

臺灣藜蘆對於 中樞神經系之藥理作用研究*

謝明村*¹ 林文川*² 譚思濶*³ 澁谷健*⁴

(民國70年3月27日受理)

一、緒 言

藜蘆著錄於神農本草經，列為下品⁽¹⁾，以後歷代諸家本草均有收載，用於大吐上膈風涎，闔風癇病⁽²⁾。關於其來源，依文獻係指為百合科 (*Liliaceae*)，藜蘆屬 (*Veratrum*) 多種植物之根莖；主要有黑藜蘆 (*Veratrum nigrum* L_{INN.})⁽³⁾、綠藜蘆 (*Veratrum viride* AITON.) 及白藜蘆 (*Veratrum album* L_{INN.})⁽⁴⁾ 等。其成分、藥理之研究已極為詳盡。具有降壓作用，對小白鼠之血吸蟲之成蟲及幼蟲有殺蟲作用，於試管內對皮膚真菌有抑制作用⁽⁵⁾。又藜蘆脂類生物鹼 (ester alkaloid) 具有特殊的降壓及致嘔吐的作用機轉，且因對易興奮細胞 (excitable cell) 的細胞膜可增加膜對鈉之傳導，對心臟、肌肉、神經皆有作用⁽⁶⁾⁽⁷⁾；甚至能使多種神經傳達物質釋出⁽⁸⁾。而臺灣產之臺灣藜蘆 (*Veratrum formosanum* LOEBEN.) 迄未見採用，其藥理作用亦未見報告，因此進行藥理學之研究。首先確認其是否具有類藜蘆脂生物鹼之對血壓、呼吸之作用，然後進行一系列對中樞神經系統影響之研究，以資臺灣產藥材資源之開發。

二、臺灣藜蘆之植物形態

臺灣藜蘆 (*Veratrum formosanum* LOEBEN.)，屬於百合科 (*Liliaceae*) 植物，為多年生草本。葉線狀披針形，長 10~20 (~25) cm，寬 0.5~2.5 cm，平行脈，全緣，無毛或被毛，無柄，基部具鞘，外側常為黑色纖維物包圍。圓錐花序，多數，花紫紅色，苞光滑，花瓣 6 枚，排成 2 輪，基部合生，倒披針形，銳尖頭，長 1~1.5 cm，寬 2~3 mm。雄蕊 6 枚，花絲細長，花藥腎形，背生。子房上位，卵形，柱頭喙狀。臺灣固有，分布於臺灣全境海拔 2500~3570 m，向陽草原地帶。其植物寫生圖如 Fig 1。

