

千里光超微粉的镇痛机制研究

周 勇,温佳颖,林琪胜,洪宇琪,梁银萍,张 晴,林红英*,陈进军*

(广东海洋大学农学院动物医学系,湛江 524088)

摘要:为研究中草药千里光(*Senecio scandens* Buch.-Ham)超微粉的镇痛机制,为千里光镇痛剂的开发利用提供参考依据,本研究以6周龄昆明小鼠为试验动物,制备千里光超微粉混悬液,设千里光超微粉高(360 mg/kg体重)、中(180 mg/kg体重)、低(90 mg/kg体重)剂量组,以灌胃方式连续给药7 d后进行后续相关试验,通过甲醛致痛模型和热浴甩尾法验证其镇痛作用并用以区分中枢镇痛和外周镇痛作用,通过纳洛酮颠颤试验、利血平颠颤试验及对小鼠血清和脑组织中五羟色胺(5-HT)和一氧化氮(NO)浓度的检测等方法来探究其中枢镇痛和外周镇痛机制。结果显示,千里光超微粉能提高甲醛致痛模型和热浴甩尾法中小鼠的痛阈值,且呈剂量—效应关系;纳洛酮和利血平分别作为阿片受体阻断剂和抗去甲肾上腺素能神经末梢药,可部分颠颤千里光超微粉的镇痛作用;千里光超微粉可显著提高脑组织5-HT的浓度,降低血清中5-HT的浓度($P<0.05$),但对于脑组织和血清中NO的浓度调节效果不明显。结果表明,千里光超微粉具有中枢性和外周性镇痛作用,其镇痛途径与阿片受体存在一定关系,可通过抑制囊泡膜对递质去甲肾上腺素(NE)的主动摄取过程而间接发挥镇痛作用;还可通过升高中枢NO和5-HT的浓度及降低外周NO和5-HT的浓度来发挥其镇痛作用,但对于NO的浓度调节效果不明显。

关键词:千里光超微粉;中枢镇痛;外周镇痛

中图分类号: S853.74

文献标识码: A

Doi: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2019.08.034

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on Analgesic Mechanism of *Senecio scandens* Ultrafine Powder

ZHOU Yong, WEN Jiaying, LIN Qisheng, HONG Yuqi, LIANG Yinping,
ZHANG Qing, LIN Hongying*, CHEN Jinjun*

(Department of Veterinary Medicine, College of Agricultural Science,
Guangdong Ocean University, Zhanjiang 524088, China)

Abstract: To investigate the analgesic mechanism of *Senecio scandens* ultrafine powder, and provide theoretical basis and reference for the *S. scandens* analgesic. In this study, 6-week-old Kunming mice were used as experimental animals. The suspension of *S. scandens* ultrafine powder was prepared, and *S. scandens* ultrafine powder was administered at high (360 mg/kg • BW), medium (180 mg/kg • BW) and low (90 mg/kg • BW) dose groups, after 7 days of continuous administration by gavage, follow-up related experiments were carried out. The analgesic effect was verified by formaldehyde-induced pain model and hot-water tail-flick, and it was used to distinguish central analgesia and peripheral analgesia. The analgesic mechanism of *S. scandens* ultrafine powder was investigated by naloxone antagonistic test, reserpine antagonistic test, and detecting the concentrations of serotonin (5-HT) and nitric oxide (NO) in serum and brain tissue. The experiment proved that *S. scandens* ultrafine powder could increase the pain threshold of formaldehyde-in-

收稿日期:2019-03-26

基金项目:广东海洋大学国家级大学生创新训练项目(CXHL2018016)

作者简介:周 勇(1997-),男,湖南安化人,本科生,研究方向:动物医学,E-mail:852673067@qq.com

*通信作者:林红英(1965-),女,广东湛江人,高级实验师,研究方向:兽医毒理学,E-mail:gdloulinhongying@sina.com

陈进军(1967-),男,宁夏中宁人,博士,教授,研究方向:中草药现代化与毒理学评价,E-mail:jjchen777@aliyun.com

duced pain model and hot-water tail-flick in a dose-dependent manner; Naloxone and reserpine as opioid receptor blockers and anti-noradrenergic nerve terminal, respectively, could partially antagonize the analgesia effect of *S. scandens* ultrafine powder. *S. scandens* ultrafine powder could significantly increase the content of 5-HT in brain tissue and reduce the content of 5-HT in serum ($P<0.05$), but was not significant for NO. *S. scandens* ultrafine powder had central and peripheral analgesic effects in a dose-dependent manner. The analgesic pathway was related to opioid receptors and NE; It also exerted its analgesic effect by increasing the contents of central NO and 5-HT, and decreasing the contents of peripheral NO and 5-HT, but the effect of regulating NO content was not obvious.

