

西红花总苷的药理学研究

I. 对炎症及免疫功能的影响

中国药科大学(南京 210009) 马世平* 周素娣 舒 斌 周锦祥

摘 要 西红花总苷 ig 明显抑制二甲苯所致小鼠急性耳廓肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高及蛋清、角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀,且有一定的镇痛效应。对正常小鼠的免疫器官重量、非特异性免疫、特异性体液免疫功能无明显影响,但对迟发型变态反应有明显的抑制作用。

关键词 西红花总苷 抗炎 镇痛 免疫功能

西红花为鸢尾科植物西红花 *Crocus sativus* L. 的干燥花柱头,具有活血化瘀的功效。现代研究表明,西红花能延长凝血时间,抑制二磷酸腺苷、胶原诱导的血小板聚集,增强纤溶活性,用于防治冠心病、心绞痛等心血管系统疾病^[1~3]。但其对炎症及免疫功能的影响未见报道。我们研究了西红花总苷的抗炎作用和对免疫功能的影响。

1 实验材料

1.1 药物:西红花总苷,由本课题组从西红花中提取所得,纯度 46.4%,实验时配成不同的浓度。阿斯匹林,济南第三制药厂产品,批号 9303204;醋酸氢化泼尼松,浙江仙居制药厂产品,批号 9311097;环磷酰胺,上海第十二制药厂产品,批号 940115;2,4,6-三硝基氯苯(picrylchloride,PC),东京化工工业株式会社产品;绵羊红细胞(SRBC),购自江宁县防疫站。角叉菜胶,辽宁省药物所产品。

1.2 动物:小鼠(ICR,昆明种),(20±2)g;SD 大鼠,(160±20)g;豚鼠,(350±50)g。雌雄兼用。由中国药科大学实验动物中心和中国医学科学院南京皮肤病研究所动物房提供。

2 方法和结果

2.1 抗炎及镇痛作用

2.1.1 对二甲苯所致小鼠急性耳廓肿胀的

影响:昆明种小鼠随机分成 4 组,给药组分别 ig 西红花总苷 100、500 mg/kg,阳性对照组 ig 阿斯匹林 100 mg/kg,阴性对照组 ig 相同容积的生理盐水(NS),每日 1 次,连续 3 d。末次给药 1 h 后于小鼠右耳廓均匀涂布二甲苯溶液 50 μL,30 min 后处死动物,用 8 mm 打孔器取左右耳片称重,以两耳片重量差作为肿胀度,结果见表 1。西红花总苷 500 mg/kg 明显抑制小鼠二甲苯所致耳廓肿胀。

表 1 西红花总苷对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响

组 别	剂 量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	耳片差值 (mg, $\bar{x} \pm s$)	抑制率 (%)
对 照 组	—	10	20.9±9.0	—
西红花总苷	100×3	10	14.6±7.8	30.1
	500×3	10	10.8±6.4**	48.3
阿斯匹林	100×3	10	12.5±6.1**	40.2

与对照组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2.1.2 对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响:昆明种小鼠,分组、给药同 2.1.1。于末次给药 1 h 后,按文献方法^[4]尾 iv 1%伊文思蓝 NS 溶液 10 mL/kg,随即 ip 0.75%醋酸溶液 10 mL/kg,20 min 后处死小鼠,打开腹腔,用蒸馏水反复冲洗,收集冲洗液并加至 5 mL,离心取上清液,于 721 分光光度计 590 nm 处测定吸收度,结果见表 2。西红花总苷 500 mg/kg 显著地抑制醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高。

* Address: Ma Shiping, China Pharmaceutical University, Nanjing

马世平 男,42岁,副教授,中国药科大学中药学院副院长,1982年南京中医药大学医疗系获医学学士学位,在中国药科大学中药药理教研室工作,作为世川医学奖学金6期生赴日本进修及学习,获药理学硕士学位,主要从事中药及其复方的抗炎、免疫、益智、抗衰老的药理学的研究。目前主持国家自然科学基金项目1项,参加国家“九五”攻关项目1项和国家新药基金项目多项。

