

赛庚啉的抗炎作用

谭建权、徐克意、沈甫明、冯正康¹ (第二军医大学训练部药理教研室, 上海 200433, 中国)

Anti-inflammatory effect of cyproheptadine

TAN Jian-Quan, XU Ke-Yi, SHEN Fu-Ming, FENG Zheng-Kang

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

ABSTRACT Cyproheptadine, an anti-5-hydroxytryptamine drug, 20 mg/kg ip or 20-40 mg/kg ig markedly inhibited hind paw edema induced by injection of fresh egg white 0.1 ml or 2.5% formaldehyde 0.1 ml in rats. Cyproheptadine 20 mg/kg ip or 40-60 mg/kg ig inhibited hind paw edema produced by local injection of 0.15 ml 1% carrageenin in normal or adrenalectomized rats. It inhibited the proliferation of granuloma induced by cotton pellet after sc 20 mg/kg qd×7d. the swelling of mouse ear induced by xylene, and the increased vascular permeability induced by 0.7% HAc in mice.

Cyproheptadine did not prolong the survival time in adrenalectomized rats and there were no marked effects on adrenal weight or the plasma concentration of cortisol in rats. It decreased the weight of the thymus and the content of prostaglandin E in the inflammatory tissue of rats. These results suggest that the anti-inflammatory activity of cyproheptadine is presumably due to its anti-5-hydroxytryptamine effect and the inhibition of synthesis or release of prostaglandin E.

KEY WORDS cyproheptadine; indomethacin; hydrocortisone; egg white; formaldehyde; carrageenan; granuloma; capillary permeability; prostaglandins E

Received 1988 Jun 14 Accepted 1988 Dec 22

¹ 第二军医大学长海医院内科, 上海 200433, 中国

摘要 赛庚啉 ip 或 sc 20 mg/kg, ig 10-60 mg/kg 对蛋清、甲醛和角叉菜性大鼠足跖肿胀、棉球肉芽肿增生及小鼠耳壳肿胀和毛细血管通透性增加均有明显抑制作用。摘除大鼠双侧肾上腺后, 其抗炎作用仍存在。赛庚啉 ip 20-40 mg/kg 不延长去肾上腺幼鼠生存时间, 不明显影响大鼠肾上腺重量和血浆皮质醇浓度, 使大鼠炎性组织释放 PGE 明显减少。

关键词 赛庚啉; 吲哚美辛; 氢可的松; 卵白; 甲醛; 角叉菜; 肉芽肿; 毛细血管通透性; 前列腺素 E

赛庚啉 (cyproheptadine) 是一个兼有抗组胺作用和抗 5-羟色胺作用的药物, 尚有轻度抗胆碱作用和中枢抑制作用⁽¹⁾。目前, 临床已用于瘙痒性皮肤病和某些内分泌疾病等。赛庚啉的抗炎作用, 未见文献报道。本文报告赛庚啉的抗炎作用。

MATERIALS

赛庚啉 (上海第十一制药厂)。吲哚美辛 (上海第十七制药厂)。氢可的松针剂 (信谊药厂生产)。角叉菜 (Sigma)。皮质醇放射免疫测定盒 (上海生物制品研究所)。大、小鼠均由中国科学院上海分院动物饲养中心供应。

METHODS AND RESULTS

抑制蛋清、甲醛和角叉菜引起的大鼠足跖肿胀 Wistar 大鼠 144 只, ♀♂ 不拘。体重 $180 \pm SD$ 28 g。于大鼠右后足跖皮下分别注射新鲜蛋清 0.1 ml、2.5% 甲醛 0.1 ml、1% 角叉菜 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、赛庚啶和吲哚美辛。0.5 h后，蛋清致炎。另给3组大鼠分别ig生理盐水、赛庚啶两个剂量组。1 h后，蛋清致炎。ip或ig赛庚啶对蛋清性肿胀均有明显抑制作用 (Fig 1)。

2 抑制甲醛性肿胀 5组大鼠于甲醛致炎后次日，分别ip生理盐水、赛庚啶、氢可的

松；ig生理盐水、赛庚啶，qd×5d，ip或ig赛庚啶均显著抑制甲醛性肿胀 (Fig 1)。

3 抑制角叉菜性肿胀 给3组大鼠分别ip生理盐水、赛庚啶、吲哚美辛后0.5 h，角叉菜致炎。另给3组大鼠分别ig生理盐水、赛庚啶两个剂量组后1 h，角叉菜致炎。赛庚啶ip或ig对角叉菜性肿胀均有明显抑制作用 (Fig 1)。

大鼠被摘除双侧肾上腺后喂以1% NaCl溶液。术后d3随机分为2组。分别ip生理盐水、赛庚啶。0.5 h后角叉菜致炎。赛庚啶对角叉菜性肿胀仍有显著抑制作用 (Fig 1)。

