

• 实验研究 •

异叶败酱挥发油镇静作用的研究

北京医科大学药学院生药学教研室 马越美 齐 治 崔景荣 楼之岑

内容提要 本文观察了败酱科植物异叶败酱根和根茎中制得的挥发油的镇静和安眠作用。结果表明,此油灌胃给予数组小鼠,剂量 0.25ml/kg,显示如下的作用:(1)显著延长由于腹腔注射戊巴比妥钠 40mg/kg 引起的睡眠时间,其强度与黄花败酱挥发油基本相同。(2)显著增加由腹腔注射戊巴比妥钠阈下剂量(25mg/kg)引起的阳性反应率。(3)显著增加小鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 的含量。上述结果表明,异叶败酱挥发油具有中枢性镇静作用。一次灌胃给予小鼠大剂量(5.0ml/kg)的异叶败酱挥发油,连续观察 6 天。动物无一死亡,外观正常,仅体重增加较少。

异叶败酱(*Patrinia heterophylla* Bunge)为败酱科植物,分布于我国北方许多省。其根与根茎民间称为墓头回,主治崩漏、赤白带等⁽¹⁾。1972~1979 年间,本院曾与本校第三附属医院合作,对同属植物黄花败酱(*Patrinia scabiosaeifolia* Fisch)根与根茎中的挥发油进行过研究^(2~4)。药理实验与临床观察结果表明,该种挥发油具有良好的镇静作用,而且毒性很小。但对异叶败酱挥发油尚未见研究报道。作者考虑异叶败酱与黄花败酱为同属植物,其根与根茎中亦含有与黄花败酱相似气味的挥发油,而且其挥发油含量(0.3%)亦较黄花败酱(0.1%)为高。所以研究异叶败酱挥发油的镇静作用是很有意义的。

实验材料

实验用动物为瑞氏种小鼠,雄性,体重 18~22g,由本校动物室提供。

异叶败酱和黄花败酱挥发油:异叶败酱(1983 年 8 月采自河北省承德县)和黄花败酱(1983 年 8 月采自河北省隆化县)的干燥根与根茎碾碎后,分别经水蒸气蒸馏获得。实验前加阿拉伯胶配制成 1% 挥发油乳剂。毒性实验配制成 20% 挥发油乳剂。

对照胶液:0.5% 阿拉伯胶液。毒性实验用 10% 胶液。

方法和结果

一、和戊巴比妥钠的协同作用

以延长戊巴比妥钠睡眠时间为指标,观察了异叶败酱挥发油的镇静作用,并与黄花败酱挥发油进行比较。

实验方法:小鼠随机分组,每组 10 只。给药组给

1% 挥发油乳剂 0.5ml/20g(相当于挥发油 0.25ml/kg,下同)灌胃,对照组给等体积对照液。30 分钟后,腹腔注射戊巴比妥钠 40mg/kg。实验在 24±1℃ 安静室内按常规方法⁽⁵⁾进行。实验结果见表 1。

表 1 异叶败酱与黄花败酱挥发油对戊巴比妥钠睡眠时间的影响

组别	实验动物序号数(只)	平均睡眠时间(min)±SD	睡眠时间延长率(%)	平均延长率(%)
对 照	1	9	73±36.60	
	2	13	62±30.17	
	3	11	38±28.56	
	4	10	47±22.33	
	5	9	54±15.15	
	6	10	61±16.60	
异叶败酱挥发油 0.25ml/kg	1	10	200±50.98	173***
	2	12	137±49.64	123***
	3	10	79±28.24	106***
	4	9	111±36.69	136***
	5	10	134±55.43	148***
	6	9	113±28.41	85***
黄花败酱挥发油 0.25ml/kg	1	10	139±57.80	89*
	2	13	160±57.77	161***
	3	10	104±56.67	173**
	4	10	105±26.27	123***
	5	9	125±27.36	131***
	6	7	127±36.32	108***

***P<0.001, **P<0.01, *P<0.02

结果表明,异叶败酱挥发油具有延长戊巴比妥钠睡眠时间的作用,作用强度与黄花败酱挥发油基本相同;当剂量为 0.25ml/kg 时,延长率为 129%;说明与

戊巴比妥钠的协同作用很强。

二、对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的影响

为了明确上述镇静作用是直接作用于中枢神经系统, 还是通过影响戊巴比妥钠代谢所致, 实验观察了异叶败酱挥发油对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的影响。

