

天麻的药理研究 (一)天麻素及天麻甙元的镇静及抗惊厥作用*

邓士贤

莫云强

(昆明医学院药理学教研组) (昆明制药厂中心试验室)

天麻 (*Gastrodia elata* Blume) 又名赤箭, 属兰科 (Orchidaceae) 植物, 产于云南、四川、陕西及贵州等。药用干燥块茎, 系我国贵重的中药。两千多年前《神农本草经》早已记载了天麻的功效〔1〕, 明朝李时珍《本草纲目》记载; 天麻“久服益气, 轻身长年”, 治疗“语多恍惚, 善惊遗忘”〔2〕。亦有文献记载天麻能“熄风定惊”〔3〕。中国科学院昆明植物研究所植物化学研究室从天麻中分离到天麻素 (Gastrodin), 含量约0.025%, 化学名为对羟甲基苯— β -D—葡萄糖吡喃糖甙 (P-hydroxymethyl phenyl- β -D-glucopyranoside), 白色针状结晶, 熔点 154° — 156°C , 即天麻甙, 用苦杏仁酶酵解天麻素, 得到对羟基苯甲醇和一分子葡萄糖。该所合成了天麻素 (即天麻甙) 及天麻甙元 (即对羟基苯甲醇) 〔4〕。

过去文献仅报道过天麻的化学成分为香荚兰醇 (Vanilyl alcohol) 〔5〕, 并认为是天麻抗惊厥的有效成分〔6〕。

合成天麻素 (即天麻甙) 从1978年起已在昆明地区的一些医院进行临床试用, 例如据昆明医学院第一附属医院神经内科报告, 用于治疗神经衰弱及神衰综合症60例, 有效率达93.3%〔7〕。1979年天麻素扩大临床试用, 正在昆明及云南出产天麻的昭通专区及丽江专区共十四个医疗单位试用中。为了提供临床参考, 本文初步报道天麻素及其甙元的部分药理作用。

材料与制剂

实验所用的天麻素及天麻甙元系成品, 由昆明植物研究所植物化学研究室提供。天麻素用灭菌蒸馏水按实验配成所需的浓度, 天麻甙元不溶于水, 用40%丙二醇 (Propylene glycol) 作溶剂按实验配成所需的浓度。

1979年6月7日收到

* 参加本实验工作的有: 昆明医学院附一院神经内科吴文珠、孙秀琼; 昆明制药厂中心实验室熊建明、颜存发、张莲英、史方等同志。

实验方法及结果

一、急性毒性实验

用小白鼠一批，雌雄各半，体重18—20g。

1. 灌胃给药：用小白鼠分组作毒性预试，给5.0%天麻素溶液灌胃，剂量由1250—5000mg/kg，给药后观察3天，未见中毒及死亡现象。同法用5.0%天麻元甙实验，亦未见小白鼠中毒及死亡。

2. 静脉注射：将小白鼠分组作毒性试验，用5.0%天麻素，水溶液作尾静脉注射，剂量由2500—5000mg/kg，给药后观察3天，未见中毒及死亡。同法用5.0%天麻元甙溶液实验，剂量1250mg/kg组，静脉注射后小白鼠出现中毒现象，呼吸加速，伏地，抽搐。剂量2500mg/kg组，小白鼠全部死亡。

为了确定天麻元甙静脉注射后所发生的毒性与死亡是否是其溶剂丙二醇所引起，用同法实验，丙二醇剂量0.1ml/10g组（即天麻元甙第一个剂量的溶剂量，每10g体重0.1ml），静脉注射后小白鼠出现跳跃或倒下，呼吸加速，但未死亡。剂量0.2ml/10g组（即天麻元甙第二个剂量的溶剂量），静脉注射后，立即倒下，呼吸先加速，后逐渐停止而死亡，心搏停止于舒张期。所以，天麻元甙静脉注射，剂量2500mg/kg，虽动物死亡，乃其溶剂丙二醇静脉注射所致。

