

不同粒径马钱子粉对类风湿性关节炎模型大鼠的影响及安全性比较研究

王宇红¹, 莫韦皓², 邓东方², 杨 蕙³, 蔡光先^{3*}

1. 湖南中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 湖南 长沙 410007

2. 湖南中医药大学第一附属医院 中药药理(心血管)实验室, 湖南 长沙 410007

3. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

摘要: **目的** 观察马钱子粗粉和超微粉对佐剂性关节炎模型大鼠的干预作用, 探讨其有效性、安全性的量效关系差异。**方法** 采用佐剂性关节炎大鼠模型, 马钱子超微粉与粗粉 ig 给药剂量分别为 50.0、35.0、24.5、17.2、12.0 mg/kg, 每天给药 1 次, 连续给药 21 d, 测定试药对模型大鼠的足跖容积、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 有效性评价指标的影响, 以及对血液学指标、血液生化学指标、脏器指数等安全性评价指标的影响, 并比较马钱子粗粉和超微粉最小起效剂量、有效剂量范围、最小中毒剂量。**结果** 马钱子超微粉与粗粉均能明显降低模型大鼠的足跖容积, 最低起效剂量分别为 17.2、24.5 mg/kg; 有效剂量分别为 17.2~35.0、24.5~50 mg/kg; 马钱子超微粉安全剂量为 17.2~24.5 mg/kg, 而马钱子粗粉的有效剂量同时也是中毒剂量。**结论** 马钱子超微粉的最小起效剂量低于其粗粉, 临床应用宜采用超微粉。

关键词: 马钱子; 超微粉; 粗粉; 类风湿性关节炎; 量效关系; 安全性

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)04-0743-05

Effect of *Strychni Semen Pulveratum* with different grain sizes on rats suffered from rheumatoid arthritis and its safety comparison

WANG Yu-hong¹, MO Wei-hao², DENG Dong-fang², YANG Hui³, CAI Guang-xian³

1. Training Bases, Hunan Key Laboratory of Chinese Materia Medica Powder and Innovative Drugs Established by Provincial and Ministry, Changsha 410007, China

2. Key Laboratory of Chinese Materia Medica Pharmacology (Cardiovascular), First Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China

3. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: **Objective** To observe the intervention effects of *Strychni Semen Pulveratum* (SSP) with different grain sizes and its ultramicro powder on the rats suffered from rheumatoid arthritis, and to discuss the difference of dose-effect relationship between efficacy and safety. **Methods** The rats with adjuvant-induced arthritis were taken as model animals. Ultramicro powder and crude powder of *Strychni Semen* were ig administrated at the concentration of 50.0, 35.0, 24.5, 17.2, and 12.0 mg/kg, respectively for four weeks continuously. The influence of ultramicro powder and crude powder of *Strychni Semen* on the effectiveness evaluation indexes, including the volume of hindpaw, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and safety evaluation indexes, including the minimum initial efficient dose, the range of effective dose, and the lowest toxic dose of model rats were determined. **Results** Ultramicro powder and crude powder of *Strychni Semen* could reduce the volume of hindpaw of model rats significantly. The minimum initial efficient doses of ultramicro powder and crude powder of *Strychni Semen* were 17.2 and 24.5 mg/kg, respectively, the range of effective dose was 17.2—35.0 and 24.5—50 mg/kg, respectively, the range of safety dose of ultramicro powder of *Strychni Semen* was 17.2—24.5 mg/kg, and the range of effective dose of crude powder of *Strychni Semen* was its range of the toxic dose. **Conclusion** The minimum initial efficient dose of ultramicro powder of *Strychni Semen* is lower than that of crude powder. It is better to use ultramicro powder in clinical application.

Key words: *Strychni Semen*; ultramicro powder; crude powder; rheumatoid arthritis; dose-effect relationship; safety

收稿日期: 2011-08-23

基金项目: 湖南省自然科学基金重点项目(09JJ3055); 湖南省科技厅资助项目(20107D2004)

