

天然蝉花和人工培养品镇静镇痛作用的比较

温州市医药科学研究所(浙江省温州市, 325000) 刘广玉 胡菽英

提要 小鼠腹腔注射天然蝉花或其人工培养品稀醇提取物能明显延长小鼠自主活动, 明显延长戊巴比妥钠和水合氯醛所致小鼠的睡眠时间, 提高阈下催眠剂量戊巴比妥钠的小鼠入睡率, 延长中枢兴奋药土的宁和戊四氮所致小鼠惊厥的潜伏时间。经化学刺激法和热板法证明, 两种样品镇痛作用明显, 给正常及酵母致热大鼠腹腔注射两种样品, 均具明显的降温作用。

关键词 蝉花; 人工培养品; 镇静; 抗惊厥; 镇痛; 解热

蝉拟青霉 [*Paecilomyces cicadidae* (Miq.) Samson] 是传统中药蝉花上寄生的一种草菌。分布浙江各地及滇、桂、蜀诸省。主散风热, 定惊镇痉。用于风热咳嗽, 小儿夜啼, 壮热惊悸, 手足抽搐^[1]。但未见现代药理研究的报道。浙江亚热带作物研究所分离其真菌经固体培养成功, 简称 20*。本实验以天然蝉花为对照, 开展 20* 真菌对小鼠镇静、抗惊厥、镇痛和解热作用的实验观察。

材 料

SD 大鼠, 体重 162 ± 12 g, 昆明远交系小鼠, 体重 20 ± 1 g, 均由本所动物场提供。除热板法镇痛实验全部用雌性小鼠外, 余皆雌雄各半, 随机分组。蝉花购自温州市药材公司, 经鉴定为正品; 20* 真菌由浙江亚热带作物研究所培养。样品制备方法: 分别取蝉花或 20* 真菌粗粉加 40% 乙醇回流提取二次, 第一次 2 h, 第二次 1 h, 提取液分别减压回收乙醇后浓缩成 200% 溶液供用。

方法与结果

一、对小鼠自主活动的影响

小鼠自主活动用自制三光源光电记数仪测定, 圆形活动盒直径 27 cm。取小鼠 30 只分

三组, 分别 ip 生理盐水 0.5 ml/只、蝉花 40% 乙醇提取物(以下称蝉花) 1.5 g/kg(折合生成药量, 下同) 或 20* 真菌 40% 乙醇提取物(以下称 20*) 1.5 g/kg(折合生成药量, 下同)。药后 1 h 测定动物 10 min 内自主活动数(每次放入五只动物)。结果生理盐水组为 77 ± 11 次($\bar{x} \pm SD$, 下同); 蝉花组为 10 ± 6 次; 20* 组为 16 ± 6 次, 与生理盐水组比较差异均有非常显著的意义 ($P < 0.001$)。另取小鼠 30 只分三组, 同上给药后 0.5 h 加用苯丙胺 (Sc, 6 mg/kg), 再测定给苯丙胺 0.5 h 后各组自主活动数。结果生理盐水 + 苯丙胺组动物活动数为 222 ± 12 次; 蝉花 + 苯丙胺组为 36 ± 5 次; 20* + 苯丙胺组为 62 ± 13 次。与相应对照组比较, 差异均有非常显著的意义 ($P < 0.001$)。

二、对中枢抑制药镇静催眠作用的影响

(一) 对戊巴比妥钠和水合氯醛睡眠时间的影 响 小鼠 60 只分六组。按表 1 所列分别给生理盐水、蝉花 (1.5 g/kg, ip) 或 20* (1.5 g/kg, ip) 后 1 h 加用戊巴比妥钠 (ip, 40 mg/kg) 或水合氯醛 (250 mg/kg, ip), 记录动物翻正反射消失的时间和睡眠持续时间。结果表明, 蝉花及 20* 均能明显延长动物的睡眠时间, 并缩短戊巴比妥钠的翻正反射