实验方法: 给药组给1%挥发油乳剂0.5ml/20g灌胃, 对照组给等体积对照液灌胃。30分钟后, 腹腔注射阈下催眠剂量戊巴比妥钠25mg/kg。观察15分钟之内出现翻正反射消失1分钟以上的动物为阳性反应。方法详见文献⁽⁶⁾。实验结果见表2。

表2 异叶败酱挥发油对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的影响

实验 序号	动物数(只)	阳性反应率		P 值
		对照组	给药组	
1	10:10	2/10	9/10	<0.01
2	10:10	3/10	8/10	<0.05
3	6:10	0/6	10/10	<0.001

结果表明, 给药组的阳性反应率较对照组显著增加, 说明异叶败酱挥发油确实有增加戊巴比妥钠阈下催眠剂量的作用。这提示它的作用可能主要是直接作用于中枢, 而不是通过影响戊巴比妥钠代谢表现出来的。

三、对肝药酶活性的影响

为了进一步证实前项实验结果, 我们比较了给药组和对照组小鼠肝匀浆中细胞色素P-450的含量, 以确定异叶败酱挥发油所显出的延长戊巴比妥钠睡眠时间的作用是否是中枢作用。

实验方法: 小鼠随机分组, 每组10只。给药组给1%挥发油乳剂0.5ml/20g灌胃, 阳性对照组腹腔注射苯巴比妥钠75mg/kg, 空白对照组给予等体积对照液灌胃。三组均每日给药一次, 连续给药三天。第四天将小鼠断头处死, 取肝, 称重。按照丛铮等的方法⁽⁶⁾测定细胞色素P-450的含量。实验结果见表3。

结果表明, 异叶败酱挥发油组的三次实验平均P-450含量比空白对照组高62%, 说明异叶败酱挥发油对P-450具有激活作用。当剂量为0.25ml/kg时, 是阳性对照组苯巴比妥钠的激活作用的50%, 说明激活作用显著。这种情况下, 给予戊巴比妥钠, 其代谢必然加快。由此可以说明, 异叶败酱挥发油协同戊巴比妥钠作用, 是由于其本身具有中枢抑制作用, 而不是通过影响戊巴比妥钠代谢产生的。

表3 异叶败酱挥发油对小鼠肝匀浆中细胞色素P-450含量的影响

组别	实验 序号	动物 数(只)	细胞色素 P-450 含量(nmol/g) M±SD	变化率 (%)
空白对照	1	8	26.45±4.95	
	2	9	26.00±5.97	
	3	10	29.60±9.96	
苯巴比妥 75mg/kg	1	10	55.50±12.02	+110***
	2	10	64.00±12.11	+146***
	3	10	67.00±12.27	+126***
异叶败酱 0.25ml/kg	1	10	47.45±11.68	+79***
	2	10	43.10±6.79	+66***
	3	10	42.21±7.11	+43**

***P<0.001, **P<0.01

四、耐受性实验

实验方法: 给药组给予20%挥发油乳剂0.5ml/20g(相当于挥发油5.0ml/kg)灌胃, 对照组给等体积对照液, 观察给药后6天内动物有无死亡及外观状况, 并记录体重变化。结果表明, 小鼠接受如此大剂量后并无死亡, 动物外观正常; 对照组动物体重当天为19.56g, 给药组动物体重为19.64g, 给药6天后, 对照组动物体重为20.76g, 给药组动物体重为19.80g, 两组动物体重分别增加6%, 0.8%。因此, 可以认为异叶败酱挥发油无明显的急性毒性。

讨 论

一、上述实验结果表明, 异叶败酱挥发油具有中枢镇静作用, 其作用强度与黄花败酱挥发油相似, 且急性毒性不明显。因此可以作为镇静药进一步在临床进行研究。

二、P-450含量测定的实验, 不仅间接证实了异叶败酱挥发油的镇静作用是作用于中枢, 同时还提示, 长期服用此挥发油制剂, 由于肝药酶的不断被激活, 是否会使其镇静作用减弱, 与异叶败酱挥发油同时并用的药物是否会作用降低, 这些都是值得进一步研究的问题, 也值得临床试用时注意。

三、过去的临床研究表明⁽⁴⁾, 黄花败酱的临床有效剂量为40mg/50kg即0.8mg/kg。此次实验表明异叶败酱挥发油的镇静作用强度与黄花败酱挥发油相似, 所以初步估计二者的临床有效剂量亦应接近。因此, 耐受性试验所用剂量5.0ml/kg相当于4.5g/kg即临床剂量的5600倍。小鼠能耐受如此大的剂量, 足以表明, 此挥发油无明显的急性毒性。

