维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)04 - 0628 - 00

抗癌中药希丹液的急性毒性作用研究

冉文华[1],王贤德[1],余成琳[2],姚 干[3]

(1.三峡中心医院,重庆 万州 404000;2.重庆万州中医校附属医院,重庆 万州 404000;
3.重庆邮电学院生物信息学院,重庆 400065)

【摘 要】目的:研究抗癌中药希丹液的急性毒性作用。方法:小鼠灌胃(ig)给药后,测定希丹液的 LD_{50},观察动物的协调平衡及自主活动情况。结果:小鼠 ig 希丹液的 LD_{50} 为 148.08g(生药)/kg,当 ig 希丹液的剂量为 LD_{50} 或大于 LD_{50}[180g(生药)/kg]时,可见小鼠对机械刺激的反应降低,自主活动明显减少,小鼠的肌张力及协调平衡活动明显障碍。结论:希丹液的急性毒性作用主要表现在神经系统。

【关键词】希丹液;毒性作用;小鼠
【中国图书分类法分类号】R285.6 【文献标识码】B 【收稿日期】2005 - 04 - 22

Acute toxicity of Xidan Suspensions in mice

RAN Wenhua, et al
(*Sanxia Central Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To study acute toxicity of Xidan suspensions in mice. *Methods*: To measure the LD50 and to observe the response to machinery stimulation and the autonomic activity of the experimental animals when Xidan suspensions is taken orally into the mice. *Results*: The LD_{50} of Xidan suspensions is 148.08g(crude medicinal materials)/kg in the mice by ig. When it is taken orally (ig) into the mice at the dosage of LD_{50} or more [180g(crude medicinal materials)/kg], it is found that the response to machinery stimulation, the autonomic activity the muscle tone and the regulation of balance ability decreased obviously. *Conclusion*: It is indicated that Xidan suspensions could be toxic to the nervous system of mice.

【Key words】Xidan suspensions; Toxicity; Mice

抗癌中药希丹液是采用现代制药技术研制而成的纯中药制剂,原方由喜树果、黄芪、苦参及川芎等药材组成,临床主要用于治疗胃癌、大肠癌、直肠癌、肺癌、癌性胸腹水及肝癌等恶性肿瘤,疗效确切,相应的研究成果已取得了国家发明专利(专利号:01108749.8)。本文研究了该品的急性毒性作用。

1 实验材料

1.1 药品

希丹液(Xidan Suspensions, XS):为棕褐色液体,由三峡中心医院提供,1ml 相当于 10g 生药,临床成人日用剂量为 75g(生药),临用前用生理盐水(NS)配制成所需浓度。

戊巴比妥钠:上海第四化工厂进口分装,批号:980715。

1.2 动物

昆明种小鼠,体重 20 ± 2g,雌雄各半,由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.3 器材

YSD - 4 型理生理实验多用仪。

1.4 数据处理[1]

采用 SPSS10.0 统计软件包,LD50 计算用 Probit 过程,两两比较用 t 检验。

2 方法与结果

2.1 小鼠急性毒性实验[2,3]

根据预实验结果确定:希丹液的最高致死剂量(Dm)为 300g(生药)/kg,各剂量组间间距为 0.75。取健康昆明种小鼠 60 只,随机分为 6 个剂量组,每组 10 只,雌雄各半。灌胃给药体积为 15ml/kg。给药后即刻观察动物反应情况,连续观察 7 天,记录动物毒性反应情况和死亡分布,并对死亡动物及时进

作者介绍:冉文华(1967 -),男,主治医师,
主要研究方向:中药抗癌治疗。

基金项目:万州区科委基金项目(N900405)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

行尸检,记录病变情况,结果见表 1。

表 1 希丹液(灌胃给药)对小鼠的急性毒性作用

剂量[g(生药)/kg]	对数剂量	动物数(只)	死亡动物数(只)	死亡率(%)	
71.19	1.85	10	1	10	
94.92	1.98	10	2	20	LD_{50} 为 148.08 g
126.56	2.10	10	4	40	(生药)/kg;
168.75	2.23	10	6	60	95%置信限为 1.10
225.00	2.35	10	8	80	~205.38g(生药)/kg。
300.00	2.48	10	9	90	

表 2 希丹液(灌胃给药)急性毒性死亡分布

剂量[g(生药)/kg]	死亡数(只)						
	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
71.19	0	0	0	0	0	1	0
94.92	0	0	1	0	1	0	0
126.56	0	0	2	1	1	0	0
168.75	3	2	1	0	0	0	0
225.00	6	1	1	0	0	0	0
300.00	9	0	0	0	0	0	0

表 3 希丹液(灌胃给药)对小鼠平衡实验的影响

组别	剂量[(生药)/kg]	动物数(只)	3min 内失去平衡动物数(只)	失去平衡百分率(%)
正常对照	等体积 NS	10	0	0
希丹液	30	10	1	10
	180	10	6	60*

与对照组比较:* $P<0.05$。

表 4 希丹液(灌胃给药)对小鼠自主活动的影响

组别	剂量 [g(生药)/kg]	10min 内活动数	抑制率(%)
正常对照	等体积 NS	44.8±10.9	-
戊巴比妥钠	0.02	17.3±1.1*	60.5
希丹液	30	46.6±10.7	0
	150	9.61±1.3*	78.9

与对照组比较:* $P<0.05$。

2.1.1 中毒症状 灌胃给予希丹液后,各剂量组动物均出现不同程度的扭体反应,剂量愈大,反应愈明显,数分钟后反应减轻。300.00g(生药)/kg 剂量组动物用药后主要毒性表现为活动明显减少,对机械刺激的反应性减弱,步态不稳,低头,后肢拖地,肌张力明显下降,呼吸困难,喘息,并逐渐加剧而迅速死亡。225.00g(生药)/kg 剂量组中毒症状为自主活动减少,步态不稳,可见大量出汗,呼吸困难,直到呼吸停止死亡。其余各组均可见不同程度的上述毒性反应。但无大小便失禁、抽搐等表现。

