

青藤碱*的藥理作用

II. 毒性及一般藥理

傅紹萱 張士善 李蘊山 王耐勤

(河北医学院藥理教研組, 石家庄)

提要 青藤碱 (Sinomenine) 对小白鼠口服半数致死量为 580 ± 51 毫克/公斤; 大白鼠一次口服 694 毫克/公斤无不良反应; 犬及猴分別口服 45 及 95 毫克/公斤有显著鎮靜作用及輕度胃腸反应; 但靜脉給葯于犬及猴 (5—13.5 毫克/公斤) 立即出現高度衰弱、血压下降、心率增速、呼吸困難, 此种严重反应于一小时許恢复(猴); 犬及猴無論口服或靜脉給葯后, 肝、腎功能均无变化; 大白鼠亚急性毒性試驗表明, 該葯 40 及 80 毫克/公斤/日腹腔注射, 連續二周, 对动物体重、食欲、血象、內脏病理切片均无明显改变。青藤碱靜脉給葯可使麻醉兔、犬的血压显著降低, 剂量愈大, 作用愈显著, 其降压作用与 M-胆碱反应系統无关, 亦无直接扩张血管作用; 高浓度抑制离体蛙心的收縮, 此外, 該葯抑制离体腸肌, 并对抗毛果芸香碱、組織胺及乙酰胆碱对离体腸肌的作用; 本葯不延长硫噴妥鈉的作用時間。

青藤碱系自防己科防己屬植物 *Sinomenium acutum* Rehd. et Wils 的根及茎提得的生物碱, 最初由近藤平三郎提得結晶。繼之由国内外学者进行一系列藥理研究, 証明具有抗炎、鎮痛、释放組織胺、抑制心脏、降低血压等作用, 并用于临床治疗神經痛、肌痛及急性慢性风湿性关节炎等^[2]。近来經化学工业部北京医药工业設計研究院第五室調查, 謂华北地区所产的此种植物, 青藤碱含量甚高, 有較大的經濟价值。鉴于此葯虽在临床应用多年, 但对其毒性的詳細观察尚未見报告, 因此我們在前文^[1]工作的基础上, 对其毒性及一般藥理进行以下观察, 茲将結果报告于后。

实 驗 及 結 果**

(一) 急性毒性試驗

1. 小白鼠: 前文^[1]报告青藤碱对小白鼠腹腔注射半数致死量为 285 ± 29 毫克/公斤, 本实验求其口服半数致死量。将体重 15—17 克雄性小鼠 42 只, 禁食 20 小时, 分組之后, 分別由胃管給以不同剂量青藤碱一次, 观察三天內死亡率。按改良的 Kärber 法求得半数致死量为 580 ± 51 毫克/公斤。动物中毒症状与前文报告腹腔給葯者相似, 唯最早死亡時間較慢, 約給葯后半小時。

2. 大白鼠: 将体重 100—140 克雌、雄性大鼠 8 只以青藤碱 694 毫克/公斤一次灌胃 (为小白鼠的 1.2 倍), 另 4 只給水作为对照, 动物于服葯后 10 分鐘出現鎮靜、呼吸抑制現

本文 1962 年 10 月 12 日收到。

* 青藤碱即前文^[1]中的清风藤碱甲。

** 本实验所用青藤碱的来源、性状及配制方法均同前文^[1]。

象,观察 5 小时后无一死亡。

3. 犬: 雄犬二只(体重 22.5—25 公斤),給甲犬一次口服青藤碱 45 毫克/公斤, 10 分钟後呕吐二次, 半小时後活动減少。給乙犬以 8 毫克/公斤一次靜脉注射, 立即出現兴奋不安, 排便, 唾液分泌增多, 随之出現呼吸加深, 心搏速弱, 动物臥倒, 呈高度衰弱状; 45 分钟後剧烈呕吐, 排大量血色水样便, 24 小时尚未恢复。以上二犬于給药後第 5 天进行肝功能(麝香草酚浊度、黄疸指数、万登伯氏反应、胆紅質、清蛋白/球蛋白)、腎功能(非蛋白氮)及血象检查均与給药前无差别。

4. 猴: 雄猴三只, 体重 6—9 公斤, 使甲猴一次口服青藤碱 95 毫克/公斤, 20 分钟後出現明显鎮靜、馴服、眼臉下垂, 半小时後輕度呕吐数次; 6 小时後完全恢复正常活动。給乙猴 5 毫克/公斤一次靜脉注射, 数分钟後出現衰弱状, 臥倒, 心搏增速, 血压降低(肱动脉血压听診, 自給药前 142 毫米汞柱降至 96 毫米汞柱), 呼吸緩慢, 1 小时後完全恢复。給丙猴以 13.5 毫克/公斤一次靜脉注射, 各种反应与乙猴类同, 但程度較重, 恢复較慢, 且有明显呼吸困难。甲乙二猴于給药後第四周查肝、腎功能, 均未发现与給药前有明显差异。

