

雷公藤内酯对小鼠和犬的一些毒性

郑幼兰 叶聚荣 林大杰 (福建省医药研究所, 福州)
林鲁杰 朱军宁 (武汉军区总医院, 武昌)

提要 小鼠 iv 雷公藤内酯急性 $LD_{50} = 0.8 \text{ mg/kg}$, ip $LD_{50} = 0.9 \text{ mg/kg}$ 。12 只犬分 20, 40, 80, 160 $\mu\text{g/kg}$ 4 个剂量组, 每日 iv 1 次, 连续 7 d。致死原因主要是心和肝脏损害。40 和 80 $\mu\text{g/kg}$ 显示心脏、造血和胃肠可逆性毒性反应。20 $\mu\text{g/kg}$ 无毒性发现。犬停药后 6 周未见重大迟发反应。

关键词 雷公藤内酯; 心; 肝; 胃肠道

雷公藤根的水提物会毒害动物的心肌⁽¹⁾, 并能引起动物心、肝的出血与坏死⁽²⁾。雷公藤内酯(triptolide)是从卫矛科雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)植物中分离的一种二萜内酯三环氧化合物, 对小鼠白血病 L1210, P388, L615 以及人体鼻咽癌 KB 细胞均有明显的抑制作用^(3,4)。本文试验雷公藤内酯对小鼠和犬的一些毒性, 供临床参考。

材 料

雷公藤内酯系福建省医药研究所和武汉军区总医院雷公藤植化组分别从福建和湖北雷公藤根皮中提取, 经中国科学院昆明植物研究所红外光谱核磁共振等鉴定。溶于 20% 丙二醇内, 配成 200-400 $\mu\text{g/ml}$ 溶液, 高压灭菌, $\text{pH} = 4$ 。

方 法 和 结 果

一、小鼠毒性实验 用 18-22 g 小鼠, ♀ ♂ 各半, 分为 5 组, 每组 10 鼠。在室温 14°C, 以不同剂量分别 iv 或 ip 1 次, 观察 1 周死亡

率。按顾氏法⁽⁵⁾测得雷公藤内酯 iv LD₅₀ = 0.8 (95%可信限 0.6-1.1) mg/kg。ip LD₅₀ = 0.9 (0.6-1.1) mg/kg。死前中毒症状有活动减少, 不食, 拉稀, 肢体抽搐, 呼吸微弱继而停止, 剖胸多数见心搏已停止。死亡多在给药后 1-2 d。

二、家犬毒性实验 家犬 12 只, 体重 8-12 kg, 分 20, 40, 80, 160 μg/kg 四个剂量组, 每日 iv 缓注 1 次, 连续 7 d。给药前、后测定血象, 骨髓象⁽⁶⁾, 心电图和肝、肾功能。死后作病理切片检查, 肝组织加做冰冻切片, 以确定是否有脂肪变性。

结果发现雷公藤内酯 20 μg/kg 剂量组的各项指标均无改变。40 μg/kg 给药 2-3 d 后出现厌食, 个别犬出现白细胞和血小板减少(表 1)

表 1 雷公藤内酯 (qd × 7 d) 对犬外周血象和骨髓机能的影响

每天剂量 (μg/kg)	犬号	性别	处死日期(d)	血红蛋白 g%	红细胞 万/mm ³	白细胞 个/mm ³	血小板 万/mm ³	骨髓抑制
20	1	♂	9	11.5	484	12450	23.0	—
	2	♀	45	12.5	516	9700	29.9	—
	3	♀	9	12	522	6250	1.44	—
40	4	♂	45	11.9	497	16800	9.2	—
	5	♀	15	12	754	7100	18.4	—
	6	♂	45	11.5	712	8000	23.1	—
	7	♀	11	11	504	13000	24.0	—
80	8	♂	45	12.7	522	12450	14.8	—
	9	♀	15	11	642	8150	19.7	—
	10	♀	45	12	687	10800	19.7	—
60	11	♂	7*	8.5	381	4400	11.4	卅
	12	♀	45	9.5	384	6100	11.5	卅

* 中毒死亡给药前测定数据范围: Hb: 10.9-13.7g%; RBC: 468~834万/mm³ WBC: 9900~14800个/mm³; 血小板 17.2~32.9万/mm³

