

## 经典名方真武汤对大鼠血液指标和组织病理的影响

郑绍琴<sup>1,2</sup>, 秦凯华<sup>3</sup>, 张首亚<sup>2</sup>, 郭诗媛<sup>1</sup>, 陈颖谊<sup>1</sup>, 王兆佳<sup>1</sup>, 刘敏<sup>1</sup>, 艾英<sup>1</sup>, 徐勤<sup>1</sup>,  
周玖瑶<sup>1,2</sup>, 邓长生<sup>1</sup>, 宋健平<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学青蒿研究中心, 广州 510405; 2. 广州中医药大学科技产业园有限公司, 广州 510445; 3. 成都中医药大学, 成都 610072)

**[摘要]** 目的:观察经典名方真武汤长期应用对大鼠血液指标和组织病理的安全性影响。方法:采用SD大鼠进行灌胃给药30 d毒性实验。按体质量和性别随机分为4组,每组32只,雌雄各半,分别为真武汤低、中、高剂量(生药16, 24, 36 g·kg<sup>-1</sup>)3个剂量组(等效于真武汤临床剂量的20, 30, 45倍)及1个空白组(纯净水);每天上午灌胃给药1次,连续给药30 d,停药后观察14 d;每周测量体质量和摄食量1次,并根据所称体质量更换给药量;实验期间每天进行1次一般观察;分别于给药前1 d(D<sub>-1</sub>),给药后4 h(D<sub>0</sub>),给药第15天(D<sub>14</sub>),给药结束(D<sub>29</sub>)和恢复期结束(D<sub>43</sub>)测量大鼠心电图1次;于给药结束(D<sub>30</sub>)和恢复期结束(D<sub>44</sub>)对部分大鼠(每次64只)进行血液和各组织病理学检查。结果:与空白组比较,真武汤高剂量组(D<sub>8</sub>~D<sub>35</sub>),中剂量组(D<sub>13</sub>~D<sub>35</sub>),低剂量组(D<sub>15</sub>~D<sub>33</sub>)部分大鼠出现脱毛现象,主要脱毛部位出现在项颈部。与空白组比较,真武汤中、高剂量组雌性大鼠给药D<sub>7</sub>体质量明显降低(P<0.05);真武汤低剂量组在给药D<sub>21</sub>和D<sub>29</sub>大鼠体质量明显降低(P<0.05);真武汤中、高剂量组在给药D<sub>7</sub>~D<sub>29</sub>大鼠体质量有不同程度的降低(P<0.05)。与空白组比较,给药第1周,真武汤低、中、高剂量组大鼠摄食量明显减少(P<0.05);雄性大鼠给药第1, 2周,真武汤中、高剂量组大鼠摄食量和给药第4周高剂量组大鼠摄食量明显减少(P<0.05)。与空白组比较,雌性大鼠在给药D<sub>14</sub>,真武汤中、高剂量组大鼠心率明显加快(P<0.05);雄性大鼠在给药D<sub>14</sub>和D<sub>29</sub>,真武汤低、中、高剂量组大鼠心率明显加快(P<0.05);雄性大鼠在给药D<sub>14</sub>和D<sub>29</sub>,真武汤中剂量组大鼠P波时间延长(P<0.05);雌性大鼠在给药D<sub>14</sub>天,真武汤中、高剂量组大鼠QRS间期延长(P<0.05);雌性大鼠在给药D<sub>14</sub>天,真武汤高剂量组大鼠S波波幅明显降低(P<0.05);雄性大鼠在给药D<sub>14</sub>和D<sub>29</sub>,真武汤中、高剂量组大鼠S波波幅明显降低(P<0.05)。实验显示低、中、高剂量真武汤对SD大鼠灌胃给药30 d毒性实验,可导致大鼠脱毛,体质量下降,饮食不佳,心率加快,心率不齐,对血液学检测(血常规、凝血四项和血生化)指标影响不明显,病理检查亦无明显变化。结论:真武汤有正性肌力作用,临床45倍量无明显毒性作用,但要注意预防室性早搏的发生。

**[关键词]** 真武汤; 毒性试验; 安全性评价; 经典名方; 长期毒性; 组织病理

**[中图分类号]** R242; R285.5; R2-031; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0086-09

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220104.1609.004.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-04 18:49

### Effect of Zhenwutang on Blood Indexes and Histopathology in Rats

ZHENG Shao-qin<sup>1,2</sup>, QIN Kai-hua<sup>3</sup>, ZHANG Shou-ya<sup>2</sup>, GUO Shi-yuan<sup>1</sup>, CHEN Ying-yi<sup>1</sup>, WANG Zhao-jia<sup>1</sup>,  
LIU Min<sup>1</sup>, AI Ying<sup>1</sup>, QIN Xiu<sup>1</sup>, ZHOU Jiu-yao<sup>1,2</sup>, DENG Chang-sheng<sup>1</sup>, SONG Jian-ping<sup>1</sup>

(1. Artemisinin Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Science and Technology Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510445, China; 3. Chendu University of Traditional Chinese Medicine, Chendu, 610072, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the long-term safety of Zhenwutang on blood indexes and histopathology in SD rats. **Method:** The acute toxicity test was conducted to evaluate the acute toxicity of

**[收稿日期]** 20210607(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81873218, 82074301); 国家中医药管理局项目(GZYYGJ2020030); 广东省中医药局科研项目(20201084)

