· 毒理 ·

复方灵芝降糖胶囊大鼠给药长期毒性研究

张淑香, 王萌影, 刘学伟, 杨书彬, 王建明, 田伟*
(黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:**观察复方灵芝降糖胶囊连续给药 6 个月的长期毒性及停药后的蓄积性毒性反应情况。**方法:**120 只清洁级 Wistar 种系大白鼠,随机分成 4 组,正常组(等体积蒸馏水)和复方灵芝降糖高、中、低剂量组(4.14,2.07,0.69 $g \cdot kg^{-1}$),每组 30 只,各组每天 *ig* 给药 1 次,连续 *ig* 180 d,并进行停药 1 个月的恢复期观察,并从一般状况,血液学指标:网织红细胞,红细胞总数(RBC),血小板计数(PLT),血红蛋白总量(Hb),白细胞总数(WBC)及凝血时间,血液生化学指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),尿素氮(BUN),肌酐(Cr),血糖(GLU),总胆红素(T-BIL),总蛋白(TP),总胆固醇(T-CHO),甘油三酯(TG),γ-谷氨酰转移酶(γ-GGT),肌酸磷酸肌酶(CK),对心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、甲状腺、睾丸、子宫、脑、前列腺、卵巢、胸腺、附睾等 14 个脏器组织称重,计算脏器系数。剖取胰腺、胃、十二指肠、回肠、结肠、脑垂体、脊髓、胸骨(骨和骨髓)、淋巴结、膀胱、视神经等共计 25 个脏器组织进行病理组织学检查,以评价复方灵芝降糖胶囊长期用药的安全性。**结果:**实验中期(用药 90 d),实验末期(用药 180 d),恢复期(停药 30 d)3 次检测结果表明,与正常组比较,复方灵芝降糖胶囊各剂量组对大鼠生长发育,一般状况,血液学指标,血液生化学指标、脏器系数及脏器病理形态均无显著影响。**结论:**复方灵芝降糖胶囊大剂量长期服用毒性很低,停药后无蓄积性毒性反应,服用比较安全。

[关键词] 复方灵芝降糖胶囊; 长期毒性; 灌胃
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2015)17-0146-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170146

Toxicity of Long-term Intragastric Administration with Compound Lingzhi Jiangtang Capsule in Rats

ZHANG Shu-xiang, WANG Meng-ying, LIU Xue-wei, YANG Shu-bin, WANG Jian-ming, TIAN Wei*
(*Research Institute of Traditional Chinese Medicine*, *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the long-term toxicity of compound Lingzhi Jiangtang capsule after the six-month administration and the accumulative toxicity after the drug discontinuance. **Method**: Totally 120 clean-grade Wistar rats were randomly divided into four groups: the normal group (equal volume of distilled water) and compound Lingzhi Jiangtang capsule high, medium and low doses groups (4.14, 2.07, 0.69 $g \cdot kg^{-1}$), with 30 rats in each group. Each group was intragastrically administered with drugs once every day for consecutively 180 days and then stopped giving drugs for one month for observation. The general status, haematological indexes: reticulocyte, erythrocyte total (RBC), blood platelet count (PLT), total hemoglobin (Hb), total white blood cells (WBC) and blood clotting time, blood biochemical indexes: alanine aminotransferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), blood glucose (GLU), total bilrubin (T-BIL), total protein (TP), total cholesterol (T-CHO), triglyceride (TG), γ-glutamyltransferase (γ-GGT) and creatine phosphokinase (CK), were measured, and heart, liver, spleen, lung, kidney, adrenal gland, thyroid gland, testis, uterus, brain, prostate, ovarian, thymus and epididymis were weighed, in order to calculate organ coefficients. Subsequently, 25 organ tissues: pancreas, stomach, duodenum,