* 1 本院醫學系藥理學科、中國藥學研究所

* 2 本院醫學系藥理學科、中國藥學研究所、研究生

* 3 本院醫學系藥理學科

* 4 日本東京醫科大學、藥理教室

* 本文於第 74 屆臺灣省醫學會總會發表

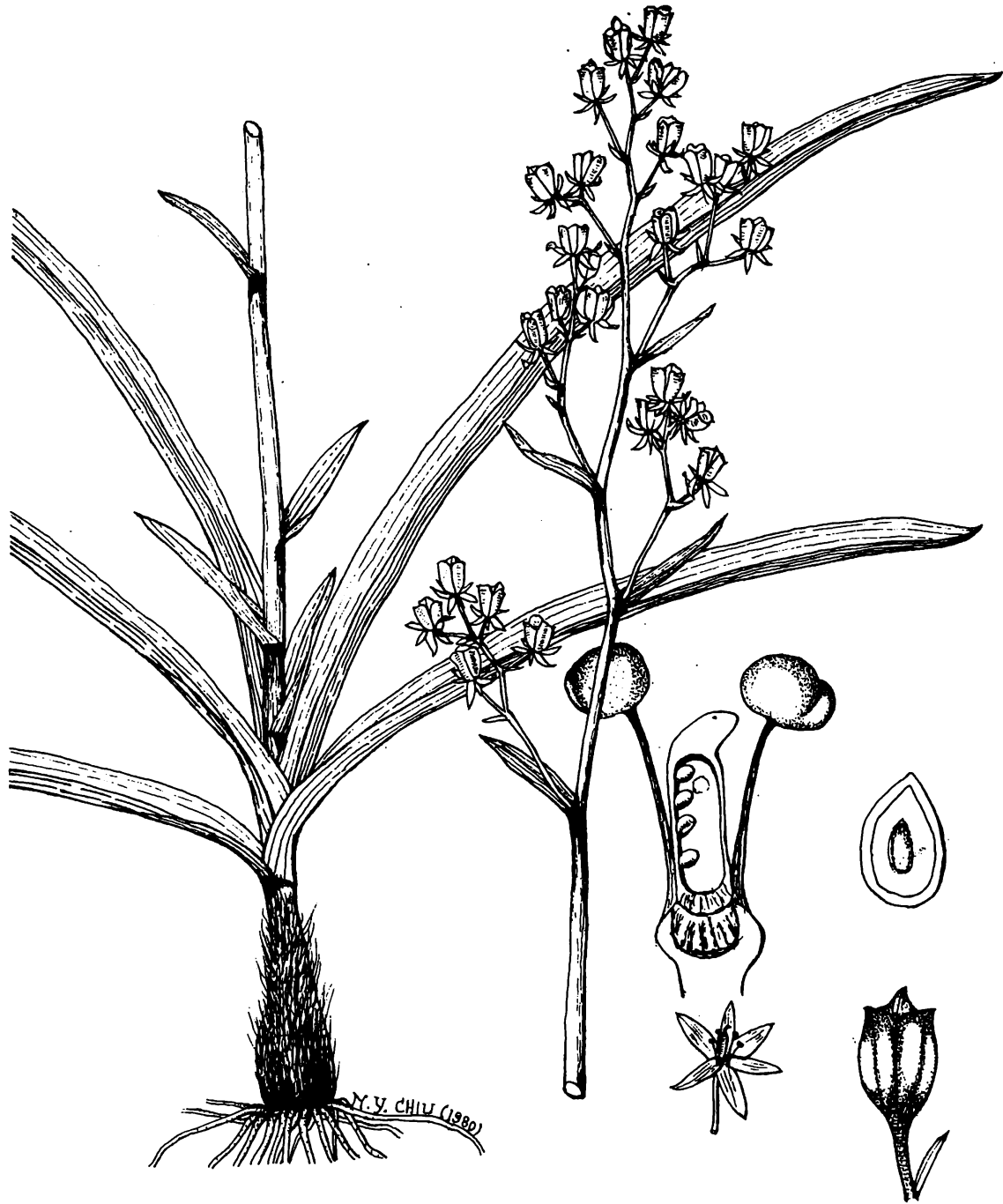


Fig 1. 臺灣藜蘆 *Veratrum formosanum* LOEBEN

三、實驗材料與方法

1. 生藥提取液之製備：

本研究所用臺灣藜蘆 (*Veratri formosani Radix*) 係於民國 69 年 10 月採自合歡山 嵩峯附近。其根莖乾燥後，研碎，每次取 100g 加 2000 ml 之蒸餾水置於圓底燒瓶，於 60°C 水浴中加熱，傾出上清液，抽取直至上清液無色為止。抽出液於 60°C 減壓濃縮之，濃縮之黏狀物分散於蒸發皿中，於烘箱中保持 60°C 直至完全乾燥。粉碎。裝於棕色廣口瓶貯於乾燥器中備用。每 100 g 之生藥可得 45g 之粉末。臨用時每次取粉末以生理食鹽水配成 50 mg/ml 之濃度，用離心 (3000 轉 10 分鐘) 所得之上清液以生理食鹽水經適當稀釋後使用之。此製備之溶液簡稱 VFS。

2. 急性毒性試驗及中毒現象之觀察：

本研究所使用動物於各實驗項目中記述之。本實驗使用體重 20 ~ 25g 之雄性 Albino Swiss-Webster 小白鼠，依 Litchfield and Wilcoxon 方法⁽⁹⁾，測定藥物由腹腔及尾靜脈給予後 24 小時內，可使實驗動物一半死亡之劑量及其 95 % 可信限，以作為以下各實驗用藥劑量之指標。

