

盐酸木防己碱的抗炎作用

徐克意、谭建权、邱成之 (第二军医大生训部药理教研室, 上海 201903)

朱晓东、唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 盐酸木防己碱(TrL)对蛋清、甲醛和角叉菜胶性大鼠足跖肿胀, 棉球肉芽肿增生及小鼠腹腔毛细血管通透性增加和耳壳肿胀均有明显抑制作用。摘除大鼠双侧肾上腺后作用仍存在。TrL不延长去肾上腺幼鼠生存时间, 使大鼠炎性组织释放的PGE量明显降低, 血浆皮质醇浓度显著升高, 胸腺明显萎缩, 肾上腺重量明显增加。

关键词 木防己碱; 消炎痛; 氢化可的松; 角

叉菜胶; 肉芽肿; 毛细血管通透性; 前列腺素E

木防己 [*Cocculus trilobus*(Thunb.)DC.] 在民间广泛用于解热、消炎和治疗神经痛等。我校药学系植化教研室从产于浙江临安的木防己中分离到两种脂溶性生物碱, 经理化和光谱等分析鉴定为木防己碱和异木防己碱。其中, 盐酸木防己碱(TrL)有镇痛、解热作用, 不产生身体依赖, iv可降低猫的血压^(1,2)。本文报道TrL的抗炎作用。

材 料

TrL 由第二军医大学药理学系植化教研室提供。消炎痛粉剂, 上海第十七制药厂生产。氯化可的松针剂, 信谊药厂生产。角叉菜胶粉剂, Sigma 厂产品。Evans 蓝粉剂, 英国 BDH 公司产品。皮质醇放射免疫测定盒购于上海生物制品研究所。小鼠与大鼠均由中国科学院上海分院动物饲养中心供应。

方法和结果

抑制各种致炎剂产生的大鼠足跖肿胀 ♂

大鼠 104 只, 体重 $190 \pm SD 42$ g。于大鼠右后足跖皮下分别注射新鲜鸡蛋清 0.1 ml、2.5% 甲醛 0.1 ml 或 1% 角叉菜胶 0.15 ml。用毛细管放大测量法分别测量致炎前后大鼠足跖体积的变化。致炎后每小时测 1 次, 甲醛组每天测 1 次。

1. 抑制蛋清性肿胀 给 3 组大鼠分别 ip 生理盐水、TrL 和消炎痛后 1 h, 蛋清致炎。另给 2 组大鼠分别 ig 生理盐水、TrL 后 3 h, 蛋清致炎。ip 或 ig TrL 对蛋清性肿胀均有明显抑制作用(图 1)。

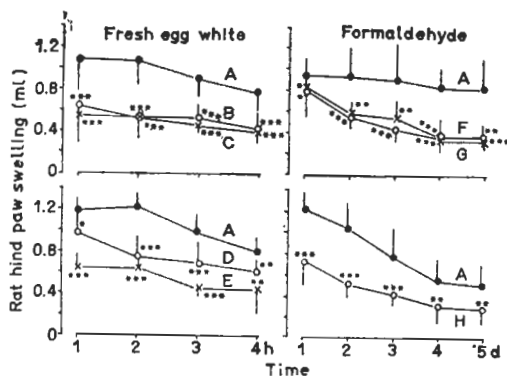


Fig 1. Effect of trilobine (TrL) on swelling of rat hind paw induced by fresh egg white and formaldehyde. A) saline (control); B) TrL 10 mg/kg, ip (n=6); C) indomethacin 20 mg/kg, ip (n=6); D) indomethacin 30 mg/kg, ig (n=6); E) TrL 400 mg/kg, ig (n=6); F) indomethacin 20 mg/kg, ip $\times 5$ d (n=6); G) TrL 10 mg/kg, ip $\times 5$ d (n=6); H) TrL 400 mg/kg, ig $\times 5$ d (n=6). $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

2. 抑制甲醛性肿胀 5 组大鼠于甲醛致肿后次日, 分别 ip 生理盐水、TrL、消炎痛, ig 生理盐水、TrL, qd $\times 5$ d. ip 或 ig TrL 均显著抑制甲醛性肿胀(图 1)。

