

补骨脂水提药渣大鼠三个月长期毒性试验研究

杨 莉¹, 王昭昕¹, 卢国彦¹, 王跃飞¹, 张 玥^{1, 2*}, 周 昆^{1, 2}

1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 300193

2. 天津中医药大学方剂学教育部重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 研究补骨脂水提药渣大鼠ig给药的长期毒性。方法 SD大鼠70只,按体质量、性别随机分为5组:对照组、补骨脂生药粉高、低剂量组,补骨脂水提药渣高、低剂量组(各组高、低剂量均相当于生药6、3 g/kg,分别为临床等效剂量的11.11、5.56倍),每组14只,雌雄各半,每日ig给药1次,连续给药12周。每周称大鼠体质量,药结束后,取心脏、肝脏、脾脏、肾脏、胸腺,称质量并计算脏器系数;血细胞分析仪检测血液学指标;全自动生化仪血清生化指标;试剂盒检测大鼠肝脏中氧化应激指标;做肝脏和肾脏组织病理学检查。结果 与对照组比较,生药粉和药渣高剂量组雄性大鼠体质量均显著下降($P<0.05$),而药渣组雌性大鼠体质量随给药时间延长无显著性变化;补骨脂生药粉和水提药渣雌性、雄性大鼠的肝系数均显著升高($P<0.01$);雄性大鼠生药粉和药渣高剂量组、雌性大鼠生药粉组和药渣高剂量组肾系数显著升高($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001);雄性大鼠生药粉高剂量组血小板(PLT)水平,药渣低剂量组红细胞(RBC)水平显著升高,生药粉低剂量组和药渣低剂量组白细胞(WBC)水平,药渣高剂量组PLT水平显著下降,雌性大鼠各给药组PLT均显著下降($P<0.05$);雄性大鼠生药粉组碱性磷酸酶(ALP)和三酰甘油(TG)水平均显著下降,总蛋白(TP)水平显著升高,生药粉低剂量组尿素氮(BUN)水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001);药渣高剂量组TP和白蛋白(ALB)、药渣低剂量组天冬氨酸转氨酶(AST)显著升高,丙氨酸转氨酶(ALT)和ALP显著下降($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001);雄性大鼠生药粉高剂量组和药渣组丙二醛(MDA)显著升高($P<0.05$),雌性大鼠生药粉组MDA和总抗氧化能力(T-AOC)、药渣组MDA均显著下降($P<0.05$ 、 0.01)。结论 长时间给予大剂量补骨脂水提药渣,对大鼠肝脏和肾脏功能均造成一定损害。

关键词: 补骨脂;水提药渣;长期毒性试验

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)06-1128-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.013

Study of three months long-term toxicity of rats with water extracts residue of *Psoralea corylifolia*

YANG Li¹, WANG Zhaoxin¹, LU Guoyan¹, WANG Yuefei¹, ZHANG Yue^{1,2}, ZHOU Kun^{1,2}

1. Medicine Research Institute, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Key Laboratory of pharmacology of Traditional Chinese Medicine Formulae of Education Ministry, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To study the long-term toxicity of ig administration of *Psoralea corylifolia* aqueous extracts residue in rats. **Methods** Totally 70 SD rats were randomly divided into five groups according to body weight and sex: control group, high and low dose group of *P. corylifolia* powder, high and low dose group of *P. corylifolia* water extract residue (high and low doses were equivalent to 6 and 3 g/kg of crude drugs, 11.11 and 5.56 times of clinical equivalent doses respectively). Fourteen rats in each group were ig given drugs once a day for 12 weeks. The weight of rats was weighed every week. After the treatment, the heart, liver, spleen, kidney and thymus were taken to weigh and calculate the organ coefficient. The hematological indexes were detected by blood cell analyzer; The serum biochemical indexes were detected by automatic biochemical analyzer; The oxidative stress indexes in the liver of rats were detected by kit method; And the liver and kidney were examined by histopathology. **Results** Compared with the control group, the body weight of male rats in the high dose group and the high dose group of drug residue were decreased

收稿日期: 2018-08-05

基金项目: 国家自然科学基金(81673826、81703790);国家重大新药创制专项(2014ZX09304307-001-005)