消失的时间(表1)。

Table 1. The effects of cordyceps cicadidae and 20* on the sleep time caused by pentobarbital sodium (PBS) and chloral hydrate ($\bar{x} \pm SD$)

Groups	sleep rate of sleeping (%)	latent time (min)	time sleeping (min)
normal saline + PBS	100	8.8 ± 3.6	16.5 ± 10.1
cordyceps cicadidae + PBS	100	5.0 ± 0.8**	43.6 ± 7.7***
20* + PBS	100	5.2 ± 0.9**	44.5 ± 11.4***
normal saline + chloral hydrate	100	8.0 ± 1.7	46 ± 15
cordyceps cicadidae + chloral hydrate	100	6.7 ± 1.5	68 ± 26*
20* + chloral hydrate	100	5.7 ± 1.9***	92 ± 38**

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

Comparison with control

(二) 对戊巴比妥钠和水合氯醛阈下催眠剂量的影响 小鼠60只同上分组和给药。但戊巴比妥钠和水合氯醛剂量分别改为25 mg/kg 及 180 mg/kg, 记录各组动物翻

Table 2 The effects of cordyceps cicadidae and 20* on convulsion induced by strychnine and pentylenetetrazol in mice ($\bar{x} \pm SD$)

Groups	doses (g/kg, ip)	number of mice	latent time of convulsion		living time	
			number of convulsion	latent time(min)	number of death	living time (min)
strychnine nitrate	normal saline	—	40	5.7 ± 1.6	35	7.1 ± 3.4
	cordyceps cicadidae	0.75	20	6.6 ± 1.5	16	7.7 ± 2.5
	20*	1.50	20	11.9 ± 6.3***	13	11.1 ± 5.1**
		0.75	20	8.7 ± 2.4***	15	9.5 ± 2.2*
		1.50	19	10.4 ± 4.2***	12	11.2 ± 4.2**
pentylenetetrazol sodium	normal saline	—	10	0.74 ± 0.14	10	7.62 ± 4.22
	phenobarbital	0.05	10	2.8 ± 1.93**	0	
	cordyceps cicadidae	1.50	10	0.92 ± 0.19*	9	10.8 ± 3.96
	20*	1.50	10	1.23 ± 0.52**	10	9.4 ± 2.97

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05, Comparison with control

正反射消失在1 min 以上的动物数, 计算入睡率。结果: 生理盐水+戊巴比妥钠组入睡率为10%; 蟬花+戊巴比妥钠组为80%, 20*+戊巴比妥钠组为90%, 均有非常显著的差异(P<0.01)。生理盐水+水合氯醛组入睡率为10%; 蟬花+水合氯醛组为40%; 20*+水合氯醛组为50%, 均无显著差异。

三、对中枢兴奋药诱发小鼠惊厥的影响

取小鼠119只分五组, 分别每日ip生理盐水、蟬花或20*一次, 连续两日。均于末次给药后2 h, sc 硝酸士的宁1 mg/kg, 记录动物发生惊厥和死亡的时间。另取小鼠40只分四组, 分别给予生理盐水、苯巴比妥钠、蟬花或20*后1 h(苯巴比妥钠组给药后5 min), 再分别sc戊四氮100 mg/kg, 记录动物发生阵发性惊厥的时间和死亡时间。结果表明: 蟬花在1.5 g/kg 剂量时能明显延长士的宁所致小鼠惊厥的潜伏时间和动物存活时间; 而20*大、小剂量均明显延长惊厥的潜伏时间和动物存活时间。蟬花及20*均明显延长戊四氮所致小鼠阵发性惊厥潜伏期(表2)。

四、镇痛作用

(一) 扭体法 取小鼠60只分六组。按表3剂量给药后1h(盐酸吗啡组给药后0.5h)ip 0.7%醋酸0.2ml/只。5min后开始记录各鼠20min内扭体次数。结果表明: 蝉花及20*对小鼠化学刺激性疼痛均有非常显著的抑制作用(表3)。

Table 3 Comparison of analgesic effect tested by mouse writhing method between cordyceps cicadidae and 20*