二、镇静实验

1. 对小白鼠的镇静实验

按胡崇家(1957)〔8〕改良的Schlaginweit氏法（抖动笼描记法），取小白鼠一批，体重18—20g，雌雄各半，先皮下注射苯甲酸钠咖啡因50mg/kg，使其活动增多，30分钟后再皮下注射天麻素或天麻元甙，对照组为皮下注射生理盐水、苯巴比妥钠及丙二醇（即天麻元甙的溶剂），观察时间为180分钟，以活动少于120分钟为指标，结果见图1及表1。

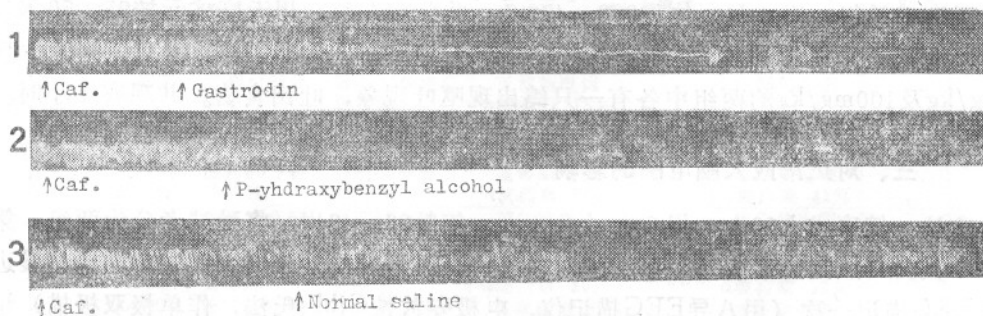


图1 天麻素及天麻甙元的镇静曲线

1. ↑Caf (咖啡因), 50mg/kg, ↑Gastrodin (天麻素) 50mg/kg.
2. ↑Caf. (咖啡因), 剂量同上, ↑P-hydroxybenzyl alcohol (天麻元甙) 50mg/kg.
3. ↑Caf. (咖啡因), 剂量同上, ↑normal Saline (生理盐水), 0.2ml/只. 时间: 每格一分钟

表1 天麻素、天麻甙元及苯巴比妥钠对小白鼠的镇静作用

小白鼠数 (只)	咖啡因剂量皮下注射	实验药物及剂量皮下注射	观察时间 (分钟)	平均活动时间 (分钟)	镇静指数*
10	50mg/kg	天麻素50mg/kg	180	62.4	2.31
10	50mg/kg	天麻甙元50mg/kg	180	42.4	3.38
10	50mg/kg	苯巴比妥钠40mg/kg	180	79.2	1.82
10	50mg/kg	苯巴比妥钠60mg/kg	180	59.0	2.61
10	50mg/kg	生理盐水0.2ml/只	180	144.2	—
10	50mg/kg	40%丙二醇0.2ml/只	180	162.0	0.89

* 镇静指数 = $\frac{\text{生理盐水组平均活动时间(分钟)}}{\text{实验组平均活动时间(分钟)}}$

2. 对猴的镇静实验

恒河猴 (*Macaca mulatta*) 5只, 用天麻素、氯丙嗪及利血平注射, 在2小时内观察是否有镇静或安定作用。

天麻素组: 猴1只, 体重7kg, 用天麻素静脉注射, 剂量250mg。猴2只, 体重均为4kg, 用天麻素肌肉注射, 剂量125mg/只。以上3只猴给药22分钟后, 出现安静, 坐在一边, 用铁条触及, 未出现紧张样, 有时头略转动, 2小时内均如此。

氯丙嗪组: 猴1只。体重6kg, 用氯丙嗪肌肉注射, 剂量50mg。给药15分钟后, 头低, 眼欲闭, 用铁条触及无反应, 17分钟后, 有短时闭眼现象, 2小时内均呈安定现象。

利血平组: 猴1只。体重5kg, 用利血平肌肉注射, 剂量1mg, 作用类似氯丙嗪组, 但没有该组显著。

3. 对鸽的镇静实验

天麻素组: 鸽6只, 体重310—477g, 共分成3组, 用天麻素按12.5、25及50mg/kg的剂量分别从翼静脉注射, 结果均出现镇静作用, 呈现安静, 眼睑欲闭或闭眼, 但过片刻后又睁开, 共观察1小时。

