

萆澄茄不同极性提取物的抗炎镇痛利胆作用^Δ

张小丽^{1*}, 姜姗姗¹, 陈瑞明¹, 张亚红¹, 李芳¹, 柴焱¹, 张天²(1.陕西省中医药研究院中药研究所, 西安 710003; 2.中国药科大学药学院, 南京 211198)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)19-1744-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.19.05

摘要 目的:研究萆澄茄不同极性提取物的抗炎镇痛利胆作用。方法:通过小鼠甩尾实验测定甩尾潜伏期以观察萆澄茄不同极性提取物的镇痛作用;通过小鼠耳廓肿胀实验测定耳廓肿胀度以观察萆澄茄不同极性提取物的抗炎作用;通过大鼠、小鼠利胆实验测定胆汁量以观察萆澄茄不同极性提取物的利胆作用。结果:1.6、0.8 g/kg 萆澄茄醚提取物, 2.4、1.2 g/kg 萆澄茄醇提取物, 4.0、2.0 g/kg 萆澄茄水提取物, 3.6、1.8 g/kg 萆澄茄混合物能明显延长小鼠甩尾潜伏期;1.6、0.8 g/kg 萆澄茄醚提取物, 2.4 g/kg 萆澄茄醇提取物, 1.8 g/kg 萆澄茄混合物能明显减少小鼠耳廓肿胀度;1.20 g/kg 萆澄茄醚提取物、1.70 g/kg 萆澄茄醇提取物、2.80 g/kg 萆澄茄水提取物、2.55 g/kg 萆澄茄混合物能明显增加大鼠1、3 h胆汁分泌量;1.20 g/kg 萆澄茄醚提取物、1.70 g/kg 萆澄茄醇提取物、2.55 g/kg 萆澄茄混合物能明显增加大鼠2 h胆汁分泌量;1.20 g/kg 萆澄茄醚提取物、1.70 g/kg 萆澄茄醇提取物能明显增加大鼠5 h胆汁分泌量;1.20 g/kg 萆澄茄醚提取物能明显增加大鼠4、6 h胆汁分泌量。1.6 g/kg 萆澄茄醚提取物、2.4 g/kg 萆澄茄醇提取物、4.0 g/kg 萆澄茄水提取物、3.6 g/kg 萆澄茄混合物能明显增加小鼠胆汁分泌量。结论:萆澄茄不同极性提取物具有抗炎镇痛利胆作用,有助于消除胆道炎症和症状,其中萆澄茄醚提取物作用较强。

关键词 萆澄茄提取物;抗炎;镇痛;利胆;实验研究

Cholagogic, Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Various Polar Extracts of *Listsea cubeba*

ZHANG Xiao-li¹, JIANG Shan-shan¹, CHEN Rui-ming¹, ZHANG Ya-hong¹, LI Fang¹, CHAI Yan¹, ZHANG Tian²
(1. Institute for TCM Research, Shaanxi Provincial Academy of TCM, Xi'an 710003, 2. College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the cholagogic, analgesic and anti-inflammatory effects of various polar extracts of *Listsea cubeba*. METHODS: The swinging tail test and ear swelling test were adopted to observe the analgesic and anti-inflammatory of various polar extracts of *L. cubeba* on mice, respectively. The cholagogic test was used to determine the amount of bile secretion in rats and mice so as to observe cholagogic effect of various polar extracts of *L. cubeba*. RESULTS: 1.6, 0.8 g/kg ether extracts of *L. cubeba*, 2.4, 1.2 g/kg ethanol extracts of *L. cubeba*, 4.0, 2.0 g/kg water extracts of *L. cubeba* and 3.6, 1.8 g/kg *L. cubeba* mixture could prolong incubation of swinging tail; 1.6, 0.8 g/kg ether extracts of *L. cubeba*, 2.4 g/kg ethanol extracts of *L. cubeba*, 1.8 g/kg *L. cubeba* mixture could reduce ear swelling; 1.2 g/kg ether extracts of *L. cubeba*, 1.7 g/kg ethanol extracts of *L. cubeba*, 2.8 water extracts of *L. cubeba* and 2.55 g/kg *L. cubeba* mixture could increase the bile secretion of rats within 1 and 3 h and that of mice significantly. 1.2 g/kg ether extracts of *L. cubeba*, 1.7 g/kg ethanol extracts of *L. cubeba* and 2.55 g/kg *L. cubeba* mixture could increase the bile secretion of rats within 2 h. 1.2 g/kg ether extracts of *L. cubeba*, 1.7 g/kg ethanol extracts of *L. cubeba* could increase the bile secretion of rats within 5 h. 1.2 g/kg ether extracts of *L. cubeba* could increase the bile secretion of rats within 4 and 6 h. 1.6 g/kg ether extracts of *L. cubeba*, 2.4 g/kg ethanol extracts of *L. cubeba*, 4.0 water extracts of *L. cubeba* and 3.6 g/kg *L. cubeba* mixture could increase the bile secretion of mice. CONCLUSIONS: Various polar extracts of *L. cubeba* have cholagogic, analgesic and anti-inflammatory effects, which help to eliminate the inflammation of biliary passage and the symptoms. The effects of ether extracts of *L. cubeba* are comparatively stronger.

