

人参茎叶皂甙的抗利尿作用

王本祥 崔景朝 刘爱晶 (吉林省中医中药研究所药理室, 长春)

提要 人参茎叶皂甙(GSL)使大鼠产生水、Na 潴留和排K, 使尿 Na/K 比值降低(即 DOCA 样作用)。垂体后叶素(20 U/kg im)可使 GSL 的 DOCA 样作用增强。口服乙酰唑胺(250mg/kg), 氢氯噻嗪(20 mg/kg)或安体舒通均能拮抗 GSL 的水、Na 潴留作用。切除肾上腺可使 GSL 的抗利尿作用消失, 但切除垂体对其 DOCA 样作用无影响。当先肌内注射 DOCA 50 mg/kg, GSL 则不能增强 DOCA 的抗利尿作用, 提示 GSL 的 DOCA 样作用, 可能是其刺激盐皮质

激素释放的结果。

关键词 人参茎叶皂甙; 垂体后叶素; 醋酸去氧皮质酮; 氢氯噻嗪; 乙酰唑胺; 安体舒通; 抗利尿作用

有人⁽¹⁾认为人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)根的抗利尿作用, 是由于增加垂体后叶

1979年10月15日收稿 1980年5月8日修回

抗利尿激素分泌所致。我们⁽²⁾证明人参根和茎叶有明显的水、Na 潴留和排 K 作用，其对水盐代谢的影响颇似盐皮质激素。人参抗利尿作用的有效成分，尚未见报道。本实验目的在于探讨人参茎叶皂甙是否具有抗利尿作用。

材 料 和 方 法

人参茎叶总皂甙由吉林省靖宇县参场供给，经我所植化室精制。本品为黄棕色粉末，吸湿性较强，用时以蒸馏水溶解。乙酰唑胺(0.25 g/片)、氢氯噻嗪(0.05 g/片)、安体舒通(0.02 g/片)分别为苏州第二制药厂、西安制药厂和上海第二十一制药厂出品。用时以蒸馏水配制成混悬液，供口服。垂体后叶注射液(10 U/ml)和醋酸去氧皮质酮(10 mg/ml)分别为上海淮海制药厂和上海通用药厂出品，均行肌肉注射。

小鼠体重为 18—23 g。大鼠体重为 120—150 g。性别不拘。

水盐代谢实验按修改的 Perrine 等氏法⁽³⁾进行。实验时大鼠先禁食 18 h，口服或腹腔注射给药一定时间后，用乙醚将大鼠轻度麻醉，促使其膀胱内积存的尿排空，而后立即灌服 0.45% NaCl 溶液 50 ml/kg。分别收集每只大鼠 5 h 内排尿量，用火焰光度计(Carl Zeiss Jena 型)测尿中 Na 和 K 含量，并计算 Na/K 比值。

大鼠肾上腺和垂体切除术⁽⁴⁾后 72 h 用于实验。实验结束后解剖检查垂体切除是否完全。

结 果

一、GSL 对正常大鼠水、盐代谢的影响

大鼠于口服 GSL 40 min 后，给予水负荷进行水盐代谢实验。结果见表 1。GSL 12 g/kg 可产生明显的水、Na 潴留和排 K 及 Na/K 比值明显降低($P < 0.01$)。剂量为 6 g/kg 时也有排 K 作用，对 Na 排出无明显影响，Na/K 比值也低($P < 0.05$)。

表 1 GSL 对大鼠 5 h 排出水盐的影响($\bar{x} \pm SE$)

药 物	鼠 数	尿 量 (ml/kg)	尿 Na 量 (mEq/kg)	尿 K 量 (mEq/kg)	Na/K 比值
蒸馏水 10 ml/kg	5	49±3	1.70±0.20	1.40±0.16	1.21±0.19
GSL 6 g/kg	5	26±4**	1.67±0.10*	2.50±0.30**	0.67±0.02**
GSL 12 g/kg	5	10±2***	1.00±0.10**	2.20±0.20**	0.45±0.05***
蒸馏水 10 ml/kg	6	43±2	0.82±0.15	0.66±0.10	1.24±0.07
GSL 63 mg/kg	6	35±4*	0.66±0.13*	1.53±0.16***	0.43±0.06***
GSL 126 mg/kg	6	31±1**	0.74±0.10*	1.48±0.23***	0.5±0.06***

