

黄芩素滴丸对动物过敏反应的影响[△]

梁颖*, 杨新建, 王雷[#](天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120)

中图分类号 R285;R96

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)03-0206-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.03.04

摘要 目的:研究黄芩素滴丸对动物过敏反应的影响。方法:复制2,4-二硝基氯苯所致小鼠迟发型变态反应模型,实验分为6组,即空白对照(等量蒸馏水)、模型(等量蒸馏水)、地塞米松(20 mg/kg)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(400、200、100 mg/kg)组,测定迟发型变态反应模型小鼠耳肿胀度与脾、胸腺指数。复制低分子右旋糖酐所致小鼠搔痒反应模型,实验分为5组,即模型(等量蒸馏水)、苯海拉明(5 mg/kg)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(400、200、100 mg/kg)组,测定小鼠20 min内搔痒反应次数;分离豚鼠离体回肠,实验分为5组,即模型(组胺0.2 mg/ml)、苯海拉明(3.3 μg/ml+组胺0.2 mg/ml)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(0.27、0.13、0.07 mg/ml+组胺0.2 mg/ml)组,测定豚鼠离体肠管收缩幅度、收缩抑制率。结果:与模型组比较,黄芩素滴丸高、中、低剂量组耳肿胀度显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$);20 min内搔痒反应次数显著减少($P<0.01$);黄芩素滴丸高、中剂量组离体肠管收缩幅度显著减少,收缩抑制率显著增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:黄芩素滴丸对IV型变态反应有一定的治疗效果,对瘙痒症状有抑制作用,具有拮抗组胺的作用。

关键词 黄芩素滴丸;变态反应;抗过敏

Effects of Baicalin Dripping Pills on Allergic Reaction of Model Mice

LIANG Ying, YANG Xin-jian, WANG Lei(The Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Baicalin dripping pills on allergic reaction. METHODS: 2, 4-dinitrochlorobenzene induced delayed type hypersensitivity reaction was established. Mouse were divided into 6 groups, i.e. blank control group (constant volume of purified water), model group (constant volume of purified water), dexamethasone acetate group (20 mg/kg) and Baicalin dripping pills high-dose, medium-dose and low-dose groups (400, 200, 100 mg/kg). The ear swelling, spleen and thymus index of delayed hypersensitivity model mice were determined. Low molecular dextran induced itching reaction model both was established. Mouse were divided into 5 groups, i.e. model group (constant volume of purified water), diphenhydramine group (5 mg/kg) and Baicalin dripping pills high-dose, medium-dose and low-dose groups (400, 200, 100 mg/kg). The times of itching reaction in itch model mice were determined within 20 min. In the test about effects of Baicalin dripping pills on isolated ileum of guinea pig, samples were divided into 5 groups, namely, histamine, diphenhydramine (0.5 g/ml+histamine 0.2 mg/ml), Baicalin dripping pills high-dose, medium-dose and low-dose groups (0.27, 0.13, 0.07 mg/ml+histamine 0.2 mg/ml). The contraction amplitude and contraction suppression rate of isolated intestine from guinea pig were determined. RESULTS: Compared with model group, ear swelling of Baicalin dripping pills high-dose, medium-dose and low-dose groups decreased significantly ($P<0.01$ or $P<0.05$); the time of itching reaction within 20 min decreased significantly ($P<0.01$); Baicalin dripping pills high-dose and middle-dose groups significantly decreased, and contraction inhibition rate increased significantly ($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSION: Baicalin dripping pills has therapeutic effect on type IV hypersensitivity reactions, inhibit symptoms of itching and have antagonist role histamine.

KEY WORDS Baicalin dripping pills; Hypersensitivity reaction; Anti-allergy

黄芩是我国资源丰富的中药材之一,为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。黄芩在《神农本草经》中列为中品,有腐肠、空肠、经芩等别名,主要成分为黄酮类化合物,包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等。现代药理学研究表明,黄芩具有抗炎、解热、降压、抗变态反应等作用,还可抑制被动皮肤过敏反应、实验性气喘,并有抗组胺、抗胆

碱及罂粟样作用。本研究基于前期进行的黄芩苷局部皮肤给药的药理学研究^[1]与黄芩素滴丸体内药动学研究^[2]的实验结果,确定变态反应模型,以及黄芩素滴丸的给药剂量,从而研究黄芩素滴丸对动物过敏反应的影响。

