

我国全蝎及其有效成分的药理毒理研究及临床应用进展

沈阳药科大学 (110015) 吴英良

摘要 综述我国近10年来对全蝎及其有效成分(蝎毒、抗癫痫肽、蝎毒素—Ⅱ等)的药理毒理研究和临床应用。

全蝎是我国传统药材,为钳蝎科动物钳蝎*Buthus martensii* karch的干燥全虫。中医临床用治惊风抽搐、风湿痹痛等症。现代药理研究表明,蝎毒是全蝎的主要有效成分。1984年周新华^[1]综述了国外对蝎毒的药理学研究概况。也有文献^[2,3]记载我国对全蝎的化学、药理及临床应用的研究概况。近年来,我国对全蝎及其有效成分的药理研究取得了很大的进展,临床应用也更加广泛。

1 药理研究

1.1 对神经系统的作用

1.1.1 抗惊厥作用:全蝎的抗惊厥作用早有报道^[2]。刘崇铭等^[4]进一步研究了河北产钳蝎毒及从粗毒中纯化的抗癫痫肽(AEP,分子量为8300道尔顿的纯品多肽,结构已确定)对咖啡因、美解眠、士的宁诱发的3种小鼠惊厥模型的作用,并与安定作了比较。结果表明,AEP对抗咖啡因性惊厥的作用较强,惊厥发生率、惊厥程度、平均惊厥总持续时间、死亡率等4项指标均显著下降($P<0.01$),明显优于安定;使美解眠性惊厥4项指标亦明显下降($P<0.01$),但稍弱于安定;对士的宁性惊厥的作用强度与安定相似($P<0.05$)。对3种模型作用强度的顺序为咖啡因性惊厥>美解眠性惊厥>士的宁性惊厥。蝎毒的抗惊厥作用较AEP弱($P<0.05$),对3种模型作用强度顺序与AEP相同。

1.1.2 抗癫痫作用:AEP可使头孢菌素诱发大鼠癫痫的潜伏期较对照组延长,发作程度减轻,平均总持续时间缩短,与对照组比较差异显著($P<0.05$);使马桑内酯诱发大鼠癫痫的潜伏期延长,发作程度明显减轻,死亡率由80%下降到零,发作平均总持续时间亦显著缩短($P<0.02$)^[5]。进一步研究发现,AEP对印防己毒素和青霉素诱发的大鼠癫痫发作亦有明显的抑制作用,且在不同的模型上表现出不同的方式及性质。与苯妥英钠、卡马西平和抗痫灵相比,AEP作用强、用量小、毒性低;在印防己毒素模型上作用与苯妥英钠相似,在青霉素模型上作用与抗痫灵相似^[6]。用整体大鼠和猫隔离皮层方法证明,AEP的抗癫痫作用依赖于单胺类神经递质的存在^[7]。

1.1.3 镇痛作用:蝎身及蝎尾制剂,不论灌胃或静注,对动物皮肤痛(热幅射甩尾法)或内脏痛(醋酸扭体法)均有显著镇痛作用。用小鼠扭体法测得镇痛作用量效曲线,蝎身ED₅₀为0.65g/kg体重,蝎尾为0.128g/kg体重。蝎尾镇痛作用比蝎身约强5倍^[8]。蝎毒对小鼠内脏痛、皮肤痛及刺激大鼠三叉神经诱发皮层电位均有较强的抑制作用。静注蝎毒0.892 mg/kg对小鼠醋酸扭体的抑制率为72%;静注0.15mg/kg与皮下给予吗啡10mg/kg对电刺激三叉神经引起的皮层诱发电位N波的抑制率相近,表明蝎毒对各类疼痛均有很强的镇痛作用。它可能是作用于中枢与痛觉有关的神经元而发挥镇痛作用^[9]。从蝎毒中提纯的蝎毒素—Ⅱ(TT

*Address: Wu Yingliang, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

-Ⅱ)是一种镇痛活性多肽,对多种疼痛模型均有很强的镇痛作用。用小鼠醋酸扭体法测得TT-Ⅱ的镇痛作用较粗制蝎毒强3倍,大大强于安痛定。侧脑室注射TT-Ⅱ 14μg/kg对皮层诱发电位N波的抑制率为82%±12%,与等剂量吗啡相似。TT-Ⅱ的镇痛作用依赖于脑内5-HT的存在^[10]。

1.1.4 其他:静注蝎毒或AEP,脑室内注射AEP(5ug/只)对大鼠脑皮层电图主频率和振幅均无明显影响,但对50uV以上高振幅放电有抑制作用,脑室注射AEP作用尤为显著($P<0.02$)。0.1%蝎毒溶液和AEP溶液对蟾蜍离体坐骨神经动作电位均无明显影响^[11]。

