

三种鹅绒藤属植物总甙的药理作用研究

北京医科大学药理教研室 裴印权 戴 晋* 陈文祥** 陆至勤
中国科学院昆明植物研究所 木全章

【提要】 西藏牛皮消, 豹药藤和青阳参均是鹅绒藤属植物, 以其根部提出的总甙, 对大鼠听源性发作和点燃效应发作具有较强的对抗作用。单独应用对 MES 无效, 但能增强苯巴比妥钠和苯妥英钠的抗 MES 效应。

西藏牛皮消(*Cynanchum Saccatum* W. T. Wang ex Tsiang et P. T. Li), 豹药藤(*Cynanchum decipiens* Scheid) 和青阳参(*Cynanchum Otophyllum* Scheid) 均系鹅绒藤属植物(*Cynanchum* Linn)。青阳参的药理研究已有报导^(1,2,6)。临床广泛用于治疗癫痫有效。本文对西藏牛皮消和豹药藤药理作用进行了初步研究, 发现它们具有与青阳参相似的药理作用。

实 验 材 料

体重 18~25 g 的瑞士种小鼠, 200~300 g 的维斯特种大鼠, 雌雄皆用, 随机分组。实验室温度为 22~25℃。

豹药藤(简称 1 号)、西藏牛皮消(简称 2 号)和青阳参均用由其根部提制的总甙(中国科学院昆明植物研究所供给), 因不溶于水, 故以 2% 的吐温-80 配成混悬液使用。

方法和结果

一、急性毒性实验:

将动物分组, 小鼠每组 10 只, 雌雄各半; 大鼠每组 5 只, 雌雄单独分组。分别腹腔注射不同剂量的 1 号, 2 号和青阳参, 给药后密切观察中毒症状, 小鼠以 24 小时, 大鼠以 72 小时的死亡为指示, 以 Weil 氏法⁽³⁾计算 LD₅₀, 结果见表 1。

其中毒症状相似, 主要表现为: 给药后先

表 1 鹅绒藤植物总甙的 LD₅₀(mg/kg)

药 物	小 鼠	大 鼠	
		雌	雄
1 号甙	496.2 (427.3~576.1)	265.2 (201.0~362.3)	349.0 (270.0~451.7)
2 号甙	327.7 (275.0~390.5)	241.0 (195.2~297.4)	289.5 (225.9~290.9)
青阳参	217.5 (179.3~283.8)	123.2 (99.7~152.3)	183.3 (137.4~244.5)

注: 给药途径小鼠 I. P. 大鼠 P. O.

呈现轻度抑制, 动物活动减少, 继而步态不稳, 摇晃, 后出现阵挛性惊厥。阵挛始于面部肌群, 逐渐波及全身, 四肢外展, 呈角弓反张状, 每 1~2 分钟发作一次, 间歇期动物处于瘫痪状态。惊厥反复发作可持续十几小时, 继之进入惊厥状态而死亡。大部份动物发作时嘶叫, 大量流涎等。

由表 1 可见, 青阳参毒性比 1 号和 2 号大 ($P < 0.01$), 雄性大鼠的耐受力强。

二、对动物实验性癫痫模型的影响:

1. 对超强电休克发作(MES)的影响: 将雄性小鼠分为两组, 每组 10 只, 分别 I.P. 1 号甙(200 mg/kg)和 2 号甙(300 mg/kg)2.5 小时后, 用角膜电极用 5 倍阈值强度(50 Hz/90 r)刺激 0.2 秒, 以后肢强直为指标, 结果未见有抗 MES 作用。

* 北京医院. ** 三〇一医院。

另取 20 组小鼠, 每组 10 只, 其中 8 组 I.P. 不同剂量的 苯巴比妥钠 (4 组) 和 苯妥英钠 (4 组), 1 小时后以上述条件实验, 测定其抗 MES 的 ED_{50} 。另 12 组, 在分别腹腔注射 1 号甙, 2 号甙 (各 200 mg/kg) 和 青阳参 (50 mg/kg) 各 4 组, 1 小时后再分别注射不同剂量的 苯巴比妥钠和 苯妥英钠, 再过 1 小时后测其抗 MES 效应, 与单独应用 苯巴比妥钠和 苯妥英钠进行比较, 可见此类药物能明显加强以上二药的抗 MES 作用, 结果如表 2。

2. 对声源性发作 (AS) 的作用: 声源性发作的方法已有报导⁽¹⁾, 将合格的 AS 大鼠分为 12 组, 每组 10 只, 分别 I.P. 不同剂量的 1 号甙, 2 号甙和 青阳参, 4 小时后测其抗 AS 效应, 以能否完全对抗和减弱 AS 强度为指标, 以完全防止发作计算 ED_{50} , 比较三种药的作用

