

番红花不同药用部位的镇痛和抗炎活性比较研究

朱昱^{1,2}, 韩婷¹, 张巧艳¹, 秦路平¹ (1. 第二军医大学药学院生药教研室, 上海 200433; 2. 沈阳军区第 202 医院药剂科, 辽宁 沈阳 110003)

摘要 目的:扩大名贵药用植物番红花的药用资源, 寻找可以替代传统药用部位(柱头)的新药用部位。**方法:**分别采用醋酸致小鼠扭体和二甲苯致小鼠耳肿胀药理模型, 分别以吲哚美辛和地塞米松为镇痛和抗炎药效学实验的阳性对照药, 观察番红花球茎、顶芽、侧芽和柱头的乙醇和水提取物的镇痛和抗炎活性。**结果:**在镇痛实验中, 与空白对照组相比, 顶芽醇提取物和水提取物、柱头的醇提取物和水提取物以及侧芽的醇提取物在高剂量时(相当于 2.0 g 生药/kg)都具有显著的镇痛活性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 球茎的醇提取物和水提取物、侧芽醇提取物的低剂量和中剂量以及水提取物均未见有镇痛活性; 在抗炎试验中, 与空白对照组相比, 番红花柱头醇提取物和侧芽醇提取物均显示出显著的抗炎活性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。顶芽醇提取物在低剂量(相当于 0.75 g 生药/kg)时也具有显著的抗炎活性($P < 0.05$)。球茎醇提取物和水提取物及顶芽、侧芽和柱头的水提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀没有显著性影响。**结论:**以番红花的顶芽、侧芽替代传统药用部位柱头, 分别用于镇痛和抗炎作用有潜在的应用价值, 值得深入研究。

关键词 番红花; 药用部位; 镇痛; 抗炎

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)04-0269-03

The comparative studies on the analgesic and anti-inflammatory activities of different parts from *Crocus sativus*

ZHU Yu^{1,2}, HAN Ting¹, ZHANG Qiao-yan¹, QIN Lu-ping¹ (1. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Pharmaceutical preparation of 202 Hospital of Shenyang Military district, Shenyang 110003, China)

ABSTRACT Objective: To expand new pharmacological resource, traditional plant *Crocus sativus* L. and to find new pharmacological active parts to take place of traditional pharmacological part, stigma. **Methods:** The methods of an abdominal constriction induced by acetic-acid and xylene-induced mice ear edema were used to investigate the analgesic and anti-inflammatory effects of different extracts from *Crocus sativus*, respectively. Indomethacin and dexamethasone were used as positive control of analgesic and anti-inflammatory tests, respectively. The extracts included EtOH extract of corm (CE), apical bud (AE), lateral bud (LE), stigma (SE), the aqueous extract of corm (CA), apical bud (AA), lateral bud (LA), and stigma (SA). **Result:** In the analgesic tests, compared with negative control, the extracts from apical bud and stigma of ethanol and aqueous (AE, SE, AA, SA) and lateral bud extract of ethanol at the dose of 2.0 g/kg showed significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) analgesic activities. On the contrary, CE, CA, LE (at the dose of 0.75 g/kg and 1.5 g/kg), and LA showed no analgesic activities. In the anti-inflammatory tests, SE and LE of *Crocus sativus* showed significant anti-inflammatory effects compared with negative control. At the dose of 0.75 g/kg, the SE showed significant anti-inflammatory effects. However, CA, AA, LA, SA and CE had no anti-inflammatory activities in the tests of xylene-induced mice ear edema. **Conclusion:** The studies of apical bud and lateral bud of *Crocus sativus* instead of stigma of *Crocus sativus* on analgesic and anti-inflammation use worth further discussing.

