

骆驼刺提取物大鼠灌胃长期毒性实验研究

魏鸿雁¹, 窦勤^{2,3}, 马晓玲¹, 闫明^{2,3}, 贾晓光^{1*}

¹新疆维吾尔自治区中药民族药研究所, 乌鲁木齐 830002; ²新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 乌鲁木齐 830049; ³新疆维吾尔自治区方剂学实验室, 乌鲁木齐 830049

摘要: 观察骆驼刺提取物对 SD 大鼠的长期毒性反应。采用 SD 大鼠 120 只, 雌雄各半, 按体重随机分为对照组及低、中、高剂量药物组, 连续灌胃 3 个月, 对照组给予羧甲基纤维素钠, 检查血液学、血生化、电解质及组织病理学。结果显示各组大鼠给药期间未出现异常反应, 高剂量雄性大鼠体重下降, 与对照组比较, 中、高剂量组的 LYMPH、NEUT、RBC、HGB、PLT、BUN、K⁺、Na⁺ 升高, 低、中、高剂量组的 ALB、CHO、GLU 降低, 均在正常范围, 组织病理学检查无明显变化, 未见明显毒性反应剂量为 1.0 g/(kg·d) [相当于生药 22.7 g/(kg·d)]。本研究证明骆驼刺提取物对大鼠无明显毒副作用。

关键词: 骆驼刺提取物; 大鼠; 长期毒性试验

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

Chronic Toxicity of *Alhagi pseudoalhagi* (MB) Desv. Extract in Rats

WEI Hong-yan¹, DOU Qin^{2,3}, MA Xiao-ling¹, YAN Ming^{2,3}, JIA Xiao-guang^{1*}

¹Xinjiang Institute of Chinese Medicine and Medicine of National, Urumqi 830002, China; ²Institute of Xinjiang Traditional Uyghur Medicine; ³Laboratory of Traditional Uyghur Medicine Prescription of Xinjiang, Urumqi 830049, China

Abstract: The purpose of this study was to investigate the chronic toxicity of *Alhagi pseudoalhagi* (MB) Desv. extract in SD rats. 120 health SD rats were randomly divided into low, middle and high dose groups. The rats were respectively treated with *A. pseudoalhagi* extract by oral administration, once a day for 3 months. The blank control rats were treated with carboxymethyl cellulose sodium. The hematology, biochemical indexes, electrolyte and histopathological were detected. No abnormal reactions showed during the administration of rats in each group. Some symptoms like body weight decline was detected in the high dose of *A. pseudoalhagi* extract treated rats compared with the controls; LYMPH, NEUT, RBC, HGB, PLT, BUN, K⁺, Na⁺ in the high dose groups were increased; ALB, CHO, GLU reduced significantly, at the normal range, there was no significant change in organ histopathology. The safety dose of *A. pseudoalhagi* extract for rats was not above 1.0 g/(kg·d) [crude drug 22.7 g/(kg·d)]. This study demonstrated *A. pseudoalhagi* extract has no significant side effects on rats.

Key words: *Alhagi pseudoalhagi* (MB) Desv. extract; rat; chronic toxicity

骆驼刺为豆科植物骆驼刺茎枝 *Alhagi pseudoalhagi* (MB) Desv. 的干燥茎枝, 是维吾尔医习用药材^[1]。具有清除异常胆液质, 调通机体体液的功效, 主要用于大便干燥, 里急后重, 形瘦体弱, 阳事不举。骆驼刺含槲皮素、山奈酚、芦丁、异黄酮木脂素等多种黄酮类、异黄酮类化合物和其他具有活性的化合物, 笔者对骆驼刺提取物大鼠口服后长期毒性实验进行了研究, 为临床毒性反应的监护及生理生

化指标监测提供依据。

1 材料与方法

1.1 样品

骆驼刺提取物由国药集团新疆制药厂提供, 批号: GT12001, 1 g 供试品相当于生药 22.7 g; 羧甲基纤维素钠 (Sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na) 对照品, 天津市光复精细化工研究所提供, 批号: 100409。

1.2 动物

SD 大鼠, SPF 级, 120 只, 雌雄各半, 体质量 140 ~ 200 g, 由新疆实验动物研究中心提供, 实验动物

收稿日期: 2014-03-04 接受日期: 2014-07-02

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技成果转化专项 (201154129); 新疆乌鲁木齐市科技创新种子基金项目 (K111410001)

