

改善小鼠学习和记忆,但人参明显优于三七。绞股蓝的水或醇提取物及皂甙 Rb₁ 对小鼠学习、记忆亦有明显促进作用,改善樟柳碱等所致记忆获得、巩固和再现障碍。绞股蓝对 D-半乳糖造成的学习记忆功能减退具有明显的保护作用,尚能拮抗 D-半乳糖所致小鼠脑内单胺氧化酶 B 活性升高和脂褐质增集。鹿茸水提取物可抑制小鼠脑、肝单胺氧化酶 B 活性,使脑内单胺递质增加,给以鹿茸精,小鼠学习记忆能力得到加强。鹿茸所含的神经节甙脂类(gangliosides)对小鼠记忆获得、记忆再现、记忆巩固三个不同记忆阶段均有明显的促进作用,此作用与其能促进小鼠脑内蛋白质合成有密切关系。鹿茸磷脂、总脂及所含次黄嘌呤对小鼠脑单胺氧化酶 B 活性均有抑制作用,使脑内单胺类递质含量增多,对促进学习记忆有益。葛根醇提取物及黄酮、党参乙醇提取物的正丁醇提出部分,对小鼠和大鼠的学习功能均有明显促进作用,拮抗东莨菪碱等对学习记忆的损害作用。葛根醇提取物能拮抗东莨菪碱所致小鼠大脑皮质和海马乙酰胆碱含量减少和胆碱乙酰转移酶活性降低,这可能是葛根改善学习记忆作用机制之一。党参正丁醇提取物可使中枢 M 胆碱受体密度显著增多。从芹菜(*Apium graveolens*)籽中分离的芹菜甲素(3-*n*-butyl phthalide, 3-正丁基苯酞)能阻断马桑内酯(*coriaria lactone*)对大鼠学习记忆获得的损伤作用,还能增强大鼠的学习记忆过程。蜂花粉的丙酮提取物对小鼠和大鼠的学习记忆都有促进作用,可拮抗东莨菪碱对学习记忆过程的损伤。此外,川芎、杜仲、刺五加、补骨脂、远志、黄芪、首乌等也都有类似作用。

从千层塔(*Huperzia serrate*)分离的石杉碱甲(*huperzine A*, HUP-A)对大鼠红细胞膜、血清、猪脑尾核的胆碱酯酶(ChE)均有抑制作用,其对乙酰胆碱酯酶(AChE)的抑制作用强度为毒扁豆碱的3倍,加兰他敏的30倍。这种抑制为可逆性的,系竞争性与非竞争性混合型,但 HUP-A 对丁酰胆碱酯酶(BUChE)几乎没有抑制作用,而氨基甲酸酯类化合物如毒扁豆碱、溴新斯的明等对 AChE 和 BUChE 的抑制作用基本相当,表明 HUP-A 是 AChE 抑制剂。石杉碱 B(HUP-B)也有相似的抑制 AChE 的作用,但作用比 HUP-A 和毒扁豆碱弱,比加兰他敏强。用 Y 迷宫箱测试, HUP-A 能显著促进大鼠对明-暗分辨学习过程,对该反应的记忆再现有易化效应。毒扁豆碱也有上述增强作用, HUP-A 增强记忆再现的作用可被东莨菪碱和阿托品拮抗。HUP-A 和 HUP-B 均能明显改善小鼠由环己酰亚胺、亚硝酸钠、东莨菪碱以及最大电惊厥产生的被动回避操作记忆损害,明显促进老年小鼠的记忆保持。HUP-A 的作用强度与毒扁豆碱相当,但比 HUP-B 的作用强 10 倍。HUP-A 也能改善二氧化碳产生的识别障碍,对老龄大鼠的学习、记忆保持过程有明显促进。HUP-A 已经临床试用有明显疗效。

从长柄千金藤(*Stephania longipes*, 俗称山乌龟或地不容)分离出的生物碱左旋千金藤立定(SPD),对小鼠有镇痛作用,且连续服药 5d 对镇痛亦不产生耐受性,也无成瘾性,对三联菌苗引起发热家兔有解热作用。SPD 能对抗去水吗啡(APO)引起的大鼠定型活动(stereotypy)和狗的致吐反应,SPD 能引起小鼠短时强直性木僵,表明它是多巴胺(DA)受体拮抗剂。SPD 溶液滴眼可使兔眼压显著降低,抑制房水生成,推测其降眼压机制与阻滞眼内 DA 受体有关。SPD 可使自发性及两肾-夹型高血压大鼠血压下降,降压同时血清催乳素含量降低,而血浆去甲肾上腺素和肾上腺素浓度增加,尿钠排泄减少,提示 SPD 激动中枢 DA 受体,不激动外周 DA 受体,其降压作用可能涉及中枢 DA 受体的调控,与外周 DA 受体关系不密切。另有报道,SPD 可非竞争性地松弛氯化钾引起的兔离体基底动脉和肠系膜动脉的收缩,有较弱的钙拮抗作用,也能松弛 5-羟色胺(5-HT)引起的兔胸主动脉的收缩,提示 SPD 有 5-HT 受体拮抗作用。SPD 还对 α_1 和

