

苦参生物硷抗小鼠移植性 肿瘤的实验研究

山西省中医研究所中药研究室

李先荣 刘德宽 张燚 程霞

中药苦参又名地槐、野槐、牛参等，为豆科原植物苦参(*Sophora Flavescens* Ait)的干燥根^①。我国大部地区均有分布，是传统药材之一。东汉时期的名著《神农本草经》中记述：“苦参性苦、寒”，“主心腹结气，癥瘕积聚”^②。具有“燥湿、解毒”之功能。因此，我们根据山西野生苦参资源丰富的特点，将原植物苦参分离、纯制而得到的苦参硷(Matrine)、脱氢苦参硷(Sophocarpine)、氧化苦参硷(Orymatrine)与其不同比例的混合硷，作了比较系统的抗小鼠移植性肿瘤的实验观察。现将实验结果报道如下：

抗肿瘤作用

一、材料与方法：

1. 药物：所用药物为晋东南产苦参，经品种鉴定原植物为豆科苦参(*Sophora Flavescens* Ait)的根。由山西省化肥农药研究所提供苦参硷、脱氢苦参硷和氧化苦参硷纯品，经有关单位以红外光谱、气相色谱质谱分析鉴定，与天然产品的标准图谱相同。我室按制剂常规作了 7 种制剂供实验用。(1) 0.5% 苦参硷注射液；(2) 0.26% 脱氢苦参硷注射液；(3) 2.5% 氧化苦参硷注射液；(4) 0.49% 苦参总硷注射液；(5) 1.45% 混合 A 硷注射液；(6) 1.05% 混合 B 硷注射液；(7) 0.75% 混合 C 硷注射液。

2. 动物：用本所动物室饲养的 18~22g 体重昆明种小鼠，雄雌各半。

3. 瘤株：包括小鼠实体型宫颈癌(U₁₄)、肉瘤(S₃₇)，肉瘤(S₁₈₀)和腹水型肉瘤(S₁₈₀A)、艾氏腹水癌(ECA)。

4. 方法：按 1978 年全国抗癌药物研究协作组关于“抗肿瘤药物体内筛选规程”进行。

二、结果：

1. 对实体瘤生长的抑制作用：从苦参中提取的总生物硷以及分离、纯制的苦参硷、脱氢苦参硷和氧化苦参硷对小鼠肉瘤 S₁₈₀ 均有不同程度的抑制作用，抑

制率均在 35% 以上。经不同比例混合的 C 硷，剂量在 113mg/kg/日时，连续腹腔给药 10 天，抑制率达 61.38%；与单纯用 75mg/kg/日的苦参硷相比，差异非常显著($P < 0.01$)；比腹腔给予 74mg/kg/日的苦参总硷提高 23.5%；同时以腹腔给予 1mg/kg/日的化疗药丝裂霉素 C 作对照，其抑制率低于混合 C 硷的 30%。其他混合 A、B 硷的抑瘤作用不明显。

苦参生物硷单体及其混合 C 硷除对 S₁₈₀ 有明显的抑制作用外，对 U₁₄ 亦有一定作用。以苦参硷、氧化苦参硷和混合 C 硷作用较显著($P < 0.01$)，抑制率均在 40% 以上。苦参总硷的任何剂量均不呈现作用。

对 S₃₇ 则以混合 C 硷作用最佳，连续给药 14 天，抑制率达 43.30%，虽然其抑制率不及丝裂霉素 C，但在相同实验条件下，丝裂霉素 C 组动物体重平均每日增加只有 0.2g，而混合 C 硷组平均每日体重增加 0.5g。

2. 对腹水瘤生长的抑制作用：苦参生物硷单体以及混合 C 硷对小鼠腹水型移植性肿瘤均有一定抑制作用。其中，腹腔给予 375mg/kg/日的氧化苦参硷，连续 10 天，效果非常显著，生命延长率 ECA 为 128.9%，S₁₈₀A 为 68.2%，与丝裂霉素 C 的作用基本相同。而苦参总硷、混合 A 硷、B 硷，无论是 ECA，或者是 S₁₈₀A 均没有明显的抑制作用。

毒性试验

据记载，苦参“味苦、性寒”，“无毒”^①。但亦有报道“苦参有小毒”^③。对此，我们选用苦参总硷和抑制作用较强的混合 C 硷分别作急性毒性试验和混合 C 硷的亚急性毒性试验。

一、急性毒性试验：接受大剂量药物的小鼠，出现躁跳、痉挛性抽搐等兴奋现象，此现象随剂量加大而加深。最后四肢强直、呼吸麻痹而死亡。与文献报道一致^④。实验一次给药，观察 3 天，按寇氏法求得的半数致死量(LD₅₀)，苦参总硷小鼠腹腔给药 LD₅₀

为 $147.2 \pm 14.8 \text{ mg/kg}$, 口服给药 LD_{50} 为 $586.2 \pm 80.46 \text{ mg/kg}$; 混合 C 砒小鼠腹腔给药 LD_{50} 为 $160.9 \pm 10.7 \text{ mg/kg}$ 。