Key words: *S. scandens* ultrafine powder; central analgesia; peripheral analgesia

千里光(*Senecio scandens* Buch.-Ham)为菊科草本植物,茎多曲折呈攀援状,茎皮呈淡褐色^[1],生于山坡、疏松的树林下等地,该属植物有1 500种以上,广布于全世界,中国约有434种^[2],全草含有黄酮及其甙类、酚性物质、鞣质、挥发油及生物碱等化学成分^[3]。Sunday等^[4]发现,千里光可消除四环素治疗大鼠的雄性生殖系统疾病时所产生的有害作用;Yue等^[5]发现,千里光超微粉可提高仔猪的抗菌能力及生长性能;陈进军等^[6]用醋酸扭体法和热板法证实了千里光乙醇提取物对小鼠有镇痛作用;申璐等^[7]研究发现,白花九里明含有镇痛和抗炎成分;Yao等^[8]研究也证明千里光乙醇提取物具有明显的抗炎镇痛作用,具有一定的外周镇痛活性,并提出其抗炎作用可能与其抑制聚乙二醇合成或从炎症组织释放有关。目前千里光已用于治疗腹痛下痢、湿疹、咽喉肿痛、目赤和肿瘤等^[9-10],但其镇痛的作用尚未开发。常用镇痛药根据其作用机制可分为非甾体类镇痛药、阿片类镇痛药及其他辅助性镇痛药等,这些化学镇痛药对肾脏及消化、造血和循环系统造成损害,常引起便秘、嗜睡、感觉迟钝、恶心、呕吐和呼吸抑制等,还会对患者生理与心理产生严重的依赖性^[11-12],毒副作用较大,亟待开发新的镇痛药物。中草药具有安全方便、资源丰富、功能全面、价格低廉、无残留及毒副作用小等优点,且含有多种活性因子,还能起到防病促生长的作用^[13]。本研究采用的剂型超微粉是具有微粉学特征的粉体物质,是于20世纪60年代至20世纪70年代发展起来的为适应现代化高新技的一项物料加工新技术^[14],能有效提高中药材有效成分的提取、溶出量和溶出率^[15],中药经超微粉碎后可提高其生物利用度,并且能在达到相同药效的情况下减小药物的用药剂量,增加药物的吸收率^[16-17],现广泛应用于中草药的相关研究。本试验旨在初步探究千里光

发挥镇痛作用的机制,为千里光镇痛剂的开发利用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物及饲养管理 体重 $20\text{ g}\pm 2\text{ g}$ 约6周龄未交配的昆明种小鼠,雌雄兼有,购自广东省医学实验动物中心。光暗周期为12 h,自由饮水和采食,适应性饲养观察1周后开始试验。

1.1.2 主要药品及试剂 干燥千里光购自广东汇群中药饮片股份有限公司;对乙酰氨基酚购自天津市健生制药有限公司;强痛定和盐酸纳洛酮购自国药集团国瑞药业有限公司;利血平购自上海麦克林生化科技有限公司;小鼠五羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)酶联免疫分析(ELISA)试剂盒均购自北京凯欧迪生物科技有限公司;氯化钾、氯化钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠、甲醛等药品均为国产分析纯。

1.1.3 主要仪器 HK-860W型水冷式中药粉碎机购自广州市旭朗机械设备有限公司;ZD-6L型超微粉碎机购自广州雷迈机械设备有限公司;60和260目筛购自浙江省上虞市道墟五四仪器厂;JY6002型电子天平购自上海良平仪器仪表有限公司;SSW型电热恒温水槽购自上海博讯实业有限公司;TGL-16B型台式高速离心机购自湖南星科科学仪器有限公司;Multiskan FC型酶标仪购自赛默飞世尔(上海)仪器有限公司;SPX-250B-Z型生化培养箱购自上海博讯实业有限公司医疗设备厂。

1.2 方法

1.2.1 千里光超微粉的制备 将千里光全草用水冷式中药粉碎机粉碎,过60目筛,即得普通粉;用超微粉碎机将普通粉粉碎至所需粒度,过260目筛,经鉴定后符合超微粉的粒度大小,制得千里光超微粉^[18]。在后续试验中,千里光超微粉采用蒸馏水加

热溶解,浓度为 100 mg/mL。

1.2.2 甲醛致痛模型 取健康昆明小鼠 40 只,雌雄各半,随机等分为 5 组,根据小鼠体重给药(下同),阴性对照组灌胃 0.1 mL/10 g 体重蒸馏水;阳性对照组灌胃 250 mg/kg 体重对乙酰氨基酚;高、中、低剂量组分别灌胃 360、180、90 mg/kg 体重的千里光超微粉混悬液。连续灌胃 7 d,第 7 天给药 1 h 后,于每只小鼠左后足皮下注射 2.5% 甲醛溶液 20 μL 致痛。以小鼠舔足累计时间为疼痛反应指标,分别记录 0~5 及 15~55 min 累计舔足时间。

