

## 蝙蝠葛碱的抗炎镇痛作用

杜佐华、刘汉官、蔡从咏<sup>1</sup>、罗来源<sup>2</sup>、胡崇家

(同济医科大学临床药理研究室, 汉口 430033)

**提要** 蝙蝠葛碱(Dau)对多种致炎剂引起的水肿, 组胺及 PGE<sub>2</sub> 所致的毛细血管渗透性增加, 白细胞游走及巴豆油性肉芽肿的炎性渗出和增生均有抑制作用; 摘除双侧肾上腺后其抗炎作用减弱。Dau 对醋酸所致扭体反应有抑制作用。

**关键词** 蝙蝠葛碱; 地塞米松; 巴豆油; 角叉菜胶; 毛细血管渗透性; 佐剂性关节炎

北豆根系防己科植物蝙蝠葛(*Menispermum dauricum* D. C.)的根茎, 我国东北和长江中下游地区民间用于咽喉肿痛和风湿痹痛。北豆根总碱用于治疗扁桃体炎和慢性支气管炎。蝙蝠葛碱(山豆根碱, dauricine, Dau)系北豆根总碱中的一种双苜基异喹啉类生物碱, 其降压<sup>(1)</sup>和抗心律失常作用<sup>(2,3)</sup>已有报道, 本文报告 Dau 的抗炎镇痛作用。

## 材 料

Dau 由同济医科大学药理学系植化教研室提供, 淡黄色粉末, 用前配成盐酸盐溶液, pH 6.8-7.0, 再以 0.9% NaCl 溶液稀释到所需浓度。地塞米松(Dex)针剂, 上海信谊药厂出

品。巴豆油由本室植化组提取。角叉菜胶由长春制药厂生产。组胺针剂, 上海第十制药厂出品。5-HT 系瑞士产品。PGE<sub>2</sub> 由白求恩医科大学药物研究室供给。Freund's 完全佐剂由同济医科大学微生物学教研室提供。美国 Sprague-Dawley 纯系大白鼠(♂)和昆明种小白鼠(♂)均由同济医科大学实验动物饲养中心站供应。

方法<sup>(4)</sup>与结果

**对小鼠巴豆油性耳廓水肿的影响** 小鼠 30 只, 体重 26±SD 3 g, 分 3 组, ip Dau 40 mg/kg, Dex 2.5 mg/kg 及生理盐水 20 ml/kg。ip 后 30 min 用 2% 巴豆油合剂 0.05 ml/只, 涂于左耳前后两面致炎。致炎后 4 h 剪下耳廓, 用直径 7 mm 打孔器在双耳对称处取下耳片称重。左右耳片重量差为肿胀度。对照组肿胀度为 11±4 mg, Dau 组为 6.6±1.7 mg (p<0.01), Dex 组为 5.7±2.6 mg (p<0.01)。ip Dau 或 Dex 对小鼠巴豆油性耳廓水肿有明显抑制作用。

Tab 1. Effect of ip dauricine (Dau) on swelling of hind paw in normal (N) and bilaterally adrenalectomized (B) rats (in comparison with ip dexamethasone, Dex). n=8,  $\bar{x}\pm SD$ . \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01

Group	Dose (mg/kg)	Rats	Volume (ml) of rat hind paw at				
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Saline	—	N	0.45±0.12	0.61±0.09	0.88±0.13	0.98±0.09	0.94±0.09
		B	0.44±0.14	0.68±0.23	0.89±0.23	0.91±0.16	0.87±0.17
Dau	20	N	0.18±0.07***	0.36±0.13***	0.48±0.16***	0.53±0.19***	0.45±0.19***
		B	0.33±0.14*	0.51±0.17*	0.54±0.18***	0.62±0.20***	0.53±0.19***
Dex	1.25	N	0.19±0.09***	0.30±0.12***	0.42±0.08*	0.43±0.14***	0.28±0.11***
		B	0.31±0.10**	0.46±0.16**	0.45±0.13***	0.49±0.14***	0.34±0.12***