* 通讯作者 E-mail: xgjia@vip.sina.com.cn

生产许可证号: SCXK(新)2011-0001, 动物合格证号: SCXK-LAC2013-1-30。

1.3 试剂

血液生化试剂由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供; 血液学试剂由希森美康医用电子(上海)有限公司提供; 血凝试剂由上海太阳生物技术有限公司提供; 电解质试剂由郑州市希莱恒医用电子有限公司提供。

1.4 仪器

7100 型全自动生化分析仪, 日立公司; XT-2000iv 全自动血液分析仪, 日本 Sysmex 公司; S22 血凝仪, 深圳市鹏瑞佳电子有限公司; XR2000 电解质仪, 深圳市鹏瑞佳电子有限公司; DM2500 生物显微镜, 德国莱卡公司; RM2235 切片机, 德国莱卡公司; KD-BM 生物组织自动包埋机, 浙江金华科迪仪器设备有限公司。KD-TS3D 生物组织自动脱水机, 浙江金华科迪仪器设备有限公司; KZPG-1A 摊片烤片机, 天津天利航空机电有限公司。

1.5 试验方法^[2-4]

1.5.1 动物分组

120 只 SD 大鼠检疫 1 周后, 按体重随机分为 4 组, 每组 30 只, 雌雄各半, 分别为对照组, 低、中、高剂量药物组。

1.5.2 剂量设计

骆驼刺胶囊, 用于治疗肠炎痢疾, 急慢性结肠炎。每粒 0.4 g, 相当于提取物 0.1 g。成人每次口服一粒胶囊, 每日一次, 即成人每日每公斤体重提取物的拟用量为 100 mg/(60 kg·d), 约为 1.7 mg/(kg·d), 如果将此剂量的 25 倍、50 倍和 100 倍作为大鼠长毒剂量, 即为 42.5、85.0、170.0 mg/(kg·d), 剂量太小, 不易找到样品的安全剂量, 因为就是大剂量[170.0 mg/(kg·d)]也距大鼠 MTD(最大耐受量)相差甚远, 仅为 MTD 的千分之三十四。骆驼刺提取物小鼠的 MTD 为 10 g/kg, 按照标准体重动物剂量折算, 大鼠的 MTD 约为 5 g/kg。按照 MTD 推算, 大鼠长毒高剂量一般为其 MTD, 中剂量为其 1/3 MTD, 低剂量为其 1/10 MTD, 高、中、低剂量分别为: 5、1.6、0.5 g/(kg·d)。因供试品溶解度的限制, 将高、中、低剂量设计为: 3.0、1.0、0.3 g/(kg·d)。基于以上以 MTD 及其溶解性推算大鼠三个剂量较为适宜。大鼠长毒三个剂量为 0.3、1.0、3.0 g/(kg·d), 接近于大鼠的 1/10 MTD、1/3 MTD 和 MTD, 分别相当于成人每日每公斤体重拟用量的

176、588、1766 倍。

1.5.3 给药方法与观察指标

供试品灌胃给予大鼠, 1 mL/100 g bw, 每天 1 次, 连续 3 个月, 空白对照组给予等量 CMC-Na, 每天观察并记录动物的外观体征、行为活动、饮食、大便、体质量等情况, 如出现中毒反应的应重点观察。每周称体质量 1 次, 并根据体质量情况调整给药量, 于停药后 24 h, 各组分别处死大鼠 20 只, 进行全面、细致的系统尸检, 取脑、心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸、附睾、子宫、卵巢等称定质量, 计算脏器器官系数; 对大脑、小脑、脑干、脊髓、脑垂体、胸腺、甲状腺与甲状旁腺、食管、唾液腺、胃、小肠、结肠、肝脏、胆囊、肾脏、肾上腺、脾脏、胰腺、气管、肺、主动脉、心脏、附睾、睾丸、卵巢、子宫、前列腺、膀胱、视神经、肠系膜淋巴结、胸骨骨髓等脏器, 用 15% 中性甲醛固定, 首先对高剂量药物组和空白对照组动物标本进行常规石蜡包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色、光镜检查、观察脏器组织病理变化。如高剂量组病理检查结果有疑问, 再进行中、低剂量组的脏器病理学检查。分别测定血液学: 红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血细胞比容(hematocrit, HCT)平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、网织红细胞(reticulocyte, RET)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、白细胞计数(white blood cell count, WBC-CD)、淋巴细胞数目(lymphocytes, LYMPH)、单核细胞计数(monocyte count, MC)、粒细胞计数(granulocyte count, GRAN)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血液生化学指标: ALT、AST、ALP、BUN、Cr、TP、ALB、TC、Glu、T-Bil、CK、TG、K⁺、Na⁺、Cl⁻。剩余大鼠继续饲养 2 周, 同样进行上述观察和检测。通过上述观察和检测, 以了解大鼠在给药期间的毒性反应及停药后一段时间内的恢复情况。

