

# 附子总碱提取物的急性 毒性实验研究

王 瑞<sup>1</sup>, 展晓日<sup>2</sup>, 乔延江<sup>3\*</sup>

(1. 山西中医学院中药系, 山西 太原 030024;

2. 杭州师范大学生物医药与健康中心,  
浙江 杭州 310012;

3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

附子生品毒性较大, 其中的乌头类双酯型生物碱既是主要毒性成分, 也是附子抗炎镇痛作用的主要有效成分<sup>[1]</sup>。目前文献中多是对乌头碱单体毒性的报道, 尚无生附子总生物碱提取物毒性的研究报道, 我们进行了总碱提取物的急性毒性实验。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 ICR 小鼠, 体重 18~20 g, 雌雄各半, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证编号: SCXX(京)2004-0005。

**1.2 药物与试剂** 附子生药, 采自四川江油 GAP 基地, 经北京中医药大学药系陈玉婷副教授鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的干燥子根, 由四川江油中坝附子科技发展有限公司加工制成生附片; 氨水、乙醚(分析纯, 北京北化精细化学品有限责任公司), DMSO(二甲基亚砜, (北京拜尔迪生物公司))。

将生附片粉碎, 过 60 目筛, 取样品粉末适量, 精密称定, 加入等倍量的浓氨水润湿 0.5 h, 再加入 40 倍量的乙醚, 密塞, 放置过夜, 超声提取 10 min, 滤纸过滤, 再以少量乙醚分次洗涤药渣, 过滤, 合并滤液和洗液, 旋转蒸发器中 30 °C 回收乙醚至少量, 药液转移至蒸发皿中, 40 °C 水浴挥干, 残渣加 2 mL DMSO 溶解, 并以 10% DMSO 水溶液定容至 20 mL, 得到含附子生药 0.164 7 g·mL<sup>-1</sup> 的附子总碱提取液。

## 2 方法

在预试验找出 0% 和 100% 致死剂量分别为 0.387 6 g·kg<sup>-1</sup> 和 1.372 g·kg<sup>-1</sup> 的基础上, 以 10% DMSO 水溶液将剂量按 1:0.65 的比例依次稀释, 得到含附子生药分别为 0.012 4, 0.019 1, 0.029 4, 0.045 2, 0.069 6 和 0.085 6 g·mL<sup>-1</sup> 的溶液。将 70 只小鼠适应性饲养 7 d 后, 禁食(自由饮水) 12 h 过夜。试验前称体重, 按体重随机分为空白组和给药组, 每

组 10 只, 雌雄各半。以 0.2 mL·10 g<sup>-1</sup> ig 给予不同浓度的药液, 空白组给予相同体积的 10% DMSO 水溶液。观察每组小鼠给药后的反应(包括皮肤、眼睛、皮毛、运动、摄食、饮水、排便、呼吸变化及中毒表现和死亡情况)。连续观察 14 d, 死亡动物及时尸检。

## 3 结果

急性毒性试验结果见表 1, 小鼠死亡时间分布见图 1。

表 1 急毒试验的各组给药剂量与小鼠死亡数(n=10)

组别	剂量(g·kg <sup>-1</sup> )	死亡数	死亡率(%)
1	0.248	0	0
2	0.382	1	10
3	0.588	3	30
4	0.904	7	70
5	1.392	8	80
6	1.712	10	100

将试验所得数据用 Bliss 法求得 LD<sub>50</sub> 为 0.753 g 附子生药/kg, 其 95% 的可信限为 0.597~0.940 g·kg<sup>-1</sup>。