**[第一作者]** 郑绍琴, 在读博士, 中级药师, 从事中药药理与药效研究, E-mail: 49199500@qq.com

**[通信作者]** \* 宋健平, 博士生导师, 研究员, 从事经方治疗重大疾病研究, Tel: 020-87473318, E-mail: songjipgz@sina.com

Zhenwutang toward SD rats. The SD rats were randomly assigned into 4 groups (low-, medium-, and high-dose Zhenwutang and control group), with 32 rats (16 males and 16 females) in each group. The rats were administrated once daily with Zhenwutang respectively at the doses of 16, 24, and 36 g·kg<sup>-1</sup> (equal to 20, 30, 45 times of clinical dose) for 30 days, and those in the control group with purified water. After administration, the rats were observed for another 14 days. The body weight and food intake were measured once a week and the dosage was changed according to the body weight. General observation was carried out once a day during the experiment period. The electrocardiogram (ECG) was measured a day before administration (D<sub>-1</sub>), 4 h after administration (D<sub>0</sub>), on day 15 of administration (D<sub>14</sub>), and at the end of administration (D<sub>29</sub>) and the end of recovery period (D<sub>43</sub>). At the end of administration (D<sub>30</sub>) and the end of recovery period (D<sub>44</sub>), the blood assay and histopathological examinations were performed for 64 rats. **Result:** Compared with control group, some rats in zhenwutang high-dose group (D<sub>8</sub>-D<sub>35</sub>), medium-dose group (D<sub>13</sub>-D<sub>35</sub>) and low-dose group (D<sub>15</sub>-D<sub>33</sub>) showed depilation, mainly in the neck. Compared with the control group, rat body weight of D<sub>7</sub> in Zhenwutang medium-dose and high-dose groups had significantly decreased, rat body weight of D<sub>21</sub> and D<sub>29</sub> in Zhenwutang low-dose group had decreased too. During D<sub>7</sub>-D<sub>29</sub>, body weight of rats in Zhenwutangn medium-dose and high-dose groups had differently decreased. Compared with control group, food intake in Zhenwutang low-dose, medium-dose and high-dose groups had significantly reduced in the first week. The food intake of male rats in Zhenwutang medium-dose and high-dose groups had significantly decreased in the first, second and fourth week. Compared with control group, the heart rate of female rats in Zhenwutang medium-dose and high-dose groups had increased. In the D<sub>14</sub> and D<sub>29</sub> days, the heart rate of male rats in Zhenwutang low-dose, medium-dose and high-dose groups had increased. The P wave time of male rats in Zhenwutang medium-dose group have prolonged. The QRS interval of female rats in Zhenwutang medium-dose and high-dose groups had prolonged. After 14 days of administration, the s-wave amplitude of Zhenwutang high-dose group had significantly decreased. After D<sub>14</sub> and D<sub>29</sub> days of administration, the s-wave amplitude of Zhenwutang in middle and high dose groups had significantly decreased. This study showed that intragastric administration of Zhenwutang for 30 days caused hair loss, weight loss, poor appetite, increased heart rate, and irregular heart rate of SD rats. It had little effect on the hematological indicators and did not cause obvious changes in pathological and blood indicators. **Conclusion:** Zhenwutang exerts positive inotropic effect, and 45 times of the clinical dose has no obvious toxic effect. However, attention should be paid to preventing the occurrence of ventricular premature beat.

**[Keywords]** Zhenwutang; toxicity test; safety evaluation; famous dassical formula; long-term toxicity; histopathology

真武汤出自《伤寒论》，由炮附子、茯苓、生姜、芍药、白术组成，适用于脾肾阳虚、水气内停等证，为温阳利水之经典方。《伤寒论》中记载真武汤证有两条：太阳病篇第82条云：“太阳病，发汗，汗出不解，其人仍发热，心下悸，头眩，身瞤动，振振欲擗地者，真武汤主之。”少阴病篇第316条云：“少阴病二三日不已，至四五日，腹痛，小便不利，四肢沉重疼痛，自下利者，此为有水气，其人或咳，或小便利，或下利，或呕者，真武汤主之。”真武汤为温阳利水经典方剂，现代研究证实其方不但具有利尿、强心的作用，还有保护受损心肌，消除自由基，提高机体应激，促进新陈代谢抗衰老等作用<sup>[1]</sup>，并被广泛应用于临床多个领域。近年关于真武汤的现代研究主要

集中在温阳利水作用机制<sup>[2-5]</sup>、对心血管功能的影响及相关研究<sup>[4-15]</sup>（内皮素的影响、血流动力学的影响、血管紧张素Ⅱ的影响、心肌细胞凋亡的影响、神经内分泌功能的影响）、对肾脏疾病治疗的作用研究（对肾小球系膜细胞外基质的影响、肾病治疗机制）等方面<sup>[16-18]</sup>，其毒理学方面的研究不足<sup>[19]</sup>，应进行深入研究，为其在临床上的安全应用提供保障。

## 1 材料

**1.1 实验动物** SD大鼠，体质量120~180 g，雌雄各半，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供；实验动物生产合格证号SCXK(京)2012-0001；动物合格证号11400700055459。实验动物饲养于广州中医药大学科技产业园有限公司动物房内，许

可证号SYXK(粤)2013-0014;动物实验设施使用证号00094366。实验动物的开展取得了广州中医药大学科技产业园新南方药物安全性评价中心动物伦理委员会审查批准(批准文号PZ14017)。

**1.2 药物与试剂** 真武汤源于《伤寒论》“茯苓、芍药、生姜(切)各三两,白术二两,附子一枚(炮,去皮,破八片)。”日处方量48 g(即茯苓9 g,芍药9 g,生姜9 g,白术6 g,附子15 g)。将处方5味,加水1 600 mL,武火煎煮至沸腾,再用文火使其保持微沸状态,煎煮至约600 mL,趁热过滤,70 °C以下减压浓缩成稠膏(每1 mL含生药3 g),即得。真武汤(炮附子)浸膏为棕褐色至黑褐色液体,1 mL供试品含生药3 g,由广州中医药大学科技产业园有限公司工程中心提供,100 g/瓶,4 °C保存备用,批号20140418。

血液生化试剂丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),白蛋白(ALB),总蛋白(TP),胆固醇(CHOL),甘油三酯(TG),总胆红素(TBIL), $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)(上海执诚生物技术有限公司,批号分别为ZCAPRN011, ZCOCTM027, ZCJUNN008, ZCMARN026, ZCDECM009, ZCOCTM011, ZCJUNM004, ZCMAYN004, ZCMAYN034);凝血试剂凝血酶原时间(PT),部分凝血活酶时间(APTT),纤维蛋白原(Fib),凝血酶时间(TT),红细胞计数(RBC),血小板计数(PLT),血红蛋白(HGB),嗜碱性粒细胞,过氧化物酶PEROX1,过氧化物酶PEROX2,过氧化物酶PEROX3,网织红细胞(德国Siemens公司,批号分别为545548/545568,547198/557127,538080,504475,76480,63228,62440/35592,73188/35595,84177,84176,84175,03467/48616);苏木素,伊红Y(上海安谱实验科技有限公司,批号分别为MKB29780V,MKBW0030V)。

