

生姜抗运动病药理作用研究

南通医学院药理教研室(江苏 226001) 钱东生 刘祖舜

内容提要 干姜乙醇提取液(简称姜液)静脉注射,可使家兔皮层脑电图由低幅快波变为高幅慢波;使家兔在体胃运动幅度短暂抑制。姜液对离体大鼠胃底条运动幅度有先兴奋后抑制作用,且抑制胃底条运动频率。姜液致离体豚鼠回肠的收缩效应有快速耐受性,该收缩效应不受六烃季铵、5-羟色胺(5-HT)预处理影响,但可被冷冻、东莨菪碱、吗啡、苯海拉明、异丙嗪及P物质脱敏预处理所抑制。纳络酮可消除吗啡的作用。姜液对离体豚鼠回肠ACh、组胺性量效关系呈现非竞争性拮抗。提示生姜通过P物质介导兴奋M、H₁受体,并对M、H₁受体有先兴奋后抑制作用;生姜通过中枢及外周抗胆碱和抗组胺效应而发挥抗运动病作用。

关键词 生姜 运动病 P物质 非竞争性拮抗

运动病是由某些运动引起的“运动适应不良症候群”。如晕车、晕船等。生姜为姜科多年生植物姜(*Zingiber Officinale Roscoe*)的根茎。Mowrey和Clayson^[1]发现在姜粉预防运动病的胃肠道症状优于晕海宁。Grontved和Hentzer^[2]也报告姜粉能减轻受试者前庭刺激时的眩晕。目前关于生姜抗运动病作用的机理研究罕见有文献报道。本文通过动物实验从中枢及外周两方面观察生姜抗运动病的有关药理作用,并探索其作用机理。

材料与方法

一、材料

1. 药物:干姜乙醇提取液(简称姜液)制备:将市售鲜姜切成薄片,70℃烘干,加乙醇反复回流蒸馏提取,直至用重氮化试剂检验提取液阴性为止^[3],表明生姜中辛辣成分已被充分提取。合并回流提取液,减压回收乙醇,最后成黑褐色浸膏状(主要含辛辣成分)。将干姜浸膏用稀NaOH溶解,加H₂O配成每毫升相当于干姜0.25g最终浓度,调pH7~8之间,储于4℃冰箱中备用。姜液以吐温-80(上海大众制药厂出品)增溶,符合上海市药品标准。其它试剂与药品(均为标准产品)均在临用前以蒸馏水配制成所需浓度。

2. 动物:Wistar大鼠(200~300g),昆明种小鼠(18~22g),家兔(2~3kg),豚鼠(200~300g),以上动物雌雄兼用。所有动物均由本院动物场提供。

3. 仪器: SJ-42型四道生理记录仪(上海医用电子仪器厂); APPLE-II型微机; LMS-2A型二道生理记录仪(成都仪器厂); 超级恒温水浴; CT-3型高斯计(上海第四电表厂); 旋转刺激装置等。

二、方法

1. 急性毒性试验:小鼠20只,静脉注射姜液,判断48h内动物死活,用序贯法求LD₅₀值。

2. 家兔眼震电图的描记:将清醒家兔置于旋转平台上,使平台轴心通过家兔躯体中心。将两根引导电极分别插入家兔左眼内外眦旁开3~5mm处皮下。固定家兔头部,使其双眼内外眦连线与地平面大致呈30°夹角,以使水平半规管受到最大刺激。蒙眼,静置15min后启动旋转装置,使平均角加速度达113°/s²,产生旋转性眼震。待眼震消失后,停机,平均角减速度为113°/s²,产生旋转后眼震。眼震信号经SJ-42型四道生理记录仪描出眼震波形,同时,信号输入APPLE-II微机,存贮于磁盘中,待实验结束后分析处理。

3. 清醒家兔在体胃运动的描记:参照文献^[4]方法。

4. 清醒家兔皮层脑电图(ECOG)的描记:局麻下,切开家兔头皮及骨膜,暴露顶部。在冠状缝后4mm,矢状缝旁开4mm处,两侧各钻一孔,深度至有脑脊液流出。然后两孔各嵌入直径约1mm的螺丝,以牙托粉固定,作为引导电极。至少相隔1天进行药物实验,用LMS-2A型二道生理记录仪描记ECOG。

