

• 论著 •

急性草乌中毒兔血浆毒性成分及组织病理学改变的研究

刘 刚, 邱俏桦, 卢中秋, 王志翊, 梁 欢

(温州医学院附属第一医院急诊科, 浙江 温州 325000)

【摘要】 目的 观察急性草乌中毒时的血浆毒性成分及组织病理学改变。方法 选择日本大耳白兔 8 只, 给予草乌酒灌胃染毒制备急性草乌中毒模型。记录心电图及血压变化, 并于染毒后 0.5、1、2、3 和 6 h 采血测定血浆乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的浓度; 取心室肌、肝脏、大脑皮质, 光镜下观察组织病理学改变。结果 染毒后动物迅速出现心律失常、血压下降的进行性加重趋势[染毒前: (121.98±16.77)/(110.66±8.78) mm Hg, 染毒 1 h: (102.98±8.34)/(90.22±5.85) mm Hg, 染毒 2 h: (66.81±9.13)/(53.40±6.32) mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa, P 均 < 0.01]; 血浆乌头碱、新乌头碱和次乌头碱浓度均持续升高, 以染毒 1 h 和 2 h 的差异最为显著[乌头碱: (4.72±3.26) μ g/L 比 (18.48±12.46) μ g/L, 新乌头碱: (21.52±10.18) μ g/L 比 (345.12±81.36) μ g/L, 次乌头碱: (2.33±0.70) μ g/L 比 (23.66±19.30) μ g/L, P < 0.05 或 P < 0.01]; 两者呈正相关。光镜下观察, 心肌、肝、脑组织均可见充血、水肿、细胞浸润等病理学改变。结论 草乌毒性剧烈, 吸收快, 心律失常的严重程度与血浆毒性成分浓度呈正相关, 早期清除血浆毒性成分是治疗的关键。

【关键词】 草乌; 中毒; 乌头碱; 新乌头碱; 次乌头碱

中图分类号: R595.4; R285.1 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)04-0198-04

A research of poisoning components in plasma and histological changes of rabbits with acute toxicity of aconitum kusnezoffii (草乌) LIU Gang, QIU Qiao-meng, LU Zhong-qiu, WANG Zhi-yi, LIANG Huan. Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Wen Zhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: LU Zhong-qiu

【Abstract】 Objective To observe the poisoning components in plasma and histological changes of rabbits with acute toxicity of aconitum kusnezoffii (草乌). Methods Eight rabbits were gavaged with aconitum kusnezoffii liquor, aconitum poisoning model was reproduced, electrocardiogram (ECG) and blood pressure were recorded, the concentrations of aconitine, hypaconitine and mesaconitine in plasma after 0.5, 1, 2, 3 and 6 hours were measured, and the pathological changes of heart, liver and cerebral cortex were observed. Results After gavage with poisoning liquor, arrhythmias and the declination of blood pressure, presenting a tendency of progressive aggravation [before gavage: (121.98±16.77)/(110.66±8.78) mm Hg, 1 hour after gavage: (102.98±8.34)/(90.22±5.85) mm Hg, 2 hours after gavage: (66.81±9.13)/(53.40±6.32) mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa, all P < 0.01] rapidly occurred; the concentrations of aconitine, hypaconitine and mesaconitine in plasma persistently increased, the differences being especially prominent at 1 and 2 hours after intoxication [aconitine: (4.72±3.26) μ g/L vs. (18.48±12.46) μ g/L, mesaconitine: (21.52±10.18) μ g/L vs. (345.12±81.36) μ g/L, hypaconitine (2.33±0.70) μ g/L vs. (23.66±19.30) μ g/L, P < 0.05 or P < 0.01]. Congestion, edema, cell infiltration, and other pathological changes were found in cardiac, liver and brain tissues under the light microscope. Conclusion The toxicity of aconitum kusnezoffii is severe, its absorption is quick, and the severity of the arrhythmia is positively correlated with the concentrations of toxic constituents in plasma. The early removal of the toxic components in plasma is the key treatment in this intoxication.

【Key words】 aconitum kusnezoffii; poisoning; aconitine; mesaconitine; hypaconitine

草乌为北乌头的干燥块根, 是常用的乌头属植

物, 有较大毒性, 因煎煮时间不当、饮用过量、误服等常发生中毒。乌头碱、新乌头碱、次乌头碱是乌头属植物的主要有效成分, 又是毒性成分^[1]。为了深入研究急性草乌中毒的病情发展规律, 寻找有效的治疗方法, 我们制备了急性草乌中毒兔模型, 对急性草乌

基金项目: 浙江省中医药管理局资助项目 (2006C094)

通讯作者: 卢中秋, 教授, 硕士生导师, 主任医师

作者简介: 刘 刚 (1979-), 男 (汉族), 湖北省人, 医学硕士,

Email: lg19790418@163.com.

