

花椒毒酚抗炎作用的实验研究[△]

赣南医学院药理教研室(赣州 340000) 连其深* 张志祖 胡 晓 周 俐
叶和扬 何 蔚 朱遵平

摘 要 花椒毒酚(xanthotoxol, XT)是从蛇床子中提取出的一种呋喃香豆素。XT 对二甲苯所致小鼠耳壳肿胀、醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高、大鼠角叉菜胶性足跖肿胀均有明显的抑制作用,对小鼠棉球肉芽肿增生也有明显的抑制作用。结果表明 XT 对急性和慢性炎症模型均有抗炎作用。此外,XT 明显降低大鼠角叉菜胶性足跖炎症组织内 PGE 含量。

关键词 花椒毒酚 抗炎作用 致炎剂

花椒毒酚(xanthotoxol, XT)是从伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 的果实中提取的一种呋喃香豆素^[1]。中药蛇床子的化学成分主要含 1 种烷基香豆素(蛇床子素, osthol)和 5 种呋喃香豆素(XT、异虎耳草素、佛手柑内酯、欧芹属素乙和花椒毒素)^[1,2]。近年药理研究发现,蛇床子总香豆素有祛痰、抗过敏、平喘作用^[3,4],防止糖皮质激素引起的骨质疏松^[5],我们发现还有抑制中枢神经系统^[6]、抗炎^[7]和抗心律失常作用^[8]。有关蛇床子素的药理作用已有较多的研究和报道,但对 XT 的药理作用迄今所知甚少,我们发现 XT 有抗实验性心律失常的作用^[9],现报道 XT 的抗炎作用。

1 材料

1.1 药品与试剂:XT 由南京药物研究所植化室提供,实验前用 N-二甲基甲酰胺溶解,吐温-80 助溶后用生理盐水稀释至所需浓度供用。溶剂对照液含 N-二甲基甲酰胺-吐温-80-生理水(1:1:8)。氢化可的松注射液,江西国药厂;吲哚美辛,上海第十七制药厂;依文思蓝,Fluka 进口分装品;角叉菜胶,加拿

大进口分装品。其余试剂均为分析纯。

1.2 实验动物:昆明种小鼠和 SD 大鼠均购自江西省医学实验动物中心,雌雄兼用。

1.3 仪器:打孔器,上海奉贤南桥机械厂;M750-A 型多功能紫外可见分光光度计,江苏泰州无线电仪器厂;多功能电子恒温水浴锅,上海凯乐电子设备厂;800 型离心沉淀器,上海手术器械厂。

2 方法与结果

2.1 XT 对二甲苯所致小鼠耳壳肿胀的影响:小鼠 40 只,体重 21 ± 2 g,随机分为 4 组。分别 ip 溶剂对照液 10 mL/kg、氢化可的松 20 mg/kg、XT 30 mg/kg 和 40 mg/kg, 30 min 后分别将二甲苯 0.03 mL 均匀涂于小鼠左耳壳前后两面。致炎 30 min 后处死小鼠,剪下左右耳,用直径 8 mm 打孔器在同一部位打下耳片称重,以两耳片重量之差作为肿胀度,经统计学处理后求其抑制率,结果见表 1。

2.2 XT 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响:小鼠 30 只,体重 22 ± 2 g,随机分为 3 组。分别 sc 溶剂对照液 10 mL/kg、XT 30 mg/

* Address: Lian Qishen, Department of Pharmacology, Ganan Medical College, Ganzhou

连其深 男,药理学教授。1969 年毕业于南京药学院,1982 年于江西医学院获医学硕士学位,1991 年至 1992 年为日本九州大学医学部高访学者。大学毕业后一直在赣南医学院从事药理学教学、科研工作,专长中草药药理研究,主持开展了中药蛇床子的系列研究。发表论文 30 余篇,参编《近代药理学》、《临床用药指南》、《实用临床药物手册》等著作,获国际优秀论文二等奖 1 篇,省级优秀论文奖 6 篇。

[△]卫生部拨款资助项目

表 1 XT 对二甲苯所致小鼠耳壳肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	小鼠数 (只)	耳壳肿胀度 (mg)	抑制率 (%)
溶剂对照	0	10	12.7±7.1	
花椒毒酚	30	10	7.4±3.5*	41.7
花椒毒酚	40	10	3.5±2.6**	72.4
氢化可的松	20	10	6.6±4.6**	48.0

