

竹节三七的混淆品—云南八角莲根茎的主要有毒成分与毒理研究

药理学教研室 杨宝珠 徐建华 方瑞英
药学系 植物化学教研室 姜毓妹 王映夏

内容提要 云南八角莲的根茎形似竹节三七,混淆误服可中毒致死。本研究阐明,前者主要含黄酮及内酯等,后者含皂甙及挥发油等。小鼠po云南八角莲根茎的细粉,急性 $LD_{50}=0.493\pm 0.032g/kg$,小鼠po竹节三七粉 $10g/kg$ 则无明显毒性。家兔po本品的急性中毒症状为拒食、腹泻及阵发性惊厥,死于强直性惊厥, $0.9g/kg$ 为家兔MLD。麻醉猫静注本品 $0.25g/kg$ 煎剂滤液,即出现一过性呼吸兴奋与血压下降,ECG无明显改变。家兔EEG显示,po本品煎剂及icv黄酮或内酯成分,出现暴发性尖棘波,并与惊厥症状同步。表明本品主要有毒成分可能为黄酮与内酯。

关键词 云南八角莲;竹节三七;黄酮类;内酯类;惊厥;毒理学

云南八角莲 *Dysosma auranticocaulis* (Hand-Mazz) Hu为小檗科植物,产于云南怒江地区,其根茎形似商品竹节三七,易于混淆。本研究对云南八角莲根茎的主要有毒成分与毒理进行观察。

1 材料

1.1 药材 云南八角莲的根茎由杭州药材采购供应站及云南省药检所提供。竹节三七由前单位提供。

1.2 动物 小白鼠NIH种、体重 $18\sim 25g$,家兔 $2kg$ 左右,豚鼠约 $0.3kg$,均由本校动物室提供,猫 $2.5kg$ 左右,从市场收购。

2 方法与结果

2.1 云南八角莲与竹节三七的主要成分比较 取两药根茎的细粉,分别经石油醚、乙醇及水等溶剂提取,对提取物进行定性分析及薄层层析鉴别。结果:云南八角莲根茎中主要含内酯、黄酮、氨基酸、糖类及酚性物质等;竹节三七主要含有皂甙、挥发油、氨基酸及糖类。

2.2 云南八角莲的急性毒性

2.2.1 家兔口服云南八角莲的急性中毒症状 取云南八角莲根茎磨成细粉,以 1.5% 羧甲基纤维素配成混悬液供灌胃给药。家兔10只,雌雄各半,分为5个剂量组,按生药量分别给予 0.54 、 0.9 、 1.8 、 3.6 及 $4.5g/kg$,相当于成人中毒量 $9g$ 的 3 、 5 、 10 、 20 及 25 倍,给药后观察 $12h$ 内的急性中毒症状。结果表明: $0.54g/kg$ 组无明显症状,其余各剂量组家兔在 $3\sim 6h$ 出现腹泻、萎靡状, $6\sim 8h$ 出现阵发性惊厥,每次持续 $2min$ 左右,约 $0.5h$ 发作一次,严重时呈角弓反张(图1),除小剂量组外, $0.9\sim 4.5g/kg$ 组动物均在 $8\sim 12h$ 由惊厥致死。在出现中毒症状时,心电图无明显改变。本品 $0.9g/kg$ 为最小致死量。



图1 家兔口服云南八角莲 $4.5g/kg$ 后 $6h$ 出现惊厥症状

2.2.2 小鼠口服云南八角莲粉剂与煎剂的急性LD₅₀比较 云南八角莲根茎细粉按上法配成不同浓度混悬液。煎剂系取本品切成薄片,用冷水浸渍12h,煮沸20min,过滤,滤液浓缩至所需浓度供试。两种剂型分别给小鼠灌胃,各4个剂量组,每组10~15只小鼠,观察3天内死亡率,按简化机率单位法计算LD₅₀及可信限(P=0.95)。实验结果:粉剂LD₅₀=0.493±0.032g/kg;煎剂LD₅₀=0.68±0.045g/kg(相当于生药量),粉剂直接灌胃的毒性较煎剂为大。服用两种剂型的云南八角莲的小鼠,服药后约12h均出现腹泻、轻度震颤,高剂量组动物在20h后

