

补骨脂不同提取部位大鼠给药3个月的毒性比较研究

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 研究补骨脂不同提取部位大鼠长期ig给药的毒性反应。方法 按照一定的方法制备得到补骨脂不同部位提取物, 即渗漉药渣、上层渗漉液和混合物。将SD大鼠98只, 按体质量、性别随机分为7组, 即对照组, 补骨脂药渣高、低剂量组, 补骨脂干膏高、低剂量组, 补骨脂混合物高、低剂量组(高、低剂量均相当于生药6、3 g/kg), 每组14只。以1 mL/100 g剂量ig给药12周。每周称大鼠体质量, 给药结束后, 剖取脏器, 计算脏器系数; 取血, 检测血清生化指标; 取肝脏和肾脏组织进行组织病理学检查。结果 连续给药12周后, 与对照组相比, 混合物高剂量组以及干膏高剂量组雄性大鼠体质量显著降低($P < 0.05$ 、 0.01); 与对照组相比, 随给药时间的延长, 干膏低剂量组雌性大鼠体质量显著降低($P < 0.05$), 其余给药组无显著差异。除干膏高、低剂量组外, 其余各组雄性、雌性大鼠脏器系数均显著高于对照组($P < 0.01$ 、 0.001)。与对照组比较, 雄性大鼠混合物高剂量组以及药渣高、低剂量组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、三酰甘油(TG)显著下降($P < 0.05$ 、 0.01), 混合高剂量组和干膏高、低剂量组尿素氮(BUN)显著降低($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。与对照组相比, 雌性大鼠混合物高剂量组和干膏高剂量组总胆汁酸(TBA)显著升高($P < 0.01$), 混合物高剂量组和药渣高、低剂量组总胆红素(TBIL)显著升高($P < 0.05$ 、 0.01)。结论 大鼠长期ig给予补骨脂不同提取物可造成一定的毒性反应, 且具有一定的剂量相关性, 主要表现为肝脏和肾脏功能损害, 并且损伤程度存在雌雄差异。

关键词: 补骨脂; 提取物; 毒性试验;

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)08-1531-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.008

Comparative study on three months toxicity of rats administration with different parts extracts of *Psoralea corylifolia*

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

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, 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 toxicity of different extracts of *Psoralea corylifolia* by long-term ig administration in rats. **Methods** The extracts from different parts of *Psoralea corylifolia* were prepared by a certain method, namely, osmotic residue, superficial osmotic solution, and mixture. 98 SD rats were randomly divided into 7 groups according to body weight and sex, namely, control group, high and low dose group of *Psoralea corylifolia* residue, high and low dose group of *Psoralea corylifolia* dry ointment, and high and low dose group of *Psoralea corylifolia* mixture (high and low doses were equivalent to 6, 3 g/kg of crude drugs), and each group had 14 rats. 1 mL/100 g was ig administered for 12 weeks. The weight of the rats were weighed every week. After treatment, the organs were dissected and the organ coefficients were calculated, the serum biochemical indicators was separately measured. And liver and kidney tissues were taken for histopathological examination. **Results** After 12 weeks of continuous administration, compared with control group, the body weight of male rats in the high-dose group of mixture and high-dose group of dry ointment decreased significantly ($P < 0.05$, 0.01), compared with the control group, the body weight of female rats in the low-dose group of dry ointment decreased significantly with the prolongation of administration time ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the other groups. In addition to the high and low dose groups of dry ointment, the liver coefficients

收稿日期: 2019-01-14

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, 实验师, 研究方向为中药药理毒理研究。E-mail: zhangyue@tjutc.edu.cn

of the female and male rats in the other extract groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01, 0.001$). Compared with the control group, the ALT and TG of male rats were significantly decreased in the high-dose group of mixture, and the high and low dose group of residue ($P < 0.05, 0.01$), and the BUN were significantly decreased in the high-dose group of mixture and the high and low dose groups of dry ointment ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). Compared with the control group, TBA of female rats was increased significantly in the high-dose group of mixture and the high-dose group of dry ointment ($P < 0.01$), TBRL was increased significantly in the high-dose group of mixture and the high and low-dose group of residue ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Long-term ig administration of different extracts of *Psoralea corylifolia* can cause certain toxicity in rats, and it has a dose-dependent effect. The main manifestations are liver and kidney function damage, and the degree of damage is different between male and female.

