

# 贯叶连翘提取物和盐酸赖氨酸复方(赖金丝)的抗炎作用研究

贾永蕊, 胡 然, 库宝善  
(北京大学医学部药理系, 北京 100083)

**摘要:**目的: 了解贯叶连翘提取物和盐酸赖氨酸复方(2:1, 赖金丝)的抗炎作用。方法: 采用小鼠耳壳二甲苯性炎症法、小鼠滤纸片诱发肉芽肿法和醋酸致小鼠腹腔毛细管通透性增高法。结果: 赖金丝能显著抑制小鼠耳肿胀, 抑制肉芽组织增生, 降低腹腔毛细血管通透性。结论: 赖金丝可以抑制急性炎症, 其作用机制可能与抑制毛细血管通透性有关; 可以抑制肉芽组织增生。

**关键词:** 贯叶连翘; 盐酸赖氨酸; 赖金丝; 抗炎

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)02-0034-03

## Study on Anti-inflammatory Effects of the Complex(LaiJinsi) of EHPL and Lysine Hydrochloride

JIA Yong-rui, HU Ran, KU Bao-shan

(Department of Pharmacology, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China)

**Abstract:** Objective: To find out the anti-inflammatory effects of the complex(LaiJinsi, 2:1) of extract of *Hypericum perforatum* L (EHPL) and lysine hydrochloride. Method: The models of xylene-induced ear edema, vascular permeability increased by acetic acid and granuloma induced by filter paper flip in mice were used in the study. Result: LaiJinsi could inhibit the ear edema, granuloma proliferation and reduce vascular permeability significantly in mice. Conclusion: LaiJinsi could inhibit the progress of acute inflammation, the probable mechanism may be related to inhibition of vascular permeability; could inhibit the proliferation of granuloma.

**Key words:** *Hypericum perforatum* L; lysine hydrochloride; LaiJinsi; anti-inflammatory effect

贯叶连翘(贯叶金丝桃, *Hypericum perforatum* L, HPL), 又名圣约翰草(St. John's wort), 为多年生连翘属植物, 分布极广, 北美、欧洲和亚洲均有分布。商品干药材主要是植物顶部开花的部分, 包括叶、未开的芽及花。含多种具有生物活性的化学成分, 如金丝桃素(hypericin), 贯叶金丝桃素(hyperforin)和伪金丝桃素(pseudohypericin)等, 在欧洲(尤其是德国)广泛用于轻中度抑郁症的治疗, 近年来对其抗病毒、抗菌和抗炎镇痛作用的研究逐渐增多<sup>[1]</sup>。本试验所用贯叶连翘提取物是由 80% 乙醇提取法获得, 金丝桃素含量为 3%。赖氨酸是一种必需氨基酸, 具有抗单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒作用。另外, 赖氨酸参与能量代谢, 补充一定量赖氨酸可以改善机体的营养状态<sup>[2]</sup>。本实验室把盐酸赖氨酸和贯叶连翘提取物按正交设计原理以不同比例配伍, 进行抗单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒和镇痛试验研究, 结果显示

剂量相同时贯叶连翘提取物: 盐酸赖氨酸= 2:1(赖金丝)的抗病毒及镇痛效果最理想。鉴于疱疹病毒感染的主要症状是疼痛和炎症, 故本研究主要是针对赖金丝的抗炎作用进行研究。

### 1 材料

**1.1 药物与试剂** 贯叶连翘提取物(EHPL, 广西南宁邕江制药厂提供, 批号: 1605795, 金丝桃素含量 3%, 棕色瓶避光保存), 盐酸赖氨酸(广西南宁邕江制药厂生产, 纯度 98.5%), 吲哚美辛(石家庄制药集团欧意药业有限公司生产), 羧甲基纤维素钠(CMC, 中国医药上海化学试剂站生产), 阿司匹林(山东新华制药股份有限公司生产), 二甲苯(北京化工厂生产), 醋酸(北京化工厂生产), Evan's 蓝(中国医药公司北京采购供应站)。