开始死亡。另取竹节三七细粉同法配制,作小鼠灌胃观察急性毒性,剂量达10g/kg,10只小鼠均无明显中毒症状及死亡。

2.2.3 麻醉猫静注云南八角莲煎剂对呼吸、血压及心脏的影响 猫4只,以戊巴比妥钠35mg/kg ip麻醉,按常规操作描记颈动脉血压、呼吸及心电图,云南八角莲煎剂经离心取上清液由股静脉注入,分次给予不同剂量,结果由图2所示:静注0.15~1.75g/kg,立即出现不同程度的一过性呼吸兴奋与血压下降,其作用强度与剂量成正比,均持续1min左右后恢复至用药前水平。上述各剂量对心电图无明显改变。

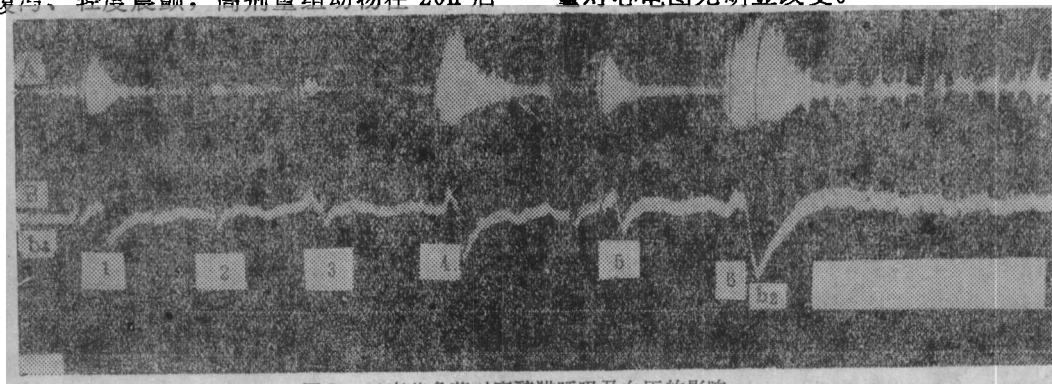


图2 云南八角莲对麻醉猫呼吸及血压的影响

A: 呼吸 B: 血压 b₁: 用药前血压 26.7kPa b₂: 给药1.75g/kg后血压18.7kPa

云南八角莲剂量(g/kg iv): 1: 0.3 2: 0.15 3: 0.2 4: 0.5 5: 0.25 6: 1.75

2.3 云南八角莲对离体豚鼠回肠运动的影响 取豚鼠回肠一小段,按离体器官实验装置,泰氏液恒温37℃并通以空气,通过连接张力传感器与记录仪描记肠段收缩曲线,分别给予0.3、0.5、1.0、2.0、4.0mg/ml的云南八角莲根茎煎剂滤液,观察对肠段运动的影响,重复6次,结果表明:0.3~1.0mg/ml云南八角莲引起肠肌收缩增强,张力提高,当给药量增至2mg/ml则肠肌开始松弛,收缩逐渐减弱,当浓度增至4mg/ml,使肠肌充分松弛。

2.4 云南八角莲及其主要成分对家兔脑电图的影响 云南八角莲根茎的粗粉经95%乙醇回流提取,回收乙醇后溶于水得总成分,将一部分总成分再经乙酸乙酯(EtoAc)提取,

所得提取液进行黄酮与内酯分离,分别溶于水供试。

家兔12只分为4组,实验前在兔头两侧的额区,顶区及枕区埋藏3对电极,于手术当天以多道生理记录仪记录给药前后不同时间的皮层电图变化。给药前兔皮层自发电活动以低幅快波为主,间有高幅慢波或梭形波。分别以不同成分及途径给药,结果:①云南八角莲煎剂按生药量3.6g/kg灌胃,约经7h出现暴发性尖、棘波(图3-A2),伴惊厥症状,每30min发作一次,持续1~2min,10h后惊厥致死;②云南八角莲总成分4mg/kg脑室内(icv)注入,1.5h后顶区出现高幅棘波(图3-B2),伴阵发性惊厥;③黄酮成分4mg/kg icv,3h后顶、额