与溶剂对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ (下同)

kg、氢化可的松 50 mg/kg,40 min 后 iv 依文思兰蓝 50 mg/kg,随即 ip 0.7%醋酸 10 mL/kg,30 min 后断头放血处死小鼠,剖腹,用蒸馏水多次冲洗腹腔,收集冲洗液并稀释至 10 mL,离心 5 min(3 000 r/min),取上清液用 M750-A 型分光光度计于 610 nm 处测定 OD 值,结果见表 2。

表 3 XT 对大鼠角叉菜胶性足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	大鼠数 (只)	足跖肿胀度(mL)					
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
溶剂对照	0	9	0.23±0.07	0.33±0.13	0.39±0.13	0.40±0.14	0.39±0.19	0.34±0.17
花椒毒酚	20	9	0.11±0.08**	0.16±0.13*	0.24±0.16*	0.26±0.14*	0.31±0.12	0.31±0.10
吲哚美辛	20	8	0.08±0.05**	0.14±0.09**	0.17±0.11**	0.12±0.07**	0.12±0.07**	0.13±0.06**

2.4 XT 对大鼠足跖炎症组织内 PGE 含量的影响:大鼠 20 只,体重 245±65 g,随机分为 3 组。分别 ip 溶剂对照液 7.5 mL/kg,XT 30 mg/kg,吲哚美辛 30 mg/kg。ip 药物 15 min 后,于大鼠右后足跖 sc 1%角叉菜胶致炎,4 h 后,断头放血处死大鼠,将致炎足自踝关节上 0.5 cm 处剪下,称重,剥皮后剪碎皮肤,置于 7 mL 生理盐水中浸泡 1 h,离心(3 000 r/min)5 min,取上清液 0.3 mL,加入 0.5 mol/L KOH 甲醇液 2 mL,在 50℃水浴异构化 20 min,然后加甲醇稀释至 9 mL,用 M750-A 型分光光度计于 278 nm 处测定紫外 OD 值,以每克炎症组织相当的 OD 值表示 PGE 含量,结果见表 4。

表 4 XT 对大鼠足跖炎症组织内 PGE 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	大鼠数 (只)	OD 值 ($\times 10^{-3}$)
溶剂对照	0	7	121±17
花椒毒酚	30	7	87±36*
吲哚美辛	30	6	74±9**

表 2 XT 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	小鼠数 (只)	OD 值 ($\times 10^{-3}$)
溶剂对照	0	10	186±55
花椒毒酚	30	10	106±42**
氢化可的松	50	10	68±27**

2.3 XT 对大鼠角叉菜胶性足跖肿胀的影响:大鼠 26 只,体重 174±43 g,随机分为 3 组。分别 ip 溶剂对照液 5 mL/kg,XT 20 mg/kg,吲哚美辛 20 mg/kg。ip 药物 15 min 后于大鼠右后足跖 sc 1%角叉菜胶致炎。用毛细管放大测量法^[10]测量致炎前后各鼠右足跖容积,致炎后每小时测 1 次,共 6 h。以致炎前后右足跖容积之差作为肿胀度,进行统计学处理,结果见表 3。

2.5 XT 对小鼠棉球肉芽肿和胸腺重量的影响:小鼠 40 只,体重 18±2 g,ip 戊巴比妥钠 45 mg/kg 麻醉,在无菌操作下将 15 mg 灭菌棉球 1 只植入小鼠右肩部皮下(每只棉球滴 2 mg/0.1 mL 氨苄青霉素钠预处理)。术后小鼠随机分为 4 组,待其清醒(约 2 h)后,分别 sc 溶剂对照液 10 mL/kg,氢化可的松 20 mg/kg,XT 15 mg/kg 和 30 mg/kg,连续给药 7 d,于第 8 天断头放血处死小鼠,剥离棉球肉芽肿,于 80℃烘箱中干燥 3 h 后称重,减去原棉球重量即为肉芽肿净重。剥离棉球肉芽肿后,立即摘取各鼠胸腺,称重。以 mg/10g 体重表示肉芽肿和胸腺重量,结果见表 5。

表 5 XT 对小鼠棉球肉芽肿和胸腺重量的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	小鼠数 (只)	肉芽肿重 (mg/10g 体重)	胸腺重 (mg/10g 体重)
溶剂对照	0	10	14.4±3.5	35.5±7.7
花椒毒酚	15	10	10.0±1.2**	33.7±3.9
花椒毒酚	30	10	10.4±1.6**	46.9±9.0**
氢化可的松	20	10	7.0±1.3**	26.8±4.1**