2.1.2 死亡分布 给予希丹液后,各剂量组动物出现不同数量的死亡,结果见表 2。小鼠死亡后立即进行尸检,对消化道及心、肝、脾、肺、肾等重要脏器观察,均无明显的肉眼可见病变。

2.2 小鼠平衡实验[4]

将小鼠置于水平棒(圆棒长 60cm,直径 0.8cm)上,凡 3min 内落下 3 次以上者为失去平衡。实验设希丹液 30g(生药)/kg(1/5LD_{50}剂量)与 180g(生药)/kg(毒性剂量)2 个剂量组和生理盐水对照组。灌胃给药后 30min 进行实验[2]。根据给药组小鼠失去平衡的动物数与对照组比较,进行统计学处理,结果见表 3。

2.3 小鼠自主活动实验[4]

将小鼠随机分为希丹液 30、150g/kg(LD_{50}剂量)剂量组,戊巴比妥钠 0.02g/kg 阳性对照组与生理盐水对照组。灌胃给药 30min 后,将小鼠放入自主活动仪内,稳定 1min 后记录 10min 内小鼠活动数,并进行统计学处理,结果见表 4。

3 讨论

结果表明,小鼠灌胃给予希丹液的 LD_{50}为 148.08g(生药)/kg。在实验过程中,可见小鼠活动次数明显减少,步态不稳,出汗,呼吸困难等神经系统方面的中毒症状。为此,又进行了小鼠的平衡实验、自主活

维普资讯 http://www.cqvip.com

动实验。当希丹液的给药剂量为 1/5LD_{50}[30g(生药)/kg]时,未见小鼠平衡失调及肌张力障碍,对小鼠自主活动无明显影响。当希丹液的给药剂量靠近 LD50[150g(生药)/kg]或大于 LD_{50}[180g(生药)/kg]时,可见小鼠对机械刺激的反应降低,自主活动明显减少,小鼠的肌张力及协调平衡活动明显障碍。以上提示,希丹液的急性毒性主要表现在神经系统。

参 考 文 献

[1] 周一平.用 SPSS 软件计算新药的 LD_{50}[J].药学进展,2003;27(5):314-316.

[2] 陈 奇,主编.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,112-118.

[3] Ma YP, Zheng S. The anticancer drug mitoxantrone[J]. World Pharm-Synthet Drug, Biochem Drug Pharmac Fascicle, 1986;7:324-327.

[4] 徐叔云,卞如濂,陈 修,主编.药理实验方法学[M].第 2 版,北京:人民卫生出版社,1991;642-695.

文章编号:0253-3626(2005)04-0630-01

脊髓多发性原始神经外胚叶瘤 1 例

石全红,支兴刚

(重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016)

患者,女,31 岁,因背部疼痛 1 月余,双下肢麻木 10 天、乏力 5 天收入我科。入院查体:生命体征平稳,痛觉减退平面在剑突水平,皮肤无粗糙感,双下肢深感觉正常,左下肢肌力 I-II 级,肌张力正常,膝反射(+++),踝反射(+++),巴氏征(±),右下肢肌力 III 级,肌胀力正常,膝反射(++),踝反射(++),巴氏征(-),鞍区痛觉减退,肛门反射存在。MRI 增强扫描提示:胸髓内多发性髓内病变。

入院后积极术前准备,选择行 T3-5 椎管查术。术中见肿瘤位于脊髓背侧,表面光滑,似有包膜,粉红色,大小约 3cm×1cm×1cm,质地中等,血供一般,与正常脊髓无明显边界。肿瘤作部分切除,术后病检为原始神经外胚层瘤,并作免疫组化检测:s-100(+),NSE(+),GFAP(+),CK(-)。

讨论:原始神经外胚叶瘤(Primitive Neuroectodermal Tumor, PNET),1973 年首次命名,Dehner 将其分为中枢性和周围性两型。并提出诊断要点(1)小细胞或短梭形细胞至少占肿瘤的 90%;(2)含有少量 Homer-Wright 菊形团等神经嵴分化特征[1]。发生于颅内者称中枢性 PNET,发生于周围神经、软组织者称周围性 PNET,儿童和年轻人好发,成人少见。目前认为 PNET 是一组未分化的小细胞型肿瘤,形态学上像胚胎的未分化神经外胚层细胞,也像神经母细胞但没有明显的菊形团结构,同时也像松果体细胞,并有多潜能分化,可发展为神经元性、胶质细胞性的甚至间叶组织[2]。未分化型 PNET 常需与恶性淋巴瘤或胚胎横纹肌肉瘤相鉴别,多采用免疫组化和电镜检查进行鉴别。

目前未见文献报道脊髓多发性 PNET 病例。本例患者通过免疫组化结果即 S-100(+)、NSE(+)、GFAP(+)、CK(-)而确诊为脊髓多发性 PNET。中枢神经系统的 PNET 是一种高度恶性肿瘤,常沿脊髓播散,手术不易切净,需采用全脑、全脊髓放疗,预后差。

参 考 文 献

[1] 吕长虹,李圆圆,徐 晨.原始神经外胚叶瘤的临床病理学研究[J].重庆医科大学学报,1996;21(特刊):15-18.

[2] 刘丹华,李维华.诊断病理学[M].第 1 版,北京:人民卫生出版社,1995;927.

作者介绍:石全红(1969-),男,硕士,
主要研究方向:颅脑肿瘤及颅脑损伤。