

3 讨论

3.1 机体的吞噬细胞、脾脏及胸腺是机体的主要免疫系统,是机体发生免疫应答的物质基础^[5]。本实验证明玉屏风散可提高小鼠腹腔吞噬细胞的吞噬功能,具有促进小鼠脾淋巴细胞母化,加速分化增殖,延缓免疫细胞衰老及胸腺衰老,增强机体免疫功能的作用。说明玉屏风散具有提高机体抵抗力的作用。

3.2 关于玉屏风散的作用机制研究,临床上也报道了很多。玉屏风散具有保护免疫器官、增加免疫器官重量的作用^[6],对小鼠的细胞免疫功能有增强作用^[7],对体液免疫也有显著的增强作用^[8],对红细胞有免疫调节作用^[9]。玉屏风散煎剂不仅对流感病毒有一定抑制作用,而且对水泡性口炎病毒(VSV)、辛德比斯病毒、新城疫病毒都有一定的抑制作用^[10]。因而可以看出,玉屏风散对外感风寒具预防作用(卫外防御功能),可抵抗外邪,提高免疫功能,提高机体对外环境的适应能力,具有广泛的临床应用前景。

参考文献:

- [1] 刘钟杰,许剑琴.中兽医学[M].北京:中国农业出版社,2002 357.

- [2] 汶医宁,史传道.玉屏风散的药理研究进展[J].中成药,1993 15(9): 38.
- [3] 周然,王世民,武玉鹏,等.玉屏风对小白鼠体液免疫功能的影响[J].中药药理与临床,1991 7(5): 7-8.
- [4] 周然,王世民,张生华.玉屏风散对小鼠细胞免疫功能的影响[J].中药药理与临床,1990 6(4): 9-10.
- [5] 何球藻,吴厚生.医学免疫学[M].上海:上海医科大学出版社,1997 57-59 63.
- [6] 侯林江,辛洪涛.玉屏风散的免疫药理研究[J].中国中西医结合杂志,1998 18(11): 701.
- [7] 马振亚.中药方剂免疫药理研究[M].西安:陕西科学技术出版社,1986 5.
- [8] 辛洪涛,侯林江,徐少华.玉屏风散的免疫药理研究进展[J].中国中药杂志,1998 23(8): 505.
- [9] 辛惠陵.玉屏风散对上呼吸道感染的临床疗效观察与实验研究[J].新中医,1996(1): 11-13.
- [10] 贺新怀,席孝贤.中医免疫学[M].北京:人民军医出版社,2002 156 308 309.

槟榔碱、氢溴酸槟榔碱的急性毒性研究

赵成莹^{1,2},张继瑜²,周绪正²,魏彦明¹,李剑勇²,张战峰²,李金善²,魏小娟²,牛建荣²

(1.甘肃农业大学动物医学院,甘肃兰州 730070 2.中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所)

中图分类号: S859.7

文献标识码: A

文章编号: 1000-6354(2007)01-0033-02

绦虫病是人畜共患寄生虫病,可使幼畜生长发育受阻,生产性能下降,甚或死亡,不仅可造成巨大的经济损失,而且严重妨碍了畜牧业的发展和公共卫生健康。多年来科研工作者一直在寻找和研制高效、低毒的驱绦虫药。在诸多的抗绦虫药物中,以应用方便、疗效较好的吡喹酮和氯硝柳胺为首选药^[1],但这两种药物由于长期使用多产生耐药性,尤其吡喹酮的毒性较大,妨碍了临床使用。槟榔为棕榈科植物槟榔(*Areca catechu* L.)的干燥成熟种子,具有杀虫、破积、下气、行水等功效,主要用作杀虫剂、泻下剂,临床上常用来治疗绦虫病,有高效、低毒、价廉等优点^[2]。槟榔的有效成分槟榔碱(*Arecoline* Ac)是驱除动物绦虫的有效药物^[3,4],但由于其性质不稳定,化学合成困难,难以满足临床需要。我们经过提取、分离槟榔碱并合成了性质稳定的氢溴酸槟榔碱,解决了化学合成的工艺问题,并已初步达到了批量化生产的条件要求。为进一步开发槟榔碱,进行了槟榔碱和氢溴酸槟榔碱的小鼠急性毒性实验,现报道如下。

