

# 决明子乙醇提取物的亚慢性毒性研究

高 隋海霞<sup>1</sup> 刘海波<sup>1</sup> 支 媛<sup>1</sup> 汪会玲<sup>1</sup> 杨 华<sup>1</sup> 于 洲<sup>1</sup> 刘长喜<sup>2</sup>

(1. 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100021; 2. 国家食品药品监督管理局, 北京 100810)

**摘 要:**为观察决明子乙醇提取物的亚慢性毒性, 选用健康断乳 Wistar 大鼠 120 只, 随机分为 6 组 (1 个阴性对照组和 5 个剂量组), 每组 20 只, 雌雄各半, 分别以 5、15、25、35、45 g 生药量/kg BW 剂量掺入饲料, 喂养大鼠 90 d。结果表明, 决明子乙醇提取物各剂量组均使大鼠肾/体比、肝/体比比值升高, 肾、结肠、直肠、肠系膜淋巴结色素沉积, 肠系膜淋巴结反应性增生。15.0 g/kg BW 及以上剂量组脾/体比、白细胞计数升高, 结肠浅表性粘膜炎。25.0 g/kg BW 及以上剂量组动物体重增长缓慢, 食物利用率下降, 睾丸萎缩。作用靶器官: 肾、结肠、直肠、肠系膜淋巴结、睾丸。本实验条件下, 决明子乙醇提取物最小毒副作用剂量为 5.0 g/kg BW, 按 100 倍安全系数计算, 折合人体日摄入量为 3 g, 小于药典规定的日最小摄入 9 g 的限量要求。本研究表明决明子作为保健食品原料长期大量摄入存在一定安全隐患, 应限制使用剂量和服用期限, 不宜列入“既是食品又是药品的物品名单”。

**关键词:**决明; 营养保健品; 毒理学; 毒性试验

## A 90-day subchronic toxicity study on Semen Cassiae ethanol extract

Gao Peng, Sui Haixia, Liu Haibo, Zhi Yuan, Wang Huiling, Yang Hua, Yu Zhou, Liu Changxi

(National Institute for Nutrition and Food Safety, Chinese CDC, Beijing 100021)

**Abstract:** A study was conducted in rats to observe the subchronic toxicity of ethanol extract of Semen Cassiae. 120 Wistar rats were randomly divided into 6 groups (i. e. the negative control group and five treatment groups), and each group consisted of 10 males and 10 females. The animals were given the extract mixed into the fodder of the concentration of 5, 15, 25, 35, 45 g crude herbal medicine/kg BW for 90 days. The results showed that the ethanol extract of Semen Cassiae increased the ratio of kidney/body weight and liver/body weight, made pigment sediment in kidney, colon, rectum, mesenteric lymph nodes and testicle, and reactive hyperplasia of mesenteric lymph nodes. In 15.0 g/kg BW and above dose groups, The increases of spleen/body weight ratio and the number of WBC, and superficially catarrh in colon were found. In the 25.0 g/kg BW and higher groups, the body weight increased slowly, the food efficiency declined and the testicle shrank. The target organ were kidney, colon, rectum, mesenteric lymph nodes and testicle. The results indicated that the observed adverse effect level of Semen Cassiae ethanol extract was 5.0 g crude herbal medicine/kg BW, and ADI is less than 3.0 g/kg if deduced from rats to human, according to 100 times safety coefficient. This ADI was far below the 9.0 g of suggested dose agreed by codex. When the Semen Cassiae, was used as a component of health food, the dose and term of taking Semen Cassiae should be restricted due to its safety risk, and it may be irrational to list Semen Cassiae on the materials of health food.

**Key Words:** CASSIA OBUSIFOLIA; Dietary Supplements; Toxicology; Toxicity Tests

决明子为豆科植物决明或小决明的成熟种子, 是一味常用中草药, 人体推荐用量是 9~15 g/d (煎汤),<sup>[1]</sup> 有清热明目、润肠通便、降压、降血脂、抑菌、

调节免疫等作用, 并已被纳入卫生部颁布的“既是食品又是药品名单”中。

民间有食用决明子药膳粥的习俗, 把 10~15 g

基金项目: 国家“十五”科技攻关项目 (2001BA804A06)

作者简介: 高 女 助理研究员

This work was supported by the Grant from National Science and Technology Program Funds of Ministry of Science and Technology, China. (2001BA804A06)

决明子煎汁、去渣,放入 50 g 粳米煮粥,加入适量冰糖后当日食用。适用于高血压、高血脂症以及习惯性便秘等。

决明子的主要成分为蒽醌类物质(如大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、大黄酸、决明素等),但是对蒽醌的亚慢性和慢性毒性研究还很有限。为进一步较系统地研究决明子的毒性,我们在对急性毒性及遗传毒性研究的基础上,又进行了 90 d 喂养试验。

