

## 小檗碱的抗腹泻和抗炎作用

张明发、沈雅琴 (陕西省中医药研究院药理研究室, 西安 710003)

*Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Mar; 10(2): 174-176

## Antidiarrheal and anti-inflammatory effects of berberine

ZHANG Ming-Fa, SHEN Ya-Qin

(Department of Pharmacology, Academy of Traditional Chinese Medicine of Shaanxi, Xi-an 710003)

**Abstract** Berberine sulfate (Ber) 40 and 80 mg/kg ig reduced the purging effects of castor oil or *Cassia angustifolia* leaf in mice, but did not affect the gastrointestinal transport function of Chinese ink in normal mice. Ber 60 mg/kg ig significantly inhibited the increased vascular permeability induced by ip 0.7% acetic acid in mice. Ber 20 and 50 mg/kg sc markedly inhibited the increased vascular permeability induced by histamine 100 µg/0.1 ml ic in rats. Ber 4 and 8 mg/kg sc produced obvious inhibition in the xylene-induced swelling of mouse ear. The anti-inflammatory effects were enhanced in a dose-dependent manner. It is suggested that the antidiarrheal effect of Ber is relative to its restriction against exudative inflammation to a certain extent.

**Key words** berberine; castor oil; *Cassia angustifolia*; antidiarrheals; anti-inflammatory agents; capillary permeability

**提要** 硫酸小檗碱(Ber) 40, 80 mg/kg ig能对抗蓖麻油或番泻叶引起小鼠腹泻, 但不影响正常小鼠胃肠蠕动推进功能。Ber ig或sc能抑制乙酸或组胺引起的毛细血管渗透性增加, 抑制二甲苯引起小鼠耳壳肿胀。其抗炎作用随剂量增大而增强。推测小檗碱的抗腹泻作用与其抗渗出性炎症有一定关系。

**关键词** 小檗碱; 蓖麻油; 狭叶番泻树; 止泻药; 抗炎剂; 毛细血管通透性

小檗碱(berberine)可治腹泻<sup>(1,2)</sup>, 对抗霍乱弧菌和大肠杆菌毒素引起的肠分泌亢进、腹泻和死亡<sup>(3,4)</sup>。小檗碱对抗霍乱肠毒素引起肠绒毛水肿<sup>(4)</sup>, 抑制局部皮下注射霍乱毒素引起的炎症<sup>(5)</sup>, 对渗出性炎症性腹泻(如胃肠炎等)也有效<sup>(1,2)</sup>。设想小檗碱可能具有非特异性的抗腹泻作用和抗急性渗出性炎症作用。

## Materials

硫酸小檗碱(berberine sulphate, Ber)系德国E Merck产品, 用蒸馏水配制。磷酸组胺系上海生化所产品。Evans蓝系上海新中化工厂产品, 用生理盐水配制。蓖麻油系吉林省通辽油脂化工厂产品。番泻叶购自我院附属医院药房, 经我院生药研究室鉴定为狭叶番泻树(*Cassia angustifolia* Vahl)叶。番泻叶 20 g加水 250 ml, 煮沸 5 min, 纱布过滤, 在水浴上浓缩成 1:1 溶液, 供次日实验用。Sprague-Dawley大鼠(♀)和NIH小鼠(♀♂)系我院动物房提供。

## Methods and results

## 抗实验性腹泻作用

1 抗蓖麻油引起小鼠腹泻作用 ♀♂小鼠 30 只, 体重 20.3±SD 1.2 g。分为 3 组, 小鼠 ig 蓖麻油 0.15 ml/只后 0.5 h, ig Ber 或自来水, 分别单个放在垫有直径约为 15 cm 报纸的小桶内, 每隔 1 h 换垫纸, 并计算小鼠腹泻次数。小鼠大便大致可分为 5 种: 正常便、外形正常但含水分多便、外形不正常的软便、水

样便及粘液便。我们将前两种大便视为正常，将后3种算作腹泻便。用t测验比较组间的不同时间的累积腹泻次数<sup>(6)</sup>。Ber 40和80 mg/kg组都有明显减少蓖麻油腹泻次数作用，但小剂量组作用较大剂量组强，作用持续3h (Tab 1)。

**2 抗番泻叶引起小鼠腹泻作用** ♂小鼠30只，体重22.5±1.4 g，分为3组，小鼠ig番泻叶20 g/kg后0.5 h，ig Ber或自来水。以后实验过程同上，结果见Tab 2。Ber 40 mg/kg ig后，在1 h内能明显减少腹泻发生率和腹泻次数。Ber 80 mg/kg ig减少番泻叶引起腹泻次数作用可持续8 h以上，但对其引起的腹泻发生率仅有降低倾向。