第一作者: 杨 莉(1994—),女,硕士,研究方向为中药药理毒理研究。E-mail: 2287761996@qq.com

*通信作者: 张 玥,女,博士,研究方向为中药药理毒理研究。E-mail: zhangyue@tjtcu.edu.cn

significantly ($P < 0.05$), while the body weight of female rats in the drug residue group did not change significantly with the administration time. The liver coefficients of female and male rats with lipid and water extracts were significantly increased ($P < 0.01$); PLT in high dose *P. corylifolia* powder group of male rats and RBC in low dose group of drug residue were significantly increased. In the low-dose group of WBC, the PLT of the high-dose dregs group was decreased significantly, and the PLT of the female rats in each dose group was decreased significantly ($P < 0.05$). The ALP, TG and BUN of the male rats in the crude drug group were decreased significantly, and the TP was increased significantly. TP and ALB were significantly increased in the high dose group of drug residue ($P < 0.05$ and 0.01). MDA in the crude drug group and the dregs group of female rats were significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01 and 0.001). **Conclusion** Long-term administration of *Psoralea corylifolia* aqueous extracts residue has caused certain damage to liver and kidney function in rats.

Key words: *Psoralea corylifolia*; water extracts residue; long-term toxicity test

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实,始载于《开元本草》,其功效以温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻为主^[1];后世著论《雷公炮炙论》中对其亦有记载,中医常用于治疗腰膝冷痛、肾阳不足、遗尿等^[2]。现代研究发现补骨脂有诸多药理作用,主要有抗肿瘤、雌激素样、抗骨质疏松、抗白血病作用^[3-4]。作为一味传统中药,临床使用补骨脂多以水煎液的形式,水提后的药渣大多丢弃不予回收利用,但水提药渣作为补骨脂提取物的一部分,仍含有少许有效成分,且有研究证实补骨脂水提药渣有确切的药效,袁晓美等^[5]发现,补骨脂水提药渣对环磷酰胺诱导的大鼠外周血细胞减少有拮抗作用,刘颖等^[6]实验研究表明,补骨脂水提药渣对维甲酸诱导的大鼠骨质疏松有治疗作用。本研究结合补骨脂用药特点,制备得到水提药渣,同时考察补骨脂水提药渣的长期毒性,以期补骨脂药渣的回收利用及二次开发提供实验依据。

1 材料

1.1 药物

补骨脂药材,购自深圳华润三九医药股份有限公司,由天津中医药大学中医药研究院王跃飞副研究员鉴定为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实,补骨脂生药粉和水提药渣均由王跃飞副研究员团队制备并提供。

补骨脂生药粉,取补骨脂药材,粉碎,过筛即得。经含量测定,分别含补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂酚为 14.23、10.11、5.01、4.14、2.26、4.37、62.52 mg/g。

补骨脂水提药渣:取补骨脂药材,粉碎,过筛,称取适量药粉,加入两倍量超纯水,加热回流提取3次,每次 0.5 h,滤过得滤渣,合并上述水提滤渣即得。经含量测定,分别含补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂乙

素、补骨脂酚为 0.75、0.40、4.16、3.55、1.79、3.70、67.95 mg/g。

1.2 动物

SD大鼠70只,SPF级,雌雄各半,体质量110~140 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2009-0015;饲养于天津中医药大学实验动物中心,实验动物使用许可证号SYXK(津)2014-0002。

1.3 主要仪器

JJ3000精密电子天平,购自于常熟双杰测试仪器有限公司;AE200S电子分析天平,购自于上海梅特勒-托利多仪器有限公司;7020全自动生化仪,购自于日本日立;MEK-722K全自动血细胞分析仪,购自于日本光电工业株式会社;InfiniteM200多功能读板仪,购于瑞士;离心机LDZ5-2型,购自于用离心机厂;CM1950石蜡包埋机,购自徕卡公司;RM2135切片机,购自于德国徕卡公司。

1.4 主要试剂

丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(T-AOC)试剂盒,购自于南京建成生物科技有限公司;生理盐水、冰醋酸,购自天津化学试剂一厂;甲醛,购自天津市康科德有限公司;水合氯醛,购自天津市瑞金特化学品有限公司。

