

一叶萩碱的中枢惊厥作用

陶上乘¹、彭建中、陆满文 (宁夏医学院药理学教研室, 银川 750001)

提要 DZ对一叶萩碱惊厥有拮抗作用, ED_{50} 为0.28 mg/kg ip, 单用GABA对一叶萩碱惊厥无显著影响。GABA (10 μ g icv)与无拮抗作用剂量的DZ (0.18 mg/kg ip)合并应用时, 对一叶萩碱则有拮抗作用。印防己毒素(3 mg/kg ip)和异烟肼(100 mg/kg ip)对一叶萩碱惊厥有协同作用。提示一叶萩碱的中枢兴奋作用可能与影响GABA能神经功能有关。

关键词 一叶萩碱; 苯甲二氮革; γ -氨基丁酸; 印防己毒素; 异烟肼; 惊厥

左旋一叶萩碱(*l*-securinine)是从大戟科植物叶底珠(*Securinega suffruticosa* Rehd.)叶中提出的生物碱。一叶萩碱对脊髓有类似土的宁的兴奋作用^(1,2), 对脑干水平的中枢神经系统亦有兴奋作用⁽³⁾; 在临床上用于治疗小儿麻痹后遗症、面神经麻痹、再生障碍性贫血⁽⁴⁾。本文通过观察一些中枢神经系统药物对一叶萩碱惊厥作用的影响, 探讨一叶萩碱中枢作用的可能机制。

材 料

硝酸左旋一叶萩碱(中国医学科学院药物研究所药厂)、印防己毒素针剂(天丰药厂)、异烟肼针剂(上海第七制药厂)、 γ -氨基丁酸(GABA, Sigma公司)、苯甲二氮革(安定, DZ)针剂(上海第十三制药厂)、利血平针剂(天津市人民制药厂)、5-羟色氨酸(5-HTP, Serva公司)、氯丙嗪针剂(上海第一制药厂)、育亨宾(E Merck公司)、心得安针剂(北京制药厂)、可乐宁片剂(北京第三制药厂)、美加明片剂(上海黄河制药厂)、毒扁豆碱针剂(上海中药一厂)、烟碱(GMBH公司)、苯巴比妥钠针剂、苯妥英钠(上海第八制药厂)。

可乐宁和美加明片研磨成粉, 溶于蒸馏水

中, 过滤备用。GABA icv时用生理盐水配制, DZ用2%吐温-80稀释。其余药物均用蒸馏水配制。小鼠体重 $22 \pm SD$ 2g, ♀♂兼用。

方法和结果

一叶萩碱和几种中枢兴奋药对小鼠的致惊厥作用 药物容量为10 ml/kg。一叶萩碱、印防己毒素和烟碱均在10 s内匀速iv, 观察15-30 min。异烟肼ip, 观察60 min。以惊厥反应为指标, 测定产生98%以上惊厥反应的剂量(表1)。

Tab 1. Convulsive doses of 4 central stimulants in mice

CNS stimulants and route	Dose (mg/kg)	Convulsed/ Tested
Securinine, iv	5.0	180/180
Picrotoxin, iv	4.2	30/30
Isoniazid, ip	240	20/20
Nicotine, iv	0.62	20/20

一些中枢作用的药物对一叶萩碱惊厥的影响 小鼠每组10只。试验组icv或ip药物, 对照组icv或ip生理盐水, 分别间隔一定时间后, iv惊厥剂量的一叶萩碱, 观察15 min。icv根据文献⁽⁵⁾, 药物剂量以每只小鼠计算, 容量0.02 ml。用直接机率计算法比较两组差异的显著性。

结果, DZ 0.31 mg/kg降低一叶萩碱惊厥率, 与对照组比较有显著差异; 美加明25 mg/kg和苯巴比妥钠25 mg/kg也降低一叶萩碱惊厥率($p < 0.05$); 利血平10 mg/kg提高一叶萩碱惊厥死亡率; 氯丙嗪、GABA、5-HTP、烟碱、苯妥英钠、毒扁豆碱、心得安和育亨宾对一叶萩碱惊厥无显著影响(表2)。

Tab 2. Effects of 12 CNS agents on convulsions induced by iv *l*-securinine 5.0 mg/kg in mice. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Agent	Dose, route and time	Behavioral effects	Convulsed/Tested		Died/Tested	
			Control	Dosed	Control	Dosed
Chlorpromazine	10 mg/kg ip, 30 min	tranquilization	10/10	8/10*	3/10	4/10*
Diazepam	0.31 mg/kg ip, 30 min	none	10/10	4/10**	3/10	0/10*
	0.62 mg/kg ip, 30 min	none	10/10	0/10***	3/10	0/10*
GABA	20 μ g icv, 5 min	slight stimulation	10/10	7/10*	2/10	4/10*
	600 mg/kg/d ip, 3 d	none	10/10	8/10*	4/10	2/10*
5-HTP	100 mg/kg ip, 30 min	none	10/10	7/10*	4/10	1/10*
Mecamylamine	25 mg/kg ip, 30 min	slight muscle relaxation	10/10	4/10**	5/10	0/10**
Nicotine	2.5 mg/kg ip, 10 min	slight myopalmus	10/10	9/10*	6/10	1/10*
Phenobarbital sodium	25 mg/kg ip, 30 min	presence of righting reflex	10/10	0/10***	4/10	0/10*
Phenytoin sodium	25 mg/kg ip, 30 min	tranquilization	10/10	10/10*	7/10	0/10**
Physostigmine	0.5 mg/kg ip, 30 min	none	10/10	9/10*	2/10	6/10*
Propranolol	5 mg/kg ip, 30 min	none	10/10	10/10*	6/10	4/10*
Reserpine	10 mg/kg ip, 4 h	tranquilization	10/10	10/10*	4/10	9/10*
Yohimbine	5 mg/kg ip, 30 min	hypoactivity	10/10	7/10*	7/10	2/10*

