

泽泻汤加味方长期毒性实验研究

陈光辉, 刘玉玲, 李平, 王迎寒, 赵素微, 张树峰*

(河北省中药研究与开发重点实验室, 承德医学院 中药研究所, 河北 承德 067000)

[摘要] **目的:**观察泽泻汤加味方对 Wistar 大鼠产生的毒性反应及脏器损伤,确定毒性反应的剂量,为拟定人的安全用量提供参考。**方法:**Wistar 大鼠 80 只,随机分为正常组,泽泻汤加味方低、中、高剂量组(15,30,60 g·kg⁻¹),每组 20 只,雌雄各半。各组 ig 给药每日 1 次,连续 90 d。每天观察记录动物体征;给药结束和停药 2 周后,分别对动物进行血液学和血清生化指标检测;对主要脏器称重,计算脏器系数,进行病理组织学检查。**结果:**泽泻汤加味方对大鼠脏器系数未见异常。高剂量组大鼠活动减少、毛色发黄,脱毛;中、低剂量组雌性动物在第 9,10 周体重明显低于正常组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。高剂量组雌性动物在实验第 10 周体重明显低于正常组($P < 0.05$)。病理组织检查结果显示,泽泻汤加味方高剂量组大鼠雌雄各 1 例见肾小管上皮细胞水肿,坏死、脱落;雄性大鼠 1 例见肝脏瘀血。**结论:**泽泻汤加味方中剂量组 90 d 给药对大鼠未观察到明显有害作用,高剂量组可能出现一定的肝、肾损伤。泽泻汤加味方在较大剂量长期应用时密切关注可能引起的肝、肾毒性。

[关键词] 泽泻汤加味方;长期毒性;肝肾毒性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015200145

Long-term Toxicity Experiment on Modified Zexie Tang CHEN Guang-hui, LIU Yu-ling, LI Ping, WANG Ying-han, ZHAO Su-wei, ZHANG Shu-feng* (*Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Chengde 067000, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the toxic reactions and organ injuries in wistar rats induced by modified Zexie Tang, determinate the dose of toxic reactions and provide reference for proposing the safe dosage in human beings. **Method:** Eighty Wistar rats were randomly divided into normal group and modified Zexie Tang low, middle and high dose groups (15, 30, 60 g·kg⁻¹), with 20 rats in each group, half male and half female. Rats were administered ig with this medicine once a day for 90 consecutive days. The animal signs were observed and recorded every day. Animal blood test and serum biochemical test were conducted at the end of administration and two weeks after drug withdrawal. The main organs of rats were weighed, organ index was calculated and histopathological examination was taken. **Result:** Modified Zexie Tang had no effect on organ index. Rats in high dose group had decreased activity, and their hair became yellow and slipping. Body weight of female rats in middle dose group and low dose group in 9th week and 10th week was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Body weight of female rats in high dose group in 10th week was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). Histopathological examination showed that edema, necrosis and falling off in renal tubular epithelial cells occurred in 1 male rat and 1 female rat in modified Zexie tang high dose group, and liver congestion occurred in one male rat. **Conclusion:** No obvious harmful effects were observed in rats of modified Zexie Tang middle dose group after 90 days of medication, but high dose group may have certain liver and kidney injury. Therefore, we shall pay close attention to the risks for liver and kidney toxicity in application of long-term and large dose of modified Zexie Tang.

[Key words] modified Zexie Tang; long-term toxicity; toxicity of kidney and liver

[收稿日期] 20150506(008)

[基金项目] 河北省科学技术支撑项目计划项目(09276101D-20)

