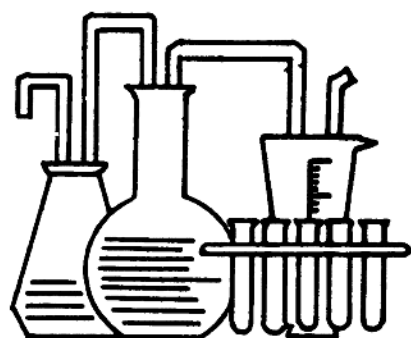


苦参研究资料



钢职工医院

1977

第一次印刷《苦参研究资料》

错误处	应改正为	页数及行数
① 硫数“5000”毫升	硫酸 50000 毫升	第六页第五行
② 两次共得白色“固体”	两次共得晶形固体	第六页倒数第八行
③ 再加入90毫升“乙醇”	再加入90毫升乙醚	第七页第十五行
④ 白色棱晶0.8“(”结晶 ₂)	白色棱晶0.8克(结晶 ₂)	第七页倒数第十五行
⑤ 苦参总“碱”	苦参总碱	第十一页表 3
⑥ 氧化苦参“碱”	氧化苦参碱	第十一页表 3
⑦ “治疗”甲组	预防甲组	第十三页图 6
⑧ “治疗”乙组	预防乙组	第十三页图 6
⑨ 治疗组	防治组	第十四页图 7
⑩ 有效倒数	有效例数	第十八页表 3

放 射 医 学

1977年第1期

目 录

苦参的研究

I. 苦参生物碱成份的研究

..... 中国医学科学院分院 第五研究室
酒泉钢铁公司职工医院6·26实验室 (1)

苦参的研究

II. 苦参生物碱对家兔升白作用的实验研究

..... 酒泉钢铁公司职工医院
中国医学科学院分院五室 (8)

苦参的研究

III. 苦参素临床升白作用的初步观察

..... 酒泉钢铁公司职工医院 (15)

苦参的研究

I. 苦参生物碱成份的研究

中国医学科学院分院第五研究室
酒泉钢铁公司职工医院6.26实验室

苦参是一种常用的中草药, 历代本草著作多有记述。它有“养肝胆气, 安五脏, 平胃气, 令人嗜食轻身, 定志益精, 利九窍, 除伏热肠辟, 止渴醒酒, 小便赤黄, 疗恶疮下部蠱”等作用¹。主要作为清热, 除湿, 杀虫, 利水之剂。

我们曾用苦参、胆草、姜黄、元胡四种中药制成全提取液治疗肝炎, 初步观察到对于改善症状或降低血谷丙转氨酶均有一定疗效。在进一步研究苦参的药理作用时, 从中发现苦参全提取液对正常家兔有一定升白作用, 因此, 用甘肃省天水地区药材公司供应的苦参提取了生物总碱(以下简称总碱), 经临床和动物实验证明对辐射引起的白细胞低下有一定的升白作用^{2, 3}, 因而对它的生物碱成份进行了研究。

由药材产地天水地区清水县城关公社采集标本, 经中国科学院植物研究所, 中国医学科学院药物研究所及甘肃师大植物分类研究室鉴定, 为豆科槐属植物苦参(*Sophora Flavescens* Ait.)。

苦参的化学成份的研究已有八十多年的历史。早在1889年, Nagai⁴就从苦参中分离出一种生物碱, 定名为苦参碱(Matrine)并确定了分子式。1928年Kondo⁵总

结前人的工作, 阐明苦参碱有 α -, β -, γ -, δ -型, 并发现在一定条件下, 可以互相转化。苦参碱较为满意的结构最早由Tsuda⁶提出, Ochiai⁷等人最终确定它是羽扇豆烷宁(Lupanine)的异构体。此后Ochiai等人⁸于1937年又从苦参中分离出另一种生物碱——氧化苦参碱(Oxymatrine), 并确定了它的结构。他们发现, 用磷酸、氢碘酸、二氧化硫或酸性碘化钾溶液, 可使氧化苦参碱转化为苦参碱, 后者用过氧化氢处理, 又得到氧化苦参碱。由此证明, 氧化苦参碱是苦参碱的N-氧化物。苦参碱(I)及氧化苦参碱(II)的结构见图1。

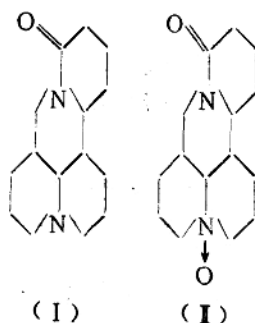


图1 苦参碱和氧化苦参碱的结构

1958年Bohlmann等⁹研究欧洲苦参, 1965年Okuda等¹⁰研究日本苦参, 除苦参碱和氧化苦参碱外, 他们又从中分离出了槐醇、甲基金雀花碱、鹰旋叶碱等六种新的微量生物碱。除生物碱外, Komatsu及Hatayama^{11~13}等从日本苦参中