表 2 鹅绒藤植物总甙与抗癫痫药的协同作用

药 物	ED_{50} (mg/kg)
苯巴比妥钠	13.0(9.7~17.4)
苯妥英钠	4.8(3.4~6.7)
1 号甙 + 苯巴比妥钠	2.4(1.5~3.9)*
2 号甙 + 苯巴比妥钠	2.0(1.8~3.4)*
青阳参 + 苯巴比妥钠	2.4(1.5~3.9)*
1 号甙 + 苯妥英钠	2.2(1.2~4.0)*
2 号甙 + 苯妥英钠	2.0(1.1~3.6)*
青阳参 + 苯妥英钠	2.3(1.8~4.1)*

* 与单用 苯巴比妥钠和 苯妥英钠比 $P < 0.005$ 。

用强度, 结果见表 3。

另取 3 组大鼠, 每组 7 只, 分别口服 1 号甙, 2 号甙各 100 mg/kg, 青阳参 35 mg/kg, 隔日一次, 连服三次, 于每次给药后 3、48 小时分别测其抗 AS 效应, 并记录一般反应, 结果见表 4。

表 3 鹅绒藤植物总甙抗大鼠 AS

药 物 (mg/kg)	声 源 性 发 作 平 均 分 数 ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)					
	1 号 甙		2 号 甙		青 阳 参	
	给 药 前	给 药 后	给 药 前	给 药 后	给 药 前	给 药 后
6.25	31.0 $\pm$ 3.3	24.0 $\pm$ 5.0	26.0 $\pm$ 3.7	20.0 $\pm$ 5.6	32.0 $\pm$ 3.3	30.0 $\pm$ 4.2
12.5	30.0 $\pm$ 3.5	14.0 $\pm$ 4.1*	30.7 $\pm$ 3.0	8.0 $\pm$ 3.3**	35.0 $\pm$ 2.7	18.0 $\pm$ 5.5*
25.0	29.2 $\pm$ 3.3	8.0 $\pm$ 4.3**	33.3 $\pm$ 3.8	2.0 $\pm$ 1.8**	36.0 $\pm$ 2.4	12.0 $\pm$ 5.1*
50.0	26.0 $\pm$ 3.3	2.0 $\pm$ 1.4**	33.3 $\pm$ 3.8	0	40.0 $\pm$ 2.1	0

与给药前比较 * $P < 0.01$ ** $P < 0.005$ 。

表 4 大鼠口服鹅绒藤植物总甙的抗 AS 作用

药 物 (mg/kg)	给药前平均值	第一次给药后 (小时)		第二次给药后 (小时)		第三次给药后 (小时)
		3	48	3	48	3
一号甙(100)	22.9 $\pm$ 2.8	20.0 $\pm$ 3.0	25.7 $\pm$ 3.0	2.9 $\pm$ 0.8**	17.4 $\pm$ 2.0*	5.7 $\pm$ 1.2**
二号甙(100)	25.7 $\pm$ 3.0	2.9 $\pm$ 0.8**	20.0 $\pm$ 3.0	0	5.7 $\pm$ 1.9**	0
青阳参 (35)	31.4 $\pm$ 3.0	21.4 $\pm$ 2.5*	25.7 $\pm$ 3.3	11.4 $\pm$ 1.8**	18.6 $\pm$ 3.3*	14.3 $\pm$ 2.0*

注: 表内数值为 $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ * $P < 0.01$ ** $P < 0.001$

由表 3 和表 4 可见鹅绒藤属植物总甙无论给大鼠 I.P. 或 P.O., 均有很强的抗 AS 效应。1 号和 2 号甙 I.P. ED_{50} 分别为 18.8(11.7~30.1) 和 13.6(7.3~25.5) mg/kg, 青阳参作用较弱, 其 ED_{50} 为 23.3(17.4~31.2) mg/kg。口服也有类似规律, 但在第三次给药后 48 小时 2 号甙和青阳参均产生蓄积中毒, 发生惊厥。

而 2 号甙组和青阳参组各 2 只动物死亡。故无法统计。

3. 对点燃效应 (KE) 发作的影响:

实验用 180~200 g 的大鼠, 在水合氯醛麻醉下, 按 Konig 氏大鼠脑定位图谱将电极插入杏仁核⁽⁴⁾。术后 7~10 日开始实验⁽⁵⁾。

将 5 级发作的大鼠分成 4 组, 每组 4 只,

其中两组分别一次口服 1 号甙 100 mg/kg, 2 号甙 50 mg/kg, 并在给药后 1、3、6、18 小时实验; 另外二组分别口服 1 号甙 50 mg/kg, 2 号甙 25 mg/kg, 连服二日, 每次给药后 3、6、12 小时测其抗 KE 效应。结果证明, 无论以何种给药方法实验, 1 号甙在上述剂量下无效, 2 号甙和青阳参⁽²⁾有效。如一次给药后 6 小时的实验结果表明, 2 号可使发作强度明显减弱, 其中 2 只由 5 级降成 1 级, 另 2 只降为 2 级。

三、其它中枢药理作用:

1. 对小鼠自由活动的影响: 将小鼠分为 5 组, 每组 5 只, 以红外线小鼠自由活动记录仪记录小鼠自由活动。将小鼠放入仪器内后, 先适应 5 分钟, 再记录每分钟活动次数, 连续记录 10 分钟, 以每分钟的均值为指标, 作为给药前自身对照。分别在给药后 1、3 小时再以同法记录其活动。结果可见鹅绒藤植物总甙可使小鼠自由活动明显减少, 与氯丙嗪比, 有较弱的镇静作用。结果见表 5。

表 5 鹅绒藤植物总甙对小鼠自由活动的影响

药 物 (mg/kg)	小鼠自由活动次数/分($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)				
	给 药 前	给药后减少次数/分			
		1 小时	减少(%)	3 小时	减少(%)
1 号甙 (100)	111.7 $\pm$ 11.0	0.6 $\pm$ 1.5	99.5	0.1 $\pm$ 0.3	99.9
2 号甙 (75)	109.6 $\pm$ 8.7	0.1 $\pm$ 0.3	99.9	0.6 $\pm$ 1.5	99.5
青阳参 (50)	123.0 $\pm$ 15.8	0.3 $\pm$ 0.5	99.8	5.2 $\pm$ 4.4	95.8
氯丙嗪 (2)	103.4 $\pm$ 12.5	1.4 $\pm$ 1.0	98.7	6.3 $\pm$ 1.7	93.9
吐温-80	178.3 $\pm$ 13.1	136.8 $\pm$ 23.5	23.5	128 $\pm$ 11.3	29.0

2. 对热板法引起疼痛的影响: 将雌性小鼠放在 55 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C 恒温热板上, 以舐后足底为指标, 记录痛反射时间, 每 2 分钟测一次, 连测两次, 取其均值为正常痛阈。选用 20 秒以内出现反应者用于实验。将合格小鼠分成 5 组, 每组 10 只, 分别口服 1 号甙 600 mg/kg, 2 号甙 600 mg/kg, 青阳参 200 mg/kg 和等容量的 2% 吐温-80。一组皮下注射吗啡 (4 mg/kg)。

在给药后 4 小时; 给吗啡后 1 小时用同法实验, 证明鹅绒藤总甙对热板法致痛有明显对抗作用。结果见表 6。

表 6 鹅绒藤植物总甙的镇痛作用

药 物	正常痛阈 (sec)	给药后痛阈 (sec)	P 值
1 号 甙	10.1 $\pm$ 1.1	31.9 $\pm$ 7.1	<0.005
2 号 甙	9.3 $\pm$ 0.8	38.0 $\pm$ 7.2	<0.005
青 阳 参	14.7 $\pm$ 2.3	39.0 $\pm$ 2.7	<0.005
吗 啡	12.1 $\pm$ 1.0	16.0 $\pm$ 4.8	>0.01
吐温-80	9.8 $\pm$ 1.4	12.9 $\pm$ 1.7	>0.01

讨 论

豹药藤和西藏牛皮消的根部总甙具有与青阳参相似的药理作用^(1,6)。青阳参已由国家鉴定批准作为抗癫痫药物广泛用于临床。前二种植物的发现, 为青阳参临床治疗癫痫提供了更广泛的药源。

上述三种总甙的中枢药理作用有其特异性, 其作用不同于典型的中枢神经系统抑制药或兴奋药, 治疗剂量时, 对动物有镇静作用及加强苯巴比妥钠的抗惊作用; 中毒剂量时又引起癫痫样放电和惊厥^(1,6)。但对一些实验性癫痫模型如声源性发作, 点燃效应性发作有较强的对抗作用。这种作用以 2 号甙为最强, 1 号甙次之, 青阳参最弱, 后者还易引起蓄积中毒。单独应用这些总甙对于 MES 和某些化学物质引起的惊厥无效, 但能加强苯巴比妥钠和苯妥英钠的抗 MES 效应。