Groups	dose (g/kg, ip)	rate of writhing (%)	number of writhing (X±SD)	rate of writhing inhibition (%)
normal saline	—	100	37±21	
morphine hydrochloride	0.01	0	0***	100
cordyceps cicadidae	0.75	60	2±2***	94.6
	1.50	20	1±2***	97.3
20*	0.75	10	2±5***	94.6
	1.50	30	1±2***	97.3

*** P<0.001, comparison with control

(二) 热板法 实验方法参照文献^[2]。取痛阈正常(舔足反应时间大于33小于30S者)的雌性小鼠120只分六组, 分别ip生理盐水, 盐酸吗啡(10 mg/kg), 蝉花或20*(剂量分别为0.75及1.5 g/kg)后, 测定给药后不同时间的痛感反应(痛潜伏时间超过60S者以60S计算)。根据给药前后舔足反应时间的变化计算各组痛阈提高百分数。结果表明: 蝉花和20*对小鼠热刺激疼痛均有非常明显的镇痛作用(图1)。

五、对大鼠体温的影响

大鼠24只分为生理盐水组(ip, 10 ml/kg, 下同), 蝉花及20*组(ip, 剂量均为1g/kg)。用ST—1型数字体温计测直肠温度。各鼠药前测肛温二次(间隔5min), 取均值为药前肛温, 药后每隔1h测肛温一次共四次。另取大鼠用10%鲜啤酒酵母生理盐水悬液10 ml/kg于背部皮下注射致热。4h后取肛温

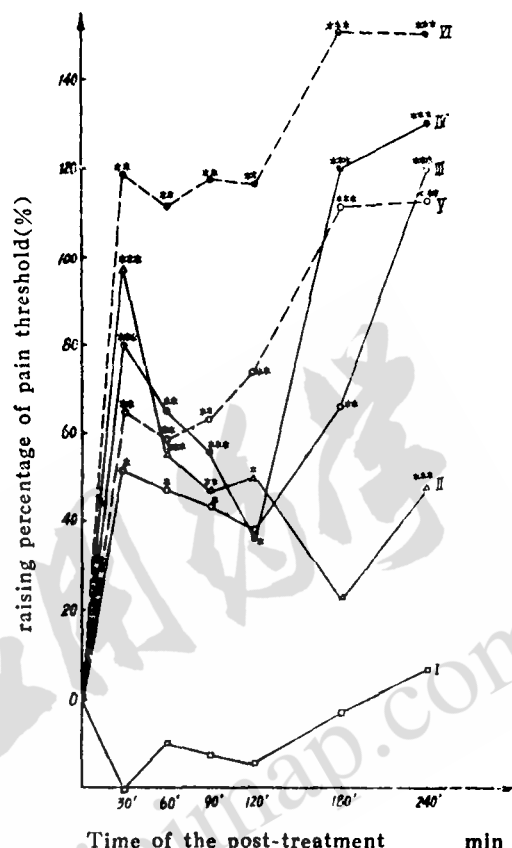


Fig 1 Analgesic of Cordyceps Cicadidae and 20* (by hot plate reaction)

- I normal saline
- II morphine hydrochloride
- III Cordyceps Cicadidae (0.75/kg)
- IV Cordyceps Cicadidae (1.5/kg)
- V 20* (0.75/kg)
- VI 20* (1.5/kg)

升高0.8℃以上的致热鼠24只分三组, 同上给予生理盐水、蝉花或20*并测定药后肛温。结果表明, 蝉花及20*对正常及人工致热大鼠在用后2h内均有明显的降温作用(表4)。

六、急性毒性实验

(一) 经口给药急性毒性 小鼠40只分二组, 分别灌胃蝉花或20* 60g/kg, 观察72h, 结果两组动物均无死亡。给药后动物仅活动减少, 24h后均恢复正常。表明蝉花及20*口服60 g/kg时无死亡。