**1.3 仪器** JJ2000型十分之一电子天平(常熟市双杰测试仪器厂);BS223S型千分之一电子天平(德国赛多利斯公司);ADVIA 2120i型全自动血液分析仪(德国Siemens公司);CA1500型全自动凝血仪[希森美康医用电子(上海)有限公司];日立7080型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司);SP2006心电图分析系统(北京软隆生物科技有限公司);Shandon Crtadel 2000型自动组织脱水机(美国Thermo Blectron公司);Leica EG1160型包埋机,Leica RM2235型电动切片机,Leica HI1220型烘片机,Leica DMLB型生物显微镜,Leica HI1210摊片机(德国Leica仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 剂量设计及动物分组** 真武汤临床用量为生药48 g·d<sup>-1</sup>,按正常体质量60 kg计算,即临床剂量为生药48 g·d<sup>-1</sup>·(60 kg)<sup>-1</sup>=0.8 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;药效学文献[20]显示真武汤对SD大鼠的有效剂量为生药12 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;同时根据真武汤急性毒性实验,测得真武汤的半数致死量(LD<sub>50</sub>)约为生药132.5 g·kg<sup>-1</sup>,最大耐受量(MTD)约为生药55.78 g·kg<sup>-1</sup>,在使用生药>79.87 g·kg<sup>-1</sup>时,会引起大鼠胃肠功能紊乱为主的毒性反应;前期真武汤对SD大鼠灌胃给药7 d毒性预实验结果提示在给以大鼠生药33 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(即临床剂量41.25倍),给药大鼠会出现心电图(ECG)异常,说明此剂量可作为高剂量的近似剂量;同时参考MTD剂量,故设计高剂量为生药36 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。真武汤对SD大鼠的有效剂量为生药12 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,故根据指导原则<sup>[21]</sup>设低剂量为生药16 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。因此,真武汤的低、中、高剂量为16,24,36 g·kg<sup>-1</sup>,分别等效于临床剂量的20,30,45倍。

SPF级SD大鼠,经适应性饲养合格后,随机分为4组,每组32只,雌雄各半,分别为真武汤低、中、高剂量(生药16,24,36 g·kg<sup>-1</sup>)组及空白组(纯净水)。灌胃给药,连续30 d,停药后观察14 d。

## 2.2 指标检测

**2.2.1 一般观察** 实验期间每天进行1次一般观察,观察记录大鼠精神状态、外观体征、活动行为、腺体分泌、呼吸、粪便及死亡等情况等。实验结束后,按计划处死,肉眼观察大鼠体表情况及内部脏器,并对各主要脏器进行病理学检测。

**2.2.2 实验大鼠体质量监测** 每周监测1次大鼠体质量。

**2.2.3 实验大鼠摄食量监测** 每周测定每笼鼠每100 g体质量食物消耗量(g)1次,每笼4只,计算公式为摄食量(g)·100 g体质量<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>=(加料量-剩余量)/每笼鼠总体质量×100%。

**2.2.4 心电图检测** 测量心电图前,用3%的戊巴比妥钠溶液射麻醉大鼠,使大鼠进入浅麻醉。分别于给药前1天(D<sub>-1</sub>),给药后4 h(D<sub>0</sub>),给药第15天(D<sub>14</sub>),给药结束(D<sub>29</sub>)和恢复期结束(D<sub>43</sub>)测量大鼠心电图(ECG)1次。

**2.2.5 血液学检查** 按时段,对部分大鼠进行禁食不禁水12 h以上,后麻醉于大鼠腹主动脉采血,每只使用EDTA-K2抗凝管采血约2.0 mL用于血常规检测;柠檬酸钠抗凝管采血约2.0 mL用于凝血四项检测。采用ADVIA 2120i全自动血液分析仪检测血

常规;采用CA1500全自动凝血仪检测凝血四项。

**2.2.6 血液生化指标** 用真空采血管(无抗凝)采血约3 mL,2 500×g离心20 min,取上清-80 °C保存备用。采用日立7080型全自动生化分析仪测定血液生化指标。

**2.3 统计学处理** 实验数据采用SPSS17.0统计,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,对符合正态分布和方差齐性的数据采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),各组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD),对不符合正态分布和方差齐性的数据,进行秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 真武汤对大鼠一般情况的影响** 空白组给药D<sub>0</sub>~D<sub>44</sub>所有大鼠眼、耳、口、鼻和会阴部等一般状况良好,未见异常分泌物,步态、被毛未见异常,无抽搐、无稀便等现象出现;大鼠精神、外观、呼吸、行为及自主活动均无异常。真武汤高剂量组从给药D<sub>8</sub>~D<sub>35</sub>天部分大鼠出现脱毛现象,主要脱毛部位出现在项颈部及背部,个别在腹部也出现脱毛;眼、耳、口、鼻和会阴部等一般状况良好,未见异常分泌物;步态未见异常,无抽搐、无稀便等现象出现;大鼠精神、外观、呼吸、行为及自主活动均无异常。真

武汤中剂量组从给药D<sub>13</sub>~D<sub>35</sub>天部分大鼠出现脱毛现象,主要脱毛部位出现在项颈部及背部,个别在腹部也出现脱毛;眼、耳、口、鼻和会阴部等一般状况良好,未见异常分泌物;步态未见异常,无抽搐、无稀便等现象出现;大鼠精神、外观、呼吸、行为及自主活动均无异常。真武汤低剂量组从给药D<sub>15</sub>~D<sub>33</sub>天部分大鼠出现脱毛现象,主要脱毛部位出现在项颈部;眼、耳、口、鼻和会阴部等一般状况良好,未见异常分泌物;步态未见异常,无抽搐、无稀便等现象出现;大鼠精神、外观、呼吸、行为及自主活动均无异常。在30 d实验期内,真武汤高、中、低剂量组大鼠呈现不同程度的掉毛。

**3.2 真武汤对大鼠体质量的影响** 给药后雌性大鼠体质量,与空白组比较,真武汤中、高剂量组在给药第2周有不同程度的差异,给药D<sub>7</sub>,真武汤中、高剂量组雌性大鼠体质量明显降低( $P<0.05$ );而给药D<sub>14</sub>至结束体质量差异无统计学意义。给药后雄性大鼠体质量,与空白组比较,真武汤低剂量组在给药D<sub>21</sub>和D<sub>29</sub>大鼠体质量明显降低( $P<0.05$ );真武汤中、高剂量组在给药D<sub>7</sub>~D<sub>29</sub>期间大鼠体质量有不同程度的降低( $P<0.05$ )。恢复期各剂量组体质量差异无统计学意义。见表1。

