

桑螵蛸炮制前后及不同药用部位对肾阳虚多尿大鼠的抗利尿作用比较[△]

贾坤静^{1*}, 贾天柱^{1,2#}(1.辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600; 2.辽宁省中药炮制工程技术研究中心, 辽宁 大连 116600)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0879-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.05

摘要 目的:比较桑螵蛸炮制前后的抗利尿作用,并探究桑螵蛸的最佳药用部位及其机制。方法:将96只大鼠随机分为空白组、模型组、阳性组、桑螵蛸生品组、桑螵蛸盐炒品组、桑螵蛸蒸品组以及生品和制品的虫卵和卵壳组,共12组,每组8只。除空白组外,其余各组大鼠均按250 mg/kg ig腺嘌呤4周,复制大鼠肾阳虚多尿模型。从第3周开始,桑螵蛸生品及制品组大鼠均按0.11 g(生药)/ml ig给药,生品及各制品的虫卵和卵壳组大鼠分别按虫卵与卵壳质量比(生品为1:2.4、盐炒品为1:1.7、蒸品为1:2.1)计算后ig相应药物,每天1次,连续给药4周。测定各组大鼠的尿量、体质量、肾脏指数及血清中抗利尿激素(ADH)、醛固酮(ALD)的含量。结果:与空白组比较,模型组大鼠体质量减少、肾脏指数升高、尿量增加、血清中ADH和ALD含量减少($P<0.05$)。给药4周后,与模型组比较,桑螵蛸各组大鼠体质量增加、尿量减少、肾脏指数降低、血清中ADH含量增加($P<0.05$),各给药组大鼠血清中ALD含量均有增加,除桑螵蛸生品组、桑螵蛸盐炒组 and 桑螵蛸蒸品卵壳组外其余各组大鼠血清中ALD含量差异有统计学意义($P<0.05$);除ALD外,各指标变化桑螵蛸蒸品组>桑螵蛸盐炒品组>桑螵蛸生品组,且桑螵蛸蒸品卵壳组变化最大。结论:桑螵蛸经炮制后抗利尿作用增强;卵壳是桑螵蛸抗利尿作用的主要药用部位;增加血清中ADH含量可能是其缩尿作用的主要机制之一。

关键词 桑螵蛸;抗利尿作用;炮制;药用部位;抗利尿激素;醛固酮;大鼠

Comparison of Antidiuretic Activity of *Ootheca Mantidis* before and after Processing and Its Medicinal Part against Insufficiency of Kidney-Yang and Diuresis Rats

JIA Kunjing¹, JIA Tianzhu^{1,2}(1.School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China; 2.Chinese Materia Medica Processing Engineering Center of Liaoning Province, Liaoning Dalian 116600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare antidiuretic activity of *Ootheca Mantidis* before and after processing, and to explore the best medicinal part and mechanism of *Ootheca Mantidis*. METHODS: 96 rats were randomly divided into blank group, model group, positive group, *Ootheca Mantidis* group, *Ootheca Mantidis* stir-fried with salt group, steamed *Ootheca Mantidis* group, crude product eggs and egg shell groups, processed product eggs and egg shell groups, with 8 rats in each group, 12 groups in total. Except blank group, other groups were given adenine 250 mg/kg, ig, for 4 weeks to induce kidney-yang and diuresis model. From third week, *Ootheca Mantidis* crude drug group and processed *Ootheca Mantidis* group were all given relevant medicine 0.11 g(crude drug)/ml i.g, and crude product eggs and egg shell groups and processed product eggs and egg shell groups were given relevant medicine, ig, once a day, by mass ratio of eggs to egg shell (cude drug 1:2.4, salt stir-fried product 1:1.7, steamed product 1:2.1) for consecutive 4 weeks. The urinary volume, body weight, renal index and the serum contents of ADH and ALD were all determined. RESULTS: Compared with blank group, body weight and serum content of ADH and ALD decreased in model group, while renal index and urinary volume increased ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, compared with model group, body weight and serum content of ADH increased in *Ootheca Mantidis* groups, while urinary volume and renal index decreased ($P<0.05$); serum content of ALD increased in treatment groups; there was statistical significance in the serum content of ALD in those groups except *Ootheca Mantidis* group, *Ootheca Mantidis* stir-fried with salt group and steamed *Ootheca Mantidis* group ($P<0.05$); except for ALD, those index were in descending order of steamed *Ootheca Mantidis* group>*Ootheca Mantidis* stir-fried with salt group>*Ootheca Mantidis* group, and steamed *Ootheca Mantidis* shell group had best exchange. CONCLUSIONS: The antidiuretic activity of *Ootheca Mantidis* has been enhanced after processing. The egg shell of steamed *Ootheca Mantidis* is main medicinal part. To increase the serum content of ADH might be one of the main mechanism of arresting polyuria.

