

甘遂半夏汤对大鼠血常规血糖及甲状腺形态的影响

王付^{1*}, 程秀娟², 王帮民³, 潘晓丽¹, 李安祥¹, 李晓燕¹

(1. 河南中医学院 经方研究所, 郑州 450046; 2. 河南中医学院, 郑州 450046;
3. 郑州大学 附属肿瘤医院, 郑州 450008)

[摘要] **目的:**探讨甘遂半夏汤水煎液对正常大鼠血常规、血糖及甲状腺的慢性毒性作用。**方法:**将80只SD大鼠随机分为甘遂半夏汤高、中、低剂量组(37, 18.5, 9.25 g·kg⁻¹)及正常组, 每组20只, 各组大鼠采用等体积不等浓度ig, ig体积均为0.02 mL·g⁻¹。实验组ig给药, 正常组ig给蒸馏水。给药90 d。最后1次给药后禁食15 h, 各组随机抽取一半大鼠, 取血, 采用全自动生化分析仪检测血常规红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板数, 血糖, 取甲状腺, HE染色观察大体形态和组织学形态。剩余动物停药后继续观察2周, 重复以上检查指标。**结果:**给药期, 与正常组比较, 高剂量组白细胞数目明显增多($P < 0.05$), 中、低剂量组无显著性差异; 各剂量组红细胞、血红蛋白、血小板均无显著性差异。恢复期, 各组大鼠比较, 红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板数均无显著性差异。给药期和恢复期, 各组大鼠血糖均无显著性差异。甲状腺形态观察大体形态和组织学形态均未见显著性异常变化。**结论:**长期高剂量服用甘遂半夏汤水煎液可引起白细胞数量可逆性增高, 但对大鼠的红细胞、血红蛋白、血小板数量, 血糖及甲状腺形态无明显影响。

[关键词] 甘遂半夏汤; 《伤寒杂病论》; 经方; 血常规; 血糖; 甲状腺形态

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0165-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080165

Effect of Gansui Banxia Tang on Blood Routine, Blood Glucose and Morphology in Rat Thyroid

WANG Fu^{1*}, CHENG Xiu-juan², WANG Bang-min³, PAN Xiao-li¹, LI An-xiang¹, LI Xiao-yan¹ (1. Henan College of Traditional Chinese Medicine (TCM) Classic Prescription Institute, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan College of TCM, Zhengzhou 450046, China; 3. The Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the chronic toxicity of Gansui Banxia Tang (GBT) on blood routine, blood glucose (GLU) and thyroid morphology of rats. **Method:** Eighty healthy SD rats were randomly divided into four groups: the normal group, the high-, middle-, and low-dose GBT groups (37, 18.5, 9.25 g·kg⁻¹). The corresponding medicines at 0.02 mL·g⁻¹ were intragastrically administrated to rats for 90 days. After the last dose, the blood samples of the half rats from each group were collected. The blood routine indexes including red blood cell (RBC), white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), platelet (PLT) and GLU were detected. The morphology and histology of the thyroid were observed by HE staining. The remaining rats in each group were observed continuously for two weeks, and the above indexes were detected again. **Result:** In medicine taking, compared with the control group, the number of WBC significantly increased in high-dose GBT group ($P < 0.05$), the number of WBC had no significant changes in the middle- and low-dose GBT groups, the number of RBC, HGB and PLT had no significant changes in all dose GBT groups. While in medicine taking and during the following observation, GLU showed no significant changes in all dose GBT groups. No obvious change for morphology of the thyroid was observed. **Conclusion:** GBT could increase the number of white blood cell reversibility by long-term, medication. But there were no effects on the number of RBC, HGB, PLT, GLU and thyroid morphology of rats.

