

柴胡皂甙的抗炎作用

王本祥 王桂芝 刘爱晶 (吉林省中医中药研究所, 长春)

提要 正常和去肾上腺大鼠 ip 柴胡皂甙 300mg/kg, 对角叉菜胶引起的足肿胀有明显的抑制作用。柴胡皂甙抑制白细胞游走及组胺释放, 但对 5-HT 和 PG 的释放无影响。柴胡皂甙可抑制 5-HT₁ 和组胺引起的关节肿胀及毛细血管通透性增强, 但对 PGE₁ 引起的上述变化则无影响。柴胡皂甙在抑制棉球肉芽肿的同时, 可使肾上腺肥大及胸腺萎缩, 提示柴胡皂甙除能刺激肾上腺皮质外, 对许多炎症过程(渗出、毛细血管通透性、炎症介质释放、白细胞游走和结缔组织增生)都有影响。

关键词 柴胡皂甙; 抗炎症; 角叉菜胶; 棉球; 5-HT; 组胺; 前列腺素E₁

柴田丸等⁽¹⁾和我们⁽²⁾曾报道柴胡 (*Bupleurum chinese* DC.) 皂甙具有解热、镇痛及抗炎等作用。山本昌弘⁽³⁾曾对柴胡皂甙的抗炎作用原理作了初步探讨, 证明柴胡皂甙对结缔组织增生和炎症渗出过程均有抑制作用, 其抗炎作用与肾上腺无关。本文对柴胡总皂甙的抗炎作用原理作了进一步研究。

材料和方 法

柴胡皂甙(总甙)是由我所植化室从柴胡根提得的黄棕色粉末, 得量 2.5%, 吸湿性较强。用时以蒸馏水配制成所需浓度, 供 ip。

组胺和 5-HT 分别为上海生物化学制药厂和瑞士 Fluka 厂出品; 前列腺素(PG)E₁ 由吉林白求恩医科大学新药研究室供给; 醋酸强的松为长春宽城制药厂出品, 用时均以生理盐水配成所需浓度。

小鼠体重 18-23 g, 大鼠体重 90-150 g, 雌雄不拘。白细胞游走抑制实验按 Warne 等氏法⁽⁴⁾, 于 ip 柴胡皂甙 30 min 后, 将大鼠用乙醚轻度麻醉, 向其右侧胸腔注入 1% 角叉菜胶 0.1 ml。24 h 后, 断头处死, 取渗出液, 测其白细胞总数及细胞分类。依 Kaley 等氏法⁽⁶⁾测定药物对毛细血管通透性的影响。ip 所试

药物 30 min 后, 于大鼠前肢肩胛骨间, 后肢髂脊间及脊柱中间 3 点, 分别皮内注射 5-HT (0.05 μg), 组胺(0.05 μg)和 PGE₁(0.05 μg) 各 0.05 ml。并立即由尾 iv 1% Evans blue 15 min 后断头剥皮, 测量着色点的纵横 2 个直径, 取平均值 r, 按 $r^2\pi$ 计算着色面积。将着色皮肤剪下切碎, 置于丙酮内浸泡 24 h。过滤后, 用 581-G 型光电比色计测定光密度, 表示毛细血管通透性的强弱。

大鼠两侧肾上腺切除术按 Ingle 等氏法⁽⁶⁾。术后 72 h 用于实验。

结 果

一、柴胡皂甙对角叉菜胶足肿胀的影响

给大鼠 ip 药物 30 min 后, 将 1% 角叉菜胶(用生理盐水配制) 0.1 ml 注入大鼠右后足蹠腱膜下。每隔 1h 以窄带尺测量足蹠及踝关节之圆周, 用左后足作对照。以左右两关节及足蹠圆周和之差为肿胀程度。

结果表明, 柴胡皂甙 300 mg/kg (LD₅₀ 的 1/5) 对正常及去肾上腺大鼠均有明显的抗炎作用, 比强的松 30 mg/kg 的作用略强。剂量为 150 mg/kg 时, 亦有一定的抗炎作用(表 1)。

