

## 枸橼酸乙胺嗪的抗炎作用

祝兰卿、廖锡麟、冯正康<sup>1</sup>、范存坤 (第二军医大学训练部药理教研室, 上海 200433)

**提要** 乙胺嗪(DEC)sc或ig 190-560 mg/kg对渗出性炎症有明显抑制作用,对增生性炎症的抑制作用不明显,对摘除双侧肾上腺大鼠仍有抗炎作用,但不延长其生存时间。DEC不引起胸腺萎缩,也不影响血浆肾上腺皮质醇的水平,但能降低炎症组织PGE的含量。

**关键词** 乙胺嗪; 抗炎药; 角叉菜胶; 吲哚美辛

长期以来乙胺嗪(diethylcarbamazine, DEC)是治疗丝虫病的主药,其枸橼酸盐又称海群生(hetrazan)。近年发现DEC是白三烯(leukotrienes)生物合成的抑制剂<sup>(1,2)</sup>。白三烯是花生四烯酸(AA)经脂氧酶代谢途径形成的代谢物,具有重要生物活性,在过敏反应<sup>(3,4)</sup>、银屑病和类风湿性关节炎病人组织中的浓度均

异常升高,提示这类物质可能是人过敏和炎症状态中某些反应的原发性介质。由此推测DEC可能通过降低炎症组织中白三烯的浓度而发挥抗炎作用,其抗炎作用及与前列腺素E(PGE)是否有关均尚未见药理报道。本文报告DEC抗炎作用及与释放PGE关系的研究结果。

### Materials

Wistar大鼠及昆明种小鼠,♀♂不拘,由第二军医大学动物所供应。枸橼酸乙胺嗪(南京制药厂)。氢可的松针剂(5 mg/ml,上海信谊药厂)。吲哚美辛(indomethacin,原名消炎痛,上海第十七制药厂),用1%羧甲基纤维素钠(CMC)配成混悬液。Evans蓝(BDH公司),用0.9% NaCl溶液配制。角叉菜胶(Sigma公司),皮质醇放射免疫测定盒购自上

### Methods and results

**DEC对毛细血管通透性的影响<sup>(5)</sup>** 小鼠45只,体重 $20 \pm SD 3$  g。在分别ig DEC 1 h和sc 30 min后,各iv 0.5% Evans蓝5 ml/kg, 5 min后ip 0.7% 醋酸10 ml/kg, 30 min后脱颈椎处死,剖腹,用蒸馏水多次冲洗腹腔,冲洗液稀释至10 ml,加NaOH 0.1 mol/L 0.1 ml放置30 min,用721型分光光度计(590 nm)比色。结果DEC sc或ig均能使小鼠腹腔冲洗液Evans蓝浓度明显降低,表明DEC明显抑制腹腔毛细血管通透性的增加,并有剂量依赖性(Tab 1)。

**Tab 1. Anti-inflammatory effects of diethylcarbamazine (DEC) and indomethacin (Ind) on increased vascular permeability induced by ip 0.7% acetic acid in mice.  $\bar{x} \pm SD$ . \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs saline (NS)**

	Dose (mg/kg)	Route	Mice	Evans blue ( $\mu\text{g/ml}$ )
NS	—	ig	8	$4.9 \pm 1.5$
DEC	600	ig	7	$2.5 \pm 1.3^{***}$
	300	ig	7	$3.0 \pm 1.5^{**}$
	20	ig	7	$1.9 \pm 0.7^{***}$
NS	—	sc	7	$4.2 \pm 1.3$
DEC	300	sc	9	$2.4 \pm 0.7^{***}$

**DEC对小鼠耳壳二甲苯致肿的影响<sup>(5)</sup>** 小鼠121只,体重 $20 \pm 3.7$  g, DEC ig 1 h和sc 30 min后,将二甲苯0.03 ml均匀滴于右侧耳壳上,左侧耳壳滴蒸馏水0.03 ml作为对照。2 h后处死小鼠,用直径8 mm打孔器在双耳对称处取下耳片称重,右左耳片重量差为肿胀度。Tab 2结果表明DEC对二甲苯诱导小鼠耳壳的肿胀有明显抑制作用。

