

# 天诺胶囊主要药效及毒理研究

李 杨 王晓华 倪维芳(浙江省药品检验所 杭州 310004)

**摘要** 天诺胶囊对小鼠体液免疫及非特异性免疫功能有显著增强作用,对小鼠迟发性免疫反应有明显抑制作用,能增强小鼠抗应激能力,提高小鼠红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活力并有显著的升高白细胞的作用。半数致死量(LD<sub>50</sub>)为  $4.58 \pm 0.47\text{g/kg}$ 。3.0g/kg 剂量时对大鼠肝功能有明显改变且对大鼠白细胞有抑制作用,但停药后即可恢复,无病理组织学改变。

**关键词** 天诺胶囊 免疫 应激 白细胞 毒理学

## Main Pharmacodynamics and Toxicological Studies on Theanol Capsule

ng,Wang Xiaohua,Ni Weifang(Zhejiang Provincial Institute for Drug Control, Hangzhou, 310004)

**Abstract:** The present investigation showed that Theanol capsule possessed a stimulating effect on humoral nonspecific immunity, and improved antistress ability in the mice, but it inhibited the delayed allergy. In addition, the activity of SOD in red blood cells and the number of white blood cell were remarkably increased by Theanol capsule. The result of acute toxic test indicated that the LD<sub>50</sub> of Theanol capsule was  $4.58 \pm 0.47\text{g/kg}$  in the mice. With chronic toxicology. Theanol capsule at doses of 3.0g/kg appeared to obviously change liver function and decrease the numbers of white blood cells in the rats. After the drug was stopped, the rats can recover from those adverse reactions. In no pathological abnormality in the tissues of rats as observed.

**Key words:** Theanol capsule, immunity, stress, white blood cell, toxicology

天诺胶囊是由茶提物(茶多酚)与人参(生晒参)配伍组成,其中茶提物为本方的君药,以生晒参为辅,两药科学配方,使其达到益气生津、滋阴降火等功效,临床主要用于气

虚及气阴两虚引起的神疲乏力,少气懒言、五心烦热、自汗盗汗等症以及年老体虚、高血脂症和白细胞减少症的辅助治疗。本文对其主要药效及毒理学进行研究,现报告如下。

## 1 实验材料

**1.1 天诺胶囊** 杭州华江科工贸有限公司提供,批号 940615,组方中茶多酚按浙江省药品标准鉴定,人参按《中国药典》95年版一部鉴定。双宝素口服液 杭州正大青春宝药业有限公司生产,批号 941021。印度墨汁 批号 36044 BDH LIMITED 英国产。

**1.2 动物** 昆明种及 NIH 种小白鼠,体重 18~22g,本所动物房及浙江省实验动物中心提供。SD 大鼠,体重 100±20g,由浙江医科大学动物房提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 对免疫功能的影响

**2.1.1 对体液免疫的影响** NIH 种小鼠,雄性。按体重随机分组,连续灌胃给药 14 天,于给药第 7 天同时腹腔注入 10%羊红细胞悬液 0.5ml/只进行免疫。第 14 天从小鼠眼底静脉丛取血,基本按文献<sup>[1]</sup>方法测定小鼠血清抗体积数。结果见表 1。结果表明:天诺胶囊高、中剂量组均有明显促进正常动物体液免疫功能的作用,其抗体积数与空白对照组比较差异显著。

**2.1.2 对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响** 按 Boiggi 印度墨汁法进行实验,小鼠 NIH 种雌雄各半。按体重随机分组,连续灌胃给药 15 天,于末次给药后 30 分钟,尾静脉注入印度墨汁 0.1ml/10g,于注射后 2、10 分钟分别眼眶取血,去离子水溶解,分光光度计测定光密度,计算单位时间内血液中碳粒廓清速度,结果见表 1。

