

闊葉大豆(金門產一條根)水粗萃取物 對大鼠 28 天餵食毒性作用

林文川¹ 柯裕仁² 吳岳文¹

中國醫藥學院¹藥理學科；²中國藥學研究所

台中

(2000 年 7 月 24 日受理，2000 年 8 月 17 日收校訂稿，2000 年 8 月 18 日接受刊載)

本實驗主要探討闊葉大豆(金門產一條根)水粗萃取物連續經口投予 28 天對雌、雄大鼠的毒性。闊葉大豆水粗萃取物的劑量為每天投予 1、2 或 3 g/kg。血液學檢查：雌鼠 3 g/kg 組出現平均紅血球容積增加的情形。血清生化學檢查：雌鼠 3 g/kg 組血中鈉、鉀離子濃度及麩氨酸草乙酸轉氨 活性增加，但總膽固醇、總蛋白、白蛋白、球蛋白、總膽紅素、肌酸酐及鎂離子濃度降低。雌鼠 2 g/kg 組也出現總膽紅素及鎂離子濃度下降的情形。尿液分析：雄鼠與雌鼠 3 g/kg 組尿液鉀離子量增加，雌鼠 3 g/kg 組蛋白尿增加。雄鼠 3 g/kg 組精囊重量萎縮，但並無實質上的病理組織變化。大鼠連續投予闊葉大豆水粗萃取，安全劑量在 2 g/kg 以下。

關鍵詞：闊葉大豆，一條根，28 日毒性。

前 言

鄭成功文誌記載「尋逾北南、祛風除濕、窒化癥、凡有斯土，未若浯島乙條根之宏效」，此說明「一條根」在金門是歷代流傳的藥用植物。解嚴後，金門發展觀光業，金門業者以「一條根」原植物或製成茶包及其它產品販賣，配合金門縣農試所輔導農民栽種的政策下，幾年下來金門「一條根」的產業有很好的發展。

柯裕仁等人對「一條根」類藥材來源進行調查採集研究¹，發現臺灣地區民間藥及中醫師常用之一條根是以豆科 Leguminosae 千筋拔屬 *Flemingia* 為主。而金門地區市面上銷售的「一條根」計有豆科 5 屬 6 種，石竹科 1 屬 1 種。其中以豆科大豆屬闊葉大豆 (*Glycine tomentella* Hayata) 及澎湖大豆 (*Glycine tomentella* (Labill.) Benth) 為主，其餘為混用充斥品。

金門縣農試所輔導農民栽種的「一條根」，經確認為屬於豆科植物的闊葉大豆 (*Glycine tomentella* Hayata)¹。查遍古今文獻，闊葉大豆相關的資料相當少。為確保使用者的安全，本研究進行闊葉大豆水粗萃取物對大鼠 28 天餵食毒性作用，以瞭解高劑量長期投予的毒性作用。

聯絡人：林文川，中國醫藥學院藥理學科，台中市學士路 91 號，電話：(04) 2053766 轉 8306，傳真：(04) 2053764，E-mail：wclin@mail.cmc.edu.tw

材料與方法

一、闊葉大豆水粗萃取物製備方法

所使用之闊葉大豆 (*Glycine tomentella* Hayata) 約三年生，於 2000 年 1 月間購自金門浯記一條根商行，並經本校中國藥學研究所生藥學組鑑定，標本也存放於該所。闊葉大豆乾品粉碎後每 10 公斤加 400 公升的水煎煮四小時，煎煮液過濾後，在 60 °C 下經減壓濃縮至濃度 332 mg/ml，而後存放於 -30 °C 備用。煎煮濃縮委由世華天然食品股份有限公司辦理，抽出率為 12.5 %。急性毒性試驗除外，臨用時以大鼠體重每 100 公克投與 1 ml 為準，將濃縮液稀釋至適當濃度使用。

二、動物

急性毒性試驗使用 SD 大鼠，雌、雄體重分別約為 170 公克及 167 公克。28 日餵食毒性試驗使用 SD 大鼠，雌鼠及雄鼠體重分別約為 194 公克及 185 公克。大鼠購自國科會動物中心。飼養室溫度控制在 23 °C，明、暗各十二小時的環境。使用福壽牌大鼠飼料，飲水經過逆滲透處理。

三、急性毒性試驗

雌、雄分開，每組大鼠十隻，實驗前絕食一晚，但不絕水。經口投予一次闊葉大豆水粗萃取物，最高劑量為 10 g/kg，投與體積為 3 ml/100 g body weight。觀察中毒症狀及記錄十四天內體重變化和死亡情形。一半致死劑量 (LD50) 依照 Lititchfield 及 Wilcoxon 二氏的方法計算²。

四、28 日餵食毒性試驗

雌、雄大鼠各分成四組，每組各十隻，分別經口投予闊葉大豆水粗萃取物 1、2、3 g/kg 及飲水，投與體積為 1 ml / 100g，28 天後將動物犧牲。

投藥期間每天觀察動物兩次，每週稱體重及攝食量一次，於投藥終了前以代謝籠收集 16 小時尿液作尿液分析。投藥終了，經一晚絕食後，在乙醚麻醉下，由腹腔動脈採血，供血液學及血清生化學檢查。取出主要臟器如腦、腦下垂體、胸腺、心臟、肝臟、肺臟、脾臟、腎臟、腎上腺、精囊、睪丸、前列腺、子宮、卵巢等，以冰冷生理食鹽水洗淨，吸乾水分稱重。主要臟器浸於 10 % 福馬林溶液，以供病理切片檢查用。