[第一作者] 陈光辉,博士,副研究员,从事中药药理毒理研究,Tel:0314-2290076,E-mail:cgghb1973@126.com

[通讯作者] *张树峰,教授,硕士生导师,从事中医肾病研究,Tel:0314-2291111,E-mail:cdyxyzsf@163.com

《金匱要略》泽泻汤(泽泻、白朮),以利水制水见长,为主治水停心下、浊阴上冒所致眩暈的代表方。在实际临床工作中,常以本方为基本方,结合原发性高血压病程中水浊内结、痰湿阻滯、瘀血阻络等因素,加用活血祛痰的泽兰、石菖蒲,组成泽泻汤加味方(MZD),进行原发性高血压病的治疗^[1]。范洪亮等^[2-3]通过大鼠动物实验验证了其降血压作用。为保证用药安全,本实验拟在前期实验确定的最佳配伍的基础上进行大鼠长期毒性实验,以评估药物的安全性,为临床应用提供实验依据^[4]。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠 80 只,180~200 g,雌雄各半,SPF 级,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号 SCSK(京)2009-0004。

1.2 药物及试剂 泽泻汤加味方:泽泻 21 g,白朮 9 g,泽兰 15 g,石菖蒲 15 g。以上药材为安国市金三星中药材有限公司生产,批号 1112002。

1.3 仪器 BSA24 型电子天平(德国赛多利斯公司),CKX31 型显微镜(日本 Olympus 公司)。

2 方法

2.1 药物制备 泽泻汤加味方按比例配备,上 4 味,加 8 倍量水浸泡 4 h,加热煎煮 1 h,过滤,药渣再加 6 倍水,煎煮 1 h,过滤,2 次滤液合并,浓缩制成 60 g·mL⁻¹(即 1 mL 水煎剂含 60 g 生药)的水煎剂,置于 -20 °C 冻箱中冰冻保存备用。

2.2 动物分组及处理 大鼠 80 只,随机分为 4 组,分别为正常组,泽泻汤加味方 15,30,60 g·kg⁻¹剂量组,每组 20 只,雌雄各半。配制药物,使给药容积为 1.0 mL·kg⁻¹(正常组给生理盐水),进行大鼠 ig 给药每天 1 次,连续给药 90 d。60 g·kg⁻¹相当于 60 kg 体重成人用量的 55 倍。每天进行 1 次一般状态观

察,每周记录体质量并及时调整给药量。给药结束和停药 2 周后,分别对每组雌、雄各 6 只和 4 只大鼠做麻醉后腹主动脉取血,进行血液学和血清生化学指标检测。然后处死动物,对主要脏器称重,计算脏器系数并进行组织病理学检查。

2.3 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般状态观察 实验期间,正常组,泽泻汤加味方 15,30 g·kg⁻¹剂量组大鼠行为活动、进食量、粪便性状、外观体征均未见异常症状和体征,也无死亡。90 g·kg⁻¹剂量组雄性、雌性大鼠分别在给药第 32,40 天,开始出现毛色黄,活动减少。雄性大鼠给药第 64 天出现脱毛现象。停药 2 周后未恢复。其他未见明显异常。

3.2 对大鼠体重的影响 泽泻汤加味方 15,30 g·kg⁻¹剂量组雌性动物在第 9,10 周体重显著低于同时期的正常组体重($P < 0.05, P < 0.01$);60 g·kg⁻¹剂量组雌性动物在实验第 10 周体重显著低于正常组($P < 0.05$)。其余各剂量组雌、雄大鼠的体重与正常组比较均无显著性差异。见表 1。

