

# 甘遂半夏汤对正常大鼠一般情况及心率、肾上腺的影响

王付<sup>1\*</sup>, 张延武<sup>1</sup>, 程秀娟<sup>2</sup>, 王帮民<sup>3</sup>, 潘晓丽<sup>1</sup>, 刘宾<sup>1</sup>, 李安祥<sup>1</sup>, 李晓燕<sup>1</sup>

(1. 河南中医学院 经方研究所, 郑州 450046; 2. 河南中医学院, 郑州 450008;  
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一般情况、心率、皮质醇水平及肾上腺形态的影响。**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<sup>-1</sup>)及正常组,各组大鼠采用等体积不等浓度ig, ig体积均为0.02 mL·g<sup>-1</sup>。给药组ig给药,正常组ig给蒸馏水。给药90 d。每日给药后观察并记录大鼠的行为、活动、饮食、睡眠、毛色、粪便等变化。实验前、后各称量体重、计数心率1次。ig期间每周称重2次。最后1次给药后禁食15 h,取血,检测皮质醇;取肾上腺,观察大体形态和组织学形态。**结果:**在给药期,与正常组比较,甘遂半夏汤各剂量组大鼠体重、心率及皮质醇均无显著差异。大鼠的行为、活动、饮食、睡眠、毛色、粪便及肾上腺形态无明显异常。**结论:**长期服用甘遂半夏汤水煎液对大鼠一般情况、心率、皮质醇及肾上腺形态无显著影响。

**[关键词]** 甘遂半夏汤; 伤寒杂病论; 经方; 心率; 皮质醇水平; 肾上腺形态

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0169-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080169

**Effect of Gansui Banxia Tang on the General Situation in Normal Rats** WANG Fu<sup>1\*</sup>, ZHANG Yan-wu<sup>1</sup>, CHENG Xiu-juan<sup>2</sup>, WANG Bang-ming<sup>3</sup>, PAN Xiao-li<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>, LI An-xiang<sup>1</sup>, LI Xiao-yan<sup>1</sup> (1. Henan College of Traditional Chinese Medicine (TCM) Classic Prescription Institute, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan College of TCM, Zhengzhou 450008, 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 the general situation, heart rate, cortisol level and adrenal gland morphology in normal rats. **Method:** Eighty healthy SD rats were randomly divided into four group: the normal group, the high-, middle-, and low-dose GBT groups (37, 18.5 and 9.25 g·kg<sup>-1</sup>). The corresponding medicines at 0.02 mL·g<sup>-1</sup> were intragastrically administrated to rats for 90 days. The general situation changes including action, activity, diet, sleep, color, excrement and urine were observed once daily after administration. The body weight was observed twice weekly and the heart rate was recorded once before and once after the experiment. After the last dose, the blood samples were collected and the morphology and histology of the adrenal gland were observed by HE staining. **Result:** In medicine taking, no significant differences for the change of body weight, heart rate and cortisol were found between any two groups. Moreover, there were no obvious changes for the general situation changes including action, activity, diet, sleep, color, excrement, urine and adrenal gland morphology. **Conclusion:** GBT has no remarkable effects on the general situation, heart rate, cortisol level and adrenal gland morphology in normal rats by long-term medication.

**[Key words]** Gansui Banxia Tang; *Shanghan Zabing Lun*; Jingfang; heart rate; cortisol level and adrenal gland morphology

甘遂半夏汤是张仲景辨治诸多疑难杂病的经典用方之一,可用于治疗现代医学中的肠结核、肠粘

连、骨结核、肺结核、结核性腹膜炎、肝硬化腹水、甲状腺囊肿、慢性肠炎、慢性甲状腺肿大、下肢深静脉

**[收稿日期]** 20141113(018)

**[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

血栓、精索静脉曲张、溃疡性结肠炎、克罗恩病、阿米巴肠炎、结核性肠炎、真菌性肠炎、肥胖症等<sup>[1]</sup>。因方中“甘遂与甘草”属于传统中药学中“十八反”的范畴,对此,笔者结合多年临床实践经验及现代医学研究成果,再结合对“甘遂与甘草”相反药对的毒性相关研究<sup>[2-3]</sup>。为此,笔者开展观察甘遂半夏汤水煎液对大鼠一般情况及心率肾上腺的影响,为临床提供科学安全用药配方依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级健康SD大鼠80只,雌雄各半,体重(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,实验在河南中医药大学动物实验中心(清洁级动物实验室)进行。

