

国外中药研究参考资料

第 六 辑

动 物 药

毛主席语录

中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高。

在现在世界上，一切文化或文学艺术都是属于一定的阶级，属于一定的政治路线的。

洋为中用。

一切外国的东西，如同我们对于食物一样，必须经过自己的口腔咀嚼和胃肠运动，送进唾液胃液肠液，把它分解为精华和糟粕两部分，然后排泄其糟粕，吸收其精华，才能对我们的身体有益，决不能生吞活剥地毫无批判地吸收。

编 辑 说 明

遵照伟大领袖毛主席关于“洋为中用”的教导，我们选译了日本《代谢》杂志第10卷5月临时增刊号(1973)“和汉药”，分六辑印行，供有关医药卫生工作者参考。

计：

- | | |
|-----|-------------|
| 第一辑 | 概论 |
| 第二辑 | 人参 |
| 第三辑 | 甘草 |
| 第四辑 | 柴胡 |
| 第五辑 | 大黄 黄芩 |
| 第六辑 | 麝香 牛黄 熊胆 蟾酥 |

参加这次翻译工作的，有上海医药工业研究院中药分析室、湖南制药厂研究室和我所的一些同志。另外，我们也曾组织了统一的编审。但由于内容牵涉的学科范围很广，而我们的知识、经验有限，错误之处在所难免，至希读者批评指正。

目 录

动物性和汉药序论·····	(1)
麝香的药效和新的药理活性·····	(3)
牛黄的药效和新成分·····	(8)
熊胆的化学与药理作用·····	(18)
蟾酥的化学和药理·····	(25)
蟾酥的生物化学作用——强心作用·····	(43)
关于蟾蜍毒成分译名的说明·····	(47)

动物性和汉药序论

一提到和汉药就直觉地想到树皮草根，以前的研究大体上也是以植物性生药为主。然而动物性生药自《神农本草经》以来就被记载着，现代中日两国常用的和汉药中也有百分之十几是动物性生药。现将从古至今的植物性、矿物性及动物性生药的使用频度分布比较整理于表1。

表1. 动物性生药的使用频度比例

起 原	正 仓 院 药 物 ⁽¹⁾				现 代 中 日 两 国 常 用 生 药 ⁽²⁾				
	药 帐	药 帐 外	共	%	最常用	次常用	少常用	共	%
植 物 性	27	7	34	48.6	204	102	104	410	78.9
动 物 性	16	1	17	24.3	19	23	24	66	12.7
矿 物 性	13	6	19	27.2	10	21	13	44	8.5
合 计	56	14	70	100	233	146	141	520	100

动物性和汉药的特征可归纳为三点：微量显效，材料不均一性，在民间疗法中使用。第一条，用微量即有显著作用是植物性生药所没有的一大特征。因为一般动物性和汉药来自动物的脏器，所以首先能够考虑的是与脏器所产生的激素有关。因此动物性和汉药通过激素理应更感切身，由于微量即奏效，所以反而有比植物性和汉药容易研究的有利之点。一般认为研究动物性和汉药很难而想回避者，大概是由于第二点，材料的不均一性之故，而认为不可能大量地得到均一品质的材料。只要原来动物不是纯系，这是不能避免的问题，再加上经济上非常昂贵。如以最贵的麝香为例，1972年下半年市场上每公斤市价不低于500万日元。而且，从所登记的来看，最近几年每年使用了300公斤麝香，但是听说实际每年进口真正的麝香仅30公斤左右，有多少假品上市可想而知，因此必须特别留意。之所以最后还在民间治疗中使用动物性和汉药是因为主要采取了家庭药的形式。虽然也有如下的说法，即家庭药是日本明治以后的和汉药没落时代的最后的堡垒，也是今日和汉药再兴起的桥头堡，但是一般说来现在动物性生药除作为家庭用药以外，还不太被使用，似乎可以说还保有家庭药的特征。

表2. 各种六神丸方剂生药组成

雷 氏	吉 氏	证 治 绳 方
麝 香	木 香	神 曲
牛 黄	丁 香	麦 芽
蟾 酥	肉 豆 蔻	茯 苓
鸡 冠 石	使 君 子	枳 壳
真 珠 粉	河 子	木 香
龙 脑	芦 荟	黄 连

有以动物性生药为主的典型中药方剂，雷氏六神丸几乎不含植物性生药。表2比较了雷氏六神丸与其它的六神丸的组成⁽³⁾。

雷氏六神丸比其它处方应用范围广，在现代中国，继承了这个处方，药理学上记载了它的效用是解毒、抗炎及镇痛作用，但是在日本作为家庭用药用于循环系统，特别是强心作用，这在文献中未见到过。不过，在日本的家庭药六神丸中，其生药组成忠实地接近原型的有京都市内的K药铺出售的“脩处六神丸”。其它的六神丸几乎没有什么道理混入了植物性生药，生药的味数也有比六种多的倾向，忘记了如“概论”内所说的方剂意义，并忽视了复合效果，单纯地想要追加其它植物性生药的药效而制造所谓多味药。认为这种多味药就有复合作用完全没有根据，因此，一提到家庭用药或民间疗法用药，往往给人以完全没有科学根据的感觉而害怕使用。