五、血液學檢查

使用全自動血液分析儀 (Sysmex F-800, Japan)，檢測項目含紅血球計數、血紅素、血球容積、平均紅血球容積 (MCV)，平均紅血球血紅素濃度 (MCHC)，平均紅血球血紅素量 (MCH)，血小板計數、白血球計數及分類、凝血 時間、活化部分凝血活 時間 (APTT)。

六、血清生化學檢查

使用生化自動分析儀 (Ciba-coming 550, USA) 測定，檢測項目包含麩氨酸草乙酸轉氨 (GOT)、麩氨酸丙氨基轉氨 (GPT)、乳酸去氫 (LDH)、 γ -麩氨醯轉移 (γ -GT)、鹼性磷酸 (ALP)、總膽固醇 (T-CHO)、三酸甘油酯、總蛋白、白蛋白、球蛋白、總膽紅素 (T-BIL)、葡萄糖、血中尿素氮 (BUN)、肌酸酐、尿酸、鈉、鉀、氯、鈣、磷。

七、尿液分析

使用尿液檢驗試紙 (Ames reagent strips for urinalysis; N-multistix SG-L; Japan)，測定酸鹼度、比重、蛋白質、尿膽素原、潛血、酮體、膽紅素、尿糖。另使用鈉 / 鉀 / 氯離子測定儀 (Shimadzu clinical ion meter CIN-104A; Japan) 測定尿中鈉、鉀、氯離子含量。

八、病理組織學檢查

主要臟器如胸腺、心臟、肝臟、肺臟、脾臟、腎臟、腎上腺、精囊、睪丸、前列腺、子宮、卵巢摘出後浸於 10 % 中性福馬林溶液。高劑量組及對照組的臟器固定後進行石臘包埋及切片製作，以蘇木青與伊紅染色法 (Hematoxylin and eosin stain) 染色，供病理檢查。發現有病理變化的該組織，中劑量組及低劑量組的組織全部進行病理切片檢查。

九、統計方法

本實驗所得之數據，均以單尾變異數分析 (one-way analysis of variance)，並進行 Dunnet 測試，以 P 值小於 0.05 認為有顯著差異。

結果與討論

金門產一條根乾品市價一公斤約 3000 元，而水抽出率約 12.5 %。一條根水粗萃取物 10 g/kg、1 g/kg、2 g/kg 及 3 g/kg 分別相當於乾品 80 g/kg、8 g/kg、16 g/kg 和 24 g/kg。

一、急性毒性試驗：

雌、雄大鼠各十隻，經口一次投予闊葉大豆水粗萃取物最高劑量為 10 g/kg，未有特殊症狀產生，也未見死亡情形，記錄 14 天體重也沒有明顯變化，此結果顯示闊葉大豆水粗萃取物的一半致死劑量 (LD50) 大於 10 g/kg。

二、28 日連續投予

(一) 體重變化

闊葉大豆水粗萃取物 28 天經口投予期間，雌、雄大鼠皆無死亡情形。如表 1 所示，闊葉大豆水粗萃取

物連續經口投與 28 天，對雌、雄大鼠攝食量無明顯改變。對雌鼠體重變化無影響。雄鼠 3.0 g/kg 組第二週的體重明顯高於對照組 (表 2)。

Table 1. Body weight changes in rats orally treated with crude aqueous extracts of *Glycine tomentella* (GTE) for 28 days.

Weeks	Body weight (g)			
	Control	GTE (g/kg/day)		
		1	2	3
Males				
Before	185.8 ± 5.2	188.5 ± 3.6	191.8 ± 5.2	189.5 ± 3.4
1	260.5 ± 6.4	261.4 ± 2.2	266.6 ± 6.1	265.7 ± 4.9
2	298.1 ± 8.8	305.8 ± 5.3	316.6 ± 9.1	324.2 ± 6.3*
3	331.6 ± 8.6	349.7 ± 8.0	349.7 ± 10.2	356.9 ± 7.7
4	358.1 ± 7.8	373.6 ± 10.8	376.0 ± 12.3	377.3 ± 10.8
Females				
Before	196.5 ± 3.3	192.2 ± 3.6	194.1 ± 1.7	199.2 ± 3.8
1	228.9 ± 3.6	225.1 ± 3.1	225.6 ± 3.5	225.4 ± 5.0
2	246.1 ± 3.9	244.1 ± 4.9	241.9 ± 4.5	245.4 ± 4.7
3	262.6 ± 4.4	262.5 ± 4.8	258.3 ± 5.4	261.3 ± 6.6
4	270.5 ± 4.5	270.7 ± 5.7	269.5 ± 5.9	260.8 ± 6.0

All values are means ± S.E. *p < 0.05 compared with control group.

Table 2. Mean food intake of rats orally treated with crude aqueous extracts of *Glycine tomentella* (GTE) for 28 days.