1985年7月5日收稿 1985年11月21日修回

<sup>1</sup> 现址: 湖北孝感地区卫校

<sup>2</sup> 现址: 湖北宜昌地区卫校

**对正常及去肾上腺大鼠角叉菜胶性足肿胀的影响** ♂大鼠 24 只, 体重  $170 \pm 20$  g, 分 3 组。ip 给药后 30 min 将 1% 角叉菜胶 0.1 ml/只, 注入大鼠右后足跖皮下, 测致炎前及致炎后右足爪容积, 致炎后每小时测 1 次, 以致炎前后容积差为肿胀度。结果见表 1。ip Dau 后第 1-5 h 足肿胀度明显低于对照组, 其作用与 Dex 1.25 mg/kg 相近。另将去肾上腺大鼠 24 只分 3 组, 按上述方法作同样处理, 结果如表 1。Dau 与对照组相比, 第 3-5 h 足肿胀度才有显著性差别, 其抑制作用弱于 Dex 1.25 mg/kg。

**对肾上腺内抗坏血酸含量的影响** ♂大鼠 体重  $201 \pm 15$  g, ip 生理盐水 5 ml/kg (8 只) 及 ip Dau 20 mg/kg (7 只), 1 h 后处死取右侧肾上腺, 测抗坏血酸含量。Dau 组和对对照组大鼠肾上腺内抗坏血酸含量各为  $430 \pm 50$   $\mu$ g/100 mg 肾上腺及  $320 \pm 30$   $\mu$ g/100 mg 肾上腺 ( $p < 0.01$ )。

**对大鼠佐剂性关节炎的影响** 大鼠 21 只, 体重  $182 \pm 20$  g, 分 3 组, 于右后足跖 sc Freund's 完全佐剂 0.05 ml。致炎后 d 8 起分别 ip Dau 20 mg/kg, Dex 0.2 mg/kg 与生理盐水 5 ml/kg, 给药前及用药后的 d 10 各测左后足爪容积 1 次, 以用药前后容积差为续发性关节炎的肿胀度。对照组肿胀度为  $0.30 \pm 0.11$  ml, Dau 组为  $0.18 \pm 0.06$  ml ( $p < 0.05$ ), Dex 组为  $0.06 \pm 0.05$  ml ( $p < 0.001$ )。Dau 对佐剂性续发性关节炎有明显抑制作用, 其作用弱于 Dex 0.2 mg/kg。

**对毛细血管渗透性的影响** 大鼠 14 只, 体重  $182 \pm 24$  g, 分 2 组, ip Dau 后 30 min, 于大鼠背部正中线的肩胛间区、腰部及骶部三处剪毛并自上而下于上述 3 点分别皮内注射组胺 0.05  $\mu$ g, 5-HT 0.05  $\mu$ g 和 PGE<sub>2</sub> 0.5  $\mu$ g, 体积均为 0.05 ml。随即 iv 1% Evans 蓝 2 ml/kg, iv 后 15 min 剥离背部皮肤, 将着色皮肤剪下切碎, 放入 5 ml 水-丙酮溶液 (3:7) 内浸泡 24 h, 离心后比色 (610 nm), 将所测得光吸收度直接

作统计学处理。组胺, 5-HT 和 PGE<sub>2</sub>; 对照组光吸收度各为  $0.045 \pm 0.011$ ,  $0.056 \pm 0.021$  及  $0.062 \pm 0.020$ , Dau 组各为  $0.034 \pm 0.002$  ( $p < 0.05$ ),  $0.048 \pm 0.021$  ( $p > 0.05$ ) 及  $0.040 \pm 0.016$  ( $p < 0.05$ )。Dau 对组胺和 PGE<sub>2</sub> 引起的大鼠皮肤毛细血管渗透性增加有抑制作用, 对 5-HT 的这一作用则无影响。