1.5.4 统计学分析

各项数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 PEMS3.1 医学统计软件对数据进行统计分析, 体重及摄食量等计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较时采用单因素方差分析, 方差齐时用 *t* 检验, 方差不齐时用秩和检验, 检验水准 0.05; 计数资料描述其变化趋势, 必要时用 *c*² 检验进行组间比较, *P* < 0.05 表示组间差异有

统计学意义。

量雄性大鼠连续 11 周出现体重下降,高剂量雄性大鼠连续 3 周出现进食量增多,见图 1。

2 实验结果

2.1 一般状况观察、体质量及进食量

试验期间,各组动物行为活动未出现异常,高剂

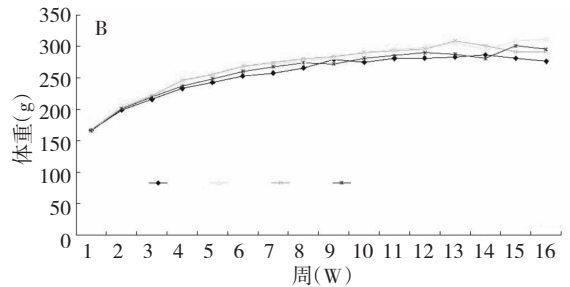
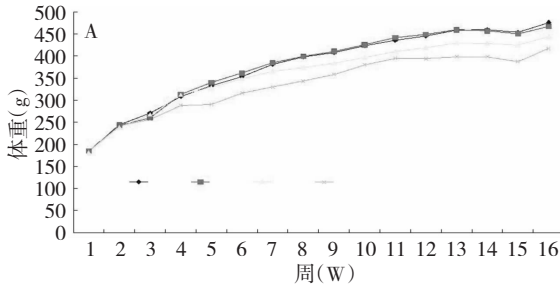


图 1 骆驼刺提取物大鼠灌胃 3 个月长期毒性试验中雄性 (A) 及雌性 (B) 动物体重变化图

Fig. 1 Effects of *A. pseudoalhagi* extract on male (A) and female (B) body weight of rats by 3 months medication

2.2 脏器重量和脏器系数

与对照组比较,给药结束高剂量组肾脏和胸腺 (♂) 显著降低 ($P < 0.01$);恢复期高剂量组肺脏系

数 (♂) 显著升高 ($P < 0.01$);其余各给药组脏器重量和系数与对照组比较无差异。

表 1 骆驼刺提取物大鼠灌胃长毒试验给药 3 个月血液学数据分析 ($\bar{x} \pm SD, n = 10$)

Table 1 The effects of *A. pseudoalhagi* extract on haematological indexes of rats after 3 months medication ($\bar{x} \pm SD, n = 10$)