1.2.3 小鼠热浴甩尾试验 将小鼠尾巴下部垂直浸入恒温水浴中,鼠尾浸入长度控制在 5 cm 左右,以尾巴回缩出水面的潜伏期为测痛阈指标,筛选痛阈为 20~30 s 的健康小鼠 40 只,雌雄各半,随机等分为 5 组,即阴性对照组、阳性对照组及高、中、低剂量组,测定各组小鼠基础痛阈值(间隔 5 min,测两次取平均值),然后分别灌胃给予 0.1 mL/10 g 体重蒸馏水、15 mg/kg 体重强痛定、360、180 和 90 mg/kg 体重的千里光超微粉混悬液。连续灌胃 7 d,末次给药后 1 和 2 h 测定痛阈,并计算痛阈提高率。

1.2.4 纳洛酮颤颠试验 热板法取痛阈合格的健康雌性小鼠 32 只,随机等分为 4 组,对照组灌胃蒸馏水 0.1 mL/10 g 体重,纳洛酮组腹腔注射纳洛酮 5 mg/kg 体重,千里光超微粉组灌胃千里光超微粉混悬液 360 mg/kg 体重,千里光超微粉+纳洛酮组连续 7 d 灌胃 360 mg/kg 体重千里光超微粉混悬液,在第 7 天灌胃结束 30 min 后腹腔注射纳洛酮 5 mg/kg 体重,于给药后 30、60、90 和 120 min 用热板法测定小鼠痛阈值。

1.2.5 利血平颤颠试验 热板法取痛阈合格的健康雌性昆明种鼠 32 只,随机等分为 4 组,对照组灌胃蒸馏水 0.1 mL/10 g 体重,利血平组腹腔注射利血平 3 mg/kg 体重,千里光超微粉组灌胃 360 mg/kg 体重千里光超微粉混悬液,千里光超微粉+利血平组连续 7 d 灌胃 360 mg/kg 体重千里光超微粉混悬液,在第 7 天灌胃结束 30 min 后腹腔注射利血平 3 mg/kg 体重,于给药后 30、60、90 和 120 min 用热板法测定小鼠痛阈值。

1.2.6 血清及脑组织 5-HT 和 NO 浓度的检测

取健康昆明小鼠 40 只,雌雄各半,随机等分为 5 组,即阴性对照组、阳性对照组及高、中、低剂量组,分别灌胃蒸馏水 0.1 mL/10 g 体重、对乙酰氨基酚 250 mg/kg 体重及 360、180、90 mg/kg 体重的千里

光超微粉混悬液。连续灌胃 7 d,末次给药 2 h 后,各组小鼠左后足皮下注射浓度为 5% 甲醛溶液 50 μL,建立甲醛伤害性疼痛模型。40 min 后各组小鼠迅速眼眶取血,分离血清;断头取脑,迅速在冰台上分离脑组织,加入一定量的 PBS 缓冲液(pH 7.4),制成匀浆后 5 000 r/min 离心 20 min,收集上清液,分装;按 ELISA 试剂盒方法检测血清和脑组织中 5-HT 及 NO 浓度。

1.2.7 数据处理 试验数据用平均值±标准差表示,用 Excel 统计处理后用 SPSS 19.0 软件进行分析,并采用 ANOVA 中 LSD 法进行差异显著性分析。

2 结 果

2.1 甲醛致痛模型

甲醛致痛试验结果见表 1。由表 1 可知,与阴性对照组相比,千里光超微粉高、中剂量组可对甲醛所致的 I 相和 II 相疼痛起到极显著地抑制作用($P<0.01$),高剂量组对 I 相和 II 相疼痛抑制率分别为 37.45% 和 44.33%,中剂量组对 I 相和 II 相疼痛抑制率分别为 29.26% 和 32.31%,而低剂量组也能显著抑制甲醛所致 I 相和 II 相疼痛($P<0.05$),抑制率分别为 9.04% 和 9.48%。对乙酰氨基酚阳性对照组只能抑制 II 相疼痛,抑制率为 53.39% ($P<0.01$),而千里光超微粉能抑制甲醛所致的两相疼痛,且高、中剂量组抑制 I 相疼痛效果与对乙酰氨基酚相比差异极显著($P<0.01$),但抑制 II 相疼痛的效果不及对乙酰氨基酚。且不同剂量组之间效果存在差异,呈剂量—效应关系。提示千里光超微粉具有中枢和外周镇痛作用。

