

# 披针叶黄华总生物碱对小鼠的毒性<sup>\*</sup>

朱忠珂<sup>1</sup>, 赵宝玉<sup>1</sup>, 何生虎<sup>2</sup>, 周云凤<sup>1</sup>, 曹光荣<sup>1</sup>

(1 西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨陵 712100; 2 宁夏大学 农学院, 宁夏 银川 750000)

**[摘 要]** 用醇溶剂法提取了披针叶黄华总生物碱, 并采用给小鼠口腔灌服的方法对该生物碱进行了毒性试验。结果表明, 300 mg/kg 剂量 1 次灌服, 2~3 min 可使受试小鼠全部死亡; 每日 200 mg/kg 剂量 1 次灌服, 7~15 d 可使受试小鼠全部致死; 每日 1 次灌服剂量分别为 50, 75, 100, 125, 150 mg/kg 时, 均在 60 d 内使受试小鼠全部致死。每日 1 次灌服剂量为 50 mg/kg 的小鼠剖检结果: 以实质器官充血、出血为主; 组织学变化呈现心脏纤维肿胀, 肌浆内出现多量红色细小颗粒, 间质毛细血管充血; 肝细胞肿大, 胞浆内出现大小不等、多少不一的空泡; 脾脏白髓的脾小体和中央动脉淋巴套增生, 淋巴细胞增多, 红髓的脾窦和髓索轻度充血; 肺脏血管充血; 肾小球血管丛轻度充血, 近曲肾小球上皮细胞肿胀, 管腔狭窄或空气堵塞等。

**[关键词]** 披针叶黄华; 生物碱; 毒性; 小鼠

**[中图分类号]** S859.81; S865.1<sup>+</sup>30.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9387(2003)02-0025-04

披针叶黄华(*Themopsis lanceolate* R. Br) 俗称牧马豆, 为豆科野决明属(*Themopsis*) 多年生草本植物。在我国主要分布于东北、华北及陕西、宁夏、甘肃、青海、新疆、西藏、四川等省区<sup>[1~3]</sup>。据《中华本草》<sup>[4]</sup>报道, 全草可供药用, 有兴奋呼吸、祛痰、止咳等功效。高文运等<sup>[5~8]</sup>报道, 披针叶黄华富含喹诺里西啶生物碱, 主要有臭豆碱(A nagyri ne)、黄华碱(*Themopsis*)、鹰爪豆碱(*Sparteine*)、N-甲基金雀花碱(*N-methylcytisine*)、羽扇豆碱(*Lupanine*)等<sup>[6~8]</sup>。有关披针叶黄华的毒性问题, 资料记载说法不一, 有些认为有毒, 牲畜采食或误食后可引起中毒<sup>[5~6]</sup>; 有些认为是牧草<sup>[1]</sup>。本研究提取了披针叶黄华生物碱, 并进行了其对小鼠的毒性试验, 复制中毒病理模型, 以期为进一步研究披针叶黄华中毒机理及防治提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验材料

披针叶黄华于 2000-10 采集于宁夏自治区盐池县草场, 自然干燥后, 运回西北农林科技大学, 粉碎置阴凉干燥处备用。昆明种小鼠 28 只, 购自中国人

民解放军第四军医大学动物试验中心, 体重 24~40 g。主要试剂有氯仿(分析纯, 批号 901031, 天津泰精细化学品有限公司生产), 氨水(分析纯, 批号 980902, 西安化学试剂厂生产)。所用仪器有 A 0-820 型组织切片机, 美国 AO 公司生产; FA 1104 型电子天平, 上海天平仪器厂生产。

### 1.2 试验方法

1.2.1 披针叶黄华生物碱的提取 采用醇类溶剂提取法, 提取流程见图 1。

1.2.2 小鼠急性毒性试验 取小鼠 4 只, 按 300 mg/kg 剂量 1 次灌服披针叶黄华总生物碱水溶液, 灌服后观察小鼠的临床表现, 记录中毒症状和死亡时间。

1.2.3 小鼠慢性毒性试验 取小鼠 24 只, 随机分成 6 组, 每组 4 只。分别按每日 50, 75, 100, 125, 150, 200 mg/kg 剂量, 于每天清晨灌服 1 次披针叶黄华总生物碱水溶液, 灌服后每天观察临床表现, 每 10 d 测体重 1 次, 记录其中毒表现、死亡时间。对于死亡小鼠立即剖检, 观察病理表现, 并取心、肝、脾、肺、肾及淋巴结等组织, 用体积分数 10% 福尔马林溶液固定, 石蜡包埋 HE 染色, 观察组织学变化。

