

丹参对中枢神经系统的抑制作用

张 慧 云 欧 阳 蓉

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

提要 丹参使小鼠安静、驯服, 对动物的自主活动有明显的抑制作用, 该作用与剂量大小成正比。与氯丙嗪和眠尔通合并应用, 使其作用增强。丹参抗惊厥作用不明显, 但对抗苯丙胺的精神运动兴奋作用却较明显。丹参虽然有明显的镇静作用, 但不能引起动物睡眠, 若与巴比妥类或非巴比妥类镇静催眠药合并应用, 可以非常明显的增强这些药物的催眠作用, 其作用与已知的安定药相似。

在祖国医学实践中, 丹参(*Salvia miltiorrhiza*, Bge)是经常使用的一种中药, 其养血安神作用在中药中有一定的代表性。千金翼方载: 丹参味苦寒, 无毒, 止烦满, 益气养血。近年报道丹参治疗各种类型的失眠效果较好, 在改善病人心烦、头痛、多汗及记忆力减退等症方面, 效果尤为明显。同时丹参与氯丙嗪、水合氯醛或阿米妥合并应用, 可使小白鼠的睡眠时间延长^[1,2]。由于丹参制剂临床多用于心血管疾病^[3-5], 故对其中枢作用研究不多。我们认为探索丹参对中枢神经系统的影响, 有助于阐明中医养血安神作用的实质。本文对丹参的中枢抑制作用进行了研究, 认为丹参有明显的安定作用。

方 法

动物均为瑞士种小白鼠, 雄性, 体重为 17~26 g, 仅急性毒性和给水合氯醛的动物, 实验的前一夜停食供水, 其余动物均不禁食。用 Miller 和 Tainter 的方法求半数致死剂量(LD₅₀)和半数睡眠剂量(SD₅₀)。

所用丹参制剂是本所植化室提供的水提、乙醇沉淀后的上清液, 贮于冰箱。使用时用生理盐水稀释成所需浓度, 并调至 pH 7。丹参剂量均按每公斤体重的生药克数(g/kg)计。苯丙胺、氯丙嗪、眠尔通、戊巴比妥、巴比妥和丹参均腹腔注射给药, 水合氯醛为口服。

小鼠自主活动^[6]系用本所自制的小鼠自主活动记录器, 每个记录盒内放一只或两只动物, 一组10只或20只小白鼠, 记录给药后 30~60 分钟后的自主活动, 每次记录 10 分钟, 用抑制百分率表示抑制作用的强度; 用活动指数 (实验组活动数/对照组活动数) 表示兴奋作用的强度。

$$\text{抑制百分率} = \frac{\text{对照组} - \text{实验组}}{\text{对照组}} \times 100$$

增强中枢神经抑制药的催眠、麻醉作用 寻找出不导眠或仅能使少数动物睡眠的几个中枢抑制剂的适宜剂量, 然后与不同剂量的丹参合并应用, 计算睡眠动物增加的数目。由于各催眠药出现作用的时间长短不一, 故合并给药的方法亦不相同。巴比妥 150 mg/kg, 或 125

mg/kg 注射后 30 分钟, 再注射丹参。注射丹参后 15~30 分钟, 再给水合氯醛 250 mg/kg 或戊巴比妥钠 25 mg/kg。

抗惊厥作用 注射丹参 30~60 分钟后, 由小鼠尾静脉注射咖啡因、戊四唑、士的宁和一叶萩碱, 容积不超过 0.1 ml/10g 体重, 速度为 10 秒; 士的宁腹腔注射时注射速度不限, 用上下法求半数惊厥剂量(CD₅₀)。