## 1 材料和方法

1.1 决明子浸膏的制备 将 150 kg 决明子破碎,得决明子原料 147.5 kg,投入 3T 小提取机中,加 8 倍量(1 200 L)的 80%乙醇,加热煮沸,回流提取 2 h,两级过滤(50 μm、25 μm);向残渣再加 8 倍量(1 200 L)的 80%乙醇,加热煮沸,回流提取 1.5 h,两级过滤(50 μm、25 μm)。合并两次滤液,于 60 以下减压浓缩至 Brix = 50 时,药膏体积小,已无法继续进行浓缩,出膏 17.7 L(即生药量 8.33 g/mL),灭菌,供试验用。提取物为棕色膏状物,浸膏比重为 1.18 g/mL,即 1 kg 生药可提取 141.6 g 浸膏。

1.2 实验动物 选用中国药品生物制品检定所实验动物中心提供的 Wistar 大鼠,批准号:SCK11-00-0010。动物购入后适应 3 d 开始试验。

1.3 仪器和试剂 国产 TECHNICON RA-1000 全自动生化分析仪,日本产 NIHON KOHDEN MEK-6318K 全自动血球计数仪,日本产 SAKURA 脱水机、包埋机、封片机,英国产 SHANDON 石蜡切片机,德国产 LEICA 染色机。生化试剂由北京中生试剂公司提供,血球稀释液及溶血液由上海东湖仪器试剂科技有限公司提供。

1.4 设计及分组 药典中决明子人体推荐量为 9~15 g/d,即最大剂量为 0.25 g 生药量/kg BW。用体重 70~90 g 大鼠 120 只,按体重随机分为 6 组,即 1 个对照组和 5 个受试物剂量组(5、15、25、35、45 g 生药量/kg BW,相当于人体推荐量的 40、60、100、140、180 倍),每组 20 只,雌雄各半。饲料摄入量按 8 g/100 g BW 折算,决明子浸膏分别按 0.9%、2.6%、4.4%、6.2%、8.0% 的比例掺入基础粉料,同时在基础粉料中还掺入受试物用量 20% 的酪蛋白。

1.5 步骤 对照组喂饲基础粉料,受试物组喂饲掺入不同比例受试物的粉料,连续观察 90 d,记录大鼠进食量、体重。试验期间动物单笼喂养,自由饮食。于试验中期(第 45 天)取动物尾血测血常规及生化指标;末期(第 90 天)取动物尾血测血常规,断头取血测生化指标,并解剖动物做病理组织检查。

## 2 结果与讨论

2.1 喂养决明子提取物 90 d 对大鼠生长状况及食物利用率的影响 以 5、15、25、35、45 g/kg BW 剂量的决明子提取物掺入饲料喂养大鼠 90 d,各组动物未出现拒食现象,从试验开始,喂养决明子的大鼠随剂量增加,动物的排便次数、饮水量及尿量均明显增加,尿液为深褐色,在 25、35、45 g/kg BW 剂量组表现最明显,但未观察到有稀便现象,试验进行 60 d 以后,大鼠的排便次数、饮水量、尿量的异常改变均有所缓解。可能是试验动物对决明子产生了一定的耐受性的结果。

45 g/kg BW 剂量组动物于试验第 45 天取尾血后当日夜里死亡 3 只,于试验第 65 天夜里死亡 1 只。死亡动物均体质瘦弱,解剖可见肾脏外观色泽普遍发暗。因死亡时间较长,组织已部分发生自溶,故未做病理组织检查。

另据其它学者的实验研究报告,决明子水煎剂对大鼠具有明显的泻下作用。对肠蠕动和排便的影响研究表明,决明子在 6.9 g/kg BW 时加强肠蠕动,而小剂量决明子的作用不明显。在 13.8 g/kg BW 时,决明子能使排便次数明显增加,但未观察到稀便现象。<sup>[1]</sup>

决明子含有大黄素、大黄酚、大黄酸等成分,是决明子泻下作用的主要原因。泻下作用的有效成分可能为相当于番泻甙 A 的大黄酚蒽酮甙。日本学者证实纯叶决明素、纯叶素、大黄酚、大黄素甲醚对 15 羟基前列腺素脱氢酶有弱的抑制作用,因而减缓了具有利尿作用的前列腺素的代谢,使利尿作用延长。<sup>[1]</sup>

表 1 喂养决明子提取物 90 d 对大鼠食物利用率的影响( $\bar{x} \pm s$ ) g

性别	剂量 g/kg BW	动物数	体重增量	总进食量	食物利用率 %
雄	0	10	327.0 ± 16.9	2051.4 ± 272.1	16.4 ± 0.6
	5	10	338.3 ± 26.0	2027.8 ± 86.5	16.7 ± 1.0
	15	10	342.2 ± 37.3	2080.8 ± 101.2	16.4 ± 1.2
	25	10	300.6 ± 29.6 <sup>(1)</sup>	2031.2 ± 90.4	14.8 ± 1.4 <sup>(2)</sup>
	35	10	270.3 ± 26.6 <sup>(2)</sup>	2048.5 ± 162.8	13.2 ± 0.9 <sup>(2)</sup>
雌	45	7	238.7 ± 65.2 <sup>(2)</sup>	2051.4 ± 272.1	13.0 ± 1.9 <sup>(2)</sup>
	0	10	177.6 ± 16.2	1590.3 ± 138.1	11.2 ± 1.1
	5	10	190.8 ± 15.2	1585.5 ± 46.5	12.0 ± 0.8
	15	10	178.5 ± 15.2	1573.0 ± 93.5	11.3 ± 0.7
	25	10	160.1 ± 14.2 <sup>(1)</sup>	1543.0 ± 115.1	10.4 ± 0.9 <sup>(1)</sup>
	35	10	159.9 ± 17.3 <sup>(1)</sup>	1730.5 ± 112.3 <sup>(2)</sup>	9.2 ± 0.9 <sup>(2)</sup>
	45	9	156.8 ± 11.0 <sup>(2)</sup>	1832.3 ± 135.0 <sup>(2)</sup>	8.6 ± 0.4 <sup>(2)</sup>

