DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.03.001

基础医学

苦甘草及苦甘草碱甲的毒性研究

药理教研室 李英衢 姚丹帆 宋裕南 王传年 程 瑜
训练部
病理解剖教研室 仇玉福 张建忠 陈聪连

苦甘草与其中的一种生物碱—苦甘草碱甲，及苦甘草碱甲的氢溴酸盐—氢溴酸苦甘草碱，通过我们实验研究，发现有平喘作用，且比氨茶碱强。用豚鼠肌肉注射的半数有效量比较，苦甘草碱甲的平喘作用比氨茶碱强73倍，氢溴酸苦甘草碱的平喘作用，比氨茶碱约强10倍，已于前文报导[1]。

为了使苦甘草、苦甘草碱甲及氢溴酸苦甘草碱能安全过渡到临床应用，我们进行了急性、亚急性毒性实验及安全实验，以供临床参考。

一、急性毒性实验

（一）小白鼠急性毒性实验

实验方法：用小白鼠17—22克，雌雄各半，将苦甘草分别经灌胃、肌肉注射及静脉注射，各给药一次，观察72小时内的毒性反应及死亡数。用机率单位计算法[2]求出苦甘草的最大耐受量(LD_1)及半数致死量(LD_{50})，并用半数致死量与氨茶碱比较，求出它们的毒力比值。实验结果如下（见表1、表2）。

表1 苦甘草对小白鼠灌胃的LD_1及LD_{50}

药物	动物数	LD_1	LD_{50}的平均可信限（P=0.95）
苦甘草煎剂	50	25.8g/kg	71.97±14.57g/kg
苦甘草碱甲	100	111.4mg/kg	241.5 ±26.08mg/kg
氢溴酸苦甘草碱	100	128.9mg/kg	297.5 ±39.63mg/kg
氨茶碱	40	185.2mg/kg	337.7 ±44.07mg/kg

表2 苦甘草碱甲对小白鼠肌肉及静脉注射的LD_1及LD_{50}

药物	给药方法	动物数	LD_1（mg/kg）	LD_{50}的平均可信限 mg/kg，（P=0.95）
苦甘草碱甲	肌注	50	46.57	92.41±14.97
氢溴酸苦甘草碱	肌注	60	54.91	101.4 ± 9.18
氢溴酸苦甘草碱	静注	50	53.14	73.64± 5.70
氨茶碱	肌注	80	151.0	215.2 ± 9.79
氨茶碱	静注	80	65.58	146.2 ±15.4

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

毒性反应：苦甘草煎剂、苦甘草碱甲及氢溴酸苦甘草碱的毒性反应为震颤、惊厥，最后死亡。

$$\text{灌胃的毒力比值} = \frac{\text{氨茶碱}LD_{50}}{\text{苦甘草碱甲}LD_{50}}$$

$$= \frac{337.7}{241.5} = 1.4$$

$$\frac{\text{氨茶碱}LD_{50}}{\text{氢溴酸苦甘草碱}LD_{50}} = \frac{337.7}{297.5} = 1.1$$

$$\text{肌肉注射的毒力比值} = \frac{\text{氨茶碱}LD_{50}}{\text{苦甘草碱甲}\ LD_{50}}$$

$$= \frac{215.2}{92.41} = 2.3$$

$$\frac{\text{氨茶碱}LD_{50}}{\text{氢溴酸苦甘草碱}LD_{50}} = \frac{215.2}{101.4} = 2.1$$

$$\text{静脉注射的毒力比值} = \frac{\text{氨茶碱}LD_{50}}{\text{氢溴酸苦甘草碱}LD_{50}}$$

$$= \frac{146.2}{73.64} = 1.98$$

（二）苦甘草碱甲对猴灌胃的急性毒性实验：

在以上实验，求得苦甘草碱甲对小白鼠灌胃的最大耐受量为111.4mg/kg，按体表面积比例推算③，求出对猴灌胃的最大耐受量为35.7mg/kg。现用苦甘草碱甲 30mg/kg，对四只猴（体重分别为 2.4、2.5、2.7 及 6 公斤）灌胃一次，观察72小时。

实验结果：四只猴的精神、活动、食欲及大小便均无异常，无死亡。

二、苦甘草的亚急性毒性实验

（一）苦甘草煎剂的亚急性毒性实验：

取大白鼠51只，分成四组，一组14只用生理盐水灌胃，其它三组（动物12、12及13只），分别用苦甘草煎剂，按每公斤体重13g、9.4g及5.6g（根据小白鼠的 LD_1，用体表面积推算出大白鼠的 LD_1 ③，以上剂量相当于大白鼠 LD_1 的3/4、1/2及1/3），每日灌胃一次，连续30天，每周观察体重变化，用药后一月，从颈动脉取血，测肝、肾功能，并取心、肝、肺、气管、肾、肾上腺、胃、十二指肠、小肠、大肠作病理切片检查。结果见表 3、表 4 及表 5。

