

## 3-乙酰乌头碱的抗炎作用

唐希灿 林志共\* 蔡文\*\* 陈年\*\*\* 沈丽 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** 3-乙酰乌头碱(AAc)对毛细血管渗透性增加, 各种致炎剂产生的水肿, 白细胞游走及棉球肉芽肿增生均有抑制作用。摘除双侧肾上腺后 AAc 的抗炎作用仍存在。AAc 对肾上腺内抗坏血酸含量无影响, 也未延长去肾上腺大鼠的生存时间。AAc 对酵母发热大鼠有明显解热作用。

**关键词** 3-乙酰乌头碱; 阿司匹林; 氢化可的松; 抗炎药物; 肉芽肿; 毛细血管渗透性; 角叉菜胶

乌头属植物伏毛铁棒锤(*Aconitum flavum* Hand.-Mazz.)在我国西北地区民间, 广泛用于治疗关节炎疼痛。其总碱注射剂经解放军第六医院万余例应用, 有止痛和消炎作用。从总碱中分离到的主要成份 3-乙酰乌头碱(AAc)已证实有止痛和局麻作用<sup>(1)</sup>, 久用不成瘾<sup>(2)</sup>。鉴于 AAc 在临床应用中观察到对慢性关节炎患者有较好的治疗效果, 故对 AAc 的抗炎作用进行研究。

### 材 料

大鼠(♂, ♀)及小鼠(♂)均由中科院上海分院实验动物饲养中心站供应。AAc 粉针剂(批号 820412)由本所实验药厂生产。氢化可的松针剂, 中国信谊药厂产品。阿司匹林粉剂, 上海第六制药厂生产, 用 1% CMC 配成混悬液。角叉菜胶粉剂, Sigma 厂产品, 试验前用生理盐水研磨配成混悬液。Evans 蓝粉剂(英国 BDH 公司)和组胺粉剂, 均以 0.9% NaCl 溶液配制。

1983年12月10日收稿 1984年1月5日修回  
部分内容于1982年10月在全国药理学术会议(哈尔滨)上宣读  
现在工作单位: \* 北京卫生部药品检定所, \*\* 嘉兴制药厂技术科, \*\*\* 上海第一医学院药理学系

### 方法与结果

#### 对毛细血管渗透性的抑制作用

1. 腹腔毛细血管渗透性 小鼠 124 只, 体重  $20 \pm (\text{SD}) 2 \text{ g}$ , 试验前 1 h 停食。小鼠在投予药物后 30 min, 各 iv 0.5% Evans 蓝 5 ml/kg, 5 min 后 ip 0.7% HAc 10 ml/kg, 间隔 30 min 后将小鼠处死, 用蒸馏水分多次冲洗腹腔。冲洗液稀释至 10 ml, 加 0.1 N NaOH 0.1 ml, 用 721 型分光光度计(590 nm)比色<sup>(3)</sup>。给小鼠 sc AAc 0.1 mg/kg 或 ig AAc 0.18 mg/kg, 均明显抑制血管渗透性增加, 抑制作用随剂量增大而增强。氢化可的松则使血管渗透性增高(表 1)。

2. 皮肤毛细血管渗透性 ♀大鼠 12 只, 体重  $188 \pm 34 \text{ g}$ , 分 2 组, ig AAc 0.3 mg/kg 与蒸馏水 1 ml/kg, 30 min 后腹中线二侧 ic 组胺 0.05  $\mu\text{g}/0.05 \text{ ml}$ , 立即 iv 1% Evans 蓝 1 ml/kg, 15 min 后剥离腹部皮肤, 测量皮肤内侧的蓝染区域直径(以纵横二个直径的均值  $r$  计算), 评定其反应指数<sup>(4)</sup>。对照组与 ig AAc 组大鼠的反应指数分别为  $1.7 \pm 0.6$  与  $0.95 \pm 0.16$  ( $p < 0.001$ ), 按  $r^2\pi$  计算着色面积<sup>(5)</sup>。对照组为  $117 \pm 43 \text{ mm}^2$ , AAc 组为  $39 \pm 13 \text{ mm}^2$  ( $p < 0.001$ )。将蓝染皮肤切碎后放置于 10 ml 丙酮:无水硫酸钠(7:3)溶液内浸泡 24 h<sup>(6)</sup>, 离心后比色(620 nm), 对照组丙酮浸泡液中 Evans 蓝浓度为  $1.62 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ , AAc 组为  $0.58 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $p < 0.001$ )。

