

萘普生凝胶剂与片剂的抗炎作用比较

李运曼 李娟¹ 杨贵成 李璐²

(中国药科大学生理学教研室,¹药剂学教研室,南京 210009,

²中国医药研究开发中心药理室,北京 102206)

摘要 研究了萘普生凝胶剂对大鼠角叉菜性足跖肿胀、棉球性肉芽肿和佐剂性关节炎(adjvant arthritis, AA)三种炎症模型的抗炎作用,并将其作用与萘普生片剂进行了比较。结果发现,萘普生凝胶剂对上述三种炎症模型均有显著的抑制作用,其效果较等剂量的萘普生片剂显著。

关键词 萘普生凝胶剂;角叉菜性足跖肿胀;棉球性肉芽肿;佐剂性关节炎;萘普生片剂

萘普生片剂的抗炎作用已为临床证实,但由于它对胃肠道有明显的刺激作用^[1],故口服给药受到限制。而萘普生凝胶剂经皮(through cutaneous, tc)给药克服了上述缺点,大鼠透皮吸收试验证明,该药以较快的速率透过皮肤被吸收进入体内,12 h 累积渗透量 54.5%,表明该制剂渗透良好,为经皮给药的可行性提供了依据。本文对萘普生凝胶剂的抗炎作用进行了研究,并将其效果与等剂量的萘普生片剂进行了比较。

1 实验材料

1.1 药物

试验药品:萘普生凝胶剂(Naproxen gels, NAPG):本校药剂教研室提供,批号 950317,每 100 g 凝胶剂中含萘普生 1 g;萘普生片剂(Naproxen tablet, NAPT):上海信谊药厂产品,批号 940201,用 0.5% CMC-Na 配成 5 mg/ml 的混悬液;赋形剂:除不含萘普生外,其余成分与萘普生凝胶剂一致。

1.2 动物

SD 大鼠,均为雄性,本校动物室提供。

1.3 试剂

角叉菜胶:辽宁药物研究所产品。用无菌

生理盐水配成 1% 的溶液,置 4℃ 冰箱保存,实验当天配制;卡介苗:10 mg/支,上海生物制品研究所提供,批号 941108;羊毛脂:南京市医药公司产品;液体石蜡:南京化学试剂厂产品。

1.4 Freund's 完全佐剂的制备

将液体石蜡和羊毛脂(2:1)共热至 70℃ 振摇,高压灭菌,然后每 ml 加入卡介苗 7.5 mg 充分研磨混和均匀,制成 Freund's 完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)^[2]。

2 方法与结果

2.1 对大鼠角叉菜性足跖肿胀的影响

取 140±10 g 大鼠 40 只,按表 1 所示分组给药,阴性对照组背部经皮(tc) 0.5 g/100 g 体重赋形剂,连续给药 7 d,每天一次,给药面积为 3 cm×3 cm,末次给药后 0.5 h 每鼠左后足跖 sc 1% 角叉菜胶 0.1 ml,分别于致炎前及致炎后 0.5,1,2,4,6 h 按容积法测定大鼠左后足跖容积、计算其肿胀率和肿胀抑制率^[3],并将 NAPG 组分别与阴性对照组、等剂量的 NAPT 组(阳性对照组)进行 *t* 检验,结果见表 1。

Tab 1. Effect of NAPG and NAPT on carrageenin induced inflammatory swellings of paw in rats. $\bar{x} \pm s$, $n=8$