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。

由表 1、图 1、图 2 可见,雄性与雌性动物 25、35、45 g/kg BW 剂量组从实验第 2 周开始体重增长均明

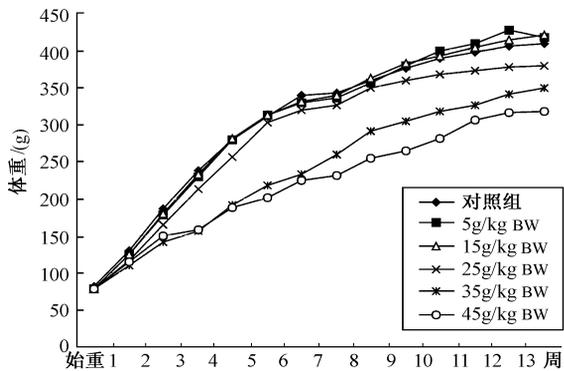


图1 喂养决明子提取物90 d对雄性大鼠生长曲线的影响

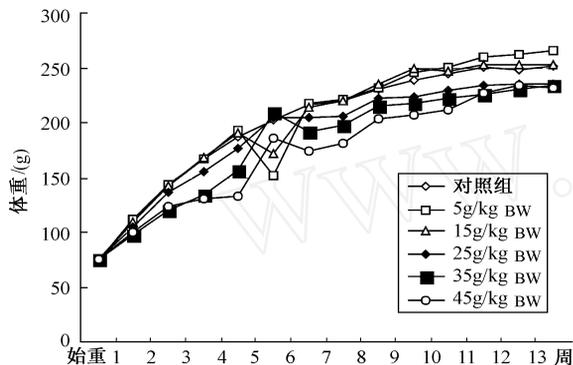


图2 喂养决明子提取物90 d对雌性大鼠生长曲线的影响

显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 这种差异一直保持到实验结束。除雌性动物 35、45 g/kg BW 剂量组的总进食量高于对照组 ( $P < 0.05$ ) 外, 其他剂量组的总进食量与对照组比较差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。雄性与雌性动物 25、35、45 g/kg BW 剂量组总食物利用率均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

在本研究中, 由于体重增长减缓最终导致总食物利用率下降, 并呈现一定的剂量—反应关系。动物体重增长减缓主要是由于决明子的泻下作用, 减少了肠道对营养物质的吸收并增加了营养物质排泄。

2.2 喂养决明子提取物 90 d 对大鼠血常规及血生化指标的影响 由表 2~6 可见, 试验第 45 天及第 90 天时, 雄性与雌性各剂量组动物白细胞计数多高于对照组, 有些剂量组同时伴有淋巴细胞降低, 中性细胞升高。

Richard B. Russell 1991 年进行 13 周喂养试验研究决明子的毒性, 饲料中掺入 0.15%、0.50%、1.50%、5.0% 的决明子, 喂饲大鼠 13 周。结果表明大鼠出现排便次数增加, 体重增长减缓, 骨髓增生 (伴有外周血白细胞增多、血小板增多) 和轻度贫血, 肠系膜淋巴结均出现淋巴增生和/或组织细胞增多病, Richard 提出的决明子的最大无作用剂量小于 0.15%。<sup>[3]</sup>

Dugan 在 1990 年曾用大鼠对决明子进行 9 d 短期喂养试验, 连续观察毒性反应, 随着决明子剂量的增加, 大鼠体重、饲料进食量及饮水量减少。但是作者未提及喂养过程中动物的排便情况。当饲料中决明子的含量 8% 时, 可见大鼠睾丸中精子减少, 骨髓减轻、骨髓嗜多染红细胞减少、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比值增加等。<sup>[5]</sup>

据中药大辞典介绍, 以复方决明子滴眼液对小鼠肌肉注射, 连续注射 5 d 后, 外周血白细胞计数明显增加;<sup>[4]</sup> 谢宝忠等对大鼠及家兔局部滴眼, 连续 40 d, 与对照组比较一般体征、摄食、大小便、均无特殊变化, 眼结膜、眼球及眼球周围组织无红肿、充血, 但外周血白细胞计数有一定增加。<sup>[1]</sup>

因此, 决明子对白细胞计数的影响机制可能非常复杂, 白细胞计数的增加除考虑与肠道的病变有关外, 还有可能是机体免疫系统对决明子发生应答反应的结果, 在本研究中, 尚不能分清哪种因素起了主要的作用, 还有待进一步的研究。

