

白藜芦醇在复杂性区域疼痛综合征 1 型鼠模型中的疗效*

郭春燕¹ 石小乐² 柯诗文³ 余淑娇³ 吴锐^{3#}

(1 南昌大学医学院 2014 级研究生 江西南昌 330006; 2 井冈山大学附属医院 江西吉安 343000; 3 南昌大学第一附属医院 江西南昌 330006)

摘要:目的:观察白藜芦醇(Resveratrol, Res)对复杂性区域疼痛综合征 1 型大鼠骨折模型的抗炎症镇痛作用,并探索适合的白藜芦醇治疗剂量。方法:34 只 SD 大鼠分为正常对照组($n=5$)、假手术组($n=5$)、白藜芦醇治疗 1 组($n=8$)、白藜芦醇治疗 2 组($n=8$)、模型对照组($n=8$)。白藜芦醇治疗 1、2 组分别给予白藜芦醇 20 mg/(kg·d)、40 mg/(kg·d)治疗;正常对照组、假手术组及模型对照组予以 5% DMSO 溶液;连续腹腔注射 14 d。在治疗前、第 7 天、第 14 天分别测定大鼠疼痛行为,血 MIF、TNF- α 的表达。结果:在治疗第 7 天及第 14 天后,Res 治疗 1、2 组疼痛阈值较治疗前均有明显改善、MIF、TNF- α 表达明显下调($P<0.05$),且显著低于模型对照组($P<0.05$),其中 Res 治疗 2 组比 Res 治疗 1 组下降更为显著($P<0.05$),在治疗第 7 天 TNF- α 已降至正常水平,治疗第 14 天 MIF 也降至正常水平。结论:白藜芦醇可有效抑制 MIF 及 TNF- α 表达,改善 CRPS1 型鼠模型的疼痛行为,且对 MIF 抑制作用呈剂量依赖性。

关键词:复杂性区域疼痛综合征 1 型;白藜芦醇;巨噬细胞游走抑制因子

中图分类号:R285.5

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.10.047

复杂性区域疼痛综合征 (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS) 是一种以慢性疼痛及痛觉过敏为主要表现的风湿免疫性疾病,分为 I 型和 II 型,其中 CRPS I 型病理机制更为复杂,缺乏有效治疗手段,致残率极高^[1-2]。我们前期研究发现 MIF 参与了 CRPS I 型的病理生理改变,并可能是其致病的关键性细胞因子,有研究发现白藜芦醇 (Resveratrol, Res) 具有 MIF 抑制作用^[3-5]。本实验拟探讨白藜芦醇对 CRPS1 型鼠模型的疗效,为其临床治疗 CRPS I 提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料及方法 健康成年雄性 SD 大鼠 34 只(南昌大学实验动物科学部),体重约 250~300 g。按随机数字表法分为正常对照组($n=5$)、假手术组($n=5$)、Res 治疗 1 组($n=8$)、Res 治疗 2 组($n=8$)、模型对照组($n=8$)。正常对照组不予任何处理,假手术组则在无胫骨骨折的情况下予以石膏固定 28 d 后拆除,剩下各组均进行 CRPS1 型造模^[6]。Res 治疗 1、2 组分别在造模结束后给予以 5% DMSO 溶液稀释的 Res 20 mg/(kg·d)、40 mg/(kg·d) 进行腹腔注射;其余组则予以 5% DMSO 溶液作为对照;连续注射 14 d。于治疗前、第 7 天、第 14 天对比大鼠机械触诱发痛反应^[7],并尾静脉取血 ELISA 检测血清 MIF、TNF- α 浓度。