作者简介: 王宇红(1965—), 女, 湖南益阳人, 博士生导师, 研究方向为中药创新药物与中药药理学。

Tel: (0731)85369072 E-mail: wyh107@126.com

*通讯作者 蔡光先 Tel: (0731)85369072 E-mail: wyh107@126.com

马钱子粉为常用的有毒中药,临床上主要用于治疗多种难治性疾病,疗效显著、确切,为历代医家所推崇。《医学衷中参西录》中记载:“其开通经络,透达关节之力,实远胜于它药也。”但由于其有效成分即为毒性成分,治疗剂量与中毒剂量接近,严重限制了其临床应用。马钱子粉的有效性与其粒径大小密切相关^[1]。为考察马钱子粉粒径、剂量、药效、安全性之间的相关性,本实验采用佐剂性关节炎大鼠模型,以关节足跖容积、血清中致炎因子为有效性评价指标,以血细胞数、血清生化指标、脏器指数为安全性评价指标,观察马钱子超微粉及其粗粉对大鼠的药效与安全性的量-效关系,并比较最低有效剂量、有效剂量范围、最小中毒剂量,为临床合理使用马钱子粉提供依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

马钱子超微粉(D_{90} 为 $37.74\ \mu\text{m}$)与粗粉($200\sim 800\ \mu\text{m}$)均由湖南省中药超微工程技术研究中心提供,其质量均符合《中国药典》2010 年版规定^[2],临用前以蒸馏水配成混悬液。雷公藤多苷片,浙江得恩德制药有限公司,批号 1003156。弗氏完全佐剂, Sigma 公司。总蛋白(TP)试剂盒、葡萄糖(Glu)试剂盒、天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒、丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒、肌酸激酶(CK)试剂盒、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒、尿素(Ur)试剂盒、肌酐(Cr)试剂盒,中生北控生物科技股份有限公司。丙二醛(MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、一氧化氮(NO)试剂盒,南京建成生物工程研究所。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒,武汉博士德公司。

1.2 动物

Wistar 雄性大鼠, SPF 级, 体质量 $180\sim 220\ \text{g}$, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 生产许可证号为 SCXK(湘)2009-0004, 实验动物环境设施合格证号: SYXK(湘)2003-0001。

1.3 主要仪器

YLS-7B 型足跖容积测定仪, 山东医学科学院设备站; RT-1904C 半自动生化分析仪, 深圳雷杜生命科学股份有限公司; CA-500 血液分析仪, 山东兰桥医学科技有限公司; MK3 型酶标仪, 美国赛默飞世尔公司。

2 方法

2.1 造模方法^[3]

大鼠适应性饲养 3 d 后, 先测定所有大鼠足跖

容积。而后除对照组外, 其余大鼠右侧足跖部注射弗氏完全佐剂 0.1 mL 制备佐剂性关节炎模型。

2.2 分组与给药

大鼠随机分为 13 组, 即对照组、模型组、10 个给药组及阳性对照组, 其中马钱子超微粉及粗粉分别设 50.0、35.0、24.5、17.2、12.0 mg/kg 5 个剂量组, 造模 1 h 后 ig 给予药液 10 mL/kg, 阳性对照组给予雷公藤多苷片 20 mg/kg, 每天给药 1 次, 连续 21 d, 模型组与对照组给予等量蒸馏水。

2.3 观察与检测指标

分别于造模 1、6、12、15、21 d 测量右侧足跖容积, 于造模后 12、15、21 d 测量左侧足跖容积; 每周记录体质量 1 次。所有大鼠于末次给药后 2 h 乙醚麻醉, 腹主动脉取血, 分离血清, 测定 NO、TNF- α 、SOD、MDA、TP、Glu、AST、ALT、CK、LDH、Ur 和 Cr 等水平, 检测血常规指标, 取心、肝、脾、肺、肾、脑等脏器进行病理学检查。

2.4 统计学方法

数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据处理采用 SPSS 14.0 统计软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 对佐剂性关节炎大鼠影响及量-效关系

3.1.1 对足跖容积的影响 与模型组比较, 马钱子超微粉 17.2 mg/kg 组大鼠第 21 天的足跖容积显著减小 ($P<0.05$); 马钱子粗粉 24.5 mg/kg 组大鼠第 15、21 天的足跖容积显著减小 ($P<0.05$ 、0.01), 其超微粉 24.5 mg/kg 组大鼠第 15、21 天的足跖容积显著减小 ($P<0.05$); 马钱子粗粉 35.0 mg/kg 组大鼠第 21 天的足跖容积显著减小 ($P<0.05$), 其超微粉 35.0 mg/kg 组第 15、21 天的足跖容积显著减小 ($P<0.05$ 、0.01); 马钱子粗粉 50.0 mg/kg 组大鼠在第 15、21 天的足跖容积显著减小 ($P<0.05$)。结果表明, 马钱子超微粉和粗粉最低起效剂量分别为 17.2、24.5 mg/kg; 马钱子粗粉的有效剂量为 24.5~50.0 mg/kg, 其超微粉的有效剂量为 17.2~35.0 mg/kg; 马钱子超微粉 50.0 mg/kg 剂量药效反而降低, 存在其毒性作用影响药效的可能。结果见表 1。