α_2 肾上腺素受体均有阻断作用。SPD 对 D₁ 和 D₂ 两种 DA 受体亚型均有亲和力,对 D₁ 的亲和力比对 D₂ 的强 4~7 倍。SPD 是新型 DA 受体拮抗剂,但对 6-羟多巴胺损毁多巴胺能神经元后的大鼠旋转行为呈激动作用,与专一的 D₁ 激动剂 SKF-38393 作用相似,SPD 尚能加强家兔和大鼠尾核 DA 释放,提示其对突触前 D₂ 自身受体也是一个阻滞剂。

第三节 中药药理研究 对中医药学的贡献

一、中药药理研究与寒热温凉药性理论

药性的寒、热、温、凉是我国历代医家在医疗实践中从药物对机体发挥的作用和从机体对药物所产生的反应中高度概括出来的一种理论。寒、热、温、凉四气(四性)是药性理论的核心,寒凉与温热是对立的两种药性,而寒和凉之间,热和温之间仅是程度上的不同,没有质的区别,故寒、热、温、凉四性,实际上可看作寒凉和温热两大属性,究竟寒凉药和温热药有何本质的区别,综合近 20 年的中药药理研究,概括地讲温热药可提高机体的功能活动(即可提高神经内分泌系统的功能,促进呼吸、循环、代谢活动,或者本身提供营养物质和供给能量,从而显示药物的温热作用;相反,寒凉药则降低机体功能(即可降低神经内分泌系统功能,降低代谢,抗菌、抗炎等),从而显示寒凉作用。70 年代末国内学者对中医辨证论治基本纲领中的寒热进行了探索其本质的研究,认为寒证的原因可归于机体的热量不足;热证系因机体热量过剩,而且看到寒证和热证可因过量应用温热药和寒凉药而转化,本来辨证属于热证的患者,给清热药后病情缓解,热象渐退,各项生理生化指标也见恢复,如不更换方剂而继续用寒凉药,则可转而出现寒象,此时如改服温补药可使寒象缓解,各项生理生化指标也平行地回升。在治疗寒证过程中也见到因使用温热药过多而出现口渴、心烦、舌苔转黄等热象的病例^[10]。提示寒凉药和温热药可影响机体内的产热量,它们可通过多种途径对机体的能量代谢包括产热过程产生影响^[11]。

(一) 影响自主神经系统

自主神经系统分交感、副交感神经的节前节后纤维及它们分别的递质和受体。有人根据口腔温度、心搏间隔、呼吸间隔、唾液量、收缩压、舒张压 6 个指标估算人体的自主神经平衡指数,发现热证患者,平衡指数增高,尿中儿茶酚胺排出量增多,说明其交感-肾上腺活动增强,寒证患者则相反,分别经寒凉药和温热药治疗后,自主神经平衡指数渐趋正常,尿中儿茶酚胺等的排出量也发生相应改变,且这种改变出现在临床症状好转之前,进一步研究发现寒凉药和温热药能影响儿茶酚胺的生物合成和释放,如寒性药知母、石膏、黄柏、龙胆草等可使多巴胺 β 羟化酶(D β H, 为催化儿茶酚胺生物合成的重要酶)的活性降低,从而减少体内儿茶酚胺的生成,黄连可降低心火旺患者体内儿茶酚胺的增高,反之,附子、肉桂、干姜等则使 D β H 活性增高,从而促进儿茶酚胺的合成。此外,寒凉药可使儿茶酚胺的排出量减少;温热药可使儿茶酚胺排出量增多,如麻黄碱能促进肾上腺素能神经末梢释放递质。故抑制和促进交感神经递质的合成和释放可能是寒凉药和温热药的基本作用之一。另外温热药和寒凉药还可通过兴奋或阻断 β 肾上腺素受体;增高或降低 β 肾上腺素受体的数目而发挥作用,如温里药附子、乌头、细辛、吴茱萸、花椒、高良姜、丁香等均含去甲乌药碱,后者能兴奋(激动) β 肾上腺素受体;寒性药生地、知母可纠正阴虚模型动物脑内 β 受体数目的增高,热性药附子、肉桂可使 β 受体数更加增多,而使阴虚模型