3. 對家兔呼吸、血壓之影響：

本實驗使用體重 2.4 ~ 3.6 公斤之家兔，經麻醉 (Sod. pentobarbital 30 mg/kg 耳靜脈注射) 後，分別由同側股靜脈、股動脈插管，供注射藥物及記錄動脈血壓。呼吸插管，接於 Nihon Kohden Model SR-115S 記錄呼吸。血壓、呼吸之信息轉換器接於多用途記錄器 (Polygraphy; Nihon Kohden RM-25) ，先記錄一段正常之生理現象，再給予不同劑量之 VFS (靜脈注射量 0.1 ml/kg) 。VFS 投與方式依序為 1 mg/kg, 2 mg/kg; 兩側頸部迷走神經切斷後 10 ~ 15 分鐘內投與 VFS 2 mg/kg; 再以 1% Lidocaine 將頸動脈竇神經 (Carotid Sinus Nerve) 阻斷，投與 VFS 2 mg/kg。每次投與藥物其 mean of arterial pressure (MAP) 恢復至投與前之水平 (± 10 mmHg) ，以 MAP 下降之最低點來評價。

4. 對小白鼠自發運動量之影響：

運動量之測定是使用動物運動量測定裝置 (MK-Animex) 以體重 18-22g 雄性 Albino Swiss-Webster 小白鼠，1 群 5 隻，實驗從上午 8 時至下午 1 時於小白鼠皮下注射 VFS，每 60 分鐘為一單位連續測定 5 小時，對照組則以生理食鹽水皮下注射之。另以 α -methyl-p-tyrosine (α -MT) 100 mg/kg (i.p.) 2 小時前處置後再投與 VFS 30mg/kg (S.C.) ，以測定其運動量抑制作用對 VFS 之影響。

5. 對家兔正常體溫之影響：

本實驗使用家兔 1.8 ~ 2.2 公斤，選擇 40 分鐘內測其直腸溫度三次皆在 38.9 ~ 39.8 °C 內者使用之。VFS 30 mg/kg 於家兔背部皮下投與，每隔 1 小時測肛溫一次，連續 5 小時，實驗期間絕食絕水。

6. 對 sod. pentobarbital 睡眠之影響：

本實驗使用 20 ~ 22 g 之小白鼠，以頸部皮下投與 VFS，經 15 分鐘後尾靜脈投與 Sod. Pentobarbital 40 mg/kg，給藥完畢至正位反射恢復之時間測定之。

7. 對 metrazole, strychnine, picrotoxin 引起痙攣之影響：

本實驗使用 20 ~ 22 g 之小白鼠，每組至少 6 隻。VFS 於頸部皮下給藥 15 分鐘後，分別腹腔注射 metrazole 100 mg/kg, Strychnine nitrate 2 mg/kg；尾靜脈注射 picrotoxin 4 mg/kg。記錄其痙攣發作時間，及死亡時間。

8 對 nicotine 痙攣之影響：

本實驗使用 18 ~ 20 g 之小白鼠，VFS 頸部皮下給藥 15 分鐘後，尾靜脈注射 nicotine 3 mg/kg，記錄其陣攣及強直性痙攣之發生率及死亡率。

9. 對 tremorine 之影響：

本實驗使用 20 ~ 22 g 之小白鼠，VFS 頸部皮下給藥 15 分鐘後，皮下注射 tremorine dihydrochloride 25mg/kg，觀其對引起震顫、下痢及副交感神經症狀之影響。

10. 對醋酸 Stretching 試驗之影響：

本實驗使用 20 ~ 22 g 之小白鼠，VFS 頸部皮下給藥 10 分鐘後腹腔注射 0.7% acetic acid，5 分鐘後開始記錄其 10 分鐘內 Stretching (Writhing) 次數。

11. 對懸垂試驗之影響：

本實驗使用 20 ~ 22 g 之小白鼠，VFS 頸部皮下給藥，15 分鐘後，將其前肢置於高 8 cm，直徑 1mm 鉛絲上，記錄於 5 秒內後腿不能翻上之隻數。

四、實驗結果

1 急性毒性試驗及中毒症狀之觀察

小白鼠經腹腔及尾靜脈給藥後使動物在 24 小時內一半死亡劑量 (LD50) 及其 95% 可信限其結果如 Table 1 所示。

Table 1. LD50 and confidence limit of VFS in mice.

