

骆驼蓬总碱的毒性^①

杨小平 潘启超 潘伟光 梁永钜 李奕荪 李春杰

(中山医科大学肿瘤研究所; 广州, 510060)

摘要 目的: 研究骆驼蓬总碱的毒性。**方法:** 用骆驼蓬总碱对小鼠进行急性毒性, 大鼠进行亚急性毒性实验。**结果:** 小鼠急性毒性实验测出骆驼蓬总碱, 于腹腔、静脉注射及灌胃 3 种给药途径 1 次给药的 LD₅₀, 以及可信限分别为: 144 mg/kg (131.7~157.9 mg/kg)、56 mg/kg (48.3~64.9 mg/kg)、289 mg/kg (218.5~382.3 mg/kg)。在大鼠亚急性毒性实验可见 300 mg/kg 骆驼蓬总碱引起肾病变和尿素氮升高, 停药后肾毒性程度可降低。**结论:** 骆驼蓬总碱毒性的靶器官是肾脏, 在停药之后肾脏病变在一定程度上是可逆的。

主题词 哈尔明/毒理学; 哈马灵/毒理学; 抗肿瘤药/毒理学

中图分类号 R 979.1

STUDY ON THE TOXICITY OF TOTAL ALKALOID OF PEGANUM HARMALA

Yang Xiaoping Pan Qichao Pan Weiguang Liang Yongju Li Yisun Li Chunjie

(Cancer Institute, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Abstract Objective: To study toxicity of total alkaloid of Peganum harmala (TAH). **Methods:** Mice and rats were used for detecting acute and subacute toxicity of TAH. **Results:** In mice LD₅₀ and 95% confident limit of TAH by i.p., i.v. and p.o. administration were 144 mg/kg (131.7~157.9 mg/kg), 56 mg/kg (48.3~64.9 mg/kg) and 289 mg/kg (218.5~382.3 mg/kg) respectively. Subacute toxicity test in rats showed that 300 mg/kg of TAH can induce renal pathological change and higher BUN level, the degree of nephro-toxicity can reduce after stopping administration. **Conclusion:** Kidney is the toxic target organ of TAH, to some degree the nephro-toxicity can reverse after stopping administration.

Subject headings harmine/toxicity; harmaline/toxicity; antitumor drug/toxicity

本实验室曾经证明从骆驼蓬种籽中提取的混合生物碱 5 L、吡啶生物碱 5n·HCl 的抗肿瘤作用^[1~3], 骆驼蓬总碱对杂种小鼠移植瘤抗肿瘤作用, 以及体内、外对人体肝癌、胃癌、鼻咽癌的抑制作用^[4]。本实验进一步研究骆驼蓬总碱对小鼠急性毒性和大鼠亚急性毒性, 为临床应用该药的安全性提供依据。

1 材料和方法^[5]

1.1 药物和动物

骆驼蓬总碱盐酸盐, 黄色粉末状, 由新疆医学院附属第二医院药剂科提供。动物由中山医科大

学实验动物中心提供昆明种小鼠, 体重 18~22 g, 合格证: 26-003 号, 雌雄各半; S·D·大鼠体重 120~180 g, 合格证: 93014, 雌雄各半。

1.2 小鼠急性毒性实验

用骆驼蓬总碱腹腔、静脉注射及灌胃途径 1 次给药。每种给药途径用 60 只小鼠, 随机分 6 组, 每组 10 只, 雌雄各半。静脉注射最高剂量为 100.00 mg/kg, 组距比率为 0.80, 逐级递减浓度, 最低(第 6 组)剂量为 32.77 mg/kg; 腹腔注射最高剂量为 160.00 mg/kg, 组距比率为 0.90, 逐级递减浓度, 最低(第 6 组)剂量为 94.48 mg/kg; 灌胃给药最高剂量为 400.00 mg/kg, 组距比率为 0.85, 逐级递减浓度, 最低(第 6 组)剂量为 177.48 mg/

① 国家自然科学基金资助课题

kg。观察 14 d, 观察小鼠的一般情况、活动、食欲及毒性表现, 记录小鼠死亡数及死亡时间, 解剖死亡小鼠作肉眼观察, 实验结束时按 POMS 软件程序求出 LD₅₀ 及 95% 可信限。