[Key words] Gansui Banxia Tang; *Shanghan Zabing Lun*; Jingfang; blood routine; glucose; thyroid morphology

[收稿日期] 20140924(008)

[基金项目] 河南省科学技术厅科技攻关项目(2009A360015)

[通讯作者] * 王付, 教授, 从事经方配伍及临床应用研究, Tel: 13083602901, E-mail: 1034383171@qq.com

《伤寒杂病论》中设甘遂半夏汤主治“病者脉伏,其人欲自利,利反快,虽利,心下续坚满,此为留饮欲去故也,甘遂半夏汤主之。”张仲景对此既明确指出病变部位在下焦即“其人欲自利,利反快”,又明确强调病变部位在中焦即“虽利,心下续坚满”,还突出病变证机是“此为留饮欲去故也”。可见,甘遂半夏汤辨治病证较多,涉及范围较广,可用于治疗现代医学的肠结核、甲状腺炎^[1]等病,因方中用有中医学中传统所说的“十八反”,为此笔者进行全面的理论探讨及临床应用研究^[2-3],再结合以往有关研究仅仅局限于相反药对及单味药^[4-5]。对此,笔者重点开展研究甘遂半夏汤整方用药配伍,观察其水煎液对大鼠的血糖及甲状腺形态作用,为临床治病用药提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级健康SD大鼠80只,雌雄各半,体重为(100±20)g,由河南省实验动物中心提供,动物合格证号SCXK(豫)2010-0002。

1.2 药物及试剂 实验所需的中药材由河南中医药大学第三附属医院提供,药材批号20110012。

1.3 仪器 DG302型号全自动生化分析仪(南京神州英诺华科技有限公司),TDL-5-A型电动离心机(上海安亭科学仪器厂),LEICA2025型轮转式切片仪(德国徕卡仪器有限公司),型生物显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 药物制备方法 结合张仲景《金匱要略》所载甘遂半夏汤用量,依据《经方学用基本功》中甘遂半夏汤方的用量,电砂锅水煎煮然后浓缩所需浓度。具体制备方法如下:按醋甘遂5g,法半夏12g,白芍15g,甘草5g的比例称取各药适量,加水浸泡2h,550W电砂锅恒温加热,水沸后以小火煎煮50min,过滤,第2次加8倍量的清水煎熬,水沸后小火煎熬30min过滤,合并2次滤液,加适量的蜂蜜。最后,将所得水煎液浓缩成(1.85g生药/mL),92.5%(0.925g生药/mL),46.25%(0.4625g生药/mL)的溶液足量,分瓶装,冰箱保存备用,每次ig前水浴加热。

2.2 剂量与分组 剂量设计采取拟用临床剂量法(ACD法),根据同类药物或国外资料或推荐临床剂量,采用15,30,60倍临床剂量^[6]。取大鼠80只,适应性喂养1周后,随机分为正常组(等体积蒸馏水代替)、高剂量组(相当于临床用量的60倍)、中剂量组(相当于临床用量的30倍)、低剂量组(相当于

临床用量的15倍)4组,每组动物各20只,雌雄各10只。

2.3 给药途径与方法 高、中、低剂量组分别按生药量37,18.5,9.25g·kg⁻¹的比例ig给药,每日1次,每100g体重大鼠ig2mL,即所需的给药浓度分别为1.85,0.925,0.4625g·mL⁻¹。正常组灌等体积的蒸馏水,每日给药1次,ig前禁食12h,每周连续ig6d,休息1d,连续90d。每周称体重2次,根据体重变化调整给药量。

2.4 检测指标及方法

2.4.1 血常规、血糖检测 最后1次给药后禁食15h称重,每组各取一半动物(雌雄各5只)进行实验。适量水合氯醛麻醉后腹主动脉采血,离心,用全自动生化分析仪检测血液常规、血糖。

2.4.2 甲状腺形态学观察 解剖大鼠,肉眼观察甲状腺形状、体积大小、色泽、质地及有无隆起、水肿、充血等现象。甲状腺组织学观察:取大鼠甲状腺同一部位,称重,4%甲醛溶液固定48h,乙醇脱水,常规石蜡包埋,组织切片厚6μm,HE染色,光镜观察。

