

【综述】

苦参碱类生物碱的毒性研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱类生物碱包括苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱等, 中毒时可引起肝、肾、肺和脑损伤, 其中对中枢神经过度兴奋可引起癫痫样惊厥发作, 严重的可麻痹呼吸而致死。内部异常放电的海马和杏仁核可能是苦参碱类生物碱致惊厥的原发部位, 惊厥样脑电波通过过度激活海马-内侧穿行-颞叶皮层通路, 将逐步产生同步化电震荡扩散到整个皮层, 引起惊厥大发作样放电而诱发癫痫。苦参碱类生物碱提高中枢神经的兴奋性递质谷氨酸水平, 降低抑制性递质 γ -氨基丁酸水平, 以及抑制胆碱酯酶活性造成胆碱能神经兴奋, 是引起癫痫样发作的生物化学机制。

关键词: 苦参碱类生物碱; 苦参碱; 槐定碱; 槐果碱; 毒性; 神经毒性; 癫痫

中图分类号: R285.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 04- 0682 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.036

Research progress on toxicity of matrine-type alkaloids

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: The toxicity of matrine-type alkaloids, including matrine, oxymatrine, sophoridine, sophocarpine, can cause the injuries of liver, kidney, lung, and brain. Overexcitation of the central nervous system stimulated by which can lead to epileptic seizures, even to death because of respiratory paralysis. The hippocampus and amygdala with internal abnormal discharge may be the primary sites for the eclamptogenic effect of matrine-type alkaloids. The convulsive brain waves will gradually produce synchronous oscillations to diffuse the whole cortex by excessive activation of the hippocampus-medial perforant path-temporal cortex pathway, which can cause convulsive discharge, thereby inducing epilepsy. The biochemical mechanism of inducing epileptic seizure of matrine-type alkaloids may be by increasing the excitatory neurotransmitter glutamic acid level, decreasing the inhibitory neurotransmitter γ -aminobutylic acid level in central nerves, and inhibiting the activity of cholinesterase to stimulate cholinergic nerves.

Key words: matrine-type alkaloids; matrine; sophoridine; sophocarpine; toxicity; neurotoxicity; epilepsy

苦参碱类生物碱 (matrine-type alkaloids) 主要存在于豆科的槐属、野决明属、山豆根属以及小檗科的牡丹草属植物中, 其中研究比较多的植物是槐属的苦参 *Sophor flavescens*、越南槐 *S. tonkinensis* (山豆根常为其地方名)、苦豆子 *S. alopecuroides* 和白刺花 *S. viciifolia*。从植物中提取得到的苦参碱类生物碱至少超过 30 种, 其中生物活性研究比较多的有苦参碱 (matrine)、氧化苦参碱 (oxymatrine)、槐果碱 (sophocarpine)、氧化槐果碱 (oxysophocarpine)、槐定碱 (sophoridine)、氧化槐定碱 (oxysophoridine)、槐胺碱 (sophoramine)。它

们的生物活性广泛, 包括抗菌、抗病毒、抗炎^[1]、免疫调节、抗肿瘤^[2]、保护心、肝、肺、肾、脑、血管等作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用^[3-4], 以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用。

以苦参碱类生物碱为主要成分的复方苦参注射液可有效缓解Ⅲ~Ⅳ期癌症患者癌性疼痛^[5]。随着应用增多, 逐渐发现其不良反应, 该类成分在中毒剂量时表现为不安、躁动、痉挛性抽搐等兴奋症状, 最后因呼吸困难而死。为了更好地利用该类成分, 并且规避其引起的不良反应, 本文综述苦参碱

收稿日期: 2017-12-20

第一作者: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

类生物碱的毒性及中毒机制,供临床应用参考。

1 对昆虫的毒杀作用

袁静等^[6]报道苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱对昆虫的半数致死浓度(LC₅₀)如下:对桃蚜分别为0.648、7.633、4.619 g/L;对蚕豆蚜分别为1.837、3.812、3.301 g/L;对褐飞虱分别为25.519、27.871、4.083 g/L;对朱砂叶螨分别为2.991、4.768、5.326 g/L;对淡色库蚊分别为0.308、0.667、0.211 g/L;对家蝇,苦参碱和槐果碱分别为5.555、1.236 g/L。对鳞翅目幼虫,浓度高达4 g/L处理2 d,均无死亡发生。苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱3个成分中,氧化苦参碱的毒性最低。

罗万春等^[7]报道苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐胺碱在1、2 g/L对萝卜蚜的毒杀作用弱小。刘丙涛^[8]采用在蚜虫虫体前胸背处点滴药液0.06 μL的方法测定半数致死量(LD₅₀),苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱对烟蚜的LD₅₀分别为0.072、0.157、0.053、0.046 μg/头;对豆蚜的分别为0.051、0.083、0.070、0.232 μg/头;对麦长管蚜的分别为0.037、0.114、0.062、0.965 μg/头;对苹果黄蚜的分别为0.067、0.216、0.089、0.037 μg/头;对月季长管蚜的分别为0.095、0.333、0.185、0.036 μg/头;对甘蓝蚜的分别为0.071、0.181、0.130、0.150 μg/头;对枸杞蚜的分别为0.178、0.179、0.116、0.105 μg/头。

穆荣娟^[9]报道苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱4种生物碱处理豆蚜后的典型症状主要有:先出现一段时间的安静后逐渐表现出兴奋,之后痉挛、抽搐、昏迷、死亡。在LD₇₅剂量作用20 h,对豆蚜乙酰胆碱酯酶活性的抑制率分别为37.79%、45%、34.39%、45%。质量浓度在0.5 g/L时对萝卜蚜乙酰胆碱酯酶活性的抑制强弱程度依次为槐胺碱>槐定碱>槐果碱>氧化苦参碱>苦参碱^[7]。对蚜虫的其他酯酶也有一定的抑制作用^[7,9],也可抑制豆蚜的Na⁺,K⁺-ATP酶和谷胱甘肽-S-转移酶,但不抑制丙氨酸转移酶活性^[9]。

王亚军等^[10]报道苦参碱、氧化苦参碱对舞毒蛾幼虫的LC₅₀分别为0.420、0.730 g/L,远低于农药山柰酚的3.860 g/L。对幼虫的离体解毒酶的半数抑制浓度(IC₅₀),苦参碱、氧化苦参碱对乙酰胆碱酯酶的IC₅₀分别为1.095、1.002 g/L;对谷胱甘肽-S-转移酶的分别为1.209、1.199 g/L;对羧酸酶的分别为0.664、1.283 g/L。孟琳琳等^[11]报道苦参碱处理

过的叶片喂饲小菜蛾幼虫,0~7 h幼虫表现出兴奋、四处爬行,7 h后出现中毒症状:停止取食,身体发软,随后身体从胸部开始变色,黑色部分逐渐向头尾蔓延并吐黄水,8 h后表现兴奋、抽搐等,12 h后出现死亡。死亡率随苦参碱浓度和时间的增加而增高,12、24、48、72 h的LC₅₀分别为4.625、1.370、0.066、0.031 g/L,并显著抑制幼虫体内的乙酰胆碱酯酶和谷胱甘肽-S-转移酶活性,以及γ-氨基丁酸受体基因表达^[12]。

