

石杉碱甲和乙对骨骼肌及脑电的作用¹

严孝方²、陆维华、楼伟建³、唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 大鼠在体胫前肌-坐骨神经标本试验表明, 加强肌肉收缩强度为 Neos>Hup-A>Phys>Hup-B>Gal(iv), ig 则 Hup-A 强于 Neos, Hup-A 与 B 的作用持续时间均长于 Neos. 抗 d-TC 作用为 Hup-A>Phys>Neos>Gal>Hup-B. Hup-A 与 B 引起小鼠流涎的作用最弱. 治疗指数为 Hup-B>Hup-A>Gal>Neos>Phys. Hup-A 与 B 均有明显激活清醒兔 EEG 的作用.

关键词 石杉碱甲; 石杉碱乙; 新斯的明; 毒扁豆碱; 加兰他敏; 筒箭毒碱; 胆碱酯酶抑制剂; 流涎; 肌收缩; 脑电图描记术

石杉碱甲(huperzine A, Hup-A)和石杉碱乙(huperzine B, Hup-B)是从中草药千层塔 *Huperzia serrata*(Thunb.)Trev. 中分离得到的新生物碱⁽¹⁾. 它们能选择性抑制乙酰胆碱酯酶^(2,3), Hup-A 抑制作用强于毒扁豆碱和新斯的明⁽²⁾, 提示它们可能具有临床应用前景. 因

此有必要对 Hup-A 和 Hup-B 的药理作用进行研究. 本文报道 Hup-A 和 Hup-B 对骨骼肌及脑电的作用, 并与临床目前常用的胆碱酯酶抑制剂进行比较.

材料与 方法

大鼠 254±SD 29 g; 小鼠 19.8±1.4 g; 兔 2.19±0.15 kg, 均由中国科学院上海分院实验动物中心供应.

Hup-A 和 Hup-B 游离碱, 微黄色结晶粉末, 由浙江医学研究院药物研究所植化室提供, 加蒸馏水(以稀 HCl 助溶)配制成 5 mg/ml 水溶液, 置于冰箱内备用. 甲基硫酸新斯的明(Neos)针剂, 上海第七制药厂产品. 水杨酸毒扁豆碱(Phys), 英国产品, 上海化学试剂公司分装. 氢溴酸加兰他敏针剂(Gal), 上海海普制药厂生产. 氯化筒箭毒碱针剂(d-TC) 10 mg/ml, UK Lic 2 产品. 溴化乙酰胆碱(ACh)为上海试剂三厂产品. 硫酸阿托品(Atr)及溴甲基阿托品(MA)分别为上海天丰、第十一制药厂

1986年7月30日收稿 1986年10月15日修回

¹ 部分内容在1985年11月全国第二届神经药理学学术会议(南宁)宣读.

² 现址: 苏州铁道师范学院生物系, 苏州 215001

³ 浙江医科大学药理学系 81 届毕业实习生

生产。

离体膈神经膈肌标本制备 大鼠断头放血后打开胸腔，从左侧分离膈神经和膈肌⁽⁴⁾，置于 30 ml 的 Krebs' 液浴槽内，通 95% O₂ + 5% CO₂，37°C，用超强方波脉冲(1-10 V，0.5 ms，0.1 s)刺激膈神经，膈肌收缩通过换能器转换成电信号输入 XWT-204 型台式平衡记录仪描记。每种药物测试 3 个浓度，每个浓度用 5 个标本，各浓度与膈肌作用 10 min，两次浓度试验间隔为 30 min，其间用 Krebs' 液冲洗 4 次(间隔 1, 5, 5 和 10 min)。

在体坐骨神经胫前肌标本制备 大鼠 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉，分离胫前肌及坐骨神经，用线结扎胫前肌肌腱，然后切断肌腱并将它联接于换能器上，通过 XWT-204 型平衡记录仪描记电刺激(5-10 V，0.5 ms，0.1 s)坐骨神经产生的胫前肌收缩，经预试验后，每种药物用 3 个剂量，每个剂量用 5 个大鼠。对抗 d-TC 试验时，大鼠由 Sc 型电动呼吸机维持人工呼吸。