还分离得到多种黄酮。

我们用生药经离子交换法提取总碱, 由于洗脱方式不同, 有甲、乙两法之分。甲法所得总碱又因浓缩时处理方法不同, 有A型和B型的区别。提取流程见图2。

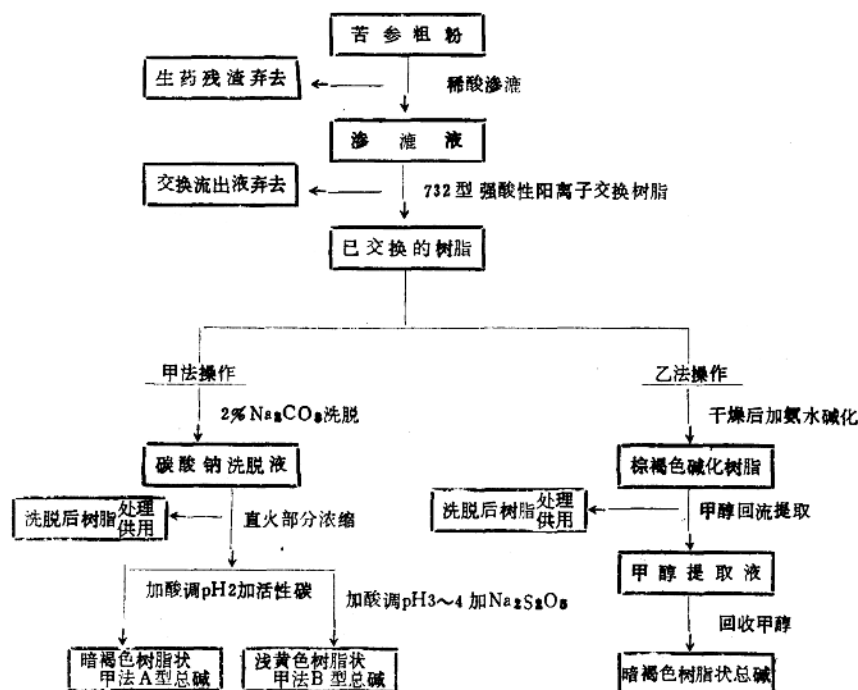


图2 苦参总碱提取流程

甲法和乙法所得总碱, 由于提取方法不同, 所含成份差异较大。甲法操作简便, 成本低, 但在强酸条件下采用直火浓缩, 并加入还原物质偏重亚硫酸钠, 因而很可能使原生药的成份发生化学变化。乙法操作较前者复杂, 但未加入其它还原物质, 也未直火浓缩, 较能反映原生药原有成份。将两法所得总碱与原生药酸水浸出液进行薄层层析, 氯仿-甲醇-氨水(15:

4:0.5)为展开剂, 碘化铋钾显色, 结果(图3)表明, 甲法A型和B型中各生物碱成份大体一致, 但与乙法所得总碱有较大差别, 乙法总碱与原生药中各生物碱成份比较接近。为寻求总碱中对辐射损伤引起白细胞低下的升白有效成份, 分别对甲、乙两法所得总碱的主要成份进行了研究。

取甲法(A型或B型)总碱首先用氯仿回流提取, 提取物通过碱性氧化铝柱层

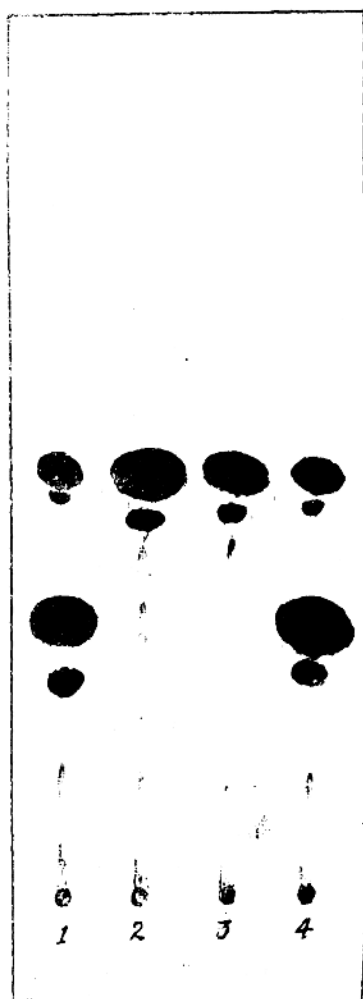


图3 总碱在硅胶G上的薄层层析

1. 生药酸水浸出液 2. 甲法A型总碱
3. 甲法B型总碱 4. 乙法总碱

析，氯仿为洗脱剂，分段收集，并用碱性氧化铝（未加粘合剂）薄层层析检查，根据显色点分为三个部分。其中第一部分回收氯仿后，得白色固体，用石油醚重结晶得白色针晶（结晶1，以总碱计收率2.5%）。该结晶在硅胶G薄层上呈一个单一斑点，

而且是甲法所得总碱的主要成份（图4，层析条件同前），熔点77℃，与文献报道的苦参碱熔点相同。元素分析与文献报道的苦参碱结果也一致。结晶1的苦味酸盐熔点48~126℃，氯铂酸盐熔点247~249℃，甲碘化物熔点240~243℃，与文献一致¹⁴。