Group	Dose, mg/kg	Route	Swelling rate, % (Inhibitory rate, %)				
			0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Control		tc	16.2±0.9	21.9±1.4	21.1±0.6	20.1±0.6	19.8±0.8
NAPT	50	ig	8.0±0.4** (50.6)	9.5±0.7** (56.6)	9.3±0.5** (55.9)	9.4±0.5** (53.2)	8.9±0.5** (55.1)
NAPT	25	ig	15.8±0.4 (2.4)	18.6±0.6 (15.1)	18.5±0.8 (12.3)	18.1±0.5 (10.0)	16.2±0.5 (18.2)
NAPG	50	tc	3.2±0.2***△△ (80.2)	3.8±0.5***△△ (82.6)	4.0±0.4***△△ (81.0)	4.6±0.6***△△ (77.1)	3.6±0.2***△△ (81.8)
NAPG	25	tc	6.8±0.3***△△ (58.0)	8.9±0.6***△△ (59.4)	9.2±0.8***△△ (56.4)	8.8±0.6***△△ (56.2)	9.0±0.5***△△ (54.5)

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs control; △△ $P<0.05$ vs NAPT of equal dose

由表 1 可见,NAPG 高、低剂量对大鼠角叉菜性足跖肿胀均有显著抑制作用($P<0.01$, $P<0.05$),其肿胀抑制率分别为 77.1%~82.5%和 54.5%~59.4%。而且 NAPG 的抗炎作用明显强于等剂量的 NAPT($P<0.05$),NAPT 高、低剂量的炎性肿胀抑制率分别为 50.6%~56.5%和 2.4%~18.2%。

2.2 对大鼠棉球性肉芽肿的影响

取 150±15 g 大鼠 40 只,按表 2 所示分组给药,在乙醚麻醉下将两个 50 mg 的灭菌棉球分别植入两侧腋窝皮下,而后缝合皮肤,每个灭菌棉球加青霉素、链霉素各 0.1 mg 以防感染,手术后立即给药,给药方式同“2.1”,连续给 7 d, d8 放血处死动物,取出棉球肉芽肿块,以 mg/100 g 体重计算^[4],并分别与阴性对照组、阳性对照组进行 t 检验(见表 2)。

结果表明,NAPG 高、低剂量对大鼠棉球性肿胀均有显著抑制作用($P<0.01$, $P<0.05$),其肿胀抑制率分别为 76.0%和 50.0%。而且 NAPG 高剂量的抗炎作用明显强于等剂量的 NAPT($P<0.05$),NAPG 低剂量的抑制作用也强于等剂量的 NAPT,但差

异不显著。

Tab 2. Effect of NAPG and NAPT on cotton pellet induced swellings of granuloma in rats. $\bar{x} \pm s$, $n=8$

Group	Dose, mg/kg	Route	Granuloma weight, mg/100 g (inhibitory rate, %)
control		tc	334.4±38.6
NAPT	50	ig	166.2±21.0** (50.3)
NAPT	25	ig	269.2±30.3 (19.5)
NAPG	50	tc	80.2±9.4***△△ (76.0)
NAPG	25	tc	168.6±20.2** (50.0)

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs control; △△ $P<0.05$ vs NAPT of equal dose

2.3 对大鼠 AA 原发病变的影响

取 140±10 g 大鼠 40 只,按表 3 所示分组给药,给药方式及给药时间同“2.1”,末次给药后 0.5 h 给大鼠右后足跖皮内(intracutaneous, ic)注射 FCA 0.1 ml,在注射前及注射后 1,4,6,18,24 h 测量大鼠右后足跖容积,计算其肿胀率和肿胀抑制率,结果见表 3。

Tab 3. Anti-inflammatory effect of NAPG and NAPT on primary inflammatory swellings of AA in rats. $\bar{x} \pm s$, $n=8$