慢性去膈神经支配的膈肌标本制备 大鼠 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉，从左侧颈部分离出脊神经颈丛的分支膈神经并切断，手术后缝合皮肤。清醒后饲养 17 d 用于试验。取膈肌标本方法同前。药物作用时间 30-180 s，两次药物试验间隔 30 min，其间 Krebs' 液更换 4 次。

流涎反应 小鼠流涎量的测定按目视分级法分为 5 级⁽⁵⁾，经预试验后，每种药物 ip 3 个剂量，每个剂量组用 6 只小鼠，♂♀各半。给药后 30 min 内每隔 5 min 记录一次反应级数，流涎反应程度以 6 次反应的级数相加总数表示。

肌纤维颤搐反应 小鼠每组 10 只。以小鼠后趾有两个脚爪肌纤维出现两次以上颤搐列为阳性反应。ip 给药后每隔 5 min 观察一次，共观察 30 min。统计各组反应%，按机率法计算各药物半数小鼠有颤搐反应的剂量(ED₅₀)。

脑电图记录 将兔固定于笼内，普鲁卡因局部麻醉，切开头部皮肤，在颅骨的右额、右颞、右枕和左额部，分别按放 1 个皮层钢针单

电极，无关电极放置在左侧近前囟处，左耳接地，用 Grass 79 D 多导生理记录仪描记脑电图。手术后 2-3 h 开始试验，给药前先记录正常脑电 2-3 次，然后由右耳缘 iv 给药，连续追踪记录。

结 果

对大鼠骨骼肌收缩幅度的影响

1. 增强离体膈肌的收缩 Hup-A 和 Hup-B 在浓度分别为 0.35 和 2.5 μmol/L 时，可使电刺激膈神经产生的膈肌收缩幅度增加 19 ± 6 和 21 ± 8%，由图 1 可见，随药物浓度的增加，肌肉收缩幅度也相应增大，有很好的浓度-效应关系。Hup-A 和 Hup-B 使肌肉收缩幅度增加 50% 的浓度分别为 0.44 和 4.8 μmol/L。Hup-A 的作用约为 Hup-B 和 Gal (4.2 μmol/L) 的 10 倍；约为 Phys (0.24 μmol/L) 和 Neos (0.27 μmol/L) 作用强度的 3/5。Hup-B 增强膈肌收缩作用与 Gal 接近。

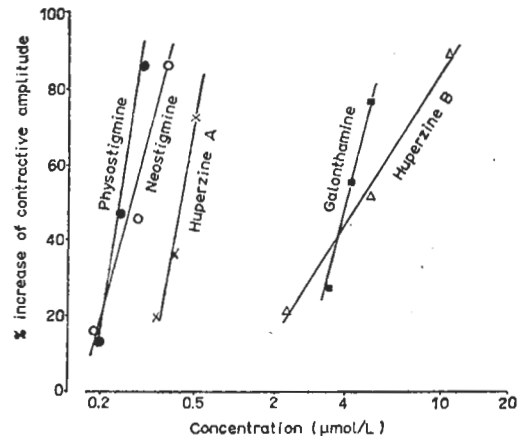


Fig 1. Effects of 5 ChE inhibitors on the amplitude of diaphragm muscle contraction elicited by maximal single shocks (rat's isolated phrenic nerve-diaphragm preparation).

The muscle was immersed in a bath containing 30 ml Krebs' solution with twice the normal amount of glucose. Dosage interval 30 min during which the Krebs' solution was changed 4 times and the regular stimulation of the muscle was not interrupted. The % increase was determined 10 min later. Each concentration was tested with 5 preparations.

