

苦豆碱的抗炎、抗变态反应作用<sup>1</sup>周重楚、高洪波、孙晓波、师海波、刘威、袁惠南<sup>2</sup>、王忠效<sup>3</sup>

(吉林省中医中药研究院 长春 130021, 中国)

## Anti-inflammatory and anti-allergic action of aloperine

ZHOU Chong-Chu, GAO Hong-Bo, SUN Xiao-Bo, SHI Hai-Bo, LIU Wei, YUAN Hui-Nan, WANG Zhong-Xiao

(Academy of Traditional Medicine &amp; Materia Medica of Jilin Province, Changchun 130021, China)

**ABSTRACT** Aloperine, an alkaloid isolated from *Sophora alopecuroides* L. showed a marked suppressive effect on the swelling of the rat's hind paw induced by injecting carrageenin, macostatin, PGE<sub>2</sub>, histamine, 5-HT, on the rat's scald oedema induced by scalding its hind paw, and on the increased permeability of capillaries caused by histamine and the leukocytic migratory response. The swelling induced by injecting carrageenin into the hind paw of adrenalectomized rats was still significantly inhibited.

Noticeably, aloperine reduced the content of PGE and histamine in the exudate formed after injecting carrageenin and dextran into the rat's hind paw, and increased the stability of red cell membranes, the activity of catalase (CAT) in hepatic tissue of mice, and reduced the content of malondialdehyde (MDA) in hepatic tissue of intoxicated mice. It had no apparent effect either on the activity of superoxide dismutase (SOD) in mice serum or on the phagocytosis of the monocyte-macrophage system, or on Forsman cutaneous vasculi-

tis and the content of immune complex in serum of rats with Arthus reaction. But it had certain inhibitory effect on the PCA reaction and significant inhibitory effect upon such allergic reaction as Arthus reaction, reversible passive Arthus reaction, the delayed hypersensitivity reaction induced by tuberculin in rats, and adjuvant arthritis.

**KEY WORDS** aloperine; inflammation; allergy; non-steroidal anti-inflammatory agents

**摘要** 苦豆碱(aloperine)对多种致炎剂引起的急性炎症和Ⅲ、Ⅳ型变态反应及佐剂关节炎均有显著的抑制作用。其抗炎、抗变态反应作用不依赖于垂体-肾上腺皮质系统,主要与其抑制WBC游走,稳定溶酶体膜,促进自由基清除,抑制PG、组胺、淋巴因子等炎症介质的合成或释放及致炎活性有关。

**关键词** 苦豆碱; 炎症; 变态反应; 非甾体抗炎剂

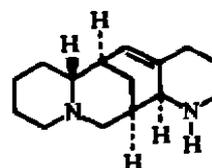
苦豆碱系豆科槐属植物苦豆子(*Sophora alopecuroides* L)中的生物碱,苦豆子分布于我国宁夏等北方沙漠地区。苦豆碱具有明显的抗炎作用<sup>(1)</sup>。本文报告其对炎症和变态反应的影响。

Received 1988 Aug 9 Accepted 1989 May 8

<sup>1</sup> Reported at the 10th International Congress of Pharmacology, 1987 Aug 23-28, Sydney, Australia

<sup>2</sup> National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China

<sup>3</sup> Ningxia Institute of Materia Medica, Yinchuan 750001, China



Aloperine

## MATERIALS

大鼠 328 只, 体重  $170 \pm \text{SD } 15 \text{ g}$ ; 小鼠 89 只, 体重  $20 \pm 1.1 \text{ g}$ 。♀♂不拘, 随机分组。

苦豆碱由宁夏药物研究所提供; 为白色结晶, 含量 95% 以上, mp 为  $73-75^\circ\text{C}$ , 易溶于水。用时以蒸馏水稀释成所需浓度, 均 ig 给药, 对照组 ig 同容量蒸馏水  $20 \text{ ml/kg}$ 。

