

牛蒡苷抗炎和解热作用研究

张淑雅¹, 王小萍², 陈 昕¹, 芦晓红¹, 张 宏^{3*}, 裴秀英^{1*}

1. 宁夏医科大学 生育力保持教育部重点实验室/生物化学与分子生物学系, 宁夏 银川 750004

2. 宁夏医科大学总医院 药剂科, 宁夏 银川 750004

3. 第二军医大学药学院 药用植物学教研室, 上海 200433

摘要: 目的 研究牛蒡苷的抗炎和解热作用, 为牛蒡苷及牛蒡子的临床应用提供依据。方法 应用小鼠耳廓肿胀模型、大鼠肉芽肿和弗氏完全佐剂模型观察牛蒡苷对急性炎症的影响, 采用大肠杆菌内毒素发热家兔模型观察牛蒡苷的解热作用。结果 牛蒡苷在 60、120、240 mg/kg 剂量下显著减轻二甲苯所致小鼠耳廓肿胀, 减少大鼠肉芽组织增生, 明显降低发热家兔体温, 但并不改善佐剂性关节炎大鼠足关节肿胀程度。结论 牛蒡苷具有良好的抗急性炎症和解热作用。

关键词: 牛蒡苷; 炎症; 发热

中图分类号: R971.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2013)06-0422-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.06.005

Anti-inflammation and antipyretic effects of arctiin

ZHANG Shu-ya¹, WANG Xiao-ping², CHEN Xin¹, LU Xiao-hong¹, ZHANG Hong³, PEI Xiu-ying¹

1. Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance of Ministry of Education, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

2. Pharmacy Department of Affiliated Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Objective The anti-inflammatory and antipyretic activities of arctiin in animals were investigated to guide the clinical applications of arctiin and *Arctii Fructus*. **Methods** The anti-inflammatory activity was assessed using the inflammation models induced by dimethylbenzene, croton oil and Freund's complete adjuvant in mice or rats. The antipyretic effect was estimated using the rabbit fever model elicited by *Escherichia coli* endotoxin. **Results** Arctiin could significantly alleviate the ear swelling of mice, the proliferation of granulation tissue of rats, and fever of rabbits, but could not ameliorate the paw edema induced by Freund's complete adjuvant in rats. **Conclusion** Arctiin possesses the anti-inflammatory effect on the acute inflammation and has the antipyretic activity.

Key words: arctiin; inflammation; fever

牛蒡子为菊科植物牛蒡 *Arctium lappa* L. 的干燥成熟果实, 具有疏散风热、宣肺祛痰、利咽透疹和解毒消肿的功效, 临床常用于风热感冒、麻疹不透、风疹瘙痒和痈肿疮毒等证。牛蒡子药材中的主要化学成分包括牛蒡苷、牛蒡苷元、牛蒡酚 A 和 B 及脂肪油等^[1]。牛蒡苷为牛蒡子中的主要有效成分之一, 含量超过 5%^[2], 具有多种药理作用, 包括抗肾小球肾炎^[3-4]、减轻糖尿病视网膜膜并发症^[5]、抗流感病毒^[6]和抗肿瘤^[7-8]等作用, 但一直没有关于其抗急性炎症和解热作用的报道。为此, 本课题组

观察了牛蒡苷对小鼠二甲苯炎症、大鼠巴豆油肉芽肿和佐剂性关节炎以及大肠杆菌内毒素发热家兔的影响。

1 材料

1.1 药物

受试药物: 牛蒡苷, 本教研室自制, 质量分数 93.4%。实验时用蒸馏水配制成 24.0、12.0、6.0 mg/mL 药液备用。

阳性药物: ① 阿司匹林, 由江苏阿斯利康制药有限公司生产, 产品批号 1206007。规格: 0.1 g/片。

收稿日期: 2013-08-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360094, 81260110); 宁夏科技支撑计划项目 (宁科计字[2012]17)