2. 增强在体胫前肌收缩 iv Hup-A 0.12 μmol (0.03 mg)/kg 使电刺激坐骨神经产生的胫前肌收缩幅度增加 $35 \pm 23\%$, iv Hup-B 0.41 μmol (0.1 mg)/kg 可增加 $25 \pm 14\%$. 以给药剂量与增加收缩幅度的 % 作图, Hup-A 与 Hup-B 均有良好的剂量-效应关系(图 2). 以各药增加胫前肌收缩幅度 50% 的剂量为指标进行比较, Hup-A (0.14 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的作用强度约为 Phys (0.17 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的 1.2 倍; Gal (0.91 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的 6.7 倍和 Hup-B (0.59 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的 4.2 倍. Neos 25 nmol/kg 的作用强度为 Hup-A 的 6 倍, Phys 和 Neos 的作用强度为 Hup-B 的 3 倍和 24 倍. ig 给药, 则 Hup-A (0.18 $\mu\text{mol}/\text{kg}$)

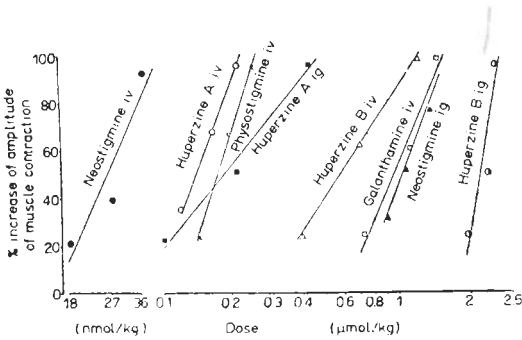


Fig 2. Comparison of 5 ChE inhibitors on potentiative effect of muscle contraction (anesthetic rat's sciatic-tibialis preparation). The % increase was determined by measuring the height of contraction just before tested drugs was injected and again the maximal effect was reached. 5 rats were used in each dose group.

的作用强度约为 Neos (1.04 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的 5.7 倍, Neos 的作用强度为 Hup-B (2.22 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的 2 倍.

大鼠各 iv Hup-A, Hup-B 和 Neos 增强胫前肌收缩幅度 50% 等效剂量, Hup-A, Hup-B 和 Neos 的作用起效时间无明显差异, 但 Hup-A 和 Hup-B 增强肌肉收缩的作用持续时间比 Neos 明显长(表 1).

Tab 1. Potentiative effects on muscle contraction after iv neostigmine, huperzine A and huperzine B at the dose of 50% increase of contractive amplitude (sciatic-tibialis preparation of anesthetized rats). n = 4. $\bar{x} \pm \text{SD}$ (min)

	Dose ($\mu\text{mol}/\text{kg}$)	Time of potentiative contraction		
		Onset	Peak	Duration
Neos	0.03	0.5 \pm 0.0	16 \pm 8	43 \pm 9
Hup-A	0.14	0.7 \pm 0.2	11 \pm 7	52 \pm 13
Hup-B	0.59	3 \pm 4	25 \pm 19	93 \pm 20

Compared with huperzine B: *p > 0.05, **p < 0.05, ***p < 0.01

Compared with huperzine A: † p < 0.05, †† p < 0.01

对抗 d-TC 阻滞神经肌肉间兴奋传递 大

鼠 iv d-TC 0.22 μmol (175 μg)/kg 后, 在 3.3 \pm 2.0 min 内使电刺激坐骨神经产生的胫前肌收缩完全阻滞, 大鼠 iv d-TC 后 1 min, 分别 iv Hup-A, Hup-B, Phys, Neos 或 Gal 的增强胫前肌收缩 50% 的剂量, 均可使 d-TC 产生的

Tab 2. Antagonistic effects of iv 5 ChE inhibitors on neuromuscular blocking effect induced by tubocurarine (d-TC) in anesthetized rat's sciatic-tibialis preparation, $\bar{x} \pm \text{SD}$