抑制棉球肉芽增生⁽²⁾ Wistar ♂ 性大鼠30只，体重180±18 g。乙醚麻醉后于两侧腋下各埋植20 mg重的消毒棉球1个。分别sc生理盐水(NS)，赛庚啶20 mg/kg，氢可的松10 mg/kg，qd×7 d。于d8处死，剥离肉芽肿。在90℃烘1 h后称重。结果NS组肉芽肿的重量为1.22±0.24 g/kg，赛庚啶组为0.79±0.18 g/kg (P<0.01)，氢可的松组为0.72±0.14 g/kg (P<0.01)。

抑制小鼠耳壳二甲苯致肿 昆明种♀小鼠37只，体重23±2.5 g。分别ip NS (n=13)，赛庚啶20 mg/kg (n=11)，吲哚美辛20 mg/kg (n=13)。药后0.5 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7 mm打孔器取下耳片称重，左右耳片差为肿胀。结果NS组小鼠耳片肿胀为12±4 mg，赛庚啶组为7±4 mg (P<0.01)，吲哚美辛组为7.1±2.1 mg (P<0.01)。

抑制腹腔毛细血管通透性 昆明种♀小鼠30只，体重25±4 g。分别ig NS赛庚啶10，20 mg/kg，(n=10)。药后0.5 h，iv 0.5% Evans蓝5 ml/kg。5 min后ip 0.7% HAc 10 ml/kg，30 min后处死，用蒸馏水反复冲洗腹腔内Evans蓝溶液。将冲洗液稀释至10 ml，加0.1 ml NaOH (0.1 mol/L)，用721型分光光度计测光吸收度(A, λ=590 nm)。结果NS组小鼠腹腔冲洗液中Evans蓝含量为6.1±2.1 μg/ml，赛庚啶10 mg/kg组为3.5±

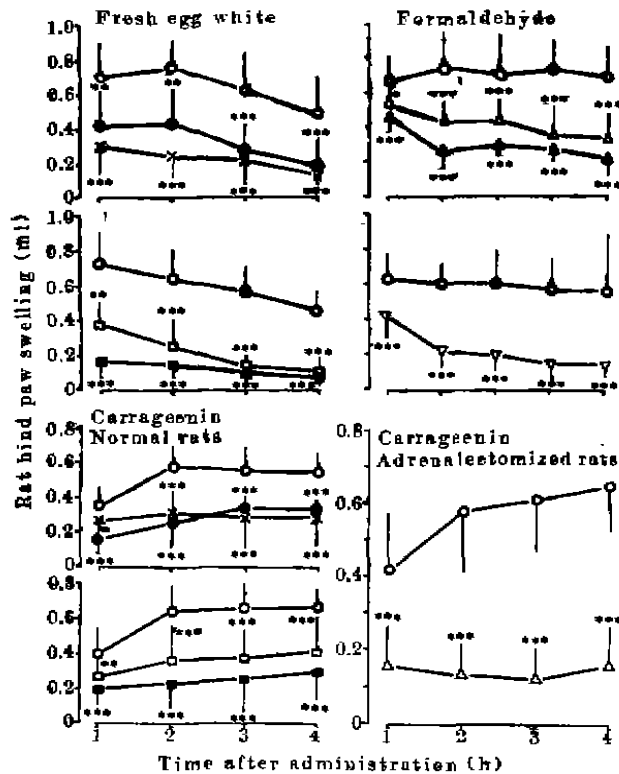


Fig 1. Effect of cyproheptadine on swelling of rat hind paw induced by fresh egg white, formaldehyde and carrageenin. Fresh egg white, saline (○), n=8, indomethacin 20 mg/kg ip (●), n=6, cyproheptadine 20 mg/kg ip (×), n=6, cyproheptadine 20 mg/kg ig (□), n=6, cyproheptadine 40 mg/kg ig (■), n=6. Formaldehyde, cyproheptadine 20 mg/kg ip×5 d (△), n=7, hydrocortisone 10 mg/kg ip×5 d (▲), n=7, cyproheptadine 40 mg/kg ig×5 d (▽), n=7. Carrageenin, cyproheptadine 20 mg/kg ip (●), n=6, indomethacin 20 mg/kg ip (×), n=6, cyproheptadine 40 mg/kg ig (□), n=10, cyproheptadine 60 mg/kg ig (■), n=8, cyproheptadine 20 mg/kg ip (△), n=11. $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

1.5 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$), 20 mg/kg 组为 $2.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$).

