

· 综述 ·

## 雄黄中砷的不同形态及其毒性研究进展

高双荣, 梁爱华\*, 易艳, 刘婷, 曹春雨, 王海林, 李春英, 郝然, 回连强

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 对雄黄中不同形态砷的毒性及其毒性机制进行文献整理和分析。查阅了国内外有关文献 28 篇, 进行归纳整理并分析汇总。首先介绍了其对肝、肾、膀胱、神经、皮肤、胎儿发育等的毒性损伤情况及损伤机制, 砷在生物体内以无机砷和有机砷等不同形态存在, 依形态不同毒性有较大差异: 三价砷( $As^{III}$ )可引起肝细胞的凋亡和灶状坏死, 五价砷( $As^V$ ), 五价甲基砷酸( $MMA^V$ ), 五价二甲基砷酸( $DMA^V$ )可引起肝细胞肿胀和灶状炎症。 $DMA^V$ 的毒性较 $MMA^V$ 大, 若长期接触 $DMA^V$ 和 $MMA^V$ 可引起动物膀胱和皮肤组织肿瘤。 $MMA^V$ 和 $DMA^V$ 对调节神经丝蛋白基因的毒性较亚砷酸盐( $iAs^{III}$ )和砷酸盐( $iAs^V$ )强, 能明显改变细胞骨架基因的表达水平。此外, $iAs^{III}$ 和 $MMA^{III}$ 对人造造血干细胞也能产生明显的毒性。这些总结将为系统探究雄黄不同形态砷与毒性的相关性提供基础。

**[关键词]** 砷; 化学形态; 毒性

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0243-05

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20111017.0940.003 **[网络出版时间]** 2011-10-17 9:40

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111017.0940.003.html>

## Advances in Research on Different Forms of Arsenic in Realgar and its Toxicity

GAO Shuang-rong, LIANG Ai-hua\*, YI Yan, LIU Ting, CAO Chun-yu,

WANG Hai-lin, LI Chun-ying, HAO Ran, HUI Lian-qiang

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing100700, China)

**[Abstract]** The literatures on toxicity and mechanism of different forms of arsenic in realgar were collected and analyzed. Twenty-eight papers in journals home and abroad were consulted and classified. This paper introduces the toxicity and mechanisms of different forms of arsenic in realgar on the liver, kidneys, bladder, nerves, skin, fetal development and etc. The *in vivo* toxicity of different arsenic compounds is quite different depending on the exiting forms, inorganic arsenic and organic arsenic.  $As^{III}$  can cause liver cells apoptosis and focal necrosis,  $As^V$ ,  $MMA^V$  and  $DMA^V$  can cause liver cells swelling and spotty inflammation.  $DMA^V$  is more toxic than  $MMA^V$ . When prolonged exposure to  $DMA^V$  and  $MMA^V$  presents, bladder cancer and skin cancer in animals can caused.  $MMA^V$  and  $DMA^V$  metabolites are more toxic than  $iAs^{III}$  and  $iAs^V$  to the genes regulating the neurofilament proteins. In addition,  $iAs^{III}$  and  $MMA^{III}$  can produce significant toxicity to human hematopoietic stem cells. These reports will provide basis for exploring the relations of different forms of arsenic with toxicity.

**[Key words]** arsenic; chemical form; toxicity

**[收稿日期]** 2011-08-08

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81001692); 中国中医科学院自主选题项目(ZZ03046); 国家科技重大专项(2009ZX09301005); 国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI55B02-03)

**[第一作者]** 高双荣, 硕士, 助理研究员, 从事毒理病理学研究, Tel:010-84252805-2231, E-mail:rdou8@sohu.com

**[通讯作者]** \* 梁爱华, 研究员, 博士, 从事药理学研究, Tel:010-64288601, E-mail:liangaihua@sina.com

雄黄又名石黄,其性辛温、味苦,有毒,临床上应用极为广泛。《中国药典》2010 年版(一部)收载含雄黄的中成药共 31 种,约占药典成方总数的 3.15%<sup>[1]</sup>,其中有很多是古典名方,如牛黄解毒片、安宫牛黄丸和局方至宝散等。传统医学认为雄黄具有解毒、杀虫、燥湿、祛痰、截疟等功能。近年来,雄黄在治疗白血病<sup>[2]</sup>等血液系统疾病方面的显著疗效引起国内外广泛关注。尽管雄黄具有独特的疗效,但由于雄黄属于含砷矿物药,使其具有一定的毒性,而其毒性大小与砷的化学形态密切相关,本文将对雄黄中砷的化学形态及其所引起的毒性进行介绍。