Tubocurarine 0.22 $\mu\text{mol}/\text{kg}$	Dose ($\mu\text{mol}/\text{kg}$)	Rats	Changes of muscular contractive amplitude (min)		
			Complete block	50% recovery	Complete recovery
		10	18.5 \pm 4.5***†††	26.0 \pm 6.0***†††	34.0 \pm 8.8***†
Neostigmine	0.03	10	5.4 \pm 3.2*†	12.8 \pm 5.0**†	19.3 \pm 10.9*†
Huperzine A	0.14	10	3.7 \pm 1.7††	8.4 \pm 2.4††	15.5 \pm 5.9††
Huperzine B	0.54	10	6.9 \pm 2.6***	17.1 \pm 6.2***	27.1 \pm 12.5**
Physostigmine	0.17	6	6.2 \pm 3.0**†	10.3 \pm 4.6*†	17.7 \pm 7.0*†
Galanthamine	1.06	6	5.0 \pm 3.1*†	12.8 \pm 5.0**†	20.5 \pm 6.2*†

The dose which produced 50% increase of amplitude of muscle contraction was used in antagonistic test, Compared with huperzine A: *p > 0.05, ** p < 0.05, ***p < 0.01
Compared with huperzine B; † p > 0.05, †† p < 0.05, ††† p < 0.01

全阻滞、肌肉收缩幅度恢复 50% 和全恢复的时间明显缩短(表 2)。其中以 Hup-A 对抗 *d*-TC 的阻滞作用最强, 起效最快, 使收缩幅度恢复至对照的 50% 的时间最短。

对大鼠慢性去神经支配膈肌的作用 在大鼠去神经支配 17-25 d 的离体膈肌标本的浴槽内加入 ACh 0.15 $\mu\text{mol/L}$, 可明显使膈肌产生收缩, 随浓度的增高, 膈肌收缩的作用相应增

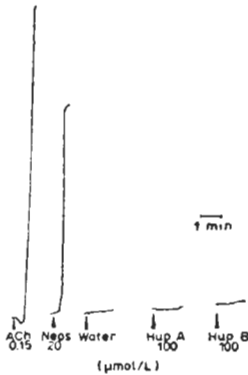


Fig 3. Isotonic contractures in response to ACh and ChE inhibitor in a 17 days denervated rat-diaphragm muscle.

Organ bath holding 30 ml Krebs' solution containing double the usual amount of glucose and was continuously oxygenated by bubbling through it a 95% O_2 + 5% CO_2 mixture. Each dose was added to the bath and allowed to act for 30 s (ACh, Neos) and 180 s (Hup-A and B), after each dose the bath solution was changed 4 times and the preparation left for 30 min.

强。Neos 15 $\mu\text{mol/L}$ 对去神经离体膈肌无作用, 但 20 $\mu\text{mol/L}$ 能使膈肌产生收缩。用 Hup-A 或 Hup-B 40, 80 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 测试, 对离体膈肌均无兴奋收缩作用(图 3)。

对小鼠流涎反应的观察 结果见图 4, Hup-A 的作用分别为 Neos 和 Phys 作用强度的 1/4 和 1/3, 但为 Gal 的 5.3 倍。Hup-B 的作用最弱, 约为 Gal 作用强度的 9/10。

小鼠肌纤维颤搐反应 结果见表 3, Hup-A 和 Hup-B 的 ED_{50} (使半数小鼠后肢足趾产生肌纤维颤搐) 分别为 0.32 μmol (78 μg)/kg 和 3.75 μmol (0.96 mg)/kg, Hup-A 比 B 强约 10 倍, 比 Phys (0.51 $\mu\text{mol/kg}$) 稍强, 但稍弱于 Neos (0.27 $\mu\text{mol/kg}$)。

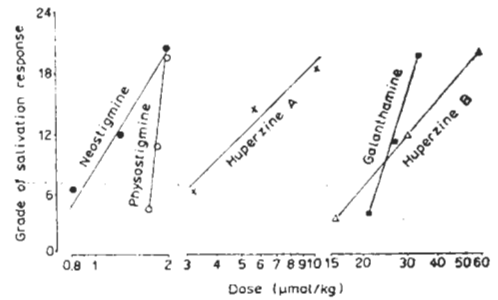


Fig 4. Comparative effect of 5 ChE inhibitors on salivation response in mice. 6 mice were used at each dose group.