如六神丸的例子中所见，作为其构成生药的动物性和汉药是古代也是现今重要的生药，例如麝香、牛黄、蟾酥、熊胆等亦均记载在第八版药局方第二部中。麝香是干燥了的雄性麝香腺分泌物，作为香料比药用更出名，其主体麝香酮的结构很早就确定了。然而至今麝香的药效还没有结论，仍是在研究上完全未开垦的有趣的园地。牛黄是病牛产生的胆石，人们期待它对循环系统的药效到近乎迷信的程度，零星地也见到一些研究，但迄今尚无确有证据的报告。同样与胆汁有关的熊胆（过去称为熊胃）也许由于有特异的成份熊去氧胆酸而被珍视。从华蟾蜍的腺分泌物制成的蟾酥，在动物性生药中是研究得最深入的，其化学成份、药理作用已搞得相当清楚了。而对这样的现状，后面各篇论文将叙述最近的研究成果，想据此说明研究动物性和汉药具有新的意义，以鼓舞大家进行研究。

（日本：木村正康《代谢》10(5)临时增刊号：281~282，1973 马文海译 李长格校）

参 考 文 献

- (1)渡边武：正仓院药物及其在东洋医学上的意义，现代汉方医学大观，东亚医学协会（1956）
- (2)高桥真太郎：日中两国汉方用药的现况，现代汉方医学大观，东亚医学协会（1956）
- (3)武进谢观编：中国医学大辞典，p.437，商务印书馆（1963）

麝香的药效和新的药理活性

中药麝香是日本药局方第二部收载的一个动物性生药，它是由麝 (*Moschus moschiferus* L.) 的雄性麝香腺分泌物干燥而成。《神农本草经》中列为上品，随着中药传入日本，被收藏在奈良的正仓院。自古以来就作药用或名贵香料而受到珍视。

麝香作为中药具有避恶气，去三虫，除邪，止小便不禁，催产流产，镇心安神，解毒，止痛，镇痉，发汗，驱风等功效⁽¹⁾。近代药理学的研究中仅有蟾蜍离体心脏机能亢进⁽²⁾，兔子血压下降⁽³⁾，少量时对中枢神经呈兴奋，大量时则呈抑制作用⁽³⁾，男性激素样作用^(4,5)和抗炎作用⁽⁶⁾等报告。

麝香的成份已知有麝香酮 (muscone $C_{15}H_{30}O$ ，具大环酮结构的香气成份⁽⁷⁾)，脂肪，蜡质，胶质，胆甾醇，胆汁质，蛋白质，无机盐等，而作为药用的有效成份除了麝香酮之外尚完全不明。

我们在研究雷氏六神丸的抗炎作用以及对循环系统的复合作用时，对作为其中组成之一麝香的药理作用的研究感到很迫切。从验证抗炎及对循环系统的作用着手，发展为复合作用的研究，以至发现了麝香的新的药理活性，介绍于下：

I 麝香的抗炎作用

在中国和印度，麝香的疗效主要在于抗炎症，因此我们首先作了这方面的实验研究。

抗炎效果的测定方法很多，但按炎症的病理过程可分为血管通透性增加期、白血球游走期和肉芽形成期三个阶段，可针对各阶段选用一种方法研究麝香的抗炎效果。

1. 对血管通透性增加期的抑制作用 可使用高木等改进的 Whittle 法，即小白鼠-醋酸刺激法。麝香水浸膏抑制血管通透性增加，作用显著，为芦丁 (rutin) 的 3 倍，水杨酸钠的 40 倍⁽⁸⁾。

2. 白血球游走阻止作用 按 Sorkin 将 Boyden 法改为体外法进行，麝香的作用也强，具有水杨酸的 10 倍，氢化可的松的 20 倍的功效⁽⁹⁾。

3. 对炎症末肉芽形球的抑制作用 用大白鼠-滤纸丸法进行，效果不显著，仅为氢化可的松效力的 $\frac{1}{10}$ ⁽¹⁰⁾。

综上所述，未精制的麝香对炎症全过程作用显著，尤其在炎症从初期直到中期更为有效为其特征。至于对炎症各期起作用的有效成份是否为同一物质，尚不明确。但对白血球游起强力阻止作用的成份正在明确为具有肽样性质的物质。

I 麝香对循环系统的作用⁽¹¹⁾

麝香的疗效除抗炎症外,设想对循环系统方面也有作用,在日本的研究中作了特别详细观察,而且把这个作用与麝香的激素样作用笼统地结合起来理解。因此,可以看到对麝香中的甾体激素成份进行研究的踪迹,可是所谓含有甾体成份并没有经过确实的研究,另一方面,因为麝香与已证明对循环系统有作用的蟾酥也有共同的一面,所以也不能一概否定。

麝香对循环系统的作用:首先是观察了对动态循环的影响,即用戊巴比妥钠麻醉了的猫,以剂量1毫克/公斤给予麝香,能使血压下降,心率增快,呼吸次数及深度也有增加。

对血管平滑肌的作用:用兔子胸部大动脉条片进行实验,麝香浓度为0.1毫克/毫升时,没有看到任何作用。对冠状动脉血流量既没有增加,也没有减少。对猪的离体冠状动脉条片也没有任何作用。

另一方面,对心脏的作用:用离体蛙心作灌流试验,可见到心脏机能明显地增强。但对兔、猫的心脏乳头肌未见有丝毫的直接作用。

综上所述,麝香对循环系统的作用是使心脏机能亢进、血压下降。其特征是对器官、对整体动物的作用比对离体肌肉组织条片更容易观察到好的效果。

II 麝香增强肾上腺素能 β -受体的作用^(12,13)

