

• 药理学 •

眼镜蛇毒素抗类风湿性关节炎实验研究

张黎明, 陈志龙, 赵杰, 孙结(第二军医大学海医系防化医学教研室 毒物药物研究室, 上海 200433)

摘要:目的: 观察眼镜蛇(*Naja naja*) 毒素的抗炎作用。方法: 采用大鼠佐剂性关节炎和大鼠棉球肉芽肿模型。结果: 眼镜蛇毒素对佐剂性关节炎模型大鼠的踝关节肿胀程度无明显影响, 但使大鼠棉球肉芽肿重量显著减轻($P < 0.05$)。结论: 眼镜蛇毒素对关节滑膜增生可能有| 定保护或逆转功能。

关键词: 眼镜蛇(*Naja naja*) 毒素; 大鼠; 类风湿性关节炎

中图分类号: R282.740.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2000)04-0209-03

Anti inflammatory action of cobra(*Naja naja*) venom

ZHANG Li-ming, CHEN Zhi-long, ZHAO Jie, SUN Jie (Second Military Medical University of china, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To observe the antiinflammatory action of cobra(*Naja naja*) venom. **METHODS:** Cobra venom was administered subcutaneously at doses of 2 μ g/kg, 10 μ g/kg and 50 μ g/kg for 20 days after Freund complete adjuvant infection and intragastrically at dose of 25mg/kg for 7 days after cotton pellets planted in rats. **RESULTS:** Cobra venom had no effect on the edema induced by adjuvant, but inhibited markedly granuloma information caused by cotton pellets in rats. **CONCLUSION:** Cobra venom may be effective on synovitis. **KEY WORDS:** cobra(*Naja naja*) venom; rat; rheumatoid arthritis

本室自1981年起,以眼镜蛇(*Naja naja*)毒素为主要原料,经过化学修饰减毒后研制了变构蛇神经毒素注射液,“变构蛇神经毒素的研制和应用”项目获得军队科技进步二等奖,并曾获国家自然科学基金资助(编号:3860874)。该注射液主治肌萎缩侧索硬化症等运动神经元疾病,后经临床观察发现,对类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)有明显疗效,特别是对晚期RA患者也有较好疗效,能改善或恢复部分患者的运动功能。祖国传统医学认为眼镜蛇及其毒性成分可通经络,祛风湿,并具有强身健体之功效^[1]。因而变构蛇神经毒素注射液对RA的疗效是符合祖国传统医学理论的。本研究通过动物炎症模型观察眼镜蛇毒素的抗炎作用。

1 材料和方法

1.1 试剂与器材

眼镜蛇毒素,购自江西景德镇经公桥蛇场,经卫生部上海生物制品研究所检定处检验合格,100℃放置30min后应用;卡介苗冻干粉,卫生部上海生物制品研究所产品,批号:990101,60℃灭活1h,用高压灭菌石蜡油配成10mg/ml佐剂备用;石蜡油,上海大场化工厂;布洛芬片,上海法玛赛制药有限公司;地塞米松磷酸钠注射液,上海信谊制药有限公司;棉球,(30±1)mg,高压灭菌,加氨苄西林后烘干备用。

1.2 动物

SD大鼠,♂,(180±20)g,用于佐剂性关节炎模型;SD大鼠,♂,(150±20)g,用于棉球肉

芽肿模型。均购自上海必凯实验动物有限公司。

1.3 大鼠佐剂性关节炎模型

据参考文献^[2], 每只大鼠右后足跖皮内注射上述佐剂 0.1ml 诱导关节炎。1wk 后随机分为 5 组: 阴性对照组, 生理盐水, sc; 眼镜蛇毒素 2 μ g/kg 组, sc; 眼镜蛇毒素 10 μ g/kg 组, sc; 眼镜蛇毒素 50 μ g/kg 组, sc; 阳性对照组, 布洛芬 125mg/kg, po, qd, 连续 20d, 隔天测量右后肢踝关节周长。

