

氢溴酸槟榔碱安全性评价

周绪正, 张继瑜, 李金善, 李剑勇, 魏小娟, 牛建荣, 李 冰

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/中国农业科学院新兽药工程重点开放实验室, 兰州 730050)

摘要: 为了正确指导临床科学合理使用氢溴酸槟榔碱, 对该药的安全性进行客观评价。依据近年来对该药毒理、药理及药效的试验结果, 结合文献资料, 从急性毒性试验结果, 对靶动物安全用药范围、耐受情况及毒副反应和“三致”作用(致癌、致畸、致突变)及生殖毒性 3 个方面进行综合评述; 氢溴酸槟榔碱长期、大量给药具有一定的“三致”毒性及生殖毒性, 作为驱虫药物在临床实践中由于给药次数和剂量更少, 虽有呕吐、腹泻等副作用, 但未发现有“三致”毒性及生殖毒性, 且按临床推荐剂量(1~5 mg/kg)对鸡、鸭、犬等畜禽绦虫驱除效果较好。

关键词: 氢溴酸槟榔碱; 急性毒性; “三致”作用; 生殖毒性

中图分类号: S859.83

文献标识码: A

文章编号: 0439-8114(2010)09-2268-03

The Security Evaluation on Arecoline Hydrobromide

ZHOU Xu-zheng, ZHANG Ji-yu, LI Jin-shan, LI Jian-yong, WEI Xiao-juan, NIU Jian-rong, LI Bing

(Key Laboratory of New Animal Medicine Project, Lanzhou Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730050, China)

Abstract: The aim was to make an objective evaluation on security of arecoline hydrobromide based on the research results and literatures in recent years and to provide scientific bases for clinical usage. The security of arecoline hydrobromide was evaluated based on acute toxicity tests, the ranges of safe medication, tolerability and toxicity as well as “three-induced” effects (carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis) and reproductive toxicity according to the combinations of experimental results, literatures and clinical effects. Arecoline hydrobromide had “three-induced” effects and reproductive toxicity when it was used with long-term and a large amount. When it was used as antitapeworm drug in clinical application, although it could cause side-effects of vomiting and diarrhea, there were no “three-induced” effects and reproductive toxicity because the times and dosages of administration were very low. There were good effects on livestock and poultry tapeworm at the clinical recommended dose (1~5mg/kg).

Key words: arecoline hydrobromide; acute toxicity; “three-induced” effect; reproductive toxicity

1 大鼠和小鼠急性毒性试验结果

槟榔碱是无旋光性的油状液体, 无色、无臭, 呈强碱性反应, 沸点 105℃/12mm 汞柱, 能随水蒸气挥发, 其性质极不稳定, 可被碱水解, 因此, 作为药用多为槟榔碱的氢溴酸盐(由适量氢溴酸的乙醇溶液处理槟榔碱, 再经重结晶精制所制得); 氢溴酸槟榔碱是白色或无色结晶形粉末或结晶体, 无臭, 味苦, 见光会变质, 其干燥品或水溶液贮于避光容器中稳定。我们对槟榔碱及氢溴酸槟榔碱毒理学进行了初

步评价^[1,2], 试验根据简化寇氏法实施, 结果槟榔碱对小白鼠的口服最小致死量即 LD_{100} 值为 370 mg/kg, 最大耐受量即 LD_0 值为 70 mg/kg, 半数致死量的 LD_{50} 为 174.71 mg/kg, 其 95% 可信区间为 145.22~210.14 mg/kg; 氢溴酸槟榔碱对小白鼠的口服最小致死量即 LD_{100} 值为 920 mg/kg, 最大耐受量即 LD_0 值为 460 mg/kg, 半数致死量即 LD_{50} 值为 691.83 mg/kg, 其 95% 可信区间为 642.92~744.47 mg/kg; 对 SD 大鼠的口服最小致死量即 LD_{100} 值为 3 000 mg/kg, 最大耐受量即 LD_0 值为 1 500 mg/kg, 半数致

收稿日期: 2009-10-26

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2008BADB4B05); 科技部科研院所技术开发研究专项(NCSTE-2006-JKZX-293); 甘肃省科技重大专项(2009GS02443)

作者简介: 周绪正(1971-), 男, 兰州人, 副研究员, 从事临床科研及新兽药的研制工作, (电话)13919066701(电子信箱)zhxuzheng@163.com。

