

• 综 述 •

延胡索研究概况

中医研究院西苑医院心血管病研究室 马胜兴 陈可冀

延胡索是我国历史悠久的传统药物之一, 中医很早即用其作为活血、行气、镇痛药物, 广泛应用于临床。近年来, 在研究使用过程中, 进一步发现了它多方面的药理作用和临床功能, 引起了人们的重视。本文就延胡索的植物资源、化学成分、药理和临床研究进展几个方面的文献作一梗概介绍, 供研究和使用参考。

植物资源

延胡索是罂粟科(Papaveraceae)紫堇属(*Corydalis*)延胡组植物延胡索的块茎, 别名元胡、玄胡、玄胡索等。该组植物全世界约有50种以上^(1,2)。

一般认为^(1~3), 延胡索 *Corydalis turtschaninovii* Bess f *yanhusuo* Y H Chou et C C Hsu (*C bulbosa* auct non DC, *C yanhusuo* W T Wang) 在我国是主要品种, 主产于浙江东阳、磐安等地。近年来, 南北各省都从浙江引种栽培, 除中药广泛应用外, 还有部分出口。该品种的拉丁名, 过去很长一段时间先后被误定为 *Corydalis bulbosa* DC (欧洲紫堇属的一个种), *Corydalis ambigua* Cham et Sch (东北延胡索的近缘), 文献中颇为混乱。1977年, 周荣汉等通过实验及观察, 确认这一品种是齿瓣延胡索的一个变型, 将其拉丁学名订正如前述⁽⁴⁾。

据延胡索资源利用的不完全调查, 国内尚有齿瓣延胡索 (土元胡、延黄素、兰花菜) *Corydalis turtschaninovii* Bess (*C remota* Fisch ex Maxim); 东北延胡索 (元胡、北延胡索) *Corydalis ambigua* Cham et Schltz var *amurensis* Maxim.; 全叶延胡索 (葡萄延胡索) *Corydalis repens* Mandl et Muchl. (*C humosa* Migo); 长花延胡索 *Corydalis schanginii* (Pall) B Fedtsch; 灰叶延胡索 *Corydalis glaucescens* Rgl; 堇叶延胡索 *Corydalis turtschaninovii* Bess f *fumariaefolia* (Maxim) Chu f nov mas (*C remota* Fisch var *fumariaefolia* (Maxim) Kom); 山东延胡索 *Corydalis kiansohouensis* paell; 具苞延胡索 *Corydalis bracteata* (Eteph) Pess 等, 有的在部分地区已作为正品延胡索收购, 有的则自产自销或在民间作为土元胡入药。

化学成分

延胡索是化学成分分析、结构鉴定工作做得较多、较深入的中药之一, 其早期工作可以追溯到十八世纪末和本世纪初。1928~1936年, 从中先后提出生物碱13种, 称为延胡索素甲、乙、丙、丁、戊、己、庚、辛、壬、癸、子、丑、寅; 并鉴定甲素为紫堇碱, 丙素为普鲁托品, 丁素为 L-四氢黄连碱, 乙素为 L-紫堇单酚碱, 庚素为 d-紫堇球碱, 寅素为 a-别隐品碱⁽⁵⁾。随后, 鉴定乙素为 dL-四氢巴马汀, 戊素为 dL-四氢黄连碱; 新提得黄连碱, 去氢紫堇碱和 L-四氢非洲防己胺, 并认为后者可能就是己素, 但未作样品对比⁽⁶⁾。最近, 有人使用赵氏遗留的样品, 鉴定壬素和癸素均为 d-海罂粟碱, 而己素和子素均为 L-四氢非洲防己胺⁽⁷⁾。另有报道丑素也为 L-四氢非洲防己胺。国内外学者除证实以上成分外, 新分离出延胡索胺碱, 去氢延胡索胺碱, 一种未鉴定的生物碱 ($C_{21}H_{29}O_4N$), d-四氢药根碱, L-斯库米碱, 降氧化北美黄连次碱, 氯化、硝酸及溴化去氢紫堇碱, 硝酸非洲防己胺和硝酸黄连碱。