KEYWORDS *Ootheca Mantidis*; Antidiuretic activity; Processing; Medicinal part; Antidiuretic hormone; Aldosterone; Rat

本栏目协办

北京安妮福克斯信息咨询有限公司

地址:北京市东城区建国门内大街7号光华长安大厦1座301
电话:4000008137 邮编:100005

△ 基金项目:2011年度中医药行业科研专项项目(No. 201107-007)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制原理。电话:0411-85890154。
E-mail:jiakunjing@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:中药炮制原理。电话:0411-85890135。E-mail:jiatzh@126.com

桑螵蛸是螳螂科昆虫大刀螂、小刀螂或巨斧螳螂的干燥卵鞘^[1],主流炮制品有蒸品和盐炒品。传统炮制方法认为蒸制可杀死虫卵,消除或降低桑螵蛸致泻的副作用,利于保存;盐炒后可引药入肾,增强其补肾助阳的功效。桑螵蛸对于治疗遗尿有显著疗效,然而生品及不同炮制品的抗利尿作用是否有差异还未见报道。此外,桑螵蛸内有虫卵,外有卵壳,生品虫卵与卵壳所占质量比不同。到底是虫卵还是卵壳在起抗利尿作用亦或是二者共同起作用尚不清楚。故作者对桑螵蛸生品及不同炮制品的抗利尿作用进行了对比,并将桑螵蛸的虫卵与卵壳分离,在排除二者相互干扰的前提下,比较了虫卵和卵壳在整体给药和单独给药时的药效,以期明确桑螵蛸炮制前后的抗利尿作用差异,进一步明确其药用部位,并探讨桑螵蛸缩尿作用的可能机制,为其更好地开发利用提供实验参考。

1 材料

1.1 仪器

DFT-200型手提式高速万能粉碎机(温岭市林大机械有限公司);HZ-A6002型电子天平(瑞安市金讯贸易有限公司);TGL-16C型离心机(上海安亭科学仪器厂),Multiskan-MK3型酶标仪(美国赛默飞世尔仪器有限公司)。

1.2 药材、药品与试剂

桑螵蛸采自大连庄河,经辽宁中医药大学王冰教授鉴定为“团螵蛸”(桑螵蛸的一种,螳螂科昆虫大刀螂的干燥卵鞘^[1]);缩泉丸(湖南汉森制药有限公司,批号:110602,规格:1g/20粒);腺嘌呤(北京索莱宝生物科技有限公司,批号:302C051);抗利尿激素(ADH)酶联免疫检测试剂盒、醛固酮(ALD)酶联免疫检测试剂盒(上海朗顿生物科技有限公司,批号:2014-1121CR、20141121NY)。

1.3 动物

SD大鼠,清洁级,96只,♂,体质量180~220g,由辽宁长生生物技术有限公司提供[许可证号:SCXK(辽)2010-0001]。

2 方法

2.1 药物制备

2.1.1 蒸桑螵蛸 取桑螵蛸100g置于蒸锅中,加适量清水蒸至“圆气”后继续用文火蒸10min,取出,晾干,即得。

2.1.2 盐炒桑螵蛸 取桑螵蛸100g用30ml盐水(含盐2.5g)闷润1h,在100℃下文火炒10min,取出放凉,即得^[2]。

2.1.3 桑螵蛸生品、制品混悬液 经预试验后,将生品、盐炒品、蒸品3种桑螵蛸粉碎后过120目筛,制成质量浓度分别为0.11g(生药)/ml的生品、盐炒品、蒸品混悬液^[3],备用。