5. 离体大鼠胃底条标本制备及其运动的描记:按常规法^[5]制备胃底条标本,置于浴温为32℃的克氏液溶液中,通以95%O₂和5%CO₂混合气体,经由JH-1B-100张力传感器,在LMS-2A型二道生理记录仪上描记胃底条运动。

6. 离体豚鼠回肠标本实验:取禁食24h成年豚鼠,击头致死,剖腹,取远端回肠数段,每段肠管长约3cm,置于台氏液中,洗净肠内容,上下端各用线穿孔结扎,下端连于L型管上,悬挂于含有台氏液的

麦氏双层浴槽中, 充以95% O₂和5% CO₂混合气体, 浴温37℃, 上端缝线连于JH-1B-100张力传感器上, 加负荷0.5g⁽⁶⁾, 通过LMS-2A型二道生理记录仪记录肠管收缩幅度。

结 果

一、急性毒性试验: 小鼠经静脉给予姜液的LD₅₀值为2.08g(干姜)/kg, 其95%可信区间为1.82~

2.38g/kg。给药后小鼠立即呈现兴奋, 惊厥, 持续约10~20s后转为抑制, 翻正反射消失, 呼吸变慢、深, 最终呼吸停止死亡, 从给药到死亡平均时间为78.2±8.73s($\bar{x} \pm S\bar{x}$, n=5)。未死亡小鼠, 则抑制过程逐渐恢复, 翻正反射最迟在3min恢复。48h后观察, 未见再有小鼠死亡。

二、姜液对家兔眼震电图参数的影响: 给药前及给药后各时间组间无显著性差异(P>0.05), 见表1。

表 1 姜液(0.7g/kg)静脉注射对家兔眼震电图参数的影响($\bar{x} \pm S\bar{x}$, 下同)

眼震参数	给 药 前	给 药 后 (min)					
		0	5	10	15	30	60
MSPV (mV/s)	1.00±0.00	0.95±0.21	1.06±0.16	1.18±0.19	0.83±0.12	1.00±0.22	0.94±0.23
峰值频率(次/s)	1.00±0.00	0.88±0.04	0.92±0.04	0.92±0.05	0.89±0.02	0.96±0.10	0.93±0.03
持续时间(s)	1.00±0.00	0.94±0.09	0.95±0.11	0.93±0.07	1.01±0.07	0.99±0.08	1.00±0.10
平均频率(次/s)	1.00±0.00	0.88±0.09	0.84±0.07	0.84±0.05	0.84±0.04	0.90±0.05	0.79±0.10

注: 表中数据为各原数值/各给药前数值, n=6

三、姜液对清醒家兔在体胃运动的影响: 采用交叉实验设计, 静脉注射姜液0.7g/kg, 并以等量吐温生理盐水对照, 两次给药相隔1h, 记录给药前及给

药后各时间胃运动幅度及频率的改变。结果见表2。姜液静脉注射后, 可使家兔在体胃运动幅度短暂受抑制, 但对胃运动频率无明显影响。

表 2 姜液(0.7g/kg)静脉注射对清醒家兔在体胃运动幅度及频率的影响

指 标	药 物	给 药 后 (min)				
		1	3	5	10	15
幅 度 (mm)	姜 液	0.57±0.10*	0.29±0.05**	0.53±0.09**	0.83±0.14	0.92±0.17
	对 照	0.93±0.07	1.08±0.06	1.00±0.07	1.02±0.04	0.99±0.08
频 率 (次/min)	姜 液	1.08±0.12	1.16±0.04	1.17±0.14	1.23±0.13	1.08±0.09
	对 照	1.04±0.03	1.02±0.05	1.05±0.07	1.05±0.07	1.04±0.05

注: 表中数据为给药后各数值/给药前数值, 各组动物数均为6, 与对照组比较, *P<0.05, **P<0.01

四、姜液对家兔皮层脑电图的影响: 用姜液0.7g/kg静脉注射后, 可见波幅逐渐增高, 频率逐渐变慢, 给药后15~30min达高峰, 可见到<3Hz/s的高幅波。约45min时, 波形恢复至给药前水平。