1 材料

1.1 仪器

千分之一电子天平(日本AND株式会社);10B-1离体器官恒温浴槽(浙江镇海电讯厂);LW20-1物位仪换能器(上海医用电子仪器厂);XWT自动平衡记录仪(上海大华仪表厂)。

1.2 药品与试剂

黄芩素滴丸(天津市长征医院制备,批号:030403,丸质量

△ 基金项目:天津市科学技术重点攻关项目资助课题(No.033180311)

* 副主任药师。研究方向:中药制剂研发。电话:022-27285098。

E-mail: changzhengyj@sina.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:中药制剂研发。电话:022-27535955

40 mg,含黄芩苷 8 mg);醋酸地塞米松(天津药业集团有限公司,批号:020522);盐酸苯海拉明(天津力生制药股份有限公司,批号:0306003,规格:25 mg/片);小分子右旋糖苷(天津华津制药厂,批号:0203008);磷酸组胺(上海丽珠东风生物技术有限公司,生化试剂,批号:031002)。

1.3 动物

昆明种小鼠,♀♂兼半,体质量14~16 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[动物使用许可证号:SCXK-(京)2002-0003]。豚鼠,♀♂兼半,体质量250~300 g,由天津市武清区科达养殖中心提供。饲养室室温(23±3)℃,湿度45%~70%,定时通风,自然光照明。固体饲料由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供。动物自由摄取饲料和洁净水。

2 方法^[3-4]

2.1 复制模型与分组、给药

2.1.1 迟发型变态反应模型小鼠的复制与分组、给药 取小鼠60只,随机均分为6组,即空白对照(等量蒸馏水)、模型(等量蒸馏水)、地塞米松(20 mg/kg)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(400、200、100 mg/kg)组。地塞米松组实验当天ig给药1次;其余各组ig给药,每天1次,连续5 d。给药同时除空白对照组外,其余各组小鼠腹部剃毛(3 cm×3 cm),涂抹1% 2,4-二硝基氯苯溶液(0.05 ml/只),并于次日再次涂抹进行强化。末次给药后30 min在小鼠右耳涂抹2,4-二硝基氯苯溶液0.01 ml/只,24 h后脱臼处死小鼠。

2.1.2 搔痒模型小鼠的复制与分组、给药 取小鼠50只,随机均分为5组,即模型(等量蒸馏水)、苯海拉明(5 mg/kg)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(400、200、100 mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续3 d。末次给药30 min后ip 0.125 mg/ml的低分子右旋糖酐溶液(0.25 ml/20 g)以复制搔痒模型小鼠。

2.1.3 豚鼠离体回肠的制备与分组、给药 豚鼠8只,禁食24 h后击脑致昏迷,剖腹取出自盲肠向上回肠约20 cm,迅速放入充氧台氏液中,轻轻冲净腔内残留物质,剪下2~2.5 cm肠管,两端用缝合线部分结扎,上端同传感器相连,下端固定于离体器官测定仪的恒温浴槽底部,浴槽中加入(37±0.5)℃的台氏液30 ml,稳定10 min后均分为5组,即模型(组胺0.2 mg/ml)、苯海拉明(3.3 μg/ml+组胺0.2 mg/ml)与黄芩素滴丸高、中、低浓度(0.27、0.13、0.07 mg/ml+组胺0.2 mg/ml)组。

2.2 指标的测定

2.2.1 肿胀度、脾指数和胸腺指数的测定 沿小鼠耳廓基线剪下两耳,用7 mm 钻孔器分别在两耳同一部位打下耳片,称质量,以左右耳片质量之差作为肿胀度。同时取下小鼠的胸腺及脾脏称质量,分别以每10 g 体质量中的脾质量和胸腺质量作为脾指数和胸腺指数,比较2组间的差异。

2.2.2 搔痒反应次数的记录 记录ip低分子右旋糖酐溶液20 min后各组小鼠发生搔痒反应的次数。

2.2.3 收缩幅度与收缩抑制率的测定 记录肠管收缩幅度,分别与模型组肠管收缩幅度相比较,并计算收缩抑制率。

2.3 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 黄芩素滴丸对小鼠迟发型变态反应的影响

与空白对照组比较,模型组肿胀度显著升高($P < 0.01$);与

模型组比较,黄芩素滴丸高、中、低剂量组肿胀度显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。空白对照、模型组与黄芩素滴丸高、中、低剂量组脾指数、胸腺指数比较均无显著性差异($P > 0.05$)。黄芩素滴丸对小鼠迟发型变态反应的影响见表1、表2。

