

阿魏酸的抗炎作用

胡慧娟 杭秉茜 王朋书

(中药药理学教研室)

摘 要 阿魏酸对二甲苯所致的小鼠耳壳肿胀和醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高以及组胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性升高, 对角叉菜胶、蛋清和甲醛所致的大鼠足跖肿胀均有明显的抑制作用; 摘除双侧肾上腺后其抗炎作用仍然存在。阿魏酸显著抑制大鼠棉球肉芽组织增生、降低炎性组织中 PGE_2 的释放量, 还能抑制角叉菜胶所致炎性渗出, 但不减少渗出液中白细胞数量。此外, 阿魏酸亦可降低补体旁路的溶血活性。

关键词 阿魏酸; 抗炎作用; 补体溶血活性

阿魏酸 (ferulic acid) 为常用中药当归 (*Radix angelicae sinensis*) 的有效成分之一, 具有抗血小板凝聚、抑制 5-羟色胺的释放、缓解血管痉挛和镇痛等作用^[1]。本文对阿魏酸的抗炎作用作了研究。

材 料

一、动物 昆明种小鼠, 20 ± 2 g, 雄性; SD 大鼠, 150 ± 25 g, 除标明外均为雄性; 豚鼠, 350 ± 35 g, 雌雄兼用; 均由本校动物房提供。

二、药品 阿魏酸, 上海试剂一厂产品, 临用前以 0.5% 羧甲基纤维素 (CMC) 配成悬液; 阿斯匹林, 南京第二制药厂产品; 角叉菜胶, 辽宁药物所产品; 消炎痛, 上海第十七制药厂产品; 氢化可的松, 江西国药厂产品; 组胺, 上海生化研究所产品。

方法与结果

一、对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响

小鼠随机分成 4 组, 每组 8 只。末次给药 1 h 后 (对照组相应给 0.5% CMC, 以下各实验均同), 于右耳廓二侧均匀涂布二甲苯 30 μl , 左耳作对照。致炎 2 h 后剪下两耳廓, 用 8 mm 打孔器取耳片并称重, 以两耳片重量差

为肿胀度。结果见表 1。阿魏酸 200 mg/kg 显著抑制小鼠耳廓肿胀。

Tab 1. Effect of ferulic acid on ear swelling caused by xylene in mice ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

Group	Dose, mg/kg \times d	Route	Swelling, mg	Inhibition, %
Control		ip	13.9 \pm 4.1	
Aspirin	100 \times 1	ip	6.3 \pm 2.2***	54.7
Ferulic acid	100 \times 5	ip	10.7 \pm 2.5*	21.6
	200 \times 5	ip	10.4 \pm 1.7**	25.2

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs control

二、对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响

小鼠随机分成 4 组, 每组 9 只。末次给药 1 h 后, 按文献法^[2], 尾 iv 0.5% 伊文思蓝 5 ml/kg, 立即 ip 0.7% 醋酸 10 ml/kg, 30 min 后处死小鼠, 打开腹腔, 用生理盐水反复冲洗, 收集冲洗液, 并调整至终体积 10 ml, 离心。取上清液, 于分光光度计 610 nm 处测吸收度, 结果见表 2。阿魏酸 400 mg/kg 具有显著的抑制作用。

Tab 2. Effect of ferulic acid on increased peritoneal permeability induced by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

Group	Dose, mg/kg \times d	Route	Evens blue, $\mu\text{g/ml}$	Inhibition, %
Control		ig	3.3 \pm 0.7	
Aspirin	100 \times 1	ig	2.1 \pm 0.6***	36.4
Ferulic acid	200 \times 5	ig	2.9 \pm 0.8*	12.1
	400 \times 5	ig	2.1 \pm 0.9***	36.4

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs control

三、对组胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性的影响

大鼠 21 只, 均分为对照组、阿魏酸 70 mg/kg 组和阿魏酸 140 mg/kg 组, 连续 ip 给药 5 d。末次给药 1 h 后, 沿背部中线两侧皮内注射磷酸组胺 0.01 mg/0.05 ml, 立即尾 iv 0.5% 伊文思蓝溶液 10 ml/kg, 20 min 后处死大鼠, 剥离蓝斑皮肤, 测定蓝斑的染料渗出量。结果各组蓝斑染料渗出量 ($\bar{x} \pm SD$, $\mu\text{g}/\text{site}$) 依次为 19.8 ± 5.3 , 12.7 ± 3.1 ($p < 0.05$), 9.1 ± 2.3 ($p < 0.01$)。阿魏酸 140 mg/kg 明显抑制组胺所致大鼠皮肤毛细血管通透性增加。