3. 抑制角叉菜胶性肿胀 给 4 组大鼠分别 ip 生理盐水、TrL 两个剂量组和消炎痛后 1 h, 角叉菜胶致炎。TrL 对角叉菜胶性肿胀有明显抑制作用(图 2)。

摘除大鼠双侧肾上腺后喂以 1% NaCl 溶液。术后 d 3 分为 2 组。分别 ip 生理盐水、TrL 后 1 h, 角叉菜胶致炎。TrL 对角叉菜胶性肿胀仍有显著抑制作用(图 2)。

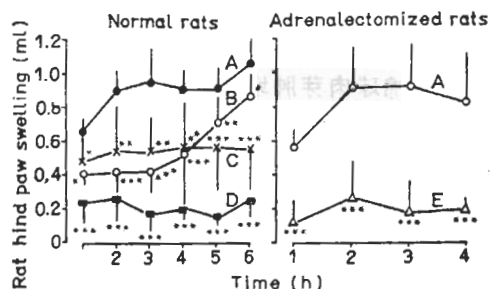


Fig 2. Effect of trilobine (TrL) on swelling of rat hind paw induced by carrageenin. A) saline (control); B) TrL 10 mg/kg, ip (n=6); C) indomethacin 20 mg/kg, ip (n=6); D) TrL 30 mg/kg, ip (n=6); E) TrL 30 mg/kg, ip (n=6). $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

抑制小鼠耳壳二甲苯致肿 ♀小鼠 27 只, 体重 24 ± 3 g。分别 sc 生理盐水 5 ml/kg (n=10), TrL 20 mg/kg (n=8), 消炎痛 20 mg/kg (n=9)。药后 1 h, 于每鼠右侧耳壳均匀滴二甲苯 0.03 ml, 左侧耳壳作对照。滴药后 2 h, 剪下耳壳, 用直径 8 mm 打孔器取下耳片称重, 左右耳片重量差为肿胀。结果生理盐水组小鼠耳片肿胀为 15.6 ± 3.1 mg, TrL 组 8.8 ± 3.8 mg ($p < 0.01$); 消炎痛组 9.3 ± 4.3 mg ($p < 0.01$)。

抑制腹腔毛细血管通透性 ♀小鼠 48 只, 体重 24 ± 2 g。分别于 sc 药后 30 min, ig 药后 2 h, iv 0.5% Evans 蓝 5 ml/kg, 5 min 后 ip 0.7% HAc 10 ml/kg, 30 min 后处死, 用蒸馏水反复洗出腹腔内 Evans 蓝溶液。冲洗液稀释至

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

| | Dose (mg/kg) | Route | Mice | Evans blue ($\mu\text{g/ml}$) |
|--------------|--------------|-------|------|---------------------------------|
| Saline | - | sc | 10 | 4.1 \pm 0.9 |
| Trilobine | 20 | sc | 7 | 1.8 \pm 0.3*** |
| | 40 | sc | 7 | 1.6 \pm 0.5*** |
| Indomethacin | 20 | sc | 7 | 2.1 \pm 0.5*** |
| Saline | - | ig | 10 | 3.9 \pm 0.4 |
| Trilobine | 400 | ig | 7 | 1.9 \pm 0.5*** |

10 ml, 加 0.1 N NaOH 0.1 ml, 用 721 型分光光度计(590 nm)比色⁽³⁾. sc 或 ig TrL 均明显抑制腹腔毛细血管通透性增加(表 1).

抑制棉球肉芽肿增生^(3,4) ♂大鼠 23 只, 体重 206 \pm 44 g. 乙醚麻醉后于两侧腋下各埋植 20 mg 重的消毒棉球一个. 分别 sc 生理盐水 5 ml/kg (n=7), TrL 20 mg/kg (n=9) 与氢化可的松 10 mg/kg (n=7), qd \times 7 d. 于 d 8 处死, 剥离肉芽肿, 在 90°C 烘 1 h 后称重. 同时取各鼠胸腺及肾上腺称重. 结果见表 2.