2.2 小鼠热浴甩尾试验

小鼠热浴甩尾试验结果见表 2。由表 2 可知,与阴性对照组相比,阳性对照组能极显著提高热浴痛阈($P<0.01$),在用药 1 和 2 h 后提高率分别为 62.53% 和 89.66%。千里光超微粉高剂量组能有效提高小鼠热浴的痛阈值,在 1 和 2 h 后其提高率可分别达到 44.92% 和 59.74%,与阴性对照组相比,差异极显著($P<0.01$)。随着剂量降低,其镇痛效果随之减弱,中剂量组在 2 h 后与阴性对照组相比达显著水平($P<0.05$),阈值提高率为 38.10%。低剂量也能在一定程度上提高其阈值,但在第 1 和 2 h 内与阴性对照组比较均未达到显著水平($P>0.05$);与阳性对照组相比,千里光超微粉高、中、低剂量在第 1 与 2 h 内均不及其效果,且差异显著或

极显著($P<0.05$; $P<0.01$),而各剂量组之间效果也存在较大差异($P<0.05$; $P<0.01$)。提示千里光

具有中枢镇痛作用,但效果不及阳性药物强痛定,在安全范围内呈剂量-效应关系。

表 1 千里光超微粉对小鼠甲醛致痛试验的影响

Table 1 Effect of *Senecio scandens* ultrafine powder on the formaldehyde induced pain test in mice

组别 Groups	累计舔足时间 Cumulative time/s	
	I 相 Phase I (0~5 min)	II 相 Phase II (15~55 min)
阴性对照组 Negative control group	50.20±5.14 ^{Aa}	77.71±5.58 ^{Aa}
阳性对照组 Positive control group	48.77±6.31 ^{Aa}	36.22±4.88 ^{Ce}
高剂量组 High dose group	31.40±7.52 ^{Cd}	43.26±6.22 ^{BCd}
中剂量组 Medium dose group	35.51±4.21 ^{BCc}	52.60±5.75 ^{Be}
低剂量组 Low dose group	45.66±5.73 ^{ABb}	70.34±7.27 ^{Ab}

同列数据肩标不同小写字母表示差异显著($P<0.05$);肩标不同大写字母表示差异极显著($P<0.01$);肩标相同字母或无字母标注表示差异不显著($P>0.05$)。下同

In the same column, values with different small letter superscripts mean significant difference ($P<0.05$); And with different capital letter superscripts mean extremely significant difference ($P<0.01$); While with the same or no letter superscripts mean no significant difference ($P>0.05$). The same as below

表 2 千里光超微粉对小鼠热浴甩尾试验的影响

Table 2 Effect of *Senecio scandens* ultrafine powder on the hot-water tail-flick in mice

组别 Groups	正常阈值 Normal threshold	用药后阈值 Post-dose thresholds	
		1 h	2 h
阴性对照组 Negative control group	7.84±2.80	8.11±2.52 ^{Cc}	7.58±3.36 ^{Cd}
阳性对照组 Positive control group	7.74±2.54	12.58±2.66 ^{Aa}	14.68±3.98 ^{Aa}
高剂量组 High dose group	7.08±2.53	10.26±2.37 ^{Bb}	11.31±2.34 ^{ABb}
中剂量组 Medium dose group	6.85±2.56	8.47±2.22 ^{Cc}	9.46±2.23 ^{BCc}
低剂量组 Low dose group	7.08±2.55	7.58±2.42 ^{Cc}	8.62±2.34 ^{BCcd}

2.3 纳洛酮颤颤试验

由表 3 可知,与对照组相比,纳洛酮组小鼠的痛阈值无显著改变($P>0.05$);千里光超微粉组在用药 60、90、120 min 后差异极显著($P<0.01$),而千里光超微粉与纳洛酮联合组的小鼠仅在用药 90、120 min 后差异显著($P<0.05$)。与千里光超微粉

组相比,经纳洛酮与千里光联合用药的小鼠,在 60、90、120 min 之后痛阈值均出现一定程度的降低($P<0.01$),镇痛效果虽有所减弱,但仍有镇痛作用,说明纳洛酮部分颤颤了千里光的镇痛作用。提示千里光有中枢镇痛作用,且其镇痛途径与阿片类受体有关。

表 3 纳洛酮对千里光超微粉镇痛作用的影响

Table 3 Effect of naloxone on analgesic effect of *Senecio scandens* ultrafine powder

组别 Groups	正常阈值 Normal threshold	用药后阈值 Post-dose thresholds			
		30 min	60 min	90 min	120 min
对照组 Control group	17.33±4.84	17.16±4.82	17.36±4.52 ^{Bb}	16.89±3.29 ^{Be}	16.88±3.78 ^{Bc}
纳洛酮组 Nal group	17.18±5.01	17.89±4.46	17.91±4.26 ^{Bb}	18.28±4.00 ^{Be}	17.97±3.76 ^{Bc}
千里光超微粉组 SC group	17.19±4.37	19.14±4.13	24.53±5.55 ^{Aa}	26.76±3.27 ^{Aa}	27.06±8.98 ^{Aa}
千里光超微粉+纳洛酮组 SC+Nal group	16.40±4.48	18.60±4.72	20.38±4.38 ^{Bb}	21.34±4.31 ^{Bb}	21.96±4.07 ^{Bb}

