

岩黄连总生物碱的安定作用

黄燮南 刘国雄 [张毅] (遵义医学院药理教研室, 遵义 552000)

提要 岩黄连总生物碱能明显抑制咖啡因诱发小鼠的兴奋活动, 使猴和猫驯服, 并使部分猴、猫和大鼠产生僵住症; 明显抑制由电刺激所引起的小鼠“激怒”反应; 阻断大鼠的条件反射, 而对非条件反射几无影响。小鼠 sc 25 mg/kg 能延长戊巴比妥钠的催眠时间, 提高哌替啶的镇痛%, 100 mg/kg 不引起睡眠。能对抗苯丙胺所致群居小鼠的兴奋活动和攻击行为, 但不能使之免于死亡。兔 iv 20-30 mg/kg 使大脑皮层电活动受阻抑。小鼠 sc LD₅₀ = 0.22 g/kg。岩连总生物碱可能与氯丙嗪相似, 具有安定作用。

关键词 岩黄连总生物碱; 安定作用; 僵住症; 激怒反应; 条件反射; 脑电活动

岩黄连总生物碱(以下简称总碱)系罂粟科紫堇属植物岩黄连 (*Corydalis saxicola* Bunting) 的提取物。其主要成分已有报道⁽¹⁾。我们研究了总碱的安定效应。

实 验

制剂系广西东兰县制药厂提供, 含总碱 10 mg/ml(尚含少量黄酮), 批号 790426。

一、对小鼠活动的影响 选♂性小鼠 31

50 mg/kg, 氯丙嗪 5 mg/kg(各 5 只)。各组小鼠静止时间($\bar{x} \pm SD$)依次为 5 ± 7 , $62 \pm 33^*$, $56 \pm 31^*$, $90 \pm 15^*$ 和 $79 \pm 40 \text{ min}^*$ (*与对照组比较 $p < 0.001$)。说明总碱能抑制咖啡因诱发小鼠的兴奋活动。

二、对猴及猫行为的影响 恒河猴 2 只, ♀, 体重 4.7 和 5 kg。给药前灵活、机敏, 用木棒在笼内挥动引起“激怒”, 躲避和攻击等表现(图 1 A)。sc 总碱 12 mg/kg 后 6-18 min, 活动明显减少, 安坐或平卧, 表情淡漠, 眼睑下垂, 在笼内挥动木棒不引起上述反应(图 1 B)。½-1 h 后, 可随意取出笼外, 与之接触, 并使之取种种姿势而保持长时间不变——即僵住症 (catalepsy), 猴在秤盘上低头抬臀(图 1 C)。作用高坪约 1-2 h。3 d 后取其中 1 猴 sc 氯丙嗪 6 mg/kg, 给药后表现与上述相同。

猫 6 只, ♀♂兼用, 体重 $2.4 \pm 0.3 \text{ kg}$ 。实验时将猫放入玻璃箱中, 用小狗向其“逗引”, 结果均使之发生竖毛、怒叫、弯腰、张

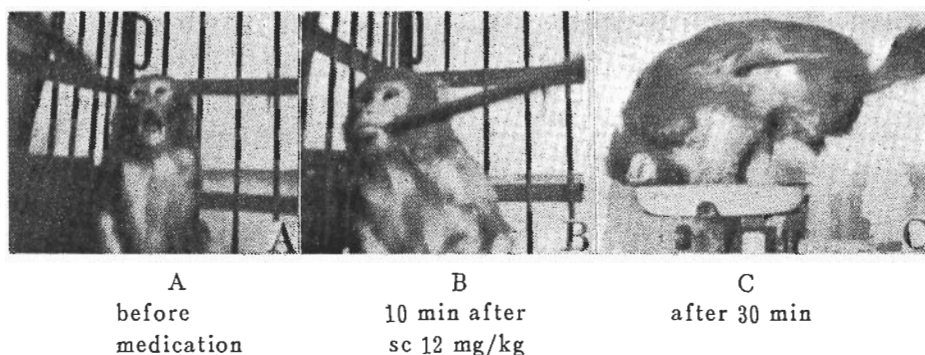


图 1. Effect of the total alkaloids on the behavior of a ♀ monkey

只, 先 ip 苯甲酸钠咖啡因 25 mg/kg, 用“电感描记法”记录其活动。1/2 h 后 sc 等容量溶媒 0.5% Tween 80 (11 只) 及总碱 15, 25,

