

苦参碱抗炎作用的实验研究

北京医学院基础医学系药理教研室 谭焕然 张宝恒

内容提要 将苦参碱给小鼠肌肉注射, 其 LD_{50} 为 $74.15 \pm 6.14 \text{ mg/kg}$ 。苦参碱与氢化可的松相似, 肌肉注射都能明显对抗巴豆油诱发小鼠和大鼠耳壳的炎症, 长期给药时其作用随剂量增加而增强。它对大鼠后肢由角叉菜胶诱发的炎症和对小鼠腹腔注射冰醋酸诱发的渗出性炎症均有明显的抑制作用; 但对大鼠由埋藏棉球诱发肉芽组织增生的慢性炎症却无影响, 而氢化可的松则有明显的对抗作用。在分析苦参碱的抗炎作用机理时发现, 它对垂体—肾上腺系统无明显影响。管内实验发现苦参碱能明显对抗血清蛋白加热变性的作用; 对红细胞的溶血现象也有抑制作用。

苦参碱 (Matrine) 是从豆科槐属植物苦豆子 (*Sophora alopecuroides* L.) 中提取出的一种生物碱⁽¹⁾。有文献报道苦参碱有抗心律失常作用和利尿作用, 并对小鼠肉瘤₁₈₀有明显的抑制作用⁽²⁾。管内试验证明有抗菌作用。临床观察苦参碱对急性菌痢有明显的疗效⁽³⁾。我们实验室过去曾发现苦参粗制剂有抗炎作用, 苦参碱对即发型变态反应有明显的对抗作用⁽⁴⁾。本文对苦参碱的抗炎作用作了实验研究和观察。

实验方法与结果

一、实验材料: 苦参碱系宁夏盐池制药厂提供, 白色粉末, 配成 1.25% 水溶液, 置冰箱中备用。巴豆油系我院药学系提供, 为黄色透明液体。角叉菜胶 (K-carrageenin) 系日本和光纯药工业株式会社生产。实验所用大鼠 (120~170g)、小鼠 (18~22g) 均为雌雄

各半由我院动物室提供。

二、苦参碱的急性毒性实验: 取小鼠 40 只分成 4 组, 每组 10 只, 按改良寇氏法求得肌肉注射的 LD_{50} 为 $74.15 \pm 6.14 \text{ mg/kg}$ 。

三、苦参碱对急性炎症的影响:

1. 对大、小鼠耳壳由巴豆油诱发炎症的影响^(5,6): 取小鼠 40 只分成 4 组, 每组 10 只。肌肉注射药物 30 分钟后, 用 2% 的巴豆油 0.05ml 涂于小鼠的左耳。4 小时后, 将小鼠处死, 用直径 8mm 的巩膜穿孔器将小鼠耳壳取下, 在扭力天平上分别称量左、右耳的重量, 并求出两耳重量差。按下式计算出炎症的抑制率,

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照组两耳重量差} - \text{实验组两耳重量差}}{\text{对照组两耳重量差}} \times 100\%$$

实验结果列入表 1。

表 1 苦参碱对正常大、小鼠及摘除肾上腺小鼠耳壳由巴豆油诱发炎症的影响

组别	动物数	致炎耳 (mg)	正常耳 (mg)	重量差 (mg)	抑制率 %
正常小鼠	对照组	10	29.8 ± 1.13	13.3 ± 0.23	16.5 ± 1.10
	苦参碱 ¹	10	25.9 ± 0.84	13.1 ± 0.31	12.9 ± 0.86▲
	苦参碱 ²	10	27.8 ± 0.82	14.4 ± 0.65	13.3 ± 1.01●
	氢化可的松 ¹	10	18.0 ± 0.93	11.3 ± 0.47	6.6 ± 0.78▲
去肾上腺小鼠	对照组	10	42.4 ± 0.84	14.5 ± 0.65	27.9 ± 1.42
	苦参碱 ¹	10	36.6 ± 1.59	16.5 ± 1.06	20.4 ± 1.27▲
	氢化可的松 ¹	10	21.8 ± 1.02	14.0 ± 0.64	7.9 ± 0.79▲
正常大鼠	对照组	12	46.33 ± 2.11	29.71 ± 1.01	17.42 ± 1.96
	苦参碱 ¹	9	37.83 ± 1.80	25.94 ± 0.94	11.89 ± 1.29△
	苦参碱 ²	10	37.13 ± 2.19	28.74 ± 0.83	8.38 ± 1.96●
	氢化可的松 ²	9	31.39 ± 0.95	27.22 ± 0.99	4.17 ± 1.07▲