3.3 对大鼠血液学的影响 给药 90 d 及恢复 14 d 血样比较,正常组与各剂量组大鼠血液学指标差异均无显著性。见表 2。

3.4 对大鼠血清生化学的影响 给药 90 d 及恢复 14 d 血样对比,正常组与各剂量组大鼠血清生化学指标差异均无显著性。见表 3。

表 1 泽泻汤加味方对给药后大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of modified Zexie Tang on body weight of rats after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g					
			第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周	第 6 周
正常	雌性	-	221.25 ± 6.85	231.50 ± 6.25	237.00 ± 6.16	218.75 ± 22.41	243.25 ± 5.74	245.50 ± 12.87
MZD		15	217.70 ± 12.30	229.29 ± 11.57	238.00 ± 21.49	242.71 ± 13.52	252.14 ± 13.03	251.86 ± 12.16
		30	208.14 ± 17.34	227.43 ± 17.48	238.00 ± 20.66	246.00 ± 20.14	253.57 ± 21.62	253.71 ± 19.11
		60	214.86 ± 7.18	219.00 ± 17.88	224.71 ± 15.35	230.29 ± 10.63	229.29 ± 17.40	239.57 ± 9.27
正常	雄性	-	293.33 ± 14.60	300.83 ± 9.15	307.00 ± 13.52	318.50 ± 16.08	335.83 ± 11.79	331.50 ± 18.68
MZD		15	254.00 ± 5.80	267.29 ± 14.60	276.86 ± 25.14	295.50 ± 27.19	317.33 ± 29.82	322.83 ± 33.28
		30	245.33 ± 17.42	279.00 ± 22.02	318.83 ± 27.94	341.33 ± 34.52	361.67 ± 40.72	383.17 ± 51.90
		60	272.86 ± 6.99	302.43 ± 8.34	303.43 ± 13.93	334.00 ± 16.70	361.86 ± 20.83	350.29 ± 20.42

续表 1

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g					
			第 7 周	第 8 周	第 9 周	第 10 周	第 11 周	第 12 周
正常	雌性	-	249.00 ± 10.13	258.50 ± 7.33	266.50 ± 7.59	261.25 ± 7.72	260.25 ± 10.08	244.67 ± 4.73
MZD		15	244.00 ± 22.41	251.00 ± 26.67	237.00 ± 19.10 ²⁾	222.71 ± 14.41 ²⁾	248.57 ± 20.86	240.00 ± 10.00
		30	258.71 ± 21.62	254.83 ± 9.75	243.33 ± 7.50 ¹⁾	240.50 ± 6.25 ¹⁾	239.67 ± 8.12	230.25 ± 7.32
		60	242.14 ± 10.09	241.86 ± 12.16	247.57 ± 13.64	243.00 ± 11.99 ¹⁾	248.57 ± 10.31	235.60 ± 9.42
正常	雄性	-	344.17 ± 34.71	358.17 ± 51.06	380.83 ± 39.09	383.50 ± 47.24	393.00 ± 48.30	371.50 ± 15.93
MZD		15	332.60 ± 18.97	366.80 ± 23.10	369.80 ± 24.68	371.20 ± 24.13	371.80 ± 25.67	363.33 ± 35.12
		30	367.17 ± 63.53	360.50 ± 70.24	341.83 ± 82.17	383.75 ± 13.55	384.50 ± 11.85	323.33 ± 81.45
		60	346.00 ± 32.93	352.83 ± 28.93	349.83 ± 39.33	339.83 ± 36.16	349.00 ± 37.22	340.33 ± 13.05

注:与正常组比较¹⁾P < 0.05,²⁾P < 0.01。

表 2 泽泻汤加味方对大鼠血液学的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of modified Zexie Tang on haematology in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药 90 d (n = 6)				
			WBC/ × 10 ⁹ /L	RBC/ × 10 ¹² /L	HGB/g·L ⁻¹	PLT/ × 10 ⁹ /L	PCT/%
正常	雌性	-	4.05 ± 1.20	7.77 ± 0.50	155.50 ± 3.54	709.50 ± 154.86	0.45 ± 0.09
MZD		15	14.10 ± 1.09	8.39 ± 0.40	162.00 ± 10.01	861.00 ± 150.31	0.56 ± 0.03
		30	4.30 ± 1.09	7.23 ± 0.35	142.25 ± 7.18	873.00 ± 28.83	0.54 ± 0.02
		60	5.97 ± 2.19	7.14 ± 0.28	140.67 ± 5.69	812.00 ± 70.29	0.47 ± 0.04
正常	雄性	-	10.10 ± 4.41	8.03 ± 0.40	151.25 ± 4.99	772.75 ± 104.65	0.47 ± 0.06
MZD		15	11.35 ± 2.33	8.46 ± 0.35	163.50 ± 12.02	1 034.50 ± 217.08	0.62 ± 0.15
		30	5.57 ± 3.61	6.95 ± 1.46	138.67 ± 20.65	959.67 ± 186.49	0.59 ± 0.09
		60	5.80 ± 2.55	7.74 ± 0.28	146.00 ± 4.24	815.00 ± 110.31	0.50 ± 0.03

