

· 毒理 ·

朱砂灌胃给药对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性的研究

谷颖敏¹, 李咏梅¹, 姜昕², 樊海艇¹, 刘炯¹, 吴文斌¹, 赵源¹, 季申³, 汤家铭^{1,2*}

(1. 上海中医药大学实验动物中心, 上海 201203;

2. 上海中医药大学药物安全评价研究中心, 上海 201203;

3. 上海食品药品检验所, 上海 201203)

[摘要] 目的: 观察中药朱砂 ig 给药对大鼠生育力与早期胚胎发育的毒性影响。方法: SD 雄性大鼠连续 ig 给药 6 周后与连续给药 2 周的雌性交配。每天 ig 给予朱砂 1 000, 300, 100 mg·kg⁻¹ 3 个剂量。雄性给药至交配全部结束。雌性给药至妊娠第 6 d。雄性大鼠交配后处死, 雌性大鼠妊娠第 15 d 处死, 计算黄体数、着床数、活胎数等, 进行血液、生化、尿液及组织病理学检查, 并与阴性对照组比较。结果: ① 雌性大鼠朱砂高剂量组着床前胚胎流失率升高, 平均活胎数下降, 具有统计意义。雄性大鼠给药组睾丸、附睾、前列腺, 精囊腺质量减轻, 病理学检查睾丸、附睾和精囊腺萎缩, 个别睾丸附睾中无成熟精子。② 血液学检查表明, 雄性大鼠给药组的红细胞数、血红蛋白和红细胞压积低于阴性对照组, 呈明显的量效关系, 具统计意义。③ 血液生化学检查表明, 雄性大鼠组的给药组 ALT, AST, TP, ALB, GLO 低于阴性对照组, 呈明显的量效关系, 具统计意义。④ 雄性大鼠给药组随着朱砂剂量的增加, 肝脏质量和脏器系数也随之增加。结论: 朱砂可能对雄性大鼠生育力和雌鼠着床与胎仔发育具有一定的毒性反应。朱砂长期给药可抑制雄性大鼠造血功能和可能损伤肝功能。

[关键词] 朱砂; 生殖毒性; 早期胚胎; 发育毒性

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)09-0226-06

Toxicity on Fertility and Early Embryo Development by Intragastrical Administration of Cinnabaris in Rat

GU Ying-min¹, LI Yong-mei¹, JIANG Xin², FAN Hai-ting¹, LIU Jiong¹,
WU Wen-bin¹, ZHAO Yuan¹, JI Shen³, TANG Jia-ming^{1,2*}

(1. Laboratory Animal Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Center for Drug Safety Evaluation, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,

Shanghai 201203, China; 3. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Objective: To observe the toxicity effect of Cinnabaris on rat fertility and embryo development.

Method: Cinnabaris suspension was orally administrated to SD male rats for six weeks and to female rats for two weeks intragastrically before mating at the doses of 1 000, 300, 100 mg·kg⁻¹ respectively, until the day males successfully mated and females was pregnant at D6. Male rats were sacrificed after mating, and female rats on D15 of pregnancy. The numbers of corpus luteum, implantation spot, and survival fetus were calculated. Blood cells, biochemistry, urine, and histo-pathological examination and analysis of all rats were carried out to compare with the control group. Result: There were significant differences in mean numbers of survival fetuses and pre-implantation

[收稿日期] 20101130(006)

[基金项目] 科技部《重大新药创制基金》(上海中医药大学 2009ZX09502-002; 上海食品药品检验所 2009ZX09502-024)

[第一作者] 谷颖敏, 实验师, 从事中药毒理学研究, Tel: 021-51322648, E-mail: glf126@hotmail.com

[通讯作者] * 汤家铭, 研究员, 从事中药毒理研究, Tel/Fax: 021-51322647, E-mail: tangjiaming@hotmail.com.

embryo loss in 1 000 mg·kg⁻¹ group, although no significant differences in pregnant rates were seen. Blood cell and biochemistry examination showed that HGB, HCT, ALT, TP and ALB were significantly decreased as the doses increased in male rats. Pathological lesions were found in testicle, epididymis and seminal vesicle. **Conclusion:** Cinnabaris has toxicity effect on male rat fertility and early embryo development. Long term administration of Cinnabaris may inhibit erythrocytopoiesis and impair liver function. The functional and pathological changes may attribute to the toxicity of free mercury dissolved in blood.

