

· 药剂与炮制 ·

甘遂醋炙对正常及癌性腹水模型大鼠毒性的影响

张桥, 曹亮亮, 楼坚伟, 张丽*, 丁安伟

(南京中医药大学江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 中药资源产业化与方剂
创新药物国家地方联合工程研究中心, 南京 210023)

[摘要] 目的: 考察甘遂醋炙前后对正常及癌性腹水模型大鼠毒性的差异。方法: 以正常及癌性腹水模型大鼠为研究对象, 分组后连续7 d灌胃生、醋甘遂粉末及其提取物, 各给药组按 $0.34 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 灌胃, 空白组与模型组给予0.5%羧甲基纤维素钠。考察给药后对大鼠肝、胃、肠组织病理形态学、血清肝功能指标、氧化损伤指标的影响。结果: 与空白组比较, 各正常给药组大鼠肝、胃、肠组织均出现显著损伤, 血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)活力显著升高, 谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)含量显著降低, 丙二醛(MDA)和乳酸脱氢酶(LDH)含量显著升高; 其中生甘遂粉末作用最为显著, 醋甘遂该作用显著降低。与模型组比较, 各模型给药组大鼠组织损伤有所减轻, 血清AST, ALT, ALP活力显著降低, GSH和SOD含量显著升高, MDA和LDH含量显著降低; 其中模型生、醋粉组功效最为显著, 且两组间无显著性差异。结论: 甘遂醋炙后对正常动物的毒性较生甘遂低; 在模型动物上, 生、醋甘遂均可显著缓解模型的损伤。

[关键词] 甘遂; 醋炙; 癌性腹水; 毒性; 有故无殒; 肝功能

[中图分类号] R283.1; R943.1; S859.82; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160705.1440.016.html>

[网络出版时间] 2016-07-05 14:40

Effect of Processing with Vinegar on Toxicity of Kansui Radix in Normal and Cancerous Ascites Model Rats

ZHANG Qiao, CAO Liang-liang, LOU Jian-wei, ZHANG Li*, DING An-wei

(Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To study on difference of toxicity of Kansui Radix before and after being processed with vinegar on normal and cancerous ascites model rats. **Method:** The normal and cancerous ascites model rats were orally administered with powder and extract of crude and stir-baked with vinegar of Kansui Radix for 7 d, respectively. The injury of liver, stomach, intestinal tissues of rats were observed through pathological section and the influence on biochemical indexes in serum was investigated. **Result:** Compared with the control group, these normal administration groups showed significant damage in liver, stomach and intestinal tissues, activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) in serum were significantly increased, contents of glutathione (GSH) and superoxide dismutase (SOD) were significantly decreased, contents of malondialdehyde (MDA) and lactate dehydrogenase (LDH) were significantly

[收稿日期] 20160221(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30973940, 81373972); 江苏省“六大人才高峰”项目(2010-YY-009); 江苏高校优势学科建设工程项目(ysxk-2014); 江苏高校品牌专业建设工程项目(PPZY2015A070)

[第一作者] 张桥, 在读硕士, 从事中药炮制与质量控制研究, Tel: 15895973680, E-mail: 18700081184@163.com

[通讯作者] *张丽, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制与质量控制研究, Tel: 025-85811509, E-mail: zhangliquanxiang@163.com

increased; among these groups, the powder of crude Kansui Radix group showed the most pronounced effect, and the effect decreased significantly after being processed with vinegar. Compared with the model group, the injury of these model administration groups reduced significantly, activities of ALT, AST, ALP in serum were significantly decreased, contents of GSH and SOD were significantly increased, and contents of MDA and LDH were significantly decreased; among these groups, the powder of crude and stir-baked with vinegar of Kansui Radix were the most effective, and there was no significant difference between them. **Conclusion:** In normal rats, the toxicity of Kansui Radix decreases after being processed with vinegar; and in cancerous ascites model rats, the toxicity of crude and vinegar stir-baked Kansui Radix both decrease, and it can significantly alleviate the damage of the model.