Key words: *Psoralea corylifolia*; extract; toxicity test

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实,其功效主要是温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻。由于补骨脂功效显著,许多中成药中都含有补骨脂药材,且其成方制剂亦被广泛使用。补骨脂含有的化学成分复杂,目前通过国内外学者研究,已发现补骨脂中含有40余种化合物,主要为黄酮类、香豆素类和一些单体酚类化合物^[1],补骨脂具有明显的抗菌、抗氧化、抗肿瘤、雌激素样和免疫调节特性^[2-3]。尽管补骨脂功效显著,但其毒性反应也不容忽视。近年来,随着补骨脂在临床上的使用愈加频繁,有关于它的毒性研究和报道也日渐增多,Nam等^[4]报道,一健康女性因将补骨脂与红茶每日泡饮1 h,连续饮用7周引起急性肝损害;朱云等^[5]调查总结了该院595例因使用中药导致肝损害患者的药物使用情况发现,包括成药及中药组方在内,包含有补骨脂的中药组方就有40例;李颖君等^[6]报道,一位67岁男患者因自行服用含有盐补骨脂的药膳治疗老年尿失禁,持续使用15 d后出现不良反应,经诊断为药物性肝损伤。以上报道提示补骨脂在临床用药中产生的毒性反应不容忽视,为了提高补骨脂用药的安全性,本文参考《雷公炮炙论》一书中提到的补骨脂炮制原理,设计出一种补骨脂提取方法,得到了3种补骨脂不同部位提取物,并对补骨脂不同部位提取物大鼠长期g给药的毒性反应进行了研究。

1 材料

1.1 药物

渗漉药渣,以下简称药渣(折合生药1.18 g/kg):取补骨脂药材适量,粉碎后加入70%乙醇渗漉提取,待结束后合并药渣即得;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13.57、9.38、1.84、1.61、0.00、0.00、0.85 mg/g。

上层渗漉液,以下简称干膏(折合生药18.43 g/kg):收集渗漉液,减压浓缩到一定浓度,静置分层,

收集上层液体,减压干燥即得;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0.10、0.07、0.11、0.09、0.12、0.20、2.25 mg/g。

混合物(折合生药2.66 g/kg):收集下层稠浸膏,与环糊精混合得到;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0.00、0.00、2.68、2.19、1.84、3.60、58.72 mg/g。

以上受试药均由天津中医药大学中医药研究院王飞跃老师团队制备提供,批号20120920。

1.2 仪器与试剂

JJ3000精密电子天平(常熟双杰测试仪器厂);AE200S电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);7020全自动生化仪(日本日立);InfiniteM200多功能读板仪(瑞士);离心机LDZ5-2型(北京医用离心机厂);CM1950石蜡包埋机(德国徕卡公司);RM2135切片机(德国徕卡公司)。

生理盐水,冰醋酸(天津市化学试剂一厂),甲醛(天津市康科德有限公司),水合氯醛(天津市瑞金特化学品有限公司)。

1.3 动物

SD大鼠98只,SPF级,雌雄各半,体质量200~220 g。购于北京华阜康生物科技股份有限公司,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,饲养温度20~25℃,湿度40%~60%,自然光照,24 h通风。放置饮水瓶自由饮用。动物使用许可证号SYXK(津)2014-0002。

2 方法

2.1 动物分组及给药

将SD大鼠98只,雌雄各半,按体质量、性别随机分为7组,即对照组,补骨脂药渣高、低剂量组,补骨脂干膏高、低剂量组,补骨脂混合物高、低剂量组,每组各14只,(高、低剂量均相当于生药6、3 g/kg)。

以1 mL/100 g剂量ig给药12周,期间每周称大鼠体重。每天对动物外观体征、行为活动、呼吸、腺体分泌、粪便等进行观察。连续给药12周后取材。取材前大鼠禁食不禁水12 h,ip 10%水合氯醛3 mL/kg,待动物进入麻醉状态后,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 °C下保存。剖取心脏、肝脏、脾脏、肾脏、胸腺湿重并计算脏器系数(脏器系数=脏器湿质量(g)/体质量(g)×100%),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 °C保存。

2.2 血清生化指标检查

用全自动生化仪测定血清生化指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(T-CHO)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)等。