作者简介: 张淑雅 (1981—), 女, 汉族, 宁夏医科大学讲师, 从事肿瘤的中药治疗研究。

*通信作者 裴秀英 (1965—), 女, 汉族, 教授。E-mail: Peixiuying@163.com

实验时用蒸馏水配制成 6.7 mg/mL 的药液备用。②地塞米松, 浙江仙琚制药股份有限公司生产, 生产批号 20110405。规格: 0.75 mg/片。实验时用蒸馏水配制成 0.075 mg/mL 的药液备用。③ 吲哚美辛肠溶片, 中国医药集团总公司国药集团国瑞药业有限公司生产, 批号 12030901。规格: 25 mg/片。实验时用蒸馏水配制成 5 mg/mL 的药液备用。④风湿骨痛胶囊, 安徽精方药业股份有限公司生产, 批号 20110906。实验时用蒸馏水配制成 80 mg/mL 的药液备用。

1.2 动物

昆明种小鼠, 雄性, 体质量 26~30 g。SD 大鼠, 雄性, 体质量 160~180 g。家兔, 雌雄不拘, 体质量 1.8~2.2 kg。清洁级, 均由上海斯莱克实验动物有限公司提供, 许可证号 SCXK (沪) 2007-0005, 检疫后备用。

2 方法

2.1 小鼠二甲苯耳廓肿胀实验

取昆明小鼠 50 只, 随机分为模型组、阳性对照组及牛蒡苷高、中、低剂量组, 每组 10 只。按组分别 ig 给予蒸馏水、6.7 mg/mL 阿司匹林药液及 24.0、12.0、6.0 mg/mL 的牛蒡苷药液 10 mL/kg。给药 1 h 后, 每只小鼠右耳滴注 0.05 mL 二甲苯, 药后 2 h 脱颈椎处死, 用 10 mm 打孔器分别在同一部位摘取小鼠双耳片, 称质量, 求两耳片之差值, 即为耳廓肿胀度。

2.2 大鼠巴豆油肉芽肿实验

取 SD 大鼠 50 只, 于大鼠背部肩胛区 sc 20 mL 空气形成气囊, 随即向气囊内注入 1% 巴豆油合剂 (取 1 mL, 用 99 mL 橄榄油配制成) 1 mL。然后将鼠背朝下, 徐徐转动, 使巴豆油与囊壁组织均匀接触。24 h 后, 抽去气囊内空气。造模后, 将大鼠随机分为模型组、阳性对照组及牛蒡苷高、中、低剂量组, 每组 10 只。按组分别 ig 给予蒸馏水、0.075 mg/mL 地塞米松药液及 24.0、12.0、6.0 mg/mL 的牛蒡苷药液 10 mL/kg, 每天一次, 连续给药 7 d。第 7 天, 末次给药 1 h 后处死动物, 抽取渗出液, 剥离肉芽肿并称质量。

2.3 大鼠佐剂性关节炎实验

取 SD 大鼠 60 只, 随机分为模型组、吲哚美辛对照组、中药阳性对照组及牛蒡苷高、中、低剂量组, 每组 10 只。水容积法测定各组大鼠双足趾的容积值后, 每鼠右足趾 sc 弗式完全佐剂 0.05 mL。致

炎后 1 h, 按组分别 ig 给予蒸馏水、5 mg/mL 吲哚美辛药液、80 mg/mL 风湿骨痛胶囊药液及 24.0、12.0、6.0 mg/mL 的牛蒡苷药液 10 mL/(kg·d), 连续给药 24 d。测定致炎后 18 h、4、8、10、12、15、18、22、23 d 足跖容积, 以致炎前后足跖容积之差作为肿胀度。

2.4 家兔解热实验

取家兔 55 只, 连续 3 d 于 9:00 时测体温, 选择平均基础体温 38~39.2 °C 家兔 48 只。按体温高低随机分为空白组、模型组、阳性对照组及牛蒡苷高、中、低剂量组, 每组 8 只。除空白组外, 按组分别 ig 给予蒸馏水、6.7 mg/mL 阿司匹林药液及 24.0、12.0、6.0 mg/mL 的牛蒡苷药液 10 mL/kg。给药后 30 min, 耳缘静脉推注大肠杆菌内毒素 250 ng/kg。测定给药后 1、2、3、4、6 h 家兔体温。

2.5 数据处理

实验数据用 SPSS16.0 统计软件处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 对二甲苯致炎小鼠耳廓肿胀的影响