### 1 雄黄的化学成分及在体内的存在形式

雄黄的主要成分是 As<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 或 As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>,此外还含有少量的 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及 As<sub>2</sub>O<sub>5</sub>。As<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 或 As<sub>4</sub>S<sub>4</sub> 不溶于水,微溶于稀酸,难于吸收,一般认为毒性很小,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及 As<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 溶于水,是雄黄发挥药效或产生毒性的主要成分。雄黄经过水飞炮制后,可溶性的成分大部分被去除,剩余成分主要为不溶性的 As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>,还有少量可溶性成分。雄黄中的砷进入机体后,会发生复杂的变化,可溶性的 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 或 As<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 和难溶性的 As<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 或 As<sub>4</sub>S<sub>4</sub> 进入体内后,都可进行生物转化。一般认为砷在体内的简要代谢过程为: iAs<sup>III</sup> → iAs<sup>V</sup> → MMA<sup>V</sup> → MMA<sup>III</sup> → DMA<sup>III</sup> → DMA<sup>V</sup> → 尿排出<sup>[3]</sup>。雄黄中的砷在生物体内的存在形式主要包括四类:无机砷[亚砷酸盐 Aso2<sup>-III</sup>;砷酸盐 Aso3<sup>-V</sup>]、有机砷小分子(甲基砷酸 MMA、二甲砷酸 DMA、三甲基氧化砷 TMAO、四甲基砷离子 TMA<sup>+</sup>)、砷的有机化合物(砷甜菜碱 ASB、乳酸三甲基砷、砷胆碱 AsCh)、砷酯 AsL、砷糖 AsS、二甲基砷氧基乙醇、二甲基砷氧基核苷、二甲基砷氧基核苷硫酸酯、O-磷酸酰三甲基砷乳酸)、含砷的生物大分子[砷化物(III, V)与转铁蛋白或血红蛋白的结合物]等<sup>[4]</sup>。砷化合物在体内不同的脏器组织中的含量是不同的。如 Hisham A 等<sup>[5]</sup>研究了不同化学形态砷在大鼠体内主要脏器组织的分配系数(表 1)。

### 2 雄黄中砷的生物活性和毒性依赖于其化学形态

服用雄黄或含雄黄制剂后,砷代谢转换成多种砷化合物,雄黄中砷的化学形态不同,其生物活性和毒性也各不相同,如主要砷化物的半数致死量 LD<sub>50</sub>分别为:As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 34.5 mg·kg<sup>-1</sup>,亚砷酸盐(iAs<sup>III</sup>) 14 mg·kg<sup>-1</sup>,砷酸盐(iAs<sup>V</sup>) 20 mg·kg<sup>-1</sup>,MMA 700 ~ 1 800 mg·kg<sup>-1</sup>,DMA 700 ~ 2 600 mg·kg<sup>-1</sup>,AsB > 10 000 mg·kg<sup>-1</sup>,AsC > 6 500 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[6]</sup>。这些数据表明,AsB 和 AsC 常被认为是无毒的,甲基化砷毒性较小,而无机砷毒性最大。可见不同的砷化合物的毒性是不同的,有毒的砷化合物在体内长期蓄积可引起机体的组织结构和功能异常。

**2.1 砷化合物可引起肝脏毒性损伤** 肝脏是砷毒性代谢的重要的靶器官之一,如朱建华等<sup>[7]</sup>研究砷中毒时肝脏内的砷结合物,显示在肝脏胞浆、线粒体、微粒体等亚细胞组分中,砷主要与相对分子质量为 30 000 ~ 60 000 × 10<sup>-3</sup> 的蛋白质结合(Pr-As),以及与相对分子质量为 60 000 × 10<sup>3</sup> 左右小分子