注: 苦参碱¹ 用量为 15mg/kg, 苦参碱² 用量为 25mg/kg, 氢化可的松¹ 用量为 200mg/kg, 氢化可的松² 用量为 150mg/kg

表内数据为 $M \pm SE$ (下同), $\Delta P < 0.01$ ● $P < 0.005$ ▲ $P < 0.001$

由表1可以看出,苦参碱与氢化可的松都有明显的抗炎症作用。

另取大鼠40只,随机分成4组。每天皮下注射药物一次,连续8天。第8天给药后30分钟,用2%巴豆油0.07ml涂于大鼠的右耳。4小时后按前述方法处理大鼠并计算出抑制率。实验结果列入表1。从表1可以看出,苦参碱长期给药对于大鼠耳壳炎症也有明显的对抗作用,而其抗炎作用随剂量的增加而增强。

2. 对小鼠腹腔注射冰醋酸诱发炎症的影响^⑦:取小鼠43只分成4组。肌肉注射药物30~40分钟后,由尾静脉注射2%伊文思蓝0.1ml/10g,10分钟后腹腔注射0.7%冰醋酸0.1ml/10g,20分钟后处死小鼠。腹腔注射生理盐水5ml/只,使腹腔内液体充分混匀后,将液体吸出,用72型分光光度计在波长590nm下测定其光密度值,在标准曲线上求出伊文思蓝的渗出量(μ g)。用正常小鼠的腹腔液作空白对照。实验结果列入表2。

表2 苦参碱对正常及摘除肾上腺小鼠腹腔注射冰醋酸诱发炎症的影响

组别	动物数	伊文思蓝渗出量 μ g/ml	抑制率%
正常小鼠	对照组	10	51.79 $\pm$ 4.85
	苦参碱 15mg/kg	11	38.49 $\pm$ 4.30 ^o 25.7
	苦参碱 9mg/kg	10	46.08 $\pm$ 3.30 11.0
	氢化可的松200mg/kg	12	16.88 $\pm$ 2.78 $\blacktriangle$ 67.4
去肾上腺小鼠	对照组	6	53.08 $\pm$ 7.45
	苦参碱 15mg/kg	6	19.23 $\pm$ 4.41 $\blacktriangle$ 63.8
	氢化可的松200mg/kg	6	14.87 $\pm$ 2.57 $\blacktriangle$ 71.9

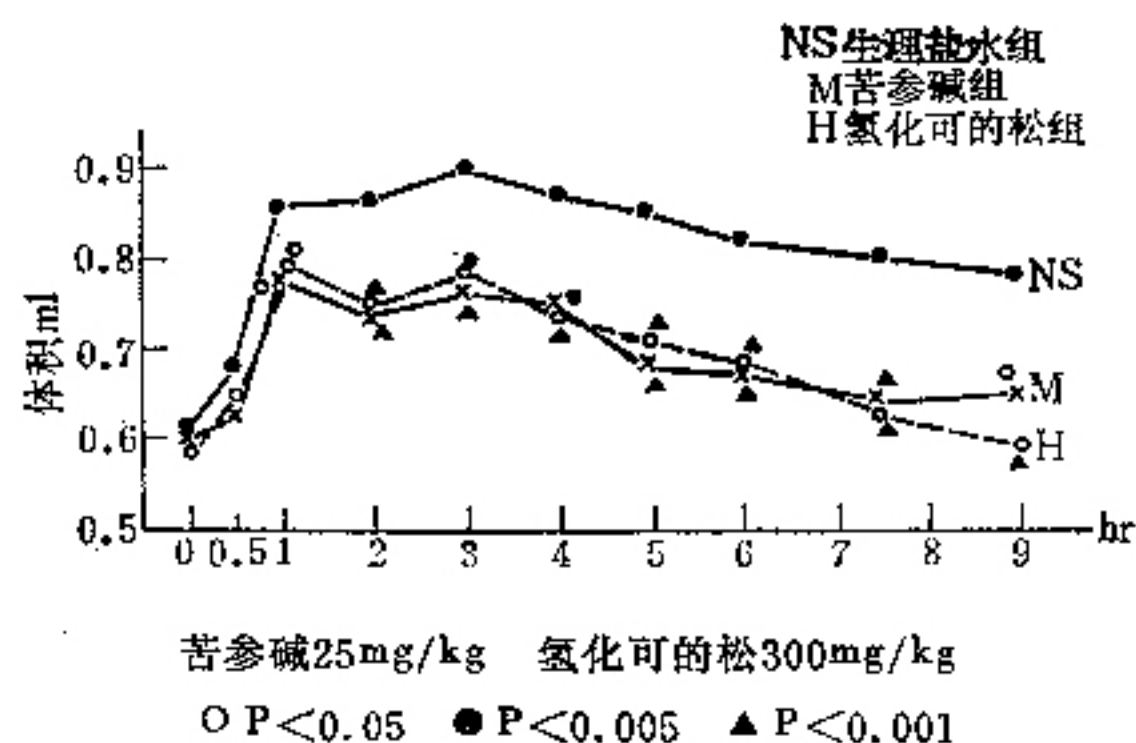
^o $P < 0.05$ $\blacktriangle$ $P < 0.001$