死量即 LD_{50} 值为 2 054 mg/kg,其 95%可信区间为 1 908~2 210 mg/kg;以上数据为临床推荐用量(1~5 mg/kg)的数百倍,临床应用非常安全,按照毒理学分级并结合临床使用剂量,槟榔碱临床使用安全范围较大,为低毒物质,不过,槟榔碱的毒性大于氢溴酸槟榔碱的毒性。

2 靶动物安全用药范围,耐受情况及毒副反应

中国著名医学寄生虫学家冯兰州教授^[3]提出南瓜子和槟榔二药合用治疗猪带绦虫病和牛带绦虫病,通过临床和试验研究,发现疗效确切,为我国中医药治疗绦虫病的特效方。据 5 组病例资料^[4,5]南瓜子和槟榔合用治疗猪带绦虫病和牛带绦虫病,治愈率均为 100%,无 1 例失败。剂量和服法:先服炒南瓜子粉 60 g,加食盐少量,1 h 后服槟榔粉煎剂 300 mL(含槟榔 80 g),40 min 后服硫酸镁 30 g(加 100~200 mL 水溶解服用)^[6]。方剂中南瓜子主要对绦虫的中段与后段具有瘫痪作用,槟榔则对绦虫的头结和未成熟节片有麻痹作用,先服南瓜子使虫体中、后段瘫痪变软后,继续服槟榔煎剂可使绦虫头节失去吸附力,再服硫酸镁增加肠壁的蠕动,将已瘫痪的虫体排出。我们在兰州周边及天祝县的 10 余个藏獒养殖场和宠物医院对氢溴酸槟榔碱制剂(胶囊和片剂按 2~3 mg/kg)驱虫效果进行临床试验,依据粪检镜下虫卵的形态、驱出虫体的头节及成熟节片的特征等进行虫种鉴定,试验结果表明,氢溴酸槟榔碱对犬的裂头绦虫、孟氏叠宫绦虫、复孔绦虫、中线绦虫、细颈囊尾蚴成虫等绦虫均能 100%驱除,驱虫效果确实。另外氢溴酸槟榔碱按 1~2 mg/kg 剂量口服对鸡的赖利绦虫,鸭、鹅的剑带绦虫病均有 100%的驱除率。关于氢溴酸槟榔碱用作驱除畜禽体内绦虫临床用量问题,因药品的纯度、寄生宿主的品种和感染绦虫的强度不同而有所差异,犬科动物以 2~5 mg/kg 为宜,有学者曾用至 10 mg/kg (24 h 内分 2 次给药);鸡、鸭、鹅等禽类以 1~2 mg/kg 为宜;对猫科、马类比较敏感;氢溴酸槟榔碱驱除畜禽绦虫病的副作用主要表现在药物对畜禽的毒蕈碱样作用,主要引发呕吐、腹泻、腹痛、食欲下降等临床症状,而我们正是利用此副作用达到将麻痹虫体迅速完整地 从 畜 禽 体 内 排 出 的 目 的。如病犬一般用药后呕吐 2~3 次,腹泻 3~8 次,24~48 h 内犬只的精神及食欲自行恢复,只要用药前空腹 12 h 以上,并且用药前 20~30 min 口服稀碘酊(0.02%)20~50 mL 可有效减轻副作用,对个别反应较重的畜禽可用“阿托品”按 0.02 mg/kg 肌注能很快解除副反应。氢

溴酸槟榔碱临床用于犬、禽类等消化道比较短的动物驱虫时不需另给泻药^[7],杨发荣等^[8]在应用南瓜子、槟榔治疗无钩绦虫时发现槟榔具有缓泻作用,驱虫时不采用其他导泻剂,就能安全排出完整虫体。徐秉波等^[9,10]单独应用槟榔煎剂治疗绦虫病时发现用药后 5~30 min 即有虫体排出,认为氢溴酸槟榔碱能麻痹绦虫头节,使吸盘松弛而不能固定在宿主肠壁黏膜层上,并能使宿主胃肠蠕动增强而迅速排虫。