物质结合(LM-As)。胞浆中的 Pr-As 和 LM-As,均随染毒时间延长而增加,两者的比例基本相当;在线粒体中,染毒前和染毒早期仅见 Pr-As,染毒第 6 周开始出现 LM-As,之后 Pr-As 和 LM-As 均迅速增加,到第 12 周,LM-As 比例上升至 67%;在微粒体中,Pr-As 和 LM-As 随染毒时间延长而增加,后者增幅明显大于前者,提示 LM-As 可能与肝损害密切相关。此外,有研究报道<sup>[8]</sup>TgAc 鼠在暴露 150 × 10<sup>-6</sup> As<sup>III</sup> 后可引起肝细胞凋亡和灶状坏死;而暴露于 200 × 10<sup>-6</sup> As<sup>V</sup>, 1 500 × 10<sup>-6</sup> MMA<sup>V</sup> 后,肝组织无明显的改变,仅产生炎症细胞浸润及肝细胞肿胀变性;在暴露 1 000 × 10<sup>-6</sup> DMA<sup>V</sup> 后可产生灶状炎症和肝细胞变性,提示砷化合物 As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 在达到一定的暴露量时可造成动物肝脏组织形态学的改变。此外,Yamauchi 等<sup>[9]</sup>比较了各种含砷化合物对人肝细胞的毒性损伤作用,发现其毒性大小顺序依次为: MMA<sup>III</sup> > iAs<sup>III</sup> > iAs<sup>V</sup> > MMA<sup>V</sup> = DMA<sup>V</sup>,MMA 的平均 LC<sub>50</sub> 为 13.6 μmol·L<sup>-1</sup>,iAs 的平均 LC<sub>50</sub> 为 164 μmol·L<sup>-1</sup>。可见砷化合物不同,对肝细胞的毒性也是不同的。

表 1 砷在组织/血液中的分配系数

组织	As <sup>V</sup>	As <sup>III</sup>	MMA	DMA
小肠	2.7	8.3	2.2	2.1
皮肤	7.9	7.4	2.61	2.4
脑	2.4	2.4	2.2	3.3
肌肉	7.9	7.4	2.61	2.4
肾脏	8.3	11.7	4.4	3.8
肝脏	15.8	16.5	3.3	3.3
肺	2.1	6.7	1.3	1.3
心脏	7.9	7.4	2.61	2.4

**2.2 砷化合物导致肾脏及泌尿系统的毒性损伤** 研究表明,长期服用雄黄及其制剂可导致泌尿系统的慢性蓄积性毒性,引起肾脏的组织结构和功能改变。如康永<sup>[10]</sup>给小鼠连续灌胃 0.2 g·kg<sup>-1</sup> 的雄黄 6 周,发现小鼠肾近曲小管出现脂肪样变性、间质充血并有炎细胞浸润,肝细胞浊肿、脂肪样变性等,停药两周后上述病变均有一定程度的恢复。可见服用一定剂量的雄黄,可导致小鼠肝、肾损伤。此外,李国明等<sup>[11]</sup>分别以 0.125 g·kg<sup>-1</sup> 和 0.25 g·kg<sup>-1</sup> 的雄黄对大鼠连续灌胃 6 周,发现 0.125 g·kg<sup>-1</sup> 组大鼠的肾小球稍有充血,结构基本正常;0.25 g·kg<sup>-1</sup> 组肾小球充血明显,细胞数增多,少数肾小囊内有新月体形成,使肾小囊腔狭窄。近曲小管上皮细胞出现水肿,部分上皮细胞坏死脱落,间质血管充血,肾小管重吸收和排泄功能下降,但无明显炎症细胞浸润。可见雄黄随着给药剂量的增加,动物肾脏的毒性也愈加明显。

雄黄及其制剂长期应用除可以引起肾脏损伤外,也可导致膀胱组织形态学改变,如 Jun 等<sup>[12]</sup>研究 F344 鼠长期饮用含砷化合物的饮水后的亚慢性的毒性实验中,分别在 F344 鼠的饮水中加入 17.3 × 10<sup>-6</sup> 亚砷酸盐,187 × 10<sup>-6</sup> MMA<sup>V</sup>, 184 × 10<sup>-6</sup> DMA<sup>V</sup>, 182 × 10<sup>-6</sup> TMAO, 13 周后, F344 鼠的膀胱出现了明显的病理学改变,包括膀胱微管微丝的断裂、空