表1 真武汤对SD大鼠体质量的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Effect of Zhenwutang on weight in SD rats ( $\bar{x}\pm s$ )

g

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>0</sub>		D <sub>7</sub>		D <sub>14</sub>		D <sub>21</sub>		D <sub>28</sub>	
		雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)
空白		145.7±9.0	169.4±7.8	176.5±13.0	229.6±12.7	196.5±18.2	292.7±21.7	218.9±19.5	342.5±32.4	240.0±22.3	380.2±39.0
真武汤	16	145.6±8.8	164.7±7.4	172.0±9.5	219.9±15.8	203.2±11.5	277.1±24.6	224.7±11.9	318.5±34.2 <sup>1)</sup>	247.3±16.2	357.0±43.3
	24	144.6±8.5	166.8±8.3	163.9±11.2 <sup>1)</sup>	214.0±16.8 <sup>1)</sup>	189.2±16.2	271.1±25.2 <sup>1)</sup>	211.3±15.2	309.7±34.1 <sup>1)</sup>	230.8±18.1	332.6±41.8 <sup>1)</sup>
	36	144.0±7.4	165.8±9.8	159.7±10.9 <sup>1)</sup>	212.7±15.2 <sup>1)</sup>	196.9±16.4	269.7±23.7 <sup>1)</sup>	218.8±18.2	306.2±27.0 <sup>1)</sup>	240.1±19.1	342.7±34.2 <sup>1)</sup>
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>29</sub>		D <sub>30</sub>		D <sub>36</sub>		D <sub>42</sub>		D <sub>43</sub>	
		雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=8)	雄(n=8)	雌(n=8)	雄(n=8)	雌(n=8)	雄(n=8)	雌(n=8)	雄(n=8)
空白		239.8±23.9	383.7±39.0	234.3±28.5	375.8±47.8	248.7±27.3	394.4±57.2	261.3±27.2	413.9±60.8	261.1±25.9	416.8±60.5
真武汤	16	246.5±12.7	351.5±50.4 <sup>1)</sup>	249.9±16.9	357.1±39.6	259.2±20.5	379.2±41.4	267.6±21.3	404.6±45.7	267.4±22.6	404.5±43.3
	24	230.0±15.0	343.9±41.3 <sup>1)</sup>	237.7±11.8	366.7±34.5	246.6±17.6	378.5±40.8	261.4±13.6	398.5±42.4	260.5±13.0	401.7±42.1
	36	242.0±20.8	344.8±33.8 <sup>1)</sup>	251.3±18.1	354.2±29.4	261.6±21.1	388.0±35.8	274.1±21.4	414.5±41.9	272.6±21.8	416.7±43.4

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ (表2~10同)。

**3.3 真武汤对大鼠摄食量的影响** 研究结果显示雌性大鼠摄食量,与空白组比较,给药第1周,真武汤低、中、高剂量组大鼠摄食量明显减少( $P<0.05$ ),差异具有统计学意义;而给药第2周至给药结束摄食量均为正常。雄性大鼠与空白组比较,给药第1,2周,真武汤中、高剂量组大鼠摄食量和给药第4周高剂量组大鼠摄食量明显减少,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 3.4 真武汤对大鼠ECG的影响

**3.4.1 真武汤对SD大鼠心率的影响** 与空白组比较,雌性大鼠在给药D<sub>14</sub>,真武汤中、高剂量组大鼠心率明显加快( $P<0.05$ );雄性大鼠在给药D<sub>14</sub>和D<sub>29</sub>,真武汤低、中、高剂量组大鼠心率明显加快( $P<0.05$ )。见表3。

**3.4.2 真武汤对SD大鼠P波时间的影响** 与空白组比较,雌性大鼠各时间点差异均无统计学差异;雄性

表2 真武汤对SD大鼠摄食量的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Effect of Zhenwutang on food intake in SD rats ( $\bar{x}\pm s$ )

g

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	给药第1周		给药第2周		给药第3周		给药第4周	
		雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=16)	雄(n=16)
空白		10.2±0.5	11.8±0.7	10.4±1.1	11.0±0.4	9.4±0.9	9.4±0.3	8.6±0.6	8.1±0.3
真武汤	16	8.8±0.6 <sup>1)</sup>	10.5±1.0	10.3±1.6	10.7±0.6	8.8±0.4	9.1±0.4	8.6±0.6	8.0±0.4
	24	7.4±0.6 <sup>1)</sup>	8.9±1.3 <sup>1)</sup>	9.7±0.6	10.1±0.5 <sup>1)</sup>	8.9±1.7	9.1±0.6	8.8±0.7	7.8±0.2
	36	7.4±0.9 <sup>1)</sup>	8.6±0.9 <sup>1)</sup>	8.0±1.3	9.9±0.3 <sup>1)</sup>	8.0±0.8	9.1±0.5	7.8±1.1	6.8±0.6 <sup>1)</sup>
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	给药第5周		恢复期第1周		恢复期第2周			
		雌(n=16)	雄(n=16)	雌(n=8)	雄(n=8)	雌(n=8)	雄(n=8)		
空白		7.9±1.3	7.4±0.2	8.0±0.4	7.2±0.0	7.0±0.4	4.4±0.4		
真武汤	16	7.8±0.3	7.3±0.5	7.9±0.7	7.2±0.4	8.0±3.2	6.4±0.0		
	24	8.7±1.3	7.2±1.1	8.9±0.4	7.0±0.2	7.4±1.7	6.5±0.1		
	36	9.0±0.9	7.8±0.2	8.6±0.1	7.6±0.2	6.8±0.8	7.0±0.4		

表3 真武汤对SD大鼠心率的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 3 Effect of Zhenwutang on heart rate in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

次/min

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>-1</sub>		D <sub>0</sub>		D <sub>14</sub>		D <sub>29</sub>		D <sub>43</sub>	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
空白		462.3±47.8	514.1±20.2	461.4±50.5	481.8±42.6	437.3±47.4	433.3±43.2	426.2±47.2	425.2±43.7	406.1±59.8	412.9±46.0
真武汤	16	474.4±41.3	496.3±36.5	408.6±73.5	438.4±97.9	472.9±71.1	519.3±50.6 <sup>1)</sup>	424.2±54.4	477.2±62.6 <sup>1)</sup>	391.3±37.3	416.6±57.6
	24	493.8±30.9	473.5±32.3 <sup>1)</sup>	423.3±73.0	463.3±48.2	509.2±72.3 <sup>1)</sup>	537.6±72.4 <sup>1)</sup>	429.8±50.3	493.0±56.4 <sup>1)</sup>	397.0±51.3	413.5±45.4
	36	484.4±42.4	488.4±36.1	417.8±57.7	448.9±34.1	544.9±71.0 <sup>1)</sup>	567.6±72.3 <sup>1)</sup>	434.7±51.1	504.8±56.4 <sup>1)</sup>	414.4±51.6	426.5±58.6

大鼠在给药D<sub>14</sub>和D<sub>29</sub>,真武汤中剂量组大鼠P波时间 延长(P<0.05),其余时间点差异无统计学意义。见表4。

表4 真武汤对SD大鼠P波时间的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 4 Effect of Zhenwutang on time of P wave in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

ms

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>-1</sub>		D <sub>0</sub>		D <sub>14</sub>		D <sub>29</sub>		D <sub>43</sub>	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
空白		35.7±16.8	29.6±11.2	13.3±4.1	12.3±2.2	14.1±4.6	13.5±5.8	13.2±3.2	11.9±2.8	13.4±1.4	15.9±10.2
真武汤	16	27.7±9.4	28.8±6.5	14.4±4.0	12.1±4.4	14.1±3.6	18.3±5.9	15.5±4.7	15.2±6.3	13.6±4.4	12.0±2.4
	24	31.4±12.1	32.1±8.5	13.8±4.0	14.9±4.7	18.5±9.0	19.4±6.7 <sup>1)</sup>	15.5±4.4	16.2±4.2 <sup>1)</sup>	12.3±3.0	13.1±4.2
	36	33.5±9.8	33.9±13.7	15.1±5.4	14.5±4.8	16.3±6.6	16.1±5.1	14.7±7.8	14.8±6.3	12.6±2.2	12.6±3.0