Tab 3. Therapeutic indices of 5 ChE inhibitors

Drugs	Mice ($\mu\text{mol/kg}$, ip)			Rats ($\mu\text{mol/kg}$, iv)		
	Acute LD_{50}	ED_{50} *	$\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$	Acute LD_{50}	ED_{50} †	$\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$
Huperzine A	7.4 (6.6-9.1)	0.32 (0.31-0.33)	23.1	10.2 (9.5-11.2)	0.14 (0.13-0.15)	72.9
Huperzine B	98 (94-102)	3.7 (3.6-3.9)	26.5	171 (166-176)	0.58 (0.53-0.63)	294.8
Neostigmine	2.31 (2.25-2.38)	0.27 (0.26-0.28)	8.6	0.85 (0.82-0.89)	0.025 (0.024-0.026)	34.0
Physostigmine	1.9 (1.7-2.4)	0.50 (0.47-0.52)	3.8	1.22 (1.08-1.38)	0.17 (0.16-0.18)	7.2
Galanthamine	-	-	-	33.5 (30.0-37.2)	0.93 (0.89-0.99)	36.0

*Half of the mice appeared fasciculation in two hind paw within 30 min after administration. † 50% increase of amplitude of muscle contraction, Number in parenthesis means 95% fiducial limits

急性毒性及治疗指数 中毒剂量的Hup-A和B,均产生流涎、流泪、全身肌纤维颤搐、呼吸抑制、窒息死亡。死亡前有持续抽搐。小鼠的单次ip观察72h的LD₅₀剂量为: Hup-B>Hup-A>Neos>Phys。治疗指数以Hup-B和A最大。大鼠单次iv LD₅₀剂量为: Hup-B>Gal>Hup-A>Phys>Neos, 治疗指数则为: Hup-B>Hup-A>Gal>Neos>Phys(表3)。

对兔脑电的作用 兔在安静环境下, 皮层脑电图主要为频率13-17次/s, 波幅50-250 μV的脑电波, 间隔出现频率为2-4次/s, 波幅为100-250 μV的梭形波。iv Hup-A 0.05 mg/kg 或 Hup-B 0.5 mg/kg 后, 分别于6.6±1.4 min 和 8.3±2.5 min 出现低幅快波, 作用各持续11±8 min 和 37.0±0.7 min, Hup-B 出现作用比Hup-A稍慢, 但持续时间明显比Hup-A长(p<0.01)。兔先iv MA 4 mg/kg, 再iv Hup-A 和 B, 对脑电仍有激活作用。iv Atr 2 mg/kg 后, 上述低幅快波迅即为高幅慢波所取代(图5)。

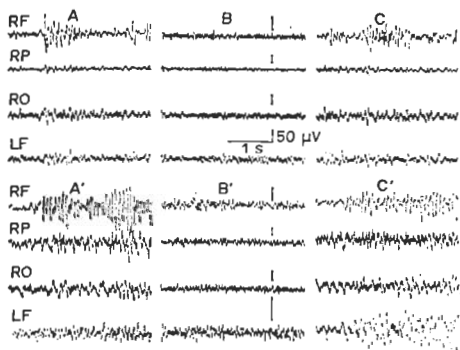


Fig 5. Activation effect of huperzine A(Hup-A) 0.05 mg/kg and huperzine B (Hup-B) 0.5 mg/kg iv on electrocorticogram in rabbits. A, A', methylatropine (MA) 4 mg/kg iv; Hup-A(B) and Hup-B (B') 10 and 1 min after MA administration, C, C': Atropine 2 mg/kg iv 4 min after Hup-A and 18 min after Hup-B administration. Electrode over right frontal (RF), right parietal (RP), right occipital (RO) and left frontal (LF).