五、姜液对离体大鼠胃底条的效应: 给姜液2.35×10⁻³g/ml(浴槽最终浓度, 下同), 可使胃底条运动幅度呈现先兴奋后抑制的双相作用, 使胃底条运动频率呈现抑制作用(表3)。

表 3 姜液(2.35×10⁻³g/ml)对离体大鼠胃底条运动幅度及频率的影响

指 标	药 物	给 药 前	给 药 后 (min)					
			2	5	10	15	20	30
幅 度 (mm)	姜 液	2.32±0.33	7.25±0.79**	7.42±0.95**	4.80±0.62*	2.64±0.35	1.85±0.33	0.90±0.14**
	对 照	2.76±0.34	2.84±0.38	2.66±0.34	2.94±0.46	2.76±0.37	2.82±0.41	2.65±0.38
频 率 (次/min)	姜 液	7.96±0.67	6.63±0.65	5.15±0.45**	4.44±0.38**	4.25±0.50**	4.49±0.58**	3.86±0.71**
	对 照	8.99±0.93	8.68±1.09	9.28±0.97	8.94±1.00	8.99±0.99	8.56±0.88	8.64±0.81

注: 给药后各时间值与给药前值比较, *P<0.05, **P<0.01, 对照: 等量吐温生理盐水, n=8

六、离体豚鼠回肠标本实验

13.30±4.12mm(n=5, $\bar{x} \pm S\bar{x}$)。同样标本, 用台氏液连续冲洗3次标本回复至基线水平后, 第2次再给同样剂量的姜液, 则完全没有收缩反应, 产生快速耐

1.姜液致离体豚鼠回肠收缩效应及快速耐受性: 姜液2.35×mg/ml引起回肠收缩, 平均收缩幅度

受现象。

2. 冷冻处理及药物对于姜液所致离体豚鼠回肠收缩的影响: (1) 冷冻处理: 离体豚鼠回肠标本以台氏液营养, 置于4°C冰箱不供O₂保存24~48h后取出实验, 结果肠管对姜液的收缩反应被显著抑制。(2) 东莨菪碱、六烃季铵、苯海拉明、异丙嗪、吗啡、纳络酮预处理: 姜液致离体豚鼠回肠收缩效应可被东莨菪碱、苯海拉明、异丙嗪、吗啡预处理所显著地抑制, 但不受六烃季铵预处理影响。在吗啡预处理前, 先给纳络酮可消除吗啡的这种抑制作用。(3) 5-HT脱敏预处理⁽⁶⁾: 文献报道, 高浓度5-HT能阻断离体豚鼠回肠对一般剂量5-HT的反应性, 是为5-HT脱敏⁽⁶⁾。本实验在5-HT脱敏浓度(50μg/ml, 作用15min)存在下, 离体豚鼠回肠对姜液的收缩反应无显著性改变。(4) P物质脱敏预处理: 超高浓度P物质作用于离体豚鼠回肠, 可引起回肠对P物质(EC₅₀)短暂的无反应性⁽⁶⁾。本实验参照Monier和Kitabgi⁽⁷⁾的方法, 在浴槽中加入P物质 4.64×10^{-8} mol/L×7次, 每次间隔1min, 使得浴槽中累积浓度达 3.25×10^{-7} mol/L, 造成肠管对P物质脱敏。在此基础上, 加入姜液。结果, 肠管对姜液的收缩反应受到显著性抑制(表4)。

