

胃和冲剂 I 号对大鼠长期毒性的实验研究

麻春杰^{1*}, 李秀霞², 杨巧芳¹, 董秋梅¹, 王海明³, 杜锦辉³

(1. 内蒙古医学院中医学院, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古医学院基础学院, 内蒙古 呼和浩特 010020; 3. 内蒙古医学院第一附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010020)

[摘要] 目的: 观察胃和冲剂 I 号对大鼠的长期毒性。方法: 胃和冲剂 I 号以 16.65, 8.35, 4.17 g·kg⁻¹ (为临床日用量的 50, 25, 12.5 倍) 剂量给大鼠连续灌胃 90 d, 停药 15 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: 胃和冲剂 I 号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: 胃和冲剂 I 号长期用药无明显毒性, 推论临床拟用剂量是安全的。

[关键词] 胃和冲剂; 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(2007)10-0032-03

The Long-term Toxicity Experiment of Weihe I Powder Preparation in Rats

MA Chun-jie^{1*}, LI Xiu-xia², YANG Qiaofang¹, DONG Qiu-mei¹, WANG Hai-ming³, DU Jin-hui³

(1. The Traditional Chinese Medical Department of Inner Mongolia Medical College Inner Mongolian, Hohhot 010010, China; 2. The Preclinical Medical Department of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010010, China; 3. The First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010010, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the long-term toxicity induced by Weihe I powder preparation in rats. **Methods:** The rats were orally given Weihe I powder preparation with doses of 16.65 g·kg⁻¹, 8.35 g·kg⁻¹, 4.17 g·kg⁻¹ (50, 25 and 12.5 times of clinic dose) for 90 days. And rats were observed for 15 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 control group. The pathological examination did not reveal significant pathological changes and delayed toxicity related to drugs. **Conclusions:** Weihe I powder preparation has no significant toxicity for long-term administration in rats. It infers that the clinical dose would be safe.

[Key words] Weihe I Powder Preparation for Infusion; long-term toxicity; rats

胃和冲剂 I 号是用于治疗虚寒型消化性溃疡的中药复方制剂, 主要由制半夏、干姜、白芍、黄芪等组

成, 具有温胃散寒、降逆止痛功效。动物药理实验证实, 该药具有显著的抗消化性溃疡作用^[1-3]。临床观察表明, 胃和冲剂 I 号治疗活动期消化性溃疡取得良好疗效^[4]。我们对其进行了长期毒性实验。现报道如下:

1 材料与方法

1.1 受试药物 胃和冲剂 I 号, 由内蒙古中蒙医院国家蒙药制剂中心提供, 批号 2003728。

[收稿日期] 2007-03-07

[基金项目] 内蒙古自治区教育厅资助项目(NJ03137); 内蒙古自治区自然科学基金资助项目(200408020911)

[通讯作者] * 麻春杰, Tel: (0471) 6950153; E-mail: mcj2007@yahoo.com.cn

1.2 动物选择 Wistar 大鼠 80 只,雌雄各半,6 周龄,体重(109.5 ± 6.8) g,由内蒙古大学实验动物研究中心提供,国家二级标准,合格证号:8806R011。

1.3 仪器 意大利 PRONTO EVOLUTION 全自动生化分析仪(所用生化试剂盒均为中生北控生物科技股份有限公司生产)、日本 SYSMEX 公司生产的 KX-21 全自动血球计数仪、1509001 型赛多利电子分析天平[1/10 000]。

1.4 实验方法^[5,6]

1.4.1 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,5 只/笼,自由饮水。设高、中、低 3 个剂量组,给药剂量分别为 16.65, 8.35, 4.17 g·kg⁻¹,相当于临床用量的 50, 25, 12.5 倍,实验时用蒸馏水溶解成不同浓度,给药体积均为 20 mL·kg⁻¹体重,对照组灌胃同体积的蒸馏水,每天灌胃给药 1 次,连续 90 d(近 13 周),末次给药 24 h 后,每组随机取雌雄各 6 只大鼠,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 15 d 后取血处死,进行恢复性观察。

1.4.2 观察指标 (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) 血液学检查:红细胞计数、血红蛋白、白细胞总数及其分类、血小板、凝血时间。(3) 血液生化学检测:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(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)等十项指标。(4) 大体尸解和病理组织学检查,包括