2 方法

2.1 动物分组、给药及取材

SD大鼠70只,按体质量、性别随机分为5组,即对照组及补骨脂生药粉高、低剂量组和补骨脂水提药渣高、低剂量组(各组高、低剂量均相当于生药6、3 g/kg,按照临床补骨脂成人的每日用量6 g计算,分别相当于临床等效剂量的11.11、5.56倍),每组14只,雌雄各半,每日ig给药1次,连续给药12周。

给药结束后取材,腹主动脉取血,室温静置1 h后3 000 r/min离心10 min,取血清于-20℃下保存。解剖,取心脏、肝脏、脾脏、肾脏、胸腺,称质量

并计算脏器系数,取肝脏及肾脏同一部位位于10%甲醛溶液中固定,其余部位位于-80℃保存。

脏器系数=脏器湿质量/体质量

2.2 动物基本情况观察

给药期间,每周称大鼠体质量,每天对动物外观体征、行为、呼吸、腺体分泌、排泄物等进行观察并记录。

2.3 血液学指标检查

将200 μL新鲜血液置于含有200 μL 0.5% EDTA的炮弹管中,涡旋混匀,用血细胞分析仪检测白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)水平。

2.4 血清生化指标检测

血清生化指标用全自动生化仪测定,包括天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、三酰甘油(TG)、总胆红素(TBIL)、总胆固醇(T-CHO)等。

2.5 氧化应激指标检测

用南京建成MDA和T-AOC试剂盒,测定大鼠肝脏中MDA和T-AOC的含量。

2.6 组织病理学检查

取10%的中性甲醛溶液中固定的肝脏及肾脏,乙醇梯度脱水,石蜡包埋切片,HE染色,光学显微镜下进行病理组织学观察。

2.7 统计学处理

应用SPSS 20.0统计学软件处理数据,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对大鼠基本情况的影响

在给药期间,大鼠基本活动情况正常,大鼠外观体征、行为、呼吸、腺体分泌及排泄物无异常变化。

3.2 对大鼠体质量的影响

补骨脂生药粉及水提药渣对雄性大鼠体质量影响见表1。与对照组比较,生药粉高剂量组和药渣高剂量组1~12周雄性大鼠体质量显著下降($P < 0.05, 0.01, 0.001$),生药粉低剂量组11~12周、药渣低剂量组第5周体质量显著下降($P < 0.05, 0.01$)。

补骨脂生药粉和水提药渣对雌性大鼠体质量的影响见表2。与对照组比较,生药粉低剂量组给药1、3~6周,高剂量组给药2、3周雌性大鼠体质量显著下降($P < 0.05, 0.01$)。自第7周开始,各给药组雌性大鼠体质量与对照组比较,无显著性差异。

3.3 对大鼠脏器系数的影响

补骨脂生药粉及水提药渣对大鼠脏器系数的影响见表3~4。结果表明,与对照组比较,补骨脂生药粉和药渣各组雌、雄大鼠肝系数均显著升高($P < 0.001$);雄性大鼠生药粉和药渣高剂量组、雌性大鼠生药粉组和药渣高剂量组肾系数显著升高($P <$

