

实验研究

细辛对中枢神经系统的抑制作用

吉林省中医中药研究所 曲淑岩 毋英杰 王一华*

细辛为马兜铃科植物辽细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schemidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. 全草。中医用于治疗风冷头痛、鼻渊、齿痛、痰饮咳逆、风湿痹痛⁽¹⁾。辽细辛有效成分为挥发油，含量为 2.65%⁽²⁾。我们曾研究细辛油的抗炎作用⁽³⁾，本文则报告细辛油对中枢神经系统的抑制作用。

材 料

实验所用辽细辛为通化市中草药研究所栽培。细辛油系由本所植化组提供，为澄黄色透明液体，比重为 d_{40}^{20} 1.0489。实验用体重 18~22 克的小白鼠和 70~160 克的大鼠，雌雄均用。

方法和结果

一、一般作用

给小鼠腹腔注射细辛油 0.01~0.03 毫升/公斤对活动无明显影响；注射 0.06 毫升/公斤时，小鼠处于安静状态，活动减少；注射 0.12 毫升/公斤时，可使小鼠活动明显减少，眼睑下垂；注射 0.24 毫升/公斤小鼠安静不动，保持对外界刺激的反应；注射 0.5 毫升/公斤小鼠静卧，颈腹部接触笼底；注射 0.6~0.8 毫升/公斤，动物的翻正反射消失，呼吸缓慢，数小时后恢复正常；注射 0.8~1.2 毫升/公斤，动物的翻正反射消失，最后呼吸停止而死亡，心跳停止于呼吸之后。

二、对小鼠自主活动的影响

观察小鼠自主活动系用 YSD-4 型药理、生理实验多用仪。将 30 只小鼠等分为三组，每组 10 只。小剂量组腹腔注射细辛油 0.06 毫升/公斤，大剂量组为 0.12 毫升/公斤，对照组给生理盐水。给药后 30 分钟，将 1 只小鼠置于观察盒内，记录 10 分钟内自主活动次数。结果，对照组自主活动平均数为 73.1 ± 9.2 次（均值 ± 标准误，下同），小剂量组为 21.7 ± 3.2 次，大剂量组为 6.2 ± 1.8 次。经统计学处理，大、小剂量组与对照组比较，均有非常显著性差异（ P 均 <

0.001）。重复实验结果一致。表明细辛油对小鼠自主活动有明显的抑制作用。

三、对中枢抑制药的催眠麻醉作用的影响

1. 与戊巴比妥钠协同作用的观察：小鼠 60 只等分为六组，每组 10 只，细辛油组按五个不同剂量腹腔注射细辛油，对照组给予等体积生理盐水。过 20 分钟，各组小鼠均注射戊巴比妥钠 25 毫克/公斤，记录翻正反射消失的鼠数。从表 1 看出，五个不同剂量的细辛油均能增强戊巴比妥钠的作用，其作用强度与所用剂量成正比。

表 1 细辛油与戊巴比妥钠协同睡眠作用的观察

组 别	戊巴比妥钠 (毫克/公斤)	细辛油 (毫升/公斤)	实验动物数	睡眠动物数	P 值
对 照 组	25		10	0	
细辛油组	25	0.030	10	4	>0.05
细辛油组	25	0.045	10	7	<0.01
细辛油组	25	0.060	10	8	<0.001
细辛油组	25	0.120	10	8	<0.001
细辛油组	25	0.240	10	10	<0.001

2. 与水合氯醛协同作用的观察：另取小鼠 50 只，均分为五组，每组 10 只，细辛油组腹腔注射四个不同剂量细辛油，对照组给等体积生理盐水。过 20 分钟，各组均再注射水合氯醛 250 毫克/公斤，记录翻正反射消失的鼠数。从表 2 可见，细辛油 0.06 毫升/公斤以上剂量对水合氯醛的中枢抑制作用有显著增强，其增强作用亦与所用剂量成正比。

