

脑心舒软胶囊对大鼠的长期毒性实验研究

李冬梅 沈 丹 何慧丽 仲 华

摘 要 **目的** 观察脑心舒软胶囊连续给药后对大鼠的毒性反应。**方法** SD 大鼠分为脑心舒软胶囊高、中、低剂量组(分别为生药 36、18、9g/kg)和空白对照组,每组 20 只。连续灌胃给药 13 周,观察大鼠一般状况、体重和摄食量变化。于末次给药后和停药两周后分别取部分大鼠,检测血液学指标、血液生化学指标、脏器系数及病理组织学改变。**结果** 与空白对照组比较,各给药组对大鼠的生长发育、血液学指标、血液生化学指标、脏器系数及病理组织学均无显著影响($P > 0.05$),恢复期未见药物引起的迟发性毒性反应。**结论** 脑心舒软胶囊相当于临床人用药剂量的 15~60 倍对大鼠长期给药,未见明显毒性不良反应。

关键词 脑心舒软胶囊 大鼠 长期毒性

[中图分类号] R9 [文献标识码] A

Long-term Toxicity of Naoxinshu Capsule in Rats Li Dongmei, Shen Dan, He Huili, et al. Department of Pharmacy, General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Abstract **Objective** To investigate the long-term toxicity reaction in rats given Naoxinshu capsule (NC) continuously. **Methods** SD rats were divided into 4 groups at random ($n = 20$), namely normal control, NC high, medium and low dose groups (36, 18 and 9 g/kg, respectively). NC was oral administered for 13 weeks. The body weight and food intake was observed and calculated during the administration. The hematology and blood biochemistry analysis were carried out, and organ histopathological changes were also observed under the microscope at the end of the administration and 2 weeks after the administration, respectively. **Results** The outer appearance and behavior, body weights, organ coefficients, hematology analysis, biochemistry analysis and histopathological observation in rats of NC groups showed no significant difference compared to the normal control group. No delayed toxicity reaction was observed 2 weeks after the administration. **Conclusion** NC (equivalent to 15~60 times of the clinical dose) showed no obvious toxicity in rats for long-term administration.

Key words Naoxinshu capsule; Rats; Long-term toxicity

脑心舒软胶囊由蜜环菌浓缩液和蜂王浆组成,具有滋补强壮、镇静安神之功效,临床用于身体虚弱、心神不安、失眠多梦、神经衰弱、头痛眩晕等证候^[1,2]。

目前关于脑心舒软胶囊的毒理学报道较少,为探讨其长期用药的安全性,明确其可能的不良反应及严重程度,确定其毒性靶器官,本研究观察了脑心舒软胶囊对大鼠的长期毒性不良反应,为临床合理用药提供了试验依据。

材料与方法

1. 动物:SD 大鼠,雌雄各半,体重 90~110g,由河北省实验动物中心提供,合格证号:SCXK(冀)2008-1-003。

2. 药品和试剂:脑心舒软胶囊(蜜环菌浓缩液:蜂王浆=24:1),由通化盛和药业股份有限公司提供,每粒含生药 0.5g,以蒸馏水配成所需浓度。血液学检测试剂盒、血液生化检测试剂盒均由北京利德曼生化股份有限公司提供。

3. 主要仪器:TP-3102 型电子天平(美国 Denver 公司);

BC-3000 型全自动血液分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);TBA-120 型全自动生化分析仪(日本 Toshiba 公司);CHK-213 型光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

4. 方法:(1)剂量设计^[3]:结合药效学有效量和预试验结果,确定大鼠长期毒性试验的高、中、低剂量分别为生药 36、18、9g/kg,分别相当于临床人用药剂量的 60、30、15 倍。(2)分组与给药:取 SD 大鼠 80 只,按性别、体重分为 4 组:脑心舒软胶囊高、中、低剂量组和空白对照组,每组 20 只。每天定时灌胃两次,每周给药 6 天,连续 13 周。给药体积按 20ml/kg,空白对照组给予等体积的蒸馏水。各组大鼠每周称体重和摄食量 1 次,每日观察动物的一般状态(外观体征、行为、大小便等)。(3)检测指标^[4]:给药 13 周后,各组随机取 12 只动物,停药两周后,各组取剩余的 8 只动物,均禁食 12 h,麻醉后腹主动脉采血,测定血液学指标:红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白浓度(Hb)、淋巴细胞百分比(LY%)、嗜中性粒细胞百分比(NE%)、凝血时间(CT)。离心分离血清,测定血液生化学指标:碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、肌酐(CR)、总胆红素(T-BIL)、血糖(GLU)、总胆固醇(TC)。解剖大鼠,肉眼观察各脏器