洞、表皮细胞的分裂、脱落、坏死等,并且 DMA<sup>V</sup>对雌性 F344 鼠的膀胱毒性更大,导致其患癌易感性增加。而 Kitchin<sup>[13]</sup>研究表明 DMA<sup>V</sup>是最强的膀胱肿瘤激动剂,形成膀胱肿瘤约为对照组的 10 倍, MMA 为对照组的 3.2 倍,而 TMAO 为对照组的 2.2 倍。此外,大鼠饮水中加入 DMA<sup>V</sup>的量由  $50 \times 10^{-6}$  改为  $200 \times 10^{-6}$ <sup>[14]</sup>,持续 2 年,膀胱癌的发生率增高,并显示了一定的剂量反应关系。大鼠饮水中污染了  $50 \times 10^{-6}$  和  $200 \times 10^{-6}$  MMA<sup>V</sup>,持续 2 年,可诱导肝脏和膀胱组织坏死前病理改变,不引起肿瘤<sup>[15]</sup>。而饮水中污染了  $200 \times 10^{-6}$  TMAO 可引起肝细胞良性上皮细胞瘤,不引起膀胱肿瘤<sup>[16]</sup>。可见 DMA<sup>V</sup>的毒性较 MMA<sup>V</sup>更强,长期接触可形成膀胱肿瘤。

**2.3 砷化合物引起皮肤毒性损伤** 有报道长期饮用含砷化合物的饮水也可造成皮肤的慢性毒性损伤,诱发皮肤肿瘤。如 Chen 等<sup>[17]</sup>将 K6/ODC 转基因鼠的日常饮水中加入  $10 \times 10^{-6}$  亚砷酸盐 (DMA),连续饮用 26 周,发现有 5% 的裸鼠患有鳞状上皮肿瘤;当饮水中分别加入 10, 50, 75, 150  $\times 10^{-6}$  的 MMA<sup>III</sup>后,裸鼠鳞状上皮肿瘤的发生率分别为 5%, 6.7%, 5% 或 0%。可见长期饮用含砷化合物 MMA, DMA 的饮水可增加 K6/ODC 转基因鼠皮肤肿瘤的危险性,且发生率与毒物剂量的大小无明显关系。此外,Valenzuela 等<sup>[18]</sup>研究发现,饮水中污染了无机砷后,在受暴露人群的尿样中,甲基化的三价砷占 98%,包括主要的代谢物 DMA<sup>III</sup> 占总尿砷的 49%, DMA<sup>V</sup> 占 23.7%, iAs<sup>V</sup> 占 8.6%, MA<sup>S</sup> 占 7.4%, MA<sup>S</sup><sup>V</sup> 占 2.8%。且在暴露人群中有皮肤损伤的人群平均 MA<sup>S</sup> 的浓度较无皮肤损伤的人群明显增高。这些数据提示,尿中 MA<sup>S</sup> 的水平在砷的代谢中最具有毒性标志作用。

**2.4 砷化合物影响胎儿发育** 无机砷及其代谢产物能通过胎盘屏障损害胎儿的正常发育,如 Ferrario 等<sup>[19]</sup>通过体外实验来评估亚砷酸钠 (iAs<sup>III</sup>) 和代谢产物 DMA<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup>, MMA<sup>III</sup> 对人造血干细胞和鼠骨髓前体细胞的毒性,结果显示 iAs<sup>III</sup> 对人和鼠的毒性相当,极低剂量的 iAs<sup>III</sup> 可增加人和雌鼠造血干细胞和骨髓前体细胞的增殖率,而对雄鼠无明显影响。MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 对人造血干细胞的毒性不明显,而 MMA<sup>III</sup> 对人造血干细胞可产生明显的毒性。由此可见 iAs<sup>III</sup>, MMA<sup>III</sup> 对人造血干细胞产生明显毒性。此外, Jin 等<sup>[20]</sup>通过原子吸收分光光度法 (HG-AAS) 测定胚胎鼠无机砷的含量时发现,新生鼠 DMA 的水平明显高于出生 10 d 和 15 d 后,而在出生 21 d 后 MMA 含量增加,在出生 15 d 后肝脏中无机砷 iAs 含量增加,在出生 21 d iAs 含量是最高的,出生 35 d iAs 含量明显降低。提示胚胎期砷剂能迅速的经胎盘从母鼠转运给子鼠,而泌乳期砷剂由母鼠传给子鼠的效率较低。