性别 Sex	组别 Group	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	HCT (%)	PLT ($\times 10^9/L$)	MCV (fL)	MCH (pg)
♂	对照组 Control	10.16 ± 3.69	8.66 ± 0.38	152.80 ± 5.76	42.75 ± 1.76	973.50 ± 125.92	49.42 ± 2.10	17.67 ± 0.72
	低剂量组 Middle-dose	13.06 ± 3.65	8.92 ± 0.57	157.50 ± 7.08	44.21 ± 1.88	1001.90 ± 100.46	49.52 ± 2.07	17.66 ± 0.54
	中剂量组 Low-dose	13.66 ± 3.35	8.92 ± 0.65	154.90 ± 7.16	43.10 ± 1.89	1026.50 ± 87.78	48.43 ± 2.77	17.40 ± 0.76
	高剂量组 High-dose	13.70 ± 4.68	8.96 ± 0.54	156.20 ± 5.22	43.65 ± 2.09	1113.80 ± 96.52*	48.77 ± 2.61	17.46 ± 0.75
♀	对照组 Control	9.11 ± 1.90	7.59 ± 0.26	141.70 ± 4.39	40.08 ± 1.28	1090.20 ± 59.47	52.82 ± 2.37	18.68 ± 0.84
	低剂量组 Middle-dose	7.66 ± 1.40	8.10 ± 0.33	147.60 ± 4.74	41.41 ± 1.28	1073.60 ± 102.69	51.18 ± 2.60	18.22 ± 0.75
	中剂量组 Low-dose	10.36 ± 1.88	8.24 ± 0.57*	149.20 ± 6.48*	41.86 ± 1.79	1147.60 ± 124.15	50.88 ± 2.25	18.16 ± 0.70
	高剂量组 High-dose	9.40 ± 3.04	8.06 ± 0.60*	145.00 ± 7.60	41.08 ± 1.97	1370.40 ± 277.94*	51.09 ± 2.58	18.02 ± 0.78

性别 Sex	组别 Group	MCHC(g/L)	NEUT(%)	LYMPH(%)	MONO(%)	EO(%)	RET(%)	PT(S)
♂	对照组 Control	357.59 ± 6.69	20.17 ± 5.72	73.18 ± 6.38	5.36 ± 2.02	1.28 ± 0.58	2.86 ± 0.44	8.43 ± 1.28
	低剂量组 Middle-dose	356.40 ± 7.30	27.42 ± 8.54*	65.28 ± 10.12	6.14 ± 1.84	1.08 ± 0.55	2.98 ± 0.96	7.69 ± 2.33
	中剂量组 Low-dose	359.40 ± 6.60	18.37 ± 4.22	74.79 ± 4.22	5.51 ± 1.84	1.36 ± 0.56	3.45 ± 0.64	7.41 ± 0.92
	高剂量组 High-dose	358.10 ± 8.86	17.83 ± 4.09	76.16 ± 4.98	4.87 ± 1.89	1.14 ± 0.50	3.57 ± 0.96	7.93 ± 1.12
♀	对照组 Control	353.70 ± 2.45	21.46 ± 4.16	73.33 ± 4.60	3.84 ± 1.02	1.37 ± 0.62	3.02 ± 0.64	8.09 ± 0.81
	低剂量组 Middle-dose	356.50 ± 4.94	24.36 ± 7.49	69.99 ± 7.62	4.16 ± 0.79	1.49 ± 0.38	2.76 ± 0.36	7.82 ± 2.06
	中剂量组 Low-dose	356.40 ± 4.29	21.41 ± 7.30	73.24 ± 7.96	4.10 ± 1.28	1.25 ± 0.40	3.10 ± 0.76	7.08 ± 0.76
	高剂量组 High-dose	352.80 ± 3.39	11.44 ± 2.74**	83.45 ± 1.99**	4.11 ± 1.31	1.00 ± 0.30	3.34 ± 1.28	8.18 ± 1.82

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note:Compared with blank control group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

表2 骆驼刺提取物大鼠灌胃3个月长期毒性试验(恢复期)血象数据分析($\bar{x} \pm SD, n=5$)Table 2 The effects of *A. pseudoalhagi* extract on haematological indexes of rats after withdrawing medication for 15 days ($\bar{x} \pm SD, n=5$)