Route	LD50 (95% confidence limit)
i.p.	325.0 mg/kg (276.0-382.0)
i.v.	100.0 mg/kg (62.0-161.3)

中毒症狀之觀察：小白鼠給藥後其活動性減低，30 mg/kg (s.c.) 以上劑量就出現 Retching movements (即嘴張開，嘴部向下，頸部向上突之動作)，及吐出粘液，劑量加大後引起痙攣而死亡。

2 對家兔呼吸與血壓之影響

(1) 對呼吸之影響：如 Fig 2 所示，VFS 投與 1 mg/kg (i.v.) 時呼吸速率短暫減慢，振幅加大；2 mg/kg (i.v.) 時呼吸速率顯著減慢，有暫停情形發生，振幅更加大，時間也較長。當頸部兩側迷走神經切斷後，投與 2 mg/kg (i.v.) 則呼吸暫停的情形被消除。又再把頸動脈竇神經阻斷後投與 2 mg/kg (i.v.) 對呼吸無影響。

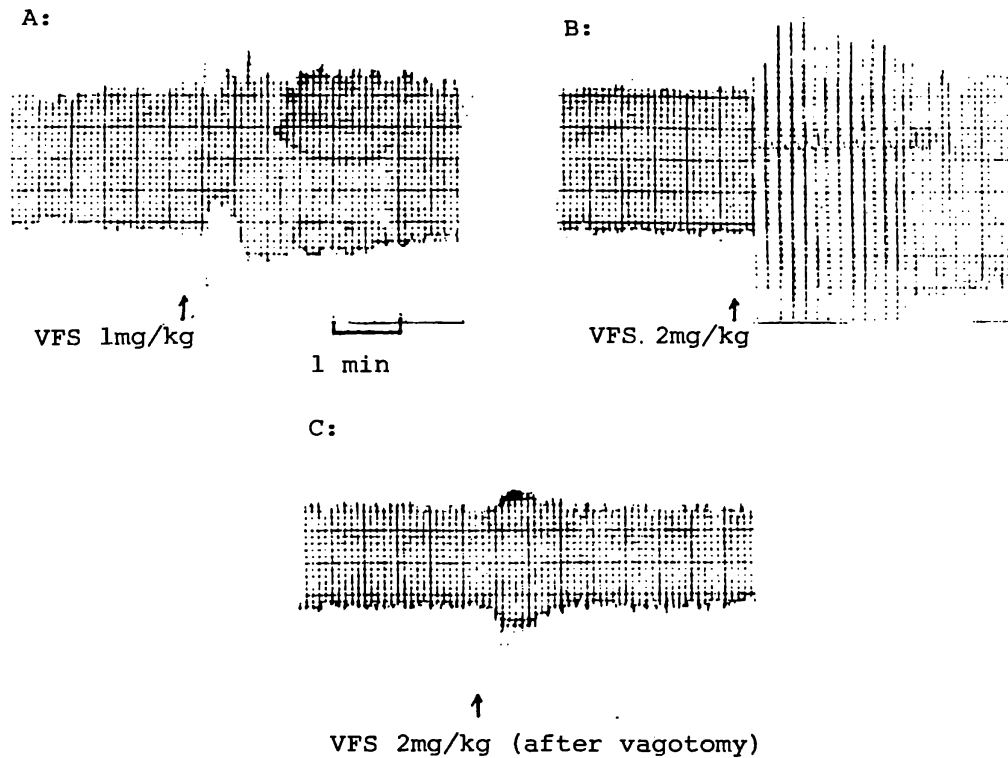


Fig 2. Effect of VFS on the respiration of anesthetized rabbit,
(↑): beginning of injection.

(2)對血壓之影響：如 Table 2. 所示，VFS 1 mg/kg 及 2 mg/kg (i.v.) 的降壓差具統計上之意義 ($P < 0.01$)，其 1 mg/kg 約 30 分鐘可恢復，2 mg/kg 約 1 小時可恢復。於頸部兩側迷走神經切斷前後 VFS 2 mg/kg (i.v.) 的降壓差無統計上之意義，且約 1 小時可恢復。再把頸動脈竇神經阻斷後，投與 2 mg/kg (i.v.) 則血壓呈現上升的情形。

Table 2. Effect of Vagotomy and Carotid Sinus Blocked on Response to VFS.