Table 4 The effects of cordyceps cicadidae and 20* on the rectal temperature (°C) of normal or pyretic rats ($\bar{x} \pm SD$)

Groups	rectal temperature before treatment	rectal temperature after treatment (h)			
		1	2	3	4
control	37.9 ± 0.4	37.4 ± 0.7	37.2 ± 0.5	37.0 ± 0.7	37.3 ± 0.3
cordyceps cicadidae	37.8 ± 0.4	34.9 ± 1.5**	35.3 ± 1.5**	35.7 ± 1.4*	36.6 ± 1.2
20*	37.8 ± 0.13	35.0 ± 1.1***	35.2 ± 0.7***	36.4 ± 0.8	37.4 ± 0.6
pyretic rats control	38.7 ± 0.6	38.8 ± 0.8	38.7 ± 0.5	38.5 ± 0.8	38.4 ± 1.0
cordyceps cicadidae	38.6 ± 0.4	37.2 ± 0.8**	37.2 ± 0.9**	37.7 ± 0.7	38.0 ± 0.4
20*	38.8 ± 0.3	36.8 ± 0.8***	37.3 ± 0.8**	37.8 ± 0.7	38.0 ± 0.3

*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, comparison with control

(二) 腹腔注射急性毒性 小鼠 70 只分七组, 一次 ip 不同剂量蝉花, 观察 72 h, 按综合计算法^[1]求得 LD_{50} 为 14.3 ± 2.1 g/kg ($P = 0.95$)。另取小鼠 80 只分八组, 一次 ip 不同剂量 20*, 同上求得 LD_{50} 为 12.5 ± 2.1 g/kg ($P = 0.95$)。毒性反应表现均见初时扭体, 渐次活动减少, 最后呼吸困难直至死亡。

七、20*亚急性毒性实验

大鼠 48 只分四组。各组每日灌胃 20* 一次, 剂量分别为 1、3、9 g/kg, 连续 28 天, 对照组给同体积生理盐水。观察动物饮水、活动等情况, 进行给药前后血常规(白细胞总数、白细胞分类、红细胞数、血红蛋白)、肝功能(GPT)、肾功能(BUN)和心电图的比较。并于停药后第一天、第十四天分两批处死动物, 进行心、肝、脾、肺、肾等重要脏器病理学检查。结果均未见明显异常改变。各组动物体重增长亦接近。

讨 论

实验观察证明蝉花有明显的镇静作用, 与中枢抑制药或中枢兴奋药合用时分别表现协同或拮抗作用。这与中医历来用以定惊镇痉是一致的。本实验还表明, 蝉花有明显的镇痛解热作用, 提示了蝉花临床应用的新前景。本实验同时验证了 20* 真菌培养品与蝉花在剂量相同时镇静、抗惊厥、镇痛解热作用相似, 且毒性不大。提示人工培养的 20* 真菌可以作为蝉花的类似品, 有开发利用的医疗价值。至于蝉花及 20* 中发挥镇静镇痛作用的成分, 有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 江苏新医学院: 中药大辞典, 第一版, 下册, 上海人民出版社, 1977年, 2557页。
- [2] 徐叔云等: 药理实验方法学, 第一版, 人民卫生出版社, 北京, 1982年, 508页。
- [3] 同上, 404页。

(下转第 4 页)

(上接第 8 页)

Comparison of Sedative and Analgesic Effects Between Cordyceps Cicadidae and Its Cultured Product

Liu Guangyu

Hu Suying

(Wenzhou Institute of Medical Science)

Abstract

The Experimental results showed that alcohol extracts of Cordyceps Cicadidae and its cultured product, 20% inhibit the spontaneous activity, prolong sleeping time caused by pentobarbital sodium and chloral hydrate, and retard convulsion latent time caused by strychnine and Pentylene-tetrazol in mice. Both alcohol extracts of Cordyceps Cicadidae and its cultured product have analgesic and antipyretic effects in mice and rats respectively.

Key Words Cordyceps Cicadidae, cultured product, sedative effect, anticonvulsion, analgesic effect