在研究六神丸时,发现麝香单独对乳头肌几乎无直接作用,但与其它生药配伍时,可相互作用而引起协同作用。将此点与前述的对循环系统单独作用的实验结果联系起来考虑,用乳头肌研究了与机体胺之间的相互作用,以观察它对心脏机能有无间接作用,结果发现麝香能增强儿茶酚胺的作用。

从协同作用的研究可以推论存在着新的活性因子,已证明麝香的这种增强作用的特点在于对肾上腺素 β -受体兴奋药异丙基肾上腺素(isoprenaline)的增强作用要比对肾上腺素能 α -受体的兴奋药去甲肾上腺素(noradrenaline)的增强作用为显著。以下介绍一部分有关麝香新的药理作用最新研究成果。

以下实验所用的生药麝香系从富山市场购买的西藏产麝香,用其水浸膏或乙醚不溶而乙醇及水可溶的精制组份,这个组份用硅胶薄板层析10%硫酸加热显色只有一个点⁽¹⁴⁾。

1. 对乳头肌的增强作用

按Cattel法,将体重0.4~1公斤的猫,用戊巴比妥30毫克/公斤腹腔注射麻醉,取出心脏,切取其右心室内最大直径为1.5毫米的乳头肌,将一端固定,另一端与张力换能计连接。初期张力负荷0.5克,给予电刺激(10伏,0.8毫秒,0.4周/秒)驱动,记录张力变化。反应槽温度保持37°,营养液用不断通入空气的Lock液。结果,如将对乳头肌单独无直接作用的0.1毫克/毫升浓度的麝香水浸膏预处理10分钟,则能增强异丙基肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素促进心脏收缩的作用。为了比较麝香对各儿茶酚胺的增强作用,把所求得的用

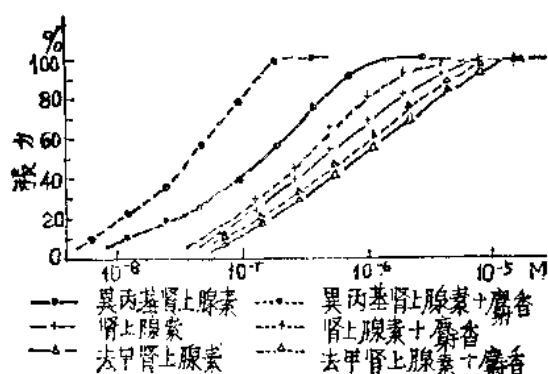


图1 麝香对儿茶酚胺作用于猫乳头肌的增强效果。

表1. 麝香对各儿茶酚胺作用于猫乳头肌的增强效果比

儿茶酚胺	ED ₅₀ (M)		增强效果比
	对照	麝香处理	
异丙基肾上腺素	1.5×10^{-7}	3.8×10^{-8}	3.8
肾上腺素	4.7×10^{-7}	3.2×10^{-7}	1.5
去甲肾上腺素	7.7×10^{-7}	7.1×10^{-7}	1.1

Magnus法进行实验,用Tyrode营养液,反应槽温度保持38℃,用等张法记录反应。

结果表明麝香在0.1毫克/毫升的浓度时,单独对气管平滑肌标本可以确证无直接作用。如用此浓度预先处理10分钟,所观察到的它对各儿茶酚胺的效果汇总成浓度反应曲线见图2。

结果麝香对异丙基肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素的增强作用比分别是6.4、3.4和2.5。这种排列顺序和前述乳头肌的场合一样,对儿茶酚胺增强效果的顺序与β作用强度的顺序是平行的。

3.对血管平滑肌、下腹神经-输精管标本的作用

前面已经阐明麝香能使受肾上腺素能β-作用支配的组织对儿茶酚胺的反应增强。下面再观察麝香对受α-作用支配的血管平滑肌及输精管作用情况。

取兔(雄,2~2.5公斤)的胸部大动脉血管平滑肌,像观察对气管作用的实验一样进行,结果0.1毫克/毫升的麝香没有单独的直接作用。如同样浓度预处理10分钟,作为去甲肾上腺

量反应曲线汇总于图1。由此读取ED₅₀值,并算出增强效果列于表1。

从表1可见到如下特点:麝香对儿茶酚胺的增强效果的顺序恰好与β作用强度的顺序,即异丙基肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素的顺序相平行,而与由可卡因(cocaine)所引起的增强效果的顺序完全相反。

2.对气管平滑肌的增强作用

肾上腺素β作用是诱发乳头肌收缩,而对气管平滑肌则相反,是使其松弛。基于此,观察了麝香对气管平滑肌的松弛的增强效果。方法系取豚鼠(雄,300~400克)的气管平滑肌,作成螺旋状标本,按