1.2 统计学分析 采用 SPSS20.0 统计学软件,计量资料进行 t 检验,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 One-way ANOVA 检验或多重比较, $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各组大鼠疼痛阈值比较 造模后 Res 治疗 1、2 组及模型对照组间疼痛阈值比较无明显差异($P>0.05$),与正常对照组比显著下降($P<0.01$);假手术组与正常对照组无明显差异($P>0.05$)。治疗第 7 天:Res 治疗 1、2 组大鼠疼痛阈值较模型对照组升高($P<0.05$),其中 Res 治疗 2 组上升更为显著($P<0.01$)。治疗第 14 天:Res 治疗 1、2 组与模型对照组比较,疼痛阈值均升高显著($P<0.01$),与正常对照组无明显差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后各组大鼠疼痛阈值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疼痛阈值(g)		
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天
正常对照组	5	15.6 $\pm$ 1.3	15.3 $\pm$ 1.9	15.1 $\pm$ 1.5
假手术组	5	13.9 $\pm$ 1.1	14.3 $\pm$ 1.7	14.4 $\pm$ 1.3
Res 治疗 1 组	8	8.0 $\pm$ 1.3*	10.2 $\pm$ 0.9	14.4 $\pm$ 1.1 [#]
Res 治疗 2 组	8	7.9 $\pm$ 0.8*	13.7 $\pm$ 1.6	14.6 $\pm$ 1.5 [#]
模型对照组	8	8.2 $\pm$ 1.0*	8.3 $\pm$ 0.7	7.9 $\pm$ 0.9

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与模型对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后各组大鼠血清中 TNF- α 、MIF 浓度比较 造模后 Res 治疗 1、2 组及模型对照组间 TNF- α 、MIF 浓度比较无明显差异($P>0.05$),与正常对照组相比升高($P<0.05$);假手术组与正常对照组差异不明显($P>0.05$)。治疗第 7 天:Res 治疗 1、2 组及模型对照组中 MIF、TNF- α 浓度较模型对照组下降($P<0.05$),Res 治疗 2 组 TNF- α 已降至正常水平,与正常对照组无差异($P>0.05$)。治疗第 14 天:Res 治疗 1、2 组 TNF- α 、MIF 浓度较模型对照组明显下降($P<0.05$),其中 Res 治疗 2 组下降更为显著($P<0.01$),与 Res 治疗 1 组组间比(下转第 94 页)

* 基金项目:江西省科技计划项目(编号:20132BBG70057)

通讯作者:吴锐, E-mail: tcclinic@163.com

实用中医药杂志,2013,29(12):1001-1002

[11]贺雅琪,黄延芳.温经汤治疗围绝经期综合征验案一则[J].亚太传统医药,2016,12(15):124-125
[12]苏靖,黄莎,黎洁,等.吴克明治疗围绝经期综合征经验[J].湖南中医杂志,2015,31(1):38-39
[13]孟元,王雨,张胜容,等.滋生青阳汤加减方治疗阴虚阳亢型围绝经期高血压临床观察[J].中华中医药学刊,2013,31(11):2572-2574
[14]李实,卢玉彬,马东玉,等.滋肾生肝法治疗围绝经期综合征 88 例临床分析[J].中国妇幼保健,2013,28(31):5219-5220
[15]刘婧,刘芳,王超,等.电针缓解绝经过渡期相关症状的临床研究[J].上海针灸杂志,2016,35(7):839-843

[16]周路,李启荣,麦威,等.灸法治疗围绝经期综合征的临床研究[J].上海针灸杂志,2016,35(7):837-838
[17]邱连利,蒋花.探讨针刺及心理健康辅导对围绝经期情志抑郁的影响[J].西部中医药,2014,27(11):131-132
[18]周月娟,李娟.耳穴压豆结合中药治疗围绝经期综合征的分析[J].江西医药,2016,51(2):170-172
[19]高静,柏丁兮,吴晨曦,等.复方精油穴位按摩对围绝经期综合征患者生活质量的影响研究[J].中医护理杂志,2016,51(1):53-57
[20]朱松妹,曹岐新,王群.中药足浴联合背景音乐治疗肾虚肝郁型围绝经期综合征失眠 40 例[J].浙江中医杂志,2016,51(2):119-120

(收稿日期: 2016-09-26)