性别 Sex	组别 Group	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	HCT(%)	PLT($\times 10^9/L$)	MCV(fL)	MCH(pg)
♂	对照组 Control	5.68 ± 0.46	8.02 ± 0.22	144.60 ± 2.70	40.28 ± 1.02	1104.60 ± 119.84	50.20 ± 1.70	18.02 ± 0.49
	低剂量组 Middle-dose	6.06 ± 1.18	8.02 ± 0.38	142.60 ± 4.22	39.94 ± 1.23	1082.20 ± 93.69	49.86 ± 2.04	17.80 ± 0.51
	中剂量组 Low-dose	5.56 ± 1.58	7.77 ± 0.58	141.60 ± 4.34	39.98 ± 1.52	1069.60 ± 79.84	51.60 ± 2.89	18.24 ± 0.89
	高剂量组 High-dose	5.43 ± 1.68	8.21 ± 0.38	142.80 ± 8.14	40.10 ± 1.72	932.00 ± 164.20	48.86 ± 0.96	17.36 ± 0.62
♀	对照组 Control	4.98 ± 0.88	7.33 ± 0.22	136.80 ± 1.78	39.22 ± 0.90	969.40 ± 196.94	53.54 ± 2.10	18.68 ± 0.51
	低剂量组 Middle-dose	4.68 ± 0.69	7.39 ± 0.20	135.80 ± 3.11	38.72 ± 0.74	1147.60 ± 77.98	52.38 ± 0.89	18.38 ± 0.32
	中剂量组 Low-dose	2.80 ± 0.94 **	7.11 ± 0.21	131.40 ± 2.88 *	37.62 ± 0.54 *	1087.20 ± 119.90	52.92 ± 1.24	18.46 ± 0.27
	高剂量组 High-dose	3.02 ± 0.32 **	7.03 ± 0.30	130.40 ± 4.44 *	37.44 ± 1.30 *	895.40 ± 112.51	53.32 ± 2.08	18.54 ± 0.67

性别 Sex	组别 Group	MCHC(g/L)	NEUT(%)	LYMPH(%)	MONO(%)	EO(%)	RET(%)	PT(S)
♂	对照组 Control	359.10 ± 4.90	21.76 ± 6.26	70.12 ± 6.52	6.44 ± 0.62	1.68 ± 0.32	3.04 ± 0.24	8.43 ± 1.28
	低剂量组 Middle-dose	357.00 ± 5.14	23.80 ± 4.08	66.76 ± 5.82	7.10 ± 2.53	2.34 ± 0.49	3.06 ± 0.43	7.69 ± 2.33
	中剂量组 Low-dose	354.20 ± 5.36	27.46 ± 6.33	65.16 ± 6.85	5.52 ± 1.28	1.86 ± 0.40	3.23 ± 0.68	7.41 ± 0.92
	高剂量组 High-dose	355.92 ± 7.50	25.52 ± 3.96	67.80 ± 3.02	5.04 ± 1.64	1.74 ± 0.48	2.54 ± 0.27	7.93 ± 1.12
♀	对照组 Control	348.80 ± 5.06	21.28 ± 7.73	73.40 ± 7.52	3.84 ± 1.14	1.48 ± 0.47	3.26 ± 1.09	8.09 ± 0.81
	低剂量组 Middle-dose	350.60 ± 2.40	14.84 ± 4.36	78.78 ± 4.94	4.10 ± 0.89	2.28 ± 0.38	2.86 ± 0.52	7.82 ± 2.06
	中剂量组 Low-dose	349.20 ± 3.96	24.06 ± 8.84	69.52 ± 9.29	4.62 ± 0.42	1.90 ± 0.78	3.09 ± 0.66	7.08 ± 0.76
	高剂量组 High-dose	348.40 ± 5.54	27.64 ± 6.88	67.34 ± 6.13	2.92 ± 0.63	2.10 ± 0.18	2.06 ± 0.58	8.18 ± 1.82

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。Note: Compared with blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.表3 骆驼刺提取物大鼠灌胃长毒试验给药3个月血生化数据分析($\bar{x} \pm SD, n=10$)Table 3 The effects of *A. pseudoalhagi* extract on blood biochemical indexes of rats after 3 months medication ($\bar{x} \pm SD, n=10$)