中毒兔体内毒性成分的动态改变以及组织病理学改变进行观察,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物和材料:普通级健康成年雄性日本大耳白兔 8 只,体重(2.5±0.2)kg(由温州医学院动物实验中心提供)。毒物为草乌酒,用生草乌 500 g 浸泡于体积分数为 75%的乙醇 500 ml 中,3 周后滤出,-4℃保存,1 周内使用。小檗碱标准品由中国药品生物制品检定所提供。

1.2 草乌中毒对兔心电及血压影响的观察:染毒前用质量分数为 25%的乌拉坦 4 ml/kg 经兔耳缘静脉麻醉动物,用草乌酒 1 ml/kg 从胃管内注入,连接 MedLab-U/4CS 生物信号采集处理系统,记录血压、心律及心率的变化。

1.3 血浆毒性成分的测定:兔灌胃染毒后 0.5、1、2、3 和 6 h 分别经颈动脉采血置于含有 0.5 mol/L 乙二胺四乙酸(EDTA)20 μl 的试管中,常温下离心取血浆 1 ml,-70℃冰箱保存。用高效液相-质谱(HPLC-MS)测定乌头碱、新乌头碱、次乌头碱浓度。液相色谱分析(LC)条件:色谱柱 ZORBAX SB-C18(2.1 mm×150 mm,5 μm);流动相:乙腈: NH₄HCO₃ 为 60:40;流速:0.6 ml/min;柱温:35℃。质谱分析(MS)条件:毛细管温度:350℃;选择离子检测(SIM)质荷比(m/z)366(小檗碱),m/z 632(新乌头碱),m/z 646(乌头碱),m/z 616(次乌头碱)。标本处理方法:准确吸取血浆样品 1 ml 注入 10 ml 具塞试管中,加入 100 μl 内标(小檗碱 100 μl,500 μg/L)和 200 μl NH₃·H₂O 混旋振荡 1 min,再加乙醚 5 ml,混旋振荡 5 min,离心取上清液 4 ml,40℃水浴条件下用氮气(N₂)吹干,定溶于 250 μl,精确吸取 10 μl 进样检测。

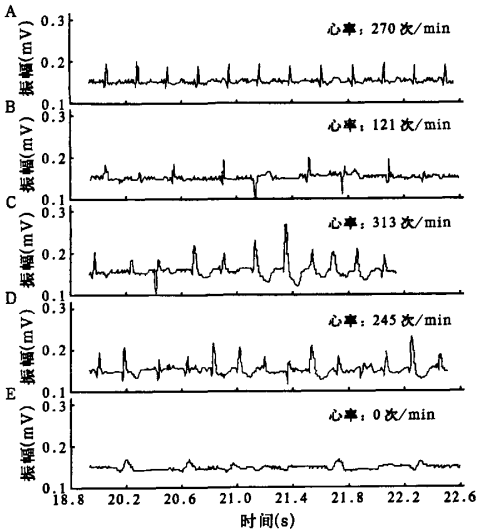
1.4 主要脏器组织病理学改变:处死动物后取其大脑皮质、肝脏、心室肌组织,以体积分数为 4%的甲醛水溶液固定,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学改变。

1.5 统计学处理:实验所得计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS 12.0 软件对数据进行 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性草乌中毒兔行为学改变:染毒前兔心率平稳,心律齐(图 1A)。灌胃染毒后兔出现呼吸急促,口腔分泌物增多,5 只兔出现下肢或全身肌肉抽搐;10 min 左右开始出现心率减慢,0.5 h 左右出现期前收缩,多为房性、交界性和室性期前收缩(图 1B),

此后心律失常进行性加重;1 h 左右出现成对室性期前收缩、短阵室性心动过速、持续性室性心动过速(图 1C);2 h 出现室性心律失常、房性心律失常、交界性心律失常随机出现的紊乱性心律失常(图 1D);最后均死于心搏骤停(图 1E)。共死亡 7 只兔,其平均生存时间(3.22±0.42)h。1 只兔存活超过 12 h,心律失常在 6 h 左右开始减少,9 h 左右消失。



注:A:染毒前,B~E:染毒后 0.5、1、2 和 3 h;
每一时间点均为 1 只兔的心电图图形

图 1 急性草乌中毒兔染毒前后心电图

2.2 血压(表 1):兔染毒前血压平稳,染毒后较前期进行性下降,差异有统计学意义(*P*均<0.01)。

表 1 急性草乌中毒兔血压变化($\bar{x}\pm s$) mm Hg

时间	收缩压	舒张压
染毒前	121.98±16.77(8)	110.66±8.78(8)
染毒 1 h	102.98± 8.34(8) ^a	90.22±5.85(8) ^a
染毒 2 h	66.81± 9.13(6) ^{ab}	53.40±6.32(6) ^{ab}