天麻甙元组: 鸽6只, 体重360—479g, 共分成3组, 用天麻甙元按25、50及100mg/kg的剂量分别从翼静脉注射, 结果均出现镇静作用, 呈现安静、眼睑欲闭睡欲睡, 50mg/kg及100mg/kg的两组中各有一只鸽出现呕吐现象, 吐出食物。共观察1小时。

三、对正常成人脑电图的影响

方法: 健康成人10人, 男6人, 女4人, 年龄23—43岁, 将受试者分为两组: 第一组, 6人, 口服天麻素胶囊。第二组, 4人, 口服天麻甙元胶囊。受试者均于早晨进食后作EEG描记一次(用八导EEG描记仪, 电极安放按Gibbs氏法, 作单极双极描)记, 然后口服天麻素或天麻甙元, 剂量均为300mg, 服药后可自由活动及谈话, 服天麻素者于服药后40至85分钟再作EEG描记一次, 服天麻甙元者于服药后60分钟再作EEG描记一次, 然后将受试者服药前后两次EEG的变化进行比较, 了解 α 波指数有无改变, 以及

有无程度不等的睡眠波型出现。结果见图2及表2。

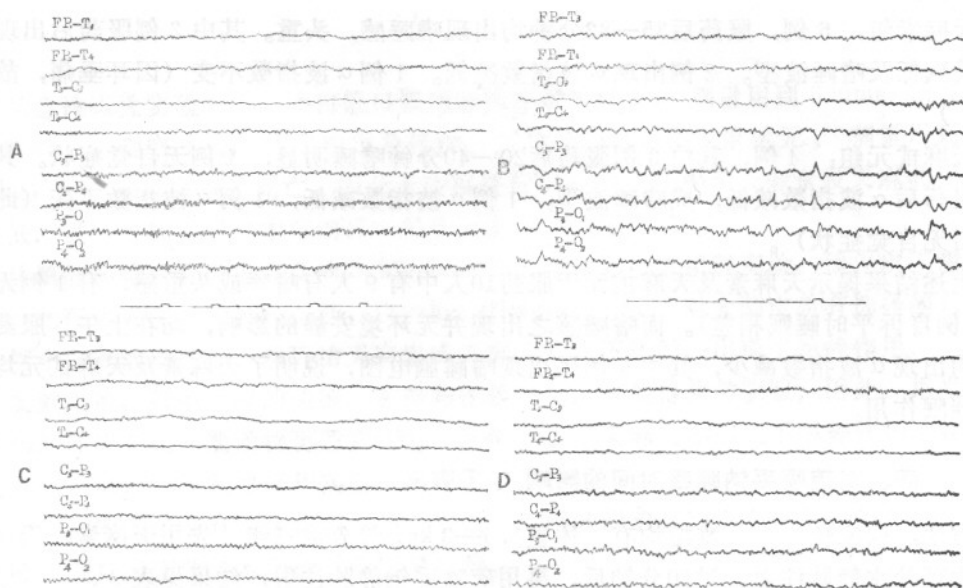


图2 天麻素及天麻甙元对正常成人脑电图的影响

- 例一，熊××，男，25岁
 A. 给药前正常脑电图
 B. 口服天麻素300mg，40分钟后的脑电图（嗜睡）
 例二，曹××，女，24岁
 C. 给药前正常脑电图
 D. 口服天麻甙元300mg，60分钟以后的脑电图（由嗜睡到浅睡）
 [注] FP₁-T₃ (左额-左颞) FP₂-T₄ (右额-右颞)
 T₃-C₃ (左颞-左中央) C₃-P₃ (左中央-左顶)
 C₄-P₄ (右中央-右顶) P₃-O₁ (左顶-左枕)
 P₄-O₂ (右顶-右枕)