2.1.4 桑螵蛸虫卵与卵壳混悬液 为比较相同质量浓度的虫卵(卵壳)在整体给药和单独给药时的药效差异,排除卵壳(虫卵)的干扰,根据虫卵与卵壳的质量比和整体给药的药液质量浓度,分别制备虫卵和卵壳混悬液。桑螵蛸生品的虫卵与卵壳分离后,分别称质量,生品虫卵与卵壳的质量比为1:2.4。根据下式计算虫卵与卵壳混悬液的质量浓度:

生品虫卵(或卵壳)混悬液质量浓度=生品混悬液质量浓度×[生品虫卵(或卵壳)质量/生品总质量]

由上式计算得到生品虫卵、卵壳混悬液质量浓度分别为0.032、0.078g/ml。同样按上述方法,由盐炒品虫卵与卵壳的质量比为1:1.7、蒸品虫卵与卵壳的质量比为1:2.1计算,得盐炒虫卵、卵壳质量浓度分别为0.041、0.069g/ml,蒸品虫卵、卵壳质量浓度为0.035、0.075g/ml。将虫卵与卵壳分别粉碎后过120目筛,按计算结果分别制备药液,备用。

2.1.5 阳性药物 将缩泉丸用纯水制备成质量浓度为1.170g(生药)/kg的药液^[4]。

2.2 分组、造模与给药

将96只大鼠按体质量随机分成12组,即空白组、模型组、阳性组、桑螵蛸生品组、桑螵蛸盐炒组、桑螵蛸蒸品组、桑螵蛸生品虫卵组、桑螵蛸生品卵壳组、桑螵蛸盐炒虫卵组、桑螵蛸盐炒卵壳组、桑螵蛸蒸品虫卵组、桑螵蛸蒸品卵壳组,每组8只。各组大鼠定量喂食,每周称一次体质量。除空白组外,其余各组大鼠按250mg/kg ig腺嘌呤4周,复制大鼠肾阳虚多尿模型^[5]。从造模后2周,即实验第3周开始,每天按1ml/100g ig相应量药物混悬液,空白组和模型组给予等体积纯水,连续给药4周。

2.3 指标检测

将给药前1d所测定的大鼠12h内的尿液体积作为给药0d的尿量,并在给药后第7、14、21、28天分别测定大鼠12h尿量。测定的前一晚禁食不禁水过夜,隔天在12组大鼠给药(给水)后3h,挤尽排出大鼠膀胱内尿液,置大鼠于代谢笼内,禁食不禁水^[6],测定12h内尿量。实验6周后腹主动脉取血,常温静置30min,以离心半径为10cm、5000r/min离心10min,取血清。严格按照ADH和ALD试剂盒说明书操作,测定大鼠血清中ADH和ALD的含量。各组大鼠用乙醚麻醉后取双肾称质量,计算肾脏指数:肾脏指数=双肾质量/大鼠体质量×100%。

2.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。将所有实验数据录入Excel建立数据库进行数据处理,并以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体质量测定结果

造模前2周(第1周和第2周),与空白组比较,各组大鼠体质量均出现显著减少($P < 0.05$)。给药后,除模型组外,其余各组大鼠体质量下降情况有所缓解,且随着给药时间的延长,各给药组大鼠的体质量均有上升趋势。给药4周(实验第6周)后,与模型组比较,各给药组大鼠体质量显著增加($P < 0.05$)。在桑螵蛸生品、盐炒品、蒸品中,以蒸品效果最佳;在桑螵蛸所有给药组中,以蒸品卵壳组大鼠体质量增加最多。各组大鼠体质量测定结果见表1。

表1 各组大鼠体质量测定结果($\bar{x} \pm s, n=8, g$)

Tab 1 Determination results of body weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=8, g$)