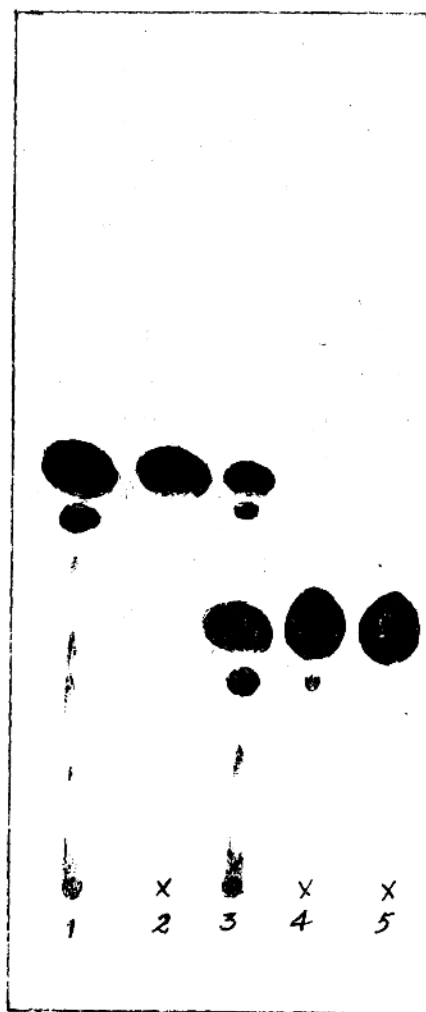


图4 单体在硅胶G上的薄层层析

1. 甲法A型总碱 2. 结晶1 3. 乙法总碱
4. 结晶2 5. 氯化苦参碱

其红外光谱(图5,溴化钾压片)有以下特征峰:2900厘米⁻¹, 2730厘米⁻¹(顺式-异喹啉), 1620厘米⁻¹(内酰胺C=O)。从而证明, 结晶1为苦参碱。

动物实验结果表明, 苦参碱对家兔辐射损伤引起的白细胞低下未见升白作用, 因此, 又对乙法总碱进行了分离。

取乙法总碱溶入氯仿溶液中, 加入6倍于氯仿量的乙醚, 析出浅黄针状结晶(结晶2), 以丙酮多次重结晶后得白色棱晶(以总碱计收率34%), 熔点160~162℃, 与文献报道的氧化苦参碱的熔点接近。从分离出结晶2的母液中, 用碱性氧化铝柱层析, 以乙醚-甲醇(20:1)为洗脱剂, 还分得了苦参碱(以总碱计收率8.3%)。

结晶2以碱性氧化铝进行薄层层析, 氯仿-苯-甲醇为展开剂, 碘化铋钾试剂显色, 显一个斑点, 用多种溶媒系统展开, 得到同样结果。改用硅胶G薄层层析, 以氯仿-甲醇, 氯仿-乙醇等溶媒系统为展开剂, 同样显一个斑点, 但在采用氯仿-甲醇-氨水(15:4:0.5)为展开剂, 在刚活化(105℃加热半小时)的硅胶G板上

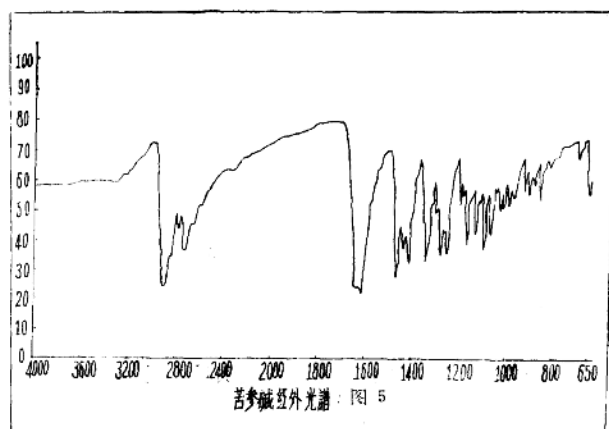
进行薄层层析, 除见到一个主要斑点外还有一个小的斑点(图4)。这表明结晶2不是一个单一成份。用石油醚、苯等多种溶剂结晶精制均未得到纯品。柱层分离也未获成功。

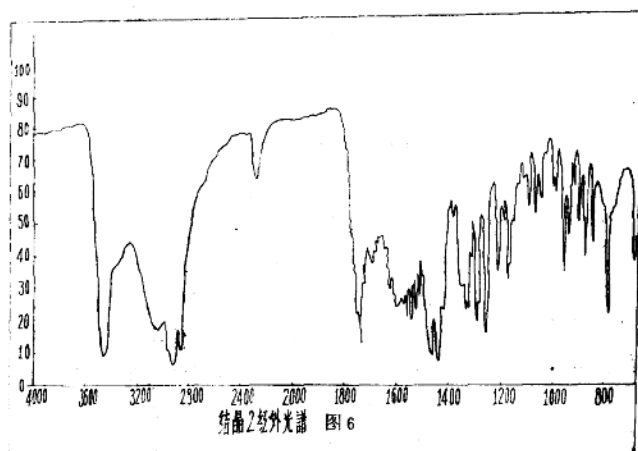
为了确定结晶2的主要成份是否就是氧化苦参碱, 我们将苦参碱进行氧化制得氧化苦参碱。

取苦参碱(结晶1)加过氧化氢于室温氧化, 得到白色固体物质, 用丙酮重结晶后得白色棱晶(收率74%), 熔点162~163℃, 与文献报道的氧化苦参碱(含 waters)相同, 其苦味酸盐熔点与文献报道也相同, 元素分析结果与氧化苦参碱的计算也一致, 其红外光谱(图6, 溴化钾压片)有以下特征峰: 1600厘米⁻¹(内酯C=O), 而无顺式-异喹啉的特征峰¹⁰。薄层层析结果显一个斑点(图4), 从而表明所得化合物为氧化苦参碱。反之将结晶2用酸性碘化钾还原, 所得产物在薄层层析时显一个斑点, 而且与苦参碱(结晶1)的层析结果完全一致, 由此可见, 苦参碱(结晶1)可通过氧化转变为氧化苦参碱, 而结晶2经过还原又得到苦参碱。