**2.5 对神经系统的的影响** 中枢神经系统和周围神经系统也可受到砷的影响,砷暴露病人的周围神经传导降低,砷可能引起了骨骼肌的神经冲动传导断裂,从而影响了神经传导的完整性<sup>[21]</sup>。在通过检查砷的代谢产物 iAs<sup>III</sup>, iAs<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 对起源于外周神经系统的 (ST-8814) 和起源于

中枢神经系统的 (SK-N-SH) 2 种不同的细胞株的神经毒性作用<sup>[22]</sup>后,显示 iAs<sup>III</sup>, iAs<sup>V</sup> 对 2 种细胞株的表达水平无明显改变,但对细胞产生致死性的毒性,而 MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 可引起神经丝介导基因 (NEF3) 和神经丝轻链基因 (NEFL) 的表达水平的明显改变,神经丝重链基因 (NEFH) 水平在 2 个细胞株都明显增加, MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 对调节神经丝蛋白基因的毒性更强,能明显改变细胞骨架基因的表达。

**2.6 对血液和骨髓的毒性** 李国明<sup>[23]</sup>采用雄黄 0.125, 0.25 g·kg<sup>-1</sup> 连续灌胃小鼠,结果发现给药 1 周后,小鼠血中出现较多嗜多色红细胞,给药 2 周后血中点彩红细胞增加,淋巴细胞核染色质固缩,呈块状聚集,随后可见双核淋巴细胞,淋巴细胞的核部分脱出及卫星核淋巴细胞等。粒细胞表现为环形核粒细胞常见及粒细胞鼓槌状小体异常,有的鼓槌状小体很小。从第 2 周开始可出现凋亡细胞,淋巴细胞的凋亡细胞胞浆呈蓝色,裂解多个小核,粒细胞的凋亡细胞胞浆呈粉红色,裂解的核大小不一。给药 3 周后血中可见 Howell-Jolly 小体,随着给药时间延长,血中红细胞有浅染特点,从第 3 周开始血中可出现凋亡小体,有包膜包被,有的凋亡小体核溶解,胞浆甚少。从第 4 周开始有些血小板体积小,颗粒少。此外, MMA<sup>III</sup> 能降低人与三价无机砷相关的前体粒细胞-巨噬细胞数量,更可能影响血细胞的膜渗透性,可能与 MMA<sup>III</sup> 增加氧化作用,损伤 DNA 结构有关。MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 既不能产生毒性也不能增加人粒细胞-巨噬细胞前体。

### 3 砷化合物引起毒性损伤的机制

砷酸与葡萄糖和葡萄糖酸反应,各自生成葡萄糖-6-砷酸和 6-砷酸葡萄糖酸,葡萄糖-6-砷酸能够抑制己糖激酶,从而防止更多的糖分解<sup>[24]</sup>。砷酸在体外解离的过程称为砷分解,砷分解可发生在糖酵解过程中,糖酵解时砷分解的干扰会影响三磷酸腺苷 (ATP) 的生成,细胞如果突然失去 ATP 的供应将会迅速凋亡。五价砷能在磷酸化的能量传递反应中取代磷酸,生成 ADP-砷酸和葡萄糖-6-砷酸等,使糖代谢受损,导致体内代谢的生成减少,使 ATP 循环和平衡受到影响甚至破坏。三价砷在酶、受体或辅酶中作为特殊官能团的巯基,对这些蛋白质定性起着重要的作用,改变巯基可引起其活性丧失。而在体外,三价砷易与含有巯基的分子反应<sup>[25]</sup>。亚砷酸易进入细胞且被证实比砷酸有更大的毒性,但没有显示与砷酸代替磷酸相似的性质,而是显示其与蛋白质巯基有高度的亲和力<sup>[26]</sup>。因此三价砷与巯基的结合,可能抑制一些重要的生化反应,从而产生毒性。Charoensuk<sup>[27]</sup>将 HL-60 细胞暴露于浓度逐渐升高的三氧化二砷 As<sup>III</sup>, 砷酸钠 As<sup>V</sup>, 氧化苯砷 PAO<sup>III</sup>, MMA<sup>III</sup>, MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup> 中 48 h, 以评估砷化合物对急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的细胞毒性,结果表明,6 种不同的砷化合物诱导细胞凋亡的强弱顺序为: PAO<sup>III</sup> > MMA<sup>III</sup> ≥ As<sup>III</sup> > As<sup>V</sup> > DMA<sup>V</sup>。可见氧化苯砷诱导细胞凋亡的毒性最强, As<sup>III</sup> 和 As<sup>V</sup> 对细胞的毒性较 DMA<sup>V</sup> 强。此外,砷及其甲基化代谢产物还可诱发脂质过氧化反应,或诱导基因突变来引起毒性损伤<sup>[28]</sup>。