[收稿日期] 20141210(011)
[基金项目] 黑龙江省教育厅项目(11511366)
[第一作者] 张淑香,博士,副研究员,从事中药药理学与毒理学研究,Tel:0451-87266836,E-mail:zsxiang1010@163.com
[通讯作者] * 田伟,硕士,主治医师,从事中医内分泌临床研究,Tel:0451-82111401,E-mail:tianwei4479@163.com

ileum, colon, pituitary, spinal cord, sternum (bone and bone marrow), lymph nodes, bladder and optic nerve, were collected for a histopathologic examination, in order to evaluate the safety of long-term administration of compound Lingzhi Jiangtang capsule. **Result**: According to the result in the mid-stage of the experiment (90 days after the administration), the late stage of the experiment (180 days after the administration) and the recovery period (30 days of after the discontinuation), compared with the normal group, compound Lingzhi Jiangtang capsule groups showed no significant effect on the development, general situation, hematological indexes, blood biochemical indexes, organ coefficients and organ pathological morphology of rats. **Conclusion**: The long-term administration with high dose of compound Lingzhi Jiangtang capsule shows a very low toxicity, with no cumulative toxicity reaction after the discontinuation, and can be taken safe.

[**Key words**] compound Lingzhi Jiangtang capsule; long-term toxicity; intragastric administration

世卫组织发布的《2012 年世界卫生统计》报告显示,现全球约有 1/10 的成年人患有糖尿病,糖尿病已成为世界性的公共卫生问题。动植物多糖成分,具有降血糖、降血脂、抗氧化、抗疲劳、提高免疫力、抗肿瘤等多种作用[1],成为近年研究的热点。鉴于多糖的多种生物活性,笔者选用含有多糖成分、且以多糖类为其主要活性的灵芝、知母、百合、麦冬 4 味中药精制而成复方灵芝降糖胶囊,主要用于治疗 2 型糖尿病。前期实验研究结果表明,复方灵芝降糖胶囊对四氧嘧啶及链尿佐菌素所致的血糖升高均有明显的降低作用,其作用机制与清除自由基抗氧化损伤、调节脂代谢紊乱、提高骨骼肌 GluT-4 及脂肪组织胰岛素受体 mRNA 基因表达进而改善胰岛素的信号传导有关[2-5]。为使该制剂更好地服务于临床,作者前期对其进行了急性毒性实验研究,结果显示小鼠对该制剂的最大耐药量为 68.64 $g \cdot kg^{-1}$,相当于临床人日用剂量的 1 001 倍,初步说明人服用该制剂是安全可靠的。为了进一步评价复方灵芝降糖胶囊的安全性,笔者又对其进行了大鼠灌胃给药 6 个月的长期毒性研究,观察其长期用药的安全性,为拟定临床试验剂量及观察指标提供参考。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 种系大白鼠,5~6 周龄,体重 80~100 g,雌雄各半,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK(黑)2014-0001,实验室温度 20~25 ℃,相对湿度 40%~70%。

1.2 药物 复方灵芝降糖胶囊,由黑龙江久久药业有限责任公司提供,批号 040220。

1.3 仪器 DT1001 型电子天平,JT-IR 型血球计数仪(美国库尔特公司),7020 型全自动生化分析仪(日本日立公司)。

2 方法[6-7]

2.1 分组及给药 从实验室内饲养 3 d 的大鼠中,挑选健康大鼠 120 只,将大鼠随机分成 4 组,正常组(等体积蒸馏水)和复方灵芝降糖高、中、低剂量组(相当人临床用量的 60,30,10 倍,即 4.14,2.07,0.69 $g \cdot kg^{-1}$),每组 30 只。各组每天 *ig* 给药 1 次,连续 *ig* 180 d,并进行停药 1 个月的恢复期观察。

2.2 指标检测

2.2.1 一般状况观察 每天上午、下午 2 次进行大鼠行外观体征、行为活动、尿、粪便性状、饮食、内分泌物等观察;每周称量大鼠体重及进食量各 1 次。

2.2.2 血液学指标检测 分别在大鼠用药 90,180 d及停药恢复 1 个月后,各组大鼠空腹断头处死 10 只,雄雌各半,收集抗凝全血,检测血液学各项指标网织红细胞,红细胞总数(RBC),血小板计数(PLT),血红蛋白总量(Hb),白细胞总数(WBC)及凝血时间。

