

· 药理学 ·

酸枣仁油的毒理学研究

朱爱民¹, 李振玲², 李昇刚¹, 杨晓峰¹ (1. 青岛市药检所, 山东 青岛 266071; 2. 中国海洋大学, 山东 青岛 266073)

摘要 目的:评价酸枣仁油的用药安全性。**方法:**常规毒性实验和血液生化检查。**结果:**酸枣仁油对大小鼠均未测出 LD₅₀, 家兔皮肤刺激实验未见急性毒性反应。大鼠的体重、血液学检查、血液生化学检查无显著性差异, 大鼠的心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸、子宫、卵巢等器官肉眼观察及病理切片光镜检查, 均未发现明显病理改变。豚鼠皮肤、兔眼睛及阴道局部应用, 未见明显刺激反应。豚鼠皮肤未见过敏反应。**结论:**临床应用酸枣仁油并无毒性。

关键词 酸枣仁油; 毒性实验; 刺激性实验; 过敏实验

中图分类号: R99

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)05-0283-04

The research on toxicity test of seed oil of spine date

ZHU Ai-min¹, LI Zhen-ling², LI Sheng-gang¹, YANG Xiao-feng¹ (1. Qingdao Drug Control Institute, Qingdao 266071, China; 2. China Ocean University, Qingdao 266073, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate medicinal safety of oil of spine date seed. **METHODS:** Acute toxicity test and blood biochemistry test were used. **RESULTS:** We did not get LD₅₀ to mouse and rat, and no chronic toxicity to rabbit skin. The weight and blood index on rat were not remarkable from control group, We did not find pathology difference on heart, liver, lung, kidney, adrenal gland, thymus, spermary, matrix, ovary etc by general view and pathology slice. No evidence irritation reaction had happened to guinea pig skin, rabbit eyes and part of cunt. We had not found hypersensitivity guinea pig skin. **CONCLUSION:** The seed oil of spine date is safe on medicinal usage.

KEY WORDS oil of spine date seed; toxicity; irritation; hypersensitivity

酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spiosa* (Bunga) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟的种子, 具有补肝、宁心、敛汗和生津作用, 临床用于虚烦不眠、惊悸多梦、体虚多汗、津伤口渴等症。具有较好的医药应用前景。酸枣仁油是酸枣仁的主要成分, 目前酸枣仁油的药理作用、临床应用等方面有一些报道。本实验对酸枣仁油进行了比较系统的毒理学研究, 为临床用药提供参考。

1 实验材料

1.1 样品 酸枣仁油, 由中国海洋大学提供, 1mL 酸枣仁油约 0.93g, 放置于冰箱备用。

1.2 动物 健康 ICR 种小白鼠, Wistar 种大白鼠,

新西兰种家兔, 白色豚鼠, 均由青岛市实验动物和动物实验中心提供。

2 实验方法与结果

2.1 急性毒性

2.1.1 灌胃给药对大、小白鼠的急性毒性 健康 ICR 种小白鼠 80 只, 体重 18~22g, 雌雄各半。按体重、性别均分 4 组。禁食 14h 后, 1、2、3 组分别 ig 酸枣仁油 15mL/kg, 30mL/kg 及 60mL/kg (分两次 ig, 间隔 6h)。4 组为对照, ig 给水。Wistar 种大鼠 40 只, 体重 170~200g, 雌雄各半。按体重、性别均分 4 组。1、2、3 组分别 ig 酸枣仁油 10mL/kg, 20mL/kg 及 40mL/kg (分两次 ig, 间隔 6h)。4 组为对照, ig 给水。给油(水)后, 动物皆在同一条件下分笼群养, 颗粒饲料, 自由饮水, 室温 20℃~25℃, 观察 7 天。

