

人参在抗放中的应用及其意义

沈阳军区军事医学研究所 刘民培综述 马立人* 赵 澍* 麦智广**审

人参 (Panax ginseng C.A.Meyer)

自古以来就系我国的名贵药材,它在防治疾病中的应用已有数千年历史。然而,人们把它用于抗放方面的时间还不到30年。六十年代初叶,苏联学者首次报告了人参对实验性放射病的治疗研究。尔后,朝鲜、日本及我国等在这方面亦进行了研究。而且这些研究正不断地深入和逐渐地增多。特别是近年来,国内外还从分子水平对人参的成分、药理及临床等进行了研究,并且取得了很大的进展。因此,人参在抗放中的应用也不例外地受到了国内外更加广泛地重视。但国外至今仍停留在小动物的实验水平,国内自1976年开始用人参注射液实验治疗狗的急性放射病以来,还对肠型复合伤进行了初步观察。

目前,国外主要进行以人参提取物修复放射损伤的研究,国内除正在进行这方面的深入研究外,为了扩大人参中四环三萜达马烷型皂甙的植物药源,还对人参果成分的抗放作用进行了研究。

近年来,有关人参的成分、药理和临床研究的进展成就,已有不少的综述报告。但很少见人参在抗放方面的专门论述,鉴于人参在此方面的研究颇有加速进展的趋势,为了推进该项工作的进一步研究,本文仅就人参在抗放中的一些实验研究情况扼要地整理如下。

一、人参在抗放中的效果

1960年, Brekhman等报告人参根提取物对受照动物放射病有提高活存率的作用。以后陆续发表的很多资料亦证明了人参无论对小鼠、大鼠、豚鼠,还是狗均有抗放作用

(1、2、3、4)。

人参的作用十分复杂,在一般的药理学中,它可因来源、产地和年龄等不同而出现不同的效果。在抗放方面,由于各研究者所用的照射剂量、用药剂量、给药时机和对人参的提取方法等均不一致,故在抗放中的作用更是颇有差异。因此,适当地注意和考虑这些有关的因素,选择最佳的实验材料和方法,则有利于发挥人参最大的抗放作用。

1、照射剂量

人参究竟能抗到多大的照射剂量,目前尚无这方面的实验证据。从现有的材料来看,它抗照射的剂量范围是较大的。小动物一次受X线照射200~1200伦和分次照射7000伦的范围内均可显示出不同程度的抗放作用(1、2、3、5、6、7、8)。Yonezawa等^[1]用小鼠照射550~770伦后,经人参处理的活存率较对照组提高49.4~54%;受1200伦照射的小鼠用人参处理后,仍有促进肝中蛋白质合成作用^[9]。大鼠持续的X线照射1620~7000伦后,给人参的活存时间较对照组长二倍。但亦有用γ线照射750伦的小鼠,腹腔注射人参提取物后和对照组比较无统计学意义。这除了和射线的种类等照射条件各异外,可能主要还与人参中抗辐射的化学成分为人参皂甙的提取有关系^[10、11]。

Walter等^[12]发现高剂量的电离辐射照射后脑组织中cAMP水平降低。也有报告^[13]指出,人参具有升高脑内和肾上腺细胞内cAMP的作用。因此,是否可把人参作为抗高剂量电离辐射照射的保护剂,是值得考虑和研究的课题。

2、给药剂量

人参抗放的用药量不仅和人参皂甙的成分

• 军事医学科学院放射医学研究所

• • 第二军医大学

和含量有关,而且还与剂量有关。文献报告^(1,14)小动物一次给人参的提纯成分G-I 0.44毫克和人参提取物1毫克均有辐射防护作用。小鼠照后1~7天,每日一次注射人参提取物150、200和300毫克,结果给200和300毫克的小鼠活存似比150毫克的好。这是否说明人参用量大的比用量小的作用好呢?经照射300拉德狗的实验表明,给药0.2克/次的狗仅4只活存,而给1.2克/次的狗4只全活。实验研究中发现,人参的用量如能先以大剂量达到中毒的程度,尔后改用小剂量的持续给药似乎其抗放效果更好。人参的药理学研究表明,大剂量人参有抑制作用,小剂量为刺激作用⁽¹⁵⁾。可以推想,这种作用在抗放中是有益的。因为初期用大剂量的人参后,可对细胞、组织及整个机体产生抑制作用,从而可达到镇静止吐、减轻辐射损伤的临床症状及保护辐射继发效应等目的。待病程渡过一定的时间后,再以小剂量人参刺激兴奋机体各系统,以达到刺激骨髓细胞⁽⁶⁾和刺激核酸及蛋白质合成⁽¹⁶⁾等修复作用。但是,人参这种大、小剂量及中毒的剂量值究竟多少为宜,抑制与刺激作用的时间如何确定等问题都待进一步地探讨。

