

白及甘露聚糖的毒性研究

悦随士¹, 田河林¹, 李丽鸣¹

张延霞¹, 王新华¹, 韩建国²

(1 邯郸医学高等专科学校, 河北 邯郸 056029;

2 邯郸市药品检验所, 河北 邯郸 056001)

白及是兰科白及属植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的块茎, 为一重要的传统中药。白及甘露聚糖 (Bletilla Mannan) 是由白及块茎中提取的一种多糖类物质^[1], 实验证明, 白及甘露聚糖有可靠的局部止血作用, 并能在局部很快吸收, 是一种良好的可吸收性局部止血药^[2]。为了更全面地了解此药的毒性, 本实验观察了白及甘露聚糖的急性毒性和局部毒性。

1 材料

1.1 药品 白及甘露聚糖是一种多糖, 是由 4 分子甘露糖和 1 分子葡萄糖的比例组成的一种葡萄糖配甘露聚糖。其结构中还结合有少量的 Ca、Ba 和 Sr 等元素。其粘均分子量 2 881 000^[1], 特性粘数为 379.7, 比旋度为 -30°, pH 值为 6.4, 熔点为 257.2℃~260.0℃, 炽灼残渣为 1.0%。白及甘露聚糖粉由本教研室提取制得, 密封包装, 125℃干热灭菌, 用生

收稿日期: 2002-02-27

理盐水配制所需浓度; 明胶海绵, 上海中华制药厂出品。

1.2 动物 小白鼠, 昆明种, 雌雄兼用, 体重 18~22g, 由河北省实验动物中心提供; 家犬, 体重 15kg 左右, 市场购得, 饲养观察一个月, 健康无病。

2 方法与结果

2.1 急性毒性 设三种给药途径 (即静脉注射、腹腔注射和灌胃), 每一给药途径设 5~6 个剂量组, 每组 10 只小白鼠。给药后常规饲养并观察一周, 记录中毒症状及死亡数, 按综合计算法求得 LD₅₀^[3]。(见表 1、表 2)

表 1 小白鼠 iv 的 LD₅₀ 实验结果

组别	剂量(mg/kg)	对数剂量(X)	死亡率(p)	机率单位(Y)
1	800	2.9031	1.0	7.400
2	640	2.8062	0.6	5.025
3	512	2.7093	0.1	3.718
4	410	2.6183	0	2.600
5	328	2.5159	0	2.600

小鼠尾静脉注射后, 大部分在数分钟内死亡, 无明显挣扎。未死亡的小鼠给药后活动减少, 1~2 日后恢复正常; 腹腔注射给药后小鼠不吃不喝, 活动减少, 死亡时间约 2~4d。小鼠尾静脉注射的 LD₅₀ 为 595mg/kg, LD₅₀ 的 95% 可信区间为 583~608mg/kg; 小鼠腹腔注射的 LD₅₀ 为 804mg/kg, LD₅₀ 的可信区间为 700~907mg/kg; 由于白及甘露聚糖水溶液粘度极大, 其灌胃溶液受浓度所限未能测得 LD₅₀。当灌胃剂量为 2000mg/kg 时未见明显中毒症状, 无死亡, 因此其灌胃的最大

允许量为 2000mg/kg。

表2 小白鼠 ip 的 LD₅₀实验结果

组别	剂量(mg/kg)	对数剂量(X)	死亡率(p)	机率单位(Y)
1	1600	3.2041	1.0	7.400
2	1280	3.1072	0.8	5.842
3	1204	3.0806	0.7	5.524
4	820	2.9138	0.5	5.000
5	655	2.8162	0.4	4.747
6	524	2.7193	0.1	3.718

2.2 局部毒性 在麻醉状态下沿腹中线打开狗的腹腔,暴露肝脏,在肝的两个部位分别做一创面,在创面上分别敷上白及甘露聚糖粉剂和明胶海绵,确认无出血后关腹,常规饲养,并观察记录其有无中毒症状及其他异常表现,手术后7、15、30、45d分别剖腹探查实验狗,记录探查结果,并于创面与正常肝脏交界处切一块肝组织,中性福尔马林固定,常规做石蜡包埋切片,苏木素-伊红染色,镜检。

