

鬧羊花和八里麻* (Rhododendron Molle Sieb. et Zucc.) 的鎮痛作用及毒性**

趙國舉 張覃沐 呂富華

(武漢醫學院藥理教研組, 漢口)

鬧羊花,又名羊躑躅,屬杜鵑科植物,藥用其花。相傳中醫的麻藥處方中多含有之^[1,2]。學者從其花中分離出鬧羊花毒素(Andromedotoxin,即Asebotoxin,^[3,4,5]),是一中性不含氮的成份。鬧羊花毒素的藥理作用曾由 Hardikar 氏^[3],朱恒璧氏^[6],Chu氏及How氏^[7],Moran 等氏^[8]及 Makomo 氏^[9]進行過一系列的研究。發現在哺乳動物可引起降壓,緩脈,嘔吐,呼吸抑制及橫紋肌麻痺。大劑量(35微克/公斤以上)可引起心臟傳導阻滯,心動過速,甚至心室纖維顫。由於腎上腺素釋放,亦可看到血壓升高。Moran 等^[10]更進一步証明了其降壓機制系通過對頸動脈竇加壓反射的抑制。

我組^[11]曾進行關於鬧羊花毒素的研究,發現其確有一定的鎮痛作用,唯其鎮痛指數(8.6)甚小,似不適於臨床應用。因中醫系用其生藥為麻藥,其鎮痛成份可能不僅鬧羊花毒素一種,乃進一步研究了鬧羊花及其果實幾種劑型的鎮痛作用及毒性。關於八里麻鎮痛作用的研究是受本省民間傳說“打倒地下爬,快尋八里麻”之啓示而進行的。

實驗材料

實驗所用的鬧羊花及八里麻,經鑑定認為系 *Rhododendron Molle Sieb. et Zucc.* 之花及果實。分別研成細粉作成混懸液**,浸劑,酏劑(去醇)進行實驗。阿片粉系由中國醫藥公司武漢分公司購得,內含嗎啡百分之十。

實驗方法及結果

(一)鬧羊花、八里麻的鎮痛作用 取小白鼠一批,不拘雌雄,體重在15—22克之間,實驗前空腹。用改良Reinhard. de Beer. Grewal氏電刺激小白鼠尾法^[12]測定了鬧羊花、八里麻幾種劑型不同劑量的鎮痛作用,並以阿片作對照。給藥前以刺激頻率70次/分,每次刺激時間為1/25秒及電壓為3.5伏特之電流,刺激小白鼠尾巴不超過三次有嘶叫者認為合格,平均每一劑量用合格小白鼠42—56隻進行實驗。均用灌胃給藥法,灌胃後30分、60分、90分、120分,分別測定其疼痛反應,凡連續刺激5次仍未嘶叫者,認為有鎮痛作用。計算其鎮痛百分率,並與淀粉懸液(對照)組比較,用統計學的方法與對照組比較其差別的顯著性,凡鎮痛百分率在14%以上者(機率 <0.05)即認為有鎮痛效力,結果如下:

* 鬧羊花果實之本省俗名。

** 1958年2月7日收到。

罌羊花粉混悬液 0.1 克/公斤时,無明显鎮痛效**十毫升之混悬液約含 0.5 克之阿拉伯膠力。剂量为 0.2 克/公斤时則出現明显鎮痛作用,待剂量达 0.5 克/公斤时,其鎮痛百分率高达 35.3 (圖 1),持續二小时。此时动物已表現安靜,嗜睡,稍出汗。一般在用藥后 30 分鐘作用达高峯,以后逐漸減弱。罌羊花浸剂或酞剂(去醇) 0.5 克/公斤的鎮痛作用比混悬液 0.2 克/公斤为小。