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	恢复 14 d (n = 4)				
			WBC/ × 10 ⁹ /L	RBC/ × 10 ¹² /L	HGB/g·L ⁻¹	PLT/ × 10 ⁹ /L	PCT/%
正常	雌性	-	11.20 ± 1.30	7.72 ± 0.40	146.33 ± 7.35	759.41 ± 34.21	0.49 ± 0.09
MZD		15	11.21 ± 0.51	8.08 ± 0.50	148.45 ± 9.01	802.35 ± 72.54	0.49 ± 0.04
		30	9.35 ± 1.45	8.68 ± 0.31	151.05 ± 7.24	955.34 ± 54.32	0.59 ± 0.10
		60	14.11 ± 2.13	8.15 ± 0.42	153.02 ± 8.36	702.65 ± 64.35	0.49 ± 0.09
正常	雄性	-	4.13 ± 1.49	7.27 ± 0.61	134.60 ± 10.02	644.80 ± 57.81	0.44 ± 0.07
MZD		15	13.72 ± 1.87	8.11 ± 0.53	149.31 ± 6.31	799.73 ± 90.17	0.51 ± 0.06
		30	9.38 ± 2.37	8.68 ± 0.34	151.89 ± 10.54	955.36 ± 101.24	0.59 ± 0.08
		60	4.19 ± 2.51	8.27 ± 0.46	155.44 ± 9.85	821.42 ± 80.74	0.52 ± 0.05

表 3 泽泻汤加味方对大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of modified Zexie Tang on serum biochemical indexes in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药 90 d (n = 6)					
			ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	UREA/mmol·L ⁻¹	Cr/μmol·L ⁻¹	CK/U·L ⁻¹	LDH/U·L ⁻¹
正常	雌性	-	61.00 ± 1.41	143.00 ± 1.41	8.65 ± 1.63	57.50 ± 2.12	1 338.50 ± 540.94	619.00 ± 11.31
MZD		15	54.33 ± 8.08	114.33 ± 34.36	7.07 ± 0.35	52.33 ± 6.66	1 167.00 ± 376.31	554.00 ± 452.02
		30	48.50 ± 3.87	105.00 ± 23.20	8.43 ± 1.34	48.50 ± 5.97	1 108.50 ± 596.43	495.75 ± 163.59
		60	53.75 ± 9.36	104.75 ± 20.19	9.10 ± 0.24	46.50 ± 7.77	1 305.75 ± 402.07	438.00 ± 116.01
正常	雄性	-	83.50 ± 21.14	130.75 ± 22.96	6.73 ± 0.30	43.25 ± 5.44	1 151.00 ± 377.19	571.50 ± 182.33
MZD		15	75.67 ± 17.93	136.33 ± 43.82	7.50 ± 0.30	51.00 ± 4.36	1 027.67 ± 374.21	945.67 ± 451.40
		30	113.33 ± 66.16	270.33 ± 187.73	8.17 ± 2.38	50.00 ± 12.77	1 450.00 ± 537.03	1 226.67 ± 481.49
		60	69.00 ± 7.21	117.00 ± 13.45	8.37 ± 1.02	54.67 ± 7.37	1 259.00 ± 97.62	657.67 ± 145.61

