

# 半佛纳米微丸对大鼠长期毒性的实验研究

钟安, 卜平\*, 孔桂美, 孙云, 吴云, 陈荣  
(扬州大学医学院, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 目的: 观察半佛纳米微丸对大鼠的长期毒性。方法: 半佛纳米微丸以  $10.0, 5.0, 2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (为临床拟用量的 100, 50, 25 倍) 给大鼠连续 ig 90 d, 停药 14 d, 分别测量大鼠体重、血液学和血液生化指标, 计算脏器系数, 并做组织病理学检查。结果: 半佛纳米微丸各剂量组大鼠的一般状况、体重、血液学和生化学指标、脏器系数与空白对照组比较, 均未见明显差异, 病理检查未见与药物相关的明显病变, 停药后也未见药物延迟性毒性反应。结论: 半佛纳米微丸长期用药无明显毒性, 推论临床拟用剂量是安全的。

[关键词] 半佛纳米微丸; 长期毒性; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)03-0082-04

## The Long-term Toxicity of Banfo Nanometer Pellets in Rats

ZHONG An, BU Ping\*, KONG Gui-mei, SUN Yun, WU Yun, CHEN Rong  
(Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the long-term toxicity induced by Banfo Nanometer pellets in rats. **Methods:** The rats were orally given Banfo Nanometer pellets doses of  $10.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $5.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (100, 50 and 25 times of clinic dose) for 90 days. And rats were observed for 14 days after drug withdrawal. The rat's weights, organ coefficients, the indexes of hematology and biochemistry were determined. Pathological examinations were carried out. **Results:** The outer appearance and behavior, weights, organ coefficient, the indexes of hematology and biochemistry in drug groups had not shown significant difference by comparing with the control group. The pathological examination did not reveal significant pathological changes and delayed toxicity related to the drug. **Conclusions:** Banfo Nanometer pellets has no significant toxicity for long-term administration in rats. It infers that the clinical dose would be safe.

**[Key words]** Banfo Nanometer pellets; long-term toxicity; rat

半佛纳米微丸是半夏厚朴汤加味采用纳米技术研制而成的中药新药, 已获国家发明专利(专利号: ZL200510122924. X)。该药具有行气开郁、化痰散结之效。临床治疗梅核气有显著疗效。经药剂实验室进一步研究, 降低了辅料的使用, 提高了有效成分含量, 经动物药理实验证明该药具有明显的治疗慢

性咽炎及抗抑郁作用。在此基础上我们对其进行了长期毒性实验, 现报道如下:

### 1 材料

**1.1 动物** SD 大鼠 80 只, 雌雄各半, 6 周龄, 体重 ( $100 \pm 20$ ) g, 由扬州大学医学院动物房提供, 许可证号: SCXK(苏) 2007-0001。

**1.2 受试药物** 半佛纳米微丸, 由扬州大学医学院药剂研究室提供, 批号: 20070603。

**1.3 实验仪器** 美国贝克曼库尔特 LH750 型血液分析仪; 日本日立 7170A 型全自动生化分析仪; 电子天平 MP200A, 上海市第二天平仪器厂; 电子天平

[收稿日期] 2009-10-09

[基金项目] 江苏省医药高新技术项目(BG2006606)

[通讯作者] \* 卜平, Tel: (0514) 87978801; Tex: (0514) 87341733; E-mail: boping@yzu.edu.cn

DT500, 常熟市百灵天平仪器有限公司; ASC-6 电子计价秤, 上海申棋电子有限公司。

## 2 方法<sup>[1-4]</sup>

**2.1 动物分组、剂量及给药时间** 将大鼠随机分为 4 组, 每组 20 只, 雌雄各半, 每笼 5 只, 自由饮水。首先观察 1 周再开始正式试验。设高, 中, 低 3 个剂量组及空白对照组, 给药剂量分别为 10.0, 5.0, 2.5 g·kg<sup>-1</sup>, 相当于临床用量的 100, 50, 25 倍, 实验时用蒸馏水溶解成不同浓度, 给药体积均为 20 mL·kg<sup>-1</sup>, ig 1 次/d, 1 周 6 次, 连续 90 d, 对照组 ig 同体积的蒸馏水, 末次给药后 24 h, 每组随机取雌雄大鼠各 6 只, 麻醉后取血测定血液学及血液生化指标, 将大鼠处死后进行系统尸解和病理组织学检查。各组剩余大鼠停止给药, 继续喂养观察 14 d 后取血处死, 进行恢复期观察。