从表2可以看出,苦参碱和氢化可的松都有对抗腹腔注射冰醋酸诱发炎症的作用。

3. 对大鼠后肢由角叉菜胶诱发炎症的影响^⑦:取体重250~290g的大鼠15只,分成3组每组5只。用水银容积法测定正常大鼠踝关节以下的容积,然后腹腔注射药物,给药30分钟后用1%的角叉菜胶0.05ml注射于大鼠后肢脚掌的皮下,分别于给角叉菜胶后30分钟、1小时测定大鼠踝关节以下的容积,然后每隔1小时测定1次,共测10次。实验结果见附图。

从实验结果我们可以看出,苦参碱和氢化可的松相似,对角叉菜胶诱发的炎症有明显的对抗作用。

四、苦参碱对慢性炎症(由埋藏棉球所诱发)的影响^⑦:将38只大鼠分成4组。在无菌条件下,将20mg重的消毒棉球植入大鼠腋下,每侧一个。每天皮下



附图 苦参碱对大鼠左后肢由角叉菜胶诱发炎症的影响

注射药物1次。第10天取出棉球,干燥后称量肉芽肿的干重。结果发现苦参碱(15mg/kg、25mg/kg)与对照组相似,无明显差别,而氢化可的松(150mg/kg)抑制率达34.4% ($P < 0.01$)。

苦参碱抗炎症作用机理的分析

一、对摘除肾上腺小鼠由巴豆油及冰醋酸诱发炎症的影响:取30只摘除双侧肾上腺4~5天的小鼠30只,分为3组。肌肉注射药物后用2%巴豆油按前法诱发小鼠左耳炎症。结果见表1。

另取18只上述小鼠分成3组,肌肉注射药物后用0.7%冰醋酸按前述方法致炎。实验结果列入表2。

从上述实验(见表1、表2)可以看出,苦参碱对正常的和摘除肾上腺小鼠由巴豆油和冰醋酸诱发的炎症均有明显的对抗作用,这说明其抗炎作用不是通过脑垂体-肾上腺系统的。

二、对红细胞膜稳定性的影响:按Glenn法^⑦将大鼠血液用肝素抗凝,离心沉淀,将沉淀用0.15M pH7.4的磷酸缓冲液洗数次,然后配成5%的红细胞悬液。每管中放入4.7ml,加入不同浓度的被试药物0.3ml,充分混匀后,在53°C水浴中加热20分钟,取出后迅速用冰水冷却,离心沉淀,取上清液用72型分光光度计在波长540nm下测光密度值,实验结果列入表3。

由表3可以看出,苦参碱与安乃近对红细胞膜均有稳定的作用。

三、对蛋白质加热变性的抑制作用:按水岛裕氏法^⑦用0.2M磷酸缓冲液将马血清配成6%的溶液。取5.4ml加入被试药物0.6ml,在室温下放置15分钟。然后在67°C水浴中加热9分钟,取出后放冰水中迅速冷却。用72型分光光度计在波长660nm下测定其光密度值。实验结果列入表4。

从上面的数据可以看出,苦参碱和安乃近均对马

表3 苦参碱对红细胞膜稳定性的影响

苦 参 碱			安 乃 近		
药 量 mg/ml	光密度值	抑制率 %	药 量 mg/ml	光密度值	抑制率 %
6.25000	0.437 ±0.021▲	54.14	50.000	0.256 ±0.005▲	73.14
0.62500	0.340 ±0.021▲	64.32	25.000	0.316 ±0.010▲	66.84
0.06250	0.407 ±0.013▲	57.29	2.500	0.355 ±0.006▲	62.75
0.00625	0.457 ±0.033▲	52.05	0.250	0.372 ±0.008▲	60.97
0.0000	0.953 ±0.075		0.025	0.399 ±0.009▲	58.13
			0.000	0.953 ±0.075	

