

天麻药理作用研究进展

中国医学科学院
中国协和医科大学
药用植物研究所(北京 100094) 尚伟芬* 于澍仁

摘 要 系统总结了近年来天麻药理研究的主要结果及最新进展,重点介绍了天麻镇静抗惊作用机理的分析和探讨及其药代动力学方面的研究结果,并指出了天麻药理研究中的某些疑点。

关键词 天麻 药理作用 药代动力学

天麻 *Gastrodia elata* Blume., 又名赤箭、定风草、独摇芝,兰科植物的干燥块茎,为我国名贵中草药之一。两千年前的《神农本草经》就将其列为上品。李时珍在《本草纲目》中有较系统的概述,天麻能“主诸风痹,久服益气,轻身长年”,治疗“语多恍惚,善惊失忘”等症。中医临床用于治疗惊风抽搐、肢体麻木、头痛眩晕、冠心病、面肌痉挛等疾病。50 年代以来我国学者对天麻的栽培、植化和药理作了较为系统的研究。天麻含有天麻素(gastrodin)、香草醛(vanillin)、香草醇(vanillyl alcohol)、天麻甙元(HBA,对羟基苯甲醇)、对羟基苯甲醛、琥珀酸、胡萝卜甙等成分。天麻有对中枢神经系统的作用,如镇静安神、抗痫、镇痛;对心血管系统的作用,如扩血管、降压以及增加机体耐缺氧能力等。最近研究发现天麻还具有促智抗衰老、增加机体免疫功能和抗炎等作用。笔者就天麻的药理研究作一概述。

1 对中枢神经系统的作用

1.1 抗惊厥作用:人工合成天麻素(3 000 mg/kg ip)能对抗马桑内酯所致家兔癫痫,有延长癫痫发生的潜伏期,减轻大发作程度,缩短大发作时程,降低死亡率的作用^[1]。香草醛(292 mg/kg)在无明显中枢镇静作用时,就能抑制大鼠点燃效应的全身性阵挛发作。缩

短 AD 时程(刺激后放电),表明在不产生中枢镇静作用的剂量下就能显著改善脑电,产生抗癫痫作用^[2]。天麻素(20、50 mg/kg ip)和 HBA(50 mg/kg ip)不能对抗士的宁所引起的小鼠的惊厥和可卡因所诱发的家兔癫痫样抽搐作用。两者与苯妥英钠合用,不能对抗可卡因所诱发的家兔癫痫样抽搐作用,但可减少抽搐次数。由此可看出不同剂量的天麻素药理作用有很大的差别,不过以上衡量药效的标准也不同^[3]。

1.2 镇痛作用:用小鼠作热板法和化学物质刺激法实验,认为乙酰天麻素具有镇痛作用^[4]。

1.3 镇静催眠作用:天麻的镇静催眠作用已被大量的实验所证实。进一步研究发现 HBA 与脑内中枢抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)及其受体激动剂蝇菌醇有共同的特点:具有一非极性的疏水平面,电荷中心位于此平面的两端,其距离为 0.7 nm,天麻甙元的 9 种同系物和 5 种同型物,凡在分子结构中保持以上特性的均有中枢镇静效果。其中 α -第二丁基-对羟基苄醇(天 018)活性较高,毒性小,治疗指数 8.7,极有希望开发成一新结构类型的新药^[5]。研究了天麻注射液对大鼠四脑区:皮层、丘脑、脑干和纹状体内多巴胺(DA),去甲肾上腺素(NA)含量及释放的影

* Address: Shang Weifen, Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Xiehe Medical University, Beijing

尚伟芬 1994 年毕业于上海医科大学药学院药理专业,获学士学位。同年分配到中国医学科学院药用植物研究所药理学室工作。主要从事有关学习记忆、镇静安神等方面的中草药神经药理研究工作。工作期间,参加了国家“八五”攻关项目和国家“攀登计划”等课题,协助完成了学习记忆计算机自动测控系统的研制工作。

响。在体实验表明天麻注射液能降低大鼠四脑区的 DA 和 NA 的含量。在离体脑片法中观察到天麻注射液可使皮层、脑干、纹状体的人工脑脊液中的 DA 含量增多,同时也使四脑区的 NA 含量增加。初步认为天麻的镇静、镇痛、安眠作用可能与其降低脑内 DA 和 NA 的含量有关,而脑内 DA(NA)含量的降低可能与天麻抑制中枢 DA(NA)能神经末梢对 DA(NA)的重摄取和储存有关^[6,7]。

