

广东蛇药主要有效成分有机酸盐 及钠钾离子的解毒作用研究

梁 彬 区淑仪

(药理研究室)

提 要 本文报道了广东蛇药主要有效成分有机酸盐经剖析后对眼镜蛇毒抗毒效果的影响。实验表明苹果酸钠盐单方抗毒效果与多种有机酸钠盐复方无显著差异。在此基础上进一步研究了广东蛇药中所含钠钾离子抗毒作用间的关系,通过对小白鼠中毒模型的保护试验结果表明,钠离子的有效剂量在0.45~1.36g/kg之间,最佳有效量为0.68g/kg,而钾离子的有效剂量在0.54~0.78g/kg之间,最佳有效剂量为0.62g/kg。钠钾离子除对抗眼镜蛇毒有效外,对眼镜王蛇、海蛇也有明显对抗作用,但对银环蛇、蝮蛇毒则无明显作用。

关键词 广东蛇药 有机酸盐 抗蛇毒作用

广东蛇药的主要有效成分系有机酸盐,通过其中有效成分的组合试验表明,以外源性五种混合有机酸钾钠盐可取代其中无机盐及有机酸组分^[1]量效试验亦表明其效价与有机酸含量有一定关系^[2]。实验表明,按照外源性苹果酸钠的最佳有效量所含离子的浓度,以氯化钠相当用量代替,可取得与苹果酸钠相同的抗毒效果,可见钠离子是起主要作用,并发现钠离子的浓度与抗毒效果有一定关系,因此有必要进一步寻找其有效浓度范围,同时对钾离子及钠钾混合离子作深入研究。

材 料 与 方 法

一、蛇毒

眼镜蛇毒、眼镜王蛇毒、海蛇毒、银环蛇毒、蝮蛇毒,均由药理教研室提供。

配制:精密称取蛇毒干粉,临用时以蒸馏水配制成0.1%母液,然后稀释成所需剂量。

眼镜蛇毒11mg/kg;眼镜王蛇毒5.2mg/kg;海蛇毒8mg/kg;银环蛇毒14mg/kg;蝮蛇毒34mg/kg。

二、广东蛇药糖组分

分离提取:取浸膏适量加水稀释按文献方法^[3]经分离各化学组分的最后流出液,最后通过大孔吸附树脂(D型)脱色,浓缩至1ml相

当于0.1g糖分。

三、药品

富马酸 琥珀酸 丙二酸 苹果酸(DL) 枸橼酸 酒石酸 氯化钠 氯化钾(CP试剂)

1. 五种混合有机酸钾钠液配制 按照广东蛇药于浸膏粉(批号869026)的有机酸含量测定结果^[4]精确称取富马酸0.080g、琥珀酸0.300g、丙二酸0.230g、苹果酸0.820g、枸橼酸0.347g混合,以10M KOH及1M NaOH(1)碱液中和,调pH至7,加蛇药糖组分液2ml加水稀释至15g重。(每ml含0.1184g有机酸)

2. 苹果酸、琥珀酸(2:1)混合钠液配制 称取苹果酸0.322g、琥珀酸0.160g混合,以10M NaOH碱液中和,调pH至7,加蛇药糖组分液2ml,加水稀释至5g重。

3. 苹果酸钠液配制 称取苹果酸0.501g以10M NaOH碱液中和,调pH至7,加蛇药糖组分液2ml,加水稀释至5g重。

4. 不同剂量Na⁺液配制 分别称取氯化钠0.292g(相当于0.45g/kg Na⁺)、0.437g(0.68g/kg)、0.576g(0.90g/kg)、0.864g(1.36g/kg)、1.52g(1.81g/kg)、加蒸馏水溶解至总量5g重。

5. 不同剂量K⁺液配制 分别称取氯化钾0.1867g(相当于0.39g/kg K⁺)、0.2616g

(0.54g/kg)、0.2973g(0.62g/kg)、0.727g(0.78g/kg)、0.4620g(0.96g/kg)、加蒸馏水溶解至总量5g重。

6. 不同比例 Na⁺、K⁺ 混合液配制

(1:14)混合液: 称取氯化钠0.042g(0.04g/kg Na⁺)及氯化钾0.370g(0.55g/kg K⁺)混合加蒸馏水溶解至总量7g重。

(1:1)混合液: 称取氯化钠0.230g(0.36g/kg Na⁺)及氯化钾0.180g(0.37g/kg K⁺)混合加蒸馏水溶解至总量5g重。

四、动物

本校动物场供应小白鼠。

取体重18~22g健康小白鼠,雌雄兼有,随机分成用药组和对照组,毒和药分别从小白鼠两侧腹股沟皮下注射,注射毒量为0.1ml/10g,注射药量为0.2ml/10g对照组则给予等量蒸馏水。