3.4.3 真武汤对SD大鼠QRS间期的影响 与空白 QRS间期延长(P<0.05);其余时间差异无统计学意义;组比较,雌性大鼠给药D<sub>14</sub>,真武汤中、高剂量组大鼠 雄性大鼠各时间差异均无统计学意义。见表5。

表5 真武汤对SD大鼠QRS间期的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 5 Effect of Zhenwutang on QRS interphase in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

ms

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>-1</sub>		D <sub>0</sub>		D <sub>14</sub>		D <sub>29</sub>		D <sub>43</sub>	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
空白		14.5±9.0	16.0±14.1	11.5±1.8	11.7±1.2	14.2±8.5	17.1±17.3	12.8±1.3	16.1±13.9	12.0±1.1	22.8±27.2
真武汤	16	13.3±1.5	17.2±11.6	13.4±4.7	17.7±20.3	14.7±5.0	18.6±11.1	16.4±5.6	21.6±14.0	11.9±2.7	12.4±1.5
	24	17.8±14.3	16.9±9.9	13.6±5.5	11.4±3.3	19.1±11.3 <sup>1)</sup>	20.3±10.8	19.7±11.8	7.4±34.5	12.1±1.9	11.9±2.7
	36	17.0±15.9	13.9±5.9	16.8±10.3	17.9±11.0	18.1±7.4 <sup>1)</sup>	19.7±8.6	12.8±8.6	15.9±6.8	12.4±1.3	13.5±1.9

**3.4.4 真武汤对SD大鼠S-T段的影响** 与空白组比较,雌性大鼠给药D<sub>14</sub>,真武汤高剂量组大鼠S-T段降低显著( $P<0.05$ );其余时间差异无统计学意义。雄性

大鼠在给药D<sub>14</sub>,真武汤中、高剂量组大鼠S-T段降低( $P<0.05$ );给药D<sub>29</sub>,真武汤低、中、高剂量大鼠S-T段降低( $P<0.05$ );其余时间差异无统计学意义。见表6。

表6 真武汤对SD大鼠ST波幅的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

**Table 6 Effect of Zhenwutang on ST amplitude in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )** mV

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>-1</sub>		D <sub>0</sub>		D <sub>14</sub>		D <sub>29</sub>		D <sub>43</sub>	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
空白		0.06±0.02	0.11±0.24	0.42±0.15	0.39±0.19	0.46±0.18	0.37±0.10	0.42±0.12	0.42±0.20	0.36±0.17	0.34±0.17
真武汤	16	0.06±0.04	0.06±0.04	0.44±0.20	0.38±0.19	0.36±0.12	0.34±0.13	0.36±0.10	0.31±0.17 <sup>1)</sup>	0.42±0.17	0.28±0.13
	24	0.05±0.03	0.05±0.03	0.33±0.14	0.32±0.17	0.35±0.12	0.18±0.09 <sup>1)</sup>	0.37±0.16	0.23±0.12 <sup>1)</sup>	0.38±0.16	0.35±0.14
	36	0.06±0.03	0.06±0.04	0.34±0.14	0.39±0.23	0.28±0.13 <sup>1)</sup>	0.24±0.11 <sup>1)</sup>	0.32±0.14	0.27±0.12 <sup>1)</sup>	0.40±0.13	0.36±0.14

**3.4.5 真武汤对SD大鼠S波波幅的影响** 与空白组比较,雌性大鼠在给药D<sub>14</sub>,真武汤高剂量组大鼠S波波幅明显降低( $P<0.05$ );其余时间点差异无统计学意义。

雄性大鼠在给药D<sub>14</sub>和D<sub>29</sub>,真武汤中、高剂量组大鼠S波波幅明显降低( $P<0.05$ );其余时间点差异无统计学意义。见表7。

表7 真武汤对SD大鼠S波波幅的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

**Table 7 Effect of Zhenwutang on S wave amplitude in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )** mV

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	D <sub>-1</sub>		D <sub>0</sub>		D <sub>14</sub>		D <sub>29</sub>		D <sub>43</sub>	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
空白		0.02±0.01	0.08±0.25	0.41±0.17	0.37±0.20	0.44±0.19	0.34±0.12	0.40±0.15	0.39±0.21	0.36±0.16	0.30±0.16
真武汤	16	0.01±0.01	0.03±0.03	0.41±0.22	0.33±0.22	0.34±0.15	0.32±0.14	0.35±0.10	0.29±0.16	0.40±0.20	0.22±0.17
	24	0.03±0.02	0.02±0.02	0.31±0.14	0.29±0.19	0.34±0.15	0.15±0.10 <sup>1)</sup>	0.36±0.17	0.20±0.13 <sup>1)</sup>	0.35±0.20	0.34±0.15
	36	0.02±0.02	0.02±0.02	0.28±0.15	0.35±0.24	0.24±0.15 <sup>1)</sup>	0.21±0.13 <sup>1)</sup>	0.29±0.13	0.25±0.14 <sup>1)</sup>	0.37±0.15	0.32±0.16

### 3.5 真武汤对大鼠血液指标的影响

**3.5.1 真武汤对SD大鼠血常规的影响** 与空白组比较,雄性大鼠给药期结束D<sub>30</sub>,真武汤低剂量组大鼠白细胞计数(WBC),RBC明显升高( $P<0.05$ );真武汤高剂量组雄性大鼠HGB,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)明显降低( $P<0.05$ );雌性大鼠给药结束D<sub>30</sub>,真武汤低剂量组大鼠HGB,红细胞容积(HCT)明显升高( $P<0.05$ );但以上指标均在正常值范围内,且未见与给药剂量及进程的相关性。恢复期结束D<sub>44</sub>,各血常规指标恢复正常。研究期间,各组大鼠平均红细胞体积(MCV),平均红细胞血红蛋白含量(MCH),血小板计数(PLT)差异无统计学意义。见表8。

