

阿魏酸对变态反应的影响

胡慧娟、杭秉茜 (中国药科大学中药药理教研室, 南京 210009, 中国)

Effects of ferulic acid on allergic reaction

HU Hui-Juan, HANG Bing-Qian (Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT Ferulic acid (FA) 70, 140 mg · kg⁻¹ ip clearly inhibited homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) and degranulation of mast cells of calvarial periosteum, active and passive Arthus reactions in rats. Reversed cutaneous anaphylaxis in rats and Forssman cutaneous vasculitis in guinea pigs were suppressed by FA 140 mg · kg⁻¹. The delayed hypersensitivity reaction induced by sheep red blood cell (SRBC) or dinitrochlorobenzene (DNCB) in mice were also dramatically inhibited by FA 100, 200 mg · kg⁻¹. FA 200, 400 mg · kg⁻¹ ig significantly enhanced phagocytic function of mononuclear phagocyte. These results suggest that FA has extensive inhibitory effects on type I, II, III, and IV allergic reactions.

KEY WORDS ferulic acid; hypersensitivity; allergic cutaneous vasculitis; Arthus phenomenon

提要 FA 70, 140 mg · kg⁻¹ ip 抑制大鼠同种被动皮肤过敏反应、大鼠肥大细胞脱颗粒及主动、被动 Arthus 反应; 140 mg · kg⁻¹ 抑制大鼠反向皮肤过敏反应、豚鼠 Forssman 皮肤血管炎; 100, 200 mg · kg⁻¹ 抑制小鼠迟发型超敏反应; 200, 400 mg · kg⁻¹ ig 提高小鼠单核巨噬细胞的吞噬功能。表明 FA 对 I、II、III、IV 型变态反应均有抑制作用。

关键词 阿魏酸; 变态反应; 变应性皮肤血管炎; Arthus 现象

阿魏酸为咖啡酸类衍生物, 存在于当归、川芎等植物中, 可抑制大鼠血小板聚集及丙二醛的生成⁽¹⁾, 具有明显的抗炎作用⁽²⁾; 临床用于治疗脑血栓、脉管炎、血小板减少症。鉴于变态反应与炎症的密切关系, 阿魏酸有关这

方面的研究也未见报道。为此, 本文观察了阿魏酸对变态反应的影响。

MATERIALS

阿魏酸(ferulic acid, FA)白色结晶, 上海试剂一厂产品, 纯度在 95% 以上, 临用前以 0.5% 羧甲基纤维素(CMC)配成混悬液; 印度墨汁, Schmid GmbH + Co 产品; 色甘酸钠(DSCG)粉雾剂, 上海第二十一制药厂产品; 氢化可的松, 江西国药厂产品; 2,4-二硝基氯苯(DNCB), 上海化学试剂公司工厂产品。

Wistar 大鼠 41 只, 体重 158 ± SD 22 g, 南京药物研究所提供; SD 大鼠 85 只, 体重 162 ± 28 g, 豚鼠 18 只, 体重 280 ± 30 g, 昆明种小鼠 185 只, 体重 20.0 ± 1.8 g, 均由本校动物房提供; 除特殊标明外均为 ♂ 性, 随机分组。

METHODS AND RESULTS

对大鼠同种被动皮肤过敏反应(PCA)的影响 按文献⁽³⁾, 制备大鼠抗天花粉抗血清。取 SD 大鼠, 体重 160 ± 20 g, 给药组分别 ip FA 70, 140 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 5 d, 对照组 ip 等量 0.5% CMC。给药 d 3, 造成 PCA 反应。阳性对照组于抗原攻击前 30 min, iv DSCG 25 mg · kg⁻¹, FA 组末次给药后 1 h, 抗原攻击, 30 min 后处死, 测定蓝斑染料的渗出量。结果不同剂量 FA 均显著抑制大鼠同种 PCA (Tab 1)。

对大鼠颅骨骨膜肥大细胞脱颗粒的影响 取 SD 大鼠, 体重 170 ± 20 g, FA 给药剂量、方式及时间同上, 给药后 d 3, 按文献⁽⁴⁾, 各鼠颅顶 sc 抗血清, 48 h 后, 抗原攻击, 30 min 后处死, 取颅盖骨, 经染色处理, 显微镜

Received 1990 Jul 16

Accepted 1991 Jun 7

Tab 1. Effect of ferulic acid (FA) ip and disodium cromoglycate (DSCG) iv on homologous passive cutaneous anaphylaxis in rats. $n=5-7$, $\bar{x} \pm SD$. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control (0.5% CMC).