表4 药物及冷冻预处理对姜液(2.35×10^{-3} g/ml)致离体豚鼠回肠收缩效应的影响

预处理	剂量 (g/ml)	时间 (min)	样本 数	收缩幅度	P
—	—	—	9	14.10±2.30	<0.05
东莨菪碱	1×10^{-5}	5	9	6.83±0.84	
—	—	—	10	17.67±3.43	<0.01
吗啡	1×10^{-5}	5	10	6.05±0.84	
—	—	—	9	16.61±3.91	>0.05
纳络酮	1×10^{-4}	7	9	12.71±3.30	
纳络酮 + 吗啡	1×10^{-4}	2			
吗啡	1×10^{-5}	5	9	10.15±2.17	>0.05
—	—	—	5	18.28±5.19	
六烃季铵	1×10^{-4}	30	5	17.10±3.65	>0.05
—	—	—	7	23.80±3.18	
5-HT脱敏	5×10^{-5}	15	7	25.35±4.05	<0.01
—	—	—	9	12.34±1.71	
苯海拉明	2×10^{-5}	5	9	0.00	<0.01
—	—	—	7	23.94±3.73	
异丙嗪	2.5×10^{-5}	5	7	0.00	<0.01
—	—	—	8	35.08±4.43	
P物质脱敏	$3.25 \times 10^{-7} * 10$		8	13.35±2.04	<0.01
—	—	—	7	17.09±3.31	
冷冻	—	24~48h	7	1.48±1.26	<0.01

注: *mol/L浓度

3. 姜液对Ach性、组胺性离体豚鼠回肠量效曲线的影响: (1) 姜液对Ach性离体豚鼠回肠量效曲线的

影响: 氯化乙酰胆碱引起肠管剂量依赖性收缩效应, 于 3×10^{-6} g/ml时达最大效应($E_{max} = 27.30 \pm 2.50$ mm, $\bar{x} \pm S\bar{x}$, $n=5$)。在每次加Ach前, 用姜液(1.17×10^{-4} g/ml, 作用5min)预处理肠管, 则Ach的肠管收缩效应被显著性抑制, Ach 3×10^{-6} g/ml时肠管收缩达最大幅度, 但仅为 E_{max} 的55.72%($P < 0.01$)。(2) 姜液对组胺性离体豚鼠回肠量效曲线的影响: 磷酸组胺引起肠管剂量依赖性收缩效应, 于 3×10^{-6} g/ml时达最大效应($E_{max} = 34.29 \pm 1.86$ mm, $\bar{x} \pm S\bar{x}$, $n=5$)。在每次加组胺前, 用姜液(2.35×10^{-4} g/ml, 作用5min)预处理肠管, 则组胺的肠管收缩效应被显著性抑制, 组胺 3×10^{-6} g/ml时, 肠管收缩达最大幅度, 但仅为 E_{max} 的20.90%($P < 0.01$)。姜液不仅使Ach性、组胺性量效曲线右移, 而且抑制最大反应, 表现为非竞争性拮抗作用(图略)。

讨 论

眼球震颤是运动病的常见体征之一。许多抗运动病药物对眼震都具有一定程度的抑制作用。本实验观察到生姜对水平性旋转眼震各参数无显著性影响。ECOG的结果表明, 姜液可使大脑皮质抑制过程加强。生姜对于诱发的前庭刺激冲动向大脑皮质的传导过程具有抑制作用, 而对前庭-眼反射系统作用不显著。因此, 生姜能减轻眩晕和恶心反应及使得ECOG同步化。

呕吐是运动病的主要症状之一。Stern等⁽⁸⁾报告, 运动病发生时, 在产生一系列运动病症状和体征的同时, 亦产生胃运动过速。本实验结果表明生姜对胃运动有抑制作用, 我们认为, 生姜止吐可能与其调整运动病时的胃肠机能, 抑制胃运动过速有关。在离体豚鼠回肠实验中发现, 肠管经冷冻处理后, 可引起肠壁内神经纤维退行性变, 肠管对神经刺激发生不可逆的无收缩反应, 而此时肠管平滑肌受体激动剂如Ach等却仍能产生肠管收缩效应⁽⁶⁾。其对姜液的收缩反应仅为对照组收缩反应的8.7%, 说明这种收缩反应可能有神经系统参与。此外姜液致离体豚鼠回肠的收缩效应不受神经节阻断剂六烃季铵及5-HT脱敏预处理影响, 但可被M受体阻断剂东莨菪碱及H₁受体阻断剂苯海拉明和异丙嗪预处理所显著性抑制, 这些结果提示, 姜液的肠管收缩效应不是由于刺激自主神经节前纤维而引起, 亦不是通过5-HT能神经元而起作用, 但显而易见, M受体及H₁受体的兴奋参与了姜液的这种收缩效应。