将氧化所得的氧化苦参碱与结晶2同时作薄层层析进行比较(图4), 并结合以上还原过程, 证明结晶2的主要成份为氧化苦参碱, 但是含有微量其它生物碱的氧化苦参碱。

通过动物实验及小量临床试用, 证明主要成份为氧化苦参碱的结晶2有一定的升白作用。但总碱可因提取方法不同, 氧化





结晶2红外光谱 图6

苦参碱的含量差异很大(参见图4)。为了保持总碱中升白有效成份的稳定,我们对总碱的备制作了进一步改进,其操作流程如图7所示。

改进后的操作过程,其提取及离子交换仍然沿用甲法操作,但改在弱碱性条件下,于80~85℃减压薄膜浓缩后,用稀硫酸调节pH6.5左右,加活性炭脱色后继续浓缩,在低温短时间内干燥,从而避免了有效成份的转化。

改进后的总碱经动物实验及临床试用,其升白效果不

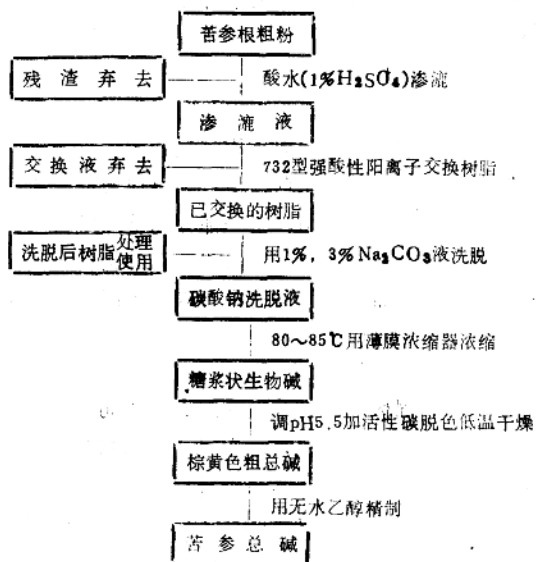


图7 改进后总碱的工艺流程

低于结晶2,收率约为3% (以生药计),而结晶2仅为0.6% (以生药计)。

改进后的总碱主要以水为溶剂进行提取,成本大为降低。通过硅胶G薄层层析(条件同前),表明该总碱成份与乙法成份相同,其中结晶2含量较高(图8)。

图8
改进后的总碱
及乙法总碱在
硅胶G上的薄
层层析

1. 乙法总碱
2. 改进总碱



实 验 部 份

一、苦参总碱的提取

1. 改进后的方法

取苦参25公斤粉碎至10~15目,用1%硫酸5000毫升浸润4小时,装入渗漉缸中。再加1%硫酸浸泡12小时后进行渗漉,直至渗漉液无生物碱反应(用碘化铋钾试剂检查)为止,共收集渗漉液160,000毫升。

渗漉液用吸滤法除去悬浮物,清液(pH3~4)通过已处理好的732型强酸性阳离子交换树脂(上海树脂厂生产,用量10公斤)进行交换,检查已交换的溶液应无生物碱反应(1克干树脂可交换相当于生药3.1克的渗漉液)。已交换的树脂用3%碳酸钠水溶液10,000毫升浸泡12小时,然后用1%碳酸钠溶液循环洗脱,直至洗脱液无生物碱反应(检查同前)。共收集洗脱液160,000毫升(pH7~8)。洗脱液置薄膜浓缩器于80~85℃左右减压浓缩至糖浆状,然后以稀硫酸调节pH6.5,加入总容量千分之五的活性炭脱色,所得糖浆状浓缩物铺于平底磁盘中,置鼓风干燥箱中于50~55℃干燥,得浅棕黄色粗总碱。粗总碱用无水乙醇溶解,过滤,乙醇滤液中加入总容量千分之五的活性炭脱色,减压回收乙醇,得棕黄色树脂状总碱750克。

2. 乙法

取苦参粉末5公斤,渗漉和离子交换操作同前。已交换的树脂(重1450克)加入25~28%浓氨水400毫升,充分拌匀后放置过夜。将已交换的树脂转入大型索式提取器中,加入2000毫升甲醇加热提取12小时,倾出提取液,再加入1500毫升甲醇重复提取一次,合并两次提取液。将提取

液减压蒸去甲醇,充分干燥后得棕褐色树脂状乙型总碱137克(收率2.7%)。

二、结晶1的分离

取甲型总碱(A或B型)10克减压干燥后,于索氏提器中,相继用石油醚、苯、乙醚和氯仿提取,每种溶媒均为100毫升,各提取1小时。提取液减压蒸去溶媒,得四部分提取物。其中石油醚、苯、乙醚的提取物极少。从氯仿中得淡黄色粘稠状提取物6克,然后将此提取物5克溶于少量氯仿中,以碱性氧化铝柱进行层析分离。层析柱:长35厘米,内径2厘米。吸附剂:碱性氧化铝(pH9.5, 100~200目,活度Ⅲ~Ⅳ级,上海试剂厂出品)100克。用氯仿洗脱,以自动收集器分段收集,每管10毫升。以碱性氧化铝(规格同前)作薄层层析(不加粘合剂)检查,氯仿-苯-甲醇(8:2:0.5)作展开剂,碘化铋钾试剂显色,开始有生物碱反应为第一管。

据根薄层结果合并成三部分:第一部分1~24管,第二部分25~30管,第三部分31~50管。

第一部分为无色溶液,第二部分为黄色,以上两部分均有很强生物碱反应,第三部分无色,生物碱反应极弱。薄层层析结果表明,第一部分为单一成份。将该部分减压浓缩后得浅黄色油状物,真空干燥器中放置即有白色固体析出。剩余母液继续放置又有浅黄固体析出,两次共得白色固体2.1克(以总碱计收率25%)。将固体以30毫升石油醚(沸点60~90℃)重结晶有白色针晶析出;母液浓缩后又得部分结晶,两次共得1.1克。碱性氧化铝薄层层析(方法同前),及硅胶G薄层层析(参见图4)均仅显一个斑点,熔点77℃,易溶于冷水、乙醇、甲醇、苯、氯仿。元