KEYWORDS *Listsea cubeba* extracts; Anti-inflammatory; Analgesic; Cholagogic; Experimental study

萆澄茄(*Listsea cubeba*)又名山鸡椒、山苍子,系樟科木姜子属植物山鸡椒*Listsea cubeba*(Lour.)Pers.的成熟果实。笔者前期实验发现萆澄茄有利胆、镇痛、抗炎、抗溃疡和抗腹泻作用,为了明确萆澄茄抗炎、镇痛、利胆作用及其有效部位,笔者又进行了萆澄茄不同极性提取物的抗炎、镇痛及利胆作用的系统研究。

1 材料

1.1 仪器

TBA-40FR型全自动生化分析仪(日本东芝公司);AL104型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);YLS-12A型鼠尾光照测痛仪(山东省医学科学院设备站)。

1.2 药材

萆澄茄购于西安市药材公司,产地是四川省,由陕西省中医药研究院化学研究室李芳副研究员鉴定为真品并提供提取物(1 g醚提取物相当于原药材12.0 g,1 g醇提取物相当于原药

^Δ 基金项目:陕西省中医药管理局科研项目(No.2007-63)

* 研究员。研究方向:药理学。E-mail: zhangxiaoli8788@163.com

材 8.2 g, 1 g 水提取物相当于原药材 5.1 g, 混合物按提取比例混合)。

1.3 药品与试剂

熊去氧胆酸片(成都市渝江制药厂,批号:1021463,规格:50 mg);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)测试盒由北京九强生物技术有限公司提供;其余药品、试剂均由宁波美康生物科技有限公司提供。

1.4 动物

ICR 小鼠,体质量 18~22 g;SD 大鼠,180~220 g,♀ ♂ 兼半,由西安交通大学医学院实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(陕)2007-001]。实验室温度:18~23 ℃,相对湿度:45~65%,食固体专用饲料,辅以青饲料,自由饮水。每天打扫鼠笼 1 次。

2 方法

2.1 萆澄茄不同极性提取物对小鼠甩尾潜伏期的影响

用鼠尾光照测痛仪筛选,痛阈 < 3 s 或 > 10 s 者剔除,选出 120 只合格 ICR 小鼠随机均分为 10 组,即模型(等容生理盐水)组,萆澄茄水提取物高、低剂量(4.0、2.0 g/kg)组,萆澄茄醇提取物高、低剂量(2.4、1.2 g/kg)组,萆澄茄醚提取物高、低剂量(1.6、0.8 g/kg)组,萆澄茄混合物高、低剂量(3.6、1.8 g/kg)组,吗啡(200 mg/kg)组,除吗啡组在实验当天 ip 给药 0.02 g/kg 外,其余各组 ig 给药,每天 1 次,连续 7 d。末次给药 45、90 min 后,将小鼠尾部放入鼠尾光照测痛仪中,分别记录小鼠尾自放入仪器至甩尾的时间,作为小鼠的甩尾潜伏期。