心、肝、脾、肺、肾、甲状腺、胸腺、肾上腺、卵巢、睾丸等。

1.5 统计学方法 各项测定结果以($\bar{x} \pm s$)表示,做 *t* 检验分析处理。

2 实验结果

2.1 一般状况 在实验期内,各组大鼠均毛发整齐、有光泽,精神状态、行为活动及粪便未见异常,食欲良好。

2.2 大鼠体重变化情况 给药开始后,各剂量组大鼠生长正常,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。

2.3 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 15 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 1 和表 2。

2.4 脏器系数 各给药组大鼠的心、肝、脾、肺、肾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 3。

2.5 病理大体检查 各组动物脏器外观未见明显异常。

2.6 病理组织学检查 各给药组送检的心、肝、脾、肺、肾、胃、肾上腺、胸腺、甲状腺、卵巢、睾丸等标本,未见明显的与药物毒性相关的增生、坏死等形态学改变,与正常组对照比较未见明显差异。

3 讨论

胃和冲剂 I 号临床拟用量为每日制剂 24 g(含原生药 20 g),4 周为 1 个疗程。本实验大鼠给药剂量为 16.65, 8.35, 4.17 g·kg⁻¹,相当于人临床日剂量的 50, 25, 12.5 倍。连续给大鼠灌胃 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

表 1 胃和冲剂 I 号对大鼠血液学指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	测定时间 d	n	红细胞 10 ¹² ·L ⁻¹	血红蛋白 g·L ⁻¹	血小板计数 10 ⁹ ·L ⁻¹	白细胞 10 ⁹ ·L ⁻¹	淋巴细胞 %	粒细胞 %
高剂量组	给药 90	12	8.59 ± 1.05	161.66 ± 15.91	917.50 ± 158.28	6.98 ± 3.67	83.26 ± 6.50	16.79 ± 6.44
	停药 15	8	8.49 ± 0.81	162.00 ± 14.11	980.13 ± 65.18	6.80 ± 0.79	83.80 ± 3.90	16.20 ± 3.90
中剂量组	给药 90	12	8.30 ± 0.67	161.50 ± 15.70	865.83 ± 184.29	5.63 ± 2.03	76.73 ± 10.27	23.28 ± 10.27
	停药 15	8	8.17 ± 0.89	152.75 ± 13.13	855.13 ± 79.40	6.79 ± 2.33	77.74 ± 9.70	22.26 ± 9.70
低剂量组	给药 90	12	8.37 ± 0.67	161.66 ± 16.99	874.83 ± 191.83	7.10 ± 2.64	83.58 ± 4.23	16.33 ± 4.27
	停药 15	8	8.53 ± 0.79	151.36 ± 31.31	864.38 ± 110.67	7.69 ± 2.29	87.90 ± 2.76	12.10 ± 2.76
对照组	给药 90	12	8.19 ± 0.90	155.00 ± 11.36	937.00 ± 150.31	6.88 ± 1.66	82.40 ± 3.80	17.60 ± 3.8
	停药 15	8	8.51 ± 0.74	166.00 ± 17.73	858.38 ± 185.23	8.56 ± 2.24	81.59 ± 7.95	18.41 ± 7.95

注:与对照组比较 *P* > 0.05(下同)

表 2 胃和冲剂 I 号对大鼠生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	测定时间 d	n	T-CHO mmol·L ⁻¹	AST U·L ⁻¹	ALT U·L ⁻¹	ALP U·L ⁻¹	BUN mmol·L ⁻¹
高剂量组	给药 90	12	2.80 ± 0.72	345.16 ± 91.31	67.44 ± 19.41	125.24 ± 41.52	11.07 ± 1.22
	停药 15	8	2.82 ± 0.77	340.27 ± 94.39	55.73 ± 16.31	200.96 ± 70.34	13.80 ± 1.30
中剂量组	给药 90	12	2.76 ± 0.62	373.28 ± 95.70	60.67 ± 12.99	149.94 ± 49.35	12.68 ± 2.70
	停药 15	8	2.59 ± 0.50	375.51 ± 87.61	56.20 ± 18.12	166.03 ± 48.55	13.48 ± 1.92
低剂量组	给药 90	12	2.65 ± 0.45	403.81 ± 69.95	53.50 ± 11.32	153.58 ± 49.27	12.50 ± 3.32
	停药 15	8	2.78 ± 0.35	399.12 ± 152.54	63.82 ± 26.64	174.97 ± 56.55	15.17 ± 1.67
对照组	给药 90	12	2.57 ± 0.56	376.41 ± 67.68	55.80 ± 24.75	144.07 ± 50.17	11.43 ± 1.82
	停药 15	8	2.63 ± 0.76	371.83 ± 65.76	54.14 ± 9.83	153.44 ± 53.22	13.48 ± 2.94