[**Key words**] Cinnabaris; reproductive toxicity; early embryo; development toxicity

朱砂(Cinnabaris)又名辰砂、丹砂,是一味常用的矿物类中药,其化学成分主要为硫化汞(HgS)。朱砂其质重性降,色赤味甘,归心经,具有清心镇惊,安神解毒,定惊除烦,解疮毒等诸多功效,在我国已有悠久的药用历史,目前载入2005年版的《中国药典》的含朱砂的中成药有42种,占全部中成药的7.4%。

关于朱砂的毒性,药典记载“本品有毒,不宜大量服用,也不易少量久服,肝肾功能不全者禁服”^[1],被列为72种有毒中药之一,临床上也有朱砂中毒的报道^[2-3]。但是至今用现代毒理学方法对朱砂进行系统毒性研究,尤其是生殖毒性研究的报道不多。本研究依据《药物生殖毒性研究技术指导原则》^[4]进行实验设计,研究朱砂ig给药对大鼠生育力与早期胚胎的发育毒性影响。

1 材料

1.1 动物 清洁级SD大鼠,雄性80只,雌性80只,购自西普尔-必凯实验动物公司,实验动物生产许可证号SCXK(沪)2008-0016。饲养于屏障系统,实验动物使用许可证号SYXK(沪)2009-0069,动物自由摄食、饮水,1~2d换水1次,1周换1~2次垫料。饲养期间实际温度控制在20℃~25℃,湿度控制在40%~70%。实验开始时雄性体重为(210±10)g,雌性体重为(182±8)g。

1.2 供试品 供试品朱砂,产地贵州,经水飞处理后保存的红色细粉末状。批号H2009092304,由上海食品药品检验所提供,经测定硫化汞含量为99.5%,可溶性汞为2.98%。灌胃前朱砂用0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)稀释助溶助悬。阴性对照组0.5%CMC-Na。

2 方法

2.1 分组 雌雄大鼠按体重随机分组,分别分成阴性对照组(0.5%CMC-Na)、朱砂低、中、高剂量组(100,300,1 000 mg·kg⁻¹)各4组,每组20只,ig给

药,每天1次。

当雄鼠连续给药6周、雌鼠连续给药2周后,雌雄鼠按1:1比例将雌鼠放入各组相应编号的雄鼠笼内同居,次日上午用大鼠阴道内精子检查法检查大鼠阴道内精子确认交配。将检查阴道内精子阳性的雌鼠取出,单笼饲养,记录编号和受孕日期(第0天)。

交配期限为2周,2周后未能成功交配的雌雄鼠进行解剖检查。交配期间继续给药。雄鼠给药至交配结束,雌鼠给药至妊娠第6天。

2.2 各种指标的检测频率和方法

2.2.1 一般状态观察 整个试验期间应每天观察雌雄性动物的活动、行为、步态和对外界的反应情况,记录体重和摄食量。

2.2.2 检测指标 动物处死前用代谢笼收集2h尿,测尿常规。雄鼠交配结束后,雌鼠妊娠第15d处死,取血,用全自动血细胞分析仪做血常规;分离血清,用日立7080全自动生化分析仪做血清生化和肝功能。

雌雄鼠解剖检查,摘除重要脏器和生殖器官称质量,计算脏器指数;并做病理检查。雌鼠切除子宫和卵巢,检查并记录两侧卵巢上的黄体数。观察并记录着床数、活胎数、死胎数(含吸收胎、着床前后胚胎丢失)。未成功交配的雌雄鼠除按上述方法常规解剖检查外,重点生殖器官检查,并作病理组织学检查。