**抑制小鼠耳壳二甲苯致肿** ♂小鼠 90 只, 体重  $21 \pm 3 \text{ g}$ , 每组 10 只。ig AAc 或阿司匹林后 1 h, 将二甲苯 0.03 ml 滴于右侧耳壳上, 左侧作为对照。滴后 2 h 剪下耳壳。用直径 8 mm 打孔器取下耳片称重。右左耳片重差为肿胀。结果见表 2, AAc 对肿胀的抑制作用有很好

Tab 1. Effect of anti-inflammatory drugs on increased vascular permeability induced by ip 0.7% acetic acid in mice.  $\bar{x} \pm SD$ , \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

	Dose (mg/kg)	Route	Mice	Evans blue ( $\mu\text{g/ml}$ )
Saline	—	ig	26	$3.13 \pm 0.57$
Aspirin	75	ig	10	$3.15 \pm 0.41^*$
	150	ig	10	$2.83 \pm 0.43^{**}$
	300	ig	10	$1.57 \pm 0.26^{***}$
	0.18	ig	8	$2.72 \pm 0.48^{***}$
Acetylaconitine	0.3	ig	10	$2.10 \pm 0.69^{***}$
	0.5	ig	10	$1.57 \pm 0.50^{***}$
	—	sc	10	$4.24 \pm 0.60$
Saline	—	sc	10	$5.47 \pm 1.16^{***}$
Hydrocortisone	10	sc	10	$2.44 \pm 0.79^{***}$
Acetylaconitine	0.1	sc	10	$1.97 \pm 0.58^{***}$
	0.2	sc	10	$1.97 \pm 0.58^{***}$

剂量效应关系。AAc 于给药后 1 h 抑制肿胀作用已非常明显，作用持续 3 h，比阿司匹林稍短些。

**大鼠足跖注射致炎剂致肿** ♂ 大鼠 127 只，体重  $263 \pm 45$  g。大鼠一侧足跖皮下分别注射 1% 角叉菜胶混悬液 0.1 ml，未稀释的新鲜鸡蛋清 0.1 ml 或 2.5% 甲醛 0.1 ml，另侧脚跖注射 0.1 ml 生理盐水，用毛细管放大测量法测量足跖体积变化，容器内盛放 0.1% 肥皂水，每小时测 1 次，甲醛试验组为每天测 1 次。

1. 抑制角叉菜胶性肿胀 给大鼠分别 ig 生理盐水 5 ml/kg (12 只)，AAc 0.5 mg/kg (5 只) 与阿司匹林 200 mg/kg (8 只)。AAc 组大鼠有明显消肿作用，比阿司匹林稍强，作用持续 6 h 以上(图 1)。

大鼠 20 只，摘除双侧肾上腺后喂以 1% NaCl 溶液。手术后 d 3，大鼠各按上法注射角叉菜胶致肿，分 2 组。分别 ig 生理盐水 1 ml/kg 及 AAc 0.5 mg/kg，AAc 对角叉菜胶产生肿胀仍有明显抑制作用(图 1)。

2. 抑制鸡蛋清性肿胀 ♂ 大鼠每组 10 只，分别 ig 生理盐水 5 ml/kg，AAc 0.5 mg/kg 和阿司匹林 200 mg/kg，1 h 后足跖内注射鸡蛋清，AAc 的消肿作用比之阿司匹林稍强

Tab 2. Effect of ig 3-acetylaconitine and aspirin on swelling of mouse ear induced by xylene.  $\bar{x} \pm SD$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

	Dose (mg/kg)	Mice	Wt increase of ear (mg)
Saline	—	20	$18.9 \pm 2.6$
Acetylaconitine	0.2	10	$16.3 \pm 3.1^{**}$
	0.4	10	$14.8 \pm 3.1^{***}$
	0.8	10	$12.8 \pm 3.1^{***}$
	1.0	10	$9.2 \pm 4.0^{***}$
Aspirin	50	10	$13.3 \pm 2.4^{***}$
	100	10	$12.0 \pm 3.3^{***}$
	200	10	$9.3 \pm 5.0^{***}$

(图 1)。摘除肾上腺后，AAc 的抑制肿胀作用仍存在。

3. 抑制甲醛性肿胀 大鼠于甲醛致肿后次日，分别 ig AAc 0.5 mg/kg bid (8 只)，ip AAc 0.1 mg/kg bid (13 只)，ig 阿司匹林 200 mg/kg (7 只) 与生理盐水 5 ml/kg (8 只)，连续 6 d。ig 或 ip AAc 对甲醛性肿胀均有明显抑制作用，起效比阿司匹林稍慢(图 1)。