然而,亦有报告受300拉德照射的10只狗,用人参制剂6克/次做三次静注后,结果动物出血严重,而且全死。本作者在另次同样照射剂量的条件下,照后当天以6克人参制剂静注,以后改为1.5克肌注至照后15~20天,结果治疗组比对照组显著提高活存率25.26%。

目前看来,人参的提纯成分0.44~0.84毫克和人参提取物1~80毫克对受照小动物、以及1.2~6.0克人参提取物对照射狗均有显著的保护作用。

3、给药时机

人参作为一种抗放药来说,无论是预防和治疗,或预防加治疗的给药都应有一个最适宜的给药时机,过早或过晚给药都可能影响其效果。文献报告小鼠照前两天内预防给药都有效,其中照前24小时给药的活存率最高,其次是2.5小时⁽¹⁰⁾。照前3天以上给药的效果均不

明显⁽¹⁷⁾。小动物照后5分钟内治疗给药的效果最好^(2,3,5,10,17,18),而照后1天给药的效果不显著^(10,17)。小鼠预防加治疗的给药时间是照前1或2天和照后0.1天⁽¹⁷⁾;狗是照前1~5天、照后当天和以后持续给药至极期为宜。此外,人参的效果尚和时令有关,一般在秋冬季节时给药的作用比其它季节更好。

4、有效成分的提取

业已证明,不同的人参皂甙可出现不同的效果⁽¹⁹⁾。有人认为,人参中抗辐射的有效成分为人参皂甙⁽²⁰⁾。因而,这种皂甙成分的提取对抗放作用的影响很大^(10,11)。Yonezawa等⁽¹²⁾用0.05M盐酸缓冲液提取、70%硫酸铵沉淀而得的人参提取物,可提高照射小鼠活存率50~54%。后来,该作者⁽¹⁴⁾把人参提取物进一步提纯得到G-I、G-II和G-III三种成分,结果G-I和G-III都有明显的辐射保护作用,G-II无效。但是,目前多数学者都是以人参总甙进行实验,这就难免给抗放效果及其评价带来影响。因此,今后有必要在此基础上进一步分离提纯这些有效成分,甚至可用不同的皂甙分别地进行实验研究,以确定不同皂甙抗放作用的好坏,取精弃粕,而达到进一步提高其抗放效果的目的。

研究表明,人参的甲醇可溶性成分和用甲醇提取、乙醚沉淀的人参初提物均无抗放效果⁽¹⁰⁾。因此,有学者认为,人参提取物中修复辐射损伤的作用可能不属于人参皂甙⁽⁶⁾。理由是皂甙可溶于甲醇,而人参皂甙的甲醇可溶性成分给照射小鼠后未见效果^(5,10)。另外,在人参提取物的定性反应时,发现滴定反应呈阳性,说明其中有蛋白质成分,故经酸碱及加热处理后均可使其失活,预防辐射损伤的效果亦极度降低^(6,10)。

上述研究说明,人参的盐酸提取物及其提纯成分G-I和G-III的抗放作用最好,甲醇提取物和用酸碱及加热处理后的均无效果。

5、一次给药与多次给药的效果

在一定照射剂量范围内,小动物一次给药是有效的,而且腹腔和静脉给药的效果都相似

(17)。为了维持体内一定的药物浓度以提高抗放效价,目前在大小动物的实验中,多以照后连续给药至极期。

6、单用人参与伍用其他药物的效果

人参单用与伍用其他药物均有抗放作用,似乎伍用的效果更显著。小鼠照射750伦后单用人参的活存率18.3%,伍用炭末封闭网状内皮系统后的活存率较单用的提高26.3%,两组差异显著⁽¹¹⁾。对300拉德同一剂量照射的狗,只用人参的活存率28.26%,人参加综合治疗措施的为92.8%,后者较前者提高74.54%。