**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。大鼠皮质醇试剂盒(上海哈灵生物科技有限公司,批号HL20019)。

**1.3 仪器** 2025型轮转式切片机(德国Leica仪器有限公司),CX40型生物显微镜(日本Olympus公司)。

## 2 方法

**2.1 剂量设计与药物制备方法** 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<sup>[3]</sup>。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至所需浓度。具体制备方法如下:按甘草5g,醋甘遂5g,法半夏12g,白芍15g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46.25%(0.4625g生药/mL),92.5%(0.925g生药/mL),185%(1.85g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 分组** 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)、甘遂半夏汤低剂量组(相当于临床用量的15倍)、中剂量组(相当于临床用量的30倍)、高剂量组(相当于临床用量的60倍)4组,每组动物各20只,雌雄各10只。

**2.3 给药途径与方法** 甘遂半夏汤低、中、高剂量组分别按生药量9.25,18.5,37g·kg<sup>-1</sup>的比例ig给药,每日1次,每100g体重大鼠ig2mL,即所需的给药剂量分别为0.4625,0.925,1.85g·mL<sup>-1</sup>。正常组灌等体积的蒸馏水,每日按顺序ig给药1次,ig

前禁食12h,每周连续ig6d,休息1d,持续90d。由于动物的体重处在动态变化中,因此实验过程中要对动物的体重进行动态监测,并适时调整给药量,以提高实验药物对动物影响的一致性,进而提高实验结果的准确、客观性。本实验每周称体重2次,根据体重变化调整给药量,采用等浓度不等容积给药。

## 2.4 检测指标及方法

**2.4.1 一般情况观察** 实验过程中每日给药后观察并记录大鼠的行为、活动、饮食、睡眠、毛色、粪便等变化,记录动物死亡数及死亡时间,对于死亡的大鼠及时进行解剖,分析死亡原因。实验前、后各称量体重1次。ig期间每周称重2次。

**2.4.2 计数心率** 实验前、后各计数心率1次。

**2.4.3 肾上腺功能检测** 最后1次给药后禁食15h,适量水合氯醛麻醉后腹主动脉采血,按皮质醇试剂盒说明书检测肾上腺皮质功能相关指标皮质醇。

**2.4.4 肾上腺形态学观察** 大体形状观察:采血后解剖大鼠,肉眼观察肾上腺形状、体积、色泽、质地及有无隆起、水肿、充血等现象,有无肿物、被膜有无外翻等病变情况。肾上腺组织学观察:取大鼠肾上腺组织,称重,4%甲醛溶液固定48h,修剪组织切片,乙醇脱水,常规石蜡包埋,组织切片厚6μm,HE染色,光镜观察。

**2.5 统计学分析** 采用SPSS 13.0统计分析软件处理实验结果。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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 对大鼠一般情况的影响** 实验期间,ig给药第2周,甘遂半夏汤中剂量组、正常组各有2只大鼠出现撕咬后,自发性活动略有减少,体重增长缓慢,分别于ig第20,23天死亡,解剖未见明显异常。中剂量、低剂量组各有1只大鼠分别于ig第14,18天死亡,解剖发现均是气管插破所致。高剂量组2只大鼠于ig第40,42天死亡,其中第42天死亡的大鼠解剖发现是ig过程中气管插破所致,另一只病检未见异常;给药第10周,甘遂半夏汤高剂量组有1只大鼠出现活动减少,毛色干枯,食欲差,食量少,精神呆钝,倦怠,体重下降现象,第12周恢复正常;各组大鼠体重增长与时间成正比,雄性大鼠体重增长比雌性快,符合生长发育规律。给药期,甘遂半夏汤水煎液高、中、低剂量组与正常组相比,大鼠的外观

体征、大便性状和行为活动均未见明显异常。给药前及给药期,各组大鼠体重两两比较均无显著差异。见表1。

表1 甘遂半夏汤对大鼠给药前、给药期体重的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effects of Gansui Banxia Tang on weight of Before dosing, dosing period in rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	体重/g	
		给药前(n=20)	给药期(n=18)
正常	-	112.90 ± 7.47	319.44 ± 15.00
甘遂半夏汤	37	107.05 ± 12.65	320.33 ± 17.85
	18.5	111.00 ± 14.04	344.67 ± 18.12
	9.25	103.30 ± 15.96	329.17 ± 13.40

