

中国乌头及附子对垂体-肾上腺皮质系统作用的研究

李德兴 王幼林 高长忠

(南京医学院药理教研组)

提要 中国乌头及熟附片有降低大鼠肾上腺内抗坏血酸含量的作用。其作用不被戊巴比妥钠及氯丙嗪所阻断,但能被考的松部分阻断。作用的有效成分系生物碱。乌头碱亦同样有降低作用。熟附片煎剂能增加大鼠尿中 17-酮类固醇的排泄,减少大鼠末梢血液中嗜酸性白血球数,大剂量并能抑制大鼠蛋白性足肿。

乌头系毛茛科乌头属植物的块根。乌头属的品种极多,我国以四川产者为著名,俗称川乌头。其主根称乌头,旁根称附子。中医可用于风寒湿痹的周身骨节疼痛,有温经散寒除湿止痛之效。张之南观察到^[1]:在某些慢性肾上腺皮质功能不全及阿狄森氏病的患者,附子具有肾上腺皮质激素样作用。西安医学院组织胚胎教研组用组织化学的方法发现^[2]:附子能减少小鼠肾上腺皮质中胆固醇含量。由此看来,乌头与附子似对风湿性或类风湿性关节炎有效,并且其疗效可能是通过垂体-肾上腺皮质系统发生的。本文目的即在观察乌头附子对这一系统的作用。

材料及方法

附子系直接从四川卫生所及江油县购来的熟附片,据南京植物研究所认为可能系 *Aconitum carmichaeli* Debx.。中国乌头系南京植物研究所栽培供给。熟附片煎剂系用熟附片加蒸馏水后加热沸腾 1 小时,加水稀释至所需浓度,均于实验当日制备。乌头碱系 E. Merck 出品。乌头总生物碱的提取按稍加改进的英国药典法:取 10 克附子粉,置小型玻璃渗漉筒中,加入 70%乙醇 75 毫升浸渍 4 小时,然后按渗漉法仍以 70%乙醇为溶剂,提尽生物碱。收集漉出液,于 60°C 以下低温蒸发至干。溶解残渣于 5 毫升 N/10 硫酸中,加 20 毫升水稀释,移入分液漏斗中。原盛器和滤纸用 30 毫升水洗涤,一并滤入滤液中,加入乙醚 25 毫升及氨水 2 毫升,振荡 1 分钟,分出醚液,滤入烧瓶中,水溶液再以醚提取三次,每次用醚 20 毫升,各次所得醚溶液,均经原滤纸滤入烧瓶中,蒸去醚,残渣在 60°C 时溶于 5 毫升 N/20 稀硫酸中,加 20 毫升水稀释,此即为生物碱部分,经醚提取后余下的水溶液即为非生物碱部分。大鼠肾上腺内抗坏血酸含量采用稍加修改的 Roc 和 Kuether 法^[3]。尿中 17-酮类固醇的测定应用我院附属医院采用的 Zimmermann 反应法。末梢血液的嗜酸球计数系从尾部取血按 Dunger 法^[4]。过敏性足肿按 Winder 等法^[5]。动物一律用大鼠,雌雄均分于各组中。

结 果

(一) 乌头附子降低大鼠肾上腺内抗坏血酸的作用

应用体重 80—270 克的大鼠, 每组 5 只。给药后(如用药数次则在末次给药后) 1.5—2 小时剪头处死, 取出两侧肾上腺作抗坏血酸含量测定。对照动物给予相应的生理盐水。

熟附片煎剂无论口服、皮下注射或肌肉注射均能显著降低肾上腺内抗坏血酸的含量 ($P < 0.01$)。口服及肌肉注射时每天一次, 虽连续用药 4 天其降低抗坏血酸的作用仍然非常显著(见表 1, I、II、III)。大鼠预先用戊巴比妥钠及氯丙嗪处理后再应用熟附片并不能防止此种降低作用(见表 2, IV、V)。剂量减少至 0.06 克/公斤肌肉注射, 降低抗坏血酸的作用仍然非常显著。由于煎剂中含有钙, 我们用 0.1% 氯化钙溶液 2 毫克/公斤肌肉注射作对照试验, 发现氯化钙并不使肾上腺内抗坏血酸含量降低。

表 1 附子对大鼠肾上腺内抗坏血酸含量的影响

实验	组 别	剂 量 及 用 法	动物数	肾上腺内抗坏血酸 含量 微克/100毫克组织	P 值
I	对 照 子	—	5	551±41	<0.01
		2 克/公斤体重灌胃, 每日一次, 共四次	5	369±50	
II	对 照 子	—	5	407±23	<0.01
		0.5 克/公斤体重, 皮下注射	5	261±16	
III	对 照 子	—	10	517±12	<0.01
		0.25 克/公斤体重, 肌肉注射, 每日一次, 共三次, 第四次改用 0.5 克/公斤体重	10	320±29	