四、对致炎剂所致大鼠足跖肿胀的影响

大鼠随机分组, 每组 7 只。末次给药 1 h 后, 参照文献^[3], 于右后足跖分别 sc 1% 角叉菜胶、新鲜鸡蛋清、2.5% 甲醛各 0.1 ml, 用千分尺于致炎后每 1 h 测量一次 (甲醛组于每天给药后 2 h 测一次), 共 5 次, 以致炎前后足跖厚度之差表示肿胀度, 结果见图 1。阿魏酸显著抑制不同致炎剂的致炎作用。

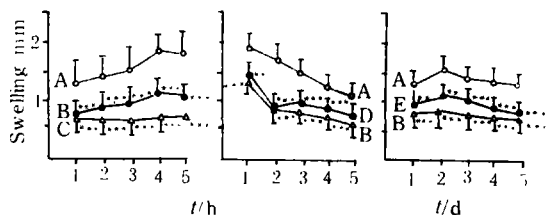


Fig 1. Effect of ferulic acid on swelling on rat hindpad induced by carrageenan, fresh egg white and formaldehyde A. Control 0.5% CMC, ip; B. Ferulic acid 140 mg/kg \times 5, ip; C. Indomethacin 50 mg/kg \times 1, ip; D. Aspirin 100 mg/kg \times 1, ip; E. Ferulic acid 70 mg/kg \times 5, ip. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs control

五、对去肾上腺大鼠足跖肿胀的影响

大鼠肾上腺切除按常规法进行, 术后注射青霉素 250 mg/kg, 1% NaCl 代替自来水喂饲, 2 d 后, 大鼠随机分组, 每组 6 只。末次给药 1 h 后, 于右后足跖 sc 1% 角叉菜胶 0.1 ml 致炎, 同前法测定肿胀度, 结果见图 2。阿魏酸对去肾上腺大鼠仍有显著的抗炎作用。

六、对角叉菜胶所致大鼠胸膜炎的影响

大鼠随机分组, 每组 7 只。末次给药后, 立即于胸腔注射 1% 角叉菜胶 0.4 ml, 5 h 后放血处死大鼠, 打开胸腔, 准确吸取胸腔渗出液, 并测量其体积, 计数白细胞^[4], 结果见表 3。阿魏酸 140 mg/kg 显著减少胸腔炎性渗出液, 但对白细胞数量无影响。

七、对大鼠炎性组织中 PGE₂ 含量的影响

大鼠随机分组, 每组 7 只。末次给药 0.5 h 后, 于右后足跖 sc 1% 角叉菜胶 0.1 ml, 致炎 3 h 后处死大鼠, 将炎性足跖在踝关节上 0.5 cm 处剪下, 称重, 生理盐水浸泡 1 h, 取上清液于分光光度计 278 nm 处测吸收度。以每克炎性组织相当的吸收度表示 PGE₂ 的含量, 结果见表 4。阿魏酸 140 mg/kg 显著降低炎性组织中 PGE₂ 的含量。

Tab 3. Effect of ferulic acid on pleurisy induced by carrageenan in rat ($\bar{x} \pm SD$)

Group	Dose, mg/kg \times d	Route	Exudate, ml	Cell, $\times 10^{-7}/\text{ml}$
Control		ip	1.64 ± 0.33	1.20 ± 0.35
Ferulic acid	70 \times 5	ip	$1.20 \pm 0.15^{**}$	$1.23 \pm 0.50^{*}$
	140 \times 5	ip	$0.91 \pm 0.17^{***}$	$1.58 \pm 0.26^{*}$

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs control

Tab 4. Effect of ferulic acid on the content of PGE₂ in inflammatory tissue ($\bar{x} \pm SD$)

Group	Dose, mg/kg \times d	Route	Content, OD ₂₇₈	Inhibition, %
Control		ip	0.152 ± 0.029	
Indomethacin	50 \times 1	ip	$0.105 \pm 0.019^{**}$	30.9
Ferulic acid	70 \times 5	ip	$0.133 \pm 0.021^{*}$	12.5
	140 \times 5	ip	$0.114 \pm 0.023^{**}$	25.0