Week	Food intake (g)			
	Control	GTE (g/kg/day)		
		1	2	3
Male				
Before	24.4	25.6	26.2	26.8
1st	28.0	25.8	28.1	27.0
2nd	25.8	24.8	24.8	27.9
3rd	26.3	28.6	26.8	26.1
4th	27.3	27.9	26.5	26.9
Female				
Before	21.5	21.8	21.5	20.4
1st	23.7	20.6	18.8	19.2
2nd	21.5	22.0	20.7	23.2
3rd	21.7	22.4	22.6	22.6
4th	21.0	20.4	19.6	18.0

(二)血液學檢查

如表 3 所示，闊葉大豆水粗萃取物連續經口投與 28 天，對於雌鼠只有 3 g/kg 組的平均紅血球容積(MCV)高於對照組，餘皆無影響。由於對紅血球數目及血球容積沒有影響，單獨使平均紅血球容積上升，影響應屬輕微。

雖然雄鼠 2 g/kg 組的淋巴球比率減少、中性球比率增加，但卻不具用量反應關係。若以血球數計，淋巴球數目沒有影響，對照組、1 g/kg 組、2.0 g/kg 組及 3 g/kg 組淋巴球數目分別為 5.1 ± 0.5 、 4.9 ± 0.4 、 5.5

± 0.4 和 6.4 ± 0.4 ($10^3/\mu\text{L}$)；中性球數目 2 g/kg 組明顯增加，對照組、1 g/kg 組、2.0 g/kg 組及 3 g/kg 組中性球數目分別為 1.8 ± 0.2 、 1.7 ± 0.2 、 $2.8 \pm 0.2^{**}$ 、 2.4 ± 0.2 ($10^3/\mu\text{L}$)； $^{**}p < 0.01$ 。

Table 3. Hematological findings in rats treated orally with crude aqueous extracts of *Glycine tomentella* for 28 days.

Parameters		GTE (g/kg/day)			
		0	1	2	3
Erythrocytes ($10^6/\mu\text{L}$)	M	8.8 ± 0.5	9.2 ± 0.4	9.0 ± 0.4	10.7 ± 0.7
	F	9.4 ± 0.3	8.8 ± 0.3	9.5 ± 0.5	10.2 ± 0.5
Hemoglobin (g/dL)	M	14.8 ± 0.2	14.7 ± 0.3	15.5 ± 0.2	15.7 ± 0.2
	F	16.0 ± 0.2	15.6 ± 0.3	15.6 ± 0.2	16.0 ± 0.2
Hematocrit (%)	M	53.9 ± 3.6	55.0 ± 2.5	55.8 ± 2.1	65.6 ± 5.8
	F	54.0 ± 1.8	51.8 ± 2.0	55.7 ± 2.6	60.4 ± 3.2
MCV (μ^3)	M	61.0 ± 0.6	60.0 ± 0.4	57.6 ± 4.7	60.3 ± 3.0
	F	57.2 ± 0.4	59.2 ± 0.4	58.7 ± 0.4	$59.5 \pm 0.5^*$
MCH (pg)	M	17.4 ± 1.0	16.2 ± 0.5	18.3 ± 0.8	15.7 ± 1.6
	F	17.1 ± 0.5	18.0 ± 0.5	16.8 ± 0.8	16.1 ± 1.0
MCHC (%)	M	28.0 ± 1.8	30.0 ± 3.3	27.9 ± 0.8	28.7 ± 6.3
	F	29.9 ± 0.9	30.4 ± 0.7	28.3 ± 1.2	27.1 ± 1.8
Platelets ($10^4/\mu\text{L}$)	M	125.7 ± 6.8	138.4 ± 7.8	147.4 ± 8.8	136.3 ± 7.1
	F	155.3 ± 7.7	139.7 ± 12.8	163.1 ± 7.2	156.4 ± 9.0
Leukocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	M	6.9 ± 0.6	6.5 ± 0.6	8.3 ± 0.5	8.6 ± 0.4
	F	7.9 ± 0.4	6.4 ± 0.3	6.4 ± 0.5	8.1 ± 0.6
Lymphocytes (%)	M	73.4 ± 1.1	75.0 ± 1.2	$65.7 \pm 2.5^*$	73.6 ± 2.4
	F	75.3 ± 2.2	76.5 ± 1.9	76.5 ± 1.2	70.4 ± 1.8
Seg. Neu (%)	M	26.6 ± 1.1	25.0 ± 1.2	$34.3 \pm 2.5^*$	27.4 ± 2.3
	F	25.7 ± 2.2	24.3 ± 2.0	24.1 ± 1.3	28.4 ± 2.1
PT (sec)	M	14.0 ± 0.2	14.5 ± 0.7	13.7 ± 0.1	13.4 ± 0.0
	F	12.7 ± 0.1	13.3 ± 0.2	12.8 ± 0.1	13.1 ± 0.3
APTT (sec)	M	35.7 ± 1.6	38.1 ± 1.5	39.5 ± 3.0	39.2 ± 1.8
	F	41.4 ± 1.0	38.0 ± 2.6	44.3 ± 8.9	40.9 ± 2.1

All values are means \pm S.E. * $p < 0.05$ compared with control group.