素分析: $C_{15}H_{24}N_2O$ 计算值 $C72.53\%$, $H9.74\%$, $N11.28\%$ 。实验值 $C72.27\%$, $H9.84\%$, $N11.20\%$ 。

三、结晶 2 的分离

取乙法总碱117克,加热溶于400毫升氯仿溶液中(分四次溶出),氯仿液放置冷却后加入1600毫升乙醚,有大量棕色胶状物析出。倾出棕黄色透明清液静置5分钟,又有少量棕色沉淀出现,再将透明清液转入另一容器中,再加入800毫升乙醚,溶液变浑浊呈乳白色,置冰箱4小时,有针状浅黄结晶析出,过滤得结晶32.5克。所得胶状物以甲醇溶解,减压下蒸去甲醇得树脂状物,然后加入30毫升氯仿加热溶解,再加入90毫升乙醇,有少许棕色胶状物出现,倾出清液继续加乙醚90毫升,冰箱中放置得浅黄针状结晶7.0克,合并两次结晶,共39.5克。取所得结晶2克,溶于40毫升丙酮中,并加少量活性炭脱色,趁热过滤,滤液置冰箱中4小时,棱柱结晶析出,结晶用丙酮重结晶两次,得白色棱晶0.8(结晶2),熔点 $160\sim 162^{\circ}C$,此即含少量杂质的氧化苦参碱。

分离氧化苦参碱后的母液减压蒸去部分溶媒后,得粘稠状流动物162克。取35克于碱性氧化铝(100克,规格同前)上进行柱层析(柱长136厘米,直径3厘米)湿法装柱,乙醚-甲醇(20:1)为洗脱剂,每10毫升收集一次,并用硅胶G薄层检查(条件同前)分段合并。其中第一部分(18~36)减压蒸去溶媒并于真空干燥器中放置后,得蜡状物7.5克,用石油醚重结晶,活性炭脱色,得白色针晶2.1克(以总碱计收率8.3%)。将此结晶与苦参碱标准品在硅胶G板上同时进行薄层层析,结果完全一致。

四、苦参碱的氧化和结晶 2 的还原

1. 苦参碱的氧化

苦参碱1克(熔点 $73\sim 74^{\circ}C$)加入3%过氧化氢20毫升,室温下($15^{\circ}C$)放置8天,以碱性氧化铝薄层层析检查(条件同前),氧化未进行完全,又于 $25^{\circ}C$ 下放置两天,再加入3%过氧化氢30毫升放置四天。将溶液蒸发至干,残渣溶于5毫升10%盐酸中,过滤,滤液再次减压浓缩(水浴 $50^{\circ}C$ 左右),浓缩后之粘稠物加入40% KOH 2.5毫升碱化,充分搅拌后,用氯仿提取(2.5毫升、10毫升 $\times 3$)。氯仿溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸去氯仿得粘稠液体,冷却后加入30毫升无水乙醚,析出白色固体,过滤干燥得白色粗品0.85克,用丙酮重结晶,得白色棱晶0.4克。熔点 $162\sim 163^{\circ}C$ 。硅胶G及碱性氧化铝薄层层析均只显一个斑点。元素分析: $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2O$ 计算值 $C63.8\%$, $H9.2\%$, $N9.9\%$ 。实验值 $C63.3\%$, $H9.81\%$, $N9.65\%$ 。

2. 结晶 2 的还原

5毫升饱和碘化钾溶液(127.5克碘化钾溶于100毫升蒸馏水中)用1毫升10%盐酸酸化,加入0.2克结晶2。所得棕色溶液于水浴上加热30分钟,然后减压蒸干,残渣溶于5毫升水中,用40% KOH 0.5毫升碱化,以乙醚提取(10毫升 $\times 4$),碱性氧化铝薄层检查显一个斑点,与苦参碱标准品(结晶1)对照,位置完全一致。

参 考 资 料

1. 本草纲目(校点本):人民卫生出版社,卷十三777,1959。
2. 酒泉钢铁公司医院:内部资料,1974,10。

3. 酒泉钢铁公司医院: 内部资料, 1975, 12.
4. Nagai N and Tahara Y: J Pharm Soc Japan 9: 54, 1889.
5. Kond H: Arch Pharm 266: 1, 1928.
6. Tsuda K: Ber 69: 429, 1936.
7. Ochiai E et al: J pharm Japan 59: 705, 1939.
8. Ochiai E and I to Y: 71: 938, 1938.
9. Bohlmann F et al: Ber 91: 2 189, 1958.
10. Okuda S et al: Chem Pharm Bull 13: 482, 1965.
11. Komatsu M et al: Yakugaku Zasshi 91: 463, 1970.
12. Hatayama K and Komatsu M: Chem Pharm Bull 10: 2126, 1971.
13. Kyogaku K et al: Chem Pharm Bull 21: 2733, 1973.
14. Briggs LH and Ricketts J: J Chem Soc 1795, 1937.