组别	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周
空白组	208 ± 13.98	212 ± 11.53	206 ± 9.72	210 ± 7.82	213 ± 10.95	205 ± 6.14
模型组	195 ± 4.87 [*]	172 ± 6.89 [*]	165 ± 6.72 [*]	158 ± 3.87 [*]	160 ± 4.60 [*]	162 ± 4.36 [*]
阳性组	199 ± 6.93 [*]	179 ± 8.07 [*]	181 ± 7.61 [*]	189 ± 10.11 [*]	197 ± 11.94 [*]	202 ± 7.27 [*]
生品组	194 ± 9.93 [*]	172 ± 7.88 [*]	177 ± 7.93 [*]	180 ± 5.91 [△]	184 ± 4.53 [△]	189 ± 6.02 [△]
盐炒组	197 ± 12.69 [*]	179 ± 13.94 [*]	182 ± 11.39 [*]	185 ± 11.77 [*]	188 ± 9.44 [△]	192 ± 7.00 [△]
蒸品组	197 ± 12.08 [*]	172 ± 8.71 [*]	179 ± 5.81 [*]	184 ± 3.73 [*]	191 ± 3.16 [△]	197 ± 5.55 [△]
生品虫卵组	197 ± 9.30 [*]	179 ± 8.51 [*]	167 ± 4.29 [△]	168 ± 4.13 [△]	176 ± 3.68 [△]	192 ± 5.44 [△]
生品卵壳组	201 ± 9.35 [*]	176 ± 7.32 [*]	168 ± 7.19 [△]	175 ± 4.52 [△]	183 ± 5.49 [△]	198 ± 4.20 [△]
盐炒虫卵组	195 ± 9.23 [*]	180 ± 5.55 [*]	171 ± 4.54 [△]	177 ± 5.67 [△]	186 ± 5.49 [△]	194 ± 5.92 [△]
盐炒卵壳组	200 ± 10.83 [*]	181 ± 13.46 [*]	174 ± 11.83 [*]	172 ± 11.86 [△]	180 ± 9.68 [△]	195 ± 6.23 [△]
蒸品虫卵组	201 ± 6.32 [*]	180 ± 7.29 [*]	168 ± 5.66 [*]	166 ± 4.71 [△]	173 ± 3.33 [△]	189 ± 5.50 [△]
蒸品卵壳组	192 ± 8.30 [*]	171 ± 8.50 [*]	174 ± 6.92 [*]	180 ± 4.81 [△]	190 ± 4.73 [△]	199 ± 4.72 [△]

注:与空白组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$;与阳性组比较,[△] $P < 0.05$

Note: vs. blank group, ^{*} $P < 0.05$; vs. model group, [△] $P < 0.05$; vs. positive group, [△] $P < 0.05$

3.2 各组大鼠尿量测定结果

肾阳虚多尿模型造模成功之后(即0d时),造模大鼠出现

了尿量增多、肢寒畏冷、小便清长的症状,模型组尿量显著高于空白组($P<0.05$)。给药后,与模型组比较,阳性组及桑螵蛸各给药组大鼠的尿量均呈现下降趋势,且给药前2周尿量下降明显,后2周下降程度减缓。给药4周(28 d)后,阳性组及桑螵蛸各给药组大鼠尿量减少,与模型组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。在桑螵蛸生品、盐炒品、蒸品中,蒸品缩尿效果最好;在桑螵蛸所有给药组中,蒸品卵壳的缩尿作用最为明显。各组大鼠尿量测定结果见表2。

表2 各组大鼠尿量测定结果($\bar{x} \pm s, n=8, \text{ml}$)

Tab 2 Determination results of urine volume of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8, \text{ml}$)

组别	给药时间				
	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
空白组	14±0.76	14±0.89	14±0.74	15±0.71	14±0.53
模型组	28±1.07 [*]	31±3.77 [*]	30±1.25 [*]	29±1.07	26±1.13
阳性组	29±1.85	20±5.64	17±1.49 [#]	16±1.04 [#]	15±0.83 [#]
生品组	29±1.69	26±3.27	23±1.69 [△]	24±1.30 [△]	22±1.46 [△]
盐炒组	28±2.59	25±1.41	21±1.73 [△]	21±2.47 [△]	22±1.36 [△]
蒸品组	30±2.07	23±2.38	20±1.75 [△]	20±1.85 [△]	19±1.41 [△]
生品虫卵组	28±1.98	28±3.29	25±2.12 [△]	25±1.75 [△]	24±1.81 [△]
生品卵壳组	28±2.92	26±2.23 [△]	22±2.25 [△]	24±1.77 [△]	22±2.07 [△]
盐炒虫卵组	29±1.85	25±1.83	21±2.05 [△]	22±2.17 [△]	20±2.03 [△]
盐炒卵壳组	28±2.71	24±0.93	21±2.13 [△]	21±1.28 [△]	19±1.25 [△]
蒸品虫卵组	30±1.77	25±1.64	21±2.00 [△]	22±2.49 [△]	23±2.03 [△]
蒸品卵壳组	29±1.92	22±1.85	20±2.12 [△]	18±2.03 [△]	17±1.55 [△]