1.4 促智抗衰老作用:应用被动回避性反射跳台法来检测小鼠学习记忆获得能力,天麻(4、8 g/kg)均能减少 D-半乳糖衰老小鼠的跳台错误次数,这说明天麻能改善小鼠学习记忆的认知功能和获得障碍,即改善衰老小鼠的短时记忆^[8]。用小鼠跳台实验观察天麻醇提物对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇所致的小鼠记忆损伤病理模型的影响,结果显示天麻醇提物对小鼠学习记忆能力具有明显的改善作用^[9]。

口服天麻 4、8 g/kg 有改善 D-半乳糖衰老模型小鼠的生化指标的作用。其中尤以改善红细胞中 SOD 和皮肤羟脯氨酸最明显,还能使 D-半乳糖衰老小鼠心肌脂褐质降低。表明天麻能提高 SOD 抗氧化酶的活力,清除多余的氧自由基,保护皮肤不受损伤,从而延缓衰老、延长细胞的生命活力^[8]。给小鼠口服天麻煎剂,其血中 SOD 活性明显增高^[10]。腹腔注射天麻注射液,可降低小鼠血清中羟脯氨酸含量,说明了天麻具有促进生长发育、缩短幼年期的作用^[11]。

2 对心血管系统的作用

2.1 对心脏的作用:合成天麻素可使大鼠培养心肌细胞搏动频率加快,搏动范围及强度增加而不影响心律,说明天麻增加心输出量作用系天麻使心肌细胞收缩力增强所致。关于天麻素使培养细胞搏动频率加快与使整体动物心率减慢有所不同,这可能是由于天麻素对中枢神经系统具有抑制作用。组织化学观察到天麻素能使培养细胞琥珀酸脱氢酶(SDH)、三磷酸腺苷(ATP)、乳酸脱氢酶

(LDH)活性增强,糖原、DNA、RNA 增多,说明天麻素具有促进心肌细胞能量代谢的作用^[12]。在此基础上作了进一步的研究发现,以丝裂霉素(MMC)形成的中毒性心肌损伤的细胞为病理模型,合成天麻素可使心肌细胞变性减轻,坏死显著减少,SDH 和 LDH 活性增强;且天麻浓度越高,保护作用更显著。这可能与天麻素能促进细胞能量代谢,增强抗损伤作用有密切关系^[13]。

天麻注射液(10、20 g/kg)分别使小鼠心肌 86Rb 摄取率增加 31%和 90%。但是天麻素(200 mg/kg)无增加心肌 86Rb 的作用^[14]。

2.2 对血管血压的影响:天麻水醇提取物可降低家兔后肢和头部的血管阻力。天麻液颈内动脉推注可增加兔脑血流量,离体兔耳灌注还能明显增加灌流量,且对抗肾上腺素引起的流量减少。同样可增加离体豚鼠心脏的冠脉流量^[15]。狗静脉注射天麻素(50 mg/kg),中央和外周动脉血管顺应性显著升高,外周血管阻力显著降低。在降低外周阻力方面天麻素虽不如扩血管药物强,但在增强中央动脉顺应性方面则优于其它扩血管药。由于天麻素对中央动脉血管顺应性有改善作用,使得主动脉、大动脉等血管弹性增强,从而增强了血管对血压的缓冲能力,因此天麻素降低收缩压比其降低舒张压和平均压更明显^[16]。大量的药理实验研究表明,天麻素、HBA 或天麻注射液均能有效地降低动物血压^[2,8,16]。比较了 3 种不同含锌量的天麻对降低血压的影响,发现含锌量越高,降压作用维持时间就越长,可调性越好;而且在降压的同时,并不影响心率^[17]。

乙酰天麻素可明显增加麻醉兔颈内动脉血流量和麻醉犬椎动脉流量(VAF),同时对 CO、HR 和血流动力学参数无明显影响。乙酰天麻素相对于天麻素脂溶性提高,不仅中枢镇静作用效价提高,且对脑循环有明显作用^[18]。

2.3 对微循环的影响:天麻注射液(1 g/kg)

由颈外静脉注入,可明显扩张麻醉大鼠肠系膜细动脉管径,血流亦加快,给药后 5 min 即扩张,15 min 达最大值;但对细静脉作用无统计学意义^[14]。天麻汤能对抗肾上腺素的缩血管效应,对肾上腺素所致的大鼠微循环障碍有显著的预防作用,还具有对抗大鼠血栓形成的作用,其机理在于能抑制血小板粘附聚功能。此项研究为天麻汤防治缺血性中风提供了理论基础^[19]。

