

# 延胡索的藥理研究

## VII. 延胡索乙素对狗胃液分泌的影响及其催眠作用

唐希灿 金国章 胥彬

(中国科学院藥物研究所)

本文作者曾报导过一系列有关延胡索乙素(*dl*-tetrahydropalmatine, 简称乙素)的藥理工作<sup>[1-5]</sup>;已推荐临床試用,发现它对内脏疾病的鈍痛有良好的鎮痛作用,对潰瘍病人的止痛效果也令人滿意<sup>[6]</sup>,因此乙素对胃液分泌是否有影响,成为内科上急需了解的問題,很有必要从动物試驗加以观察。此外,当病人应用乙素后,常出現催眠作用,本文作者虽报导过乙素对不同动物都有催眠作用<sup>[4,5]</sup>,但在多次給药后,是否会因耐受性而使催眠作用減弱,也是需要了解的問題,本文即报导这方面的工。

### 材 料 和 方 法

延胡索乙素是本所中藥室提取精制而成的中性硫酸盐,淡黄色結晶,易溶于水,pH約为5,熔点 218—220°C。

实验用体重 8—13 公斤的雌性狗 3 条,按文献报导方法<sup>[7]</sup>,用无菌手术在动物身上制成永久性 Thomas 改良式 Павлов 小胃,于手术后 1 星期开始訓練动物站架,完全适应后即开始实验。实验时在狗小胃瘻管外接一玻璃漏斗,下連一帶有刻度的試管,为收集胃液用。固定动物飼料,在每次实验前 17 小时停止喂食,每天試驗一次,每次实验先观察半小时,在无分泌的情况下喂以 100 克熟肉,以引起胃液分泌,同时开始收集胃液,每 15 分钟取 1 次,連續 4 小时。給药試驗时,喂肉后即皮下注射乙素,再收集胃液。此外还測定每小时胃液的酸度(游离酸、总酸)和消化力。前者取 1 毫升胃液,用 0.1N NaOH 滴定。后者按 Mett 方法測定<sup>[8,9]</sup>,在帶有号碼的小試管内放入 1 毫升胃液并加入 3 毫升 0.3% 盐酸稀释,内放 2 厘米长蛋白管 2 段,置于 37°C 温箱内消化 24 小时,然后測量被消化的蛋白量,并換算成酶单位。

用呼吸描記带縛于动物胸部,借助于馬利气鼓,将动物呼吸記錄于烟鼓紙上。

### 結 果

#### 一、对胃液分泌的影响

##### (1) 单次給药試驗

1 号和 2 号狗在正常对照試驗稳定后,各皮下注射乙素 20 毫克/公斤,在給药前 1 天,两狗 4 小时的胃液分泌总量分别为 71 和 24 毫升,給药后 4 小时胃液分泌总量分别为

71 和 27 毫升。胃液第 1、第 2 小时分泌量，在给药前一天时，1 号狗各为 30 和 18 毫升，2 号狗各为 12 和 6 毫升；给药后，前者各为 24 和 20 毫升，后者各为 12 和 7 毫升。上列结果与给药前相比，相差都不明显。

3 号狗皮下注射乙素 80 毫克/公斤，共进行了 2 次试验。该动物在给药前先进行 8 次正常对照观察，其 4 小时胃液分泌总量平均为  $54 \pm 12$  毫升，每小时胃液分泌量依次为  $16 \pm 4$ ,  $16 \pm 4$ ,  $13 \pm 4$ ,  $9 \pm 3$  毫升(表 1)。在第 1 次给药后，4 小时胃液分泌总量受到显著抑制，从 54 毫升减少到 17 毫升，4 小时内以第 1、第 2 小时减少得最明显，前者约减少了 15 毫升，后者约减少 14 毫升。胃液酸度在第 2、第 4 小时有较明显的减弱(第 1 小时胃液酸度因胃液太少未测)。胃液分泌于给药后第 3 天接近恢复正常。7 天后，重复注射乙素 80 毫克/公斤，上述抑制现象仍然可以观察到。给药后 4 小时胃液分泌总量比给药前 3 天对照观察约减少 27 毫升(表 1)，并以第 2、第 3 及第 4 小时减少较明显；与此同时，第 2、第 3 小时的游离酸与总酸也有明显减弱，分别由 139, 138, 149, 144 毫升减少到 105, 69, 109, 76 毫升(表 2)。在给药前 2 天胃液消化力的 4 小时平均数依次为 1894, 1978, 1216, 658 酶单位，给药后各减少到 506, 290, 137, 460 酶单位，以第 1、第 2、第 3 小时减少较多(图 1)。上述抑制影响在停药后第 1 天趋向恢复正常。