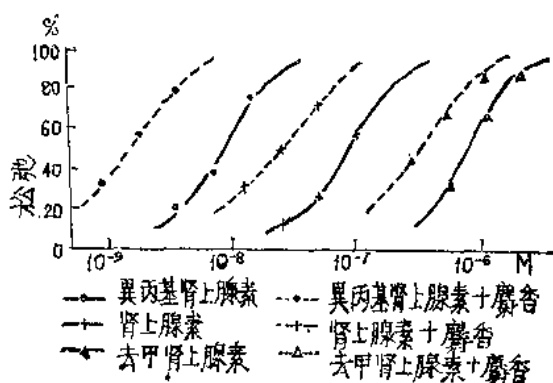


图2 麝香对儿茶酚胺作用于豚鼠气管平滑肌的增强效果。

素 α 作用的血管收缩反应没有增强。见图3。

对下腹神经-输精管平滑肌作用的观察,按 Hukovic 方法,用豚鼠(雄,300~400克)制作标本,以5~10伏,2毫秒的方波,20周/秒频率,电刺激2秒钟,产生的收缩力用等张法记录。反应槽保持30℃,使用Lock氏营养液。电刺激每1分钟进行一次,刺激前45秒给药。结果表明麝香对受去甲肾上腺素 α 作用支配的输精管平滑肌的收缩反应完全无增强作用。

从以上实验可得出如下结论:麝香对肾上腺素能 α -效应无增强作用,只选择性地对 β -效应有增强作用;并且麝香也不能拮抗去甲肾上腺素的 α -效应,由此可以认为麝香没有 α -阻断作用。所以它增强 β 作用的机制不在于是阻断了 α 作用的结果。一般地说,有关肾上腺素能 β -受体的药物研究的对象主要是具有拮抗作用的物质,对具有增强作用的物质几乎未被发现过。所以,发现麝香能增强 β 性儿茶酚胺的作用意义很深,其机制应予继续研究。

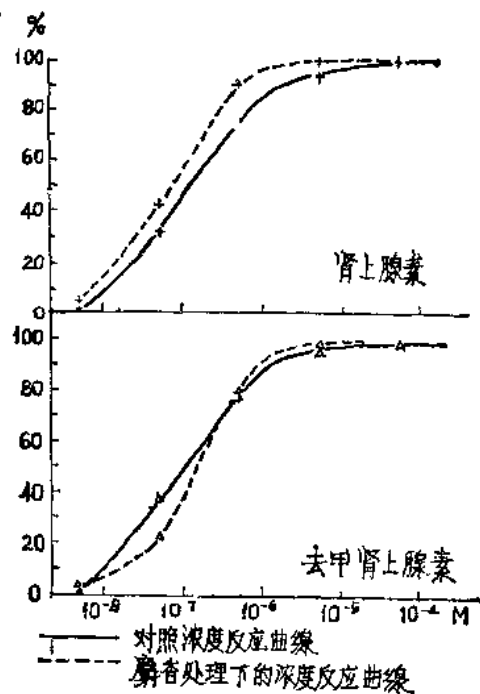


图3 麝香对儿茶酚胺作用于家兔胸部大动脉段的影响。

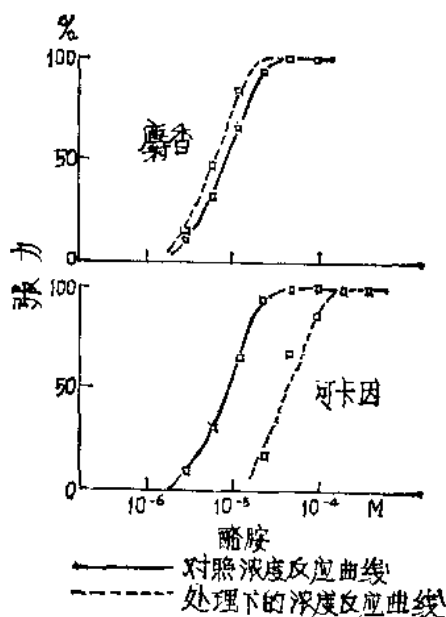


图4 麝香和可卡因对酪胺作用于猫的乳头肌的影响比较

4. 对儿茶酚胺的贮存作用

为研究麝香有没有像可卡因那样对去甲肾上腺素贮存的阻碍作用,因此把麝香和可卡因对具有间接释放去甲肾上腺素作用的代表性药物酪胺(tyramine)的作用予以比较。结果如图4所示,可卡因能拮抗酪胺对猫的乳头肌的作用。与此相反,麝香却不能。由此证明麝香并没有可卡因样的阻碍去甲肾上腺素贮存的作用。

又将利血平 (reserpine) 处理的猫的乳头肌取出, 再用可卡因处理, 在这种标本上, 麝香对异丙基肾上腺素的增强作用完全没有减弱。由此阐明了麝香的增强作用与贮存的去甲肾上腺素无关。

再用大白鼠的离体心脏观察麝香对 ^3H -异丙基肾上腺素进入细胞的影响, 发现非但无阻止它进入的作用, 反而还有增加的趋向⁽¹⁵⁾。所以麝香的增强作用机制与儿茶酚胺的贮存部位几乎无关。

5. 对儿茶酚胺代谢的影响⁽¹⁵⁾

麝香对异丙基肾上腺素的增强作用最强, 已知在心脏中异丙基肾上腺素几乎都由于儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 的代谢而失去活性。检查了麝香对COMT活性的作用, 几乎无影响。

6. 对肾上腺素受体的作用⁽¹⁵⁾

前面已经阐明, 麝香无 α -阻断药的作用, 因此就不能认为是由于 α -效应受抑制而使 β -效应增强。如果用 β -效应阻断剂pronethalol[2-羟基-2-(2-萘基)乙基]异丙胺预先处理, 麝香的增强作用强度也丝毫不见减弱。因此, 就不能认为麝香的作用是参与了肾上腺素能受体作用的机制。