DZ 对一叶萩碱、印防己毒素和异烟肼惊厥的影响 小鼠每组 10 只, 用上下法⁽⁶⁾测 ED₅₀。一叶萩碱组先 ip DZ 30 min 后 iv 惊厥量的一叶萩碱, 观察 15 min; 印防己毒素组先 ip DZ 20 min 后 iv 惊厥量的印防己毒素, 观察 30 min; 异烟肼组先 ip 惊厥量的异烟肼, 10 min 后 ip DZ, 再观察 50 min。结果, DZ 对 3 种惊厥剂均有拮抗作用, 抗一叶萩碱惊厥的 ED₅₀ 为 0.28 mg/kg, 为抗印防己毒素惊厥的 ED₅₀ 0.88 mg/kg 和抗异烟肼惊厥的 ED₅₀ 0.80 mg/kg 的 1/3 左右。

GABA 对一叶萩碱和印防己毒素惊厥的影响 小鼠每组 10 只, ip 或 icv GABA. ip GABA 300 或 600 mg/kg/d \times 3 d, d 4 时 iv 惊厥量的一叶萩碱或印防己毒素。结果, GABA 600 mg/kg/d 对印防己毒素有拮抗, 对一叶萩碱无显著拮抗。icv GABA 5 min 后分别 iv 一叶萩碱或印防己毒素。结果, GABA 20 μ g 对印防己毒素有拮抗, 对一叶萩碱无显著拮抗 (表 3)。

Tab 3. Effects of ip or icv GABA on convulsions induced by iv *l*-securinine 5.0 mg/kg (GABA ip) or 5.2 mg/kg (GABA icv), or picrotoxin 4.2 mg/kg in mice (Convulsed/Tested). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

GABA Dose and route	Securinine		Picrotoxin	
	Control	Dosed	Control	Dosed
300 mg/kg/d, ip	10/10	7/10*	10/10	7/10*
600 mg/kg/d, ip	10/10	8/10*	10/10	5/10**
10 μ g, icv	10/10	7/10*	10/10	7/10*
20 μ g, icv	10/10	7/10*	10/10	5/10**

GABA 与 DZ 合并应用对一叶萩碱惊厥的影响 单用药组 icv GABA 5 μ g 与 10 μ g 后 5 min, 或 ip DZ 0.18 mg/kg 后 30 min, 再分别 iv 一叶萩碱; 合并用药组先 ip DZ, 25 min 后 icv GABA, 再间隔 5 min iv 一叶萩碱。结果, GABA 10 μ g 与无拮抗作用剂量的 DZ 0.18 mg/kg 合并应用, 对一叶萩碱惊厥有拮抗作用 (表 4)。

Tab 4. Effects of icv GABA in combination with ip diazepam 0.18 mg/kg on clonic and tonic convulsions induced by iv *l*-securinine 5.2 mg/kg in mice. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

ip	icv	mice	clonic	tonic	died	
DZ	saline	20 μ l	20	9	5	
			20	20*	10*	5*
	GABA	5 μ g	20	17*	7*	5*
	GABA	10 μ g	30	23*	11*	7*
DZ	GABA	5 μ g	20	11*	4*	2*
DZ	GABA	10 μ g	30	14**	3**	2*

印防己毒素、异烟肼和利血平对一叶萩碱惊厥的协同作用 小鼠每组 10 只, 试验组分别 ip 印防己毒素、异烟肼和利血平, 对照组 ip 生理盐水。30 min 后分别 iv 惊厥阈下剂量的一叶萩碱(3 mg/kg), 观察 15 min 有无惊厥发生。结果, 印防己毒素 3 mg/kg, 异烟肼 100 mg/kg 和利血平 10 mg/kg 对一叶萩碱均有协同作用(表 5)。

Tab 5. Effects of picrotoxin, isoniazid and reserpine on the action of *l*-securinine in subconvulsive dose (3.0 mg/kg) in mice (Convulsed/Tested). ** $p < 0.05$

Drug	mg/kg	Control	Dosed
Picrotoxin	3	0/10	6/10**
Isoniazid	100	0/10	6/10**
Reserpine	10	0/10	5/10**