1.2 对心血管系统的作用

1.2.1 对心脏的作用:静注蝎毒0.5mg/kg,能使麻醉兔左心室内压及dp/dt升高;灌流液内加入蝎毒可使离体豚鼠心脏心肌收缩张力明显增加,同时引起心率减慢和心律不齐。蝎毒对心脏的这些作用主要是通过植物性神经递质实现的^[12]。静注蝎毒60mg/kg,能使大鼠血压升高、心肌收缩力增强,显著改善左心室收缩功能。其升压作用与肾上腺素α受体有关,正性肌力作用与肾上腺素β受体关系不大。蝎毒分子内的4对双硫键是其产生心血管作用所必需的^[13]。蝎毒亦能增加电诱发兔离体乳头肌的收缩幅度^[14]。但从蝎毒中提纯的AEP对在位心脏影响不大,对离体豚鼠心脏则使心肌收缩张力明显减小,心率明显加快^[12]。

1.2.2 对血管的作用:蝎毒能引起兔主动脉条明显收缩,作用强度约为去甲肾上腺素的1/5;能反转妥拉苏林和心得安的作用^[12]。2.5mmol氯化钙可引起蝎毒处理后的主动脉条明显收缩,维拉帕米可明显抑制甚至完全消除这种反应。说明蝎毒能增加兔乳头肌收缩力和引起主动脉条收缩可能与其激活细胞膜Ca²⁺通道,增加膜对Ca²⁺的通透性有关^[14]。AEP仅能使兔主动脉条轻微松弛,而蝎毒和AEP均能使小鼠末梢血管收缩^[12]。

1.3 抗血栓形成作用^[15]:全蝎提取液对大鼠下腔静脉血栓形成有抑制作用,能减轻血栓重量;同时使激活部分凝血活酶时间和凝血酶原时间均明显延长,抗凝血酶Ⅲ活性和纤溶酶原含量明显降低。提示其抗静脉血栓形成作用与抗凝及促纤溶作用有关。

1.4 抗肿瘤作用^[16]:全蝎的醇制剂在体外能抑制人肝癌细胞呼吸,其水提物和醇提物分别对人肝癌和结肠癌细胞有抑制作用。预防性灌胃给予蝎尾提取物500mg/kg·d,连续7d,可使接种S180肉瘤小鼠的瘤重较对照组显著减轻,治疗性灌胃给予同剂量蝎尾提取物连续7d,亦可明显抑制肉瘤的生长。但腹腔注射给予蝎尾提取物12.5mg/kg·d和灌胃给予蝎身提取物2.5g/kg·d,连续7d,均未见抑瘤作用。

1.5 对猪囊尾蚴的抑制作用^[17]:将全蝎醇提物与猪囊尾蚴置于15%猪胆汁常水溶液,在37°C进行体外培养,证实全蝎体外具有显著的杀灭猪囊尾蚴的作用,其不同的加工品和药用部位的灭囊活性无显著差异。

1.6 毒性

1.6.1 急性毒性:序贯法测得小鼠静注蝎身煎剂的LD₅₀为6.148g/kg,蝎尾为0.884g/kg,蝎尾较蝎身毒性约大6倍^[8]。辽宁产蝎毒对小鼠腹腔注射的LD₅₀为10.3mg/kg,河南和山东产蝎毒对小鼠腹腔注射的LD₅₀为2.4mg/kg,^[18]河北产蝎毒对小鼠静注的LD₅₀为2.79mg/kg,AEP对小鼠静注的最大安全量为5.6mg/kg^[4]。广州产蝎毒对小鼠的LD₅₀为3.38mg/kg(未注明给药途径)^[13]。

给予麻醉家兔静注蝎毒0.5mg/kg,使动脉血压升高,心率减慢,心律不齐,呼吸频率减慢,终因呼吸停止而死亡。AEP 1.42mg/kg不论是静注还是脑室给药,对麻醉家兔动脉

血压、心率和呼吸频率均无明显影响^[11]。

1.6.2 特殊毒性：蝎毒可影响细胞色素氧化酶和琥珀酸氧化酶系统，可使胎儿骨化中心延迟或消失，造成胎儿骨骼异常，有致畸作用^[9]。蝎毒对人血淋巴细胞无诱变作用，但具有明显的细胞毒性作用^[19]。