总之, 以 β -受体为中心的周围的问题务须掌握, 正因为这种类型的药物还未正式使用, 所以作为新的药理活性的设想也很多, 但希望同时要慎重地从多方面进行补充实验。

结 束 语

上面介绍了麝香对 β -儿茶酚胺的增强作用, 至于药理学的作用机制和化学方面的有效成份及其结构等许多问题都有待今后解决。

(日本: 木村正康 肺 功已《代谢》10(5)临时增刊号: 745~748, 1973。毛铨德译 李长格校)

文 献

- (1) 赤松金芳: 新订和汉药, P.781, 医馆药出版, 东京(1970)
- (2) Takayama, Y.: *Tohoku J. Exp. Med.*, 15, 435(1930)
- (3) 田村丰幸: 齿科月报, 31, 328 (1958)
- (4) 佐野十九一: 药志, 56, 913 (1936)
- (5) 佐野十九一: 药志, 57, 851 (1937)
- (6) Mishra, R. K., Arora, R. B. & Seth, S. D.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 14, 830 (1962)
- (7) Ruzicka, L.: *Helv. Chim. Acta*, 9, 715 (1926)
- (8) 木村正康, 长田永三朗, 野上裕司: 药志, 88, 1367 (1968)
- (9) 木村正康, 肺 功已, 石田 贡: 日本药学会第92年会讲演要旨集第3分册, P. 154 (1972)
- (10) 木村正康, 长田永三朗, 松井竹史, 小林千代子: 药志, 88, 135 (1968)
- (11) 木村正康, 长田永三朗, 肺 功已: 药志, 88, 125 (1968)
- (12) Kimura, M. & Waki, I.: *Jap. J. Pharmacol.*, 16, 129 (1966)
- (13) 木村正康, 肺 功已, 池田浩子: 药志, 88, 130 (1968)
- (14) 木村正康, 稻垣基一郎, 肺 功已: 日本药学会第91年会讲演要旨集, P. 435 (1971)
- (15) 木村正康, 肺 功已, 稻垣基一郎, 长瀬政雄: 第23次日本药理学北部会讲演要旨集, P. 41 (1972)

牛黄的药效和新成分

前 言

牛黄是一味收载于日本药局方第二部的动物性生药，是病牛的胆结石。在《神农本草经》中列为上品，自古以来作为镇痉、镇静、解热、解毒或长生不老的良药为人们所喜用⁽¹⁾，现今作为珍贵的家庭药的原料，与麝香一样都是昂贵的生药。

历来对牛黄品质的评价都是依据其产地、色调、味、嗅、形态等经验方法确定其好坏的。除了西村等⁽²⁾所作的一般成分的研究之外，中冲等⁽³⁾认为有必要证明特殊成分的存在，还进行了化学方面的研究，并且高桥等⁽⁴⁾指出用牛黄中胆红素复合物含量作为品质评价的标准的可能性。志甫等⁽⁵⁾进一步用分析化学对此进行了研究，阐明了产地不同的牛黄的胆红素含量差别很大，因此此法未必是妥当的方法。

决定牛黄作为药品的价值的依据无非就是药理活性，然而还必须搞清楚产地不同的牛黄的药理活性与其品质有什么对应关系，以及它的药理活性依赖于牛黄的哪一个成分。但是对牛黄还缺乏正规的系统药理学研究，杉木⁽⁷⁾报导牛黄具有中枢性镇痉作用、镇静作用⁽⁶⁾和促进红血球生成的作用，羽野等⁽⁸⁾报导牛黄具有解热、强心、血管收缩和升高血压的作用，但也有报告说有降低血压的作用⁽⁹⁾，现处于混乱的状态。

本文对牛黄的研究起源于对胆汁的研究，胆汁分泌和排泄的异常与消化器官的疼痛不能说没有关系，从这点出发着手了以对末梢平滑肌的镇痉作用为中心的牛黄的研究。这种情形，与中枢性的镇痉即抗痉挛作用当然可以区别。

1. 牛黄的镇痉作用及其主要有效成分去氧胆酸⁽¹⁰⁾

根据Magnus法，按照笔者等⁽¹¹⁾沿用的小鼠小肠的常规方法，以对乙酰胆碱（简作ACh）的拮抗作用来判断牛黄对平滑肌的镇痉效果，用从富山市场买来的分别产于澳大利亚、欧洲、印度、北美、南美的五种牛黄原粉研究了它们的水溶性部分、水不溶性部分及原粉的抗ACh作用，结果如图1所示。

上述五种牛黄每一种都有抗ACh活性，而且水溶性部分的活性均比其原粉强。从产地看，南美产的活性最强，印度产的明显地比其它四种活性低，另外三种的抗ACh活性几乎差不多。但是如果从按图2所分离的组分来看，如表1所示，具有镇痉作用的主要组分组分2在印度产牛