黄露等^[13-14]报道苦参碱对家蚕3、4、5龄幼虫的96 h的LC₅₀分别为18.2、70.9、670.6 μg/L。急性中毒症状为头胸略举,胸部膨大,尾部缩小,继后痉挛呈S状,乱爬,肢足无力,翻滚仰卧,临死前口吐肠液,尸体缩小1/3~2/3。给4龄家蚕添食低浓度(17.7、35.4 μg/L)苦参碱14 d,慢性中毒症状:体质量增长在4龄期内显著低下,就眠困难,眠起和发育不齐,龄期延长,死笼率高。对家蚕血清保护酶超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶活性均呈先抑制后激活的变化趋势,并诱导氧化应激,提高家蚕各组织线粒体活性氧水平和各组织丙二醛水平,也显著抑制家蚕体内解毒酶活性,其中对乙酰胆碱酯酶活性的抑制最为强烈,且随时间延长而不能恢复;对谷胱甘肽-S-转移酶、羧酸酯酶的活性呈先抑制后激活趋势。对家蚕血细胞DNA有显著损伤作用。

谷岱霏等^[15]用1%氧化苦参碱溶液处理过的滤纸喂饲饥饿的台湾乳白蚁7 d,白蚁活动明显减弱,白蚁体质量平均下降21.28%,死亡率由对照组的6.67%显著提高到16.00%,并认为是通过抑制白蚁消化道内的多种纤维素酶活性,降低白蚁的取食量,产生氧化苦参碱对白蚁的胃毒作用。

2 对哺乳动物的毒杀作用

从上述对昆虫的毒杀作用数据可以看出苦参碱的毒性作用几乎都比氧化苦参碱强。苦参碱与氧化苦参碱,因所处环境的改变可发生互相转化^[16]。无论是给大鼠或犬灌胃(ig)或注射给药,氧化苦参碱在机体内的主要代谢物都是苦参碱^[17-21]。提示氧化苦参碱的生物活性主要是通过转化成苦参碱表现出来。下面分别按苦参碱和氧化苦参碱;槐定碱和氧化槐定碱;槐果碱及其他进行综述。

2.1 苦参碱和氧化苦参碱

2.1.1 急性中毒 早期研究发现苦参碱对动物均有引起痉挛和麻痹呼吸中枢的作用。如家兔静脉注

射(iv),开始时出现畏惧、不安,接着四肢无力、痉挛抽搐最后呼吸困难而死亡。当iv剂量133 mg/kg以上时引起死亡;110~100 mg/kg时痉挛后或恢复或死亡;100~45 mg/kg时轻度痉挛;36 mg/kg以下时基本无异常。对家兔iv的LD₅₀为125 mg/kg^[22]。来枸荣^[23]报道家兔皮下注射(sc)致死量苦参碱400 mg/kg,最初表现为中枢抑制,继而兴奋并发生强烈痉挛,随之因膈肌运动神经末梢麻痹,使呼吸停止而死亡。

苦参碱对小鼠腹腔注射(ip)的LD₅₀为150 mg/kg^[22]。小鼠iv或肌肉注射(im)苦参碱的LD₅₀分别为65、74 mg/kg^[24]。戴五好等^[25]报道小鼠iv苦参碱的LD₅₀为83 mg/kg,中毒症状:先表现为运动减少、闭目、蜷缩,随后运动失调、惊厥、强直性动作或剧烈跳动,死亡集中在10 min内。王晓燕等^[26]报道小鼠ip苦参碱的LD₅₀为157 mg/kg,中毒症状:先表现为运动减少、行动迟缓,随后出现兴奋、不安、发抖、强直性痉挛,死亡集中在1 h内。尸解可见肺部充血水肿,心、肝、脾、肾脏无器质性病变。未死亡者7 d饮食正常,体质量增加。光镜检查死亡小鼠脑组织:神经出现退行性变,神经细胞肿胀、尼氏小体消失、小胶质细胞侵入,少数神经细胞出现固缩,部分有小软化灶形成;肝组织发生点状坏死、不同程度水性变、肝细胞肿胀等改变。贝宇飞等^[27]报道小鼠ip苦参碱出现类似的中毒症状,但测得的LD₅₀仅为92 mg/kg。可是张宏利等^[28]报道小鼠ig苦参碱的LD₅₀更低为64 mg/kg。郭秋平等^[29]报道10只小鼠ig苦参碱200 mg/kg,死亡率为80%,死亡小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和碱性磷酸酶含量显著升高,肝细胞变性、灶性坏死,肝组织超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽含量显著降低,存活小鼠肝细胞凋亡率升高。而杨良月^[30]报道小鼠ig苦参碱的LD₅₀为571 mg/kg,中毒症状:不动不吃、精神沉郁、颤抖,最后死亡。脏器病理检查:肺充血出血,肺泡破裂、毛细血管破裂、肺泡内与肺泡间隔中充满红细胞;肝肿大质脆、肝细胞坏死、间质部分有炎性细胞浸润;肾脏肾小管上皮变性、肾小球毛细血管充血出血;脑水肿,脑神经细胞的细胞核不同程度凝集、固缩、颜色加深、局部有神经坏死。

早期研究报道氧化苦参碱对小鼠的iv的LD₅₀分别为150^[22]、125、168^[24]、144^[31] mg/kg; ip的LD₅₀分别为750^[22]、571、521、168^[24] mg/kg; im

的LD₅₀为257 mg/kg^[24]; sc的LD₅₀分别为297^[31]、750^[32] mg/kg。犬im氧化苦参碱200 mg/kg,观察6 h,除有轻度安静外,无任何异常现象^[31]。金少举等^[33]报道小鼠iv氧化苦参碱的LD₅₀为223 mg/kg。戴五好等^[25]报道小鼠iv的LD₅₀为214 mg/kg,中毒症状:呼吸加快、运动迟缓,活动减少,死亡时未见剧烈跳动。未死亡者30 min左右慢慢恢复正常。小鼠ip的LD₅₀为505 mg/kg^[34]。张宏利等^[35]报道小鼠ig氧化苦参碱的LD₅₀仅为86 mg/kg,中毒症状:精神萎靡、活动减少,随后蜷缩、闭目、震颤、厌食、直至死亡。未死亡者24 h后基本恢复正常。可是郭秋平等^[29]报道小鼠ig氧化苦参碱200 mg/kg,观察2周,10只小鼠无1只死亡,肝组织中仅还原型谷胱甘肽的量降低,肝细胞凋亡率升高。

2.1.2 亚急性、慢性中毒 宋兵等^[36]给小鼠隔天1次ig苦参碱15.6、31.3、62.5 mg/kg或氧化苦参碱37.5、75、150 mg/kg,共5次,苦参碱低剂量组有促进小鼠体质量增长作用。3个剂量组均升高小鼠白细胞计数、血小板总数和中性粒细胞数,对小鼠肾功能无明显影响,但升高小鼠ALT、AST水平,肾脏指数、心脏指数和肺脏指数。氧化苦参碱3组小鼠食欲和进食量减少,但仅低剂量组体质量增长受到抑制。白细胞计数、血小板总数、中性粒细胞显著升高,尿素氮、肌酐水平也显著提高,不影响肝功能,心脏指数、肝脏指数,肾脏指数显著升高。张茜等的^[37]离体实验发现苦参碱的毒性呈浓度相关(1.25~5 g/L),而氧化苦参碱浓度达到5 g/L时显著抑制人正常肝细胞活力,升高肝细胞上清液中的AST、ALT、乳酸脱氢酶水平,光镜可见肝细胞皱缩、变圆、体积缩小,显示出肝毒作用。