苦参的研究

Ⅱ. 苦参生物碱对家兔升白作用的实验研究

酒泉钢铁公司职工医院

中国医学科学院分院五室

苦参是常用的中草药,系豆科槐属植物 *Sophora Flavescens* Ait,药用其地下根,民间应用已有悠久的历史,早在公元一、二世纪《神农本草经》就有记载,列为中品,有养肝胆气,安五脏,平胃气,令人嗜食轻身,定志益精,利九窍,除伏热肠辟,止渴醒酒,小便赤黄,疗恶疮,治疥杀虫等功效,历代本草著作亦有记述,並有所发展^(1'2)。

近代曾报导苦参有利尿⁽³⁾,抑制皮肤真菌⁽⁴⁾,抗实验性心律不齐⁽⁵⁾,治疗实验性胃溃疡⁽⁶⁾等作用。小岛良平等⁽⁷⁾报告,苦参提取物氧化苦参碱,可防止小白鼠因丝裂霉素C所致的白细胞减少症。中医研究院⁽⁸⁾曾报道氧化苦参碱对环磷酰胺所致小鼠白细胞减少症可能有一定疗效。我们在观察苦参的药理作用时,发现它对家兔外周血白细胞计数有提升倾向。因此,研究了苦参总碱对正常家兔外周血白细胞的影响,证明苦参总碱有升高白细胞的作用。在此基础上,观察了苦参生物碱的主要成分氧化苦参碱对正常家兔的升白作用,并与目前临床应用的升白药

鲨肝醇进行了初步比较。

为了了解苦参对辐射引起的白细胞减少症的作用,我们观察了苦参生物总碱、氧化苦参碱、苦参碱对家兔经X线和⁶⁰钴γ射线全身照射所引起的白细胞减少症的预防、治疗和防治效果。此外,还初步观察了药物毒性。

实 验 方 法

实验选用杂种家兔80只,体重2公斤左右,雌雄兼用。动物用深部X线治疗机600伦全身照射(距离50厘米、剂量率12.6伦/分)或用⁶⁰钴γ源500伦全身照射(剂量率31伦/分、或120伦/分)。实验分组及给药方法见表1。药物来源见苦参的研究第一报。

每日或隔日晨空腹自耳缘静脉取血,进行白细胞计数,同时测直肠体温。除正常动物苦参总碱组观察18天,预防组观察2周外,其余均观察30天。

表1 实验分组及给药方法

实验分组	药物名称	药物剂量 (毫克/公斤)	给药途径	给药时间	照射剂量	剂量率	动物数
正常动物升白组	苦参总碱	30	静脉	每日1次			2
		60	肌注				2
	生理盐水	1毫升/公斤	肌注	连续2天			2
	氧化苦参碱	100	肌注	每日1次			5
	鲨肝醇	30	灌胃				5
	生理盐水	1毫升/公斤	肌注	连续7天			5
治疗组	苦参总碱	100	肌注	白细胞计数降至4000/毫米 ³ 以下每日1次连续10天	X线 600伦	12.6伦/分	6
	生理盐水	1毫升/公斤					5
	氧化苦参碱	100					8
	生理盐水	1毫升/公斤					8
	苦参碱	20					3
	生理盐水	1毫升/公斤					3
预防组	苦参总碱	60	肌注	(甲)照前每日1次连续2天	X线 600伦	12.6伦/分	2
				(乙)照前半小时			2
	生理盐水	1毫升/公斤		每日1次连续2天			2
防治组	氧化苦参碱	100	肌注	每日1次照前连续3天, 照后连续7天	60钴 γ 源 500伦	120伦/分	5
		100				31伦/分	5
	生理盐水	1毫升/公斤				120:31伦/分	5:5

实验结果

碱后, 出现步态不稳, 呼吸、心跳急促, 惊厥, 最后呼吸停止死亡。

一、毒性实验

1. 急性毒性实验

半数致死剂量测定 (寇氏法) 选用昆明种小鼠, 每组10只动物, 腹腔注射。实验结果见表2。

小鼠腹腔注射致死剂量的苦参总碱或氧化苦参

2. 连续给药毒性初步观察

实验选用昆明种小鼠, 雌雄兼用。苦

表2 急性毒性实验结果

药物名称	给药途径	绝对致死剂量 (毫克/公斤)	最大耐受剂量 (毫克/公斤)	半数致死剂量 LD ₅₀ (毫克/公斤)
苦参总碱	腹腔注射	781	256	546.6±65.43
氧化苦参碱	腹腔注射	781	256	571.2±48.84

参总碱和氧化苦参碱均以蒸馏水溶解,连续腹腔注射10天,每天1次,以动物死亡

数及体重变化为指标,摸索连续给药的参考剂量。实验结果见表3。

表3 连续给药毒性实验结果

药 物 名 称	剂 量 (毫克/公斤)	给 药 次 数	观 察 天 数	动物数	平均体重(克)		死亡数
					给药前	给药后	
苦参总碱	100	10	15	15	21	22	0
氧化苦参碱	100	10	15	20	22	23	1

从表2、3可以看出,苦参总碱与氧化苦参碱毒性近似,小鼠腹腔注射最大耐受量均为~250毫克/公斤。以100毫克/公斤(2/5最大耐受量)连续给药10天,氧化苦参碱组动物死亡1只,动物已显毒性反应。

二、苦参总碱、氧化苦参碱对正常家兔的升白作用

1. 苦参总碱对正常家兔的升白作用: 结果见图1。

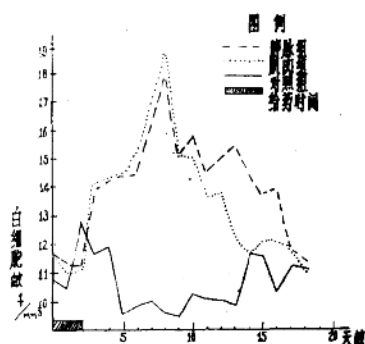


图1 苦参总碱对正常家兔的升白作用

从图1看出静脉注射组自给药后第1天白细胞计数即显著升高,直至给药后第16天基本恢复正常。白细胞计数的峰值出现在给药后第6天,与自身给药前正常值相

比,升高64%,其余,大致保持在14000/毫米³以上。肌肉注射组给药后第1天白细胞计数示显著升高,至给药后第11天基本恢复正常水平。白细胞计数峰值出现在给药后第6天,与自身给药前正常值相比升高61%;给药后,白细胞计数保持在14000/毫米³左右,大约维持10天。对照组白细胞计数,自给予生理盐水后第1天直至实验结束,均波动在11000/毫米³左右。