2 临床应用

2.1 外科疾病：全蝎膏（全蝎、蜈蚣、冰片）用于治疗血栓闭塞性脉管炎的Ⅱ期，糖尿病坏疽，动脉硬化闭塞症肢端坏死，肢端动脉痉挛症的溃疡期。此类病人均表现为足部及指端破溃坏死。将此药做成纱条，疮面消毒后外敷，除个别病人感到疼痛不适外，数百例病人都达到不同程度的止痛、生肌、收口的作用。全蝎膏还可用于感染性溃疡、蚊虫叮咬、烧伤感染期等，有肯定疗效^[20]。郑树熙^[21]以全蝎散（全蝎、大黄、冰片）外用，先后治疗疔肿20余例，大多数患者连用1~2d局部红、肿、热、痛消失而愈。个别发热者，加用中药口服治疗，热退而愈。李复发^[22]用全蝎胶囊（全蝎洗净烤干，研粉装胶囊，0.25g/粒）治疗13例疔病患者，症状较轻者服药3d，疔肿数量多、自觉症状重的服药5d。2次/d，1次2粒（14岁以下儿童每次1粒），用温水送服。对疔肿已变软化脓者及时切开引流排脓。经治的13例均在服药后5~7d治愈，随访无一例复发。

2.2 皮肤病：全蝎膏治疗神经性皮炎、脂溢性皮炎、带状疱疹和股体癣、手足癣等有效^[20]。冯石松^[23]用苦参、全蝎加味治疗皮肤瘙痒症120例，获得了较好疗效。其中湿疹85例，治愈74例，老年性瘙痒21例，均治愈；神经性皮炎14例，治愈7例，好转4例。总有效率为88.3%。顾成中^[24]用全蝎蛋治疗慢性荨麻疹73例，疗程最短5d，最长34d。73例中治愈58例，显效13例，无效2例。治法：用全蝎1枚洗净，塞入顶部开一小孔的鸡蛋，破口向上放容器内煮熟，弃蝎食蛋。2次/d，5d为1疗程。

2.3 眼科疾病：全蝎入方治视神经萎缩之视力下降、多种原因所致眼目胀痛、面肌痉挛等症多见奇效^[25]。王祖清^[26]以全蝎研末内服治疗19例急、慢性泪道疾患（泪道阻塞8例，泪小管炎4例，慢性泪囊炎4例，急性泪囊炎3例），总有效率为84.2%。其中对急、慢性泪囊炎有效率为100%。且疗效不受病程的影响。

2.4 百日咳：全蝎1只，炒焦为末，鸡蛋1个煮熟，蘸全蝎末食之，2次/d。3岁以下酌减，5岁以上酌增。经治74例，全部治愈。疗程最短4d，最长7d^[27]。

2.5 脑囊虫病：用雷公散（雷丸、全蝎、公鸡肉）治疗脑囊虫病患者多能获效，尤对脑囊虫病伴发癫痫患者效佳。1例脑囊虫病伴发癫痫患者经3个疗程（100d）治疗后，症状消失，近一年时间癫痫未再复发，已能正常工作^[28]。通过溶剂提取和体外培养猪囊尾蚴相结合的方法证明，雷公散中抑制猪囊尾蚴生长的有效部位是醇提取物部分，主要有效药物是全蝎^[29]。

2.6 老年虚风诸证：对于老年血虚所致风湿痹痛、肩凝风、中风诸证，常将全蝎加入诸补虚方药中，可收事半功倍之效。但若研末生用、单味服用者另当别论^[30]。

全蝎及其有效成分对神经系统、心血管系统等有着多种药理作用。尤其是自蝎毒中分离纯化的抗癫痫肽有抗癫痫活性强、毒性低的特点，且结构已经搞清，这就为开发新型的抗癫痫药物奠定了基础。蝎毒素—Ⅱ的镇痛作用、全蝎提取物的抗血栓形成作用，亦应引起新药研制开发者的注意，同时也为生化工作者提出了新的课题。另外，因为蝎毒有呼吸抑制作用和致畸作用，所以临床用于婴幼儿和孕妇时应慎重。

致谢：承蒙刘崇铭教授审阅。

（下转第106页）

CD_3OD) δppm : 42.34 ($2 \times \text{CH}_2$), 51.01 ($2 \times \text{CH}_3$), 72.32 ($\geq \text{C}-\text{O}$), 170.14 ($2 \times \text{COOR}$), 174.69 (COOH), 上述数据鉴定为3-羟基-3-羧基戊二酸二甲酯。

β -胡萝卜素 ($\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_6$, **V**): 无色粉末, mp 290~292°C。IR 与对照品的红外谱完全重叠, R_f 值一致, 混合熔点不下降, 鉴定为 β -胡萝卜素。