2.2.3 血液生化指标检测 分别在大鼠用药 90,180 d 及停药恢复 1 个月后,各组大鼠空腹断头处死 10 只,继续收集血液,分离血清,检测生化各项指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),尿素氮(BUN),肌酐(Cr),血糖(GLU),总胆红素(T-BIL),总蛋白(TP),总胆固醇(T-CHO),甘油三酯(TG),γ-谷氨酰转移酶(γ-GGT),肌酸磷酸肌酶(CK)。

2.2.4 病理组织学检测 分别在大鼠用药 90,180 d及停药恢复 1 个月后,各组大鼠空腹断头处死 10 只(采血后),立即剖取脏器,对各脏器进行全面细致地肉眼尸检,发现有无异常器官组织,解剖后对心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、甲状腺、睾丸、子宫、脑、前列腺、卵巢、胸腺、附睾等 14 个脏器组织称重,计算脏器系数。接着再剖取胰腺、胃、十二指肠、回肠、结肠、脑垂体、脊髓、胸骨(骨和骨髓)、淋巴结、膀胱、视神经等共计 25 个脏器组织,按常规放入 10% 福尔马林溶液中固定、脱水、石蜡包埋、切片和 HE 染

色,用光镜进行病理组织学检查。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般观察 与正常组比较,复方灵芝降糖胶囊各给药组大鼠在连续用药 90,180 d 及停药恢复 1 个月后,外观体征、行为活动均正常;尿、粪便性状无异样,饮食正常;体重增减均无明显差异。

3.2 对大鼠血液学指标的影响 实验中期(用药 90 d),实验末期(用药 180 d),恢复期(停药 30 d)检测结果显示,与正常组比较,网织红细胞,RBC,PLT,Hb,WBC,凝血时间,均无明显差异。见表 1。

表 1 复方灵芝降糖胶囊对大鼠血液学指标的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of compound Lingzhi Jiangtang capsule on haematological indexes rat ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

测定时间	组别	剂量 /g·kg^{-1}	WBC /×10^9/L	RBC /×10^{12}/L	Hb /g·L^{-1}	PLT /×10^9/L	网织红细胞 /%	凝血时间 /s
给药	正常	-	14.91±4.19	8.47±0.68	153.50±9.29	563.13±98.21	0.25±0.07	28.34±7.59
3 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	15.93±5.72	8.53±0.73	157.42±6.62	552.20±94.18	0.26±0.08	27.86±7.04
		2.07	13.86±4.27	8.32±0.61	154.39±10.73	525.51±106.32	0.22±0.05	25.49±10.15
		0.69	14.58±3.68	8.67±0.44	156.85±12.74	534.67±113.64	0.24±0.03	28.75±8.37
给药	正常	-	15.23±3.06	8.57±0.94	153.63±12.45	517.20±159.38	0.24±0.05	26.50±8.58
6 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	14.64±4.24	8.13±0.90	152.95±13.67	576.41±140.55	0.26±0.06	26.22±7.71
		2.07	14.77±3.20	8.40±1.00	152.47±14.05	501.02±157.26	0.25±0.08	27.83±9.26
		0.69	14.12±3.79	8.29±0.90	148.73±10.49	545.93±63.76	0.23±0.06	25.86±10.10
停药	正常	-	12.58±3.35	8.56±0.61	139.41±16.60	504.31±96.48	0.26±0.07	26.61±8.47
1 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	12.83±3.68	8.59±0.57	142.53±13.28	412.94±211.74	0.24±0.10	25.13±6.12
		2.07	12.37±2.81	8.63±0.42	139.85±15.35	525.35±105.07	0.22±0.09	24.64±5.13
		0.69	12.40±3.50	8.45±0.83	139.73±17.67	494.07±112.41	0.27±0.08	28.02±9.02

3.3 对血液生化指标的影响 实验中期、实验末期、恢复期检测结果显示,与正常组比较,ALT,AST,ALP,BUN,Cr,GLU,T-BIL,TP,T-CHO,TG,γ-GGT,CK 均无明显差异。见表 2。

表 2 复方灵芝降糖胶囊对大鼠生化指标的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of compound Lingzhi Jiangtang capsule on biochemical indexes in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

