

野木瓜注射液阻滞神经传导

叶文博, 金荣华, 胡刚, 周霞红

(上海师范大学 生命与环境科学学院, 上海 200234)

摘要: 野木瓜注射液可阻滞神经传导和解髓鞘, 在临床上显著的镇痛作用. 通过有效成分的分离、提取和初步药理研究, 发现其中皂甙有神经传导阻滞作用. 神经干外敷0.3%皂甙后, 60min起效, 使大鼠隐神经复合动作电位A成分下降为给药前的 0.22 ± 0.28 ($n=5$), 80min时为 0.03 ± 0.05 , $P < 0.001$.

关键词: 野木瓜注射液; 皂甙; 神经动作电位; 传导阻滞

中图分类号: R971; Q422 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-5137(2002)04-0071-04

野木瓜注射液在临床上显著的镇痛作用^[1~12]. 曾发现它能阻滞神经传导和破坏神经髓鞘^[13~16]. 为了探明其镇痛有效成分, 开展了有效成分的分离、提取和药理作用等方面的工作.

1 材料与方 法

(1) 材料取至广东和平制药厂生产的野木瓜注射液, 每支 2mL.

(2) 野木瓜注射液的气相色谱分析: 仪器(岛津 GC-16A), GDX-502 柱; 实验条件为 $N_2 = 43\text{mL}/\text{min}$, $H_2 = 0.58\text{kg}/\text{cm}^2$, $\text{Air} = 0.26\text{kg}/\text{cm}^2$, 柱温 = 205 C, 检测汽化温度 = 210 C, 每次进样为 $2\mu\text{L}$; 样品为 1% 苯甲醇(分析纯, 上海双香助剂厂生产)和野木瓜注射液(批号 981012). 每种样品测 3 次.

(3) 野木瓜皂甙的提取: 取 5 支野木瓜注射液(批号 000408), 共 10mL 于锥形瓶中, 加入无水乙醇 20mL, 摇匀, 再加入 50mL 丙酮与乙醚混合液(丙酮: 乙醚 = 9: 1). 搅拌, 在室温下静止 20hrs. 抽滤, 滤渣用丙酮洗三次(每次用 10mL 丙酮), 得皂甙固体^[17].

(4) 电生理实验

三种用于蟾蜍坐骨神经传导实验溶液的配制: 2mL 野木瓜注射液 + 0.76mL 蒸馏水, 配制成浓度为 72% 野木瓜注射液(72%ISR), 其渗透压相当于 0.65% NaCl 溶液; 根据气相色谱分析结果, 用 0.65% NaCl 溶液配制浓度为 0.36% 苯甲醇(0.36%BR), 其苯甲醇浓度相当于 72% ISR 中苯甲醇浓度. 取野木瓜注射液水浴加热, 使苯甲醇蒸发^[18], 然后用蒸馏水定容至蒸发前体积, 制得去苯甲醇野木瓜注射液(dB-ISR).

野木瓜皂甙溶液的配制: 12mg 皂甙 + 4mL 生理盐水, 配制成浓度为 0.3% 野木瓜皂甙溶液

收稿日期: 2002-02-02

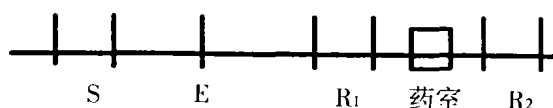
基金项目: 上海市高校科技发展基金(CL200012)

作者简介: 叶文博(1951-), 男, 上海师范大学生命与环境科学学院副教授.

(0.3%SS).

剥制蟾蜍坐骨神经标本和SD大鼠隐神经标本.

将标本放入特制的实验盒^[16]. 实验盒中有刺激电极、记录电极和药室等,如图1所示. 电极同MASTER-A生物信号处理系统(华东师范大学生物系制造)连接. 在动作电位记录电极 R_1 同 R_2 之间有一个药室,室宽5mm. 生物信号处理系统给予神经干波宽0.1ms,幅度1~1.5V的脉冲刺激,同时分别从 R_1 和 R_2 采集复合动作电位. 加药(即上述不同的实验溶液)后,每隔5min采样一次,以比较动作电位A成分幅度变化来判断各实验溶液的药效.



S:刺激电极

R_1 :记录电极1

E:接地

R_2 :记录电极2

图1 实验盒电极和药室示意图

2 结果

2.1 气相色谱分析结果

(1) 1%苯甲醇水溶液出峰时间为56.953 min,高度为11697,面积为2900171;野木瓜注射液中具有出峰时间为57.715 min的大峰,其高度为4978,面积为1203613.