2.4.3 可逆性观察 余下动物停药,正常饲养2周后,同上次操作,以了解毒性反应的可逆程度和可能出现的迟缓性毒性。

2.5 统计学分析 采用SPSS 13.0统计分析软件处理实验结果,各项检测指标的测定值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较,资料服从正态分布和方差齐采用单因素方差分析,两两比较用LSD法,方差不齐采用Tamhane法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠血常规的影响 给药期,与正常组比较,甘遂半夏汤高剂量组白细胞数目显著增多($P < 0.05$),中、低剂量组无显著性差异;各剂量组红细胞、血红蛋白、血小板均无显著性差异。恢复期:各组大鼠两两比较,红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板均无显著差异。见表1,2。

3.2 对大鼠血糖的影响 给药期各组大鼠血糖两两比较均无显著性差异;恢复期各组大鼠血糖两两比较均无显著性差异。见表3。

3.3 对大鼠甲状腺形态的影响 ig90d后,解剖大鼠,观察甲状腺大体形态:各组动物甲状腺标本,结构完整,色泽正常,形状、体积、色泽、质地未见明显异常,切面被膜无外翻,组织无隆起,未见水肿、糜烂及脱落等病变。光镜观察甲状腺组织学形态,给药期,甘遂半夏汤高剂量组组织结构基本整齐,滤泡内含粉红色胶质物,滤泡细胞及滤泡旁细胞结构基

表 1 甘遂半夏汤对大鼠给药期血常规主要指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Gansui Banxia Tang on routine blood of dosing period main indicators in rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	白细胞/×10 ⁹ /L	红细胞/×10 ⁹ /L	血红蛋白/g/L	血小板/×10 ⁹ /L
正常	-	6.36 ± 0.47	8.00 ± 0.77	139.80 ± 5.82	816.30 ± 102.59
甘遂半夏汤	37	7.33 ± 1.22 ¹⁾	8.56 ± 0.68	149.20 ± 9.57	833.90 ± 111.85
	18.5	7.09 ± 0.93	8.42 ± 0.52	150.40 ± 7.85	787.80 ± 81.32
	9.25	7.13 ± 0.90	8.23 ± 0.43	145.40 ± 5.30	830.70 ± 84.86

注:与正常组比较¹⁾P < 0.05。

表 2 甘遂半夏汤对大鼠恢复期血常规主要指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of Gansui Banxia Tang on routine blood of recovery period main indicators in rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	白细胞/×10 ⁹ /L	红细胞/×10 ¹² /L	血红蛋白/g/L	血小板/×10 ⁹ /L
正常	-	6.85 ± 2.05	8.56 ± 0.55	147.75 ± 6.82	866.38 ± 158.82
甘遂半夏汤	37	6.80 ± 1.53	8.34 ± 0.48	146.00 ± 7.35	856.88 ± 67.79
	18.5	6.55 ± 1.16	8.33 ± 0.40	143.88 ± 6.81	841.50 ± 96.70
	9.25	7.10 ± 1.93	8.55 ± 0.64	141.38 ± 8.75	881.25 ± 119.27

表 3 甘遂半夏汤对大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of Gansui Banxia Tang on blood sugar routine blood in rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GLU	
		给药期(n = 10) /mmol·L ⁻¹	恢复期(n = 8) /mmol·L ⁻¹
正常	-	5.75 ± 1.38	5.99 ± 1.20
甘遂半夏汤	37	5.37 ± 1.68	5.50 ± 1.12
	18.5	6.47 ± 1.30	6.71 ± 1.48
	9.25	5.50 ± 0.90	5.88 ± 1.13