测定时间	组别	剂量 /g·kg^{-1}	ALT /U·L^{-1}	AST /U·L^{-1}	γ-GGT /U·L^{-1}	ALP /U·L^{-1}	CK /U·L^{-1}	BUN /mmol·L^{-1}
给药	正常	-	95.64±6.55	184.60±9.59	9.43±1.65	144.67±19.50	2 233.65±349.48	4.56±0.95
3 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	91.71±7.44	181.50±10.77	10.64±1.78	148.46±9.19	2 240.20±370.42	4.63±0.98
		2.07	92.05±10.23	179.82±14.87	8.26±2.56	150.65±30.14	2 251.65±472.83	4.76±0.82
		0.69	96.57±13.46	182.93±17.44	10.01±3.64	153.58±26.98	2 306.58±421.74	4.68±0.71
给药	正常	-	93.72±16.72	160.54±35.51	11.35±6.05	169.81±26.73	1 513.94±334.37	7.27±0.96
6 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	86.24±8.35	147.05±13.45	12.71± 7.86	181.44±29.37	1 349.74±454.67	6.56±0.98
		2.07	89.17±11.37	154.53±20.37	11.06± 5.92	184.08±34.15	1 647.70±593.91	6.48±0.94
		0.69	85.54±18.70	154.15±38.24	10.77±5.97	174.03±28.20	1 408.84±476.34	6.88±0.80
恢复	正常	-	106.14±23.64	157.12±64.04	8.14±10.30	182.34±46.69	2 965.50±1 605.43	7.07±1.82
1 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	94.42±25.95	170.03±56.33	6.25±8.20	165.93±42.87	2 653.64±1 066.37	6.77±0.82
		2.07	97.17±28.41	175.06±63.28	6.07±6.41	189.51±41.59	2 812.10±1 240.82	7.30±1.36
		0.69	105.08±24.87	157.91±62.34	8.14±6.77	168.27±37.80	2 704.07±1 546.96	7.00±1.52

续表 2

测定时间	组别	剂量 /g·kg^{-1}	Cr /μmol·L^{-1}	GLU /mmol·L^{-1}	TP /g·L^{-1}	T-BIL /μmol·L^{-1}	TG /mmol·L^{-1}	T-CHO /mmol·L^{-1}
给药	正常	-	37.81 ±3.01	3.80 ±0.21	74.70 ±2.77	0.91 ±0.18	1.34 ±0.23	1.74 ±0.19
3 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	38.24 ±2.45	3.83 ±0.68	73.74 ±1.88	0.87 ±0.35	1.29 ±0.31	1.77 ±0.21
		2.07	35.64 ±4.16	4.12 ±0.68	73.26 ±4.58	0.82 ±0.17	1.54 ±0.52	1.68 ±0.37
		0.69	37.66 ±6.84	4.06 ±0.73	71.83 ±6.79	0.87 ±0.58	1.46 ±0.37	1.65 ±0.48
给药	正常	-	25.03 ±3.58	5.56 ±1.06	72.43 ±4.96	0.75 ±0.37	2.45 ±0.32	1.52 ±0.13
6 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	25.27 ±4.48	4.96 ±0.72	70.35 ±4.18	0.60 ±0.32	2.53 ±0.35	1.52 ±0.20
		2.07	24.80 ±3.91	5.23 ±1.09	69.27 ±6.28	0.52 ±0.32	2.33 ±0.25	1.45 ±0.16
		0.69	24.65 ±3.79	5.37 ±0.90	72.51 ±6.42	0.71 ±0.40	2.49 ±0.32	1.55 ±0.12
恢复	正常	-	39.71 ±10.71	5.71 ±1.64	77.61 ±8.05	0.90 ±0.15	2.45 ±1.06	2.28 ±0.86
1 个月	复方灵芝降糖胶囊	4.14	34.54 ±7.57	4.83 ±1.89	77.54 ±5.56	0.90 ±0.14	2.13 ±0.77	2.64 ±1.82
		2.07	37.97 ±7.93	4.71 ±1.86	75.28 ±6.92	0.84 ±0.12	2.24 ±0.86	2.41 ±1.81
		0.69	37.93 ±9.68	5.46 ±1.73	75.35 ±7.32	0.74 ±0.20	2.67 ±1.03	2.43 ±0.92