**对白细胞游走反应的影响** 大鼠 18 只, 体重  $170 \pm 20$  g, 分 3 组, 于背部 sc 氮气 (5 ml/只) 形成气囊, 次日将 1.5% 羧甲基纤维素 (CMC) 5 ml/只, 注入气囊, Dau 和 Dex 亦分别溶于 CMC 中局部注入。致炎后 3 h 及 7 h 分别从囊内吸收液体 0.1 ml 作白细胞计数。对照组白细胞计数先后为  $9.7 \pm 1.1 \times 10^3/\text{mm}^3$  与  $11.3 \pm 3.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ , Dau 组为  $5.9 \pm 1.1 \times 10^3/\text{mm}^3$  与  $4.1 \pm 0.9 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ ), Dex 组为  $5.6 \pm 0.8 \times 10^3/\text{mm}^3$  与  $3.8 \pm 1.3 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ )。Dau 或 Dex 局部用药对 CMC 致大鼠白细胞游走反应有明显抑制作用。

**对大鼠巴豆油性肉芽囊肿的影响** 大鼠 24 只, 体重  $160 \pm 20$  g, 分 3 组, 于背部 sc 氮气 20 ml/只, 形成气囊, 然后将 1% 巴豆油 1 ml/只, 注入囊内, 并分组 ip 给药 (qd  $\times$  6)。末次给药后 24 h 处死大鼠, 测定囊内渗液量, 剥离囊壁于 80°C 烘箱中, 8 h 后称重, 对照组囊内渗液量及囊壁重各为  $5.5 \pm 1.2$  ml 与  $750 \pm 140$  mg, Dau 组各为  $1.8 \pm 1.3$  ml ( $p < 0.001$ ) 与  $570 \pm 90$  mg ( $p < 0.01$ ), Dex 组各为  $1.4 \pm 1.0$  ml ( $p < 0.001$ ) 与  $540 \pm 110$  mg ( $p < 0.01$ )。Dau 或 Dex 对大鼠巴豆油性肉芽囊肿的炎性渗出和肉芽增生均有明显抑制作用。

**对小鼠扭体反应的影响** 小鼠 120 只, 体重  $19 \pm 1$  g, 分 6 组。1, 2, 3, 5 组 ip Dau 80, 64, 51.2 与 41 mg/kg, 4 组 ip 生理盐水 20 ml/kg, 6 组 ip 吗啡 10 mg/kg。30 min 后 ip 0.6% HAc 0.2 ml/只, 记录 20 min 内扭体反应小鼠数, 结果见表 2。Dau 对小鼠扭体反应的抑制作用有很好的剂量效应关系。计算其

Tab 2. Inhibitory effect of ip dauricine on mouse writhing caused by HAc (in comparison with ip morphine). 20 mice/group

Group	Dose (mg/kg)	Number of writhing/mice	Inhibition rate
Saline	—	20	0
Dau	80.0	2	0.9
	64.0	9	0.55
	51.2	9	0.55
	41.0	16	0.2
Morphine	10.0	0	1.0

半数抑制量( $ID_{50}$ )为  $54 \pm 6$  mg/kg.

**急性毒性** 小鼠 40 只, 体重  $20 \pm 2$  g, 分 4 组 ip Dau, 按 Finney 法计算  $LD_{50}$  为  $207 \pm 25$  mg/kg, 同样方法测得大鼠 ip Dau 之  $LD_{50}$  为  $185 \pm 29$  mg/kg.

## 讨 论

非甾体类药物如阿司匹林、吲哚美辛等通过抑制体内 PG 的生物合成而起抗炎作用<sup>(5)</sup>, Dau 则对组胺、 $PGE_2$  所致毛细血管渗透性增高有明显的抑制作用, 提示 Dau 对组胺、PG 可能有拮抗效应. Dau 对小鼠巴豆油性耳廓水肿、角叉菜胶所致大鼠足跖水肿及 CMC 所致白细胞游走反应的抑制作用, 说明 Dau 对炎性液体的渗出和白细胞向炎症部位的聚集(趋化)这两个过程均有抑制; Dau 对佐剂性续发性关节炎的足肿胀有明显的抑制, 对巴豆油性肉芽囊肿的炎性渗出、组织增生均有抑制, 表明 Dau 对急、慢性炎症均有作用. Dau 对去肾上腺大鼠角叉菜胶性足跖水肿的抑制作用较正常大鼠弱, 且能降低肾上腺内抗坏血酸的含量, 提示其可能具有促肾上腺皮质激素样作用. 在体外试验<sup>(6)</sup>, 氢化可的松对人类多核白细胞通过减少 cGMP 和抑制钙内流从而抑制  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的释放和吞噬作用, 而 Dau 对钙的拮抗表现与戊脉安相似<sup>(7)</sup>, 后者抑制钙向细胞的