[**Key words**] Kansui Radix; stir-baked with vinegar; cancerous ascites; toxicity; Yougu Wuyun; liver function

甘遂功效泻水逐饮、消肿散结,《本草从新》曰其为“下水之圣药”,临床多用于治疗水肿胀满、胸腹积水、痰饮积聚等证^[1]。甘遂毒性较强,醋炙后毒性降低,泻下作用得以缓和。既往对甘遂毒性的研究多在正常动物上进行^[2],忽略了药物对不同状态机体产生的毒性差异。但临床上药物是应用于生病的机体,因此亟需在病理模型上观察甘遂的毒性。前期研究发现,与生甘遂比较,醋甘遂对正常大鼠肝、胃、肠组织的毒性显著降低^[3-4];而对癌性腹水模型大鼠,醋甘遂并未造成进一步毒性,反而产生了一定的治疗作用,表现为“有故无殒”^[5]。但甘遂醋炙前后对正常及癌性腹水模型大鼠的毒性差异尚缺少深入探究,故本实验从肝、胃、肠组织病理形态学、肝功能、氧化损伤等方面比较甘遂醋炙对正常及癌性腹水模型大鼠毒性的影响,为深入探讨甘遂醋炙减毒存效机制提供实验依据。

1 材料

YD-315 型石蜡切片机(郑州南北仪器设备有限公司),YS100 型光学显微镜(配 MiniSee 图像采集系统,日本 Nikon 公司),Multiskan GO1510 型全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司),Tissue-Tek TEC5 型组织包埋机(日本 Sakura 公司),TDZ4-WS 型台式低速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司)。

丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),丙二醛(MDA),微量还原型谷胱甘肽(GSH),超氧化物歧化酶(SOD)和乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;羧甲基纤维素钠(CMC-Na,上海久亿)。生甘遂药材购自陕西省宝鸡市眉县天源中草药开发有限公司,经南京中医药大学唐于平教授鉴定为大戟科植物甘遂 *Euphorbia kansui* 的干燥块根,

批号 201504015,打粉过四号筛备用。

SPF 级 SD 雄性大鼠,体重(230 ± 20) g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(浙)2014-0001。

2 方法与结果

2.1 样品的制备 将生甘遂依照 2015 年版《中国药典》(一部)醋炙法(附录 II D)^[1]及本实验室前期所得炮制工艺^[6]操作制得醋甘遂,打粉过四号筛,备用。各称取适量生、醋甘遂粉末,依次加入 10 倍量 95% 乙醇和 10 倍量水加热回流提取 2 次,每次 2 h,趁热滤过,分别合并滤液并浓缩成浸膏^[7]。生、醋甘遂粉末及浸膏临用前加 0.5% CMC-Na 溶解并稀释至 34 g·L⁻¹。

2.2 动物分组和给药 取健康 SD 雄性大鼠 80 只,随机分成 10 组,每组 8 只,分别为空白组、模型组、正常生品粉末组、正常醋品粉末组、正常生品提取物组、正常醋品提取物组、模型生品粉末组、模型醋品粉末组、模型生品提取物组、模型醋品提取物组(后面 8 组分别简称为正常生粉组、正常醋粉组、正常生提组、正常醋提组、模型生粉组、模型醋粉组、模型生提组、模型醋提组)。空白组、正常给药组为正常动物,模型组、模型给药组动物复制癌性腹水模型。

Walker-256 大鼠腹水癌细胞株(乳腺癌细胞)购自上海拜力生物科技有限公司。参照前期研究造癌性腹水模型^[5]。造模次日开始给药,每日 1 次,连续 7 d。各给药组按 0.01 mL·g⁻¹灌胃,空白组与模型组给予 0.5% CMC-Na。

2.3 数据分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,各组定量检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用最小显著性差异法检验,*P* < 0.05 表示差异

有统计学意义。

2.4 对大鼠一般情况的影响 实验过程中,空白组大鼠精神状态良好,活动较多,行动敏捷,食量、二便正常。模型组大鼠精神萎靡,耸毛,蜷缩,腹部胀大,肛周污秽。正常给药组大鼠出现不同程度烦躁、耸毛现象,体重减轻,偶见稀便。各模型给药组大鼠症状较模型组有所减轻。