2.3 组织病理学检查

肝脏和肾脏在10%的中性甲醛溶液中固定5 d,乙醇梯度脱水,常规方法石蜡包埋切片,HE染色,光学显微镜下进行组织病理学观察。

2.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件,表格中数据以 $\bar{x} \pm s$ 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、行为活动、呼吸、腺体分泌等无异常变化。

3.2 对大鼠体质量的影响

补骨脂不同提取物ig给药12周对大鼠体质量的影响见表1、2。表1结果表明,与对照组大鼠相比,补骨脂不同提取物连续大鼠给药12周后,混合物高剂量组以及干膏高剂量组雄性大鼠体质量均显著降低($P<0.05, 0.01$);表2结果显示,与对照组相比,随给药时间的延长,干膏低剂量组雌性大鼠的体质量显著降低($P<0.05$),其余给药组无显著差异。

3.3 对大鼠脏器系数的影响

补骨脂不同部位提取物ig给药12周对大鼠脏器系数的影响见表3、4。结果表明,除干膏高、低剂量组外,其余各组雄性、雌性大鼠脏器系数均显著高于对照组($P<0.01, 0.001$)。雄性大鼠混合物低剂量组、药渣高剂量组心脏系数显著高于对照组($P<0.05$)。雄性大鼠药渣高、低剂量组脾脏系数与对照组相比均明显升高($P<0.05$)。雄性大鼠药渣高、低剂量组,雌性大鼠混合物高剂量组和药渣

表1 补骨脂不同提取物ig给药12周对雄性大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=7$)

Table 1 Effects of different different extracts of *Psoralea corylifolia* on the body weight of male rats after ig administration for 12 weeks ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g						
		0周	1周	2周	3周	4周	5周	6周
对照	—	134.3±6.2	172.7±11.7	195.8±11.8	218.7±15.2	233±15.3	245.7±14.3	290.0±20.6
混合物	6	133.7±12.8	164.3±19.0	190.3±19.6	209.4±15.9	221.0±14.6	246.0±14.9	262.1±17.6*
	3	133.3±11.3	182.1±16.6	212.9±20.8	243.4±25.3	271.6±22.3**	298.9±28.7**	329.0±33.8*
干膏	6	131.3±4.7	159.1±11.6	185.1±13.8	220.6±20.4	260.1±21.9*	275.0±20.1**	301.0±21.5
	3	133.0±9.7	163.1±14.6	181.4±16.3	208.9±23.0	254.4±25.8	277.7±25.5*	265.9±28.7
药渣	6	131.3±10.4	164.9±22.1	187.1±28.0	219.1±28.6	245.7±32.5	274.7±36.3	297.1±40.4
	3	133.9±9.1	215.9±14.1***	180.9±14.2*	214.0±21.4	237.1±25.7	275.3±25.7*	308.1±25.9
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g						
		7周	8周	9周	10周	11周	12周	
对照	—	317.3±22.7	335.8±23.9	338.7±27.2	346.8±34.1	378.8±43.8	370.7±40.1	
混合物	6	272.0±13.2**	291.6±15.0**	289.9±10.2**	291.0±15.2**	303.6±11.4**	297.1±15.2**	
	3	344.7±33.1	367.1±35.5	367.1±35.5	359.7±41.1	370.7±30.2	376.1±34.4	
干膏	6	309.9±21.5	293.6±19.2**	306.7±22.4	316.0±18.7	317.4±19.0**	325.0±19.9*	
	3	306.7±27.8	326.3±29.3	310.9±26.0	333.6±30.5	349.3±29.5	329.9±28.5	
药渣	6	316.3±40.7	338.7±36.4	331.7±33.2	340.3±36.5	332.7±28.7*	339.9±36.9	
	3	324.6±23.7	353.1±24.3	349.1±33.3	363.9±25.8	353.7±44.9	366.3±29.6	