性别 Sex	组别 Group	CRE ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	ALB (g/L)	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	GLU (mmol/L)	TP (g/L)	AST (U/L)
♂	对照组 Control	39.45 ± 8.36	6.26 ± 0.66	37.70 ± 1.05	1.43 ± 0.28	0.52 ± 0.14	8.49 ± 0.84	62.84 ± 1.71	148.00 ± 36.28
	低剂量组 Middle-dose	45.82 ± 7.34	7.93 ± 0.99	36.37 ± 1.75	0.99 ± 0.33 **	0.56 ± 0.11	8.28 ± 1.10	61.76 ± 2.54	182.50 ± 43.98
	中剂量组 Low-dose	38.32 ± 6.86	6.96 ± 1.02	37.37 ± 1.22	1.06 ± 0.26 *	0.44 ± 0.08	7.82 ± 0.62	62.21 ± 2.48	159.80 ± 31.48
	高剂量组 High-dose	36.35 ± 8.19	6.98 ± 1.12 **	35.44 ± 1.86 *	1.14 ± 0.16 *	0.42 ± 0.09	7.18 ± 1.16 *	59.64 ± 4.04	132.40 ± 23.99
♀	对照组 Control	49.63 ± 4.25	7.53 ± 1.00	41.43 ± 1.74	1.27 ± 0.24	0.56 ± 0.14	7.69 ± 1.26	67.77 ± 2.83	196.90 ± 39.18
	低剂量组 Middle-dose	44.04 ± 6.78	6.37 ± 0.47 *	40.53 ± 2.70	1.18 ± 0.30	0.49 ± 0.12	8.01 ± 0.99	66.13 ± 3.69	222.20 ± 62.64
	中剂量组 Low-dose	44.01 ± 6.18	9.19 ± 2.88	41.03 ± 2.30	1.53 ± 0.27	0.56 ± 0.08	7.51 ± 1.70	67.74 ± 3.69	205.80 ± 45.00
	高剂量组 High-dose	42.96 ± 6.97	6.68 ± 1.02	39.12 ± 2.11	1.15 ± 0.36	0.46 ± 0.09	7.22 ± 1.01	65.21 ± 2.34	148.20 ± 32.44

性别 Sex	组别 Group	ALT(U/L)	ALP(U/L)	CK(U/L)	TBI($\mu\text{mol/L}$)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)
♂	对照组 Control	55.40 ± 20.62	65.20 ± 20.21	606.90 ± 329.05	0.27 ± 0.25	4.30 ± 0.52	143.36 ± 1.56	105.11 ± 1.46
	低剂量组 Middle-dose	51.00 ± 7.98	76.40 ± 20.52	736.50 ± 263.79	0.51 ± 0.36	4.56 ± 0.59	142.83 ± 2.64	104.18 ± 1.36
	中剂量组 Low-dose	45.70 ± 11.32	66.40 ± 19.38	806.20 ± 320.55	0.93 ± 0.92	4.28 ± 0.20	141.46 ± 1.66	104.51 ± 1.57
	高剂量组 High-dose	52.10 ± 20.42	68.60 ± 10.36	528.00 ± 288.04	0.90 ± 0.96	4.36 ± 0.25	141.38 ± 1.02	104.98 ± 1.01
♀	对照组 Control	50.00 ± 14.21	55.80 ± 21.10	673.20 ± 232.70	1.12 ± 0.82	4.02 ± 0.27	141.66 ± 1.40	105.06 ± 0.96
	低剂量组 Middle-dose	56.10 ± 24.87	48.30 ± 11.40	548.30 ± 215.80	0.63 ± 0.24	3.88 ± 0.24	141.39 ± 1.43	105.00 ± 1.74
	中剂量组 Low-dose	61.80 ± 24.22	59.70 ± 24.76	602.70 ± 247.78	0.65 ± 0.46	4.13 ± 0.25	141.69 ± 1.82	106.06 ± 1.76
	高剂量组 High-dose	34.40 ± 9.31	64.40 ± 21.84	550.40 ± 324.12	1.11 ± 1.51	4.38 ± 0.30*	140.95 ± 1.01	104.54 ± 1.16

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表4 骆驼刺提取物大鼠灌胃3个月长期毒性试验(恢复期)血生化数据分析($\bar{x} \pm \text{SD}$, $n = 5$)

Table 4 The effects of *A. pseudoalhari* extract on blood biochemical indexes of rats after withdrawing medication for 15 days ($\bar{x} \pm \text{SD}$, $n = 5$)