[注] (1) 附子组一律用熟附片煎剂, 注射应用时各种制剂均用 0.2 毫升/100 克体重。灌胃则用 0.4 毫升/100 克体重。

(2) 对照组均用生理盐水, 其所用容量及给药途径均同实验组。

表 2 戊巴比妥钠及氯丙嗪对附子降低大鼠肾上腺内抗坏血酸含量作用的影响

实验	组 别	药 物 及 剂 量	动物数	肾上腺内 抗坏血酸含量 微克/100毫克组织	P 值
IV	1	戊巴比妥钠(40 毫克/公斤)15 分钟后加生理盐水	5	409±17	<0.01
	2	戊巴比妥钠(40 毫克/公斤)15 分钟后加附子(0.25 克/公斤)	5	289±21	
	3	生理盐水 15 分钟后加附子	5	334±20	
V	1	生理盐水 60 分钟后加生理盐水	5	358±21	<0.01
	2	氯丙嗪(3 毫克/公斤)60 分钟后加附子(0.125 克/公斤)	5	146±38	
	3	生理盐水 60 分钟后加附子(0.125 克/公斤)	5	153±30	

[注] (1) 附子均用煎剂。

(2) 各种药物注射时均用 0.2 毫升/100 克体重。

(3) 每只大鼠均用药两次, 第一次用腹腔注射, 第二次用肌肉注射。

分离中国乌头中的生物碱，将其分为两部分：生物碱部分与非生物碱部分。生物碱部分按生药计算用 20 毫克/公斤肌肉注射即有降低肾上腺内抗坏血酸的作用。抗坏血酸含量为 254 ± 25 微克/100 毫克组织，与对照组 (376 ± 45 微克/100 毫克组织) 相比非常显著 ($P < 0.01$)。而非生物碱部分虽用至 400 毫克/公斤 (按生药计算) 亦无作用。我们又应用乌头碱作实验以进行比较，发现剂量虽小至 10 微克/公斤肌肉注射，已能显著降低肾上腺内抗坏血酸的含量。从 338 ± 46 微克/100 毫克组织降至 225 ± 13 微克/100 毫克组织 ($P < 0.01$)。大鼠预先用考的松处理可部分阻断乌头碱的降低作用 (见表 3)。

表 3 考的松对乌头碱降低大鼠肾上腺内抗坏血酸含量作用的影响

实验	组别	药物及剂量	动物数	肾上腺内抗坏血酸含量 微克/100毫克组织	P 值
VI	1	考的松 (5 毫克/公斤) 3 小时后加生理盐水	5	361 ± 16	
	2	考的松 (5 毫克/公斤) 3 小时后加乌头碱 (25 微克/公斤)	5	225 ± 19	<0.01
	3	生理盐水 3 小时后加乌头碱 (25 微克/公斤)	5	159 ± 23	<0.01

[注] 每只大鼠用药两次，均用肌肉注射，药物容量为 0.2 毫升/100 克体重。

(二) 附子降低大鼠末梢血液中嗜酸性白血球的作用

取大鼠 22 只分为三组，肌肉注射给药，给药后 4 小时测定末梢血液中嗜酸球数。熟附片煎剂 0.2 克/公斤肌肉注射 4 小时后可使嗜酸球数从 $250/毫米^3$ 减少至 $94/毫米^3$ ，降低 60.2% ($P < 0.01$)，而考的松 50 毫克/公斤肌肉注射则使嗜酸球从 $310/毫米^3$ 减少至 $60/毫米^3$ ，即降低 80.7%。注射生理盐水的对照组则没有减少。

(三) 附子对大鼠尿中 17-酮类固醇排出量的影响

取体重 149—230 克大鼠 36 只，均分为三组，雌雄均分于各组，附子组动物肌肉注射熟附片煎剂 0.2 克/公斤，ACTH 组肌肉注射 ACTH 10 单位/公斤，对照组则给以相应的生理盐水。各组大鼠均腹腔注射生理盐水 5 毫升/100 克以增加尿量。大鼠用药后置于特制的笼中，收集 24 小时尿，收集尿时不给食物，但给以少量青菜。测定 24 小时内尿中 17-酮类固醇的排出总量。附子组动物 24 小时内尿中 17-酮类固醇的排出总量平均为 151.5 ± 14.0 微克，较对照组 (126.8 ± 14.7 微克) 增加 19.5%。ACTH 组 (162.8 ± 16.0 微克) 则比对照组增加 28.4%。但在统计学上没有显著性。

(四) 附子对蛋清性足肿的作用

取体重 128—154 克大鼠 16 只，均分为两组，用线尺测量踝关节周围，于后足掌侧向踝关节附近皮下注射鸡蛋清 0.1 毫升。于注射后 0.5、1、2 及 4 小时各测踝关节圆周 1 次，观察肿胀程度。于注射蛋清前半小时腹腔注射熟附片煎剂 0.5 克/公斤，对蛋清性足肿有明显抑制作用。见图 1。注射蛋清后半