3.2 对大鼠心率的影响 给药前及给药期,甘遂半夏汤各剂量组与正常组相比大鼠心率均无显著差异。见表2。

3.3 对大鼠肾上腺功能的影响 给药期各剂量组与正常组相比,皮质醇无显著差异。见表3。

3.4 对大鼠肾上腺形态学的影响 ig 90 d后,解剖大鼠,各剂量组肾上腺色泽正常,表面光滑,被膜无外翻,体积、形状、质地未见明显异常,切面组织无隆起,未见水肿、糜烂及脱落等病理改变。给药期

表2 甘遂半夏汤对大鼠心率的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effects of Gansui Banxia Tang on heart rate in rats( $\bar{x} \pm s$ )

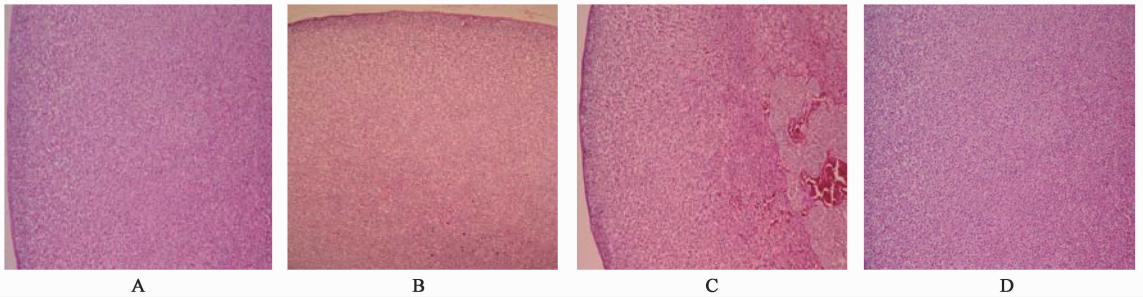
组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	心率/次	
		给药前(n=10)	给药期(n)
正常	-	321 ± 49.58	339 ± 58.98 (10)
甘遂半夏汤	37	321 ± 48.99	332 ± 40.22 (9)
	18.5	323 ± 48.39	338 ± 57.46 (10)
	9.25	347 ± 50.01	345 ± 50.97 (10)

表3 甘遂半夏汤对大鼠皮质醇的影响( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	n	皮质醇/nmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	10	121.4 ± 80.0
甘遂半夏汤	37	9	123.1 ± 62.4
	18.5	10	137.2 ± 51.3
	9.25	10	130.8 ± 67.8

正常正常组、高、中、低剂量组肾上腺皮质球状带、束状带、网状带及髓质结构清楚,细胞浆内含类脂质空泡,分布均匀,较清晰,没有明显的病理变化。见图1。



A. 正常组;B. 甘遂半夏汤 37 g·kg<sup>-1</sup>组;C. 甘遂半夏汤 18.5 g·kg<sup>-1</sup>组;D. 甘遂半夏汤 9.25 g·kg<sup>-1</sup>组(图2~4同)

图1 甘遂半夏汤对大鼠肾上腺组织学的影响(HE, ×100)

Fig.1 Effects of Gansui Banxia Tang on adrenal tissue in rats(HE, ×100)

#### 4 讨论

甘遂半夏汤,方由甘遂、半夏、芍药、炙甘草、蜂蜜组成。方中甘遂攻逐水饮;半夏燥湿化饮;芍药益阴缓急;蜜、甘草,益气和中。甘遂与半夏均可治饮,甘遂偏于泻利,半夏偏于燥湿;芍药、甘草、蜜均补益,芍药偏于敛阴,甘草、蜜偏于益气,相互为用,攻逐痰饮,兼以益正。甘遂与半夏,属于相使配伍,醒脾燥湿攻饮;甘遂与甘草、蜂蜜,属于相反相畏配伍,相反者,补泻同用,相畏者,甘草、蜂蜜制约甘遂攻逐伤气;半夏与芍药,属于相反相畏配伍<sup>[4]</sup>,相反者,燥湿敛阴同用,相畏者,芍药制约半夏燥湿伤阴;甘遂与芍药,属于相反相畏配伍,相反者,补泻同用,相

畏者,芍药制约甘遂攻逐水饮伤津,甘遂制约芍药敛阴恋湿。其中,甘遂、半夏具有一定毒性,“甘遂与甘草”为中药“十八反”内容之一,药物配伍相互作用后的甘遂半夏汤不仅没有毒副作用,还有良好的治疗作用<sup>[5-6]</sup>。另外还有从甘遂半夏汤药对进行研究的<sup>[7-8]</sup>。