与各自对照组比较 * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$ *** $P < 0.01$ (以下各表均同)

腹腔注射 GSL 126 mg/kg 亦有明显的抗利尿作用，对水、盐代谢影响，与口服给药相似。小剂量 63 mg/kg，仅表现为明显的排 K

以及使 Na/K 比值降低。

二、醋酸去氧皮质酮(DOCA)对 GSL 抗利尿作用的影响

GSL、DOCA 及 DOCA +

表 2 DOCA (50 mg/kg im) GSL(126 mg/kg ip)抗利尿作用的影响(2 次注射间隔 30 min)

药 物	鼠 数	尿 量 (ml/kg)	尿 Na 量 (mEq/kg)	尿 K 量 (mEq/kg)	Na/K 比值
葵花子油 + 蒸馏水	5	59±9	1.50±0.34	0.33±0.02	4.54±0.25
葵花子油 + GSL	4	23±5***	0.27±0.09***	0.52±0.03***	0.52±0.10**
DOCA + 蒸馏水	5	26±4***	0.56±0.12**	0.68±0.09***	0.82±0.28**
DOCA + GSL	5	22±4***	0.50±0.09**	0.50±0.07**	1.00±0.18**

GSL 等 3 组与对照组相比均有水、Na 潴留和排 K 作用, 尿 Na/K 比值降低(表 2)。

三、垂体后叶素对 GSL 抗利尿作用的影响 20 只大鼠匀分 4 组(表 3), 甲和乙组肌肉注射葵花子油 3 ml/kg, 丙和丁组注射垂体

后叶素 20 U/kg。30 min 后, 乙和丁组腹腔注射 GSL 126 mg/kg, 其余 2 组则腹腔注射蒸馏水 10 ml/kg, 水负荷后进行水、盐代谢实验。结果表明, 预先给予垂体后叶素可增强 GSL 的抗利尿作用。

表 3 垂体后叶素(50 U/kg) GSL(126 mg/kg)抗利尿作用的影响

组	药 物	鼠 数	尿 量 (ml/kg)		
			1 h	2 h	3 h
甲	蒸 馏 水	5	15.8±1.0	19.0±4.3	20.4±4.0
乙	GSL	5	0	2.6±0.7**	8.8±0.5**
丙	垂体后叶素	5	1.0±0.7***	7.8±0.2***	18.4±4.1*
丁	垂体后叶素+GSL	5	0	1.4±0.1***△	13.0±1.4*

表注 丙与丁组比较 △: P<0.01

四、乙酰唑胺(AZA)氢氯噻嗪(DCT)和安体舒通对GSL抗利尿作用的影响 实验分 2 批进行。第 1 批大鼠按表 4 上半栏分组, 其中乙, 丙, 丁 3 组腹腔注射 GSL 126 mg/kg, 30 min 后, 丙和丁 2 组分别按 250 和 20 mg/kg 口服 AZA 和 DCT, 甲和乙 2 组给予等容积

蒸馏水。水盐代谢实验表明, AZA 可对抗 GSL 的水、Na 潴留和使 Na/K 比值降低。

DCT 亦可对抗 GSL 的水、Na 潴留作用。由于 DCT 本身亦促进 K 的排出, 致使 Na/K 比值的降低更明显。

第 2 批大鼠按表 4 下半栏分组, 丙组于腹

表 4 AZA, DCT 和安体舒通对 GSL 抗利尿作用的影响

组	药 物	剂 量 mg/kg	鼠 数	尿 量 (ml/kg)	尿 Na 量 (mEq/kg)	尿 K 量 (mEq/kg)	Na/K 比值
甲	对 照		5	31±3	1.45±0.12	1.29±0.15	1.12±0.09
乙	GSL	126	5	18±2***	0.81±0.11**	1.45±0.14*	0.56±0.03**
丙	GSL+AZA	126 250	5	50±7**△	7.85±0.45***△	4.21±0.69***△	1.86±0.04***△
丁	GSL+DCT	126 20	5	48±7**△	4.97±0.54**△	9.97±0.45*△	0.50±0.14**
甲	对 照		4	60±7	1.24±0.21	1.08±0.14	1.15±0.30
乙	GSL	126	4	21±4**	0.44±0.07***	1.26±0.11*	0.35±0.05**
丙	安体舒通 GSL	300 126	4	51±5*	2.50±0.04	1.18±0.27*	2.12±0.22***