\* [收稿日期] 2002-05-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(39770571)

[作者简介] 朱忠珂(1977-), 男, 河南正阳人, 在读硕士, 主要从事家畜中毒病及营养代谢病研究。

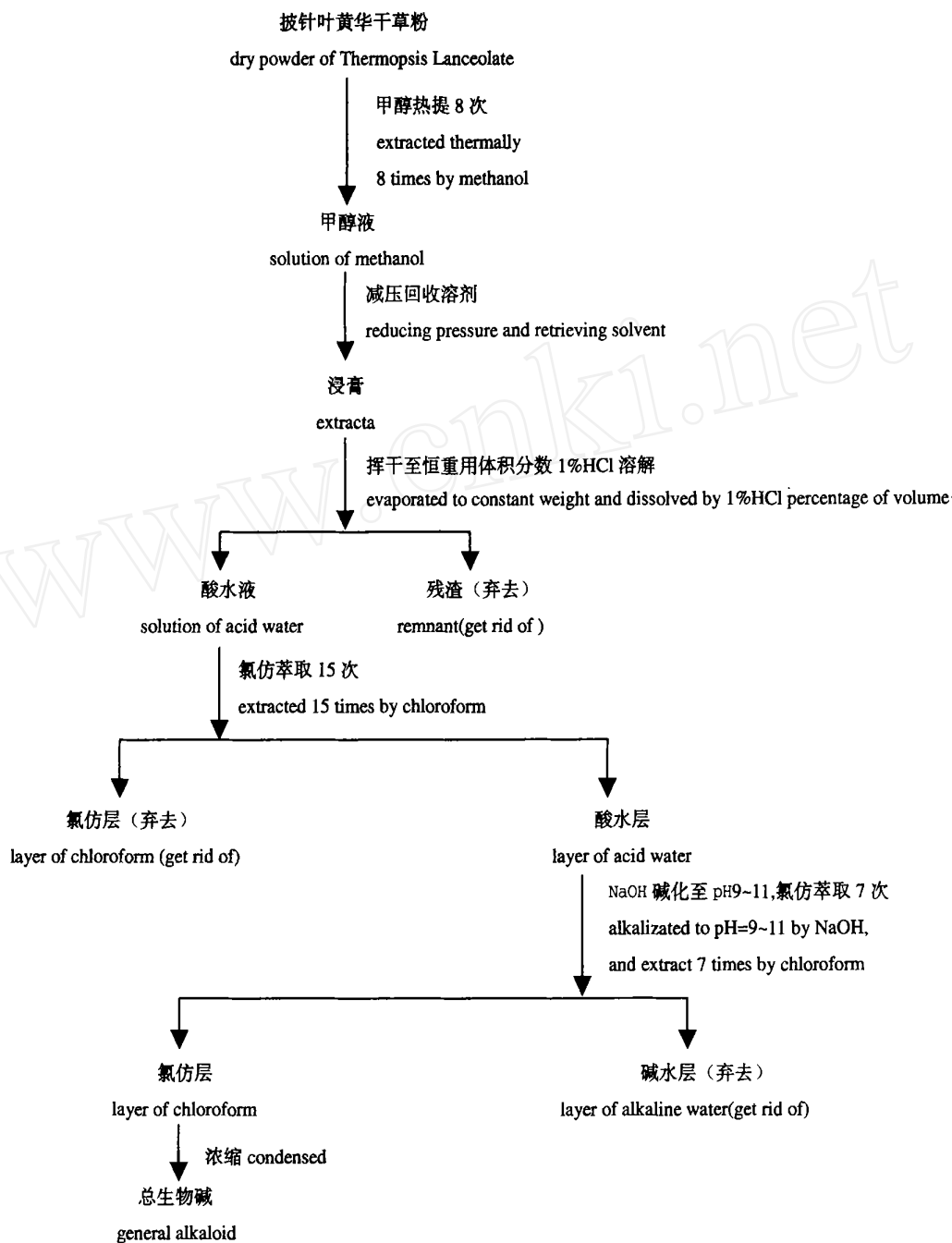


图 1 披针叶黄华生物碱提取流程图

Fig 1 The process of extracting general alkaloid of *Thermopsis lanceolata*

## 2 试验结果

### 2.1 小鼠急性毒性试验结果

由表 1 可以看出, 披针叶黄华生物碱 300 mg/kg 体重剂量 1 次给小鼠灌服, 2~3.5 min 可引起死亡。中毒表现为烦躁不安, 全身抽搐, 平衡失调, 犬坐姿势, 临死前呈跳跃动作。