3 氢溴酸槟榔碱“三致”作用及生殖毒性

有关研究槟榔“三致”作用的文献日渐增多,尽管研究结果有所差异,但绝大部分的研究均肯定了槟榔的“三致”作用,并已被许多文献引用为植物诱变作用的重要范例。方厂云等^[11]研究发现槟榔的提取物(ANE)在体外能使人胚胎口腔黏膜纤维母细胞生长存活率下降且有剂量依赖性,当 ANE 在 25 μ g/mL 时具有 DNA 损伤作用。槟榔碱具有烷化、羟化作用而导致 DNA 分子结构异常,使正常细胞转化为癌前细胞潜伏下来,潜伏期不定。纤溶酶原催化抑制剂 (PAI-) 在纤维化病变中显著异常, Yang 等^[12]研究发现槟榔碱能显著上调人口腔黏膜纤维原细胞中 PAI- mRNA 及其蛋白表达水平。Chang 等^[13]体外培养口腔黏膜纤维原细胞研究槟榔碱的细胞毒副作用,浓度大于 50 μ g/mL 时,槟榔碱的细胞毒副作用有剂量依赖性。近 10 年来,欧美、印度等国家和地区的学者研究表明,槟榔的主要有效成分可以使 DNA 分子单链断裂,姐妹染色单体交换频率增高,基因突变,具有致癌作用。槟榔碱可导致小鼠骨髓细胞和中国仓鼠肺细胞染色体畸变,增加姐妹染色单体交换频率;使鼠生殖细胞形态异常,DNA 合成紊乱。Anupam 等^[14]分别用口腔给药和腹腔注射给药研究比较槟榔碱的遗传毒性,小鼠骨髓微核试验表明口腔给药癌变几率高于腹腔注射,细胞周期停滞在 M1 期,姐妹染色单体交换频率升高,细胞周期变化和染色体畸变率与药物作用时间呈线性关系,染色体畸变率可达 10%。Wang 等^[15]用 Ames 试验检测槟榔碱的致突变作用,选用 TA98 和 TA100 菌株,通过计数回变菌落数得出槟榔碱不诱导 TA98 突变,在有无活化系统时均使 TA100 发生突变,且有 S9 活化系统时突变菌落数显著增加,由此可得出槟榔碱有致突变作用的结论。印度学者 Mukherjee 等曾报道槟榔对雄性小鼠生殖细胞有影响。胡怡秀等^[16-18]等采用交配试验观察槟榔提取液对雄性小鼠生育力的影响,发现雌鼠的受孕率呈现

出随剂量增加而下降的剂量反应关系,各试验组仔鼠出生时体重明显低于对照组,表明槟榔对雄性小鼠生育能力及仔鼠生长发育可能存在一定的影响;采用精子计数、精子活动率、精子形态学指标观察了槟榔水提取液对雄性小鼠精子的影响,结果发现,槟榔能使小鼠精子数量明显减少,精子活动率明显降低,精子畸形率明显升高;采用小鼠交配试验,观察了槟榔对小鼠扑捉潜伏期、交配潜伏期、平均扑捉次数、平均交配次数、扑捉动物数和交配动物数,结果表明,槟榔可导致小鼠性功能明显减低。Chang 等^[19]通过把转基因斑马鱼的胚胎置于不同浓度的槟榔碱中孵育,观察其病理和形态改变,并用 RT-PCR 技术检测基因表达,并检测其抗氧化作用。结果前 3 d 内孵育的胚胎随槟榔碱浓度的升高存活率显著降低,并伴随有生长延迟和心率减慢;p53、p21、cyclin D1 等蛋白的表达和空间构象都与对照组有显著差异,由抗氧化试验推断槟榔碱延迟胚胎发育是由于细胞内硫醇的损耗产生细胞毒副作用引起的。欧洲学者对妇女孕期用药情况和胎儿、新生儿状况进行调查分析,从嚼食过槟榔的孕妇所产的新生儿粪便中检测出槟榔碱,并且胚胎发育延迟,新生儿体重相对较轻,反射减退。郑雪晶等^[20]以在体试验方法,在大鼠子宫浆膜层包埋 1 对微型 Ag-AgCl 电极,用 Biolap98 生物机能系统记录子宫肌电活动,观察腹腔注射不同浓度槟榔碱(0.04 g/kg,0.08 g/kg,0.16 g/kg)后 30 min 对大鼠子宫平滑肌电活动的影响;结果槟榔碱对未孕大鼠子宫肌电活动的影响主要是小剂量时可使慢波频率加快,平均振幅增大,中剂量则使单波最大振幅增大,频率加快,大剂量时单波频率反而减少;在中大剂量时,爆发波的持续时间延长,频率加快,最大振幅增大,并且大剂量时可见大鼠有扭体反应;槟榔碱对早孕大鼠子宫肌电活动的作用主要是低剂量,即可使单波的频率增多,最大振幅增大,随着剂量的加大,慢波及单波的频率减少,爆发波频繁出现,且持续时间延长,频率及最大振幅均增加,有 3 只大鼠在注射大剂量槟榔碱后出现阴道流血,6 只出现扭体反应;说明槟榔碱对妊娠早期大鼠的子宫平滑肌有很强的兴奋作用,此作用随剂量的加大而增强,初步证明槟榔碱有抗着床、抗早孕的作用。

