

北乌头总生物碱的抗组胺作用

杨毓章 刘世芳 (内蒙古医学院药理教研组, 呼和浩特)

提要 总碱及乌头碱在离体豚鼠回肠有抗组胺及抗乙酰胆碱作用, 抗组胺效力远比异丙嗪为弱。总碱对鸡蛋白致敏豚鼠离体回肠的收缩有对抗作用。总碱对猫有降压作用, 剂量加大, 降压显著而持久。猫静注总碱 1—5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 不能对抗组胺的降压反应。小鼠腹腔注射总碱求得 LD_{50} 为 $98 \pm 6 \mu\text{g}/\text{kg}$, 豚鼠腹腔注射 LD_{50} 为 $0.14 \pm 0.05 \text{ mg}/\text{kg}$ 。

关键词 北乌头总生物碱; 乌头碱; 抗组胺; 豚鼠回肠; 降压作用; 急性 LD_{50} 。

中药草乌、川乌及附子均含乌头碱类生物碱⁽¹⁾。此类生物碱有抗炎^(2,3)及局部麻醉作用⁽⁴⁾, 而其抗组胺作用较少报道。为此, 本文研究了北乌头总生物碱(本文简称总碱)的抗组胺作用。

材料及方法

所用中药草乌, 经内蒙药检所鉴定为北乌头(*Aconitum kusnezoffii* Reichb)的块根。从中提得总碱含量 0.9%。以乌头碱(E. Merck 厂出品)为对照, 进行氧化铝薄层层析, 在总碱中分开 4 个点, R_F 值分别为 0.14, 0.32, 0.48 和 0.66, 乌头碱的 R_F 值为 0.48, 说明乌头碱也是总碱中的一种成分。

总碱及乌头碱先用适量 2% HCl 溶解, 再加蒸馏水配成 10^{-3} 溶液, pH 约为 3。取 10^{-3} 总碱 0.1—0.4 ml 加入 10 ml 台氏液中后, 则 pH 约为 8。二磷酸组胺系瑞士 Fluka 厂出品, 氯化乙酰胆碱系上海新亚药厂出品。二药先配成 10^{-3} 溶液, 实验时以台氏液稀释成为 10^{-6} 浓度。盐酸异丙嗪注射液系上海第十制药厂出品。用改良的 Magnus 法进行离体豚鼠回肠描画。

结果及讨论

一、总碱的抗组胺作用 离体豚鼠回肠—

段, 置于 35°C 的 10 ml 台氏液中, 10—20 min 后, 描记 3 次恒定的 10^{-6} 组胺收缩曲线作为对照。随后, 于台氏液中加入总碱, 使浴管中总碱浓度为 1×10^{-5} (小剂量), 5 min 后, 换入含同量总碱的 10^{-6} 组胺台氏液 10 ml, 描记给药后组胺收缩曲线。随后, 再次描记正常组胺收缩曲线, 其高度应与原对照曲线相近。增加总碱剂量, 同法描记含总碱浓度为 2×10^{-5} (中剂量) 及 4×10^{-5} (大剂量) 的 10^{-6} 组胺收缩曲线, 其高度依次降低, 见图 1。

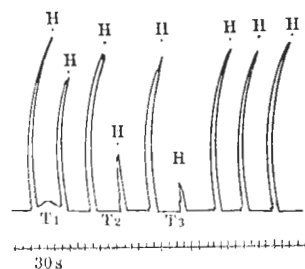


图 1 总碱对离体豚鼠回肠的抗组胺作用
H: 10^{-6} 的组胺 T₁: 1×10^{-5} 的总碱
T₂: 2×10^{-5} 的总碱 T₃: 4×10^{-5} 的总碱

同法试验不同浓度的乌头碱及异丙嗪, 它们都出现类似的抑制作用; 计算各药抑制%的平均值, 结果见表 1。

计算各药的直线回归方程, 作直线平行性测验, 结果直线性显著, 相互平行性成立; 可见总碱及乌头碱皆有与异丙嗪性质一致的抗组胺作用。计算各药的 ED_{60} , 总碱为 1.5×10^{-5} , 乌头碱 3.9×10^{-5} 异丙嗪为 7.6×10^{-10} ; 效力对比, 总碱效力约为异丙嗪的 5×10^{-5} 倍, 约为乌头碱的 2.7 倍。

表 1 3 种药物的抗组胺作用($\bar{x} \pm SE$)

药 物	豚鼠数	剂量浓度	抑制率 (%)
总 碱	5	1×10^{-5}	38 ± 9
		2×10^{-5}	60 ± 8
		4×10^{-5}	74 ± 4
乌 头 碱	5	1×10^{-5}	19 ± 4
		2×10^{-5}	32 ± 4
		4×10^{-5}	51 ± 6
盐酸异丙嗪	5	2×10^{-10}	18 ± 4
		4×10^{-10}	32 ± 4
		8×10^{-10}	53 ± 5

二、总碱对抗鸡蛋蛋白致敏豚鼠离体回肠收缩的作用 以自制 5% 鸡蛋蛋白粉溶液 1 ml 肌肉注射一次致敏豚鼠。5—6 周后, 取该豚鼠鸡离体回肠两段(A 段及 B 段)先用 A 段描记 3 次恒定的 10^{-6} 组胺收缩曲线, 换洗后, 加入鸡蛋蛋白溶液, 使浓度为 10^{-4} 。回肠缓慢收缩, 记录曲线, 按下式计算曲线相对高度%。

$$\text{相对高度}\% = \frac{10^{-4} \text{鸡蛋蛋白曲线高度}}{10^{-6} \text{组胺曲线高度}} \times 100$$