角叉菜胶为辽宁药物研究所产品;  $\text{PGE}_2$  由白求恩医科大学新药研究室提供; 天花粉纯蛋白系上海生化药厂产品; 卡介苗、马血清由长春生物制品研究所提供; 人  $\text{H}_3\text{RV}$  型结核菌由北京结核病研究所提供; 旧结核菌素为上海生物制品研究所产品; 制霉菌素 (mycostatin) 为上海信谊药厂产品; 组胺、5-HT、邻苯二甲醛 (OPT) 为瑞士 Fluka 厂产品。

## METHODS AND RESULTS

**苦豆碱对正常大鼠、去肾上腺大鼠角叉菜胶性足肿胀和组胺、5-HT、 $\text{PGE}_2$ 、制霉菌素、热烫引起大鼠足肿胀的影响** 取大鼠 101 只, 体重  $173 \pm 22 \text{ g}$ , 按 Tab 1 分组, ig 苦豆碱 1 h 后于大鼠右后足蹠腱膜下分别注入 1% 角叉菜胶、0.2% 组胺、0.02% 5-HT、 $\text{PGE}_2$  ( $200 \mu\text{g}/$

$\text{ml}$ )  $0.1 \text{ ml}$ , 以窄带尺测量右、左踝关节及足蹠圆周和之差表示足肿胀程度。另取一批大鼠摘除两侧肾上腺, 术后喂服糖盐水, d 3 按上述方法给药、注射角叉菜胶, 测定肿胀程度。结果表明, 苦豆碱  $1/5 \text{ LD}_{50}$  ( $96 \text{ mg/kg}$ ),  $1/10 \text{ LD}_{50}$  ( $48 \text{ mg/kg}$ ),  $1/15 \text{ LD}_{50}$  ( $32 \text{ mg/kg}$ ) 对大鼠角叉菜胶性足肿胀均有显著的抑制作用, 苦豆碱  $96 \text{ mg/kg}$  与吲哚美辛  $6 \text{ mg/kg}$  作用基本相当; 对去肾上腺大鼠角叉菜胶性足肿胀仍有显著的抑制作用。苦豆碱  $96 \text{ mg/kg}$  明显抑制组胺、 $\text{PGE}_2$  性足肿胀, 对 5-HT 性足肿胀也有一定的抑制作用。

取大鼠 16 只, 体重  $156 \pm 10 \text{ g}$ , 分为 2 组, 将制霉菌素溶于  $N, N$ -二甲基乙酰胺磷酸缓冲液 (3:7) 溶液中 ( $300\ 000 \text{ IU/ml}$ ), 左足注射上述溶剂, 右足注射溶有制霉菌素的溶液  $0.1 \text{ ml}$ 。于致炎前 1 h, 致炎后 23, 71, 95 h 分别 ig 苦豆碱  $96 \text{ mg/kg}$  1 次。对照组 (10 只) 致炎后 6, 24, 72, 96 h 足肿胀程度分别为  $14.0 \pm 3.1, 10.8 \pm 3.0, 7.0 \pm 1.9, 5.5 \pm 1.5 \text{ mm}$ , 给药组 (6 只) 为  $8.0 \pm 4.6, 6.7 \pm 1.9, 3.7 \pm 2.5, 3.3 \pm 1.0 \text{ mm}$ 。两组比较, 差异显著 ( $P < 0.01$ )。

另取大鼠 18 只, 体重  $170 \pm 7 \text{ g}$ , 分为对照组 (12 只) 和苦豆碱  $96 \text{ mg/kg}$  组 (6 只), ig

Tab 1. Effects of aloperine on oedema of rat hind paws induced by phlogistic agents,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ . †Adrenalectomized rats.