M: male; F: female; Seg, Neu: segmented neutrophil

(三)血清生化學檢查

如表 4 所示，闊葉大豆水粗萃取物連續經口投與 28 天，對雄鼠血清生化值皆無影響。對雌鼠闊葉大豆水粗萃取物 3 g/kg 組，可增加麩氨酸草乙酸轉氨酶的活性、及鈉、鉀離子濃度，降低總膽固醇、總蛋白質、白蛋白、球蛋白、總膽紅素、肌酸酐及鎂離子的濃度。2 g/kg 組可降低總膽紅素及鎂離子的濃度。

闊葉大豆水粗萃取物高劑量 (3 g/kg)，對雌鼠肝 (總膽固醇、白蛋白、總膽紅素)、腎功能 (肌酸酐、鈉、鉀離子) 的血清生化指標有影響。麩氨酸草乙酸轉氨酶除肝臟外，也存在於心臟、腎臟、骨骼肌及腦部，並不是肝臟特有的³，因此雌鼠 3 g/kg 組的麩氨酸草乙酸轉氨酶活性上升，不能推斷是來自肝臟的傷害，何況在肝臟較特有的麩氨酸丙氨基轉氨酶活性並未上升。球蛋白主要來自免疫細胞的合成⁴，雌鼠 3 g/kg 組球蛋白含量減少，闊葉大豆水粗萃取物高劑量對免疫功能的影響有待進一步探討。

肝臟損傷時血中膽紅素的含量會上升³，闊葉大豆水粗萃取物在劑量 2 g/kg 以上時血中總膽紅素量下降，此利膽作用是否有臨床上的意義，值得進一步研究。闊葉大豆水粗萃取物在劑量 2 g/kg 以上時血中鎂離

子濃度下降，有文獻指出毛地黃誘發心律不整時，病人血中鎂離子濃度下降⁵。另外，已知鎂離子參與神經骨骼肌間乙醯膽鹼的釋放⁶，也有文獻指出骨骼肌的鎂離子含量與血中鎂離子濃度相關⁷，因此闊葉大豆水粗萃取物是否會引起心律不整、骨骼肌無力值得留意。

Table 4. Blood chemistry in rats treated orally with crude aqueous extracts of *Glycine tomentella* (GTE) for 28 days.

Parameters		GTE (g/kg/day)			
		0	1	2	3
GOT	M	110.7 ± 4.9	120.9 ± 6.4	118.7 ± 9.2	123.6 ± 8.2
(U/L)	F	90.0 ± 4.4	99.9 ± 4.7	123.0 ± 6.7	135.0 ± 6.5**
GPT	M	25.7 ± 1.8	26.5 ± 1.6	26.1 ± 0.6	24.7 ± 1.7
(U/L)	F	30.3 ± 1.8	25.7 ± 0.8	25.0 ± 2.0	30.8 ± 2.1
LDH	M	1401.3 ± 86.8	1323.8 ± 192.5	1433.2 ± 138.3	1644.5 ± 78.3
(U/L)	F	1095.1 ± 163.6	1462.3 ± 74.1	1572.9 ± 107.8	1572.7 ± 142.0
γ-GT	M	2.69 ± 0.8	2.67 ± 0.27	2.80 ± 0.35	2.46 ± 0.31
(IU/L)	F	2.99 ± 0.30	3.04 ± 0.32	3.12 ± 0.36	2.32 ± 0.27
ALP	M	139.4 ± 8.5	143.8 ± 8.3	136.2 ± 15.6	129.7 ± 16.1
(IU/L)	F	67.7 ± 6.2	75.5 ± 2.8	77.2 ± 9.9	71.1 ± 2.9
T-Cholesterol	M	32.4 ± 0.7	30.8 ± 1.3	30.0 ± 1.6	31.7 ± 1.4
(mg/dL)	F	90.2 ± 2.7	86.1 ± 5.1	83.2 ± 4.8	45.8 ± 2.4**
Triglycerides	M	56.5 ± 4.4	60.8 ± 6.2	62.0 ± 5.6	77.6 ± 7.5
(mg/dL)	F	109.5 ± 2.9	107.6 ± 9.8	91.1 ± 5.4	105.0 ± 5.1
Total protein	M	6.2 ± 0.1	6.2 ± 0.0	6.4 ± 0.1	6.2 ± 0.0
(g/dL)	F	7.2 ± 0.2	6.8 ± 0.1	6.7 ± 0.2	6.4 ± 0.1*
Albumin	M	2.9 ± 0.0	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.2	2.9 ± 0.1
(g/dL)	F	4.1 ± 0.0	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.1	3.8 ± 0.1*
Globulin	M	3.3 ± 0.1	3.3 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1
(g/dL)	F	3.1 ± 0.2	2.8 ± 0.1	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.1*
T-Bilirubin	M	0.40 ± 0.04	0.41 ± 0.02	0.37 ± 0.01	0.46 ± 0.03
(mg/dL)	F	0.62 ± 0.02	0.58 ± 0.01	0.54 ± 0.02*	0.40 ± 0.05**
Glucose	M	82.7 ± 4.1	88.7 ± 3.6	94.3 ± 5.9	95.4 ± 5.4
(mg/dL)	F	100.3 ± 6.3	98.9 ± 3.7	95.6 ± 5.7	90.0 ± 3.9
BUN	M	17.6 ± 1.6	16.0 ± 0.5	16.5 ± 0.7	17.2 ± 0.7
(mg/dL)	F	23.8 ± 1.0	22.2 ± 0.9	22.5 ± 0.9	22.4 ± 0.7
Creatinine	M	0.41 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.44 ± 0.02	0.41 ± 0.01
(mg/dL)	F	0.74 ± 0.04	0.72 ± 0.03	0.83 ± 0.04	0.61 ± 0.02*
Uric acid	M	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.1
(mg/dL)	F	2.3 ± 0.2	2.0 ± 0.1	1.9 ± 0.2	2.4 ± 0.1
Sodium	M	141.0 ± 0.5	141.2 ± 0.2	140.3 ± 0.4	139.7 ± 0.3*
(mEq/dL)	F	124.3 ± 3.4	134.2 ± 2.8	132.8 ± 1.4	134.9 ± 1.7*
Potassium	M	5.32 ± 0.06	5.05 ± 0.08	5.34 ± 0.08	5.17 ± 0.14
(mEq/dL)	F	4.56 ± 0.11	4.67 ± 0.10	4.71 ± 0.14	5.04 ± 0.09*
Chloride	M	99.5 ± 0.9	99.5 ± 0.7	99.0 ± 0.7	99.1 ± 0.8
(mEq/dL)	F	99.4 ± 2.3	98.6 ± 1.9	96.6 ± 1.2	98.8 ± 1.3
Calcium	M	9.6 ± 0.07	9.6 ± 0.1	9.7 ± 0.1	9.7 ± 0.0
(mg/dL)	F	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.3	8.6 ± 0.2	8.2 ± 0.2
Magnesium	M	1.85 ± 0.02	1.96 ± 0.04	1.88 ± 0.05	1.85 ± 0.03
(mg/dL)	F	3.73 ± 0.28	3.20 ± 0.46	2.38 ± 0.08*	2.37 ± 0.17*
Phosphorus	M	7.9 ± 0.2	7.9 ± 0.1	8.1 ± 0.2	7.8 ± 0.1
(mg/dL)	F	8.2 ± 0.2	8.3 ± 0.3	8.7 ± 0.3	8.2 ± 0.2