用吗啡处理肠管可显著抑制姜液的回肠收缩效应, 而纳络酮则可消除吗啡的这种抑制作用, 说明吗

啡通过兴奋阿片受体而发挥作用。另外, P物质脱敏预处理也显著性地减弱回肠对姜液的收缩反应。P物质可引起肠管收缩效应⁽⁷⁾, 已知感觉神经末梢上存在阿片受体, 吗啡可与阿片受体结合使之兴奋, 减少感觉神经末梢释放P物质⁽⁸⁾。本文实验中, 吗啡正是通过这一途径而发挥作用的, 从而我们有理由推断, 生姜辛辣成份刺激感觉神经末梢使之释放P物质, 后者介导肠管收缩。P物质脱敏实验更进一步支持这一推断。

生姜含挥发油及辛辣成分二大类。辛辣成分为姜辣素(姜酚)。姜辣素与辣椒素在结构和功能上具有许多相似性。离体豚鼠回肠实验表明, 辣椒素可引起肠管收缩, 这种收缩反应具有快速耐受性, 且能为冷冻、M受体阻断剂、吗啡及P物脱敏或P物质拮抗剂^(6,7)等所抑制, 这与本实验姜液的结果是相似的。Chahl⁽⁹⁾根据实验提出辣椒素肠管收缩机制, 辣椒素诱发感觉神经元释放P物质, 后者转而刺激胆碱能神经元释放ACh, 以及直接引起肠管肌肉收缩。据此, 我们推测, 生姜的作用机理可能与辣椒素相似。

生姜对M受体及H₁受体有先兴奋后抑制作用。本实验观察到姜液对ACh性、组胺性离体豚鼠回肠收缩具有显著性抑制作用, 不仅使ACh、组胺性量效曲线右移, 且能抑制最大反应, 表现为非竞争性拮抗作用。这一现象的可能原因是姜辣素促使P物质释放, 后者兴奋肠管后, 从激活的受体部位分离, 使受体暂时处于失活状态, 不能再接受激动剂的作用⁽⁹⁾。本实验中姜液对胃运动有先兴奋后抑制作用, 以及快速耐受现象等支持这一观点。

经典的抗运动病药物如东莨菪碱和苯海拉明等主要是通过抗胆碱(中枢抗胆碱)作用而发挥效应的。根据本实验研究结果, 我们认为, 生姜有效成分可能是通过阻断M、H₁受体而产生抗运动病作用的, 即在胃肠道, 通过上述作用抑制胃肠运动, 发挥止吐效应, 对运动病时的胃肠机能进行再调整; 在中枢神经系统, 通过对抗中枢兴奋性递质ACh的作用, 恢复胆碱能神经与肾上腺素能神经之间的平衡, 减少前庭刺激冲动向大脑皮质的传导, 从而减轻眩晕及恶心反应。

参 考 文 献

1. Mowrey DB, et al. Motion sickness, giner, and psychophysics. *Lancet* 1982; 20(5):655.
2. Grontved A, et al. Vertigo-reducing effect of ginger root. *ORL* 1986; 48:282.
3. 广州市药品检验所. 中草药制剂检验技术. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1979:77, 81.
4. 姜松林, 等. 家兔胃运动的慢性记录方法. *生理学报* 1986; 38(1):102.
5. 徐叔云. 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982:565-566.
6. Barthé L, et al. The site of action of capsaicin on the guinea-pig isolated ileum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1978; 305:75.
7. Chahl LA. Evidence that the contractile response of the guinea-pig ileum to capsaicin is due to substance P release. *Naunyn-schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1982; 319:212.
8. Stern RM, et al. Tachygastria and motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 1985; 56:1074.
9. 江明性. 药理学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 137.