本正常,未见滤泡上皮增生及炎性细胞浸润;甘遂半夏汤中剂量组组织结构基本整齐,被膜完整,未见滤泡上皮增生及炎性细胞浸润,滤泡内充满粉红色的胶质物;甘遂半夏汤低剂量组组织结构基本整齐,结缔组织的被膜下有大小形状不一的甲状腺滤泡,滤泡内充满粉红色的胶质物,未见滤泡上皮增生及炎性细胞浸润;正常组组织结构整齐,结缔组织的被膜下有大小形状不一的甲状腺滤泡,外周多为大滤泡,小滤泡位于腺体中部,滤泡内充满粉红色的胶质物,滤泡细胞及滤泡旁细胞结构正常,未见滤泡上皮增生及炎性细胞浸润。恢复期,甘遂半夏汤高剂量组组织结构整齐,结缔组织的被膜下有大小形状不一的甲状腺滤泡,滤泡内充满粉红色的胶质物,滤泡细胞及滤泡旁细胞结构正常,未见滤泡上皮增生及炎性细胞浸润;甘遂半夏汤中剂量组组织结构整齐,结缔组织的被膜下有大小形状不一的甲状腺滤泡,滤泡内充满粉红色的胶质物,滤泡细胞及滤泡旁细胞

结构正常;甘遂半夏汤低剂量组组织结构整齐,结缔组织的被膜下有大小形状不一的甲状腺滤泡,滤泡细胞及滤泡旁细胞结构正常;正常组组织结构整齐,结缔组织的被膜下有大小形状不一的甲状腺滤泡,外周多为大滤泡,小滤泡位于腺体中部,滤泡内充满粉红色的胶质物,滤泡细胞及滤泡旁细胞结构正常,未见滤泡上皮增生及炎性细胞浸润。见图 1,2。

4 讨论

血液是在心血管系统内循环流动的一种组织,由血浆和血细胞组成。血细胞由造血系统在某些激素和因子的调节下产生。药物通过胃肠道吸收进入血液后,通过血液循环运送到全身。药物的有毒有害成分可能通过影响造血功能、激素产生及直接损伤血细胞等机制导致血细胞数或质的改变。本实验结果表明,长期大剂量服用甘遂半夏汤水煎液可影响大鼠的白细胞,表现为白细胞增高,但停药后即可恢复,对红细胞、血红蛋白、血小板数量无显著影响。

血液中的糖分称为血糖,绝大多数情况下都是葡萄糖。体内各组织细胞活动所需的能量大部分来自葡萄糖。食物中的碳水化合物经消化后主要以葡萄糖的形式被吸收进入血液,血清葡萄糖经氧化为组织提供能量,血糖过高时可转变为肝糖原和脂肪贮存,血糖低时储存的肝糖原即成为糖的正常来源,必要时脂肪和蛋白质也可转变为血糖。血糖浓度受神经系统和激素的调节而保持相对稳定,血液中的血糖低的时候,胰岛的 A 细胞会分泌胰高血糖素,动员肝脏的储备糖原,释放入血液,导致血糖上升;血液中的血糖过高的时候胰岛的 B 细胞会分泌胰

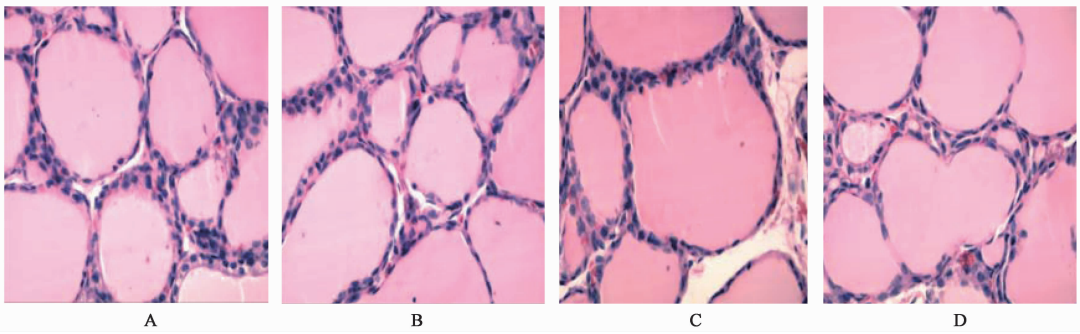


图1 甘遂半夏汤对大鼠给药期甲状腺组织学的影响(HE, ×400)