**抑制棉球肉芽肿增生** 大鼠每组 ♂ ♀ 各半，体重  $226 \pm 36$  g，乙醚麻醉后在二侧腋下各埋植 20 mg 重的消毒棉球一个，每天给药一次，连续 6 d，于 d 7 处死剥离肉芽肿，在 90℃ 烘箱内烘 1 h 后称干重。ip AAc 0.05, 0.1 mg/kg 或 ig 0.3, 0.5 mg/kg，对肉芽肿增生均有明显抑制作用。AAc 在抑制肉芽肿同时，对肾上腺重量无明显影响，不同于氢化可的松。ig 阿司匹林 200 mg/kg，无抑制肉芽肿增生作用(表 3)。8 只大鼠分别在左侧埋入滴加 10  $\mu\text{g}$  (0.05 ml) AAc 的消毒棉球，另侧埋入滴加 0.05 ml 蒸馏水的棉球，含 AAc 侧棉球肉芽肿重量与对照侧比较抑制 26% ( $p < 0.05$ )。

**白细胞游走抑制** ♂ 大鼠各 ip AAc 0.1 mg/kg (6 只) 与生理盐水 1 ml/kg (9 只)，30 min 后在乙醚麻醉下，各胸腔内注入 1% 角叉菜胶 0.1 ml/只<sup>(7)</sup>，24 h 后处死取出胸腔渗液，计数白细胞总数与分类。对照组渗液为  $1.6 \pm 1.1$  ml，白细胞总数为  $66.9 \pm 6.3 \times 10^6$ ，

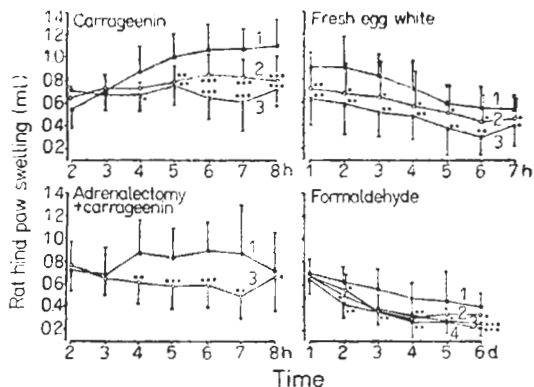


Fig 1. Effect of 3-acetylaconitine (AAc) on swelling of rat hind paw induced by phlogistic agents. 1) saline; 2) aspirin 200 mg/kg ig, 3) AAc 0.5 mg/kg ig. Formaldehyde: 2) aspirin 200 mg/kg ig  $\times$  6 d, 3) AAc 0.5 mg/kg ig bid  $\times$  6 d, 4) AAc 0.1 mg/kg ip bid  $\times$  6 d. \* $p$ >0.05, \*\* $p$ <0.05, \*\*\* $p$ <0.01.

ig AAc 组渗出液与白细胞总数分别减少为  $0.98 \pm 0.4$  ml 与  $35.1 \pm 11.6 \times 10^6$  ( $p$ <0.001). 对照组多核与单核白细胞数各为 78% 与 22%, AAc 组为 74% 与 25.5%, 均无明显变化.

**对摘除肾上腺幼年大鼠生存时间影响** ♂ 大鼠 75 只, 体重  $64 \pm 11$  g, 摘除双侧肾上腺后喂以 1% NaCl 溶液, 次日起每日给药一次. ig 蒸馏水 3 ml/kg 组 (10 只) 的生存时间为  $7 \pm 2$  d. ig AAc 0.3 mg/kg (10 只) 为  $5 \pm 3$  d ( $p$ >0.05), 剂量增大至 0.5 mg/kg (10 只) 或 ip 0.05 (20 只), 0.1 mg/kg (10 只), 生存时间分

别缩短为  $3 \pm 2$  d ( $p$ <0.01),  $5.0 \pm 1.6$  d ( $p$ <0.05) 与  $1.6 \pm 1.4$  d ( $p$ <0.01). sc 氢化可的松 10 (10 只) 或 15 mg/kg (5 只) 的生存时间分别延长至  $14 \pm 5$  d 与  $17 \pm 5$  d ( $p$ <0.01).