此外, 试验第 45 天, 15 g/kg BW 以上剂量组的香草转氨酶, 25 g/kg BW 以上剂量组的尿素氮高于

表2 喂养决明子提取物对大鼠血液学检查结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

性别	剂量 g/kg BW	动物 数	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )		红细胞计数 ( $\times 10^{12}/L$ )		血红蛋白 (g/L)	
			45 d	90 d	45 d	90 d	45 d	90 d
雄	0	10	23.33 $\pm$ 7.43	21.92 $\pm$ 5.85	7.74 $\pm$ 2.57	9.60 $\pm$ 0.47	150.0 $\pm$ 15.8	155.7 $\pm$ 6.9
	5	10	32.48 $\pm$ 8.12 <sup>(1)</sup>	25.14 $\pm$ 7.84	8.65 $\pm$ 0.56	9.57 $\pm$ 0.82	155.3 $\pm$ 7.8	159.5 $\pm$ 15.4
	15	10	28.76 $\pm$ 9.12	36.47 $\pm$ 24.94 <sup>(1)</sup>	8.45 $\pm$ 0.43	9.07 $\pm$ 0.47	151.2 $\pm$ 11.8	154.1 $\pm$ 11.0
	25	10	27.85 $\pm$ 4.53	58.82 $\pm$ 20.92 <sup>(2)</sup>	8.54 $\pm$ 0.59	9.16 $\pm$ 0.58	149.1 $\pm$ 9.0	152.8 $\pm$ 12.8
	35	10	40.32 $\pm$ 14.20 <sup>(2)</sup>	42.10 $\pm$ 20.34 <sup>(2)</sup>	8.30 $\pm$ 0.65	9.35 $\pm$ 0.49	145.1 $\pm$ 9.3	150.9 $\pm$ 7.7
	45	10	40.08 $\pm$ 15.36 <sup>(2)</sup>	56.04 $\pm$ 16.52 <sup>(2)</sup>	7.58 $\pm$ 1.43	9.05 $\pm$ 0.86	136.6 $\pm$ 10.8	146.4 $\pm$ 6.3
雌	0	10	19.53 $\pm$ 3.71	22.50 $\pm$ 9.77	8.60 $\pm$ 0.72	9.02 $\pm$ 0.74	148.7 $\pm$ 14.6	150.4 $\pm$ 12.6
	5	10	27.73 $\pm$ 10.48 <sup>(1)</sup>	18.54 $\pm$ 3.55	8.03 $\pm$ 0.49	9.38 $\pm$ 0.67	143.7 $\pm$ 11.4	161.7 $\pm$ 7.4
	15	10	25.22 $\pm$ 9.82	27.07 $\pm$ 8.82	8.22 $\pm$ 0.78	9.47 $\pm$ 0.26	146.9 $\pm$ 12.2	165.3 $\pm$ 4.8
	25	10	30.17 $\pm$ 15.08 <sup>(2)</sup>	44.09 $\pm$ 16.47 <sup>(2)</sup>	8.34 $\pm$ 0.56	8.90 $\pm$ 0.38	149.7 $\pm$ 9.9	152.8 $\pm$ 6.8
	35	10	44.33 $\pm$ 17.39 <sup>(2)</sup>	49.10 $\pm$ 6.90 <sup>(2)</sup>	7.57 $\pm$ 0.54	8.82 $\pm$ 0.44	132.9 $\pm$ 11.4	149.8 $\pm$ 7.4
	45	10	40.23 $\pm$ 13.67 <sup>(2)</sup>	56.76 $\pm$ 14.28 <sup>(2)</sup>	7.26 $\pm$ 2.38	8.37 $\pm$ 0.72	145.8 $\pm$ 10.9	150.7 $\pm$ 7.4

注: 与对照组比较, (1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。

表3 喂养决明子提取物对大鼠白细胞及其分类的影响( $\bar{x} \pm s$ )