注:与空白组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与阳性组比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. blank group, ^{*} $P<0.05$; vs. model group, [#] $P<0.05$; vs. positive group, [△] $P<0.05$

3.3 各组大鼠肾脏外观及肾脏指数测定结果

空白组大鼠肾脏外观没有肿胀现象,色泽红润有光泽;模型组大鼠的肾脏明显比空白组肿大,呈晦暗的灰白色;与模型组相比,各给药组大鼠肾脏颜色相对红润。与空白组比较,模型组大鼠肾脏指数升高($P<0.05$);与模型组比较,阳性组和桑螵蛸各给药组大鼠肾脏指数降低($P<0.05$)。桑螵蛸生品、盐炒、蒸品组中,以蒸品组大鼠肾脏指数最低;在桑螵蛸所有给药组中,桑螵蛸蒸品卵壳组大鼠的肾脏指数最低。各组大鼠肾脏指数测定结果见表3。

3.4 各组大鼠血清中ADH、ALD含量测定结果

与空白组比较,模型组大鼠血清中ADH、ALD含量减少($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠血清中ADH含量增加,除生品组、盐炒组和蒸品卵壳组外,其余各组大鼠血清中ALD含量显著增加($P<0.05$)。在桑螵蛸生品、盐炒、蒸品组中,以蒸品组大鼠血清中ADH、ALD含量最高;在桑螵蛸各给药组中,以蒸品卵壳组大鼠血清中ADH含量最高,生品卵壳组大鼠血清中ALD含量最高。各组大鼠血清中ADH、ALD含量测定结果见表3。

4 讨论

腺嘌呤是核酸的主要组成成分之一,当大量腺嘌呤进入机体之后,会沉积于肾小管与肾间质部位,形成“大白肾”,直接或间接地导致肾功能衰竭,进而使肾功能受到影响,出现畏寒少动、进食量减少、尿量增多、体质量下降等肾阳虚症状。尿量和体质量作为最直观的指标,可以反映肾阳虚多尿大鼠的成模情况及药物是否具有抗利尿作用。腺嘌呤所致的肾阳虚多尿模型以肾功能损伤乃至肾组织损伤为主要病理特点^[7-9]。在本实验中,与空白组比较,模型组大鼠的尿量、体质量和肾脏指数明显改变,给药后各组大鼠的肾损伤得到了改善,并不

同程度地减少了尿量,增加了体质量,这与缩泉丸的补肾化气之功和桑螵蛸的补肾壮阳之功相契合。

表3 各组大鼠肾脏指数以及血清中ADH、ALD含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 3 Determination results of renal index, the contents of ADH and ALD in serum of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	肾脏指数,% _c	ADH,pg/ml	ALD,ng/L
空白组	6.33±0.56	3.23±0.13	366.86±12.77
模型组	20.56±0.87 [*]	2.61±0.12 [*]	303.44±9.94 [*]
阳性组	13.06±1.04 [#]	3.19±0.06 [#]	365.31±12.39 [#]
生品组	18.61±0.46 [△]	2.93±0.10 [△]	315.09±10.02 [△]
盐炒组	17.57±0.63 [△]	3.11±0.06 [△]	319.80±10.20 [△]
蒸品组	15.77±0.33 [△]	3.29±0.08 [△]	338.51±14.37 [△]
生品虫卵组	16.77±0.77 [△]	3.03±0.15 [△]	329.96±19.80 [△]
生品卵壳组	17.11±0.72 [△]	2.94±0.44 [△]	365.20±16.86 [△]
盐炒虫卵组	16.43±0.53 [△]	2.97±0.24 [△]	356.88±22.61 [△]
盐炒卵壳组	15.64±0.65 [△]	3.27±0.26 [△]	356.36±26.88 [△]
蒸品虫卵组	15.90±0.22 [△]	3.38±0.34 [△]	348.09±22.27 [△]
蒸品卵壳组	14.08±0.26 [△]	3.73±0.12 [△]	311.99±29.90 [△]