1.3 大鼠亚急性毒性实验

将大鼠分为 4 组, 每组 20 只, 雌雄各半, 分别灌胃 300 mg/kg、134 mg/kg 和 60 mg/kg 骆驼蓬总碱盐酸盐水溶液, 另设一空白对照组, 常水灌胃 2 mL/只, 两组均每天灌胃 1 次, 每周连给 5 d, 休息 2 d, 共 4 周, 停药后再观察 4 周。实验期间观察大鼠一般情况、活动、食欲等, 分别在给药前、给药结束及停药观察 4 周后, 测量大鼠体重, 作血常规(血红蛋白、白细胞总数、红细胞总数)及检测血清谷丙转氨酶反映肝功能, 血尿素氮反映肾功能, 给药 4 周结束时, 每组处死一半大鼠, 解剖, 肉眼观察各脏器, 取心、肝、脾、肺、胃、肾、大肠、小肠、胸腺、大脑、小脑、睾丸、卵巢和骨, 作组织学检查, 剩余另一半大鼠再观察 4 周后全部处死, 作上述同样检查。

2 结果

2.1 小鼠急性毒性试验

经不同途径给高剂量骆驼蓬总碱盐酸盐, 小鼠在给药后 5~10 min 内均出现颤抖, 立即死亡的小鼠继发生颤抖之后表现为兴奋、抑制, 最后死亡; 存活小鼠在观察期间一般情况、活动、食欲等未见有明显改变。不同给药途径的 LD₅₀ 及其 95% 可信限: 灌胃为 289 mg/kg(218.5~382.3 mg/kg), 腹腔注射为 144 mg/kg(131.7~157.9 mg/kg), 静脉注射为 56 mg/kg(48.3~64.9 mg/kg)。

2.2 大鼠亚急性毒性试验

实验期间 3 个给药组与对照组大鼠在一般情况、活动、食欲方面没有明显差别。整个实验中骆驼蓬总碱高剂量组共死亡 4 只大鼠(20%)。大鼠死亡前均表现毛发松散, 活动明显减少, 体重较明显下降。给药的 4 周期间, 低剂量组体重增长(平均增加 50 g)与对照组(平均增加 53 g)基本相同, 而中剂量组体重增长速度较对照组慢(平均仅增加 36 g), 高剂量组生长缓慢更显著(平均增加 20 g)。停药后 4 周观察期间, 各给药组大鼠与对照组大鼠体重增长的速度基本相同。

给药组和对照组大鼠, 给药后血红蛋白、红细

胞总数、白细胞总数、血清谷丙转氨酶无异常变化, 但高剂量组有 70% 血尿素氮升高, $\bar{x} \pm s$ 为(22.3 ± 1.5) mmol/L, 为对照组(5.6 ± 4.8) mmol/L 近 4 倍; 至停药观察 4 周结束, 升高程度明显减低, $\bar{x} \pm s$ 为(10.1 ± 7.1) mmol/L, 对照组 $\bar{x} \pm s$ 为(6.4 ± 6.0) mmol/L, 但仍未恢复到正常水平; 中、低剂量组大鼠血尿素氮值基本正常。

肾脏变化中给药结束时, 肉眼观察可见高剂量组有 6 只大鼠的肾脏有灰白色变, 其中有些表面粗糙; 中、低剂量组仅分别有 2 只、1 只有以上改变, 程度较轻。组织学检查: 给药 4 周结束时, 可见高剂量组大鼠有肾病理改变, 表现在肾小管(远端)扩张, 内有坏死物、脓球及中性多形核细胞充斥, 有些扩张的肾小管中有蛋白管型, 有些肾间质性炎或间质化脓性炎。中剂量组和低剂量组可见有轻度肾间质炎。给药组与对照组个别大鼠可见肺部有轻度间质性肺炎。各组大鼠的心、肝、脾、肺、胃、大肠、小肠、胸腺、大脑、小脑、睾丸、卵巢和骨髓未见明显异常。实验结束时高剂量组大鼠仅见轻度肾间质炎, 中、低剂量组各大鼠肾脏正常, 提示肾病变已恢复, 其余各组各脏器未见明显病变。

3 讨论

3.1 小鼠急性毒性试验

3 种途径给高剂量骆驼蓬总碱, 小鼠表现出神经系统先兴奋、后抑制, 最后死亡, 这与骆驼蓬碱的小鼠急性毒性相似^[6]。

3.2 大鼠亚急性毒性试验

高剂量组每天 300 mg/kg 有 4/20 只大鼠在给药期间死亡。死亡前有毛发松散、活动明显减少, 体重也明显下降。中、低剂量组及对照组所有大鼠无死亡, 未见有以上毒性反应。死亡大鼠病理检查反映肾脏有病变, 肾小管扩张, 内有细胞及蛋白管型, 有间质性炎症, 我们认为是因高剂量药物的毒性而引起死亡。

从实验检测的指标来看, 未见骆驼蓬总碱引起血象、肝功能的影响, 病理组织学检查亦未见对心、肝、脾、肺、大肠、胃、小肠、胸腺、大脑、小脑、睾丸、卵巢及骨髓有与药物毒性相关的明显变化。而从血尿素氮检测, 肾脏的肉眼观察及病理检查, 可见高剂量组多数大鼠肾脏功能及形态学上有异常变化, 停药观察 4 周期间血尿素氮升高程度明显降