%

性别	剂量 g/kg BW	动物数	淋巴细胞		中性细胞		其他细胞	
			45 d	90 d	45 d	90 d	45 d	90 d
雄	0	10	63.8 ±22.1	66.3 ±13.2	24.5 ±19.5	12.5 ±11.0	11.7 ±5.4	21.2 ±5.8
	5	10	69.1 ±11.7	58.5 ±18.4	14.7 ±10.9	23.9 ±16.8	16.2 ±3.4	17.6 ±7.4
	15	10	64.7 ±19.5	67.9 ±13.6	22.6 ±19.2	14.4 ±16.5	12.7 ±3.2	16.8 ±5.0
	25	10	70.3 ±13.5	47.4 ±18.6 <sup>(2)</sup>	19.0 ±13.0	38.5 ±23.9 <sup>(2)</sup>	10.7 ±2.3	14.1 ±7.5
	35	10	57.8 ±12.2	46.0 ±13.5 <sup>(2)</sup>	31.0 ±14.6	41.4 ±15.5 <sup>(2)</sup>	11.2 ±3.2	12.6 ±3.5
	45	10	51.6 ±10.0	33.1 ±12.6 <sup>(2)</sup>	38.7 ±11.5 <sup>(1)</sup>	59.0 ±12.6 <sup>(2)</sup>	9.7 ±2.9	7.9 ±1.9
雌	0	10	70.5 ±13.9	60.6 ±14.6	18.5 ±11.9	20.8 ±14.6	11.0 ±2.6	18.6 ±4.7
	5	10	69.2 ±14.5	67.4 ±12.8	16.2 ±14.8	17.4 ±12.2	14.6 ±3.2	15.3 ±3.2
	15	10	58.8 ±10.4	67.8 ±5.2	29.2 ±11.5	17.4 ±5.1	12.1 ±2.4	14.9 ±2.5
	25	10	67.0 ±13.0	55.5 ±19.6	18.1 ±15.6	30.3 ±22.7	14.9 ±3.6	14.3 ±6.5
	35	10	59.0 ±18.0	47.7 ±7.7 <sup>(1)</sup>	28.6 ±17.6	43.1 ±7.5 <sup>(2)</sup>	12.4 ±2.7	9.2 ±2.7
	45	10	53.5 ±15.6 <sup>(1)</sup>	45.9 ±6.9 <sup>(1)</sup>	35.9 ±18.5 <sup>(1)</sup>	41.6 ±11.0 <sup>(2)</sup>	10.6 ±4.6	12.6 ±7.9

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。表4 喂养决明子提取物对大鼠生化检验结果的影响( $\bar{x} \pm s$ )

性别	剂量 g/kg BW	动物数	谷草转氨酶 U/L		谷丙转氨酶 U/L		总蛋白 g/L	
			45 d	90 d	45 d	90 d	45 d	90 d
雄	0	10	188.6 ±17.4	236.7 ±33.9	37.0 ±3.3	53.2 ±6.5	66.5 ±4.3	63.5 ±2.8
	5	10	189.0 ±20.5	198.3 ±20.7	39.7 ±5.4	61.3 ±32.0	65.9 ±2.4	66.1 ±3.8
	15	10	221.2 ±17.6 <sup>(2)</sup>	247.9 ±84.8	42.7 ±4.8 <sup>(1)</sup>	58.9 ±18.1	69.3 ±2.3	65.0 ±2.8
	25	10	205.2 ±25.9	209.4 ±55.4	41.0 ±5.2	47.9 ±10.3	71.5 ±2.2	65.1 ±2.8
	35	10	178.1 ±33.7	183.9 ±19.2	38.5 ±9.2	42.9 ±10.0	69.2 ±3.5	63.7 ±1.8
	45	10	310.7 ±104.0 <sup>(2)</sup>	161.8 ±13.6	52.9 ±14.5 <sup>(2)</sup>	44.2 ±14.4	70.6 ±8.8	68.2 ±1.1
雌	0	10	181.2 ±37.2	164.7 ±26.3	37.4 ±6.7	37.2 ±8.5	71.5 ±3.5	58.7 ±18.2
	5	10	197.6 ±27.0	152.7 ±17.3	41.1 ±7.0	42.5 ±6.5	74.3 ±5.8	65.9 ±2.1
	15	10	213.0 ±48.0 <sup>(1)</sup>	161.0 ±44.3	39.6 ±9.3	45.7 ±10.6	73.8 ±3.0	67.8 ±2.7
	25	10	213.8 ±31.8 <sup>(1)</sup>	158.7 ±29.3	37.6 ±5.8	38.5 ±6.1	72.8 ±2.4	67.5 ±2.2
	35	10	207.8 ±29.2 <sup>(1)</sup>	171.9 ±40.7	39.0 ±10.1	41.4 ±6.5	71.0 ±2.9	66.3 ±3.7
	45	10	256.4 ±67.6 <sup>(2)</sup>	148.5 ±20.5	45.3 ±13.9	35.7 ±4.3	69.8 ±4.7	67.5 ±1.7

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。表5 喂养决明子提取物对大鼠生化检验结果的影响( $\bar{x} \pm s$ )