3.1.2 对血清中致炎因子的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 MDA、NO、TNF- α 水平显著升高 ($P<0.05$ 、0.01), SOD 活性明显降低 ($P<0.01$), 表明类风湿性关节炎模型大鼠复制成功。

与模型组比较, 马钱子超微粉 12.0 mg/kg 组大鼠血清 MDA 水平显著降低 ($P<0.05$); 马钱子粗粉

表1 马钱子粉对佐剂性关节炎模型大鼠足跖容积的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 1 Effects of *Strychni Semen Pulveratum* on volume of hindpaw of model rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	足跖容积 / mL					
		造模前	第1天	第6天	第12天	第15天	第21天
对照	—	2.124±0.095	2.124±0.095	2.184±0.183	2.211±0.082	2.231±0.068	2.165±0.104
模型	—	2.128±0.132	3.600±0.289**	3.529±0.300**	3.494±0.310**	3.511±0.282**	3.458±0.235**
马钱子粗粉	12.0	2.104±0.223	3.697±0.256	3.518±0.405	3.397±0.251	3.499±0.317	3.313±0.206
	17.2	2.135±0.107	3.473±0.252	3.595±0.329	3.349±0.149	3.379±0.224	3.242±0.197
	24.5	2.137±0.136	3.667±0.483	3.501±0.335	3.277±0.118	3.187±0.115 [#]	3.050±0.201 ^{##}
	35.0	2.097±0.087	3.595±0.557	3.531±0.271	3.340±0.274	3.331±0.220	3.219±0.146 [#]
	50.0	2.150±0.097	3.562±0.190	3.336±0.169	3.296±0.152	3.230±0.188 [#]	3.204±0.174 [#]
马钱子超微粉	12.0	2.146±0.079	3.663±0.320	3.610±0.366	3.318±0.083	3.294±0.109	3.287±0.126
	17.2	2.128±0.127	3.475±0.226	3.436±0.416	3.333±0.206	3.236±0.154	3.124±0.174 [#]
	24.5	2.150±0.096	3.493±0.436	3.417±0.328	3.235±0.220	3.162±0.108 [#]	3.158±0.188 [#]
	35.0	2.153±0.129	3.352±0.336	3.335±0.189	3.408±0.263	3.217±0.164 [#]	3.129±0.133 ^{##}
	50.0	2.095±0.098	3.667±0.333	3.399±0.297	3.306±0.146	3.412±0.237	3.302±0.144
雷公藤多苷片	20.0	2.140±0.105	3.511±0.147	3.286±0.119	3.144±0.163 [#]	3.146±0.124 ^{##}	3.093±0.167 ^{##}

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

17.2 mg/kg 组大鼠血清 NO、TNF- α 显著降低 ($P<0.01$); 其超微粉 17.2 mg/kg 组大鼠血清 SOD 活性显著升高 ($P<0.01$), NO、MDA、TNF- α 的量显著降低 ($P<0.05$ 、0.01)。马钱子粗粉 24.5 mg/kg 组大鼠血清 NO、TNF- α 的量显著降低 ($P<0.01$); 其超微粉同剂量组 SOD 活性显著增高 ($P<0.01$), NO、TNF- α 显著降低 ($P<0.05$ 、0.01)。马钱子粗

粉 35.0 mg/kg 组大鼠血清 NO、TNF- α 的水平显著降低 ($P<0.01$); 其超微粉 35.0 mg/kg 组大鼠血清 SOD 活性显著增高 ($P<0.01$), TNF- α 水平显著降低 ($P<0.01$)。马钱子粗粉 50.0 mg/kg 剂量组 NO、TNF- α 水平显著降低 ($P<0.01$); 同剂量超微粉组大鼠血清 SOD 显著增高 ($P<0.01$), TNF- α 显著降低 ($P<0.01$)。结果见表2。