表3 苦甘草煎剂对大白鼠肝功能的影响

药物	剂量	动物数	谷丙转氨酶平均值(u)	麝絮	麝浊平均值(u)
生理盐水	20ml/kg	12**	19.80	—	4
苦甘草煎剂	13g/kg	12	21.35*	—	4
苦甘草煎剂	9.4g/kg	12	23.40*	—	4
苦甘草煎剂	5.6g/kg	13	28.80*	—	2.15

注：* t测验，与生理盐水组比较，P>0.05；**有二只动物血量不足，未检查。

表4 苦甘草煎剂对大白鼠肾功能的影响

药物	剂量	动物数	尿素氮平均值(mg%)	t 测验（与生理盐水组比较）
生理盐水	20ml/kg	13**	19.38	
苦甘草煎剂	13g/kg	11**	16.10	P>0.05*
苦甘草煎剂	9.4g/kg	12	21.99	P>0.05*
苦甘草煎剂	5.6g/kg	13	21.77	P>0.05*

注：* t 测验，与生理盐水组比较，差别不显著

** 有一只动物的血量不足，未检查

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表5 苦甘草煎剂灌胃一月对大白鼠体重的影响

药物	剂量	动物数	给药前体重平均值（g）	给药后体重平均值（g）				一月后体重增加的平均值（g）
				一周	二周	三周	四周	
生理盐水	20ml/kg	14	98.2	105.7	123.9	138.2	163.6	65.36
苦甘草煎剂	13g/kg	12	93.8	107.1	123.9	155.8	157.9	64.17*
苦甘草煎剂	9.4g/kg	12	86.3	98.3	125.0	146.7	167.1	80.83*
苦甘草煎剂	5.6g/kg	13	88.8	101.5	123.1	146.9	165.4	76.54*

注* t 测验，与生理盐水组相比，P>0.05，差别不显著

实验结果：苦甘草煎剂对大白鼠的一般活动，成长及肝、肾功能无明显影响。

病理切片检查：除肾上腺髓质和肝脏外，其余脏器均未见异常。

1．肾上腺髓质：髓质嗜铬细胞未见坏死，胞核也基本正常，但见胞浆疏松与胞浆内空泡形成，这两种变化可见于生理盐水对照组和苦甘草煎剂三个组，但其程度以大剂量组（13g/kg）最为显著。

2．肝脏：苦甘草煎剂大剂量组（13g/kg)的肝脏细胞出现明显病变，大多数表现为浊肿，胞浆疏松和脂肪变性。在检查9只动物中有3只出现轻度小灶性坏死，其余二组（9.4g/kg）及（5.6g/kg）未发现有意义的病变。

（二）氢溴酸苦甘草碱的亚急性毒性实验：

取大白鼠74只，分成三组，第一组每日用氢溴酸苦甘草碱灌胃，每日一次，剂量为25mg/kg（用体表面积推算，相当于人每日口服200mg）；第二组同样用氢溴酸苦甘草碱每日灌胃，剂量为10mg/kg（相当于人每日口服80mg)；第三组为对照组，同样每日用生理盐水灌胃。观察一般活动及体重变化，均于灌胃后第30天活杀，取出肝及肾上腺作病理切片检查，实验结果如下：

1．对体重的影响（见表6）

表6 氢溴酸苦甘草碱灌胃一月对体重的影响

药物	剂量/kg	动物数	给药前体重平均值(g)	给药一月后体重平均值(g)	体重增加的平均值(g)	两组平均值*相差±其标准误（g）	t 值
氢溴酸苦甘草碱	25mg	29	107.7	172.9	65.2	6.3±7.00	0.900(P>0.2)
氢溴酸苦甘草碱	10mg	21	101.7	161.0	59.3	0.4±3.17	0.126(P>0.5)
生理盐水（对照组）	5ml	24	92.0	150.9	58.9		

注：*用药组与生理盐水对照组比较

实验结果：用氢溴酸苦甘草碱一月后，大白鼠体重增加，与生理盐水组比较，无显著差别，故氢溴酸苦甘草碱对大白鼠成长无影响，对一般活动也无影响。

2．病理切片检查：

（1）肾上腺：在氢溴酸苦甘草碱的大剂量组（25mg/kg），肾上腺髓质细胞的胞浆均显疏松，呈颗粒状，但并非严重疏松，未见空泡形成。皮质的球状带细胞浆显疏松，未见空泡。其余的小剂量组及对照组未见特殊。