Tab 2. Effect of trilobine, hydrocortisone on weights of granuloma, thymus and adrenal in rats. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| | Weight(g/kg) | | |
|-----------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | Granuloma | Thymus | Adrenal |
| Saline | 1.98 \pm 0.70 | 1.78 \pm 0.57 | 0.21 \pm 0.08 |
| Trilobine | 0.88 \pm 0.25*** | 1.00 \pm 0.14*** | 0.32 \pm 0.06** |
| | Hydrocortisone | 1.21 \pm 0.27*** | 1.01 \pm 0.28** |

对摘除肾上腺幼鼠生存时间的影响 ♂大鼠 32 只, 体重 68 \pm 12 g. 摘除双侧肾上腺后喂以 1% NaCl 溶液. 术后次日分别 sc 生理盐水 5 ml/kg (n=8), TrL 10 mg/kg (n=8), 20 mg/kg (n=8) 与氢化可的松 10 mg/kg (n=8), qd. 生理盐水组鼠的生存时间为 3.8 \pm 0.9 d, TrL 10 mg/kg 组为 3.6 \pm 0.9 d ($p > 0.05$), 20 mg/kg 组为 3.3 \pm 1.1 d ($p > 0.05$), 氢化可的松组为 7.4 \pm 1.9 d ($p < 0.01$).

对足跖炎症组织释放的 PGE 量的影响

♂大鼠 18 只, 体重 232 \pm 27 g. 分别 ip 生理盐水 5 ml/kg (n=6), TrL 30 mg/kg (n=6) 与消炎痛 30 mg/kg (n=6). 药后 30 min, 于每鼠足跖皮下注射 1% 角叉菜胶 0.15 ml 致炎. 4 h 后, 脱颈椎处死. 将致炎足自踝关节上 1 cm 处剪下, 称重. 剥皮后放入 7 ml 生理盐水浸泡 1 h, 离心浸泡液. 取上清液 0.3 ml 加 0.5 N KOH 溶液 2 ml, 在 50°C 水浴异构化 20 min, 加甲醇溶液 5 ml, 用上海产 7520 分光光度计于 278 nm 波长测定 PGE 含量^(5,6). 生理盐水组大鼠每 g 炎症组织释放 PGE 总量为 223 \pm 31 μg , TrL 组为 60 \pm 19 μg ($p < 0.01$), 消炎痛组为 102 \pm 27 μg ($p < 0.01$).

对幼鼠胸腺及肾上腺重量的影响

取断奶 ♂鼠 16 只, 体重 73 \pm 16 g. 分别 sc 生理盐水 5 ml/kg (n=6), TrL 20 mg/kg (n=5) 与氢化可的松 5 mg/kg (n=5), qd \times 7 d. 末次药后 24 h 处死, 称取胸腺、肾上腺重量. 生理盐水组大鼠胸腺重量为 3.37 \pm 0.97 g/kg, 肾上腺重 0.31 \pm 0.04 g/kg; TrL 组大鼠胸腺重 1.63 \pm 0.29 g/kg ($p < 0.01$), 肾上腺重 0.46 \pm 0.02 g/kg ($p < 0.01$), 氢化可的松组大鼠胸腺重 1.84 \pm 0.22 g/kg ($p < 0.05$), 肾上腺重 0.29 \pm 0.04 g/kg ($p > 0.05$).

对血浆皮质醇浓度的影响

♂大鼠 21 只, 体重 260 \pm 32 g. 分别 ip 生理盐水 5 ml/kg (n=7), TrL 20 mg/kg (n=7) 和 40 mg/kg (n=7). 2 h 后, 眼球采血, 分离血浆. 用放射免疫法测定血浆皮质醇含量. 生理盐水组为 0.07 \pm 0.01 $\mu\text{mol/L}$, TrL 20 mg/kg 组为 0.09 \pm 0.01 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.05$), 40 mg/kg 组为 0.1 \pm 0.01 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.01$).