参 考 文 献

1. 南京药学院, 中草药学, 下册, 第1版, 南京: 江苏科学技术出版社, 1980: 1080.
2. 北京医学院第三附属医院精神科中草药小组, 等. 黄花败酱的镇静作用与临床疗效的初步报告. 北京医学院学报 1974; 1: 23.
3. 北京医学院第三附属医院精神科, 等. 黄花败酱干浸膏的镇静作用与片剂(眠尔静)的临床观察. 新医药学杂志 1976; 5: 26.
4. 北京医学院药学系中草药化学组等. 黄花败酱镇静作用有效成分的分析及临床观察. 神经精神疾病杂志 1979; 1: 4.
5. 丛 铮, 等. 小鼠肝匀浆细胞色素 P-450 含量测定方法的探讨. 中药通报 1984; 9(2): 39.
6. 徐淑云, 等主编. 药理实验方法学, 第10版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 479.

月全食时小白鼠氧耗量和体温等变化的实验观察

何裕民[△] 张 俊[△] 肖立新* 季 培* 顾建国* 沈建华*

人与天地相参, 与日月相应是中医学的基本认识。这一认识得到了部分实验结果的支持, 但主要是围绕生物与日的关系的。本实验则初步观察了月食对生物的影响, 以便对上述认识作出全面评价。

1986年4月24日, 我国境内发生了一次月全食, 其初亏于19时30分, 20时10分食既, 20时43分食甚, 21时15分生光, 22时22分复圆。为使实验结果客观地反映月食变化的影响, 实验开始于食既时, 结束于生光前, 并在月食前后各两天(4月22、23和25、26日)的同一时间, 对同一批实验动物进行同样的实验观察, 以便进行比较对照。

动物由本院科研处动物科提供, 雄性小白鼠, 体

重18~22g, 共40只, 随机分成4次操作。

新近有资料提示体温可能存在着月节律, 故选择小白鼠的肛温作为观察指标之一。仪器用上海医用仪表厂7151型半导体温度计。与体温一样, 整体氧耗量也可在一定程度反映动物的机能状态, 故亦选择作为观察指标。以上海华光仪表厂的Cy-2型测氧仪测定小白鼠30分钟时间的相对氧耗量。此外, 我们还以尾部采血方式, 观察了外周血液中红、白细胞的变化情况。实验前3天开始控制动物的摄食, 实验时室温恒定, 每次各项实验的顺序和时间都严格相同, 意在加强实验结果的可比较性。

结果见附表。月食前后5天中, 小白鼠的相对氧

附表 月食前后小白鼠的肛温、氧耗量等变化情况 (M±SD)

项 目	观 察 日 期				
	4月22日	4月23日	4月24日(月食)	4月25日	4月26日
相对氧耗量(%, n=40)	7.1 ± 0.26	7.33 ± 0.50	6.1 ± 0.53	7.58 ± 0.67	7.6 ± 0.49
肛 温(°C, n=40)	36.56 ± 0.70	36.02 ± 0.86	35.77 ± 0.78	36.34 ± 0.78	36.52 ± 0.65
红细胞数(万, n=40)	807 ± 145	728 ± 179	654 ± 131	567 ± 146	473 ± 99
白细胞数(个, n=40)	5400 ± 2670	6200 ± 2360	8000 ± 3520	7500 ± 2690	7200 ± 2230

耗量和肛温度变化均呈V字型, 月食日的氧耗量和肛温较之前后几天都呈现减少或降低, 除肛温与23日相比差异不显著外, 其他数值的差异均十分显著(P皆<0.01)。而其他四日之间氧耗量变化无差异(P>0.2~P>0.9), 除23日外, 其他三日间肛温变化亦无差异(P>0.4~P>0.8)。由于氧耗量和体温反映着机体的代谢水平, 故似乎可以说月全食有可能使小白鼠的整

体代谢水平降低。月食前后, 小白鼠的白细胞计数呈八型变化, 月食日与月食前两天比较, 递增趋势明显(P<0.001和0.01), 而与月食后两天比较, 递减趋势却不明显(24日与26日相比, P接近0.05)。月食前后白细胞数变化的意义还有待于探讨。观察过程中, 红细胞数呈直线性递减变化, 这可能与连续采血5天, 小白鼠失血过多, 补偿不及有关。