区出现高幅棘波(图3-C2),伴阵发性惊厥;④内酯成分4mg/kg icv, 2h后出现高幅棘慢波(图3-D2),伴阵发性惊厥。

除煎剂灌胃组家兔死亡外,其余各成分icv后无死亡,皮层电活动分别于4~12h恢复至用药前状态。

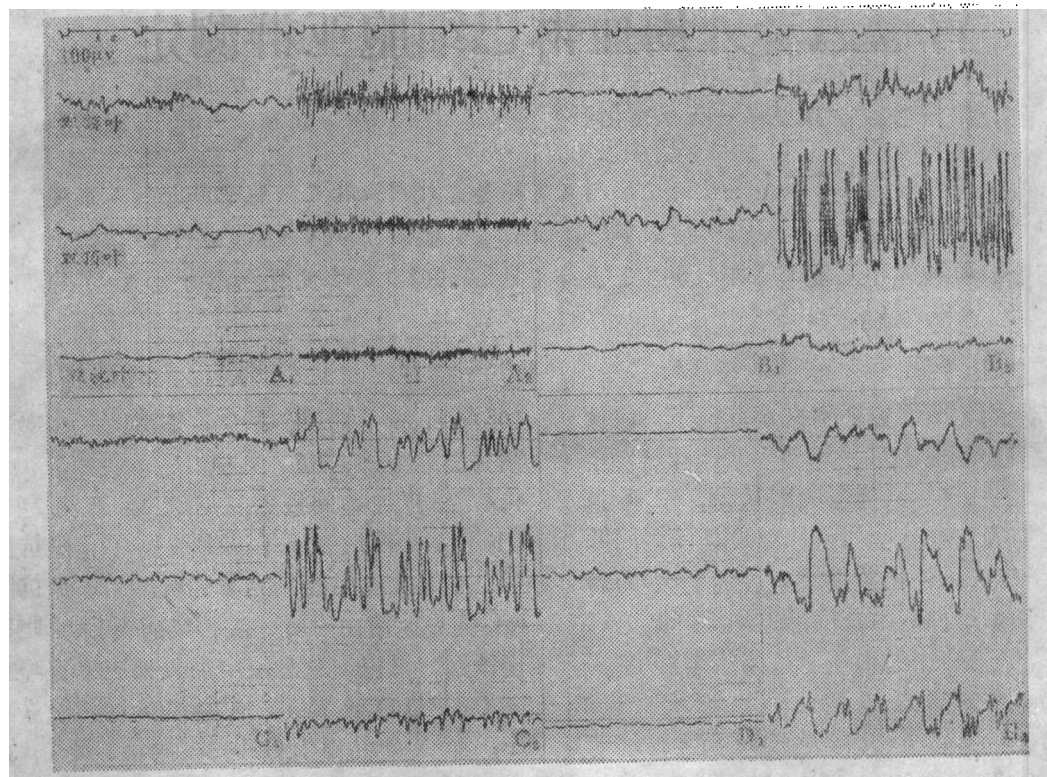


图3 云南八角莲及其主要成分对家兔皮层脑电图的影响

给药前: A₁, B₁, C₁, D₁均为低幅快波,间有 high 幅慢波或梭形波 给药后: A₂ 7h出现暴发性尖、棘波 B₂, 1.5h出现高幅棘波 C₂, 3h出现高幅棘波 D₂, 2h出现高幅棘慢波

3 讨论

云南八角莲根茎形似竹节三七,前者根茎扁平,圆柱形,后者根茎呈竹鞭状,两者的粉末显微结构也有区别^[1]。经对两药的主要化学成分定性及薄层层析,云南八角莲根茎主要含内酯、黄酮等成分;竹节三七主要成分为皂甙、挥发油等,检测结果与文献一致^[2]。小鼠急性毒性试验结果,云南八角莲根茎的细粉灌胃,LD₅₀为0.493±0.032g/kg,而竹节三七细粉小鼠灌胃,10g/kg尚无明显症状,表明云南八角莲根茎的毒性远大于竹节三七。如在收购药材时混淆,误作竹节三七,成人口服4g左右即可中毒致死^[1]。云南八角莲根茎以粉剂口服,

其毒性大于煎剂。

云南八角莲根茎细粉口服的主要中毒症状为消化道反应与阵发性惊厥,动物在给药后的3~4h出现腹泻,6h后出现阵发性惊厥,大剂量致角弓反张,10h后因强直性惊厥致死。家兔口服最小致死量约为0.9g/kg,相当于成人中毒量的5倍。家兔服用云南八角莲产生明显中毒症状时,心电图无明显改变,似可说明该毒物对心脏无直接损害。静注云南八角莲根茎煎剂滤液,对麻醉猫可引起一过性呼吸兴奋与血压下降,其作用强度与剂量大小成比例,心电图无明显变化。