1 材料与方法

收稿日期: 2006-10-27

作者简介: 赵成莹(1981-),女,在读硕士,研究方向为中兽医药理学。通讯作者: 张继瑜

1.1 实验动物

清洁级[许可证号: SCXH(甘)2003-1]昆明系健康小白鼠200只,购自兰州生物药厂实验动物场,体重18-22g,雌雄各半,雌性未产无孕,试验前适应3d。

1.2 药物

槟榔碱,红棕色油状液体,含量64.13%,用蒸馏水配制浓度为1%水溶液, pH值为8-9呈黄色浑浊液体。氢溴酸槟榔碱,白色粉末,批号20060418,纯度88.87%,用蒸馏水配成浓度为1%水溶液, pH值为6无色透明液体。槟榔碱和氢溴酸槟榔碱均由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所药室提取、合成。

1.3 方法

经预试验确定LD₅₀和ID₀预试结果,将槟榔碱组实验小鼠随机分为7组,每组10只,雌雄各半。根据按1:32:1的等比级数设为70.00 mg/kg, 92.34 mg/kg, 121.83 mg/kg, 160.77 mg/kg, 212.13 mg/kg, 280.00 mg/kg, 369.32 mg/kg 7个剂量组;一次灌胃给药。将氢溴酸槟榔碱组实验小鼠随机分为6组,每组10只,雌雄各半,按1:10:1的等比级数设为461.83 mg/kg, 530.50 mg/kg, 609.39 mg/kg, 700.00 mg/kg, 804.00 mg/kg, 923.80 mg/kg 6个剂量组;一次灌胃给药。给

药前禁食 4-8 h 不限制饮水。给药后连续观察 7 d 记录动物临床表现及死亡数,并剖检死亡动物,观察其主要实质器官的病理变化。采用改良寇氏法计算半数致死量 (LD_{50}) 及其 95% 可信区间。

2 结果

2.1 槟榔碱 LD_{50} 及其 95% 可信限

结果详见表 1。根据改良寇氏法计算槟榔碱的 LD_{50} 为 174.71 mg/kg 其 95% 可信区间为 145.22-210.14 mg/kg

表 1 槟榔碱急性毒性实验结果

组别	动物数 只	死亡数 只	死亡率 %
I 组	10	0	0
II 组	10	1	10
III 组	10	3	30
IV 组	10	5	50
V 组	10	6	60
VI 组	10	8	80
VII 组	10	9	90

2.2 氢溴酸槟榔碱 LD_{50} 及其 95% 可信限

结果详见表 2。根据改良寇氏法计算氢溴酸槟榔碱的 LD_{50} 为 691.83 mg/kg 其 95% 可信区间为 642.92-744.47 mg/kg

表 2 氢溴酸槟榔碱急性毒性实验结果

组别	动物数 只	死亡数 只	死亡率 %
I 组	10	0	0
II 组	10	1	10
III 组	10	2	20
IV 组	10	5	50
V 组	10	8	80
VI 组	10	10	100

2.3 临床症状

2.3.1 槟榔碱的临床症状 I 组给药后没有明显的临床症状; II 组、III 组约 15 min 腹部贴地, 35 min 腹泻; IV、V、VI、VII 组全身颤抖, 翘尾, 腹痛, 弓腰缩腹, 甚至两前肢趴在笼壁上或其它小鼠身上, 并且随剂量的增大, 出现腹痛症状的小鼠数量增多, 症状也逐渐加剧, 约 20 min 眼球上覆盖一层粘稠白色分泌物。IV、V、VI、VII 组随剂量的增大出现流涎的时间依次缩短, 分别约为 60 min、30 min、15 min、7 min。V、VI、VII 组随剂量的增大出现腹泻症状的时间也逐渐缩短, 分别约为 40 min、30 min、20 min。