给药组与对照组交叉注射同时进行,观察24小时,死亡率进行统计学比较。

结果与讨论

一、五种混合有机酸钾钠盐抗眼镜蛇毒量效试验(结果见表1)。

表1 不同剂量五种混合有机酸抗眼镜蛇毒量效试验

组别	剂量检测量ml	有效量g/kg	死亡率%	保护率%
用药组	1.6	0.55	60	40*
n=10	3.2	1.10	30	70**
	4.0	1.36	20	80**
	4.8	1.53	0	100***
对照组			100	
n=10				

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

二、五种混合有机酸钾钠盐复方、两种混合有机酸钠盐复方及苹果酸钠盐单方抗眼镜蛇毒对比试验(结果见表2)。

表2 复方混合有机酸钾钠与单方苹果酸钠抗眼镜蛇毒对比试验

组别	剂量g/kg	死亡率%	保护率%
五种混合有机酸钾的盐			
n=10	1.53	30	80**
对照组		100	
苹果酸琥珀酸钠盐			
n=10	1.95	22	83.1**
对照组		100	
苹果酸钠盐			
n=10	2.00	10	89**
对照组		87.5	

注: 各组结果均取三次以上平均值计算

三、不同剂量 Na⁺ 抗眼镜蛇毒量效试验(结果见表3)。

表3 不同剂量Na⁺抗眼镜蛇毒量效试验

组别	剂量g/kg	死亡率%	保护率%
用药组	0.45	49	48.4*
n=10	0.68	10	89.4**
	0.90	30	68.4**
	1.36	32	66.3**
	1.81	100	0
对照组		95	

注: 用药组与对照组的的结果均取二次平均计算

四、不同剂量 K⁺ 抗眼镜蛇毒量效试验(结果见表4)。

表4 不同剂量K⁺抗眼镜蛇毒量效试验

组别	剂量g/kg	死亡率%	保护率%
用药组	0.39	100	0
n=10	0.54	70	22.2
	0.62	20	77.7**
	0.78	50	44.4*
	0.96	100	0
对照组		90	

注: 用药组与对照组的的结果均取二次平均值计算

五、不同比例 Na⁺、K⁺ 抗眼镜蛇毒作用试验 (结果见表 5)。

表 5 不同比例 Na⁺、K⁺ 抗眼镜蛇毒作用试验

组别	剂量g/kg	死亡率 %	保护率 %
混合用药组 n = 10(1:14)	0.68Na ⁺ 0.36K ⁺	40	55.5
对照组		90	
混合用药组 n = 20(1:1)	0.36Na ⁺ 0.37k ⁺	12.8	83.9**
对照组		95	
单一用药组 n = 10	0.62 ⁺ K	20	77.7**
对照组		90	

注: 混合用药组(1:1)及对照组均取二次平均值计算

表 6 Na⁺ 对三种不同蛇毒分开和混合给药抗毒作用试验

蛇毒	组别	剂量g/kg	死亡率%	保护率%
眼镜蛇	单一给药组n = 10	0.68Na ⁺	20	75**
	混合给药组n = 20	0.68Na ⁺ + 0.011毒	28.3	63.1**
	对照组n = 10		90	
眼镜王蛇	单一给药组n = 10	0.68Na ⁺	30	63.5**
	混合给药组n = 20	0.68Na ⁺ + 0.0052毒	0	100***
	对照组n = 10		80	
海蛇	单一给药组n = 10	0.68Na ⁺	0	100***
	混合给药组n = 10	0.68Na ⁺ + 0.008毒	0	100***
		0.36Na ⁺ + 0.37k ⁺ + 0.008毒	0	100***
	对照组n = 10		90	

为了验证苹果酸钠中钠离子的作用, 我们按照其最佳有效量中所含钠离子的浓度, 换算成氯化钠相当量进行抗蛇毒效果对比试验, 结果取得与苹果酸钠相同效果。这表明: 钠离子具有极明显的保护作用。同样情况钾离子亦取得一致效果。这说明: 有机酸本身只不过将钾离子作为载体带入体内, 借助其有机酸盐所具备一定的解离度, 使钠、钾离子在体内缓慢释放而起到应有的作用。

