

光化学疗法中花椒毒内酯、结香甲素的初步实验研究

桂林医学院(541001) 李嘉蓉* 程难秋 罗朝东 刘贤钊

摘要 以正常大鼠为实验对象,观察单纯外用花椒毒内酯,结香甲素,连续给药7d,致骨髓细胞染色体畸变率相应各达2%及0.2%。两者比较具显著性差异($P<0.01$)。结合UV-N辐照,给药1周,花椒毒内酯组致染色体畸变率为6.0%,结香甲素组为1.0%($P<0.001$);治疗2周则分别为4.0%、2.0%($P<0.05$)均呈显著性差异。实验表明在光化学疗法中,花椒毒内酯外搽有明显的致诱变毒性,而结香甲素具有明显的抗诱变作用。

关键词 花椒毒内酯 结香甲素 光化学疗法 染色体畸变 抗辐照

花椒毒内酯(xanthotoxin)作为光敏剂,配合长波紫外线用于光化学疗法治疗银屑病已为国际上公认的治疗方法之一。给药途径有二种:口服或局部病灶涂搽。本疗法口服常见副作用,为色素沉着、头晕、红斑、搔痒、恶心以及长期应用有白内障和皮肤肿瘤的危险^[1~3]。其动物体内代谢已有报道,经胃肠道吸收,1h后血药浓度可达高峰,生物半衰期为6h,主要分布在皮肤和肝脏,尤以皮肤分布最多^[4],而有关外用花椒毒内酯配合紫外光辐照下能否导致诱变,尚未见报道。在初步临床观察中,发现结香甲素+UV-N光化学疗法治疗银屑病有一定疗效,并有色素沉着、红斑等副作用。本实验比较花椒毒内酯和结香甲素(umbelliferone)在结合紫外光辐照下,对正常大鼠骨髓细胞染色体致畸的影响。

1 材料

药品:花椒毒内酯(溧阳制药厂)。结香甲素由本室提取。

动物:健康大鼠体重120~200g,雌雄各半,由本院动物室提供。

仪器:UV-N光治疗仪(沙洲医疗仪器厂)。

2 方法和结果

2.1 单纯用药外搽对正常大鼠骨髓细胞微核的影响:取大鼠36只,雌雄各半,随机分成6组,即0.5%花椒毒内酯组,0.5%结香甲素组,空白溶剂组(对照组)。每种药物组分设1周给药组和2周给药组,每组动物均剃去背毛,按一般实验动物喂养。每日搽药1次;2周给药组均第9天再度剃毛1次。实验结束后第2天,腹腔注射秋水仙碱(4mg/kg),3h后颈椎脱臼法处死,取骨髓按常规制片,Giemsa染色,油镜下计数有核细胞的微核千分率,结果见表1。各用药组与相应对照组比较($P>0.05$),均无显著性差异。

2.2 单纯用药外搽对正常大鼠骨髓细胞染色体结构畸变率的影响:取上述各组实验动物骨髓样本,Giemsa染色后,油镜观察每只大鼠的100个骨髓细胞,计其染色体畸变细胞数,结果见表2。结香甲素组骨髓细胞染色体畸变数与相应给药的空白溶剂组比较均无显著性差异($P>0.05$)。而花椒毒内酯组给药7d者与空白溶剂组比较具极显著性差别($P<0.01$),但2周给药组两者恰无显著差别($P<0.02$)。

2.3 外搽药物结合UV-N辐照组对大鼠骨髓细胞染色体结构畸变的影响:取健康大鼠72只,随机分成12组,即溶剂组、二甲亚砜组(DMSO)、生理盐水组、0.5%结香甲素组、0.5%

* Address: Li Jiarong, Guilin Medical College, Guilin

表1 单纯药物外搽对大鼠骨髓细胞微核的影响

组别	给药天数 动物数		有核细胞微核率(%)
	(d)	(只)	
0.5%	7	5	0.72 ± 0.19
结香甲素组	14	6	0.83 ± 0.10
0.5%	7	6	0.79 ± 0.032
花椒毒内酯组	14	6	0.83 ± 0.032
	7	6	0.71 ± 0.094
空白溶剂组	14	6	0.61 ± 0.078