四、抗惊厥作用

1. 对电诱发惊厥的影响，参照 Swinyard 方法⁽⁴⁾使用 YSD-4 型药理、生理多用仪，将输出线上的两个夹，一只夹住小鼠两耳尖部（预先将双耳用盐水湿润），一只夹在下唇，输出 0.25 秒的 50 赫兹交流电压，以后肢强直与否为观察指标。实验前 24 小时选择用此法能出现惊厥的小鼠 60 只，实验时等分为三

* 春城药厂进修生

表2 细辛油与水合氯醛协同催眠作用的观察

组别	水合氯醛 (毫克/公斤)	细辛油 (毫升/公斤)	实验动物数	睡眠动物数	P 值
对照组	250		10	0	
细辛油组	250	0.03	10	1	>0.05
细辛油组	250	0.06	10	5	<0.05
细辛油组	250	0.12	10	8	<0.001
细辛油组	250	0.24	10	9	<0.001

组, 分别腹腔注射细辛油 0.12 毫升/公斤、0.24 毫升/公斤和生理盐水, 过 30 分钟进行电刺激, 结果对照组惊厥率为 100% (20/20 只), 小剂量组为 40% (8/20 只), 大剂量组惊厥率为 0% (0/20 只)。经统计学处理, 大、小剂量组惊厥率与对照组比较, 均有非常显著性差异 ($P<0.001$)。

2. 对戊四唑诱发惊厥的影响: 小鼠 40 只, 等分为四组, 三个细辛油组腹腔注射不同剂量细辛油, 对照组给予生理盐水, 过 30 分钟, 均皮下注射 97% 惊厥剂量的戊四唑 (85 毫克/公斤), 观察给戊四唑后 60 分钟内引起的阵挛性惊厥率。实验结果, 对照组动物惊厥率为 100% (10/10 只), 细辛油 0.12、0.18 和 0.24 毫升/公斤组惊厥率分别为 90% (9/10 只)、40% (4/10 只) 和 0% (0/10 只)。经统计学处理, 细辛油 0.18、0.24 毫升/公斤组惊厥率与对照组相比, 有显著性差异 ($P<0.01$ 和 $P<0.001$)。

3. 对士的宁诱发惊厥的影响: 小鼠 20 只等分为两组, 分别腹腔注射生理盐水及细辛油 0.24 毫升/公斤, 过 30 分钟, 皮下注射士的宁 1.5 毫克/公斤, 以药物能否防止士的宁引起的强直惊厥及死亡为指标。结果生理盐水组惊厥率为 100% (10/10 只), 死亡率

亦为 100% (10/10 只), 细辛油组惊厥率为 60% (6/10 只), 死亡率为 40% (4/10 只)。经统计学处理, 两组死亡率有显著性差异 ($P<0.05$); 细辛油组惊厥率虽有所降低, 但无显著性差异 ($P>0.05$)。

五、镇痛作用

1. 对醋酸引起小鼠扭体反应的影响: 采用醋酸扭体抑制法⁽⁵⁾, 将 60 只小鼠, 等分为六组, 四个细辛油组注射不同剂量的细辛油, 两个对照组均注射等量生理盐水, 过 30 分钟, 腹腔注射 0.6% 醋酸 0.1 毫升/公斤, 给药后 5 分钟开始记录 10 分钟内扭体次数。

从表 3 可见, 四个剂量的细辛油均能明显地抑制醋酸引起的扭体反应。

表3 细辛油对醋酸引起的小鼠扭体反应的影响

组别	实验动物数	细辛油剂量 (毫升/公斤)	平均扭体次数 (均值±标准误)	P 值
对照组	10		26.6±1.3	
细辛油组	10	0.06	14.3±3.4	<0.01
细辛油组	10	0.09	4.8±1.7	<0.001
对照组	10		17.5±3.2	
细辛油组	10	0.12	1.9±0.8	<0.001
细辛油组	10	0.24	0	<0.001