表1 补骨脂生药粉和水提药渣ig给药12周对雄性大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 1 Body weight of male rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *Psoralea corylifolia* ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g						
		给药0周	给药1周	给药2周	给药3周	给药4周	给药5周	给药6周
对照	—	133.6±6.0	173.6±11.0	196.1±10.8	219.4±15.1	232.3±15.6	246.0±13.1	288.7±19.1
补骨脂	6	136.7±8.8	151.3±4.9**	161.7±15.0**	186.3±13.3**	213.8±14.8	227.0±16.8*	244.3±27.6**
生药粉	3	135.9±12.8	167.9±18.7	196.9±23.0	229.3±31.5	249.0±31.1	270.6±30.0	289.4±36.2
补骨脂水提	6	132.7±9.2	156.1±13.5*	170.8±15.8**	195.4±19.1*	198.0±11.2**	224.3±18.5*	258.9±13.2**
药渣	3	135.7±7.0	162.4±17.0	183.3±19.5	204.4±21.1	246.4±27.5	280.4±29.5**	302.6±25.5
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g						
		给药7周	给药8周	给药9周	给药10周	给药11周	给药12周	
对照	—	313.3±23.3	333.4±22.7	335.1±26.5	343.1±32.7	376.9±40.4	367.7±37.5	
补骨脂	6	260.5±23.5**	281.0±28.3**	280.0±39.2*	286.2±38.1*	270.8±38.1***	269.0±33.2***	
生药粉	3	297.1±36.9	318.0±42.8	315.0±34.9	311.3±31.5	297.3±32.9**	314.6±32.6*	
补骨脂水提	6	270.9±15.3**	278.7±39.5**	293.6±38.6*	305.0±23.4*	283.0±25.6***	303.4±23.8**	
药渣	3	327.3±29.6	359.0±28.4	361.3±28.4	357.4±14.7	354.6±27.2	368.9±29.4	

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

表2 补骨脂生药粉和水提药渣ig给药12周对雌性大鼠体质量的影响($\bar{X} \pm s, n = 7$)

Table 2 Body weight of female rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{X} \pm s, n = 7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g						
		给药0周	给药1周	给药2周	给药3周	给药4周	给药5周	给药6周
对照	—	117.3±7.3	144.5±10.5	161.0±11.2	175.5±11.1	192.5±14.4	207.8±15.6	218.2±15.6
补骨脂	6	119.2±4.0	131.2±9.7*	142.8±19.9	142.0±13.0**	169.5±16.6*	177.8±17.0*	189.5±19.3*
生药粉	3	116.3±6.2	139.9±9.4	147.3±9.0*	158.1±12.7*	179.4±12.4	199.7±13.8	212.0±15.4
补骨脂水提	6	117.9±9.6	139.7±14.1	147.3±15.0	166.0±19.5	183.9±19.5	193.1±21.0	205.6±25.9
药渣	3	116.0±6.8	138.9±11.4	157.3±13.9	177.7±16.3	195.1±21.7	210.4±20.2	225.7±21.4

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g					
		给药7周	给药8周	给药9周	给药10周	给药11周	给药12周
对照	—	225.3±20.5	238.3±23.0	233.5±25.7	232.8±27.3	249.8±27.8	243.5±26.9
补骨脂	6	202.3±18.8	212.8±21.5	218.5±20.2	223.7±22.6	226.0±23.5	219.3±21.2
生药粉	3	219.9±14.9	233.1±16.2	234.4±17.3	235.7±14.0	244.3±17.2	229.6±19.1
补骨脂水提	6	213.7±23.8	224.9±26.0	225.0±28.1	234.4±27.0	229.6±27.9	224.0±29.7
药渣	3	229.3±21.6	245.0±23.6	234.4±19.3	254.7±19.0	257.3±20.0	259.3±20.7

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

表3 补骨脂生药粉及水提药渣ig给药12周对雄性大鼠脏器系数的影响($\bar{X} \pm s, n = 7$)

Table 3 Organ coefficient of male rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{X} \pm s, n = 7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	脏器系数/%				
		心	肝	脾	肾	胸腺
对照	—	0.306±0.020	2.850±0.218	0.150±0.017	0.720±0.043	0.072±0.013
补骨脂生药粉	6	0.331±0.030	6.366±0.145***	0.169±0.019	0.954±0.124***	0.054±0.012*
	3	0.296±0.013	4.664±0.247***	0.176±0.020*	0.768±0.057	0.082±0.014
补骨脂水提药渣	6	0.327±0.040	4.802±0.625***	0.159±0.013	0.811±0.045**	0.065±0.012
	3	0.291±0.035	3.859±0.170***	0.171±0.020	0.761±0.066	0.066±0.008

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

表4 补骨脂生药粉及水提药渣ig给药12周对雌性大鼠脏器系数的影响($\bar{X} \pm s, n = 7$)