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs control

八、对棉球肉芽组织增生的影响

雌性 SD 大鼠, 随机分组, 每组 6 只。乙醚麻醉下, 于两侧前肢腋窝下各埋植 20 ± 1 mg 重的消毒棉球一个, 手术当天给药, 第八天放血处死大鼠, 剥离肉芽组织, 80℃ 烘 3 h

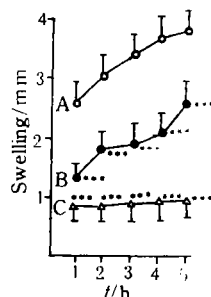


Fig 2. Effect of ferulic acid on swelling of hindpad in adrenalectomized rat induced by carrageenan A. Control 0.5% CMC, ip; B. Ferulic acid 140 mg/kg \times 5, ip; C. Indomethacin 50 mg/kg \times 1, ip. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

后称重,并同时取各鼠胸腺和肾上腺称湿重^[6]。结果见表5。阿魏酸 140 mg/kg 明显抑制大

鼠棉球肉芽组织增生,但对肾上腺和胸腺重量无影响。

Tab 5. Effect of ferulic acid on weight of granuloma, thymus and adrenal in rats ($\bar{x} \pm SD$)

Group	Dose, mg/kg × d	Route	Weight, mg/100 g		
			Granuloma	Thymus	Adrenal
Control		ip	64.3 ± 10.44	172.6 ± 31.5	30.1 ± 6.3
Cortisone	1.0 × 7	im	44.2 ± 5.4***	88.8 ± 28.0***	28.6 ± 3.1*
Ferulic acid	70 × 7	ip	55.5 ± 12.0*	170.5 ± 41.2*	31.6 ± 2.7*
	140 × 7	ip	49.3 ± 3.1***	152.1 ± 34.7*	32.4 ± 4.0*

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs control

九、对豚鼠血清补体溶血活性的影响

豚鼠 14 只,随机分为对照组和阿魏酸 140 mg/kg 组。末次给药后 1 h,从心脏无菌采血,制备血清。按改良 Mayer 氏半量法测血清补体经典途径的溶血活性^[6],计算 HC_{50} 溶血单位 (u/ml);按文献法^[7],测血清补体旁路溶血活性,计算 ACH_{50} 溶血单位 (u/ml)。结果对照组的 HC_{50} 及 ACH_{50} 分别为 408.9 ± 140.0 , 69.7 ± 2.2 ,而阿魏酸组则分别为 358.5 ± 82.9 , 62.1 ± 2.7 ($p < 0.01$)。阿魏酸明显抑制补体旁路的溶血活性,但对补体经典途径的溶血活性无影响。

讨 论

阿魏酸对多种致炎剂引起的急性毛细血管通透性增高、炎性渗出增加和组织水肿以及慢性炎症过程均有明显的抑制作用;对炎症后期肉芽组织增生也有显著抑制作用;对去肾上腺大鼠仍有明显的抗炎作用,且对大鼠胸腺和肾上腺重量无影响。揭示其抗炎作用不依赖于垂体-肾上腺系统。阿魏酸减少角叉菜胶所致的胸腔渗出液,但对渗出液中的白细胞数量无影响,

因而对白细胞浸润无抑制作用。由此推断其抗炎作用机理可能涉及以下几个方面:①直接对抗炎症介质的作用;②抑制 PGE_2 的合成或释放;③降低毛细血管通透性。此外,在补体结合实验中发现它能降低豚鼠补体旁路的溶血活性,推测对某些有补体参与的炎症反应,阿魏酸可使炎症减轻。

参 考 文 献

- 1 尹钟洙,张凌云,徐理纳. 当归及其成分阿魏酸对大鼠血小板聚集和 5-羟色胺释放的影响. 药理学报 1980; 15(6): 321-5
- 2 Whittle BA. The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *Brit J Pharmacol* 1964; 22: 246-53
- 3 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学. 北京:人民卫生出版社,1982: 525-41
- 4 陈奇. 中药药理实验. 贵阳:贵州人民出版社,1988: 86-7
- 5 刘杰,耿晓照,刘亚平. 三七花皂甙抗炎作用的实验研究. 中药通报 1985; 10(10): 41
- 6 湖南医学院第二附属医院检验科. 临床生化检验. 长沙:湖南科学技术出版社,1981: 332
- 7 张毅福,于佩英,宋桂芳. 人和动物血清中补体旁路溶血活性测定. 安徽医学院学报 1985; 20(2): 28