Phlogistic agent	Drug	Dose (mg/kg)	n	Oedema of rat hind paws (mm)			
				2 h	4 h	6 h	24 h
Carrageenin	Control		10	$19.2 \pm 2.0$	$23.5 \pm 1.4$	$22.0 \pm 1.5$	$15.3 \pm 3.0$
	Indomethacin	6	7	$12.3 \pm 3.9^{**}$	$19.1 \pm 1.4^{***}$	$18.0 \pm 1.8^{***}$	$9.1 \pm 1.2^{***}$
	Aloperine	96	7	$14.1 \pm 2.6^{***}$	$19.3 \pm 1.3^{***}$	$18.7 \pm 1.4^{***}$	$9.1 \pm 1.1^{***}$
	Aloperine	48	7	$13.4 \pm 3.5^{***}$	$20.3 \pm 2.0^{***}$	$20.0 \pm 1.2^{**}$	$10.6 \pm 1.8^{***}$
	Aloperine	32	7	$16.6 \pm 1.7^{**}$	$20.1 \pm 1.8^{***}$	$20.4 \pm 1.8^{**}$	$10.4 \pm 2.1^{***}$
	†Control		8	$13.3 \pm 2.0$	$23.1 \pm 1.7$	$21.5 \pm 1.5$	
	†Aloperine	96	6	$7.5 \pm 3.0^{***}$	$17.3 \pm 3.2^{***}$	$17.7 \pm 2.9^{***}$	
5-HT	Control		11	$15.4 \pm 1.1$	$10.2 \pm 0.6$	$7.4 \pm 1.2$	
	Aloperine	96	7	$13.6 \pm 1.0^{***}$	$8.8 \pm 1.1^{***}$	$6.3 \pm 1.1^*$	
Histamine	Control		10	$6.2 \pm 1.6$	$3.5 \pm 1.1$	$2.6 \pm 0.5$	
	Aloperine	96	6	$2.7 \pm 1.0^{***}$	$1.2 \pm 1.2^{***}$	$0.5 \pm 0.8^{***}$	
$\text{PGE}_2$	Control		8	$4.9 \pm 1.1$	$4.1 \pm 0.6$	$3.2 \pm 0.7$	
	Aloperine	96	7	$1.6 \pm 0.8^{***}$	$1.0 \pm 0.8^{***}$	$0.4 \pm 0.5^{***}$	

1 h后将大鼠造成热烫性足肿胀<sup>(2)</sup>，热烫后2, 4, 6, 24 h 分别测足肿胀程度。对照组足肿胀程度分别为  $22.3 \pm 1.6$ ,  $25.1 \pm 1.9$ ,  $24.7 \pm 2.0$ ,  $22.9 \pm 1.9$  mm, 给药组为  $17.8 \pm 2.0$ ,  $19.3 \pm 2.3$ ,  $20.3 \pm 2.0$ ,  $18.0 \pm 1.3$  mm。两组比较, 差异非常显著 ( $P < 0.001$ )。

**对白细胞(WBC)游走的影响** 取大鼠14只, 体重  $172 \pm 8$  g, 分为2组。ig 苦豆碱  $96$  mg/kg 1 h 后向经乙醚麻醉的大鼠右侧胸腔内注入  $0.5\%$  角叉菜胶  $0.4$  ml/只, 6 h 后测胸腔渗出液体积及 WBC 总数。对照组(8只)分别为  $0.63 \pm 0.10$  ml,  $(34 \pm 11) \times 10^6$ , 苦豆碱组(6只)为  $0.22 \pm 0.07$  ml ( $P < 0.001$ ),  $(10 \pm 5) \times 10^6$  ( $P < 0.001$ )。表明其非常显著地抑制 WBC 游走。

**对小鼠单核-巨噬细胞系统吞噬功能的影响** 取小鼠33只, 体重  $20 \pm 1.1$  g, 分为对照组和3个给药组, 连续给药4 d, 末次给药1 h 后每鼠 iv 处理过的墨汁  $1$  ml/100 g, 此后第2, 15 min 分别从眼眶后静脉丛取血  $0.05$  ml, 放到  $0.1\%$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中, 测 A。计算吞噬指数(K)。对照组(10只) K 值为  $0.032 \pm 0.008$ , 苦豆碱  $96$  mg/kg 组(7只)、 $48$  mg/kg 组(7只)、 $24$  mg/kg 组(9只)分别为  $0.024 \pm 0.014$ ,  $0.027 \pm 0.010$ ,  $0.027 \pm 0.010$ 。表明其对小鼠单核-巨噬细胞系统吞噬功能虽有一定的抑制作用, 但差异不显著。