讨 论

TrL 在国内外通用的多种实验炎症模型中证实, 对早期的渗出性炎症与晚期的增殖性炎症均有明显抑制作用. TrL ip ig 和 sc 都显示出抗炎作用. 蛋清致炎后 1-4 h, ip TrL 10 mg/kg

对其肿胀的抑制率分别为 40、51、41、43%，ig TrL 400 mg/kg 的抑制率分别为 43、44、50、40%。TrL ip 10 mg/kg 与 ig 400 mg/kg 抑制蛋清性肿胀的强度相近，提示其胃肠吸收较差。ip TrL 10 mg/kg 与 ip 消炎痛 20 mg/kg 的抗炎强度相近，表明其抗炎作用强于消炎痛。TrL 抗炎作用与中医临床实践及民间木防己煎剂治疗风湿性关节炎等疾病的疗效相符。

TrL 连续给予大白鼠 5-7 d 后，明显抑制棉球肉芽组织增生，使大鼠胸腺明显萎缩，肾上腺重量明显增加。单次给予后，其血浆皮质醇浓度显著升高。但对切除双侧肾上腺的大鼠 TrL 不能延长其生存时间，说明 TrL 本身并不具有肾上腺皮质激素样作用。其抗炎作用原理之一可能与兴奋下丘脑或垂体促进 ACTH 释放有关⁽⁷⁾。另外，TrL 对切除双侧肾上腺大鼠仍有抗炎作用，说明 TrL 除了上述抗炎机制外，可能尚有其它抗炎机制存在。例如 TrL 可

显著降低大鼠足跖组织释放入炎症渗出物中 PGE 的含量，其抗炎机制可能与抑制 PGE 的合成或释放有关。

参 考 文 献

- 1 郑林忠、谭建权、唐希灿。盐酸木防己碱的镇痛、解热作用和无成瘾性。中国药理学报 1982; 5:11
- 2 谭建权、楚正绪、邱成之、易润根。盐酸木防己碱对猫血压的影响。第二军医大学学报 1983; 4: 171
- 3 唐希灿、林志共、蔡文、陈平、沈丽。3-乙酰乌头碱的抗炎作用。中国药理学报 1984; 5: 85
- 4 Finney RS, Tarnoky AL. The pharmacological properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate. *J Pharm Pharmacol* 1960; 12: 49
- 5 吉林医科大学化学教研室新药组。前列腺素 E₂ 的生物合成。吉林医科大学学报 1976; 2: 24
- 6 周重楚、孙晓波、刘建勇、罗思齐、陆存韞。α-菠菜甾醇的抗炎作用。药理学报。1985; 20: 257
- 7 邓文龙、刘家玉、聂仁吉。脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯的药理作用研究 I。抗炎作用。药理学报 1980; 15: 590

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5): 422-425

Anti-inflammatory effect of trilobine hydrochloride

XU Ke-yi, TAN Jian-quan, QIU Cheng-zhi

(Dept Pharmacology, Second Military Medical College, Shanghai 201903)

ZHU Xiao-dong, TANG Xi-can

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

ABSTRACT Trilobine-HCl (TrL) 10 mg/kg ip or 400 mg/kg ig inhibited the edema of hind paw induced by injection of fresh egg white 0.1 ml or 2.5% formaldehyde 0.1 ml in rats. TrL 10-30 mg/kg ip inhibited the edema of hind paw produced by injection of 0.15 ml carrageenin in normal or adrenalectomized rats. It inhibited the proliferation of granuloma induced by cotton-pellet after sc 20 mg/kg qd × 7 d. It inhibited the swelling of mouse ear induced by xylene and the increased vascular permeability induced by 0.7% HAc in mice.

TrL did not prolong the surviving

time in adrenalectomized rats. It decreased the content of prostaglandin E in inflammatory tissue. It induced marked involution of the thymus, but it increased the weight of adrenal and plasma concentration of cortisol in rats. The antiinflammatory activity of TrL is presumably due to the inhibition of synthesis or release of prostaglandin E and the increase of ACTH release from the pituitary gland.

KEY WORDS trilobine; indomethacin; hydrocortisone; carrageenan; granuloma; capillary permeability; prostaglandins E