

- zoster in 132 cases [J]. *J Jiangxi Coll Tradit Chin Med* (江西中医学院学报), 2002, 14(4): 48.
- [4] Wei Y E. Zicao's clinical application [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med* (陕西中医), 2002, 23(12): 1132.
- [5] Zhang J T. *Modern Experimental Methods in Pharmacology* (现代药理实验方法) [M]. Beijing: Beijing Medical Univer-

- sity and Peking Union Medical College United Press, 1998.
- [6] Zhang Z R. *Experimentation in Medical Microbiology* (医学微生物实验学) [M]. Beijing: Science Press, 1998.
- [7] Han Y, Kong H, Li Y P. Experimental research on antiviral effect of *Belamcanda chinensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(3): 306-308.

合成冰片和天然冰片的小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

胡利民¹, 屈彩芹¹, 李怡岚², 刘 洋¹, 孙玉敏¹, 张伯礼¹

(1. 天津中医学院 中医药研究中心, 天津 300193; 2. 天津市卫生防病中心, 天津 300011)

冰片为临床常用的内服或外用中药, 来源有天然与合成之分, 含右旋龙脑 (*d*-borneol) 的天然冰片, 传统认为是冰片中的正品。合成冰片是经化学方法合成而得, 除含有龙脑外, 还含有大量异龙脑 (龙脑的差向异构体), 目前大多中成药均使用合成冰片。近年, 在湖南等地发现从樟属植物中可提取纯度 95% 以上的右旋龙脑, 增添了一种新的天然冰片药物资源^[1], 临床和制药选择时, 需对其安全性进行较系统的研究。本实验对该来源冰片和现用合成冰片的毒性进行了较系统的对比研究, 对两种冰片进行了小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验。

1 材料

1.1 药品: 天然冰片和合成冰片, 均为白色结晶体, 脂溶性, 不溶于水。GC 检测, 天然冰片含右旋龙脑 95.2% 左右, 合成冰片含右旋龙脑 60.2%, 异龙脑 36.7%。均由天津天士力制药集团有限公司提供。

1.2 动物: ICR 小鼠 (SPF 级), 体重 18~22 g, 雌雄各半。北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号 SCXK11-00-0008。

1.3 试剂: 羧甲基纤维素钠 (CMC), 上海化学试剂站分装 (批号 960823); 环磷酰胺 (CTX), 上海华联制药有限公司 (批号 011211)。

2 方法与结果

2.1 两种冰片 LD₅₀ 值测定: 两种冰片粉碎, 过 120 目筛, 1% CMC 蒸馏水溶液配成混悬液; 采用同种来源和种属小鼠 120 只, 给药前禁食 16 h, 自由饮水。按体重随机分组, 每组 10 只, 雌雄各半。各组 ig 给药 1 次, 连续观察 14 d, 记录每日动物死亡情况, 用孙瑞元等编制的《NDST 新药统计程序》软件,

Bliss 法计算 LD₅₀。结果合成冰片 ig 给药 LD₅₀ 为 4.881 g/kg, 天然冰片 ig 给药 LD₅₀ 为 4.656 g/kg。

2.2 取材时间点的确定: 取体重 18~22 g 雄性 ICR 小鼠, 分别按 2.44、2.33 g/kg 等容积 (0.4 mL/10 g) ig 给予合成冰片、天然冰片, 在给药后 6、12、24、48、72 h 5 个时间点分别处死 3 只动物, 取胸骨, 直接法制备骨髓涂片, Giemsa 染色, 显微镜油镜下计数 1 000 个嗜多染红细胞 (PCE) 的微核发生率。结果显示给药后 5 个时间点小鼠 PCE 微核率无明显差异。因此正式试验选择给药后 24 h 作为制备骨髓标本时间点。

2.3 正式试验: 两种冰片最高剂量均取 1/2 LD₅₀ 剂量, 以 1/4 LD₅₀、1/8 LD₅₀ 作为中、低剂量。将 ICR 小鼠按体重随机分成 8 组, 每组 10 只, 雌雄各半。其中 6 组分别为合成冰片 0.601 0、1.220 3、2.440 5 g/kg 组; 天然冰片 0.582、1.164、2.328 g/kg 组, 均 ig 给药; 溶剂对照组 (CMC 组) ig 给予 1% CMC (0.4 mL/10 g); 阳性对照组 (CTV 组) 按 60 mg/kg 剂量, 生理盐水稀释后 ip 环磷酰胺。采用一次染毒法, 各组给药后 24 h 同 2.2 项方法制备胸骨骨髓涂片, Giemsa 染色, 显微镜油镜下计数 PCE 微核率及计数 200 个 PCE 时与正常红细胞 (NCE) 的比例。数据处理: 采用 Poisson 分布的 χ^2 检验进行统计处理; 结果见表 1。各组 PCE/NCE 在正常值范围, 表明两药各剂量均无明显骨髓抑制作用。合成冰片与天然冰片各剂量组微核发生频率雌鼠与雄鼠比较差异不显著 ($P>0.05$); 合成冰片与天然冰片各剂量组微核率与 CMC 组比较差异不显著 ($P>0.05$), 且均显著低于 CTX 组 ($P<0.01$)。