表 1 披针叶黄华生物碱对小鼠的急性毒性

Table 1 The acute toxicity of general alkaloid of *Thermopsis lanceolata* on mice

| 小鼠编号<br>Code of mice | 体重/g<br>Weight | 给毒剂量/<br>(mg · kg <sup>-1</sup> )<br>Dose of given toxin | 死亡时间/min<br>Time of death |
|----------------------|----------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1                    | 34.53          | 300                                                      | 2.0                       |
| 2                    | 33.13          | 300                                                      | 2.0                       |
| 3                    | 34.26          | 300                                                      | 3.0                       |
| 4                    | 32.89          | 300                                                      | 3.5                       |

2 2 小鼠慢性毒性试验结果

2 2 1 小鼠中毒症状及死亡时间 由表 2 可以看出, 披针叶黄华总生物碱对小鼠的毒性呈明显的剂量效应关系。随着剂量的增加, 小鼠出现死亡的时间明显提前, 前 15 d 内, 第 6 组小鼠全部死亡, 1~ 4 组均无死亡。30 d 内, 第 1~ 3 组无死亡, 第 4 组和第 5

组各死亡 1 只和 2 只。60 d 内, 所有试组小鼠全部死亡。慢性中毒后主要表现为精神萎靡不振, 闭眼似睡, 被毛粗乱无光泽, 弓背、站立不稳或挤堆, 卧地不起, 呼吸急促, 犬坐姿势, 严重的临死前出现跳跃动作。灌服到第 15 天时, 第 1, 2 组有些小鼠发生流产、死亡。

表 2 披针叶黄华生物碱对小鼠的慢性毒性

Table 2 The chronical toxcity of general alkaloid of *Themopsis tanceolate* on mice

| 组别<br>Group | 小鼠数量<br>No. | 平均体重/g<br>Average weight | 灌服天数<br>Days of being poured | 染毒剂量/<br>(mg · kg <sup>-1</sup> )<br>Dose of infection | 小鼠死亡数<br>Death number of mice |          |          |          |
|-------------|-------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|----------|----------|----------|
|             |             |                          |                              |                                                        | 7~ 15 d                       | 16~ 30 d | 31~ 45 d | 46~ 60 d |
| 1           | 4           | 30.0                     | 60                           | 50                                                     | 0                             | 0        | 1        | 3        |
| 2           | 4           | 30.0                     | 54                           | 75                                                     | 0                             | 0        | 1        | 3        |
| 3           | 4           | 32.5                     | 50                           | 100                                                    | 0                             | 0        | 2        | 2        |
| 4           | 4           | 31.5                     | 46                           | 125                                                    | 0                             | 1        | 2        | 1        |
| 5           | 4           | 31.5                     | 31                           | 150                                                    | 1                             | 2        | 1        | 0        |
| 6           | 4           | 28.8                     | 11                           | 200                                                    | 4                             | 0        | 0        | 0        |

2 2 2 病理剖检变化结果 肠粘膜充血、出血, 肠壁溶解, 肝脏肿大, 质地变脆, 脾脏坏死, 肾脏轻度肿大, 肺脏充血、肿大, 心脏充血, 颜色发暗, 淋巴结肿大。

2 2 3 病理组织学检查结果 心脏纤维肿胀, 肌浆内出现多量细小红色颗粒, 有的横纹不清, 间质毛细血管充血; 肝细胞肿大, 胞浆内出现大小不等、多少不一的空泡, 有的胞浆完全溶解消失, 在一大空泡内仅残留一细胞核; 细胞核大小不一, 有的细胞核比正常大 3~ 4 倍, 而且核边缘有多个蓝色或紫蓝色球形颗粒, 类似胞浆内陷, 在大的细胞核内可看到胞浆内陷; 肝窦隙狭窄, 中央静脉和叶下静脉、小叶间静脉多呈扩张淤血; 多数肝细胞变性明显, 而空泡变性轻微, 有的静脉内出现纤维素性微血栓; 白髓的脾细胞和中央动脉淋巴套增生, 淋巴细胞增多, 红髓的脾窦和髓索轻度充血, 除有红细胞外, 见有较多淋巴细胞和少量巨嗜细胞, 嗜中性白细胞, 浆细胞及含铁血黄素沉着; 泡壁毛细血管和肺动脉、肺静脉扩张充血, 在有的血管的支气管周围淋巴细胞增生, 形成结节或淋巴套, 有的肺泡内有少量红细胞, 呈轻度肺出血; 肾小球血管丛轻度充血, 近曲肾小管上皮细胞肿胀, 管腔狭窄或空气堵塞, 远曲肾小管上皮细胞胞浆溶解, 甚至仅留一些细胞核落入管腔, 间质毛细血管充血, 有的呈点状出血。