结果表明,ig 酸枣仁油后,第 1 天大、小白鼠皆自由活动减少,食量下降。大剂量组多出现含油粪便,肛门口部位皮毛多被油液污染。第 2~3 天后动物的活动、食量、排粪便等皆逐渐恢复正常,与对照组比较,无明显差异。各组大、小鼠皆无死亡。第 8 天实验结束,解剖小鼠胸、腹腔,肉眼观察其心、肝、脾、肺、肾、肠等脏器。给油组与对照组比较,皆未发现明显病变和差异。未测出 ig 给酸枣仁油的 LD₅₀。

2.1.2 皮下注射对小白鼠的急性毒性 健康 ICR 种小白鼠 30 只,体重 18~22g,雌雄各半。按体重、性别均分 3 组。1、2 组分别背部 sc 酸枣仁油 10mL/kg 及 20mL/kg;3 组为对照,sc 生理盐水 20mL/kg。动物皆在同一条件下分笼群养,颗粒饲料,自由饮水,室温 20℃~25℃,观察 7 天。结果表明,sc 酸枣仁油后,部分小白鼠活动短时增加。1 天后恢复正常,与对照组比较,无明显差异。各组鼠皆无死亡。第 8 天实验结束,解剖小鼠,肉眼观察其心、肝、脾、肺、肾、肠等脏器,皆未发现明显病变和差异。

2.1.3 皮肤用药对家兔的急性毒性 健康新西兰兔 20 只,体重 2.0~2.5kg,雌雄各半。在实验室饲养 7 天后,按体重、性别均分 5 组。在兔的背部用脱毛剂脱毛 12cm×16cm。24h 后,在脱毛区实验,1 组兔涂蒸馏水 2.5mL/kg 作对照;2、3 组兔分别涂酸枣仁油 2.5mL/kg 及 10mL/kg (2.5mL/kg,连续涂 4 次,间隔 3h);4、5 组兔分别用碘酒和 75% 酒精消毒,用刀片轻轻割伤皮肤,伤口以渗血为度,每隔 0.5cm 割破 1 伤口,呈“#”字型,割伤皮肤区分别涂酸枣仁油 2.5mL/kg 及 10mL/kg (2.5mL/kg,连续涂 4 次,间隔 3h)。涂油部位皆用玻璃纸及纱布覆盖,胶布固定。家兔分笼饲养,每笼 1 只,饲喂颗粒

饲料,自由饮水。24h 后用消毒纱布将兔背部酸枣仁油擦去。观察 7 天。结果表明,涂酸枣仁油各组(完整或割破皮肤)家兔的行为活动、食量、皮肤等皆未见异常改变。皮肤割伤皆逐渐愈合。未见明显中毒症状,动物无死亡。与对照组比较,未见明显差异。

2.2 大鼠长期毒性 健康 Wistar 种大白鼠 80 只,体重 100~150g,雌雄各半。在实验室饲养 7 天后,按体重、性别均分 4 组。1 组为对照组,ig 给水 10mL/kg;2、3、4 组分别 ig 酸枣仁油 2mL/kg, 5mL/kg 及 10mL/kg(按体重计算,分别相当成人用量的 12、30、60 倍)。皆每天 1 次,连续 90 天。动物皆在同一条件下分笼群养,饲喂颗粒饲料,自由饮水。每 10 天测体重 1 次。每天观察动物的行为活动、食量、大小便、毛发光泽等情况。给药 90 天时,剪鼠尾尖取血,分别做血液学检查(血红蛋白、红细胞数、白细胞数及其分类),血液生化检查(SGPT、SGOT、尿素氮、肌酐、血糖)等。最后处死大鼠,取其心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸、子宫、卵巢等器官,称湿重。并剪取各器官相应部分组织,用 10% 福尔马林固定,做病理切片,HE 染色,光镜下组织形态检查,与对照组比较。

2.2.1 对大鼠一般情况及体重的影响 ig 酸枣仁油期间,各组鼠的行为活动与对照组比较,未见明显差异。大剂量组(10mL/kg)部分大鼠的粪便变软,但无明显稀便。后期大鼠皮肤毛发稍发黄,食量稍减少,但各组鼠体重皆逐渐增长。经统计学处理,各给油组与对照组比较,其体重均值皆无显著性差异($P>0.05$),结果见表 1。