1.4 大鼠棉球肉芽肿模型

据参考文献^[2], 每只大鼠双侧腹股沟各植入棉球 1 个, 随机分为 4 组: 阴性对照组, 生理盐水, po; 眼镜蛇毒素 5mg/kg 组, po; 眼镜蛇毒素 25mg/kg 组, po; 阳性对照组, 地塞米松 0.4mg/kg, sc。手术当天手术前 1h 开始给药, qd, 连续 7d。d8 处死动物取出棉球肉芽肿, 烤

干至恒重。棉球肉芽肿重量以 mg(肉芽肿)/100g(体重)表示。

1.5 统计处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用两样本均数比较的 Student's *t* 检验。

2 结果

2.1 大鼠佐剂性关节炎模型

注射佐剂后, 大鼠右脚次日即出现肿胀, 逐日加重, 经 6d 左右达峰值, 表明动物模型是成功的。以开始用药为 d1, 阴性对照组大鼠右脚趾肿胀程度在头两天稍有减轻, 但 d4 左右出现第 2 次肿胀, 并累及对侧后肢踝关节。眼镜蛇毒素低、中、高剂量治疗组右足容积变化趋势均与阴性对照组相似, 统计学检验无显著差异 ($P > 0.05$)。阳性对照药物布洛芬对大鼠踝关节肿胀有明显抑制作用。

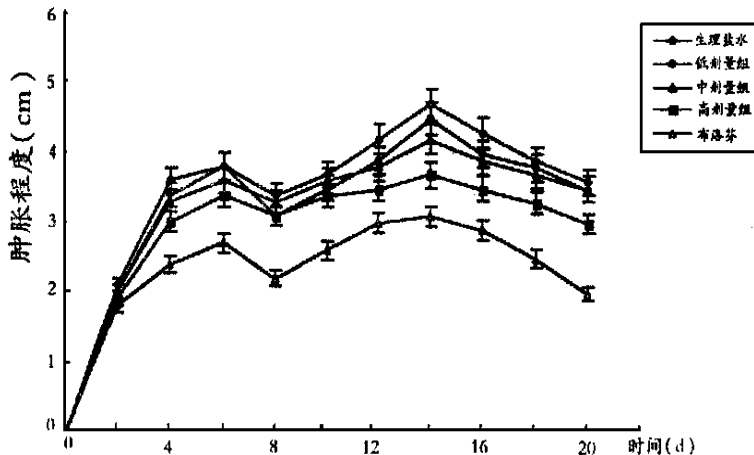


图 1 眼镜蛇毒对大鼠佐剂性关节炎踝关节肿胀程度的影响

2.2 大鼠棉球肉芽肿模型

眼镜蛇毒素 25mg/kg 对大鼠棉球肉芽肿有明显抑制作用, 阳性对照药物地塞米松也显著抑制大鼠棉球肉芽肿。

表 1 眼镜蛇毒素对大鼠棉球肉芽肿的作用

组别	动物数	肉芽肿干重 (mg/100g)
生理盐水	6	33 \pm 3
眼镜蛇毒素(25mg/kg)	6	35 \pm 3
眼镜蛇毒素(25mg/kg)	6	26 \pm 5*
地塞米松	6	23 \pm 7*

* $P < 0.05$, 与生理盐水组比较

3 讨论

RA 是一个以非化脓性多关节炎为主的全身性疾病, 大多数病人表现为关节腔滑膜的慢性炎症。由于关节的渗出、增生, 软骨及骨组织损伤、坏死, 最后关节强直, 功能丧失。现在一般认为 RA 属于自身免疫性疾病, 是由于细胞免疫与体液免疫两方面的紊乱造成的, 涉及到多种细胞、细胞因子及炎性介质。单纯的抗炎药或免疫抑制药或免疫增强药对 RA 的疗效均不理想, 长期应用还可能加重病程。研究开发既有抗炎活性又有免疫调节活性的药物即抗炎免疫调节药是 RA 治疗药物发展的重要方向^[3]。眼镜蛇毒素含神经毒、细胞毒、眼镜蛇毒