2.3 数据统计方法 用统计软件SPSS 3.0版进行统计。雌雄大鼠体重、摄食量以及孕鼠每窝黄体数、平均着床数、活胎数、吸收胎等有无显著性差异用方差分析法。母体交配率、受孕率、着床前丢失率、着床后丢失率等计数资料的显著性差异比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对雌雄大鼠的交配、受孕、着床和早期胚胎发

育的影响

3.1.1 大鼠一般状态观察 对给药前期、给药期朱砂各剂量组雌(孕)雄大鼠每天观察外观体征、行为、活动、呼吸、被毛、分泌物、粪、尿等,与正常对照组相比较,朱砂各剂量组雌(孕)雄大鼠一般状态正常,体重增长及摄食量无明显差异,尿液检查与正常对照组比较差异无显著意义。

3.1.2 对胚胎着床和早期发育的影响 妊娠第 15 d,解剖后确认阴性对照组和给药低中高剂量组最终妊娠情况分别为 70%,70%,95%,80%。无显著性差异。雌鼠妊娠第 15 d 处死检查胎鼠。朱砂高剂量组早期胚胎流失率和平均活胎数低于阴性对照组,差异有显著意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 1。

表 1 朱砂各剂量组对妊娠早期各项指标的影响

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	动物数 ³⁾	平均黄体数/个	平均着床数/个	平均活胎数/个	着床前丢失率/%	着床后丢失率/%	活胎率/%
阴性对照	-	14	15.21	13.29	12.64	12.68	4.84	95.16
朱砂	100	14	14.64	12.57	11.86	14.15	5.68	94.32
	300	19	14.89	13.05	12.53	12.37	4.03	95.97
	1 000	16	15.38	11.5	10.31 ¹⁾	25.20 ²⁾	10.33	89.67

注:与阴性对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;³⁾动物数含已孕但漏检动物。

3.2 对大鼠血液、生化、主要脏器质量的影响

3.2.1 血液学检测 表 2~3 显示朱砂 3 个剂量组雄鼠与阴性对照组相比较,血液学指标中 HCT 和 HGB 随剂量的增高而降低,差异非常显著($P < 0.01$);RBC 虽然也随剂量的增高而降低,但没有统计学意义。朱砂 3 个剂量组雌鼠与阴性对照组相比较,上述指标数值有所减少,但无统计学意义。

3.2.2 生化检测 表 4~5 显示朱砂 3 个剂量组雄鼠与阴性对照组相比较,肝功能指标 ALT,AST,TP,ALB,GLO 和肾功能指标 BUN,CREAT 均随剂量的增高而降低,其中 ALT,TP,ALB 等有统计意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。朱砂低、中、高剂量组雌鼠与阴性对照组相比较,各项生化指标差异无统计学意义。

表 2 朱砂各剂量组雄性大鼠血液学检查($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	WBC /×10 ⁹ /L	RBC /×10 ¹² /L	HGB /g·L ⁻¹	HCT /%	MCV /fL	MCH /pg	MCHC /g·L ⁻¹
阴性对照	-	7.35 ± 1.91	8.60 ± 0.71	157 ± 8	48.0 ± 2.4	56.0 ± 2.7	18.2 ± 0.9	32.6 ± 0.5
朱砂	100	11.06 ± 5.33	8.25 ± 0.59	145 ± 8 ²⁾	45.4 ± 2.8 ¹⁾	55.1 ± 1.4	17.6 ± 0.8	32.0 ± 1.2
	300	9.66 ± 3.40	8.27 ± 0.26	144 ± 3 ²⁾	45.2 ± 1.5 ²⁾	54.8 ± 1.6	17.5 ± 0.5	31.9 ± 0.5
	1 000	8.96 ± 3.47	8.20 ± 0.38	143 ± 7 ²⁾	45.1 ± 2.1 ²⁾	55.1 ± 1.5	17.5 ± 0.5	31.8 ± 0.6