Table 4 Organ coefficient of female rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{X} \pm s, n = 7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	脏器系数/%				
		心	肝	脾	肾	胸腺
对照	—	0.353±0.113	3.107±0.222	0.195±0.025	0.760±0.065	0.133±0.030
补骨脂	6	0.407±0.042	6.712±0.770***	0.212±0.052	1.047±0.098***	0.067±0.016***
生药粉	3	0.340±0.023	4.855±0.480***	0.193±0.035	0.842±0.049*	0.094±0.020*
补骨脂水提	6	0.353±0.033	4.952±0.381***	0.188±0.023	0.912±0.055***	0.079±0.023**
药渣	3	0.336±0.032	4.048±0.424***	0.228±0.051	0.813±0.052	0.116±0.035

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

0.05、0.01、0.001); 雄性大鼠生药粉高剂量、雌性大鼠生药粉组和药渣高剂量组胸腺系数显著降低($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。各给药组心脏系数与对照组比较, 无显著性差异。除生药粉低剂量组雄性大鼠脾脏系数显著高于对照组外, 其余组脾系数无显著变化。

3.4 对大鼠血液学指标的影响

补骨脂生药粉及水提药渣对大鼠血液学指标

表5 补骨脂生药粉及水提药渣 ig 给药 12 周对雄性大鼠血液学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Table 5 Hematology index of male rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	RBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	HGB/(g·L ⁻¹)	PLT/(10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照	—	3.14±0.81	4.19±0.30	77.71±4.31	460.00±41.14
补骨脂生药粉	6	2.58±0.72	4.21±0.37	71.83±5.56	518.67±62.29*
	3	2.31±0.46*	4.20±0.28	72.71±4.75	469.71±60.92
补骨脂水提药渣	6	2.40±0.72	4.89±0.92	87.14±17.85	362.43±89.30*
	3	2.31±0.18*	4.44±0.21*	80.29±5.59	453.14±35.63

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表6 补骨脂生药粉及水提药渣 ig 给药 12 周对雌性大鼠血液学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Table 6 Hematology index of female rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	RBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	HGB/(g·L ⁻¹)	PLT/(10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照	—	1.93±0.64	3.99±0.64	79.50±12.60	637.83±165.69
补骨脂生药粉	6	2.43±0.98	4.32±0.59	74.67±12.24	407.17±59.80***
	3	1.99±0.42	3.85±0.12	68.14±2.79**	460.86±58.09**
补骨脂水提药渣	6	4.00±0.48	4.53±0.45**	79.71±6.68	475.86±77.03*
	3	2.14±0.35	4.12±0.25	74.29±4.82	482.43±41.46**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

3.5 对大鼠血清生化学指标的影响

补骨脂生药粉及水提药渣对大鼠血清生化学指标的影响见表7~8。表7显示, 与对照组比较, 雄性大鼠生药粉组 ALP 和 TG 均显著下降, TP 显著升高, 生药粉低剂量组 BUN 显著下降($P < 0.05$ 、0.01、0.001); 药渣高剂量组 TP 和 ALB、药渣低剂量组 AST 显著升高, ALT 和 ALP 显著下降($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

表8显示, 与对照组比较, 雌性大鼠药渣高剂量组 TBIL、TP 和 ALB 均显著升高, 而 TC 显著降低($P < 0.05$)。

3.6 对大鼠氧化应激指标的影响

补骨脂生药粉及水提药渣对大鼠氧化应激指标影响见表9~10。与对照组比较, 雄性大鼠生药粉高剂量组和药渣组 MDA 显著升高($P < 0.05$); 雌性大鼠生药组 MDA 和 T-AOC、药渣组 MDA 均显著

的影响见表5~6。与对照组比较, 雄性大鼠生药粉低剂量组和药渣低剂量组 WBC、药渣高剂量组 PLT 均显著降低($P < 0.05$), 而药渣低剂量组 RBC、生药粉高剂量组 PLT 显著升高($P < 0.05$); 雌性大鼠各给药组 PLT 均显著下降($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 生药粉低剂量组 HGB、药渣高剂量组 RBC 均显著升高($P < 0.01$)。

