

槲果藤软膏治疗银屑病的实验研究

黄 华^{1*}, 刘 燕¹, 王歆君², 杨巧丽¹, 李 凡³

- (1. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 新疆 乌鲁木齐市 830004;
2. 新疆制药厂, 新疆 乌鲁木齐市 830032;
3. 克拉玛依市中心医院, 新疆 克拉玛依市 834000)

[摘要] 目的: 观察槲果藤软膏对银屑病动物模型的疗效及其抗炎、止痒等作用。方法: 观察计数小鼠尾部给药后鳞片表皮颗粒层形成情况; 计数处于有丝分裂中期的阴道基底细胞有丝分裂数, 并换算成有丝分裂指数; 观察记录右旋糖苷致小鼠瘙痒次数及瘙痒持续时间; 测定二甲苯致小鼠耳廓肿胀程度; 测定小鼠腹腔毛细血管炎性渗出。结果: 槲果藤软膏对小鼠尾部鳞片表皮颗粒层的形成具有显著的促进作用; 可明显抑制小鼠阴道上皮细胞有丝分裂; 能明显缓解右旋糖苷引起的小鼠瘙痒; 减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀程度并抑制小鼠腹腔毛细血管通透性增高。结论: 槲果藤软膏对小鼠银屑病模型有显著的治疗作用, 并具有抗炎、止痒等作用。

[关键词] 槲果藤; 银屑病; 治疗作用

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)10-0078-04

Experimental Investigations on the Action of *Capparis spinosa* L. Ointment for Treating Psoriasis

HUANG Hua^{1*}, LIU Yan¹, WANG Xinjun², YANG Qiao-li¹, LI Fan³

- (1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China;
2. Xinjiang Pharmaceutical Factory, Urumchi 830032, China;
3. Central Hospital of Kalamayi, Kalamayi 834000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of *Capparis spinosa* L. Ointment on treatment for animal models' psoriasis, and to observe its anti-inflammatory and itch-relieving actions. **Methods:** The percentage of the granular cells appeared on squamous slices of mice tails was analyzed, the mitosis index of vaginal bottom cell in mitosis metaphase chromosome was counted, and times and duration of mice's itching caused by dextran were observed. Auricle swelling caused by xylene and phlogistic exudation of celiac capillary vessel in mice were measured. **Results:** *Capparis spinosa* L. Ointment possessed significant promoting effect on the formation of granular layer in mouse tail scale epidermis, showed significant inhibiting effect on mice vaginal epithelial mitosis, marked itch-relieving effect, alleviating effect on mice's auricle swelling induced by xylene and restraining effect on mice's celiac capillary vessel permeability. **Conclusion:** These results indicate that *Capparis spinosa* L. Ointment has effect on treatment for psoriasis in mouse models, and it also has effects of anti-inflammation and analgesia on the experiment mice.

[Key words] *Capparis spinosa* L.; psoriasis; therapeutical effect

槌果藤 (*Capparis spinosa* L.) 又名野西瓜、刺山柑, 产地新疆, 维吾尔名“开派”, 白花菜科植物, 为传统维吾尔药材, 药用其干燥果实, 秋季采摘。据报道, 槌果藤具有抗炎镇痛、抗菌、抗氧化等多种药理活性^[1]; 槌果藤 95% 的乙醇提取物有抗银屑病作用^[2]。

槌果藤软膏由槌果藤单味药材组成, 制备工艺为槌果藤药材加适量乙醇回流提取 2 次, 提取液合并后过滤并浓缩至含生药 $2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与适量甘油混合加热作为水相; 取硬脂酸、白凡士林、单硬脂酸甘油酯、月桂氮卓酮适量熔融后作为油相; 十二烷基硫酸钠、对羟基苯甲酸乙酯适量加热使溶于水中作为乳化剂, 在适宜温度下, 依次将水相和乳化剂加入油相中, 搅拌使乳化完全, 即得。槌果藤软膏含生药 $1 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$, 含基质 $0.406 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$, 主要有效成分总生物碱含量(以盐酸水苏碱计) 不低于 $18 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。本文通过实验研究观察槌果藤软膏对动物银屑病模型的治疗作用及其在抗炎、止痒等方面的功效, 为临床应用提供药理学依据。

1 材料

1.1 药物 槌果藤软膏, 棕色软膏剂, 临床拟用剂量为成人 3.5 g (软膏)/d, 由新疆药物研究所药剂室提供, 批号 070820; 阳性对照药丙酸氯倍他索乳膏, 规格 $10 \text{ g}: 2 \text{ mg}$, 芜湖三益制药有限公司, 批号 070608。

1.2 试剂 己烯雌酚注射液, 上海通用药业股份有限公司, 批号 060102; 秋水仙碱, 云南省玉溪望子陇生物制药有限公司, 批号 20070401; 右旋糖酐, 新疆制药厂, 批号 07120542; 二甲苯, 西安化学试剂厂, 批号 20060815; 冰醋酸, 西安化学试剂厂, 批号 020701; 伊文思蓝, 西安化学试剂厂, 批号 010613。