表 2 西红花总苷对醋酸所致小鼠腹腔
毛细血管通透性增高的影响

组 别	剂 量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	吸 收 度 ($\bar{x}\pm s$)	抑 制 率 (%)
对 照 组	—	10	0.206±0.033	—
西红花总苷	100×3	10	0.169±0.044*	18.0
	500×3	10	0.134±0.038**	35.0
阿斯匹林	100×3	10	0.135±0.045**	34.5

与对照组相比: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

2.1.3 对大鼠蛋清性足跖肿胀的影响:SD大鼠随机分为4组,给药组分别ig西红花总苷25、50 mg/kg,阳性对照组、阴性对照组给药及给药方法同2.1.1。末次给药1 h后,于

表 3 西红花总苷对大鼠蛋清性足肿胀的影响($\bar{x}\pm s$)

组 别	剂 量 (mg/kg·d)	肿 胀 率 (%)			
		1 h	2 h	3 h	4 h
对 照 组	—	82.2±18.9	76.5±17.7	61.8±15.1	56.9±16.3
西红花总苷	25×3	74.9±17.2	57.4±29.1	48.9±18.1	50.8±16.9
	50×3	64.1±20.9	47.0±12.9**	45.4±25.3	38.7±16.9*
阿斯匹林	100×3	52.3±8.9**	43.6±16.0**	39.7±16.9**	28.2±16.5**

$n=10$,与对照组相比: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

表 4 西红花总苷对大鼠角叉菜胶足肿胀的影响($\bar{x}\pm s$)

组 别	剂 量 (mg/kg·d)	肿 胀 率 (%)			
		1 h	2 h	3 h	4 h
对 照 组	—	45.2±13.6	57.0±22.5	76.7±27.1	78.9±29.5
西红花总苷	25×3	35.1±18.5	38.2±17.2	49.0±23.8*	57.4±21.2
	50×3	26.9±9.0**	28.2±8.8**	45.9±21.3*	49.0±15.8*
阿斯匹林	100×3	23.8±15.1**	23.9±11.9**	24.6±12.1**	31.1±8.1**

$n=10$,与对照组相比: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

2.1.5 对醋酸所致小鼠扭体反应的影响:昆明种小鼠随机分组,给药组分别ig西红花总苷100、200、500 mg/kg,阳性对照组ig阿斯匹林100 mg/kg,阴性对照组ig相同容积NS,每日1次,连续3 d,于末次给药1 h后按文献方法ip 0.6%醋酸溶液10 mL/kg,立即观察小鼠在15 min内扭体次数^[5],结果见表5。西红花总苷200、500 mg/kg对醋酸所致小鼠扭体反应具有明显的抑制作用。

表 5 西红花总苷对醋酸所致小鼠扭体反应的影响

组 别	剂 量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	扭体次数 ($\bar{x}\pm s$)	抑 制 率 (%)
对 照 组	—	10	20.0±10.9	—
西红花总苷	100×3	10	9.7±12.2	51.5
	200×3	10	8.4±7.7*	58.0
	500×3	10	6.4±6.0**	68.0
阿斯匹林	100×3	10	5.7±5.4**	71.5

与对照组相比: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

右后足跖sc 100%新鲜鸡蛋清0.1 mL,致炎后1、2、3、4 h分别测定右后足容积,由致炎前后右后足跖容积的差值算出肿胀率,结果见表3。西红花总苷50 mg/kg明显抑制大鼠蛋清性足肿胀。

2.1.4 对大鼠角叉菜胶性足肿胀的影响:SD大鼠,分组、给药同2.1.3。末次给药1 h后,于右后足跖sc 1%角叉菜胶生理盐水溶液0.1 mL,按上法测定并计算出肿胀率,结果见表4。西红花总苷50 mg/kg明显抑制大鼠角叉菜胶性足肿胀。

2.2 对免疫功能的影响

2.2.1 对正常小鼠免疫器官重量的影响:昆明种小鼠随机分为4组,给药组分别ig西红花总苷100、200、500 mg/kg,阴性对照组给予相同容积NS,每日1次,连续7 d。末次给药1 h后,断头放血处死动物,取出胸腺、脾脏称重,计算各脏器指数,结果见表6。西红花总苷各剂量组对小鼠免疫器官重量均无明显影响。