下降($P < 0.05$ 、0.01)。

3.7 组织病理学检查

与对照组比较, 各给药组大鼠的肝脏、肾脏并未发生明显的组织病变。

4 讨论

随着中药资源的开发利用和中成药的大量生产, 中药渣的生成量也逐渐升高, 如果直接丢弃不仅污染环境而且造成资源浪费^[7-8], 黎智华等^[9]研究了6种中药渣, 发现其中含有粗蛋白质、粗灰分等营养成分, 提示药渣存在潜在的再利用价值。

本实验研究了补骨脂水提药渣大鼠持续 ig 给药3个月的长期毒性, 并对其安全性进行了评价。结果显示, 药渣高剂量组雄性大鼠体质量与对照组比较显著下降, 而药渣组雌性大鼠体质量随着给药时间的延长并无显著变化; 长期 ig 给予补骨脂水提药渣均导致雌雄大鼠肝脏系数显著升高, 药渣高剂

表7 补骨脂生药粉及水提药渣ig给药12周对雄性大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n=7$)Table 7 Hematology index of male rats after oral administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	TBA/ (μmol·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	45.71±8.83	112.00±14.75	175.00±45.22	27.29±10.23	1.06±0.49	0.40±0.10
补骨脂生药粉	6	36.17±11.63	109.67±8.85	102.33±26.65**	25.83±39.51	1.08±0.63	0.21±0.17*
	3	30.29±6.52**	106.86±10.82	126.71±14.64*	41.14±45.37	1.55±0.85	0.20±0.08**
补骨脂水提药渣	6	36.00±12.44	111.43±12.59	139.71±37.93	45.43±38.27	1.60±0.45	0.34±0.15
	3	29.86±3.98***	120.57±31.42*	113.57±31.42*	26.00±11.25	1.43±0.47	0.29±0.11
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	T-CHO/ (mmol·L ⁻¹)	BUN/ (μmol·L ⁻¹)	CRE/ (μmol·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)	
对照	—	1.67±0.32	8.00±0.64	50.57±9.88	63.96±2.23	32.97±0.92	
补骨脂生药粉	6	1.81±0.70	7.12±1.08	38.00±10.39*	76.35±3.53***	35.57±2.48*	
	3	1.27±0.23*	6.40±0.69***	41.43±5.91	69.01±2.09***	34.50±1.76	
补骨脂水提药渣	6	1.45±0.53	7.75±1.48	47.14±18.29	71.59±3.15***	35.69±1.54**	
	3	1.45±0.35	7.40±0.97	41.00±6.81	64.27±3.48	33.21±1.65	

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group表8 补骨脂生药及水提药渣ig给药12周对雌性大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n=7$)Table 8 Hematology index of female rats after oral administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	TBA/ (μmol·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	36.00±7.82	95.50±12.60	98.50±46.62	19.50±4.04	1.97±0.37	0.30±0.15
补骨脂生药粉	6	50.17±13.79	104.83±13.93	152.17±43.64	63.33±67.72	2.95±1.29	0.13±0.06*
	3	47.43±8.54*	103.57±20.70	110.43±39.43	51.00±42.14	2.44±0.56	0.23±0.12
补骨脂水提药渣	6	33.71±9.64	100.86±15.14	82.00±23.90	58.57±45.28	3.23±0.31***	0.23±0.15
	3	34.71±8.26	101.43±14.40	114.57±66.00	41.43±22.4**	2.23±0.42	0.24±0.11
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	T-CHO/ (mmol·L ⁻¹)	BUN/ (μmol·L ⁻¹)	CRE/ (μmol·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)	
对照	—	1.93±0.41	8.29±1.07	49.00±5.29	65.12±2.13	34.42±1.01	
补骨脂生药粉	6	1.74±0.76	7.51±1.32	42.33±7.28	77.73±4.07***	36.67±1.50	
	3	1.99±0.70	7.37±1.60	47.86±6.89	70.90±5.95	34.56±3.21	
补骨脂水提药渣	6	1.39±0.43*	7.98±1.58	41.57±5.19	73.99±3.03**	37.84±2.02*	
	3	1.61±0.39	8.27±1.80	44.71±3.81	67.49±1.32	33.57±1.12	

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group

量组肾脏系数显著升高;雌性大鼠各给药组PLT均显著下降;雄性大鼠水提药渣高剂量组TP和ALB显著升高,低剂量组ALT和ALP显著下降;雌性大鼠氧化应激指标变化较显著,药渣组MDA显著下降。

