

人胆结石的中枢神经药理作用的实验研究

无锡市卫生局职工医科大学药理教研组 赵士正

无锡市第二人民医院药理实验室 薛澄一 赵汉林 孙国清

内容提要 本实验探索了人胆结石对中枢神经的药理作用。结果：400mg/kg 人胆结石可减少小鼠自主活动；延长戊巴比妥钠的催眠时间；能对抗戊四氮致阵挛性惊厥；降低酒石酸锑钾致小鼠扭体反应数。600mg/kg 人胆结石连续口服 5 天能对抗电惊厥作用。100mg/kg 人胆结石能使三联菌苗致发热家兔体温下降。初步表明人胆结石具有一定的安定、镇惊、清热、镇痛等中枢神经药理作用。和天然牛黄、人工牛黄类似，具有一定的药用价值。

人类胆囊结石约占胆囊炎的 10%。是临床上的一种常见病。由于现代外科技术的发展，人胆结石比较容易获得。就无锡市第二人民医院 1981 年统计，胆结石手术为 72 例，获取胆结石共 183 g。由于历史的原因，本品至今未能开发利用。

我们从李时珍《本草纲目》记载：“人胆，气味苦凉，有毒，主治鬼气，尸疰，伏连，久疟，噎食，金疮”，“有残忍武夫杀人取其胆和酒饮之，可令人勇”中得到启示。分析人胆结石系病理原因所致胆汁浓缩沉积凝聚而生，可能具有一定的药理学价值。经查阅国内外有关资料未见人胆结石药用价值研究的有关报道。为此，我们对人胆结石进行了开发研究。

实验药品

- 一、市售澳大利亚产天然牛黄(无锡药材公司)。
- 二、人工牛黄(南京生物制药厂产)。
- 三、混合型人胆结石(取自无锡市第二人民医院手术室，手术中取出后立即放入灭菌干燥纱布中放于通风阴凉处干燥)。
- 取上述药品分别按 3%、6% 配制成混悬注射剂。内含 20% 丙二醇，2% 吐温-80 为助悬分散剂，以注射用水为溶剂，采用 100°C 水浴加液研磨，等量递升法配制，并在 200× 显微镜下涂片观察不见明显颗粒。
- 四、纯助悬分散剂水溶液(空白对照)。
- 五、0.2% 戊巴比妥钠注射液。
- 六、0.5% 戊四氮注射液。
- 七、伤寒、副伤寒、霍乱混合菌苗(三联菌苗)(上海生物制品厂出品批号 80723)。
- 八、0.02% 酒石酸锑钾注射液(现配)。

方法及结果

一、对小鼠自主活动的影响

取体重 18~22g 健康小鼠 40 只，雌雄各半随机分为 4 组，每组 10 只，分别于 YSD-4 型药理生理多用仪观察并记录 3 分钟小鼠自主活动数，然后分别腹腔注射：(1) 3% 天然牛黄 400mg/kg；(2) 3% 人工牛黄 400mg/kg；(3) 3% 人胆结石 400mg/kg；(4) 空白对照 73ml/kg。20 分钟后再测定 3 分钟自主活动数。结果人胆结石具有明显减少小鼠自主活动的作用($P < 0.01$)，见表 1。

表1 天然牛黄、人工牛黄、人胆结石对小鼠自主活动影响比较表(M±SE)

组别	给药前自主活动数(3分)	给药后自主活动数(3分)	t 值	P 值
天然牛黄	25.7±4.167	7.6±2.552	3.477	<0.01
人工牛黄	33.4±2.55	1.6±0.778	2.056	<0.01
人胆结石	44.1±5.499	23.1±6.414	2.507	<0.01
空白对照	36.4±5.595	34.6±3.733	0.0067	>0.05

二、对戊巴比妥钠致小鼠催眠作用的协同试验

取体重 18~22g 健康小鼠 40 只，雌雄各半，随机分为 4 组，每组 10 只，分别腹腔注射：(1) 3% 天然牛黄 400mg/kg；(2) 3% 人工牛黄 400mg/kg；(3) 3% 人胆结石 400mg/kg；(4) 空白对照 73 ml/kg。20 分钟后再分别腹腔注射戊巴比妥钠 20mg/kg，观察翻正反射消失到恢复时间，结果人胆结石能显著延长戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间($P < 0.05$)，见表 2。

三、抗戊四氮致小鼠惊厥试验

取体重 18~22g 健康小鼠 40 只，雌雄各半随机

表2 天然牛黄、人工牛黄、人胆结石协同戊巴比妥钠致小鼠睡眠作用比较(M±SE)