（2）肝脏：在氢溴酸苦甘草碱的大剂量组(25mg/kg)，肝小叶结构正常，肝细胞胞浆浊肿呈颗粒状，胞浆内似有轻度嗜碱性颗粒存在，但并不多，胞核未见特殊。肝小叶内偶见小灶性坏死及炎细胞浸润。部分汇管

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

区见少数园形细胞浸润。其余的小剂量及对照组未见特殊。

三、安全试验

（一）刺激性实验[4]

方法：用家兔8只分为二组，每组4只，一组在左眼结膜囊内滴入2.5%苦甘草硷甲（调整pH为7）0.2ml，在右眼结膜囊内滴入生理盐水0.2ml；另一组在左眼结膜囊内滴入2.5%氢溴酸苦甘草硷（pH为6）0.2ml，在右眼结膜囊内滴入生理盐水0.2ml。滴眼后每隔30分钟，观察结膜有无充血等刺激反应，共3小时。

实验结果：2.5%苦甘草硷甲及2.5%氢溴酸苦甘草硷与生理盐水比较，无明显差别。也就是说，2.5%苦甘草硷甲及2.5%氢溴酸苦甘草硷无明显刺激性。

（二）溶血实验[4]

方法：从兔心穿刺取血，置生理盐水中，混匀，离心，吸去上层清液，用生理盐水冲洗二次，再按红细胞的体积计算，以生理盐水配成2%的红细胞混悬液。取试管10支分为两组，每组5支，一组顺次加入2.5%苦甘草硷甲0.1、0.2、0.3、0.4、0.5ml，又顺次加入生理盐水2.4、2.3、2.2、2.1及2ml，再在每管加入2%红细胞混悬液2.5ml。另一组5支，同法用2.5%氢溴酸苦甘草硷试验。将10支试管混匀，置37℃保温，并在半小时、一小时、二小时及三小时各观察一次。

实验结果：2.5%苦甘草硷甲及2.5%氢溴酸苦甘草硷各管皆无溶血作用。

小结

1。另文报导：用豚鼠肌肉注射的平喘半数有效量比较，苦甘草硷甲的平喘作用比氨茶硷大73倍；其制剂氢溴酸苦甘草硷的平喘作用比氨茶硷约大10倍。现用小白鼠肌肉注射的半数致死量比较，苦甘草硷甲及氢溴酸苦甘草硷的毒性比氨茶硷仅大一倍左右，故苦甘草硷甲及氢溴酸苦甘草硷肌肉注射的安全范围比氨茶硷大。

用小白鼠灌胃的半数致死量比较，苦甘草硷甲的毒性比氨茶硷稍大，而氢溴酸苦甘草硷与氨茶硷的毒性几乎相等。苦甘草硷甲对猴一次灌胃每公斤体重30毫克，未见不良反应。用小白鼠静脉注射的半数致死量比较，氢溴酸苦甘草硷的毒性比氨茶硷约大一倍。

2。通过对大白鼠灌胃的亚急性毒性实验，苦甘草煎剂对动物的一般活动，成长及肝、肾功能，均未发现明显影响。病理切片检查，使用大剂量的苦甘草煎剂（每公斤体重13克），对大白鼠的肝细胞有明显影响，表现为浊肿、胞浆疏松、脂肪性变甚至坏死；但用苦甘草煎剂每公斤体重9.4克以下的剂量，对大白鼠肝脏无明显影响。此外，氢溴酸苦甘草硷对大白鼠的一般活动及成长亦无影响，大剂量的氢溴酸苦甘草硷（25mg/kg）对肝脏亦有影响，小剂量组（10mg/kg）及对照组对肝脏未见特殊。故临床使用氢溴酸苦甘草硷时，应定期进行肝功能检查，对肝脏病患者慎用。

3。安全实验：2.5%苦甘草硷甲及2.5%氢溴酸苦甘草硷无明显局部刺激性，对红细胞无溶血作用。

（苦甘草硷甲及氢溴酸苦甘草硷由上海南昌制药厂供给，大白鼠的肝、肾功能由本校一院检验室协助检查，特此致谢）

参考文献

(1) 第三军医大学学报 1979，2，6 7。
(2) 顾汉顾 生物检定讲义 1958，72—73
(3) Laurence and Bacharach, Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. 1964, Academic Press 1, 161—162。
(4) 徐叔云等 临床药理20讲 1975，410—411。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net