KEY WORDS *Crocus sativus* L.; medicinal parts; analgesic activity; anti-inflammatory activity

番红花(*Crocus sativus* L.)为鸢尾科植物, 主要药用部位为其干燥柱头, 具有活血化瘀, 凉血解毒, 解郁安神的功效。其主要化学成分有西红花苷(crocetin)、

西红花苦苷(picrocrocin)、西红花酸(crocetin)以及挥发油等。现代药理实验表明西红花苷、西红花酸类成分具有理想的调节血脂作用^[1], 对血管内皮细胞具有较好的保护作用, 对自由基有较强的清除能力, 并能抑制肝匀浆自氧化和羟自由基引起的脂质过氧化^[2], 对肝线粒体以及自由基诱导的 DNA 损伤也有保护作

基金项目: 上海市自然科学基金(05DZ19729)。

作者简介: 朱昱(1976-), 女, 药师。Tel: (024)23053815。

通讯作者: 秦路平。Tel: (021)25070394, E-mail: lpqin@smmu.edu.cn。

用^[3],并具有抗肿瘤作用^[4]。但是,番红花的传统药用部位柱头的产量极低,资源极其有限,致使其价格昂贵,因此番红花又被誉为“植物黄金”。摘取柱头后的植株即被弃去,造成了资源的浪费。为了扩大番红花的药用资源,从植物的其他部位中发掘具有药用价值的替代资源,本研究对番红花球茎、侧芽、顶芽的镇痛、抗炎作用进行筛选,以期寻找番红花柱头的替代资源提供研究基础。

1 实验材料

1.1 药物及试剂 番红花(上海华宇药业有限公司,产地上海,);地塞米松(沈阳第一制药厂),吲哚美辛(江苏亚邦药业集团);二甲苯、冰醋酸、药用乙醇、吐温80等均为国药集团上海化学试剂公司产品,0.9%生理盐水由上海长海医院提供。

1.2 动物 ICR纯种小鼠(上海斯莱克实验动物有限公司),小鼠体重18~20g。实验动物生产许可证编号为SCXK(HU)2003-0003。动物购入后于恒温恒湿条件下饲养。

2 方法

2.1 供试物的制备 取干燥的球茎800g,顶芽100g,侧芽100g,柱头100g,分别以10倍量75%乙醇和蒸馏水热回流提取3次,每次2h,过滤后合并提取液,于旋转蒸发器上浓缩,浓缩液真空干燥箱内烘干。各部位提取物干浸膏以吐温80分别溶解后,各加去离子水配成相当于每mL分别含0.75g、1.5g、2g原生药材,备用。

2.2 小鼠醋酸扭体试验 ICR纯种小鼠250只,体重18~20g,雌雄各半,随即分为25组,每组10只。分组情况见表1。各受试组小鼠分别于灌胃给药1h后腹腔内注射化学致痛剂(0.7%醋酸),并于注射后2~3min开始计时,记录注射后15min内小鼠扭体次数。小鼠出现腹部内凹、躯干与后肢伸长、臀部高起等行为反应,反应在注射后15min内出现频率最高。

2.3 小鼠耳肿胀试验 ICR纯种雄性小鼠250只,体重18~20g,随即分为25组,每组10只。分组情况见表2。各受试组分别在致炎前60min灌胃给药。灌胃给药60min后,将二甲苯0.05mL滴于小鼠右耳,左耳对照。2h后将小鼠颈椎脱臼致死,沿耳廓基线剪下两耳,用直径为7mm的打孔器分别在左、右耳同一位置打下圆耳片,称重。以左右耳重量之差为其肿胀度,以(肿胀度/左耳片重)×100%作为肿胀度百分率,以{(空白肿胀度均数-受试组肿胀度均数)/空白组肿胀度均数}×100%作为受