2.5 对大鼠组织病理形态学的影响 取各组大鼠肝、胃、肠组织,生理盐水洗净,用 10% 甲醛溶液固定,常规石蜡包埋、切片、苏木精伊红(HE)染色,光镜下观察其病理变化^[3-4]。

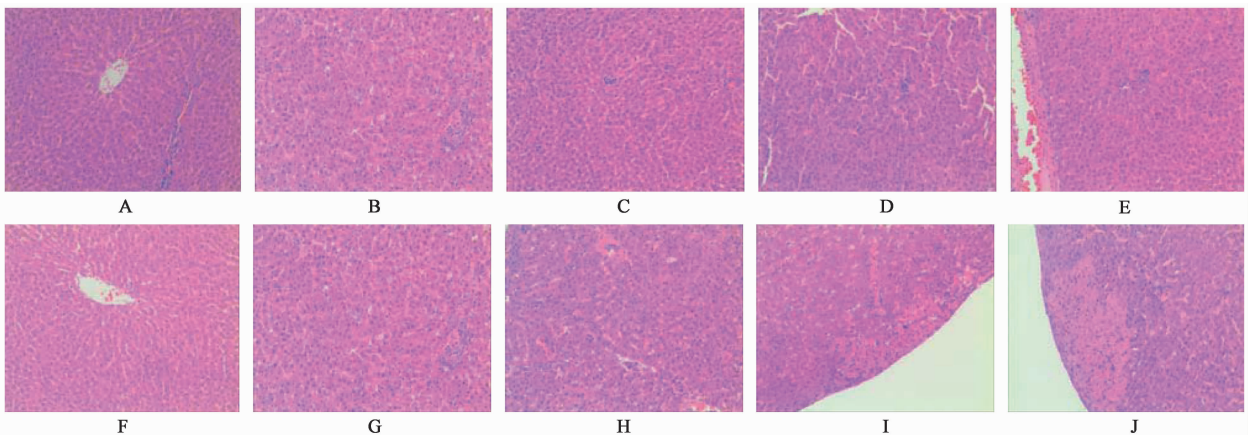
2.5.1 肝脏的组织形态 对肝组织形态进行病理分级、积分;肝组织结构正常,无明显变性、坏死及炎症细胞浸润,0 分;肝小叶结构尚正常,可见明显的混浊肿胀、气球样变或脂肪变性,散在点状坏死(+),1 分;肝小叶结构不清,可见明显的灶状坏死,伴有炎症细胞浸润(++),2 分;肝小叶结构不清、可见明显的片状坏死,伴有炎症细胞浸润(+++),3 分;坏死细胞弥漫性存在于肝小叶中央,层次较多,伴有炎症细胞浸润(+++),4 分。

2.5.2 胃组织学改变 按黏膜层损伤深度及损伤占黏膜层的面积评分。损伤深度 $\leq 1/3$ 的记 1 分,

$1/3 <$ 损伤深度 $< 2/3$ 的计 2 分,损伤深度 $\geq 2/3$ 的计 3 分; $1\% \leq$ 损伤面积 $< 30\%$ 的计 1 分, $30\% \leq$ 损伤面积 $< 60\%$ 的计 2 分, $60\% \leq$ 损伤面积 $< 90\%$ 的计 3 分, $90\% \leq$ 损伤面积的计 4 分;将损伤深度评分与损伤面积评分相乘,即得此胃黏膜损伤指数。

2.5.3 小肠组织学改变 主要对小肠组织炎症轻重、病变深度、隐窝及上皮破坏情况进行评价。小肠黏膜损伤分为 6 度。0 度为正常黏膜绒毛结构;1 度为肠黏膜绒毛顶端上皮间下间隙增宽;2 度为绒毛上皮间下间隙进一步扩大,绒毛尖端上皮抬高与固有膜分离;3 度为绒毛两边上皮成块脱落;4 度为绒毛上皮完全脱落,仅存固有膜结构;5 度为肠黏膜固有膜崩解,出现出血和溃疡。