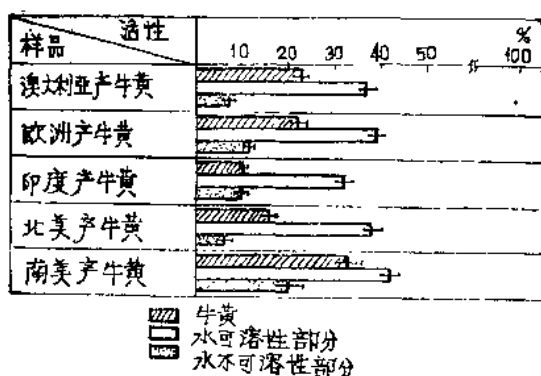


图1. 各种产地的牛黄的抗ACh活性。

500微克的原粉、水溶性部分及100微克水不溶性部分对0.1微克ACh作用于小鼠肠管的抑制率。

黄中远比南美产的为多。对镇痉药的生物学检定把拮抗0.1微克ACh的作用视为阿托品样作用，把拮抗100微克ACh的作用视为罂粟碱样作用。这里大体上可以看到古文献记载的牛黄的镇痉效果。但是阿托品的有效浓度约为0.01微克⁽¹²⁾，罂粟碱的有效浓度约为10微克⁽¹³⁾，因此牛黄的药理活性只不过是阿托品的 $\frac{1}{10000}$ ，罂粟碱的 $\frac{1}{100}$ *。就这样低活性的镇痉作用而言，那么产地不同的牛黄品质就没有什么差别，大同小异而已。

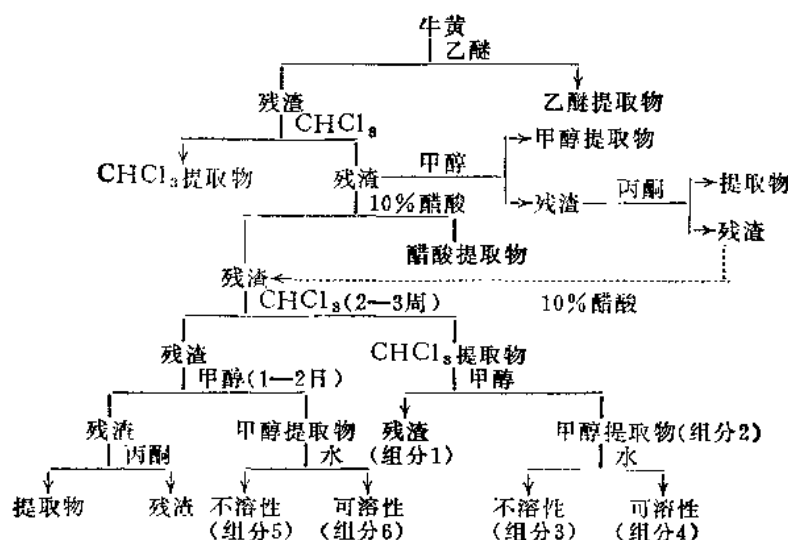


图2. 牛黄组分的分离步骤

表1. 按图2所分离的各组分的含量

	组 分1,2	组 分5,6
印度产牛黄	20.5%	10.7%
北美产牛黄	12.9%	9.8%
南美产牛黄	7.2%	10.0%

为了进一步研究具有牛黄镇痉作用的有效成分，测定了按图2分离的各组分的药理活性，组分1用1毫克时稍有抑制作用，比牛黄原粉活性低，组分2用1毫克时，停止了自动运动，除完全抑制了ACh的作用外，其本身还引起肠管的松弛。另外，组分5、6也有

* 此段原文如此，恐有误。

相当的抗ACh作用,但均比组分2弱。将上述结果汇集于表2,从表2可知牛黄抗ACh的活性成分分散在各组分中,而以组分2活性最强。

表2. 印度产牛黄的各组分的抗 ACh 活性

样 品	浓 度 (克/毫升)			
	1×10^{-3} (%)	5×10^{-4} (%)	1×10^{-4} (%)	5×10^{-5} (%)
印度产牛黄	8			
组 分 1	3			
组 分 2	97		52	13
组 分 3	99		37	
组 分 4			24	
组 分 5	74	43		
组 分 6	89			

数字系各组分对由0.1微克ACh引起的小鼠小肠收缩的抑制率的平均值

组分2再细分得到的组分3化学上证明是去氧胆酸甲酯,组分5是胆酸甲酯⁽¹⁰⁾研究这些组分的结果表明,牛黄的镇痉作用主要来自去氧胆酸 (deoxycholic acid),所以化学结构上胆酸 (cholic acid) 第七位碳原子上的羟基未必是抗ACh活性所必须的基团。

II. 牛黄镇痉作用的本质及所含成分之间的复合作用

由上述试验的结果可见,组分3系由组分2分离所得,与组分2相比,用它在1毫克时几乎显示相同程度的活性,但在100微克时则稍弱。同时从组分2分离所得的组分4,在100微克时呈现更弱的活性。因此组分2的效力未必只来源于组分3,估计与组分4的共存也有关系。因此将组分2进行气相层析,首先阐明了共存有胆酸和去氧胆酸两个成分,其含量比约是1:5,然后研讨了两者混合比例与抗ACh效果之间的关系,所得结果列于表3。

表3. 两种胆酸按不同比例配伍的抗 ACh 的复合效果

样 品	浓 度 (克/毫升)					ID ₅₀
	1×10^{-3}	1×10^{-4}	2×10^{-4}	1×10^{-4}	5×10^{-5}	
胆 酸 (A)	73	17				
去氧胆酸 (B)	100		77	51	28	
A:B = 1:1	100	94	50	20		1.9×10^{-4}
A:B = 2:1	100	90	48	20	5	2.1×10^{-4}
A:B = 1:10			89	49	12	1.5×10^{-4}
A:B = 10:1	96	83	27	18	4	3.2×10^{-4}