续表 3

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	恢复 14 d (n=4)					
			ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	UREA/mmol·L ⁻¹	Cr/μmol·L ⁻¹	CK/U·L ⁻¹	LDH/U·L ⁻¹
正常	雌性	-	67.00 ± 10.34	192.00 ± 23.85	7.50 ± 0.67	27.00 ± 4.65	1 676.00 ± 100.76	1 361.00 ± 342.32
MZD		15	79.00 ± 11.31	240.50 ± 27.58	8.05 ± 1.48	40.00 ± 8.49	1 632.50 ± 132.23	1 461.00 ± 137.18
		30	75.50 ± 21.92	199.50 ± 72.83	7.10 ± 0.42	25.50 ± 2.12	1 698.00 ± 91.92	1 342.00 ± 381.84
		60	91.50 ± 26.16	231.50 ± 41.72	6.75 ± 0.92	32.00 ± 5.66	1 416.00 ± 91.92	1 641.50 ± 350.02
正常	雄性	-	90.50 ± 6.36	238.00 ± 21.21	8.30 ± 0.99	38.00 ± 12.73	1 501.00 ± 743.88	1 339.00 ± 185.26
MZD		15	92.50 ± 6.36	256.50 ± 0.71	7.85 ± 1.20	29.00 ± 2.83	2 903.50 ± 720.54	1 564.00 ± 240.42
		30	145.00 ± 11.92	335.00 ± 20.34	7.60 ± 0.69	37.00 ± 6.94	1 157.00 ± 100.52	1 006.00 ± 324.58
		60	91.00 ± 38.18	169.50 ± 58.69	8.00 ± 0.71	27.00 ± 0.00	1 694.00 ± 786.30	904.00 ± 197.99

3.5 对大鼠脏器系数的影响 各剂量组雌、雄大鼠 的脏器系数与正常组比较差异均无显著性。见表 4。

表 4 泽泻汤加味方对大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of modified Zexie Tang on viscera coefficient in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药 90 d (n=6)					
			心脏	脑	肝脏	脾脏	肺脏	肾脏
正常	雌性	-	0.373 ± 0.005	0.610 ± 0.138	3.299 ± 0.609	0.197 ± 0.016	0.692 ± 0.051	0.482 ± 0.390
MZD		15	0.380 ± 0.027	0.554 ± 0.032	2.894 ± 0.579	0.239 ± 0.055	0.863 ± 0.267	0.719 ± 0.125
		30	0.371 ± 0.037	0.598 ± 0.024	2.943 ± 0.176	0.268 ± 0.042	0.728 ± 0.248	0.813 ± 0.052
		60	0.388 ± 0.025	0.595 ± 0.081	2.872 ± 0.304	0.736 ± 1.137	0.712 ± 0.284	0.708 ± 0.030
正常	雄性	-	0.316 ± 0.023	0.383 ± 0.012	2.367 ± 0.161	0.167 ± 0.033	0.306 ± 0.299	0.716 ± 0.055
MZD		15	0.352 ± 0.063	0.432 ± 0.131	2.634 ± 0.160	0.180 ± 0.025	0.417 ± 0.270	0.658 ± 0.083
		30	0.385 ± 0.062	0.468 ± 0.155	2.349 ± 0.360	0.152 ± 0.066	0.577 ± 0.078	0.717 ± 0.088
		60	0.298 ± 0.009	0.429 ± 0.029	2.457 ± 0.111	0.203 ± 0.015	0.379 ± 0.258	0.672 ± 0.014