在慢性毒性实验中,大鼠体重是一项重要评价指标。动物的体重处在动态变化中,这种变化除了受生理性的增长因素影响外,还可能受实验药物的影响,甚至实验药物对机体体重的变化起主导作用。药物的毒性作用亦可以引起动物行为、活动、饮食、睡眠、毛色及粪便的改变,甚至导致动物死亡。本实

验过程中,死亡大鼠共6只,2只大鼠为相互撕咬所致,1只大鼠原因不明,余下死亡大鼠为灌胃不当所致;其余存活大鼠的体重、行为、活动、饮食、睡眠、毛色及粪便等均无明显异常,说明长期服用60,30,15倍临床剂量的甘遂半夏汤水煎液均达不到大鼠半数致死量,对大鼠体重、饮食等一般情况亦无显著影响。

心率受多种因素的影响,心脏本身的病变及药物等可改变心率。肾上腺是一种重要的内分泌器官,其通过分泌多种激素调节机体的应激、免疫、代谢等活动。皮质醇是肾上腺皮质束状带分泌的一种糖皮质激素。某些药物可能具有类皮质醇激素的作用或直接作用于肾上腺,从而使皮质醇的浓度或肾上腺形态发生改变。长期服用甘遂半夏汤是否影响心率及肾上腺,结果表明,在给药期,实验各组大鼠心率及皮质醇均无显著差异,肾上腺形态无明显异常。说明长期服用甘遂半夏汤对大鼠心率、皮质醇水平及肾上腺形态无显著影响。

#### [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] 黄文权,程相岭,肖鸿,等. 甘草甘遂伍用对大鼠心肝肾肾功能及形态的影响[J]. 第三军医大学学报,2001,23(12):1439-1441.
- [3] 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.
- [4] 王付. 经方学用基本功[M]. 北京:人民军医出版社,2012:279.
- [5] 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.
- [6] 刘宾,孙宁,王付. 甘遂半夏汤的临床应用[J]. 河南中医,2014,38(12):2297-2298.
- [7] 王茜,钟赣生,王宏蕾,等. 甘遂半夏汤中甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠生物效应影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(4):177-181.
- [8] 柳海艳,钟赣生,刘佳,等. 接近临床剂量的甘遂半夏汤加减甘遂甘草反药组合对腹水大鼠肝肾功能的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,55(1):33-38.

[责任编辑 周冰冰]

#### 个人简介

王付,河南省济源市人,研究生毕业于南京中医药大学伤寒论专业,医学硕士,教授,博士生导师,河南省高校中青年优秀骨干教师,河南省教育厅学术技术带头人,连续被评为“我最喜爱的教师”,被评为“教学名师”,任河南中医学院经方研究所所长、河南省中医方剂专业委员会主任委员,世界中医药学会联合会经方专业委员会副会长,原国家中医药管理局及河南省方剂重点学科带头人,在《中医杂志》及《中国实验方剂学杂志》等杂志发表独著学术论文300余篇,在人民卫生出版社及人民军医出版社等出版社出版独著及主编52部,主持在研省部级厅局级及成果28项,其中获河南省科技进步二等奖二项。

#### 课题介绍

本课题来源于河南省科学技术厅科技攻关项目,本课题应用领域或技术原理,在中医药基础理论的指导下,结合笔者多年临床实际及现代医学研究成果,模拟人的临床用药,开展甘遂半夏汤水煎液对大鼠的慢性毒性实验,以大鼠心、肾脏为切入点,重点观察甘遂半夏汤水煎液的慢性心、肾脏毒性作用,以期为临床用药提供科学实验依据,促进中药“毒性”及“十八反”的不断完善与发展。与国内外同类技术相比:通过相关文献的研究与分析,从20世纪50年代至今,尤其是近十余年,通过多种实验方法和手段对中药“十八反”进行了研究,虽然在实验室研究方面取得了许多重要资料,为今后的深入研究奠定了基础,但同时也存在诸多实质问题,而笔者开展的研究既重视单味药研究,又重视药对研究,更重视复方研究,这是笔者开展甘遂半夏汤研究的显著特色之一。为运用甘遂半夏汤辨治疑难杂病提高用药安全系数及科学实验数据。