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	PLT /×10 ⁹ /L	Retic /%	Neut /%	Lymph /%	Mono /%	Eos /%	Baso /%
阴性对照	-	1 082 ± 228	2.4 ± 0.6	15.4 ± 6.9	80.2 ± 8.4	2.9 ± 1.7	1.1 ± 0.5	0.2 ± 0.1
朱砂	100	1 068 ± 154	1.8 ± 0.5 ²⁾	16.5 ± 6.6	77.7 ± 8.0	4.0 ± 1.6	1.2 ± 0.4	0.3 ± 0.1
	300	1 067 ± 93	2.0 ± 0.4	15.0 ± 3.4	79.7 ± 3.5	3.2 ± 0.5	1.7 ± 0.7	0.3 ± 0.1 ¹⁾
	1 000	1 208 ± 351	2.1 ± 0.6	13.7 ± 3.4	81.4 ± 4.2	3.1 ± 0.7	1.2 ± 0.3	0.2 ± 0.1

注:与阴性对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 3~8 同)。

3.2.3 主要脏器质量和脏器系数 对交配成功后的雄鼠及妊娠第 15 d 的孕鼠处死后进行解剖观察,

未见明显与毒性有关的病变。摘除主要脏器称质量,计算脏器系数。

表3 朱砂各剂量组对雌性大鼠血液学指标的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC
		/×10 ⁹ /L	/×10 ¹² /L	/g·L ⁻¹	/%	/fL	/pg	/g·L ⁻¹
阴性对照	-	11.10±3.72	7.22±0.73	13.0±1.2	40.1±3.3	55.6±1.7	18.0±0.4	32.4±0.5
朱砂	100	10.12±2.51	7.27±0.37	13.0±0.5	40.0±1.5	55.1±1.6	18.0±0.7	32.6±0.7
	300	8.40±2.93	7.44±0.38	13.3±0.6	41.2±1.9	55.4±0.9	18.0±0.4	32.4±0.4
	1 000	9.63±1.55	7.46±0.55	13.4±0.9	41.1±2.8	55.1±2.1	18.0±0.6	32.6±0.4
组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	PLT	Retic	Neut	Lymph	Mono	Eos	Baso
		/×10 ⁹ /L	/%	/%	/%	/%	/%	/%
阴性对照	-	1300±233	3.7±1.2	23.6±8.4	71.2±9.1	3.8±1.0	0.9±0.3	0.3±0.1
朱砂	100	1376±204	3.5±1.1	29.4±12.1	65.0±13.5	4.2±1.5	0.9±0.2	0.2±0.1
	300	1354±149	3.4±1.0	28.3±8.1	64.4±9.0	5.3±1.3 ¹⁾	1.0±0.4	0.3±0.1
	1 000	1436±258	3.8±0.8	33.2±4.6	59.8±5.6	5.2±1.2 ¹⁾	1.2±0.6	0.2±0.1 ²⁾

表4 朱砂各剂量组对雄性大鼠血液生化指标的指标的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	ALT	AST	TP	ALB	GLO	TB	ALP	BUN	CREAT	CK
		/U·L ⁻¹	/U·L ⁻¹	/g·L ⁻¹	/g·L ⁻¹	/g·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹	/U·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹	/U·L ⁻¹
阴性对照	-	45±10	117±27	49.3±4.7	26.7±1.7	22.7±3.0	0.93±0.54	375±90	7.0±1.3	25±3	814±289
朱砂	100	36±16	128±47	41.4±11.0 ¹⁾	23.0±5.4 ¹⁾	18.4±5.7	1.05±0.54	367±112	5.2±1.9 ²⁾	21±8	841±446
	300	26±8 ²⁾	98±38	40.6±10.3 ¹⁾	22.3±4.7 ²⁾	18.4±5.6	0.80±0.31	344±117	3.9±1.7 ²⁾	19±7	570±267
	1 000	26±8 ²⁾	83±27	40.1±9.7 ¹⁾	22.1±4.5 ²⁾	18.0±5.3	0.71±0.23	374±17	43.9±0.9 ²⁾	18±5 ²⁾	408±254 ¹⁾