All values are means \pm S.E. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with control group.
M: male; F: female.

(四)尿液分析

如表 5 所示, 闊葉大豆水粗萃取物連續經口投予 28 天, 對雄鼠 3 g/kg 組出現蛋白尿隻數有增加的傾向, 尿中鉀離子濃度明顯增加, 餘則無影響。對雌鼠 3 g/kg 組出現蛋白尿隻數增加、尿中鉀離子濃度明顯

Table 5. Urinary finding in rats treated orally with crude aqueous extracts of *Glycine tomentella* (GTE) for 28 days.

Dose (g/kg/day)	Volume (ml/16 hr)	Na ⁺ (mMol/16hr)	K ⁺ (mMol/16hr)	Cl ⁻ (mMol/16hr)	pH	Specific gravity
Male rats						
Control	29.0 \pm 3.2	0.76 \pm 0.08	1.40 \pm 0.10	0.82 \pm 0.07	6.1 \pm 0.2	1.011 \pm 0.002
1	23.5 \pm 2.8	0.67 \pm 0.08	1.56 \pm 0.07	0.82 \pm 0.08	6.6 \pm 0.2	1.016 \pm 0.002
2	21.0 \pm 3.2	0.68 \pm 0.04	1.76 \pm 0.08	0.75 \pm 0.03	6.3 \pm 0.1	1.018 \pm 0.002
3	25.1 \pm 3.6	0.76 \pm 0.05	1.95 \pm 0.11**	0.84 \pm 0.04	6.5 \pm 0.2	1.017 \pm 0.003
Female rats						
Control	19.1 \pm 1.5	0.46 \pm 0.06	0.93 \pm 0.06	0.61 \pm 0.06	6.3 \pm 0.1	1.017 \pm 0.001
1	16.0 \pm 1.7	0.48 \pm 0.07	0.87 \pm 0.11	0.47 \pm 0.05	6.9 \pm 0.2	1.023 \pm 0.001
2	16.3 \pm 2.5	0.59 \pm 0.06	1.20 \pm 0.10	0.51 \pm 0.05	6.2 \pm 0.1	1.021 \pm 0.002
3	16.1 \pm 2.0	0.57 \pm 0.05	1.29 \pm 0.08**	0.51 \pm 0.03	6.8 \pm 0.2	1.018 \pm 0.001

Table 5. (continued)