结 果

(一) 丹参的急性毒性和一般作用

用 200% 丹参溶液灌胃, 最大容积未引起明显毒性反应。注射丹参 0.5 g/kg 25 分钟左右, 动物安静, 活动减少; 5 g/kg 动物的眼睑下垂, 静卧, 活动明显减少; 20 g/kg 动物静卧, 颈、腹部接触桌面, 动物清醒, 保持对外界刺激的反应性; 剂量超过 60 g/kg 有少数动物呼吸深而慢, 共济失调, 进而翻正反射消失, 刺激时可睁目, 凡出现翻正反射消失的动物, 多数出现麻痹性抑制, 最后呼吸停止而死亡。丹参一次腹腔注射的半数致死量为 80.5 g±3.1 g/kg。

(二) 丹参对中枢神经的抑制作用

丹参 0.5 g/kg 使小鼠自主活动减少, 4 g/kg 使自主活动减少 60% 以上, 剂量增至 16 g/kg, 抑制率达 90% 左右, 多次重复, 结果一致, 由表 1 看出, 丹参对小鼠自主活动的抑制与剂量成正比。

氯丙嗪 0.5 mg/kg 其自主活动抑制率为 16%, 若与丹参 0.5 g/kg 合并应用, 抑制率为 69%, 氯丙嗪 1 mg/kg 抑制率为 49%, 与丹参 0.5 g/kg 合并应用, 抑制率为 84%。眠尔通 100 mg/kg 对自主活动无明显影响, 与丹参 0.5 g/kg 合并应用, 可显著增强眠尔通的抑制作用(表 1)。

表 1 丹参单用或与眠尔通合并应用对小鼠自主活动的影响

| 组 别 | 动物数 | 自由活动平均数±标准误 | 抑制率 |
|----------------------------|-----|-------------------------|-------|
| 对照组 | 20 | 271.1±41.3 | — |
| 丹 参 4 g/kg | 20 | 89.6±29.9* | 66.9 |
| 丹 参 8 g/kg | 20 | 74.2±13.7** | 72.7 |
| 丹 参 16 g/kg | 20 | 16.9±7.5*** | 93.7 |
| 对照组 | 10 | 304.5±30.5 | — |
| 眠 尔 通 100 mg/kg | 10 | 397.5±74.3 [△] | -30.0 |
| 丹 参 0.5 g/kg | 10 | 132.7±25.3 [△] | 56.4 |
| 丹参 0.5 g/kg 及眠尔通 100 mg/kg | 10 | 77.4±16.5 [△] | 74.5 |

* P<0.01 ** P<0.005 *** P<0.001

△ 眠尔通与合并用药组比较 P<0.001

△ 丹参组与合并用药组比较 P<0.01

戊巴比妥钠 25 mg/kg 仅能使个别动物出现睡眠, 20 只小鼠中, 2 只睡眠, 相同剂量与丹参 20 g/kg 合并应用, 20 只动物中 17 只出现睡眠, 两组差别非常明显(P<0.001)。丹参的这种增强作用与所用剂量成正比(表 2), 为进一步观察丹参与戊巴比妥钠的协同作用, 一组小鼠单独给戊巴比妥钠, 求半数睡眠剂量(SD₅₀), 另一组小鼠先给丹参 10 g/kg, 再注射戊巴比

表 2 丹参增强巴比妥类与非巴比妥类催眠药的作用

| 组 别 | 动物数 | 睡眠动物数 | P 值 |
|-------------------------------|-----|-------|--------|
| 戊巴比妥钠 25 mg/kg | 10 | 0 | |
| 戊巴比妥钠 25 mg/kg + 丹参 2.5 g/kg | 10 | 4 | <0.05 |
| 戊巴比妥钠 25 mg/kg + 丹参 5 g/kg | 10 | 7 | <0.01 |
| 戊巴比妥钠 25 mg/kg + 丹参 10 g/kg | 10 | 9 | <0.001 |
| 巴 比 妥 125 mg/kg | 10 | 1 | |
| 巴 比 妥 125 mg/kg + 丹参 2.5 g/kg | 10 | 2 | |
| 巴 比 妥 125 mg/kg + 丹参 5 g/kg | 10 | 3 | |
| 巴 比 妥 125 mg/kg + 丹参 10 g/kg | 10 | 5 | <0.05 |
| 巴 比 妥 125 mg/kg + 丹参 20 g/kg | 10 | 9 | <0.001 |
| 水合氯醛 250 mg/kg | 10 | 0 | |
| 水合氯醛 250 mg/kg + 丹参 4 g/kg | 10 | 1 | |
| 水合氯醛 250 mg/kg + 丹参 8 g/kg | 10 | 2 | |
| 水合氯醛 250 mg/kg + 丹参 16 g/kg | 10 | 4 | <0.05 |