结香甲素-DMSO组、0.5% 花椒毒内酯-DMSO组。每组中分别设1周给药组和2周给药组。

每只动物均剃去背毛,2周给药组均于给药第9天再度剃毛1次。每日搽药1次后,于15min内给予UV-N光照治疗。(动物处于灯光垂直下部置固定笼内,距离为100cm,辐照光量0.919J/cm²·min)辐照时间每次按1、2、3、5min递增到5min后,每天维持5min辐照时间,实验结束后第2天,腹腔注射秋水仙碱(4mg/kg),3h后颈椎脱位法处死,取骨髓制片,按前法染色观察染色体结构畸变率,结果见表3。a)单纯溶剂+UV-N辐照造成不同的骨髓细胞染色体畸变率,藉R×C表的x²-检验处理表明单纯溶剂与1周给药组之间有极显著差别(P<0.001,其中以二甲亚砷组为最低畸变率,而与2周给药组之间的差别无显著性意义(P>0.05))。

b)比较花椒毒内酯与结香甲素2组均以DMSO为溶剂的染色体畸变细胞数(x²-检验)。1周给药组2药物之间有着极为显著的差别(P<0.001),而2周给药组两者也有显著意义(P<0.05)。结果表示结香甲素致骨髓细胞染色体诱变率明显低于花椒毒内酯。

c)藉R×C表的x²-检验结香甲素DM-SO组、结香甲素组、空白溶剂组、二甲亚砷组实验数据、4组间有着极显著的总体差异(P<0.001),其中0.5%结香甲素DM-SO组在结合紫外光辐照下致诱变率为最低。

3 讨论

为了排除紫外光辐照的影响,先作了单纯药物外搽对正常大鼠骨髓细胞的影响。实验证实:花椒毒内酯外搽以染色体畸变率为指标时有显著的致诱变作用,但对大鼠骨髓细胞微核未见引起增加或减少。此属初次报道。

作为助溶剂选择、二甲亚砷和空白溶剂(PEG为主的混合溶剂)均可解决药物制剂溶解度问题。但DMSO具异常臭味,尤在光辐照时,挥发更甚,更主要其有致白内障的副作用。由此设置3组溶剂在UV-N辐照下的实验观察。比较单纯空白溶剂外搽和结合UV-N

表2 单纯药物外搽对大鼠骨髓细胞染色体结构畸变率的影响

组别	动物数 (只)	给药天数 (d)	观察细胞数	畸变细胞数 (%)	
				畸变细胞数	畸变率 (%)
空白溶剂组	5	7	600	2	0.33
	6	14	600	5	0.83
0.5%花椒*	6	7	600	12	0
毒内酯组	6	14	600	27	4.5
0.5%*	6	7	600	1	0.3
结香甲素组	6	14	600	2	0.33

X* *以空白溶剂作溶媒

表3 药物+UV-N对大鼠骨髓细胞染色体结构畸变率的影响

组别	动物数 (只)	给药天数 (d)	观察细胞数	畸变细胞数	畸变率 (%)
空白溶剂组	6	7	600	27	4.5
	6	14	600	18	3.0
二甲亚砷组	6	7	600	1	0.16
	6	14	600	11	1.8
生理盐水组	6	7	600	19	3.1
	6	14	600	18	3.0
0.5%结香甲素组	6	7	600	9	1.5
	6	14	600	14	2.3
0.5%结香甲素-MDSO组	6	7	600	6	1.0
	6	14	600	12	2.0
0.5%花椒毒内酯-MDSO组	6	7	600	36	6.0
	6	14	600	24	4.0

X²检验

(下转第91页)

随着食品开发及药用量的增加和出口的需要, 葱蒜种植面积逐年增大, 为更好发挥这一古老粮药兼用作物的潜力, 应进一步加强有关生理生化、遗传等方面的研究, 培育出一批高产、矮秆、优质、抗病虫的优良品种。

参 考 文 献

- 1 中国医学科学院药物研究所主编. 中国药用植物栽培学. 北京: 农业出版社, 1991, 984
- 2 黄羌维, 等. 福建农业科技, 1988(5): 18
- 3 林兆平, 等. 武汉植物学研究, 1985, 3(4): 345
- 4 Christopher J, et al. Cytologia, 1989, 54: 169
- 5 Sapre A B, et al. Current Science, 1988, 57(4): 191
- 6 山东农学院编. 植物生理学实验指导. 济南: 山东科技出版社, 1980, 57, 92

(1993-12-02收稿)

(上接第78页)