性别 Sex	组别 Group	CRE ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CHO ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	GLU ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TP ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
♂	对照组 Control	28.20 ± 6.22	6.62 ± 0.81	31.62 ± 1.84	1.18 ± 0.17	0.52 ± 0.31	8.43 ± 1.18	56.36 ± 3.29	113.60 ± 28.98
	低剂量组 Middle-dose	31.56 ± 7.48	7.44 ± 1.20	33.42 ± 0.90	1.26 ± 0.20	0.51 ± 0.16	7.58 ± 0.40	58.92 ± 2.43	96.00 ± 15.73
	中剂量组 Low-dose	32.18 ± 2.64	7.94 ± 1.52	33.42 ± 1.50	1.09 ± 0.20	0.30 ± 0.08	7.36 ± 0.46	58.28 ± 2.16	105.80 ± 18.17
	高剂量组 High-dose	28.78 ± 1.14	8.02 ± 1.38	33.48 ± 1.24	1.12 ± 0.19	0.44 ± 0.09	6.59 ± 0.25	59.38 ± 3.31	108.60 ± 12.58
♀	对照组 Control	31.82 ± 1.81	6.68 ± 1.22	36.50 ± 2.09	1.22 ± 0.19	0.48 ± 0.14	8.08 ± 0.58	61.22 ± 4.03	141.60 ± 42.77
	低剂量组 Middle-dose	30.94 ± 4.00	7.26 ± 2.36	36.06 ± 2.59	1.26 ± 0.22	0.51 ± 0.24	8.58 ± 0.68	62.44 ± 3.78	121.00 ± 50.41
	中剂量组 Low-dose	27.40 ± 4.22	6.82 ± 0.79	34.56 ± 2.18	1.19 ± 0.13	0.43 ± 0.06	8.36 ± 0.74	60.68 ± 3.35	127.00 ± 56.98
	高剂量组 High-dose	27.04 ± 2.52	6.20 ± 0.47	36.06 ± 1.51	1.20 ± 0.21	0.43 ± 0.09	7.78 ± 0.80	62.14 ± 3.24	121.20 ± 34.18

性别 Sex	组别 Group	ALT($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALP($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CK($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TBI($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)
♂	对照组 Control	43.00 ± 5.52	62.40 ± 15.76	314.40 ± 115.80	1.20 ± 0.78	4.32 ± 0.44	142.36 ± 2.36	106.66 ± 2.06
	低剂量组 Middle-dose	39.40 ± 7.44	64.20 ± 23.49	269.20 ± 213.22	0.58 ± 0.16	4.16 ± 0.16	141.74 ± 1.75	105.82 ± 1.39
	中剂量组 Low-dose	44.40 ± 5.32	71.00 ± 22.54	274.40 ± 130.04	0.90 ± 0.67	4.04 ± 0.20	139.88 ± 0.92	103.84 ± 0.76
	高剂量组 High-dose	39.60 ± 9.44	74.40 ± 15.53	306.40 ± 18.99	0.78 ± 0.18	3.92 ± 0.20	139.92 ± 0.26	104.36 ± 0.68
♀	对照组 Control	54.00 ± 10.17	50.00 ± 13.92	226.40 ± 56.88	0.52 ± 0.16	4.13 ± 0.18	141.84 ± 2.59	106.18 ± 2.64
	低剂量组 Middle-dose	53.00 ± 26.04	60.80 ± 16.06	189.40 ± 124.06	0.98 ± 1.07	4.07 ± 0.14	139.02 ± 0.73*	104.62 ± 1.22
	中剂量组 Low-dose	46.60 ± 20.61	38.80 ± 10.47	160.00 ± 40.72	0.92 ± 0.48	4.08 ± 0.16	139.02 ± 1.58	104.80 ± 1.24
	高剂量组 High-dose	49.80 ± 27.68	41.60 ± 19.19	129.20 ± 43.82	0.94 ± 0.39	4.06 ± 0.18	139.92 ± 0.69	105.96 ± 0.69

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.3 血液学检查

与对照组比较,末期高剂量组 LYMPH(♀)、中剂量组 NEUT、中、高剂量组 RBC(♀)、中剂量组(♀)HGB、高剂量组(♂、♀)PLT 升高($P < 0.05$);高剂量组(♀)NEUT 显著降低($P < 0.01$);恢复期中、高剂量组 WBC(♀)、HGB、HCT 降低($P <$

0.05),见表1、2。

2.4 血生化指标和电解质检查

与对照组比较,末期高剂量组(♂)BUN、K⁺显著升高($P < 0.01$);中剂量组(♀)ALB、CHO、GLU 明显降低($P < 0.05$);恢复期中剂量组(♀)Na⁺明显升高($P < 0.05$),见表3、4。

2.5 大体解剖检查

给药结束和恢复期结束对大鼠进行解剖,各组动物大体解剖检查肉眼未见脏器异常。

2.6 组织病理学检查

综合给药结束、恢复期结束组织病理学观察,高剂量组可见肺间质淋巴细胞及单核细胞浸润,大肠、前列腺黏膜下淋巴细胞浸润或有炎症,肝细胞点状坏死等病理变化,肾脏蛋白管型,这些病理改变在对照组的动物中也有发现,且与给药组比较病变数量及程度未见明显差异,同时病变范围小、程度轻,符合SD大鼠常见自发性病变,故考虑与药物作用无关。在本次实验条件下,未发现明显药物相关性病理改变,亦无明显靶器官。