再用 B 段, 亦先描记 3 次恒定的 10^{-6} 组胺收缩曲线。换洗后, 先加入总碱, 使其浓度为 1×10^{-5} 。5 min 后, 再加入同上量的鸡蛋蛋白溶液, 描记给药后 10^{-4} 鸡蛋蛋白收缩曲线。同法计算给药组曲线相对高度%。

试验 6 只豚鼠, 计算相对高度% 的平均值, 对照组为 $64 \pm 10\%$, 给药组为 $22 \pm 6\%$, 差异非常显著($P < 0.01$) 说明总碱对鸡蛋蛋白致敏豚鼠回肠收缩有对抗作用。

三、总碱的抗乙酰胆碱作用 描记离体豚鼠回肠 3 次恒定的 10^{-6} 乙酰胆碱收缩曲线作为对照, 同前法依次描记低、中、高 3 种浓度的总碱及乌头碱对抗 10^{-6} 乙酰胆碱的收缩曲线, 计算抑制率的平均值。计算两药的直线回归方程, 划出直线。见图 2。

直线平行性试验, 二药直线性显著, 相互

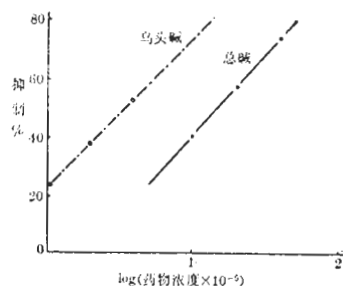


图 2 总碱及乌头碱的抗乙酰胆碱作用

平行。计算 ED_{50} , 总碱为 1.4×10^{-6} , 乌头碱为 3.6×10^{-8} , 效力对比, 乌头碱为总碱的 4 倍。

前述实验总碱有抗组胺作用, 本项实验总碱有抗乙酰胆碱作用, 二药的 ED_{50} 基本相等。已知抗组胺药皆有阿托品样作用, 反之, 有阿托品样作用的药物亦有抗组胺作用, 但对抗二者的效力常有差异。本实验提示总碱抗 10^{-6} 组胺与抗 10^{-6} 乙酰胆碱效力相似, 可见是非特异性的对抗。

四、总碱对猫血压的影响 猫 5 只乌拉坦腹腔麻醉, 颈动脉插管描记血压, 由股静脉给药。先给不同剂量的组胺(0.25, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 再分别给小(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 中(2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 大(4—5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 3 种剂量的总碱。注后 2 和 20 min 重复上述组胺剂量, 前后对比之。

结果表明, 静注总碱 1—2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 出现快速, 短暂中度降压。静注 4—5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, 降压缓慢, 显著而持久。其中一猫血压降至 0 而死。在静注总碱 1—5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的基础上, 不能对抗组胺的降压反应。

文献中, 草乌头粗碱及熟附片煎剂静注时引起猫、狗血压下降^(5,6), 本项结果与之相似, 因含同类生物碱之故。实验中总碱不能对抗组胺的降压反应, 推测由于总碱抗组胺效力低, 如增加剂量, 其本身引起剧烈降压反应, 因而不能对抗组胺的降压反应。

五、总碱的急性毒性 17—25 g 小白鼠, 雌雄皆有, 腹腔给药, 观察 48 h, 按 Kärber 氏法测得总碱的 LD_{50} 为 $98 \pm 6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

豚鼠 200—370 g, 同法测得 24 h 总碱LD₅₀ 为 0.14±0.05 mg/kg.

致谢 乌头碱系中国科学院上海药物研究所朱任宏教授赠

参 考 文 献

1 陈 熾、朱元龙、朱任宏. 药学学报 1965 年 7 月;

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1(2):131—133

ANTI-HISTAMINIC EFFECTS OF TOTAL ALKALOIDS OF *ACONITUM KUSNEZOFFII* REICHB.

YANG Yu-zhang, LIU Shi-fang

(Department of Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote)

ABSTRACT The antihistaminic and anti-acetylcholinic effects of the total alkaloids of *Aconitum kusnezoffii* Reichb. on isolated guinea pig ileum were demonstrated. Aconitine showed the same actions. Their antihistaminic potency was much weaker than that of promethazine. The contraction of guinea pig ileum induced by egg albumin could be antagonized by the total alkaloids.

The hypotensive response of histamine on cats could not be antagonized by total

12 (7): 435

2 杨煜荣、耿慕筠、张福全、刘维新、姚林富、郑松琴. 药学学报 1966 年 8 月; 13 (8): 573

3 李德兴、王幼林、高长忠. 药学学报 1966 年 2 月; 13 (2): 101

4 金国章、胥 彬. 药学学报 1957 年 1 月; 5 (1): 39

5 Chu HP. *Chin J Physiol* 1927 Jan; 1 (1): 7

6 刘天培、潘鑫鑫. 药学学报 1966 年 4 月; 13 (4): 250

alkaloids (iv 1—5 μg/kg). The total alkaloids lowered the blood pressure of cats. At higher doses the decrement became more significant and persistent.

The ip LD₅₀ of the total alkaloids was 98±6 μg/kg in mice and 0.14±0.05 mg/kg in guinea pigs.

KEY WORDS total alkaloids of *Aconitum kusnezoffii*; aconitine; antihistamine; guinea pig ileum; hypotension; acute LD₅₀