**对幼年大鼠胸腺重量的影响** 断乳 ♂ 大鼠 每组 10 只, 体重  $46 \pm 7$  g. 每天 ig 蒸馏水 1 ml/kg, AAc 0.5 mg/kg 和氢化可的松 5 mg/kg, 连续 5 d, 末次给药后 24 h 处死. ig AAc 组大鼠的胸腺重  $235 \pm 44$  mg/100 g 体重, 与对照组 ( $279 \pm 53$  mg/100 g) 比较差异不显著. ig 氢化可的松组大鼠胸腺明显萎缩 ( $191 \pm 44$  mg/100 g,  $p$ <0.01)

**对肾上腺内抗坏血酸含量的影响** ♂ 大鼠 体重  $159 \pm 15$  g, ig 蒸馏水 2 ml/kg (8 只) 及 ig AAc 0.5 mg/kg (7 只), 1 h 后处死取右侧肾上腺, 测抗坏血酸含量<sup>(8)</sup>. AAc 组大鼠肾上腺内抗坏血酸为  $472 \pm 85$   $\mu$ g/100 mg 肾上腺, 对照组为  $473 \pm 64$   $\mu$ g/100 mg 肾上腺, 差异不显著.

**降体温及解热作用** 给正常小鼠 ( $24 \pm 2$  g) ip AAc 0.1 与 0.2 mg/kg (各 10, 12 只) 或大鼠 ( $160 \pm 14$  g) ip 0.03, 0.04 mg/kg (各 5 只), 1 h 后可使直肠内体温分别下降  $1.17 \pm 0.28$  与  $2.8 \pm 0.5$  °C (小鼠) 和  $1.6 \pm 1.1$ ,  $3.0 \pm 0.9$  °C (大鼠).

♂ 大鼠 每组 5 只, 体重  $162 \pm 30$  g, 各 sc 7% 酵母混悬液 3 ml/kg 使发热<sup>(9)</sup>, 5 h 后各 ip

Tab 3. Effects of 3-acetylaconitine, hydrocortison and aspirin on weights of granuloma, thymus and adrenal in rats.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p$ >0.05, \*\* $p$ <0.05, \*\*\* $p$ <0.01

	Dose (mg/kg)	Route	Mice	Weight (mg/100 g)			
				Granuloma	Thymus	Adrenal	
Saline	—	ip	8	$108 \pm 23$	$179 \pm 51$	$23 \pm 4$	
Acetylaconitine	0.025	ip	6	$109 \pm 12^*$	$205 \pm 47^*$	$27 \pm 2^*$	
	0.05	ip	8	$78 \pm 24^{**}$	$157 \pm 81^*$	$20 \pm 3^*$	
	0.1	ip	6	$56 \pm 19^{***}$	$129 \pm 29^*$	$32 \pm 12^*$	
	0.3	ig	10	$60 \pm 23^{***}$	$146 \pm 34^*$	$19 \pm 3^*$	
	0.5	ig	8	$53 \pm 25^{***}$	$124 \pm 39^{***}$	$26 \pm 9^*$	
	200	ig	10	$87 \pm 32^*$	$123 \pm 51^{**}$	$20 \pm 5^*$	
Aspirin	200	ig	10	$87 \pm 32^*$	$123 \pm 51^{**}$	$20 \pm 5^*$	
	Hydrocortison	2.5	ip	8	$107 \pm 27^*$	$154 \pm 37^*$	$27 \pm 3^*$
		5.0	ip	9	$78 \pm 20^{**}$	$147 \pm 20^*$	$30 \pm 10^*$
		10.0	ip	5	$54 \pm 6^{***}$	$131 \pm 19^*$	$38 \pm 11^{***}$

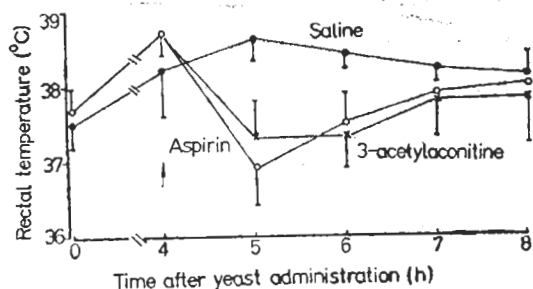


Fig 2. Antipyretic effects of ip 3-acetylaconitine 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and ip aspirin 200 mg/kg administered (arrow) to rats with fever induced by 7% yeast 3 ml/kg sc

生理盐水 1 ml/kg, AAc 0.04 mg/kg 或阿司匹林 200 mg/kg. 给药后 1 h 均有明显解热作用, AAc 的作用持续时间不如后者持久(图 2).