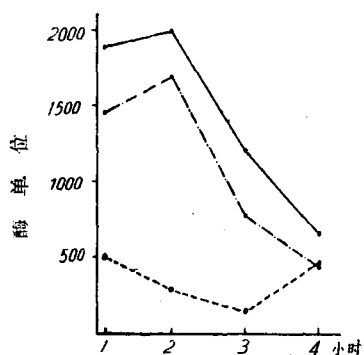


图 1 皮下注射延胡索乙素 80 毫克/公斤对 3 号狗胃液消化力的影响

说明：—— 给药前 2 天平均数。  
 ----- 给药日。  
 ..... 给药后第 1 天。

表 1 皮下注射延胡索乙素 80 毫克/公斤对 3 号狗胃液分泌量的影响

实验项目	实验次数	胃液分泌量, 毫升/小时				4 小时总量, 毫升
		1	2	3	4	
给药前对照 $\bar{x} \pm SD$	8	$16 \pm 4$	$16 \pm 4$	$13 \pm 4$	$9 \pm 3$	$54 \pm 12$
第 1 次给药	1	0.4	2	12	3	17.4
给药后第 3 天	1	17	20	13	8	58
第 2 次给药前 3 天对照 $\bar{x} \pm SD$	3	$9 \pm 2$	$12 \pm 5$	$13 \pm 3$	$9 \pm 3$	$43 \pm 6$
第 2 次给药	1	7	3	2	4	16
给药后第 1 天	1	13	19	14	10	56

[注]  $\bar{x} \pm SD$  为平均数士标准差。

表 2 皮下注射延胡索乙素 80 毫克/公斤对 3 号狗胃液酸度的影响

实验项目	实验次数	胃液酸度, 毫升/小时							
		1		2		3		4	
		游离酸	总酸	游离酸	总酸	游离酸	总酸	游离酸	总酸
给药前 3 天平均数	3	132	143	139	149	138	144	133	143
给药日	1	126	134	105	109	69	76	120	128
给药后第 1 天	1	132	141	134	146	140	148	140	150

[注] 表中数字为滴定中和 100 毫升胃液所需的  $1/10 N$  氢氧化钠毫升数。

## (2) 多次給藥試驗

1 号和 2 号狗在給藥前的 10 天对照試驗中, 4 小时内胃液分泌平均总量各为  $70 \pm 14$  和  $26 \pm 4$  毫升。在每一天相同的 1 小时内, 胃液分泌量略有波动。在对照試驗稳定后, 各皮下注射乙素 40 毫克/公斤連續 12 天, 第 1 号狗在 12 天連續給藥过程中, 4 小时的胃液分泌量有些波动。在給藥期第 8 天时胃液分泌总量比正常对照期間減少較多, 第 7、第 8、第 10 三天的第 1 小时的胃液分泌量也有明显減少約 15—20 毫升(表 3), 在其他試驗期間胃液分泌量減少并不多。在試驗过程中胃液酸度的变化不明显。胃液消化力仅在第 7、第 8、第 12 天的第 1 小时有些減弱。停藥后第 2 天, 胃液分泌趋于恢复正常。

在 2 号狗的 12 天連續給藥过程中, 仅在第 6、第 11 天的第 1 小时胃液分泌量略有減少, 此时胃液消化力有相应減弱現象, 对酸度无明显的变化。停藥后第 1 天胃液分泌即趋向恢复, 且較对照略有增加。

表 3 每天皮下注射一次延胡索乙素 40 毫克/公斤, 共 12 天对狗胃液分泌量的影响

实验項目	实验天数	1 号 狗					2 号 狗				
		胃液分泌量, 毫升/小时				4 小时 总量毫升	胃液分泌量, 毫升/小时				4 小时 总量, 毫升
		1	2	3	4		1	2	3	4	
給藥前 $\bar{x} \pm SD$	10	$29 \pm 7$	$19 \pm 3$	$13 \pm 3$	$9 \pm 3$	$70 \pm 14$	$10 \pm 3$	$8 \pm 2$	$5 \pm 3$	$3 \pm 0.2$	$26 \pm 4$
給 藥 期	1	21	14	14	12	61	13	8	5	3	29
	2	23	17	13	6	59	9	11	8	3	31
	3	26	18	13	7	64	13	9	5	4	31
	4	29	20	12	7	68	10	10	6	5	31
	5	20	14	16	10	60	12	11	6	4	33
	6	27	17	14	8	66	6	11	6	4	27
	7	14	12	16	10	52	8	12	7	5	32
	8	8	13	8	5	34	10	10	7	4	31
	9	21	21	15	9	66	8	12	5	4	29
	10	15	20	17	9	61	11	8	6	4	29
	11	22	16	10	6	54	4	10	8	4	26
	12	24	15	12	6	57	10	11	6	4	31
停藥后	1	27	13	11	6	57	16	11	6	4	37
	2	31	19	11	10	71	13	10	7	5	35