妥钠, 观察剂量—反应线的移动, 丹参使戊巴比妥钠的 SD_{50} 由 38.5 mg/kg, 降至 21.6 mg/kg (图 1)。丹参增强巴比妥的作用, 也与剂量相关, 丹参 2.5 g/kg 和 5 g/kg, 使巴比妥 150 mg/kg 组动物的睡眠百分率由 20% 分别提高到 40% 和 90%。巴比妥的剂量降低到 125 mg/kg, 丹参的增强作用亦非常明显 (表 2)。给小鼠水合氯醛 250 mg/kg, 动物均处于清醒状态。若与丹参合并应用, 水合氯醛的中枢抑制作用显著增强, 并且这种增强作用与丹参的剂量成正比 (表 2)。

(三) 丹参对中枢兴奋药作用的影响

苯丙胺 3 mg/kg 使小鼠明显兴奋, 自主活动增加至对照组的 1.87~2.65 倍。若与丹参合并应用, 苯丙胺的兴奋作用减弱, 丹参剂量越大, 这种拮抗作用越明显。以苯丙胺组小鼠的自主活动为 100%, 丹参 1~2 g/kg, 使自主活动减少 40%, 5 g/kg 使自主活动减少 70%。

丹参不影响咖啡因的惊厥作用, 对戊四唑, 土的宁和一叶萩碱引起的强直性惊厥, 有一定的保护作用, 使其产生惊厥的剂量有一些增加, 但各药 95% 可信限均与对照组交叉, 故丹参的抗惊作用不明显。

讨 论 与 结 论

丹参是祖国医学治疗血症的重要药物, 具有活血祛瘀, 凉血除烦的作用。在动物实验中, 丹参对中枢神经系统有明显的抑制作用。中枢神经抑制药按其作用特点, 分为镇静催眠药和安定药。镇静催眠药对中枢神经系统有明显的抑制作用, 抑制条件反射和非条件反射, 小剂量镇静, 催眠, 大剂量使意识丧失, 而进入麻醉状态, 同时具有明显的抗惊厥作用。安定药选择性的作用于皮层下的神经结构, 用药后动物安静驯服, 对条件反射和自主活动等能有明

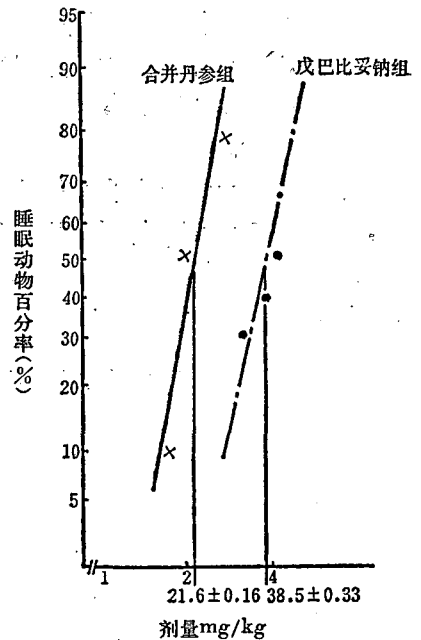


图 1 丹参降低戊巴比妥钠的半数睡眠剂量 (SD_{50})