根据白细胞计数动态曲线分析,苦参总碱在静脉注射或肌肉注射时升白作用的显效时间,峰值出现时间及白细胞维持在较高水平时间相似。

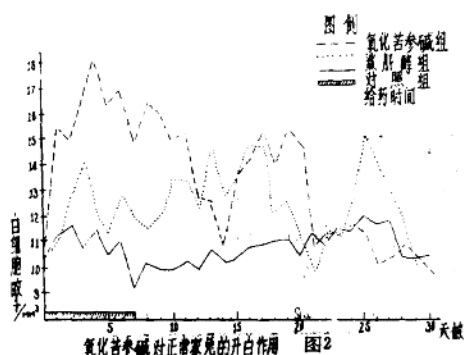
将给药组各日白细胞均数分别与对照组各日白细胞均数作显著性测验, $P < 0.001$ 。

动物体温无显著变化,基本正常。

2. 氧化苦参碱对正常家兔的升白作用及其与鲨肝醇作用的比较结果见图2。

首次给药后,白细胞计数即从10500/毫米³增至15000/毫米³以上,于首次给药后第12天开始下降,第19天降至原水平。相继又出现一短暂的上升峰,至首次给药后第20天恢复至正常水平。白细胞计数峰值出现在首次给药后第4天,与自身给药前相比升高72%。

将氧化苦参碱组与对照组各日白细胞



均数作显著性测验, $P < 0.001$

鲨肝醇组, 于首次给药后第3天白细胞计数从10600/毫米³增至14000/毫米³左右, 直至首次给药后第16天均保持在13000/毫米³左右, 到首次给药后20天恢复至原水平。此后, 再次出现一个上升峰, 然后又恢复至原水平。白细胞计数峰值与自身正常值相比升高46%。

鲨肝醇组与对照组各日白细胞均数作显著性测验。 $P < 0.005$ 。

生理盐水对照组, 白细胞计数经30天观察无显著差异, 基本保持在11000/毫米³左右, 综上所述结果鲨肝醇对正常家兔的升白效果似不如氧化苦参碱好, 但鲨肝醇的剂量不一定为家兔的最适剂量, 且仅此一次实验, 故难作出结论。

氧化苦参碱对正常家兔升白作用的显效时间, 维持时间及白细胞计数峰值与苦参总碱比较, 在首次给药后的18天内是近似的。

三、苦参总碱, 氧化苦参碱, 苦参碱对家兔经X线600伦照射后引起的白细胞减少症的治疗作用

基尔曼^[9]综述了急性全身照射对人及各种动物中性粒细胞系统效应的规律性变化。在大剂量致死照射后, 粒细胞计数降到很低水平, 直到动物死亡; 在亚致死剂量照射后, 继中性粒细胞减少之后, 又出现粒细胞计数的逐渐增多, 进而恢复正常水平; 若照射剂量介于两者之间, 则白细胞计数动态曲线呈时相性变化, 即延缓相、第一次耗减相、暂时性上升相、第二次耗减相、恢复相。实验中对对照组白细胞计数呈时相性变化, 照射后又曾发生3例死亡; 因此, 照射剂量可能已接近致死剂量, 现将各组结果分述于后。

1. 苦参总碱治疗组

苦参总碱治疗组各日白细胞计数均高于对照组, 见图3。将治疗组各时相白细

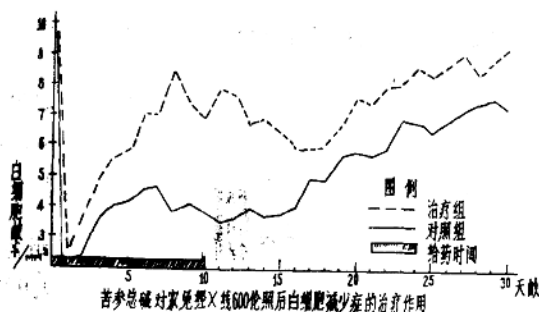


图3

胞均数与对照组各时相白细胞均数作显著性测验, $P < 0.001$ 。

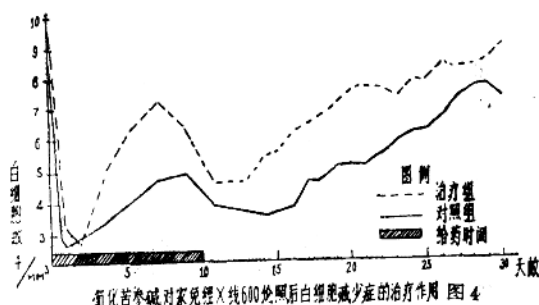
从图3看出自治疗5天后到实验结束, 给药组白细胞计数基本保持在6000/毫米³以上, 对照组直到第22天白细胞计数方恢复至6000/毫米³。

