

癃闭消颗粒对大鼠的长期毒性实验研究

张景云*, 张 何, 侯慧茹, 徐国锋
(辽宁基础医学研究所, 辽宁 沈阳 110101)

[摘要] 目的: 观察癃闭消颗粒连续灌胃给药对大鼠的长期毒性, 为拟定人体用药安全剂量提供依据。方法: 采用 5, 20, 40 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 3 个剂量给大鼠连续 ig 90 d, 正常对照组给予相同容积的生理盐水灌胃。结果: 各剂量组心、肝、脾、肺、肾等 12 种脏器组织形态学检查未见与用药有关的病理学改变。与对照组比较, 低剂量组所测各项指标无明显变化; 中剂量组血浆球蛋白降低, T-CHO 升高, 其它无明显改变; 高剂量组血浆球蛋白 TP、ALT、BUN 降低, T-CHO 升高, 肝、脾重量指数升高, 前列腺重量指数降低, 但上述指标数值均未超过生理值范围。结论: 癃闭消颗粒 40 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (此剂量为临床等效剂量的 52 倍) 为大鼠安全剂量范围。

[关键词] 癃闭消颗粒; 长期毒性; 组织形态学; 安全范围

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)09-0058-03

癃闭消颗粒是由阴行草等两味中药组成的颗粒

剂, 具有清热利湿、补肾通关的作用。主要用于肾虚、膀胱湿热所致前列腺炎、前列腺增生等。本组实验观察了癃闭消颗粒对大鼠的长期毒性作用。

1 实验材料

1.1 实验药品 癃闭消颗粒, 由本院药剂研究室提

[收稿日期] 2007-07-23

[通讯作者] * 张景云, Tel: (024) 89800911; E-mail: zjy6710@yahoo.com.cn

供(批号 930423), 辽宁省药品检验所检验, 检验编号(xy960027), 报告书编号(xy960036)。空白对照用同体积生理盐水。

1.2 实验动物 雄性 Wistar 大白鼠 80 只, 体重(200 ± 20) g, 由中国医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号为: 辽实(质)字 019。

1.3 仪器 美国雅培 Vp 型生化自动测定仪。

2 实验方法

根据试验方法^[1], 80 只 δ 大鼠随机分为 4 组, 每组 20 只, 即癉闭消 5, 20, 40 g·kg⁻¹ 组和生理盐水组, 癉闭消剂量分别是人临床用药剂量的 6.5, 26, 52 倍。低剂量组用癉闭消颗粒配制浓度为 0.25 g·mL⁻¹ 水溶液, 中, 高剂量组因受最大溶解度限制, 改用浸膏配制成浓度为 1.0, 2.0 g·mL⁻¹ 水溶液, 各组均 ig 给药, qd, 连续 90 d。毒性评价除观察动物一般状态、进食量、大小便外, 主要测试指标包括体重、血尿常规、血液生化, 脏器重量和重量指数, 脏器组织病理学检查。

3 实验结果

3.1 一般观察 用药期间, 各组动物见器官、行为无异常, 皮毛光滑, 不脱毛, 低剂量组大鼠皮毛比其它 3 组更光滑, 体重增长较快。用药 15 d 后高剂量组动物进食量明显减少, 大便量多, 成型, 黑褐色。用药 30 d 后, 高剂量组体重明显较对照组降低 ($P < 0.05$), 低, 中剂量组与对照组无明显差异 ($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 癉闭消对大鼠体重变化的影响($\bar{x} \pm s, n = 20$)

给药时间(d)	对照组	癉闭消			
		(5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	(20 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	(40 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	
给药前	0	163.3 ± 13.6	164.1 ± 12.2	165.9 ± 13.5	163.7 ± 11.2
给药后	10	195.0 ± 24.0	206.2 ± 30.6	196.1 ± 17.4	180.1 ± 23.5
	20	227.9 ± 55.3	229.2 ± 30.1	231.1 ± 20.5	197.5 ± 27.5
	30	271.9 ± 36.4	273.5 ± 37.5	243.4 ± 18.5	215.7 ± 32.6 ¹⁾
	40	287.3 ± 39.2	304.6 ± 44.7	268.4 ± 24.0	223.1 ± 36.9 ¹⁾
	50	297.3 ± 40.5	316.7 ± 50.4	279.5 ± 29.3	233.6 ± 35.4 ¹⁾
	60	310.1 ± 41.0	332.9 ± 55.3	295.7 ± 32.9	252.0 ± 28.2 ¹⁾
	70	314.1 ± 41.2	338.0 ± 51.3	306.3 ± 29.4	255.0 ± 26.1 ¹⁾
	80	329.3 ± 45.1	345.9 ± 50.2	317.4 ± 28.3	259.9 ± 24.6 ¹⁾
	90	338.4 ± 49.9	349.7 ± 55.6	319.4 ± 35.2	263.3 ± 25.6 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)