## 2.2 观察指标

**2.2.1 一般状况** 每天观察大鼠给药后的反应, 包括精神状态、行为活动、毛色、摄食、饮水、粪便等情况, 记录进食量, 每周称体重 1 次, 及时调整用药剂量。

**2.2.2 血液学检查** 红细胞计数、血红蛋白、网织红细胞、白细胞总数及其分类、血小板。

**2.2.3 血液生化检测** 天门冬氨酸氨基转换酶 (AST)、丙氨酸氨基转换酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、尿素氮 (BUN)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、肌酐 (Crea)、血糖 (GLU)、总胆红素 (T-BIL)、总胆固醇 (T-CHO) 等 14 项指标。

**2.2.4 大体尸解和病理组织学检查**, 包括心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、十二指肠、大肠、小肠、脑垂体、脊髓、胸骨(骨髓)、淋巴结、膀胱、睾丸、附睾、子宫、卵巢、胸腺、肾上腺、前列腺等。

**2.3 统计学方法** 数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。

## 3 结果

**3.1 一般状况** 在实验期内, 各组大鼠均毛色始终洁净, 四肢、双眼和瞳孔正常, 能自由摄食, 饮水, 粪便正常呈粒状。停药期间各组动物均未见异常现象。

**3.2 大鼠体重变化情况** 实验过程中各剂量组大鼠体重持续增长, 各剂量组大鼠平均体重与对照组比较均无显著性差异。每周五 8 点进行称重, 结果见表 1。

**3.3 血液学及血液生化学检验结果** 大鼠连续给药 90 d 和停药后 14 d, 各给药组大鼠的血液学指标和血液生化学指标均无显著性差异。见表 2 ~ 表 3。

表 1 半佛纳米微丸对大鼠体重的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

时间	性别	高剂量组	中剂量组	低剂量组	空白对照组
原始体重	雄	104.6 ± 5.91	105.5 ± 10.53	102.7 ± 8.93	110.2 ± 6.25
	雌	109.1 ± 5.57	108.1 ± 10.56	106.5 ± 8.32	105.4 ± 8.67
给药前体重	雄	156.1 ± 5.70	150.8 ± 13.15	156.0 ± 15.38	161.0 ± 15.57
	雌	156.5 ± 8.30	155.3 ± 12.07	152.7 ± 7.35	154.3 ± 8.98
1周	雄	194.7 ± 21.57	182.6 ± 22.21	197.9 ± 28.38	190.7 ± 23.19
	雌	184.6 ± 14.17	182.1 ± 14.11	186.3 ± 12.03	181.2 ± 14.99
2周	雄	234.0 ± 28.57	221.3 ± 29.51	242.1 ± 41.51	220.1 ± 31.80
	雌	208.1 ± 18.21	210.8 ± 15.31	215.3 ± 21.30	203.0 ± 22.61
3周	雄	271.5 ± 25.93	261.5 ± 29.73	274.5 ± 38.47	258.9 ± 34.54
	雌	232.0 ± 24.40	228.5 ± 15.10	236.5 ± 24.61	235.7 ± 20.93
4周	雄	300.8 ± 32.64	301.6 ± 32.63	312.0 ± 38.38	278.0 ± 29.37
	雌	245.2 ± 22.14	238.2 ± 13.92	251.2 ± 21.62	255.5 ± 21.42
5周	雄	325.0 ± 26.93	329.8 ± 37.83	342.4 ± 42.62	292.2 ± 34.12
	雌	262.2 ± 23.74	253.1 ± 12.77	262.1 ± 27.06	269.3 ± 18.24
6周	雄	333.9 ± 33.45	345.4 ± 37.91	360.0 ± 48.83	300.7 ± 35.21
	雌	270.9 ± 26.35	260.4 ± 12.99	273.5 ± 26.80	279.8 ± 20.63
7周	雄	342.1 ± 44.26	359.5 ± 50.38	370.2 ± 46.68	313.5 ± 38.71
	雌	280.3 ± 28.64	264.5 ± 15.08	281.8 ± 29.14	278.2 ± 36.26
8周	雄	364.1 ± 43.67	378.4 ± 54.57	389.0 ± 53.53	338.8 ± 30.15
	雌	284.7 ± 35.36	274.5 ± 13.61	290.3 ± 31.61	285.9 ± 40.38
9周	雄	374.7 ± 42.64	405.0 ± 52.97	411.1 ± 57.88	349.0 ± 25.95
	雌	294.7 ± 33.72	281.2 ± 18.21	296.0 ± 28.45	299.3 ± 38.33
10周	雄	388.4 ± 51.11	413.5 ± 50.58	421.4 ± 60.55	350.2 ± 32.14
	雌	306.1 ± 35.68	288.8 ± 16.03	303.6 ± 31.01	304.6 ± 28.24
11周	雄	403.6 ± 48.61	431.9 ± 51.04	423.3 ± 60.40	364.0 ± 28.63
	雌	310.5 ± 35.47	292.9 ± 13.58	311.3 ± 32.50	319.0 ± 33.98
12周	雄	416.6 ± 49.98	445.7 ± 53.66	451.0 ± 66.70	381.8 ± 35.16
	雌	317.6 ± 40.13	294.6 ± 14.60	319.2 ± 31.46	324.1 ± 28.76
13周	雄	418.8 ± 46.86	448.7 ± 53.73	454.1 ± 69.14	391.3 ± 42.85
	雌	324.6 ± 35.33	303.3 ± 14.67	321.8 ± 30.83	330.4 ± 29.93