#### DEC对大鼠足跖注射致炎剂致肿的影响

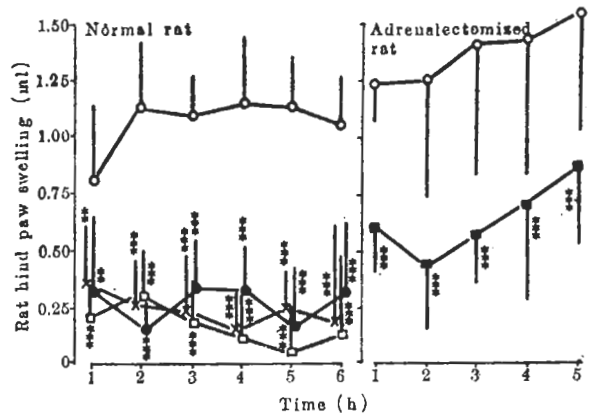
♂大鼠54只,体重 $241 \pm 32$  g。于大鼠右后足跖sc 2.5%甲醛0.1 ml或1%角叉菜胶0.15 ml,用毛细管容积测量法测量致炎前、后大鼠右后足跖体积的变化,致炎后角叉菜胶组每小时测1次,甲醛组每天测1次。

**Tab 2. Effect of DEC on swelling of mouse ears induced by xylene.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$**

	Dose (mg/kg)	Route	Mice	Weight increase of ear flap (mg)
NS	—	ig	19	$11.2 \pm 5.5$
DEC	900	ig	20	$3.7 \pm 4.3^{***}$
	600	ig	10	$3.7 \pm 3.2^{***}$
	450	ig	10	$8.0 \pm 6.1^*$
	20	ig	22	$4.8 \pm 3.5^{***}$
NS	—	sc	20	$16.7 \pm 5.8$
DEC	450	sc	10	$6.1 \pm 2.9^{***}$
	300	sc	10	$10.6 \pm 5.8^{**}$

**1 角叉菜胶性肿胀** 大鼠每组6只,分别ip生理盐水5 ml/kg, DEC 270及180 mg/kg, 吲哚美辛20 mg/kg; ig生理盐水5 ml/kg, DEC 560 mg/kg。结果表明DEC对角叉菜胶性肿胀有明显的抑制作用,作用持续6 h以上。

大鼠14只,摘除双侧肾上腺后饲以1% NaCl溶液,分为2组,术后d 3,分别ip生理盐水5 ml/kg和DEC 300 mg/kg, 1 h后按上法注射角叉菜胶致肿。结果表明DEC对角叉菜胶性肿胀仍有明显抑制作用(Fig 1)。



**Fig 1. Effect of ip DEC on swelling of rat hind paws induced by carrageenan. saline (○), Ind 20 mg/kg (●), DEC 180 mg/kg (x), DEC 270 mg/kg (□), DEC 300 mg/kg (■),  $n = 6-7$ ,  $\bar{x} \pm SD$ . \*\* $P < 0.05$  \*\*\* $P < 0.01$  vs Saline**

**2 甲醛性肿胀** 大鼠每组6只于甲醛致肿后,次日分别ip生理盐水5 ml/kg, DEC

270 mg/kg, 吲哚美辛 20 mg/kg qd × 4 d. 结果表明 DEC 对甲醛性肿胀 d 3 开始有明显抑制作用(Tab 3)。

**Tab 3. Effect of ip DEC and Ind on swelling of rat hind paws induced by formaldehyde. n=6,  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$**

Day	Rat hind paw swelling (ml)		
	NS	DEC(270 mg/kg)	Ind (20 mg/kg)
d 1	1.37 ± 0.31	1.12 ± 0.32*	1.21 ± 0.22*
d 2	1.23 ± 0.37	1.17 ± 0.16*	0.48 ± 0.31***
d 3	2.20 ± 0.72	1.28 ± 0.30**	0.72 ± 0.37***
d 4	2.19 ± 0.50	1.38 ± 0.33**	