3.2 血尿常规检查 各组抽样做了尿常规检查, 未发现异常; 血常规检查结果详见表 2。

表 2 癉闭消对大鼠血液指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 20$)

检查项目	对照组	癉闭消		
		(5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	(20 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	(40 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)
RBC(10 ⁶ /mm ³)	8.11 ± 1.01	7.89 ± 1.43	8.02 ± 1.36	7.78 ± 1.49
	8.05 ± 1.52	7.92 ± 1.58	7.84 ± 1.28	7.75 ± 1.43
WBC(10 ³ /mm ³)	11.28 ± 3.98	9.86 ± 3.63	10.56 ± 4.46	11.24 ± 3.09
	10.78 ± 2.01	9.94 ± 2.93	10.80 ± 2.10	10.67 ± 2.84
Hb(g·mL ⁻¹)	13.75 ± 0.93	13.59 ± 0.68	13.45 ± 0.87	14.29 ± 0.76
	13.51 ± 0.68	13.48 ± 0.75	13.31 ± 0.87	13.08 ± 0.74
plt(10 ⁴ /mm ³)	173.0 ± 49.9	197.0 ± 53.8	181.5 ± 46.7	201.0 ± 49.5
	181.7 ± 45.9	188.0 ± 32.3	194.0 ± 31.2	199.5 ± 44.3

注: 表中 4 项指标上行数字为用药 45 d 测定值, 下行为 85 d 测定值

3.3 血液生化指标 实验结束前, 由眼球后静脉丛采血, 用美国雅培 Vp 型生化自动测定仪检测血液生化指标含量, 结果见表 3。低剂量组各项指标均无明显改变。中剂量组 GLOB 低于对照组, T-CHO 高于对照组, 其余指标无明显改变。高剂量组有类似中剂量的改变, 同时 ALT、BUN 和 TP 也低于对照组, 但中, 高剂量组上述指标的改变并未超出生理范围, 不属于异常变化。

表 3 癉闭消对大鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 20$)

指标	对照组	癉闭消		
		(5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	(20 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	(40 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)
ALT(μ·L ⁻¹)	56.85 ± 12.1	51.60 ± 8.7	50.34 ± 6.8	47.10 ± 8.2 ²⁾
ALP(μ·L ⁻¹)	135.8 ± 38.4	124.3 ± 41.8	141.2 ± 33.4	19.0 ± 35.8
GLU(mmol·L ⁻¹)	4.08 ± 0.53	4.26 ± 0.50	4.17 ± 0.46	4.07 ± 1.09
BUN(mmol·L ⁻¹)	5.38 ± 0.43	5.46 ± 0.31	5.47 ± 0.69	4.60 ± 0.79 ²⁾
T-CHO(mmol·L ⁻¹)	1.83 ± 0.29	1.90 ± 0.24	2.03 ± 0.28 ¹⁾	2.06 ± 0.30 ¹⁾
TP(g·L ⁻¹)	81.90 ± 6.86	80.30 ± 6.06	78.20 ± 6.18	74.55 ± 6.05 ²⁾
ALB(g·L ⁻¹)	36.50 ± 4.54	36.95 ± 3.56	36.40 ± 4.39	36.80 ± 5.85
GLB(g·L ⁻¹)	45.40 ± 4.33	43.35 ± 4.08	40.85 ± 4.66 ¹⁾	37.75 ± 3.28 ²⁾
A/G	0.81 ± 0.07	0.86 ± 0.10	0.92 ± 0.17 ¹⁾	0.99 ± 0.21 ²⁾

3.4 脏器重量和重量指数 实验结束时, 高剂量 10 只, 低、中剂量组和对照组全部动物禁食 24 h, 准确称取体重, 颈动脉放血致死, 剖取心、肝、脾、肺、肾等

10 种脏器,准确称取脏器重量,并计算脏器指数(脏器重/体重)。结果见表 4。癉闭消低剂量组所测 10 种脏器重量和重量指数与对照组相比无明显差异。中、高剂量组肝、脾重量及重量指数明显增大,大脑、肾脏平均重量与对照组无明显差异,但重量指数明显增大。雄性大鼠前列腺重量及重量指数明显较对照组降低,并呈剂量相关性改变,高剂量睾丸重量无明显改变,但重量指数增大。

表 4 癉闭消对大鼠脏器重量和重量指数的影响($\bar{x} \pm s, g, n = 10$)