二、人参在抗放中的作用原理

就目前所知,人参抗放原理的研究和资料均较少,其作用原理尚不十分清楚,一般认为可能主要和下列几方面的作用有关。

1、提高机体对辐射损伤的抵抗力

中医认为,人参是“扶正固本、大补元气、起死回生”的“灵丹妙药”。现代药理学研究证明,人参能增强机体对物理、化学和生物等各种有害刺激的非特异性抵抗力,并能对机体各系统产生广泛和各种各样的生理、生化 and 药理效应⁽²¹⁾。就一般药物的作用原理而言,除肾上腺皮质激素具有这样广泛的作用外,其他药物一般还不易满足这样的要求。然而,人参这种多方面的、且系双向的作用,对辐射所致的各组织、各器官和各系统复杂而广泛的全身性病变是十分有益的。

在各种有害因素刺激的应激反应中,人参有延长小鼠游泳和跑动时间的作用,这种抗疲劳的作用是预防了运动时肌肉中ATP的降低及乳酸的升高和明显抑制内源性糖元利用的结果⁽²²⁾。人参可保护四氯化碳引起大鼠的肝损伤,使中毒肝内ATP、核酸和三磷酸甘油酯的含量明显增加⁽²³⁾,并能提高机体对磷酸三甲苯酚和土的宁的解毒能力⁽²⁴⁾。人参对各种致病菌和原虫有一定的抑制作用,人参皂甙和人参多糖还能刺激小鼠网状内皮系统的吞噬功能及促进补体和抗体生成、提高丙种球蛋白含量和增强免疫能力,因而人参有抗感染作用。有的学者把上述的这些作用称为“适应原”

(Adaptogens)样作用⁽²⁵⁾。

人参是怎样实现适应原样作用的呢?目前认为,人参除有调节神经系统兴奋和抑制平衡的双向作用外,主要还有调节内分泌系统的功能。众所周知,垂体-肾上腺皮质系统在应答应激反应中起着重要作用。正常大鼠喂饲人参后,可使肾上腺肥大,并可使维生素C及胆固醇含量降低,以及尿中17-酮类固醇排出量和嗜酸细胞数增加,说明人参具有兴奋肾上腺皮质的作用。动物在给人参后,可使肾上腺cAMP迅速增加,而摘除脑垂体的动物,人参不再起作用,但给ACTH后,cAMP增加30倍,这些研究说明人参是通过垂体-肾上腺系统而起作用的,故认为人参皂甙有刺激垂体-肾上腺系统,促进ACTH分泌的作用⁽¹³⁾。

据研究,人参乙醇提取物可增强机体抗辐射的能力,使受照小鼠的活存时间延长一倍。小鼠受致死剂量 γ 线照射后,人参附子提出物能提高其腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞、抗寒及缺氧的耐受力。人参能明显改善和推迟照射动物临床症状出现的时间,减少其发生率,动物发烧时间亦显著推迟,感染也较易控制⁽⁴⁾。

2、促进核酸和蛋白质的合成

近年来,很多文献报告了人参有促进大鼠血浆、骨髓、肝、肾和睾丸等组织器官的蛋白质、RNA和DNA合成作用^(20,24,25,26)。研究发现,人参的这种作用和可的松促进蛋白质合成的作用原理不同。因用可的松后,可有体重减轻,免疫机能抑制和酪氨酸吡咯酶活性增加等不良影响,而人参则无。说明人参促进蛋白质合成的作用不是通过肾上腺皮质,而是直接的刺激引起。因此,有人把人参中促进RNA和蛋白质合成的物质称为蛋白质合成促进因子(Prostisol)。此种因子能明显促进肝、肾等细胞内蛋白质以及骨髓细胞DNA的生物合成,能提高RNA多聚酶的活性,从而使细胞浆中多聚核糖核蛋白体(Polysome)和核糖核蛋白体(Ribosomes)增加,并能提高血清蛋白合成与周转率,使白蛋白及丙种球蛋白