#### 4 结语

雄黄是临床上应用极为广泛含砷矿物药,在治疗白血病等血液系统疾病方面具有显著的疗效,但其具有一定的毒性,雄黄中的砷在体内以多种形式存在,其在体内的简要代谢过程为:  $iAs^{\text{III}} \rightarrow iAs^{\text{V}} \rightarrow MMA^{\text{V}} \rightarrow MMA^{\text{III}} \rightarrow DMA^{\text{III}} \rightarrow DMA^{\text{V}}$  →尿排出,而其砷的毒性大小与其形态密切相关。AsB 和 AsC 常被认为是无毒的,甲基化砷毒性较小,而无机砷毒性最大。可见不同的砷化合物的毒性是不同的,有毒的砷化合物在体内长期蓄积可引起机体的组织结构和功能异常,对肝脏、肾脏、膀胱、神经系统、皮肤、胎儿发育等造成不同程度的毒性损失。

目前国内外研究单个或几个砷化合物引起某个脏器毒性的报道较多,但系统深入的研究雄黄代谢后的不同形态砷与毒性的关系较少,很多关键问题有待阐明,如:雄黄中的不同形态砷在组织中的蓄积性如何,不同形态砷在体内的代谢规律如何,以及不同形态砷与毒性的相关性等。

总之,今后应该加强雄黄的不同形态砷与毒性的关系研究,从而指导临床用药,并为科学制定雄黄的质量标准、安全剂量以及为雄黄的炮制、制剂工艺等提供科学依据。

#### [参考文献]

[ 1 ] 中国药典. 一部[S]. 2010:401.  
[ 2 ] 陆道培,王勤,刘延芳,等. 中国急性早幼粒细胞白血病的诊疗进展[J]. 北京大学学报,2002,34(5):427.  
[ 3 ] Goering P L, Aposhian H V, Mass M J, et al. The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism [J]. Toxicol Sci,1999,49(1):5.  
[ 4 ] 杜贵友. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:361.  
[ 5 ] El-Masri H A, Kenyon E M. Development of a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for inorganic arsenic and its mono-and di-methylated metabolites[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn,2008,35(1):31.  
[ 6 ] 张普敦,许国旺,魏复盛. 砷形态分析方法进展[J]. 分析化学,2001,29(8):971.  
[ 7 ] 朱建华,王翔朴. 砷中毒性肝脏内砷结合物的实验研究[J]. 湖南医学,1997,14(2):90.  
[ 8 ] Xie Y, Trouba K J, Liu J, et al. Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras transgenic (Tg. AC) mice [J]. Environ Health Perspect,2004,112(12):1255.  
[ 9 ] Yamauchi H, Yamauchi H, Oshida T, et al. Study on metabolism of arsenic in the patients with acute arsenic poisoning by intake of arsenic trioxide in Wakayama

