

方便,易于推广。临床长期应用无任何毒副作用,尤其对小儿感冒增加了新的治疗方法。此药有待进一步扩大病种,取得更广泛的客观证据,对将来临床应用会有更广阔的前景。

马钱子的量效关系及毒性作用

孙成春 贾 暖 王景祥

(济南军区总医院药理科 济南 250031)

摘要 制马钱子在 40~80mg/kg 范围内,对小鼠具有明显的剂量依赖性抗炎镇痛作用,小于 40mg/kg 时仅有抗炎作用,大于 80mg/kg 时连续用药毒性增强,还可使小鼠胸腺重量明显增加。小鼠 po LD₅₀ 为 140.13 ± 14.74mg/kg。提示该药用量须适宜。

关键词 马钱子;量效关系;毒性作用

Dose - effect relationship and toxicity of *Strychnos nux - vomica* L

Sun Chengchun, Jia Nuan, Wang Jingxiang

(General Hospital of Jinan Military, Jinan 250031)

ABSTRACT It is evident that anti - inflammation and analgesia in dose - dependent of *Strychnos nux - vomica* L. from 40mg/kg to 80mg/kg, when the dose less than 40mg/kg it only showed anti - inflammation, its toxicity increased when more than 80mg/kg. *Strychnos nux - vomica* L. also might increase evidently the weight of thymus. The po LD₅₀ in mice was 140.13 ± 14.74mg/kg. The results suggested that the dose of *Strychnos nux - vomica* L. must be suitable.

KEY WORDS *Strychnos nux - vomica* L. , dose - effect relationship, toxicity

马钱子为临床常用中药,主要功能为通络止痛、散结消肿。临床用于风湿顽痹、麻木瘫痪、跌扑损伤、痈疽肿痛等症^[1]。因其具有大毒,剂量过大易出现毒性反应,剂量太小又达不到疗效,因此限制了其临床应用。其量效关系研究尚未见此类报道,而其急性毒性 LD₅₀ 值报道也各不一致。本实验通过研究马钱子的作用与剂量的关系,探讨临床应用的适宜剂量范围,并确定其 LD₅₀。同时观察其对小鼠免疫器官的影响。

一、材料与仪器

(一)动物 昆明种小鼠,体重 18~22g

及 25~30g; Wistar 大鼠,体重 130~190g。均购自山东医科大学实验动物中心。

(二)药材及试剂 马钱子为马钱 *Strychnos nux - vomica* L. 的成熟种子(购自山东省建联中药材公司,按 95 年版药典炮制,粉碎后过 100 目筛)。0.5% 氢化可的松(批号 930602,山东新华制药厂);5% 盐酸哌替啶(批号 890816,沈阳第一制药厂);36% 醋酸(济南试剂总厂,批号 930608)。

二、方法及结果

(一)对鼠耳肿胀作用 ♂小鼠,体重 25~30g(27 ± 2g),随机分为 6 组:马钱子 4 个剂

量组, 给药量分别为 25mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg 和 80mg/kg, 用 CMC - Na 配制成均匀混悬液(下同); 生理盐水对照组和氢化可的松(30mg/kg 皮下注射)阳性对照组。按文献^[2]操作, 分别在灌胃给药后 1h 于小鼠左耳处滴 2 滴二甲苯致炎, 15min 后将小鼠处死,

剪下每只小鼠的左右耳, 用 8mm 直径打孔器分别在同一部位处打下两耳圆片, 用分析天平称重。结果以肿胀度及抑制率来衡量, 计算方法为: 肿胀度(mg) = 左耳片重 - 右耳片重; 抑制率(%) = $[1 - \frac{\text{左耳片重} - \text{右耳片重}}{\text{右耳片重}}] \times 100\%$ 。结果见表 1。

表 1 马钱子对二甲苯致炎小鼠耳肿胀的影响(x ± S)

组别	n	剂量 (mg/kg)	肿胀度 (mg)	抑制率 (%)
对照组	11		11.96 ± 4.03	
氢化可的松	11	30	2.75 ± 2.56***	82.82
马钱子 I	12	25	6.08 ± 4.09**	57.54
II	12	40	2.63 ± 1.95***	76.50
III	12	60	2.28 ± 2.05***	79.58
IV	12	80	2.17 ± 1.78***	83.17

注: 与对照组比较 ** P < 0.01, *** P < 0.001。

(二)对大鼠足跖肿胀的影响 大鼠随机分为 6 组, 按文献^[2]操作, 先用游标卡尺测量每只大鼠左后踝关节直径, 然后灌胃给药。马钱子分为 4 个剂量组, 生理盐水及氢化可的松对照组, 给药量同前。给药 1h 后大鼠灌水 5ml/只, 并于大鼠左后踝关节处皮下注射