空白组大鼠肝组织结构正常,肝细胞索、肝血窦排列规则,结构完整,无变性、坏死。模型组镜下可见肝细胞灶性或片状坏死,同时出现炎症细胞浸润、溶解等病理改变。与空白组比较,各正常给药组大鼠肝组织出现不同程度气球样变与星点状坏死,其中生甘遂粉末组最为显著,醋甘遂粉末该作用显著降低。各模型给药组大鼠肝细胞损伤均较模型组有一定程度的减轻,其中生、醋甘遂粉末组最为明显,且两组间无显著性差异。见图 1 和表 1。



A. 空白组;B. 模型组;C. 正常生粉组;D. 正常醋粉组;E. 正常生提组;F. 正常醋提组;G. 模型生粉组;H. 模型醋粉组;I. 模型生提组;J. 模型醋提组(图 2,3 同)

图 1 给药对大鼠肝组织的影响(HE, $\times 100$)

Fig. 1 Effects on rat liver tissue after administration(HE, $\times 100$)

空白组大鼠胃黏膜上皮结构完整无损伤,腺体排列正常。模型组大鼠肠黏膜固有层可见大量中性粒细胞和上皮脱落严重,绒毛间隙增宽,模型组胃上皮细胞糜烂、脱落严重并伴有炎症。与空白组比较,各正常给药组胃上皮细胞有脱落、糜烂现象,其中生甘遂粉末组最为明显,醋甘遂粉末该作用显著降低。

与模型组比较,各模型给药组大鼠胃上皮细胞损伤均有一定程度减轻,其中生、醋甘遂粉末组最为明显,且两组间无显著性差异。见图 2 和表 1。

空白组大鼠肠黏膜结构无损伤,腺体排列正常。模型组大鼠肠黏膜固有层可见大量中性粒细胞和上皮脱落严重,绒毛间隙增宽,灶性区域黏膜糜烂。与

表 1 大鼠肝、胃、肠损伤病理切片的评分 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Injury pathological score on liver, stomach and intestinal of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	肝脏损伤	胃黏膜损伤	肠黏膜损伤
空白	0	0	0
模型	2.19 ± 0.26 ²⁾	3.13 ± 0.23 ²⁾	2.94 ± 0.18 ²⁾
正常生粉	1.13 ± 0.26 ²⁾	1.94 ± 0.18 ²⁾	1.69 ± 0.26 ²⁾
正常醋粉	0.75 ± 0.27 ^{2,6)}	1.63 ± 0.24 ^{2,6)}	1.31 ± 0.37 ^{2,5)}
正常生提	0.69 ± 0.26 ²⁾	1.88 ± 0.23 ²⁾	1.51 ± 0.38 ²⁾
正常醋提	0.63 ± 0.23 ²⁾	1.56 ± 0.18 ²⁾	1.29 ± 0.26 ²⁾
模型生粉	1.06 ± 0.18 ⁴⁾	1.63 ± 0.43 ⁴⁾	2.06 ± 0.18 ⁴⁾
模型醋粉	1.13 ± 0.23 ⁴⁾	1.81 ± 0.37 ⁴⁾	2.13 ± 0.23 ⁴⁾
模型生提	1.50 ± 0.27 ⁴⁾	2.06 ± 0.32 ⁴⁾	2.25 ± 0.38 ⁴⁾
模型醋提	1.56 ± 0.18 ⁴⁾	2.19 ± 0.26 ⁴⁾	2.38 ± 0.44 ⁴⁾

注:各给药组剂量均为 0.34 mg·g⁻¹。与空白组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与模型组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01; 与正常生粉组比较⁵⁾ P < 0.05, ⁶⁾ P < 0.01(表 2 同)。