脏器	对照组	癉闭消		
		($5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	($20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	($40 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) ($n = 10$)
心脏	0.955 ± 0.130	1.024 ± 0.157	0.950 ± 0.111	0.842 ± 0.119 ²⁾
	3.085 ± 0.227	2.961 ± 0.187	2.974 ± 0.252	3.172 ± 0.374
肝脏	10.382 ± 1.421	11.556 ± 2.219	11.979 ± 2.236 ¹⁾	12.023 ± 1.785 ¹⁾
	32.506 ± 3.355	33.072 ± 2.680	37.385 ± 4.502 ³⁾	45.078 ± 7.600 ³⁾
脾脏	1.139 ± 0.162	1.127 ± 0.250	1.304 ± 0.293 ¹⁾	1.260 ± 0.114 ¹⁾
	3.628 ± 0.703	3.259 ± 0.676	4.080 ± 0.647 ²⁾	4.737 ± 0.463 ³⁾
肺脏	2.046 ± 0.316	2.179 ± 0.389	2.089 ± 0.548	2.084 ± 0.329
	6.595 ± 1.009	6.275 ± 0.754	6.490 ± 1.272	7.324 ± 2.366
肾脏	2.004 ± 0.368	2.047 ± 0.310	2.016 ± 0.299	1.963 ± 0.2654
	6.253 ± 0.775	5.587 ± 0.661	6.311 ± 0.616	7.442 ± 1.031 ³⁾
大脑	1.233 ± 0.123	1.352 ± 0.209	1.265 ± 0.086	1.235 ± 0.110
	3.859 ± 0.501	3.971 ± 0.644	3.992 ± 0.340	4.655 ± 0.368 ³⁾
肾上腺	0.068 ± 0.021	0.071 ± 0.013	0.075 ± 0.061	0.059 ± 0.008
	0.240 ± 0.056	0.209 ± 0.050	0.240 ± 0.069	0.232 ± 0.033
胸腺	0.059 ± 0.028	0.053 ± 0.016	0.086 ± 0.023	0.042 ± 0.023
	0.183 ± 0.079	0.153 ± 0.035	0.189 ± 0.054	0.160 ± 0.085
前列腺	0.511 ± 0.106	0.493 ± 0.055	0.410 ± 0.081 ¹⁾	0.291 ± 0.038 ³⁾
	1.475 ± 0.317	1.299 ± 0.192	1.211 ± 0.240 ¹⁾	1.085 ± 0.074 ³⁾
睾丸	2.960 ± 0.300	2.982 ± 0.402	2.999 ± 0.288	3.026 ± 0.327
	8.543 ± 0.644	7.817 ± 1.033	8.855 ± 0.645	11.278 ± 0.865 ³⁾

注:与对照组比较³⁾ $P < 0.001$

3.5 脏器组织形态学改变 对胸腺以外的所有脏器进行常规制片,HE 染色,光镜下检查形态学变化。检查结果显示:对照组 1 例细叶性化脓性肺炎,化脓性支气管炎及周围炎,其余各例未见异常改变;低剂量组 1 例细叶性化脓性肺炎,1 例轻度间质性肺炎,其余各例未见异常;中剂量组 4 例肺泡壁有轻度充

血,1 例肺门管区有轻度淋巴细胞浸润,1 例肝小叶内有 1 个点状坏死灶,其余各例脏器均未见异常改变;高剂量组 90 d 处死的 10 例中,2 例肺泡壁及支气管周围组织可见少数淋巴细胞和白细胞,1 例肾皮质-髓质交界处有充血,1 例肾髓质间质有轻度淋巴细胞浸润,其余未见异常。

4 讨论

大鼠慢性毒性实验各组 45 d 和 85 d 两次测定血常规各项指标均居正常生理范围,与对照组比较无明显差异。表明癉闭消颗粒对血液系统无明显毒性作用。高剂量组 ALT、TP、BUN 和 GLU 较对照组降低,T-CHO 较对照组升高,中剂量组 GLU 和 T-CHO 也有类似改变,但两组这些指标的变化均未超出生理正常值范围。低剂量组 10 种脏器重量指数和组织形态学无异常改变,中、高剂量组大鼠肝、脾、重量指数较对照组有所增加(比如肝脏和脾脏),差异明显($P < 0.001$)但经过核对比较,其变化数据均居生理值范围内,且肝功能指标 ALT 并未升高,表明肝脏功能未受影响。分析可能与此两组动物体重下降有部分关系。中、高剂量组前列腺重量和重量指数明显较对照组降低,癉闭消颗粒对前列腺的反向作用,与其主要药效作用是一致的。

5 结论

大鼠慢性毒性实验结果表明癉闭消 5, 20, 40 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (分别为人体用药量的 6.5, 26, 52 倍)给大鼠连续 ig 90 d,血尿常规各项指标正常,心、肝、脾、肺、肾、大脑、前列腺等 10 种脏器组织形态学检查未见与用药因素有关的组织病理学改变。中、高剂量组某些生化指标、脏器重量及重量指数与对照组比差异明显($P < 0.001$),但均居生理正常值范围内,未见明显异常病理学改变。因此暂定 40 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (此剂量为临床等效剂量的 52 倍)为癉闭消颗粒的安全剂量范围。一般观察除发现高剂量组大鼠进食量下降,体重增长缓慢外(原因有待探究),未观察到其它毒性反应。

[参考文献]

[1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993. 119.