收稿日期: 2004-08-07

基金项目: 国家重点基础研究发展规划“973”项目 (1999054403); 天津市自然科学基金资助项目 (013613711)

作者简介: 胡利民 (1966—), 男, 内蒙古呼和浩特市人, 副研究员, 博士, 硕士生导师, 主要从事中药药理及毒理研究, 发表论文 20 余篇。

Tel: (022) 23051076 E-mail: tonghon@eyou.com

表 1 合成冰片和天然冰片对小鼠 PCE 微核率的影响
Table 1 Influence of synthetic borneol and d-borneol on PCE micronucleus rate in mice

组 别	剂 量 /(g·kg ⁻¹)	动物 /只	观察细胞 /(个·只 ⁻¹)	雌性		雄性	
				微核细胞/个	微核率 ($\bar{x}\pm s$)/%	微核细胞/个	微核率 ($\bar{x}\pm s$)/%
CMC	—	5	1 000	2	0.004±0.006	2	0.004±0.006
CTX	0.060 0	5	1 000	81	0.162±0.057**	88	0.196±0.043**
合成冰片	0.601 0	5	1 000	2	0.004±0.006	2	0.004±0.006
	1.220 3	5	1 000	2	0.004±0.006	1	0.002±0.005
	2.440 5	5	1 000	1	0.002±0.005	3	0.006±0.009
天然冰片	0.582 0	5	1 000	1	0.002±0.005	2	0.004±0.006
	1.164 0	5	1 000	2	0.004±0.006	2	0.004±0.006
	2.328 0	5	1 000	2	0.004±0.006	1	0.002±0.005

与 CMC 组比较: ** $P<0.01$
** $P<0.01$ vs CMC group

表明合成冰片与天然冰片均无诱发小鼠骨髓 PCE 微核率增高的效应,微核试验结果为阴性。

3 讨论

中药新药开发成为中药产业的热点,中药安全性问题也越来越受到人们的重视。近年,有关中药的诱变性的研究报道日渐增多^[2,3],为中药新药开发提供了部分依据。冰片为许多中药品种的主要成分,在临床和制药行业颇受关注,本研究供试品天然冰片为近年新发现的药源,有关其安全性尤其是与现用合成冰片的比较研究未见报道,对其进行深入系统的研究有重要意义。

微核形成是细胞受遗传毒物作用后的一种遗传学终点,本实验采用小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验,观察了两种冰片的遗传毒性。结果表明,合成冰片和天然冰片对小鼠 ig 给药的 LD₅₀分别为 4.881 和 4.656 g/kg,《中华人民共和国药典》2000 版一部规定合成冰片临床用量为每人每天 0.15~0.3 g,

在 1/2 LD₅₀(约相当于 60 kg 体重成人日用剂量的 57~114 倍)及以下剂量 ig 小鼠,均无诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核形成率增加的作用,对骨髓也无抑制作用。

目前报道一些中药有诱变性,但多为实验室资料,而且需要多个遗传终点试验进行组合研究,临床流行病学调查研究也待施行,有关研究仍是中药研究的重大领域。

References:

[1] Wang Y, Gao X M, Zhang B L. Function and dose-effect relation of nature borneol in Compound Danshen Pills [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2004, 35(6): 672-673.
[2] Ge Y C, Ren H J, Li C Y, et al. Determination of andrographolide in serum of rabbit by RP-HPLC [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2002, 18(4): 11-12.
[3] Yin X J, Xiang R D, Liu D X, et al. A study on the antimutagenicity of chemical compounds extracted from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss used in Chinese traditional medicine [J]. Carcinog Teratog Mutag (癌变·畸变·突变), 1999, 11(2): 65-71.

吴茱萸提取物调脂、镇痛及抗炎作用实验研究

谢梅林,薛 洁,艾 华*,朱路佳

(苏州大学医学院 药理学教研室、苏州中药研究所,江苏 苏州 215007)

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 及石虎 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实。传统中医认为,其具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻等功效。在临床上与其他中药组成复方,用于治疗冠心病、眩晕和头痛^[1],胃肠炎^[2],

呕吐^[3]等疾病。本实验用现代药理学实验动物模型,观察吴茱萸提取物的调脂、镇痛及抗炎作用,为开发吴茱萸新的应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物:昆明种小鼠,18~22 g,由苏州大学实验动物中心提供。

收稿日期:2003-05-16
作者简介:谢梅林(1958—),男,江苏人,博士后,主要从事心血管和免疫药理学研究。
Tel: (0512) 65226479 E-mail: xiemeilin278@sohu.com
* 苏州大学药系实习生