2.2 萆澄茄不同极性提取物对小鼠耳廓肿胀度的影响

120 只 ICR 小鼠随机均分为 10 组,即模型(等容生理盐水)组,萆澄茄水提取物高、低剂量(4.0、2.0 g/kg)组,萆澄茄醇提取物高、低剂量(2.4、1.2 g/kg)组,萆澄茄醚提取物高、低剂量(1.6、0.8 g/kg)组,萆澄茄混合物高、低剂量(3.6、1.8 g/kg)组,阿司匹林(0.3 g/kg)组。除阿司匹林组在实验当天 ig 给药 0.3 g/kg 外,其余各组 ig 给药,每天 1 次,连续 7 d。末次给药后 45 min,右耳滴二甲苯 20 μl,20 min 后处死小鼠,用 7 mm 打孔器在左右耳相同位置打耳片称质量,两耳片质量之差为耳廓肿胀度。

2.3 萆澄茄不同极性提取物对大鼠胆汁排泄量的影响

60 只 SD 大鼠随机均分为 6 组,即正常对照(等容生理盐水)组、萆澄茄水提取物(2.80 g/kg)组、萆澄茄醇提取物(1.70 g/kg)组、萆澄茄醚提取物(1.20 g/kg)组、萆澄茄混合物(2.55 g/kg)组、熊去氧胆酸(56 mg/kg)组。ig 给药,每天 2 次,连续 14 d。末次给药 1 h 后,10% 的乌拉坦麻醉,胆总管插管,记录大鼠 1~6 h 的胆汁量。

2.4 萆澄茄不同极性提取物对小鼠胆汁排泄量的影响

90 只 ICR 小鼠随机均分为 6 组,即正常对照(等容生理盐水)组、萆澄茄水提取物(4.0 g/kg)组、萆澄茄醇提取物(2.4 g/kg)组、萆澄茄醚提取物(1.6 g/kg)组、萆澄茄混合物(3.6 g/kg)组、熊去氧胆酸(80 mg/kg)组。ig 给药,每天 1 次,连续 14 d。末次给药 1 h 后,立即处死小鼠,迅速剥离胆囊,并测胆汁量。

3 结果

3.1 萆澄茄不同极性提取物对小鼠甩尾潜伏期的影响

与模型组比较,萆澄茄水提取物高、低剂量组,萆澄茄醇提取物高、低剂量组,萆澄茄醚提取物高、低剂量组,萆澄茄混合物高、低剂量组小鼠甩尾潜伏期延长,差异有统计学意义($P < 0.01$)。萆澄茄不同极性提取物对小鼠甩尾潜伏期的影响见表 1。

表 1 萆澄茄不同极性提取物对小鼠甩尾潜伏期的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of various polar extracts of *L. cubeba* on swinging tail incubation of mice($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量, g/kg	n	潜伏期, s	
			45 min	90 min
模型组		12	4.38 ± 1.82	4.84 ± 1.89
萆澄茄醚提取物高剂量组	1.6	12	12.4 ± 4.45*	11.26 ± 3.88*
萆澄茄醚提取物低剂量组	0.8	12	13.01 ± 5.22*	13.85 ± 4.00*
萆澄茄醇提取物高剂量组	2.4	12	11.86 ± 3.78*	13.9 ± 3.42*
萆澄茄醇提取物低剂量组	1.2	12	12.94 ± 3.78*	10.69 ± 3.13*
萆澄茄水提取物高剂量组	4.0	12	12.92 ± 3.46*	14.15 ± 2.28*
萆澄茄水提取物低剂量组	2.0	12	11.79 ± 3.70*	12.73 ± 2.92*
萆澄茄混合物高剂量组	3.6	12	13.66 ± 2.98*	14.53 ± 2.33*
萆澄茄混合物低剂量组	1.8	12	12.96 ± 3.26*	11.00 ± 3.86*
吗啡组	200 mg/kg	12	15.92 ± 2.73*	15.19 ± 3.67*

与模型组比较: * $P < 0.01$

vs. model group: * $P < 0.01$

3.2 萆澄茄不同极性提取物对小鼠耳廓肿胀的影响

与模型组比较,萆澄茄醇提取物高剂量组,萆澄茄醚提取物高、低剂量组,萆澄茄混合物低剂量组小鼠耳廓肿胀度减少,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。萆澄茄不同极性提取物对小鼠耳廓肿胀的影响见表 2。