二、亚急性毒性试验: 用 $18 \sim 22 \text{ g}$ 体重的昆明小鼠, 雄雌各半, 共分五组, 每组 10 只(各组动物体重相同), 分别腹腔注射混合 C 砒 113 mg/kg ; 75 mg/kg ; 45 mg/kg , 每天一次, 连续 14 天。(对照组 20 只, 10 只腹腔给 1 mg/kg/日 丝裂霉素 C, 10 只给等体积溶液), 观察给药前、给药过程中和实验结束时的小鼠体重增长情况。无论是大剂量、中剂量或小剂量组, 它们的体重增长曲线与对照组没有明显差异, 而丝裂霉素 C 组小鼠体重却明显下降, 与对照组相比 $P < 0.01$ 。取动物心脏血液作血常规检验, 各给药组和对照组动物的红、白细胞数、血红蛋白和血小板值均在正常范围内波动, 但给药各组动物的血小板较对照组略低。

杀剖所有动物, 摘取各组动物的心、肝、脾、肺、肾组织, 称其湿重, 计算重量系数(脏器重量 $\text{g}/100 \text{ g}$ 体重)。结果: 各剂量组和对照组动物的心、脾、肺、肾等系数均无显著性差异, 但混合 C 砒的各剂量组与丝裂霉素 C 组动物的肝系数同对照组相比, 有明显减少 ($P < 0.05$)。病理检查表明, 混合 C 砒各剂量组动物的心、肺、肾组织未见病理学改变; 在给药各剂量动物的肝组织, 可见肝细胞呈轻度颗粒、脂肪变性, 肝细胞索排列稍紊乱, 肝窦扩张, 肝窦中枯氏细胞增生活跃。脾组织可见淋巴滤泡中淋巴母细胞增生, 淋巴细胞弥漫增生, 红髓减少, 髓索髓窦中网状细胞增生活跃。

讨论与小结

祖国医学认为苦参“主心腹结气, 癥瘕积聚”、“疗恶虫”、“除痼肿”⁽²⁾。这里所说的“癥瘕积聚”与现代医学中的肿瘤是一致的。所以, 苦参在民间用于肿瘤的治疗由来已久。近年来, 国内外对苦参生物砒抗肿瘤

瘤的研究亦有报道^(5,6), 但如何寻找苦参中抗肿瘤成份, 却未见报道。本文以山西晋东南苦参中生物砒成份作了比较系统的抗肿瘤实验研究。结果表明: 苦参总砒、苦参砒、脱氢苦参砒、氧化苦参砒及其不同比例混合砒对 S_{180} 实体瘤均有不同程度的抑制作用。其中, 各单体生物砒的抑瘤率均在 35% 以上。经不同比例混合的 C 砒, 剂量在 113 mg/kg/日 时, 连续腹腔给药 10 天, 抑制率达 61.38%。对于 S_{37} 、 U_{14} 实体瘤, 苦参总砒几乎不呈现抑制作用, 但连续给药 14 天的混合 C 砒, 抑制率亦在 40% 以上。其他混合 A、B 两砒, 由于所含各单体成份比例不同, 抑瘤作用较小, 毒付作用亦较大。混合 C 砒与丝裂霉素 C 在发挥相同抑制作用的同时, 丝裂霉素 C 使动物体重下降, 而混合 C 砒却使体重明显增加。对于 ECA、 S_{180}A , 无论是苦参总砒, 或是混合砒, 其生命延长率均不及氧化苦参砒, 以 375 mg/kg/日 的剂量, 连续给药 10 天, 生命延长率 ECA 为 128.94%, 与丝裂霉素 C 的作用基本相同。

以上情况表明, 混合 C 砒与氧化苦参砒具有较显著的抗肿瘤活性。至于抗肿瘤作用机理有待进一步探讨。

苦参有小毒。在实验过程中, 发现小鼠呈先兴奋后麻痹现象。用混合 C 砒作的急性毒性试验表明, 小鼠腹腔给药 LD_{50} 为 $160.9 \pm 10.7 \text{ mg/kg}$ 。亚急性毒性试验, 接受不同剂量的混合 C 砒组动物体重与对照组没有明显差异; 血常规检验未见明显变化; 动物内脏重量系数比较, 除给药组动物肝系数较对照组减少外, 其他基本正常。病理学观察, 混合 C 砒除对肝组织有轻微影响外, 似乎有刺激免疫的功用。氧化苦参砒对机体的毒、付作用, 未进行详细观察。

注: 本实验设计曾蒙本所科教处付主任王玉良、省药检所付主任药师吕向华同志指导; 省化肥农药研究所工程师卢秉钧同志, 本所病理室助理研究员赵志忠、李奉惠、技术员孔裕如, 化验室徐惠同志参加部分工作, 特此致谢。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院: 中药大辞典, (上), 1283, 上海人民出版社, 1977
2. 前世界书局: 中国药学大辞典, (上); 904, 人民卫生出版社, 1956
3. 《全国中草药汇编》编写组: 全国中草药汇编, (上), 517, 人民卫生出版社, 1975
4. 石坂友太郎: 东京医学会杂志, (十七): 11~12 号, 1903
5. 江西中医学院: 新医药杂志, 1974 年增刊
6. 柴田承二等: 药学杂志, 81: 1635, 1961