表 1 对小鼠血清凝集素及网状内皮系统吞噬功能的影响

组别	剂量 (g/kg)	抗体积数 ( $\bar{x} \pm s$ )	碳粒清除率 O、D×10 <sup>-2</sup>
空白对照组		21.6±4.2	1.34±0.36
双宝素	0.2ml/10g	31.1±3.6**	2.03±0.44
天诺胶囊	2.0	33.2±3.4**	2.06±0.32*
	1.0	26.5±4.4*	1.60±0.30
	0.5	24.9±7.3	1.64±0.43

n=10 与空白对照组比 \*P<0.05 \*\*P<0.01(下表同)

结果表明:天诺胶囊 2.0g/kg 给药组对正常小鼠网状内皮系统吞噬功能有明显增强作用。

**2.1.3 对迟发性免疫反应的影响<sup>[2]</sup>** NIH 种雄性小鼠,按体重随机分组。连续给药 14 天,于给药后第 3 天每鼠背部皮下注射 1.25%的 2,4-二硝基氯苯丙酮液 0.02ml 进行初次免疫,在初次免疫后的第 9 天在每鼠右足垫中间皮下注入 0.25%的 2,4-二硝基氯苯丙酮液 0.02ml,左足垫中间注入同等剂量的丙酮液,38 小时后处死动物,将小鼠左、右足从踝关节处剪下,在 Metter 电子天平上称重,以右足重减左足重为肿胀度进行统计学处理,结果见表 2。表 2 结果证明:双宝素口服液及天诺胶囊 1.0g/kg 及 0.6g/kg 给药组对小鼠迟发性反应均有显著抑制作用。

**2.1.4 对小鼠免疫器官的影响** NIH 种雄性小鼠,连续给药 14 天后处死动物,取其胸腺及脾脏称重,计算脏器系数后进行统计学处理,结果见表 2。表 2 结果表明:双宝素口服液组及天诺胶囊 1.0g/kg 给药组能显著增加小鼠胸腺重量,但对小鼠脾脏重量均无明显作用。

表 2 对小鼠迟发性反应及免疫器官的影响

组别	剂量 (g/kg)	足 肿胀系数	胸腺系数 mg/g·w	脾脏系数 mg/g·w
空白对照组		33.9±6.2	1.5±2.7	5.6±1.3
双宝素	0.2ml/10g	16.9±2.3**	2.0±0.4**	5.1±0.6
天诺胶囊	1.0	21.7±5.4**	1.9±0.3*	4.9±0.5
天诺胶囊	0.6	26.5±8.4**	1.5±0.3	4.8±0.6
天诺胶囊	0.36	29.0±4.2	1.5±0.4	5.5±0.9

### 2.2 对小鼠抗应激能力的影响

**2.2.1 耐缺氧作用** 昆明种小鼠,雌雄各半,连续给药 14 天,于末次给药后 30 分钟常法测耐常压缺氧时间。结果见表 3。

**2.2.2 抗疲劳作用** 昆明种小鼠,雌雄各半,连续给药 14 天,于末次给药 30 分钟后测定各组小鼠负重 8%体重时的游泳持续时间,结果见表 3。由表 3 结果可见:双宝素口服液及天诺胶囊 2.0g/kg 给药组能明显延

长小鼠耐缺氧时间及游泳时间,而天诺胶囊 1.0g/kg 给药组能明显延长小鼠游泳时间,但对耐缺氧时间无明显作用。

表 3 对小鼠抗应激能力的影响

组别	剂量 (g/kg)	耐缺氧时间 (min)	游泳时间 (sec.)
空白对照组		13.1±2.6	172.0±42.8
双宝素	0.2ml/10g	21.2±2.3*	235.2±42.1**
天诺胶囊	2.0	19.0±4.4*	272.7±44.5**
	1.0	16.5±2.9	247.0±46.0**
	0.5	15.2±2.8	200.7±16.8

**2.3 对小鼠红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活力的影响** 昆明种小鼠,雌雄各半,连续给药 10 天,于末次给药后 1 小时各组动物眼眶取血,肝素抗凝,用邻苯三酚自氧化法测定<sup>[1]</sup> SOD 活力,结果见表 4。结果显示:天诺胶囊 3 个剂量组均能显著提高小鼠红细胞 SOD 的活力。