含量增高。促进血清蛋白生物合成的有效成分是人参皂甙 Rb_2 、 Rc 、 Rc_2 、 Rd 、 Re 和 Rg_1 。其中以 Rd 的作用最大^[19]。人参皂甙 Rb_1 和 Rc 给大鼠腹腔注射后,其血清白蛋白合成比对照组高2倍多^[24]。

受X线照射小鼠经人参处理后,可见血中蛋白质含量增加,尤其球蛋白增加最明显和降低白蛋白/球蛋白的比值,并可促进受照小鼠肝中蛋白质合成^[9]。当受照小鼠给人参后的第8天可见DNA恢复,第10天完全恢复到照前水平,而对照组第10天后还不见恢复^[10]。

核酸(特别是DNA)和蛋白质在辐射损伤中的重要意义是大家所熟知的,人参对其影响可能在抗放机理中起一定的作用。

3、对造血系统作用

不同的人参制剂经不同的途径给药后,对动物外周血象均有明显的作用。兔每日服人参浸膏0.5毫升/公斤可使红细胞大量增加,血红蛋白和白细胞亦增加,其中单核细胞增加更明显;人参粉100毫克/公斤给兔口服,4~6小时白细胞升高达最大值,但嗜酸细胞减少。

人参提取物每天给小鼠注射2和20毫克/公斤,血红蛋白和红细胞均明显增加。一次肌注或静注人参提取物1.2克的狗,2小时白细胞开始增多,6小时达最高峰,高峰后又逐渐降低,24小时基本恢复至给药前水平。白细胞分类计算出现核左移,可能是造血组织对细胞加速释放的结果。血红蛋白和血小板升高无显著性差异。

在整体和离体条件下,人参提取物对骨髓细胞均有刺激作用^[6]。大鼠每天按1毫克/100克体重口服人参提取物组分3(F_3),连续给药7天后,其对骨髓中总脂、胆固醇、脂肪酸、磷脂、蛋白质和DNA合成代谢均有促进作用。人参提取物能促进大鼠骨髓细胞的有丝分裂,同时使血中红细胞、白细胞和骨髓中有核细胞数都明显增加。人参皂甙有保护和影响造血干细胞的作用^[3,11],对三尖杉酯碱引起的骨髓干细胞减少有一定的对抗作用^[27]。在临床研究中亦证明人参有升高病人红细胞、血小板及血

红蛋白的作用。

人参对受照动物有减轻造血系统损伤^[20]及延迟血液恶化的作用^[6],可使X线照射的小鼠、大鼠和豚鼠的血红蛋白含量、红细胞、白细胞及血小板数都明显增高,并能促进其恢复^[2,28,29],亦能提高淋巴细胞、白细胞、血小板及血红蛋白的最低值和使回升的时间提前^[4]。但也有报告人参对照射狗白细胞作用不明显。这些不同的结果可能和各实验者在人参提取方法,人参皂甙含量及实验动物等方面不同有关。

武田等^[10]报告小鼠照射550伦后立即给予人参提取物5.8毫克,结果照后10天血象恢复,血小板、红细胞在14、18和22天,白细胞10和14天均比对照组显著增加。同时,经脾重量的测量发现,照后1~6天未见减轻,第10天恢复照射水平,而对照组此时不见恢复。Kato等^[18]亦报告给人参提取物的照射小鼠,在照后1、2、8和10天可见脾重量明显增加。脾重量增加是由于内源性造血灶形成^[18],细胞分裂增加^[10]和脾白质扩大及红细胞浸润的结果^[30]。最近,Yonezawa等^[3]在这些方面也作了类似的报告。

可见,人参对造血系统的影响在其抗放机理中起很大的作用。

4、人参其他成分的抗放作用

人参除含主要的有效成分皂甙外,尚含糖类、脂肪酸、维生素类、氨基酸和肽类、酶类、黄酮类、挥发油、矿物质、有机酸和其他有机物质。这些成分除能影响内分泌,造血系统及核酸蛋白质的代谢外,还能对糖、脂肪及其他物质的代谢均产生效应,故有人把人参誉为一种新型的代谢促进剂。