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 补骨脂不同提取物ig给药12周对雌性大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=7$)Table 2 Effects of different different extracts of *Psoralea corylifolia* on the body weight of female rats after ig administration for 12 weeks ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	体质量/g						
		0周	1周	2周	3周	4周	5周	6周
对照	—	119.2±6.3	144.0±11.7	158.4±10.3	172.8±9.9	188.2±11.0	203.0±11.4	215.2±13.5
混合物	6	111.7±7.2	131.3±6.9*	138.6±13.2*	155.4±11.3*	170.1±14.0*	183.1±15.0*	199.0±18.9
	3	112.4±6.2	134.1±9.1	144.6±9.3*	161.6±13.0	181.1±13.4	199.3±16.2	215.4±16.5
干膏	6	120.7±14.7	147.0±21.5	152.1±22.9	171.3±29.2	193.0±27.3	207.1±26.5	231.0±25.1
	3	114.0±7.4	147.3±8.1	163.6±12.9	171.4±11.4	185.7±12.0	203.6±12.0	221.6±16.9
药渣	6	115.3±4.2	127.6±7.1*	141.3±4.5**	156.9±6.0**	180.1±7.9	193.7±10.5	210.0±10.6
	3	113.5±8.9	136.7±7.1	144.5±5.5*	165.5±11.7	184.0±10.8	195.7±11.2	213.3±11.3

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	体质量/g					
		7周	8周	9周	10周	11周	12周
对照	—	219.4±16.2	230.8±15.4	225.4±18.3	224.6±20.5	239.4±12.2	233.6±13.1
混合物	6	207.4±19.3	219.3±17.9	218.9±14.4	228.4±13.1	235.4±16.3	233.4±15.2
	3	223.3±17.1	238.0±15.3	236.9±20.3	249.0±18.9	253.9±19.3	248.6±11.9
干膏	6	229.0±24.5	250.0±26.3	241.9±22.9	251.1±23.3	265.0±21.3*	255.1±22.9
	3	222.1±16.1	236.1±16.5	230.9±14.1	244.3±16.0	251.7±13.6	250.1±9.2*
药渣	6	220.9±11.4	235.7±14.4	235.7±16.7	238.0±17.0	247.6±17.5	249.3±18.5
	3	220.8±11.2	234.5±10.1	237.2±13.2	239.0±12.5	246.3±13.1	243.5±16.0

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3 补骨脂不同提取物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 Effects of different different extracts of *Psoralea corylifolia* on the organ coefficient of male rats after ig administration for 12 weeks ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	脏器系数/%				
		心	肝	脾	肾	胸腺
对照	—	0.301±0.016	2.873±0.229	0.148±0.018	0.709±0.035	0.071±0.014
混合物	6	0.310±0.011	3.738±0.207***	0.166±0.017	0.759±0.030	0.075±0.011
	3	0.275±0.018**	3.443±0.184***	0.155±0.020	0.740±0.078	0.072±0.009
干膏	6	0.291±0.020	2.945±0.123	0.185±0.040	0.715±0.033	0.084±0.027
	3	0.291±0.012	2.765±0.124	0.150±0.018	0.714±0.034	0.074±0.014
药渣	6	0.285±0.008*	4.520±0.223***	0.181±0.020**	0.809±0.049**	0.087±0.018
	3	0.300±0.026	3.852±0.360***	0.179±0.016**	0.748±0.020*	0.074±0.015

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

高剂量组肾脏系数与对照组相比显著升高($P<0.05$)。雌性大鼠混合物高、低剂量组胸腺系数显著低于对照组($P<0.05$)。

3.4 对大鼠血清生化学指标的影响

补骨脂提取物对大鼠血清生化学指标的影响见表5、6。表5结果表明,与对照组比较,补骨脂不同部位提取物各给药组对雄性大鼠ALT、TG、BUN和TP影响较大,混合物高剂量组以及药渣高、低剂

量组的ALT、TG显著下降($P<0.05$ 、 0.01),混合高剂量组和干膏高、低剂量组BUN显著降低($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001);表6结果显示,与对照组相比,雌性大鼠混合物高剂量组和干膏高剂量组TBA显著升高($P<0.01$),混合物高剂量组和药渣高、低剂量组TBRL显著升高($P<0.05$ 、 0.01)。