3 抗缺血缺氧作用

天麻水醇提取物(2 g/kg iv)能防止垂体后叶素所致的大鼠心肌缺血。在常压或常压加异丙肾上腺素时的缺氧,天麻水提取物(5 g/kg ip)可明显延长小鼠死亡时间,并降低小鼠在低压缺氧时的死亡率,说明天麻可提高小鼠的耐缺氧能力^[15]。天麻注射液(2 g/kg)即提高小鼠的抗缺氧能力,而天麻素(50、100 mg/kg)均无明显作用^[14]。

4 增强抗炎免疫作用

近代药理学对天麻的研究多偏重于天麻对中枢神经系统的作用,而其扶正固本作用的药理研究没有得到足够的重视。

系统地研究了天麻注射液对小鼠免疫系统的作用,表明天麻注射液能增强小鼠机体的非特异性免疫作用和 T 细胞的免疫应答功能,还能促进特异性体液抗体形成作用和小鼠特异性抗原结合细胞能力;抗绵羊红细胞抗体(SRBC)实验表明,试验组的血清特异性抗体滴度明显高于对照组。不难得出结论:天麻注射液对小鼠非特异免疫及特异性免疫中的细胞免疫和体液免疫均有增强作用^[20]。

天麻注射液(5 g/kg)可抑制醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增加,抑制二甲苯所致小鼠耳部肿胀及通透性的增加,以及 5-HT、PGE₂ 所致大鼠皮肤毛细血管通透性的增加,说明天麻对炎症早期的渗出有抑制作用。天麻注射液(5 g/kg)对小鼠琼脂性肿胀、大鼠角菜胶性足肿胀、大鼠 5-HT 性足肿胀有抑制作用,表明天麻对炎症早期的肿胀有

抑制作用。天麻(5 g/kg)不能抑制大鼠巴豆油性囊肿,因此天麻对炎症后期的结缔组织增生无抑制效应。多次用药天麻能显著增加大鼠脾重量,提示其对免疫功能有促进作用^[21]。

分析了人工栽培一般天麻(I)和增锌天麻(Ⅱ、Ⅲ)注射液对小鼠醋酸腹膜炎的抗炎作用,以及对小鼠血清溶菌酶含量、溶血素水平和小鼠脾淋巴细胞转化的影响。结果表明Ⅲ的抗炎作用以及提高溶菌酶含量方面药效最好。而 I 提高溶血素水平作用最强。3 种天麻均有抗炎、增加脾细胞指数和增加由 Con A 诱导的体外脾淋巴细胞增殖反应的功能^[22]。

5 药代动力学的研究和作用机制的探讨

家兔静脉注射天麻制剂,制剂中的天麻素及天麻甙元呈快分布(α 相)和慢消除(β 相),符合开式线性双室动力学模型。肌注符合线性单室模型。从 fc 参数值可看出甙元较天麻素与血浆蛋白易于结合,制剂中天麻素及甙元以肌注给药有较好的生物利用度,而口服给药吸收较差^[23]。

静脉注射天麻素,兔、大鼠和狗的分布和消除相 $t_{1/2}$ 分别小于或等于 5.0 和 77 min,说明该药由中央室向外周室的分布甚快,消除亦颇为迅速;表观分布容积值则提示天麻素在这 3 种动物体内分布不广,说明其在动物体内不易蓄积,因此临床用药时为了保证有效的治疗浓度,应反复给药,并缩短给药间隔;同时其药代动力学还存在着明显的种特异性^[24]。大鼠在体肠祥的回收实验表明,天麻素自大鼠胃肠道吸收较快较完全。同时离体肾切片温孵实验发现存在天麻素的代谢产物 HBA,说明肾脏不仅是天麻素的主要排泄器官(主要以原型药形式从肾脏排泄),还可能是天麻素的代谢器官;此外用乙醚提取法所制的各脑样品中也测到 HBA,表明它可通过血脑屏障进入脑内^[25]。

天麻素可以透过血脑屏障进入脑内,并在脑、血及肝中迅速分解为 HBA,然后以

HBA 的形式存留在组织内,发挥中枢镇静作用。HBA 和天麻素都主要经肾脏排泄,且天麻素在小鼠体内存在肝肠循环^[26]。

天 018 为 HBA 的衍生物,其脂溶性较强,易透过血脑屏障。采用天 018 注射小鼠,检测该药在小鼠体内的分布,结果以脑最高,其次是肝、肾、小肠。天 018 进出脑组织迅速,中枢抑制作用迅速而短暂。分布实验结果与小鼠遥测脑皮层电图的抑制性变化及给药后对小鼠的镇静作用相吻合^[27]。