作者单位:100039 北京,武警总医院药剂科

通讯作者:仲华,电子信箱:xiaomuniu518@sina.com

情况,取出心、肝、脾、肺、肾、脑、胸腺、肾上腺、子宫/前列腺、卵巢/睾丸等脏器,称湿重,计算脏器系数。将上述脏器以及垂体、脊髓、甲状腺、胃肠、胰、膀胱、淋巴结等脏器,置于 10% 甲醛固定,石蜡包埋、切片、HE 染色,光镜下观察病理组织学变化。

5. 统计学方法:统计数据采用 SPSS 18.0 软件进行,结果以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计量资料两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 一般状况:给药期间各组动物无死亡,外观正常,皮毛润泽,行为活动无异常,大小便颜色形状均正常,眼、鼻、耳、口、生殖器无异常分泌物,黏膜无充血。停药两周的恢复期内亦无异常表现。

2. 体重和摄食量:各组雌、雄动物随着试验时间延长,体重逐周增加,经统计分析,各剂量组的体重变化与空白对照组比较无统计学差异,结果见图 1。给药 13 周及停药两周,各剂量组雌、雄大鼠的摄食量与空白对照组比较均未见统计学差异。

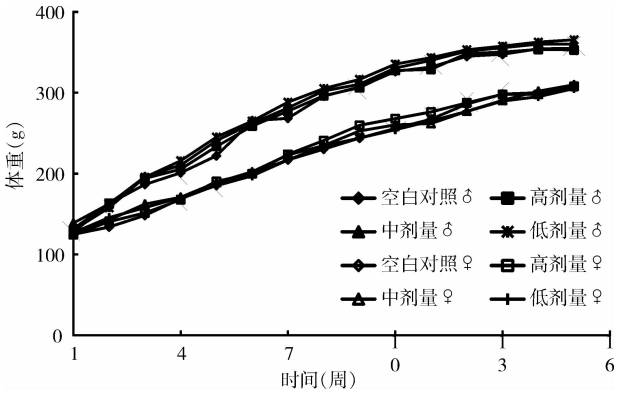


图 1 脑心舒软胶囊对大鼠体重的影响

3. 血液学检查:给药 13 周,脑心舒软胶囊高、中、低剂量对各项血液学指标均无显著影响,与空白对照组比较差异无统计学意义。停药两周恢复期,各剂量组与空白对照组比较,各项血液学指标差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 脑心舒软胶囊对大鼠血液学指标的影响($\bar{x} \pm s$)