治疗组白细胞动态曲线暂时性上升相峰值比对照组暂时性上升相峰值高82%; 第二次耗减相最低值, 治疗组比对照组高

约50%，实验结束时，治疗组白细胞计数达9150/毫米³，对照组为7200/毫米³。

2. 氧化苦参碱治疗组

氧化苦参碱治疗组各日白细胞计数均高于对照组（见图4）。将治疗组各时相白细胞均数与对照组各时相白细胞均数做显著性测验 $P < 0.001$



白细胞动态曲线的暂时性上升相白细胞计数峰值治疗组较对照组高50%，第二次耗减相持续时间，治疗组为3天，对照组6天；第二次耗减相白细胞最低值，治疗组较对照组高22%。

白细胞恢复时相，治疗组于给药结束后第7天达6000/毫米³以上，而对照组则于第14天达6000/毫米³水平。

3. 苦参碱治疗组：

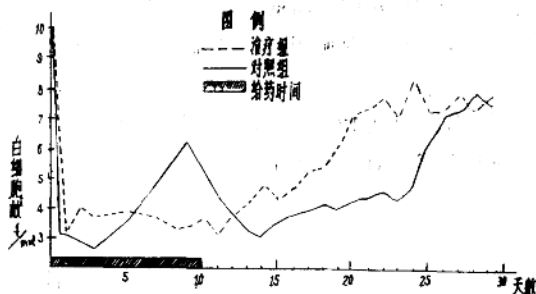
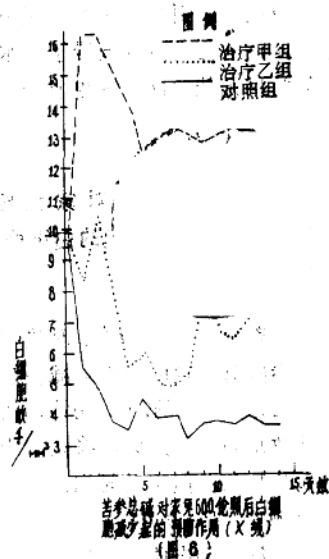
在给予苦参碱的过程中，可见白细胞计数低于对照组（见图5），仅为3000/毫米³~4000/毫米³。第二次耗减相最低值，治疗组与对照组均为3100/毫米³。白细胞恢复时相后期可见治疗组白细胞计数较对照组为高。

实验结果表明，苦参总碱，氧化苦参碱对家兔经X线

600伦全身照射后所致的白细胞减少症均具有治疗作用；而苦参碱则未见治疗效果。

四、苦参总碱对家兔经X线600伦照射后白细胞减少症的预防作用

结果见图6。预防甲组给药两天后白细胞计数显著升高，达16000/毫米³，在此基础上照射，白细胞计数仍高于照射前水平。而对



苦参碱对家兔经X线600伦照射后白细胞减少症的治疗作用 图5

照组照射后白细胞计数显著降低, 实验组各时相白细胞均数与对照组各时相白细胞均数作显著性测验, $P < 0.001$ 。

预防乙组动物白细胞计数虽呈辐射损伤动态变化, 但白细胞计数最低水平仍保持在 5000/毫米³ 左右。将实验组各时相白细胞均数与对照组各时相白细胞均数作显著性测验 $P < 0.001$ 。本实验仅观察了 14 天, 因此, 未见白细胞计数 30 天内全过程时相变化。

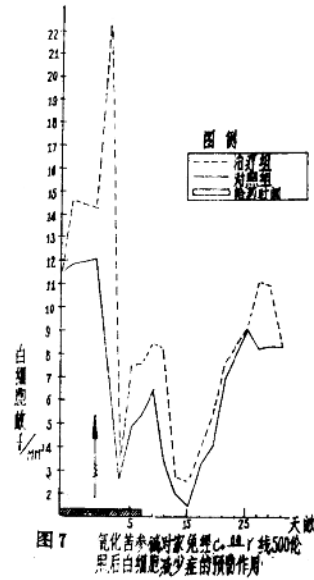
实验表明, 苦参总碱对家兔经 X 线 600 伦全身照射后引起的白细胞减少症有预防作用, 特别是当白细胞居于高水平时进行照射效果尤佳, 这一现象值得注意, 有待进一步验证。

五、氧化苦参碱对家兔经⁶⁰钴 γ 源 500 伦全身照射后引起的白细胞减少症的防治作用

在剂量率为 31 伦/分 时进行照射则氧化苦参碱对出现的白细胞减少症显示一定的防治效果 (见图 7)。防治组各时相白细胞计数均高于对照组。将防治组各时相白细胞均数与对照组各时相白细胞均数作显著性测验, $P < 0.01$ 。

白细胞动态曲线的延缓相, 暂时性上升相防治组明显高于对照组, 延缓相防治组白细胞峰值较对照组高 80%, 暂时性上升相白细胞峰值较对照组高约 31%, 恢复相无显著改善。

但在剂量率为 120 伦/分, 进行照射时未见氧化苦参碱有防治作用。



讨 论

一、本实验表明, 苦参总碱及其主要成分氧化苦参碱对正常家兔有明显的升高外周血白细胞数的作用。苦参总碱对家兔经 X 线 600 伦全身照射所致白细胞减少症具有显著的治疗作用。药物显效较快、停药后, 在所观察的 20 天内仍保持一定的药物活性。值得指出的是, 白细胞动态曲线的第二次耗减相 (相当于放射病极期), 白细胞计数仍保持在 6000/毫米³ 左右, 恢复时相出现也较早。

我们的初步实验表明氧化苦参碱对小鼠 S-180 移植肉瘤有一定的抑制作用⁽¹⁰⁾。这与自山豆根中提取的氧化苦参碱对实验性肿瘤有抑制作用的报导是一致的⁽¹¹⁾。这些实验尽管还不能得出氧化苦参碱具有显著抗癌作用的结论, 但初步印象该药可能不致刺激肿瘤细胞增生。苦