3.4 对大鼠脏器系数的影响 实验中期、实验末期、恢复期脏器系数计算结果显示，心、肝、脾、肺、肾等 14 个脏器组织的系数均无明显变化，组间差异不显著。见表 3 ~ 5。

表 3 复方灵芝降糖胶囊用药 3 个月对大鼠脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 3 Effects of compound Lingzhi Jiangtang capsule for 3 months on organ coefficient in rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	性别	脏器质量占体重比/%						
			心	肝	脾	肺	肾	肾上腺	甲状腺
正常	-	雄	0.46 ±0.09	3.74 ±0.34	0.27 ±0.08	0.90 ±0.06	0.77 ±0.09	0.021 ±0.004	0.019 ±0.003
		雌	0.47 ±0.08	3.81 ±0.51	0.28 ±0.05	0.89 ±0.10	0.79 ±0.09	0.023 ±0.006	0.021 ±0.004
复方灵芝	4.14	雄	0.48 ±0.07	3.82 ±0.32	0.27 ±0.05	0.91 ±0.09	0.78 ±0.10	0.021 ±0.004	0.019 ±0.003
降糖胶囊		雌	0.48 ±0.09	3.88 ±0.26	0.29 ±0.04	0.91 ±0.06	0.78 ±0.11	0.022 ±0.005	0.021 ±0.004

组别	剂量 /g·kg^{-1}	性别	脏器质量占体重比/%						
			睾丸	子宫	脑	前列腺	卵巢	胸腺	附睾
正常	-	雄	1.09 ±0.23	-	0.54 ±0.15	0.35 ±0.08	-	0.15 ±0.04	0.09 ±0.01
		雌	-	0.26 ±0.05	0.56 ±0.18	-	0.02 ±0.01	0.16 ±0.04	-
复方灵芝	4.14	雄	1.15 ±0.18	-	0.53 ±0.16	0.37 ±0.10	-	0.16 ±0.04	0.08 ±0.02
降糖胶囊		雌	-	0.27 ±0.08	0.55 ±0.17	-	0.02 ±0.00	0.17 ±0.05	-

表 4 复方灵芝降糖胶囊用药 6 个月对大鼠脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 4 Effect of compound Lingzhi Jiangtang capsule for 6 months on the organ coefficient in rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	性别	脏器质量占体重比/%						
			心	肝	脾	肺	肾腺	肾上腺	甲状腺
正常	-	雄	0.46 ±0.10	3.79 ±0.15	0.25 ±0.07	0.92 ±0.07	0.76 ±0.06	0.020 ±0.003	0.019 ±0.004
		雌	0.48 ±0.04	3.70 ±0.21	0.26 ±0.05	0.95 ±0.08	0.77 ±0.10	0.021 ±0.005	0.020 ±0.005
复方灵芝	4.14	雄	0.46 ±0.09	3.74 ±0.37	0.26 ±0.08	0.94 ±0.05	0.76 ±0.09	0.020 ±0.004	0.019 ±0.005
降糖胶囊		雌	0.47 ±0.08	3.80 ±0.52	0.27 ±0.03	0.95 ±0.10	0.77 ±0.09	0.021 ±0.005	0.020 ±0.005
	2.07	雄	0.46 ±0.09	3.72 ±0.47	0.25 ±0.05	0.96 ±0.09	0.77 ±0.10	0.021 ±0.004	0.018 ±0.003
		雌	0.47 ±0.09	3.88 ±0.36	0.27 ±0.03	0.97 ±0.05	0.78 ±0.10	0.022 ±0.005	0.019 ±0.004
	0.69	雄	0.46 ±0.07	3.65 ±0.24	0.27 ±0.05	0.95 ±0.07	0.76 ±0.08	0.022 ±0.004	0.017 ±0.005
		雌	0.48 ±0.09	3.82 ±0.26	0.28 ±0.04	0.96 ±0.05	0.78 ±0.08	0.023 ±0.005	0.019 ±0.006