表2 天麻素及天麻甙元对正常成人脑电图的影响

受试者编号	性别	年龄	实验药物及剂量(口服)	服药后自觉症状及时间	服药后描记EEG时间及自觉症状	脑电图表现				给药前后比较P值
						服药前α波指数	平均数	服药后α波指数	平均数	
1	男	25	天麻素300mg	服药后35分钟后嗜睡	服药40分钟后仍感嗜睡	正常脑电图 α波指数 75%	天麻素	嗜睡脑电图 α波指数 33%	天麻素	P<0.05
2	男	24	天麻素300mg	服药后60分钟头重嗜睡	服药60分钟后头重嗜睡	正常脑电图 α波指数 70%	69 ± 4.5%	嗜睡脑电图 α波指数 13%	45.3 ± 3.27%	
3	女	23	天麻素300mg	服药后82分钟嗜睡	服药90分钟后仍嗜睡	正常脑电图 α波指数 73%		嗜睡脑电图 α波指数 45%		
4	男	39	天麻素300mg	服药40分钟头重明显	服药50分钟后头重明显	正常脑电图 α波指数 63%		正常脑电图 α波指数 57%		
5	女	23	天麻素300mg	服药60分钟后嗜睡	服药60分钟后稍嗜睡	正常脑电图 α波指数 52%		正常脑电图 α波指数 41%		
6	女	25	天麻素300mg	服药35分钟后仍嗜睡感	服药85分钟后嗜睡	正常脑电图 α波指数 81%		正常脑电图 α波指数 83%		
7	女	43	天麻甙元300mg	服药30分钟后嗜睡	服药60分钟后仍嗜睡	正常脑电图 α波指数 30%		天麻甙元		
8	女	24	天麻甙元300mg	服药40分钟后嗜睡	服药60分钟后仍嗜睡	正常脑电图 α波指数 55%	64.25 ± 5.17%	嗜睡脑电图 α波指数 23%	49.75 ± 4.4	
9	男	23	天麻甙元300mg	服药20-40分钟嗜睡明显	服药60分钟后嗜睡感减弱	正常脑电图 α波指数 83%		正常脑电图 α波指数 66%		
10	女	37	天麻甙元300mg	服药后无自觉症状	服药60分钟后仍无自觉症状	正常脑电图 α波指数 89%		正常脑电图 α波指数 88%		

结果如下:

天麻素组: 6例, 服药后35—82分钟均出现嗜睡感, 头重。其中3例服药后出现 α 波指数减低及嗜睡波型。2例出现 α 波指数减低。1例 α 波指数不变(因耳垂痛, 故未入睡。)

天麻甙元组: 4例, 其中3例服药后20—40分钟嗜睡明显, 1例无自觉症状。其中2例服药后 α 波指数减低, 成嗜睡波型, 1例 α 波指数减低, 1例 α 波指数不变(此例服药后无自觉症状)。

上述结果提示天麻素及天麻甙元于服药10人中有9人有嗜睡或头重感, 有1例无改变(此例自诉平时睡眠稍差)。而嗜睡感之出现并无环境安静的影响, 均在上午。服药后8例均出现 α 波指数减少, 其中5例还出现嗜睡脑电图, 说明了天麻素及天麻甙元均有镇静催眠作用。

四、对硫喷妥钠睡眠时间的影晌

方法: 取家兔30只, 雌雄均有, 体重1.5—3 kg, 等分成三组, 先用天麻素、天麻甙元或生理盐水静脉注射, 过10分钟后, 再用硫喷妥钠静脉注射, 结果见表3。

表3 天麻素及天麻甙元对硫喷妥钠睡眠时间的影晌

组别	动物数(只)	实验药物及剂量 静脉注射	硫喷妥钠剂量 静脉注射	平均睡眠时间	实验组与对照组 比较之P值
对照组	10	生理盐水1ml/kg	20mg/kg	14分6秒	—
天麻素组	10	天麻素5mg/kg	20mg/kg	24分4秒	$P < 0.001$
天麻甙元组	10	天麻甙元5mg/kg	20mg/kg	23分42秒	$P < 0.001$