表 6 西红花总苷对正常小鼠免疫器官重量的影响

组 别	剂 量 (mg/kg·d)(只)	鼠数	免疫器官重量指数(mg/10g体重)	
			胸腺	脾脏
对 照 组	—	10	28.0±10.5	43.5±6.3
西红花总苷	100×7	10	31.6±10.6	50.3±18.2
	200×7	10	31.5±7.5	48.8±13.8
	500×7	10	27.4±6.0	50.9±11.2

2.2.2 对正常小鼠碳粒廓清试验的影响:取

昆明种小鼠,随机分为5组,给药组、阴性对照组给药方法同2.2.1,阳性对照组sc醋酸氢化泼尼松15 mg/kg,每日1次,连续7 d,末次给药1 h后,每鼠尾iv印度黑汁10 mL/kg,于2、10 min时,分别从眼底静脉丛取血20 μ L,加到2 mL 0.1% Na₂CO₃溶液中,摇匀,用721分光光度计在680 nm处测定吸光度。取完血后的小鼠断头处死,将其肝脏和脾脏取出称重,以计算廓清指数k值及吞噬指数 α 值,结果见表7。西红花总苷各剂量组对小鼠碳粒廓清指数k值及吞噬指数 α 值无明显影响。

表7 西红花总苷对正常小鼠碳粒廓清试验的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	廓清指数 (k值)	吞噬指数 (α 值)
对照组	—	10	0.038±0.009	7.107±1.028
西红花总苷	100×7	10	0.037±0.013	6.705±0.866
	200×7	10	0.037±0.011	6.578±0.887
	500×7	10	0.034±0.012	6.433±1.202
醋酸氢化泼尼松	15×7	10	0.026±0.015*	5.128±1.249**

与对照组相比: *P<0.05 **P<0.01

2.2.3 对正常小鼠血清溶血素的影响:小鼠随机分为5组,给药组、阴性对照组给药方法同2.1.1,阳性对照组ip环磷酰胺15 mg/kg(临用时现配),每日1次,连续7 d。第1日每鼠ig 20% SRBC 0.2 mL致敏。末次给药1 h后眼底静脉丛取血,分离血清,稀释后测定血清半数溶血值(HC₅₀),结果见表8。西红花总苷各剂量组对正常小鼠血清溶血素无明显影响。

表8 西红花总苷对正常小鼠血清溶血素的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	血清半数溶血值 HC ₅₀
对照组	—	10	95.6±19.5
西红花总苷	100×7	10	87.5±18.7
	200×7	10	77.9±21.9
	500×7	10	84.4±17.1
环磷酰胺	15×7	10	8.8±4.7**

与对照组相比: **P<0.01

2.2.4 对羊红细胞所致的足跖反应(SRBC-DTH)的影响:昆明种小鼠随机分为6组,各组给药同2.1.2。SRBC调制成血球数为2.5×10⁸/mL的细胞悬液,除正常组不致敏外,其余各组在小鼠左后足跖sc该悬液20 μ L

致敏,第6日于右后足跖sc血球数为2.5×10⁹/mL的细胞悬液20 μ L进行攻击,24 h后用千分尺测量左右足跖的厚度,将其厚度差作为DTH反应的强度,结果见表9。西红花总苷500 mg/kg对SRBC-DTH有明显的抑制作用。

表9 西红花总苷对SRBC-DTH的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	足跖厚度差 (μ m, $\bar{x}\pm s$)	抑制率 (%)
正常组	—	10	2.7±3.4**	—
对照组	—	10	16.8±11.0	—
西红花总苷	100×5	10	13.6±8.2	19.0
	200×5	10	12.1±5.5	28.0
	500×5	10	7.3±6.9*	56.5
醋酸氢化泼尼松	15×5	10	6.5±5.3*	61.3

与对照组相比: *P<0.05 **P<0.01

2.2.5 对PC所致接触性皮炎(PC-DTH)的影响:取昆明种小鼠,分组及给药同2.2.2。各鼠均剃去腹毛,涂布1%PC的乙醇溶液100 μ L致敏,第7日用1%PC的橄榄油溶液30 μ L涂于右耳两面进行攻击,8 h后再给药一次,22 h后用千分尺测量左右耳厚度,将其厚度差作为DTH反应的强度,结果见表10。西红花总苷各剂量组对PC所致小鼠接触性皮炎均有明显的抑制作用。