期间,各组大鼠Fib差异无统计学意义。见表9。

**3.5.2 真武汤对SD大鼠凝血四项的影响** 与空白组比较,雄性大鼠给药期结束D<sub>30</sub>,真武汤中、高剂量组PT明显延长( $P<0.05$ ),APTT明显缩短( $P<0.05$ )。与空白组比较,雌性大鼠给药期结束(D<sub>30</sub>),真武汤低剂量组TT缩短( $P<0.05$ );恢复期结束D<sub>44</sub>,真武汤低剂量组PT延长( $P<0.05$ )。以上指标均在正常值范围内,且未见与给药剂量及进程的相关性。研究

**3.6 真武汤对SD大鼠血生化的影响** 研究结果显示,与空白组比较,雄性大鼠给药期结束D<sub>30</sub>,真武汤低、中剂量组ALT降低( $P<0.05$ ),低、中、高剂量组TG降低( $P<0.05$ )。与空白组比较,雄性大鼠恢复期结束D<sub>44</sub>,真武汤中剂量组ALT降低( $P<0.05$ )。与空白组比较,雌性大鼠给药期结束D<sub>30</sub>,真武汤中剂量组ALT升高( $P<0.05$ ),真武汤低、高剂量组TBIL升高( $P<0.05$ )。与空白组比较,雌性大鼠恢复期结束D<sub>44</sub>,真武汤低剂量组ALT,TP,ALB降低( $P<0.05$ )。以上差异指标均在正常值范围内,且未见与给药剂量及进程的相关性。研究期间,各组大鼠AST,GGT,ALP,CHOL差异无统计学意义。见表10。

**3.6 真武汤对SD大鼠病理的影响** 大鼠在观察期和恢复期结束时按计划处死,大部分大鼠大体解剖肉眼观察体表完整,无外伤及破溃等;皮下无出血点及色素沉着;腹腔、胸腔无积水,脏腑位置正常;各器官的体积和颜色及质地等均未发现明显病变。经对给药结束及恢复期结束空白组、高剂量组多种组织切片镜下观察结果进行对比和分析,肝小肉芽

表8 真武汤对SD大鼠血常规的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 8 Effect of Zhenwutang on routine analysis of blood in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

时间	组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	WBC/ $\times 10^9$ 个/L		RBC/ $\times 10^{12}$ 个/L		HGB/g·dL <sup>-1</sup>		HCT/%	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
给药期结束(D <sub>30</sub> )	空白		3.82±1.32	5.37±1.07	7.18±0.27	7.35±0.38	14.1±0.7	15.0±0.4	42.5±2.0	46.0±1.1
	真武汤	16	5.34±1.77	6.72±0.36 <sup>1)</sup>	7.51±0.28	8.10±0.35 <sup>1)</sup>	15.0±0.4 <sup>1)</sup>	15.6±0.7	45.2±1.1 <sup>1)</sup>	48.2±2.0
		24	3.92±0.48	4.81±1.91	7.14±0.27	7.86±0.49	14.0±0.4	15.2±0.7	42.5±1.2	47.1±1.8
		36	3.74±1.27	6.06±0.99	7.05±0.41	7.52±0.59	13.8±0.3	14.5±0.8 <sup>1)</sup>	41.8±1.2	45.3±2.7
时间	组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	MCV/fL		MCH/pg		MCHC/g·dL <sup>-1</sup>		PLT/ $\times 10^9$ 个/L	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
给药期结束(D <sub>30</sub> )	空白		59.2±2.3	62.7±2.3	19.6±0.8	20.4±0.9	33.2±0.3	32.6±0.4	1 211.5±172.6	1 112.6±117.1
	真武汤	16	60.2±1.5	59.6±2.0	19.9±0.6	19.2±0.6	33.1±0.4	32.3±0.2	1 257.0±91.0	1 240.5±83.2
		24	59.5±1.2	60.1±3.2	19.7±0.4	19.4±1.2	33.1±0.4	32.3±0.4	1 197.6±148.3	1 210.5±132.3
		36	59.4±2.7	60.4±2.9	19.6±0.8	19.3±0.9	33.0±0.4	32.0±0.4 <sup>1)</sup>	1 233.4±129.2	1 197.6±146.4
时间	组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	WBC/ $\times 10^9$ 个/L		RBC/ $\times 10^{12}$ 个/L		HGB/g·dL <sup>-1</sup>		HCT/%	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
恢复期结束(D <sub>44</sub> )	空白		4.00±1.03	6.20±2.13	7.07±0.49	8.08±0.45	13.9±0.4	15.0±0.5	41.3±2.6	46.5±2.4
	真武汤	16	5.12±0.89	6.33±3.00	7.26±0.43	8.02±0.61	14.0±0.5	14.8±0.7	42.8±1.8	46.7±2.3
		24	5.49±1.75	7.10±1.67	7.31±0.35	8.28±0.47	14.0±0.4	15.1±0.9	42.8±1.4	47.6±2.5
		36	3.38±1.60	5.31±0.64	7.27±0.72	7.84±0.32	13.9±0.6	14.6±0.5	43.0±3.7	46.0±1.4
时间	组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	MCV/fL		MCH/pg		MCHC/g·dL <sup>-1</sup>		PLT/ $\times 10^9$ 个/L	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
恢复期结束(D <sub>44</sub> )	空白		58.4±2.1	57.6±2.1	19.7±1.3	18.6±1.0	33.7±2.3	32.2±1.4	1 108.6±77.8	1 105.0±76.8
	真武汤	16	59.1±2.4	58.4±2.9	19.3±0.8	18.5±0.9	32.6±0.5	31.6±0.4	1 083.4±105.2	1 054.1±88.7
		24	58.6±1.8	57.6±2.5	19.2±0.5	18.2±1.0	32.7±0.3	31.7±0.4	1 091.6±73.2	1 139.5±93.0
		36	59.2±1.4	58.8±1.1	19.3±1.4	18.7±0.3	32.5±1.8	31.7±0.3	1 083.1±109.6	1 089.4±91.9

表9 真武汤对SD大鼠凝血四项的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 9 Effect of Zhenwutang on four coagulation in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