**对红细胞(RBC)膜脆性的影响** 制备  $40\%$  兔 RBC 混悬液<sup>(3)</sup>, 每试管中分别加  $464$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  苦豆碱或生理盐水  $1.5$  ml, 再加上上述 RBC 混悬液  $1.5$  ml 混匀, 以  $53^\circ\text{C}$  试管与  $4^\circ\text{C}$  试管上清液 A 值差表示 RBC 膜稳定程度。对照组为  $0.56 \pm 0.09$ , 苦豆碱组为  $0.48 \pm 0.06$  ( $P < 0.05$ )。表明其对 RBC 膜有明显的稳定作用。

**对炎症渗出物中 PGE 含量的影响** 取大鼠12只, 体重  $187 \pm 13$  g, 匀分2组。ig 苦豆碱  $48$  mg/kg 1 h 后于每鼠右后足蹠腱膜下注射  $1\%$  角叉菜胶  $0.1$  ml, 5 h 后剪下肿胀足爪, 剥皮放入到  $2$  ml 生理盐水中浸泡  $10$  min, 取

出足爪,  $180 \times g$  离心  $15$  min, 取上清液测 PGE 含量<sup>(4)</sup>。对照组炎症渗出物中 PGE 总含量为  $78 \pm 15$   $\mu\text{g}/\text{g}$  组织, 给药组为  $56 \pm 5$   $\mu\text{g}/\text{g}$  组织 ( $P < 0.05$ )。表明其明显抑制 PGE 的合成或释放。

**对炎症渗出物中组胺含量的影响** 取大鼠14只, 体重  $158 \pm 6$  g, 分为2组, 给药1 h 后于每鼠右后足蹠腱膜下注射  $3\%$  右旋糖酐  $0.1$  ml, 1 h 后剪下肿胀足爪, 剥皮浸泡于  $2$  ml 生理盐水中,  $30$  min 后取  $1.6$  ml 上清液按组胺荧光测定法提取和测定组胺释放量。对照组(8只)组胺释放总量为  $43.3 \pm 1.3$   $\mu\text{g}$ , 苦豆碱  $48$  mg/kg 组(6只)为  $41.1 \pm 0.8$   $\mu\text{g}$  ( $P < 0.01$ )。表明其显著抑制组胺的合成或释放。

**对组胺引起毛细血管通透性增加的影响** 取大鼠15只, 体重  $174 \pm 7$  g, 分为2组, ig 苦豆碱  $96$  mg/kg 1 h 后于大鼠背部两侧分别 id 组胺  $200$   $\mu\text{g}/0.05$  ml, 立即 iv  $1\%$  Evans 蓝  $0.4$  ml/100 g,  $20$  min 后断头处死大鼠, 剥皮测着色皮斑面积及其丙酮生理盐水(7:3)浸出液之 A。对照组(8只)为  $140 \pm 42$   $\text{mm}^2$ ,  $0.18 \pm 0.09$ , 苦豆碱组(7只)为  $62 \pm 18$   $\text{mm}^2$ ,  $0.07 \pm 0.03$  ( $P < 0.01$ )。表明其显著抑制组胺引起的毛细血管通透性增加。