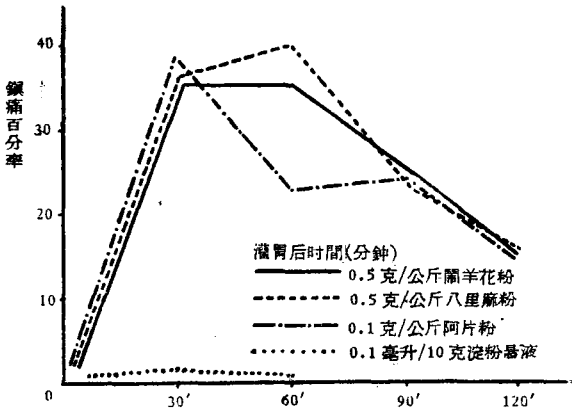


圖 1 罌羊花及八里麻混悬液的鎮痛作用

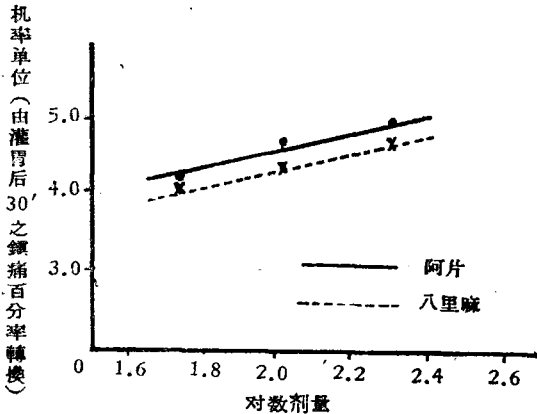


圖 2 八里麻及阿片混悬液鎮痛作用的比較

八里麻粉 0.025 克/公斤無明显鎮痛效力,当剂量为 0.05 克/公斤时則表現鎮痛效力;剂量达 0.2 克/公斤时鎮痛百分率已高达 37.0,再增加剂量不能明显增加其鎮痛效力,而毒性作用則显著增加。动物表現嗜睡,出汗,个别显示后肢輕癱。一般用藥 30 分鐘 (0.05, 0.2 克/公斤) 或 60 分鐘 (0.1, 0.5, 1.0 克/公斤), 作用达高峯 (圖 1), 以后漸減弱。八里麻酞剂或浸剂 0.5 克/公斤的作用比 0.1 克/公斤的粉剂为小。

阿片 0.025 克/公斤鎮痛作用不明显, 0.05 克/公斤表現明显鎮痛效力, 剂量增加其作用亦随之增加, 剂量达 0.2 克/公斤时其鎮痛效力即高达百分之五十(圖 2)。

(二)罌羊花、八里麻几种剂型之毒性試驗 取小白鼠一批, 体重在 15—24 克之間, 不拘雌雄, 实验前空腹, 按体重随机抽样分組, 分別用 Kärber 氏法測灌胃后罌羊花浸剂, 酞剂及八里麻浸剂, 酞剂之半数致死量 (LD₅₀)

及其 95% 可信限。至于罌羊花粉剂, 八里麻粉剂, 及阿片之半数致死量, 因藥物濃度(太稠)关系, 灌胃困难不能測定, 故只測定其最小致死量(MLD)結果如下:

罌羊花的 LD₅₀ 浸剂为 5.85 ± 0.83 克/公斤; 酞剂为 5.13 ± 0.75 克/公斤 (表 1); 八里麻的 LD₅₀ 浸剂为 8.63 ± 0.90 克/公斤; 酞剂为 6.26 ± 0.63 克/公斤 (表 2)。罌羊花混悬液, 八里麻混悬液及阿片混悬液之 MLD 分別为 3.4 克/公斤, 2.89 克/公斤及 1.5 克/公斤。

我們在小白鼠观察到; 罌羊花及八里麻的各种剂型在剂量为 0.5—1.0 克/公斤时, 动物表現安靜, 嗜睡, 出汗, 輕癱, 步态顛跛及呼吸抑制。少数有輕度抽搐。高于上述剂量則动物由于呼吸抑制而死亡, 死前或有陣攣性惊厥出現。一般在灌胃后 20 分鐘至 6 小时死亡, 6 小时后死亡很少, 可恢复正常。