数字系对由0.1微克ACh引起的小鼠肠管收缩的抑制率和50%抑制浓度(ID₅₀)

表3数据表明,单独胆酸和去氧胆酸各自的抗ACh效果之比为1:10,并可测得两者的复合效果。很明显,去氧胆酸在抗ACh效果上起主导作用,成为牛黄镇痉作用的基础。单独用胆酸不太有抗ACh作用,当然配伍效果是在量方面少于去氧胆酸的情况下才可看到协同作用,特别是两者的配合比愈大*,胆酸的共存意义就越高。由此可见,牛黄镇痉作用的实质是以去氧胆酸为其核心。同时也依赖于所含有的其它共存成分的复合作用,这就证明了全生药的药理活性与其单独成分的药理活性具有不同的价值和意义。

Ⅲ.各种胆汁酸的镇痉作用

如果确认了牛黄有镇痉作用,并且其主要有效成分的去氧胆酸,那么把它与同样跟胆汁有关的、作为民间药广泛用于治疗腹痛的熊胆比较是特别有趣的。熊胆(将在“熊胆的化学和药理作用”一文中详细地加以讨论)是熊的胆囊内容物干燥后所形成的固体物,作为家庭用药,特别是与人参并用有健胃、镇痉、镇痛、促进胆汁分泌的效果。因为一般很难得到这种动物胆,所以特别珍贵,其主要成分熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)是熊胆特有的胆汁酸,因此大概其它动物胆不能代用。熊去氧胆酸的确具有很强的镇痉作用,在熊胆中它与牛磺酸(taurine)形成抱合体而成为熊胆镇痉作用的本质。将它与前述的去氧胆酸比较,测定镇痉作用,得到表4。表4指出各种胆汁酸的镇痉作用效果按去氧胆酸盐、熊去氧胆酸盐、鹅去氧胆酸盐(chenodeoxycholate)、胆酸盐的顺序依次递减。

表4. 各种胆汁酸的抗ACh作用(对小鼠小肠)

胆汁酸的钠盐	ID ₅₀ (克/毫升)	胆汁酸的钠盐	ID ₅₀ (克/毫升)
牛磺熊去氧胆酸盐	3.9×10^{-5}	鹅去氧胆酸盐	6.3×10^{-5}
熊去氧胆酸盐	2.8×10^{-5}	去氧胆酸盐	2.1×10^{-5}
熊去氧胆酸盐+牛磺酸	2.6×10^{-5}	胆酸盐	19.0×10^{-5}
牛磺酸	无活性	西藏熊	4.2×10^{-5}
熊去氧胆酸盐+甘氨酸	3.8×10^{-5}	日本Tohoku熊	7.0×10^{-5}
甘氨酸	无活性		

另一方面,为了同样的目的,根据被检药物对猪胆管末端的Oddi括约肌的松弛作用而使胆汁排泄的原理进行了实验研究⁽¹⁴⁾,所得结果列于表5。用这种方法测得的促胆汁排泄作用的效果按去氧胆酸盐、鹅去氧胆酸盐、胆酸盐、熊去氧胆酸盐顺序递减⁽¹⁵⁾。由此可见,虽然熊胆的熊去氧胆酸对于肠管显示出比较强的选择性,但是既然在镇痉作用上不优于去氧胆酸,因此很难无条件地认为熊去氧胆酸比其它胆汁酸具有特别的意义。

• 原文如此,恐有误

如果改变看法,把焦点集中到牛黄的镇痉作用上,去氧胆酸不只在牛的胆汁中,而且在猪胆汁中含量也挺多。据说在和汉药书中所见到的野猪胆,实际上指的是猪胆,而不是野猪胆。为了阐明这一点,把高山地方捕获的野猪的胆囊内容物与猪胆的进行比较,野猪胆的镇痉作用接近猪胆的2倍。

表5. 各种胆汁酸作用于猪Oddi括约肌引起的胆汁流量增加

物 质	1×10^{-3} (克/毫升)	1×10^{-4} (克/毫升)	1×10^{-5} (克/毫升)
牛 胆 汁	25.1 ± 2.1	6.6 ± 2.9	
牛 黄	36.1 ± 8.5	10.6 ± 2.4	
胆 酸		27.4 ± 5.2	3.2 ± 2.7
去 氧 胆 酸		53.0 ± 4.2	10.5 ± 3.3
鹅 去 氧 胆 酸		33.5 ± 4.2	15.9 ± 4.2
熊 去 氧 胆 酸		20.1 ± 2.9	3.8 ± 2.3
甘 胆 酸		4.2 ± 4.2	3.8 ± 3.8
牛 磺 胆 酸		18.7 ± 2.8	7.4 ± 3.3
甘 氨 酸		↓	
去 氢 胆 酸		14.5 ± 6.6	0.4 ± 0.4

试验 1×10^{-4} (克/毫升)