项目	空白对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
给药 13 周 ($n = 12$)				
WBC ($\times 10^9/L$)	10.80 ± 6.40	9.14 ± 3.60	8.34 ± 2.80	7.79 ± 3.10
RBC ($\times 10^{12}/L$)	8.42 ± 0.87	9.03 ± 0.86	7.92 ± 0.80	7.66 ± 0.89
Hb (g/L)	151.80 ± 14.25	165.80 ± 4.09	154.60 ± 17.05	138.20 ± 16.99
PLT ($\times 10^9/L$)	989.60 ± 206.21	933.60 ± 152.71	971.60 ± 169.25	764.80 ± 210.54
CT (s)	265.40 ± 82.29	249.80 ± 88.35	257.40 ± 78.12	278.80 ± 51.20
LY (%)	66.54 ± 7.52	67.50 ± 5.77	66.62 ± 9.70	67.30 ± 9.13
NE (%)	33.46 ± 7.52	32.50 ± 5.77	33.38 ± 9.70	32.70 ± 9.13
停药两周 ($n = 8$)				
WBC ($\times 10^9/L$)	10.87 ± 3.40	9.99 ± 3.30	11.36 ± 3.80	10.55 ± 3.20
RBC ($\times 10^{12}/L$)	8.82 ± 1.03	8.48 ± 1.00	8.56 ± 1.21	8.76 ± 1.14
Hb (g/L)	165.58 ± 9.27	167.34 ± 16.47	170.58 ± 12.76	163.77 ± 20.10
PLT ($\times 10^9/L$)	925.34 ± 165.52	906.35 ± 154.98	934.75 ± 127.45	987.35 ± 135.57
CT (s)	197.30 ± 87.60	196.00 ± 87.90	189.90 ± 32.50	190.10 ± 54.90
LY (%)	72.00 ± 4.75	70.01 ± 8.30	67.67 ± 7.68	68.65 ± 21.20
NE (%)	27.00 ± 4.55	30.99 ± 7.30	32.33 ± 7.37	36.39 ± 14.29

4. 血液生化学检查:给药 13 周及停药两周,各剂量组动物的血液生化指标与空白对照组比较,差异均无统计学意义(表 2)。

5. 脏器系数:给药 13 周,各剂量组动物重要器官的脏器系数与空白对照组比较,差异无统计学意义;停药两周的恢复期情况类似。

6. 病理组织学观察:动物解剖后,经肉眼观察,胸腔、腹腔浆膜光滑,无胸腔积液、出血、粘连等改变。各脏器位置正常,各脏器的形态、大小、色泽均未发现肉眼可见的变化。光镜下病理检查结果显示,给药 13 周,各剂量组大鼠的主要脏器组织未见与给药有关的病理性损伤;停药两周恢复期,与空白对照组相比,给药组各脏器组织形态学未见迟发性病理性改变。

讨 论

脑心舒软胶囊由蜜环菌浓缩液和蜂王浆两味药组成,蜜环菌是一种与传统中药天麻共生的药用真菌,具有镇静、抗惊厥、神经调节功能,并可提高机体免疫功能;蜂王浆是工蜂咽腺分泌的胶状物,有滋补、强壮、益肝、健脾之功效,能增强机体对多种致病因子的抵抗力。目前尚缺乏脑心舒软胶囊长期服用的安全剂量、安全性评估等报道,本研究观察了脑心舒软胶囊对大鼠的长期毒性不良反应。

长期毒性研究是新药临床前安全性评价的重要内容之一,可预测药物可能产生的不良反应、判断药物可能的毒性靶器官、推测重复用药的安全范围,对临床安全用药具有重要意义^[6]。本研究结果显示,