表 2 萆澄茄不同极性提取物对小鼠耳廓肿胀度的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Effects of various polar extracts of *L. cubeba* on ear swelling of mice($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量, g/kg	n	耳廓肿胀度, mg	抑制率, %
模型组		12	23.2 ± 11.7	
萆澄茄醚提取物高剂量组	1.6	12	11.5 ± 4.4**	46.12
萆澄茄醚提取物低剂量组	0.8	12	14.1 ± 5.2*	50.40
萆澄茄醇提取物高剂量组	2.4	12	11.5 ± 8.8*	28.70
萆澄茄醇提取物低剂量组	1.2	12	16.5 ± 11.8	34.95
萆澄茄水提取物高剂量组	4.0	12	15.1 ± 11.7	16.16
萆澄茄水提取物低剂量组	2.0	12	19.5 ± 7.2	17.60
萆澄茄混合物高剂量组	3.6	12	19.1 ± 10.6	39.20
萆澄茄混合物低剂量组	1.8	12	14.8 ± 5.7*	62.20
阿司匹林组	0.3	12	8.8 ± 4.8**	62.20

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. model group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.3 萆澄茄不同极性提取物对大鼠胆汁量的影响

与正常对照组比较,萆澄茄醚提取物组、萆澄茄醇提取物组、萆澄茄水提取物组、萆澄茄混合物组在 1、3 h 时大鼠胆汁量增加,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);萆澄茄醚提取物组、萆澄茄醇提取物组、萆澄茄混合物组在 2 h 时大鼠胆汁量增加,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);萆澄茄醚提取物组在 4、6 h 时大鼠胆汁量增加,差异有统计学意义($P < 0.01$);萆澄茄醚提取物组、萆澄茄醇提取物组在 5 h 时大鼠胆汁量增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。萆澄茄不同极性提取物对大鼠胆汁量的影响见表 3。

表3 萆澄茄不同极性提取物对大鼠胆汁量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Tab 3 Effects of various polar extracts of *L. cubeba* on the amount of bile secretion in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量,g/kg	胆汁量, μl					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
正常对照组		129.3 \pm 30.7	156.3 \pm 64.1	13.4 \pm 37.9	117.7 \pm 59.2	81.1 \pm 50.1	57.6 \pm 30.2
萆澄茄醚提取物	1.20	345.5 \pm 170.2**	258.4 \pm 71.9*	212.7 \pm 54.3**	241.9 \pm 78.3**	169.5 \pm 70.2*	130.4 \pm 52.2**
萆澄茄醇提取物	1.70	427.8 \pm 170.5**	277.9 \pm 65.5**	252.7 \pm 65.9**	200.2 \pm 82.9	192.6 \pm 83.6*	92.7 \pm 40.3
萆澄茄水提取物	2.80	335.7 \pm 229.6*	274.0 \pm 144.1	276.9 \pm 143.1*	172.11 \pm 38.6	137.0 \pm 56.8	132.8 \pm 60.0
萆澄茄混合物	2.55	345.5 \pm 170.0**	258.4 \pm 71.8*	212.7 \pm 54.3**	172.1 \pm 38.6	137.0 \pm 56.8	132.8 \pm 60.0
熊去氧胆酸组	56 mg/kg	364.4 \pm 203.0**	324.6 \pm 165.8*	227.78 \pm 115.4*	217.8 \pm 111.3	174.5 \pm 97.0*	167.6 \pm 60.6**

与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. normal control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.4 萆澄茄不同极性提取物对小鼠胆汁量的影响

与正常对照组比较,萆澄茄醚提取物组、萆澄茄醇提取物组、萆澄茄水提取物组、萆澄茄混合物组小鼠胆汁量增加,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。萆澄茄不同极性提取物对小鼠胆汁量的影响见表4。

表4 萆澄茄不同极性提取物对小鼠胆汁量的影响($\bar{x} \pm s$)Tab 4 Effects of various polar extracts of *L. cubeba* on the amount of bile secretion in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量,g/kg	n	胆汁量, μl	增加率,%
正常对照组		15	19.3 \pm 20.9	
萆澄茄醚提取物	1.6	15	49.5 \pm 18.6**	156
萆澄茄醇提取物	2.4	15	42.0 \pm 20.9*	117
萆澄茄水提取物	4.0	15	40.0 \pm 23.8*	107
萆澄茄混合物	3.6	15	40.0 \pm 17.9*	107
熊去氧胆酸组	80 mg/kg	15	40.5 \pm 23.8*	110