3-羟基-3-甲酯基戊二酸 ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_7$, **VI**): 白色柱状结晶 (丙酮), mp 172~172.5°C; 元素分析, 按 $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_7$ 计算, 理论值 (%): C 40.78, H 4.890, 实测值 (%): C 40.31, H 4.796; $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430 (OH), 3260 (OH), 1760 (COOR), 1720 (COOH), 1450, 1360 (CH_3 , CH_2), 1245, 1195, 1150 ($\text{C}-\text{O}$, $\text{O}-\text{H}$); MS m/z (%): 207 ($\text{M}^+ + 1$, 129), 189 (14), 147 (38), 143 (24), 129 (100), 110 (43), 87 (56); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO CD}_3$) δppm : 2.86 (4H, d d, $J = 15.7\text{Hz}$, $2 \times \text{CH}_2$), 3.71 (3H, s, CH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO CD}_3$)

δppm : 43.34 ($2 \times \text{CH}_2$), 52.72 (CH_3), 73.99 ($\geq \text{C}-\text{O}$), 171.74 (COOR), 174.44 ($2 \times \text{COOH}$)。上述数据鉴定为3-羟基-3-甲酯基戊二酸。

参 考 文 献

- 1 沈红梅, 等. 中成药, 1993, 15 (7): 35
- 2 江苏新医学院. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海科学技术出版社, 1986, 464
- 3 Sadtler Standard Grating Spectra. 1972. 74913
- 4 丛浦珠. 质谱学在天然有机化学中的应用. 北京: 科学出版社, 1987, 754
- 5 巢志茂, 等. 中国中药杂志, 1991, 16 (2): 97
- 6 Sadtler Standard Grating Spectra. 1972, 14230
- 7 Sadtler NMR Spectra. 1972. 14230
- 8 Sadtler C-13 Spectra. 1979. 6949
- 9 奥山惠美, 等. 生药杂志, 1983, 37 (1): 52

(1993-10-21收稿)

(上接第99页)

参 考 文 献

- 1 周新华. 沈阳药学院学报, 1984, 1 (3): 257
- 2 江苏新医学院. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海科技出版社, 1977, 933
- 3 刘念祖. 安徽医学, 1986, 7 (4): 36
- 4 刘崇铭, 等. 沈阳药学院学报, 1988, 5 (2): 110
- 5 刘崇铭, 等. 沈阳药学院学报, 1989, 6 (2): 95
- 6 于家琨, 等. 沈阳药学院学报, 1992, 9 (3): 200
- 7 于家琨, 等. 沈阳药学院学报, 1993, 10 (1): 55
- 8 刘崇铭, 等. 沈阳药学院学报, 1993, 10 (2): 137
- 9 刘崇铭, 等. 沈阳药学院学报, 1989, 6 (3): 176
- 10 刘崇铭, 等. 沈阳药学院学报, 1989, 6 (3): 181
- 11 于佩玉, 等. 沈阳药学院学报, 1987, 4 (2): 140
- 12 刘崇铭, 等. 沈阳药学院学报, 1987, 4 (2): 109
- 13 龚剑平, 等. 第一军医大学学报, 1992, 12 (3): 239
- 14 王红英, 等. 湖北医学院学报, 1990, 11 (2): 117
- 15 彭延古, 等. 中药药理与临床, 1993, 9 (6): 32
- 16 朱东亚, 等. 江苏医药, 1990, 16 (9): 513
- 17 张贵君, 等. 中国中药杂志, 1991, 16 (5): 302
- 18 周新华. 沈阳药学院学报, 1986, 3 (4): 297
- 19 董伟华, 等. 河南医科大学学报, 1991, 26 (2): 101
- 20 李 征, 等. 中医药学报, 1989 (6): 28
- 21 郑树熙. 江西中医药, 1989, 20 (6): 36
- 22 李复发. 中成药, 1990, 12 (11): 47
- 23 冯石松. 中医药学报, 1990 (4): 22
- 24 顾成中. 浙江中医杂志, 1987, 22 (8): 370
- 25 王明杰. 中医杂志, 1991, 32 (9): 56
- 26 王祖清. 中级医刊, 1987, 22 (7): 50
- 27 王保贤, 等. 浙江中医杂志, 1990, 25 (3): 114
- 28 李 侠, 等. 中医药学报, 1988 (4): 26
- 29 张贵君, 等. 中医药学报, 1990 (3): 39
- 30 张觉人. 中医杂志, 1986, 25 (8): 66

(1994-04-27收稿)