▲ P < 0.001

表4 苦参碱对蛋白质加热变性抑制作用

苦 参 碱			安 乃 近		
药 量 mg/ml	光密度值	抑制率 %	药 量 mg/ml	光密度值	抑制率 %
12.50000	0.008 ±0.005▲	98.13	50.000	0.106 ±0.018▲	75.18
1.25000	0.113 ±0.012▲	73.54	25.000	0.220 ±0.012▲	48.48
0.12500	0.250 ±0.016▲	41.45	2.500	0.223 ±0.014▲	47.78
0.01250	0.274 ±0.007●	35.83	0.250	0.261 ±0.011▲	38.88
0.00125	0.291 ±0.011●	31.85	0.025	0.308 ±0.015▲	27.87
0.00000	0.427 ±0.031		0.000	0.427 ±0.031	

△ P < 0.01 ● P < 0.005 ▲ P < 0.001

血清加热变性有抑制作用,而且随剂量增加作用增强。

讨 论

本实验结果表明,当苦参碱用量为LD₅₀的1/8、1/5、1/3时对多种急性渗出性炎症有明显的对抗作用。可以减轻大、小白鼠耳壳由巴豆油诱发的急性炎症,使炎症的渗出减少,肿胀减轻。对于冰醋酸诱发的腹腔

炎症,苦参碱也能使伊文思蓝渗出量明显减少。对角叉菜胶诱发大鼠后肢渗出性炎症,也有明显的对抗作用,这些作用均与氢化可的松相似。但是苦参碱对棉球诱发的肉芽组织增生的慢性炎症却没有对抗作用,而氢化可的松却有明显的对抗作用,这是两者的不同点。

我们认为苦参碱的抗炎症作用与垂体—肾上腺系统无关。当切除小鼠的肾上腺后,苦参碱仍能对抗巴豆油诱发的鼠耳炎症及冰醋酸诱发的腹腔炎症。其抗炎作用可能是通过直接作用的方式。我们的管内实验进一步证明了苦参碱对蛋白质加热变性有一定的抑制作用。文献上指出,γ球蛋白不能诱发炎症,但加热处理使蛋白质变性后,则可引起炎症。文献还报道:糖皮质激素对蛋白质加热变性无抑制作用,而非甾体类抗炎药对于加热引起的蛋白质变性,有明显的抑制作用^(8,9)。苦参碱也具有非甾体类抗炎药的特性。另外,苦参碱与安乃近相似,对红细胞膜有一定的稳定作用,其作用强度比安乃近大。已经知道,对红细胞膜有稳定作用的药物常对溶酶体膜也有稳定作用,从而减少炎症介质的释放,达到抗炎的目的。

参 考 文 献

1. 赵博光. 苦豆草生物碱的研究. 药学学报 1980; 15(3): 182.
2. 新田五一. 山豆根の恶性肿瘤抑に関する研究. 日本东洋医学会誌 1960; 10(2): 1.
3. 杜荣俊. 苦参液灌肠预防慢性菌痢. 新中医 1976; 3: 8.
4. 张宝恒, 等. 几种中草药对即发型变态反应的影响. 中医药研究成果汇编. 1980: 188.
5. 朱秀媛, 等. 麝香的药理研究: I. 麝香对巴豆油引起小鼠耳部炎症的抗炎作用. 药学学报 1979; 14(11): 685.
6. C. Gordon Van Arman. Anti-inflammatory drugs. Clinical Pharmacology Therapeutics 1976; 16(2): 900.
7. 藤村一. 抗炎症药. 高木敬次郎编, 药效の评价(1). 药理试验法(上). 东京: 地人书馆, 1971: 239~282.
8. Mizushima Y, et al. Simple screening test for Antirheumatic drugs. Lancet 1965; 1: 169.
9. Mizushima Y, et al. Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. J Pharm Pharmacol 1968; 20: 169.

(上接第99页)

参 考 文 献

1. 徐俊义, 等. 活血化痰法治疗视网膜静脉阻塞的疗效观察. 中西医结合杂志 1983; 3(3): 140.
2. 金惠铭. 人体多部位微循环的检查方法及联合应用. 中华

内科杂志 1980; 19: 243.