空白组比较,正常给药组大鼠肠黏膜固有层绒毛脱落,炎性细胞浸润等现象,其中生甘遂粉末组最为明显,醋甘遂粉末该作用显著降低。与模型组比较,各模型给药组肠黏膜细胞损伤均有一定程度的减轻,其中生、醋甘遂粉末组最为明显,且两组间无显著性差异。见图 3 和表 1。

2.6 对大鼠肝功能指标的影响 各组大鼠于末次给药 1 h 后颈总动脉取血,静置后 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,取血清备用。采用试剂盒方法进行血清中 AST,ALT,ALP 活力的测定。结果与空白组比较,模型组及各正常给药组大鼠血清 AST,ALT,ALP 活力均显著增高。在各正常给药组中,正常生粉组该作用最为显著,醋甘遂粉末及生、醋提取物与正常生粉组相比该作用显著降低。与模型组比较,各模型给药组大鼠血清 AST,ALT,ALP 活力均显著降低,其中模型生粉组和模型醋粉组最为明显,且两组间无显著性差异。见表 2。

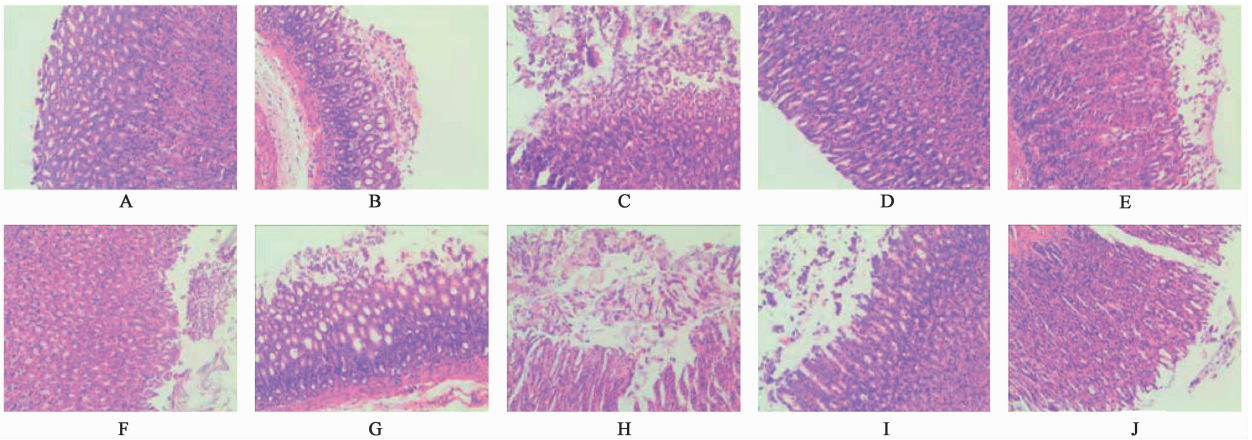


图 2 给药对大鼠胃组织的影响 (HE, ×100)

Fig. 2 Effects on rat stomach tissue after administration (HE, ×100)