五、抗惊厥实验

方法: 取小白鼠一批, 体重17—20g, 雌雄各半, 用0.5%戊四氮溶液按0.06ml/10g(即30mg/kg)的剂量静脉注射, 注射完毕, 立即观察症状, 以小白鼠跌倒, 并出现阵挛性惊厥及后肢伸直为惊厥的指标。本实验先腹腔注射天麻素或天麻甙元, 半小时后再注射戊四氮, 然后观察症状, 结果见表4。

表4 天麻素及天麻甙元对戊四氮惊厥的影晌

小白鼠(只)	实验药物及剂量 腹腔注射	戊四氮剂量静脉注射	惊厥开始平均 时间(秒)	实验组与对照组 比较之P值
20	生理盐水0.5ml/只	30mg/kg	3.46	—
20	天麻素125mg/kg	30mg/kg	9.10	$P < 0.05$
10	天麻甙元125mg/kg	30mg/kg	14.1	$P < 0.01$

讨 论

从急性毒性实验来看，小白鼠口服尾静脉注射天麻素，剂量用到500mg/kg（折合生药20kg），观察3天，未见中毒及死亡。同样小白鼠口服天麻甙元，剂量用到5000mg/kg，亦未见中毒及死亡，因此无法再进行LD₅₀测定，提示天麻素及天麻甙元的毒性很低，进一步证实了《本草纲目》关于天麻无毒的记载〔2〕。

从镇静实验来看，用改良的Schlaginweit氏法作小白鼠镇静实验，预先皮下注射咖啡因，此药为典型的精神兴奋药（Psychic stimulant）〔9〕，对大脑皮质有选择的兴奋作用，使小白鼠活动增加，然后给天麻素或天麻甙元皮下注射，出现了镇静作用。

文献报道：野生暴躁的猿猴，在给与镇静药后，就显得非常驯服，因此，用来研究镇静药的作用要比一般动物更适宜〔10〕。用猴实验，天麻素亦出现了镇静作用。在同一实验中，用氯丙嗪及利血平作实验，出现了安定作用。

用鸽作实验，亦有镇静作用，虽个别鸽子有呕吐现象，因鸽对许多药物敏感，易引起呕吐，例如云南萝芙木全碱（降压灵）等。

健康受试者10例，服天麻素或天麻甙元前后作脑电图实验，用药后多数自觉有嗜睡感，α波指数减低，用药前后对比，P<0.05，出现睡眠波型，从脑电图波分析，提示天麻素及天麻甙元有镇静安眠作用。

文献报道：中药酸枣仁药理实验证明能对抗咖啡因所引起的兴奋，与硫喷妥钠有协同作用，能延长其麻醉时间。药理实验证明，天麻素及天麻甙元亦有类似酸枣仁的作用。

沈道修等（1963）曾报道天麻浸膏具有明显对抗戊四氮阵挛性惊厥的作用〔13〕。根据我们的实验，天麻素及其甙元能延长戊四氮阵挛性惊厥的潜伏期。

天麻作为镇静药及治疗神经衰弱，虽有文献记载〔14, 15〕，但未见镇静方面的药理研究报道。《本草纲目》亦记载天麻能治疗“语多恍惚，善惊失忘”〔2〕，由药理研究结果分析，乃天麻镇静及一定抗惊厥作用的治疗效果。

天麻甙元的药理作用与天麻素一致，没有质的区别，其区别在于天麻素可溶于水，口服后吸收快，估计在血液中分解成天麻甙元。天麻甙元不溶于水，口服后吸收较慢。

在镇静药中，溴化物用作镇静催眠已有100多年，现在偶然仍用。治疗剂量的溴化物出现镇静与轻度嗜睡，大剂量出现睡眠。溴离子经肾排泄甚慢，久服易引起蓄积中毒，表现为记忆减退，嗜睡，乏力，皮疹（溴痤疮）等〔17〕。天麻素有镇静催眠作用，优点为毒性很小。

根据以上研究资料，提示天麻素是一种安全的镇静药，可恢复大脑皮质兴奋与抑制过程间的平衡失调。可试用于治疗神经衰弱，精神紧张，焦虑不安，烦躁，神经性失眠及小儿高热所引起的惊厥等。据临床经验验证所报告的疗效与药理研究提供的结果相吻合。