(上接第 83 页) 较存在差异 ($P<0.05$), TNF- α 、MIF 浓度接近正常对照组 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后各组大鼠血清中 TNF- α 、MIF 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清中 TNF- α 浓度 (pg/ml)			血清中 MIF 浓度 (ng/ml)		
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天
正常对照组	5	58.1 $\pm$ 21.0	62.4 $\pm$ 18.1	58.7 $\pm$ 15.3	31.1 $\pm$ 12.3	33.6 $\pm$ 11.8	30.1 $\pm$ 10.7
假手术组	5	62.2 $\pm$ 17.7	63.1 $\pm$ 15.9	57.4 $\pm$ 19.2	36.3 $\pm$ 11.2	35.7 $\pm$ 9.5	33.4 $\pm$ 13.3
Res 治疗 1 组	8	138.4 $\pm$ 41.4*	74.1 $\pm$ 27.8	56.8 $\pm$ 17.2 [#]	50.1 $\pm$ 14.5*	41.3 $\pm$ 16.1	38.6 $\pm$ 13.4 [#]
Res 治疗 2 组	8	139.1 $\pm$ 43.5*	60.8 $\pm$ 24.5	57.5 $\pm$ 13.2 [#]	48.6 $\pm$ 12.8*	38.5 $\pm$ 11.9	30.2 $\pm$ 13.5 [#]
模型对照组	8	137.5 $\pm$ 42.1*	100.8 $\pm$ 33.6	78.3 $\pm$ 22.5	49.1 $\pm$ 14.1*	50.7 $\pm$ 17.4	49.9 $\pm$ 15.8

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与模型对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

CRPS I 型是一种高致残性疾病,具体病理机制尚不明确,近来有学者认为免疫炎症参与了其发病^[8]。前期研究发现 MIF 在 CRPS I 型大鼠病理组织中的高表达,抑制 MIF 可明显改善其患肢疼痛异常及下调 TNF- α 等炎症因子的表达,并认为 MIF 可能是 CRPS I 型的病理改变的关键性细胞因子^[9]。

白藜芦醇又称芪三酚,具有抗炎、抗增殖、调节免疫、抗血小板聚集、神经保护等广泛的药理作用,有研究发现白藜芦醇具有抑制 MIF 活性作用^[3-5],我们的研究证实白藜芦醇可显著下调 CRPS I 鼠模型患侧坐骨神经中 MIF 的表达,降低血清中 MIF、TNF- α 浓度,改善患肢疼痛异常。本实验还比较了两种剂量[20 mg/(kg·d)、40 mg/(kg·d)]的 Res 对 CRPS I 型大鼠的治疗效果,实验表明,两种剂量的白藜芦醇对 CRPS I 型均有一定疗效,均可下调血清中 MIF、TNF- α 浓度,改善疼痛,大剂量白藜芦醇[40 mg/(kg·d)] 疗效明显优于小剂量白藜芦醇[20 mg/(kg·d)],但未达到两倍疗效。

本研究证实了白藜芦醇在 CRPS I 型中的治疗作用,并初步探讨了白藜芦醇在 CRPS I 型中的抗炎镇痛分子机制及有效治疗剂量,白藜芦醇或可成为治疗 CRPS I 型的新型药物,在今后的研究中,我

们将进一步探讨白藜芦醇在 CRPS I 型中靶向抑制 MIF 的机制,并验证其临床疗效。

参考文献

[1]Beckmann J,Rath B,Baier C,et al.CRPS-Complex Regional Pain Syndrome-Eine aktuelle ü bersicht ü ber Klassifikation und Klinik [J].Aktuelle Rheumatologie,2011,36(1):18-22
[2]de Mos M,de Bruijn AG,Huygen FJ,et al.The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study [J].Pain,2007,129 (1-2):12-20
[3]付丽华,胡玉红,孙盛梅,等.白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展[J].黑龙江医药科学,2006,29(6):98-100
[4]Markus MA,Morris BJ.Resveratrol in prevention and treatment of common clinical condition of aging [J].Clin Interv Aging,2008,3(2): 331-339
[5]丁倩,张学农,陈修平.调节自噬,白藜芦醇生物学活性的新机制[J].中国新药与临床杂志,2014,33(9):634-638
[6]吴锐,李荣亨.复杂区域疼痛综合征 1 型的两种大鼠造模方法的比较[J].南方医科大学学报,2011,31(12):1985-1988
[7]Chaplan SR,Bach FW,Pogrel JW,et al.Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw [J].J Neurosci Methods,1994,53(1): 55-63
[8]Naleschinski D,Baron R.Complex regional pain syndrome type I: neuropathic or not?[J].Curr Pain Headache Rep,2010,14(3):196-202
[9]吴锐,李荣亨.巨噬细胞游走抑制因子在复杂区域疼痛综合征 1 型胫骨骨折大鼠模型中的表达及作用[J].第二军医大学学报,2012,33 (1):76-80

(收稿日期: 2016-08-26)