Decrease in Mean Arterial Blood Pressure			
Control Period per cent \pm S.E. (mm. Hg \pm S.E.)		After Vagotomy per cent \pm S.E. (mm. Hg \pm S.E.)	After Carotid Sinus Blocked per cent \pm S.E. (mm. Hg \pm S.E.)
VFS 1mg/kg	VFS 2mg/kg	VFS 2mg/kg	VFS 2mg/kg
-19.0 \pm 5.0% (23.5 \pm 5.8 mm. Hg)	-58.1 \pm 3.6%** (68.6 \pm 3.1 mm. Hg)	-43.8 \pm 5.0% (61.1 \pm 5.1 mm. Hg)	+17.8 \pm 8.2% (+22.7 \pm 7.2 mm. Hg)

(1) n=6

(2) % Decrease of MAP was measured at nadir following injection.

** $P < 0.01$, When VFS (2mg/kg) compared with VFS (1mg/kg).

3 對小白鼠自發運動量之影響：

如 Fig. 3 所示 VFS 15 mg/kg (s.c.) 給予小白鼠，其自發運動量於初期無變化，於 3~5 小時呈現增高之情形。其 30 mg/kg (s.c.) 組注射後 1 小時之運動量先有減少之現象，在 4~5 小時呈現顯著之增加。其 60mg/kg (s.c.) 組注射後 1 小時之運動量呈現更減少之現象，在 3~5 小時有更顯著之運動量增加。

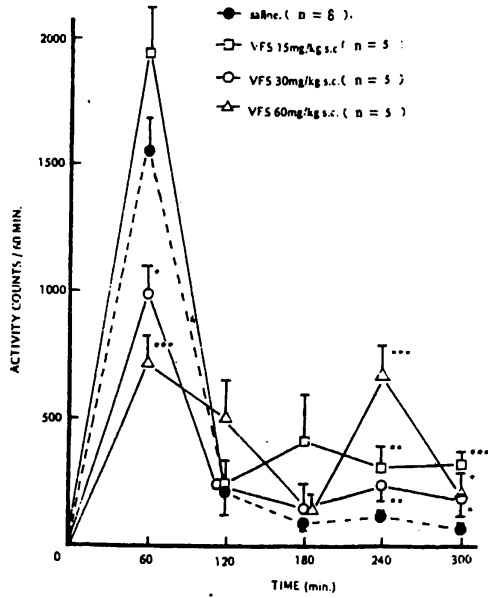


Fig 3. Effect of VFS on the locomotor activity in mice. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). *, ** and *** points are significantly different from saline control at $P < 0.05$, $P < 0.01$, and $P < 0.001$ by student's test, respectively.

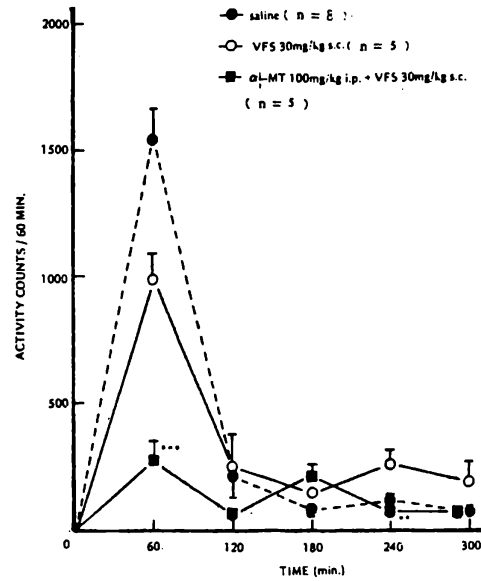


Fig 4. Effect of α -MT on the changes induced by VFS. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). ** points are significantly different from VFS 30mg/kg at $P < 0.01$ by student's test.