表5 朱砂各剂量组对雌性大鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	ALT	AST	TP	ALB	GLO	TB	ALP	BUN	CREAT	CK
		/U·L ⁻¹	/U·L ⁻¹	/g·L ⁻¹	/g·L ⁻¹	/g·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹	/U·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹	/U·L ⁻¹
阴性对照	-	51±11	105±13	53.3±5.3	28.7±1.9	24.5±3.4	0.61±0.34	408±57	8.4±0.8	27±2	580±148
朱砂	100	44±13	104±23	47.5±9.5	26.8±3.9	20.7±5.7	0.60±0.46	316±120	7.6±1.1	27±4	651±214
	300	44±13	100±15	50.4±8.4	27.6±3.1	22.9±5.3	0.68±0.57	324±61	7.9±1.0	28±4	518±118
	1 000	48±11	94±23	49.8±7.0	27.7±2.2	22.1±5.1	0.72±0.42	318±83	7.3±1.3	25±6	581±303

表6显示朱砂低、中、高剂量组雄鼠与阴性对照组相比较,低、高剂量肺系数有所增加,中、高剂量肝脏系数增加且有统计意义($P < 0.05, P < 0.01$);而

朱砂3个剂量组孕鼠与阴性对照组比较,脏器质量和脏器系数差异无显著意义。

表6 朱砂各剂量组雄鼠主要脏器质量和脏器系数比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	主要脏器质量/g 脏器系数/mg·g ⁻¹					
		心	肺	肝	脾	肾	脑
阴性对照	-	1.51±0.10	1.49±0.13	11.86±1.17	0.75±0.09	2.68±0.19	2.00±0.09
		3.8±0.2	3.7±0.2	29.5±2.0	1.9±0.2	6.7±0.4	5.0±0.3
朱砂	100	1.41±0.10	1.65±0.31	12.46±1.52	0.71±0.09	2.80±0.32	2.02±0.08
		3.5±0.2	4.2±0.7 ¹⁾	31.2±2.8	1.8±0.2	7.0±0.7	5.1±0.4
	300	1.45±0.15	1.62±0.15 ¹⁾	13.13±1.74	0.78±0.10	2.93±0.23	2.06±0.10
		3.6±0.3	4.1±0.5	32.5±1.8 ¹⁾	1.9±0.2	7.3±0.5	5.1±0.4
	1 000	1.43±0.14	1.57±0.10	12.89±1.41	0.77±0.08	2.76±0.19	1.98±0.09
		3.6±0.4	4.0±0.3 ¹⁾	32.7±3.4 ²⁾	2.0±0.2	7.0±0.5	5.1±0.4

注:上排为脏器质量,下排为脏器系数(表7同)。

3.2.4 对雌雄生殖器官的影响

精囊腺质量减轻,脏器指数减小,且有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.2.4.1 雄性生殖器官质量和脏器系数的比较

表 7 显示朱砂低、中、高剂量组睾丸、附睾、前列腺和

表 7 朱砂各剂量组雄鼠生殖器官质量和脏器系数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	生殖脏器质量/g 脏器系数/mg·g ⁻¹			
		睾丸	附睾	前列腺	精囊腺
阴性对照	-	2.92 ± 0.17	1.08 ± 0.09	0.68 ± 0.09	1.50 ± 0.29
		7.0 ± 0.5	2.6 ± 0.3	1.7 ± 0.2	3.6 ± 0.8
朱砂	100	2.72 ± 0.36 ¹⁾	1.01 ± 0.10 ¹⁾	0.63 ± 0.14	1.16 ± 0.40 ²⁾
		6.6 ± 1.0	2.4 ± 0.2	1.5 ± 0.3	2.8 ± 0.9 ²⁾
	300	2.84 ± 0.19	1.01 ± 0.07 ²⁾	0.57 ± 0.10 ²⁾	1.08 ± 0.28 ²⁾
		7.0 ± 0.7	2.5 ± 0.2	1.4 ± 0.3 ²⁾	2.7 ± 0.8 ²⁾
1 000	2.68 ± 0.20 ²⁾	0.95 ± 0.25	0.63 ± 0.15	1.16 ± 0.32 ²⁾	
	6.6 ± 0.7	2.4 ± 0.6	1.5 ± 0.3	2.8 ± 0.7 ²⁾	

