

黄褐毛忍冬总皂甙的抗炎作用

刘杰、夏琍、陈秀芬 (贵州省中医研究所药理室, 贵阳 550001)

提要 黄褐毛忍冬总皂甙(Ful)对角叉菜胶性大鼠足肿胀和小鼠巴豆油耳壳肿胀均有明显抑制作用,并能抑制多种致炎剂产生的毛细血管通透性增加,但对棉球肉芽增生无明显影响。对摘除肾上腺大鼠,Ful无抗炎作用。Ful不能延长去肾上腺幼鼠生存时间,能使幼鼠胸腺萎缩。

关键词 黄褐毛忍冬总皂甙; 氢可的松; 角叉菜; 巴豆油; 毛细血管通透性; 抗炎剂

黄褐毛忍冬(*Lonicera fulvotomentosa* Hsu et SC Cheng)的花是贵州省药用金银花主要来源之一,由贵州省药检所林开中采收和鉴定。金银花具有清热解毒之功效⁽¹⁾。本所植化室茅青等从黄褐毛忍冬的花中分离出黄褐毛忍冬总皂甙(fulvotomentososides, Ful),花中含量约1%,白色粉末,易溶于水。总甙中含有常春藤皂甙(hederagenin),无患子皂甙(sapindoside)和一种新成份金银花皂甙甲(jinyinhouseide A),分子式为 $C_{38}H_{94}O_{28}$, mp 220-4℃。

本文报道 Ful 的抗炎作用。

材 料

Ful 由本所植化室供给,实验所用样品中含总皂甙为99.5%,用蒸馏水配制成1-2%的溶液。氢可的松(hydrocortisone)针剂为上海黄河制药厂产品。角叉菜胶(carrageenin),5-羟色胺硫酸肌酐(serotonin creatinine sulfate)为瑞士产品。磷酸组胺(histamine phosphate)为中国科学院上海生物化学研究所产品。PGE₂由吉林医科大学提供。大鼠和昆明种小鼠均由本所动物房供给。

方法和结果

抑制角叉菜胶性足肿胀 ♂大鼠24只,体

重 $143 \pm SD 31$ g,匀分3组,分别sc生理盐水和Ful 100, 200 mg/kg, 45 min后注入1%角叉菜胶0.15 ml于右后足皮下致炎。Ful对角叉菜胶性肿胀有明显抑制作用(图1)。

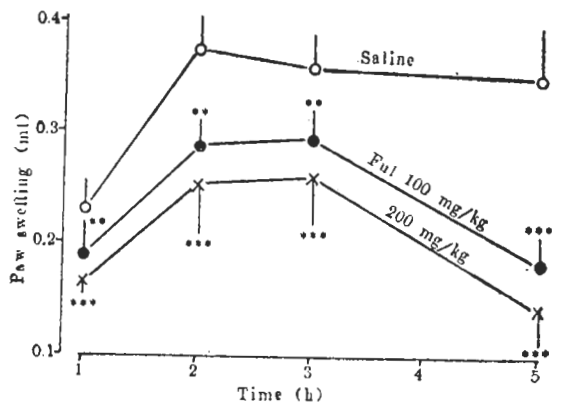


Fig 1. Effects of fulvotomentososides (Ful) on hind paw swelling of rat induced by carrageenin. n = 8, $\bar{x} \pm SD$. *p > 0.05, **p < 0.05, ***p < 0.01

大鼠30只,♀♂兼用,体重 140 ± 28 g,摘除双侧肾上腺后,饲以1% NaCl溶液,术后d3匀分3组,分别sc生理盐水和Ful 100, 200 mg/kg, 45 min后用角叉菜胶致炎(方法同上)。结果生理盐水组, Ful 100, 200 mg/kg组的肿胀分别为 0.40 ± 0.11 , 0.55 ± 0.12 , 0.60 ± 0.13 , 0.50 ± 0.12 ml; 0.39 ± 0.09 , 0.55 ± 0.08 , 0.61 ± 1.09 , 0.52 ± 0.12 ml; 0.32 ± 0.07 , 0.49 ± 0.10 , 0.52 ± 0.12 , 0.44 ± 0.10 ml。Ful组与生理盐水组无显著差别。