对摘除肾上腺幼年大鼠生存时间的影响

Wistar σ^7 幼年大鼠 25 只, 体重 $64 \pm 8 \text{ g}$. 摘除双侧肾上腺后喂以 1%NaCl 溶液. 术后次日分别 ip NS($n=9$), 赛庚啶 20 mg/kg($n=8$), 氢可的松 10 mg/kg($n=8$), qd. 结果 NS 组幼年大鼠的生存时间为 $3.2 \pm 0.5 \text{ d}$, 赛庚啶组为 $3.1 \pm 0.6 \text{ d}$ ($P > 0.05$), 氢可的松组为 $6.8 \pm 0.9 \text{ d}$ ($P < 0.01$).

对幼年大鼠胸腺及肾上腺重量的影响 取断奶幼年大鼠 26 只, 体重 $68 \pm 12 \text{ g}$. 分别 ip NS($n=12$), 赛庚啶 20 mg/kg($n=7$), 氢可的松 5 mg/kg($n=7$), qd $\times 7 \text{ d}$. 末次给药后 24 h 处死, 称取胸腺、肾上腺重量. 结果 NS 组大鼠胸腺和肾上腺重量分别为 $2.8 \pm 0.8 \text{ g/kg}$ 和 $0.30 \pm 0.11 \text{ g/kg}$; 赛庚啶组为 $1.6 \pm 0.8 \text{ g/kg}$ ($P < 0.01$) 和 $0.35 \pm 0.05 \text{ g/kg}$ ($P > 0.05$); 氢可的松组为 $2.6 \pm 0.7 \text{ g/kg}$ ($P > 0.05$) 和 $0.36 \pm 0.06 \text{ g/kg}$ ($P > 0.05$).

对大鼠血浆皮质醇浓度的影响 Wistar σ^7 大鼠 24 只, 体重 $199 \pm 6 \text{ g}$. 分别 ip NS, 赛庚啶 40 mg/kg, ($n=12$). 4 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. 结果 NS 组为 $0.10 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$, 赛庚啶组为 $0.12 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$ ($P > 0.05$).

对大鼠足跖炎症组织释放的 PGE 量的影响^(3,4) Wistar σ^7 大鼠 24 只, 体重 $189 \pm 12 \text{ g}$. 分别 ip 生理盐水、赛庚啶 40 mg/kg、吲哚美辛 30 mg/kg ($n=8$). 药后 30 min, 每鼠足跖皮下注射 1% 角叉菜 0.5 ml 致炎. 4 h 后脱颈处死. 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 KOH 0.5 mol/L 溶液 2 ml, 在 50 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中异构化 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. 生理盐水组大鼠每克炎症组织释放 PGE 总量为 $162 \pm 43 \mu\text{g}$, 赛庚啶组为 $108 \pm 50 \mu\text{g}$ ($P < 0.01$), 吲哚美辛组为 $95 \pm$

$35 \mu\text{g}$ ($P < 0.01$).

DISCUSSION

赛庚啶在国内外通用的多种实验炎症模型中证实, 对渗出性炎症及增殖性炎症均有明显的抑制作用. 赛庚啶无论 ip, sc 或 ig 均显示出明显的抗炎作用.

赛庚啶对切除双侧肾上腺的大鼠仍具有抗炎作用, 对大鼠肾上腺重量无明显影响, 也不明显影响大鼠血中皮质醇浓度, 说明其抗炎作用可能不通过垂体-肾上腺皮质系统. Parratt 等^(5,6) 的研究表明, 局部注射蛋清等致炎剂引起炎症反应乃是由于炎症局部释放 5-羟色胺所致. 赛庚啶为 5-羟色胺拮抗剂, 因此, 其抗炎机理可能主要与抗 5-羟色胺作用有关. 另外, 本研究结果表明, 赛庚啶可使大鼠足跖组织释放入炎症渗出物中 PGE 的量明显降低. PGE 本身的致炎作用不强, 但却能明显增敏 5-羟色胺等致炎因子, 使炎症反应加剧. 所以, 赛庚啶的抗炎机理也可能与其抑制炎症部位的 PGE 的合成与释放有关.

REFERENCES

- 1 Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1975; 293 : 892
- 2 Finney RSH, Tarnoky AL. The Pharmacological properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate. *J Pharm Pharmacol* 1960; 12 : 49
- 3 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
- 4 Zhou CC, Xun XB, Liu JY, Luo SQ, Lu CY. Anti-inflammatory effect of α -spinasterol. *Acta Pharm Sin* 1985; 20 : 257
- 5 Parratt JR, West GB. 5-Hydroxytryptamine and the anaphylactoid reaction in the rat. *J Physiol (Lond)* 1957; 139 : 27
- 6 Parratt JR, West GB. Inhibition by various substances of oedema formation in the hindpaw of the rat induced by 5-hydroxytryptamine, histamine, dextran, eggwhite and compound 48/80. *Br J Pharmacol* 1958; 13 : 65