三种总甙尚有镇静作用和对热板法引起的疼痛有弱的对抗作用, 但对辐射热引起的大鼠疼痛无效, 可见其抑制作用的部位主要在脊髓以上的脑部。

这些总甙的中毒症状是惊厥^(1,6), 苯巴比妥钠 (30 mg/kg I.P.) 有良好的治疗作用, 丙戊酸钠 (400 mg/kg)。三唑氯安定 (1 mg/kg) 效果较差, 苯妥英钠 (400 mg/kg) 无效。鹅绒藤属植物总甙连续用药易发生蓄积中毒⁽¹⁾。临床应用时应特别注意, 如剂量过大, 可能加重癫痫发作。

参 考 文 献

1. 裴印权等. 青阳参的中枢药理研究. 北京医学院学报 1981; (13):213.
2. 匡培梓等. 实验性癫痫模型“点燃效应”之初探. 北京医学 1979; (1):41.
3. Weil CS. Table for Convenient Calculation of Median Effective dose ($LD_{50}ED_{50}$) and Instruction in Their Use. Biometrics soc 1952; 8(2); 249.
4. Koing HR et al. The Rat Brain, A Stereotaxic Atlas of the Forebrain, Lower Parts of the Brain Stem. EXP Neurology 1969; 25(3):295.
5. 徐淑云等 (主编). 药理学实验方法第1版 北京: 人民出版社 1982:490-500.
6. 木全章. 滇产青阳参植物的药理和临床研究. 药学通讯 1975; (1):35.

STUDIES OF THE CENTRAL PHARMACOLOGICAL ACTION OF THREE KINDS OF GENERAL ALKALOIDS OBTAINED FROM PLANTS OF CYNANCHUM LINN

Department of Pharmacology Pei Yin-quan, et al

Cynanchum Saccatum W. T. Wang ex Tsiang et P. T. Li, *Cynanchum decipiens* Schied and *Cynanchum otophyllum* Schied are plants belonged to the category of *Cynanchum*. The primary pharmacological action of *Cynanchum otophyllum* Schied have been reported, and it is widely used in the clinic to treat epilepsy with good effects^(1,2,3). *Cynanchum Saccatum* W. T. Wang et P. T. Li, and *Cynanchum decipiens* Schied are another two kinds of plants of *Cynanchum*. The general alkaloides, obtained from their roots, have similar pharmacological actions as *Cynanchum otophyllum* Schied, afforded protection against audiogenic and kindling effect induced seizures in rats. They have no effects on the MES when they are used individually, but potentiat the anti convulsant action of Phenobarbital and diphenylhydantoin.

首届国际普外学术会议圆满结束

第一届国际普外学术会议于1986年11月3~6日在北京召开。这次大会是由我国著名的外科专家、中华外科学会主任委员已故曾宪九教授和副主任委员我校黄萃庭教授发起,并在中国科协国际会议中心及美国哈佛大学医学院等有关单位的支持与赞助下召开的。我国党政领导万里副总理、卫生部陈敏章副部长、中国科协周培源名誉主席等也出席了开幕式。本次大会的中心议题为胃肠、肝胆胰、内分泌外科和外科代谢营养问题。参加会议的有来自美、日、西德、法、英、瑞士、巴基斯坦等15个国家的90位外国来宾及二百多名国内正式和列席代表,共交流了国内外论文203篇。一些高水平的论文在会上受到与会者的高度评价。例如:美国匹兹堡大学医学院T.E.Starzl教授的同事介绍了他们1981年以来共施行了720例原位肝移植术,其一年及五年存活率为69%及62%。加上他们1963至1981年所作病例共890例。被公认为肝移植术的世界最高记录。我国吴蔚然、朱预教授报告的关于北京协和医院胰岛细胞瘤、胰头癌的治疗经验;上海第二军医大学吴孟超教授介绍了手术治疗520例原发肝癌的体会,死亡率从60年代的14.8%降至70年代的2.1%,80年代目前为0,而术后五年存活率从70年代16%上升至27.1%。引起与会者的极大兴趣。上海医科大学中山医院汤钊猷教授研究了既无症状又无体征的亚临床型早期小肝癌的手术疗效,术后五年存活率可高达72.9%,被会上外科同道们称为奇迹。北京医科大学人民医院黄萃庭教授结合临床及实验研究的心得,对肝硬化门脉高压症的发病机制提出了新的液递因素作用的理论,对今后非手术治疗此病提供了可能。

(祝学光)