注: 各剂量组与对照组比较  $P > 0.05$  (下同)

**3.4 脏器系数** 各给药组大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑、肾上腺、胸腺等脏器系数在给药后和恢复期, 与对照组比较无显著性差异。见表 4。

**3.5 病理大体检查** 各组动物脏器外观未见明显异常。

**3.6 病理组织学检查** 各组动物的心、肝、脾、肺、

表 2 半佛纳米微丸对大鼠血液学的影响( 柳±s)

项目	测定时间 (d)	n	高剂量组	中剂量组	低剂量组	空白对照组
RBC( $10^{12} \cdot L^{-1}$ )	给药 90 d	12	7.81 ±0.63	7.54 ±0.78	7.88 ±0.49	7.97 ±1.19
	停药 14 d	8	7.52 ±0.41	7.64 ±0.67	7.54 ±0.90	7.29 ±0.89
HGB( $g \cdot L^{-1}$ )	给药 90 d	12	136.30 ±8.95	130.13 ±6.97	136.18 ±4.15	142.58 ±22.44
	停药 14 d	8	134.69 ±8.18	134.59 ±8.18	131.71 ±11.18	130.10 ±15.58
PLT( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	给药 90 d	12	582.25 ±150.03	667.75 ±75.88	602.33 ±80.02	584.88 ±135.03
	停药 14 d	8	862.43 ±207.56	913.75 ±222.68	830.63 ±204.43	989.63 ±239.82
RET	给药 90 d	12	0.0445 ±0.005	0.0504 ±0.007	0.0451 ±0.009	0.0446 ±0.006
	停药 14 d	8	0.049 ±0.015	0.046 ±0.014	0.052 ±0.015	0.064 ±0.05
WBC( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	给药 90 d	12	5.37 ±2.06	7.14 ±1.50	5.70 ±1.30	5.72 ±3.47
	停药 14 d	8	5.98 ±3.54	7.16 ±2.56	5.60 ±2.41	6.68 ±3.33
NEU(%)	给药 90 d	12	8.57 ±1.92	6.70 ±2.46	10.46 ±2.73	9.39 ±2.94
	停药 14 d	8	27.96 ±14.24	18.10 ±9.06	20.71 ±14.88	28.35 ±16.36
LYM(%)	给药 90 d	12	87.81 ±2.68	91.20 ±2.81	87.06 ±2.5	85.72 ±7.28
	停药 14 d	8	63.00 ±20.20	77.49 ±10.54	71.69 ±23.50	66.79 ±17.25