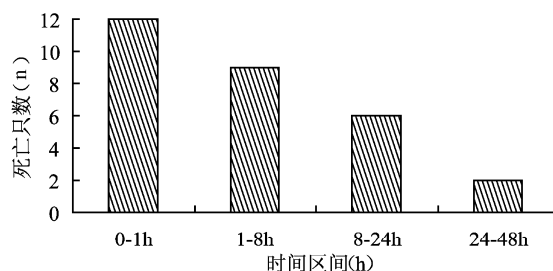


图 1 小鼠死亡时间分布图

## 4 讨论

在预试验中, 附子总碱提取液对小鼠的 0% 和 100% 致死剂量分别为 0.387 6 g·kg<sup>-1</sup> 和 1.372 g·kg<sup>-1</sup>。正式试验时, 最小给药浓度比预试验中 0% 致死剂量减小一个浓度, 最大给药浓度比预试验中 100% 致死剂量增加一个浓度。

因附子总碱提取物脂溶性较大, 以水或较低浓度的 DMSO 水溶液稀释, 总碱溶解性不好, 经多次试验, 选择 10% DMSO 水溶液作为溶剂和空白对照。

急性毒性试验不等于 LD<sub>50</sub> 测定, 急性毒性试验结果仅提供 LD<sub>50</sub> 值是不够的, 试验期间应详细记录动物的毒性反应情况和死亡动物分布, 尤其是中毒和死亡的发生时间、毒性反应的持续时间和恢复时间。附子中毒为急性中毒, 最快可使小鼠 5 min 内中毒死亡。2 h 之内死亡的小鼠数(14 只)接近整个急性毒性试验小鼠死亡数(29 只)的 50%。附子总生物碱提取物的急性毒性较大, 对雌雄小鼠的毒性没有差异。给药后, 若小鼠很快恢复活泼, 则不会再出现中毒症状。48 h 之内未中毒死亡的小鼠, 观察至第 14 d, 与空白组相对照, 除体重稍轻 1 g 左右之外, 其他各方面体征均无差异。

[收稿日期] 2008-11-11

[基金项目] 中医药疗效及安全性基本问题研究项目  
(2004BA721A11)

[通讯作者] \* 乔延江, Tel: (010) 84738601; E-mail: yjqiao@263.net

[参考文献]

- [1] 周远鹏. 附子及其主要成分的药理作用和毒性作用[J]. 药学学报, 1983, 18(5): 394.

## 综合疗法治疗颈椎病 31 例

霍俊杰\*

(河北省廊坊市中医院, 河北 廊坊 065000)

颈椎病是临床常见病, 又称颈椎综合征。该病发病率呈逐年增长的趋势, 严重地影响了患者的身体健康和生活质量。本文应用综合疗法治疗颈椎病, 取得了不错的疗效, 现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 31 例颈椎病患者选自我院 2008 年 5 月~2009 年 3 月骨伤科门诊, 根据病史、临床表现及辅助检查可确诊为颈椎病。其中男性 19 例, 女性 12 例, 年龄 25~70 岁, 平均 43.1 岁。病程 1 月~12 年, 平均 4.3 年。其中神经根型 13 例, 脊髓型 7 例, 椎动脉型 7 例, 交感型 2 例, 混合型 2 例。

**1.2 诊断标准** 根据 2004 年《中医病证诊断疗效标准》<sup>[1]</sup> ①有慢性劳损或外伤史。或有颈椎先天性畸形、颈椎退行性病变。②多发于 40 岁以上中年人, 长期低头工作者或习惯于长时间看电视、录像者, 往往呈慢性发病。③颈、肩背疼痛, 头痛头晕, 颈部板硬, 上肢麻木。④颈部活动功能受限, 病变颈椎棘突, 患侧肩胛骨内上角常有压痛, 可摸到条索状硬结, 可有上肢肌力减弱和肌肉萎缩, 臂丛牵拉试验阳性。压头试验阳性。⑤X 线正位摄片显示, 钩椎关节增生, 张口位可有齿状突偏歪, 侧位摄片显示颈椎曲度变直, 椎间隙变窄, 有骨质增生或韧带钙化, 斜位摄片可见椎间孔变小。CT 及磁共振检查对定性定位诊断有意义。