1980年12月17日收稿 1981年2月22日修回
1980年10月在全国第一届神经药理学术会议(安徽, 黄山)上宣读。

牙舞爪和攻击等反应。4猫 sc 总碱 10 mg/kg 后 30 min 再用小狗“逗引”，2猫出现上述反应，2猫反应完全消失，其中1猫并出现僵住症。另1猫先 sc 10 mg/kg，1/2 h 后不见有何效应，再 sc 5 mg/kg 又过 1/2 h，以同法试验时，“激怒”反应消失。说明前面2只无效的猫可能剂量不足之故。又猫1只，给药前用铁筒套其头部，结果出现猛烈挣扎和怒叫，sc 6 mg/kg 后 25 min，再以同法试之，上述反应消失。

三、大鼠僵住试验 大鼠12只，♂体重 199 ± 31 g。仿 Clow 等人⁽²⁾的方法进行试验。木柱高 7 cm，直径 2 cm，把大鼠两前肢放在木柱上，按其保持不动的时间记分：0-9 s = 0；10 s-2.5 min = 1；>2.5 min-5 min = 2；>5 min-10 min = 3；>10 min-20 min = 4；>20 min = 5。6鼠 sc 总碱 70 mg/kg，间隔 1/2 h 一次共观察 4 h，2鼠各得 4 分，余鼠各得 1 分，给药后 2-3 h 最明显。另 6鼠 sc 总碱 35 mg/kg，4鼠各得 1 分，余鼠 0 分。

四、小鼠“激怒”试验 选♂性好斗小鼠 80 只，按体重相近者配对，用玻璃钟罩将配对小鼠扣于导电板上，板连接药理生理多用仪。刺激电压 140 V(峰值)，使小鼠进入“激怒”状态(即前肢离地，竖立，并相互对恃和嘶咬)。然后把电压调在 75-90 V 间，再测试

3 次，每次相隔 1 min，如 3 次均在 60 s 内出现“激怒”反应，则以此电压作为该对小鼠的刺激电压，无反应者剔除。将配对小鼠随机均分 4 组，分别 sc 总碱 50 mg/kg，氯丙嗪 5 mg/kg，戊巴比妥钠 15 mg/kg 和等容量溶媒。给药后 15, 30, 60 和 120 min 各测试 1 次，如 60 s 内无反应者定为“激怒”反应阴性。结果见表 1。总碱和氯丙嗪都明显抑制小鼠的“激怒”反应，2 h 内均有效，而戊巴比妥钠仅在 15 min 内有效。

五、对大鼠条件反射的影响 采用“爬杆法”⁽³⁾，以铃声为条件刺激，40 V 交流电为非条件刺激。用条件反射已完全建立的♂性大鼠 11 只，随机分组，选择条件和非条件反射潜伏期分别不超过 2.5 和 1.5 s 者，sc 总碱后每隔 30 min 检查 1 次，历 2 h。如其中 1 次以上条件反射潜伏期大于 10 s 或非条件反射潜伏期大于 6 s，则视为反射受抑制。相隔 5-7 d 重复实验 1 次，共 4 次。每次实验前将反射异常者剔除。结果发现：对照组 13 鼠次，2 种反射均未受影响；戊巴比妥钠 12.5 mg/kg 组 8 鼠次，其中 2 鼠次的条件和非条件反射同时被抑制，余者无效；总碱 50 mg/kg 组 13 鼠次，条件反射被抑制者占 10 鼠次($P < 0.005$) 2 种反射同时受损者仅占 1 鼠次。

六、对其它作用于中枢神经系统药物的影

表 1. Effects of total alkaloids on the “aggressive behavior” (10 mice/group)
Peak voltage used in foot shock = 82.5 ± 7.0 V