表1 黄芩素滴丸对小鼠迟发型变态反应(耳肿)的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effects of Baicalin dripping pills on delayed type hypersensitivity reaction (ear swelling) in mice($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,mg/kg	n	肿胀度,mg
空白对照组		10	1.0±0.7
模型组		10	5.3±3.7*
黄芩素滴丸高剂量组	400	10	1.3±1.2**
黄芩素滴丸中剂量组	200	10	2.1±1.0 [#]
黄芩素滴丸低剂量组	100	10	2.6±1.5 [#]
地塞米松组	20	10	1.9±1.2 [#]

与空白对照组比较: * $P < 0.01$;与模型组比较: [#] $P < 0.05$, ** $P < 0.01$
vs. blank control group: * $P < 0.01$; vs. model group: [#] $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 黄芩素滴丸对小鼠迟发型变态反应(脾、胸腺指数)的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of Baicalin dripping pills on delayed type hypersensitivity reaction(spleen and thymus index) in mice($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,mg/kg	n	脾指数,mg/10 g	胸腺指数,mg/10 g
空白对照组		10	57.17±8.69	35.69±5.52
模型组		10	54.32±9.40	31.80±10.01
黄芩素滴丸高剂量组	400	10	57.73±8.21	33.75±7.17
黄芩素滴丸中剂量组	200	10	61.42±5.82	32.43±8.29
黄芩素滴丸低剂量组	100	10	57.84±7.70	34.29±6.40
地塞米松组	20	10	40.90±9.37*	12.60±4.12**

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$
vs. model group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.2 黄芩素滴丸对小鼠搔痒反应的影响

与模型组比较,黄芩素滴丸高、中、低剂量组20 min内搔痒反应次数显著减少($P < 0.01$)。黄芩素滴丸对小鼠搔痒反应的影响见表3。

表3 黄芩素滴丸对小鼠搔痒反应的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of Baicalin dripping pills on low molecular weight dextran induced itching reaction in mice($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,mg/kg	n	20 min内搔痒反应次数
模型组		10	27.5±6.7
黄芩素滴丸高剂量组	400	10	11.6±3.2*
黄芩素滴丸中剂量组	200	10	13.5±3.6*
黄芩素滴丸低剂量组	100	10	16.9±6.3*
苯海拉明组	5	10	11.7±4.8*

与模型组比较: * $P < 0.01$
vs. model group: * $P < 0.01$

3.3 黄芩素滴丸对豚鼠离体肠管的影响

与模型组比较,黄芩素滴丸高、中剂量组收缩幅度显著降低,收缩抑制率显著增高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。黄芩素滴丸对豚鼠离体肠管的影响见表4。

4 讨论

IV型变态反应为迟发型变态反应^[5],其发病本质是效应T细胞介导的炎症反应和细胞毒作用,在临床上常见的疾病为过敏性鼻炎、支气管哮喘等。本实验研究表明,黄芩素滴丸对IV型变态反应有一定的治疗效果,有明显的抗过敏作用。

京大戟与红大戟的急性毒性和刺激性比较研究^Δ

李兴华*,钟丽娟,王晶晶(中国药科大学中药学院,南京 211198)

中图分类号 R285;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)03-0208-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.03.05

摘要 目的:比较京大戟与红大戟的急性毒性和刺激性。方法:分别制备京大戟与红大戟的水提物、醇提物,采用改良寇氏法测定各受试物的半数致死量(LD₅₀),比较两者急性毒性;采用家兔眼刺激和皮肤刺激实验,比较两者刺激性。结果:京大戟醇提物单次灌胃给药对小鼠的LD₅₀为36.91 g/kg,95%的可信区间为33.80~40.31 g/kg,而京大戟水提物与红大戟醇提物、水提物的LD₅₀值难以测出;京大戟醇提物对家兔眼和破损皮肤有强烈刺激性,水提物有轻度刺激性,而红大戟的醇提物和水提物均无刺激性。结论:京大戟具有一定的急性毒性和刺激性,而红大戟的急性毒性和刺激性均不明显,两者的安全性存在差异。
关键词 京大戟;红大戟;急性毒性;刺激性