注:与染毒前比较,^a*P*<0.01;与染毒 1 h 比较,^b*P*<0.01;
1 mm Hg=0.133 kPa;括号内为动物数

2.3 血浆毒性成分(表 2):兔染毒后 0.5 h 血浆中即可测出新乌头碱、乌头碱、次乌头碱成分,染毒后 1、2 和 3 h 血浆内新乌头碱、乌头碱、次乌头碱浓度明显升高,2 h 与 1 h 比较差异有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01),3 h 与 2 h 比较差异无统计学意义(*P*均>0.05)。

2.4 各脏器组织病理学改变(彩色插页图 2):心室肌、大脑皮质、肝脏组织病理学观察结果显示,中毒兔大脑皮质细胞水肿明显,局部可见脑组织轮廓保

存,细胞微细结构消失;心室肌组织可见细胞水肿,血管充血;肝脏组织可见汇管区血管效应,大量淋巴细胞浸润。

表 2 急性草乌中毒兔染毒后血浆毒性成分的

时间	浓度变化 ($\bar{x} \pm s$)		$\mu\text{g/L}$	
	新乌头碱	乌头碱	次乌头碱	
染毒 0.5 h	11.45 $\pm$ 4.62(8)	3.30 $\pm$ 2.44(8)	1.69 $\pm$ 0.71(8)	
染毒 1 h	21.52 $\pm$ 10.18(8)	4.72 $\pm$ 3.26(8)	2.33 $\pm$ 0.70(8)	
染毒 2 h	345.12 $\pm$ 81.36(6) ^c	18.48 $\pm$ 12.46(6) ^b	23.66 $\pm$ 19.30(6) ^b	
染毒 3 h	433.97 $\pm$ 188.50(4) ^c	36.98 $\pm$ 8.30(4) ^c	88.13 $\pm$ 36.23(4) ^c	

注:与染毒 1 h 比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$;括号内为动物数

3 讨论

乌头属植物居中国十大毒草之首,乌头碱的成人致毒量为 0.2 mg,致死量为 0.4 mg,属剧毒物质;致毒量与致死量接近。有文献报道,653 例乌头中毒患者中,服自制药酒 350 例,占 54%^[2]。酒制剂有加快乌头类生物碱中毒并增加其毒性的作用,一般数分钟即可出现症状,本实验中中毒兔染毒约 10 min 即出现心律失常的症状,故临床上应早期洗胃或饮大量清水,降低乌头类生物碱浓度和乙醇浓度,减慢吸收速度,为进一步治疗争取时间。

乌头类生物碱对机体的毒性机制主要为神经毒和心脏毒两个方面。在神经方面主要是首先兴奋后麻痹感觉神经和中枢神经,阻止冲动的发生和传导,出现一系列胆碱能神经毒蕈碱(M)样症状和烟碱(N)样症状,因而使心率变慢、心律不齐、血压下降^[3]。朱永福等^[4]认为乌头碱类中药中毒致心律失常的严重程度与乌头碱剂量大小有关。乌头碱中毒对心脏的作用是兴奋心脏迷走神经,使节后纤维释放大量乙酰胆碱,从而降低窦房结的自律性和传导性,引起窦性心动过缓、窦性停搏或房室传导阻滞。由于乌头碱对心肌的直接作用使心肌各部分兴奋,

传导和不应期不一致,复极不同步而易形成折返,从而发生严重室性心律失常,甚至心室纤颤(室颤)而致死^[5-7]。本实验中中毒兔均出现心律失常、血压下降,最终死于严重心律失常,提示在临床治疗中应严密观察患者心电图变化,予心电、血压监护,使用抗心律失常药物以及适量补充液体,避免恶性心律失常以及长时间的休克状态。

乌头碱、新乌头碱、次乌头碱是乌头类生物碱的主要成分,中药生产质量控制时主要测定这 3 种成分的含量,它们既是有效成分,又是毒性成分^[1]。本组兔染毒 0.5 h 后血浆中就测到明显的毒性成分,此后浓度迅速升高,心律失常的严重程度与之成同向关系。有 1 只兔存活 12 h 以上,且心律失常在 6 h 左右开始减少,9 h 左右消失,12 h 后血浆内新乌头碱、乌头碱、次乌头碱浓度均极低,提示急性草乌中毒后其毒性成分分解速度也很快,吸收高峰出现于 3~6 h,故临床上患者中毒后 6 h 内应特别警惕症状进一步加重,由此可见早期清除血浆毒性成分是关键。