City, Japan. San Diego [C]. CA: 4<sup>th</sup> International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects in San Diego, CA, 2000:2.  
[ 10 ] 康永,李先荣,程霞,等. 雄黄药理作用的实验研究及其毒性观察[J]. 时珍国医国药,1998,9(4):322.  
[ 11 ] 李国明,刘社清,张雪静. 雄黄对小鼠肾脏形态学的影响[J]. 河北医药,2002,24(1):60.  
[ 12 ] Shen J, Wanibuchi H, Waalkes M P, et al. A comparative study of the sub-chronic toxic effects of three organic arsenical compounds on the urothelium in F344 rats; gender-based differences in response [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006,210(3):171.  
[ 13 ] Kitchin K T. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 172(3):249.  
[ 14 ] Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, et al. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats [J]. Carcinogenesis, 1999,20(9):1873.  
[ 15 ] Shen J, Wanibuchi H, Salim E I, et al. Induction of glutathione S-transferase placental form positive foci in liver and epithelial hyperplasia in urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated with monomethylarsonic acid for 104 weeks [J]. Toxicol Appl Pharmacol,2003,193(3):335.  
[ 16 ] Shen J, Wanibuchi H, Salim E I, et al. Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats —association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation [J]. Carcinogenesis,2003,24(11):1827.  
[ 17 ] Chen Y, O'Brien T, Del Razo L M, et al. Tissue levels of arsenicals and skin tumor response following administration of monomethylarsonous acid and arsenite to K6/ODC mice [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2008,27(1):43.  
[ 18 ] Valenzuela O L, Borja-Aburto V H, Garcia-Vargas G G, et al. Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic [J]. Environ Health Perspect,2005,113(3):250.  
[ 19 ] Ferrario D, Croera C, Brustio R, et al. Toxicity of inorganic arsenic and its metabolites on haematopoietic progenitors “in vitro”: comparison between species and sexes [J]. Toxicology,2008,249(2/3):102.  
[ 20 ] Jin Y, Wang G, Zhao F, et al. Distribution of speciated arsenicals in mice exposed to arsenite at the early life [J]. Ecotoxicol Environ Saf,2010,73(6):1323.  
[ 21 ] 史国兵. 中药雄黄的临床应用及其毒副作用 [J]. 药

## 士的宁的研究进展

屈艳格<sup>1,2,3</sup>, 陈军<sup>1,2,3</sup>, 蔡宝昌<sup>1,2,3,4\*</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 南京 210029; 3. 国家中医药管理局中药炮制标准重点实验室, 南京 210029; 4. 南京海昌中药集团有限公司, 南京 210061)

[摘要] 士的宁是中药马钱子的主要的有效成分之一,亦是主要的有毒成分,其发现距今已有 200 年。针对近年来国内外相关文献,归纳总结了士的宁的毒理、药理、药物动力学以及主要代谢产物等方面的研究进展,研究发现士的宁的中毒机制主要是因脊髓过度兴奋和缺氧而麻痹致死;对脊髓、延髓、大脑皮质等神经系统及消化系统有一定的药理作用;士的宁的药理学研究了其吸收及考察了在体内各组织的分布和代谢情况。建议加大士的宁的研发力度,使其在临床上发挥更大作用。

[关键词] 士的宁;毒理学;药理学;药动学

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)24-0247-05

## Advances on Studies of Strychnine

QU Yan-ge<sup>1,2,3</sup>, CHEN Jun<sup>1,2,3</sup>, CAI Bao-chang<sup>1,2,3,4\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;  
2. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210029, China; 3. Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210029, China; 4. Nanjing Haichang Chinese Medicine Group Corporation, Nanjing 210061, China)

[收稿日期] 20110727(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30701111)

[第一作者] 屈艳格,在读硕士,从事中药药剂学的研究, Tel: 025-86798281, E-mail: ztquyangegg@126.com

[通讯作者] \* 蔡宝昌,博士,教授,从事中药学的研究, Tel: 025-85811112, E-mail: bccai@126.com

学实践杂志,2002,20(5):267.

- [22] Vahidnia A, van der Straaten R J, Romijn F, et al. Arsenic metabolites affect expression of the neurofilament and taugen: an in-vitro study into the mechanism of arsenic neurotoxicity [J]. *Toxicol in Vitro*, 2007, 21(6):1104.
- [23] 李国明,李青,王鑫国. 雄黄对小鼠血和骨髓细胞形态学的影响[J]. *中药药理与临床*, 2000, 16(5):25..
- [24] Dixon H B F. The biochemical action of arsonic acids especially as phosphate analogues[J]. *Adv Inorg Chem*, 1997, 44:191.
- [25] Delnomdedieu M, Basti M M, Styblo M, et al. Complexation of arsenic species in rabbit erythrocytes

[J]. *Chem Pes Toxicol*, 1994, 7(5):621.

- [26] Winski S L, Carter D E. Arsenate toxicity in human erythrocytes: characterization of morphologic changes and determination of the mechanism of damage [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 1998, 53(5):345.
- [27] Charoensuk V, Gati W P, Weinfeld M, et al. Differential cytotoxic effects of arsenic compounds in human acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 239(1):64.
- [28] 安艳,高增林. 砷作用机制研究进展[J]. *国外医学:卫生学分册*, 2001, 28(2):79.

[责任编辑 何伟]