Study on Acute Toxicity and Irritation of *Euphorbia pekinensis* and *Knoxia valerianoides*
LI Xing-hua, ZHONG Li-juan, WANG Jing-jing (School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the acute toxicity and irritation of *Euphorbia pekinensis* and *Knoxia valerianoides*. METHODS: *E. pekinensis* and *K. valerianoides* were extracted with alcohol or water respectively. LD₅₀ of samples were determined by modified Karber's method to compare the acute toxicity of them; eye and skin irritation test in rabbits were performed to compare irritation of them. RESULTS: The LD₅₀ of alcohol extract from *E. pekinensis* with single i.g. administration was 36.91 g/kg, and 95% CI was 33.80-40.31 g/kg. LD₅₀ of water extract from *E. pekinensis*, alcohol extract and water extract from *K. valerianoides* were difficult to estimate; alcohol extract from *E. pekinensis* showed severe irritation, also water extract showed slight irritation, but alcohol extract and water extract from *K. valerianoides* didn't show irritation. CONCLUSION: *E. pekinensis* showed acute toxicity and irritation, but those of *K. valerianoides* is not significant. There are significant differences in safety of them.
KEY WORDS *Euphorbia pekinensis*; *Knoxia valerianoides*; Acute toxicity; Irritation

2010年版《中国药典》(一部)收载有两种大戟,一种为京大戟,另一种为红大戟,对两者性味、归经、功能与主治以及用法与用量的规定均完全相同^[1]。然而京大戟为大戟科植物大戟 *Euphorbia pekinensis* Rupr.的干燥根,红大戟为茜草科植物红大戟 *Knoxia valerianoides* Thorel et Pitard的干燥块根,两者

的外观性状和内在成分都截然不同^[2]。本研究通过急性毒性实验和家兔眼刺激、皮肤刺激实验,对两者的急性毒性和刺激性进行比较,为其临床的安全与合理用药提供参考。

1 材料 1.1 仪器

表4 黄芩素滴丸对豚鼠离体肠管的影响
Tab 4 Effects of Baicalin dripping pills on isolated intestine of guinea pig

组别	终浓度	n	收缩幅度,mm	收缩抑制率,%
模型组		8	47.5±4.2	
黄芩素滴丸高剂量组	0.27 mg/ml	8	23.0±7.7*	51.5**
黄芩素滴丸中剂量组	0.13 mg/ml	8	36.0±4.9*	24.2*
黄芩素滴丸低剂量组	0.07 mg/ml	8	41.6±3.9	12.4
苯海拉明组	3.3 μg/ml	8	23.6±7.2	50.3

与模型组比较: *P<0.05, **P<0.01
vs.model group: *P<0.05, **P<0.01

黄芩素滴丸不溶于水,但与PEG4000混合制备成固体分散物后可增加其水溶性,因此将黄芩素与PEG4000制成滴丸剂可增加其体内吸收,提高治疗效果。

黄芩素滴丸ig给药,对2,4-二硝基氯苯所致小鼠迟发型
Δ 基金项目:中国药科大学人才引进启动基金项目(No.211153)
* 讲师,博士。研究方向:中药学。E-mail:lixh@cpu.edu.cn

变态反应性耳肿有一定治疗效果,表明其对IV型变态反应有一定疗效;对低分子右旋糖酐所致小鼠瘙痒反应有抑制作用,表明其对瘙痒症状有改善效果;可抑制组胺引起的豚鼠离体回肠收缩,表明其具有拮抗组胺的作用,有明显的抗过敏效果。

参考文献

[1] 杨新建,王雷. 黄芩苷局部皮肤给药对小鼠血管通透性及豚鼠离体回肠收缩的影响[J]. 中草药, 2004, 35(7): 800.
[2] 杨新建,王雷,梁颖. 黄芩苷滴丸的体内药动学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(4): 445.
[3] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 700、714、1 053.
[4] 陈奇. 中药药理实验方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 59.
[5] 吴志华. 皮肤性病学[M]. 广州: 广东科技出版社, 1997: 122.

(收稿日期:2012-02-06 修回日期:2012-06-19)