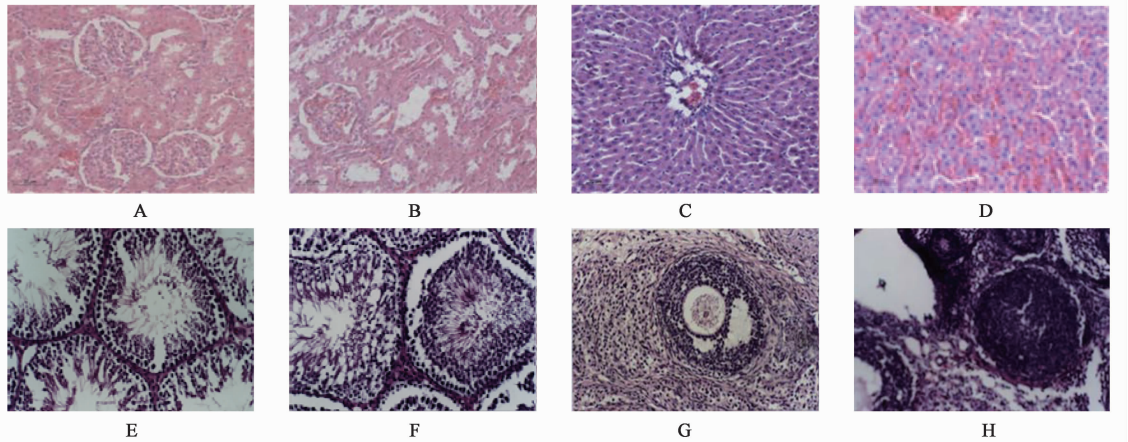
组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药 90 d (n=6)			恢复 14 d (n=4)		
			肾上腺	子宫/睾丸	卵巢	心脏	脑	肝脏
正常	雌性	-	0.026 ± 0.001	0.219 ± 0.101	0.051 ± 0.011	0.407 ± 0.082	0.582 ± 0.038	3.090 ± 0.102
MZD		15	0.029 ± 0.003	0.276 ± 0.087	0.060 ± 0.013	0.412 ± 0.003	0.661 ± 0.035	3.041 ± 0.082
		30	0.037 ± 0.002	0.326 ± 0.162	0.059 ± 0.008	0.417 ± 0.081	0.592 ± 0.021	3.069 ± 0.672
		60	0.041 ± 0.020	0.299 ± 0.094	0.066 ± 0.010	0.403 ± 0.037	0.549 ± 0.047	3.500 ± 0.944
正常	雄性	-	0.012 ± 0.001	1.197 ± 0.109	-	0.363 ± 0.088	0.447 ± 0.075	2.826 ± 0.131
MZD		15	0.019 ± 0.001	1.322 ± 0.237	-	0.291 ± 0.033	0.385 ± 0.024	2.226 ± 0.220
		30	0.021 ± 0.015	0.888 ± 0.332	-	0.295 ± 0.041	0.397 ± 0.042	2.080 ± 0.109
		60	0.018 ± 0.001	1.361 ± 0.157	-	0.386 ± 0.032	0.439 ± 0.037	2.994 ± 0.243

组别	性别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药 14 d (n=4)					
			脾脏	肺脏	肾脏	肾上腺	子宫/睾丸	卵巢
正常	雌性	-	0.249 ± 0.025	0.618 ± 0.051	0.766 ± 0.067	0.035 ± 0.003	0.146 ± 0.009	0.061 ± 0.006
MZD		15	0.217 ± 0.001	0.617 ± 0.016	0.755 ± 0.044	0.034 ± 0.006	0.148 ± 0.003	0.053 ± 0.002
		30	0.276 ± 0.032	0.957 ± 0.252	1.088 ± 0.353	0.030 ± 0.002	0.173 ± 0.035	0.075 ± 0.013
		60	0.247 ± 0.056	0.549 ± 0.047	0.666 ± 0.021	0.042 ± 0.009	0.142 ± 0.014	0.068 ± 0.003
正常	雄性	-	0.169 ± 0.031	0.603 ± 0.104	0.840 ± 0.262	0.018 ± 0.006	1.267 ± 0.181	-
MZD		15	0.181 ± 0.022	0.855 ± 0.486	0.579 ± 0.066	0.018 ± 0.004	1.212 ± 0.069	-
		30	0.116 ± 0.041	0.446 ± 0.010	0.625 ± 0.055	0.021 ± 0.005	1.144 ± 0.009	-
		60	0.212 ± 0.011	0.732 ± 0.218	0.781 ± 0.080	0.032 ± 0.019	1.403 ± 0.165	-

3.6 对大鼠脏器组织病理学的影响 大鼠大体解剖观察均未发现异常改变。给药 90 d 及恢复 14 d 的 30,60 g·kg⁻¹ 剂量组和正常组雌、雄动物的肝、肾、胃、肠、睾丸(卵巢)等主要脏器进行组织病理学

检查。给药 90 d 雄性 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组 1 例, 雌性 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组 1 例可观察到肾小管上皮细胞水肿, 坏死、脱落。雄性 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组 1 例标本内