用不同剂量钠钾离子进行试验表明, 均有

明显的量效关系, 钠离子有效范围较宽, 安全度大, 而钾离子则狭, 安全度小。过量的 Na⁺ 可导致血钠过高, 扰乱离子间的平衡和组织脱水, 当小鼠注 Na⁺ 后明显表现口渴烦躁, 必须及时提供饮水, 减轻症状。而过量 K⁺ 导致血钾过高, 引起心脏抑制, 中毒致死, 当小鼠注 K⁺ 后, 发现个别比对照组还死得早, 显然是本身中毒致死。由于 K⁺ 的有效范围较狭、安全度小, 应用时难以控制, 根据胡本荣等^[5]的离体实验表明, 混合阳离子的抑制作用

六、Na⁺、Na⁺K⁺(1:1)混合离子对三种不同蛇毒(眼镜蛇、眼镜王蛇、海蛇)抗蛇毒作用试验(结果见表 6)。

通过对外源性混合有机酸钾钠盐抗蛇毒量效试验, 初步找出了最佳有效量为 1.95g/kg, 参照这个量再拟出苹果酸、琥珀酸钠(2:1)复方及苹果酸钠单方的有效用量, 进行三者效价对比试验, 结果发现: 三者均无显著差异, 由此得以选用苹果酸钠单方取代复方, 简化了有机酸组方, 在研究外源性有效配方过程中, 我们曾以葡萄糖、果糖(1:1)代替蛇药糖组分予以组合进行试验, 却未能取得满意结果, 所以试验中仍采用从蛇药中分离提取出来的糖组分, 其中原因有待继续研究。

实验表明: 外源性有机酸最佳有效量, 约为广东蛇药中所含有机酸有效量高出 3~4 倍, 看来这与共存成分所产生的协调作用有关^[1]。

参 考 文 献

比单一离子更好,我们在进行在体实验中,用 $\text{Na}^+\text{K}^+(1:1)$ 混合离子作保护试验,其中 K^+ 为单用量的 $1/1.7$, Na^+ 为单用量的 $1/2$ 而取得更好效果,与胡氏离体实验一致。同时对 Na^+ 、 K^+ 单用过量所引起的上述中毒现象,均有所消失,这可能是混合液中 Na^+ 、 K^+ 用量都有所减少的缘故。

氯化钠除对抗眼镜蛇毒有效外,对眼镜王蛇、海蛇毒亦有明显对抗作用,但对银环蛇、蝮蛇毒则无显著作用,这大概与蛇毒不同组分结构有关。

(本研究承蒙吴秀荣教授的指导和大力支持,陈贻安同志及李彤同志协助完成试验工作,特此致谢)

- [1] 梁 彬. 广东蛇药水溶性有效成分的组合与其协同作用的研究. 中药通报 1985; 10(8):40.
- [2] 梁 彬, 等. 广东蛇药中主要有效成分有机酸盐抗眼镜蛇毒作用的研究. 中山医科大学学报 1988; 9(3):31.
- [3] 马郁琪, 等. 广东蛇药中水溶性部分有效成分的分离鉴定. 中草药 1982; 13(5):1.
- [4] 梁 彬, 等. 广东蛇药中主要有效成分有机酸的薄层扫描定量法. 中山医科大学学报 1986; 7(2):51.
- [5] 胡本荣, 等. 中国电鳗胆碱受体的分离及其特性. 动物学研究 1981; 2(4):59.

Studies on the Detoxication Effect of the Organic Acid Salts and Sodium, Potassium Ions in Guangdong Snake Bite Drug

Liang Bin Ou Shuyi

(Department of Pharmacology)

Abstract

The detoxication effect of the organic acid salts and sodium, potassium ions in Guangdong snake bite drug against *Naja naja* Liunaes Venom were studied.

The control experiment showed that the effect of single or more organic acid salts had no remarkable difference in detoxication.

The Sodium, Potassium malate showed a complete protection when the equal amount of sodium or potassium ions concentration of sodium or potassium chloride were injected into mice subcutaneously, it showed similar effect.

It was evident that sodium, potassium ions proved to be highly effective in detoxication. The organic acid itself acted merely as a carrier.

Sodium ions had a protective effect for the mice at the dose of 0.45-1.36g/kg and potassium ions of 0.54-1.78g/kg. Potassium ions effectness of dosage range is more marrow than sodium ions but when the sodium and potassium mixtures (0.36g/kg:0.37g/kg) proved to be highly effective and better than single in detoxication.

The detoxication effect of the sodium, Potassium ions not only acted against *Naja naja* Liunaes Venom, but also against *Ophiophagus hanna* cautor venom and *Lapemis Hardwickii* venom. However the toxic effects induced by *Bungarus muticuietus* Blyth venom and *Agkistrodeu halys* (Pallas) venom were not remarkably antagonized by Sodium, potassium chloride.

Key words: Guangdong snake-bite drug Organic acid salts Detoxication effect