(二) 亚急性毒性試驗

将体重 44—53 克幼大鼠 15 只, 以 5 只为一組, 青藤碱自腹腔注射, 每日一次。甲組給以 40 毫克/公斤, 乙組給以 80 毫克/公斤, 丙組給水作为对照, 連續 14 天, 三組动物在体重增长、进食量、血象及一般状况, 內脏病理切片方面均无明显差异。

(三) 对麻醉动物血压、呼吸的影响

家兔 4 只, 犬 3 只, 分別以烏拉坦及戊巴比妥鈉麻醉, 以水銀檢压計記錄頸总动脉血压, 自气管插管連馬利氏气鼓記錄呼吸。靜脉注射青藤碱 20—50 毫克/公斤于兔, 血压立即下降, 剂量愈大, 下降愈显著, 但維持時間仅約 10 分钟即完全恢复。三犬中給甲犬以 0.1 毫克/公斤靜脉注射, 血压立降 80 毫米汞柱(图 1), 半小时後恢复; 乙、丙二犬均接受

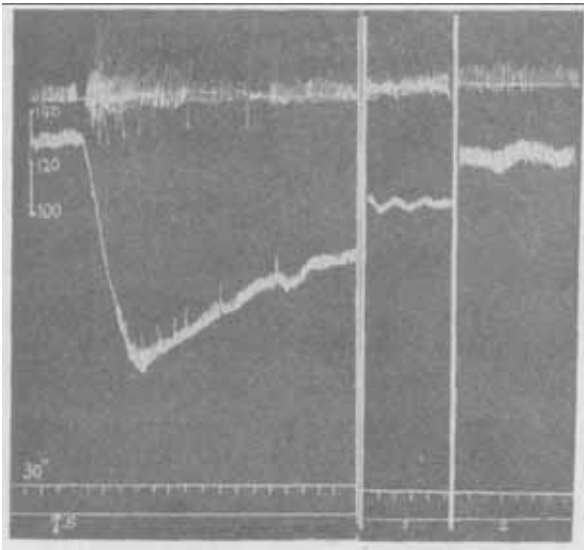


图 1 青藤碱对麻醉犬呼吸血压之影响
犬, 雄性, 17 公斤, 戊巴比妥鈉 30 毫克/公斤靜脉麻醉, 曲綫自上
至下: 呼吸、血压、計时, S: 青藤碱 0.1 毫克/公斤靜脉注射。
1——給药後 10 分钟; 2——給药後 30 分钟。

10 毫克/公斤,乙犬血压驟降至零点死亡;丙犬血压亦立降至 20 毫米汞柱,經人工呼吸及靜脉內滴入去甲腎上腺素生理盐水 2 小时,始恢复至原水平 66%。多次小剂量注射,降压效果減弱;靜脉注射硫酸阿托品及双側迷走神經切断均不影响其降压作用,降压期間,心率增速,呼吸先抑制而后兴奋。

(四) 对离体血管的作用

蟾蜍 4 只,按 Trendelenburg 法制备离体后肢;家兔 3 只,按 Кравков-Писемский 法制备离体兔耳,当灌流液中青藤碱浓度为 1:1500—3,000 时,对蟾蜍后肢血管无何影响;当浓度为 1:300—6,000 时,对离体兔耳血管亦无何作用。

(五) 对离体蛙心的作用

蟾蜍 10 只,按八木氏法制备离体蛙心,当灌流液中青藤碱浓度为 1:1500 时,收縮減弱,当浓度增至 1:750 时,收縮立即減弱而趋于停止。

(六) 对平滑肌的作用

1. 离体腸肌: 家兔 4 只,豚鼠 2 只,按 Magnus 法记录离体腸肌收縮,当浓度为 1:5,000—16,000 时,青藤碱抑制兔腸收縮;浓度为 1:8,000 时对抗硝酸毛果芸香碱(1:2,500)的作用;浓度为 1:5,000 及 1:2,500 时,可分別对抗氯化乙酰胆碱(10^{-8})及磷酸組織胺(10^{-7})对豚鼠腸肌的作用。

2. 在位子宫: 家兔 4 只,早期孕猫 1 只,以烏拉坦麻醉,按一般方法记录在位子宫收縮。靜脉注射青藤碱 2—10 毫克/公斤,均使子宫略微兴奋。

(七) 对巴比妥类作用時間的影响

將小鼠 30 只(16—20 克),每 15 只为一組,甲組腹腔注射青藤碱 50 毫克/公斤,乙組注射生理盐水作为对照,半小时后,給各鼠尾靜脉注射硫噴妥鈉 25 毫克/公斤,結果二組动物麻醉持續時間无显著差异。

