

槿花叶鞣质急性毒性及抗炎镇痛作用研究[△]

河南中医学院(郑州 450003) 刘延泽* 苗明三

摘 要 研究了槿花叶鞣质的急性毒性及抗炎、镇痛作用。结果表明:槿花叶鞣质能够明显抑制二甲苯所致小鼠耳壳肿胀及蛋清所致大鼠足趾肿胀的作用,对热板法及酒石酸锑钾所致小鼠疼痛均有明显抑制作用,且毒性较小,提示槿花叶鞣质具有抗炎、镇痛作用。

关键词 槿花叶 鞣质 急性毒性 抗炎作用 镇痛作用

槿花叶为金缕梅科植物槿花 *Loropetalum chinense* Oliv. 的干燥叶,具有清热止泻、活血止血的功效,用于治疗暑热泻痢、扭闪伤筋、创伤出血、目痛喉痛等症^[1]。临床报道将其制成注射剂用于治疗冠心病取得较好疗效^[2],将其配伍紫珠和蒲公英治疗上消化道出血,疗效显著,并显示出镇痛和抗炎作用^[3]。我们曾对其中的鞣质及多元酚类化合物进行了研究,阐明了包括可水解鞣质二聚体、三聚体、绿原酸等 34 种多元酚类化合物的结构,其中 4 种为新化合物^[4]。鞣质为近年国际上的研究热点,除传统已知的收敛、止血、止泻作用外,新发现不少鞣质具有抗癌防癌、抗脂质过氧化、清除自由基等作用^[5]。为了对槿花叶的深入开发利用提供依据,我们对其中的鞣质部分进行了急性毒性及抗炎镇痛的药效学研究。

1 实验材料

1.1 试药与试剂:槿花叶鞣质(简称 LC),槿花叶于 1990 年 9 月采自河南新县,经 70% Me₂CO 破碎提取、过滤、浓缩,除去色素等杂质后抽干,得褐色干燥粉末即 LC(易溶于水)。平痛新片由锦州市兴海制药厂生产,批号 881029;醋酸泼尼松由常州制药厂生产,批号 920123;二甲苯为上海试剂四厂昆山分

厂生产,批号 870801;生理盐水为郑州化学制药厂生产,批号 921208。

1.2 动物:昆明种小鼠,SD 大鼠,均由河南医科大学动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 急性毒性:取小鼠 50 只,体重 18 g~20 g,雌雄各半,随机均分为 5 组,实验前禁食(不禁水)12 h,将 LC 配成 2.1 g/mL 浓度的水溶液,分别给 5 组动物按等比级数 ig,连续观察 7 d,记录各级动物死亡情况,发现有动物死亡者立即取出并解剖,结果未见有肉眼可见的肝、心、脾、肺、肾、脑、胃、肠主要脏器的异常,第 7 天处死其它小鼠并解剖,也未见有肉眼可见的主要脏器的异常,按概率单法计算 LD₅₀ 为 80.9 g/kg,其 95%可信限为 71.2 g/kg~91.9 g/kg。

2.2 抗炎作用

2.2.1 对二甲苯致小鼠耳壳肿胀的影响^[6]:取体重 18 g~21 g 雄性小鼠 50 只,随机均分为 5 组,分别 ig 大、中、小剂量的 LC 溶液、醋酸泼尼松混悬液和同体积的生理盐水,每天给药 1 次,连续给药 3 d,于第 3 天给药后 1 h,每鼠左耳滴二甲苯 0.04 mL(正反均滴),右耳为对照,2 h 后处死小鼠,剪下双耳,对齐用 0.8 cm 打孔器打下双耳耳片,迅速在分

* Address: Liu Yanze, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou

刘延泽 男,教授,硕士研究生导师。1981 年毕业于河南中医学院,留校从事中药化学教学与科研,1985 年在中国医学科学院药物研究所谢晶曦教授指导下进修,1988 和 1992 年两次赴日本冈山大学奥田拓男教授研究室进行中草药鞣质合作研究。连续三次主持国家自然科学基金项目和国家九五攻关项目,对继花叶、鬼灯檠、干屈菜、地锦草、天葵等中草药中鞣质及多元酚类成分进行了系统研究,1992 年获中国药学会青年科技奖,1991 年晋升副教授,1995 年晋升教授,1996 年被定为河南省跨世纪学术与技术带头人,同年被评为河南省 10 名杰出青年科学家之一。

[△] 国家青年科学基金资助项目

析天平上称重,测肿胀度,见表1。

表 1 LC 对二甲苯致小鼠耳壳肿胀的影响(̄x±s)

组 别	动物数 (只)	剂 量 (g/kg)	肿胀度 (mg)	肿胀抑 制率(%)
生理盐水组	10	—	8.0±1.9	
醋酸泼尼松组	10	0.05	1.9±1.2***△	76
小剂量 LC 组	10	2.5	5.1±1.9***△△△	36
中剂量 LC 组	10	5	3.8±1.4***△△	52
大剂量 LC 组	10	10	2.4±0.9***	70