延胡索的主要成分是生物碱, 总碱得率 0.6% 左右; 尚含有 β -葡萄糖甙, 少量粘液质、树脂、挥发油、熔点 84~86°C 的一种中性物质和大量淀粉。

临床和药理

一、神经系统

1. 镇痛、镇静作用: 本世纪五、六十年代, 我国药理工作者依据中医对该药的传统认识, 深入研究了延胡索及其生物碱在镇痛、镇静方面的作用, 其有效成分延胡索乙素 (四氢巴马汀) 已作为一个新的药物投入临床使用。学者们在药理、化学、临床等方面作了大量工作, 这些内容以及延胡索碱的早期药理研究已有文章介绍⁽⁸⁾, 这里不再赘述。

2. 麻醉: 用 0.3% 延胡索全碱注射液, 局部浸润麻醉, 作门诊手术 195 例, 效果满意 89.7%, 欠佳 9.2%, 失败 1.1%; 最大量用到 90mg, 未见不良反应及副作用⁽⁸⁾。延胡索乙素, 颅痛定注射液局部浸润麻醉, 0.3% 和 0.6% 两种浓度均有较好作用, 0.6% 浓度镇痛优越率高于 0.3%, 一般用量 180~360mg, 最高用到 420mg,

亦未见毒副反应⁽⁹⁾。用延胡索乙素静脉复合麻醉36例,效果满意80.5%;其安全范围大,对机体影响小,但尚存在麻醉深度不够、苏醒时间较长等问题。延胡索乙素、丑素和溴化甲基延胡索乙素均具有肌肉松弛作用,后者经实验证实是作用于突触后的非去极化型神经肌肉阻断药,与筒箭毒比较,效价低而作用较弱。

二、消化系统

1. 抗溃疡病:临床应用延胡索配伍其他中药口服,对胃、十二指肠溃疡病及胃痛、胃酸过多等症,有治疗作用。含有去氢延胡索甲素及小量乙素、原阿片碱的提取物,用于胃、十二指肠溃疡病效果明显;单用去氢延胡索甲素的制剂,治疗溃疡病也取得了较好的疗效⁽¹⁰⁾。

延胡索全碱具有抗大白鼠幽门结扎性溃疡、水浸应激性溃疡和组织胺溃疡作用,对醋酸溃疡虽有抑制作用,但与对照组比较无显著差异,而对利血平溃疡无效⁽¹¹⁾。去氢延胡索甲素能保护因饥饿或药物(考的松、利血平等)所产生的大鼠实验性溃疡。

2. 抑制胃液分泌:肌注延胡索全碱,对幽门结扎大白鼠能够显著抑制胃液分泌、降低游离酸和总酸酸度;对胃蛋白酶活性虽有抑制,但无统计学意义⁽¹¹⁾。用巴甫洛夫小胃的狗,乙素大剂量给药胃液的分泌才受到明显抑制,胃液酸度及消化力亦有减弱。去氢延胡索甲素能减少大鼠胃液分泌和胃酸、胃蛋白酶的量,在切断迷走神经后仍有抗分泌作用。

3. 对肠管运动的影响:正常成人口服相当于10g生药的延胡索浸剂,对胃肠活动无显著影响⁽¹²⁾。

延胡索浸剂能使豚鼠离体小肠产生兴奋作用,并能引起家兔在体小肠暂时性兴奋;对家兔及大白鼠离体小肠则作用不显著。该浸剂尚可以拮抗乙酰胆碱、毛果芸香碱及氯化钡对家兔、豚鼠和大白鼠离体小肠所产生的肠张力上升作用⁽¹²⁾。延胡索生物碱(紫堇B、J、L、M)的低浓度溶液能使兔的离体小肠兴奋,高浓度时则抑制。总之,对于不同动物的在体与离体肠管作用的报道尚无一致看法。

三、心血管系统

1. 治疗缺血性心脏病:近年来在中医药防治冠心病研究中,延胡索应用较多,有人查阅古今医籍和有关期刊治疗心痛、胸痹及冠心病等症方剂共103首,延胡索在方中出现的次数也在前列⁽¹³⁾。延胡索醇浸膏制剂——可达灵片和针剂经许多临床单位对各种类型冠心病进行观察治疗,心绞痛症状有效率为83.2%、显效率为44.4%,心电图改善总有效率为52.9%、显效率为26.8%;急性心肌梗塞的病死率从一般为32.3%降低

