

茵芋碱的镇痛、解痉和镇静作用

常志青 王树玲 郝长源 刘 锋 (河南省中医研究所, 郑州 450000)

卞春甫 陈锦明 (徐州医学院, 徐州 221000)

提要 用小鼠热板法测得茵芋碱的 ED_{50} 为 134 mg/kg (ip), 269 mg/kg (po), 抑制扭体反应的 ED_{50} 为 87 mg/kg (sc). 家兔 K^+ 透入测痛法表明茵芋碱有较强的镇痛作用. 对离体肠肌有解痉作用. 脑电等观察表明有明显的镇静作用.

关键词 茵芋碱; 镇痛; 解痉; 镇静

芸苔科植物野花椒 (*Zanthoxylum simulans* Hance) 的根有止痛和局麻等作用⁽¹⁾. 作者等曾以总碱应用于脉管炎患者有一定的镇痛作用, 于是进行了化学成分的研究⁽²⁾, 分离到茵芋碱 (skimmianine). 茵芋碱有麻黄碱样的作用⁽³⁾, 小鼠和大鼠口服 100-150 mg/kg 时有镇静、解热和抗利尿作用, skimmianine-iron complex 有抗菌作用. 本文报道茵芋碱的镇痛和解痉等作用.

材 料

茵芋碱为淡黄色结晶, mp 117-8°C. 试验时用 1% CMC 配制成混悬剂.

方 法 和 结 果

镇痛作用

1. 热板法 ♀小鼠, 体重 $19.0 \pm (SD) 1.1$ g. 每组 10 鼠, 金属圆筒置于 56°C 水浴, 以小鼠舔后足底为痛反应指标, 3-4 个剂量组, ip 或 po 给药. 结果见图 1. 参照文献⁽⁴⁾方法,

以痛反应在 30 s 以上者为有效鼠数, 分别求各剂量组所有测痛时间的面积总和得有效镇痛%, 以机率单位法⁽⁵⁾计算 ip 茵芋碱的 ED_{50} 为 134 ± 10 mg/kg ($P = 0.95$), po 的 ED_{50} 为 269 ± 45 mg/kg.

2. 化学刺激法⁽⁶⁾ ♂小鼠, sc 给药或 1% CMC 对照, 20 min 后 ip 0.6% HAc 10 ml/kg, 计数注射 HAc 后 5-25 min 间痛反应产生的扭体次数, 与对照组比较, 求得药物对扭体反应的抑制率, 按机率单位法计算 ED_{50} 为 87 ± 20 mg/kg.

3. K^+ 透入测痛法⁽⁷⁾. 家兔 10 只, 分 2 组, 以 ip 吗啡 10 mg/kg 为对照组, 用安徽大

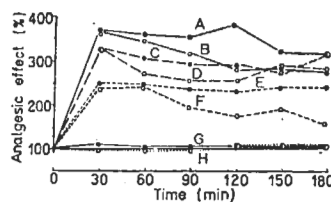


Fig 1. Analgesic effect of skimmianine in mice by hot plate method. Morphine: A) po 20 mg/kg; B) ip 10 mg/kg. Skimmianine: C) ip 215 mg/kg; D) po 300 mg/kg; E) ip 105 mg/kg; F) po 200 mg/kg; G) po 1% CMC; H) ip 1% CMC

1981年8月13日收稿 1981年12月26日修回
1981年10月在第二届全国药理学学术会议上宣读

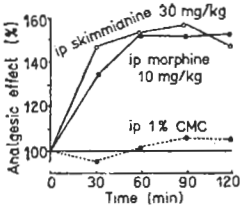


Fig 2. Analgesic effect of skimmianine in rabbits by K⁺-permeated

学生产的 K-4 型测痛仪, 在“阶梯”工作状态测痛, 以抬后足为指标, 结果见图 2.