**DEC 对棉球肉芽肿增生的影响** 大鼠 24 只, 体重 184 ± 18 g, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 在无菌操作下切开两侧腋下皮肤各植入 20 mg 的消毒棉球 1 个。术后当日起分组, sc qd × 7 d 生理盐水 5 ml/kg (8 只), DEC 300 mg/kg (9 只) 与氢可的松 10 mg/kg (7 只), 于 d 8 处死大鼠, 剥离肉芽组织, 90℃ 烘 1 h 后称重。对照组为 0.97 ± 0.27 g/kg, DEC 组为 0.79 ± 0.32 g/kg ( $P > 0.05$ ), 氢可的松组为 0.48 ± 0.07 g/kg ( $P < 0.01$ ), 结果表明 DEC 对肉芽肿增生无明显抑制作用。

**DEC 对摘除肾上腺幼年大鼠生存时间的影响** ♂ 大鼠 23 只, 体重 75 ± 9 g. 摘除双侧肾上腺后饲以 1% NaCl 溶液, 次日起分组, sc qd × 7 d 生理盐水 5 ml/kg, DEC 300 mg/kg 与氢可的松 10 mg/kg. 生理盐水组, DEC 组大鼠生存时间分别为 2.4 ± 1.4, 2.4 ± 1.8, 氢可的松组为 7 d ( $P < 0.01$ ). 结果表明 DEC 不延长其生存时间。

**DEC 对足跖炎症组织释放 PGE 的影响<sup>(5,6)</sup>** ♀ 大鼠每组 6 只, 体重 199 ± 30 g, 分别 ip 生理盐水 5 ml/kg, DEC 450 mg/kg, 吲哚美辛 30 mg/kg. 给药 30 min 后, 于每鼠足跖 sc 1% 角叉菜胶 0.15 ml 致炎. 4 h 后, 脱颈椎处死大鼠, 将致炎足自踝关节上 1 cm 处剪下, 称重, 剪碎皮肤放入 7 ml 生理盐水中浸泡 1 h, 离心, 取上清液 0.3 ml, 加 KOH 甲醇溶液 (0.5 mol/L) 2 ml, 在 50℃ 水浴异构化

20 min, 加甲醇溶液 5 ml, 用 751 分光光度计于 278 nm 波长测定 PGE 含量. 生理盐水组大鼠每克炎症组织释放 PGE 总量为 415 ± 56 μg, DEC 组为 319 ± 26 μg ( $P < 0.01$ ), 吲哚美辛组为 244 ± 55 μg ( $P < 0.01$ ), DEC 组与吲哚美辛组二者比较, 有显著性差异 ( $P < 0.01$ ). 结果表明 DEC 能降低炎症组织中 PGE 的含量, 但作用比吲哚美辛弱。

**DEC 对幼年大鼠胸腺及肾上腺重量的影响** 取断奶 ♂ 大鼠每组 6 只, 体重 52 ± 9 g, 分别 ip DEC 300 mg/kg qd × 7 d, 氢可的松 10 mg/kg 和生理盐水 5 ml/kg, 于 d 8 将大鼠处死, 剥离胸腺和肾上腺, 称重. 生理盐水组大鼠的胸腺和肾上腺重量分别为 2.84 ± 0.57 和 0.32 ± 0.04 g/kg 体重; DEC 组分别为 2.3 ± 0.67 ( $P > 0.05$ ) 和 0.33 ± 0.02 g/kg 体重 ( $P > 0.05$ ); 氢可的松组为 1.9 ± 0.36 ( $P < 0.01$ ) 和 0.22 ± 0.02 g/kg 体重 ( $P < 0.01$ ). 说明 DEC 对幼年大鼠的胸腺和肾上腺重量没有影响。