討 論

青藤碱的藥理研究与临床应用虽已很久,但对不同种属动物較詳細的毒性观察尚未見报导。早年研究其毒性主要是在啮齿类动物身上观察其最小致死量以及中毒症状表现^[2],本文則用小鼠、大鼠、犬、猴观察其口服或靜脉注射的急性毒性以及腹腔注射于大鼠的亚急性毒性。从本文結果来看,口服青藤碱对以上几种动物的毒性不大,在犬与猴身上,仅有輕微胃腸反应;但靜脉注射后,两种动物都出現严重反应,表现为高度衰弱,心搏速而弱,血压下降(猴),呼吸抑制或困难。但此种反应在猴身上迅速恢复;并且在口服时,剂量即使高达靜脉給药量的 6—7 倍亦无此种反应出現,故口服青藤碱后的吸收可能有一定限度。以上結果,对于临床使用时,选择剂量与給药途径有参考价值。

青藤碱对麻醉兔及犬有明显的降压作用,犬尤敏感,如 10 毫克/公斤往往使血压驟降至休克水平甚至死亡。小剂量多次注射表现急性耐受現象,切断双側迷走神經或阿托品化均不影响其降压作用,因而血压降低似与 M-胆碱反应系統无关。本实验中未观察到本药对血管有直接扩张作用,但在高浓度时可抑制离体蛙心,因而大剂量靜脉注射后的血压降低可能与心脏抑制有关,这种可能性在最近 Пыхтина^[3] 亦已指出。关于本药降压机制的进一步探討,目前我組正在进行。

本實驗中觀察到在各種動物身上，青藤碱均引起鎮靜作用，尤以猴（口服）為顯著，石割仁三郎^[4]曾報導本藥對神經系統有輕度麻醉作用，與我們的觀察有相符之處。在本文中未觀察到它可延長硫賁妥鈉的作用時間。前文^[1]報告它可提高痛閾，是否與其鎮靜作用有關，尚待進一步研究。

青藤碱在離體腸肌上表現抗毛果芸香碱、抗乙酰胆碱及抗組織胺作用，並且本身也抑制腸肌收縮。本藥對子宮的作用在本實驗中僅見略微興奮，而文獻記載^[2]小量興奮，大量抑制，因而本文所得結果恐系劑量較小所致。

参 考 文 献

- [1] 張士善、傅紹菴、李蘊山、王耐勤：清風藤碱甲的藥理作用 I. 鎮痛、消炎作用及急性毒性實驗，藥學學報，1960，8，177—180。
- [2] 朱 顏：中藥的藥理與應用，1958，105—114 頁，人民衛生出版社。
- [3] Пыхтина, А. А.: Сравнительное изучение действия папаверина, синоменина, тифена и дибазола на биоэлектрическую активность и амплитуду сердечных сокращений. *Фармакол. и Токсикол.*, 1962, 25, 711—716.
- [4] 石割仁三郎：漢防己生物碱，中外醫學雜誌，1921，991，767—788。

THE TOXICITY AND GENERAL PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF SINOMENINE

FU SHAO-XYAN, CHANG SHIH-SHAN, LI YUNG-SHAN AND WANG NAI-CHIN

(Department of Pharmacology, Hopei Medical College, Shihchiachuang)

ABSTRACT

In a previous paper^[1], we reported the analgesic and antiphlogistic actions of Sabianine A (an alkaloid identical with Sinomenine); the present paper deals with the toxicity and some general pharmacological actions of the same alkaloid. The essential findings are as follows: The LD₅₀ of Sinomenine in mice administered orally was 580 ± 51 mg/kg. Smaller doses given orally showed sedative effects, but larger ones caused clonic convulsions. Rats receiving Sinomenine 694 mg/kg orally showed no toxic reactions but some sedative effect. Following oral administration of the alkaloid to dogs and monkeys (45 and 95 mg/kg respectively), marked sedation and some gastro-intestinal reaction were observed. In dogs and monkeys single intravenous injections of the alkaloid (5—13.5 mg/kg) caused immediate myasthenia, tachycardia, hypotension, dyspnea, or bradypnea. In the monkeys all these reactions subsided within one hour after appearance.

Following subacute administration of the alkaloid to rats, no changes in blood picture and food consumption and no abnormal histological findings were found.

Intravenous injection of Sinomenine to anesthetized rabbits (20—50 mg/kg) caused a transient fall of blood pressure. In anesthetized dogs, this hypotensive effect was more marked and prolonged. Repeated intravenous injections caused tachyphylaxis. Neither atropinization nor bilateral vagotomy blocked the hypotensive effect.

Sinomenine depressed the contraction of the isolated frog heart at a concentration of 1:1500 and abolished it at 1:750, the alkaloid antagonized the responses of the isolated guinea-pig ileum to both histamine and acetylcholine.

The hypnotic action of thiopental in mice was not prolonged by Sinomenine.