参考文献

- [1] 赵英永,崔秀明,戴云,等.高效液相色谱法测定草乌类药用植物活性成分含量[J].中国药理学杂志,2007,42(11):815-818.
- [2] 吕桂玲,张一民,宋兴芳,等.653 例含乌头碱类药物致不良反应文献分析[J].中国药房,2007,18(5):374-376.
- [3] 卢中秋,胡国新.乌头碱急性中毒及诊治研究现状[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(2):119-121.
- [4] 朱永福,宋江萍,周永丽.乌头碱类中药中毒致心律失常 22 例[J].中国危重病急救医学,2000,12(3):136.
- [5] 李玲文,邱俏徽,吴斌,等.乌头碱急性中毒患者的心电图特点及意义[J].中国急救医学,2007,27(2):124-126.
- [6] 杨庆君,尹琼,万书平.乌头碱中毒致心律失常 10 例临床分析[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(5):274.
- [7] 张颖,周玉华.乌头碱中毒致心律失常 68 例临床分析[J].中国危重病急救医学,1999,11(5):319.

(收稿日期:2008-04-12)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》投稿须知

为缩短稿件修改时间,提高效率,加快文稿刊发速度,请作者在投稿时注意以下问题:①来稿须实事求是、数据可靠,具有科学性、逻辑性和时效性,文字精练,引用资料应给出文献依据。②论著类文章在正文前应有内容、格式完全相同的中英文摘要[按目的(Objective)、方法(Method)、结果(Result)、结论(Conclusion)4个部分分别说明]以及关键词(3~8个),全部作者的中、英文姓名及单位,中、英文摘要均一式2份。③文稿作者顺序排名(不并列作者),作者单位及邮政编码在作者姓名后注明。英文的作者顺序及单位写法与中文完全相同。④在文稿首页下脚注明第一作者姓名(出生年),性别(民族),籍贯,硕士以上学位,职称,主要研究方向、研究成果及业绩,发表论文数,国外进修情况及学术地位等。⑤如文稿属科研基金资助项目或重点攻关、研究课题,请在文稿首页的脚注中一并注明,出示课题号,并务必同时寄上述证明复印件(A4复印纸)。⑥投稿请提供软盘(Word打字请另存为“纯文本”文件,文件名控制在8个字符以内),并交文字稿2份。

(本刊编辑部)

不同浓度地黄低聚糖对离体培养成年大鼠骨骼肌成肌细胞增殖的影响

(正文见195页)



图1 SMs生长3 d后细胞形态(锥虫蓝染色, $\times 400$)

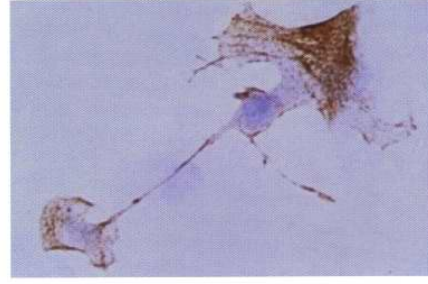
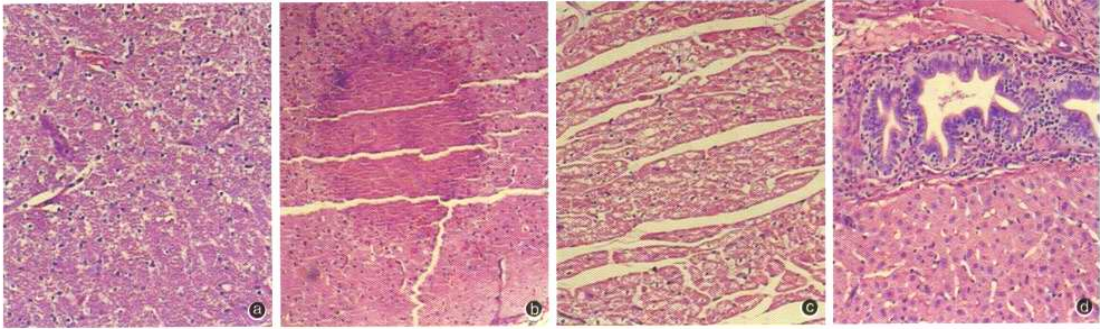


图2 第3代SMs α -actin阳性(免疫组化, $\times 1\ 000$)

急性草乌中毒兔血浆毒性成分及组织病理学改变的研究

(正文见198页)



①: 大脑皮质, $\times 200$; ②: 大脑皮质, $\times 100$; ③: 心室肌, $\times 100$; ④: 肝脏, $\times 100$

图2 急性草乌中毒兔脏器组织病理学改变(HE)

欢迎订阅

欢迎投稿

中华医学会主办
邮发代号: 6-58
全年定价: 117.6元

中国中西医结合学会主办
邮发代号: 6-93
全年定价: 54元

刊社地址: 天津市和平区睦南道122号 邮编: 300050
请到当地邮局办理订阅手续, 也可到本刊发行部订阅
电话: 022-23042150 传真: 022-23306917 Email: cccm@em120m.com
万方数据