表10 西红花总苷对PC-DTH的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	两耳厚度差 (μ m, $\bar{x}\pm s$)	抑制率 (%)
对照组	—	10	89.0±45.1	—
西红花总苷	100×6	10	51.5±19.9*	42.1
	200×6	10	54.0±19.0*	39.3
	500×6	10	36.5±15.0**	59.0
醋酸氢化泼尼松	15×6	10	18.5±10.8**	79.2

与对照组相比: *P<0.05 **P<0.01

3 讨论

一般认为瘀血症除了血液循环障碍、血液流变学异常、血液凝固系统病变外,还与炎症的病理过程、免疫功能障碍密切相关。而活血化瘀药能扩张血管,加速血流,降低毛细血管通透性,改善局部组织的血液循环,减少炎症渗出和促进炎症渗出的吸收,并通过影响免疫系统,而达到抗感染及抗炎目的。

我们的实验表明,西红花总苷能显著抑制二甲苯所致小鼠急性耳廓肿胀、醋酸所致

小鼠腹腔毛细血管通透性增高及蛋清、角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀,减轻致炎物质醋酸诱发的疼痛反应,证明其对炎症早期毛细血管通透性增高、渗出和水肿以及炎症引起的疼痛,具有明显拮抗作用。西红花总苷对正常小鼠的免疫器官重量、碳粒廓清指数 k 值及吞噬指数 α 值以及血清溶血素无明显影响,说明其对非特异性免疫、特异性体液免疫功能无明显抑制作用。但对 SRBC-DTH、PC-DTH 的实验结果,则表明其对迟发型变态反应有明显的抑制作用。西红花总苷的抗炎镇

痛、抗变态反应的作用机制,尚有待于进一步研究。

参考文献

- 1 易杨华,等. 中药通报,1987;12(1):40
- 2 倪学斌. 中草药,1992;23(2):100
- 3 西尾孝,他. 生薬学雑誌,1987;41(4):271
- 4 陈 奇. 中药药理实验. 贵州:贵州人民出版社,1988:86
- 5 徐叔云,等. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991:1196

(1997-12-18 收稿)

Pharmacological studies Crocus Glycosides

1. Effects on Antiinflammatory and Immune Function

Ma Shiping, Zhou Sudi, Shu Bing, *et al* (China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009)

Abstract Crocins (CC), 500mg/kg (ig), inhibited the swelling of mouse ear induced by xylene, the increase of capillary permeability and writhing induced by acetic acid in mice, at 50mg/kg inhibited the edema of hind paw induced by carrageenan and fresh egg white in rats. The weights of thymus and spleen, and humoral immune response were not significantly influenced. At the dose of 200mg/kg, CC inhibited footpad reaction induced by sheep red blood cells (SRBC), and markedly inhibited contact dermatitis induced by picryl chloride.

Key words Crocins antiinflammatory immune function

精制血府胶囊抗犬急性心肌缺血的研究[△]

中国中医研究院西苑医院心血管病研究室(北京 100090)
中国医学科学院阜外医院外科实验室

史大卓* 徐凤芹 陈可冀
李永利 袁卫民 田 毅

摘 要 采用结扎冠状动脉方法,造成犬急性心肌缺血模型,观察精制血府胶囊抗心肌缺血的作用。结果表明,该药可明显减轻结扎冠状动脉造成的犬心肌缺血程度、减小缺血范围、缩小心肌梗死面积,显著降低犬结扎冠状动脉后血清心肌酶 CK 活性,表明该药有较好的抗心肌缺血损伤的作用。

关键词 精制血府胶囊 急性心肌缺血 肌酸磷酸肌酶(CK)

精制血府胶囊由川芎、红花、赤芍、枳壳等药组成,具有活血化瘀、理气止痛的功用。实验采用结扎冠状动脉方法,造成犬急性心肌缺血模型,以观察该药抗心肌缺血的作用。

1 材料与方法

1.1 动物:健康成年杂种犬,体重 15 kg~20 kg,雌雄不限。

1.2 药物:精制血府胶囊,由西苑医院药厂提供(批号,60707),每克相当于生药 3 g。硫氮卓酮(30 mg/片),上海延安制药厂生产

* Address: Shi Dazhuo. Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing
[△]国家科委新药基金项目