续表 4

组别	剂量/g·kg^{-1}	性别	脏器质量占体重比/%						
			睾丸	子宫	脑	前列腺	卵巢	胸腺	附睾
正常	-	雄	1.03 ± 0.23	-	0.50 ± 0.11	0.35 ± 0.10	-	0.13 ± 0.04	0.085 ± 0.014
		雌	-	0.27 ± 0.07	0.53 ± 0.04	-	0.02 ± 0.01	0.14 ± 0.03	-
复方灵芝	4.14	雄	1.05 ± 0.22	-	0.51 ± 0.12	0.37 ± 0.12	-	0.13 ± 0.04	0.086 ± 0.018
降糖胶囊		雌	-	0.26 ± 0.06	0.52 ± 0.13	-	0.02 ± 0.01	0.14 ± 0.04	-
	2.07	雄	1.03 ± 0.24	-	0.51 ± 0.11	0.36 ± 0.06	-	0.12 ± 0.03	0.084 ± 0.012
		雌	-	0.25 ± 0.08	0.53 ± 0.10	-	0.02 ± 0.00	0.13 ± 0.04	-
	0.69	雄	1.06 ± 0.19	-	0.52 ± 0.09	0.37 ± 0.07	-	0.13 ± 0.03	0.081 ± 0.012
		雌	-	0.27 ± 0.07	0.53 ± 0.09	-	0.02 ± 0.01	0.14 ± 0.02	-

表 5　复方灵芝降糖胶囊停药 1 个月大鼠脏器系数的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 5　Change of the compound Ganoderma Jiangtang capsule stopping drug 1 months rat organ coefficient ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

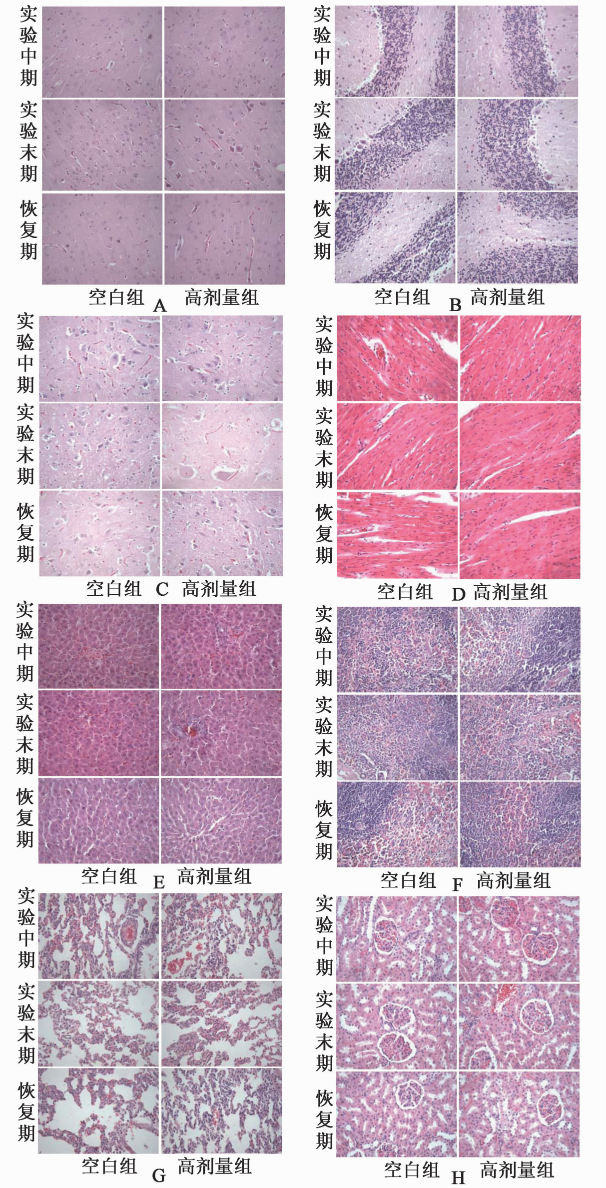
组别	剂量/g·kg^{-1}	性别	脏器质量占体重比/%						
			心	肝	脾	肺	肾	肾上腺	甲状腺
正常	-	雄	0.45 ± 0.10	3.64 ± 0.76	0.27 ± 0.08	0.94 ± 0.08	0.76 ± 0.08	0.022 ± 0.003	0.019 ± 0.004
		雌	0.46 ± 0.09	3.77 ± 0.81	0.28 ± 0.05	0.95 ± 0.09	0.78 ± 0.16	0.023 ± 0.006	0.020 ± 0.005
复方方灵芝	4.14	雄	0.45 ± 0.07	3.78 ± 0.72	0.25 ± 0.07	0.96 ± 0.10	0.76 ± 0.18	0.021 ± 0.005	0.017 ± 0.004
降糖胶囊		雌	0.47 ± 0.08	3.84 ± 0.74	0.26 ± 0.07	0.97 ± 0.09	0.79 ± 0.14	0.022 ± 0.005	0.019 ± 0.005
	2.07	雄	0.46 ± 0.10	3.70 ± 0.53	0.26 ± 0.08	0.95 ± 0.10	0.76 ± 0.13	0.021 ± 0.004	0.018 ± 0.003
		雌	0.48 ± 0.09	3.83 ± 0.49	0.27 ± 0.10	0.97 ± 0.08	0.79 ± 0.07	0.022 ± 0.005	0.019 ± 0.005
	0.69	雄	0.46 ± 0.09	3.81 ± 0.49	0.27 ± 0.09	0.96 ± 0.11	0.75 ± 0.07	0.020 ± 0.004	0.017 ± 0.003
		雌	0.47 ± 0.09	3.86 ± 0.44	0.28 ± 0.09	0.98 ± 0.11	0.78 ± 0.11	0.022 ± 0.006	0.019 ± 0.004