内流<sup>(5)</sup>, 因此 Dau 是否有类似氢考样作用, 有待研究. Dau 对醋酸所致小鼠扭体反应有抑制作用, 并有很好的剂量效应关系, 而 Dau 的局麻作用已有报道<sup>(8)</sup>, 其镇痛是否仅与局麻有关有待阐明. 北豆根能清热解毒、消肿止痛, 中医临床用于治疗急性咽喉炎、扁桃体炎等, 其粗总碱制剂用于咽喉肿痛、慢性支气管炎、关节炎及牙痛等病症<sup>(9)</sup>, Dau 是北豆根中的一种重要生物碱, 本实验用多种炎症模型证实其具有抗急、慢性炎症和镇痛作用, 结果与临床应用相吻合.

**致谢** 关雄泰和郭丽英提取供给蝙蝠葛碱及巴豆油.

## 参 考 文 献

- 1 陈淑华、胡崇家. 山豆根碱降压作用及其降压机理的初步分析. 中草药 1981; 12 : 18
- 2 李贵荣、胡崇家、吕富华. 蝙蝠葛碱抗实验性心律失常的作用. Chin Med J 1984; 4 : 2
- 3 冯克燕、周际安、杨泽珈、陈 汇、龚培力、胡崇家. 蝙蝠葛碱治疗心律失常的临床研究. 中华心血管病杂志 1984; 12 : 265
- 4 徐叔云、卞如濂、陈 修, 主编. 药理实验方法学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社. 1982 : 522—41
- 5 江明性. 药理学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1984 : 147—83
- 6 Boyle EA, Mangan FR. The effect of a novel, non-steroidal antiinflammatory compound, nabumetone (BRL 14777), on cellular infiltration into 24-hour polyvinyl sponge implants in the rat, compared with some steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pharm Pharmacol 1982; 34 : 574
- 7 李贵荣、方达超、胡崇家、吕富华. 蝙蝠葛碱对异丙肾上腺素  $Ca^{2+}$  量-效反应及猫乳头肌电-机械活动的影响. 中国药理学报 1984; 5 : 20
- 8 李贵荣、胡崇家、吕富华. 蝙蝠葛碱对心电图的影响及其局部麻醉作用. 武汉医学院学报 1983; 3 : 280
- 9 全国中草药汇编组. 全国中草药汇编; 上册. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1975 : 107

## Anti-inflammatory effect of dauricine

DU Zuo-hua, LIU Han-guan, CHAI Chong-yong, LUO Lai-yuan, HU Chong-jia

(Dept of Clinical Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

**ABSTRACT** Dauricine (Dau), an alkaloid extracted from the roots of *Menispermum dauricum* D. C., was used for treating sore throat and rheumatism in traditional Chinese medicine. Dau 40 mg/kg and 20 mg/kg markedly inhibited the mouse ear edema produced by croton oil and the swelling of the rat paw caused by carrageenin, respectively. These effects were slightly reduced in bilaterally adrenalectomized rats. Dau decreased the content of ascorbic acid of adrenal glands in rats. Dau markedly inhibited the exudate and granuloma caused by croton oil and also inhibited the leucocyte

migratory response caused by CMC (carboxymethylcellulose) in rats. In addition, Dau showed the inhibitory effect on mouse writhing caused by HAc with the  $ID_{50}$  of 54 mg/kg. The  $LD_{50}$  of ip Dau in mice was 205 mg/kg.

These results indicate that Dau exerts a direct inhibitory effect on the inflammatory process in addition to a possible action mediated by the adrenal cortex.

**KEY WORDS** dauricine; dexamethasone; croton oil; carrageenin; capillary permeability; arthritis