抑制小鼠耳壳巴豆油致肿 小鼠33只,♀♂兼用,体重 20 ± 1 g,匀分3组,分别sc生理盐水10 ml/kg, Ful 100, 200 mg/kg, 药后30 min于右耳壳均匀滴巴豆油0.05 ml致炎,左耳壳作对照,4 h后剪下耳壳,用直径8 mm打孔器取下耳片称重,左右耳壳差为肿胀值,结果生理盐水组小鼠耳片肿胀为 16.6 ± 3.0

mg, Ful 100, 200 mg/kg 组分别为 12.8 ± 1.9 及 11.0 ± 2.0 mg ($p < 0.01$)。

抑制腹腔毛细血管通透性 小鼠 30 只, 每组♀♂各半, 体重 19 ± 1 g, 分别于 sc 药后 30 min iv 0.5% Evans 蓝 5 ml/kg, 随即 ip 0.7% HAc 10 ml/kg, 30 min 后处死, 用生理盐水多次冲洗腹腔, 将冲洗液稀释至 5 ml, 离心, 用 721 型分光光度计(590 nm)比色⁽²⁾。结果生理盐水组, Ful 100, 200 mg/kg 组渗出 Evans 蓝浓度分别为 4.1 ± 0.8 , 2.9 ± 0.6 , 2.0 ± 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Ful 组与生理盐水组相差非常显著 ($p < 0.01$)。

抑制皮肤毛细血管通透性 ♀大鼠 20 只, 体重 115 ± 10 g, 分别于 sc 药后 30 min, iv 0.5% Evans 蓝 5 ml/kg, 立即于腹中线两侧皮内注射 5-HT, 组胺和 PGE_2 , 均为 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 注射 0.05 ml⁽³⁾, 20 min 后处死, 剪下腹部蓝染皮片, 浸泡于 5 ml 丙酮:0.5% 硫酸钠(7:3)液中 24 h, 离心后比色⁽⁴⁾。sc Ful 200 mg/kg 能明显抑制 5-HT, PGE_2 所致的皮肤毛细血管通透性增加。

Tab 1. Effect of Ful on increased vascular permeability that indicated by Evans blue induced by ic 5-HT, PGE_2 , histamine in rat. n=8, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| Drug ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | Evans blue ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | |
|-------------------------------------|--|---------------------|
| | Saline (5 ml/kg) | Ful (200 mg/kg) |
| 5-HT(20) | 2.1 ± 0.5 | $1.5 \pm 0.4^{***}$ |
| PGE_2 (20) | 1.2 ± 0.3 | $0.8 \pm 0.2^{**}$ |
| Histamine(20) | 1.6 ± 0.4 | $1.3 \pm 0.3^*$ |

对棉球肉芽增生的影响 ♂大鼠 20 只, 体重 115 ± 8 g, 乙醚麻醉后在两侧腹股沟各埋植 20mg 重消毒棉球一个, sc Ful 200 mg/kg, qd \times 6 d, 停药 2 d 后处死, 剥离肉芽肿, 在 60℃ 烘干约 1 h 至恒重。结果生理盐水组及给药组分别为 1.06 ± 0.1 , 1 ± 0.1 g/kg ($p > 0.05$)。

对摘除肾上腺幼鼠生存时间影响 大鼠♀♂兼用, 体重 48 ± 6 g, 每组 10 只, 摘除双侧肾上腺后饲以 1% NaCl 溶液, 次日起 qd \times 6 d,

生理盐水组, Ful 100 mg/kg 组及 sc 氢可的松 100 mg/kg 组生存时间分别为 6 ± 3 , 4 ± 2 ($p < 0.05$), 10 ± 1 d ($p < 0.01$)。