组别	剂量/g·kg^{-1}	性别	脏器质量占体重比/%						
			睾丸	子宫	脑	前列腺	卵巢	胸腺	附睾
正常	-	雄	1.05 ± 0.23	-	0.50 ± 0.12	0.37 ± 0.10	-	0.12 ± 0.03	0.09 ± 0.01
		雌	-	0.25 ± 0.08	0.51 ± 0.12	-	0.03 ± 0.01	0.13 ± 0.04	-
复方方灵芝	4.14	雄	1.07 ± 0.21	-	0.50 ± 0.10	0.36 ± 0.13	-	0.13 ± 0.03	0.08 ± 0.01
降糖胶囊		雌	-	0.27 ± 0.07	0.52 ± 0.14	-	0.03 ± 0.01	0.14 ± 0.03	-
	2.07	雄	1.08 ± 0.24	-	0.51 ± 0.11	0.36 ± 0.10	-	0.12 ± 0.03	0.08 ± 0.02
		雌	-	0.28 ± 0.07	0.53 ± 0.13	-	0.02 ± 0.01	0.13 ± 0.02	-
	0.69	雄	1.06 ± 0.19	-	0.53 ± 0.11	0.35 ± 0.09	-	0.12 ± 0.02	0.08 ± 0.02
		雌	-	0.26 ± 0.06	0.54 ± 0.11	-	0.02 ± 0.01	0.13 ± 0.04	-

3.5　对大鼠病理组织形态学的影响　实验中期、实验末期、恢复期病理组织形态学检查显示：实验中期，正常组 1 例肾上腺可见皮质被膜处受损；实验末期，高剂量组 1 例脾组织可见有血窦内瘀血，1 例甲状腺局部可见人为的器械损伤；恢复期，中剂量组及正常组各 1 例肺组织均可见有局部的肺泡不张和扩张现象，组织内局部都可见有不同程度的毛细血管瘀血，其余各期、各剂量组 **2.2.4** 项下所描述的 25 个脏器组织病理组织形态均未见异常改变。见图 1。