组别	翻正反射消失鼠数	翻正反射开始消失时间(分)	t值	P值	翻正反射开始恢复时间(分)	t值	P值
天然牛黄	9	14.8±1.93	1.753	>0.05	58±13.15	2.60	<0.05
人工牛黄	9	14.4±1.721	1.698	>0.05	51.9±14.91	1.495	>0.05
人胆结石	9	11.6±2.257	3.65	<0.01	61.4±6.46	2.392	<0.05
空白对照	4	7.3±3.8			16.9±8.73		

分为4组, 每组10只。分别腹腔注射(1)3%天然牛黄400mg/kg; (2)3%人工牛黄400mg/kg; (3)3%人胆结石400mg/kg; (4)空白对照73ml/kg。20分钟后再分别腹腔注射戊四氮50mg/kg, 以出现阵挛性抽搐作为惊厥发作指标。结果人胆结石具有显著的抗50mg/kg戊四氮致小鼠阵挛性抽搐作用($P<0.01$), 见表3。

表3 天然牛黄、人工牛黄、人胆结石对抗戊四氮致小鼠惊厥作用比较

组别	惊厥数	惊厥发生率(%)	X ²	P值
天然牛黄	5	50	4.26	<0.05
人工牛黄	10	100	0	>0.05
人胆结石	3	30	7.90	<0.01
空白对照	10	100		

四、抗电惊厥试验

取体重18~22g健康小鼠30只, 雌雄皆可, 随机分为3组, 每组10只。分别灌胃(1)6%天然牛黄600mg/kg; (2)6%人胆结石600mg/kg; (3)空白对照0.12ml/10g, 连续五天。在最后一次灌胃一小時后, 分别用YSD-4型药理生理多用仪经小鼠两耳根部通以100V, 50Hz, 0.5"交流电, 在回路中串20KΩ电阻以消除阻抗误差, 以后肢强直作为电惊厥发作指标。结果人胆结石有明显的抗电惊厥作用($P<$

0.05), 见表4。

表4 天然牛黄、人胆结石抗小鼠电惊厥作用比较

组别	惊厥数	惊厥发生率(%)	u值	P值	备注
天然牛黄	8	80	1.49	>0.05	3只死亡
人胆结石	5	50	2.58	<0.05	1只死亡
空白对照	10	100			1只死亡

五、对三联菌苗致发热家兔的降温试验

取体温在38.5~39.5℃健康家兔30只, 称重后于木制兔夹内固定。分别经耳缘静脉注射三联菌苗0.8ml/kg。每隔半小时经肛门测量体温二次。然后取体温升高0.8℃以上者随机分为三组。分别腹腔注射(1)3%人工牛黄100mg/kg; (2)3%人胆结石100mg/kg; (3)空白对照3.3ml/kg。然后每隔半小时测量肛门体温一次至全部家兔体温恢复正常止。结果人胆结石具有明显的清热作用, 且降温作用快, 强, 见表5。

六、人胆结石的镇痛试验

取体重18~22g健康小鼠30只, 皆为雌性, 随机分为二组, 每组15只, 分别腹腔注射(1)3%人胆结石400mg/kg; (2)空白对照73ml/kg, 20分钟后再分别腹腔注射0.02%酒石酸锑钾水溶液0.2ml/10g, 观察10分钟内出现的扭体鼠数。结果人胆结石有明显的抗扭体反射作用($P<0.01$), 见表6。

表5 人工牛黄、人胆结石、对三联菌苗致发热家兔的降温作用比较(M±SE)

组别	兔数	给药前平均体温(°C)	三联菌苗注射后体温(°C)		试验药品使用后平均体温(°C)								
			0.5小时	1.0小时	1.5小时	2.0小时	2.5小时	3.0小时	3.5小时	4.0小时	4.5小时	5.0小时	5.5小时
人工牛黄	10	38.72 ±0.2	39.48 ±0.14	39.53 ±0.19	38.93 ±0.25	38.66 ±0.16	38.81 ±0.28	38.69 ±0.23	38.71 ±0.23	38.7 ±0.21	38.79 ±0.19	38.60 ±0.13	38.70 ±0.19
人胆结石	7	38.6 ±0.08	39.41 ±0.16	39.4 ±0.21	38.38 ±0.21	38.47 ±0.32	38.44 ±0.35	38.31 ±0.39	38.14 ±0.39	38.0 ±0.31	38.23 ±0.24	38.28 ±0.29	38.40 ±0.17
空白对照	6	38.39 ±0.03	39.12 ±0.23	39.47 ±0.21	39.22 ±0.22	39.38 ±0.25	39.53 ±0.20	39.5 ±0.15	39.45 ±0.18	39.43 ±0.19	39.25 ±0.21	39.37 ±0.19	39.15 ±0.21