Dose (g/kg/day)	Urobilinogen (Ehrlich U / dL)						Protein (mg / dL)				Occult blood				
	0	+	++	+++	-	\pm	+	++	+++	++++	-	\pm	+	++	+++
	0.1	1	2	4			30	100	300	1000					
Male rats															
Control	10	0	0	0	1	7	2	0	0	0	10	0	0	0	0
1	10		0	0	2	4	4	0	0	0	10	0	0	0	0
2	10	0	0	0	0	6	4	0	0	0	9	0	1	0	0
3	10	0	0	0	0	5	5	0	0	0	10	0	0	0	0
Female rats															
Control	10	0	0	0	1	7	2	0	0	0	10	0	0	0	0
1	10	0	0	0	0	7	3	0	0	0	10	0	0	0	0
2	10	0	0	0	0	5	4	1	0	0	10	0	0	0	0
3	10	0	0	0	0	0	7	3	0	0	10	0	0	0	0

Table 5. (continued)

Dose (g/kg)	Ketones (mg / dL)					Bilirubin					Glucose (g /dL)					
	-	\pm	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	-	\pm	+	++	+++	++++
	5	15	40	80	160						0.1	0.25	0.5	1	2	
Male rats																
Control	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
1	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	0	0
2	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
3	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

Female rats																
Control	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
1	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
2	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
3	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

All values are means \pm S.E.

Table 6. Absolute and relative organ weights in rats treated orally with crude aqueous extracts of *Glycyne tomentella* (GTE) for 28 days.

Item		GTE (g/kg/day)			
		0	1	2	3
Brain (g) (g/100 g b.w.)	M	1.84 \pm 0.03 (0.56 \pm 0.01)	1.89 \pm 0.3 (0.55 \pm 0.02)	1.91 \pm 0.04 (0.55 \pm 0.01)	1.94 \pm 0.02 (0.56 \pm 0.01)
	F	1.89 \pm 0.02 (0.75 \pm 0.01)	1.87 \pm 0.03 (0.75 \pm 0.01)	1.86 \pm 0.02 (0.74 \pm 0.02)	1.84 \pm 0.03 (0.75 \pm 0.01)
Pituitary (mg) (mg/100 g b.w.)	M	11.93 \pm 0.46 (3.65 \pm 0.16)	12.01 \pm 0.51 (3.47 \pm 0.13)	11.87 \pm 0.30 (3.42 \pm 0.06)	11.69 \pm 0.39 (3.35 \pm 0.13)
	F	15.04 \pm 0.43 (5.96 \pm 0.14)	14.58 \pm 0.51 (5.79 \pm 0.16)	15.47 \pm 0.42 (6.15 \pm 0.24)	14.61 \pm 0.55 (6.00 \pm 0.25)
Thymus (g) (g/100 g b.w.)	M	0.55 \pm 0.03 (0.15 \pm 0.02)	0.52 \pm 0.03 (0.15 \pm 0.01)	0.56 \pm 0.05 (0.16 \pm 0.01)	0.51 \pm 0.03 (0.15 \pm 0.01)
	F	0.45 \pm 0.02 (0.18 \pm 0.01)	0.47 \pm 0.03 (0.18 \pm 0.01)	0.44 \pm 0.02 (0.17 \pm 0.01)	0.43 \pm 0.02 (0.17 \pm 0.01)
Heart (g) (g/100 g b.w.)	M	0.88 \pm 0.02 (0.27 \pm 0.00)	0.97 \pm 0.03 (0.28 \pm 0.00)	0.94 \pm 0.04 (0.27 \pm 0.00)	0.96 \pm 0.04 (0.27 \pm 0.01)
	F	0.70 \pm 0.02 (0.28 \pm 0.01)	0.68 \pm 0.02 (0.27 \pm 0.01)	0.69 \pm 0.01 (0.27 \pm 0.00)	0.67 \pm 0.01 (0.27 \pm 0.00)
Lung (g) (g/100 g b.w.)	M	1.49 \pm 0.12 (0.46 \pm 0.04)	1.51 \pm 0.09 (0.45 \pm 0.04)	1.58 \pm 0.14 (0.46 \pm 0.05)	1.74 \pm 0.34 (0.52 \pm 0.12)
	F	1.22 \pm 0.04 (0.48 \pm 0.01)	1.27 \pm 0.04 (0.51 \pm 0.02)	1.29 \pm 0.06 (0.51 \pm 0.02)	1.26 \pm 0.06 (0.51 \pm 0.02)
Liver (g) (g/100 g b.w.)	M	9.42 \pm 0.23 (2.87 \pm 0.05)	9.70 \pm 0.42 (2.79 \pm 0.06)	9.94 \pm 0.40 (2.86 \pm 0.05)	10.04 \pm 0.33 (2.86 \pm 0.05)
	F	7.27 \pm 0.19 (2.91 \pm 0.10)	7.50 \pm 0.28 (2.96 \pm 0.13)	7.85 \pm 0.20 (3.17 \pm 0.11)	7.47 \pm 0.15 (3.03 \pm 0.09)
Spleen (g) (g/100 g b.w.)	M	0.97 \pm 0.07 (0.29 \pm 0.02)	0.83 \pm 0.03 (0.24 \pm 0.01)	0.95 \pm 0.02 (0.27 \pm 0.00)	0.86 \pm 0.04 (0.24 \pm 0.01*)
	F	0.60 \pm 0.03 (0.24 \pm 0.01)	0.62 \pm 0.02 (0.24 \pm 0.00)	0.56 \pm 0.02 (0.22 \pm 0.01)	0.61 \pm 0.03 (0.25 \pm 0.01)
Kidney (L; g) (g/100 g b.w.)	M	1.19 \pm 0.04 (0.36 \pm 0.01)	1.31 \pm 0.04 (0.38 \pm 0.01)	1.29 \pm 0.06 (0.37 \pm 0.01)	1.30 \pm 0.03 (0.37 \pm 0.01)
	F	0.89 \pm 0.04 (0.35 \pm 0.01)	0.92 \pm 0.02 (0.36 \pm 0.01)	0.88 \pm 0.02 (0.35 \pm 0.00)	0.89 \pm 0.03 (0.36 \pm 0.01)
Kidney (R; g) (g/100 g b.w.)	M	1.21 \pm 0.05 (0.37 \pm 0.01)	1.34 \pm 0.04 (0.39 \pm 0.01)	1.33 \pm 0.06 (0.38 \pm 0.01)	1.33 \pm 0.04 (0.38 \pm 0.01)
	F	0.92 \pm 0.03 (0.36 \pm 0.01)	0.94 \pm 0.02 (0.37 \pm 0.00)	0.86 \pm 0.03 (0.34 \pm 0.01)	0.91 \pm 0.02 (0.37 \pm 0.01)