讨 论

本实验表明雷公藤内酯中毒的主要靶器官是心、肝和胃肠道, 致死剂量 160 μg/kg 还会使骨髓受抑。心肌损害能为 ST-T 异常和形态改变所证实。肝脏损害也能为 SGPT 增高和形态改变所证实。因而可把毒性致死原因初步归咎于心和肝脏损害。胃肠症状多数是可逆的, 因而临床用药主要注意心、肝和造血系统毒性。

Goldsmith 等认为可用最敏感动物(猴或犬)的低毒剂量(TDL)的 1/3(mg/m²) 做为临床初试剂量⁽⁷⁾。雷公藤内酯的 TDL 为 40 μg/

SGPT 增高和 T 波异常。80 μg/kg 反应加剧, 半数以上的犬出现上述反应, SGPT 增高 200 U 以上, 并有腹泻。但在停药后各种症状迅速好转。160 μg/kg 最为严重, 体重减轻, 眼结膜充血, 拉血便, ST 段压低, 红细胞和血红蛋白减少, 骨髓受抑。如*11 犬骨髓有核细胞增生重度减低, 粒细胞系统和红细胞系统明显受抑, 骨髓中非造血细胞成分比例增高, 细胞形态不规则, 变形, 胞浆中出现空泡。*12 犬骨髓有核细胞增生减低, 晚幼粒细胞以上仅占 2.15%, 原粒和早幼粒细胞未见。心肌出现较为明显颗粒变性, 肝脏灶性坏死, 但无脂肪变性。其他实质脏器未见特殊病理改变。各组肾功能(NPN)检查均无异常。

kg, 约合 800 μg/m², 其 1/3 为 267 μg/m², 按 60 kg 身高 1.7 m 体表面积为 1.68 m², 每次给药量是 425 μg。临床已试用 4 人, 未见毒性反应。

致谢 福建省人民医院和武汉军区总医院血液病研究室, 病理科、生化室以及祁建生、许秀敏同志协助完成犬骨髓片、病理检查和肝肾功能测定。

参 考 文 献

- 1 Yang TW (杨大荒). *Chin Med J* 1941 Sep; 60 (3): 222
- 2 徐英含、石秋念、浙江医学院学报 1958 年 12 月; 1 (4): 365
- 3 Kupchan SM, Court WA, Dailey RG Jr, Gil-

- more CJ, Bryan RF. *J Am Chem Soc* 1972 Oct 4; 94 (20): 7194
- 4 云南省植物研究所植物化学研究室、河南省医学科学研究所药理室. 科学通报 1977 年 10 月; 22 (10): 258
- 5 顾汉硕. 生物检定讲义. 第 1 版. 上海: 科技卫

- 生出版社. 1958: 54 & 73
- 6 杨家宽、冯志雄、周莲芳、朱德川、张鸿寿. 天津医药杂志(输血及血液学附刊) 1964 年 11 月; 2 (4): 340
- 7 Goldsmith MA, Slavik M, Carter SK. *Cancer Res* 1975 May; 35 (5): 1354

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 70—72

SOME TOXICITIES OF TRIPTOLIDE IN MICE AND DOGS

CHENG You-lan, YE Ju-rong, LIN Da-jie

(*Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences of Fujian, Fuzhou*)

LIN Lu-jie, ZHU Jun-ning

(*Department of Pharmacology, General Hospital of Wuhan Corps, Wuchang*)

ABSTRACT Triptolide is one of the antileukemic principles isolated from *Trypterygium wilfordii*. The acute LD₅₀ of triptolide in mice = 0.8 mg/kg iv and 0.9 mg/kg ip.

Twelve dogs were given iv 20, 40, 80 or 160 µg/kg daily for 7 d. The major target organs of toxicity were heart, liver and gi tract. The lethal dose (160 µg/kg) depressed the hematopoietic system of bone mar-

row. Toxic doses low and toxic doses high were found to be 40 and 80 µg/kg, respectively. The toxicities on heart, hematopoietic system and gi tract were reversible. No toxicity was found after 20 µg/kg. Delayed toxicity was absent in 6 weeks after withdrawal of triptolide.

KEY WORDS triptolide; heart; liver; gi tract