4　讨论

长期毒性试验是重复给药的毒性试验的总称，描述动物重复接受受试药物后的毒性特征，它是非临床安全性评价的重要内容[6]。复方灵芝降糖胶囊是治疗 2 型糖尿病的有效复方制剂，方中灵芝、知母、百合、麦冬以多糖为主要活性成分。现代药理研究表明，灵芝多糖、知母多糖、百合多糖、麦冬多糖均具有良好的降血糖作用，且无明显的毒副作用[8-12]。前期实验研究结果表明，复方灵芝降糖胶囊对四氧



A. 大脑;B. 小脑;C. 脑干;D. 心;E. 肝;F. 脾;G. 肺;H. 肾

图 1　复方灵芝降糖胶囊大鼠灌胃给药 6 个月及 1 个月恢复期主要脏器病理组织图片(HE, ×400)

Fig. 1　Compound Lingzhi Jiangtang Capsule in rats by intragastric administration for 6 month and 1 month recovery period of main visceral organs pathological organize picture(HE, ×400)

嘧啶及链尿佐菌素所致的血糖升高均有明显的降低作用,且无明显的毒副作用[2-5]。本研究采用与临床给药途径一致即灌胃给药的方式、给药周期为临床一个疗程 2 ~4 倍,即连续灌胃给药 6 个月、最高给药剂量为最大给药量,即临床给药量的 60 倍,并从一般状况、血液学、生化、脏器系数、脏器病理组织形态学等方面全方位来评价复方灵芝降糖胶囊长期用药的安全性。实验中期、实验末期、恢复期指标检测结果显示:与正常组比较,各剂量组对大鼠生长发育和一般状况及血液学各项指标均无显著影响。生化指标 CK,Cr,T-CHO 停药 1 个月后,各剂量组与给药 6 个月后比较均有升高的趋势,但是停药 1 个月组间比较均无显著性差异,考虑是两批样品处理方式略有差异的缘故。病理组织形态学除脾、肺、肾上腺、甲状腺各例可见瘀血或被膜脱落,其余均未见明显病理变化,这与动物处死方式和取材时器械挤压有关,因组织结构未见异常改变。因高、中、低各剂量均未表现明显的病理组织变化,故本文只给出最高剂量组与正常组病理图片来说明给药对脏器病理组织形态学的影响。综上所述,复方灵芝降糖胶囊大剂量长期服用毒性很低,停药后无蓄积性毒性反应,应用比较安全。

[参考文献]

[1]　时潇丽,姚春霞,林晓,等. 多糖药物应用与研究进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(9):1057-1062.

[2]　王建明,谭思思,董培良,等. 复方灵芝降糖胶囊对高血糖实验动物的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(1):62-63.

[3]　王建明,董培良,马伟. 复方灵芝降糖胶囊对Ⅱ型糖尿病大鼠相关指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009,15(1):55-56.

[4]　韩华,曲娜,王建明,等. 复方灵芝降糖胶囊对Ⅱ型糖尿病模型大鼠脂代谢的影响(Ⅱ)[J]. 中医药学报,2012,40(1):20-21.

[5]　董培良,韩华,舒尊鹏,等. 复方灵芝降糖胶囊对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌 GluT-4 及脂肪组织胰岛素受体 mRNA 基因表达的影响[J]. 中医药信息, 2014,31(3):123-125.

[6]　中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药研究指南(药学药理学毒理学)[S]. 北京:人民卫生出版社,1994,180-183.

[7]　陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:110-111.

[8]　黄智璇,欧阳蒲月. 灵芝多糖的降血糖作用的研究[J]. 亚太传统医药,2008,4(8):24-25.

[9]　刘成梅,付桂明,涂宗则,等. 百合多糖降血糖功能研究[J]. 食品科学,2002,23(6):113-115.

[10]　沙建平,马红英,陈晓文,等. 麦冬对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的保护作用[J]. 成都中医药大学学报,2014,37(3):23-40.

[11]　黄彩云,谢世荣,黄胜英. 知母多糖对家兔血糖的影响[J]. 大连大学学报,2004,25(4):98-99.

[12]　刘芳,李兰芳,刘广杰,等. 知母水、醇提取液的急性毒性实验研究[J]. 天津中医药,2014,31(6):361-364.

[责任编辑　周冰冰]