

豨 莶草水煎剂小鼠急性毒性及 亚急性毒性的实验研究

关建红*, 薛 征, 任晋斌
(山西中医学院, 山西 太原 030024)

[摘要] 目的: 探讨豨 莶草水煎剂对小鼠的毒性作用和可能受损的靶器官, 为临床用药剂量提供依据。方法: 将昆明种小鼠随机分组, 按不同剂量相同容积灌胃给药, 测定半数致死量(LD₅₀) 并按公式计算脏器系数, 测定血液生化指标 ALT, BUN; 对肝、肾及肺进行了病理组织学检查。结果: 豨 莶草水煎剂半数致死量 LD₅₀ 为 18.02 g·kg⁻¹ (相当生药 146.7 g·kg⁻¹), 该药给小鼠 (0.1~ 1.0) g·kg⁻¹ 剂量下连续灌胃给药两周, 对小鼠无明显的毒性作用, 在 3.0 g·kg⁻¹ 剂量时, 血清 BUN 高于对照组, 肺呈现间质性肺炎病变。结论: 豨 莶草提取物对小鼠及脏器有一定的毒性作用。临床长期大量使用须慎重。

[关键词] 豨 莶草; 急性毒性; 亚急性毒性; 肺脏

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)11-0049-03

豨 莶草为常用中药, 始载于唐代《新修本草》。《中国药典》(2005 年版) 收载菊科植物豨 莶 *Siegesbeckia orientalis* L., 腺梗豨 莶 *Siegesbeckia pubescens* Makino 和毛梗豨 莶 *Siegesbeckia glabrescens* Makino 3 种植物的地上部分作为中药豨 莶草入药, 具有祛风湿、利关节、解毒之功效。豨 莶草在《本草纲目》^[1] 中称: “味苦, 寒, 有小毒。”但在《中国药典》(2005 年版) 中并无相关描述, 本研究通过口服给药途径对豨 莶草水煎剂的毒性进行了初步的观察, 为临床使用提供参考。

1 试验材料

1.1 药品 豨 莶草由山西中医学院第二附属医院

药房提供, 经山西中医学院中药鉴定室牛艳珍副教授鉴定为菊科植物豨 莶 *Siegesbeckia orientalis* L.。取豨 莶草浸泡 2 h 后, 煎煮 1.5 h, 分取煎液静置, 取上清液浓缩至相对密度为 1.38~ 1.40 (80 ℃) 时取出, 置撒有淀粉的烘干盘内, 入烘箱烘干 (80~ 90) ℃, 水分 ≤7% 时, 收集、粉碎、称重, 每克豨 莶草水煎粉剂相当于 7.2 g 的生药, 实验时用蒸馏水配制成所需浓度应用。

1.2 动物 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重 (18~ 22) g。由山西医科大学动物室提供, 实验动物质量合格证: 医动字第: 070201 号, 在恒温 22 ℃、光照周期 12 h 环境中饲养 48 h 后实验, 实验前禁食 14 h, 任意饮水。

2 方法

2.1 测定半数致死量^[2] (LD₅₀) 通过预试找出 0% 至 100% 估计死亡剂量。正式试验取 80 只昆明种小鼠, 随机分 8 组, 每组 10 只, 雌雄各半。豨 莶草提取

[收稿日期] 2007-03-14

[通讯作者] * 关建红, Tel: (0351) 2272163; E-mail: gjh1688@sina.com

物的最高剂量为 $26.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 以 0.9 为稀释等级系数, 共设 8 个剂量组。按 $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 灌胃给药, 观察和记录中毒症状和死亡率。

采用中国药品生物制品鉴定所提供的 BSAS 1.0 软件中的 Bliss 法计算 葶 苈 草 水 煎 剂 小 鼠 的 LD_{50} 和 95% 可信限。

LD_{50} 计算公式:

回归系数:

$$b = \frac{6 \sum Yr}{iK(K^2 - 1)}$$

半数致死量:

$$LD_{50} = \text{ant log}[\bar{X} + \frac{1}{b}(5 - \bar{Y})]$$

log LD_{50} 标准误:

$$Sx_{50} = \frac{1}{b} \cdot \sqrt{\frac{1}{n \sum W}}$$

LD_{50} 的 95% 平均可信限:

$$L_{95} = LD_{50} \pm 4.5LD_{50} \cdot \frac{1}{b \sqrt{n \sum W}}$$

表 1 葶 苈 草 水 煎 剂 对 小 鼠 急 性 中 毒 性 试 验 死 亡 率 的 影 响 ($n = 10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	对数计量 X	死亡 动物数	死亡率 P	机率单位 Y	权重系数 W	R	RY
1	26.50	1.423 2	10	1.00	6.960	0.181	8- 1= 7	48.720
2	23.85	1.377 5	9	0.90	6.282	0.343	8- 3= 5	31.410
3	21.46	1.331 6	7	0.70	5.524	0.576	8- 5= 3	16.572
4	19.32	1.286 0	6	0.60	5.253	0.622	8- 7= 1	5.253
5	17.39	1.240 3	4	0.40	4.747	0.622	8- 9= - 1	- 4.747
6	15.65	1.194 5	6	0.60	5.253	0.622	8- 11= - 3	- 15.759
7	14.08	1.148 6	1	0.10	3.718	0.343	8- 13= - 5	- 18.590
8	12.67	1.102 8	0	0.00	3.040	0.181	8- 15= - 7	- 21.280

$LD_{50} = 18.02 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$

$L_{95} = (18.02 \pm 1.03) \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ [范围: (16.99~ 19.05) $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$]

3.2 亚急性毒性试验

3.2.1 对脏器系数的影响 结果见表 2。

从表 2 可见, 葶 苈 草 水 煎 剂 对 小 鼠 心、肝、脾及双肾的脏器系数无明显的影响, 同对照组比较, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$); 葶 苈 草 水 煎 剂 所 用 剂 量 肺 的 脏 器 系 数 均 有 增 加 趋 势, 但 并 无 显 著 性 意 义 (P

2.2 亚急性毒性试验 取 50 只昆明种小鼠, 随机分 5 组, 每组 10 只, 1 组为空白对照组, (2~ 5) 组为 葶 苈 草 提 取 物 $3.0, 1.0, 0.3, 0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 4 个剂量组, 分别约为 LD_{50} 的 1/6, 1/18, 1/60, 1/180, 约为临床使用剂量(生药)的 112.9, 37.6, 14.5, 4.2 倍(以人 $10 \text{ g}/60 \text{ kg}$ 计算), 灌胃给药, 1 次/d, 连续灌胃 14 d, 末次给药后 24 h 称体重, 断头处死。取血清测定 ALT、BUN 含量; 剖取心、肝、脾、肺及双肾称重, 计算脏器系数 ($\text{mg}/10 \text{ g}$); 然后各脏器以 10% 甲醛固定, 做病理切片, HE 染色, 进行组织学检查。统计学处理: 数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 数据处理方法采用 t 检验。

3 结果

3.1 半数致死量 (LD_{50}) 测定 高剂量组给药后 20 min 多数动物出现活动减少、皮毛蓬松、口唇发紫、呼吸急促、蜷缩、倦怠、行动缓慢中毒症状表现, (2~ 5) h 大部分动物出现死亡, 其中毒症状的轻重, 死亡的快慢和死亡率的高低, 与给药剂量有一定相关性。死亡小鼠尸体解剖未发现重要脏器明显病理改变。