时间	组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	PT/s		APTT/s		Fib/g·L <sup>-1</sup>		TT/s	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
给药期结束(D <sub>30</sub> )	空白		8.7±0.1	11.2±2.7	12.4±1.0	16.4±3.4	1.74±1.55	2.12±0.12	46.2±1.5	49.8±3.2
	真武汤	16	8.8±0.2	10.2±1.2	13.0±1.1	14.3±1.8	1.76±1.61	2.28±0.58	42.7±1.6 <sup>1)</sup>	45.8±2.7
		24	8.8±0.3	9.4±0.6 <sup>1)</sup>	13.3±0.5	12.5±1.3 <sup>1)</sup>	2.28±2.54	2.41±0.33	44.7±2.5	47.2±4.9
		36	8.6±0.2	9.0±0.4 <sup>1)</sup>	12.9±0.9	13.1±0.6 <sup>1)</sup>	1.68±1.99	2.32±0.37	44.8±2.0	47.2±3.4
时间	组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	PT/s		APTT/s		Fib/g·L <sup>-1</sup>		TT/s	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
恢复期结束(D <sub>44</sub> )	空白		8.2±0.3	9.2±0.5	12.8±0.8	14.7±1.3	1.84±0.57	2.15±0.19	41.7±2.7	47.5±3.3
	真武汤	16	8.7±0.2 <sup>1)</sup>	10.1±1.2	13.4±1.0	15.5±2.2	1.60±0.13	2.22±0.23	44.0±1.8	46.3±2.2
		24	8.3±0.3	9.1±0.3	13.4±1.0	14.0±0.7	1.60±0.09	2.39±0.34	44.6±1.6	45.4±3.2
		36	8.2±0.2	9.6±1.0	13.0±1.3	15.7±2.3	1.57±0.16	2.33±0.20	41.8±6.0	45.6±2.9

肿、肾间质炎细胞浸润、前列腺炎细胞浸润见于给药结束及恢复期结束的空白组或高剂量组的部分样本,这几种病变程度较轻、病变性质相似,病变发生率无明显差异,考虑为实验SD大鼠的常见自发

性病变。恢复期结束,空白组1例样本见哈氏腺局灶性炎细胞浸润,为自发性病变;高剂量组1例样本见甲状腺腺后体残留,为已报道的实验SD大鼠常见自发性病变。其他组织器官镜下观察未见明显

表10 真武汤对SD大鼠血生化的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 10 Effect of Zhenwutang on Blood biochemical in SD rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

时间	组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>		AST/U·L <sup>-1</sup>		TP/g·L <sup>-1</sup>		GGT/U·L <sup>-1</sup>		ALB/g·L <sup>-1</sup>	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
给药期 结束 (D <sub>30</sub> )	空白		37.67±4.23	50.81±4.66	128.5±19.0	123.2±22.2	54.40±1.45	52.38±1.36	0.76±0.41	0.31±0.25	36.03±0.93	34.21±0.98
	真武汤	16	44.15±8.42	43.13±6.24 <sup>1)</sup>	120.5±23.7	120.6±17.5	54.66±2.77	52.57±2.47	0.48±0.41	0.42±0.32	36.75±1.86	34.30±1.55
		24	49.39±9.27 <sup>1)</sup>	42.80±6.45 <sup>1)</sup>	134.3±11.3	119.9±22.8	55.25±4.96	51.84±3.05	0.58±0.33	0.40±0.23	36.66±3.41	33.63±1.57
		36	43.69±6.07	51.84±7.18	129.7±36.5	134.1±16.5	56.12±3.79	52.42±2.53	0.53±0.42	0.42±0.28	37.61±2.84	33.86±1.97
时间	组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>		TBIL/μmol·L <sup>-1</sup>		ALP/U·L <sup>-1</sup>		CHOL/mmol·L <sup>-1</sup>			
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
给药期 结束 (D <sub>30</sub> )	空白		0.28±0.05	0.47±0.14	0.38±0.14	0.49±0.24	142.45±28.06	171.88±28.16	1.51±0.14	1.25±0.35		
	真武汤	16	0.26±0.05	0.33±0.16 <sup>1)</sup>	0.78±0.10 <sup>1)</sup>	0.65±0.23	134.34±23.22	210.20±33.06	1.48±0.26	1.29±0.15		
		24	0.26±0.07	0.22±0.06 <sup>1)</sup>	0.61±0.27	0.58±0.32	177.29±38.09	224.99±42.08	1.51±0.43	1.39±0.23		
		36	0.28±0.05	0.30±0.09 <sup>1)</sup>	0.78±0.38 <sup>1)</sup>	0.54±0.23	143.06±64.34	223.52±54.96	1.57±0.30	1.26±0.34		
时间	组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>		AST/U·L <sup>-1</sup>		TP/g·L <sup>-1</sup>		GGT/U·L <sup>-1</sup>		ALB/g·L <sup>-1</sup>	
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
恢复期 结束 (D <sub>44</sub> )	空白		42.46±4.76	48.44±6.47	111.3±16.9	128.1±27.9	57.33±2.11	52.39±1.43	0.62±0.45	0.34±0.12	38.33±1.77	33.72±0.83
	真武汤	16	35.63±4.61 <sup>1)</sup>	43.48±5.84	98.1±7.7	128.1±16.9	53.05±2.40 <sup>1)</sup>	51.12±1.92	0.62±0.40	0.47±0.23	34.37±1.92 <sup>1)</sup>	32.83±1.51
		24	46.18±11.00	40.08±1.76 <sup>1)</sup>	112.5±17.8	117.3±19.0	55.42±2.76	51.01±1.84	0.71±0.28	0.35±0.24	36.37±2.25	33.39±1.13
		36	48.17±12.46	47.73±4.33	113.6±18.3	132.0±34.4	59.05±6.32	52.18±1.65	0.54±0.49	0.46±0.24	38.97±3.93	33.77±1.00
时间	组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>		TBIL/μmol·L <sup>-1</sup>		ALP/U·L <sup>-1</sup>		CHOL/mmol·L <sup>-1</sup>			
			雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
恢复期 结束 (D <sub>44</sub> )	空白		0.31±0.09	0.38±0.18	0.88±0.32	0.86±0.28	90.90±21.31	189.23±33.87	1.48±0.33	1.13±0.19		
	真武汤	16	0.32±0.11	0.25±0.09	0.82±0.33	0.81±0.22	89.44±20.80	187.20±45.54	1.35±0.29	1.15±0.27		
		24	0.25±0.07	0.25±0.07	0.93±0.32	0.85±0.29	112.97±25.85	177.98±37.61	1.28±0.38	1.17±0.27		
		36	0.40±0.22	0.38±0.15	0.71±0.25	0.70±0.21	96.28±35.39	184.58±38.24	1.64±0.40	1.27±0.24		

病变。研究表明,给药结束D<sub>30</sub>,真武汤高剂量经灌胃给药对SD大鼠多种组织器官均未见毒性病理损伤;恢复期结束D<sub>44</sub>,未见真武汤延迟毒性。

#### 4 讨论

真武汤源自《伤寒杂病论》,由茯苓、芍药、生姜、炮附子、白术组成,功用温阳利水,不仅能用于肾虚水肿,而且能够用于治疗其他脏腑病证,临床应用广泛。《中华人民共和国中医药法》<sup>[21]</sup>从2017年7月1日起开始实施,其对经方制剂的开发给出了政策支持与法律保证。其中第三十一条明确规定“生产符合国家规定条件的来源于古代经典名方的中药复方制剂,在申请药品批准文号时,可以仅提供非临床安全性研究资料”。由此可以看出,经方的效果是确切并广泛认可的,但经方的安全性评价还是非常有必要的。为预测真武汤受试物可能引起的临床不良反应,为临床试验中解毒或解救措施及注意事项提供参考,课题组进行了药物非临床