Drug	Dose, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	Evans blue, $\mu\text{g} / \text{site}$	Inhibition, %
0.5% CMC	50×5	39.5 ± 5.4	
DSCG	25×1	28.1 ± 9.2**	28.9
FA	70×5	27.2 ± 5.0***	31.1
FA	140×5	24.0 ± 9.1***	39.2

下计数 200 个肥大细胞中脱颗粒细胞数。结果, 对照组(7 只), FA 70 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(6 只), 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(6 只)肥大细胞脱颗粒百分率(%)分别为 88.3 ± 4.6 , 78.8 ± 7.5 ($P < 0.05$), 76.6 ± 7.9 ($P < 0.01$), 表明不同剂量 FA 均明显抑制肥大细胞脱颗粒。

对 Forssman 皮肤血管炎(FCV)的影响
按文献⁽⁵⁾制备溶血素。取豚鼠 18 只, 体重 $280 \pm 30 \text{ g}$, 雌雄兼用, 每组 6 只。给药组分别 ip FA 70, 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 5 \text{ d}$, 末次给药后 1 h, 豚鼠背部两侧分别皮内注射稀释 3 倍的溶血素 0.1 ml, 1 h 后处死, 测定蓝斑染料的渗出量。结果, 对照组, FA 70, 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组分别为 $17.5 \pm 2.1 \mu\text{g} / \text{site}$, $14.4 \pm 5.1 \mu\text{g} / \text{site}$ ($P > 0.05$), $13.7 \pm 3.5 \mu\text{g} / \text{site}$ ($P < 0.05$), FA 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组显著抑制豚鼠 FCV。

Tab 2. Effect of FA ip on Arthus reaction in rats. $n=6-7$, $\bar{x} \pm SD$.

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Drug	Dose, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	Edema of rat hind paws, mm				
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
0.5% CMC ¹	50×7	2.30 ± 0.41	2.40 ± 0.25	2.70 ± 0.29	2.56 ± 0.36	2.16 ± 0.23
FA ¹	70×7	2.26 ± 0.23*	2.02 ± 0.41*	2.02 ± 0.55**	1.94 ± 0.38**	1.76 ± 0.30**
FA ¹	140×7	1.26 ± 0.37***	0.96 ± 0.56***	1.00 ± 0.32***	1.08 ± 0.43***	1.00 ± 0.46***
0.5% CMC ²	50×10	2.28 ± 0.49	2.55 ± 0.43	2.52 ± 0.31	2.00 ± 0.22	1.48 ± 0.35
FA ²	70×10	2.66 ± 0.93*	2.72 ± 1.10*	2.66 ± 1.06*	2.11 ± 0.81*	1.62 ± 0.65*
FA ²	140×10	2.11 ± 1.07*	2.71 ± 1.08*	2.56 ± 1.13*	2.09 ± 0.95*	1.58 ± 0.81*

¹ ip before challenge; ² ip before and after sensitization.

对大鼠反向皮肤过敏反应(RCA)的影响
按文献⁽⁶⁾, 制备兔抗大鼠抗血清。取 SD 大鼠 21 只, 体重 $150 \pm 24 \text{ g}$, 雌雄兼用, 每组 7 只。FA 给药剂量、方式及时间同上。末次给药后 1 h, 造成 RCA 反应, 2 h 后处死, 剪下注射点皮肤, 称重并计算肿胀率, 结果, 对照组, FA 70, 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的肿胀率(%)分别为 21.4 ± 6.2 , 16.6 ± 8.2 ($P > 0.05$), 12.1 ± 6.4 ($P < 0.05$)。表明 FA 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 显著抑制大鼠 RCA。

对大鼠 Arthus 反应的影响 参照文献⁽⁷⁾, 取 Wistar 大鼠, 体重 $160 \pm 25 \text{ g}$, FA 组于攻击前开始给药, 剂量及方式同上, $q d \times 7 \text{ d}$ 。末次给药 1 h 后, 抗原攻击, 测定足垫肿胀度 (Tab 2)。结果 FA 两个剂量组对主动 Arthus 反应均有抑制作用。