表 3 半佛纳米微丸对大鼠血液生化指标的影响( 柳±s)

项目	测定时间 (d)	n	高剂量组	中剂量组	低剂量组	空白对照组
ALT/( $U \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	36.08 ±7.84	44.27 ±22.56	28.67 ±7.64	45.33 ±34.25
	停药 14	8	29.88 ±6.88	28.5 ±6.28	28.63 ±7.37	33.75 ±8.31
AST/( $U \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	157.92 ±29.36	140.64 ±51.06	110.08 ±28.44	147.92 ±75.57
	停药 14	8	149.5 ±42.47	123.38 ±48.98	120.38 ±29.56	160.13 ±45.69
BUN/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	8.49 ±1.58	7.74 ±0.87	7.79 ±1.28	8.83 ±1.19
	停药 14	8	7.87 ±1.43	7.19 ±1.40	6.97 ±1.33	8.38 ±1.30
Crea/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	54.42 ±5.09	52.73 ±3.8	50.47 ±3.2	53.0 ±8.18
	停药 14	8	39.63 ±9.13	31.63 ±6.8	30.88 ±4.73	36.38 ±6.46
TP/( $g \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	70.23 ±5.71	70.12 ±5.59	68.4 ±4.71	70.21 ±6.04
	停药 14	8	69.91 ±6.10	68.88 ±7.85	71.5 ±5.39	72.88 ±3.75
ALB/( $g \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	34.89 ±2.47	33.29 ±1.40	34.21 ±3.16	33.73 ±2.50
	停药 14	8	33.93 ±2.08	33.19 ±4.29	34.08 ±4.40	33.56 ±3.85
T-BIL/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	6.07 ±0.42	5.94 ±0.77	6.43 ±0.64	6.14 ±0.75
	停药 14	8	2.50 ±0.65	2.54 ±1.02	2.38 ±0.54	2.49 ±0.76
ALP/( $U \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	100.42 ±35.44	85.91 ±24.68	77.08 ±38.25	96.33 ±38.61
	停药 14	8	107.38 ±38.37	74.25 ±34.35	70.00 ±33.63	82.63 ±52.05
GLU/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	3.85 ±0.52	5.12 ±1.51	5.83 ±0.56	4.81 ±2.16
	停药 14	8	4.70 ±1.27	5.86 ±1.03	5.83 ±0.67	4.63 ±1.62
CHO/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	1.61 ±0.33	1.42 ±0.28	1.42 ±0.37	1.62 ±0.33
	停药 14	8	1.32 ±0.21	1.30 ±0.24	1.21 ±0.32	1.43 ±0.15
TRG/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	0.61 ±0.33	0.53 ±0.16	0.77 ±0.48	0.57 ±0.23
	停药 14	8	0.67 ±0.29	0.79 ±0.24	0.79 ±0.47	0.83 ±0.33
K/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	4.98 ±0.96	4.58 ±0.39	4.21 ±0.33	4.94 ±1.25
	停药 14	8	4.95 ±0.84	4.58 ±0.78	4.71 ±0.59	5.0 ±0.77
Na/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	140.67 ±1.23	141.64 ±3.47	127.75 ±34.56	138.92 ±3.94
	停药 14	8	142.75 ±1.28	142.25 ±1.28	142.25 ±2.25	143.63 ±1.60
Cl/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	给药 90	12	100.67 ±1.49	97.36 ±2.94	104.5 ±1.31	98.75 ±3.47
	停药 14	8	100.50 ±1.85	101.13 ±2.59	100.13 ±1.73	101.5 ±2.39

表 4 半佛纳米微丸对大鼠脏器系数的影响(  $\bar{x} \pm s, g \cdot 100 g^{-1}$  体重)