通过比较补骨脂生药粉和水提药渣的毒性发现,药渣对雌性大鼠体质量的影响较生药小;两者对大鼠的肝脏和肾脏功能均有损害,但水提药渣对

肾脏的损害较生药小;生药和水提药渣对血液学指标PLT均有影响,与对照组相比均显著降低;两者对雄性大鼠的血清生化指标ALT均有影响,与对照组相比显著升高;雄性大鼠氧化应激指标MDA显著升高,雌性大鼠MDA显著下降。

长时间大剂量给予补骨脂水提药渣,对大鼠肝脏和肾脏功能均造成一定的损害。前期研究证实,补骨脂水提药渣具有确切药效,但白茹玉等^[10]研究

表9 补骨脂水提物和水提药渣 ig 给药 12 周对雄性大鼠氧化应激指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Table 9 Oxidative stress index of male rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	MDA/ (nmol·mg ⁻¹)	T-AOC/ (U·mg ⁻¹)
对照	—	1.58±0.70	0.55±0.15
补骨脂生	6	3.04±0.70	0.60±0.15
药粉	3	4.43±2.42*	0.68±0.20
补骨脂水	6	3.45±1.73*	0.49±0.12
提药渣	3	3.32±1.88*	0.51±0.12

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表10 补骨脂水提物和水提药渣 ig 给药 12 周对雌性大鼠氧化应激指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Table 10 Oxidative stress index of female rats after ig administration for 12 weeks with crude drug and water extracts residue of *P. corylifolia* ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	MDA/(nmol· mg ⁻¹)	T-AOC/(U· mg ⁻¹)
对照	—	2.43±0.82	0.13±0.17
补骨脂生药粉	6	0.93±0.45**	0.02±0.03*
	3	1.33±0.17**	0.06±0.07*
补骨脂水提	6	1.44±0.19**	0.08±0.10
药渣	3	1.55±0.16*	0.07±0.11

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

发现,大剂量给予小鼠补骨脂素和异补骨脂素可引起药物急性毒性反应,推测补骨脂中的毒性成分有

补骨脂素和异补骨脂素,至于其余几种成分是否为水提药渣中的毒性成分,有待进一步实验研究证实。为了能够更合理的对补骨脂水提药渣进行再利用,有必要进一步确定补骨脂水提药渣中含有的其余有毒成分,设计补骨脂水提药渣减毒工艺,以期补骨脂水提药渣的安全使用提供实验基础。

参考文献

- [1] 韩毅,李伟霞.宋代对补骨脂的认识及其临床应用[J].河北大学学报:哲学社会科学版,2015,40(3):24-31.
- [2] 雷敦.雷公炮炙论[M].南京:江苏科学技术出版社,2014.
- [3] 高学敏,张德芹,钟赣生,等.中国药典中药材及饮片彩色图鉴[M].太原:山西科学技术出版社,2015.
- [4] 张红莲,王雅楠,王建华.补骨脂的化学成分及药理活性研究概况[J].天然产物研究与开发,2010,22:909-913.
- [5] 袁晓美,刘颖,毕亚男,等.补骨脂对环磷酰胺诱导大鼠外周血细胞减少的拮抗作用研究[J].实验动物科学,2017,34(6):34-37.
- [6] 刘颖,袁晓美,毕亚男,等.补骨脂对维甲酸诱导的大鼠骨质疏松的治疗[J].实验动物科学,2018,35(1):44-47.
- [7] 杨冰,丁斐,李伟东,等.中药渣综合利用研究进展及生态化综合利用模式[J].中草药,2017,48(2):377-383.
- [8] 徐静,马小芳,萧园丽,等.中药渣循环再利用研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(6):35-36.
- [9] 黎智华,祝倩,姬玉娇,等.六种中药渣的营养成分[J].天然产物研究与开发,2017,29(1):91-95.
- [10] 白茹玉,张盼阳,毕亚男,等.补骨脂素和异补骨脂素的急性毒性和相互作用[J].药物评价研究,2018,41(6):1068-1072.