Adrenal (L; mg)	M	27.61 ± 1.40	27.14 ± 1.37	28.91 ± 1.48	27.39 ± 1.07
(mg/100 g b.w.)		(8.51 ± 0.45)	(7.21 ± 0.87)	(8.36 ± 0.45)	(7.88 ± 0.41)
	F	30.98 ± 1.87	34.35 ± 1.01	34.67 ± 1.9	31.21 ± 1.56
		(12.26 ± 0.68)	(13.68 ± 0.37)	(13.66 ± 0.51)	(12.81 ± 0.72)
Adrenal (R; mg)	M	23.23 ± 0.84	26.08 ± 1.68	25.43 ± 1.12	26.05 ± 0.97
(mg/100 g b.w.)		(7.10 ± 0.27)	(7.56 ± 0.44)	(7.25 ± 0.25)	(7.44 ± 0.37)
	F	32.59 ± 1.82	34.68 ± 1.89	33.34 ± 2.33	29.88 ± 1.74
		(12.94 ± 0.73)	(13.79 ± 0.66)	(13.12 ± 0.74)	(12.27 ± 0.80)
Testis (L; g)	M	1.80 ± 0.06	1.80 ± 0.04	1.83 ± 0.04	1.83 ± 0.03
(g/100 g b.w.)		(0.54 ± 0.01)	(0.52 ± 0.01)	(0.53 ± 0.01)	(0.53 ± 0.02)
(R; g)	M	1.82 ± 0.05	1.79 ± 0.04	1.81 ± 0.05	1.83 ± 0.04
(g/100 g b.w.)		(0.56 ± 0.01)	(0.52 ± 0.01)	(0.52 ± 0.01)	(0.52 ± 0.01)
Prostate (g)	M	0.43 ± 0.03	0.42 ± 0.02	0.38 ± 0.02	0.38 ± 0.03
(g/100 g b.w.)		(0.13 ± 0.01)	(0.12 ± 0.01)	(0.11 ± 0.01)	(0.11 ± 0.01)
Seminal vesicle	M	0.92 ± 0.05	0.78 ± 0.02	0.87 ± 0.03	0.74 ± 0.04*
(g/100 g b.w.)		(0.28 ± 0.01)	(0.24 ± 0.01)	(0.25 ± 0.01)	(0.21 ± 0.01**)
Uterus (g)	F	0.67 ± 0.10	0.80 ± 0.13	0.69 ± 0.09	0.52 ± 0.07
(g/100 g b.w.)		(0.27 ± 0.04)	(0.32 ± 0.05)	(0.27 ± 0.04)	(0.21 ± 0.03)
Ovary (L; g)	F	60.76 ± 3.57	58.52 ± 2.71	58.54 ± 2.78	56.84 ± 2.60
(g/100 g b.w.)		(23.99 ± 1.09)	(23.32 ± 1.11)	(23.32 ± 1.36)	(23.23 ± 0.95)
(R; g)	F	63.31 ± 2.85	59.19 ± 3.49	58.65 ± 2.95	60.85 ± 3.54
(g/100 g b.w.)		(25.04 ± 0.79)	(23.09 ± 1.21)	(23.20 ± 1.08)	(24.64 ± 1.07)

All values are means ± S.E. *p < 0.05, **p < 0.01 compared with control group.