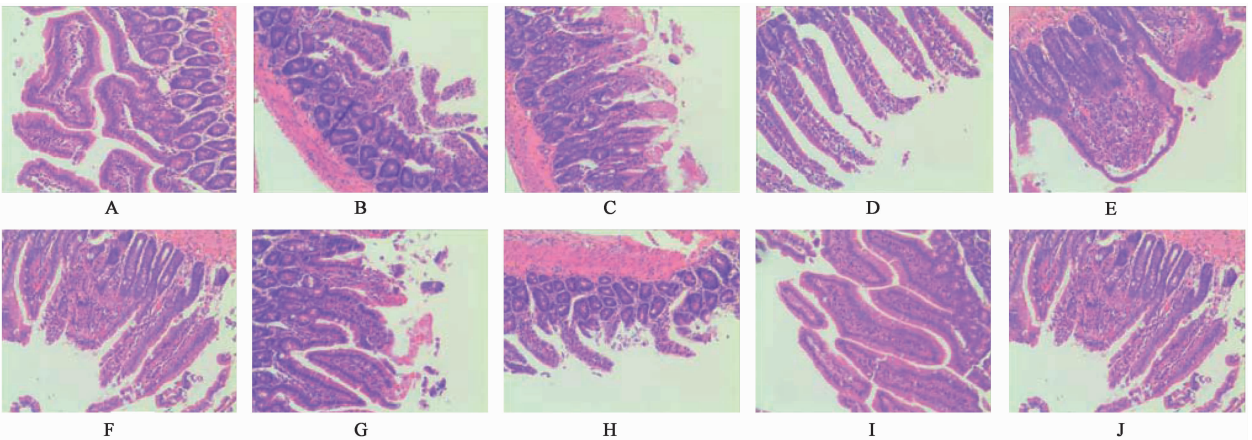


图 3 给药对大鼠肠组织的影响 (HE, ×100)

Fig. 3 Effects on rat intestinal tissue after administration (HE, ×100)

表 2 给药对大鼠肝功能和氧化损伤指标的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect on rat liver function and oxidative damage indexes after administration($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	AST /U·L ⁻¹	ALT /U·L ⁻¹	ALP /U·L ⁻¹	GSH /μmol·L ⁻¹	SOD /U·mL ⁻¹	LDH /U·mL ⁻¹	MDA /μmol·L ⁻¹
空白	16.67 ± 2.92	22.99 ± 2.69	34.46 ± 2.28	68.83 ± 7.68	71.80 ± 4.44	5.05 ± 0.38	5.21 ± 0.39
模型	50.07 ± 8.75 ²⁾	43.37 ± 3.58 ²⁾	63.24 ± 7.75 ²⁾	33.62 ± 6.65 ²⁾	46.99 ± 3.09 ²⁾	18.79 ± 3.37 ²⁾	18.04 ± 2.85 ²⁾
正常生粉	27.89 ± 3.74 ²⁾	32.71 ± 2.26 ²⁾	46.84 ± 8.53 ²⁾	54.49 ± 2.99 ²⁾	53.49 ± 8.97 ²⁾	9.38 ± 0.76 ²⁾	8.77 ± 1.01 ²⁾
正常醋粉	21.87 ± 3.57 ^{1,5)}	26.39 ± 2.81 ^{2,5)}	42.19 ± 4.52 ^{1,5)}	60.41 ± 2.41 ^{2,5)}	61.06 ± 6.79 ^{2,5)}	7.08 ± 0.56 ^{2,6)}	6.66 ± 0.51 ^{2,6)}
正常生提	20.86 ± 5.81 ¹⁾	27.57 ± 1.79 ¹⁾	42.93 ± 2.04 ¹⁾	58.18 ± 3.54 ²⁾	55.69 ± 7.48 ²⁾	6.87 ± 2.52 ²⁾	6.62 ± 1.78 ²⁾
正常醋提	20.15 ± 4.67 ¹⁾	27.38 ± 3.09 ¹⁾	38.46 ± 6.04 ¹⁾	55.34 ± 8.12 ²⁾	58.04 ± 6.91 ²⁾	6.11 ± 1.81 ¹⁾	5.84 ± 0.79 ²⁾
模型生粉	30.47 ± 5.81 ⁴⁾	29.71 ± 5.75 ⁴⁾	55.04 ± 7.79 ⁴⁾	55.44 ± 1.34 ⁴⁾	58.77 ± 7.04 ⁴⁾	11.27 ± 2.75 ⁴⁾	11.48 ± 2.20 ⁴⁾
模型醋粉	34.48 ± 2.67 ⁴⁾	29.28 ± 8.10 ⁴⁾	56.05 ± 5.19 ⁴⁾	50.99 ± 4.39 ⁴⁾	56.87 ± 5.57 ⁴⁾	11.46 ± 3.75 ⁴⁾	12.65 ± 1.20 ⁴⁾
模型生提	36.95 ± 4.74 ⁴⁾	31.64 ± 3.45 ⁴⁾	58.55 ± 2.57 ⁴⁾	49.91 ± 3.02 ⁴⁾	52.73 ± 5.80 ⁴⁾	14.52 ± 1.39 ⁴⁾	13.41 ± 3.75 ⁴⁾
模型醋提	37.41 ± 7.34 ⁴⁾	31.68 ± 5.15 ⁴⁾	58.06 ± 1.99 ⁴⁾	48.81 ± 4.62 ⁴⁾	52.83 ± 5.13 ³⁾	15.02 ± 2.98 ⁴⁾	13.12 ± 2.61 ⁴⁾