3 结论与讨论

3 1 披针叶黄华生物碱对小鼠的急性毒性

据《本草纲目》<sup>[8]</sup>记载, 披针叶黄华生物碱小鼠腹腔注射LD<sub>50</sub>为 193.8 mg/kg; 家兔静脉注射LD<sub>50</sub>为 (603 ± 73) mg/kg。鹰爪豆碱腹腔注射对小鼠的LD<sub>50</sub>为 (89.1 ± 1.9) mg/kg, 连续 4 周对大鼠没有明显毒性, 披针叶黄华所含多种生物碱(臭豆碱、金雀花碱等), 还具有烟碱作用, 可反射样地使呼吸增强, 心跳加快, 血压升高。本试验一次给小鼠灌服披针叶黄华生物碱 300 mg/kg 时即可出现急性中毒, 并于 2~ 3.5 min 死亡。中毒症状为狂躁不安, 全身前后抽搐, 平衡失调, 临死前呈现跳跃动作, 由此可推断其LD<sub>50</sub>< 300 mg/kg。

3 2 披针叶黄华生物碱对小鼠的慢性毒性

本试验按 50, 75, 100, 125, 150, 200 mg/kg 剂量每天给小鼠灌服披针叶黄华总生物碱水溶液 1 次, 进行慢性中毒模型的复制, 结果 200 mg/kg 剂量组在灌服的第 15 天全部死亡, 其病理剖检变化和组织学变化不明显。其他 5 组在灌服后 60 d 内全部死亡, 病理剖检变化和组织学变化明显, 组织学变化以心、肝、脾、肺、肾等实质器官细胞颗粒变性为主, 肝脏的损伤较其他器官严重, 说明披针叶黄华生物碱毒性作用的靶器官可能是肝脏。

[参考文献]

[1] 李书心. 辽宁植物志(上册)[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1985.  
[2] 李扬汉. 中国杂草志[M]. 北京: 农业出版社, 1998.

- [3] 孙文基, 绳金房 天然活性成分简明手册[M]. 北京: 中国医药出版社, 1996
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996
- [5] 高文运, 李医明, 蒋山好, 等 披针叶黄华生物碱成分研究[J]. 天然产物与开发, 1999, 11(2): 24- 26
- [6] 陈翼胜, 郑 硕 中国有毒植物[M]. 北京: 科学出版社, 1987
- [7] 中国药材公司 中国中草药资料制要[M]. 北京: 科学出版社, 1994
- [8] 陈新谦, 金有豫 新编药物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992

## A toxicity experiment of general alkaloid of *Thermopsis lanceolate* on mice

ZHU Zhong-ke<sup>1</sup>, ZHAO Bao-yu<sup>1</sup>, HE Sheng-hu<sup>2</sup>, ZHOU Yun-feng<sup>1</sup>, CAO Guang-rong<sup>1</sup>

(1 College of Animal Science and Technology, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 Agricultural College, Ningxia University, Yinchuan, Ningxia 750000, China)

**Abstract:** *Thermopsis lanceolate* was extracted by method of alcohol dissolution and general alkaloid could be obtained. The toxic experiment of general alkaloid being poured to the throat of mice by oral cavity demonstrated: different dose of alkaloid poured to mice had different symptom. Dose 300 mg/kg with 2- 2.5 ml in may kill all mice; Dose 200 mg/kg may kill all mice during 5- 15 days, dose 50, 75, 100, 125, 150 mg/kg may kill all mice in 60 days. Dissected symptom of mice of dose 50 mg/kg showed greatly that substantial organism became bloodshot and edema. Histologically, myocardium fiber swelled and there were a lot of red minute particles in muscle plasma. Blood capillary became bloodshot; liver cell swelled and unequal and unaverage hollow bubble existed in cellular plasma. The small ball of white marrow of spleen and the surface of lymph of the central artery proliferated and red marrow spleen hole and marrow cable bled. Vein of lung became bloodshot, the blood vessel cluster of ball of kidney was stuffed by blood slightly. Epithelial cell of small tube nearer to kidney swelled. Cavity of tube became narrow or air was stuffed ect.

**Key words:** *Thermopsis lanceolate*; alkaloid; toxicity; mice