(): relative weight; b.w.: body weight; M: male; F: female; L: left; R: right

上升，餘則無影響。雌鼠 2 g/kg 組出現蛋白尿隻數也有增加的傾向。

闊葉大豆水粗萃取物 300 mg/ml 中所含鈉、鉀離子濃度分別為 87 mMol/L、22 mMol/L。自來水中所含鈉、鉀離子濃度分別為 2.7 mMol/L、10.0 mMol/L。闊葉大豆水粗萃取物高劑量時，尿中鉀離子濃度增加，但鈉離子濃度並沒有增加，因此可推論尿中鉀離子濃度增加，是闊葉大豆水粗萃取物對腎功能有一定的影響。闊葉大豆水粗萃取物高劑量時出現蛋白尿隻數增加，顯示其有一定的腎傷害。

(五) 臟器重量

如表 5 所示，闊葉大豆水粗萃取物連續經口投予 28 天，對雄鼠 3 g/kg 組的精囊絕對重量及相對重量皆有減少的情形，餘則無影響。對雌鼠主要臟器重量皆無影響。

(六) 病理組織學檢查

闊葉大豆水粗萃取物連續經口投予 28 天後，3 g/kg 組進行病理切片檢查，雄鼠的胸腺、心臟、肝臟、肺臟、脾臟、腎臟、腎上腺、精囊、睪丸、前列腺等皆無變化。雌鼠的胸腺、心臟、肺臟、脾臟、腎臟、腎上腺、子宮、卵巢等沒有異常。在肝臟，雌鼠 10 隻中有 3 隻出現門脈區有淋巴球浸潤的情形，對照組 10 隻中有 2 隻也出現門脈區淋巴球浸潤的情形。

雄鼠高劑量組精囊絕對重量及相對重量雖比對照組輕，但病理檢查並未發現異常。雌鼠高劑量組肝臟有淋巴球浸潤的情形，但對照組也有相同的情形，顯示此變化並非來自藥物的影響。

結 論

闊葉大豆水粗萃取物急性毒性大於 10 g/kg。連續經口投與 28 天，雄鼠 3 g/kg 組出現蛋白尿、尿鉀增加及精囊減重的情形。雌鼠 3 g/kg 組出現平均紅血球容積、鈉、鉀離子濃度及麩氨酸草乙酸轉氨 活性、尿鉀和蛋白增加的情形，及總膽固醇、總蛋白，白蛋白、球蛋白、總膽紅素、肌酸酐及鎂離子減少。大鼠長期投與闊葉大豆水粗萃取物，安全劑量在 2 g/kg 以下。

誌 謝

本研究蒙經濟部工業局補助經費 83 %，金門浯記一條根商行贊助經費 17 %，特此誌謝。病理切片製作及判讀承臺灣養豬科學研究所病理生物系陳德勳主任協助，謹此誌謝。

參考資料

1. 柯裕仁、謝文全、邱年永、陳忠川，市售一條根類藥材之藥用植物考察，中國醫藥學院雜誌 8：33-46，1999。
2. Litchfield JT, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96: 99-113, 1949.
3. Sturgill MG, Lambert GL. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem* 43: 1512-1526, 1997.
4. Murray RK. Blood plasma and clotting. In: Harper's Biochemistry. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. (eds.). Lange Medical Publications, East Norwalk, pp. 253-263, 1988.
5. Hondeghem LM, Roden DM. Agents used in cardiac arrhythmias. In: Basic and clinical pharmacology, Katzung BG.(eds.). Appleton & Lange, Stamford CT, pp.217-240, 1998.
6. Mudge GH, Weiner IM. Agents affecting volume and composition of body fluids. In: The pharmacological basis of therapeutics. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. (eds.) Pergamon Press Inc, New York, pp.704-705, 1991.
7. Ryschon TW, Rosenstein DL, Rubinow DR, Niemela JE, Elin RJ, Balaban RS. Relationship between skeletal muscle intracellular ionized magnesium and measurements of blood magnesium. *J Lab Clin Med* 127: 207-213, 1996.

J Chin Med 11(4): 205-215, 2000

EFFECTS OF 28-DAY'S REPEATED ORAL ADMINISTRATION OF CRUDE AQUEOUS EXTRACTS OF *GLYCINE TOMENTELLA* HAYATA ON RATS

Wen-Chuan Lin¹, Yu-Jen Ko² and Yueh-Wern Wu¹

¹*Department of Pharmacology,*

²*Chinese Pharmaceutical Science, China Medical College,
Taichung, Taiwan*

(Received 24th July 2000, revised Ms received 17th August 2000, accepted 18th August 2000)

Toxicity study was carried out by administration orally daily doses of 0, 1, 2 and 3 g/kg of crude aqueous extracts of *Glycine tomentella Hayata* (GTE) to groups of male and female rats for 28 days. In hematology, female rats given 3 g/kg showed an increase in mean corpuscular volume (MCV). In blood chemistry, an increased levels of sodium, potassium and activities of glutamic oxalacetic transaminase (GOT) were observed in female rats of 3 g/kg dose group. Female rats given 3 g/kg showed a decrease in concentration of total cholesterol, total protein, albumin, globulin, total bilirubin and magnesium. Female rats given 2 g/kg also showed a decrease in concentration of total bilirubin and magnesium. Urinalysis showed an increase in Na⁺ level in both male and female rats of 3 g/kg dose group. Increased urinary protein was observed in female rats of the 3 g/kg dose group. Male rats given 3 g/kg showed an increase seminal vesicle weight. However, no accompanying histopathological changes were observed. In conclusion, the toxicological no-observed levels in rats were thought to be 2 g/kg or below.

Key Words: *Glycine tomentella*, Ih-Tiao-Ken, 28-day toxicity study.