2.3.2 氢溴酸槟榔碱的临床症状 所有剂量组小鼠均表现全身颤抖, 翘尾, 腹部贴地, 但出现的时间不同, I-III 组在给药后 8-10 min 开始出现, IV-VI 组给药后 1 min 即出现症状。流涎、腹泻几乎同时发生, I-III 组在给药后 80 min 出现, 而 IV-VI 组在 40 min 出现。IV、V、VI 3 个高剂量组腹痛症状更为明显, 表现为两前肢趴在笼壁上或其它小鼠身上、弓腰缩腹、打滚、上窜下跳、躁动不安等。

2.3.3 给药后不同时间小白鼠的死亡率 详见表 3

表 3 给药后小白鼠的死亡率 %

组别	2 h 内死亡率	2-5 h 内死亡率	5 h 后死亡率
槟榔碱	13.79	79.31	6.90
氢溴酸槟榔碱	5.13	84.62	10.26

小白鼠死亡时间集中在给药后 2-5 h 槟榔碱组共死亡 29 只, 给药后 2-5 h 内死亡 23 只; 氢溴酸槟榔碱组死亡 39 只, 给药后 2-5 h 内死亡 33 只。未死亡的动物在给药后 5 h 症状逐渐缓解。

2.4 剖检病理变化

对所有死亡小白鼠进行剖检, 实质器官的主要病理变化有: 肝脏色泽变为深褐色或土黄色, 质地脆碎; 脾脏色泽变深, 体积增大; 胃、十二指肠, 甚至整个小肠充血、出血, 内容物呈煤焦油状; 肺脏有的呈肺气肿样, 有出血斑(点), 有的甚至布满针尖状的出血点。盲肠、直肠、肾脏、膀胱等器官没有明显的眼观病理变化。

3 讨论

3.1 该实验表明, 槟榔碱的 LD_{50} 为 174.71 mg/kg 其 95% 可信区间为 145.22-210.14 mg/kg 氢溴酸槟榔碱的 LD_{50} 为 691.83 mg/kg 其 95% 可信区间为 642.92-744.47 mg/kg 槟榔碱的毒性为其氢溴酸盐的 4 倍。

3.2 槟榔碱和氢溴酸槟榔碱中毒主要病理变化表现在胃肠道, 死亡动物均胃肠道充血、出血, 肝脏、脾脏变色, 体积增大, 肺脏出血, 最终因呼吸麻痹死亡。

3.3 实验动物死亡时间主要集中在给药后 2-5 h 内, 未死亡的动物在给药后 5 h 症状逐渐缓解, 说明槟榔碱和氢溴酸槟榔碱代谢快, 其在体内的吸收、分布和排泄的药代动力学研究另文详细报道。

3.4 氢溴酸槟榔碱的 LD_{50} 为 691.83 mg/kg 按毒性分级标准属于低毒^[5], 为临床推荐用量 (3-5 mg/kg) 的 138-230 倍, 临床应用较为安全。据报道, 氢溴酸槟榔碱具有兴奋肠道平滑肌 M 受体的作用, 表现为肠蠕动增加, 大剂量时有泻下作用; 3-5 mg/kg 时, 动物无任何不良反应, 因此在临床应用时, 应配合泻剂一并使用。

参考文献:

- [1] 乌日嘎. 抗绦虫药物的研究进展[J]. 内蒙古石油化工, 2002, 27(5): 5-7.
- [2] 姚伟星, 夏国瑾, 李 决, 等. 槟榔碱对大鼠门静脉和钙通道电流的剂量与效应关系[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2001, 14(2): 139-141.
- [3] 陈潮燕. 槟榔碱的提取分离及其对胃肠道平滑肌收缩作用的影响[J]. 广东药学, 2000, 10(2): 48-50.
- [4] 杜志敏, 万新祥, 伍爱婵, 等. 槟榔碱对小鼠小肠运动的影响[J]. 广州医高专学报, 1999, 22(1): 27-28.
- [5] 钱家庆, 宋瑞琨. 药理学及毒理学基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 339-341.