Group	Dose mg/kg	Route	Swelling rate, % (Inhibitory rate, %)				
			1h	4h	6h	18h	24h
Control		tc	44.2±5.5	46.5±4.2	53.3±3.2	68.0±5.4	60.0±6.3
NAPT	50	ig	20.1±2.2** (54.5)	20.3±2.1** (56.3)	26.5±3.4** (50.3)	32.4±4.2** (52.4)	29.1±2.5** (51.5)
NAPT	25	ig	33.5±2.5 (24.2)	35.2±2.6 (24.5)	40.0±2.7 (25.0)	46.2±4.7 (32.1)	45.3±3.5 (24.5)
NAPG	50	tc	10.1±1.2***△△ (77.1)	11.2±1.3***△△ (75.9)	12.5±2.3***△△ (76.5)	15.4±2.2***△△ (77.4)	14.2±2.0***△△ (76.3)
NAPT	25	tc	22.7±1.8** (48.6)	22.4±2.0** (51.8)	26.3±4.2** (50.7)	29.1±1.5** (57.2)	27.1±4.0** (54.8)

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs control; △△ $P<0.05$ vs NAPT of equal dose

由表 3 可见,NAPG 高低剂量对 AA 原发病变有明显的抗炎作用($P<0.01$, $P<0.05$),而且 NAPG 高剂量的抗炎作用较等剂量的 NAPT 显著($P<0.05$),NAPG 低剂量的抗炎作用也强于等剂量的 NAPT,但差异不显著。NAPG 高低剂量的最大肿胀抑制率分别为 76.5%和 57.2%,而 NAPT 高、低剂量的最大肿胀抑制率分别为 56.3%和 25.0%。

2.4 对大鼠 AA 继发病变的预防作用

取 145±10 g 大鼠 40 只,按表 4 所示分组给药,实验前先测左后足跖(未致炎侧)容积,而后按“2.3”方法致炎,于致炎后 d7 开始给药,给药方式及时间同“2.1”。继发病变于致炎后 d10 出现,主要表现为致炎对侧(左后肢)足跖肿胀和耳尾部出现炎性小结。此与文献^⑥报道相符。测量致炎后 d10~d14 左后足跖容积,计算肿胀率和肿胀抑制率,并与阳性对照组、阴性对照组进行 t 检验,结果见表 4。

Tab 4. Preventive effect of NAPG and NAPT on recurrent inflammatory swellings of AA in rats. $\bar{x} \pm s$, $n=8$

Group	Dose mg/kg	Route	Swelling rate, % (Inhibitory rate, %)				
			d10	d11	d12	d13	d14
Control		tc	28.4±2.1	30.2±2.6	32.6±2.5	30.8±3.0	29.5±2.6
NAPT	50	ig	13.6±1.8** (52.1)	14.2±2.0** (53.0)	14.4±1.9** (55.8)	14.9±2.1** (51.6)	13.8±1.5** (53.2)
NAPT	25	ig	18.4±2.7 (35.2)	20.6±3.5 (31.8)	24.8±2.9 (23.9)	25.6±2.2 (16.9)	22.8±2.4 (22.7)
NAPG	50	tc	5.8±1.2***△△ (79.6)	6.0±1.4***△△ (80.1)	6.5±1.7***△△ (80.1)	6.8±1.7***△△ (77.9)	6.5±6.6***△△ (78.0)
NAPT	25	tc	10.2±2.4** (64.1)	11.6±2.8** (61.6)	13.8±2.6** (57.7)	13.4±2.3** (56.5)	13.9±2.5** (52.9)

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs control; △△ $P<0.05$ vs NAPT of equal dose

由表 4 可见,NAPG 高、低剂量对大鼠 AA 继发病变有显著的预防作用($P<0.01$, $P<0.05$),其肿胀抑制率分别为 77.9%~80.1%和 52.9%~64.1%,NAPT 高剂量对 AA 继发病变也有显著预防作用,但其预防

作用明显弱于等剂量的 NAPG($P<0.05$)。而且 NAPG 高、低剂量组的耳尾部炎性小结出现率(15%, 20%)分别低于等剂量的 NAPT (高 30%, 低 40%)。阴性对照组的炎性小结出现率为 80%,高于各给药组。