**2.4 对环磷酰胺引起的白细胞减少症的影响** NIH 种小鼠,雌雄各半,按体重随机分成 6 组,连续灌胃给药 12 天,于第 1 次给药后半小时内从小鼠腹腔注射环磷酰胺(cy) 50mg/kg,连续 9 天,于末次灌胃给药后半小时内从小鼠眼静脉取血,测定其白细胞数,结果见表 5。表 5 结果表明,天诺胶囊 1.0g/kg 给药组对环磷酰胺所致小鼠白细胞减少有显著的升高作用。

**2.5 急性毒性试验** 昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,分成 5 组,禁食 4 小时后按 0.3ml/10g 容积给药,各组间间距为 1:0.7,给药后连续观察 7 天,记录死亡情况及其他状况,发现高剂量组动物有竖毛、食欲下降等现象,动物尸检,未发现脏器异常,用 Bliss's 法

表 4 对小鼠红细胞 SOD 活力的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	SOD 活力 (u/ml)
空白对照组		10	205.92±22.37
双宝素	0.2ml/10g	10	206.10±23.52
天诺胶囊	2.0	10	259.08±25.30**
	1.0	10	242.34±18.00**
	0.5	10	244.08±19.23**

表 5 对环磷酰胺(cy)所致小鼠白细胞减少症的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	ip cy (mg/kg)	WBC( $\times 10^3$ )
模型组		10	50	1.61±0.49
正常对照组		10	/	8.22±3.92
双宝素	0.2ml/10g	10	50	2.09±0.83
天诺胶囊	1.0	10	50	2.15±0.56*
	0.6	10	50	1.96±0.72
	0.36	10	50	1.76±0.63

以 NDST 程序计算小鼠半数致死量(LD<sub>50</sub>) 值为 4.58±0.47g/kg。

**2.6 长期毒性试验** 大鼠 80 只,分成 4 组,雌雄各半。高剂量为 3.0g/kg/d,中剂量为 2.0g/kg/d,低剂量为 1.4g/kg/d,对照组给常水。给药容量均为 1ml/100g,连续给药 90 天,用药结束后进行血常规、肝肾功检查并处死 2/3 动物取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胃及子宫或睾丸共 8 个脏器进行病理学检查。

结果各组动物一般状况良好,无一动物死亡。但高剂量组体重增长明显不如对照组,差异有显著性(P<0.01),谷丙转氨酶(GPT)值高于正常对照,白细胞数低于正常组且差异均有显著性,停药 2 周后均可恢复。对脏器病理学检查未见特殊改变。

### 3 讨论

天诺胶囊以茶提物与人参配伍,发挥其较好的功效。茶叶苦涩、性微寒,具有广泛的作用。《本经》记载:“神农尝百草,一日遇七十二毒,得茶而解之”。七十年代以来,国内外大量的研究表明茶叶提取物在清除自由基、抗辐射损伤、抗衰老,增加机体免疫功能,治疗心脑血管疾病等方面有着良好药效<sup>[4]</sup>,与人参增强机体免疫功能的作用相协调,达到了更好的疗效。

临床应用天诺胶囊治疗气虚及气阴两虚证 100 例,有效率 84.0%,显效率 26.0%,明显高于对照组(绞股蓝总甙片,30 例)疗效,治疗前后血脂水平明显下降(P<0.01)且 Hb、WBC 有明显增高(P<0.01)。4 周治疗过程中未见明显药物不良反应。

本实验通过药效及毒性方面的研究,进一步证实了天诺胶囊的药效,与文献报道<sup>[4]</sup>及临床观察结果基本一致,药效及毒理研究结果为临床安全有效用药提供了更进一步的依据。

#### 参考文献

[1]徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学. 北京:人

民卫生出版社,1991;502:1231

[2]陈奇. 中药药理研究方法. 北京:人民卫生出版社,1994:714

[3]王北婴. 中药新药研制与申报. 中国中医药出版社,1995

[4]杨贤强. 茶叶 1992;18(3)

(收稿:1996-08-13)