表 1 酸枣仁油对大鼠体重的影响

分组	动物数(只)	给药前体重(g)	给药后体重(g)		
			30d	60d	90d
水对照组	20	139.0±20.2	219.3±32.4	264.6±46.2	283.1±48.3
2mL/kg 组	20	136.8±19.6	217.3±46.4	261.5±45.2	281.6±43.3
5mL/kg 组	20	139.2±10.2	215.7±32.4	265.6±36.2	276.1±48.3
10mL/kg 组	20	141.2±22.2	215.9±36.4	254.7±43.2	263.1±47.3

注:给油组与对照组比较 $P>0.05$

2.2.2 大鼠血液学检查 ig 酸枣仁油 3 个月时,按照常规方法做血液学检查。结果表明,各给油组鼠的血液学检查指标,如血红蛋白、红细胞数、白细胞数及其分类等,与对照组比较,皆无显著性差异($P>0.05$),结果见表 2。

2.2.3 大鼠血液生化学检查 ig 酸枣仁油 90 天

时,按穆氏法测定 SGPT、SGOT;按二乙酰一肟法测定血清尿素氮含量;苦味酸比色法测定血清肌酐含量;葡萄糖氧化酶法测定血糖含量。结果表明(见表 3)各给油组鼠的 SGPT、SGOT 及血清尿素氮、肌酐、血糖含量等,与对照组比较,皆无显著性差异($P>0.05$)。

表 2 酸枣仁油对大鼠血液学指标的影响

分组	动物数 (只)	血红蛋白 (g/L)	红细胞数 (10 ¹² /L)	白细胞数 (10 ⁹ /L)	白细胞分类(%)		
					中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
水对照组	20	138.0 ± 9.7	7.5 ± 0.3	10.1 ± 1.9	28.5 ± 3.21	66.34 ± 8.12	3.12 ± 0.53
2ml/kg 组	20	133.1 ± 13.2	7.4 ± 0.5	10.0 ± 2.0	26.4 ± 6.42	70.4 ± 6.44	4.11 ± 0.93
5ml/kg 组	20	130.1 ± 10.3	7.5 ± 0.7	11.8 ± 2.2	24.1 ± 5.21	72.3 ± 3.12	3.25 ± 0.83
10ml/kg 组	20	135.2 ± 14.3	7.7 ± 0.5	10.4 ± 2.4	26.3 ± 7.18	69.2 ± 7.31	3.44 ± 0.73

注:给油组与对照组比较 P > 0.05

表 3 酸枣仁油对大鼠血液生化指标的影响

血液生化指标	对照组	给油组		
		2ml/kg 组	5ml/kg 组	10ml/kg 组
SGCP(μ/L)	30.5 ± 9.5	29.7 ± 8.3	33.1 ± 7.9	31.1 ± 8.3
SGOP(μ/L)	78.9 ± 9.3	75.8 ± 6.5	76.5 ± 10.3	81.2 ± 9.8
尿素氮(mmol/L)	5.88 ± 1.25	6.24 ± 1.32	5.41 ± 1.51	5.62 ± 1.38
肌酐(μmol/L)	106.7 ± 19.5	105.5 ± 17.3	115.2 ± 16.4	113.8 ± 17.6
血糖(mmol/L)	5.74 ± 1.15	5.62 ± 1.24	5.99 ± 1.14	5.81 ± 1.18

注:给油组与对照组比较 P > 0.05

2.2.4 大鼠病理学检查 ig 酸枣仁油 90 天后,各组大鼠拉断颈椎处死,立即取其心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸、子宫、卵巢等器官,称湿重,计算器官湿重体重比值(g/100g 体重)。肉眼观察并做病理切片,光镜检查各器官的病理变化。结果表明,给