2.4 利血平颤颤试验

由表 4 可知,与对照组相比,利血平组小鼠的痛阈值没有显著改变($P>0.05$);千里光超微粉组在用药 60 min 后差异极显著($P<0.01$),千里光与利血平联合组的小鼠在 60 min 后差异显著($P<0.05$),120 min 后表现出极显著差异($P<0.01$)。

表 4 利血平对千里光超微粉镇痛作用的影响

Table 4 Effect of reserpine on analgesic effect of *Senecio scandens* ultrafine powder

组别 Groups	正常阈值 Normal threshold	用药后阈值 Post-dose thresholds			
		30 min	60 min	90 min	120 min
对照组 Control group	17.32±4.87	19.00±4.44	18.94±3.92 ^{bc}	18.90±4.09 ^{bc}	19.46±3.86 ^{bb}
利血平组 Res group	17.79±6.14	18.07±5.04	18.14±5.52 ^{bc}	18.65±5.02 ^{bc}	18.19±3.52 ^{bb}
千里光超微粉组 SC group	17.28±3.67	18.90±3.73	23.72±5.88 ^{aa}	26.03±3.24 ^{aa}	26.48±6.58 ^{aa}
千里光超微粉+利血平组	17.36±3.37	19.32±5.46	21.44±5.05 ^{Abb}	23.19±5.03 ^{Abb}	24.91±5.69 ^{AA}
SC+Res group					

2.5 血清及脑组织 5-HT、NO 浓度检测结果

由表 5 可知,千里光超微粉能提高甲醛致痛模型中脑组织 NO 和 5-HT 的浓度,与阴性对照组相比,高、中、低剂量组 5-HT 的浓度均极显著提高($P<0.01$),而 NO 浓度差异不显著($P>0.05$)。千里光超微粉能降低血清中 NO 和 5-HT 的浓度,与阴性对照组相比,高、中剂量组 5-HT 的浓度极显著

降低($P<0.01$),而 NO 浓度的变化只有高剂量组达到差异极显著水平($P<0.01$);各剂量组对血清中 NO、5-HT 浓度的调节效果均显著或极显著低于阳性对照组($P<0.05$; $P<0.01$)。提示千里光超微粉可通过提高脑组织中 5-HT 和 NO 浓度或降低血清中 NO 和 5-HT 的浓度来发挥镇痛作用,但对于 NO 的浓度调节效果不明显。

表 5 千里光超微粉对脑组织和血清中 NO、5-HT 浓度的影响

Table 5 Effect of *Senecio scandens* ultrafine powder on NO and 5-HT concentration in brain tissue and serum

组别 Groups	脑组织 Brain tissue		血清 Serum	
	NO/(μmol/L)	5-HT/(ng/mL)	NO/(μmol/L)	5-HT/(ng/mL)
阴性对照组 Negative control group	21.99±1.49	125.87±2.34 ^{cd}	23.51±0.49 ^{aa}	157.96±5.39 ^{aa}
阳性对照组 Positive control group	22.34±0.38	148.28±2.58 ^{Abb}	17.50±0.33 ^{cc}	117.49±3.12 ^{Cd}
高剂量组 High dose group	23.71±1.12	157.66±5.06 ^{aa}	21.78±0.73 ^{Bb}	129.58±4.78 ^{BCc}
中剂量组 Medium dose group	22.80±1.10	144.37±7.26 ^{Bbc}	22.89±0.73 ^{Abab}	135.99±10.61 ^{Bbc}
低剂量组 Low dose group	22.77±0.88	142.61±5.89 ^{bc}	23.16±0.34 ^{Ab}	142.09±7.89 ^{ABb}

3 讨论

本试验探究了千里光超微粉的镇痛机制,但由于千里光含有吡咯里西啶类生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs),是导致肝脏毒性的物质,故其用于镇痛药的剂量需严加控制,本试验所用剂量为本实验室先前研究证实安全剂量,在试验过程中小鼠没有出现任何临床症状。王秀坤^[19]已通过试验证明千里光具有一定肝脏毒性,Zhao^[20]和韩佳寅等^[21]

的研究都证明高剂量千里光具有胚胎毒性,因其存在潜在的风险,因此应在其化学成分、药理活性、构效关系、临床应用和毒理等方面进行深入研究,以保证千里光的安全用药^[22]。