二、柴胡皂甙对炎症组织渗出液和组织内炎症介质含量的影响

大鼠 12 只匀分 2 组, 在注射致炎物 3 h 后出现明显的抗炎作用时, 对照组与给药组足肿胀程度分别为 9.9 ± 0.8 (SE) 及 2.80 ± 0.17 mm, 差别显著 ($P < 0.01$)。此时将大鼠致炎足自踝关节上 1 cm 剪下称重, 剥皮后放入 5 ml 生理盐水浸泡 30 min。倾出溶液, 待做生物检定。再将该足蹠剪碎用 5 ml 10% 三氯醋酸浸泡 24 h。过滤后用 15 ml 乙醚

表 1 柴胡皂甙对正常和去肾上腺大鼠角叉菜胶性足蹠肿胀的影响

组 别 (每组 5 鼠)	注射致炎物后不同时间足肿胀程度 (mm±SE)					
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	
正常大鼠	蒸馏水 10ml/kg	7.4±0.5	8.6±0.5	8.8±0.6	8.6±0.5	7.6±0.5
	柴胡皂甙 300mg/kg	4.2±0.6**	4.0±0.7***	4.3±0.6***	4.8±0.7***	4.6±0.7**
	柴胡皂甙 150mg/kg	6.4±0.7*	6.8 1.0	5.8±1.0**	6.6±0.8*	6.8±0.7*
去肾上腺大鼠	蒸馏水 10ml/kg	4.0±0.7	5.2±0.5	6.9±0.6	6.7±0.9	4.5±0.7
	柴胡皂甙 300mg/kg	3.3±0.6*	3.8±0.5**	3.3±0.6***	2.5±0.5***	2.3±0.7***
	强的松 30mg/kg	4.3±0.8*	4.0±0.1**	4.8±0.1**	4.5±0.7**	4.0±0.4*

与对照组比较 *P>0.05 **P<0.05 ***P<0.01 (以下表内均同)

提取上述三氯醋酸 3 次。将剩余之水溶液于 40℃ 水浴上加热至乙醚驱尽。测定提取物内组胺⁽⁷⁾和 5-HT⁽⁸⁾的含量。炎症渗出液中,按 Lewis 氏法⁽⁹⁾测定前列腺素类物质的含量。

由表 2 可见,柴胡皂甙能明显抑制炎症组织中组胺的释放,给药组炎症渗出液中组胺含量明显低于对照组,而组织中组胺含量对照组却明显低于给药组。但柴胡皂甙对 5-HT 和 PG 的释放无影响。

三、柴胡皂甙对组胺、5-HT 和 PGE₁ 引

起的大鼠足蹠肿胀的影响 大鼠 30 只均分 6 组,ip 柴胡皂甙 300 mg/kg 或蒸馏水 (10 ml/kg) 30 min 后,从足蹠腱膜下分别注射组胺 200 μg, 5-HT 20 μg 和 PGE₁ 5 μg (容量均为 0.1 ml)。每隔 1 h 测定足蹠肿胀 1 次,共 5h,结果见表 3。柴胡皂甙对组胺和 5-HT 引起的足蹠肿胀均有明显的抑制作用,但对 PGE₁ 引起的足蹠肿胀则无影响。

四、柴胡皂甙对棉球肉芽肿的影响 大鼠接种灭菌棉球⁽¹⁰⁾后,每天 ip 给药 1 次,共 7

表 2 柴胡皂甙对炎症组织及其渗出液内介质的影响

组 别 (每组 6 鼠)	释放入炎症渗出液内介质 (μg/g 组织)			炎症组织内组胺 (μg/g 组织)
	组 胺	5-HT	PGE ₁	
蒸馏水 10ml/kg	2.7±0.4	3.4±0.6	16.3±1.5	3.7±0.2
柴胡皂甙 300mg/kg	1.4±0.1**	4.0±0.4*	12.1±1.2*	14.8±1.4**