贯叶连翘提取物和盐酸赖氨酸按 2:1 混合后, 用 0.25% CMC 制成所需浓度的混悬液, 吲哚美辛及阿司匹林均研磨成细粉后用 0.25% CMC 制成混悬液。对照组用等容积 0.25% CMC。

1.2 动物 ICR 小鼠,雌雄各半,18~ 22g,自由食水,由北京大学医学部试验动物中心提供,合格证号 SCXK II-0004。

1.3 仪器 打孔器, AB104-N 型电子天平(上海 Mettler-Toledo 仪器公司),手术器械, HH. BI1420 型烘干箱(天津市中环科技开发公司),注射器, Tu-1800 型 721 分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

## 2 试验方法

试验分组和给药 小鼠 50 只随机分为 5 组,每组 10 只,分别为:赖金丝 500mg/kg、250mg/kg、125mg/kg、吡啶美辛 10mg/kg 或阿司匹林 300mg/kg,对照组给予等容量的 0.25% CMC(ig, 吡啶美辛组 ip 给药),每天一次,连续给药 7d。

2.1 二甲苯性炎症 连续给药 7d,末次给药后 1h,将 30μl 二甲苯涂于小鼠右耳,两侧涂匀,左耳作为对照。2h 后处死动物,将左右两耳剪下,用直径 6mm 打孔器在两耳相同部位打孔,将取下的耳片在天平上称重,以左右两耳片重量之差为肿胀程度指标,计算肿胀抑制率。

2.2 滤纸片诱发肉芽肿 小鼠用戊巴比妥钠 50mg/kg 麻醉后,下腹部消毒,沿正中线剪开皮肤,分离皮下组织,于左右腹股沟皮下各埋入重量约 2.7~ 2.8mg 的灭菌滤纸片(直径为 6mm),缝合皮肤,术后 12h 开始给药,连续 7d,末次给药后 12h 处死动物,剥出周围已包裹肉芽组织的滤纸片,在 60℃烘箱干燥 24h 后称量,减去原有纸片的重量,即为肉芽组织净重。以 mg(肉芽肿重)/10g(体重),作为肉芽肿增殖指数,并计算药物对肉芽组织增生的抑制率。

2.3 对腹腔毛细血管通透性的影响 连续给药 7d,每天一次,于末次给药后 1h,尾静脉注射 1% Evan's 蓝,0.1ml/10g,随即 ip 0.6% 醋酸,0.1ml/10g,20min 后处死动物,用 6ml NS 分 3 次冲洗腹腔,收集冲洗液置于预先加入 0.1ml 0.1N NaOH 的试管中,用 NS 补充至 10ml,混匀静置 2h,取上清液于 721 分光光度计 590nm 测 A 值,以 A 值表示 Evan's 蓝含量。

统计方法 所有结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 Excel 2000 软件进行组间双尾 *t* 检验,  $P < 0.05$  为显著性差异。

## 3 试验结果

3.1 赖金丝对小鼠耳壳二甲苯致炎的影响 与 CMC 组相比,赖金丝的高(500mg/kg)、中(250mg/kg)、低(125mg/kg)剂量对小鼠二甲苯性耳壳炎症均

有显著抑制作用,中剂量(250mg/kg)组与对照组相比抑制率(50.69%)最高,不及 ip 吡啶美辛组(75.35%)的抗炎效果。结果见表 1。

表 1 赖金丝对小鼠耳壳二甲苯性炎症的影响( $\bar{x} \pm s; n = 10$ )

组别	剂量(mg/kg, ig)	肿胀度(mg)	抑制率(%)
CMC	等容量	10.18 ± 3.27	
吡啶美辛	10(ip)	2.51 ± 3.32 <sup>**</sup>	75.35
	125	6.49 ± 1.81 <sup>**</sup>	36.25
赖金丝	250	5.02 ± 2.50 <sup>***</sup>	50.69
	500	5.32 ± 3.35 <sup>**</sup>	47.64

注:与对照组相比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.001$ , \*\*\*  $P < 0.001$

3.2 赖金丝对小鼠纸片诱发肉芽肿的影响 与 CMC 组相比,赖会丝的高(500mg/kg)、中(250mg/kg)、低(125mg/kg)剂量,对小鼠纸片诱发的肉芽肿均有显著抑制作用,各组之间无统计学差异,抑制效果似较阿司匹林为佳。结果见表 2。