2. 对电击痛阈的影响: 按电击鼠尾法⁽⁶⁾, 使用痛阈电休克两用仪, 刺激小鼠尾巴, 以刺激 3 次嘶叫 2 次为痛阈指标, 刺激阈值以电流强度表示。将 30 只小鼠等分为三组, 每组 10 只, 细辛油 0.12、0.24 毫升/公斤两组及生理盐水组, 腹腔注入药物。于 1、2、3、4 小时, 刺激小鼠尾部。从表 4 看出, 细辛油能明显提高痛阈。

表4 细辛油对小鼠痛阈电流的强度(毫安)的影响

组别	剂量 毫克/公斤	给药前	给药后			
			1 小时	2 小时	3 小时	4 小时
对照组		0.110±0.026	0.105±0.005	0.105±0.005	0.105±0.005	0.105±0.005
细辛油组	0.12	0.105±0.005	0.135±0.007**	0.135±0.005***	0.105±0.005	0.105±0.005
细辛油组	0.24	0.105±0.005	0.165±0.016**	0.140±0.010**	0.135±0.010*	0.105±0.005

注: 表中数据为均值±标准误。* 和对照组比较 $P<0.05$; ** 和对照组比较 $P<0.01$; *** 和对照组比较 $P<0.001$

六、对大鼠体温的影响

1. 对正常大鼠体温的影响: 大鼠 18 只等分为三组, 每组 6 只, 测直肠(深度 2 厘米)体温后, 细辛油组腹腔注射细辛油 0.12 和 0.24 毫升/公斤, 对照组给生理盐水。于注药后 1、2、3、4、6 小时分别测肛温 1

次。从图 1 看出, 细辛油 0.12 和 0.24 毫升/公斤组于给药 30 分钟即可降低正常大鼠肛温, 0.12 毫升/公斤组经 4 小时体温恢复至正常, 0.24 毫升/公斤组到 6 小时体温仍未恢复正常。

2. 对酵母致热大鼠体温的影响: 实验参照 Max

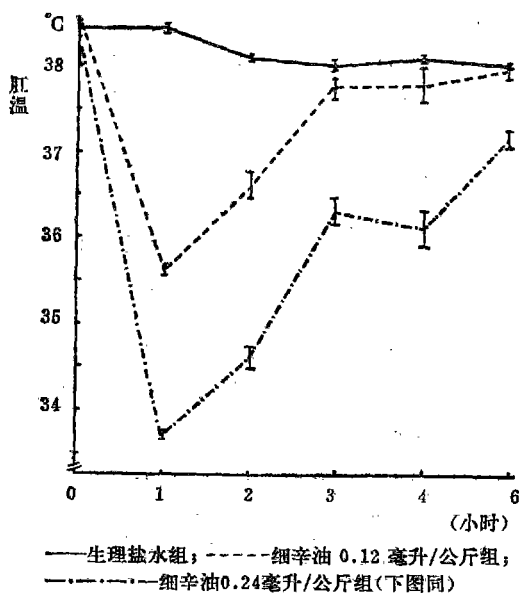


图 1 细辛油对正常大鼠肛温的影响

方法⁽⁷⁾, 大鼠 18 只等分为三组, 每组 6 只。细辛油 0.12、0.24 毫升/公斤两组和生理盐水对照组。将新鲜啤酒酵母用生理盐水配成 15% 混悬液, 各组动物均按 2 毫升/100 克体重剂量皮下注射, 于注射后 1、2、3、4 小时分别测肛温 1 次, 记录变化情况。于末次测温后, 细辛油组腹腔注射细辛油, 对照组给生理盐水, 此后每隔 1 小时测肛温 1 次, 共观察 6 小时。图 2 看出, 细辛油 0.12、0.24 毫升/公斤组于注射后 1 小时即呈现有解热作用, 两组解热作用可持续 5 小时以上。