IV. 牛黄的水溶性成分及其对平滑肌的收缩作用⁽¹⁶⁾

上述的牛黄成分是根据有机化学或生药化学的方法用氯仿或甲醇等有机溶媒抽提出来的。而在和汉药一般都是用水浸或温水浸泡,实际上牛黄的水溶性部分显示的药理活性要比水不溶性部分高,因此可以认为牛黄镇痉作用的有效成分是水溶性化合物。可以推想是去氧胆酸和牛磺酸或甘氨酸形成的抱合物起作用的。但是,也有形成抱合物后活性反而变弱的情况,深感有必要重新研究牛黄水溶性部分。因此,按图3过程制得水溶性组分,可以看到其药理活性和至今看到的松弛作用不同,而是收缩作用。在已发现的胆汁成分中除少量的胆碱以外,没有想到还有具有平滑肌收缩作用的物质(smooth muscle contractor, SMC),因此转向对新成分的正式研究。

采用Magnus法,无论用豚鼠小肠片或小鼠小肠片 SMC-F和SMC-S,都能引起显著的收缩,而以SMC-F为较强,虽然它们的收缩作用都不如ACh的强。它们都被阿托品所拮抗,其强度与对ACh拮抗的最适浓度相一致(图4)。另外,研究了阿托品以外的各种拮抗药的影响,结果如图5所示,SMC的作用定量地被相当低浓度的苯海拉明(diphenhydramine)所抑制。

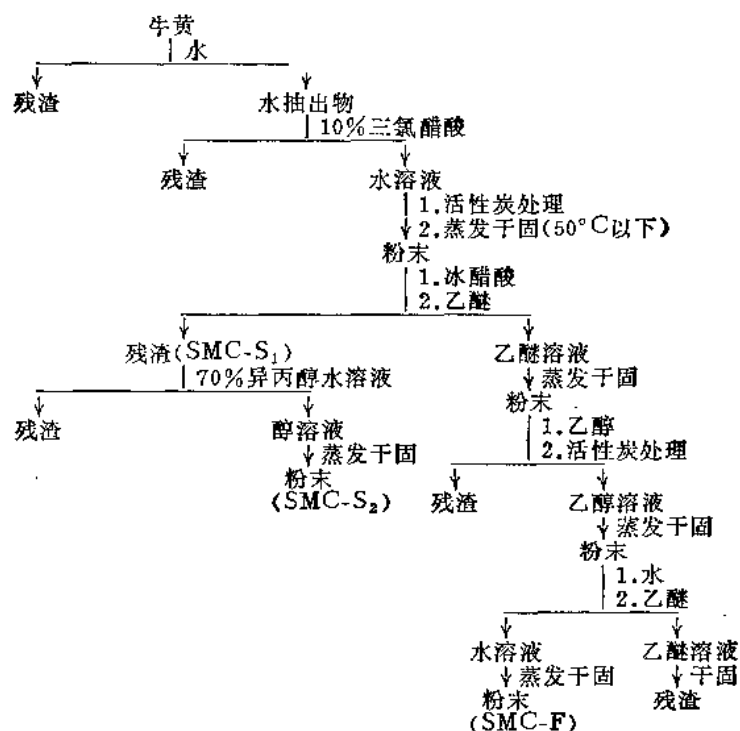


图3. 牛黄水溶性组分的提取过程

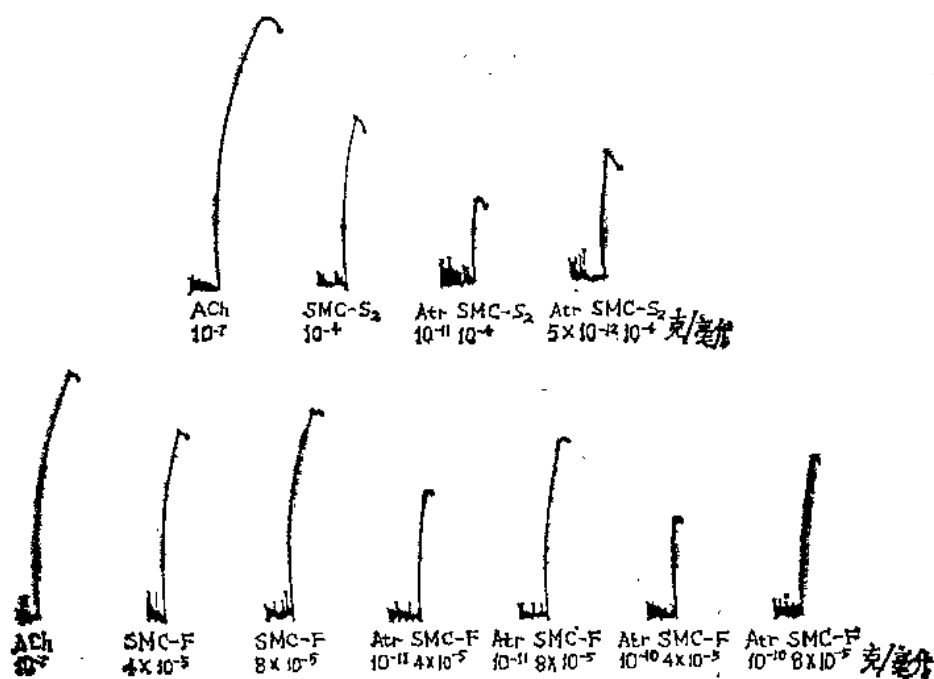


图4 SMC对豚鼠肠管的作用及阿托品(Atr.)对此作用的影响