1.3 动物及饲养条件 昆明种小鼠, 雌雄兼用, 体重 $18 \sim 22 \text{ g}$, 由新疆医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号: 新医动字 SYXK(新) 2003-0001。

1.4 仪器 BS200S 型电子天平, 北京赛多利斯天平有限公司; SW-CF-IF 净化工作台, 苏净集团安泰公司; 722 型分光光度计, 上海第三分析仪器厂; GMXS-280 型手提式压力蒸汽消毒器, 上海博迅实业有限公司医疗仪器厂; 80-2 离心沉淀器, 江苏省金坛市医疗仪器厂。

2 方法与结果

2.1 对小鼠尾部鳞片表皮颗粒层形成的影响^[3-5]

取小鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 $18 \sim 22 \text{ g}$, 按体重、性别随机分为 5 组, 每组 12 只, 即对照组(给予 $450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的软膏基质)、丙酸氯倍他索乳膏 450 mg (软膏) $\cdot \text{kg}^{-1}$ 组和槌果藤软膏 $225, 450, 900 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3 个剂量组。于小鼠尾部涂抹给药, 面积约 1 cm^2 , 1 次/d, 连续 14 d。末次给药后 2 h, 处死小鼠, 从距鼠尾根部 2 cm 处切取皮肤, 用 10% 甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋切片, HE 染色, 光镜下观察, 计数每 100 个鳞片中有颗粒层的鳞片数, 数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 进行组间均数的 t 检验。

结果表明, 与对照组比较, 槌果藤软膏各剂量和丙酸氯倍他索乳膏对小鼠尾部鳞片表皮颗粒层的形成均具有显著的促进作用, 见表 1。

表 1 槌果藤软膏对小鼠尾部鳞片表皮颗粒形成的影响 $(\bar{x} \pm s)$

组别	样本数 (例)	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	每 100 个鳞片中有颗粒层的鳞片数
对照组	11	—	6.52 ± 1.76
丙酸氯倍他索乳膏组	9	450	$11.49 \pm 4.91^{2)}$
槌果藤软膏组	11	225	$11.94 \pm 5.18^{2)}$
	7	450	$13.93 \pm 3.91^{2)}$
	10	900	$13.00 \pm 4.98^{2)}$

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

2.2 对小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的影响^[3-5] 取雌性小鼠 50 只, 腹腔注射己烯雌酚 0.2 mg /只, 1 次/d, 连续 3 d, 使其处于雌激素期。第 4 d 将小鼠随机分为模型对照组、丙酸氯倍他索乳膏组和槌果藤软膏 3 个剂量组, 每组 10 只, 于小鼠阴道给药, 剂量同 2.1, 1 次/d, 连续 3 d。末次给药后 1 h, 每组小鼠腹腔注射秋水仙碱 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 使其细胞处于有丝分裂中期以便计数。6 h 后处死小鼠, 取其阴道组织, 用 10% 甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, HE 染色, 光镜下观察, 计数 300 个阴道基底细胞的有丝分裂数, 换算成 100 个基底细胞的有丝分裂数, 即有丝分裂指数, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 进行组间均数的 t 检验。

结果表明, 与模型对照组比较, 槌果藤软膏各剂量和丙酸氯倍他索乳膏对己烯雌酚处理小鼠阴道上皮细胞有丝分裂均具有显著的抑制作用。见表 2。

2.3 对右旋糖酐所致小鼠皮肤瘙痒的影响^[2] 取小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 $18 \sim 22 \text{ g}$, 分组及给药剂量同 2.2。在小鼠背部去毛约 2 cm^2 后, 将受试药均匀涂于脱毛区皮肤上, 1 次/d, 连续 3 d。于末次给药

表 2 槲果藤软膏对己烯雌酚处理小鼠阴道
上皮细胞有丝分裂的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	有丝分裂指数
模型对照组	—	14.60 ± 5.89
丙酸氯倍他索乳膏组	450	6.80 ± 4.13 ²⁾
槲果藤软膏组	225	9.70 ± 3.53 ¹⁾
	450	8.67 ± 4.22 ¹⁾
	900	7.80 ± 3.49 ²⁾

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)

后 30 min, 每鼠尾 iv 0.025% 右旋糖酐 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 立即观察并记录 30 min 内小鼠瘙痒次数及每次瘙痒持续时间(以小鼠前爪搔抓头部, 后爪搔抓躯干, 嘴咬全身各部位作为瘙痒指征), 计算 30 min 瘙痒持续的总时间, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 进行组间均数的 t 检验。

结果表明, 与模型对照组比较, 槲果藤软膏中、大剂量和丙酸氯倍他索乳膏均能明显减少右旋糖酐所致小鼠瘙痒次数及瘙痒持续总时间, 见表 3。

表 3 槲果藤软膏对右旋糖酐所致
小鼠皮肤瘙痒的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	瘙痒次数 (次)	瘙痒持续 总时间(s)
模型对照组	—	19.10 ± 5.22	124.50 ± 24.38
丙酸氯倍他索乳膏组	450	12.50 ± 5.93 ¹⁾	89.20 ± 15.29 ²⁾
槲果藤软膏组	225	14.80 ± 4.64	105.30 ± 20.65
	450	13.30 ± 4.35 ¹⁾	92.50 ± 19.25 ²⁾
	900	12.60 ± 4.27 ²⁾	87.10 ± 21.45 ²⁾