Antiinflammatory Effects of Ferulic Acid

Hu Huijuan, Hang Bingqian, Wang Pengshu

Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica

Ferulic acid (FA) is one of active components of *Radix angelicae sinensis*. FA inhibited the swelling of mouse ear induced by xylene and the increase of capillary permeability induced by acetic acid in mice and histamine in rat. FA inhibited hindpad edema induced by injection of carrageenan, fresh egg white and formaldehyde in rats. Similar effects were seen in adrenalectomized rats. FA also reduced the proliferation of granuloma caused by cotton pellet. It suppressed the biosynthesis or release of prostaglandin E_2 in inflammation induced by carrageenan, but showed no effects on the migration of leucocyte. In addition, FA significantly inhibited the complement activity activated by alternative pathway. It is suggested that antiinflammatory effects of FA may be due to various ways affecting inflammatory processes and are not dependent on system of pituitary gland-adrenal.

Key words Ferulic acid; Antiinflammatory; Complement hemolytic activity

· 论文摘要 ·

金缕梅亚纲一些类群的植物化学及系统学研究

姜志宏 导师: 周荣汉

(植物化学分类研究室)

金缕梅亚纲 (Hamamelidaceae) 系统发育的研究对解决被子植物起源与进化的问题有重要作用, 本文试图从植物化学的角度探讨金缕梅亚纲的系统发育及其中一些科的系统地位。从枫香 (*Liquidambar formosana*) 和马尾树 (*Rhoiptelea chiliantha*) 树皮中共分离出 7 个化合物, 鉴定了其中 4 个, 从马尾树皮中分到的一个三萜酸为具有新骨架的化合物, 填补了三萜类化合物生源途径中的空缺; 采用 GC 法分析了金缕梅亚纲七种植物种子脂肪酸成分及其相对百分含量; 采用 GC/MS/DS 法鉴定了五种金缕梅亚纲植物叶中 132 个挥发性成分; 采用 TLC 法分析了五种环烯醚萜甙在金缕梅亚纲中的分布, 首次证实了在蕈树属 (*Altingia*) 和半枫荷属 (*Semiliquidambar*) 含有环烯醚萜类化合物。在以上的一些化学数据的基础上, 结合形态解剖、胚胎学资料对金缕梅科及相关科、马尾树科及相关科分别进行了数量化学分类学 (Numerical chemo-taxonomy) 研究。根据以上的研究结果, 综合现有的金缕梅亚纲的化学资料, 从化学系统学角度讨论了金缕梅亚纲中枫香亚科、马尾树科、交让木科、杜仲科和双颊果科的系统地位, 提出了关于金缕梅亚纲系统发育的一些新的观点。(全文待发表)

中药贯众类的生药学研究

马国祥 导师: 徐国钧 金蓉鸾 徐珞珊

(生药学教研室)

对贯众产区进行药源调查, 鉴定出 6 科 12 种原植物, 即: 粗茎鳞毛蕨 *Dryopteris crassirhizoma*、阔鳞鳞毛蕨 *Dryopteris champtoni*、贯众 *Cyrtomium fortunei*、荚果蕨 *Matteuccia struthiopteris*、蛾眉蕨 *Lunathyrium acrostichoides*、狗脊 *Woodwardia japonica*、胎生狗脊 *Woodwardia prolifera*、单芽狗脊 *Woodwardia unigenmata*、乌毛蕨 *Blechnum orientale*、紫萁 *Osmunda japonica*、分株紫萁 *Osmunda cinnamomea* var. *asoatoca*、桫欏 *Cyathea spinulosa*。从绵马贯众、紫萁、狗脊、单芽狗脊、贯众、乌毛蕨、荚果蕨等的显微鉴定发现, 分体中柱的形状和排列方式, 间隙腺毛、分泌细胞、分枝状细胞、淀粉粒等的有无和形态特征是鉴别要点。商品鉴定结果, 主流品种为绵马贯众、紫萁、荚果蕨、狗脊、单芽狗脊, 在新疆发现欧绵马。从绵马贯众中分离鉴定出东北贯众素 (dryocrassin) 和绵马酸 ABA (filicic acid ABA), 并对上述 2 种成分进行含量测定, 结果绵马贯众中分别含 4.01% 和 1.78%。(全文待发表)