续表 2 胃和冲剂 I 号对大鼠生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	测定时间 d	n	TP g·L ⁻¹	ALB g·L ⁻¹	Crea mg·L ⁻¹	GLU mmol·L ⁻¹	T-BIL μmol·L ⁻¹
高剂量组	给药 90	12	76.64 ± 3.93	47.73 ± 3.19	17.10 ± 2.22	4.18 ± 1.35	20.60 ± 5.24
	停药 15	8	77.05 ± 3.87	49.43 ± 6.20	19.40 ± 4.94	3.76 ± 1.52	17.11 ± 7.66
中剂量组	给药 90	12	78.33 ± 6.66 ¹⁾	47.06 ± 4.29	17.80 ± 2.37	4.26 ± 0.98	19.24 ± 6.15
	停药 15	8	79.66 ± 4.07	47.86 ± 3.58	17.73 ± 4.39	3.83 ± 1.06	22.75 ± 14.96
低剂量组	给药 90	12	76.42 ± 2.08	49.06 ± 6.26	17.04 ± 4.65	4.29 ± 0.92	20.95 ± 9.77
	停药 15	8	77.30 ± 5.77	50.97 ± 5.18	17.25 ± 2.15 ¹⁾	4.43 ± 0.76	24.40 ± 10.51
对照组	给药 90	12	71.84 ± 8.54	44.03 ± 6.36	18.58 ± 2.81	3.79 ± 0.85	17.38 ± 5.67
	停药 15	8	76.53 ± 8.05	52.11 ± 7.18	19.97 ± 1.63	3.82 ± 0.52	20.72 ± 4.03

注:与对照组比较¹⁾ P < 0.05,其余均为 P > 0.05

表 3 胃和冲剂 I 号对大鼠脏器系数的比较(脏器重 g·100 g⁻¹体重, $\bar{x} \pm s$)

组别	测定时间	n	心	肝	脾	肺	肾
高剂量组	给药 90	12	0.35 ± 0.03	3.16 ± 0.24	0.23 ± 0.03	0.41 ± 0.06	0.69 ± 0.04
	停药 15	8	0.37 ± 0.03	2.93 ± 0.16	0.23 ± 0.03	0.39 ± 0.03	0.68 ± 0.05
中剂量组	给药 90	12	0.35 ± 0.02	2.97 ± 0.34	0.23 ± 0.03	0.40 ± 0.05	0.69 ± 0.06
	停药 15	8	0.36 ± 0.02	3.04 ± 0.11	0.24 ± 0.04	0.43 ± 0.07	0.71 ± 0.55
低剂量组	给药 90	12	0.36 ± 0.04	3.05 ± 0.34	0.23 ± 0.04	0.42 ± 0.06	0.69 ± 0.07
	停药 15	8	0.35 ± 0.04	2.93 ± 0.18	0.22 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.68 ± 0.04
对照组	给药 90	12	0.34 ± 0.04	3.26 ± 0.63	0.25 ± 0.04	0.52 ± 0.11	0.76 ± 0.12
	停药 15	8	0.35 ± 0.03	3.41 ± 0.48	0.29 ± 0.06	0.50 ± 0.08	0.83 ± 0.10

注:与对照组比较 P > 0.05

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 15 d 后亦未见药物延迟性毒性反应。因此该实验表明胃和冲剂 I 号无明显毒性,按临床给药途径、给药剂量及 1 个月的疗程是安全可靠的。

[参考文献]

[1] 董秋梅,米子良,杜锦辉,等.胃和冲剂对胃溃疡模型大鼠的抗溃疡作用及其对胃液的影响[J].中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(3):157-159.
[2] 杜锦辉,常虹,杨东生.胃和冲剂对无水乙醇诱发的大鼠胃溃疡模型的影响[J].中国中医药科技,2001,8

(4):封3.

[3] 董秋梅,米子良,杜锦辉,等.胃和冲剂对乙酸法大鼠胃溃疡模型及血浆 PGE₂ 含量的影响[J].中国中医药信息杂志,2002,9(12):26-28.
[4] 米子良,麻春杰,尚桂枝,等.胃和冲剂治疗活动期消化性溃疡的临床观察[J].内蒙古医学院学报,2002,24(1):43-44.
[5] 中华人民共和国卫生部药政管理局.新药(西药)临床前研究指导原则汇编[S].大鼠的长期毒性实验.1993.199-201.
[6] 谢秀琼.中药新制剂开发与应用[M].北京:人民卫生出版社,2002.542-552.