与生理盐水组比:***P<0.01;与大剂量 LC 组比:
△P>0.05 △△P<0.05 △△△P<0.01

表 2 LC 对大鼠蛋清性足跖肿胀的影响(̄x±s)

组 别	动物数 (只)	足跖数 (只)	剂 量 (g/kg)	正常足跖 体积(mL)	给蛋清后不同时间足跖体积(mL)				
					30 min	60 min	90 min	120 min	150 min
生理盐水组	8	16	—	0.93±0.07	1.58±0.16 (0.69±0.14)	1.64±0.17 (0.77±0.14)	1.58±0.16 (0.70±0.14)	1.52±0.16 (0.63±0.15)	1.46±0.18 (0.56±0.16)
醋酸泼尼松组	8	16	0.05	0.93±0.14	1.21±0.15 ***△ (0.30±0.11)	1.26±0.15 ***△ (0.35±0.10)	1.18±0.14 ***△ (0.28±0.14)	1.12±0.13 ***△ (0.23±0.14)	1.06±0.16 ***△ (0.14±0.07)
小剂量 LC 组	8	16	2.5	0.94±0.14	1.51±0.21 *△△△ (0.61±0.10)	1.55±0.22 *△△△ (0.65±0.11)	1.49±0.22 *△△△ (0.59±0.11)	1.44±0.19 *△△△ (0.53±0.08)	1.36±0.18 *△△△ (0.45±0.09)
中剂量 LC 组	8	16	5	0.92±0.11	1.34±0.17 ***△ (0.45±0.17)	1.40±0.19 ***△△ (0.52±0.20)	1.36±0.18 ***△△ (0.48±0.17)	1.31±0.17 ***△△ (0.42±0.17)	1.23±0.14 ***△△ (0.33±0.14)
大剂量 LC 组	8	16	10	0.95±0.13	1.29±0.16 *** (0.36±0.13)	1.32±0.17 *** (0.39±0.13)	1.28±0.18 *** (0.34±0.15)	1.22±0.18 *** (0.29±0.11)	1.88±0.15 *** (0.24±0.12)

与生理盐水组比:*P>0.05 **P<0.05 ***P<0.01;与大剂量 LC 组比:△P>0.05 △△P<0.05 △△△P<0.01
括号内数字为肿胀率

2.3 镇痛作用

2.3.1 对热板法致痛作用的影响^[7]:取 18 g ~20 g 雌性小鼠,实验前将小鼠放在 56 C ± 0.5 C 的热板上测小鼠正常痛阈值,以小鼠舔后足跖为痛阈出现的指标,凡痛阈超过 30 min(痛觉不敏感)或小于 3 min(痛觉过于敏

2.2.2 对大鼠蛋清性足跖肿胀的影响^[7]:取 200±20 g 雄性大鼠 40 只,随机均分为 5 组,各组给药方法同 2.2.1,于第 3 天 ig 后测各鼠左右后足跖正常体积,于 ig 1 h 后分别给每鼠左足足跖 sc 用蒸馏水稀释的 10%新鲜鸡蛋清 0.1 mL,分别于注射后 30、60、90、120、150 min 测各鼠左右足跖体积,并计算肿胀率,见表 2。

感)的小鼠均弃去不用。选痛阈在 3 min~30 min 之间的小鼠 50 只,随机均分为 5 组,分别 ig 大、中、小剂量的 LC 水溶液、平痛新混悬液和生理盐水,每天给药 1 次,连续 ig 3 d,于第 3 天给药 30 min 后测各小鼠的痛阈,以后每 30 min 测 1 次,连测 5 次,见表 3。

表 3 LC 对热板法致痛的抑制作用(̄x±s)

组 别	动物数 (只)	剂 量 (g/kg)	正常痛阈值 (min)	给药后不同时间的痛阈(min)				
				30 min	60 min	90 min	120 min	150 min
生理盐水组	10	—	20.4±7.0	22.0±8.8 (1.2±1.6)	19.9±8.6 (1.8±3.1)	21.1±8.1 (2.0±2.8)	21.1±0.16 (1.8±2.0)	20.8±7.5 (1.3±1.8)
平痛新组	10	0.1	20.9±6.5	23.9±6.3 △ (4.2±5.5)	29.8±5.3 ***△ (8.9±4.7)	35.0±6.8 ***△ (14.1±5.8)	31.0±6.5 ***△ (101±6.1)	26.4±6.4 ***△ (5.7±4.3)
小剂量 LC 组	10	2.5	18.8±7.8	20.6±7.2 *△△△ (2.5±2.0)	24.5±8.8 ***△△△ (5.7±2.8)	27.6±9.7 ***△ (7.8±1.9)	22.1±9.4 *△△ (3.4±2.7)	20.3±8.9 *△ (1.8±1.8)
中剂量 LC 组	10	5	21.2±6.9	25.1±5.1 **△ (4.0±3.9)	34.3±7.1 ***△ (12.1±4.5)	31.7±5.9 ***△ (10.5±4.6)	25.6±4.2 *△ (4.4±4.9)	23.4±4.5 *△ (3.3±3.7)
大剂量 LC 组	10	10	21.3±7.7	28.9±9.0 *** (7.6±4.2)	35.5±9.4 *** (14.2±6.5)	33.3±8.3 *** (12.0±7.2)	28.3±8.6 *** (7.0±4.5)	24.9±7.6 *** (4.0±4.1)