3.5 组织病理学检查

与对照组相比,给药组大鼠的肝脏、肾脏并未

表4 补骨脂不同提取物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 Effects of different different extracts of *Psoralea corylifolia* on the organ coefficient of female rats after ig administration for 12 weeks ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	脏器系数/%				
		心	肝	脾	肾	胸腺
对照	—	0.341±0.123	3.057±0.209	0.187±0.015	0.746±0.063	0.136±0.033
混合物	6	0.385±0.019	4.802±0.410***	0.216±0.034	0.947±0.094**	0.088±0.019**
	3	0.361±0.027	3.631±0.145***	0.200±0.026	0.773±0.050	0.105±0.013*
干膏	6	0.361±0.042	2.969±0.335	0.193±0.064	0.761±0.092	0.132±0.054
	3	0.350±0.027	3.066±0.293	0.200±0.027	0.760±0.064	0.129±0.028
药渣	6	0.353±0.031	4.872±0.499***	0.031±0.170	0.087±0.040*	0.034±0.201
	3	0.345±0.050	3.816±0.309**	0.211±0.041	0.823±0.056	0.132±0.028

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5 补骨脂不同提取物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 5 Effects of different extracts of *Psoralea corylifolia* on serum biochemical indicators of male rats after ig administration for 12 weeks ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	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	—	44.17±8.57	110.67±15.69	176.83±49.25	25.33±9.67	0.95±0.44	0.42±0.10
混合物	6	31.57±4.03**	118.86±18.60	127.43±34.68*	102.43±77.06*	1.76±0.56*	0.22±0.05**
	3	42.57±13.93	106.43±22.69	137.00±25.19	46.29±19.58*	1.23±0.38	0.31±0.23
干膏	6	58.14±17.43	150.14±19.68**	140.57±37.17	24.43±17.07	1.46±0.35	0.30±0.09
	3	56.00±27.19	125.14±20.95	136.86±38.82	18.29±7.32	1.68±0.65	0.31±0.11
药渣	6	33.29±10.73*	99.14±28.19**	104.14±28.18**	36.43±46.62	1.26±0.38	0.22±0.09**
	3	33.29±10.58*	119.00±13.88	114.14±45.64*	26.71±22.51	1.53±0.16*	0.22±0.07**

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	T-CHO/ (mmol·L ⁻¹)	BUN/ (μmol·L ⁻¹)	CRE/ (μmol·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)
对照	—	1.72±0.32	7.84±0.54	50.50±10.82	63.88±2.43	32.92±1.00
混合物	6	1.36±0.20	9.06±1.06*	45.71±5.19	67.21±2.33*	34.04±0.94
	3	1.43±0.21	7.51±0.98	49.57±0.78	63.21±2.27	32.84±1.29
干膏	6	1.54±0.24	5.88±0.64***	45.29±3.68	63.17±1.70	33.06±0.85
	3	1.31±0.13*	6.24±0.93**	39.71±7.27*	63.59±1.88	33.46±1.03
药渣	6	1.54±0.53	6.62±1.72	41.86±7.00	66.13±3.96	33.79±1.62
	3	1.60±0.48	6.73±1.53	43.00±4.97	64.21±1.70	32.47±0.85

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

发生明显的组织病变。

4 讨论

补骨脂为传统中药,临床多用于治疗肾脏疾病,据2015版《中国药典》收载,其外用还可用于治疗白癜风,并严格规定了其内用量为6~10 g^[7]。近年来,随着临床应用的日益广泛,有关补骨脂不良反应的报道也日益增多,补骨脂的用药安全问题亟待解决。田文杨等^[8]总结了近几年有关补骨脂

临床不良反应的报道,指出临床发现的84例补骨脂不良反应患者中,有55.95%主要表现为肝损害;而实验研究发现补骨脂中含有的补骨脂酚^[9]和香豆素类成分^[10]可能存在肾损害;补骨脂水提物^[11]具有潜在的生殖毒性。基于以上总结,本文结合补骨脂用药特点,采用不同的提取方法提取得到补骨脂3种提取物,并研究了这3种提取物长期灌胃给予大鼠产生的毒性作用。