	Weight (g) $\bar{x} \pm SD$	Effect of inhibition on. “aggressive behavior” after medication			
		15 min	30 min	60 min	120 min
Control (0.5% Tween 80)	21.6 ± 2.0	0/10	0/10	0/10	2/10
Total alkaloids (5 mg/kg)	20.7 ± 1.7	# 8/9**	8/10**	9/10**	9/10**
Chlorpromazine	20.5 ± 2.4	6/10*	8/10**	8/10**	8/10**
Pentobarbital	20.0 ± 2.3	8/10**	4/10	3/10	1/10

Compared with Tween * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, # a pair of mice has not been counted

响 小鼠 sc 总碱 25 mg/kg 能延长戊巴比妥钠的催眠时间($P < 0.002$), 而单 sc 总碱 100 mg/kg 并不引起睡眠, 也不引起运动失调或兴奋现象, 仅见小鼠安静少动。

另选小鼠 4 组, 每组 20 只, ♀ ♂ 各半。1 组 sc 等容量盐水, 另 3 组 sc 总碱和/或盐酸哌替啶, 20 min 后 ip 0.8% HAc 0.1 ml。以抑制小鼠 10 min 内的扭体反应为镇痛指标, 计算镇痛%。结果发现: 总碱 25 mg/kg 组 27%; 哌替啶 7 mg/kg 组 40%; 而总碱 25 mg/kg 加哌替啶 7 mg/kg 组 93%, 其镇痛效果大于前两组($P < 0.01$)。可见二者有明显的协同作用。

又选体重 18-22 g 的 ♂ 性小鼠 70 只, 随机均分 7 组。每笼 5 鼠, 室温 27-28°C。3 组分别 sc 苯丙胺 10, 15 和 18.5 mg/kg, 另 4 组分别给予相应剂量的苯丙胺加总碱 50 或 100 mg/kg。结果发现总碱能拮抗苯丙胺对群居小鼠所引起的活动增多和相互攻击行为, 但不能减少其死亡。

七、对家兔脑电活动的影响 成年家兔 6 只, ♀ ♂ 均有, 体重 1.5-2.2 kg。在两侧额区及顶区埋藏电极⁽³⁾。2 d 后分成两组, 分别 iv 总碱 20 和 30 mg/kg, 用双导 4 个电极描记各区皮层电活动。在清醒安静状态下, iv 药前各导联电活动的形式除 2 兔前脑以 beta 活动为主外, 一般是以 8-9 c/s 的低、中幅 alpha 节律或 6-7 c/s 的中幅或高幅 theta 节律和活动占优势, 仅 1 兔全皮层以中幅 beta 活动为主。兔 iv 药后 2-5 min, 脑电波均以 3-6 c/s 左右的中幅或高幅慢活动为主, 但左右额导联变化不够显著。

八、急性毒性试验 小鼠 sc 总碱的 LD_{50} 为 223 mg/kg。95% 可信限 = 198-248 mg/kg。

讨 论

总碱能显著减少咖啡因对小鼠的兴奋活动。表明本品具有一定的中枢抑制效应。总碱能在不影响清醒状态的条件使猴及猫驯服,

与文献所记载的强安定药的作用⁽⁴⁻⁶⁾相似, 也与我们在实验中所观察到的氯丙嗪对猴的安定效应相一致。值得注意的是, 本品能使猴、猫和大鼠产生僵住症, 而这系锥体外系征的表现, 也是强安定药最显著的作用特点之一⁽⁴⁾。在对运动产生中度到显著抑制的剂量下, 利血平和氯丙嗪能抑制小鼠的格斗行为(即“激怒”反应)⁽⁷⁾。我们的实验结果表明, 总碱及氯丙嗪也能抑制小鼠的这种行为, 作用维持 2 h。而戊巴比妥钠有效时间 $< \frac{1}{2}$ h。

条件反射试验为筛选抗精神病药的常用方法⁽⁸⁾, 最简而易行的莫如大鼠爬杆法⁽⁹⁾。实验表明, 总碱能明显抑制大鼠的条件反射而对非条件反射几无影响。这在某种程度上提示本品的安定特性。因为“安定剂在低于损害非条件反射——逃避反应(escape responses)的剂量下阻断条件反射——回避反应(avoidance responses)的观察已为很多综述所记载”⁽¹⁰⁾。巴比妥类和眠尔通影响条件反射和非条件反射的程度大致相同, 并仅在产生共济失调或催眠剂量下才有此影响⁽⁸⁾。在我们的实验中, 戊巴比妥钠 12.5 mg/kg 曾阻断 2 只大鼠的条件和非条件反射。这似乎表明, 在一定剂量条件下, 它能阻断条件和非条件反射, 而在剂量不足时则对两者均无影响。