表2 马钱子粉对佐剂性关节炎模型大鼠血清中致炎因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 Effects of *Strychni Semen Pulveratum* on inflammatory factor in serum of model rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	SOD / (U·mL ⁻¹)	MDA / (nmol·mL ⁻¹)	NO / (μ mol·L ⁻¹)	TNF- α / (ng·L ⁻¹)
对照	—	131.80±10.49	9.55±1.71	87.79±8.64	28.14±3.87
模型	—	109.54±7.93**	15.77±2.59*	123.48±13.78**	41.46±6.04**
马钱子粗粉	12.0	108.89±11.51**	13.60±2.56	110.49±10.60**	38.03±6.09**
	17.2	112.38±11.97**	11.82±2.59	94.89±9.52 ^{##}	33.35±5.45 ^{##}
	24.5	122.01±9.86	11.55±2.14	93.14±12.70 ^{##}	32.39±3.95 ^{##}
	35.0	121.31±12.75	11.69±2.41	91.32±9.73 ^{##}	29.94±5.18 ^{##}
	50.0	116.65±13.39*	18.79±5.22	99.34±6.73 ^{##}	30.23±4.06 ^{##}
马钱子超微粉	12.0	120.20±9.48	12.76±2.94 [#]	116.03±11.02**	44.18±7.09**
	17.2	131.45±11.39 ^{##}	8.21±0.66 [#]	105.57±9.71 ^{**##}	33.18±4.94 ^{##}
	24.5	128.85±6.95 ^{##}	10.15±1.21 [#]	109.35±9.02 ^{**##}	29.29±3.93 ^{##}
	35.0	132.60±11.04 ^{##}	11.33±2.23	103.20±9.67 ^{**##}	27.34±5.20 ^{##}
	50.0	132.63±16.91 ^{##}	11.56±2.00	118.29±12.80**	32.06±4.07 ^{##}
雷公藤多苷片	20.0	128.37±10.81 ^{##}	9.85±1.85 ^{##}	92.37±11.02 ^{##}	30.14±3.36 ^{##}

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$, 下表同* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group, same as below

3.2 对佐剂性关节炎模型大鼠的安全性考察

3.2.1 对血液生化指标的影响 与对照组比较, 模型组大鼠 AST、ALT、CK、LDH、Ur 和 Cr 生化指标均无明显变化 ($P>0.05$), 表明右侧足跖部注射弗氏完全佐剂制备佐剂性关节炎模型, 对其心、肝、肾无明显毒性。

与对照组比较, 马钱子粗粉 24.5 mg/kg 组大鼠 AST 明显升高 ($P<0.01$), 35.0、50.0 mg/kg 组大鼠的 ALT、AST、LDH 均明显升高 ($P<0.05$ 、0.01); 其超微粉 50.0 mg/kg 组大鼠 ALT、CK 均明显升高 ($P<0.05$ 、0.01)。与模型组比较, 马钱子粗粉 35.0 mg/kg 组大鼠 ALT、AST 明显升高 ($P<0.05$ 、0.01), 50.0 mg/kg 组大鼠 ALT、AST、LDH 均明显升高 ($P<0.01$); 其超微粉 35.0 mg/kg 组大鼠 ALT 明显升高 ($P<0.01$), 50.0 mg/kg 组大鼠 ALT、CK 明显升高 ($P<0.05$ 、0.01)。结果表明马钱子粗粉 24.5~

50.0 mg/kg 为肝脏毒性剂量范围, 35.0~50.0 mg/kg 为心脏毒性剂量范围, 24.5 mg/kg 可能是其肝脏最小中毒剂量, 35.0 mg/kg 可能是心脏最小中毒剂量; 35.0~50.0 mg/kg 为其超微粉的肝脏与心脏毒性剂量范围, 35.0 mg/kg 可能是其肝脏最小中毒剂量, 50.0 mg/kg 可能是其心脏最小中毒剂量。结果见表 3。

3.2.2 对血液学指标的影响 与对照组比较, 模型组与马钱子超微粉及粗粉各剂量组 PLT 均明显升高 ($P<0.05$), 但均在正常值范围内, 差异无临床意义。其他各指标均无明显变化。

3.2.3 对脏器指数的影响 与对照组比较, 模型组各脏器指数无显著差异 ($P>0.05$)。与对照组及模型组比较, 各给药组各脏器指数无显著差异 ($P>0.05$)。