赵清梅等^[38]报道给小鼠ig苦参碱2.46、4.90、24.70 mg/kg连续30 d,只有高剂量组小鼠体质量增长高于对照组,但白细胞数显著降低,肝、肾、脑组织肿大,脏器指数显著升高。病理组织学检查可见部分细胞变性坏死。但血液生化指标未见显著变化。梁培等^[39]报道给小鼠ig苦参碱10、40 mg/kg连续60 d,结果2组小鼠体质量下降,自主活动次数减少,爬杆法平衡协调能力均下降。血清ALT、AST、碱性磷酸酶及肝脏指数均显著升高,肝组织丙二醛含量显著升高,表明苦参碱对小鼠可引起肝毒性和神经行为学改变。

2.2 槐定碱和氧化槐定碱

2.2.1 急性中毒 通常所称的苦参碱是指 α -苦参

碱,而槐定碱系5 β -苦参碱。先前报道小鼠iv槐定碱的LD₅₀为47 mg/kg,ip的LD₅₀为47 mg/kg^[24],ig的LD₅₀为243 mg/kg^[24]。李雪梅等^[40]报道槐定碱对小鼠iv的LD₅₀为50 mg/kg,ip的LD₅₀为64 mg/kg。给麻醉猫iv槐定碱10~20 mg/kg,血压平均升高10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),并伴有呼吸加深加快;iv 40 mg/kg,平均血压由90 mmHg降至40 mmHg,呼吸变浅变慢,心电图显示心肌轻度损伤;iv槐定碱80 mg/kg出现周期性呼吸,血压进行性下降,心率减慢,房室传导轻度阻滞等。欧阳永伟等^[41]给兔静脉恒速滴注(40 g/L,15滴/min)槐定碱,当累积剂量小于30 mg/kg时,心电图除心率由平均227次/min降至170次/min,其他指标均无明显改变;超过30 mg/kg时,随着剂量增加,心率明显较慢、Q-T间期延长、T波增宽且高耸,心肌轻度损伤;累积剂量小于40 mg/kg时平均呼吸频率由58次/min升高至72次/min;超过40 mg/kg时,兔出现颈项强直,角弓反张、四肢抽搐,全身颤抖,口角流涎并嘶叫等中毒症状,呼吸加深加快,随后呼吸停止而死(此时仍能记录到完整的心电图)。

胡月霞等^[42]报道小鼠iv槐定碱的LD₅₀为58 mg/kg,小鼠死亡时表现出肌肉颤动,未死亡者表现出全身肌肉强制性间隙震颤,之后趋于正常。小鼠iv氧化槐定碱的LD₅₀为265 mg/kg,死亡时表现出腹部趴在地上低行爬动,动作迟缓。可是余建强等^[43]报道小鼠ip氧化槐定碱的LD₅₀高达3 000 mg/kg。张宏利等^[44]报道小鼠ig槐定碱的LD₅₀为94 mg/kg,系因神经兴奋,惊厥而死。梁磊等^[45]报道小鼠ip槐定碱的LD₅₀为65 mg/kg,小鼠出现短暂自主活动减少、闭目、蜷缩,随后出现兴奋、跳跃。低剂量组小鼠30 min后恢复正常;高剂量组部分小鼠痉挛发作、震颤、抽搐,1 h后强直性痉挛以至于呼吸停止而死。余建强等^[46]报道给小鼠ip远低于致死量(5、10、20 mg/kg)槐定碱,可使小鼠出现出汗、对峙、竖胡须、震颤等兴奋症状。iv槐定碱的LD₅₀为48 mg/kg,中毒症状为烦躁、惊跳、竖毛、阵挛、强直、死亡。ip槐定碱80 mg/kg时,小鼠活动减少、蜷缩、单次间歇性抽动、四肢抓地样肌张力增高,随后出现滚爬、竖毛、角弓反张、嘶叫,反复3~4次后强直死亡^[47]。大鼠ip槐定碱的LD₅₀为68 mg/kg,也表现出神经兴奋症状,可因抽搐、惊厥而死亡^[48]。大鼠sc槐定碱50 mg/kg,经过平均9 min的诱导期可出现癫痫样发作,2 h内

可反复出现阵挛、强直性痉挛^[47]。小鼠sc槐定碱的剂量大于100 mg/kg,可出现狂奔、惊厥和死亡的中毒反应^[49]。

2.2.2 亚急性、慢性中毒 宋兵等^[36]报道给小鼠隔1天ig槐定碱12.3、25、50 mg/kg,共5次,显著提高小鼠心、肝、肾脏指数,提高白细胞计数、血小板总数、中性粒细胞及尿素氮、肌酐水平,不影响ALT、AST水平。槐定碱与苦参碱混合给药对小鼠的协同毒力指数高达59.1,即毒性增强;与氧化苦参碱混合给药的协同毒力指数为13.6,即毒性呈相加作用;而苦参碱与氧化苦参碱混合给药的协同毒力指数为37.3,即毒性增强作用。给犬iv槐定碱10 mg/kg,35 d,每天给药后出现流涎、呕吐,2 h后逐渐恢复;给药15 d出现血小板下降,停药2周恢复正常^[40]。

李雪梅等^[50-51]还报道给大鼠ip槐定碱连续60 d,10.9 mg/kg组无任何反应,是无毒性反应的最高剂量;16.9 mg/kg组大鼠表现为安静、蜷缩、松毛,3~5 min后恢复;26 mg/kg组ip 20 d,出现兴奋、发抖,约10%出现强直性痉挛并发生呼吸困难、缺氧,而后心跳停止至死亡。停药后恢复正常,血常规、血液生化及各脏器未见异常。32 mg/kg组于ip 15 d后,先后出现不同程度的以神经系统为主的毒性反应:ip后6~16 min内大鼠表现安静,随后出现肌肉及两前肢震颤、松毛、竖尾、不安,震颤从前肢、上身扩展到全身,以致抽搐、惊厥。个体差异悬殊,有的症状很轻,仅轻度不安、前肢稍震颤,每天仅发作1次;有的症状较重,每天可反复发作2~10次,震颤抽搐,连续发作24~36 d;有的反复严重发作,以致濒死,但有成活;有的症状严重,强直性痉挛,呼吸由浅快至困难,末梢淤血、缺氧加剧,诱发呼吸停止而死亡。如不死,可逐渐恢复。症状频发1个月以上者,也未见任何后遗症及迟发性毒性。肉眼观察:神经毒性诱发死亡或存活动物的大脑和脊髓表面及不同部位切面未见异常变化。显微镜检查:脑皮质、内囊、纹状体、海马、黑质、脊髓、胶质细胞都无病理形态学改变,也未见脱髓鞘病变及软化灶形成。说明槐定碱引起的神经系统症状是功能性、应激性的,是可逆的,无迟发病变和后遗症。