6 其它作用

天麻有兴奋呼吸中枢的作用,所含琥珀酸(丁二酸)具有镇咳祛痰的作用,香荚兰醇能促进胆汁分泌^[28]。体外实验表明,天麻对血小板聚积的抑制效果是其主要活性成分腺苷对羟基苄醇与其它有效成分共同作用的结果。体内实验则表明,长期用药对花生四烯酸诱发的急性肺血栓致死的防护效果更好,而且停药后作用仍可持续^[29]。

7 毒性研究

在《本草纲目》中即有天麻无毒的记载。小鼠急性毒性实验表明,口服、尾静脉注射天麻素 5 000 mg/kg(相当于 20 kg 生药)观察 3 d,未见中毒及死亡。狗、小鼠的亚急性毒性实验说明天麻素及 HBA 对血像(红细胞、白细胞、血小板)、肝肾功能及胆固醇均无影响,未见致畸作用,切片镜检未见细胞变性,证实了长期用药无毒性^[30]。小鼠和大鼠受孕后第 6~15 天,ig 373 mg/kg·d 乙酰天麻素对胎盘、胎仔鼠体重、性别、内脏及骨骼发育无明显影响^[31]。

8 结语

近年来天麻的药理学研究有了很大的进展,特别是在天麻的镇静抗惊作用机理以及药代动力学的研究方面有了重大发现。天麻的药理学研究从其粗品到有效成分,乃至扩展到它们的同型物、衍生物,为天麻的开发和利用奠定了基础。如天 018 就极有希望开发成一结构类型的新药,较 HBA 而言,它更易透过血脑屏障,中枢作用迅速而短暂,其活性

高、毒性小、治疗指数大。

在天麻的活性研究中,目前药理与化学结合不够密切,还存在一些疑点,如作为天麻主要成分之一的天麻素是否为天麻的有效成分^[14]。今后应加强这方面的工作,用药理研究来指导植化分离,为天麻的相关新药的研究奠定基础,使天麻这一古老的中药能走向世界,更好地造福于人类。

参 考 文 献

1 柴慧霞,等. 四川医学院学报,1983,14(3):283
2 吴惠秋,等. 药学报,1989,24(7):482
3 莫云强,等. 云南医药,1983,12(6):388
4 邓士贤,等. 云南医药,1985,6(4):252
5 钟裕国,等. 四川医学院学报,1984,15(1):17
6 黄 彬,等. 贵州医药,1993,17(1):14
7 黄 彬,等. 贵州医药,1993,17(6):331
8 高南南,等. 中草药,1994,25(10):521
9 周本宏,等. 中药药理与临床,1996,12(3):32
10 肖 光,等. 锦州医学院学报,1992,13(4):15
11 王文忠,等. 锦州医学院学报,1994,15(1):27
12 黄秀凤,等. 中药通报,1986,11(5):51
13 黄秀凤,等. 成都中医学报,1990,13(2):27
14 黄俊华,等. 中国医学科学院学报,1985,7(5):399
15 任士兰,等. 中草药,1992,23(6):302
16 王正荣,等. 生物医学工程杂志,1994,11(3):197
17 张群英,等. 中药材,1992,15(3):37
18 陈植和,等. 中国药理学报,1987,8(4):321
19 石汉基,等. 湖北中医杂志,1995,17(2):51
20 陈怡敏,等. 上海免疫杂志,1988,8(5):337
21 于龙顺,等. 中草药,1989,20(5):19
22 卫寄英,等. 南京铁道医学院学报,1993,12(4):189
23 王西发,等. 中成药研究,1987,9(6):2
24 刘克辛,等. 中国药理学报,1987,8(5):409
25 刘克辛,等. 大连医学院学报,1988,10(1):62
26 游金辉,等. 华西医科大学学报,1994,25(3):325
27 谭天秋,等. 华西医科大学学报,1989,20(1):58
28 李广勋主编. 中药药理毒理与临床. 天津:科技翻译出版公司,1992. 419
29 深谷幸隆,等摘译. 国外医学-中医中药分册,1995,17(2):41
30 莫云强,等. 云南植物研究,1980,2(5):230
31 熊建明,等. 中国药理学报,1987,8(1):57

(1996-08-13 收稿

1997-04-21 修回)