丙、丁组与乙组比较 △: P<0.01

腔注射 GSL 前 1 h 口服安体舒通 300 mg/kg, 甲和乙两组口服蒸馏水 10 ml/kg, 当 2 组腹腔注射 GSL 时, 甲和丙两组则分别注射蒸馏水 10 ml/kg。其余依前述方法进行实验。结果表明, 安体舒通可对抗 GSL 的水、Na 潴留和降低 Na/K 比值作用, 但该组 K 的排出与对

照相比无明显差异。

五、肾上腺和垂体切除对 GSL 抗利尿作用的影响 将 15 只去肾上腺大鼠匀分 3 组。甲组为对照, 乙组皮下注射 DOCA 50 mg/kg, 丙组腹腔注射 GSL 126 mg/kg。乙组给药时, 其余两组皮下注射葵花子油 5 ml/kg。当丙组

表 5 肾上腺和垂体切除对 GSL 抗利尿作用的影响

组	药物	剂量 mg/kg	鼠数	尿量 (ml/kg)	尿 Na 量 (mEq/kg)	尿 K 量 (mEq/kg)	Na/K 比值
肾上腺切除	对照		6	55±10	2.81±0.45	1.00±0.24	2.81±0.16
	DOCA	50	6	14±6***	0.61±0.28**	0.80±0.10*	0.76±0.11**
	GSL	126	6	43±9*	2.01±0.50	1.20±0.14	1.67±0.10**
垂体切除	GSL	126	7	32±4	0.75±0.15	0.69±0.15	1.09±0.03
			7	13±4***	0.52±0.11**	0.77±0.08*	0.67±0.05**

给药时,其余两组腹腔注射蒸馏水 10 ml/kg。

由表 5 可知, GSL 对去肾上腺大鼠, 虽然仍具有一定的水、Na 潴留作用, 但与对照组无明显差异, 可是 GSL 组的 Na/K 比值仍明显低于对照组。DOCA 对去肾上腺大鼠仍有明显的水、Na 潴留及排 K 作用。

另将 14 只去垂体大鼠均分 2 组, 分别腹腔注射 GSL 126 mg/kg 和蒸馏水 10 ml/kg。结果表明, 垂体切除对 GSL 的 DOCA 样作用无明显影响。

六、急性毒性 给 18—23 g 小鼠一次腹腔注射 GSL, 观察 48 h。给药后小鼠活动减少, 闭目少动最后呈深度抑制状态 4—5 h 死亡。按孙瑞元⁽⁵⁾法测定 LD₅₀ 为 0.63±0.06 g/kg (P = 0.95) 小鼠灌胃 50 g/kg, 未见死亡。可见口服 GSL 毒性很低。

讨 论

本实验证明, 无论口服或腹腔注射 GSL 均能产生明显的水、Na 潴留和排 K 作用, 其对水盐代谢的影响与前报⁽²⁾人参茎叶制剂的作用基本相同。说明 GSL 为人参抗利尿作用的有效成分。

当给大鼠先注射大剂量 DOCA 使之产生抗利尿作用, 再给予 GSL 并不能使 DOCA 的抗利尿作用进一步增强, 表明两者作用部位可能相同。另外, 醛固酮竞争性拮抗剂安体舒通能对抗 GSL 的抗利尿作用。进一步证明 GSL 的作用原理酷似盐皮质激素。实验进一步证明肾上腺切除可使 GSL 对水盐代谢的影响明显减弱。提示 GSL 可能通过某种途径刺激醛固

酮的分泌, 由后者产生抗利尿作用。

垂体后叶素可增强 GSL 的抗利尿作用, 而且垂体切除亦不影响 GSL 的 DOCA 样作用, 说明 GSL 的抗利尿作用与垂体无关。内分泌学研究已证明垂体对醛固酮的分泌并非重要的调节因素⁽⁶⁾。