**DEC 对血浆皮质醇浓度的影响<sup>(7)</sup>** 大鼠 18 只, 体重 175 ± 15 g, 匀分两组, ip 生理盐水 5 ml/kg, DEC 300 mg/kg. 2 h 后, 摘除眼球取血, 分离血浆, 用放射免疫法测定血浆皮质醇含量. 生理盐水组, DEC 组分别为 0.057 ± 0.021, 0.074 ± 0.021 μmol/L ( $P > 0.05$ ). 结果表明 DEC 对血浆皮质醇浓度无明显影响。

## Discussion

采用多种实验性炎症模型证实 DEC ip, sc 和 ig 对早期渗出性炎症都显示出明显的抑制作用, 该作用具有剂量依赖性. 对切除双侧肾上腺的大鼠仍有抗炎作用, 但对增生性炎症的抑制作用不明显. 对大鼠胸腺、肾上腺的重量无影响. DEC 也不延长切除双侧肾上腺幼鼠的生存时间. 提示其抗炎作用并不通过垂体-肾上腺皮质系统, 本身也不具有肾上腺皮质样作用. DEC 可降低大鼠足跖组织释放入炎症渗出物中 PGE 的含量, 与吲哚美辛相比作用较弱, 由此推测 DEC 的抗炎作用除了它作为白

三烯合成抑制剂发挥作用以外, 还和其抑制 PGE 合成或释放有一定关系。

### References

- 1 Mathews WR, Murphy RC. Inhibition of leukotriene biosynthesis in mastocytoma cells by diethylcarbamazine. *Biochem Pharmacol* 1982; 31 : 2129
- 2 伊礼高. 白三烯与肺部疾病. 临床内科杂志 1987; 4 (4) : 14
- 3 徐叔云、陈敏珠. 炎症、免疫与受体. 见: 周金黄,

- 主编. 药理学进展, 抗炎免疫药理分册. 北京: 人民卫生出版社, 1982 : 14-31
- 4 周金黄. 慢性炎症与抗炎免疫药的作用机理. 药学报 1984; 19 : 321
  - 5 Tang XC, Lin ZG, Cai W, Chen N, Shen L. Anti-inflammatory effect of 3-acetylaconitine. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 85
  - 6 周重楚、孙晓波、刘建勇、罗思齐、陆存韞.  $\alpha$ -菠菜甾醇的抗炎作用. 药学报 1985; 20 : 257
  - 7 Xu KY, Tan JQ, Qiu CZ, Zhu XD, Tang XC. Anti-inflammatory effect of trilobine hydrochloride. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 422

*Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Jan; 10 (1) : 81-84

## Anti-inflammatory effect of diethylcarbamazine citrate

ZHU Lan-Qing, LIAO Xi-Lin, FENG Zheng-Kang<sup>1</sup>, FAN Cun-Kun

(Department of Pharmacology, Second Military Medical College, Shanghai 200433)

**ABSTRACT** Diethylcarbamazine citrate (DEC) at 180-300 mg/kg ip or 560 mg/kg ig inhibited hind paw swelling induced by sc 0.15 ml of carrageenan in normal and adrenalectomized rats. DEC ip 300 mg/kg also inhibited the same swelling induced by sc 2.5% formaldehyde in rats. The proliferation of granuloma induced by cotton-pellets tended to be inhibited by DEC, although not significantly. It inhibited the swelling of mouse ear induced by xylene and the increased vascular permeability induced by ip 0.7% HAC. DEC neither prolonged the survival time in adrenalectomized rats nor increased the weight of the adrenal or plasma cortisol levels in normal rats. DEC decreased the prostaglandin E

content in inflammatory tissue, although less than the extent in the indomethacin group.

These results indicate that the anti-inflammatory action of DEC is presumably due to the inhibition of synthesis or the release of prostaglandin E, in addition to a possible action mediated by its leukotriene synthesis inhibitor action.

**KEY WORDS** diethylcarbamazine; anti-inflammatory agents; carrageenan; indomethacin; prostaglandin E

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical College, Shanghai 200433