2.3 槐果碱及其他

2.3.1 急性中毒 槐果碱即13,14-脱二氢苦参碱,曾用名为苦甘草碱甲。李英衢等^[52]报道小鼠ig或im

槐果碱的 LD₅₀ 分别为 242、92 mg/kg, 最大耐受量分别为 111、47 mg/kg。ig、im、iv 氢溴酸槐果碱的 LD₅₀ 分别为 298、101、74 mg/kg, 最大耐受量分别为 129、55、53 mg/kg。毒性反应均为震颤、惊厥, 最后死亡。给猴 ig 槐果碱 30 mg/kg 无毒性反应发生。李雪梅等^[53]报道大鼠 ig、im、ip 槐果碱的 LD₅₀ 分别为 196、137、124 mg/kg。ip 时神经系统反应剧烈, 兴奋性增加, 强直性痉挛, 甚者常见呼吸先停而后心跳停止; im 时神经系统反应出现较慢而缓和; ig 时只表现为安静, 而后缓慢出现神经系统反应。给麻醉犬 iv 槐果碱, 剂量从 40 mg/kg 起血压发生下降; 剂量增大至 100 mg/kg 时血压下降 40~50 mmHg, 30~40 min 恢复, 呼吸浅慢, 心率减慢, 心电图呈 T 双峰由前峰高转为后峰高, ST 段压低。如果是静脉滴注 100 mg/kg, 呼吸、血压、心电图均无明显改变。也有报道小鼠 ip 槐果碱的 LD₅₀ 为 78 mg/kg^[22], ip、im、sc、ig 槐果碱的 LD₅₀ 分别为 120、130、185、198 mg/kg。麻醉兔 iv 槐果碱 50 mg/kg, 血压上升 20~30 mmHg, 呼吸加深加快; iv 槐果碱 75 mg/kg, 血压下降 40 mmHg; 100~150 mg/kg, 血压降至 50 mmHg, 于 100 s 内恢复。如发生死亡则死于呼吸停止。给兔静脉滴注氢溴酸槐果碱, 剂量超过 84 mg/kg 时可引起惊厥死亡^[54]。

张宏利等^[44]报道小鼠 ig 槐果碱或氧化槐果碱的 LD₅₀ 分别为 124、81 mg/kg。钱利武等^[55]给小鼠 iv 槐果碱和氧化槐果碱的 LD₅₀ 分别为 64、250 mg/kg。槐果碱在低剂量时小鼠出现强直性震颤、抖动、闭目。身体蜷缩等症状, 0.5 h 后恢复正常。剂量增大至 44~100 mg/kg 时全身肌肉颤动、抽搐、痉挛和剧烈跳动, 多数在 8 min 内死亡, 未死亡动物 1 h 后缓慢趋于正常。而氧化槐果碱在低剂量时自主活动减少、贴地爬行、腹部痉挛收缩、小便失禁。中毒 0.5 h 后缓慢恢复正常。但剂量在 304 mg/kg 以上时表现为腹部强烈痉挛, 身体收缩扭曲, 贴地缓慢爬行, 有的出现强直性抖动。多数小鼠在 7 min 内死亡。存活小鼠在 1 h 后缓慢恢复正常。吴璟等^[56]报道小鼠 ip 氧化槐果碱的 LD₅₀ 为 240 mg/kg, 最大剂量时出现不安、阵挛、角弓反张、惊厥等症状, 最后以呼吸抑制而死亡。

拉马宁碱 (lehmanine) 即 12,13-脱二氢苦参碱, 给小鼠 ip 的 LD₅₀ 为 123 mg/kg^[57]。姚建安等^[58]报道给小鼠 iv 槐胺碱 (即 11,12,13,14-脱四氢苦参碱) 的 LD₅₀ 为 75 mg/kg, 较大剂量时小鼠表现为抑制

作用, 中毒时出现呼吸困难、震颤、抽搐甚至死亡。

2.3.2 亚急性、慢性中毒 给兔 ig 槐果碱 14 d, 对兔体质量、肾功能及血常规均无影响, 但对肝细胞有明显影响, 尤其在 36 mg/kg 的大剂量时较为显著, 表现为浊肿, 胞浆疏松, 甚至坏死, ALT 明显升高^[54]。给大鼠 ig 氢溴酸槐果碱 10、25 mg/kg 连续 30 d, 对大鼠体质量增长和一般活动无影响。但 25 mg/kg 大剂量组病理切片检查发现肾上腺的髓质细胞和皮质的球状带细胞的胞浆显示疏松, 未见空泡形成; 肝细胞胞浆浊肿呈颗粒状, 胞浆内似有轻度嗜碱性颗粒存在, 肝小叶内偶见小灶性坏死及炎性细胞浸润, 但肝小叶结构正常^[52]。

李雪梅等^[53]报道给犬 iv 槐果碱 30、45 mg/kg 连续 23 d, 发现 30 mg/kg 组每次 iv 后有短暂流涎外, 其他各项指标无改变, 但 45 mg/kg 组动物摄食减少, 体质量下降, 14 d 血小板下降, 每次 iv 后出现发抖、阵发性强直性痉挛并发呼吸困难或暂停, 甚至死亡。兴奋略减时呼吸逐渐恢复, 反应强烈时心电图出现 P-R 间期明显缩短, 偶见 QRS 波前无 P 波及 ST 段压低。病理解剖发现肝、肾细胞轻度浊肿、脂肪性变, 肺组织呈局限性代偿性肺气肿。给犬 im 槐果碱 40 mg/kg 共 15 d, 每次给药后出现轻度流涎、恶心, 血小板逐渐下降, 白细胞升高, 停药后逐渐恢复, 其他指标在正常范围; im 槐果碱 80 mg/kg 共 10 d, 每次给药后动物出现流涎、恶心、呕吐、发抖, 30~40 min 后症状加重, 阵发性痉挛并发呼吸困难, 1~1.5 h 后症状逐渐减轻。犬呈现萎靡、食少、血小板下降, 病理检查结果同 iv 时的改变。

苗红等^[59]报道了槐果碱注射液的 I 期临床耐受性研究, 42 例健康受试者完成了 0.4~8 mg/kg 槐果碱共 9 个剂量组单次静脉滴注耐受性试验, 其中 2.5 mg/kg 组有 1 例出现白细胞轻度增多; 7 mg/kg 组有 2 例出现尿酸轻度升高, 均未处理而恢复正常。其余受试者的生命体征, 心电图, 血、尿常规, 肝、肾功能等各项检查未见有临床意义的改变。15 例 (7 mg/kg 组 7 例, 8 mg/kg 组 8 例) 完成静脉滴注 7 d 的耐受性试验, 其中 7 mg/kg 组有 1 例出现白细胞轻度减少, 属一过性。未发现试验方案中重点观察的不良反应 (如神经系统、心血管系统及局部刺激等)。