性别	剂量 g/kg BW	动物数	白蛋白 g/L		血糖 mmol/L		尿素氮 mmol/L	
			45 d	90 d	45 d	90 d	45 d	90 d
雄	0	10	32.5 ±1.6	35.9 ±0.8	3.68 ±0.61	5.91 ±0.44	5.13 ±0.74	5.73 ±0.71
	5	10	32.4 ±1.0	36.6 ±1.0	3.86 ±0.89	6.40 ±0.52	5.25 ±0.74	6.46 ±1.00
	15	10	33.4 ±0.8	35.1 ±1.2	3.13 ±0.37	6.10 ±0.60	5.49 ±0.94	5.95 ±1.44
	25	10	33.7 ±1.2	34.3 ±2.2	2.62 ±0.51	5.16 ±0.39	6.10 ±1.27 <sup>(1)</sup>	5.83 ±0.82
	35	10	31.4 ±1.8	34.1 ±1.3	3.46 ±0.97	4.87 ±0.59	7.91 ±2.49 <sup>(2)</sup>	6.44 ±0.81
	45	10	30.2 ±3.5	35.3 ±1.0	1.55 ±0.65	4.76 ±0.46	11.03 ±4.60 <sup>(2)</sup>	7.12 ±2.17
雌	0	10	35.9 ±1.4	37.8 ±0.8	2.51 ±0.62	5.10 ±0.19	5.67 ±1.00	7.52 ±0.93
	5	10	36.9 ±1.6	37.9 ±0.9	2.80 ±0.76	5.77 ±0.54	6.23 ±0.63	7.63 ±0.80
	15	10	36.8 ±0.9	38.4 ±1.1	2.10 ±0.60	5.86 ±0.69	6.04 ±0.98	6.53 ±0.91
	25	10	35.2 ±2.2	37.2 ±1.3	3.74 ±1.14	6.30 ±0.49	6.55 ±1.58	6.83 ±1.03
	35	10	33.0 ±1.5	36.4 ±1.3	3.01 ±0.76	5.81 ±0.36	8.85 ±1.12 <sup>(2)</sup>	7.75 ±1.65
	45	10	31.6 ±1.9	36.4 ±0.8	3.49 ±0.95	6.34 ±0.61	10.67 ±4.23 <sup>(2)</sup>	8.37 ±0.70

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。表6 喂养决明子提取物对大鼠生化检验结果的影响( $\bar{x} \pm s$ )

性别	剂量 g/kg BW	动物数	肌酐 $\mu\text{mol/L}$		甘油三酯 mmol/L		胆固醇 mmol/L	
			45 d	90 d	45 d	90 d	45 d	90 d
雄	0	10	83.0 ±9.6	86.8 ±12.3	1.67 ±0.26	1.18 ±0.32	1.71 ±0.15	1.53 ±0.16
	5	10	74.4 ±11.0	83.1 ±11.6	1.01 ±0.39 <sup>(2)</sup>	1.08 ±0.42	1.50 ±0.18	1.76 ±0.18
	15	10	74.8 ±10.7	68.5 ±14.6	1.43 ±0.41	1.15 ±0.38	1.81 ±0.23	1.74 ±0.23
	25	10	86.5 ±10.1	82.6 ±10.6	1.47 ±0.23	0.95 ±0.14	1.90 ±0.17	1.67 ±0.16
	35	10	98.7 ±17.9	90.7 ±18.4	1.30 ±0.27 <sup>(1)</sup>	1.45 ±0.24	1.74 ±0.24	1.57 ±0.23
	45	10	88.4 ±12.0	67.2 ±8.3	1.00 ±0.39 <sup>(2)</sup>	1.33 ±0.31	1.59 ±0.41	1.61 ±0.17
雌	0	10	91.2 ±24.5	78.1 ±15.4	1.96 ±0.46	1.06 ±0.29	1.80 ±0.19	1.66 ±0.25
	5	10	85.8 ±10.9	82.6 ±17.1	1.52 ±0.24 <sup>(1)</sup>	1.52 ±0.27	1.70 ±0.26	1.70 ±0.18
	15	10	87.1 ±21.3	65.3 ±13.5	1.68 ±0.39	1.45 ±0.34	1.86 ±0.28	1.62 ±0.13
	25	10	90.0 ±10.0	71.3 ±14.3	1.52 ±0.44 <sup>(1)</sup>	1.36 ±0.55	1.97 ±0.20	1.67 ±0.15
	35	10	84.4 ±6.4	74.9 ±15.9	1.50 ±0.34 <sup>(2)</sup>	1.26 ±0.32	1.98 ±0.27	1.73 ±0.27
	45	10	79.5 ±28.1	80.8 ±10.2	1.02 ±0.30 <sup>(2)</sup>	1.85 ±0.40	1.66 ±0.39	1.67 ±0.29

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。

表7 喂养决明子提取物对大鼠脏器比的影响( $\bar{x} \pm s$ )