在上述成分中,特别值得提出的有氨基酸和维生素类。人参中有半胱氨酸等15种以上的氨基酸和7种之多的维生素。半胱氨酸为哺乳动物抗辐射药物的模板,照射800拉德的大鼠给175~575毫克/公斤后的活存率是75~89%,照前静注1000毫克/公斤活存率为50%。人参中的维生素 B_1 、 B_2 、C、菸酸胺、叶酸和泛

酸等多为机体生化和酶代谢以及造血不可缺少的物质。半胱氨酸和维生素C尚为自由基有效的清除剂。这些成分和作用都可能在抗放中起相应的作用。

此外,近年来的研究还发现,人参果中亦含有与人参结构相同的Rb、Rc、Rd和Rg₂等皂甙和其他成分^[81、82]而且在预防和治疗小鼠及狗的放射病时均有较好效果。Chol等^[83]报告人参茎皮也能促进受X线照射400伦大鼠肠道综合症的修复和明显增加脾DNase I的活性。这些都为人参各部位的利用以及抗放治疗提供了新的植物药源,是一继续努力研究的内容。

三、结语

综上所述,人参对受照射的大小动物无论是照前预防和照后治疗给药,或二者并用均有抗放作用。其作用的有效药剂剂量范围宽,毒性微。人参对机体抵抗力的增强,核酸和蛋白质及造血系统等的影晌可能在抗放作用原理中起一定作用。人参有效成分的提取、使用和各部位成分对抗放效果的影响,以及抗放原理等均需进一步地深入研究和阐明。

由于人参所含皂甙等多种有效成分,且具有广泛和多方面的生理、生化及药理效应,这对提高复杂而病变广泛的全身性放射损伤的修复能力,是直接有其针对性的作用。目前国内外在这方面的研究和了解虽然有些新进展,但还很全面,亦欠深入。因此,今后在有关抗放药物的研究中,应予一定的重视,而且也是一个值得注意的动向。

参 考 文 献

1. Yonezawa M, et al: J Radiat Res 17(2):111, 1976.
2. Takeda A, et al: J Radiat Res 21(1):76, 1980.
3. Yonezawa M, et al: J Radiat Res 22(1):56, 1981.
4. 毕万勇等, 卫生防病资料(2):9, 1979.
5. Yonezawa M, et al: J Radiat Res 18(1):34, 1977.
6. Yonezawa M, et al: J Radiat Res 19(1):13, 1978.
7. Katoh N, et al: J Radiat Res 20(1):26, 1979.
8. Brekhman II, et al: Annual Review Pharmacol 9:419, 1969.
9. CA 83:90931V, 1975.
10. 武田等, Radioisotopes 27(11):666, 1978.
11. 傅长效等, 放射医学与防护(3):10, 1979.
12. Walter AH, et al: Radiat Res 83(1):210, 1980.
13. Hiai S, et al: Planta Medica (37):15, 1979.
14. Yonezawa M, et al: J Radiat Res 20(1):27, 1979.
15. Kaku T, et al: Arzneim-Forsch (Drug Res) 25(4):539, 1975.
16. Oura H, et al: Chem Pharm Bull 20(5):980, 1972.
17. Takeda A, et al: J Radiat Res 19(1):14, 1978.
18. Katoh N, et al: J Radiat Res 19(1):14, 1978.
19. Oura H, et al: J Biochem 77(5):1057, 1975.
20. CA 69:105039X, 1968.
21. Takagi K, et al: Japan J Pharmacol 22(3):339, 1972.
22. Avakianl EV, et al: Planta Medica 36:43, 1969.
23. CA 78:12314d, 1973.
24. Shibata Y, et al: Chem Pharm Bull 24(11):2818, 1976.
25. Nagasawa T, et al: Chem Pharm Bull 25(7):1665, 1977.
26. Yamamoto, M et al: Arzneim-Forsch (Drug Res) 27(7):1040, 1977.
27. CA 92:87872g, 1980.
28. Katoh N, et al: J Radiat Res 22(1):56, 1981.
29. Takeda A, et al: J Radiat Res 22(1):56, 1981.
30. Takeda A, et al: J Radiat Res 20(1):27, 1979.
31. Yahara S, et al: Chem Pharm Bull 27(1):88, 1979.
32. 赵澍, 中医杂志(12):50, 1979.
33. CA 87:98205q, 1977.