4 讨论

类风湿性关节炎是一种发病机制未明、以关节炎为主的慢性自身免疫性疾病。在其发病的过程

表 3 马钱子粉对佐剂性关节炎大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Effects of *Strychni Semen Pulveratum* on biochemical indices in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组 别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	Glu / (mmol·L ⁻¹)	TP / (g·L ⁻¹)	ALT / (U·L ⁻¹)	AST / (U·L ⁻¹)
对照	—	11.84±2.80	53.07± 9.43	33.25± 3.74	150.11±11.35
模型	—	11.92±2.23	54.15± 3.40	36.22± 5.65	176.36±45.99
马钱子粗粉	12.0	8.87±3.66	54.60± 3.89	33.83± 4.36	143.36±28.41
	17.2	10.01±1.86	57.77± 3.24	38.47±10.24	177.55±34.02
	24.5	10.14±1.25	55.71± 2.90	43.55±13.83	210.38±18.40**
	35.0	10.52±2.81	57.45± 5.01	48.77± 6.40*#	262.95±53.34***
	50.0	10.07±1.92	56.43± 4.14	54.23± 8.67***	296.54±50.58***
马钱子超微粉	12.0	9.30±1.37	53.49±10.74	34.33± 4.46	136.58±28.12
	17.2	10.74±1.90	55.07±11.89	35.83± 4.83	171.68±36.39
	24.5	12.03±2.53	53.41± 6.41	39.48± 4.86	141.97±30.91
	35.0	9.97±5.34	54.83± 5.95	46.03± 6.04***	182.54±50.81
	50.0	10.75±5.13	55.16± 8.33	49.60± 4.83***	162.73±20.60
雷公藤多苷片	20.0	10.07±2.69	54.61± 4.35	35.04± 6.37	167.93±37.24
组 别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	Ur / (mmol·L ⁻¹)	Cr / (μmol·L ⁻¹)	CK / (U·L ⁻¹)	LDH / (U·L ⁻¹)
对照	—	6.79±1.36	70.78±17.87	1 152.50±243.76	1 141.45±295.88
模型	—	7.84±1.66	65.74± 6.48	1 316.56±352.44	1 511.60±396.88
马钱子粗粉	12.0	7.67±0.90	70.15± 8.65	1 177.44±341.22	1 180.79±346.66
	17.2	8.03±1.37	72.72±13.43	1 128.73±174.06	1 354.34±399.55
	24.5	7.06±0.89	65.11± 6.56	1 157.76±171.68	1 567.98±441.13
	35.0	7.59±1.44	65.31± 7.98	1 309.98±271.01	1 928.49±315.01*
	50.0	7.03±1.39	62.72± 6.47	1 595.93±449.81	2 263.27±502.91***
马钱子超微粉	12.0	7.67±2.07	61.57± 8.05	1 203.80±308.23	1 187.14±254.72
	17.2	8.29±2.21	64.60± 5.95	1 378.83±323.97	1 176.37±240.30
	24.5	8.08±1.24	68.13±11.61	1 307.79±260.89	1 197.80±241.74
	35.0	6.57±1.12	65.75± 6.93	1 541.24±190.77	1 323.92±266.61
	50.0	6.22±0.97	65.10± 7.10	1 834.92±241.61*#	1 688.42±326.82
雷公藤多苷片	20.0	7.17±1.48	68.71± 7.55	1 229.49±311.46	1 361.73±286.33

中,多种细胞因子、感染因子、细胞与体液免疫反应及滑膜增生等因素共同参与其免疫病理损伤过程。关节炎的发生和病变与炎性因子的释放、机体内生物化学酶的变化也有关^[4]。NO是一种新型的细胞信使分子和细胞毒性因子,在类风湿性关节炎发病过程中,其作为一种重要炎症介质直接参与炎症反应和关节损伤过程^[5]。TNF- α 可诱导内皮细胞表达黏附分子,促进白细胞与血管内皮黏附、渗透,导致局部的炎症;也能促进软骨细胞分泌纤维蛋白溶酶原激活剂,是纤维蛋白溶酶原转化为纤维蛋白溶酶而加快关节炎的损伤过程^[6]。风湿病患者血清SOD水平降低十分显著,提示该类疾病患者机体内超氧化自由基蓄积浓度升高^[7]。自由基攻击关节软骨组织,产生大量过氧化终产物,造成关节软骨的损伤。MDA是脂质过氧化的产物,作为机体受自由基攻击后产生的过氧化产物,其浓度变化能反映一段时期内氧化还原水平的变化^[8]。