**对脂质过氧化产物-丙二醛(MDA)含量、过氧化氢酶(CAT)活性及血清中过氧化物歧化酶(SOD)活力的影响** 取小鼠20只, 体重  $20 \pm 1$  g, 匀分2组, 每天 ig 苦豆碱  $96$  mg/kg 一次, 连续8 d, d 8 给药1 h 后将小鼠禁食, 8 h 后 ig  $45\%$  乙醇  $15$  ml/kg, 12 h 后断头处死小鼠, 剖取肝脏制备  $10\%$  肝匀浆, 按 MDA 与 TBA 反应物显色法<sup>(5)</sup>测 MDA 含量。另取小鼠20只, 体重  $20 \pm 1.1$  g, 分组给药同上, 末次给药1 h 后断头处死小鼠, 测肝匀浆中 CAT 活性<sup>(6)</sup>。再取小鼠16只, 体重  $20 \pm 1.3$  g, 连续给药8 d 后断头取血,  $180 \times g$  离心  $15$  min, 取血清按化学发光法<sup>(7)</sup>测血清中 SOD 活力。结果表明, 苦豆碱显著减少乙醇中毒小鼠肝组织中 MDA 含量, 明显提高肝组织中 CAT 活性, 但对 SOD 活力无明显影响。

Tab 2. Effects of aloperine 96 mg/kg on content of malondialdehyde (MDA), activity of catalase in hepatic tissue (CAT) and activity of superoxide dismutase (SOD) in mice serum,  $n=10$ ,  $\bar{x}\pm SD$ , \* $p>0.05$ , \*\* $p<0.05$ , \*\*\* $p<0.01$ .

	Control	Aloperine
MDA ( $\mu\text{mol/g}$ )	616 $\pm$ 97	339 $\pm$ 11***
CAT (mmol/L)	4.5 $\pm$ 1.5	6.1 $\pm$ 1.5**
SOD (IU/ml)	323 $\pm$ 131	314 $\pm$ 118*

**对 PCA 反应的影响** 取大鼠 10 只, 体重 163 $\pm$ 8 g, 按改良 PCA 反应法制备大鼠抗血清。另取大鼠 13 只, 体重 164 $\pm$ 7 g, 造成 PCA 反应。苦豆碱 96 mg/kg 组于攻击前 48, 24, 1 h 分别 ig 1 次, 攻击 30 min 后断头处死大鼠, 剥皮测着色皮斑面积及其丙酮生理盐水浸出液之 A。对照组 (7 只) 为 282 $\pm$ 120 mm<sup>2</sup>, 0.72 $\pm$ 0.31, 给药组 (6 只) 为 204 $\pm$ 36 mm<sup>2</sup> ( $P>0.05$ ), 0.36 $\pm$ 0.17 ( $P<0.05$ ), 表明其对大鼠 PCA 反应有一定的抑制作用。

**对 Forssman 皮肤血管炎反应的影响** 隔天给兔 iv 1 ml SRBC 混悬液 (10<sup>9</sup>/ml), 共 10 次, 末次免疫 10 d 后, 收集兔抗 SRBC 血清 (溶血素)。取大鼠 12 只, 体重 196 $\pm$ 8 g, 匀分 2 组, ig 苦豆碱 96 mg/kg 1 h 后于鼠背部两侧分别 id 稀释 3 倍的溶血素 0.1 ml, 并 iv 0.5% Evans 蓝 10 ml/kg, 1 h 后处死大鼠, 同 PCA 法测着色皮斑面积及其 A。对照组分别为 123 $\pm$ 48 mm<sup>2</sup>, 0.05 $\pm$ 0.01, 给药组为 98 $\pm$ 19 mm<sup>2</sup>, 0.05 $\pm$ 0.02。两组比较, 无显著性差异 ( $P>0.05$ )。

**对大鼠 Arthus 反应的影响** 取大鼠 30 只, 体重 154 $\pm$ 11 g, 两次致敏和最后攻击大鼠造成 Arthus 反应<sup>(9)</sup>, 致敏前后给药组于每次致敏前

1 d 至后 1-6 d, 第 2 次致敏前 3 d 至后 1-4 d 分别每天给药 1 次, 攻击前给药组于攻击前 48, 24, 1 h 分别给药 1 次, 按 Tab 3 测定足肿胀程度。结果表明, 致敏前后 ig 苦豆碱对 Arthus 反应有一定的抑制作用, 攻击前给药非常显著地抑制大鼠 Arthus 反应。