甲醛致痛模型疼痛期可分为两相,第Ⅰ时相为甲醛注射后 0~5 min,直接刺激痛觉神经元产生疼痛反应,第Ⅱ时相为 15~55 min,是在中枢水平上激活背角神经元所引起的中枢反应和外周炎症反应的综合结果^[23]。中枢作用药物能同时抑制两相疼

痛,而外周镇痛药物只能显著抑制第Ⅱ相疼痛,试验结果显示,千里光超微粉能抑制两相疼痛,且高、中剂量抑制Ⅰ相疼痛效果要比对乙酰氨基酚效果强,虽抑制Ⅱ相疼痛的效果不及对乙酰氨基酚,但不同剂量组之间效果存在差异,呈剂量一效应关系,猜测通过适当提高千里光超微粉浓度或分离其镇痛成分进行试验可达到对乙酰氨基酚的作用强度。同时也说明千里光超微粉具有中枢和外周镇痛作用。

热浴甩尾法属于反射性测痛模型,对只有外周镇痛作用的非甾体镇痛药不敏感,因此也是区分外周镇痛和中枢镇痛作用的有效模型^[24],试验结果显示,经千里光超微粉灌胃后的小鼠痛阈值显著延长,高剂量组在用药后1和2 h后痛阈提高率可分别达到44.92%和59.74%,中剂量组在2 h后痛阈提高率可达38.10%,表明千里光具有中枢镇痛效果,且在安全范围内,镇痛效果与用药量成正比,说明其作为镇痛药物的开发前景广阔。

阿片肽类是内源性镇痛物质,主要与脊髓、下丘脑和大脑中的阿片受体结合,减少痛觉物质的释放,产生很强的镇痛效应^[25]。本试验中纳洛酮为阿片类受体阻断剂,使用纳洛酮颠颠的千里光超微粉对小鼠的镇痛效果减弱,但颠颠后其镇痛效果与对照组相比仍有显著差异,说明通过阿片肽类结合阿片受体是千里光发挥镇痛作用的途径之一,但并非其唯一中枢镇痛途径;去甲肾上腺素能神经末梢兴奋时可释放递质NE,与疼痛有密切关系,利血平属抗去甲肾上腺素能神经末梢药,它主要抑制囊泡膜对递质NE的主动摄取过程,抑制NE的释放^[26]。通过利血平颠颠试验,千里光超微粉的镇痛作用受到抑制,效果减弱,但同样经颠颠后其镇痛效果与对照组相比仍有显著差异,说明通过抑制囊泡膜对递质NE的主动摄取也是千里光超微粉发挥其镇痛作用的途径之一。

中枢NO的浓度增加会激活鸟苷酸环化酶,提高组织中环鸟苷酸水平,发挥中枢镇痛作用,而5-HT是一种重要的单胺类神经递质,在中枢参与脑干下行抑制系统的作用,抑制脊丘束神经元的活动,发挥中枢镇痛作用^[24]。通过检测脑组织中NO及5-HT的浓度发现,经千里光超微粉灌胃后,低剂量(90 mg/kg体重)即可使脑组织中5-HT浓度极显著升高;用药后脑组织中NO浓度虽有所升高,但千里光超微粉各剂量组与对照组相比均差异不显著,而Yu等^[27]研究发现,千里光引起机体NO产生增多的原因可能是由于3种新型多糖(SP2-1、SP2-2

和SP3-2)的刺激,推测此次千里光超微粉多糖成分释放不够,需通过适当增加千里光浓度、改进制备方法或改变给药方式。在外周镇痛中,当组织发炎或损伤时,受伤部位释放缓激肽、组织胺、5-HT、NO等致痛物质^[28],NO与5-HT作为外周致痛物质,减少其生成有利于镇痛。本试验结果表明,经千里光超微粉灌胃后,小鼠血清中NO与5-HT浓度降低,其中,千里光超微粉中、高剂量组5-HT的浓度与阴性对照组相比极显著降低,而NO浓度的变化只有高剂量组与阴性对照组相比达到差异极显著水平,其他剂量均无显著差异,虽作用不明显,但表现出了剂量一效应关系,所以推测通过适当增加千里光浓度可增强其对NO的调节作用。

4 结 论

综上所述,千里光超微粉具有中枢性和外周性镇痛作用,在安全范围内呈剂量一效应关系,其中枢镇痛途径与阿片受体存在一定关系,也可通过抑制囊泡膜对递质NE的主动摄取过程而间接发挥镇痛作用;还可通过提高中枢NO和5-HT的浓度来发挥其镇痛作用;而千里光超微粉的外周性镇痛作用途径则有可能是通过降低外周NO和5-HT的浓度来实现的。千里光是否通过其他途径发挥镇痛作用尚未可知,欲全面揭示其镇痛作用机制还有待于进一步深入研究。