3. 国友. 人结膜の微小しゆんかん. 日本眼科学会杂志 1972; 76(10): 194.
4. Elliot. Conjunctival microangiopathy. Amer J Med 1977; 63: 208.

MCT has the effect of replenishing Qi and activating the blood circulation, and warming the cold phlegm. The effective rate of the 32 cases treated was 93.75% with a marked effective rate of 53.13%.

The above-mentioned effects of MCT, i.e. replenishing the Qi and activating the blood circulation, improving the state of blood stasis, inhibiting the hyperactivity of bronchial vagus nerve and lowering the reaction to the trachea tract, may be the main reason leading to the recovery of chronic bronchitis.

(Original article on page 102)

Experimental Research of Yin-Yang Theory in TCM (III)

— Effect of Mankshood, Bark of Chinese Cassia Tree and Liu Wei Di Huang Fang on Enkephalin of Brain Tissue in Renovascular Hypertensive Rats

Gu Deguan (顾德官), Kuang Ankun (邝安堃), et al
Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai

The mankshood (root) and bark of Chinese cassia tree are Chinese materia medica of Yang-tonifying drug and Liu Wei Di Huang Fang (rehmannia compound Radix Rehmannia, Fructus Corni, Rhizoma Dioscoreae, Rhizoma Alismatis, Cortex Moutan Radicis and Poria) is Chinese materia medica Yin-nourishing drug. In our experiment we have found that the levels of both M-enkephalin (MEK) and L-enkephalin (LEK) of the brain-trunk, hypothalamus and striatum in the two-kidney Goldblatt hypertensive rats, were obviously lower than those in the normotensive rats. The mankshood increased the arterial blood pressure and decreased the levels of both MEK and LEK in the hypertensive rats. However, Liu Wei Di Huang Fang did not lower the blood pressure, while the levels of MEK and LEK recovered nearly to normal level in the hypertensive rats. Generally the sympathetic system of two-kidney hypertensive rats is over-active and mankshood with adrenalin-like activity promotes this over-activity. This experiment showed that the deficiency of enkephalin could increase the sympathetic activity, whereas the rise of enkephalin decreases it. Hence the recovery of the enkephalin level to near normal from Liu Wei Di Huang Fang's action has contributed to decrease the sympathetic activity in the two-kidney Goldblatt hypertensive rats. The fact that TCM Yang drug and Yin drug had opposite action on the level of enkephalin of the brain tissue in the two-kidney Goldblatt hypertensive rats with the Yang drug having deteriorative and the Yin drug, beneficial action, suggested that this model represents the Yin-Xu (Yin deficiency) model. This result adds to our understanding of Yin-Yang theory in TCM.

(Original article on page 105)

An Experimental Study of Matrine's Anti-inflammatory Effect

Tan Huanran (谭焕然), Zhang Baoheng (张宝恒)
Department of Pharmacology, Beijing Medical College, Beijing

Matrine (MT) is a kind of alkaloid, extracted from *Sophora Alopecuroides* L. which contains about 0.06%. The LD₅₀ of MT of mice caused by intramuscular injection was found to be 74.15 ± 6.14 mg/kg.

Administration of MT (15 or 25 mg/kg, im in mice; 25 mg/kg im in rats) decreased markedly the inducement of ear inflammation in mice or rats by the croton oil, and the K-Carrageenin-induced hind paw edema in rats. After intramuscular injection of MT (15 and 25 mg/kg per day) and hydrocortisone (150mg/kg per day) for 8 days in rats, the inducement of ear inflammation in rats by the croton oil was decreased with an anti-inflammatory rate of 31.74% ($P < 0.01$), 51.89% ($P < 0.005$) and 76.06% ($P < 0.001$) respectively. 30 minutes after intramuscular injection of MT (9 and 15 mg/kg) and hydrocortisone (200 mg/kg) in mice, the inflammation by acetic acid (ip) shown by the infiltration of Even's blue decreased significantly, and the anti-inflammatory rates were 11.0% ($P > 0.05$), 25.7% ($P < 0.05$) and 67.4% ($P < 0.001$) respectively.

In mice, extirpation of adrenal glands did not influence the anti-inflammatory effect of MT. It is suggested that its effect is not related to the hypothalamic adrenal system. Protein denaturation and red blood cells hemolysis with heat in vitro could be inhibited by MT. In chronic inflammation experiments, MT failed to inhibit the proliferation of granuloma induced by the implantation of cotton pellets in rats. The result suggests that MT exhibits the characteristics of nonsteroid anti-inflammatory agents.

(Original article on page 108)