表 3 柴胡皂甙 (300mg/kg) 对组胺、5-HT 和 PGE₁ 引起大鼠足蹠肿胀的影响

致炎物	组 别 (每组 5 鼠)	注射致炎物后不同时间足蹠肿胀程度 (mm±SE)				
		1h	2h	3h	4h	5h
组 胺	蒸馏水	7.4±0.4	7.4±0.6	6.6±0.2	5.7±0.4	4.0±0.3
	柴胡皂甙	5.0±0.4***	4.2±0.3***	2.8±0.2***	3.0±0.4***	2.0±0.3***
5-HT	蒸馏水	11.2±0.1	10.2±0.4	9.6±0.5	8.5±0.2	7.6±0.5
	柴胡皂甙	8.4±0.4**	6.8±0.3***	6.6 0.4***	4.8±0.2***	3.6±0.4***
PGE ₁	蒸馏水	4.2±0.2	4.6±0.7***	3.2±0.7	2.8±0.9	2.2±0.9
	柴胡皂甙	3.8±0.5*	4.2±0.4*	3.2±0.4*	2.20±0.5*	1.2±0.5*

表 4 柴胡皂甙对大鼠棉球肉芽肿、胸腺及肾上腺重量(mg±SE)的影响

组 别	鼠 数	棉球肉芽肿	胸 腺	肾 上 腺
蒸馏水 10ml/kg	12	94.8±3.7	233±22	30.3±3.1
柴胡皂甙 300mg/kg	6	47.4±1.5***	80±12***	41.9±3.2**
柴胡皂甙 150mg/kg	6	49.8±4.0**	145±24**	24.6±3.3*
强的松 30mg/kg	6	36.1±2.0***	105±13***	17.5±1.4**

表 5 柴胡皂甙对组胺, 5-HT 及 PGE₁ 引起的毛细血管通透性增强的影响

组 别 (每组 6 鼠)	皮肤着色面积 (mm ² ±SE)			蓝色皮肤组织内 (O.D. × 10 ⁻³)		
	组 胺	5-HT	PGE ₁	组 胺	5-HT	PGE ₁
蒸馏水 10ml/kg	71.3±7.8	88.0±2.7	74.5±6.5	81±8	96±6	99±16
柴胡皂甙 300mg/kg	13.1±0.8***	20.4±1.3***	62.5±1.8*	43±7**	41±1***	75±8
扑尔敏 50mg/kg	5.6±0.8***	6.1±0.8***	5.0±0.8***	53±7**	42±7***	38±4***

次。大鼠在末次给药后 2 h 断头处死, 剥取棉球肉芽肿(弃去脂肪), 于 90℃ 烘干, 1 h 后称重, 同时剖取肾上腺和胸腺称重。

表 4 结果表明, 柴胡皂甙 150 和 300 mg/kg, 对棉球肉芽肿均有抑制作用。对肾上腺有刺激作用, 因而导致胸腺的萎缩。

五、柴胡皂甙对白细胞游走反应的影响

大鼠 12 只匀分 2 组, 分别 ip 柴胡皂甙 300 mg/kg 和蒸馏水。30 min 后进行白细胞游走抑制实验。结果表明, 对照组胸腔内细胞总数为 29×10^5 , 给药组则为 16×10^5 , 给药组对白细胞游走的抑制率约为 44% ($P < 0.05$)。对照组白细胞中 95% 为多形核白细胞, 单核细胞为 5%, 而给药组多形核白细胞占 77%, 单核细胞占 23%。

六、柴胡皂甙对毛细血管通透性的影响

大鼠给药 30 min 后测定毛细血管通透性。结果见表 5。柴胡皂甙 300 mg/kg, 对 5-HT 和组胺引起的毛细血管通透性增加均有抑制作用, 其作用比扑尔敏(50 mg/kg)弱, 对 PGE₁ 增加毛细血管通透性则无影响。

七、急性毒性

将体重 18~23 g 的小鼠 48 只匀分 6 组, ip 柴胡皂甙后, 观察 72 h。给药后小鼠活动减少, 闭目, 死亡前呈现深度抑

制状态。测得 LD₅₀⁽¹¹⁾ 为 1.53 ± 0.14 g/kg ($P = 0.95$)。

讨 论

柴胡皂甙在所用剂量下, 对正常或去肾上腺大鼠均有抗炎作用, 此结果与山本昌弘的报道⁽³⁾一致。但在本实验中发现与山本昌弘实验结果不同之处, 乃是我们看到柴胡皂甙抑制棉球肉芽肿时, 可使肾上腺肥大和胸腺萎缩, 我们认为后者的萎缩是由肾上腺皮质激素分泌增加所致。这一结果的差别可能与用药剂量和给药途径不同有关。此外, 本实验还证实柴胡皂甙能抑制组胺的释放, 但对 5-HT 和 PG 的释放无影响。其次, 柴胡皂甙对组胺和 5-HT 的致炎作用亦均有明显的抑制作用, 而对 PGE₁ 的致炎作用无影响。柴胡皂甙抗组胺和 5-HT 的致炎作用, 可能与其直接对抗这 2 种炎症介质增加毛细血管通透性的作用有关, 因其对上述 3 种炎症介质增加毛细血管通透性作用的影响与其对 3 种介质的致炎作用的影响相一致。