参考文献(References):

- [1] 陈玉梅,江昌铭.一枝黄花与千里光的性状与理化鉴别[J].海峡药学,2018,30(3):11-12.
- CHEN Y M,JIANG C M. Characteristic and physico-chemical identification of *Solidago decurrens* and *Senecio*[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2018, 30(3): 11-12. (in Chinese)
- [2] 陈进军,聂芳红,赵生才,等.九里明抗菌镇痛有效部位中PAs的研究[J].中国农学通报,2006,22(6):117-120.
- CHEN J J,NIE F H,ZHAO S C, et al. Studies on pyrrolizidine alkaloids in antimicrobial and analgesic part extracted from *Senecio scandens*[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*, 2006, 22(6):117-120. (in Chinese)
- [3] 马千里,王月珍,汪 岩,等.千里光的研究概况[J].中国培训,2016,14:274.
- MA Q L,WANG Y Z,WANG Y, et al. Overview of the study of *Senecio*[J]. *China Training*, 2016, 14:274.

- (in Chinese)
- [4] SUNDAY A A, OLUSEGUN O, JULIUS A A, et al. *Senecio biafrae* defeated tetracycline-induced testicular toxicity in adult male Sprague Dawley rats [J]. *JBRA Assisted Reproduction*, 2018, 22(4): 314-322.
- [5] YUE J, LU C Q, LIN H Y, et al. Effect of ultrafine pulverization of *Senecio scandens* on growth, immune system and faecal microorganisms in piglets [J]. *Pakistan Veterinary Journal*, 2016, 36(4): 425-430.
- [6] 陈进军, 聂芳红, 林红英, 等. 千里光提取物的镇痛作用及致突变性分析[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2007, 35(3): 49-52.
CHEN J J, NIE F H, LIN H Y, et al. Analgesic effect of *Senecio scandens* extract and its mutation test in mice [J]. *Journal of Northwest A & F University (Natural Science Edition)*, 2007, 35(3): 49-52. (in Chinese)
- [7] 申璐, 刘桂彪, 黄文飞, 等. 白花九里明镇痛和抗炎效果的实验研究[J]. 当代医学, 2018, 24(6): 1-3.
SHEN L, LIU G B, HUANG W F, et al. An experimental research on analgesic and anti-inflammatory effect of *Blumea megacephala* [J]. *Contemporary Medicine*, 2018, 24(6): 1-3. (in Chinese)
- [8] YAO C L, WANG J N, WANG Y. The anti-inflammatory and analgesic effects of *Senecio scandens* Buch-Ham. ethanol extracts (SSBHE) [J]. *Biomedical Research-India*, 2016, 27(4): 1033-1037.
- [9] 李华, 聂芳红, 陈进东, 等. 千里光抗菌有效部位化学成分及其急性毒性研究[J]. 中兽医医药杂志, 2008, 1: 7-9.
LI H, NIE F H, CHEN J D, et al. Analysis on the chemical compositions of antibacterial extract from *Senecio scandens* Buch.-Ham and tests on its acute toxicity [J]. *Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*, 2008, 1: 7-9. (in Chinese)
- [10] 谢家卫, 朱书跃. 千里光汤治疗山羊传染性角结膜炎探究[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2013, 29(2): 161-162.
XIE J W, ZHU S Y. Study on treatment of infectious keratoconjunctivitis in goats with *Senecio scandens* decoction [J]. *Chinese Abstracts of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2013, 29(2): 161-162. (in Chinese)
- [11] 旋静. 镇痛药的不良反应及处理的临床发展概况[J]. 中国医药指南, 2015, 13(16): 50-51.
XUAN J. An overview of adverse reactions and clinical development of analgesics [J]. *Guide of China Medicine*, 2015, 13(16): 50-51. (in Chinese)
- [12] 陈白灵. 解热镇痛药的临床应用与不良反应(用药原则)[J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 380-382.
CHEN B L. Clinical application and adverse reactions of antipyretic analgesics (medication principle) [J]. *Guide of China Medicine*, 2012, 10(12): 380-382. (in Chinese)
- [13] 锤利蓉, 王慧, 崔东安, 等. 仔泻康口服液的急性毒性和亚慢性毒性试验研究[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(9): 2582-2590.
LUO L R, WANG H, CUI D A, et al. Study on acute and sub-chronic toxicity study of Zixiekang oral liquid [J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2018, 45(9): 2582-2590. (in Chinese)
- [14] 韩雪, 张定堃, 杨明, 等. 微粉化对蒸附片粉体学性质的影响[J]. 中草药, 2015, 46(13): 1901-1907.
HAN X, ZHANG D K, YANG M, et al. Influence of ultrafine grinding on micromeritic properties of Zhengfupian [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2015, 46(13): 1901-1907. (in Chinese)
- [15] 邢晓玲. 浅析超微粉碎技术及其在中药制药中的应用优势[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(1): 179.
XING X L. Analysis of ultrafine pulverization technology and its application advantages in traditional Chinese medicine pharmacy [J]. *World Latest Medicine Information*, 2019, 19(1): 179. (in Chinese)
- [16] 李守信, 张则平, 邱新建, 等. 生脉散超微粉的显微特征和溶出度研究[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 175-178.
LI S X, ZHANG Z P, QIU X J, et al. Micro-characteristic and dissolution of ultra-micro Shengmai powder [J]. *Drugs & Clinic*, 2013, 28(2): 175-178. (in Chinese)
- [17] 陈勇军, 钱锦花, 梁学良, 等. 中药超微粉均匀性评价研究[J]. 中国粉体技术, 2014, 20(3): 52-55.
CHEN Y J, QIAN J H, LIANG X L, et al. Study on uniformity of superfine powders of traditional Chinese medicine [J]. *China Powder Science and Technology*, 2014, 20(3): 52-55. (in Chinese)
- [18] 陆长青. 千里光超微粉的制备及对仔猪促生长抗腹泻效果研究[D]. 湛江: 广东海洋大学, 2014.
LU C Q. Preparation of ultrafine powder of *Senecio scandens* and effects on growth-promoting, anti-diarrhea in piglet [D]. Zhanjiang: Guangdong Ocean University, 2014. (in Chinese)
- [19] 王秀坤. 千里光肝脏毒性研究[D]. 北京: 中国中医药学院, 2008.
WANG X K. Study on liver toxicity of *Senecio* [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2008. (in Chinese)
- [20] ZHAO Y, LIANG A H, LIU T, et al. Study on em-