[注]  $\bar{x} \pm SD$  为平均数士标准差。

## 二、催眠作用

狗 2 只(1 号、2 号)皮下注射乙素 20 毫克/公斤, 于給藥后 30 分钟出現断續瞌睡, 約維持 60 分钟。每天給乙素 40 毫克/公斤, 作連續 12 天的观察, 催眠作用一般約在給藥后 5—20 分钟内出現。作用持續時間变化較大, 1 号狗在第 1、第 2 天給藥后分別为 89 和 85 分钟, 在第 4 天給藥后, 催眠作用的時間減少到 47 分钟, 于第 5 天又增加到 72 分钟, 此后催眠作用有些波动, 在第 11 天給藥后又重新出現明显減弱。第 2 号狗在第 1、第 2 天給藥后, 催眠作用持續時間为 77 和 85 分钟, 在第 5 天給藥后作用減弱, 此后也有些波动, 总的是趋于減弱(图 2)。



图2 每天皮下注射一次延胡索乙素40毫克/公斤,共12天对狗催眠作用的变化

说明: 实线——1号狗。  
虚线----2号狗。

持续40—100分钟。剂量增大到80毫克/公斤时,动物于给药后20分钟痛觉消失,约持续120分钟。

上述催眠作用的减弱,在3号狗单次给药80毫克/公斤的实验过程中也观察到。第一次给药后催眠时间为157分钟,在间隔7天后的第二次给药时减为115分钟。

### 三、对呼吸的影响及其他

上述3只狗的正常呼吸为10—18次/分钟。单次给乙素20及80毫克/公斤,或每天给乙素40毫克/公斤共12天的过程中,对动物的呼吸都无明显影响。

上述3只狗在第1次给小剂量乙素后,还观察到短暂的兴奋、急躁不安、乱叫等外观行为变化。而在第1次给大剂量后,除上述兴奋现象外,还有排便、攻击人等异常行为,并伴有颤抖出现。当重复给药或是增大剂量时,上述现象不再出现,或显著减弱。

用注射针头,在对照期或给药前刺刺动物后腿,都出现明显提足反应。给乙素后,上述反应不再出现。在40毫克/公斤剂量连续多次给药后,其镇痛时间约

## 讨 论

本文试验结果表明,乙素在镇痛有效剂量(20—40毫克/公斤)时,对具有Thomas改良式 Павлов 小胃狗的胃液分泌的影响是不明显的,在多次连续给药过程中仅偶有几天的第1小时胃液分泌量稍有减少。在一狗单次给80毫克/公斤时,胃液的分泌才出现显著抑制,但该剂量已远超过乙素的有效治疗剂量。因此推论乙素在一般治疗剂量范围内用于胃溃疡病人的止痛时,将不会带来不良的副作用。

文献曾报导过普罗梅多尔(promedolum)在小剂量时就能使具有 Павлов 小胃狗的胃液分泌及呼吸受到显著抑制<sup>[9]</sup>,而乙素在镇痛有效剂量时对胃液分泌的影响并不显著,是一个值得注意的优点。此外我们还观察到乙素在单次小剂量和大剂量或是多次连续给以镇痛有效剂量时,对完全处于清醒状态下健康狗的呼吸没有显著影响,与过去我们在兔子所得到的试验结果是相符合的<sup>[3]</sup>。其他镇痛药如吗啡、利多尔(lydolum)、非那酮(phenadonum)<sup>[10-12]</sup>、普罗梅多尔在镇痛有效剂量时,同时也能抑制呼吸,而乙素则没有这种副作用。

本文作者曾报导过,在不同动物身上给予乙素以后,都表现出良好的镇静催眠作用<sup>[4-5]</sup>。乙素在临床应用于止痛时,也观察到能帮助病人入睡,增加睡眠深度,且无多梦及其他副作用<sup>[6]</sup>。本实验中也观察了此药对狗的催眠作用,并注意有无耐受现象。实验结果表明,在多次连续给药过程中,动物的催眠作用分别在给药几次后出现消减,此后有些波动,总是趋于减弱。这种产生耐药性的波动现象,过去我们在进行大白鼠镇痛耐药性试验时<sup>[2]</sup>也曾观察到。