研究质量管理规范(GLP)条件下真武汤对SD大鼠灌胃给药30 d毒性实验,低、中、高剂量分别为临床剂量的20,30,45倍。毒性实验所获得的信息对重复给药毒性实验的剂量设计和药物临床试验起始剂量的选择具有重要参考价值,并对了解其毒性靶器官和初步阐明药物的毒性作用具有重要意义。

实验结果显示,真武汤低剂、中、高剂量组大鼠给药期间出现脱毛,主要脱毛部位有颈部、背部及腹部;真武汤的组方中的含有附子,有学者在研究其毒性时已经发现附子中毒可引起接触性皮炎,临床表现为皮肤红、肿、丘疹、水疱或大疱等,常伴有不同程度的瘙痒和灼热感<sup>[23]</sup>,致使大鼠经常抓挠瘙痒部位,从而导致毛发脱落。给药第8天,真武汤中、高剂雌性大鼠体质量较轻,而给药第15天至给药结束体质量均为正常,考虑为适应真武汤发生的改变;给药第8天到给药结束,真武汤中、高剂量组雄性大鼠体质量较轻,给药第22天和给药第30天,

真武汤低剂量组雄性大鼠体质量较轻,恢复期各剂量组体质量均无差异,说明真武汤减轻雄性大鼠体质量的作用可逆。在本次实验结果中,SD大鼠心率加快,心律不齐,ECG的P波时间,QRS间期延长及S-T段降低,ECG记录了心脏在每个心动周期中生物电变化,能够即时反应心脏功能,因此是临床中用于各种心脏疾病诊断的重要指标,尤其是对多种心律失常的判断具有十分重要的参考意义,P波是心房除极波,其延长说明其除极缓慢,提示心房出现问题,可能心房出现传导阻滞;QRS间期代表了心室的除极全过程,出现宽大畸形的改变时提示室早的发生,在ECG上表现为间期的延长。ECG的S-T段改变是反映心肌缺血性损伤程度较可靠的指标,其升高或者降低的幅度直接反应了心肌缺血的严重程度。低、中、高剂量组比较可知ECG的P波时间,QRS间期延长及S-T段降低没有毒理学意义,提示真武汤对SD大鼠的心脏产生正性肌力作用,临床45倍量无明显毒性作用,但要注意预防室性早搏。ECG的改变发生在第2周或第4周,恢复期结束ECG的改变与空白组比较差异无统计学意义,说明真武汤对SD大鼠的心脏的影响作用可逆。

综上所述,本研究结果显示,低、中、高剂量真武汤对SD大鼠灌胃给药30 d毒性实验,可导致大鼠脱毛,体质量下降,饮食不佳,心率加快,心律不齐,对血液学检测指标影响不明显,病理检查亦无明显变化。可见真武汤对SD大鼠的心脏产生正性肌力作用,临床45倍量无明显毒性作用,但要注意预防室性早搏的发生。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 孟涌生. 真武汤的现代研究[J]. 北京中医, 2007, 26(9): 628-631.
- [2] 梁华龙, 李姗姗, 郭芳. 真武汤利水作用机制的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(2): 68-70.
- [3] 布天杰, 潘雨烟, 张宁. 真武汤治疗糖尿病肾病作用机制的网络药理学研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(24): 3719-3727.
- [4] 王东升, 赵鸣芳. 也谈真武汤中芍药的意义[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 53-55.
- [5] 陈澄, 黄平. 黄平运用真武汤合方经验举隅[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(12): 1064-1065.
- [6] 龙新生, 吕萍, 莫劲松, 等. 加味真武汤对充血性心力衰竭少阴病阳虚水停证兔内皮素的影响[J]. 中国中

- 西医结合急救杂志, 2003, 10(5): 287-289.
- [7] 杜丽, 熊曼琪, 梅国强, 等. 加味真武汤对充血性心力衰竭少阴病阳虚水停证兔心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国医药学报, 2000, 15(2): 26-29, 38.
  - [8] 吕萍, 莫劲松, 王菊萍, 等. 加味真武汤对充血性心力衰竭少阴病阳虚水停证兔血流动力学的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(6): 489-491.
  - [9] 朱章志, 龙新生. 加味真武汤对充血性心衰模型血流动力学及血管紧张素Ⅱ的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(5): 342-344.
  - [10] 陈建杉, 杨殿兴, 江泳. 真武汤对肺心病并右心衰激素水平影响的实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2004, 27(3): 46-48.
  - [11] 朱奔奔, 郭维, 黄亮, 等. 真武汤对慢性充血性心力衰竭模型大鼠ET、CGRP水平的影响[J]. 江苏中医药, 2005, 37(8): 49-51.
  - [12] 王均宁, 龙子江, 王钦茂. 真武汤及其拆方强心利尿作用的实验研究[J]. 中成药, 1997, 19(3): 27-29.
  - [13] 李小茜, 何建成. 真武汤治疗心力衰竭的理论与应用之思考[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 74-78, 278.
  - [14] 周文付, 程晓昱, 杜卫甫, 等. 真武汤治疗慢性心力衰竭作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(11): 218-221.
  - [15] 伍燕宏, 郑景辉, 朱梓铭, 等. 真武汤治疗慢性心力衰竭的网络药理学机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 39(10): 1617-1623.
  - [16] 耿建国, 刘根尚, 齐昉. 真武汤合桃核承气汤对人胎肾小球系膜细胞外基质不同影响的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(12): 747-748.
  - [17] 何岚, 蔡宇, 陈朝晖, 等. 真武汤对大鼠阿霉素肾病的治疗作用及其机理研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(2): 51-53.
  - [18] 王钰霞, 陈魁敏, 郝伟, 等. 真武汤的药效学研究[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(12): 565-566.
  - [19] 申安, 袁洋, 岳园园, 等. 真武胶囊安全性评价研究[J]. 中医研究, 2015, 28(8): 61-64.
  - [20] 梁春玲, 周玖瑶, 周园, 等. 真武汤对渗透泵恒释ADR肾病综合征大鼠的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 215-219.
  - [21] 国务院. 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. (2017-09-08) [2021-06-07]. [http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/26/content\\_5152773.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/26/content_5152773.htm).
  - [22] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药长期毒性研究技术指导原则[Z]GPT3-1, 2005.
  - [23] 朱林平. 附子毒性研究概况[J]. 江西中医药, 2004, 35(6): 53-55.

[责任编辑 王鑫]