项目	测定时间 (d)	n	高剂量组	中剂量组	低剂量组	空白对照组
心	给药 90	12	0.37 ± 0.07	0.33 ± 0.04	0.34 ± 0.08	0.34 ± 0.04
	停药 14	8	0.34 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.03
肝	给药 90	12	3.04 ± 0.34	3.09 ± 0.51	2.80 ± 0.34	3.16 ± 0.46
	停药 14	8	2.77 ± 0.26	2.77 ± 0.25	2.78 ± 0.48	2.84 ± 0.29
脾	给药 90	12	0.49 ± 0.12	0.48 ± 0.08	0.44 ± 0.09	0.51 ± 0.13
	停药 14	8	0.42 ± 0.16	0.42 ± 0.06	0.43 ± 0.10	0.46 ± 0.10
肺	给药 90	12	0.80 ± 0.20	0.84 ± 0.3	0.80 ± 0.17	0.99 ± 0.2
	停药 14	8	0.75 ± 0.27	0.75 ± 0.14	0.77 ± 0.15	0.85 ± 0.22
肾	给药 90	12	0.62 ± 0.08	0.67 ± 0.1	0.60 ± 0.12	0.69 ± 0.11
	停药 14	8	0.61 ± 0.06	0.61 ± 0.07	0.6 ± 0.05	0.57 ± 0.09
脑	给药 90	12	0.51 ± 0.08	0.51 ± 0.11	0.47 ± 0.11	0.53 ± 0.08
	停药 14	8	0.56 ± 0.12	0.55 ± 0.15	0.53 ± 0.13	0.56 ± 0.12
肾上腺	给药 90	12	0.0432 ± 0.009	0.0435 ± 0.012	0.0401 ± 0.011	0.0438 ± 0.010
	停药 14	8	0.044 ± 0.013	0.048 ± 0.016	0.047 ± 0.016	0.045 ± 0.013
胸腺	给药 90	12	0.136 ± 0.05	0.156 ± 0.07	0.138 ± 0.04	0.157 ± 0.05
	停药 14	8	0.157 ± 0.05	0.165 ± 0.06	0.136 ± 0.05	0.154 ± 0.05
睾丸	给药 90	6	0.86 ± 0.13	0.95 ± 0.17	0.89 ± 0.08	0.95 ± 0.11
	停药 14	4	0.76 ± 0.19	0.81 ± 0.11	0.84 ± 0.23	0.79 ± 0.11
附睾	给药 90	6	0.34 ± 0.11	0.31 ± 0.13	0.28 ± 0.04	0.32 ± 0.13
	停药 14	4	0.27 ± 0.11	0.28 ± 0.11	0.28 ± 0.02	0.26 ± 0.08
子宫	给药 90	6	0.34 ± 0.08	0.37 ± 0.10	0.33 ± 0.08	0.26 ± 0.04
	停药 14	4	0.33 ± 0.08	0.28 ± 0.01	0.38 ± 0.22	0.35 ± 0.11
卵巢	给药 90	6	0.097 ± 0.04	0.126 ± 0.04	0.094 ± 0.03	0.111 ± 0.04
	停药 14	4	0.096 ± 0.03	0.087 ± 0.03	0.102 ± 0.03	0.092 ± 0.04

肾、脑、胃、十二指肠、大肠、小肠、脑垂体、脊髓、胸骨(骨髓)、淋巴结、膀胱、睾丸、附睾、子宫、卵巢、胸腺、肾上腺、前列腺等脏器肉眼观察未见异常。病理组织学检查发现,空白对照组未见病理改变,各给药组以上所检脏器与对照组比较无明显组织形态学差异。

#### 4 结论

半佛纳米微丸临床拟用量为每日 6 g, 3 周为 1 个疗程。本实验大鼠给药剂量为 10.0, 5.0, 2.5 g · kg<sup>-1</sup>, 相当于人临床日剂量的 100, 50, 25 倍, 连续给大鼠 ig 90 d。结果显示:各给药组与对照组比较,大鼠的一般状况、进食量、体重、血液学指标、血液生化指标及主要脏器系数均无明显差异。病理组织学检查未见与药物毒性相关的明显病变。停药 14 d 后亦未见药物延迟性毒性反应。因此该实验表明半佛纳米微丸无明显毒性,按临床给药途径、给药剂量及 2~3 周的疗程是安全可靠的。

#### [参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物研究技术指导原则[S]. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2005: 347.
- [2] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 542.
- [3] 袁伯俊, 廖明旭, 李波. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京:化学工业出版社, 2007: 212.
- [4] 麻春杰, 李秀霞, 杨巧芳, 等. 胃和冲剂号对大鼠长期毒性的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(10): 32.