2.4 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响^[2] 取小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 18~ 22 g, 分组及给药剂量同 2.3, 于小鼠右耳廓涂抹给药, 1 次/d, 连续 7 d。于末次给药后 1.5 h 洗去药液, 将 20 μL 二甲苯均匀涂抹于小鼠右耳廓两面致炎, 以左耳作对照。30 min 后脱颈椎处死小鼠, 用直径 6 mm 打孔器分别在左右耳对称部位打下圆形耳片, 精密称重, 计算各组小鼠左、右耳片重量差值作为耳廓肿胀度, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 进行组间均数的 t 检验。并计算各给药组肿胀抑制率:

肿胀抑制率(%) = (对照组肿胀度 - 给药组肿胀度) / 对照组肿胀度 × 100%

结果表明, 与模型对照组比较, 槲果藤软膏中、大剂量和丙酸氯倍他索乳膏均能明显抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀, 见表 4。

表 4 槲果藤软膏对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	肿胀度 (mg)	抑制率 (%)
模型对照组	—	80.3 ± 25.3	—
丙酸氯倍他索乳膏组	450	47.2 ± 26.1 ²⁾	41.2
槲果藤软膏组	225	62.9 ± 24.9	21.7
	450	56.6 ± 23.7 ¹⁾	29.5
	900	48.4 ± 23.6 ²⁾	39.7

2.5 对冰醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响^[2] 取小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 18~ 22 g, 分组及给药同 2.3。于末次给药后 1.5 h, 每鼠 iv 0.5% 的伊文思蓝生理盐水溶液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 并立即 ip 0.6% 冰醋酸 0.2 mL/只。15 min 后脱颈椎处死小鼠, 用 6 mL 生理盐水反复抽吸冲洗腹腔, 吸出冲洗液, 合并后以生理盐水稀释至 10 mL, 混匀, $1000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液于 590 nm 处测定吸光度值, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 进行组间均数的 t 检验。计算给药组对腹腔毛细血管通透性增高的抑制率:

抑制率(%) = (对照组 A590 - 给药组 A590) / 对照组 A590 × 100%

结果表明, 与对照组比较, 槲果藤软膏各剂量和丙酸氯倍他索乳膏均能显著抑制冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高, 见表 5。

表 5 对冰醋酸致小鼠腹腔毛细血管
通透性增高的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	吸光度 (A)	抑制率 (%)
模型对照组	—	0.388 ± 0.068	—
丙酸氯倍他索乳膏组	450	0.209 ± 0.035 ²⁾	46.1
槲果藤软膏组	225	0.312 ± 0.076 ¹⁾	19.4
	450	0.247 ± 0.064 ²⁾	36.3
	900	0.213 ± 0.041 ²⁾	45.1

3 讨论

银屑病是一种常见的慢性炎性皮肤病, 其发病机制涉及遗传、炎症介质、微循环障碍、细胞增殖与凋亡等多种因素, 但其根本的病因尚无定论, 目前还没有完全治愈的办法。在临床能有效控制银屑病发病症状的药物也很有限。

银屑病表皮特点为增生过快和分化不全, 小鼠尾部表皮的角化缺少颗粒形成的过程, 与银屑病表皮角化不全有相似的特点, 且鼠尾鳞片的角化过程

与人类银屑病表皮有类似;另外雌激素周期中小鼠阴道上皮增生活跃,细胞转换加快,类似银屑病表皮增生过快的特点;这两种模型为目前研究银屑病药物最常用的动物模型。槌果藤软膏对上述两种实验模型均显示出良好的疗效,同时兼有抗炎、止痒等功效,结果提示其可在临床作为治疗银屑病的有效药物;其控制和改善银屑病症状的免疫学机制还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 米新陵,惠 艳. 维吾尔药用植物槌果藤研究现状[J] 新疆医学, 2006, 36: 159-161.

- [2] 华 伟,李 凡,惠 艳,等. 槌果藤提取物对银屑病样病样小鼠模型作用的实验研究. 中国中西医结合皮肤性病学杂志. 2008, 7(3): 138-141.
- [3] 张 宏,杨 煜,徐 宏,等. 消银胶囊对小鼠银屑病模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 51-52.
- [4] 张爱军,李兴华,王美纳,等. 辣椒素对银屑病小鼠模型的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(6): 333-334.
- [5] 张兰兰,黄昌全,张忠义,等. 钩吻素子治疗银屑病样动物模型的疗效观察[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(5): 547-549.
- [6] 郑利星. 银屑病发病机制研究进展[J]. 临床误诊误治, 2006, 19(5): 61-63.