油组与对照组比较,皆无显著性差异(P > 0.05),见表 4。给油各组鼠的上述器官,肉眼观察未发现明显出血、坏死等病变。与对照组比较,皆未见明显差异。

表 4 酸枣仁油对大鼠主要器官湿重的影响

器官	对照组	给油组		
		2ml/kg 组	5ml/kg 组	10ml/kg 组
心脏	0.35 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.37 ± 0.05	0.35 ± 0.02
肝脏	3.53 ± 0.66	3.61 ± 0.74	3.78 ± 0.81	3.66 ± 0.71
脾脏	0.33 ± 0.06	0.35 ± 0.04	0.31 ± 0.05	0.36 ± 0.03
肺脏	0.65 ± 0.11	0.68 ± 0.12	0.71 ± 0.08	0.68 ± 0.09
肾脏	0.72 ± 0.15	0.74 ± 0.09	0.69 ± 0.12	0.75 ± 0.13
胸腺	0.11 ± 0.06	0.12 ± 0.09	0.14 ± 0.12	0.13 ± 0.09
睾丸	1.06 ± 0.16	1.08 ± 0.19	1.12 ± 0.12	1.22 ± 0.13
子宫卵巢	0.27 ± 0.07	0.30 ± 0.04	0.25 ± 0.02	0.31 ± 0.05
肾上腺	17.84 ± 6.54	17.35 ± 7.25	18.21 ± 6.78	18.04 ± 5.68

注:给油组与对照组比较 P > 0.05,数值为器官湿重体重比值 g/100kg,肾上腺为 mg/100g

2.3 皮肤粘膜刺激性实验

2.3.1 豚鼠皮肤刺激性实验 健康、背部白色的豚鼠 12 只,体重(280 ± 20)g,雌雄各半。在实验室饲养 7d 后,按体重、性别均分 2 组。在豚鼠的背部脊椎两侧脱毛,两侧脱毛区各约 6cm × 6cm。1 组为完整皮肤组,背部左侧脱毛区涂酸枣仁油 1ml;右侧涂生理盐水作对照。2 组为破损皮肤组,豚鼠背部脱毛区皮肤用 75% 酒精消毒,用刀片轻轻划破,伤口以渗血为度。每隔 0.5cm 割破 1 伤口,呈“#”字型。左侧割伤皮肤涂酸枣仁油 1ml;右侧割伤皮肤涂生理盐水做对照。每天涂油(水)1 次,连续 7 天。停止涂油(水)后,再继续观察 7 天。观察给油局部皮肤有无红斑、水肿等刺激反应出现,及皮肤有无色素沉着、出血点、皮肤粗糙或变薄等情况。与对照组

比较,结果表明,完整或破损皮肤两组豚鼠背部脱毛区,在连续涂酸枣仁油或生理盐水 7 天,及随后继续观察 7 天中,皆未发现明显的皮肤红斑或水肿等刺激反应,也未发现皮肤明显色素沉着和出血点。豚鼠皮肤割伤皆逐渐愈合。涂油侧与生理盐水对照侧比较,无明显差异,属于无刺激性。

2.3.2 兔眼睛刺激性实验 健康、眼睛无炎症的新西兰兔 5 只,体重 2.3 ~ 2.5kg,雌雄兼用。将兔置于固定箱中,取酸枣仁油 0.1ml 滴入左眼结膜囊内,使眼睛闭合 8s;右眼同法滴入等量生理盐水作对照。每天滴油(水)1 次,连续 7 天。停药后 6h、24h 及连续 7 天观察眼的局部反应。结果表明,酸枣仁油 0.1ml 滴眼,连续 7 天,检查兔眼角膜无浑浊,虹膜无充血、肿胀。瞳孔对光反映正常。部分兔