2.7 对大鼠氧化损伤指标的影响 取各组大鼠血清,按试剂盒方法测定 MDA, GSH, LDH 和 SOD 含量,见表 2。结果与空白组比较,模型组及各正常给药组大鼠血清中 GSH 和 SOD 含量显著降低,MDA 和 LDH 含量显著升高。与模型组比较,各模型给药组大鼠血清 GSH 和 SOD 含量显著升高,MDA 和 LDH 含量显著降低,其中模型生粉组和模型醋粉组作用最为明显,且两组间无显著性差异。

3 讨论

癌性腹水又称恶性腹腔积液,是指由恶性肿瘤引起的腹腔内液体的异常聚积,为中晚期恶性肿瘤常见并发症,中医方面将腹水归为“臌胀”范畴,临床症见腹胀大、少尿、四肢消瘦。患者腹腔内原发性或继发性癌肿侵犯浆膜,并向腹膜腔内播散增殖,腹水大量贮留,出现癌性贫血和低蛋白血症,同时脏器受到严重损伤,最终危及生命。腹水患者远期预后较差^[8],平均生存期仅 20 周,1 年生存率 < 10%^[9]。癌性腹水的处理甚为棘手,治疗的主要目的是缓解腹内压增高症状、减轻脏器损伤、改善生活质量,并相应延长生存期^[10]。现代治疗常采用利尿疗法、腹腔穿刺排放腹水和腹腔静脉分流等手段,但远期疗效并不理想。

甘遂攻逐水饮作用峻猛,《本草衍义》曰:“此药专于行水,攻决为用。”可使体内滞留水液通过二便排出,缓解肿胀,治疗腹水效果显著。但其具有明确的肝、胃、肠毒性,给药后可对正常机体体内肝、胃、肠组织细胞产生刺激,破坏细胞膜完整性,使膜内 LDH 透膜释放,ALT 和 AST 逸出细胞进入血液^[11],血清 ALP 水平升高,激起炎症反应,体内清除自由基的酶系活力降低^[4],自由基急剧增加造成堆积,

形成脂质自由基^[2]及其降解产物 MDA^[12-13]。最终氧化-抗氧化系统失衡,促使细胞凋亡。甘遂对皮肤、黏膜亦有严重的刺激作用,易引起黏膜屏障的功能障碍^[14],患者常有服后胃脘不适、呕吐等症^[15]。剂量不当时更会产生腹痛、腹泻、头晕等中毒症状,严重制约其临床安全应用。峻下逐水中药历来采用醋炙以降低毒性、缓和药性,可显著缓解药物对消化道的强烈刺激,减轻恶心、呕吐等副反应。

中医在临床应用有毒中药时常以“有故无殒”为重要指导思想^[4]。当药物作用于正常机体,毒性将作用于机体本身;若机体有邪气入侵,药物将作用于病邪,从而产生治疗作用^[16]。在本研究中,从大鼠基本状态、血液生化指标及病理形态学改变可知,各正常给药组大鼠给药后较空白组可见不同程度的肝、胃、肠组织损伤并伴有炎症反应,肝功能指标和氧化损伤指标呈上升趋势,其中以甘遂生粉组最为显著,醋炙组造成的相应损伤较生品低。与空白组比较,模型组大鼠表现出较显著的肝、胃、肠组织损伤、肝功能损伤及氧化损伤。与模型组比较,各模型给药组大鼠病理损伤均显著减轻,肝功能损伤及氧化损伤也有所降低,表明生、醋甘遂及其提取物对癌性腹水模型大鼠的损伤可起到一定的缓解作用,通过对正常组动物与模型组动物的比较,生、醋甘遂在正常动物上表现出一定的毒性损伤作用,而在“有故”模型动物上,毒性作用没有加深,反而表现出一定的治疗作用,验证了中医临床“有故无殒”的思想。其中模型生粉组和模型醋粉组作用最为显著,且两组间无显著性差异。推测甘遂醋炙后毒性大大降低的同时,其对癌性腹水模型大鼠症状的改善作用得以保留。甘遂醋炙前后的功效变化在后续实验