3 神经毒性

苦参碱类生物碱在毒性剂量时都表现出神经中毒反应, 且都表现为神经兴奋症状。在药理治疗

剂量时除槐定碱仍表现出神经兴奋作用外,几乎都表现出一定的有选择性的神经抑制或兴奋作用。如氧化槐果碱在治疗剂量时具有镇静、催眠等中枢抑制作用,但并不对抗戊四氮的致惊厥作用^[43];袁惠南等^[60]报道苦参碱在给小鼠 ip 剂量 20、30 mg/kg 时具有镇静、催眠、镇痛、对抗苯丙胺和咖啡因诱发小鼠精神运动兴奋作用,但增强士的宁的致惊厥作用又不影响戊四氮的致惊厥作用;袁惠南等^[61]又报道氧化苦参碱也具有类似苦参碱的上述作用。蒋袁絮等^[62]也报道氧化苦参碱不能对抗戊四氮和最大电休克引起的惊厥,但具有镇静、催眠等中枢抑制作用;张琳娜等^[63]报道氧化苦参碱和槐定碱能对抗青霉素致大鼠癫痫发作;ip 氧化苦参碱 50、100、200 mg/kg 可剂量相关地延长癫痫大鼠惊厥潜伏期和癫痫样发作程度,改善皮层脑电图和海马神经细胞肿胀和细胞器损伤;而槐定碱(2.94、5.88、11.76 mg/kg)仅在小剂量时有对抗青霉素致惊厥作用。小鼠 ip 槐定碱 5、10、20 mg/kg 时可依次出现安静、出汗、对峙、竖胡须、震颤等兴奋症状。10、20 mg/kg 对小鼠自主活动的抑制率分别为 66.9%和 76.6%,不影响小鼠的被动运动,延长戊巴比妥钠入睡时间和缩短睡眠时间。脑室内注射槐定碱 25 μ g,致小鼠惊厥率为 98%,表现为短暂安静后即出现兴奋、跳跃、奔跑、竖尾、四肢阵挛、强直性惊厥。随着剂量增加,惊厥率和死亡率均增加。脑室内注射阈下剂量 2.5 μ g 槐定碱,对阈下剂量的士的宁、印防己毒素、异烟肼致惊厥有协同作用,但对戊四氮、烟碱致惊厥作用无协同作用^[46]。袁惠南等^[64]还报道了槐果碱的镇静、镇痛、降低体温等中枢抑制作用,在 ip 槐果碱 12.5、25 mg/kg 时并不对抗戊四氮惊厥反应,而易化士的宁惊厥的发生。说明苦参碱类生物碱在治疗剂量时以中枢抑制作用为主,在中毒剂量时以中枢兴奋作用为主。

欧阳永伟等^[41]分析了中毒剂量槐定碱的死亡原因,发现槐定碱能对抗吗啡的呼吸抑制作用,而吗啡并不能对抗槐定碱导致的惊厥产生,说明槐定碱除对呼吸中枢有兴奋作用外,对其他中枢也有兴奋作用。槐定碱在致惊厥死亡后 5 min 内仍能记录到完整的心电图,因此槐定碱致死的主要原因为其中枢兴奋,而非心脏毒性所为。

张荣华等^[65]报道小鼠 ip 槐定碱 17.7 mg/kg,经过 11.30 min 的潜伏期,可出现 III 级以上的癫痫样发作(阵发性须动、点头和咀嚼样动作,随后出现

前肢阵挛、全身强直性抽搐、跌倒等),小鼠 ip 槐定碱 1 h 后大部分发作停止。连续 ip 槐定碱 3 d,可出现小鼠学习记忆障碍, Morris 水迷宫试验可见逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少。给大鼠 ip 槐定碱 11 mg/kg,大部分大鼠可出现 III 级以上的癫痫样发作,脑皮质和海马组织因受损,半胱天冬酶-3 和热休克蛋白-70 阳性细胞数增多,神经元皱缩,体积缩小,与周围组织有脱离、胞核深染、有核分裂及核溶解,具有凋亡特征,多数胞浆呈空泡状,海马 CA1 区细胞排列散乱、无层次感、尼氏小体减少、部分神经元丢失、细胞密度小^[66]。胡淑婷等^[67]测得大鼠 ip 槐定碱致癫痫的半数有效量(ED_{50})为 40.66 mg/kg,与 LD_{50} (46.66 mg/kg)接近,说明癫痫样发作是死亡的主要原因。按 Fisher 推荐化学点燃癫痫模型的剂量应选择 ED_{97} 剂量,同时实验动物死亡不多于 5% 计算,槐定碱致大鼠癫痫的最佳 ip 剂量为 47.83 mg/kg, ip 后 10~15 min 海马脑电图出现典型的癫痫样放电,多表现为尖波、棘波、尖慢综合波和棘慢综合波,开始不恒定;25 min 后癫痫样放电呈节律出现,波幅也逐渐增高;60~70 min 时癫痫波出现频率最高,以及棘波、阵发性多棘波等各种形式的波形,说明大鼠脑内神经元活动复杂,兴奋与抑制不断变化,但最终兴奋占优势而表现出癫痫样发作。并且癫痫大鼠血清细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6 水平显著升高,海马神经元及胶质细胞发生损伤性改变^[67-69];超微结构电镜观察 ip 槐定碱 0.5 h 后大鼠海马 CA3 区细胞线粒体内膜部分损伤,嵴断裂、有空泡形成、有大量突触、突触前后膜完整;ip 给药 1.5 h 后神经细胞核固缩、核膜双层结构破坏,染色质颗粒状聚集,线粒体肿胀,嵴断裂或消失,粗面内质网明显扩张,突触减少,突触前后膜不完整,突触间隙模糊;ip 给药 8 h 后可见神经细胞空泡样变性,核固缩,核膜融合不清,溶酶体增多,神经环路重建,神经元树突分支和棘突减少,锥体细胞减少,星状细胞和小胶质细胞增生,突触数目增多。显示 ip 槐定碱后先出现海马区神经元线粒体超微结构损伤,随后出现细胞核的改变,提示线粒体损伤是槐定碱引起神经元损伤的核心环节,而细胞核的改变是线粒体损伤的结果和神经元死亡的表现形成。苯巴比妥钠可以防止槐定碱损伤大鼠海马神经细胞^[70-71]。

张琳娜等^[72]对青霉素和槐定碱致大鼠癫痫的作用进行了比较。ip 青霉素 800 万 U 和 ip 槐定碱

47.83 mg/kg 都能 100% 产生癫痫样发作, 损伤大鼠海马区细胞形态, 并发现癫痫样脑电波。但癫痫样发作的潜伏期分别为 32、8 min, 发作持续时间分别为 10、37 min, 死亡率分别为 40% 和 20%, 说明槐定碱制作的大鼠癫痫模型的效果优于青霉素。陆钊罡等^[47, 73]报道 sc 槐定碱 50 mg/kg 也能制作大鼠癫痫模型, 平均发作潜伏期为 9 min, 2 h 内反复出现阵挛-强直的平均间隔时间为 10 min, 同步记录的清醒大鼠核团脑电显示杏仁核和(或)海马内部异常放电是槐定碱致惊厥的原发部位, 惊厥样脑电波可能是通过过度激活海马-内侧穿行-颞叶皮层通路, 将逐步产生同步化电震荡扩散到整个皮层, 引起惊厥大发作样放电。给小鼠 ip 槐定碱 80 mg/kg, 惊厥发生率 100%, 平均潜伏期为 4.3 min, 反复 3~4 次发作后强直死亡, 发作至死亡的时间平均为 7.3 min。阈下催眠剂量的地西洋(7.5 mg/kg)及戊巴比妥钠(50 mg/kg)均能完全对抗槐定碱致惊厥发生, 但 100% 对抗小鼠最大电休克剂量的苯妥英钠(50 mg/kg)仅能延长平均潜伏期至 10.2 min, 发作至死亡时间至 28.8 min, 提示槐定碱致动物癫痫样发作属于临床小发作类型。