试组抑制率。各组肿胀度与空白对照组比较,作组间*t*检验。

表1 番红花不同部位提取物镇痛试验结果
($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g生药/kg)	平均扭体 次数	抑制率 (%)
0.5% Tween-80组		38.75 ± 12.34	-
吲哚美辛组	0.01	14 ± 2.05 ¹⁾	63.87
球茎75%乙醇提取物	0.75	29.42 ± 2.53	24.07
	1.5	27.91 ± 5.31	27.97
	2	27.07 ± 3.87	30.14
球茎水提取物	0.75	40.41 ± 10.15	-
	1.5	36.22 ± 9.18	6.52
	2	33.33 ± 6.47	14.06
顶芽75%乙醇提取物	0.75	26.16 ± 3.99 ²⁾	32.49
	1.5	22.58 ± 4.09 ¹⁾	41.73
	2	18.68 ± 4.32 ¹⁾	50.76
顶芽水提取物	0.75	32.67 ± 9.97	15.69
	1.5	26.17 ± 3.99 ²⁾	32.46
	2	20.58 ± 4.67 ¹⁾	46.89
侧芽75%乙醇提取物	0.75	35.98 ± 11.69	7.15
	1.5	27.17 ± 3.99	29.88
	2	23.58 ± 4.67 ¹⁾	39.15
侧芽水提取物	0.75	42.64 ± 12.58	-
	1.5	33.57 ± 7.49	13.37
	2	31.83 ± 9.21	17.86
柱头75%乙醇提取物	0.75	26.83 ± 5.13 ²⁾	30.76
	1.5	22.41 ± 4.85 ¹⁾	42.17
	2	18.67 ± 3.79 ¹⁾	51.92
柱头水提取物	0.75	26.17 ± 3.29 ²⁾	32.46
	1.5	25.64 ± 4.32 ¹⁾	33.83
	2	23.56 ± 4.03 ¹⁾	39.20

¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$; 与0.5% Tween-80组比较

2.4 数据分析 实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,作单尾方差*t*检验。

3 结果

3.1 番红花不同部位提取物对醋酸致小鼠扭体次数的影响见表1。与Tween-80组相比,柱头的75%醇提物和水提物在低(0.75g生药/kg)、中(1.5g生药/kg)、高(2g生药/kg)3个剂量下均显示显著的镇痛活性,且其作用存在明显的剂量依赖关系。柱头醇提物低、中、高剂量对醋酸致小鼠扭体的抑制率分别为:30.76% ($P < 0.05$)、42.17% ($P < 0.01$)、51.92% ($P < 0.01$);柱头水提物低、中、高剂量的抑制率分别为:32.46% ($P < 0.05$)、33.83% ($P < 0.01$)、39.20% ($P < 0.01$)。顶芽的醇提物在低、中、高三个剂量上也具有显著的镇痛活性,并存在明显的剂量依赖关系,其抑制率分别为:32.49% ($P < 0.05$)、41.73% ($P < 0.01$)、50.76% ($P < 0.01$);顶芽水提物在中、高剂量时对醋酸致小鼠扭体的影响

有统计学意义,抑制率分别为:32.46% ($P < 0.05$)、46.89% ($P < 0.01$)。侧芽的醇提取物仅在高剂量(2 g 生药/kg)下具有显著的镇痛活性($P < 0.01$),其对醋酸致小鼠扭体的抑制率为:39.15%。而球茎的醇提取物和水提取物在低、中、高三个剂量下均无统计学意义。提示除传统药用部位柱头具有显著的镇痛活性外,番红花的顶芽也表现出显著的镇痛活性,作为柱头的替代资源具有潜在的研究和应用价值。

表 2 番红花不同部位对二甲苯致小鼠耳肿胀程度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	肿胀度 (mg)	抑制率 (%)
0.5% Tween-80 组	-	7.82 ± 0.98	-
地塞米松组	15mg/kg	2.94 ± 0.73 ¹⁾	62.4
球茎 75% 乙醇提取物	0.75	8.33 ± 2.56	-
	1.5	7.18 ± 1.03	8.18
	2	6.84 ± 1.17	12.53
球茎水提取物	0.75	8.50 ± 1.98	-
	1.5	6.99 ± 0.86	10.61
	2	6.88 ± 1.37	12.02
顶芽 75% 乙醇提取物	0.75	4.89 ± 0.60 ²⁾	37.47
	1.5	5.01 ± 0.83	35.93
	2	5.00 ± 0.79	36.06
顶芽水提取物	0.75	7.89 ± 1.45	-
	1.5	6.17 ± 1.32	21.09
	2	4.99 ± 1.11	36.19
侧芽 75% 乙醇提取物	0.75	4.76 ± 0.65 ²⁾	39.13
	1.5	4.69 ± 0.78 ²⁾	40.02
	2	3.82 ± 0.56 ¹⁾	51.15
侧芽水提取物	0.75	6.16 ± 1.01	21.22
	1.5	4.93 ± 0.89	36.95
	2	4.91 ± 0.60	37.21
柱头 75% 乙醇提取物	0.75	4.77 ± 0.77 ²⁾	39.0
	1.5	4.59 ± 0.91 ¹⁾	41.3
	2	4.02 ± 1.10 ¹⁾	48.59
柱头水提取物	0.75	5.79 ± 1.28	25.96
	1.5	5.43 ± 0.93	30.56
	2	5.32 ± 0.76	31.97

¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$; 与 0.5% Tween-80 水溶液组比较

3.2 番红花不同部位提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响见表 2 所示。与 0.5% 吐温 80 水溶液组比较,柱头的 75% 醇提取物低、中、高(0.75g 生药/kg、1.5 g 生药/kg、2 g 生药/kg)3 个剂量组对二甲苯致小鼠耳肿胀具有显著的抑制作用,且存在剂量依赖关系,其抑制率分别为 39.0% ($P < 0.05$)、41.3% ($P < 0.01$)、48.59% ($P < 0.01$);侧芽醇提取物在 3 个剂量下对二甲苯致小鼠耳肿胀也具有显著的抑制作用,并同样存在剂量依赖关系,其抑制率分别为:39.13% ($P < 0.05$)、40.02% ($P < 0.05$)、51.15% ($P < 0.01$);顶芽的醇提取物仅在 0.75 g 生药/kg 时表现出统计学意义,抑制率为 37.47% ($P < 0.05$)。

提示我们,除传统药用部位柱头具有显著的抗炎活性外,番红花的侧芽醇提取物也显示出潜在的抗炎活性,侧芽作为柱头的替代资源值得深入研究和开发。

4 讨论

本研究结果表明,番红花顶芽部位具有潜在的镇痛活性,其侧芽部位具有潜在的抗炎活性,因此,以顶芽、侧芽作为新药用部位,扩大番红花的药用资源,对合理开发和利用番红花这一珍稀、名贵中药资源具有深远的意义。

近年来国内外对从天然药用资源中寻找新的镇痛、抗炎活性化合物的研究十分活跃,番红花当中存在有多种具有生物活性的化合物,如黄酮醇类化合物、蒽醌类化合物等。Hosseinzadeh H 等^[5]在 2002 年发现番红花花被的乙醇提取物能够明显提高小鼠热板反应的痛阈值,可明显降低醋酸刺激腹膜致痛时的扭体次数具有镇痛活性。并且 Hosseinzadeh H 等^[5]对番红花顶芽所含化学成分进行了初步的研究,发现番红花顶芽与柱头中化学成分完全不同。番红花顶芽中分离得到的化学物质为黄酮醇类化合物^[6]:山奈素、紫云英苷、槲皮素-3-对香豆酰葡萄糖苷、山奈素-3-葡萄糖-6-己酰葡萄糖苷、山奈素-3-葡萄糖-葡萄糖苷等。侧芽中发现蒽醌类化合物^[7]:大黄素、2-羟基大黄素、1-甲基-3-甲氧基-8 羟基蒽醌-2-羧酸、1-甲基-3-甲氧基-6,8 二羟基蒽醌-2-羧酸等。番红花球茎中含有皂苷类化学成分。这些化学成分的存在为番红花顶芽、侧芽及球茎的生物活性的发现和药用价值的开发提供了化学依据。

参考文献:

- [1] 张子良,孙迪安,陈福荣. 西红花苷治疗高脂血症 31 例[J]. 中草药,1997,28(12):737.
- [2] 绪广林,钱之玉. 西红花苷对血管内皮细胞的保护作用研究[J]. 中草药,2002,33(5):439.
- [3] Premkumar K, Abraham SK, Santhiya ST, et al. Protective effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on genotoxins - induced oxidative stress in swiss albino mice[J]. *Phytother Res*,2003, 17: 614.
- [4] Nair SC Kurmboor SK, Hasegawa LH. Saffron Chemoprevention in biology and medicine - a review[J]. *Cancer Biotherapy*, 1995, 10(4): 257.
- [5] Hosseinzadeh H, Younes HM i. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice[J]. *BMC Pharmacology*,2002, 2:7.
- [6] 宋纯清. 番红花化学成分研究Ⅱ[J]. 中草药,1990,21(10):7.
- [7] 高文远,李医明,朱大元. 番红花侧芽中的新蒽醌类化合物[J]. 植物学报,1999,4(5): 531.

收稿日期:2007-11-09