讨 论

体外 ChE 抑制试验观察到⁽²⁾Hup-A 对

AChE 的抑制作用强于 Neos 及 Phys, 而对 BuChE 的抑制作用则远弱于后两者, 表明 Hup-A 对参与体内生理活动的 AChE 有选择性抑制作用, 本文离体与整体神经肌肉标本实验却未得到类似结果。Hup-A 对电刺激神经产生的肌肉收缩的加强作用均弱于 Neos, 其原因可能与 Hup-A 和 Neos 对慢性去神经支配的膈肌作用存在差异有关, Hup-A 对慢性去神经支配膈肌无直接兴奋作用, 而 Neos 却有兴奋收缩作用, 提示 Hup-A 加强肌肉收缩作用主要通过抑制神经肌肉接头处的 AChE, 使 ACh 水平升高, 而 Neos 除抑制 ChE 外, 还有直接兴奋骨骼肌 N₂ 胆碱能受体⁽⁶⁾作用的参与。由 ig 途径给药, Hup-A 加强肌肉收缩作用明显优于 Neos, Hup-A 的有效兴奋剂量比之 iv 途径仅提高 1.2 倍, 而 Neos 需提高 41 倍, 表明 Hup-A 能很好地从胃肠道内被吸收而发挥作用。用氘标记 Hup-A 进行体内过程研究的结果表明, 其 ig 生物利用度为 98% (待发表资料), 与本文结果是相一致的。从治疗指数来看, Hup-A 在比较研究的 5 个 ChE 抑制剂中属较大, Hup-A 使小鼠产生流涎作用的剂量远大于 Neos 及 Phys, 提示它对 M 胆碱系统的作用弱于后两者, 上述结果提示 Hup-A 用于治疗重症肌无力症时, 可能比 Neos 更为安全。经临床对重症肌无力症患者进行治疗, 观察到改善肌无力症优于 Neos, 而副反应低于 Neos⁽⁷⁾, 与本文试验结果是相吻合的。

Hup-A 与 B 均能使兔自发脑电出现低幅快波, 此作用可为 Atr 所翻转, 但预先 iv MA 则无阻断作用, 表明 Hup-A 与 B 不同于 Neos 均能通过血-脑屏障, 进入中枢而发挥作用。本实验室在迷宫试验中也证实 Hup-A 与 B 具有明显的中枢作用, Hup-A 对大鼠⁽⁸⁾及小鼠(待发表)的学习、记忆巩固与记忆再现过程均有促进作用, Hup-A 加强学习、记忆功能作用主要与脑内 M 胆碱系统有关⁽⁸⁾, 提示 Hup-A 除用于外周改善肌无力等症外, 还可能用于改善或治疗因脑内胆碱能功能衰减引起的一些疾

患, 临床初步试验已获得令人鼓舞的结果⁽⁹⁾。

Hup-B 对 AChE 的抑制作用, 加强肌肉收缩以及对脑电的激活作用强度虽然仅分别为 Hup-A 的 1/10, 1/4 和 1/10, 对 AChE 的抑制和加强肌肉收缩作用则分别为 Gal 的 3 与 1.5 倍。Hup-B 对 BuChE 的抑制作用弱于 Neos、Phys 和 Gal 而与 Hup-A 相接近, 因此它对 AChE 同样有选择性抑制作用。加强肌肉收缩试验结果表明, Hup-B 作用持续时间最长, ig 途径给药能很好地吸收, 它激活 EEG 作用的持续时间也比 Hup-A 长, ig 或 ip Hup-B 对小鼠的学习与记忆功能均有明显的促进作用(待发表), Hup-B 的治疗指数大于 Hup-A 和 Phys, 因此, Hup-B 临床应用的前景值得探讨。

致谢 朱晓东、李建华、冯洁同志参加部分技术工作。

参 考 文 献

1 Liu JS, Yu CM, Zhou YZ, et al. The struc-

tures of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. *Can J Chem* 1986; 64 : 837