- bryonic toxicity of *Senecio scandens*, Qianbai Biyanpi-an and total alkaloid from *S. scandens* in rats[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2010, 35(3): 373-377.
- [21] 韩佳寅,易 艳,梁爱华,等.千里光对小鼠体外培养胚胎的胚胎毒性研究[J].药学学报,2014,49(9):1267-1272.
HAN J Y, YI Y, LIANG A H, et al. Embryotoxicity of *Senecionis scandentis hebra* on *in vitro* cultured mouse embryos [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2014, 49(9): 1267-1272. (in Chinese)
- [22] 徐定平,周鑫堂,郜红利,等.千里光化学成分和药理作用研究进展[J].中国药师,2014,17(9):1562-1565.
XU D P, ZHOU X T, GAO H L, et al. Study progress in chemical constituents and pharmacological effects of *Senecio scandens* Buch-Ham. [J]. *Chinese Pharmacist*, 2014, 17(9): 1562-1565. (in Chinese)
- [23] 童 玲.飞龙掌血镇痛抗炎活性成分及其作用机制研究[D].武汉:华中科技大学,2015.
TONG L. Studies on the bioactive constituents of analgesia and anti-inflammation from *Toddalia asiatica* and its mechanisms[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2015. (in Chinese)
- [24] 李 锐.蚯蚓镇痛有效成分的分离及镇痛机制初探[D].长沙:湖南农业大学,2013.
LI R. Study on the separation and analgesic mechanism of the activity analgesic composition from earthworm[D]. Changsha: Hunan Agricultural University,
2013. (in Chinese)
- [25] 陆 怡,朱元章,朱国福,等.中药镇痛机理研究概述[J].世界中医药,2015,10(4):629-632.
LU Y, ZHU Y Z, ZHU G F, et al. Research on analgesia mechanism of traditional Chinese medicine[J]. *World Chinese Medicine*, 2015, 10 (4): 629-632. (in Chinese)
- [26] 王春梅,崔新颖.白芷香豆素的镇痛机制初探[J].北华大学学报(自然科学版),2009,10(2):121-123.
WANG C M, CUI X Y. Mechanism underlying analgesic effect of coumarin of *Angdicae dahuricae* [J]. *Journal of Beihua University (Natural Science)*, 2009, 10(2): 121-123. (in Chinese)
- [27] YU J B, HU M Q, WANG Y Y, et al. Extraction, partial characterization and bioactivity of polysaccharides from *Senecio scandens* Buch.-Ham. [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 109: 535-543.
- [28] 胡屹屹,陈大健,江善祥.氟尼辛葡甲胺对大鼠小鼠的抗炎镇痛作用研究[J].中国畜牧兽医,2006,33(12): 91-93.
HU Y Y, CHEN D J, JIANG S X. Study on anti-inflammatory and analgesic effects of flunixin meglumine in mice and rats[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2006, 33(12): 91-93. (in Chinese)

(责任编辑 董晓云)