AZA 和 DCT 之所以对 GSL 抗利尿作用有影响, 推测可能是由于盐皮质激素(醛固酮和 DOCA)与这 2 种利尿剂在肾脏的作用部位不同所致。已知盐皮质激素部位为肾远曲小管和集合管, 促进 K⁺ 与 Na⁺ 的交换。而 AZA 的利尿作用是由于抑制了近曲小管的碳酸酐酶, 使 H⁺ 产生减少, 从而抑制了 H⁺ 与 Na⁺ 和 K⁺ 的交换而产生利尿作用。DCT 的作用部位为髓祥的升支, 在此处促进了 K⁺ 与 Na⁺ 的交换, 导致大量排 K 和利尿⁽⁷⁾。由于 DCT 和盐皮质激素促进 K⁺ 与 Na⁺ 交换的部位不同, 所以 GSL 的排 K 作用可被 DCT 增强。

关于 GSL 刺激内源性醛固酮分泌的机制尚不清楚, 有待进一步研究。我们在以前的工作⁽²⁾及本实验中, 均曾发现肾上腺切除和安体舒通虽然能拮抗人参茎叶制剂及 GSL 的水、Na 潴留作用, 但都不能完全拮抗排 K 作用。据此, 我们推测可能是 GSL 先影响 K 的代谢, 使血 K 浓度升高, 后者再刺激醛固酮的分泌⁽⁸⁾。因此, 尿排 K 增多认为是 K 代谢改变与继发性醛固酮分泌增加的综合结果, 此看法待进一步研究证实。

参 考 文 献

- 1 Брехман ИИ, Грнiewicz МА. Реферативный журнал, 54. Фармакология, химиотерап-

- втические средства, токсикология, 1967; 5, 54 : 193
- 2 吉林省中医中药研究所中药研究室药理组. 新医药学杂志 1977 年 2 月 20 日; (2) : 39
- 3 Perrine JW, Bortle L, Heyder E, Partridge R, Ross EK, Rinler I. *Endocrinology* 1959 Mar; 64 (3) : 437
- 4 Ingle DJ, Griffith JQ. Surgery of the rat. In : Farrith EJ, Griffith JQ, eds. *The rat in laboratory investigation*. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott, 1949 : 434—452
- 5 孙瑞元. 药学报 1963 年 2 月; 10 (2) : 65
- 6 Fortier C. *Annu Rev Physiol* 1962; 24 : 223
- 7 上海第一医学院. 医用药理学, 第 1 版. 北京 : 人民卫生出版社, 1976 : 576—593
- 8 Laragh JH, Stoerk HC. *J Clin Invest* 1957 Mar; 36 (3) : 383

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1 (2) : 126—130

ANTIDIURETIC EFFECT OF GINSENOSES OF THE STEMS AND LEAVES OF *PANAX GINSENG*

WANG Ben-xiang, CUI Jing-chao, LIU Ai-jing (Department of Pharmacology, Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of the Province of Jilin, Changchun)

ABSTRACT The total ginsenosides of the stems and leaves of *Panax ginseng* caused a retention of water and Na, an increase of K excretion, and a decrease of the ratio of urinary Na/K in rats when given po 12 g/kg or ip 126 mg/kg. The antidiuretic effect was dose-dependent. The retentive effect on Na and water were antagonized by po acetazolamide 250 mg/kg, dihydrochlorothiazide 20 mg/kg or antisterone 300 mg/kg. The antidiuretic effect of ginsenosides disappeared in the adrenalectomized rats, but hypophysectomy did not influence the DOCA-like action. The antidiuretic effect

induced by DOCA 50 mg/kg was not enhanced by ginsenosides, while the antidiuretic effect of pituitrin was enhanced by the saponins. The above results are in favor of the hypothesis that the DOCA-like action of ginsenosides is the result of stimulating the release of mineralocorticoid. When mice were given po ginsenosides 50 g/kg, no death occurred. The ip LD₅₀ was 0.67 ± 0.06 g/kg in mice.

KEY WORDS ginsenosides; pituitrin; DOCA; dihydrochlorothiazide; acetazolamide; antisterone; antidiuretic effect