对肠平滑肌的作用 茵芋碱 2 μg/ml 对乙酰胆碱 0.1 μg/ml 和 BaCl₂ 50 μg/ml 所引起家兔回肠和大鼠十二指肠的强直性收缩具有抑制作用. 其抑制强度随剂量的加大而增强.(图 3)

镇静作用

1. 对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的影响
小鼠 ip 茵芋碱 10 或 20 mg/kg 后 30 min 再 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg, 以翻正反射消失为指标, 与对照组比较, 差异非常显著.

2. 脑电变化 家兔 ip 茵芋碱 20 或 40 mg/kg 后 10-20 min 出现不规则高幅慢波, 30 min 后作用达高峰, 其中枢作用以大剂量组更为显著.(图 4)

毒性试验

1. 急性毒性 小鼠 ip, po 或 sc 给予茵芋碱后, 外观俯伏不动、群居叠背、闭目瞌睡, 大剂量组呼吸抑制而逐渐死亡. 观察 24 h 的 ip LD₅₀ 为 470 ± 47 mg/kg, 治疗指数为 3.5,

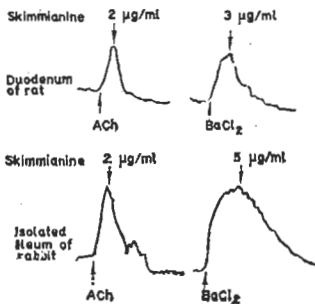


Fig 3. Skimmianine inhibited the spasm of smooth muscles

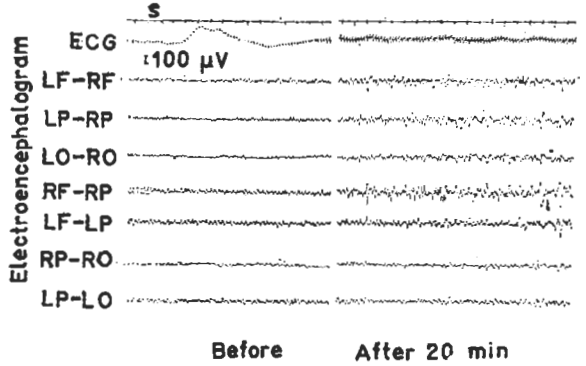


Fig 4. Influence of skimmianine on spontaneous electrocortical activity in rabbits

sc 48 h 的 LD₅₀ 为 541 ± 136 mg/kg, 治疗指数为 6.2.

2. 对兔的血压和心电图的影响 ip 茵芋碱 20 和 40 mg/kg 对兔血压无明显影响, 同时连续 2 h 心电监测也未见异常. 给兔 ip 30 mg/kg, qd × 7 d, 每 d 连续观测心电 2 h, 除个别家兔 T 波略有降低外, 均无明显异常.

3. 家兔血象、肝肾功能 除 BUN 外, RBC, WBC 和肝功能各项常规检查及 CO₂ 结合力试验, 与给药前比较, 无显著差异.

4. 病理检查 3 组小鼠分别 ip 茵芋碱 105, 150, 215 mg/kg, qd × 7 d, 停药后 24 h 取心, 肾、肺、肝, 脑组织, H-E 染色. 除 215 mg/kg 剂量组个别肝组织可见空泡变性外, 其它各组织未见明显异常. 家兔 ip 30 mg/kg, qd × 7 d, 停药 24 h 后病理镜检: 肝脏组织的部分汇管可见少量炎症细胞, 血管轻度充血, 其中 1 肝组织可见胆囊上皮增生, 肺泡壁毛细血管充血, 心, 肾, 脑未见明显异常.