模型组二甲苯致炎后, 右耳肿胀明显。经阿司匹林、牛蒡苷治疗后, 小鼠耳廓肿胀度明显降低。其中, 以阳性对照组和牛蒡苷高、中剂量组较为明显, 与模型组比较差异有显著性。但中、低剂量组与模型组比较差异无显著性。结果见表 1。

表 1 牛蒡苷对二甲苯致炎小鼠耳廓肿胀的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of arctiin on dimethylbenzene-induced ear swelling in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	耳片肿胀度/mg
模型	—	10.4±1.9
阿司匹林	67	7.4±2.1**
牛蒡苷	240	7.8±1.8*
	120	8.6±2.6
	60	9.1±2.7

与模型组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs model group

3.2 对巴豆油致炎大鼠肉芽肿及渗出液的影响

大鼠经巴豆油造模 7 d 后肉芽组织增生明显, 给予地塞米松或牛蒡苷 7 d 治疗后肉芽湿质量明显减轻, 渗出液明显减少。与模型组比较, 有显著性或极显著性差异。结果见表 2。

3.3 对免疫佐剂性关节炎动物模型的影响

模型组大鼠给予弗氏完全佐剂后 18 h, 足跖肿

表 2 牛蒡苷对巴豆油致炎大鼠肉芽肿及渗出液的影响
($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effects of arctiin on croton oil-elicited granuloma and exudate of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	渗出液/mL	肉芽湿质量/g
模型	—	5.05±1.98	5.13±2.19
地塞米松	0.75	1.15±0.59**	1.12±0.54**
牛蒡苷	240	2.89±0.92**	3.03±0.89**
	120	4.09±2.50	3.52±1.93*
	60	4.45±1.98	3.73±1.09*

与模型组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs model group

表 3 大鼠佐剂性关节炎足关节肿胀度统计结果 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effects of arctiin on Freund's adjuvant-induced paw edema in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	肿胀度/mL									
		18 h	4 d	8 d	10 d	12 d	15 d	18 d	22 d	23 d	24 d
模型	蒸馏水	0.590±0.195	0.586±0.223	0.606±0.361	0.616±0.239	0.516±0.177	0.601±0.235	0.526±0.177	0.686±0.366	0.686±0.334	0.676±0.292
吡哆美辛	50	0.481±0.158	0.463±0.183	0.388±0.179*	0.281±0.242**	0.200±0.128**	0.513±0.190	0.388±0.121	0.225±0.113**	0.200±0.093**	0.169±0.075**
风湿骨痛胶囊	800	0.523±0.179	0.465±0.232	0.455±0.205	0.425±0.202*	0.455±0.217	0.495±0.297	0.545±0.198	0.370±0.176**	0.290±0.129**	0.225±0.101**
牛蒡苷	240	0.491±0.104	0.589±0.172	0.508±0.209	0.514±0.203	0.545±0.131	0.570±0.164	0.420±0.232	0.608±0.184	0.558±0.198	0.520±0.208
	120	0.358±0.125**	0.463±0.176	0.553±0.134	0.553±0.156	0.453±0.198	0.503±0.139	0.448±0.112	0.583±0.142	0.573±0.135	0.543±0.172
	60	0.492±0.120	0.505±0.146	0.562±0.171	0.512±0.206	0.487±0.132	0.532±0.264	0.477±0.117	0.612±0.122	0.642±0.208	0.612±0.204

与模型组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs model group

表 4 牛蒡苷对发热家兔体温的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 4 Effects of arctiin on fever in rabbits ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	体温/℃				
		1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
对照	—	38.50±0.251	38.55±0.185	38.58±0.266	38.53±0.255	38.74±0.283
模型	—	40.35±0.532 ^{△△}	40.63±0.528 ^{△△}	41.08±0.349 ^{△△}	40.84±0.595 ^{△△}	39.78±0.388 ^{△△}
阿司匹林	67	39.45±0.545**	39.18±0.362**	40.60±0.576**	39.63±0.456**	38.91±0.275**
牛蒡苷	240	40.05±0.393	40.08±0.410*	39.98±0.537**	39.71±0.500**	39.18±0.212**
	120	40.34±0.381	40.31±0.444 9	40.48±0.64*	39.96±0.597*	39.26±0.362*
	60	40.19±0.368	40.34±0.513	40.68±0.609	40.14±0.689*	39.20±0.616