(下转第 178 页)

和降低脑缺血所致的一氧化氮含量增高,对神经元有保护作用^[5,6]。本实验结果表明三七总皂甙有提高切断视神经后节细胞存活的作用,其作用在切断视神经后的 5、7 d 较切断 14 d 后显著。三七总皂甙对受损视网膜节细胞的保护作用可能与阻断受损视网膜节细胞的钙离子通道,从而减少钙离子内流和抑制自由基的形成有关,但三七总皂甙究竟是通过什么途径来实现对受损视网膜节细胞的保护,仍有待进一步研究。

(本文图见封 2)

参 考 文 献

- 1 Cui U, Harvey A R. At least two mechanisms are involved in the death of retinal ganglion cells following target ablation in neonatal rats. *J Neurosci*, 1995, 15 (12):8143
- 2 Kashii S, Mandai M, Kikuchi M, *et al*. Dual actions of nitric oxide in N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity in cultured retinal neurons. *Brain Res*, 1996, 711:73
- 3 Robary S M, Clarke D B, Wang Y C, *et al*. Effects of ocular injury and administration of brain-derived neurotrophic factor on survival and regrowth of axotomized retinal ganlion cells. *Proc Natal Acad Sci*

- USA, 1994, 91:1632
- 4 Guan Y Y, Kwan C Y, He H, *et al*. Effects of panax notoginseng saponins on receptor-operated Ca²⁺ channels in vascular smooth muscle. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1994, 15(5):392
- 5 李麟红,王子灿,黄志宏,等.三七总皂甙对急性脑缺血的保护作用. *中国药理通报*, 1991, 17(1):56
- 6 何凤慈,龙在云,周立,等.三七总皂甙对大鼠脊髓损伤组织总钙和脂质过氧化的影响. *第三军医大学学报*, 1993, 15(15):426
- 7 李雯,李海标. P 物质样免疫反应神经元在蟾蜍视网膜的定位的分布. *中山医科大学学报*, 1994, 15(1):95
- 8 Garcia-Valenzuela E, Gorczyca W, Darzynkiewicz Z, *et al*. Apoptosis in adult retinal ganglion cells after axotomy. *J Neurobiol*, 1994, 25(4):431
- 9 Rabacch S A, Ehsini M, Bonfanti L, *et al*. Nerve growth factor reduces apoptosis of axotomized retinal ganglion cells in the neonatal rat. *Neuroscience*. 1994, 63(4):969
- 10 Watanabe M, Mishina M, Inoue Y. Differential distribution of the NMDA receptor channel subunit mRNAs in the mouse retina. *Brain Res*, 1994, 634:328
- 11 Choi D W. Calcium still center-stage in hypoxic ischemic neuronal death. *TINS*, 1995, 18(2):58

(1997 - 10 - 22 收稿 1998 - 04 - 01 修回)

(上接第 171 页)

低,但未恢复到正常,肾病理变化也明显减轻,这说明骆驼蓬总碱毒性的靶器官是肾脏。因此,我们认为病人在用药期间应定期检查肾功能,肾功能不良者应慎用。

停药 4 周后高剂量组大鼠组织学观察及血尿素氮水平检测结果发现,肾脏病变程度比刚停药时减轻,血尿素氮升高程度明显减轻。中、低剂量组给药停止时少数大鼠肾脏有改变,停药 4 周后病变均已消失,提示肾脏病变在一定程度上是可逆的。

参 考 文 献

- 1 李春杰,刘得玺,买买提依明,等.骆驼蓬抗癌化学成分

- 的分离鉴定和药理实验研究(附 21 例病人疗效观察). *新疆医学院学报*, 1987, 10(1):27
- 2 潘启超,杨小平,利国威,等.骆驼蓬种籽混合生物碱 5L 抗肿瘤作用. *广东医学*, 1985, 6(5):40
- 3 潘启超,杨小平,利国威,等.骆驼蓬种籽一吡啶生物碱的抗癌作用. *癌症*, 1985, 4(4):192
- 4 杨小平,潘启超,李春杰.骆驼蓬总碱体内、外对人体肝癌和胃癌瘤株的抑制作用. *癌症*, 1991, 10(6):463
- 5 徐叔云主编. *药理实验方法学*. 第 2 版,北京:北京人民出版社, 1991. 201~207
- 6 Normon R. *Hallucinogenic plants*. *Science*, 1968, 162 (2):1086

(1997 - 09 - 03 收稿 1998 - 05 - 18 修回)