显的抑制作用，但对非条件反射无明显影响，大剂量亦不能使动物出现睡眠和麻醉状态。曾报道安定药不一定具备抗惊厥作用，但均有对抗精神兴奋药的作用^[7~10]。丹参小剂量使动物安静、驯服、自主活动明显减少，大剂量使动物伏卧，眼睑下垂，但保持对传入刺激的反应性，能即时回避有害刺激。丹参与巴比妥类及非巴比妥类催眠药合并应用，使清醒动物进入深度的睡眠，其增强作用与丹参的剂量成正比。丹参与氯丙嗪或眠尔通合并应用，增强原有的抑制作用，使动物的自主活动明显减少。丹参虽无明显的抗惊厥作用，但对苯丙胺的精神运动兴奋作用却有明显的对抗作用，故丹参有明显的安定作用。景岳全书载丹参有“养阴定志，益气解烦”的作用，可见祖国医学中早已注意到丹参的有关作用。

参 考 文 献

- [1] 中国人民解放军空军第四六九医院内科：丹参镇静作用的研究和临床效果观察，*辽宁医药*，(1):25, 1975.
- [2] 周良楣：中药丹参在临床上的应用，*新中医*，(3):51, 1976.
- [3] 浙医附属第二医院等：丹参，川芎治疗冠心病的临床观察及实验研究，*中华内科杂志*，(4):206, 1976.
- [4] 上海第一医学院华山医院等：丹参治疗冠心病及其活血化痰原理的初步探讨，*中华医学杂志*，56:689, 1976.
- [5] 上海第一医学院华山医院等：丹参治疗缺血性中风，*中华内科杂志*，(2):92, 1976.
- [6] 钮心懿等：东莨菪碱及一些中枢兴奋药和抑制药对小鼠自由活动的影响，*生理学报*，28:50, 1965.
- [7] Burn J H, et al: A test for tranquillizing drugs, *Arch int Pharmacodyn*, 113:290, 1957.
- [8] AMA Department of Drugs: AMA drug evaluations, 2nd ed, P 309, publishing Sciences Group, Inc. Acton Mass. 1973.
- [9] Dews P B: The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice, *Brit J Pharmacol*, 8:46, 1953.
- [10] Kinnard W J, et al: A preliminary procedure for the evaluation of central nervous system depressants, *J Pharmacol, Exper Therp*, 121:354, 1957.

THE INHIBITORY EFFECT OF SALVIA MILTRIORRHIZA BGE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Zhang Huiyun and Ouyang Rong

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT

Salvia miltiorrhiza Bge (S. M. B.) is a medicinal herb widely used in traditional Chinese medicine. In this article some results of studies on the action of S. M. B. on the central nervous system is reported.

Crude extract of S. M. B. was used in the experiments. The dosage was expressed in terms of the weight of the crude drug. All drugs were prepared in aqueous solution and administered by the intraperitoneal or oral route to groups of 10—20 animals.

When S. M. B. was administered, animals became calm and tame. The spontaneous activity was significantly decreased and the effect increased with increased dosage. At the dosage of 0.5 g/kg, the spontaneous activity was only slightly diminished, while at 4 g/kg and 16 g/kg the percentages of inhibition were 60% and 90%, respectively. The inhibitory effect on spontaneous activity of chlorpromazine at the dosage of 0.5 mg/kg or of meprobamate at 100 mg/kg was not obvious, but when given in combination with S. M. B. the inhibitory effect was markedly enhanced. The S. M. B. did not show obvious anticonvulsive effect, but the stimulating effect of amphetamine on spontaneous activity was antagonized by S. M. B..

While 2 of 20 control animals were put into sleep after administration of 25 mg/kg of pentobarbital, all of 20 animals fell into sleep after treatment by pentobarbital and S. M. B.. After the administration of 125 mg/kg of barbital, 1 in 10 animals fell into sleep. When the barbital was used in combination with S. M. B., 9 out of 10 animals fell asleep. Chloral hydrate given by mouth at 250 mg/kg was not hypnotic. However, when it was administered in combination with S. M. B., 4 out of 10 animals fell a sleep. Although S. M. B. can strengthen markedly the hypnotic effect of barbiturates as well as nonbarbiturate, sleep is not induced, however, by S. M. B. alone. It may be postulated on the basis of these results that S. M. B. possesses the properties of a tranquilizer.