表6 补骨脂不同提取物灌胃给药12周对雌性大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)Table 6 Effects of different extracts of *Psoralea corylifolia* on serum biochemical indicators of female rats after ig administration for 12 weeks ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	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	99.40±9.18	80.20±14.31	19.20±4.44	2.00±0.40	0.27±0.14
混合物	6	40.20±9.50	126.20±28.31*	115.00±29.54*	46.80±18.05**	2.88±0.22**	0.29±0.13
	3	33.00±11.08	104.00±12.03	107.43±51.12	43.14±29.06	2.17±0.29	0.28±0.10
干膏	6	40.86±13.47	103.71±26.10	94.14±10.33	12.00±4.08**	1.67±0.21	0.22±0.07
	3	45.29±10.36	106.00±23.33	103.57±32.45	29.14±22.13	1.57±0.59	0.23±0.11
药渣	6	46.57±11.84	97.71±7.30	176.57±108.22	41.71±29.77	2.74±0.62*	0.36±0.19
	3	34.33±10.25	97.33±11.69	78.33±26.00	37.17±30.12	2.92±0.31**	0.22±0.17
组别	剂量/(g·kg ⁻¹ 生药)	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	8.13±1.16	47.75±5.19	64.95±2.42	34.23±1.05	
混合物	6	1.23±0.28**	8.66±1.05	41.60±5.13	64.84±3.57	31.92±1.32*	
	3	1.61±0.39	7.50±1.40	44.86±5.34	65.16±1.47	34.11±1.33	
干膏	6	1.79±0.24	7.85±1.45	47.86±3.53	65.19±4.11	33.47±1.32	
	3	1.86±0.61	6.79±1.69	51.00±4.04	63.67±2.63	33.37±1.26	
药渣	6	2.40±0.48	7.03±1.39	48.71±3.90	65.97±5.59	33.97±1.26	
	3	2.08±0.21	6.14±1.15*	43.83±10.96	64.45±3.32	33.00±1.44	

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

结果表明,补骨脂不同部位提取物对大鼠可造成一定程度的毒性反应,且毒性反应存在一定的雌雄差异。补骨脂不同提取物给药后,对雄性大鼠体质量影响较大,可显著降低雄性大鼠的体质量。补骨脂不同提取物给药对脏器系数也有一定影响,雌、雄大鼠给药后,各给药组大鼠的肝脏系数均显著高于对照组,表明各给药组对大鼠肝功能均有一定影响。同时,对脏器系数的影响也存在一定的雌雄差异,表现为药渣组给药后,雄性大鼠的脾脏系数显著高于对照组,而雌性大鼠的脾脏与对照组相比,无显著性差异。补骨脂不同提取物给药后,对大鼠血清生化指标有不同程度的影响,雄性大鼠表现为,与对照组相比,除干膏给药组,各给药组雄性大鼠ALT显著升高、TG显著降低,除药渣给药组外,各给药组BUN显著降低,雌性大鼠表现为,混合物给药组和药渣给药组TBIL显著增高。

综上所述,大鼠长期灌胃给予补骨脂不同提取物可造成一定的毒性反应,主要表现为肝脏和肾脏功能损害,并且损伤程度存在雌雄差异。但是有关补骨脂提取物的毒性机制及性别差异的原因尚不明确,后续还需进一步研究。

参考文献

- [1] 谭伟. 补骨脂化学成分和药理作用研究 [D]. 上海: 东华大学, 2017.
- [2] 邱蓉丽, 李璘, 乐巍. 补骨脂的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2010, 33(10): 1656-1659.
- [3] 辛丹, 颜冬梅, 王跃飞, 等. 补骨脂及其相关化学成分的药理与毒理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(7): 70-72.
- [4] Nam S W, Baek J T, Lee D S, et al. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. Clin Toxicol, 2002, 8(3): 317-320.
- [5] 朱云, 李永纲, 王蓼, 等. 595例中药导致肝损伤临床特征分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 44-48.
- [6] 李颖君, 黄吟月. 补骨脂致药物性肝损伤一例 [J]. 上海医药, 2016, 37(24): 41-42.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [8] 田文杨, 兰珊, 张力, 等. 补骨脂的安全性评价与风险控制措施探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4059-4066.
- [9] 张玉顺, 刘玉琦, 吴子伦, 等. 补骨脂酚对小鼠肾脏毒害作用的研究 [J]. 中药通报, 1981(3): 30-32.
- [10] Wang X, Lou Y J, Wang M X, et al. Furocoumarins affect hepatic cytochrome P₄₅₀ and renal organic ion transporters in mice [J]. Toxicology Letters, 2012, 209(1): 67-77.
- [11] Xu M, Tian X Y, Leung K S Y, et al. Embryotoxicity of *Psoralea corylifolia* L.: in vivo and in vitro studies [J]. Birth Defects Res B, 2012, 95(6): 386-394.