%

性别	剂量 g/kg BW	动物数	胸腺/体	心/体	肝/体	脾/体	肾/体
雄	0	10	0.11 ± 0.04	0.35 ± 0.02	2.64 ± 0.13	0.16 ± 0.02	0.62 ± 0.03
	5	10	0.09 ± 0.04	0.33 ± 0.04	2.68 ± 0.18	0.16 ± 0.02	0.69 ± 0.04 <sup>(2)</sup>
	15	10	0.08 ± 0.04	0.34 ± 0.03	2.91 ± 0.07 <sup>(2)</sup>	0.18 ± 0.02	0.75 ± 0.03 <sup>(2)</sup>
	25	10	0.08 ± 0.03	0.38 ± 0.04	2.96 ± 0.14 <sup>(2)</sup>	0.23 ± 0.04 <sup>(2)</sup>	0.78 ± 0.05 <sup>(2)</sup>
	35	10	0.08 ± 0.01	0.39 ± 0.02 <sup>(1)</sup>	2.91 ± 0.17 <sup>(2)</sup>	0.23 ± 0.02 <sup>(2)</sup>	0.74 ± 0.04 <sup>(2)</sup>
	45	7	0.07 ± 0.01 <sup>(1)</sup>	0.38 ± 0.12 <sup>(2)</sup>	3.10 ± 0.39 <sup>(2)</sup>	0.23 ± 0.02 <sup>(2)</sup>	0.80 ± 0.13 <sup>(2)</sup>
雌	0	10	0.12 ± 0.03	0.39 ± 0.03	2.40 ± 0.13	0.21 ± 0.02	0.64 ± 0.03
	5	10	0.10 ± 0.02	0.38 ± 0.04	2.56 ± 0.11 <sup>(1)</sup>	0.21 ± 0.01	0.72 ± 0.04 <sup>(2)</sup>
	15	10	0.11 ± 0.02	0.40 ± 0.02	2.69 ± 0.10 <sup>(2)</sup>	0.23 ± 0.02 <sup>(1)</sup>	0.78 ± 0.06 <sup>(2)</sup>
	25	10	0.11 ± 0.02	0.43 ± 0.02 <sup>(2)</sup>	2.90 ± 0.21 <sup>(2)</sup>	0.27 ± 0.04 <sup>(2)</sup>	0.82 ± 0.05 <sup>(2)</sup>
	35	10	0.08 ± 0.03 <sup>(2)</sup>	0.45 ± 0.04 <sup>(2)</sup>	2.90 ± 0.11 <sup>(2)</sup>	0.28 ± 0.02 <sup>(2)</sup>	0.75 ± 0.07 <sup>(2)</sup>
	45	9	0.10 ± 0.03	0.45 ± 0.05 <sup>(2)</sup>	3.37 ± 0.30 <sup>(2)</sup>	0.34 ± 0.03 <sup>(2)</sup>	0.84 ± 0.05 <sup>(2)</sup>

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$ , (2)  $P < 0.01$ 。

对照组 ( $P < 0.05$ ), 有多个剂量组甘油三酯低于对照组 ( $P < 0.05$ )。试验第 90 天时, 各剂量组动物各项生化指标均未见异常。

试验第 45 和 90 两次检测的血糖值相差较大, 其原因可能是由于取血前撤食时间不同所致, 第 45 天是 16 h, 第 90 天是 12 h。

### 2.3 大体及组织学检查

2.3.1 脏器比 由表 7 可见, 决明子乙醇提取物使各剂量组大鼠肾/体比值、肝/体比值、15.0 g/kg BW 以上剂量组脾/体比值、25.0 g/kg BW 以上剂量组心/体比值升高 ( $P < 0.05$ )。脾/体比值、心/体比值升高的剂量组与体重增长减缓的剂量组基本一致, 可推测脾/体比值、心/体比值的升高与体重增长减缓有关。与此同时, 在 5.0、15.0 g/kg BW 剂量组对体重增长无影响的情况下, 肝/体比值、肾/体比值仍显著升高, 其原因不能完全以体重增长减缓来解释, 需进一步研究。

本研究中各剂量组动物胸腺/体比值均小于对照组, 雄性动物 45 g/kg BW 剂量组及雌性动物 35 g/kg BW 剂量组差异有显著性 ( $P < 0.05$ ), 但未观察到结构改变。王利民等连续 7 d 注射决明子水煎剂 15 g/kg, 可使小鼠胸腺萎缩, 结构改变显著, 但对脾脏结构无明显影响, 说明决明子对细胞免疫功能有一定的抑制作用。<sup>[1]</sup>

2.3.2 病理组织检查 由表 8~10 可见, 各剂量组与对照组比较肾脏外观色泽普遍发暗, 呈灰黑色, 切面未见明显异常, 个别动物出现肾盂扩张及肾盂肾炎。对照组和剂量组均有动物出现肾蛋白、血细胞管型, 但雄性动物 35、45 g/kg BW 剂量组病变程度比对照组严重。15 g/kg BW 以上剂量组均有动物出现结肠浅表性黏膜炎, 结肠明显肿胀, 浆膜充血, 且病变例数及程度均随剂量增加而加重。对照组和剂量组均有动物出现肠系膜淋巴结反应性增生, 但剂量

组病变发生例数及程度较对照组严重, 25 g/kg BW 以上剂量组均有动物出现肠系膜淋巴结囊样变, 且病变程度随剂量增加而加重。以上病变的发生考虑与相应区域肠道的病变有关。

表8 喂养决明子提取物对大鼠病理改变的影响

剂量 g/kg BW	肝点状 坏死	肝灶状 坏死	肾蛋白、血 细胞管型	肾盂 扩张	轻度肾 盂肾炎	肺出 血	心肌细 胞坏死
0	11/20	0/20	20/20	0/20	0/20	7/20	2/20
5	3/20	1/20	20/20	1/20	2/20	14/20	2/20
15	7/20	0/20	20/20	2/20	0/20	15/20	4/20
25	13/20	1/20	20/20	2/20	2/20	15/20	6/20
35	5/20	0/20	20/20	0/20	0/20	9/20	5/20
45	8/16	1/16	16/16	1/16	1/16	11/16	2/16