表 2 脑心舒软胶囊对大鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

项目	空白对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
给药 13 周($n=12$)				
AST (U/L)	176.60 ± 14.64	166.60 ± 15.04	179.60 ± 11.78	184.00 ± 39.54
ALP (U/L)	46.40 ± 7.70	46.40 ± 4.77	44.40 ± 6.07	50.20 ± 10.26
ALT (U/L)	41.60 ± 8.91	41.00 ± 4.85	33.00 ± 1.00	37.80 ± 7.66
T-BIL (μmol/L)	3.92 ± 1.33	3.36 ± 0.38	3.54 ± 0.76	3.90 ± 0.62
BUN (mmol/L)	8.22 ± 2.81	9.22 ± 1.11	7.03 ± 1.85	7.40 ± 1.76
TP (g/L)	79.00 ± 6.12	80.00 ± 7.91	77.40 ± 2.19	77.80 ± 5.22
ALB (g/L)	38.20 ± 2.59	38.60 ± 1.34	35.80 ± 2.39	38.00 ± 0.71
TC (mmol/L)	2.20 ± 0.28	2.30 ± 0.15	1.91 ± 0.20	2.06 ± 0.36
CR (μmol/L)	92.82 ± 4.00	90.50 ± 4.63	89.56 ± 0.20	85.94 ± 7.77
GLU (mmol/L)	5.53 ± 0.53	5.41 ± 0.64	5.65 ± 0.71	5.25 ± 0.20
停药 2 周($n=8$)				
AST (U/L)	214.14 ± 21.00	207.57 ± 42.20	225.00 ± 56.37	211.29 ± 98.43
ALP (U/L)	20.29 ± 7.80	26.71 ± 15.46	24.71 ± 13.09	28.00 ± 7.83
ALT (U/L)	48.14 ± 12.21	50.00 ± 17.68	54.43 ± 11.42	52.71 ± 15.00
T-BIL (μmol/L)	3.87 ± 0.99	3.63 ± 0.81	3.27 ± 0.88	3.61 ± 0.78
BUN (mmol/L)	7.57 ± 1.38	8.60 ± 0.92	8.18 ± 0.98	7.88 ± 1.43
TP (g/L)	90.14 ± 6.67	89.71 ± 6.55	90.71 ± 3.40	92.71 ± 7.18
ALB (g/L)	37.71 ± 2.81	38.71 ± 4.35	39.57 ± 4.67	36.29 ± 8.54
TC (mmol/L)	2.21 ± 0.44	1.59 ± 0.21	1.73 ± 0.34	1.82 ± 0.34
CR (μmol/L)	98.20 ± 16.95	96.07 ± 15.63	89.50 ± 23.30	88.80 ± 21.31
GLU (mmol/L)	5.64 ± 0.36	5.71 ± 0.40	5.77 ± 0.40	5.78 ± 0.41

脑心舒软胶囊以生药 9 ~ 36g/kg 的剂量连续灌胃大鼠 13 周,相当于临床人用药剂量的 15 ~ 60 倍,对大鼠的一般状况、生长发育、体重和摄食量无明显影响;各给药组与空白对照组比较,大鼠的血液学指标、血液生化指标及主要脏器系数均无统计学差异。停药两周恢复期检测上述各指标均未见明显异常,也未见迟发性毒性不良反应。

综上所述,脑心舒软胶囊在相当于临床人用药剂量的 15 ~ 60 倍长期灌胃给予大鼠,未见明显毒性不良反应。

参考文献

1 刘振丽,欧兴长,李玉梅,等. 脑心舒口服液镇静安眠作用的研究

[J]. 中药新药与临床药理,1992,3(2):25-26
2 汪小根,邹玉繁. 脑心舒胶囊的制备工艺研究[J]. 中南药学,2008,6(6):696-698
3 张晓东,潘国风. 对中药有效成分和有效部位新药长期毒性试验剂量设计的思考[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(3):244-245
4 许迪,孔利佳,杜佐华,等. 大鼠长期毒性试验质量控制探讨[J]. 中国比较医学杂志,2010,20(1):61-63,69
5 臧金平,袁生,连宾. 蜜环菌的研究进展[J]. 微量元素与健康研究,2004,21(3):47-50
6 王书杰,王丽萍,刘晋华,等. 风痛宁丸对大鼠的长期毒性试验[J]. 中国药师,2010,13(1):63-64

(收稿日期:2014-02-19)
(修回日期:2014-02-28)

局部加温疗法联合外用药物治疗面部寻常型痤疮的临床疗效研究

罗 卫 韩 洁 陈 杰 徐 劲 许灿龙 张 红 蔡瑞康 刘 玮

摘 要 **目的** 研究和观察局部加温疗法联合外用药物治疗面部寻常型痤疮的临床疗效与安全性。**方法** 40 例中度寻常痤疮的患者随机分为两组,试验组采用局部皮损处加温疗法联合外用药物治疗,每一皮损每次治疗 3min,每日治疗 3 次,每次治疗完毕后同时外用克林霉素甲硝唑擦剂;对照组外用克林霉素甲硝唑擦剂,每日 3 次。两组治疗后每周进行 1 次疗效评定,总疗程为 2 周。**结果** 试验组与对照组治疗 1 周的总有效率分别为 86.79%、66.67%,治疗两周的总有效率分别上升为 94.34%、81.25%,两组均相差显著($P>0.05$)。**结论** 应用局部加温疗法联合外用药物治疗面部寻常性痤疮的具有临床疗效高与安全性