另外 Wistar 大鼠, 体重 $155 \pm 20 \text{ g}$, FA 组分别在第 1 次和第 2 次致敏前 1 d 至致敏后 3 d ip FA 70, 140 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每次连续给药 5 d, 实验方法同上, 测量足垫肿胀度; 并测定大鼠血清中免疫复合物含量。结果 FA 致敏前后给药对 Arthus 反应无明显作用 (Tab 2); 也不影响大鼠循环免疫复合物的含量。

对大鼠被动 Arthus 反应的影响 雌 SD 大鼠, 体重 $165 \pm 15 \text{ g}$, FA 组剂量及方式同上, $q d \times 5 \text{ d}$, 末次给药后 1 h, 每鼠左后足垫

Tab 3. Effect of FA ip on passive Arthus reaction in rats. $n=7$, $\bar{x} \pm SD$.

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Drug	Dose, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	Edema of rat hind paws, mm				
		1.5 h	3 h	4 h	5 h	6 h
0.5% CMC	50 × 5	1.81 ± 0.23	1.83 ± 0.36	1.62 ± 0.24	1.43 ± 0.29	1.33 ± 0.32
FA	70 × 5	1.36 ± 0.61*	1.22 ± 0.55*	1.02 ± 0.48**	0.84 ± 0.36**	0.87 ± 0.25**
FA	140 × 5	1.26 ± 0.13***	1.30 ± 0.16***	1.04 ± 0.10***	0.86 ± 0.13***	0.73 ± 0.08***

sc 主动 Arthus 反应对照组大鼠的血清 0.1 ml, 并 iv 1:40 稀释的马血清 10 ml · kg⁻¹, 测定足垫肿胀度. 结果 FA 两个剂量组明显抑制大鼠被动 Arthus 反应(Tab 3).

对小鼠迟发型超敏反应(DTH)的影响

1 对 SRBC 所致迟发型足垫肿胀反应的影响

1.1 攻击前给药对 DTH 的影响 昆明种小鼠, ♀♂兼用, 体重 20.2 ± 1.6 g, 致敏前 1 d, 给药组分别 ip FA 100, 200 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 7 d (d₁-d₇), d₀ 每组左后足垫 sc 20% SRBC 50 μl 致敏, 末次给药后 1 h, 右后足 sc 等量 SRBC 攻击, 对侧足垫 sc 生理盐水对照, 24 h 后测量足垫的厚度差及重量差. 结果 FA 200 mg · kg⁻¹ 组显著抑制小鼠 DTH 反应(Tab 4).

Tab 4. Effect of FA ip on delayed footpad reaction immunized with SRBC in mice. $n=9-10$, $\bar{x} \pm SD$.

* $P > 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Drug, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Days	Difference of footpad	
		Thickness, mm	Weight, mg
0.5% CMC 50	d ₁ -d ₇	0.46 ± 0.10	45 ± 8
FA 100	d ₁ -d ₇	0.38 ± 0.15*	40 ± 14*
FA 200	d ₁ -d ₇	0.23 ± 0.08***	30 ± 8***

另取昆明种小鼠, 体重 20.2 ± 1.9 g, 实验方法同上. FA 组于致敏前 2 d ip FA 200 mg · kg⁻¹ × 7 d (d₂-d₄), d₅ 抗原攻击. 结果对照组(8 只)足垫肿胀厚度差及重量差分别为 0.52 ± 0.09 mm, 52.9 ± 10.7 mg, FA 组(8 只)

分别为 0.48 ± 0.13 mm ($P > 0.05$), 47.4 ± 14.4 mg ($P > 0.05$). 表明攻击前提前 1 d 停药对 DTH 反应无显著影响.

1.2 攻击后给药对 DTH 的影响 昆明种小鼠, FA 组于抗原攻击后不同时间 ip 200 mg · kg⁻¹, 阳性对照组于抗原攻击后立即 im 氢化可的松 10 mg · kg⁻¹, 实验方法同上. 结果 FA 在 0-15 h 内给药均明显抑制 DTH 反应(Tab 5).

Tab 5. Effect of FA on delayed footpad reaction immunized with SRBC in mice. FA 200 mg · kg⁻¹ ip at various time after challenge. $n=7$, $\bar{x} \pm SD$.

** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Drug	Time of ip, h	Thickness difference of footpad, mm
0.5% CMC		0.42 ± 0.09
Hydrocortisone	0	0.26 ± 0.09***
FA	0	0.30 ± 0.06**
FA	5	0.31 ± 0.06**
FA	10	0.30 ± 0.07**
FA	15	0.30 ± 0.08**

2 对 DNCB 所致小鼠接触性皮炎的影响

昆明种小鼠, 体重 20.0 ± 1.9 g, 每鼠颈背部 sc 7% DNCB 丙酮溶液 20 μl 致敏(d₀), FA 组 d₂ 开始给药, 剂量及方式同上, 阳性对照组于 d₆ 开始 im 氢化可的松 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 4 d, 末次给药后 1 h, 右耳抗原攻击, 左耳作对照, 16 h 打下耳片, 称重, 以右耳片增重表示接触性皮炎的程度. 结果 FA 200 mg · kg⁻¹ 组显著抑制小鼠接触性皮炎(Tab 6).

Tab 6. Effect of FA ip and hydrocortisone im on contact dermatitis induced by dinitrochlorobenzene in mouse pinnac. $n=10$. $\bar{x} \pm SD$. * $P>0.05$, *** $P<0.01$ vs control.

Drug, $mg \cdot kg^{-1}$	Days	Weight difference of ear, mg
0.5% CMC 50	d_2-d_9	27.4 ± 3.8
Hydrocortisone 10	d_6-d_9	$13.7 \pm 2.9^{***}$
FA 100	d_2-d_9	$21.3 \pm 6.8^*$
FA 200	d_2-d_9	$17.3 \pm 5.3^{***}$

另取昆明种小鼠，给药组于致敏前 1 d 开始 ip FA 200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 8 d(d_{-1}-d_6)$ ，d 9 抗原攻击，实验方法同上。结果对照组(10 只)耳片重量差为 $22.9 \pm 5.6 mg$ ，FA 组(10 只)为 $20.9 \pm 6.0 mg$ ($P>0.05$)。表明 FA 攻击前提前 3 d 停药对小鼠接触性皮炎无明显影响。

对小鼠碳粒廓清速率的影响 昆明种小鼠，体重 20.2 ± 1.5 ，♀♂兼用，FA 组分别 ig FA 200, 400 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 7 d$ ；末次给药后 24 h，iv 1:3 稀释的印度墨汁 0.1 ml · kg^{-1} ，2 和 15 min 后，分别取血 20 μl ，溶于 2 ml 0.1% $NaHCO_3$ 溶液中，静置 1 h，650 nm 处测定 A 值，计算廓清指数 K 值及校正廓清指数 α 值。结果 FA 200, 400 $mg \cdot kg^{-1}$ 组的 K 值及 α 值均显著高于对照组(Tab 7)。

对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 昆明种小鼠，体重 $20.1 \pm 1.7 g$ ，♀♂兼用，FA 给药剂量、方式及时间同上。末次给药后 1 h，ip 5% 鸡红细胞悬液 0.5 ml，10 h 后处死，ip Hank's 液 2.5 ml，取腹腔液，滴于载玻片

上，37℃ 温育 30 min，经染色处理，显微镜下观察，计算吞噬%及吞噬指数。结果 FA 两个剂量组均明显提高吞噬%及吞噬指数(Tab 7)。

FA 对免疫器官重量、溶血素抗体及 IgG 含量均无显著影响。

DISCUSSION

大鼠同种被动皮肤过敏反应属于 I 型变态反应，FA 抑制 I 型变态反应的作用可能与稳定肥大细胞膜，抑制肥大细胞脱颗粒，减少炎症介质的释放有关。豚鼠 Forssman 皮肤血管炎及大鼠反向皮肤过敏反应属于 II 型变态反应，大鼠主动和被动 Arthus 反应属于 III 型变态反应，FA 对 II、III 型即补体依赖型变态反应具有抑制作用；但致敏前后给药对 Arthus 反应无明显影响，而攻击前给药有效，对血清溶血素抗体及 IgG 含量无显著影响，且不降低免疫复合物含量。作者前文报道⁽²⁾FA 对补体经典途径溶血活性无拮抗作用，故其抗 II、III 型变态反应机制可能与抗炎作用有关。FA 对颗粒性抗原或细胞型抗原 SRBC 及化学物质 DNCB 引起的 IV 型变态反应均有抑制作用，表明其作用无抗原特异性，但在攻击前提早 1-3 d 停药则无明显作用，提示它对诱导期 T 淋巴细胞的功能没有影响；其作用机制可能与效应期淋巴因子的释放及抗炎作用有关。此外，FA 还能提高小鼠碳粒廓清速率，增强腹腔巨噬细胞的吞噬功能，有利于清除抗原异物，维持自身的稳定。

Tab 7. Effect of FA ig on clearance rate of charcoal particles and intraperitoneal macrophages phagocytosis in mice. $n=10$. $\bar{x} \pm SD$. ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs control.