本实验给药剂量依据《中国药典》2010年版马钱子粉项下确定:日用生药量0.3~0.6 g,取最大值按人体质量以70 kg折算成大鼠的最高剂量为50 mg/kg左右,按0.7等比例向下取4个剂量分别是35.0、24.5、17.2、12.0 mg/kg。与对照组比较,模型组大鼠血清NO、TNF- α 、MDA显著偏高,而SOD显著降低,说明模型大鼠炎性反应的指标异常,提示佐剂性关节炎模型制备成功。与模型组比较,马钱子超微粉17.2 mg/kg组第21天大鼠右足跖容积显著降低;其粗粉24.5 mg/kg组第21天足跖容积显著降低,表明超微粉对佐剂性关节炎的最小起效剂量低于粗粉。马钱子超微粉50 mg/kg剂量药后,各时间点大鼠右足跖容积无明显降低,表明其有效剂量为17.2~35.0 mg/kg;而其粗粉的有效剂量则为24.5~50.0 mg/kg。马钱子粗粉和超微粉对类风湿性关节炎模型大鼠的干预作用与其对SOD、MDA、NO、TNF- α 的影响密切相关。马钱子超微粉17.2~50.0 mg/kg能显著升高模型大鼠SOD活性,17.2~24.2 mg/kg时可明显降低模型大鼠MDA的量,而马钱子粗粉则对模型动物的上述指标均无明显影响;马钱子粗粉17.2~50.0 mg/kg可显著降低模型大鼠NO水平,并与正常大鼠无明显差异,而马钱子超微粉17.2~35.0 mg/kg组虽明显降低模型大鼠NO水平,但与正常大鼠比较水平升高有显著差异($P<0.01$);马钱子超微粉及其粗粉17.2~

50.0 mg/kg均显著降低TNF- α 水平,且二者之间未见明显差异。结果提示,马钱子粉超微化后在生物体内的药物性质有改变,其与粗粉对SOD、MDA、NO影响差异的原因有待进一步研究。

本实验初步探讨马钱子超微粉与其粗粉安全性的量效关系。结果表明,马钱子超微粉35~50 mg/kg明显升高佐剂性关节炎模型大鼠血清ALT水平;其粗粉24.5~50.0 mg/kg明显升高AST水平,35.0~50.0 mg/kg明显升高ALT水平。马钱子超微粉50 mg/kg显著升高佐剂性关节炎模型大鼠动物血清CK水平;其粗粉35.0~50.0 mg/kg明显升高血清LDH水平。这些结果提示连续服药3周,马钱子超微粉在35~50 mg/kg、马钱子粗粉在24.5~50 mg/kg有可能具有心脏毒性、肝毒性。马钱子超微粉的最大安全剂量为24.5 mg/kg,其粗粉的最大安全剂量为17.2 mg/kg。

综上,给佐剂性关节炎大鼠连续ig马钱子超微粉或粗粉3周,每日1次,最小起效剂量分别为17.2、24.5 mg/kg;其有效剂量分别为17.2~35.0、24.5~50 mg/kg;其最大安全剂量分别为24.5、17.2 mg/kg。马钱子超微粉安全剂量为17.2~24.5 mg/kg,而马钱子粗粉的有效剂量也是中毒剂量,因此马钱子粉临床上拟采用超微粉。

参考文献

- [1] 郭忠聪,蔡光先,王宇红,等.三种不同粒径马钱子粉药效对比研究[J].中医药导报,2009,15(7):11-12.
- [2] 中国药典[S].一部.2010.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2002.
- [4] Brennan F M, McInnes I B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis[J].*J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3537-3545.
- [5] 汤其岭.类风湿性关节炎患者血清NO、NOS、TNF- α 水平的变化及意义[J].放射免疫学杂志,2008,21(2):113-114.
- [6] 曹秀琴,唐秀英,高岭,等.类风湿关节炎患者血清中TNF- α 、NO、SOD的检测[J].宁夏医学院学报,2005,27(1):64-65.
- [7] Alvarez S M, Gomez N N, Scardapane L, et al. Morphological changes and oxidative stress in rat prostate exposed to a non-carcinogenic dose of cadmium[J].*Toxicol Lett*, 2004, 153(5): 365-376.
- [8] 钱立群,陈纪邦,马蔚,等.风湿性疾病患者血清铜、锌、铁和SOD含量的测定[J].中国公共卫生,2004,20(6):750-751.