到14.1%。证明该药对冠心病有多方面的治疗作用,疗效较好,副作用小^(14,15)。

延胡索全碱能增加离体兔心冠脉流量,增加麻醉狗冠脉和后肢血流量,对抗垂体后叶素引起的豚鼠急性心肌缺血性心电图改变。并认为这种作用是直接抑制血管平滑肌,扩张血管的结果,与 β -肾上腺素受体无关⁽¹⁶⁾。麻醉犬静注延胡索醇提取液,心输出量和冠脉流量均明显增加,对左心室压和左心室dp/dt max无明显影响,虽轻度增加心肌氧耗量,但冠脉流量增加程度相对地大于氧耗增加,对心肌氧的供应可能有利⁽¹⁷⁾。实验证实延胡索中治疗冠心病的主要有效成分为脱氢延胡索碱,其具有扩张冠状血管、提高冠脉血流量、改善心肌营养性血流量、增强心肌耐缺氧能力、以及保护心肌缺血、坏死等有益的作用^(13,18)。

2. 抗心律失常:延胡索口服观察治疗房性早搏、室上性心动过速和阵发性房颤,有一定疗效;该药尚减慢房颤的心室率,进而使部分慢性房颤转复为窦性心律⁽¹⁹⁾。随后,在动物实验的基础上,临床观察了静注延胡索碱Ⅰ(总碱中水可溶成分)、碱Ⅱ(总碱中水不溶成分)注射液对过早搏动的即时疗效⁽²⁰⁾,碱Ⅰ对室性早搏疗效较好,对房性、交界区性早搏效果不明显;碱Ⅱ对房性、交界区性早搏治疗作用较好,对室性早搏疗效较差。二药有较明确的量效变化特点:静注后起效迅速,作用高峰期在药后5分钟左右,持续期约20分钟,40~60分钟作用基本消失。

3. 对血压、心率和心电图的影响:延胡索碱Ⅰ注射液静注后,收缩压、舒张压均轻度降低,以大剂量组降低舒张压的作用差异显著。降压作用以药后0~20分钟最强,50~60分钟回到药前水平⁽²⁰⁾。麻醉犬静注延胡索醇提取物,能使外周阻力降低、血压下降⁽¹⁷⁾。延胡索乙素、癸素、丑素、寅素及脱氢延胡索碱分别可使麻醉猫血压下降或略降。

临床静注延胡索碱Ⅰ注射液,心率较药前明显减慢,以大剂量组差异显著⁽²⁰⁾。延胡索全碱对离体兔心具有减慢心率的趋势,对豚鼠减慢心率作用明显,且随着剂量加大其作用增强⁽¹⁶⁾。乙素、丑素和脱氢延胡索碱均能使麻醉猫心跳变慢。

临床观察到口服较大剂量延胡索粉剂,能使心电图T波增宽、升高,房颤的f波减慢、变粗,并加剧房室传导阻滞⁽¹⁹⁾。静注不同剂量的碱Ⅰ、碱Ⅱ注射液,碱Ⅰ引起心电图T波增宽、QTc延长;碱Ⅱ引起心电图P波、QRS波时间增宽,P-R、QTc延长;剂量与心电图变化基本呈线性关系,剂量越大,变化越显著⁽²⁰⁾。豚鼠从颈静脉连续注入延胡索全碱溶液,观察到Q-T间

期延长, T波稍增高; 而麻醉猫分别静注延胡索乙素、脱氢延胡索碱, 则均发现心电图T波有低平、双向及倒置现象。

四、其他药理作用

1. 对内分泌系统的影响: 实验证实延胡索乙素、巴马亭均具有兴奋动物垂体—肾上腺系统, 刺激垂体促肾上腺皮质激素分泌的作用, 研究认为这一作用部位可能在下视丘。大鼠连续注射乙素后, 对刺激促皮质激素分泌的作用产生耐受或适应, 对低温刺激引起的促皮质激素释放有明显抑制作用。

实验尚证实巴马亭具有抗肾上腺素、去甲肾上腺素和抗胆碱酯酶的作用; 乙素具有抗5-羟色胺作用。皮下注射乙素, 对小鼠动情周期有明显抑制。

2. 抗菌: 试验观察到巴马亭具有抗葡萄球菌、抗分枝杆菌的作用。

五、毒性

延胡索及其生物碱不同剂型临床应用, 一般剂量未发现显著毒副作用。延胡索粉较大剂量(每次10~15g)服用, 部分病人有嗜睡、头晕、腹胀现象, 较长期服用个别病人出现SGPT升高, 尚见到有药物热发生^[19]。