全国中西医结合第四届虚证与老年医学学术会议征文通知

第四届中西医结合虚证与老年医学学术会议拟于1992年下半年召开。征文内容为: 中西医结合虚证、老年病防治的临床和基础研究, 延缓衰老的研究及对策探讨。应征论文需送交全文及800字以内摘要各1篇, 一律用正楷抄写于稿纸, 字迹清楚, 标点准确, 计量单位一律用法定单位。论文请注明作者姓名、单位、地址及邮政编码。收稿截止日期为1992年4月30日, 以邮戳为准。论文先寄各省市自治区中西医结合学会, 经各地初选后统一挂号寄上海市北京西路1623号上海市中西医结合研究会高蕴玉收(邮政编码200040), 文章录用与否及会议地点、时间另行通知。

《百病中西医结合高效疗法》出版

本书系从近10多年来30余种近4000册医学期刊中, 经过比较筛选, 择取中西医结合最新、高效的治疗方法汇编而成, 反映了这一领域的临床新进展、新成果。全书以病为纲, 以病统方, 共分十六章, 涉及疾病210种, 治疗方法600余个, 并侧重于临床实际操作和应用, 疗效可靠, 条理清晰。体现了中西医结合的优势, 且有较强的代表性和实用价值。适合于各级、各科中医、西医和中西医结合临床医师, 特别是广大基层医务人员阅读, 是提高临床疗效的理想参考书。

该书由北京科技出版社出版, 43万字, 平装压膜, 每册11.0元(含邮挂费), 欲购者请汇款至江苏省苏州市吴县红十字医院府采芹收(邮政编码: 215007)。

mechanisms of antitumor drugs. The authors previous studies showed significant effect of garlic oil on prolongation of life expectance and inhibition of tumor growth in mice. Using FCM the authors analysed the effect of garlic oil on cell cycle in S180 tumor cells. 2~6hrs after single administration or multiple administration the cell number in S phase rapidly decreased, in G1 phase increased. This suggests garlic oil may blockade cells to progress from G1 phase to S phase and result in accumulation of cells in G1 phase and directly inhibit the synthesis of DNA and the cell cycle. Theoretical basis for clinical application was offered and some aspects of antitumor mechanism of garlic oil were elucidated.

Key Words garlic oil, flow cytometry, deoxyribonucleic acid, cancer cell cycle

(Original article on page 92)

Pharmacologic Studies of Antimotion Sickness Actions of Ginger

Qian Dong-sheng(钱东生), Liu Zu-shun(刘祖舜)

Dept. of Pharmacology, Nantong Medical College, Nantong (226001)

The pharmacologic actions related to antimotion sickness effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) were studied. There was no significant effect on parameters of rotatory movement-induced electronystagmogram of rabbit after intravenous (i. v.) injection of ginger juice. The low amplitude fast wave pattern of electrocorticogram of rabbit changed to high amplitude slow wave pattern after i. v. injection of ginger juice. Rabbit gastric contraction in situ was shortly suppressed after ginger juice i. v. administration. In the isolated rat fundus strip preparations, however, ginger juice reduced the spontaneous contractile frequency, and enhanced the spontaneous contractile amplitude, which was followed by inhibition. Ginger juice produced longitudinal contraction of the guinea-pig isolated ileum, which was followed by rapid tachyphylaxis. This contraction effect was not affected by hexamethonium and 5-HT, but could be inhibited by cold storage, hyoscine, morphine, diphenhydramine, promethazine and substance P desensitization. Naloxone could eliminate this inhibition produced by morphine. By using dose-response relationship plot, non-competitive antagonisms were observed between ginger juice and Ach and between ginger juice and histamine in isolated guinea-pig ileum.

It is suggested that the pungent constituents of ginger release substance P from sensory fibres. The released substance P in turn either stimulates cholinergic and histaminic neurons to release Ach and histamine, respectively, or produces direct muscle contraction by activating M and H1 receptors correspondingly. It is proposed that after being excited by substance P, M and H1 receptors are inactive temporarily and unable to be excited by antagonists, therefore, ginger juice exhibits anticholinergic and antihistaminic action. Ginger juice produces antimotion sickness action possibly by central and peripheral anticholinergic and antihistaminic effects.

Key Words ginger, motion sickness, substance P, non-competitive antagonism

(Original article on page 95)