如 Fig. 4 所示 VFS 30 mg/kg (s.c.) 單獨組於 1 小時所呈現之運動量抑制作用，由於與 α -MT 100 mg/kg (i.p.) 2 小時前處置腹腔注射者併用，而呈現顯著的加強；其單獨組於 4 小時所呈現顯著之增加作用，由於與 α -MT 100 mg/kg (i.p.) 併用，而被減低。

4 對家兔正常體溫之影響：

如 Fig. 5 所示 VFS 30 mg/kg (s.c.) 可使家兔體溫上升，與對照組比較，注射後 1 ~ 4 小時呈現顯著之增加現象。

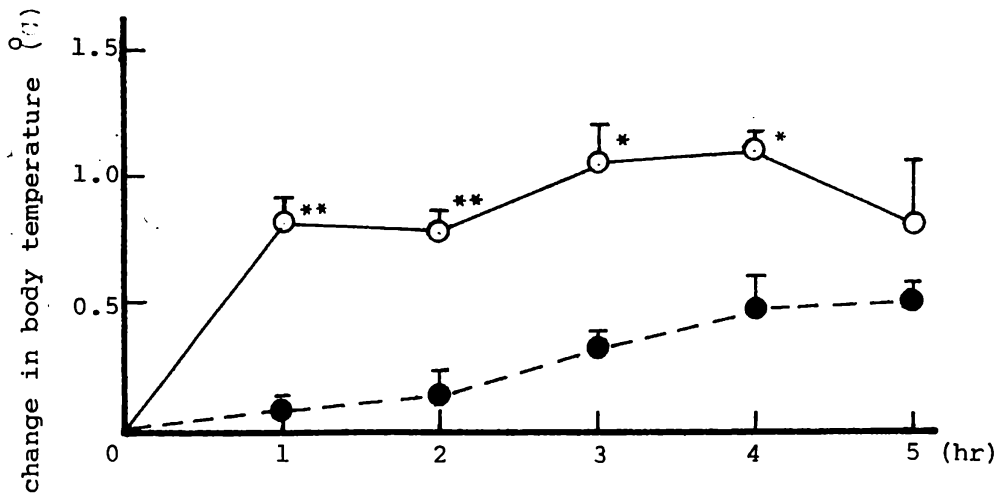


Fig 5. Hyperthermic effect of VFS in rabbits. The dose of drugs (O) and saline (●) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each points represents the mean of 3 independent observations. * and ** points are significantly different from saline control at $P < 0.05$, $P < 0.01$ by student's test.

5. 對 metrazole, strychnine, picrotoxin 引起痙攣之影響：

如 Table 3 所示 VFS 30 mg/kg (s.c.) 對 strychnine, picrotoxin 所引起之痙攣作用無影響；而對 metrazole 所引起之痙攣可以使發作時間及死亡時間具有意義之延長，甚至在實驗組 9 隻中有 2 隻未死亡。

Table 3. Anti-convulsive Effect of VFS in Mice.

Convulsants	Drugs	NO. of animals	OC	Time of fatality	D/N
Metrazole (100mg/kg, i.p.)	Saline	8	0.87±0.10	4.92±0.90	8/8
	VFS (30mg/kg)	9	2.83±0.70*	12.28±1.71***	7/9
Strychnine nitrate (2mg/kg, i.p.)	Saline	6	2.86±0.41	3.96±0.52	6/6
	VFS (30mg/kg)	6	2.93±0.22	3.92±0.33	6/6
Picrotoxin HCl (4mg/kg, i.v.)	Saline	7	2.16±0.14	4.75±0.34	7/7
	VFS (30mg/kg)	7	2.32±0.14	5.65±0.70	7/7

OC=onset of convulsion. D/N=No. of animals dead/No. of animals tested.

*P<0.05, ***P<0.001, vs control.

6. VFS 對 Sod. pentobarbital 睡眠, nicotine 痙攣, tremorine, 醋酸 Stretching 試驗, 及懸垂試驗等之影響, 在統計上無顯著之意義。

五、討 論

藜蘆類乃世界著名之有毒生藥。本經云：藜蘆殺諸蟲毒⁽¹⁾，別錄云：苦微寒有毒⁽¹⁰⁾，日本及西歐於 1950 年即使用於農業殺蟲劑⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。本實驗對小白鼠之半致死劑量，係使用臺灣藜蘆乾燥之水粗提取物，臨時配成溶液並經離心，僅取上清液完全溶解部分使用。其 LD₅₀ 腹腔注射時為 325 mg/kg；靜脈注射時為 100 mg/kg。若不計其溶解問題，換算成原乾燥植物重量時，則分別為 722.2 mg/kg 及 222 mg/kg。可知本品毒性極強。