参 考 文 献

- [1] 神农本草经, 1956, 人民卫生出版社, 33页。
- [2] 李时珍 本草纲目, 第二册, 人民卫生出版社 (1977), 730页。
- [3] 陈新谦 1974: 新编药理学 (第十版), 263页, 人民卫生出版社。
- [4] 周俊、杨雁宾、杨崇仁 1978: 天麻的化学研究, I. 天麻化学成分分离和鉴定, 云南植物研究, 1, 30—34页。
- [5] 刘星增、杨毅 1958: 中药天麻成分的研究, 1. 香草醇的提取与鉴定, 上海第一医学院报, 第1号, 67。
- [6] 刘国卿等 1974: 天麻成分香荚兰醇的神经药理研究, 中草药通讯, №5, p33—36。
- [7] 昆明医学院第一附属医院神经科 1979: 人工合成天麻素治疗神经衰弱与神衰综合征 60 例临床观察, 1月, 单行本 (待发表)。
- [8] 胡崇家 1957: 酸枣仁与茯神的镇静作用, 武汉医学院学报, №1, p125—133。
- [9] 王筠默 1952: 实验药理学教程, 新医书局, 60—61页。
- [10] 张毅等 1962: 药理学, 人民卫生出版社, 50页。
- [11] 昆明医学院药理学教研组, 昆明制药厂中心试验室 1960: 云南萝芙木的药理研究 (镇静作用), 昆明医学院学术简汇, 1—5页。
- [12] 中山医学院主编 1975: 药理学, 韶关新华印刷厂, 25页。
- [13] 沈道修、张效文 1963: 天麻的抗惊与镇痛作用, 药学学报, №10, p240—245。
- [14] 刘米达夫 1965: 最新生药学, 广川书店, 415页。
- [15] 徐国钧 1959: 生药学, 人民卫生出版社, 485页。
- [16] Bowman, W.C., Rand, M.J. and West, G.B. 1971: Textbook of pharmacology, 6th Ed., P. 587, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications.
- [17] 上海第一医学院、武汉医学院、天津医学院 1977: 医用药理学, 人民卫生出版社 287页。

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON GASTRODIA ELATA BLUMA. I. THE SEDATIVE AND ANTICONVULSANT EFFECTS OF SYNTHETIC GASTRODIN AND ITS GENIN

Deng Shi-xian

Mo Yun-jiang

(Department of Pharmacology,
Kunming Medical College)

(Research Department of Kunming
Pharmaceutical Factory)

ABSTRACT

Gastrodin is a phenol glucoside, It was obtained from *Gastrodia elata* Blume, (Orchidaceae) and synthesized by Chow Jun etc.

The authors report on the sedative and anticonvulsant effects of synthetic gastrodin and its genin as follows:

1. Acute toxicity test: gastrodin and its genin are not found to be toxic and cause death after oral administration or intravenous injection of gastrodin at the dosage up to 5000 mg/kg (equivalent 20kg of crude drug) for mice, therefore, no assay could be made for LD₅₀. According to the above experimental results, It is shown that the toxicity of gastrodin and its genin is slight.

2. Gastrodin and its genin possess a sedative action on mice, as have been shown with a modified Schlagenweit's method of Hu (胡崇家).

3. Gastrodin possesses a sedative action on monkeys. Gastrodin and its genin possess a sedative action on pigeons also.

4. Electroencephalographic studies before and after oral administration of gastrodin or its genin on 10 healthy adults showed that they felt sensation of sleep after oral administration of the drug, with α wave index decreases and a sleep wave appearing on the EEG.

5. By rabbit experiment, the sleeping time of pentothal sodium lengthened when it is given in combination with gastrodin or its genin.

6. In mice with generalized clonic convulsions produced by intravenous injection of large dose of metrazol, gastrodin and its genin can lengthen period of incubation of clonic convulsion of metrazol.

From the above findings, synthetic gastrodin and its genin might be a safe sedative drug used for treatment of neurasthenia mental hyperexcitation, anxiety and insomnia etc.