对于月球对生物影响的确切机理尚有待于深入探究。但上述结果至少可以印证和支持中医学的“人与日月相应”理论。

[△] 上海中医学院中医基础理论教研室

* 上海中医学院医疗系85年级试点班

Sedative Action of the Volatile Oil of *Patrinia heterophylla*

Ma Yuemei(马越美), Qi Zhi(齐 治), Cui Jingrong(崔景荣), et al

Dept. of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Beijing Medical University, Beijing

The volatile oil prepared from the root and rhizome of *Patrinia scabiosaefolia* Fisch has been reported previously to possess sedative and hypnotic action and was effective for the treatment of neurasthenia and neurasthenic syndromes with insomnia as the chief symptom. This paper deals with the sedative and hypnotic action of the volatile oil obtained from the root and rhizome of a related species *Patrinia heterophylla* Bunge. The oil at a dose of 0.25 ml/kg given orally to groups of mice produced the following effects: (1) A significant increase in prolonging the sleeping time induced by pentobarbital sod., 40 mg/kg, i.p., its activity being practically the same as that of the volatile oil isolated from *P. scabiosaefolia*; (2) A significant increase in the number of hypnotized animals induced by an subthreshold dose of pentobarbital sod., 25 mg/kg, i.p.; (3) A significant increase in the content of cytochrome P-450 in liver homogenate of mice. The above results showed that the volatile oil of *Patrinia heterophylla* possessed a sedative effect due to its action on the central nervous system. A large dose of the volatile oil, 5.0 ml/kg (20 times of its effective dose), was given orally to a group of mice and its effects observed for six successive days. The result showed that the animals well tolerated with such a large dose of drug, body-weight slightly increased, and no animal died.

(Original article on page 671)

Effects of Yang-Restoring and Yin-Nourishing Herbs on Serum TRH, T_3 and T_4 Levels in Experimental Hyperthyroid and Hypothyroid Rats

Kuang Ankun(邝安堃), Chen Jialun(陈家伦), Chen Mingdao(陈名道), et al

Shanghai Institute of Endocrinology, Shanghai

Hypothyroid rats [Yang(阳)deficiency model] were prepared by bilateral thyroidectomy while hyperthyroid rats [Yin(阴)deficiency model] were induced by feeding dessicated thyroid 160 mg/day per rat. Yang-restoring herbs (*Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*, *Epimedium brevicornum*, *Aconitum carmichaeli*, *Cinnamomum cassia* and *Cistanche deserticola*) could increase reduced T_4 level ($P < 0.01$) and decrease elevated serum TRH level ($P < 0.001$) in hypothyroid rats. The weight gain of pituitary in hypothyroid rats also decreased by these herbs ($P < 0.01$). However, in normal rats, Yang-restoring herbs could decrease serum T_3 level ($P < 0.001$) and increase serum TRH level ($P < 0.02$). Yin-nourishing herbs (*Gentiana scabra*, *Dendrobium nobile*, *Coptis chinensis*, *Rehmannia glutinosa*, *Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*) could decrease elevated serum T_4 level ($P < 0.05$) in hyperthyroid rats. There was no effect of Yin-nourishing herbs on T_3 , T_4 and TRH levels of normal rats. These results indicate: (1) Yang-restoring and Yin-nourishing herbs were effective respectively in the treatment of Yang deficiency and Yin deficiency animal models. (2) Yang-restoring herbs might exert an unfavorable effect on normal animals without Yang deficiency symptoms. The mechanisms remain to be elucidated.

(Original article on page 674)

Observation with Electron Microscopy on Prevention and Treatment of Adrenaline Induced Pulmonary Edema in Rats by Tetramethylpyrazine

Dai Shunling(戴顺龄), Su Shuyun(苏树芸), Cheng Kai(程 凯), et al

Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

The preventive effect of tetramethylpyrazine, an ingredient isolated from the *Ligusticum wallichii*, on pulmonary edema induced by adrenaline administration was observed in rats, and a positive efficacious result was obtained. The morphological change was observed by using electron microscope. It was found in pulmonary edema group that protein-rich fluid was filled in the alveolar and interstitial space. The endothelial and epithelial cells showed swelling, degeneration and necrosis. A part of cells broke away from the basement membrane which appeared uncovered and disintegrated. In the group prevented and treated by tetramethylpyrazine it was shown that all the damages alleviated, interstitial inflammation recovered, which induced proliferation of connective tissue. The results showed that tetramethylpyrazine could inhibit the increased pulmonary microvascular and alveolar permeability, cause the edema to disappear, and turn the alveolar epithelium and endothelium of blood vessel to be normal again.

(Original article on page 676)