表6 人胆结石抗酒石酸锑钾致小鼠扭体反射比较

组 别	鼠数	扭体反应数	无扭体反应数	镇痛率 (%)	X ²	P值
人胆结石	15	0	15	100	21.0	<0.01
空白对照	16	16	0	0		

人胆结石不能延长小鼠热板法反应时间。

以上各项实验均在4~5月份上午10点到下午5点钟内,室温25°C中进行,并进行了重复试验。

讨论与小结

一、人胆结石400mg/kg对小鼠有明显的中枢抑制作用,它可以减少小鼠的自主活动;对戊巴比妥钠致小鼠催眠作用有延长作用。小鼠用药后无巴比妥类先兴奋后抑制现象。这种作用似是对中枢神经系统的广泛抑制,但是加大剂量亦不引起催眠及麻醉,而最终出现肌肉松弛、呼吸麻痹而死亡。拟是一种安定、肌松作用。和中医对牛黄之“定精神”之说颇为相似,

其内在作用机理有待进一步实验探讨。

二、人胆结石400mg/kg具有对抗50mg/kg戊四氮致小鼠阵挛性抽搐作用;600mg/kg连续灌胃5天能对抗电刺激致小鼠强直性惊厥作用。和中医药牛黄的镇惊作用颇为相似,提示本品可作为镇惊药使用。

三、人胆结石100mg/kg具有使因三联菌苗发热家兔体温有退热作用。退热作用强而迅速,且能使体温降至正常体温以下达4小时之久。和中药牛黄的清热作用较为一致。拟可作为清热药使用。

四、人胆结石400mg/kg具有抗酒石酸锑钾致小鼠扭体反射作用,说明本品具有一定的镇痛作用。它不能延长热板法小鼠反应时间。

总之从初步的实验结果看,人胆结石具有安定、镇惊、清热及弱的镇痛作用。具有可喜的药用价值苗头,值得进一步研究开发利用。

有关人胆结石的药化、解毒、毒副反应,以及对心血管系统、造血系统等方面的作用尚在进一步研究中。

α -细辛醚治疗 105 例慢性支气管炎临床观察(摘要)

苏州市第三人民医院 李君言

苏州市第二人民医院 蔡 坤

苏州市中医医院 蔡家宁

我们于1978年12月至1980年3月对105例慢性支气管炎(简称慢支)病例使用 α -细辛醚(α -Asarone)治疗,同时以野马追治疗37例作为对照,经初步观察有较好疗效,兹报道如下。

临床观察 本组病例都经慢支专科门诊收入住院。分组时注意型别、病变、合并症等作配对平衡。全部病例于治疗前后均需作血、尿、肝肾功能、心电图和胸片等检查。

α -细辛醚 每片30mg,每次服60mg,一日三次,疗程30天。野马追每片0.3g,每次服1.2g,一日三次,疗程30天。疗效评定按全国慢支会议制定疗效判断标准。10天为一疗程,第三疗程结束为总疗效。观察结果: α -细辛醚治疗后近控33例(31.4%),显效30例(28.5%),好转39例(37.1%),无效3例(2.8%);野马追为近控5例(13.5%),显效12例(32.4%),好转20例(54.1%)。两组总有效率相似($P>0.05$),而 α -细辛醚控显率为60%高于野马追组(45.9%)。两药对祛痰、镇咳、止哮作用均优

于平喘。而 α -细辛醚的祛痰有效率为91.4%,野马追为76.5%,两药有显著差异($P<0.05$)。 α -细辛醚在治疗后105例患者平均总痰量减少696ml,各疗程末痰量有逐一下降趋势,以第1~2疗程末痰量减少为明显。 α -细辛醚对不同病型和有无肺气肿并发症的病例都有一定疗效,治疗中未发现毒副作用,未见实验室、辅助检查异常变化结果。

讨 论 近几年来,我们在治疗慢支的过程中,通过筛选和总结,针对慢支的四大主症,选用石菖蒲挥发油中的有效单位 α -细辛醚配制成了片剂。经南京药物研究所药理实验证实, α -细辛醚具明显镇咳作用,直接松弛豚鼠离体气管平滑肌;并能对抗组织胺、乙酰胆碱及5-羟色胺引起气管平滑肌收缩。其祛痰作用是溶解痰内酸性粘多糖纤维导致痰量减少和变稀薄。体外对肺炎双球菌有抑制作用。我们认为 α -细辛醚的发现,对于防治慢支的中西医结合研究提供了新途径。

Study on the Biological Active Ingredients of *Astragalus Membranaceus*

Hou Yunde (侯云德)*, Song Daijun (宋代军)**, Fu Fongyong (傅丰永)***, Liu Bingyang (刘秉阳)****, et al

*Institute of Virology, Beijing **Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai

*** Institute of Pharmacology, Beijing **** Institute of Epidemiology, Beijing

Antibacterial, antiviral and immunoregulatory activities of ten fractions extracted from *Astragalus membranaceus* (Am) were compared in vitro and in vivo. Results obtained indicate that the multiple biological activities of Am are not due to one and the same fraction but different fractions. Am-2 containing polysaccharides is shown to be able to stimulate 19S antibody response; Am-4 and 8 containing aminoacids and alkaloids possess antiviral, antibody-stimulating actions and can prolong cell life-span in vitro; Am-6 containing flavonoids has antiviral and antibacterial actions; Am-7 containing glucosides can prolong cell life-span in vitro, stimulate humoral immune response and inhibit virus multiplication in vitro

(Original article on page 420)

A Study of Pharmacodynamic Effects of Calculus Felleus Humaneus

Zhao Shizheng (赵士正)*, Xue Chengyi (薛澄一), et al

*Research Group of Pharmacology, Staff Medical College of Wuxi

Pharmacology Laboratory, No 2 Peoples's Hospital of Wuxi

Based on Li Shizhen's description of the bile as a drug in his "Compendium of Materia Medica", we conducted experiments to study the pharmacodynamic effects of human gallstone (Calculus Felleus Humaneus, CFH) obtained in the operation room, Calculus Bovis from Australia and factitious Calculus Bovis on the nerve centres of mice, including: (1) effects on the active movements of mice; (2) hypnogenic synergism with pentobarbital; (3) anticonvulsive effect against pentylenetetrazol; (4) anticonvulsive effect against electricity; (5) effect on vaccinum typho-paratyphosum fever; (6) analgesic effect (by van der Wende's experiment and Woolfe-Macdonald's experiment).

As a result of the experiments it was found that with intraperitoneal administration of CFH (400mg/kg) the spontaneous activity of mice could be obviously restrained ($P < 0.01$), the period of hypnotism caused by pentobarbital (20mg/kg) could be prolonged ($P < 0.05$), the spasmodic convulsion caused by pentylenetetrazol (50mg/kg) could be counteracted ($P < 0.01$) and twist reflex caused by potassium antimony tartrate (0.02%, 0.2ml/10g) could also be abolished ($P < 0.01$), but the time of Woolfe-Macdonald's reaction could not be lengthened. Oral administration of CFH (60mg/kg) for five days can effectively prevent electric convulsion. With a dose of 100mg/kg, it can lower the high body temperature of rabbits induced by vaccinum typho-paratyphosum (0.8ml/kg). These results showed that CFH had sedative, anticonvulsive, antifebrile and analgesic effects on the animal nerve centres. It had some pharmacodynamic effects similar to those of Calculus Bovis and factitious Calculus Bovis. It may have some practical value in therapeutics in the future.

(Original article on page 425)

Animal Models Used to Study the Therapeutic Effect and Mechanism of Chinese Herbal Drugs in the Treatment of Psoriasis

Huang Tian (黄 旼), Lin Xiran (林熙然)

Department of Dermatology, Dalian Medical College, Dalian

Using mouse vaginal epithelium and mouse tail-scale epidermis as experimental animal models, the authors studied the therapeutic mechanism of 3 kinds of Chinese herbal drugs reported to be clinically effective in systemic therapy of psoriasis. It was observed that intraperitoneal injection of camptothecine significantly reduced the mitosis of mouse vaginal epithelium and promoted the formation of a granular layer in the mouse tail-scale epidermis, suggesting that the therapeutic mechanism of the drugs may be on the one hand suppressing-hyperplasia of the psoriatic epidermis, and, on the other, turning parakeratosis into orthokeratinization. The main effect of Sarcandra glaber N. extract is to promote the formation of a granular layer. Oxymatrine-oxysophocarpine mixture can only reduce the mitosis of epithelial cells. Methotrexate, used as a positive control, reduces the mitosis of epithelial cells in a degree similar to camptothecine, but its promotive effect on the formation of a granular layer is stronger than camptothecine.

Considering that decrease of mitosis not only accounts for the therapeutic effect of a drug, but also represents its toxicity, an experimental assessment on the therapeutic and toxic effects of the above-mentioned drugs can be made as the following: (1) methotrexate possesses a significant therapeutic effect, while its toxicity is obvious; (2) camptothecine is a little less effective than methotrexate, but it still shows a significant toxicity; (3) Sarcandra glaber N. extract is less effective than camptothecine, but it shows no obvious toxicity; (4) Oxymatrine-oxysophocarpine mixture is also less effective than camptothecine, and its therapeutic effect may be associated with its toxicity. This experimental assessment appears to be considerably correspondent with the reported clinical observations.

(Original article on page 428)