**对大鼠可逆性被动 Arthus 反应<sup>(9)</sup>的影响** 取大鼠 14 只, 体重 183 $\pm$ 12 g, 按 Tab 4 分组给药 1 h 后, 每鼠右后足蹠腱膜下注射 Arthus 反应对照组大鼠抗血清 0.1 ml, 立即 iv 用生理盐水稀释 5 倍的马血清 1 ml/100 g, 并测定肿胀程度。结果表明, 苦豆碱显著抑制大鼠可逆性被动 Arthus 反应。

Tab 4. Effects of aloperine 68 mg/kg on reversible Arthus reaction,  $n=7$ ,  $\bar{x}\pm SD$ . \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$ .

Time of challenge after (h)	Oedema of rathind paws (mm)	
	Control	Aloperine
1	7.0 $\pm$ 2.3	4.1 $\pm$ 0.7***
3	7.4 $\pm$ 2.1	4.4 $\pm$ 1.6**
5	6.4 $\pm$ 1.7	4.1 $\pm$ 1.8**
24	1.7 $\pm$ 1.0	0.4 $\pm$ 0.5***

**对 Arthus 反应大鼠血清中免疫复合物含量的影响** 取大鼠 20 只, 体重 158 $\pm$ 8 g, 分为 3 组, 致敏和攻击同前述主动 Arthus 反应。给药组于首次致敏前 24, 1 h, 后 1-5 d, 第 2 次致敏后 1-7 d 分别给药 1 次, 共 14 次。攻击 24 h 后断头取血, 180 $\times$ g 离心 10 min 得血清, 按聚乙烯醇沉淀法<sup>(10)</sup>测血清中免疫复合物含量, 以甲乙两管样品 A 值之差表示免疫复合物含量指标。正常组 (7 只) 为 0.05 $\pm$ 0.02, 对照组 (7 只) 为 0.18 $\pm$ 0.05, 苦豆碱 96 mg/kg 组 (6 只) 为 0.14 $\pm$ 0.06。表明其对 Arthus 反应大鼠血清中免疫复合物含量无明显影响。

**对结核菌素引起大鼠迟发型皮肤超敏反**

Tab 3. Effect of aloperine upon Arthus reaction. †ig before and after sensitization; ‡ig before challenge. \* $P>0.05$ , \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$  vs control.

Group	Dose (mg/kg)	Rats	Oedema of rat hind paws (mm, $\bar{x}\pm SD$ )			
			2 h	4 h	6 h	24 h
Control†		8	19.1 $\pm$ 4.1	23.5 $\pm$ 1.4	20.4 $\pm$ 3.3	6.4 $\pm$ 1.1
Aloperine† 48		6	12.2 $\pm$ 4.0***	18.7 $\pm$ 2.7***	18.8 $\pm$ 2.3*	4.7 $\pm$ 1.4**
Control‡		10	15.4 $\pm$ 3.5	20.8 $\pm$ 1.2	18.9 $\pm$ 2.3	5.3 $\pm$ 2.6
Aloperine‡ 68		8	10.7 $\pm$ 1.2**	14.0 $\pm$ 3.0***	13.5 $\pm$ 1.4***	3.3 $\pm$ 1.4**

**应<sup>(11)</sup>的影响** 取大鼠 23 只, 体重  $162 \pm 8$  g, 于大鼠四足蹠腱膜下分别注入福氏完全佐剂 0.1 ml, 致敏后 6 h, 3, 6, 9, 14, 19 d 测足肿胀程度。21 d 后在鼠背部两侧分别 id 结核菌素 3000 IU/0.05 ml, 24 h 后测硬结面积。致敏前后给药组于致敏前 24, 1 h, 后 1-6 d, 13-19 d 每天给药 1 次, 共 14 次; 攻击前后给药组于攻击前 24, 1 h, 后 23 h 分别给药 1 次, 共 3 次。结果表明, 致敏前后给药显著抑制足肿胀, 并显著减少硬结面积; 攻击前后给药更能显著减少硬结面积。