讨 论

林五朗等以热板法测定五次反应的平均值比给药前的痛阈值延长 50% 认为有效⁽⁸⁾. 本实验各剂量组 ip 或 po 痛反应时间均延长 100-200% 以上, 痛反应时在 30 s 以上者达 23-46 只/60 只. Blumberg 等认为使扭体发生率减少 50% 以上为有效⁽⁹⁾, sc 茵芋碱 98 mg/kg 的抑

制率为58%，可以认为起效剂量，此与热板法测得结果近似。应用 K^+ 透入测痛法，qd \times 7d，第1d ip 给药前后比较，镇痛作用非常显著，在第2d后给药前的平均阈值逐d以0.2mA左右递增，虽给药后阈值也明显增加，但同d给药前后比较无明显差异。这可能与茵芋碱的蓄积作用有关。在脑电试验中观察到2h后钳夹兔耳无摇头反应。上述结果表明茵芋碱有较强的镇痛作用。

茵芋碱喹啉环上3个 $-OCH_3$ 基是脂溶性较强的基团，可以通过血脑屏障发挥中枢作用，推测茵芋碱的镇痛，镇静作用可能与中枢抑制作用有关。有关茵芋碱的镇痛作机理以及是否具有成瘾性，正在研究。

致谢 李清平，牛灵地同志参加部分实验工作。

参 考 文 献

- 1 南京药学院. 中草药学(中册). 第1版. 南京: 江苏人民出版社, 1976:542
- 2 常志青、刘 锋、王树玲. 药学报 1981年5月; 16(5):398
- 3 Бережинская ВВ, Трунева ЕА. Фармакол и токсикол 1963 ноя-дек; 26(6):707
- 4 Harris LS, Pierson AK. J Pharmacol Exp Ther 1964 Feb; 143(2):141
- 5 顾汉颐. 生物检定讲义. 第1版. 上海: 科技卫生出版社, 1958:548
- 6 津田恭介、野上 寿. 药效の评価(1) 薬理試験法(上). 初版. 东京: 地人書馆, 1971:284
- 7 易庆成、陆大贤、吴时祥、邹 冈. 中国科学 1977年1月; (1):83
- 8 林 五朗、重松 暹、甲和良夫. 薬学杂志 1963年1月; 83(1):62
- 9 Blunberg H, Wolf PS, Dayton HB. Proc Soc Exp Biol Med 1965 Mar; 118(3):763

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3(3): 163—165

ANALGESIC, ANTISPASTIC AND SEDATIVE EFFECTS OF SKIMMIANINE

CHANG Zhi-qing, WANG Shu-ling, HAO Chang-yuan, LIU Feng

(Henan Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhenzhou 450000)

BIAN Chun-fu, CHEN Jin-ming (Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000)

ABSTRACT The ip LD_{50} of skimmianine (isolated from the root of *Zanthoxylum simulans* Hance) was 470 ± 47 mg/kg, ip median analgesic dose (ED_{50}) was 134 ± 10 mg/kg, and po ED_{50} was 269 ± 45 mg/kg in mice with hot-plate method. The sc LD_{50} was 541 ± 136 mg/kg and sc ED_{50} were 87 ± 20 mg/kg with mouse HAc-writhing method.

The hot plate and HAc-writhing test in mice and the K^+ -permeated test in rabbits showed that the skimmianine had a marked strong analgesic action and inhibited the spasm of isolated ileum and duodenum of rabbits and rats induced by ACh or $BaCl_2$.

A gradual EEG change from low voltage rapid wave to high voltage slow wave was observed on rabbits after ip

skimmianine 20 mg/kg, more marked after 40 mg/kg.

After ip skimmianine 30 mg/kg qd \times 7d in rabbits, the blood picture, liver function, kidney function and daily ECG showed no significant variation except BUN. Morphologic observations of the heart, liver, kidneys, brain and lungs showed congestive capillaries of alveolar walls and gall bladder epithelial hyperplasia. No other changes in these organs were seen. In mice, morphologic changes did not occur in all these tissues except in those of a few of the mice that had been treated with the largest dose of skimmianine (216 mg/kg).

KEY WORDS skimmianine; analgesic; antispastic; sedative