FA, $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	$10^{-2} \times K$	α value	Phagocytosis Ratio, %	Index
0	224 ± 73	4.42 ± 0.40	24.6 ± 3.4	0.38 ± 0.08
200 $\times 7 d$	$359 \pm 79^{***}$	$4.88 \pm 0.53^{**}$	$30.3 \pm 5.8^{***}$	$0.48 \pm 0.12^{**}$
400 $\times 7 d$	$329 \pm 38^{***}$	$4.78 \pm 0.34^{**}$	$33.6 \pm 5.1^{***}$	$0.49 \pm 0.13^{**}$

本文结果表明, FA 具有广谱的抗变态反应作用, 对免疫功能无抑制作用, 可望用于变态反应性疾病的治疗.

REFERENCES

1 Yin ZZ, Wang JP, Xu LN. Effect of sodium ferulate on malondialdehyde production from platelets of rats. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 336

2 Hu HJ, Hang BQ, Wang PS. Antiinflammatory effects of ferulic acid. *J Chin Pharm Univ* 1990; 21 : 279

3 Dai Y, Hang BQ, Meng QY. Inhibition of *Fructus Ligustri Lucidi* on hypersensitivity reac-

tions. *J Chin Pharm Univ* 1989; 20 : 212

4 Xie MQ, Bian RL. A new method for screening inhibitors of mediator releasing in anaphylaxis-rat calvarian periosteum method. *J Zhejiang Med Univ* 1981; 10 : 87

5 Nagai H, Osuga K, Koda A. Inhibition of hypersensitivity reactions by soluble derivatives of baicalcin. *Jpn J Pharmacol* 1975; 25 : 763

6 Koda A, Nagai H, Watanabe S, Yanagihara Y, Sakamoto K. Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5). *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57 : 396

7 Freund J, Stone SH. Arthus reaction in the mouse and the rat after intralabial injection of antigens. *J Immunol* 1956; 76 : 138

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Sep; 12 (5) : 430-434

感染继发性细粒棘球蚴的小鼠用 4 种苯并达唑类药物灌胃的药物动力学

肖树华、王鸣杰、尤纪青、焦佩英、杨波

(中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025, 中国)
柴君杰 (新疆地方病防治研究所, 乌鲁木齐 830002, 中国)

Pharmacokinetics of four benzimidazoles administered intragastrically to mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*

XIAO Shu-Hua, WANG Ming-Jie, YOU Ji-Qing, JIAO Pei-Ying, YANG Bo (*Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China*)

CHAI Jun-Jie (*Xinjiang Institute for Endemic Disease Control and Research, Urumqi 830002, China*)

ABSTRACT Mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus* were treated ig with mebendazole (Meb), albendazole (Alb), albendazole sulfoxide (AlbSO) or albendazole sulphone (AlbSP) at equal effective dosage. The blood concentrations-

time courses of the four drugs were adequately fitted to a liner one-compartment open model analysed with a modified NONLIN program, and the major pharmacokinetic parameters were then calculated (Tab 1). When Alb was given ig to the infected mice, 76.2-84.5% of the drug absorbed was metabolized to AlbSO. There fore, the pharmacokinetics of AlbSO in Alb group was determined. After ig administration of Meb to the infected mice, the ratio of the drug contents in cyst wall to corresponding plasma concentrations of Meb was 10.6-26.9%, but much less in cyst fluid. In Alb and AlbSO groups, similar AlbSO contents in cyst wall and cyst fluid with higher ratio to plasma concentrations were observed (Fig 3). The results suggest that *E granulosus* cysts were more susceptible to Meb than to Alb or AlbSO, and improvement of Meb absorption would be favourable for enhancement of efficacy in the treatment of hydatid disease.

Received 1990 Jun 30

Accepted 1991 Apr 20