**3 对小鼠胃肠墨汁推进率的影响** ♀小鼠36只，体重19.5±1.7 g，禁食18 h，每组12只。ig药物和自来水后0.5 h，ig墨汁0.1 ml/只，20 min后处死，打开腹腔，将剪刀插在肠子下面，沿髂骨顶垂直横断，除肠子外使

**Tab 1. Effect of ig Ber (mg/kg) on castor oil-induced diarrhea. 10 mice/group.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$**

Time after drug	Frequency of purging		
	Control	Ber 40	Ber 80
1 h	4.2±4.0	1.3±1.4**	2.6±1.6*
2 h	6.4±4.9	2.5±2.1**	3.7±1.9*
3 h	8.1±5.1	3.8±3.1**	4.6±3.1*
4 h	9.3±5.9	4.8±3.7*	4.8±3.0**
6 h	9.6±5.8	5.4±3.7*	6.2±4.3*

**Tab 2. Effect of ig Ber (mg/kg) on diarrhea of mouse induced by *Cassia angustifolia* leaf. 10 mice/group.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$**

Time after drug	Frequency of purging		
	Control	Ber 40	Ber 80
Incidence of 1 h	8/10	2/10**	4/10*
1 h	5.1±5.1	0.7±1.6**	0.7±1.1**
2 h	8.4±5.2	4.5±3.6*	4.9±1.9*
3 h	10.7±5.0	7.9±4.2*	6.7±2.8**
4 h	12.7±5.0	9.9±4.8*	7.3±3.0***
6 h	13.1±4.6	11.4±4.8*	7.6±3.2***
8 h	13.7±4.4	12.2±5.0*	7.8±3.4***

小鼠分成二段，拿起小鼠上半身，下半身自然下垂，在悬挂的米尺处测量自幽门起到墨汁最远运行端以及到迴盲端的两个长度，两者之比即为推进率。对照组为69±22%，Ber 40和80 mg/kg组分别为76±18%和69±18%，不影响小鼠胃肠墨汁推进运动。

### 抑制急性渗出性炎症作用

**1 抑制乙酸提高小鼠腹腔毛细血管渗透性** ♀小鼠24只，体重21.6±2.7 g，每组8只，实验前禁食18 h。给小鼠分别ig Ber或生理盐水后0.5 h，各iv 0.5% Evans蓝5 ml/kg，5 min后ip 0.7%乙酸10 ml/kg，间隔0.5 h后处死，用生理盐水冲洗腹腔，冲洗液稀释至10 ml，加0.1 ml NaOH(0.1 mol/L)，用72型分光光度计(590 nm)比色。生理盐水组腹腔冲洗液中Evans蓝浓度为5.5±1.6 μg/ml，Ber 30和60 mg/kg组分别为4.9±1.6 μg/ml( $P > 0.05$ )和3.6±2.0 μg/ml( $P < 0.05$ )，抑制率分别为10.6和35.5%。

**2 抑制组胺提高大鼠皮肤毛细血管渗透性** 大鼠17只，♀，体重235±23 g，分为3组，分别sc Ber 20和50 mg/kg或生理盐水15 ml/kg，1 h后iv 1% Evans蓝1 ml/kg并立即在腹中线两侧分别皮内注射(intracutaneous injection, ic)磷酸组胺100 μg/0.1 ml。15 min后，剥离腹部皮肤，测量皮肤内侧的蓝染区域直径，以纵横两个直径的均值r分别计算两个着色面积。将蓝染皮肤切碎后放置于10 ml丙酮:生理盐水(7:3)溶液内浸泡过夜(12 h以上)，1700×g离心10 min后比色(620 nm)，两剂量组Ber均明显抑制皮肤毛细血管渗透性增加，且作用随剂量增大而增强(Tab 3)。

**3 抑制二甲苯引起小鼠耳壳肿胀** ♀♂小鼠36只，体重22.6±2.0 g。每组12只。分别sc Ber或生理盐水。30 min后用浸透二甲苯的滤纸(直径为1 cm)紧贴小鼠右耳壳15 s，15 min后处死，沿耳根剪下左右耳壳并称量，左右耳壳重量差为肿胀。生理盐水组耳壳重量为23.9±7.4 mg，Ber 4和8 mg/kg组分别

Tab 3. Effect of sc Ber (mg/kg) on increased vascular permeability induced by ic histamine 100  $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$  in rats.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$

	Control	Ber 20	Ber 50
n	6	6	5
Blue area of skin( $\text{mm}^2$ )	329 $\pm$ 82	146 $\pm$ 118**	10 $\pm$ 6***
Inhibitory rate(%)		55.7	97.0
Evans blue ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1.19 $\pm$ 0.37	0.46 $\pm$ 0.11***	0.38 $\pm$ 0.18***
Inhibitory rate(%)		61.3	68.1

为  $6.2 \pm 5.3 \text{ mg}$  ( $P < 0.01$ ) 和  $3.6 \pm 2.1 \text{ mg}$  ( $P < 0.01$ ) 抑制率分别为 73.9 和 84.1%。