延胡索醇提浸膏灌胃和腹腔注射, 小白鼠急性毒性实验(LD₅₀)分别为100±4.58g/kg、7.5±0.31g/kg; 总生物碱灌胃、腹腔给药, 脱氢延胡索碱灌胃、腹腔、静注给药, 小白鼠LD₅₀(mg/kg)分别为1023.0±85.3、541.9±63.6、277.5±19.0、21.1±1.4、8.8±0.4。

延胡索醇提取物给家兔灌胃, 连续一月, 动物精神状态、食欲等均正常, 对重要脏器无损害。豚鼠连续静注全碱, 直至呼吸麻痹死亡, 其最小致死量为240.3±21.5mg/kg。脱氢延胡索碱5、10、15mg/kg, 大白鼠腹腔注射连续20天; 15、30、50mg/kg, 灌胃给药连续30天, 血象、肝肾功能和重要脏器未见异常改变; 该药对沙门氏菌TA100和TA98致突变作用阴性。

参 考 文 献

1. 胥彬, 等. 新型中枢神经抑制剂延胡索乙素及其有关物质. 见: 张昌绍, 等. 主编. 药理学进展. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1962: 185.
2. 朱任宏, 等. 中国延胡索之研究. 1. 浙江东阳延胡索中的植物碱. 化学学报1962; 28(4): 195.
3. 中国医学科学院药物研究所, 等. 中药志. 第2版(第一册). 北京: 人民卫生出版社, 1979: 60.
4. 周荣汉, 等. 延胡索的拉丁名. 植物分类学报1977; 15(2): 81.

5. T. Q. Shou(赵承燮), et al. The alkaloids of Chinese *Cosydaia ambigua*, Cham. et Sch. (Yen-Hu-So). Chin J Physiol 1928; 2: 203, 1929; 3: 69, 3: 301, 1933; 7: 35, 1934; 8: 155, 1936; 10: 507.
6. 黄鸣龙. 中国延胡索之研究. 中华药理学杂志 1936; 1(2): 107; 1940; 2(1): 26.
7. 朱大元, 等. 延胡索己素、壬素、癸素和子素的化学鉴定. 化学学报1981; 39(3): 280.
8. 唐山市第二医院. 中药延胡索(元胡)局部麻醉作用的临床观察. 中麻通讯1976; 2: 13.
9. 陈卓雄. 中药延胡索局麻临床观察. 中麻通讯1978; 1: 25.
10. Naruto S, et al. Dehydrocorydaline salts. C. A. 1972; 77: 1649282.
11. 王义明, 等. 延胡索全碱抗溃疡作用的实验研究. 辽宁中医杂志1980; 1: 36.
12. 吴燕宝, 等. 延胡索浸剂对胃肠道活动影响的研究. 药学学报1963; 10(4): 193.
13. 秦永祺, 等. 延胡索治疗冠心病有效成分的研究. 天津医药1978; 10: 450.
14. 王道同, 等. 可达灵治疗冠心病疗效观察. 天津医药1978; 9: 399.
15. 本刊记者. 治疗冠心病药物——可达灵片技术鉴定会在天津召开. 中草药1980; 4: 192.
16. 辽宁中医学院中药药理研究组. 延胡索全碱对心血管作用的药理研究. 辽宁中医1976; 1: 42.
17. 周远鹏, 等. 延胡索对麻醉狗心脏血流动力的作用. 药学通报1982; 17(2): 1.
18. 蒋燮荣, 等. 延胡索治疗冠心病的药理实验研究. 中草药通讯1978; 11: 27.
19. 马胜兴, 等. 延胡索治疗心律失常的临床观察. 北京医学1984; 6(3): 176.
20. 马胜兴, 等. 延胡索碱治疗过早搏动的临床研究. 中华心血管病杂志1983; 11(1): 6.

吉林省与驻军部队联合举办 软组织疼痛讲学会

由吉林省中西医结合研究会和驻军部队联合举办的软组织疼痛讲学会, 于1985年6月1~15日在长春召开, 全国软组织疼痛研究会理事长宣蛰人、黑龙江省中医学院黄殿栋、解放军第一〇五医院陆一农等七位专家和教授参加了讲学。

参加讲学会的80多名学员来自吉林、黑龙江省各地、市、县和部队医院。讲学的主要内容有: 中西医结合对软组织损伤的治疗研究; 活血化瘀和疏通经络在软组织损伤治疗中的应用; 松解术治疗软组织损伤探讨; 手法治疗软组织损伤等, 包括治疗手法和临床示教。

(谢祖荣 孙世和)