对幼年大鼠胸腺、肾上腺重量的影响 ♂大鼠 24 只, 体重 48 ± 6 g, 每组 8 只, 分别 sc 生理盐水 5 ml/kg, Ful 100 mg/kg 和氢可的松 5 mg/kg, qd \times 6 d, 末次给药后 24 h 处死, 称取胸腺及肾上腺重量。生理盐水组为 2.8 ± 0.2 , 0.33 ± 0.05 g/kg, Ful 组为 2.3 ± 0.4 ($p < 0.05$), 0.34 ± 0.04 g/kg ($p > 0.05$), 氢可的松组为 2.4 ± 0.3 ($p < 0.05$), 0.32 ± 0.04 g/kg ($p > 0.05$)。

急性毒性 小鼠 50 只, 体重 20 ± 1 g, 分 5 组, 每组♀♂各半, sc Ful。按概率单位法计算 LD_{50} 为 1080 mg/kg, 95% 的置信限为 867-1107 mg/kg。小鼠中毒症状是自发活动减少, 呼吸抑制而死亡。0.125% Ful 有轻度溶血, 溶血指数为 1:400。1% Ful 对兔眼结膜及皮下均无刺激性。

讨 论

本文用多种实验炎症模型证实 Ful 对炎症早期的毛细血管通透性增高及炎症渗出水肿有明显抑制作用。这种作用与金银花临床消炎效果相符。

Ful 对大鼠棉球肉芽肿的形成无明显影响, 不能延长切除双侧肾上腺大鼠的生存时间, 说明本身不具有肾上腺皮质激素样作用。Ful 对正常大鼠角叉菜胶性足肿有明显抑制作用, 对摘除双侧肾上腺大鼠角叉菜胶性足肿则无抑制作用, 提示其抗炎作用是通过垂体肾上腺轴, 促进肾上腺皮质激素的释放来实现的。Ful 能使幼鼠胸腺萎缩, 也表明其对垂体肾上腺轴有一定影响⁽⁵⁾。

Ful 毒性小, 也无一般皂甙所具有的刺激性和强溶血性, 溶血指数在许可范围内, 有进一步研究的价值。

参 考 文 献

1 李时珍. 本草纲目. 第 2 版. 北京: 人民卫生出

- 版社, 1977 : 1334-6
- 2 唐希灿、林志共、蔡文、陈年、沈丽. 3-乙酰乌头碱的抗炎作用. 中国药理学报 1984; 5 : 85
- 3 王本祥、王桂芝、刘爱晶. 柴胡皂甙的抗炎作用. 同上 1981; 2 : 60
- 4 Harada M, Takeuchi M, Fukao T, Katagiri K.

- A simple method for the quantitative extraction of dye extravasated into the skin. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23 : 218
- 5 邓文龙、刘家玉、聂仁吉. 脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯的药理作用研究. I. 抗炎作用. 药理学报 1980; 15 : 590

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Sep; 9 (5) : 395-397

Anti-inflammatory effects of fulvotomentosides

LIU Jie, XIA Li, CHENG Xiu-Feng

(Guizhou Chinese Traditional Medical Institute, Guiyang 550001)

ABSTRACT Fulvotomentosaside (Ful) was isolated by the Department of Phytochemistry of our institute. Ful at 100, 200 mg/kg sc inhibited hind paw edema produced by sc 0.15 ml of 1% carrageenin in normal rats, but it was ineffective in adrenalectomized rats. It also inhibited the swelling of mouse ear induced by croton oil. Ful inhibited considerably the increased vascular permeability induced by ip 0.7% HAc in mice or ic histamine, PGE₂ and 5-HT 1 μg in rats respectively. It was ineffective in the granuloma

test. Ful did not prolong survival time in adrenalectomized rats. It induced the involution of the thymus. The LD₅₀ of sc Ful in mice was 1080 mg/kg.

These results indicate that Ful exert inhibitory effects on the inflammatory process mediated indirectly by the pituitary-adrenal axis.

KEY WORDS fulvotomentosaside; hydrocortisone; carrageenan; croton oil; capillary permeability; anti-inflammatory agents