2.5 对大鼠 AA 继发病变的治疗作用

取 150±10 g 大鼠 40 只,按表 5 所示分组给药,实验方法同“2.4”。于致炎后 19 d 开始给药,给药方式及时间同“2.1”,同时每天

测量左后足跖(未致炎侧)容积,并观察和记录大鼠前肢和耳尾部炎性情况。称量实验前和实验结束时大鼠体重,计算体重增长值,结果见表 5、表 6。

Tab 5. Treatable effect of NAPG and NAPT on recurrent inflammatory swellings of AA in rats $\bar{x} \pm s, n=8$

Group	Dose, mg/kg	Route	Swelling rate, % (Inhibitory rate, %)				
			d19	d20	d21	d23	d25
Control		tc	34.6±3.6	34.2±3.5	33.5±4.0	33.4±2.8	32.9±2.5
NAPT	50	ig	16.5±2.0** (52.3)	16.8±2.5** (50.9)	16.9±1.19** (49.6)	15.8±2.2** (52.7)	15.6±2.1** (53.9)
NAPT	25	ig	30.2±2.8 (12.7)	31.3±2.7 (8.5)	28.6±2.5 (14.6)	28.4±2.8 (15.0)	28.8±2.6 (12.5)
NAPG	50	tc	8.1±1.2***△△ (76.6)	8.3±1.5***△△ (75.7)	7.8±1.2***△△ (76.7)	7.4±1.1***△△ (77.8)	7.6±1.3***△△ (74.2)
NAPG	25	tc	17.1±2.1** (50.6)	17.0±2.2** (50.3)	16.8±2.0** (49.9)	16.5±1.9** (50.6)	16.1±1.4** (51.1)

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs control; △△ $P<0.05$ vs NAPT of equal dose

由表 5 可见,NAPG 高、低剂量对大鼠 AA 继发病变有显著的治疗作用($P<0.01$, $P<0.05$),其中 NAPG 高剂量对 AA 继发病变的抑制作用较等剂量的 NAPT 作用显著($P<0.05$);耳尾部炎性小结出现率 NAPT 高、低剂量分别为 25%和 50%;而 NAPG 高、低剂量组分别为 16%和 30%,低于 NAPT 高低剂量和阴性对照组(70%)。

Tab 6. Effect of NAPG and NAPT on weight gain in AA rats. $\bar{x} \pm s, n=8$

Group	Dose, mg/kg	Route	Gain value in weight
Control		tc	50±16.1
NAPT	50	ig	28.8±7.2
NAPT	25	ig	36.4±6.4
NAPG	50	tc	49.2±8.8**
NAPG	25	tc	56.4±11.4**

** $P<0.05$, vs NAPT of equal dose

由表 6 可见,NAPG 高、低剂量组大鼠体重的增长值分别显著高于 NPAT 高、低剂量组($P<0.05$)。而且 NAPG 两个剂量组的体重增长情况与阳性对照组相平行。

3 讨 论

1) NAPG tc 给药对角叉菜性足跖肿胀(急性炎症模型),棉球形肉芽肿(慢性炎症模型)和佐剂性关节炎(免疫性炎症模型)均有显著的抑制作用,说明该药 tc 给药可用于急性炎症、慢性炎症以及免疫性炎症的治疗。另外,该药高、低剂量对三种炎症模型的药效显著性有所不同,高剂量有极显著差异($P<0.01$)。低剂量有显著差异($P<0.05$),表现出了明显的量效关系,因而推测在透皮面积一定的情况下,1%的 NAPG 可随剂量增大而经皮吸收量增加,药效因而增强。

2) NAPG 高、低剂量 tc 给药对上述三种炎症模型的抗炎作用均比等剂量的 NAPT 作用强,而且,高剂量的抗炎作用显著强于等剂量的 NAPT($P<0.05$)。说明该药 tc 给药的生物利用度可能高于等剂量的 NAPT。NAPT 对胃肠道有较强的刺激性,进而影响了消化道对它的吸收,而 NAPG tc 给药克服了上述缺点,因而其抗炎效果强于等剂量的 NAPT。另外,NAPT 会降低动物的体重增长值,说明