**Tab 5. Effects of aloperine on delayed skin hypersensitivity to tuberculin in rats. Number of rats in parentheses.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ .**

Time after injection bacillus tubercle (d)	Aloperine		
	Control (10)	48 mg/kg (7)	96 mg/kg (7)
	Oedema of rat hind paws (mm)		
1	$9.2 \pm 1.5$	$6.9 \pm 1.5^{***}$	
9	$12.9 \pm 2.7$	$10.4 \pm 2.0^*$	
19	$10.7 \pm 1.5$	$7.9 \pm 1.3^{***}$	
	Area of cutis scleroma (mm <sup>2</sup> )		
19	$126 \pm 30$	$68 \pm 46^{***}$	$32 \pm 13^{***}$

**对大鼠佐剂关节炎<sup>(12)</sup>的影响** 取大鼠 16 只, 体重  $175 \pm 11$  g, 按 Tab 6 分组, 每鼠右后足蹠 id 福氏完全佐剂 (6 mg 灭活的结核菌/ml) 0.05 ml, 于致敏前 1 h, 后 1-4 d, 8-24 d 每天给药 1 次, 以致敏前后踝关节与足蹠圆周和之差表示足肿胀程度。结果表明, 苦豆碱对大鼠佐剂关节炎有非常显著的抑制作用。

**Tab 6. Effects of aloperine on adjuvant arthritis in rats.  $\bar{x} \pm SD$ , \*\*\* $P < 0.01$ .**

Days after sensitization	Oedema of rat hind paws (mm)			
	Control (10 rats)		Aloperine (68 mg/kg, 6 rats)	
	Left	Right	Left	Right
1		$12.7 \pm 1.5$		$7.5 \pm 0.8^{***}$
4		$26.6 \pm 4.2$		$17.5 \pm 3.0^{***}$
14	$3.8 \pm 0.8$	$17.8 \pm 1.5$	$2.3 \pm 0.8^{***}$	$8.8 \pm 2.2^{***}$
21	$3.5 \pm 1.0$	$15.7 \pm 1.8$	$1.5 \pm 1.0^{***}$	$9.3 \pm 1.8^{***}$
24	$4.6 \pm 1.0$	$16.9 \pm 3.1$	$1.7 \pm 0.8^{***}$	$8.8 \pm 1.8^{***}$

## DISCUSSION

实验结果表明, 苦豆碱对急性炎症有明显的抑制作用。其抗炎作用不依赖于垂体-肾上腺皮质系统, 其显著抑制 PG、组胺的合成或释放及其致炎活性, 对 5-HT 的致炎性有一定的抑制作用; 苦豆碱抑制制霉菌素性足肿胀, 稳定 RBC 膜, 提示其有稳定溶酶体膜, 抑制溶酶体酶的释放及其致炎作用, 与文献报道<sup>(1)</sup>相符。抑制热烫性足肿胀, 表明其对激肽, 特别是缓激肽的形成或致炎活性有抑制作用; 苦豆碱能减少脂质过氧化产物-MDA 含量, 提高 CAT 活性, 表明其有一定的清除自由基作用, 从而防止了自由基引起的 IgG 改变和 IgG 的抗原性, 防止变性的 IgG 同风湿性因子反应形成免疫复合物<sup>(13)</sup>, 这也是其抗炎作用机理之一。

致敏前后给药对 Arthus 反应有一定的抑制作用, 但攻击前给药作用更为显著, 明显抑制可逆性被动 Arthus 反应, 对 Arthus 反应过程中免疫复合物的形成无明显影响; 明显抑制 WBC 游走, 稳定溶酶体膜。因此, 苦豆碱抑制 Arthus 反应主要是通过抑制免疫复合物激活补体后引起 WBC 趋化, 从而减少 WBC 因吞噬免疫复合物后释放上述炎症介质, 并抑制它们的致炎活性。