表 1 關羊花酊劑及浸劑的 LD_{50} (24 小時後動物不再死亡)

| 酊劑劑量 | 動物數 | 24 小時 死亡數 | 死亡百分率 | 浸劑劑量 | 動物數 | 24 小時 死亡數 | 死亡百分率 |
|----------|-----|--------------|-------|----------|-----|--------------|-------|
| 10.0克/公斤 | 10 | 10 | 100 | 10.0克/公斤 | 10 | 10 | 100 |
| 8.0克/公斤 | 10 | 9 | 90 | 8.0克/公斤 | 10 | 7 | 70 |
| 6.4克/公斤 | 10 | 6 | 60 | 6.4克/公斤 | 10 | 6 | 60 |
| 5.12克/公斤 | 10 | 4 | 40 | 5.12克/公斤 | 10 | 3 | 30 |
| 4.1克/公斤 | 10 | 2 | 20 | 4.1克/公斤 | 10 | 2 | 20 |
| 3.28克/公斤 | 10 | 2 | 20 | 3.28克/公斤 | 10 | 1 | 10 |
| 2.6克/公斤 | 10 | 1 | 10 | 2.6克/公斤 | 10 | 0 | 0 |
| 2.08克/公斤 | 10 | 0 | 0 | | | | |

關羊花浸劑之 LD_{50} 為 5.85 ± 0.83 克/公斤

關羊花酊劑之 LD_{50} 為 5.13 ± 0.75 克/公斤

表 2 八里麻酊劑及浸劑的 LD_{50} (24 小時後動物不再死亡)

| 酊劑劑量 | 動物數 | 24 小時 死亡數 | 死亡百分率 | 浸劑劑量 | 動物數 | 24 小時 死亡數 | 死亡百分率 |
|----------|-----|--------------|-------|----------|-----|--------------|-------|
| 10.0克/公斤 | 10 | 10 | 100 | 14.1克/公斤 | 9 | 9 | 100 |
| 8.0克/公斤 | 10 | 8 | 80 | 12.0克/公斤 | 10 | 9 | 90 |
| 6.4克/公斤 | 10 | 4 | 40 | 10.2克/公斤 | 10 | 7 | 70 |
| 5.12克/公斤 | 10 | 3 | 30 | 8.67克/公斤 | 20 | 10 | 50 |
| 4.1克/公斤 | 10 | 1 | 10 | 7.37克/公斤 | 10 | 4 | 40 |
| 3.28克/公斤 | 10 | 0 | 0 | 6.26克/公斤 | 10 | 0 | 0 |

八里麻浸劑之 LD_{50} 為 8.63 ± 0.90 克/公斤

八里麻酊劑之 LD_{50} 為 6.26 ± 0.63 克/公斤

討 論

由以上資料看來，關羊花及八里麻的各種劑型均具有一定鎮痛作用。粉劑的作用較其他劑型為大，八里麻粉劑的作用最強。八里麻 0.1 克/公斤與阿片 0.05 克/公斤的作用相似，然八里麻的 MLD 較阿片為大（八里麻混懸液，阿片混懸液的 MLD 分別為 2.89 及 1.5 克/公斤）；根據鎮痛指數*（MLD/最小有效鎮痛量），八里麻粉劑的鎮痛指數與阿片相近（八里麻混懸液，阿片混懸液的鎮痛指數分別為 28.9, 30.0）。臨床上阿片的用量為 0.03—0.05，再根據 Schumann 氏^[13]鎮痛藥在臨床上所用劑量一般與實驗動物公斤體重相當，因此八里麻 0.1 克的鎮痛效力可能與阿片 0.05 克相當。此系推測，尚須證明。在動物試驗其不同於阿片者乃阿片劑量增加則作用增加，劑量達 0.2 克/公斤時，效力即達 50%，而八里麻 1.0 克/公斤尚較前者為差，關羊花更甚，且有毒性表現。

值得注意的是：關羊花毒素 (Andromedotoxin) 劑量高達 1.0 毫克/公斤，其皮下注射 15 分鐘後的鎮痛效力僅 29.4%（此時動物已明顯中毒，個別死亡）鎮痛指數亦甚小 (8.6)，而八里麻，關羊花的鎮痛指數推測遠較關羊花毒素為大，且效力亦較高。然而不管是生藥