## 讨 论

本工作中应用目前国内外常用的多种实验炎症模型证实, AAc 对炎症早期的毛细血管渗透性增高, 炎性渗出和水肿, 以及炎症增殖期的肉芽组织增生均有明显抑制作用. 试验结果与临床观察到 AAc 治疗肩周炎等慢性关节炎有较好的治疗效果是相吻合的. 乌头在中医临床实践及民间广泛用于治疗风寒湿痹的周身骨节疼痛, 动物试验也已证实乌头有抗炎作用<sup>(3,10,12)</sup>, 但有关其抗炎作用的机理说法不一. 有人报道乌头的抗炎作用是通过垂体-肾上腺皮质系统<sup>(10)</sup>. 也有人持相反看法<sup>(11)</sup>. 本文结果表明, 切除双侧肾上腺后, AAc 的抗炎作用依然存在; 局部用药仍能抑制棉球肉芽肿增生; 对肾上腺内抗坏血酸的含量无明显影响; 不能延

长摘除双侧肾上腺大鼠的生存时间; 不引起幼年大鼠胸腺萎缩. 提示其抗炎作用不是通过兴奋垂体-肾上腺皮质系统功能. 已知组织受损或炎症时, 产生和释放前列腺素, PGE 是一种极强致热物质, 故前列腺素和慢性疼痛, 发热及炎症有密切关系<sup>(12)</sup>. AAc 除有明显抗炎、解热作用外, 还有很强的镇痛作用<sup>(1)</sup>, 因此, 推论 AAc 通过抑制前列腺素可能是它发挥治疗实验性关节炎的一部分药理基础. AAc 不具有肾上腺皮质激素样作用, 动物试验也未发现 AAc 对胃肠道有阿司匹林类药物的刺激作用. 这与乌头在临床长期应用所观察到是相一致的. AAc 还具有很强的局部麻醉作用, 表明 AAc 不同于甾体与非甾体类消炎镇痛剂, 因此 AAc 可能是一类新型的消炎镇痛剂.

## 参 考 文 献

- 唐希灿、冯洁. 中国药理学报 1982; 2:82
- 唐希灿、冯洁. 同上 待发表
- Hikino H, Konno C, Takata H, et al. *J Pharmacobiodynamics* 1980; 3: 514
- 林志彬、王佩、阮元、郭铃新. 中国药理学报 1980; 1:60
- 王本祥、王桂芝、刘爱晶. 同上 1981; 2:60
- Harada M, Takeuchi M, Fukao T, Katagiri K. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23: 218
- Warne PJ, West GB. *Ibid* 1978; 30: 783
- Roe JH, Kuether CA. *J Biol Chem* 1943; 147: 399
- 郁晓梅、唐希灿. 药学通报 1983; 18:12
- 王德兴、王幼林、高长忠. 药理学报 1966; 13: 101
- 杨煜荣、耿慕筠、张福全、刘维新、姚林富、郑松琴. 同上 1966; 13:573
- Ford-Hutchinson AW, MacIntyre DE. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30: 527

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Jun; 5 (2): 85-89

## ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF 3-ACETYLACONITINE

TANG Xi-can, LIN Zhi-gong, CAI Wen, CHEN Nian, SHEN Li

(Shanghai Inst of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT 3-Acetylaconitine (AAc), isolated from *Aconitum flavum*, 0.18-0.3 mg/kg

ig inhibited considerably the increased vascular permeability induced by ip 0.7% HAC in mice

or histamine ic 0.05  $\mu\text{g}/0.05$  ml in rats. AAC 0.3-0.5 mg/kg inhibited the swelling of hind paw induced by injection of 2.5% formaldehyde 0.1 ml and on the cotton-pellet granuloma in rats after daily medication for 6 d. AAC inhibited markedly the edema produced by injection of 1% carrageenin 0.1 ml or fresh egg white 0.1 ml beneath the plantar surface of hind paw in intact or in adrenalectomized rats. AAC neither reduced the content of ascorbic acid of adrenal in intact rats nor prolonged the surviving time in adrenalectomized rats.

AAC was effective in the granuloma inhibition test when AAC was added directly to the cotton pellet. These results indicate that AAC action does not depend on stimulation of the pituitary-adrenal axis.

AAC 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ip significantly reduced the fever induced by sc 7% yeast suspension 3 ml/kg in rats.

**KEY WORDS** 3-acetylaconitine; aspirin; hydrocortisone; anti-inflammatory agents; granuloma; capillary permeability; carrageenin