藜蘆屬植物所含脂類生物鹼，對呼吸、血壓之作用機轉甚為獨特⁽¹³⁾，且在臨床上曾被用為降壓藥。其於小劑量時可使呼吸速率呈暫時性減慢；較大劑量時呼吸更慢；高劑量時因中樞呼吸抑制作用，又使氣管平滑肌收縮及骨骼肌麻痺等作用，故可導致死亡⁽¹⁴⁾。於小劑量時對呼吸的效應被證實源自 pulmonary stretch 接受體，及胸腔內其他可能的接受體，當兩側迷走神經切斷時，此呼吸暫停的效應可被消除⁽⁷⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。又藜蘆脂類生物鹼於小劑量下經由反射作用而有降壓的效果，此效應主要源自於心臟之冠狀竇、左心室、肺及兩側頸動脈竇等接受體。所以當頸部兩側迷走神經切斷後，尚可經由頸動脈竇接受體的反射，因此仍具降壓作用⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾。本實驗之結果顯示 VFS 在小劑量下 (2 mg/kg i.v.) 具有類似藜蘆脂類生物鹼之降壓作用，及對呼吸之作用。其降壓的強度及作用時間與劑量有關。當兩側迷走神經切斷後，並不能消除其降壓作用，再將兩側頸動脈竇神經阻斷後，反顯升壓現象。此情形可能 VFS 亦具有興奮血管運動中樞，及使腎上腺髓質釋出腎上腺素的作用⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽¹⁴⁾。

在抗痙攣實驗中，VFS 30 mg/kg (s.c.) 能顯著的抑制 metrazole 所引起的痙攣。此與本草綱目所言能治癲瘋之病，可能有一致之處，唯仍須進一步對電休克刺激及腦波進行實驗。

藜蘆生物鹼對易興奮組織能夠增加鈉的傳導，而產生去極化作用，因此在多種實驗中發現其能使各種神經傳達物質釋出⁽⁸⁾。VFS 在小白鼠自發運動量實驗中，投與 15 mg/kg (s.c.) 於後期呈現運動量增加作用，而投與 30, 60 mg/kg (s.c.) 則為雙相性的情形，即先減少而後增加。又其對 naive behavior 之影響，15 mg/kg (s.c.) Retching movement 不明顯，而 30 mg/kg (s.c.) 以上之劑量具有顯著之 Retching movement 現象。又小白鼠經兒茶胺合成抑制劑 α -MT 100 mg/kg (i.p.) 2 小時前處置後再與 VFS 30 mg/kg (s.c.) 併用，顯示 α -MT 可以加強前期的抑制作用，其後期增加之作用亦被抑制。此結果顯示 VFS 對小白鼠自發運動量之影響可能與中樞神經兒茶胺系統有關。30, 60 mg/kg (s.c.) 前期之抑制情形也可能因 VFS 對呼吸、血壓之作用及引起 Retching movement 而使動物不適造成運動量減少⁽⁸⁾。15, 30, 60 mg/kg (s.c.) 於投藥後期運動量增加之情形，或為抑制後的恢復，或與 VFS 可能促使中樞神經傳達物質的釋出有關。且 VFS 30mg/kg (s.c.) 能使家兔的體溫上升，由 60 分開始持續至 4 小時，於 5 小時後始恢復正常。其產生體溫上升，Retching movement 及對運動量之影響，及其相互間之關係，與中樞神經傳達物質之間的關係，均有待進一步之探討。

謝 辭

本研究之藥材，採集於合歡山區，承蒙邱技正年永及研究生鄭志中、黃文讚的協助及陽明醫學院陳介甫教授惠示卓見，特申謝意。又蒙甘偉松教授、邱技正年永對植物形態之考察及鑑定，並惠賜臺灣藜蘆寫生圖乙張，盛情永誌不忘。本研究之完成，承本院郭院長榮趙，醫學系鄭主任尙武，及藥理學科之同仁鼎力支援，謹此致謝。