为阐明口服云南八角莲根茎引起腹泻的原因,采用离体豚鼠回肠试验观察对肠道平

(下转第29页)

全。钙化和撕裂是造成生物瓣失效,影响生物瓣寿命的主要因素,与生物材料和制作方法有关。应用人硬脑膜瓣最多的巴西学者Zerbini等^[1],对147例人硬脑膜二尖瓣替换术的10年随访中,有17例再次手术,发现瓣叶撕裂14例,钙化3例,两次手术间期平均71个月。本组临床结果与Zerbini相似。本院自1981年4月应用牛心包生物瓣至今已达9年余,最短随访已达48个月,未发现瓣膜失效的。Parker^[2]综合各家文献报告发现,虽然生物心瓣膜替换术后第一个5年,瓣膜失效的机率小于5%。但第二个5年的失效机率就相当大。因此目前主张应用人工机械瓣膜的人越来越多。只要没有影响抗凝的合并症,且能坚持长期抗凝的,我们认为应首选人工机械心瓣膜。

2.2 再次手术的危险性 由于广泛的粘连和心包腔闭塞,使再次手术的困难和危险增加。文献报告再次替换术的手术死亡率为16%^[3]。体外循环心脏直视手术的并发症,如低心排出量综合症、出血、气栓等,在再手术时更为常见。本组再次替换术的并发症有:(1)出血1例,发生在术中右房壁撕裂而进行修补时,由于房壁极为菲薄,修补时房壁针孔处又撕裂,这样越修、撕裂处越多,最后出血不可控制而死亡。因此再次手术时应防止心肌撕裂,特别是右房撕裂。胸

骨后粘连较紧者,可在开胸前先行股动静脉插管。这既可保证血液回收,又可进行辅助循环,待心脏排空缩小后再分离粘连比较容易。(2)气栓2例。1例经治疗痊愈,1例发生严重脑部并发症死亡。其原因可能是由于心尖部和左心室游离不完全,引起左心排气不彻底。有的学者为了更好地心内排气,主张心包腔完全游离^[4]。

2.3 急症和择期手术问题 人工心瓣膜失效而急症手术的死亡率明显高于择期手术^[5]。生物瓣膜失效再次替换术一般不需要急症手术,允许一定时间的术前准备以改善心功能。这与机械瓣膜发生故障和失效常造成突然死亡的情况不同。如本组1例突然瓣膜撕裂致严重急性心衰,仍允许先行几天内科良好治疗和术前准备,然后手术。这无疑对降低手术死亡率起重要作用。

参 考 文 献

1. 吴英恺,等编.国际心胸外科实践.第1版,上海:科学技术出版社,1988:749~757
 2. Parker, Europ Heart J 1988; Suppl G: 153
 3. Rutledge R, et al. Am J Surg 1984; 148 (3): 357
 4. Bosch X, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88(4): 567
 5. Husebye VG, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86(4): 543
- (1988年10月28日收稿,1989年10月31日修回)

(上接第15页)

滑肌的作用。实验结果表明其对肠肌的作用呈双向性,在1mg/ml浓度以下使肠肌收缩增强,而在1mg/ml以上肠肌收缩逐渐减弱,2~4mg/ml时肠肌呈松弛状态,口服该毒物引起腹泻或与其在一定浓度时使肠道运动增强有关。

本实验以家兔皮层电活动变化来观察其中枢致惊厥作用,并鉴别其致惊厥的有毒成分。证明家兔口服云南八角莲根茎煎剂后约7h,皮层电图出现暴发性尖、棘波,并与惊厥症状同步。云南八角莲根茎的醇提取总成

分及所分离出的黄酮与内酯成分icv 4mg/kg,均可使皮层电图出现高幅棘波,伴惊厥症状。为证实是否特异性,对醇提取液再用乙醚抽提低极性成分,回收乙醚后以水溶解,以4mg/kg icv。结果未出现皮层电活动改变及惊厥症状,似可说明云南八角莲根茎主要中毒成分为黄酮与内酯,其中毒致死的主要症状为中枢性惊厥。

参 考 文 献

1. 冯迈高,胡松梅.药学通报 1984; 19(8): 19
 2. 中国医学科学院药物研究所编,中药志,第1册,北京:人民卫生出版社,1979: 18, 242
- (1989年2月22日收稿,同年6月15日修回)