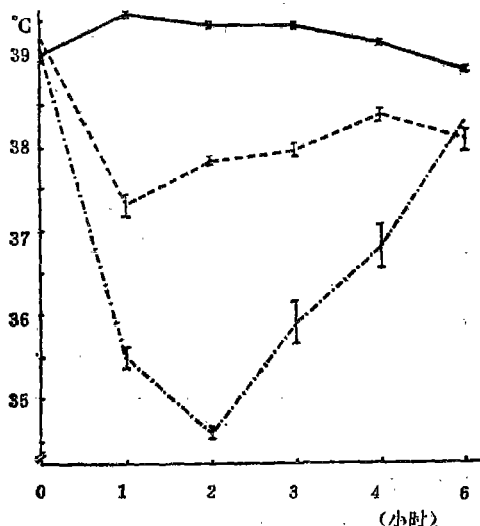


图 2 细辛油对酵母致热大鼠体温的影响

七、毒性实验

1. 急性毒性实验, 将小鼠 50 只等分为五组, 腹

腔注射细辛油, 按机率——对数绘图法测得半数致死量 (LD_{50}) 为 1.2 ± 0.04 毫升/公斤。

2. 亚急性毒性实验, 未成年大鼠 40 只等分为四组, 每组 10 只。三个细辛油组分别腹腔注射细辛油 0.6、0.12、0.24 毫升/公斤, 另一组给生理盐水做对照, 每日注射 1 次, 连续给药 18 日, 每隔 2 日测体重 1 次。于末次给药后 24 小时, 每组断头处死 5 只, 其余 5 只于停药后 1 周处死, 检查血常规、谷丙转氨酶、尿素氮, 并取心、肝、肺、脾、肾进行病理切片检查。结果给药组与对照组比较, 上述各项检查, 组间均无明显差异。

讨 论

实验证明, 细辛油对中枢神经系统有明显抑制作用。小剂量细辛油可使动物安静、驯服、自主活动明显减少, 大剂量则能使动物出现睡眠及麻醉状态。细辛油与戊巴比妥钠、水合氯醛合用能使清醒动物进入深度睡眠, 其增强作用与剂量成正比。细辛油对电惊厥、戊四唑及士的宁引起的惊厥有明显的对抗作用。

石原氏曾报告^(8,9)细辛油给家兔灌胃, 对电刺激齿髓神经所致疼痛有镇痛作用, 对因热刺激、伤寒及副伤寒甲乙混合菌苗和四氢β-萘胺所致人工发热家兔有解热作用。我们的实验结果亦证明细辛油对电刺激和化学性刺激引起的疼痛有显著的镇痛作用, 对皮下注射啤酒酵母引起人工发热的大白鼠有明显的解热作用, 并具有降低正常大鼠体温的作用。

综上所述, 细辛油具有明显的解热、镇痛、镇静、抗惊厥、抗炎⁽³⁾等作用, 这可能是中医用细辛治疗恶寒、发热、头痛、脉浮等表证的药理学基础。

承吕景田、李平同志提供细辛油, 通化市中草药研究所提供细辛, 特致谢意。

参 考 文 献

- (1) 江苏新医学院: 中药大辞典, 上册, 1477 页, 上海人民出版社, 1975。
- (2) 刘国声等: 中国医学科学院 1956 年论文报告会论文摘要(1), 20 页, 1956。
- (3) 曲淑岩等: 细辛油的抗炎作用。药学报, 待发表。
- (4) Swinyard EA, et al: J Pharmacol Exp Ther 106: 319, 1952。
- (5) 津田恭介等: 药剂の评价(1), 药理试验法(上)。248 页, 地人书馆, 1971。
- (6) 南京药学院药理研究室: 电流强度表示痛阈的研究方法。内部资料, 1975。
- (7) Max J, et al: J Pharmacol Exp Ther 192:172, 1975。
- (8) 石原琢郎: 医学中央杂志 153:339, 1960。
- (9) 石原琢郎: 日本药理学杂志 53:860, 1957。