术后各犬无明显异常反应,摄食正常。9只狗中除一例皮肤切口有部分感染外,其他犬伤口均愈合良好。剖腹肉眼所见:用白及甘露聚糖的创面,在7天内伤口已完全愈合,创面有一层纤维膜,与膈肌接触面有轻微粘连,但容易分离,与其他组织无粘连。未见化脓性炎症和炎性增生,创面已不见白及甘露聚糖残留物;用明胶海绵的创面,与周围组织产生广泛粘连(大网膜、膈肌及其他肝叶等),粘连较牢固,剥离困难,强行剥离,可见剥离面出现不可自止的出血,术后30天仍能见到创面有明胶残留物。创面愈合良好,未见化脓及其他肉眼可见的炎性反应。镜检所见:白及甘露聚糖组,创面部位的炎性细胞浸润和纤维组织增生都不明显,与损伤未用药的肝创面无明显区别;明胶海绵组创面下有明显的中性白细胞浸润及炎性增生,炎性反应直至术后第45天仍然存在。术后30天镜下仍可见残留的明胶。

将白及甘露聚糖植入两条狗的脑中观察其对脑组织的影响。术后狗的活动自如,饮食正常,无明显功能障碍。15天后开颅探查,见肌肉与脑膜及脑组织形成粘连,镜检可见创面下有少量中性白细胞,细胞间有轻微水肿。30天后可见创面有坚韧的纤维组织粘连,不能明显分出层次,镜检无炎

性浸润及水肿。

两条狗的皮下埋入白及甘露聚糖粉,未引起肉眼可见的任何炎性反应。镜检表明15天白及甘露聚糖已全部吸收,局部反应非常轻微。

3 讨论

实验中发现经静脉注射给药的小鼠死亡很快,一般在注射后数分钟死亡,立即对其进行尸检,发现小鼠尾静脉和心脏充满了血栓。据资料报道,较高浓度的白及胶溶液进入血液循环后可迅速引起血栓形成^[4],这可能是引起小鼠死亡的主要原因;腹腔注射给药的小鼠死亡较慢,给药后不吃不喝,活动减少,在2~4d后死亡,立即对其剖腹探查,发现腹腔充满大量白及胶粘液,未发现明显的炎性反应。由于本品分子量较大,给药浓度较高,腹腔吸收较慢,大量的粘稠液体严重影响了小鼠的胃肠蠕动,这是否是导致死亡的原因,尚待进一步研究确定;灌胃给药组小鼠未见死亡,受药物浓度及给药量所限,未能测出其半数致死量,灌胃最大允许量为2000mg/kg。白及甘露聚糖口服给药毒性极小,可能是因为本品是一种多聚糖,口服后经消化酶作用分解为低聚糖或单糖,失去其原有特性,对全身的凝血机能无明显影响。

白及甘露聚糖对所接触的局部组织(如肝、脑、皮下组织等)无明显刺激性,不诱发感染性炎症,不影响创面愈合。与明胶海绵比较,白及甘露聚糖在用药局部吸收快,组织刺激性小。

以上实验表明,白及甘露聚糖静脉注射毒性大于腹腔注射,口服毒性较小,无明显局部毒性反应。

参考文献:

[1] 高俊德. 白及成分葡聚糖的研究(简报)[J]. 中药通报, 1982, 7(50): 30.

[2] 悦随士, 田河林, 李丽鸣, 等. 白及甘露聚糖对狗实验性肝损伤的止血研究[J]. 中华医学杂志, 1995, 75(10): 632-633.

[3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994, 204.

[4] 冯敢生, 颜小琼, 王丽雅. 一种新的栓塞材料——中药白及的实验性研究[J]. 肿瘤防治研究, 1985, 12(1): 33.