- 2 王月娥、岳冬贤、唐希灿。石杉碱甲的抗胆碱酯酶作用。中国药理学报 1986; 7 : 110
- 3 徐泓、唐希灿。石杉碱乙的抗胆碱酯酶作用。同上 1987; 8 : 18
- 4 Bülbring E. Observation on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol* 1946; 1 : 38
- 5 李宝华、沈德莉。室温对肾上腺素和去甲肾上腺素所致小鼠流泪和流涎的影响。中国药理学报 1982; 3 : 243
- 6 Elmqvist D, Thesleff S. A study of acetylcholine induced contracture in denervated mammalian muscle. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1960; 17 : 84
- 7 程源深、吕传真、应智林、倪望云、张慈禄、桑国卫。石杉碱甲对 128 例重症肌无力症的疗效观察。新药与临床 1986; 5 : 197
- 8 唐希灿、韩怡凡、陈小萍、朱晓东。石杉碱甲对大鼠辨别学习与记忆再现的作用。中国药理学报 1986; 7 : 507
- 9 张慈禄。石杉碱甲治疗老年性记忆功能减退的临床观察。新药与临床, 1986; 5 : 260

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Mar, 8 (2) : 117-123

Effects of huperzine A and B on skeletal muscle and electroencephalogram

YAN Xiao-Fang, LU Wei-Hua, LOU Wei-Jian, TANG Xi-Can

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Both huperzine A and B (Hup-A and B) are new alkaloids isolated from Chinese herb *Huperzia serrata*. We have demonstrated that Hup-A and B are reversible ChE inhibitors exhibiting selective inhibition on AChE. This paper presents evidences that Hup-A and B potentiated the muscle contraction and caused EEG activation. In rat's isolated phrenic nerve-dia-

phragm preparation, Hup-A, B, neostigmine (Neos), physostigmine (Phys) and galanthamine (Gal) were examined in molar concentrations, 0.35 $\mu\text{mol/L}$ Hup-A or 2.24 $\mu\text{mol/L}$ Hup-B increased the amplitude of muscle contraction in 10 min by 19 and 21%, while at a concentration of 0.5 $\mu\text{mol/L}$ and 9.5 $\mu\text{mol/L}$ the increases were 70 and 81%, respectively. There were

good concentration-response relationships. The order of potentiative activity was Phys > Neos > Hup-A > Gal > Hup-B. In the isolated and chronically denervated hemi-diaphragm-muscles of the rats, ACh 0.15 $\mu\text{mol/L}$ and Neos 20 $\mu\text{mol/L}$ produced reversible contractures, but Hup-A and B (100 $\mu\text{mol/L}$) did not. By using anesthetized rat's sciatic-tibialis preparation, the order of potentiative action in muscle contraction was Neos > Hup-A > Phys > Hup-B > Gal after iv administration, conversely, the potentiative activity of Hup-A was more potent than that of Neos when administration ig. The anti-curare activity was Neos > Hup-A > Phys > Hup-B > Gal. Salivation of mice was graded visually (0, 1, 2, 3 and 4). Dose-response curves for salivation indicated that both Hup-A and B were less potent than that of Neos and Phys. In experiments performed on unanesthetic rabbit with intact

brains, Hup-A 0.05 mg/kg produced an alert EEG pattern which started within 6.6 ± 1.4 min after iv and lasted 11 ± 8 min, atropine 2 mg/kg antagonized this effect but MA did not. The same effect was also observed with Hup-B at the dose of 0.5 mg/kg, but its action duration (37 ± 1 min) was longer than that of Hup-A. The order of therapeutic index was Hup-B > Hup-A > Neos > Phys in mice and was Hup-B > Hup-A > Gal > Neos > Phys in rats. These results indicate that Hup-A and B should be of therapeutic value for treatment some disease concerning with functional deficiency of peripheral and central cholinergic system.

KEY WORDS huperzine A; huperzine B; neostigmine, physostigmine, galanthamine; tubocurarine; cholinesterase inhibitors; salivation; muscle contraction; electroencephalography