大鼠侧脑室注射槐定碱 0.1、0.2、0.4 mg 可剂量相关地使大鼠出现抽吸式呼吸、竖胡须、弓背、竖尾、大量出汗、四肢强烈抽搐等癫痫样发作, 剂量相关地增加大鼠额叶皮层^[74]、中脑网状结构^[75]、杏仁核脑区^[76]癫痫样放电频率和累积持续时间, 呈现出明显的中枢兴奋作用。侯延辉等^[77]给大鼠 ip 小剂量槐定碱(3、6、12 mg/kg)研究其对中枢内侧穿行通路-海马齿状回颗粒细胞的神经突触传递的影响, ip 槐定碱约 10 min 开始, 3 个剂量组均能明显增大海马齿状回基础突触传递的诱发群峰电位幅值, 不影响群体兴奋性突触后电位斜率, 但在长时程增强条件刺激后能明显增强群体兴奋性突触后电位斜率, 说明槐定碱能促进海马齿状回颗粒细胞的兴奋性和高频刺激诱发长时程增强后的突触传递。而对内侧穿行通路-海马齿状回颗粒细胞通路形成的突触联系过程的突触信息效能没有影响, 也提示海马和杏仁核可能是槐定碱致癫痫样发作的原发部位。

段慧云等^[78]报道槐定碱在致大鼠癫痫时使大鼠大脑皮层中细胞外信号调节激酶(ERK)1、ERK2 和(或)磷酸化 ERK1/2 免疫阳性细胞数增加, 其中以致癫痫 1.5 h 时增加最多, 与此时的皮层神经

元损伤最为严重相一致。而苯巴比妥钠在治疗槐定碱癫痫时也明显抑制这些免疫阳性细胞数增多。陈晓霞等^[79]报道槐定碱致癫痫时也使大鼠海马区中 ERK1/ERK2、磷酸化 ERK1/2 免疫阳性细胞数增加, 且也在致癫痫 1.5 h 时增加最多, 而 ERK1/2 通路抑制剂 PD98059 预先侧脑室注射可防止这些免疫阳性细胞数增加和癫痫样发作, 和癫痫大鼠的学习记忆能力下降^[80]。提示槐定碱是通过 ERK 信号通路损伤脑神经元后诱发癫痫症状。

无论是 ip^[81]还是侧脑室注射^[82]给药, 槐定碱都能通过显著增加大鼠海马及颞叶皮层谷氨酸免疫阳性细胞数, 减少 γ -氨基丁酸免疫阳性细胞数, 即通过提高中枢神经的兴奋性递质谷氨酸含量, 降低抑制性递质 γ -氨基丁酸含量, 诱导癫痫样反应发作。苦参碱能减少 γ -氨基丁酸受体基因表达^[12], 提示苦参碱类生物碱还可通过抑制 γ -氨基丁酸能神经功能产生中枢兴奋作用。苦参碱类生物碱还有抑制昆虫胆碱酯酶活性作用(见本文“1 对昆虫的毒杀作用”部分)。而在苦参碱、氧化苦参碱治疗慢性肝炎的临床过程中发现这两个药在治疗剂量时显著降低患者血清胆碱酯酶活性(不抑制肝脏合成胆碱酯酶)^[83-87]。抑制胆碱酯酶活性意味着胆碱能神经兴奋, 这也可以解释苦参碱类生物碱中毒时出现的流涎、出汗、恶心、呕吐、血压下降、肌肉颤动、竖毛、竖尾、兴奋、躁动、不安、抽搐等兴奋症状、最终因呼吸麻痹而死的类似于有机磷农药中毒的现象。

4 生殖毒性

槐定碱的 Ames 试验、染色体畸变试验、体内微核试验结果均为阴性^[50]。朱永平等^[48]报道大鼠于孕期 6~15 d, 每天 ip 槐定碱 3、9、27 mg/kg, 中、高剂量组在 ip 初期的 3~4 d 出现兴奋性增高、抽搐、毛发脱落等中毒症状。高剂量组孕鼠体质量增长减慢, 死胎率为 26.85%, 高于对照组的 8.8%, 胎鼠生长迟缓。中、低剂量组未见明显影响。各剂量组均未见畸形胎鼠。槐定碱 27 mg/kg (约为临床治疗剂量的 27 倍)对孕鼠有胚胎毒性。姚玉娜等^[34]报道给小鼠 ip 1/8、1/4、1/2 LD₅₀ 剂量的氧化苦参碱(LD₅₀ 为 505 mg/kg)连续 5 d, 可剂量相关地提高小鼠精子畸变率, 只有 1/2 LD₅₀ 剂量组(252.5 mg/kg)精子畸变率达到显著增加。给小鼠上述剂量连续 2 d 给药, 可剂量相关地显著提高小鼠外周血红细胞微核出现率, 也能提高小鼠骨髓细胞的微

核出现率^[88]。谢贵元等^[89]应用鼠伤寒沙门菌回复突变试验、小鼠髓多染红细胞微核试验、哺乳动物细胞基因(TK位点)突变试验、哺乳动物细胞染色体畸变试验都发现苦参碱无致突变作用。

5 结语

苦参碱类生物碱中的苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱等因其广泛的药理作用而应用于很多制剂中,包括外用、口服制剂、注射剂等多种剂型。随着应用的增多,其不良反应也引起关注,中毒时常引起肝、肾、肺和脑损伤,其中对中枢神经过度兴奋可引起癫痫样惊厥发作,发作严重时可麻痹呼吸而致死。海马和杏仁核内部异常放电可能是苦参碱类生物碱致惊厥的原发部位,惊厥样脑电波通过过度激活海马-内侧穿行-颞叶皮层通路,将逐步产生同步化电震荡扩散到整个皮层,引起惊厥大发作样放电而诱发癫痫。苦参碱类生物碱提高中枢神经的兴奋性递质谷氨酸水平,降低抑制性递质 γ -氨基丁酸水平,以及抑制胆碱酯酶活性造成胆碱能神经兴奋,是其引起癫痫样发作的生物化学机制。目前对其体内药动学研究还相对较少,建议以后多加强这方面的研究,以便更好地发挥其药理作用,并且有效地预防其毒性反应,保证用药安全。