因子、抗凝血因子、胆碱酯酶等多种活性成分,并富含锌、镁等微量元素,药理作用非常广泛,有明显的免疫调节功能,能延长凝血时间,激活肾上腺皮质^[1],可见眼镜蛇毒素非常符合抗炎免疫调节药的要求。

本室自 80 年代起以眼镜蛇毒素为主要原料经过修饰减毒后研制了变构蛇神经毒素注射液。该注射剂原本用于肌萎缩侧索硬化症等运动神经元疾病,后经临床观察过渡到 RA 治疗。临床观察表明变构蛇神经毒素对 RA 患者有很好的治疗效果,治疗后患者类风湿因子等有关实验室指标转阴率较高,病情稳定,复发率低,预后良好,特别是能明显改善部分晚期 RA 患者的关节活动功能,而且无明显毒副作用,安全可靠。最主要的缺点是起效较慢,需持续用药 1mo 后才能见到明显疗效。本实验结果表明,眼镜蛇毒素对大鼠佐剂性关节炎模型的踝关节

肿胀程度影响不大,但可显著抑制大鼠棉球肉芽肿形成,提示眼镜蛇毒素抗 RA 作用可能主要是对关节滑膜增生过程有一定保护或逆转作用,因而变构蛇神经毒素注射液抗 RA 作用起效较慢,但对部分晚期 RA 患者有改善关节活动功能的特点是可以理解的。对眼镜蛇毒素进行进一步的分离纯化,去除其有害毒性成分,可能开发出特异的抗 RA 药物。

参考文献:

- [1] 郭晓庄. 有毒中草药大辞典[M]. 天津:天津科技翻译出版公司, 1992. 489.
- [2] 卫生部药政管理局. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药理学、药理学毒理学)[M]. 卫生部药政管理局, 1993. 117.
- [3] 徐叔云, 魏伟. 抗炎免疫药理学发展战略研究[A]. 见:国家自然科学基金委员会生命科学部, 生命科学展望丛书之三·药学科学[M]. 北京:中国林业出版社, 1995. 138.

收稿日期: 2000-03-07

• 药物不良反应 •

环丙沙星注射液治疗慢性盆腔炎引起过敏性哮喘 1 例

潘庆友(海军北戴河疗养院, 秦皇岛 066001)

关键词: 环丙沙星注射液; 慢性盆腔炎; 过敏性哮喘

中图分类号: R978.69

文献标识码: D

文章编号: 1006-0111(2000)04-0211-01

1 临床资料

患者刘某, 女, 41a, 因下腹坠痛感, 月经不调, 于 1999 年 7 月 14 日, 来院就诊, 门诊号(4678543), 经妇科检查确诊为慢性盆腔炎, 观察室用环丙沙星注射液 200mg 100ml(四川中美合资四川奇力制药有限公司生产, 批号 990104)和甲硝唑注射液 250ml, 上述两种药物治疗是 iv gtt, qd。首先用环丙沙星注射液 200mg 100ml 加入 5% 葡萄糖盐水 250ml 内, ivgtt, 25~35 滴/min, 20min 左右时患者感咽喉部发痒、发绀, 呼吸困难, 有哮喘音等症状, 立刻停药观察, 但是患者还是有发绀、呼吸困难的, 立刻用舒喘灵气雾剂连续对患者咽喉部位喷雾 3 次, 继续观察

5min, 稍有减轻, 随后给予 im 苯海拉明注射液 10mg, 20min 后以上所有过敏反应症状完全消失, 功能恢复正常。

2 讨论

患者用环丙沙星注射液之前, 未用任何药物治疗, 既往无哮喘病史, 经查询许多资料, 也未见报道过用环丙沙星注射液治疗某种疾病引起过敏性哮喘反应。根据我院使用环丙沙星给予患者治疗 348 例中, 此例为首次发现。该患者用青霉素多次, 无任何过敏反应。患者对该药的过敏反应, 可能与个体差异有关, 故在用此药时应重视并注意观察。

收稿日期: 1999-03-13