与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. normal control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

萆澄茄为中医较常用的温里药,能温中散寒、行气、止痛,用于胃寒呕逆、脘腹冷痛、寒疝、腹痛、寒湿、小便浑浊。萆澄茄有多方面的药理作用,其挥发油又叫山苍子油,主要组分为柠檬醛、柠檬烯和柠檬烯^[1],作为增香剂被广泛应用于食品和化妆品等日用化工之中^[2];其还具有广谱抗细菌和抗真菌作用,也能抗念珠菌,亦可用作消毒防腐剂^[3-4]。20世纪70~80年代发现其具有镇咳、祛痰、平喘作用后,遂用于慢性支气管炎的治疗;发现其具有抗心律失常、抗心肌缺血、抗缺氧、降压及抗血栓形成作用后,曾用于冠心病和脑血栓形成的治疗^[5]。1977年11月,浙江省卫生局在杭州主持会议,鉴定通过了杭州第一中药厂研制的山苍子油胶丸(即萆澄茄挥发油胶丸)为平喘、祛痰、镇咳药,用于慢性支气管炎、支气管哮喘等。萆澄茄可明显地抗过敏、镇静、利胆、镇痛抗炎、抗溃疡和抗腹泻^[6-7]。

随着人们物质生活水平的提高,肝胆疾病发病率不断升高。临床上,现代医学在治疗胆囊炎、胆结石、消化不良等疾病时均需要利胆、抗炎、镇痛、溶石,主要用去氧胆酸、消炎利胆片、熊脱氧胆酸等,但用药时间长,大量应用有可能损害肝

脏,停药后结石有复发可能性,中医将此类疾病归于肝郁气滞的湿热证,多采用清热利湿的药物治疗,应用较多的如茵陈、大黄、金钱草、栀子、威灵仙等,中药复方有茵陈蒿汤、清开灵、舒肝利胆排石口服液等。但是,该类疾病也涉及有些病人是因虚寒而致病,临床上忽视了这方面的对证治疗。本课题组在国家自然科学基金项目“温里药温里药理研究”中研究了其对消化系统的作用,结果表明,萆澄茄醚提取物及水提取物具有抗炎、镇痛、抗溃疡、抗腹泻、利胆等作用,它尤其表现出很强的利胆作用。因此,笔者进行了萆澄茄不同极性提取物抗炎、镇痛和利胆的实验研究。前期研究表明,萆澄茄不同极性提取物有抑制模型豚鼠胆结石形成的作用,增加胆结石模型豚鼠胆汁量,降低胆汁中的总胆红素和胆固醇含量。其中,萆澄茄醚提取物作用较强,醇提取物其次。本研究结果显示,萆澄茄不同极性提取物具有抗炎、镇痛、利胆的作用。其中,萆澄茄醚提取物的作用最强,萆澄茄醇提取物次之。因此,胆囊炎、胆管炎和胆石症的患者有望采用萆澄茄制剂进行治疗,而其镇痛抗炎及其抗菌作用将有助于消除胆道炎症和症状。

参考文献

- [1] 何金明,肖艳辉,杨丽娟,等.韶关山苍子果实挥发油含量与组分分析[J].广东农业科学,2011,38(22):114.
- [2] 邓业成,宁蕾.4种植物精油的抑菌活性及应用[J].广西师范大学学报,2012,30(3):288.
- [3] 张明发,沈雅琴.萆澄茄及其有效成分柠檬醛的抗病原体作用[J].上海医药,2011,32(10):495.
- [4] 方芳,吕昭萍,王正文,等.山苍子油抗念珠菌的敏感性及其作用机理的电镜研究[J].中华皮肤科杂志,2002,35(5):349.
- [5] 沈雅琴,陈光娟,张明发,等.中药萆澄茄“温中止痛”药理研究[J].中药药理与临床,1991,7(2):18.
- [6] 张明发,沈雅琴.萆澄茄的利胆溶石和镇痛抗炎作用的实验研究[J].抗感染药学,2013,10(2):102.
- [7] 王姿媛,何泽民,姜笑寒.萆澄茄超临界萃取物工艺筛选及药效学研究[J].时珍国医国药,2008,19(7):1722.

(收稿日期:2013-09-03 修回日期:2013-10-10)