## Discussion

Ber 注射与灌胃的  $\text{LD}_{50}$  相差甚远, 小鼠  $\text{ig}$   $\text{LD}_{50}$  为  $392 \text{ mg}/\text{kg}$ ,  $\text{ip}$  为  $29.3 \text{ mg}/\text{kg}$ <sup>(7)</sup>。而且存在种属差异, 大鼠  $\text{ip}$   $\text{LD}_{50}$  为  $205 \text{ mg}/\text{kg}$ <sup>(8)</sup>。故我们分别采用其 1/5—1/10 剂量进行实验。

尽管 Ber 对蓖麻油和番泻叶引起的腹泻均有对抗作用, 但有区别。这可能与蓖麻油是刺激小肠性泻药<sup>(6)</sup>, 番泻叶为刺激大肠性泻药, 机理不同有关外, 还可能与 Ber 本身在异常小肠的粘膜侧促进离子吸收, 在浆膜侧反促进肠分泌有关。因为在霍乱毒素处理过的离体回肠中, 粘膜侧的 Ber 促进  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  吸收, 浆膜侧的 Ber 反促进分泌<sup>(9)</sup>, 推测 Ber  $80 \text{ mg}/\text{kg}$  在小肠被较快吸收到肠浆膜侧, 其促进肠分泌作用部分对抗了它的抗蓖麻油腹泻作用, 造成  $40 \text{ mg}/\text{kg}$  作用高于  $80 \text{ mg}/\text{kg}$ 。Ber 对正常小肠的离子吸收和分泌并无作用<sup>(9)</sup>。番泻叶为刺激大肠性泻药, 因此在番泻叶腹泻中, Ber 的抗腹泻作用随剂量增大而增强, Ber 能对抗番薯属植物盒果藤 (*Ipomoea turpethum*) 根引起狗腹泻, 由于其不沉淀血清白蛋白和蛋清, 故 Ber 不可能是通过收敛作用产生抗腹泻效应<sup>(10)</sup>。

Ber 抑制抗大鼠兔血清引起的皮肤水肿, 而且对多种实验性肉芽组织增生有抑制作用,

证实其抗炎作用<sup>(11)</sup>。本文中的三个渗出性炎症实验也表明 Ber 无论  $\text{sc}$  还是  $\text{ig}$  都有抗炎作用。现已发现甾体类和非甾体类抗炎药都能抑制内毒素引起小鼠腹泻<sup>(12)</sup>。故若说抑制肠分泌是 Ber 抗分泌性腹泻的主要机理, 则似可认为抑制炎症渗出是 Ber 抗渗出性炎症性腹泻的主要机理。此两种机理又组合产生非特异性抗腹泻作用。

## References

- 1 Kamat SA. Clinical trials with berberine hydrochloride for the control of diarrhea in acute gastroenteritis. *J Assoc Physicians India* 1967; 15 : 525
- 2 Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberine in treatment of diarrhea. *Indian Pediatr* 1971; 8 : 462
- 3 Zhu BL, Ahrens FA. Antisecretory effect of berberine with morphine, clonidine, 1-phenylephrine, yohimbine or neostigmine in pig jejunum. *Eur J Pharmacol* 1983; 96 : 11
- 4 Swabb EA, Tai Y-H, Jordan L. Reversal of cholera toxin-induced secretion in rat ileum by luminal berberine. *Am J Physiol* 1981; 241 : G 248
- 5 Akhter MH, Sabir M, Bhide NK. Anti-inflammatory effect of berberine in rats injected locally with cholera toxin. *Indian J Med Res* 1977; 65 : 133
- 6 長尾順一. 漢方薬の薬理学的研究(第1報)—ヒマシ油によるマウス下痢に対する漢方薬の影響—。漢方の臨牀 1976; 23 : 589
- 7 黄伟文、熊维政. 硫酸黄连素及其注射液的制备与分析. 中草药 1980; 11 : 159
- 8 王浴生. 中药药理与应用. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1983 : 965-83
- 9 Tai Y-H, Feser JF, Marnane WG, Desjeux J-F. Antisecretory effects of berberine in rat ileum. *Am J Physiol* 1981; 241 : G 253
- 10 Akhter MH, Sabir M, Bhide NK. Possible mechanism of antidiarrhoeal effect of berberine. *Indian J Med Res* 1979; 70 : 233
- 11 大塚纈司、藤村 一、沢田徳之助、後藤 賢. 抗炎剤に関する研究(第二報) 黄连の抗炎活性成分. 薬学雑誌 1981; 101 : 883
- 12 Tsurumi K, Fujimura H. Effect of anti-inflammatory drugs on endotoxin-induced diarrhea in mice. *Jpn J Pharmacol* 1983; 33 : 165