美加明对一叶萩碱和烟碱惊厥的影响 小鼠各 10 只, 用上下法测美加明抗惊厥作用的 ED_{50} 。ip 美加明 30 min 后 iv 惊厥量的一叶萩碱或烟碱, 观察 15 min。结果, 美加明抗一叶萩碱惊厥的 ED_{50} 为 21 mg/kg, 抗烟碱惊厥的 ED_{50} 为 0.24 mg/kg。

影响单胺类递质或受体的药物对一叶萩碱惊厥的影响 小鼠每组 10 只, ip 影响单胺类递质或受体的药物, 30 min 后 iv 惊厥量的一叶萩碱。结果, 氯丙嗪 10 mg/kg, 可乐宁 0.2 或 0.5 mg/kg, 5-HTP 100 或 200 mg/kg, 心

得安 5 或 10 mg/kg 和育亨宾 5 mg/kg 在实验所用剂量范围内, 对一叶萩碱惊厥无显著影响。

讨 论

DZ 对一叶萩碱惊厥有拮抗作用, DZ 的抗惊厥作用与对 GABA 能神经起易化作用有关⁽⁷⁾。GABA 降低印防己毒素的惊厥率, 相同剂量的 GABA 虽能降低一叶萩碱的惊厥率, 但与对照组差异不显著。提示 GABA 对抗印防己毒素惊厥有较高的选择性, 而对抗一叶萩碱的选择性较低(表 3)。GABA (10 μ g icv) 与 DZ (0.18 mg/kg ip) 合并应用, 则对一叶萩碱惊厥有拮抗作用(表 4), 提示一叶萩碱的中枢兴奋作用与 GABA 能神经有关。

GABA 受体拮抗剂印防己毒素和抑制 GABA 合成酶的药物异烟肼, 对一叶萩碱惊厥均有协同作用, 被认为是 GABA 受体激活剂(activator), 增加脑内 GABA 含量的苯巴比妥钠⁽⁸⁾, 也能显著降低一叶萩碱的惊厥率, 进一步提示一叶萩碱中枢兴奋作用与 GABA 能神经的密切关系。

N-胆碱受体阻断剂美加明有抗一叶萩碱惊厥作用, 但其 ED_{50} 为抗 N-受体激动剂烟碱惊厥 ED_{50} 的 88 倍, 一叶萩碱的中枢作用可能不通过 N-受体。利血平提高一叶萩碱惊厥小鼠的死亡率, 并与惊厥阈下剂量的一叶萩碱有协同作用。利血平是通过耗竭脑内单胺类递质对惊厥产生易化性影响, 使惊厥阈降低⁽⁹⁾。本实验单用几种影响单胺类递质或受体的药物对一叶萩碱惊厥均无显著影响。提示利血平对一叶萩碱惊厥的影响可能是几种单胺类递质综合作用的结果。

致谢 中国医学科学院药物研究所提供硝酸一叶萩碱。陈先瑜副研究员对本工作提供宝贵意见

参 考 文 献

- 1 Турова АД, Алещкина ЯА. Фармакол Токсикол 1956; 19:11

- 2 张慧云. 中华医学杂志 1974; 54:234
- 3 彭建中、陈先瑜. 同上 1977; 57:334
- 4 杨崇礼、李来全、舒麟荪, 等. 天津医药 1981; 9:662
- 5 Haley TJ, McCormick WG. *Br J Pharmacol* 1957; 12:12
- 6 Kimball AW, Burnect WT, JR, Doherty DG.

- Radiat Res* 1957; 7:1
- 7 Costa E, Guidetti A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19:531
- 8 Johnston GAR. *Ibid* 1978; 18:269
- 9 Jobe PC, Picchioni AL, Chin L. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184:1

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jan, 7 (1) : 9-12

CENTRAL CONVULSIVE ACTION OF *l*-SECURININE

TAO Shang-cheng, PENG Jian-zhong, LU Man-wen

(Dept Pharmacology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750001)

ABSTRACT *l*-securinine is an alkaloid isolated from the leaves of *Securinega suffruticosa*. In mice, diazepam showed an antagonism to convulsion induced by *l*-securinine, with ip ED₅₀ of 0.28 mg/kg, which was 3 times more potent than that of diazepam on the convulsions induced by picrotoxin and isoniazid. GABA (ip 600 mg/kg/d × 3 d or icv 20 μg) antagonized the convulsion induced by picrotoxin, but not by *l*-securinine. Combination of GABA (icv 10 μg) and diazepam (ip 0.18 mg/kg) displayed an inhibitory effect on the convulsion induced by *l*-securinine, but neither of them alone did not affect the convulsion. Both ip picrotoxin 3 mg/kg and ip isoniazid 100 mg/kg

manifested a synergism with *l*-securinine.

Mecamylamine showed an antagonism on the convulsion induced by *l*-securinine, with ip ED₅₀ of 21 mg/kg, which was 88 times as much as that induced by nicotine. Reserpine 10 mg/kg ip was synergistic with *l*-securinine, while chlorpromazine, clonidine, 5-HTP, propranolol and yohimbine had no such synergistic effect.

These results indicate that the central stimulation of *l*-securinine may be related to the GABA-ergic function.

KEY WORDS securinine; diazepam; GABA; picrotoxin; isoniazid; convulsions