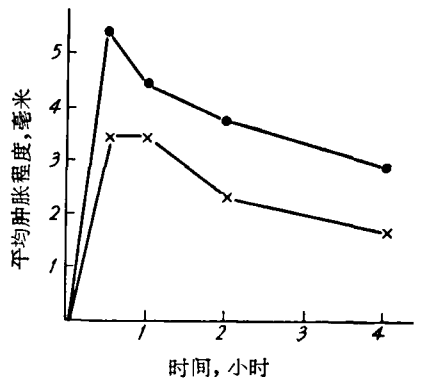


图 1 附子对大鼠足蛋清性水肿的影响
●——● 对照—生理盐水；
×——× 附子煎剂。

小时给药组与对照组在统计学上具显著性($P < 0.05$)。以较小剂量肌肉注射则效果不显著。

讨 论

熟附片煎剂不论口服、皮下或肌肉注射均能显著降低大鼠肾上腺内抗坏血酸的含量。而且不论口服或肌肉注射均曾连续用药4天,其降低抗坏血酸的作用仍然非常显著。看来这种作用可能具有特异性。因为大鼠预先应用戊巴比妥钠处理,并不能阻断附子降低抗坏血酸的作用而能阻断阿斯匹林及吗啡的这一作用^[6]。氯丙嗪能阻断肾上腺素及小量组织胺降低大鼠肾上腺内抗坏血酸的作用^[6,7]。但并不阻断附子的作用,因此附子的作用与它们也不同。考的松能部分阻断乌头碱降低大鼠肾上腺内抗坏血酸的作用。推想乌头碱的这一作用可能部分是由于肾上腺皮质释放了皮质激素之故。关于附子降低肾上腺内抗坏血酸含量的作用机制虽提供了一些资料,但仍需作进一步研究。

应用中国乌头提取物所作的实验表明,其生物碱部分所用剂量按生药计算比熟附片小10倍以上时,即有降低肾上腺内抗坏血酸的作用,而根据我们教研组的测定,中国乌头所含总生物碱亦比四川熟附片所含者多10倍以上,这可能是由于在熟附片炮制过程中生物碱部分被破坏所致。非生物碱部分虽用至0.4克/公斤,仍然无作用。因此中国乌头这一作用的有效成分很可能是生物碱。但是否即为乌头碱或系中国乌头中所含的其它生物碱。根据我们应用乌头碱的试验,剂量虽小至10微克/公斤肌肉注射即已有显著作用。因此其有效成分很可能就是乌头碱。不过乌头属植物中已发现的生物碱有20种以上。乌头碱极易水解,我们所用煎剂均沸腾1小时,因此其有效成分也不能排除系不易破坏的其它生物碱或其水解产物。

熟附片煎剂能增加大鼠尿中17-酮类固醇的排泄,减少末梢血液中嗜酸性白血球,并对蛋清性水肿有抑制作用,因此对垂体-肾上腺皮质系统是有兴奋作用的。

致谢 梁满达、陆友珍两位同志参加技术工作。

参 考 文 献

- [1] 张之南:从临床角度讨论中药研究问题,寻找新药的理论基础和临床实际,上海科学技术出版社,1961,159页。
- [2] 组织胚胎教研组:中药附子、半夏对小白鼠某些内脏组织化学变化的影响(文摘),西安医学院科学研究技术革新辑要第一集,1959,186—187。
- [3] Roe, J. H. & Kuetner, C. A.: The Determination of Ascorbic Acid in whole Blood and Urine through the 2,4-Dinitrophenylhydrazine Derivative of Dehydroascorbic Acid, *J. Biol. Chem.*, 1943, **147**, 399—407。
- [4] Михайлова, Н. В.: Влияние центральной нервной системы на адренкортикотропную функцию передней доли гипофиза, *Проблемы эндокринологии и гормонотерапии*, 1955, **1**, 59—64。
- [5] Winder, C. V., Wax, J. & Been, M. A.: Rapid Foot Volume Measurements on Unanesthetized Rats, and the Question of a Phenylbutazone Effect on Anaphylactoid Edema, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, **112**, 174—187。
- [6] Van Peenen, P. F. D., Way, E. L.: The Effect of Certain Central Nervous System Depressants on Pituitary-adrenal Activating Agents, *J. Pharmacol.*, 1957, **120**, 261—267。
- [7] Nasmyth, P. A.: The Effect of Chlorpromazine on Adreno-cortical Activity in Stress, *Brit. J. Pharmacol.*, 1955, **10**, 336—339。

The Effect of Aconitum Chinense and Fu-Tze on Hypophyseal-adrenal System

LI TEH-HSING, WANG YU-LIN AND GAO CHANG-CHUNG

(*Department of Pharmacology, Nanking Medical College*)

ABSTRACT

The ascorbic acid content of the adrenal of rat depleted significantly by various routes of administration of decoct of Fu-Tze (附子) (daughter root of aconitum chinense). It remains effective as the administration continued for four succeeding days. This effect can be blocked partially by cortison but not by pentobarbital and chlorpromazine. The active principles to this effect are probably the alkaloids contained, while the pure alkaloid—aconitine—has similar and even more significant effect. In intact rat, urine secretion of 17-ketosteroids was increased and eosinophil count of periphered blood was reduced by this drug. It also depresses the development of anaphylactoid foot edema of rat in large dose.