无论致敏前后或攻击前后给药对结核菌素引起大鼠迟发型皮肤超敏反应均有明显的抑制作用, 而攻击前后给药作用更为显著。说明苦豆碱对淋巴细胞致敏和发炎因子、趋化因子等淋巴因子的释放及其致炎活性均有抑制作用, 对后者作用更显著。

苦豆碱显著减少角叉菜胶性足肿胀炎症渗出物中 PGE 含量, 表明其明显抑制 PGE 合成。新近研究表明, PGs, 特别是 E 类 PGs 在免疫调节中起重要作用, PGE 能选择性地抑制抑制性 T 细胞(Ts)功能, 从而使 Ts 失去了对辅助性 T 细胞(Th)和 B 细胞功能的抑制、调节作用, 导致 B 细胞功能亢进分泌过多的抗体(如风湿性因子等), 这也是形成自身免疫的重

要原因<sup>(14)</sup>，故苦豆碱抑制 PGE 产生是其治疗风湿性关节炎及自身免疫性疾病的重要机理之一。Ts 功能低下也是佐剂关系炎发病的重要原因<sup>(15)</sup>，因此，苦豆碱抑制 PGE 产生可能是其抑制佐剂关节炎的主要机理。

综上所述，苦豆碱有明显的抗炎、抗上述变态反应作用，提示其可用于治疗风湿、类风湿性关节炎、肾炎、红斑狼疮等变态反应性疾病。

## REFERENCES

- 1 张宝恒、沈健、马丽、张卫和，苦豆碱的抗炎作用。见：中国药理学会编，药理学进展（抗炎免疫分册）第1版，北京：人民卫生出版社，1983：141
- 2 Nakamura H, Nakamura K. Effect of some anti-inflammatory agents on scald oedema reaction in rat and mouse. *Folia Pharmacol Jpn* 1969, 65 : 210
- 3 Brown JH, Mackey HK, Riggilo DA. A novel *in vitro* assay for anti-inflammatory agents based on stabilization of erythrocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967, 125 : 837
- 4 Department of Chemistry, Jilin University of Medical Sciences. Biosynthesis of prostaglandin E<sub>2</sub>. *J Jilin Univ Med Sci* 1976, 2 : 24
- 5 Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978, 52 : 302
- 6 Nelson DP, Kiesow LA. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C (with molar extinction coefficients of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solutions in the UV). *Anal Biochem* 1972; 49 : 474
- 7 Misra HP, Fridovich I. Superoxide dismutase: A photochemical augmentation assay. *Arch Biochem Biophys* 1977, 181 : 308
- 8 Freund J, Stone SH. Arthus reaction in the mouse and the rat after intralabial injection of antigens. *J Immunol* 1956, 76 : 138
- 9 Gemmell DK, Cottney J, Lewis AJ. Comparative effects of drugs on four paw oedema models. *Agents Actions* 1979, 9 : 107
- 10 Hašková V, Kašík J, Říha I, Matl I, Rovenský J. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation. *Z Immunitätsforsch* 1978, 154 : 399
- 11 Martins AB, Raffel S. Cellular activities in hypersensitive reactions. I. Comparative cytology of delayed, "Jones-Mote" and Arthus reactions. *J Immunol* 1964, 93 : 937
- 12 Wax J, Tessman DK, Winder CV, Stephens MD. A sensitive method for the comparative bioassay of nonsteroidal antiinflammatory compounds in adjuvant-induced primary inflammation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1975, 192 : 166
- 13 Wickens DG, Norden AG, Lunec J, Dormandy TL. Fluorescence changes in human gamma-globulin induced by free-radical activity. *Biochim Biophys Acta* 1983, 742 : 607
- 14 Robinson DR, Levine L. Prostaglandin concentrations in synovial fluid in rheumatic diseases. In: Robinson HJ, Vane JR, eds. *Prostaglandin synthetase inhibitors*. NY: Raven, 1974, 223-8
- 15 Arrigoni-Martelli E, Binderup L. Immunotherapy of chronic inflammatory diseases. *Agents Actions* 1984, 15 : 69