NAPT 口服给药会影响动物体重的增长,而 NAPG 对动物体重增长无明显影响。因而推测 NAPG 将来上市后可能会具有良好的临床应用前景。

参 考 文 献

1 Roszkowski AP., Rools WH, Tomolonis AJ, *et al.* Anti-inflammatory and analgetic properties of d-2-(6'-methoxy-2'-

naphthyl)-propionic acid. *J Pharmacol Exp Ther*, 1971, 179 (1):114

2 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社. 1991, 723:719

3 陈奇. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社. 1993. 9. 364~365

4 中华人民共和国卫生部. 新药临床前研究指导原则汇编. 北京: 1991, 7, 122

Comparative Anti-inflammatory Effect of Naproxen Gels and Naproxen Tablets

Li Yunman, Li Juan¹, Yang Guicheng, Li Lu²

Department of Physiology, ¹Division of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, ²China Developmental Centre of Medicinal Study, Beijing 102206

Abstract Anti-inflammatory effect of Naproxen gel(NAPG) was tested, it was also compared with that of Naproxen tablets (NAPT). Through cutaneous (tc) administered in rats, NAPG displayed marked inhibitory action on carrageenin, Cotton-pellet and Freund's complets adjuvant induced inflammatory models. Moreover, we discovered that of NAPG (50 mg/kg) was obviously superior to that effect of NAPT (50 mg/kg). In addition, NAPG didn't effect weight gain in rats. But NAPT could obviously decrease weight growing of rats. These results suggested that NAPG probably may be an ideal anti-inflammatory drug.

Key words Naproxen gels; Carrageenin swelling of paw; Cotton-pellet granuloma; Freund's complete adjuvant; Naproxen tablet

【文摘 091】 Propranolol and bepridil attenuating levothyroxine-induced rat cardiac hypertrophy and mitochondrial Ca^{2+} Mg^{2+} -ATPase activity elevation. CHEN Ding-Ding, DAI De-Zai, Lu Jian, ZHANG Xin-Kui. *Acta Pharmacologica Sinica* 中国药理学报, 1996, 17(6): 516

AIM: To study the effects of propranolol and bepridil on levothyroxine-induced rat cardiac hypertrophy and mitochondrial Ca^{2+} Mg^{2+} -ATPase activity elevation. **METHODS:** Rat heart hypertrophy was induced by ip levothyroxine $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 10 \text{ d}$. Then rats were treated by ig propranolol(Pro) or bepridil(Bep) $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ daily. Ca^{2+} Mg^{2+} -ATPase activity and enzyme kinetic parameters were assayed. **RESULTS:** The activity and V_{max} of mitochondrial Ca^{2+} Mg^{2+} -ATPase isolated

from hypertrophic left ventricle were 25 ± 4 and $35.1 \pm 0.8 \mu\text{mol Pi} \cdot \text{h}^{-1} / \text{mg protein}$, respectively, those of normal were 6.7 ± 1.8 and $10 \pm 4 \mu\text{mol Pi} \cdot \text{h}^{-1} / \text{mg protein}$, respectively. Apparent K_m of the hypertrophic group Ca^{2+} Mg^{2+} -ATPase was $0.4 \pm 0.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ATP, and that of normal was $0.59 \pm 0.22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ATP. The total protein quantity of hypertrophic left ventricle was $80 \pm 30 \text{ mg}$, and that of normal was $47 \pm 9 \text{ mg}$. After treated with Pro or Bep (both $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig), the cardiac hypertrophy was attenuated, the enzyme activity and V_{max} as well as total protein quantity of hypertrophic left ventricle were reduced to normal level, but apparent K_m was not affected. **CONCLUSION:** Both Pro and Bep prevented the myocardium and its mitochondria from ischemia and overload calcium injury.