3 讨论

XT 对二甲苯所致小鼠耳壳肿胀有明显的抑制作用,能使小鼠腹腔冲洗液依文思蓝的 OD 值明显减少,提示 XT 对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管的通透性增加有明显的抑制作用;XT 还可明显抑制大鼠角叉菜胶性足跖肿胀,且该作用持续 4 h 以上;这些结果表明 XT 对急性炎症有明显的对抗作用。XT 对小鼠棉球肉芽肿增生也有明显的抑制作用,这表明其对慢性炎症也有对抗作用。XT 是从蛇床子中提取出的一种香豆素,我们曾报道蛇床子总香豆素有抗炎作用^[7]。因此,XT 是蛇床子发挥抗炎作用的活性成分之一。

目前认为角叉菜胶致炎作用主要与增加局部 PG 合成有关^[10],XT 明显降低大鼠角叉菜胶性足跖炎症组织内 PGE 含量,表明 XT 的抗炎作用机制与其抑制 PG 合成有关。此外,XT 30 mg/kg 尚能增加小鼠胸腺的重

量,此点显然不同于氢化可的松的作用。总之,本实验结果证明 XT 对急性和慢性炎症模型均有抑制作用,但其抗炎作用强度弱于氢化可的松和吲哚美辛。有关 XT 抗炎作用的详尽机制,尚有待于进一步研究。

致谢:南京药物研究所植化室向仁德研究员为本研究提供 XT,谨表感谢。

参考文献

- 1 向仁德,等. 中草药,1984,15(9):14
- 2 向仁德,等. 中草药,1986,17(2):6
- 3 陈志春,等. 中药通报,1986,11(2):50
- 4 陈志春,等. 中国中药杂志,1990,15(5):48
- 5 谢 华,等. 中国药理学报,1994,15(4):37
- 6 上官珠,等. 赣南医学院学报,1992,12(1):10
- 7 张志祖,等. 赣南医学院学报,1995,15(2):87
- 8 张志祖,等. 中国中药杂志,1995,20(2):114
- 9 连其深,等. 中草药,1996,27(6):347
- 10 徐叔云,等. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991. 714

(1996-08-13 收稿)

Studies on the Anti-inflammatory Effect of Xanthotoxol in Experimental Animals

Lian Qishen, Zhang Zhizu, Hu Xiao *et al* (Department of Pharmacology, Ganran Medical College, Ganzhou, 341000)

Abstract Xanthotoxol (XT) is a furan-coumarin isolated from the fruit of *Cnidium monnieri* (L.) Cusson. XT suppressed the swelling of mouse ear induced by xylene, the increase of peritoneal capillary permeability induced by HAc in mice and edema of rat hind paw induced by carrageenan. XT inhibited the proliferation of granuloma induced by implanting cotton pellets in mice. These results indicated that XT diminished acute and chronic inflammation in animal models. Furthermore, XT decreased the contents of prostaglandin E in inflammatory tissue of rat hind paw induced by carrageenan.

Key Words Xanthotoxol anti-inflammatory effect

《中草药》杂志 1997 年第 28 卷增刊(总第 297 期)征订启事

为了扩大学术交流,提高新药研究水平,经国家科委(国科发信字[1997]281 号文)批准,我们编辑出版了《中草药》杂志 1997 年第 28 卷增刊(总第 297 期)。本增刊共收入论文 92 篇,其中紫杉醇研究方面的论文 12 篇,包括紫杉醇的化学成分、提取工艺、组织培养方面科研论文,并特邀国内从事紫杉醇研究的知名专家和中青年学科带头人撰写综述文章,充分反映了我国从事紫杉醇研究方面的新成果,新进展和新动态。另外,还有反映国内中药植化、药理、分析、制剂、药材、临床等方面的新理论,新方法,新成就的科研论文和有关综述性文章 80 篇。本增刊选题广泛,内容丰富,学术水平较高,科学性较强,集中反映了我国中草药研究领域近 1~2 年的新进展。

增刊为 16 开本,采用激光照排,胶版印刷,144 页(约 30 万字左右),天津市报刊增刊特字准印证(97)第 061 号,本部发行,定价 40 元,另加包装费、邮局附加费 5 元。凡订阅者请向我部索取订单:300193 天津市鞍山西道 308 号《中草药》杂志编辑部。