Fig.1 Effects of Gansui Banxia Tang on thyroid tissue of dosing period in rats(HE, ×400)

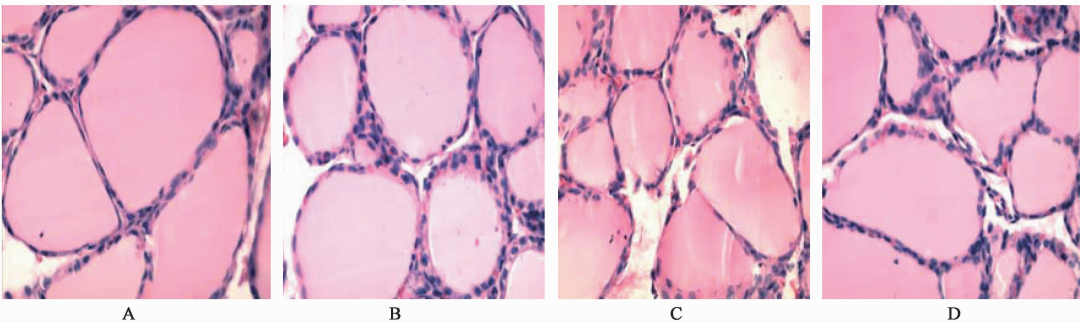


图2 甘遂半夏汤对大鼠恢复期甲状腺组织学的影响(HE, ×400)

Fig.2 Effects of Gansui Banxia Tang on thyroid tissue of recovery period in rats(HE, ×400)

胰岛素,促进血糖变成肝糖原储备或者促进血糖进入组织细胞。当这些调节失去原有的相对平衡时,则出现高血糖或低血糖。检测血糖对于判断糖代谢情况有重要价值。本实验结果表明,长期服用甘遂半夏汤对大鼠血糖无显著影响。

甲状腺是人体最大的内分泌腺,其主要功能是合成甲状腺激素,调节机体代谢,促进生长发育,提高中枢神经系统的兴奋性。甲状腺由许多滤泡组成。滤泡由单纯的立方腺上皮细胞环绕而成,中心为滤泡腔。腺上皮细胞是甲状腺激素合成和释放的部位,滤泡腔内充满均匀的胶性物质,是甲状腺激素复合物,也是甲状腺激素的贮存库。滤泡形态学的改变可反映腺体功能状态。研究表明吸烟、饮酒可引起甲状腺形态的改变如甲状腺肿大、结节等^[7-9]。本慢性毒性实验研究表明,给药期及恢复期各组大鼠甲状腺大体形态及组织学形态均无明显病理改变,说明甘遂半夏汤对甲状腺形态无明显影响。

综上所述,长期大剂量服用甘遂半夏汤对甲状腺形态、血糖及血液中的红细胞、血红蛋白和血小板数量无显著影响,但可使白细胞数量增加,其具体机制还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王付,王帮众. 经方运用甘遂配甘草的探索与实践[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 298-299.
- [2] 王付. 经方合方辨治疑难杂病[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2014: 81
- [3] 欧阳钦, 吴春明. 甘遂半夏膏治疗肝硬化腹水 60 例[J]. 中医杂志, 2008, 49(8): 721-725.
- [4] 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 中药十八反中部分禁忌中药的毒理实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2001, 24(1): 45-47.
- [5] 高晓山. 病理生理条件下中药十八反实验研究的综合报告[J]. 中医杂志, 1991, 41(1): 36-38.
- [6] 杜贵友, 方文贤. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 85.
- [7] Bartalena L, Bogazzi F, Tanda M L, et al. Cigarette smoking and the thyroid [J]. Eur J Endocrinol, 1995, 133(5): 507-512.
- [8] Bertelsen J B, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid[J]. Thyroid, 1994, 4(3): 327-331.
- [9] Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, et al. Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules [J]. Clin Endocrinol, 2001, 55(1): 41-46.

[责任编辑 周冰冰]