辐照空白溶剂外用致骨髓细胞染色体畸变的影响, 两者有显著性差异 ($P < 0.01$)。生理盐水也类同。唯二甲亚砷能显著地降低 UV-N 辐照致染色体畸变的影响。提示在光化学疗法中, DMSO 为优选的助溶剂。经统计学处理比较了结合 UV-N 辐照下花椒毒内酯-DMSO 畸变率为 6.0% (4.0%) 与结香甲素-DMSO 畸变率 1.0% (2.0%) 具高度显著性差别; 证实了花椒毒内酯在结合紫外光辐照下外用有显著的致畸毒性, 供临床应用体外花椒毒内酯光化疗治疗银屑病, 皮肤 T 细胞淋巴瘤时注意。并进一步在整体动物体上证实了 Ohta 等报道的结香甲素具有因紫外光辐照致大肠杆菌诱变的抗诱变活性^[5], 为今后进一步研究结香甲素治疗银屑病的光化学疗法提供参考。

致谢: 张宁、李丽娅参加部分工作, 特致谢。

参 考 文 献

- 1 Moseley H, et al. Drugs, 1989, 38(5): 822
- 2 魏吉成, 等. 中草药, 1980, 11(5): 212
- 3 C A. 1978, 88: 115438h
- 4 梅学仁, 等. 中草药, 1980, 11(1): 29
- 5 Toshihiro O, et al. Mutation Research, 1983, 117: 135
- 6 Matler B, et al. Mutation Reseach, 1971, 12: 417

(1994-01-17收稿)

欢迎订购《中国男科学》

新书, 《中国男科学》16开平装, 定价19.80元, 书号黔新登(90)03号, 已于1994年3月由贵州科技出版社出版, 是我国现今汇通中西医, 中西医结合的第一部专著, 由著名男科专家安崇辰主任主编, 男性病专家马永江教授主审。全书汇集了国内外中、西医有关男性生殖、生理、病理最新理论, 介绍了有关男科疾病的最新诊断, 检查及治疗手段, 同时汇集了国内从事中医男科的名家在继承、整理、发掘、弘扬祖国医学实践中总结出的经验和用之有效的验方、秘方、单方。读者对象: 医药院校教师、学生、临床医学工作者及自学者, 需要者请将数量、书款及地址寄《中草药》编辑部, 地址: 天津鞍山西道308号, 邮码300193

short-haired albino guinea pigs, in comparison with conventional gauze dressing, it showed no significant differences in preventing wound infection, but is more effective in reducing wound exudation or enhancing wound healing ($P < 0.001$). It has the extra advantage of reducing edema and relieving skin irritation. It is convenient to apply and quality control analysis showed that the film is stable.

(Original article on page 68)

Procedure for the Industrial Production of Sodium Alginate from *Lieyemaweizao* (*Sargassum siliquastrum*)

Gong Yuchuan, Zhang Mingzhu, Zou Hengqin

Process for the industrial production of sodium alginate from *Sargassum siliquastrum* was reported. The main influential factors in the extraction process were discussed in detail. As a result, the product conformed to British Pharmacopoeia (1968) in colour, lustre, purity and heavy metals. The yield was 20%.

(Original article on page 70)

Primary Study on the Effect of Xanthotoxin, and Umbelliferone in Photochemotherapy

Li Jiarong, Cheng Nanqiu, Luo Chaodong, et al

External use of either xanthotoxin or umbelliferone alone in normal rats showed that the chromosomes of the myelocyte were mutated at an aberrant rate of 2.0% and 0.2%, respectively ($P < 0.01$). When used in combination with UV-N irradiation for one week, the aberrant rate was 6.0%, and 1.0% respectively ($P < 0.001$). At two week's treatment they were 4.0%, and 2.0%, respectively ($P < 0.05$). It is thus suggested that in photochemotherapy xanthotoxin for external use have obvious mutational effect and umbelliferone have a protective action against irradiation.

(Original article on page 77)

Studies on the Effects of White Dendrobium (*Dendrobium candidum*) and American Ginseng (*Panax quinquefolius*) on Nourishing the Yin and Promoting Glandular Secretion in Mice and Rabbits

Xu Jianhua, Chen Lizuan, et al

Results of the study showed that *Dendrobium candidum* and domestically cultivated *Panax quinquefolius* can alleviate asthenic symptoms in mice with thyroidism-type "Yin" deficiency. Combined use of these two drugs protected these mice from death. Both drug antagonized the inhibitory effect of atropine on salivary secretion in rabbits, and when used in combination even increased salivary secretion in normal rabbits. These results proved that *D. candidum* and domestically cultivated *P. quinquefolius* possessed the effects of nourishing "Yin" and promoting glandular secretion with a synergistic effect when used in combination.

(Original article on page 79)