3 讨论

骆驼刺提取物 0.3、1.0、3.0 g/(kg·d),分别相当于生药量 6.8、22.7、68.1 g/(kg·d),接近于大鼠的 1/10 MTD、1/3 MTD 和 MTD,分别为临床成人每日每公斤体重拟用量的 176、588、1766 倍,连续灌胃大鼠 3 个月,一般症状表现为给药组大鼠随着剂量的增加,高剂量组雄性大鼠出现连续体重下降,进食量短暂增加,表明骆驼刺提取物对大鼠的体重和进食量均有一定影响,尤其对雄性体重影响更为显著,在选定安全剂量时应预考虑^[5]。

血液学、血生化、电解质检查结果中,偶有数据出现异常,多为一个剂量所为,变化无剂量规律性,且变化差值很小,数据无病理意义。组织病理学检查:肺脏、大肠、肝脏、肾脏、前列腺有轻度炎症或细胞浸润,对照组和给药组各组间脏器病变例数差异

不大,认为为动物自身病变,而非药物毒性所致,其余脏器未见明显病理变化。在本次实验条件下无显著的药物关连性毒性靶器官。综上所述,在本次实验条件下,骆驼刺提取物对 SD 大鼠无明显的药物关连性毒性靶器官,骆驼刺提取物对大鼠的未见明显毒性反应剂量为 1.0 g/(kg·d) [相当于生药 22.7 g/(kg·d)]。相当于成人每日每公斤体重拟用量 [1.7 mg/(kg·d)] 的 588 倍。

参考文献

- 1 Iksakjan Mahmut(易沙克江·马合穆德). Encyclopedia of Chinese Medicine-Uyghur Medicine(中国医学百科全书-维吾尔医学). Shanghai: Publishing House of Science Technology of Shanghai, 2005. 302-303.
- 2 Yuan BJ(袁伯俊), Liao MY(缪明阳), Li B(李波). Drug Toxicological Method and Technic(药物毒理学实验方法与技术). Beijing: Publishing House of Chemical Industry, 2007. 1, 200-210.
- 3 Xu SY(徐叔云), Bian RL(卞如濂), Chen X(陈修). Pharmacological Method, Third edition(药理实验方法学, 第3版). Beijing: Publishing House of Public Health, 2003. 226-229.
- 4 Yisilamu R(热比姑丽·伊斯拉木). The long-term toxicity of *Datura stramonium* L seeds of Xinjiang and its preparation Habbixipa pills on rats. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2011, 27: 1479-1480.
- 5 Xie XQ(谢秀琼). Chinese medicine for new agents in development and application. (中药新制剂开发与应), Beijing: Publishing House of Public Health, 2002. 527-535.
- 6 Wei TJ(魏谭军), Dong DG(董德刚), Qiu L(裘梁). Prepared chitosan nanoparticles by ionic cross-linking. *Anhui Agric Sci* (安徽农业科学), 2012, 40: 2885-2886.
- 7 Li XD(李孝栋), Chen JS(陈景山), Chen F(陈峰), et al. Study on methodology for determination of polysaccharides of Astragalus Membranaceus. *World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med Mater Med*, 2006, 8(2): 35-37.
- 8 Tu SY(徐叔云). Pharmacological Experiment Methodology. Beijing: People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2001. 1421-1441.

(上接第 1828 页)

- 3 Gao X(高旭), Li LF(李丽芬), Liu BY(刘斌钰). Astragalus polysaccharide on the immune function of mice of experimental research. *J Datong Univ* (大同大学学报), 2010, 26(4): 43-44.
- 4 Budhian A, Siegel SJ, Winey KI. Controlling the *in vitro* release profiles for a system of haloperidol-loaded PLGA nanoparticles. *Int J Pharm*, 2008, 346: 151-159.
- 5 Chen LS(陈鲁生), Zhou W(周武), Jiang YS(姜云生). 壳聚糖粘均分子量的测定. *Chemistry* (化学通报), 1996, 4: 57-58.