> 0.05)。

表 2 葶 苈 草 水 煎 剂 灌 胃 给 药 14 d 对 小 鼠 脏 器 系 数 的 影 响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	脏器系数($\text{mg}/10\text{g}$ 体重)				
		心	肝	脾	肺	肾
1	-	52.3 \pm 4.1	449 \pm 37	45.1 \pm 2.2	110 \pm 36	134 \pm 15
2	0.1	54.1 \pm 2.3	439 \pm 35	40.9 \pm 0.5	129 \pm 30	138 \pm 13
3	0.3	55.2 \pm 6.2	432 \pm 29	35.5 \pm 9.94	122 \pm 14	134 \pm 14
4	1.0	51.9 \pm 8.1	417 \pm 75	39.8 \pm 0.9	124 \pm 17	129 \pm 26
5	3.0	53.6 \pm 8.3	453 \pm 102	40.4 \pm 17.0	121 \pm 32	138 \pm 13

3.2.2 对 ALT、BUN 含量的影响 结果见表 3。

表 3 豨 莶草水煎剂灌胃给药 14 d 对小鼠血清
ALT、BUN 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	ALT(u)	BUN(mg/dl)
1	—	26.58 \pm 5.63	27.02 \pm 4.59
2	0.1 g	21.49 \pm 5.79	29.40 \pm 3.49
3	0.3 g	20.92 \pm 6.81	24.88 \pm 4.15
4	1.0 g	28.84 \pm 8.70	27.14 \pm 3.30
5	3.0 g	21.49 \pm 7.55	30.71 \pm 2.14 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$

从表 3 可以看到, 豨 莶草水煎剂 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组可使 BUN 升高, 同对照组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$); 其余剂量对小鼠血清 ALT, BUN 的含量无明显的影响, 同对照组比较差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

3.2.3 病理组织学检查 肾脏、肝组织镜下未见异常。豨 莶草水煎剂 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药组肺脏镜下所见: 肺泡间隔明显增宽, 有少量单核细胞、淋巴细胞浸润, 呈间质性肺炎病理改变。用药组同对照组比较有明显的差异。其余各组未见明显异常。

4 讨论

豨 莶草是临床常用祛风湿药物, 随着近年来中草药研究的深入, 该药的临床应用范围更为广泛, 尤其是对心脏血管疾病取得较好疗效^[3]。本研究的目的在于探讨豨 莶草水煎剂对小鼠产生毒性作用的剂量、毒性作用的靶器官以及严重程度。结果发现豨 莶草水煎剂在 $(0.1 \sim 1.0) \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下连续给药两周, 对小鼠无明显的毒性作用, 在 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量时

(相当于生药 $22.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 出现血清 BUN 含量升高, 正常组与大剂量 ($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组各采集 5 只小鼠肺组织制做肺切片, 病理组织学检查显示: 正常组肺切片中仅有一张肺切片出现左下肺局限性间质性肺炎, 而大剂量组均出现较弥漫性间质性肺炎, 表明已可能产生毒性作用, 作用的靶器官为肺脏。其毒性作用是否可逆以及毒性作用的量-效关系, 有待今后进一步研究证实。

我们已报道豨 莶草水煎醇沉剂的 LD_{50} 测定相当于生药 $414.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[4], 而水煎剂的 LD_{50} 则相当于生药 $146.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 表明水煎醇沉剂的 LD_{50} 剂量大于水煎剂, 即水煎醇沉剂较水煎剂毒性减小, 符合我国传统对豨 莶草酒制后的应用。但目前临床豨 莶草饮片应用常未酒制, 提示豨 莶草在长期大量使用时应引起临床注意。以上对豨 莶草水煎剂的毒性作用研究结果, 可为临床使用提供有益的参考。

【参考文献】

- [1] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 901.
- [2] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1991. 528.
- [3] 张喜云, 崔颖. 豨 莶草的化学成分、药理作用及临床应用研究[J]. 天津药学, 2001, 13(6): 34-36.
- [4] 关建红, 薛征, 任晋斌, 等. 豨 莶草水煎醇沉物对小鼠的急性毒性[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1564.