參考文獻

1. 孫星衍：神農本草經；215，昭人出版社，1977。
2. 唐慎微：經史證類大觀本草；10，草部下品之上 15/62，國立中國醫藥研究所，1977。
3. 中藥大辭典；5：5322 昭人出版社，1981。
4. Tyler, V.E., L.R. Brady., J.E. Robbers.: Pharmacognosy. 285-287, 1976.
5. 許鴻源：中藥材之研究，489 ~ 492，新醫藥出版社，1980。
6. Drilll, V.A.: Pharmacology in Medicine. 515-524, 1958.
7. Kraye, O., and G.H. Acheson.: The pharmacology of the veratrum alkaloids. Physiol. Rev., 26: 383-446, 1946.
8. Minchin, M.C.W. : Veratrum alkaloids as transmitter-releasing agents. J. Neurosci. Method., 2: 111-121, 1980.
9. Litchfield, J.T., and F. Wilcoxon. : A simplified methods of evaluating dose-effect experiment. J. Pharmac. exp. Ther., 96: 99-113, 1949.

10. 那琦、謝文全：重輯名醫別錄；112，中國醫藥學院，中國藥學研究所刊行，1977。
11. 伊沢凡人：原色日本藥用植物事典；4～227 誠文堂新光社，1967。
12. Trease, G.E.: A Textbook of Pharmacognosy. 314-316, 1966.
13. Aviado, D.M., and C.F. Schmidt.: Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs. *Physiol. Rev.*, 35: 247-300 1955.
14. Benforado, J.M.: The veratrum alkaloids. In, *Physiological Pharmacology, Vol. 4, The Nervous system-Part D: Autonomic Nervous System Drugs.* (Root, W.S., and Hofmann, F.G., eds) 331-398, 1967.
15. Gruhzt, C.C., W.A. Freyburger, and G.K. Moe.: The action of Veriloid on carotid pressoreceptors. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 89:325-342, 1947.
16. Wang, S.C., S.H. Nagi, and R.G. Grossman.: Mechanism of vasomotor action of Veratrum alkaloids: Extravagel Sites of action of Veriloid, protoveratrin, germitrine, neogermitrine, germerine, veratridine and veratramine. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 113: 100~114, 1955.
17. 明、李時珍；本草綱目，卷17，草之六毒草類16/47，673 國究中國醫藥研究所出版。
18. Tanaka, K. : Studies on veratrum alkaloids, XX. Action of veratrum alkaloids upon the central nervous system of mice. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 113: 89-98, 1955.

Summary

The Effects of *V. formosanum* LOESEN on the Central Nervous System

by

Ming-Tsuen Hsieh*¹

Wen-Chun Lin *²

Tzu-Wei Tan*³

Takeshi Shibuya*⁴

Veratrum formosanum LOESEN is an endemic plant in Taiwan. Its pharmacological effects had not been reported, therefore we study the effects of the crude water extract of *V. formosanum* LOESEN (VFS) on the blood pressure, respiratory system & central nervous system.

The following results were obtained:

- (1) The LD₅₀ and 95% confidence limits of VFS to Albino Swiss mice by intraperitoneal injection were 325.0mg/kg and 276.0-382.0mg/kg, by intravenous injection were 100mg/kg and 62.0-161.3mg/kg.
- (2) In anesthetized rabbits VFS effects on the respiratory system is like veratrum ester alkaloid. The effect of apnea was abolished by section of the bilateral cervical vagi.
- (3) In anesthetized rabbits VFS lowered the blood pressure like veratrum ester alkaloid. The action of VFS was abolished by section of the bilateral cervical vagi and blocked of the carotid sinus nerve, but not by either produced alone.
- (4) Motor activity: VFS 15mg/kg showed significantly increase the motor activity during the 3-4th hour. VFS 30 and 60 mg/kg caused a dose-related decrease in the motor activity during the first hour, but the counts were significantly increase at the 4-5th hour. The depression effect of VFS 30mg/kg was enhanced by α -MT 100mg/kg.
- (5) VFS might cause hyperthermic effect in rabbits.
- (6) VFS 30mg/kg prolongs the time interval from the onset of metrazole-induced convulsion to death.

*1 Director, Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College.

*2 Assistant of Pharmacology, China Medical College.

*3 Technician of Pharmacology, China Medical College.

*4 Professor of Pharmacology, Tokyo Medical College, Japan.