中另做观察。

中医临床应用甘遂多为炮制后入丸散用^[1],表明粉末状态更接近甘遂临床应用状态。但石油醚、乙酸乙酯等有机溶剂对饮片粉末细胞渗透性较差,不能较完全地提取其内容物,因此,醋甘遂粉末不宜作为被提药物状态直接应用乙酸乙酯等有机溶剂。为便于开展醋甘遂深入的物质基础研究,故利用具强渗透性特点的乙醇预先对甘遂粉末进行提取。文献提示可采用醇提+水提的方式模拟粉末^[7],故本实验设置生、醋甘遂粉末及提取物组,为后续研究提供依据。本实验采用的癌性腹水模型符合中医“臌胀”范畴,且相对造模周期短、成模率高、存活率高、稳定性强^[5],可模拟临床肿瘤腹水患者进行试验。但由于灌胃给药方式的局限,甘遂对模型大鼠皮肤、口腔黏膜等的刺激作用不易观察,不能较全面评价其醋炙前后在模型大鼠上的毒性作用差异。后续研究将以此为切入点,以期更好地阐述甘遂临床多醋炙的合理性,为醋甘遂临床安全有效应用提供实验依据。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:88.
[2] 张秀娟,陆童,杨波,等. 中药甘遂致小鼠肝脏氧化损伤的机制研究[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(4):63-65.
[3] 杨艳菁,颜晓静,张丽,等. 醋炙降低甘遂乙酸乙酯部位致小鼠肝脏氧化损伤机制研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(12):1966-1971.
[4] 高兰,颜晓静,李征军,等. 醋炙降低甘遂对小鼠胃肠道氧化损伤作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(10):257-260.

[5] 曹亮亮,王文晓,张丽,等. 基于“有故无殒”思想的醋甘遂毒性研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(16):3249-3255.
[6] 张丽,束晓云,唐于平,等. 醋甘遂饮片炮制工艺研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(6):681-684.
[7] 曹亮亮,王文晓,张丽,等. 醋甘遂不同提取部位对癌性腹水大鼠泻水逐饮功效比较研究[J]. 中草药,2015,46(17):2593-2598.
[8] 尹述平. 疏肝健脾利水活血治疗肝硬化腹水疗效观察[J]. 四川中医,2015,33(12):126-128.
[9] 刘淑刚,史会娟,李晶. 癌性腹水的中药外治法[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(9):1065-1066.
[10] 赵杰. 孙桂芝教授治疗癌性胸腹水五法探析[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(9):1649-1650.
[11] 孙蓉,杨倩,黄伟,等. 肝功能相关指标在中药肝毒性损伤中作用与毒性相关程度分析[J]. 中药药理与临床,2008,24(6):82-84.
[12] 朱敏丰. 地黄多糖对局灶性脑缺血小鼠线粒体过氧化损伤的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(2):40-43.
[13] 刘菊燕,巢建国,谷巍,等. 茅苍术提取物含药血清对大鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中成药,2015,37(7):1585-1588.
[14] 王文晓,杨艳菁,曹亮亮,等. 醋炙对甘遂3种三萜类成分的影响及肠上皮细胞的毒性[J]. 中成药,2015,37(5):1045-1049.
[15] 徐国文. 肝硬化腹水有出血倾向应慎用甘遂[J]. 上海中医药杂志,1995(5):35.
[16] 周宜,陈钢,夏丽娜,等. 从《内经》有故无殒思想看中药毒性研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(5):342-343.

[责任编辑 刘德文]