表9 喂养决明子提取物对大鼠病理改变的影响

剂量 g/kg BW	肾小管内 色素沉积	肠系膜淋巴 结内色素沉积	结肠黏膜固 有层色素沉积	直肠黏膜固 有层色素沉积
0	0/20	0/20	0/20	0/20
5	12/20	0/20	1/17	2/19
15	20/20	6/20	1/18	3/20
25	19/20	12/20	5/20	2/19
35	19/20	18/20	16/20	2/20
45	16/16	12/16	13/14	12/16

表10 喂养决明子提取物对大鼠病理改变的影响

剂量 g/kg BW	肠系膜淋巴 结反应性增生	肠系膜淋巴 结囊样变	结肠浅表性 黏膜炎	睾丸萎缩
0	2/16	0/20	0/20	0/10
5	10/20	0/20	0/17	0/10
15	16/18	0/20	1/18	0/10
25	19/19	2/19	8/20	1/10
35	19/20	3/20	13/20	1/10
45	16/16	5/16	11/14	2/6

本研究中, 各剂量组动物尿液为深褐色, 90 d 后肾脏外观色泽普遍发暗, 呈灰黑色, 且肾小管内、肠系膜淋巴结内、结肠和直肠黏膜固有层均出现色素沉积, 并随剂量增加显著加重, 而对照组未出现上述表现, 且周围组织未见病理损伤, 考虑与决明子本身

含有的色素有关,决明子中的色素通过肠道吸收进入血液再经肾脏从尿液排出体外,使色素沉积在肾小管内、肠系膜淋巴结内,同时食物残渣中的决明子色素通过巨噬细胞的吞噬作用、经过肠道排泄蓄积在结肠和直肠黏膜固有层内。

25 g/kg BW 以上剂量组部分动物出现睾丸萎缩,大体观查可见睾丸体积小,镜下可见曲精小管萎缩,间质增宽,纤维结缔组织增生,部分曲精小管内无各精细胞和精子,与有关报道的相符。<sup>[2]</sup> 睾丸萎缩可能与决明子的泻下作用有关。

对照组和剂量组均有少数动物出现肺出血、心肌细胞坏死,肝小叶内灶状坏死,部分动物肝小叶内点状坏死,但各组间不呈特异性分布。胸腺、脾、胃、十二指肠、卵巢、回肠未见明显病理改变。

#### 参考文献:

- [1] 郑虎占,黄泽宏,主编. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社,1997,1995-2009.
- [2] 黄泰康,主编. 常用中药成分与药理手册(上册)[M]. 北京:中国医药科技出版社,1999,890-894.
- [3] Voss K A, Brennecke L H. Toxicological and hematological effects of sicklepod (*Cassia obtusifolia*) seeds in Sprague-Dawley rats: a subchronic feeding study[J]. *Toxicol*, 1991, 29(11):1329-1336.
- [4] 江苏医学院. 中药大辞典(上册)[M]. 上海:科学技术出版社,1977,949.
- [5] Dugan G M, Gumbmann M R. Toxicological evaluation of sicklepod and black nightshade seeds in short-term feeding studies in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 1990, 28(2): 101-107.
- [6] 保健食品检验与评价技术规范(2003年版)[Z]. 2003-02-14.

[收稿日期:2004-05-19]

中图分类号:R15;TS218;R994.4 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2004)05-0410-06

## 农业部农药检定所文件 农药检(药政)[2004]22号

### 关于撤销甲胺磷等5种高毒农药产品登记的通知

各省、自治区、直辖市农药检定(管理)所(站):

根据农业部第322号公告精神,拟分阶段撤销含甲胺磷、对硫磷、甲基对硫磷、久效磷和磷胺等5种有机磷农药(以下简称甲胺磷等5种高毒有机磷农药)的产品登记,并自2007年1月1日起,全面禁止在农业上使用。现将有关事项通知如下:

1. 自2004年6月30日起,禁止在国内销售和使用含有甲胺磷等5种高毒有机磷农药的复配制剂产品。
  2. 自2005年1月1日起,撤销284个非原药生产企业含有甲胺磷等5种高毒有机磷农药制剂产品的登记(具体名单见附件1略),其中甲胺磷制剂产品94个,对硫磷制剂产品67个,甲基对硫磷制剂产品90个,久效磷制剂产品32个,磷胺制剂产品1个。相关农药生产企业应于2004年5月31日前办理变更登记。
  3. 自2005年1月1日起,甲胺磷等5种高毒有机磷农药原药生产企业的70个制剂产品的登记使用范围缩减为棉花、水稻、玉米和小麦4种作物(具体名单见附件2略),其中甲胺磷制剂产品26个,对硫磷制剂产品7个,甲基对硫磷制剂产品22个,久效磷制剂产品15个。相关农药生产企业应于2004年5月31日前办理变更登记。自2007年1月1日起,撤销其登记,并全面禁止在农业上使用,只保留部分生产能力用于出口。
  4. 含有甲胺磷等5种高毒有机磷农药临时登记制剂产品,其累计有效期满四年后不再续展。
- 请各省所及时将本通知及撤销登记产品名单通知到本辖区内的相关农药生产企业,采取有效措施抓好落实,确保《公告》各项规定顺利实施。