(2) 根据以0.02%,0.2%,0.4%,0.6%,2.0%不同浓度配制的苯甲醇溶液制作的标准曲线得到批号为981012的野木瓜注射液中的苯甲醇浓度为0.468%;dB-ISR的苯甲醇浓度则为0.0448%.

2.2 电生理研究结果

(1) 0.36%BR处理的蟾蜍坐骨神经($n=13$)和72%ISR处理的蟾蜍坐骨神经($n=13$)的复合动作电位A成分发生了相似的变化,给药后5min和10min动作电位幅度同给药前相比发生了显著性变化($P < 0.001$). 但是,0.36%BR处理组和72%ISR处理组之间却无显著性差异(表1). dB-ISR处理的蟾蜍坐骨神经干,10min时动作电位幅度没有任何变化.

(2) 0.3%SS处理大鼠隐神经,前60min复合动作电位幅度无显著变化. 60min后 R_2 复合动作电位幅度明显下降,仅为给药前的 0.22 ± 0.28 ($n=5$); 80min时为给药前的 0.03 ± 0.05 ($n=5$). $F=11.572$, $P=0.0003$. 然而, R_1 复合动作电位幅度则无变化. 这表明0.3%SS在约1h后阻滞了神经的传导.

表1 蟾蜍坐骨神经复合动作电位A成分幅度变化(%)组成和摩尔电导

		给药后		洗药恢复
		5min	10min	
0.36%BR	($n=13$)	44.6 ± 22.4	10.8 ± 14.4	95.5 ± 15.1
72%ISR	($n=13$)	32.5 ± 27.9	7.7 ± 17.1	102.3 ± 8.4
t -检验	P 值	0.426	0.211	0.143

表2 0.3%SS处理后大鼠隐神经复合动作电位A成分的变化($n=5$)

	给药后(min)			
	20	40	60	80
R_2 动作电位幅度变化(%)	1.01±0.06	0.66±0.45 [!]	0.22±0.28 ^{**!!}	0.03±0.05 ^{**!!}
潜伏期延长值(ms)	0.00±0.10	0.18±0.19	0.30±0.33	1.15±1.37 ^{**!!}
R_1 动作电位幅度变化(%)	1.08±0.02	1.05±0.11	1.07±0.11	1.08±0.19
潜伏期延长值(ms)	0.00±0.02	0.02±0.02	0.03±0.03	0.03±0.04

* * 同给药前相比 $P < 0.001$!! 同 R_1 相比 $P < 0.0001$! 同 R_1 相比 $P < 0.05$

3 讨论

气相分析和电生理研究结果表明:野木瓜注射液中的苯甲醇是迅速阻滞神经传导的物质,一般在给药 10 min 后发挥有效的阻滞作用(表 2).但这种阻滞作用是可逆的,一般在洗药 15min 内恢复给药前水平.这一结果同我们以前的结果完全一致^[14~16].苯甲醇可加入注射剂中作为止痛剂^[18,19].dB-ISR 的苯甲醇浓度则为 0.0448%,浓度下降了 10 倍,因此在给药 10 min 内没有发现任何阻滞神经传导的现象.

野木瓜皂甙作为野木瓜的化学成分已有报道^[20].本实验表明,它能阻滞神经传导,其作用起效慢,大约需要 60~80min.同给药前相比,0.3%SS 给药后 60min 使大鼠隐神经复合动作电位 A 成分幅度(%)下降为 0.22±0.28;80min 下降为 0.03±0.05($n=5$),传导阻滞作用极其显著($P < 0.001$)(表 2).神经的轴膜、髓鞘和神经膜都由双层磷脂膜组成,它们在神经冲动的传导中发挥了重要的作用.皂甙元对脂类有较强的亲和力,能破坏红细胞膜^[18,21].皂甙可以使髓鞘破坏,非郎飞氏结间区域的轴膜暴露,该区域内钾离子通道的通透性提高,钾离子外流,膜电位超极化,膜兴奋性下降,因此发生神经冲动的传导阻滞^[22].我们曾发现,经野木瓜注射液处理的神经纤维髓鞘破裂^[13]和野木瓜皂甙进入神经干同神经髓鞘结合的证据(另文发表).它们为本文的神经电生理实验结果提供了组织学方面的佐证.因此,野木瓜皂甙很可能是野木瓜发挥镇痛作用的有效成分.