总碱能延长戊巴比妥钠的催眠时间, 提高哌替啶的镇痛%, 但不引起小鼠睡眠, 这与强安定剂亦有相似之处。与戊巴比妥钠不同, 接受总碱的动物在出现中枢抑制之前并无兴奋活动或运动失调现象, 说明本品对平衡觉无明显影响。

本品不能减少苯丙胺对小鼠的死亡, 这与强安定剂有所不同。但能对抗苯丙胺所引起的活动增多和相互攻击行为, 这与强安定药一致。总碱使家兔大脑皮层电活动受阻抑, 也说明本品的中枢抑制效应。

由上可见, 岩黄连总碱的中枢作用在大多数方面与氯丙嗪及四氢小檗碱⁽¹¹⁾相似, 也可能属强安定药, 并有希望用于精神病的治疗和麻

醉前给药等。

致谢 东兰制药厂张宪德同志提供岩黄连总碱。本院附属医院邓卫康同志和金志强医生协助记录并分析脑电图。

参 考 文 献

- 1 柯珉珉、张宪德、吴炼中、赵一、朱大元、宋纯清、徐任生. 药学通报 1980年6月; 15(6):41
- 2 Clow A, Theodorou A, Jenner P, Marsden CD. *Eur J Pharmacol* 1980 May; 63(2/3):145
- 3 《工业毒理学实验方法》编写组. 工业毒理学实验方法. 第1版. 上海: 上海科技出版社, 1979; 90—104
- 4 Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. *An introduction to mechanisms in pharmacology and therapeutics*. 1st ed. London: Heinemann, 1976:171
- 5 Domino EF. Antipsychotics: phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones, and Rau-

- wolfia alkaloids. In: DiPalma JR, ed. *Drill's pharmacology in medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1971:469—70
- 6 上海第一医学院、武汉医学院、天津医学院. 医用药理学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 298—305
- 7 Tedeschi RE, Tedeschi DH, Mucha A, Cook L, Mattis PA, Fellows EJ. *J Pharmacol Exp Ther* 1959 Jan; 125(1):28
- 8 Byck R. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman LS, Gilman A, ed. *The pharmacological basis of therapeutics*, 5th ed. New York: Macmillan, 1975:152—200
- 9 周金黄. 精神药理学与高级神经活动学说. 张昌绍、丁光生、胥彬, 主编. 药理学进展 第1版. 上海: 上海科技出版社, 1962:24—47
- 10 Gollub LR, Brady JV. *Annu Rev Pharmacol* 1965:235—58
- 11 金国章、竺心影、唐希灿、胥彬. 生理学报 1962年9月; 25(3):182

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3) : 156—159

TRANQUILLIZING EFFECTS OF TOTAL ALKALOIDS OF *CORYDALIS SAXICOLA*

HUANG Xie-nan, LIU Guo-xiong, ZHANG Yi

(Department of Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi 552000)

ABSTRACT Subcutaneous injections of the total alkaloids 10—70 mg/kg decreased strikingly the caffeine-induced hyperactivity of mice, produced taming effects in monkeys and cats, induced catalepsy in monkeys, cats and rats, inhibited the aggressive behavior of mice induced by electrical foot shocks, blocked the avoidance responses of rats, but exerted little influence on their escape responses.

The alkaloids 25 mg/kg prolonged the hypnotic time of pentobarbital in mice, increased the analgesic effect of pethidine, but did not induce sleep by doses up to 100

mg/kg.

The alkaloids antagonized the hyperactivity and fighting behavior of mice induced by amphetamine, but did not protect the mice from death.

The cerebral-electrical activity of rabbits was depressed by iv 20—30 mg/kg.

The acute sc LD₅₀ of the total alkaloids in mice was 0.22 g/kg.

KEY WORDS *Corydalis saxicola*; tranquilizing; catalepsy; aggressive behavior; avoidance responses; cerebral-electrical activity