## 摘 要

1. 实验用具有 Thomas 改良式 Павлов 小胃狗 3 只, 其中 2 只单次皮下注射乙素 20 毫克/公斤后, 对胃液分泌量没有显著影响。皮下注射 40 毫克/公斤連續 12 天, 胃液分泌总量无显著变化, 仅在給药的个别天数的第 1 小时的胃液分泌略有减少, 对胃液酸度及消化力的影响也不明显。另 1 只狗单次皮下注射 80 毫克/公斤, 在前后 2 次試驗中, 4 小时胃液分泌总量都受到显著抑制, 其中以第 1、第 2、第 3 小时减少最明显, 胃液酸度(游离酸、总酸)及消化力也有明显减弱现象。

2. 狗 2 只每天皮下注射乙素 40 毫克/公斤, 共 12 天。于給药后 5—20 分钟出现催眠作用, 催眠时间持續在 80 分钟左右。在給药几次以后有消滅现象, 以后又有回升, 至第 11、第 12 天时, 动物的催眠作用再度出现减弱, 有一定的耐受现象。

3. 单次皮下注射乙素 20 及 80 毫克/公斤或是 40 毫克/公斤多次給药, 对上述 3 只狗的呼吸都没有明显影响。

姚恩华同志参加部分技术工作。

## 参 考 文 献

- [1] 金国章、胥 彬, 延胡索的藥理研究 I. 延胡索素甲、乙和丑的鎮痛作用. 生理学报, 1957, 21, 150—157.
- [2] 胥 彬、金国章, 延胡索的藥理研究 II. 延胡索素乙和丑的耐藥性. 生理学报, 1957, 21, 158—162.
- [3] 金国章、陈瑞婷、王道宛、胥 彬, 延胡索的藥理研究 IV. 延胡索素乙和丑对循环和呼吸的影响. 藥学学报, 1958, 6, 26—32.
- [4] 金国章、邹 闕、唐希灿、陈瑞婷、胥彬, 延胡索的藥理研究 VI. 延胡索素乙对中枢神經系統的作用. 生理学报, 1960, 24, 110—120.
- [5] 金国章、唐希灿、胥 彬, 延胡索的藥理研究 V. 延胡索素乙的毒性和对平滑肌的影响. 藥学学报, 1960, 8, 186—192.
- [6] 楊英珍, 延胡索素乙硫酸盐鎮痛作用的初步临床观察(72 例报告). 上医学报, 1959, 第 6 期, 577—582.
- [7] 徐 科、向慧君、傅庆寿, 在狗胃大弯与小弯部同时制成托馬斯或海登汉氏小胃的手术法. 生理科学进展, 1958, 2, 98.
- [8] Васильев, Л. Л. и Ветюков, И. А., 人体及动物生理学大实验. 高等教育出版社, 1958, 172 頁.
- [9] Лисина, А. Ф., Влияние промедола на секрецию желудка и на секреторно-моторную функцию кишечника. Фармакол. и токсикол., 1959, 22, 62.
- [10] Chen, K. K. (陈克猷), Pharmacology of methadone and related compounds. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1948, 51, 83.
- [11] Yonkman, F. F., Pharmacology of demerol and its analogues. *ibid.*, 1948, 51, 59.
- [12] Reynold, A. K. and Randall, L. O., *Morphine & Allied Drugs*. 1957, p. 49.

## STUDIES ON THE PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF CORYDALIS

### VII. INFLUENCE OF CORYDALIS B ON GASTRIC SECRETION AND ITS HYPNOTIC ACTION IN DOGS

TANG XI-CAN, KIN KUO-CHANG AND HSU BIN

*(Institute of Materia Medica, Academia Sinica)*

#### ABSTRACT

Experiments were carried out on 3 dogs with a Thomas' modified Pavlov pouch. The gastric juice was collected for a period of 4 hours. Its acidity was titrated by 1/10 N NaOH and the digestive power was examined by means of Mett's method. In 2 dogs, a single subcutaneous injection of 20mg/kg of corydalis B had no marked influence on gastric secretion. When the dose was raised to 40 mg/kg/day and continued for 12 days, the gastric secretion, its acidity and digestive power did not show significant change, but in a few days the amount of first hour secretion was decreased. In another dog a single dose of 80 mg/kg caused a considerable reduction in the total amount of gastric secretion, especially in the first three hours. The gastric acidity (both total and free) and digestive power were also depressed.

In two dogs corydalis B was administered subcutaneously at the dosage of 40 mg/kg/day for 12 days. The hypnosis occurred 5—20 minutes following injection and was maintained for about 80 minutes. This action was weakened after several injections; thereafter it might be somewhat recovered, and finally, on the 11—12th days a new drop in the drug potency was observed. It is thus suggested that the tolerance to corydalis B may be developed.

A single subcutaneous injection of 20 or 80 mg/kg of corydalis B and multiple injections of 40 mg/kg produced no significant influence on respiration of the above-mentioned 3 dogs.