与对照组比较^{△△} $P<0.01$; 与模型组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$

^{△△} $P<0.01$ vs blank group; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs model group

4 讨论

牛蒡苷为牛蒡子的主要成分, 含量超过 5%。已有文献报道, 牛蒡子醇提取物对二甲苯致炎小鼠和鸡蛋清致炎大鼠均有抗炎作用^[9], 但并无主要成分牛蒡苷的抗炎作用报道, 因此本课题组对此进行了研究, 以确定牛蒡苷是否牛蒡子抗炎主要成分。

胀明显, 持续 24 d。给予消炎痛、风湿骨痛胶囊后模型大鼠足跖肿胀明显减轻, 与模型组比较, 差异有显著性或极显著性。给予牛蒡苷后, 大鼠足跖肿胀亦有减轻, 但除中剂量组在 18 h 与模型组比较差异有显著性外, 其余各组在各时间点与模型组比较差异均无显著性。结果见表 3。

3.4 对发热家兔的影响

模型组家兔给予内毒素后 1 h, 体温即显著升高, 持续 6 h, 与对照组比较, 差异均有极显著性。发热家兔经阳性对照药和牛蒡苷治疗后, 体温明显降低, 与模型组比较, 差异有显著性或极显著性。结果见表 4。

实验结果表明, 牛蒡苷对二甲苯致炎小鼠和巴豆油致炎大鼠均有良好的抗炎作用, 能明显减轻小鼠耳肿胀度和大鼠肉芽组织增生, 提示牛蒡苷可能是牛蒡子对抗急性炎症的主要有效成分。然而, 对由弗氏完全佐剂所致的大鼠足关节炎症渗出及足跖肿胀仅有减轻的趋势, 与模型组比较并无显著性差异,

提示牛蒡苷对慢性免疫性炎症并无明显治疗作用。

由于牛蒡子有解毒消肿的功效,因此又观察了牛蒡苷的退热作用。实验结果显示,牛蒡苷给药 2 h 即显示明显降低发热家兔体温,持续 6 h。

本文仅初步观察了牛蒡苷对动物的抗炎和解热作用,但其作用机制目前并不清楚,今后将进一步深入研究。

参考文献

- [1] 郑国灿. 牛蒡子苷对胰腺癌细胞抑制作用及其作用机理的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2384-2386.
- [2] 孙艳涛, 史莹莹, 赵月, 等. HPLC 法测定牛蒡子药材中牛蒡子苷的含量 [J]. 吉林师范大学学报: 自然科学版, 2011, 4(4): 64-66.
- [3] Ma S T, Liu D L, Deng J J, *et al.* Effect of arctiin on glomerular filtration barrier damage in STZ-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 12: doi: 10.1002/ptr.4884.
- [4] Wu J G, Wu J Z, Sun L N, *et al.* Ameliorative effects of arctiin from *Arctium lappa* on experimental glomerulonephritis in rats [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(11): 1033-1041.
- [5] Lu L C, Zhou W, Li Z H, *et al.* Effects of arctiin on streptozotocin-induced diabetic retinopathy in Sprague-Dawley rats [J]. *Planta Med*, 2012, 78(12): 1317-1323.
- [6] Hayashi K, Narutaki K, Nagaoka Y, *et al.* Therapeutic effect of arctiin and arctigenin in immunocompetent and immunocompromised mice infected with influenza A virus [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(7): 1199-1205.
- [7] Matsuzaki Y, Koyama M, Hitomi T, *et al.* Arctiin induces cell growth inhibition through the down-regulation of cyclin D1 expression [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(3): 721-727.
- [8] 王潞, 赵烽, 刘珂. 牛蒡子苷及牛蒡子苷元的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 467-470.
- [9] 黄少花, 黄礼德, 刘胜利, 等. 牛蒡子提取物镇痛抗炎作用的实验研究 [J]. 右江民族学院学报, 2012, 34(1): 7-9.