参考文献:

- [1] 吴一福. 中药镇痛新药——精制野木瓜注射液[J]. 世界药品信息, 2002, 3(1): 50.
- [2] 范天仁, 马慧丽, 刘振国, 等. 精制野木瓜注射液辅助麻醉用于胆囊切除术效果观察[J]. 山东医药, 2002, 42(3): 54.
- [3] 薛勤, 刘云, 米娜. 野木瓜在人工流产术中的镇痛作用[J]. 新疆医科大学学报, 2001, 24(3): 285.
- [4] 李小卫. 野木瓜穴位注射治疗肌紧张性头痛的临床观察及护理[J]. 医学文选, 2000, 19(3): 339.
- [5] 刘振峰. 野木瓜穴位注射的临床应用[J]. 针灸临床杂志, 1999, 15(4): 34.
- [6] 张孝友, 谭毓治, 赵诗云. 野木瓜片镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 广东药学院学报, 1998, 14(3): 195.
- [7] 曾天明. 穴位注射治疗颈椎综合征 263 例[J]. 新中医, 1997, 29(4): 28.
- [8] 陈成钦, 卢泰祥, 闵华庆, 等. 地龙, 复方丹参, 野木瓜对鼻咽癌放射增敏的前瞻性研究[J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23(7): 483.
- [9] 陈和吉. 野木瓜穴位注射坐骨神经痛 144 例[J]. 人民军医, 1991, (5): 49.
- [10] 徐恒昭, 徐冬梅. 穴位注射野木瓜治疗颈椎病 202 例疗效观察[J]. 贵阳医学院学报, 1987, 12(4): 301.
- [11] 陆安源, 朱显昭. 野木瓜, 维生素 B12 穴封治枕大神经痛疗效观察[J]. 新中医, 1987, 19: 30.

- [12] 上海第一制药厂,等. 木通科七叶莲治疗三叉神经痛临床观察[J]. 中草药通讯. 1976,12:31.
- [13] 叶文博,戴素梅,姜芳. 野木瓜注射液对大鼠隐神经内的轴膜和髓鞘的影响[J]. 神经解剖学杂志 1999,15(4):390.
- [14] 叶文博,刘强,叶青等. 野木瓜注射液对大鼠隐神经传导的影响[J]. 中草药. 1995,26(1):20.
- [15] 叶文博,刘强,李晶. 野木瓜注射液对爪蟾坐骨神经传导的影响[J]. 上海师范大学学报. 1995,24(3):64.
- [16] 叶文博,薛韶萍,李劲. 野木瓜注射液对牛蛙坐骨神经传导的影响[J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 1997,26(4):49.
- [17] 徐任生,陈仲良. 中草药有效成分提取与分离(第二版)[M]. 上海:上海科学技术出版社,1989. 313.
- [18] 顾学裘. 药物制剂注释[M]. 北京:人民卫生出版社,1983. 413-414.
- [19] B. H. 库兹涅佐夫主编. 化学试剂与制剂手册[M]. 北京:化学工业出版社,1957. 291-292.
- [20] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(第三卷)[M]. 上海:上海科技出版社,1999. 3. 304-3. 341.
- [21] 肖崇厚,陆蘊如. 中药化学[M]. 上海:上海科学出版社,1989. 289-322.
- [22] CHIU S, RITCHIE J. Evidence for the presence of potassium channels in the paranodal region of acutely demylinated mammalian single nerve fibers[J]. J Physiol, 1980, 313:415-437.

Blocking Effects of Injection *Stauntoniae* on Nerve Conduction

YE Wen-bo, JIN Rong-hua, HU Gang, ZHOU Xia-hong

(College of life and Enviroment Sciences, Shanghai Teachers University, Shanghai 200234, China)

Abstract: *Stauntonia chinensis* DC is a medicinal herb used for relieving the pain. Its injection (Injection *Stauntoniae*, IS) is applied as an analgesic clinically in China. It functions to block nerve conduction and causes demyelination. After extraction, 0.3% saponin was prepared and applied on the saphenous nerve of SD rats. Sixty minutes after application, the amplitude of A component of the compound action potentials dropped to 0.22 ± 0.28 ($n = 5$) of the control ($P < 0.001$). The saponin in *Stauntonia chinensis* DC may play an effect of analgia.

Key words: *Stauntonia chinensis* DC; saponin; nerve conduction; blocking