朱彧, 男, 博士, 助理研究员 Tel: (0226)0367853 E-mail: zhuyutj@126.com