综上所述, 柴胡皂甙的抗炎作用原理比较复杂, 一方面其对肾上腺皮质有刺激作用, 使皮质激素分泌增加。另一方面对炎症过程的许多环节(如渗出、毛细血管通透性增强、炎症

介质的释放、白细胞游走、结缔组织增生等)均有影响。至于哪些作用是由于柴胡皂甙所直接影响,哪些作用由于皮质激素的释放所致,还有待进一步阐明。联系中医临床常用柴胡治疗慢性肝炎等自家免疫性疾病的实际,今后有必要研究柴胡皂甙对免疫复合物炎症的影响。柴胡皂甙具有解热、镇痛和消炎等作用⁽²⁾,故临床应重视柴胡皂甙作为抗炎剂的应用。它可能是一种新型的解热镇痛消炎药物。

参 考 文 献

- 1 柴田 丸、吉田玲子、本桥幸子、福岛正子. 药理学杂志 1973 年 12 月, 93 (12): 1660
- 2 周重初、周秋丽、王本祥. 药学通报 1979 年 8 月, 14 (6): 252

- 3 山本昌弘. 代谢 (和汉药 1973 年 5 月; 10 (5 月临时增刊): 233
- 4 Warne PJ, West GB. *J Pharm Pharmacol* 1978 Dec; 30 (12):783
- 5 Kaley G, Weiner R. *Ann NY Acad Sci* 1971 Apr 30; 180: 338
- 6 Ingle DJ, Griffith JQ. *Surgery of the rat*. In: Farrith EJ, Griffith JQ, eds. *The rat in laboratory investigation*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1949: 434-52
- 7 Parratt JR, West GB. *J Physiol (Lond)* 1957 Jul 11; 137 (2): 169
- 8 Vane JR. *Br J Pharmacol* 1957 Sep; 12 (3): 344
- 9 Lewis AJ, Cottney J, Sugrue MF. *J Pharm Pharmacol* 1975 May; 27 (5): 376
- 10 Finney RS, Tarnoky AL. *ibid* 1960 Jan; 12 (1): 49
- 11 孙瑞元. 药学学报 1963 年 2 月, 10 (2): 65

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 60—63

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF SAIKOSAPONINS

WANG Ben-ziang, WANG Gui-zhi, LIU Ai-jing

(*Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of the Province of Jilin, Chang chun*)

ABSTRACT The active principles extracted from the root of *Bupleurum Chinese* DC. were injected to rats ip 150 or 300 mg/kg. A marked reduction in carrageenin-induced edema of the hind paw was noted. Saikosaponins showed a suppressing effect on histamine release, but the releases of 5-HT and prostaglandins were not altered. Saikosaponins inhibited 5-HT histamine-induced swelling of the ankle, leaving those caused by PGE₁ unaltered. Saikosaponins antagonized markedly the increase of capillary permeability due to 5-HT and histamine, while the action of PGE₁ was left unchanged. Saikosaponins inhibited the leucocyte migratory response and the growth of rat granuloma caused by

cotton pellets, accompanied by an adrenal hypertrophy and thymic hypotrophy. Hence the antiphlogistic effects of saikosaponins are rather complicated. Apart from their stimulating property on the adrenal cortex, saikosaponins act on many inflammatory processes (exudation, capillary permeability, inflammatory mediator release, leucocyte migration and hyperplasia of connective tissues). The ip LD₅₀ of saikosaponins in mice was 1.53±0.14g/kg. It appears that saikosaponins may serve as a new anti-inflammatory agent for arthritis.

KEY WORDS saikosaponins; anti-inflammatory effect; carrageenin; cotton pellet; 5-HT; histamine; PGE₁