注:与空白组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与阳性组比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. blank group, ^{*} $P<0.05$; vs. model group, [#] $P<0.05$; vs. positive group, [△] $P<0.05$

ADH是在人体缺水时下丘脑分泌并在垂体释放的一种激素,其可加强肾小管对水的重吸收,防止水分大量外流,起利尿作用。ADH的含量与缩尿作用相对应。与模型组相比,各给药组大鼠ADH的含量均有不同程度的增加,表明桑螵蛸的抗利尿作用与血中ADH含量的增加有紧密联系。ALD是由肾上腺皮质球状带细胞合成和分泌的一种类固醇激素,其最主要的生理作用是通过促进肾远曲小管和集合管对钠、钾的作用维持体液容量和渗透压的平衡^[9]。ALD可以通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统加强对水的重吸收,保钠排钾,维持水-盐代谢的平衡,使水液维持在一个正常的状态,是维持机体水平衡的重要激素^[10]。与模型组比较,各给药组大鼠血清中ALD的含量都有所增加。桑螵蛸各组中,蒸品卵壳组的抗利尿作用最好,但其大鼠ALD含量增加并不明显。这提示桑螵蛸的缩尿作用不是通过增加ALD含量产生的。

桑螵蛸不同给药组均能改善肾阳虚大鼠的不良症状,表明桑螵蛸生品、盐炒品、蒸品及其虫卵和卵壳都有补肾缩尿的功效,具有一定的抗利尿作用。本实验生品、制品药效对比采用相同给药剂量。为了进一步探究抗利尿的药用部位,根据虫卵与卵壳的质量比(生品1:2.4、盐炒品1:1.7、蒸品1:2.1),计算生品和制品整体给药时所含虫卵(卵壳)的含量,根据计算结果单独给予虫卵和卵壳,比较相同质量浓度的虫卵(卵壳)在整体给药和在单独给药情况下的药效差异,排除卵壳(虫卵)的干扰,更有利于明确其抗利尿作用的药用部位。生品、盐炒品和蒸品对比结果表明,蒸品的抗利尿作用最明显。蒸品卵壳组与蒸品组所含卵壳的质量浓度相同,蒸品卵壳组的功效更为突出,表明在无蒸品虫卵的干扰下,蒸品卵壳能更好地发挥抗利尿作用。

综上,桑螵蛸蒸品的抗利尿作用优于生品及盐炒品,其发挥抗利尿作用的主要药用部位为蒸品卵壳。从中医方面来讲,肾主水,与膀胱相表里。桑螵蛸的缩尿作用与其补肾助阳的功效密切相关。肾气得补,阳气得助,遗尿的症状得以缓解;结合本实验结果,从调节水、电解质的重吸收方面来说,其治疗遗尿的机制是通过增加血清中ADH的含量而发挥疗效。

复方莪术油乳膏外用对大鼠长期毒性实验研究^Δ

赵小倩^{1*}, 钱英², 胡姗姗¹, 梁轩¹, 张明婧¹, 陈泽慧², 田应彪^{2#}(1.遵义医学院药学院, 贵州遵义 563003; 2.遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563003)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0882-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.06