必须指出的是,在对槟榔和槟榔碱的毒理学研究中,特别是“三致”作用研究的负面结论,是建立在长期、持续、大量给药的试验条件基础上的,对指导临床科学合理用药具有积极的意义,绝不能因噎废食全面否定之,对治疗药物而言,并不妨碍其临床应用,尤其是作为驱虫药物,临床实践中在动物

机体的给药次数和剂量更少。世界著名医学博士、日本专家筱原秀隆先生在国际功能水研讨会上提出:人体的酸性化是万病之源,人是酸碱平衡的有机体,正常人的体液呈弱碱性(pH 值 7.35~7.45),此时人的免疫能力最佳,槟榔属于碱性食品,对人体的健康起着双向调节的作用,有利于抗疲劳并增强人体免疫力。唐菲等^[21]用化学测定法发现氢溴酸槟榔碱可显著减少小鼠胃游离酸及总酸量,降低胃蛋白酶活性;并且氢溴酸槟榔碱对小鼠应激性胃溃疡、大鼠乙醇型胃溃疡、大鼠乙酸型胃溃疡等具有明显的抑制和保护作用。我们给 SD 大鼠(每组 10 只,雌雄各 5 只)顿服大剂量(1.500 g/kg、1.725 g/kg、1.984 g/kg)氢溴酸槟榔碱,采用配对试验观察其大鼠生殖的影响,结果 1.500 g/kg 的 5 窝全部如期产子,窝平均产子 11 只,母子均健壮,而 1.725 g/kg 组和 1.984 g/kg 组各产子 3 窝和 1 窝,产子数 9~13 只;从以上结果可以看出,氢溴酸槟榔碱中、高剂量组对 SD 大鼠具有生殖毒性,并且具有剂量依赖性,而低剂量组用量为犬临床驱虫用量的 500~750 倍,未观察到生殖毒性;我们还对 3 组公鼠的精子进行形态学观察,3 组精子的畸形率为 10%~17%,组间比较差异不显著。自 2004 年至今通过对兰州周边及天祝的 10 余个藏獒养殖场用药后藏獒产子率的动态监测,按 2~3 mg/kg 口服用药对藏獒产子率无任何影响,并且未发现因用药而产弱仔或畸形现象。

参考文献:

- [1] 赵成莹,张继瑜,周绪正,等.槟榔碱、氢溴酸槟榔碱的急性毒性研究[J].中兽医医药杂志,2007(1):33-34.
- [2] 周绪正,张继瑜,赵成莹,等.小鼠和大鼠口服氢溴酸槟榔碱的急性毒性试验[J].动物医学进展,2007,28(9):34-36.
- [3] 冯兰州.用南瓜子与槟榔合并治疗之研究[J].中华医学杂志,1956,42(2):138-147.
- [4] 李鸿斌,车英,甘士,等.南瓜子和槟榔治疗牛带绦虫病的效果观察[J].实用寄生虫病杂志,1996,4(3):144.
- [5] 林逢春,郝丽萍.南瓜子槟榔治疗 26 例牛带绦虫病[J].实用寄生虫病杂志,1997,5(2):83.
- [6] 景洪,李鸿斌,车英,等.南瓜子和槟榔治疗牛带绦虫病的效果观察[J].实用寄生虫病杂志,1996,4(3):144.
- [7] 中国农业科学院中兽医研究所.氢溴酸槟榔碱及其同系物对犬绦虫疗效的观察[J].兽医科技杂志,1981(12):52.
- [8] 杨发荣,杨凌岩.南瓜子、槟榔治疗无钩绦虫病 50 例[J].中国中医急症,1996,5(1):19.
- [9] 徐秉波,桑莲花,张松武.槟榔治疗鹅绦虫病的报告[J].畜牧生产,2005(5):11.
- [10] 李康林,黄继民.槟榔煎剂驱雁绦虫疗效佳[J].江西农业科技,2003(11):23.
- [11] 方厂云,刘蜀凡,沈子华,等.槟榔提取物对人口腔纤维母细胞的毒性及 DNA 损伤的研究[J].湖南医科大学学报,1997,22(2):105-107.