**1.3 治疗方法** ①针刺: 主穴: 颈椎夹脊穴、肩髃、肩井、天柱、合谷、曲池、风池、内关。配穴: 风寒湿甚者加大椎、风门, 肩背酸痛沉重者加肩外俞、肩贞, 上臂麻木加臂臑、外关, 血瘀甚者加膈俞、血海。针刺方法: 根据病情每次选取 3~5 穴, 针刺穴位常规消毒后进针 0.5~0.8 寸, 平补平泻法, 留针 30 min, 1 次/d, 10 次为 1 疗程, 连续治疗 3 个疗程。②推拿: 以滚推法放松背部及患侧上肢肌肉韧带, 弹拨按揉颈肩部肌肉, 滚揉两侧颈肩部、肩胛区, 捏拿两肩部, 以拇指点按阿是穴、风池、肩井、曲池、合谷、内关。持续 10 min, 手法由轻渐

重, 1 次/d, 10 次为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。③颌枕式颈椎牵引: 开始悬挂重量为 7 kg, 逐渐增加至 10 kg, 每次 30 min, 1 次/d, 10 次为 1 疗程, 连续治疗 1~2 个疗程。④经针刺、推拿及牵引治疗后予以中药外敷, 方药组成: 羌活 15 g, 独活 15 g, 威灵仙 12 g, 当归 12 g, 白芍 12 g, 桂枝 12 g, 赤芍 9 g, 川芎 9 g, 红花 9 g, 防风 9 g, 乳香 6 g, 没药 6 g, 制川乌 6 g。将上药共研细末作成糊状膏药每日外敷, 1 次/d, 10 次为 1 个疗程, 连续外敷 2 个疗程。于疗程结束后随访 1 年并进行疗效评估。

**1.4 疗效评价标准** 疗效评定标准参照《中药新药临床研究指导原则》进行评定。治愈: 原有各型病症消失, 肌力正常, 颈、肢体功能恢复正常, 能参加正常劳动和工作, 半年以上无复发。好转: 原有各型症状减轻, 颈、肩背疼痛减轻, 颈、肢体功能改善。无效: 症状和体征未见好转或加重。

### 2 结果

31 例颈椎病患者, 治愈 19 例 (61.3%), 好转 9 例 (29.0%), 无效 3 例 (9.7%), 总有效率为 90.3%。

### 3 讨论

颈椎病是颈椎骨关节炎、增生性颈椎炎、颈神经根综合征、颈椎间盘脱出症的总称, 是一种以退行性病理改变为基础的疾患。本病属中医学“痹证”范畴。治疗应解除对神经和血管等的压迫, 纠正椎体错位, 消除颈部肌肉痉挛, 恢复椎体内外平衡。

针刺可调节颈部的微循环状态, 改善脊髓、神经根、颈椎周围组织的营养和血液供应, 缓解肌肉痉挛, 减轻其对椎动脉的压迫及牵拉, 起到疏通经络的作用。推拿能纠正颈椎关节错位, 松解局部组织与神经根的黏连, 可消除肌肉的紧张, 促进血液循环, 纠正颈椎变形和关节错位。牵引可使颈项部肌肉放松, 使椎间隙增宽, 利于突出纤维环的回纳, 同时能使黏连松解, 从而解除对神经根和椎动脉的压迫和刺激, 改善脑的血液循环, 解除肌痉挛, 从而缓解颈痛、头晕、手麻等症状。中药外敷可温经祛寒, 活血通经, 行气活络, 消除局部组织及关节囊壁的炎症水肿, 通调全身气血, 促进组织的修复。

综上疗法治疗颈椎病, 体现了局部与整体治疗相结合、注重扶正祛邪治疗原则的中医整体观念思想。从整体上改善机体状态, 克服了单一方法治疗的缺陷, 提高了患者生活质量。

[参考文献]

- [1] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 186-189.

[收稿日期] 2009-04-16

[通讯作者] \* 霍俊杰, Tel: (0316) 2335024