3.3 赖金丝对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 与 CMC 组相比,赖金丝的高(500mg/kg)、中(250mg/kg)剂量,能显著降低小鼠腹腔毛细血管通透性,减少 Evan's 蓝渗出量,抑制率低于阿司匹林。结果见表 3。

表 2 赖金丝对小鼠纸片诱发肉芽肿的影响( $\bar{x} \pm s; n = 10$ )

组别	剂量(mg/kg, ig)	肉芽肿增殖指数 (mg/10g)	抑制率(%)
CMC	等容量	15.65 ± 4.38	
阿司匹林	300	11.56 ± 3.04 <sup>*</sup>	26.14
	125	11.09 ± 4.34 <sup>*</sup>	28.64
赖金丝	250	11.14 ± 4.25 <sup>*</sup>	28.81
	500	11.17 ± 2.89 <sup>*</sup>	29.22

表 3 赖金丝对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响( $\bar{x} \pm s; n = 10$ )

组别	剂量(mg/kg, ig)	A	抑制率(%)
CMC	等容量	0.134 ± 0.041	
阿司匹林	300	0.073 ± 0.018 <sup>**</sup>	45.49
	125	0.101 ± 0.030	24.18
赖金丝	250	0.094 ± 0.036 <sup>*</sup>	29.97
	500	0.096 ± 0.033 <sup>*</sup>	28.20

## 4 讨论

贯叶连翘提取物(EHPL)的抗抑郁作用已为人们所公认,与经典抗抑郁药相比副作用较少,作用温

和,因此许多国家把其作为非处方药,甚至作为保健药使用。但近年来其抗病毒、镇痛和抗炎作用也日益引起人们关注。

试验证明 EHPL 的冷冻干燥制品能抑制炎症和白细胞浸润<sup>[3]</sup>。EHPL 可以显著抑制角叉菜胶引起的大鼠足肿胀<sup>[4]</sup>。另有实验证实, EHPL 可以显著缩短福尔马林实验中小鼠的舔脚时间<sup>[5]</sup>。EHPL 的抗炎作用,可能与其中的贯叶金丝桃素、金丝桃素抑制 5-脂氧化酶和 COX-1(环氧化酶 1)的活性有关,进而抑制了炎症介质白细胞三烯 B<sub>4</sub>(LB<sub>4</sub>)和 PGE<sub>2</sub> 的生成<sup>[6]</sup>。

本实验室的前期工作已证实贯叶连翘提取物(含金丝桃素 3%)和盐酸赖氨酸配伍(2:1,赖金丝)具有理想的镇痛和抗疱疹病毒作用。鉴于患者单纯疱疹和带状疱疹发作的主要症状是疼痛和急性炎症,所以本研究设计了几种炎症实验,观察赖金丝的抗炎效果。结果表明,赖金丝对以血浆蛋白渗出为主的急性炎症和以肉芽组织增生为主的慢性炎症,

均有显著抑制作用,还能显著抑制小鼠腹腔毛细血管通透性。

#### 参考文献:

- [1] 李红,江怀春,邹国林.贯叶连翘活性成分的研究进展[J].中草药,2001,32(7):657.
- [2] Benecia F, Beneddti R, Gamba G, et al. Intranasal infection with herpes simplex virus type 1(HSV-1) in undernourished rats[J]. Nutrition Research, 2001, 21: 1435.
- [3] 梁巧丽,高宏成.金丝桃素的研究进展[J].中草药,1999,30(9):705.
- [4] Bintug O, Sebnem A, Esin G, et al. Hypericum triquetrifolium Turra. Extract exhibits anti-inflammatory activity in the rat[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2002, 80: 207.
- [5] Tjolsen, A, Berge O, Hunskaar S, et al. The formalin test: An evaluation of the method[J]. Pain, 1992, 51: 5.
- [6] Albert D, zundorf I, Dingemann T, et al. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase 1 and 5-lipoxygenase[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64: 1767.