摘要 目的:研究外用制剂复方莪术油乳膏对实验大鼠长期连续经皮给药的毒性反应,为其临床使用安全提供实验依据。方法:将60只SD大鼠按随机数表法分为空白对照(乳膏基质)组和完整皮肤及破损皮肤的复方莪术油乳膏低、高剂量(5%、10%)组,共5组,每组12只,♀♂各半。每日涂抹药2次,连续给药92d后分别观察各组大鼠的一般状况,检测体质量、血常规(白细胞、红细胞、血红蛋白、淋巴细胞比值等)及血液生化各项指标(天门冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、血清前白蛋白等),并对大鼠脏器进行系统观察、脏器系数的计算、组织病理学检查。结果:与空白对照组比较,复方莪术油乳膏各组中除完整皮肤低剂量组的血红蛋白降低,破损皮肤高剂量组的血红蛋白降低、淋巴细胞比值及血清前白蛋白水平均升高外($P<0.05$),其余指标差异均无统计学意义($P>0.05$);病理观察结果表明,其对主要脏器未见明显毒性。结论:复方莪术油乳膏对实验大鼠无明显的长期毒性。

关键词 复方莪术油乳膏;长期毒性;大鼠

Long-term Toxicity Study of Compound Zedoary Turmeric Oil Cream for External Use in Rats

ZHAO Xiaoqian¹, QIAN Ying², HU Shanshan¹, LIANG Xuan¹, ZHANG Mingjing¹, CHEN Zehui², TIAN Yingbiao²
(1.School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate toxic reaction of Compound zedoary turmeric oil cream in experimental rats with long-term consecutive transdermal administration, and to provide reference for safe use of it in the clinic. METHODS: 60 SD rats were randomly divided into blank control (cream matrix) group, Compound zedoary turmeric oil cream intact skin and damaged skin low-dose and high-dose (5%, 10%) groups, with 12 rats in each group, half male and half female. All of them were given relevant medicine twice a day. 92 d consecutive medication later, general situation of rats were observed, and body weight, blood routine (WBC, RBC, HGB, LYMPH, etc.) and blood biochemical indicators (AST, ALT, PA, etc.) were all detected; systematic observation of organs, organ coefficient calculation and histopathology examination were carried out. RESULTS: There was no statistical significance in those indicators between Compound zedoary turmeric oil cream groups and blank control group ($P>0.05$), except hemoglobin decreased in intact skin low-dose group, while hemoglobin decreased, LYMPH and PA increased in damaged skin high-dose group ($P<0.05$). Pathology results showed that Compound zedoary turmeric oil cream had no significant toxicity for the main organs. CONCLUSIONS: Compound zedoary turmeric oil cream has no long-term toxicity to experimental rats.

KEYWORDS Compound zedoary turmeric oil cream; Long-term toxicity; Rat

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:300.
- [2] 姜丽,李翔,贾天柱.正交法优选桑螵蛸的盐炙工艺[J].中成药,2010,32(6):982.
- [3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2006:31.
- [4] 吴君,韩芸,黄萍,等.缩泉丸对自然衰老大鼠皮质醇、T3、T4及肾上腺系数的影响[J].时珍国医国药,2014,25(12):2838.
- [5] 操红缨,吴清和,黄萍,等.缩泉丸对肾阳虚多尿模型大鼠血cAMP和ALD水平的影响[J].新中医,2009,41(10):101.
- [6] 操红缨,吴清和,黄萍,等.缩泉丸对肾阳虚多尿大鼠尿BUN、Cr、Na⁺、K⁺和Cl⁻离子浓度的影响[J].中医药临床杂志,2009,21(2):117.
- [7] 杨幼新,韩顺平,苑朝升,等.大黄藜苈汤对腺嘌呤致大鼠慢性肾衰竭bFGF与I型胶原表达的影响[J].山东中医杂志,2007,26(9):629.
- [8] 耿静,王亿平.清肾颗粒对腺嘌呤所致慢性肾功能衰竭大鼠血清甲状旁腺素的影响[J].安徽医药,2007,11(8):683.
- [9] 李淑雯,吴清和,黄萍,等.缩泉丸对肾虚多尿大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):108.
- [10] 张永娜,赵秀莉,陈秀英,等.黄芪注射液对盐水负荷模型大鼠的利尿作用研究[J].中国药房,2015,26(10):1366.

Δ 基金项目:贵州省中医药管理局中药、民族医药科学技术研究资助课题(No.QZYY-2014-034)

* 硕士研究生。研究方向:新药研发。电话:0851-28608517。E-mail:18798107112@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:0851-28608517。E-mail:tybczh@163.com

(收稿日期:2015-06-24 修回日期:2015-11-11)

(编辑:林静)