参考文献

- [1] 张庆,茹庆国,刘艳,等.苦参碱与氧化苦参碱对炎症相关结直肠癌的化学预防作用研究[J].中草药,2016,47(9):1548-1553.
- [2] 王珂欣,高丽,周玉枝,等.苦参碱抗肝癌细胞增殖的¹H-NMR代谢组学研究[J].中草药,2017,48(20):4275-4283.
- [3] 卢均坤,王燕琴,初而复,等.苦参碱对阿霉素诱导大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2016,31(5):572-576.
- [4] 王燕琴,初而复,李欣,等.注射用苦参碱对阿霉素致大鼠心脏重构的影响[J].药物评价研究,2016,39(2):193-197.
- [5] 郭帅.复方苦参注射液治疗III~IV期癌症患者癌性疼痛临床疗效[J].药物评价与研究,2015,38(3):306-309.
- [6] 袁静,吕良忠,丛斌,等.苦参生物碱杀虫生物活性测定[J].农药,2004,43(6):284-287.
- [7] 罗万春,李云寿,赵喜欢,等.苦豆子生物碱对萝卜蚜的毒力及其对几种酯酶的影响[J].昆虫学报,1997,40(4):358-365.
- [8] 刘丙涛.6种苦豆子生物碱单体及其不同组合的杀蚜活性研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2013.
- [9] 穆荣娟.7种苦豆子生物碱对豆蚜Aphis craccinora Koch几种酶系的影响[D].杨凌:西北农林科技大学,2014.
- [10] 王亚军,邹传,王若茜,等.3种植物次生代谢物对舞毒蛾的杀虫活性分析[J/OL].北京林业大学学报,DOI:10.13332/j.1000-1522.20170214.
- [11] 孟琳琳,王进忠,孙淑玲,等.苦参碱对小菜蛾幼虫毒力测定及其对害虫体内2种酶活性的影响[J].北京农学院学报,2010,25(2):29-32.
- [12] 丁宝力,孟琳琳,王进忠,等.苦参碱对小菜蛾幼虫 γ -氨基丁酸受体基因表达的影响[J].北京农学院学报,2011,26(1):16-19.
- [13] 黄露,高绘菊,王彦文,等.植物源杀虫剂苦参碱对家蚕的毒性试验[J].蚕业科学,2015,41(3):477-485.
- [14] 黄露.苦参碱对家蚕的毒害作用研究[D].泰安:山东农业大学,2014.
- [15] 谷岱霏,严善春,李志强.氧化苦参碱对台湾乳白蚁纤维素酶活性的抑制作用[J].林业科学,2017,53(2):83-88.
- [16] 贾敏鸽,孙文基.苦参及其复方中苦参碱与氧化苦参碱的转化研究[J].药物分析杂志,2003,23(2):90-93.
- [17] 谢明智,周文正,张瑛.氧化苦参碱的代谢[J].药学报,1981,16(7):481-487.
- [18] 董玲娜.(氧化)苦参碱与去甲乌药碱药代动力学特征与代谢机理[D].广州:南方医科大学,2013.
- [19] 陈勇,陈怀侠,杜鹏,等.LC/MS分析大鼠体内氧化苦参碱及其主要代谢物[J].药学报,2005,40(8):740-745.
- [20] 蔡丽云,吴莉莉,于小明,等.氧化苦参碱在大鼠肠道的吸收与代谢机制[J].药学报,2015,50(10):1336-1341.
- [21] 王素军,王广基,李晓天,等.LC-MS法研究血浆中氧化苦参碱及其代谢物在犬体内的药代学[J].中国中药杂志,2005,30(2):133-135.
- [22] 张守芳.苦参研究概况(续)[J].中草药通讯,1977,(2):39-45.
- [23] 来枸荣.苦参利尿作用之研究[J].东北医学杂志,1952,(7):582-616.
- [24] 陶上乖,王静珍.苦豆子生物碱的药理作用[J].中国药理学杂志,1992,27(4):201-203.
- [25] 戴五好,钱利武,王丽丽.苦参碱、氧化苦参碱对小鼠的毒性研究[J].安徽医药,2012,16(7):904-905.
- [26] 王晓燕,梁磊,常建兰,等.苦参碱对小鼠的毒性研究[J].南方医科大学学报,2010,30(9):2154-2155.
- [27] 贝宇飞,王钦.注射用苦参碱对小鼠的半数致死量测定[J].中国当代医药,2012,19(36):64-65.
- [28] 张宏利,杨清娥,杨学军,等.苦参碱的提取分离及对小鼠的毒性研究[J].西北植物学报,2005,25(8):