10%新鲜蛋清 0.1ml/只, 然后分别于 0.5、1、2、4 和 6h 测量大鼠左后踝关节直径, 以给药前后直径的差值为指标, 观察动物足跖肿胀程度, 结果见表 2。其中仅马钱子 IV 组在 0.5h 即起抑制肿胀作用, 其它三组均在 1h 起作用, 且均可持续 6h 以上。

表 2 马钱子对蛋清致大鼠足跖肿胀程度的影响(x ± s, n = 8)

组别	剂量 (mg/kg)	不同时间(h)肿胀程度 mm				
		0.5	1	2	4	6
对照组		3.14 ± 0.54	4.18 ± 0.88	3.70 ± 0.94	3.24 ± 0.79	2.93 ± 0.75
氢化可的松	30	2.14 ± 0.36**	1.77 ± 0.36***	1.04 ± 0.65***	0.69 ± 0.49***	0.35 ± 0.33***
马钱子 I	25	2.90 ± 0.79	2.60 ± 0.48***	2.26 ± 0.55***	1.85 ± 0.36***	1.23 ± 0.51***
II	40	2.83 ± 0.46	2.16 ± 0.42***	1.84 ± 0.38***	1.59 ± 0.54***	1.04 ± 0.19***
III	60	2.57 ± 0.79	2.15 ± 0.67***	1.71 ± 0.55***	1.30 ± 0.73***	1.06 ± 0.55***
IV	80	2.54 ± 0.43*	2.14 ± 0.45***	1.20 ± 0.47***	0.94 ± 0.56***	0.68 ± 0.55***

注: 与对照组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001。

(三)对醋酸致扭体作用影响 小鼠随机分为 6 组, 马钱子 4 个剂量组, 生理盐水和哌替啶(0.1mg/kg 皮下注射)对照组, 给药量同前。按文献^[2]操作, 给药后 0.5h 均 ip0.6% 醋酸溶液 0.2ml/只, 观察记录 15min 内的扭体次数, 结果除马钱子 I 组外其余各组与生理盐水对照组相比均有显著的镇痛作用, 见表 3。

表 3 马钱子对醋酸致小鼠扭体反应的影响(x ± S, n = 10)

组别	剂量 (mg/kg)	扭体次数	抑制率 (%)
对照组		35.50 ± 10.61	
哌替啶	0.1	15.00 ± 6.94***	57.75
马钱子 I	25	33.73 ± 14.28	4.98
II	40	20.10 ± 11.23***	43.39
III	60	18.10 ± 8.88***	49.02
IV	80	16.78 ± 8.68***	52.74

注: 与对照组比较 *** P < 0.001。

(四)对小鼠免疫器官重量的影响 小鼠随机分为5组,马钱子4个剂量组,给药量同前,连续灌胃14d,于d15称重后处死动物,解剖,取脾脏和胸腺,用分析天平称湿重,计算脾脏(胸腺)指数(mg/g),方法为:脾(胸腺)指数(mg/g) = 脾(胸腺)湿重(mg)/小鼠体重(g),结果马钱子I、II、IV组小鼠胸腺指数与对照组相比均有显著性差异,其中以第II组(40mg/kg)为最明显。脾指数除第I组外均有所升高,但无统计学意义,结果见表4。

表4 马钱子对小鼠免疫器官重量的影响($\bar{x} \pm S$)

组别	n	剂量(mg/kg)	脾指数(mg/g)	胸腺指数(mg/g)
对照组	16		4.60 ± 1.18	2.54 ± 0.81
马钱子 I	10	25	4.57 ± 1.13	3.32 ± 0.69*
II	11	40	5.18 ± 1.67	3.82 ± 1.23**
III	11	60	5.15 ± 1.66	3.08 ± 1.17
IV	12	80	5.33 ± 1.36	3.41 ± 1.23**

注:与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

(五)急性毒性试验 小鼠♀♂各半,每组10只,分5个剂量组,组间距为1.12,灌胃给药,用改良寇氏法试验,观察动物3d内死亡情况,计算LD₅₀。结果在给药5秒钟后开始部分动物出现中毒症状:烦躁、全身抖动,最后四肢强直,在2h内死亡。其LD₅₀的95%可信限为140.13 ± 14.74mg/kg。

小鼠随机分为6组,马钱子5个剂量组:25mg/kg、40mg/kg、60mg/kg、80mg/kg和95mg/kg,生理盐水对照组,连续灌胃14d,观察动物死亡情况,结果除马钱子I组及对照组无死亡外其余4组均有不同程度的死亡,以第V组死亡率为最高,结果见表5。

表5 马钱子连续用药对小鼠的毒性作用($\bar{x} \pm S, n = 12$)

组别	剂量(mg/kg)	动物死亡数(只)	死亡率(%)
对照组		0	0
马钱子 I	25	0	0
II	40	1	8.33
III	60	2	16.67
IV	80	2	16.67
V	95	4	33.33