3.2.4.2 朱砂各剂量组雌性生殖器官质量的比较

表 8 显示高剂量组的子宫连胎儿质量与子宫净质量低于阴性对照组,且有显著差异 ($P < 0.01$)。

表 8 朱砂各剂量组孕鼠生殖器官质量比较 ($\bar{x} \pm s$) g

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	动物数 ³⁾	g	
			子宫净质量	卵巢
阴性对照	-	13	3.68 ± 0.57	0.20 ± 0.05
朱砂	100	13	3.35 ± 0.73	0.19 ± 0.06
	300	18	3.47 ± 0.51	0.20 ± 0.06
	1 000	13	2.94 ± 0.91 ²⁾	0.21 ± 0.07

注: ³⁾漏检孕鼠未计入内。

3.3 主要脏器及生殖器官组织病理学检查

在主要脏器上,雄性大鼠朱砂 1 000 mg·kg⁻¹ 组肝脏未见明显病理改变,但个别有心肌内微肉芽肿 (± ~ +), 见图 1A; 而雌性大鼠高剂量组个别肝脏出现轻微散见的肝小叶内单细胞坏死 (图 1B)、肝细胞凋亡和核分裂像略微增多和肝脂肪变性 (图 1C, D)。雌雄大鼠肾脏均未见毒性病理学改变。对生殖器官组织病理学发现, 雄性高剂量组 2 只大鼠右侧睾丸附睾重度萎缩, 曲细精管内未见成熟的生精细胞及精子, 附睾管内无精子, 见图 1E, F; 高剂量组绝大多数

动物精囊腺萎缩、腺管内单核细胞聚集。

4 讨论

在我国,朱砂入药已有很长的历史,中医对其毒性的认识也经历了临床漫长的实践过程,直到唐代《药性论》指出:“朱砂镇心,主抽风”;“有大毒,若经伏火及一切烹炼,则毒等砒、础,服之必毙,不仅指出了朱砂的毒副作用,而且还指出了火煅可使朱砂的毒性增强。现在已经清楚朱砂毒性受多方面因素影响,如炮制方法、入药方式、服用剂量及时间、配伍禁忌等^[5],但是用现代毒理学方法对朱砂进行毒性研究,特别是生殖毒性和发育毒性研究的报道较少。

本研究依据《药物生殖毒性研究技术指导原则》进行实验设计,目的在于研究朱砂 ig 给药对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性。

我们发现,朱砂对大鼠的生殖器官有一定的毒性作用,表现为高剂量组雄性生殖器官睾丸、附睾、前列腺和精囊腺出现质量减轻,脏器指数减小,且呈一定的量效关系,病理检查显示睾丸、附睾和精囊腺萎缩,有的曲细精管和附睾内未见成熟精子,精囊腺有一定的炎症现象;雌性大鼠的子宫净重也减少。对早期胚胎发育指标分析发现,高剂量组的着床前

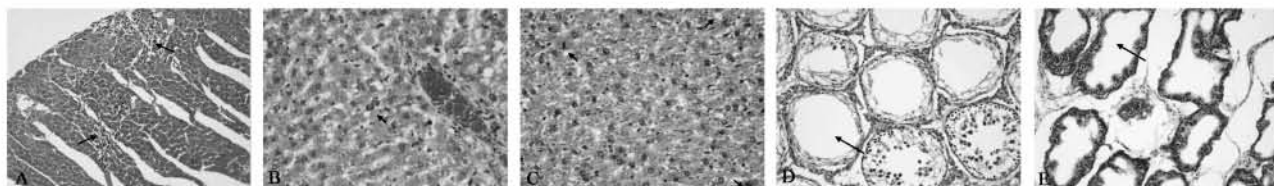


图 1 朱砂 1 000 mg·kg⁻¹ 对大鼠主要脏器的组织病理学影响 (HE 染色, 箭头示病变部位)