- 1649-1652.
- [29] 郭秋平, 金若敏. 苦参碱和氧化苦参碱致小鼠肝毒性比较 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(7): 736-740.
- [30] 杨良月. 苦参碱的毒理及 HPLC 法测定绵羊血浆苦参碱的研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2015.
- [31] 阴 健, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用 [M]. 北京: 学苑出版社, 1993: 428-429.
- [32] 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 795.
- [33] 金少举, 蒋袁絮, 周 茹, 等. 甘珀酸钠苦参素包合物的急性毒性及对 CCl₄ 肝损伤小鼠的保护作用[J]. 宁夏医学院学报, 2005, 27(4): 272-273.
- [34] 姚玉娜, 刘 萍, 王淑娥, 等. 苦参素对小鼠的急性毒性和外周血红细胞微核和精子畸变试验 [J]. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(2): 110-113.
- [35] 张宏利, 贺春玲, 杨清娥, 等. 氧化苦参碱的提取分离及对小鼠的毒性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(2): 279-281, 272.
- [36] 宋 兵, 韩崇选, 张宏利. 3 种苦参生物碱对小鼠的毒性作用研究 [J]. 西北植物学报, 2009, 29(4): 818-823.
- [37] 张 茜, 李峰杰, 金若敏, 等. 苦参碱和氧化苦参碱致 HL7702 细胞毒性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1222-1225.
- [38] 赵清梅, 邓晓娟, 顾俊杰, 等. 苦参碱对小鼠的亚急性毒性试验 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, (3): 152-154, 233.
- [39] 梁 培, 袁堂娟, 谷丽丽, 等. 苦参及苦参碱对小鼠肝脏和神经行为学的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(12): 1444-1448.
- [40] 李雪梅, 吴运琰, 陈绍励, 等. 槐定的抗癌作用 [J]. 中国药理学报, 1987, 8(2): 153-158.
- [41] 欧阳永伟, 刘春梅, 朱家谷. 中毒剂量的槐定碱死亡原因分析 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(1): 96.
- [42] 胡月霞, 周建财, 戴五好. 氧化槐定碱、槐定碱尾静脉注射对小鼠的急性毒性研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(34): 13-14.
- [43] 余建强, 蒋袁絮, 彭建中. 氧化槐定碱对小鼠中枢神经系统的影响 [J]. 广东医学, 2001, 22(8): 677-678.
- [44] 张宏利, 杨清娥, 韩崇选, 等. 苦参杀鼠活性成分研究 [J]. 兰州大学学报: 自然科学版, 2007, 43(3): 90-95.
- [45] 梁 磊, 张绪慧, 王晓燕, 等. 腹腔注射槐定碱的急性毒性实验 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 1688-1691.
- [46] 余建强, 蒋袁絮. 槐定碱对小鼠中枢神经系统的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(12): 1083-1085, 1078.
- [47] 彭晓东, 陆钊罡, 牟青春, 等. 槐定碱致癫痫样作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 35(1): 122-125.
- [48] 朱永平, 祝慧娟, 滕素珍, 等. 槐定的大鼠胚胎毒性和致畸性研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 1995, 7(3): 152-155.
- [49] Xiao P, Kubo H, Ohsawa M, et al. kappa-Opioid receptor-mediated antinociceptive effects of stereoisomers and derivatives of (+)-matrine in mice [J]. Planta Med, 1999, 65(3): 230-233.
- [50] 李雪梅, 吴运琰, 潘达鑫, 等. 新型抗肿瘤药槐定碱 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(8): 654-657.
- [51] 李雪梅, 庄文华, 姜莺滋, 等. 高剂量槐定碱对大鼠神经系统长期毒性的病理形态学观察 [J]. 癌症, 2004, 23(11s): 1376-1378.
- [52] 李英衢, 姚丹帆, 宋裕南, 等. 苦甘草及苦甘草碱甲的毒性研究 [J]. 第三军医大学学报, 1979(3): 1-4.
- [53] 李雪梅, 李兰珍, 陈绍励, 等. 槐果碱对动物肿瘤的抑制作用 [J]. 中国药理学报, 1984, 5(2): 125-130.
- [54] 仲仁山. 苦豆子的研究及其应用 [M]. 银川: 宁夏人民出版社, 1983: 116-184.
- [55] 钱利武, 戴五好, 王丽丽, 等. 槐果碱及氧化槐果碱对小鼠的急性毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 256-258.
- [56] 吴 璟, 杨 文, 余建强, 等. 氧化槐果碱对小鼠炎症性疼痛的镇痛作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1): 54-58.
- [57] 张 青, 袁惠南, 王忠效. 苦豆子的药理研究(第 6 报) Lehmannine 的镇静作用 [J]. 药物分析杂志, 1987, 7(2): 110-111, 71.
- [58] 姚建安, 张宝恒. 槐胺碱抗心律失常作用及其机理的研究 [J]. 中药药理与临床, 1987, 3(增刊): 100.
- [59] 苗 红, 叶龙彬, 沈金芳, 等. 槐果碱注射液的 I 期临床耐受性研究 [J]. 上海医药, 2013, 34(5): 56-58.
- [60] 袁惠南, 何汉增, 尹玉琴, 等. 苦豆子的药理研究 (第 3 报) 苦参碱的中枢药理作用 [J]. 浙江药学, 1986, 3(6): 5-9.
- [61] 袁惠南, 尹玉琴, 何汉增, 等. 苦豆子的药理研究 (第 2 报) 氧化苦参碱的神经药理作用 [J]. 药物分析杂志, 1986, 6(6): 349-352.
- [62] 蒋袁絮, 余建强, 彭建中. 氧化苦参碱对小鼠的中枢抑制作用 [J]. 宁夏医学院学报, 2000, 22(3): 157-158, 162.
- [63] 张琳娜, 王 媛, 陈晓霞, 等. 氧化苦参碱和槐定碱对癫痫的比较研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(8): 676-678.
- [64] 袁惠南, 何汉增, 赵雅灵. 槐果碱对中枢神经系统的抑制作用 [J]. 中药通报, 1987, 12(4): 237-239.
- [65] 张荣华, 叶 俭, 张 佳, 等. 维生素 B1 对槐定碱致痫小鼠学习记忆的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(10): 1082-1085.
- [66] 甄军丽, 王维平. 细辛脑注射液对槐定碱致病大鼠 Caspase-3 及热休克蛋白-70 表达的影响 [J]. 中西医结合

- 合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 325-327.
- [67] 胡淑婷, 陈晓霞, 白洁, 等. 槐定碱致病大鼠模型的建立及血清 TNF- α 和 IL-1 β 含量变化的研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(12): 1065-1068, 1056.
- [68] 陈晓霞, 李玉香, 白洁, 等. 槐定碱致病大鼠海马清醒脑电图及血清细胞因子含量变化的研究 [J]. 山西中医, 2007, 23(3): 57-59.
- [69] 李玉香, 陈晓霞, 白洁, 等. 槐定碱对自由活动大鼠海马脑电图及组织形态学的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 23-25.
- [70] 李玉香, 陈晓霞, 白洁, 等. 槐定碱对大鼠海马 CA3 区神经元超微结构的影响 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 94-97.
- [71] 陈晓霞, 张琳娜, 段慧云, 等. 槐定碱对大鼠海马组织 CA3 区神经元组织形态学和超微结构的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2736-2738.
- [72] 张琳娜, 李乐, 白洁. 大剂量腹腔注射槐定碱和青霉素对 SD 大鼠致病作用的比较 [J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(11): 1072-1073, 1068.
- [73] 陆钊罡, 侯延辉, 彭晓东, 等. 槐定碱致大鼠惊厥作用的研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(6): 723-725, 729.
- [74] 李玉香, 白洁. 槐定碱对大鼠皮层脑电图的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 24-26.
- [75] 余建强, 李玉香, 蒋袁絮, 等. 槐定碱对大鼠网状结构脑区生物电活动的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 29-31.
- [76] 余建强, 李玉香, 蒋袁絮, 等. 槐定碱对大鼠杏仁核脑区生物电活动的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(3): 316-318.
- [77] 侯延辉, 彭晓东, 陆钊罡, 等. 槐定碱对大鼠海马齿状回突触传递的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(8): 718-721.
- [78] 段慧云, 张琳娜, 陈晓霞, 等. 槐定碱致病大鼠大脑皮质 ERK 通路相关蛋白表达的变化 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(2): 158-160.
- [79] 陈晓霞, 白洁, 张琳娜. 槐定碱对大鼠海马组织 CA1 区 ERK 信号转导通路的影响 [J]. 四川中医, 2010, 28(10): 20-23.
- [80] 陈晓霞, 白洁. 槐定碱对大鼠学习记忆的影响及其 ERK 信号转导机制 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(2): 296-298.
- [81] 陈晓霞, 胡淑婷, 张琳娜, 等. 槐定碱致病大鼠海马 Glu、GABA 及血清中 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 含量变化的研究 [J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(5): 449-453.
- [82] 余建强, 李玉香, 蒋袁絮, 等. 槐定碱的中枢兴奋作用及其对 Glu、GABA 表达的调节 [J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(12): 1083-1085, 1078.
- [83] 陆海英, 田庚善. 苦参素对慢性病毒性肝炎及肝硬化患者血清胆碱酯酶影响的初步观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(3): 144-145.
- [84] 何建平, 陈倩, 廖纶寿, 等. 苦参碱致胆碱酯酶活性下降 14 例 [J]. 医药导报, 2005, 24(6): 521.
- [85] 刘路, 柴一红. 苦参碱对慢性乙型肝炎患者胆碱酯酶下降的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, (24): 50-51.
- [86] 罗生强, 张玲霞, 王晓峰, 等. 氧化苦参碱对胆碱酯酶影响的临床研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2004, 18(2): 186-189.
- [87] 马艳玲, 王玉华, 王守云, 等. 苦参素致血清胆碱酯酶下降的临床意义 [J]. 河北医药, 2006, 28(3): 186-187.
- [88] 杜娟. 苦参素注射液对小鼠的致突变作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(10): 604-605.
- [89] 谢贵元, 关岚, 刘新民, 等. 3%苦参碱水剂致突变作用研究 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2015, 12(1): 51-54.