眼滴油后结膜血管轻度充血,但24h内皆恢复正常。眼刺激性综合评分为2.8,在0~3.9之间,属于无刺激性。

2.3.3 兔阴道粘膜刺激性实验 健康未孕雌性新西兰兔12只,体重2.5~3.05kg。按体重均分2组。将兔仰卧固定于手术台。1组兔阴道注入酸枣仁油1mL;2组兔阴道注入等量生理盐水作对照。给药4h后将兔放回笼中。每天1次,连续7天。末次给油(水)后24h及7天,将兔分两批处死。取出兔阴道肉眼观察,并用10%福尔马林固定,按常规做病理切片,光镜观察。结果表明,给油组两批阴道粘膜的肉眼观察,粘膜表面皆光滑,无炎症、溃疡病变。病理切片光镜检查,粘膜上皮结构清晰、无缺损、无变性坏死、无增生、间质无炎细胞浸润。与对照组比较,皆无明显差异。

2.4 豚鼠皮肤过敏实验 健康、背部白色的豚鼠30只,体重250~300g,雌雄各半。在实验室饲养7d后,在豚鼠的背部脊椎两侧脱毛,脱毛区约3cm×3cm,第2天按体重、性别均分3组。先在背部左侧脱毛区试验,1组为给油组,涂酸枣仁油0.2mL;2组为空白对照组,涂生理盐水0.2mL;3组为阳性对照组,涂1%2,4-二硝基氯代苯溶液0.2mL。涂药后用玻璃纸和纱布覆盖,胶布固定,保持6h。第7天和14天,再按同样方法,分别涂药1次,做致敏接触。第28天做激发接触,按同样方法在豚鼠右侧脱毛区,分别涂酸枣仁油、生理盐水和1%2,4-二硝基氯代苯溶液0.2mL各1次。6h后去掉受试物,即刻观察,随后24、48、72h继续观察皮肤过敏反应。结果表明,第28天激发接触后,涂酸枣仁油和生理盐水的豚鼠脱毛区皮肤,皆未出现红斑、水肿等过敏反应。阳性对照组,涂2,4-二硝基氯代苯溶液的

豚鼠则出现中度发红,轻度水肿症状,表明有致敏性。但各组豚鼠皆未出现明显的全身性过敏反应症状。

3 小结

酸枣仁油给小白鼠 ig15mL/kg, 30mL/kg 及 60mL/kg;给大白鼠 ig10mL/kg, 20mL/kg 及 40mL/kg, 观察7天皆未测出LD₅₀。给小白鼠 sc10mL/kg, 20mL/kg;给新西兰兔背部完整或破损皮肤涂2.5mL/kg及10mL/kg,观察7天,动物未见中毒症状,无死亡。

酸枣仁油按2mL/kg, 5mL/kg及10mL/kg三个剂量(按体重计算,相当于成人用量的12、30、60倍),分组给大白鼠 ig,连续90天。给油组鼠的体重、血液学检查(血红蛋白、红细胞数、白细胞数及其分类)、血液生化学检查(SGPT、SGOT及血清尿素氮、肌酐、血糖含量)等,与对照组比较,皆无显著性差异($P > 0.05$)。病理学检查,给油组鼠的心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸、子宫、卵巢等器官肉眼观察及病理切片组织形态光镜检查,均未发现明显损害性病理改变,与对照组比较,未发现明显差异。

酸枣仁油每天给豚鼠背部完整或破损皮肤及兔眼睛、阴道局部应用,连续7天,皆未见明显刺激反应。给豚鼠皮肤多次致敏接触及激发接触,皆未发现皮肤过敏反应。

参考文献:

- [1] 任风芝. 酸枣仁药理作用及其化学成分的研究进展[J]. 基层中药杂志, 2001, 1:46.
- [2] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南[M]. 1994, 209~215.

收稿日期:2003-03-25

蜂胶提取物对大鼠烫伤的治疗作用

张波, 唐立尧, 韩守智(中国人民解放军第205医院药剂科, 辽宁 锦州 121001)

摘要 目的:蜂胶提取物对大鼠烫伤创面的作用。方法:采用对照组和实验组的疗效观察。结果:蜂胶提取物对烫伤创面的作用优于对照组。结论:蜂胶提取物对大鼠烫伤创面有促进愈合、减少瘢痕的作用。

关键词 蜂胶提取物;烫伤治疗;实验疗效

中图分类号:R2876

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)05-0286-03