* 因劑量濃度關係，灌胃困難不能測出 LD_{50} ，故此作為鎮痛指數，以資比較。其中最小有效鎮痛量是指作用較明顯時的劑量（如八里麻 0.1 克/公斤，30 分鐘後 27.7% 示鎮痛作用，阿片 0.05 克/公斤—26%）。

还是罂粟花毒素,其中毒表现类似^[9],因之使我们想到,是否罂粟花毒素主要仅是八里麻或罂粟花引起中毒的成份呢?是否其中除罂粟花毒素外还有其他有效镇痛物质呢?仅提供参考。本篇报导证实了八里麻民间传说的正确性。

摘 要

1. 罂粟花,八里麻的各种剂型均具有一定的镇痛效力,其中以八里麻粉的作用较大。
2. 叙述了罂粟花,八里麻各种剂型的LD₅₀或MLD。根据本实验八里麻的镇痛指数为28.9。

本文写作中承中国科学院植物研究所南京中山植物园代为鉴定所试的罂粟花及八里麻,又中国药学会武汉分会代为购得八里麻,谨此誌谢。

又我组助理技术员罗道英同志协助操作。

参 考 文 献

- [1] 吳謙:医宗金鑑,1749(清乾隆14年)。
- [2] 赵学敏:串雅内编,1759(清乾隆24年),人民卫生出版社影印,1956,11。
- [3] Hardikar, S. W.: *J. Pharmacol.*, 1922, **20**:17。
- [4] Eykman, J. F.: *Rec. Trav. Chim.*, 1882, **1**:224, via *Chin. J. Physiol.*, 1927, **5**:115。
- [5] Chou, T. Q.: *Chin. J. Physiol.*, 1927, **1**:157。
- [6] 朱恒璧:中华医学杂志,1934, **20**:110。
- [7] Chu, H. P. and How, G. K.: *Chin. J. Physiol.*, 1931, **5**:115。
- [8] Moran, N. C., Dresel, P. E., Perkins, M. E. and Richardson, A. P.: *J. Pharmacol.*, 1954, **110**:415。
- [9] Makomo K.: *Jap. J. Pharmacol.*, 1956, **6**:46。
- [10] Moran, N. C., Perkins, M. E. and Richardson, A. P.: *J. Pharmacol.*, 1954, **111**:459。
- [11] 張翠沐,赵国举,吕富华:生理学报1958, **22**:98。
- [12] 吕富华,方达超,張翠沐:中华医学杂志,1955, **41**:928。
- [13] Schaumann, O.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1952, **58**:216。

АНАЛГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И ТОКСИЧНОСТЬ НАО-ЯН-ХУА (罂粟花 *Rhododendron Molle* Sieb. et Zucc.) И БА-ЛИ-МА (八里麻)

Чжао Гуо-чжуй Чжан Тань-му Люй Фу-хуа

(Кафедра Фармакологии Уханьского медицинского института, Уханя, Китая)

Резюме

(1) Опыты проводились на белых мышах по улучшенному методу Reinhard, de Beer, Grewal's. Было установлено, что различные лекарственные формы НАО-ЯН-ХУА и БА-ЛИ-МА все проявляют анальгетическое действие. Среди них порошки БА-ЛИ-МА (плод НАО-ЯН-ХУА) обладают более сильным действием.

(2) На белых мышах была определена токсичность (LD₅₀ или MLD) различных лекарственных форм НАО-ЯН-ХУА и БА-ЛИ-МА. и LD₅₀ настоев НАО-ЯН-ХУА составляет 5.853 ± 0.826 г/кг, LD₅₀ настоек НАО-ЯН-ХУА — 5.125 ± 0.745 г/кг, LD₅₀ настоев БА-ЛИ-МА — 8.631 ± 0.904 г/кг, LD₅₀ настоек БА-ЛИ-МА — 6.259 ± 0.628 г/кг, MLD порошков НАО-ЯН-ХУА — 3.42 г/кг, MLD порошков БА-ЛИ-МА 2.89 г/кг, MLD порошков Опии — 1.5 г/кг, все при пероральном.

(3) Анальгетический индекс БА-ЛИ-МА составляет 28.9.