注:与对照组比较 ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

三、讨论

实验结果表明,马钱子可明显抑制二四苯所致小鼠耳肿胀程度,表明其对炎症早期的渗出有抑制作用;对蛋清所致大鼠足跖肿胀有明显的抑制作用,且均有剂量依赖性,即随剂量的增加而增强。马钱子I组(25mg/kg)相当于人用量的0.2g,小于药典规定用量(0.3g),仍有抗炎作用,提示马钱子有很强的抗炎作用。

马钱子II、III、IV组对醋酸致小鼠扭体反应均有显著的剂量依赖性抑制作用,表明其有很强的镇痛作用。而第I组(25mg/kg)仅有抗炎作用,无镇痛作用。

有报道以马钱子为主药的复方制剂可治疗急性感染性多发性神经炎和多发性肌炎,效果明显,这两种疾病目前认为属自身免疫性疾病,提示该药可能具有调整机体免疫功能的作用^[3]。因此我们观察了马钱子对小鼠免疫器官重量的影响,结果表明可使小鼠脾脏指数均有所上升,但无统计学意义。马钱子I、II、IV组均可使小鼠胸腺指数与对照组相比有显著性升高,其中以第II组(40mg/kg)为最明显。表明马钱子对小鼠免疫器官有一定的刺激作用,且以低剂量为佳,可能与其抗炎作用有关。

马钱子的LD₅₀因其炮制工艺不同而有差异^[4,5],本实验所用制马钱子为按药典炮制,结果介于文献^[4]报告的广西法和280℃烘烤法之间,也表明炮制方法对其LD₅₀有影响。连续用药后除马钱子I组外其他4组动物均有不同程度的死亡,表明其有一定的蓄积毒性,而且随剂量加大毒性增强。

总之,马钱子的上述药理作用与其临床作用相对应。本实验结果证明:马钱子用量低于40mg/kg(相当于人用量0.3g)时仅有抗炎作用,无镇痛作用,大于80mg/kg(相当于人用量0.6g)时其连续用药毒性明显加大,在正常用药范围内即有很强的抗炎镇痛作用,因此

(下转第107页)

定结果平均回收率为 100.08%。(RSD 为 0.36%)。见表 1。

(三)稳定性试验

1. 放置时间对旋光度的影响,取 2.1 制

得的地塞米松磷酸钠水溶液(浓度 5mg/ml)在无阳光的室温下放置,测定 0,1,2,4,8,24h 后的旋光度,结果表明 24h 内旋光度基本无变化。见表 2。

表 1 回收率试验结果

编号	加入量 (mg/ml)	测得量 (mg/ml)	回收率(%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	1.009	1.003	99.60	100.08	0.36
2	1.034	1.041	100.67		
3	2.503	2.505	100.08		
4	2.647	2.642	99.81		
5	5.028	5.025	100.14		
6	5.121	5.129	100.16		

表 2 放置时间对旋光度的影响

放置时间(h)	0	1	2	4	8	24
旋光度(a)	0.348	0.348	0.348	0.348	0.348	0.349

2. 温度对旋光度的影响,取 2.1 制得的地塞米松磷酸钠水溶液于不同温度下 10,15,20,25,30,35℃ 分别测定其旋光度。结果表明,温度对旋光度的测定结果影响很小。见表 3。

表 3 温度对旋光度的影响

温度(℃)	10	15	20	25	30	35
旋光度(a)	0.211	0.211	0.211	0.211	0.211	0.212

(四)样品的测定

取地塞米松磷酸钠注射液(规格 1mg/ml,2mg/ml,5mg/ml),按中国药典 95 版旋光度测定法,依法测定,根据回归方程求出浓度,求出相当于地塞米松磷酸钠标示量的百

分含量。并与文献 1 高效液相色谱法相比较,结果基本一致。见表 4。

表 4 旋光法与高效液相法测定结果 (相当标示量%)

批号	旋光法	高效液相法
960203	93.38	93.47
960707	96.63	96.02
970318	104.15	103.96
970525	83.40	83.67

三、小结

用旋光法测定地塞米松磷酸钠注射液的含量,具有方法简便,快速,准确,重现性好的优点,适合于药厂,医院对产品及制剂的快速分析。

参考文献

[1]中国药典,1995 年版.二部.1995:220
 [2]中国药典.1990 年版.二部.1995:167
 [3]中国药典,1995 年版.二部附录.1995:35

(上接第 86 页)建议其用量不要超过最大限量,以保证安全。马钱子对免疫调节作用尚有待于进一步研究。

参考文献

[1]中国药典.1995 年版.一部.1995:38
 [2]徐叔云,卞如濂,陈修主编.药理实验方法学.第二版,

北京:人民卫生出版社,1991:719,714,700,695
 [3]高书英,陈耀芳.复方马钱子片治疗肌肉萎缩症 52 例.药学实践杂志,1996;14(2):81
 [4]覃葆,龚玉萍.马钱子炮制工艺的研究.中药通报,1988;13(10):24
 [5]曾明,石振武,陈邦元.马钱子炮制前后毒性比较.中药材,1989;12(5):24