A. 心脏 (×200); B. 肝脏 (×400); C. 肝脏 (×400); D. 睾丸 (×200); E. 附睾 (×200)

丢失率和着床后丢失率均比阴性对照组高,而平均活胎数低于阴性对照组,表明高剂量朱砂具有早期胚胎发育毒性。这一结果与梁爱华等^[6]报道的一致。虽然高剂量组的受孕率与阴性对照组无明显差异,但我们用阴道精子检查法阴性的6只高剂量大鼠中有3只受孕,提示可能因雄性大鼠的精子数量减少而未被检查出来。

本研究实验设计雄性大鼠 ig 给药 6 周以上,雌性 ig 给药 2 周以上,高、中、低剂量分别为人临床(按最高剂量 0.5 g/日)等效剂量的 21,6.4,2.1 倍,处死后进行血液学、血液生化学检测。结果发现给药组雄性大鼠红细胞总数、血红蛋白和红细胞压积降低,网织红细胞也有下降趋势;血清总蛋白、白蛋白和球蛋白降低和 ALT 和 AST 活性抑制,结合肝脏脏系数的升高,认为朱砂长期大剂量给药可造成造血功能抑制和肝功能损伤。至于雌性大鼠未出现上述毒性,考虑朱砂的毒性作用是由给药时间长短决定的,并非性别差异。而肝(2/10)病理改变见于雌大鼠,虽然病变轻微,是否与雌性敏感性有关值得进一步研究。本实验中未发现给药组雌雄大鼠有肾功能损伤和肾脏组织病理学改变的证据。

纵观上述试验结果,发现朱砂的毒性与文献报道的汞中毒的结果非常接近^[7-8],如汞(甲基汞)能与体内众多富含巯基的膜蛋白相结合,影响蛋白功能,从而导致蛋白合成抑制和酶活性降低;汞能降低小鼠交配率和受孕率等。因此,朱砂的毒性可能就是游离汞的毒性。由于朱砂中游离汞含量非常低,

ig 给药后游离汞可在组织内蓄积,给药时间越长毒性越大。本研究设计的朱砂低剂量($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)仅相当于人最高临床等效剂量的 2.1 倍,即使如此低剂量在长期给药情况下,大鼠也会出现各项血液、生化指标的改变,表明了朱砂确实不可长期服用。

上述结果表明朱砂长期给药对大鼠不仅具有生殖毒性和早期胚胎发育毒性,还可抑制血清蛋白合成和造血功能,可能造成肝功能的轻微损伤,应引起临床用药的注意。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2005:92.
- [2] 王招定,王光利.中草药致小儿肝脏损害 18 例报告[J].浙江中医学院学报,1996,20(4):19.
- [3] 郭继红,张艳华.谈朱砂的毒性与合理使用[J].中华临床医药,2003,4(18):115.
- [4] 国家食品药品监督管理局.药物生殖毒性研究技术指导原则[S].2006.
- [5] 于从兰.朱砂的药用价值、毒性及合理应用[J].中国中医药信息杂志,2002,9(10):37.
- [6] 梁爱华,李春英,刘婷,等.朱砂的胚胎毒性研究[J].中国中药杂志,2009,34(21):2794.
- [7] 郑徽,金银龙.汞的毒性效应及作用机制研究进展[J].卫生研究,2006,35(5):663.
- [8] 沈文正.汞的生殖毒性和发育毒性[J].动物医学进展,2000,21(4):128.

[责任编辑 聂淑琴]