括号内数字为痛阈提高值。与生理盐水组比:*P>0.05 **P<0.05 ***P<0.01;
与大剂量 LC 组比:△P>0.05 △△P<0.05 △△△P<0.01

2.3.2 对酒后酸铋钾所致小鼠扭体反应的影响^[8]:取18g~20g小鼠60只,雌雄各半,随机均分为4组。分别ig大、小剂量的LC小溶液、平痛新混悬液和生理盐水,每天给药1次,连续3d,于第3天给药1h后每鼠ip新配制的0.05%酒石酸铋钾0.3mL/10g,连续观察10min,记录各组出现扭体反应的动物数,扭体反应发生的潜伏期和扭体次数,见表4、5。

表4 LC对酒石酸铋钾所致小鼠扭体反应的影响

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	扭体数 (只)	扭体百分率 (%)
生理盐水组	15	—	14	93
平痛新组	15	0.1	9	60
小剂量LC组	15	5	10	67
大剂量LC组	15	10	8	55

从上表可看出,平痛新组,大、小剂量LC组均可使酒石酸铋钾所致小鼠的扭体发生率明显降低。

表5 LC对酒石酸铋钾所致小鼠扭体发生潜伏期及扭体次数的影响

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	扭体潜伏期(min)					扭体次数(次)				
			1	2	5	15	>16	0	1	5	6-10	11-20
生理盐水组	15	—	5	7	2	0	1	1	0	0	6	8
平痛新组	15	0.1	0	0	8	1	6	6	6	2	1	0
小剂量LC组	15	5	0	3	7	0	5	5	3	3	4	0
大剂量LC组	15	10	0	0	8	0	7	7	5	3	0	0

经Ridit检验,平痛新组,大小剂量的LC组均可极显著性延长酒石酸铋钾所致小鼠的扭体潜伏期,极显著性降低扭体次数,但平痛新组,大小剂量的LC组之间在对小鼠扭体潜伏期及扭体次数方面无显著性差异。

3 讨论

槲花叶为临床较常用的清热止泻、活血止血中草药,但由于其中含有复杂且难分离的鞣质及多元酚类化合物,至使多年来对其研究甚少,直到近年才对其中的鞣质及多元酚类化合物的组成和结构基本搞清,为进一步开发利用打下了基础。本研究证实,槲花叶鞣质具有较好的抗炎镇痛作用,能够显著抑制二甲苯所致的小鼠耳壳肿胀和蛋清所致大鼠足趾肿胀,能够显著性延长酒石酸铋钾所致小鼠扭体发生潜伏期及降低扭体发生次数,能够显著性提高热板法小鼠的痛阈,与作为阳性对照的平痛新组没有明显差异,但不同剂量间具有较明显量效关系。急性毒性试验结果表明,本品毒性很低。这些结果的发现,提示鞣质类成分为槲花叶中的主要有效部位,对进一步开发新药具有重要意义。

参考文献

1 江苏新医学院. 中药大辞典(下册). 上海:上海科技出版社,1986. 1990
2 衡阳市二医院. 湖南医学杂志,1976,(2):33
3 施觉民,等. 中药通报,1988,13(2):39
4 Yoshida T, et al. Phytochemistry, 1993, 32(5):1287
5 Okuda T, et al. Planta Medica, 1989, 55:117
6 李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海:上海科技出版社,1991. 500
7 陈奇. 中药药理实验方法学. 贵阳:贵州人民出版社,1988. 81
8 徐叔云. 药理实验方法学. 北京:人民卫生出版社,1982. 513

(1997-01-27 收稿)

1998-02-06 修回)

“华东地区第14次天然药物化学学术研讨会”在上海召开

由上海市药学会主办的“华东地区第14次天然药物化学学术研讨会”于1998年3月22日~25日在上海市召开。参加这次会议的80多名代表来自华东地区五省市及广东等地,本刊也派员参加了会议。大会共收到论文75篇,在会上作专题报告的有:赵守训教授“天然产物化学与产品开发”;胡昌奇教授“具有雌激素样作用的天然产物”;易杨华教授“海洋药物的最新进展”;秦国伟研究员“天然产物立体结构测定的一些方法”和刘涤教授“植物细胞培养技术生产有用化合物的潜力和问题”。参加这次会议的代表层次、素质高;中、青年学科带头人的论文学术水平高;会议的学术气氛浓等特点获得与会者的一致好评。

(聂荣海)