可观察到肝脏有淤血, 其余各组各脏器未见异常; 恢复期 14 d 大鼠各剂量组及正常组动物各组织器官未见明显异常。见图 1。



A. 肾-正常组; B. 肾 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; C. 肝-正常组; D. 肝 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E. 卵巢-正常组; F. 卵巢 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; G. 卵巢-正常组; H. 卵巢 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组
图 1 泽泻汤加味方对大鼠脏器组织病理学的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 1 Effects of modified Zexie Tang on histopathology of viscera in rats (HE, $\times 200$)

4 讨论

泽泻汤源于《金匱·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》“心下有支饮, 其人苦冒眩, 泽泻汤主之”, 为主治水停心下、浊阴上冒所致眩晕症的代表方。以《金匱要略》利水制水的泽泻汤为主方, 加用活血、祛痰的泽兰、石菖蒲, 组成泽泻汤加味方。该方主要在临床上用于治疗高血压病并取得满意疗效。经动物实验研究发现泽泻 21 g, 白术 9 g, 泽兰 15 g, 石菖蒲 15 g 是最佳配伍比例^[2,5]。高血压是慢性病, 本实验通过给药 90 d 观察本方长期用药的安全性, 为临床安全用药提供借鉴。

动物毛色黄, 活动减少, 体重减轻等都说明泽泻汤加味方长期大量 ($60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重组相当于人推荐剂量的 55 倍) 灌服对正常大鼠有不良影响, 动物的体重指数等都是毒理学安全评价的重要指标^[6-7]。

笔者认为, 本方由泽泻、石菖蒲、泽兰等药化湿利水活血逐瘀以攻邪, 白术健脾利水以补正兼以攻邪。虽然该方剂中各药味目前未见有肝、肾毒性的报道, 但中药传统毒性理论认为“有病则病当之, 无病则体受之”。如果本方给痰瘀水湿模型大鼠灌服则能够祛邪兼以扶正。而正常大鼠长期服用则会克伐动物胃气造成动物体重减轻。大剂量组大鼠 2 例肾小管上皮细胞水肿, 坏死、脱落以及有 1 例有肝脏淤血正是“身无邪则伤正”造成的。停药 14 d 大鼠病理组织检查未见异常说明损伤是可逆的。并且实验动物在 90 d 及恢复 14 d 的血常规, 血生化, 动物

脏器系数等指标正常组与各剂量组比较均无明显差异。 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 相当于人推荐剂量的 55 倍, 该剂量大大超过人临床应用的实际剂量。

泽泻汤加味方对大鼠的未观察到明显有害作用最大剂量为 $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重 (相当于人推荐剂量的 28 倍), $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于人推荐剂量的 55 倍) 剂量组可偶见肝肾脏器有损伤。泽泻汤加味方在较大剂量长期应用时密切关注可能引起的肝、肾毒性。

[参考文献]

- [1] 张焱, 何立人. 从湿浊内结、土湿侮木辨治高血压病 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 17-18.
- [2] 梅爱敏, 李宝群, 范洪亮, 等. 泽泻汤加味方治疗高血压最佳组方配伍研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(3): 270-272.
- [4] 张万龙, 张树峰, 范洪亮, 等. 泽泻汤加味方对高盐饮食高血压大鼠降压作用及机理的实验研究 [J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 547-550.
- [5] 张万龙, 张树峰, 范洪亮, 等. 泽泻汤加味方治疗高血压最佳组方配伍的正交试验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 128-131.
- [6] 林健, 黄宗锈, 林蔚, 等. SD 大鼠体重和主要脏器正常参考值探讨及相关分析 [J]. 海峡医学预防杂志, 2005, 11(5): 24-26.
- [7] 刘梦杰, 宋素英, 佟继铭, 等. 不同煎煮时间大黄水提取物对大鼠子宫、卵巢、体重指数的影响 [J]. 承德医学院学报, 2014, 31(5): 373-375.

[责任编辑 周冰冰]