

丹参枳术饮的毒理学实验研究

★ 卢敏¹ 金纯¹ 郑晨果¹ 周璇² (1. 温州医学院附属第二医院中西医结合肛肠科 温州 325027; 2. 温州医学院附属第二医院药剂科 温州 325027)

摘要:目的:观察丹参枳术饮的急慢性毒性反应。方法:ICR 小鼠 40 只,随机分为 2 组,观察用丹参枳术饮灌胃后小鼠的急性毒性反应;SD 大鼠 40 只,随机分为高、中、低剂量组和对照组各 10 只,观察用丹参枳术饮连续灌胃 4 周后的大鼠慢性毒性反应。结果:急慢性毒理实验均未发现明显的毒副作用。结论:丹参枳术饮是一种低毒的中药方剂,用于临床是安全的。

关键词:丹参枳术饮;毒理学;大鼠

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

Experimental Studies on the Toxic Effects of Danshenzhizhu Yin

LU Min¹, JIN Chun¹, ZHENG Chen-guo¹, ZHOU Xuan²

1. Department of Chinese-western's rectal-anal, Wenzhou 325027

2. Department of medicament, The second hospital Affiliated of WenZhou Medical College and University 325027

Abstract: Objective: To observe the acute and chronic toxicity of Danshenzhizhu Yin (DSZSY). Methods: Forty healthy ICR mice were divided into two groups randomly for the acute toxic reaction after drug was given by affusing stomach. ; Forty healthy SD rats were divided into four groups includes high-dose, middle-dose, slight-dose and control groups randomly for the chronic toxic reaction after drug was given by affusing stomach. Results: DSZSY doesn't cause any toxic and chronic reaction on mice. Conclusion: DSZSY is a low-toxicity and relatively safe drug.

Key words: DSZSY ; toxicology; mice

便秘是一种常见的疾病,近年来,随着饮食结构的改变、精神心理和社会因素的影响,便秘发病率逐渐上升,严重影响人们的生活质量。目前还没发现治疗便秘的特效药,因此,为寻找一种合理、有效的治疗便秘的方法成为当务之急,中药在中国有几千年的历史,用中药治疗便秘是我国传统医学的特色,温州医学院金定国教授通过近 30 年的临床经验,用丹参枳术饮治疗便秘具有明显的疗效^[1]。因此,笔者想仅从丹参枳术饮的急、慢性毒理方面进行研究和安全评估,现报告如下:

1 急性毒理实验

1.1 材料与方法

1.1.1 药物 丹参枳术饮(丹参、炒枳壳、生白术、火麻仁、栝楼仁、杏仁),由温州医学院附属二院药房提供。

1.1.2 动物 ICR 小鼠 40 只,雌雄各半,体重(18±2)g,清洁级。由温州医学院实验动物中心提供,许可证号为 SCXR(浙)2005-0019。

1.1.3 统计学处理 数据均由 SPSS10.0 软件处理,样本均数为计量资料,比较采用 *t* 检验。

1.2 方法与结果

实验方法见参考文献[2],经预试验 LD50 无法求出,故测最大给药量。取 40 只 ICR 小鼠,雌雄各半,随机分为对照组(Control)和丹参枳术饮组

(DSZSY),实验前禁食不禁水 12 小时,丹参枳术饮组按 0.4 ml/10 g(生药 1.29 g/ml)给小鼠灌胃,连续 2 次,两次间隔 5 小时。总剂量为 103.2 g/kg,相当于临床用量的 309 倍(成人 60 kg,用量 20 g/d)。对照组给予生理盐水灌胃,方法、剂量同丹参枳术饮组。连续观察 7 天,结果,给药后动物在 7 天内生长良好,外观、行为、活动、毛色、大小便未见异常。进食、饮水、体重变化见表 1,2,3。在各个时间段内,

丹参枳术饮组和对照组相比较, P 值均 >0.05 。1 周后,处死小鼠并解剖,经肉眼观察,心、肝、脾、肺、肾等主要器官外观未见明显异常改变,再剪取各脏器组织作病理学检查,除肺脏外,其余脏器未见明显异常。两组极少部分肺脏都有炎症改变,光镜下表现为支气管壁周围和肺泡壁间质炎性细胞增多,血管充血,中药组较明显。

表 1 丹参枳术饮灌胃对小鼠食量的影响

分组	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
DSZSY	20	5.34 ± 0.50	4.98 ± 0.52	4.09 ± 0.66	4.38 ± 0.66	3.74 ± 0.5	4.99 ± 1.19	4.32 ± 1.32
Control	20	5.60 ± 0.41	5.67 ± 0.48	4.91 ± 0.36	4.14 ± 0.41	4.95 ± 0.93	5.6 ± 1.14	4.49 ± 1.87

表 2 丹参枳术饮灌胃对小鼠饮水量的影响

分组	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
DSZSY	20	102.9	4.25 ± 0.28	3.51 ± 0.42	4.5 ± 0.39	5.75 ± 0.95	6.0 ± 0.44	5.28 ± 0.47
Control	20	102.9	4.81 ± 0.30	4.31 ± 0.35	4.45 ± 0.27	6.75 ± 0.90	6.7 ± 0.23	6.36 ± 0.62

表 3 丹参枳术饮对小鼠体重的影响

分组	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
DSZSY	20	102.9	20.03 ± 0.98	20.68 ± 1.19	21.08 ± 1.3	21.83 ± 1.3	22.3 ± 1.37	22.83 ± 1.44
Control	20	102.9	20.08 ± 1.14	20.73 ± 1.47	21.45 ± 1.6	22.03 ± 1.53	22.78 ± 1.63	23.35 ± 1.59

2 慢性毒理实验

2.1 材料与方法

2.1.1 药物 丹参枳术饮(丹参、炒枳壳、火麻仁、生白术、栝楼仁、杏仁)都由温州医学院附属第二医院中药房提供。

2.1.2 动物 SD 大鼠 40 只,雌雄各半,体重(182 ± 12)g,由上海动物实验中心提供,合格证号为医动字 SCXK(沪)2007-0005 号。

2.1.3 实验方法 SD 大鼠 40 只,随机将动物分配为 4 组,每组 10 只,丹参枳术饮灌胃的有 3 组,分别为高剂量组 5 g/kg,中剂量组 2.5 g/kg,和低剂量组 1.25 g/kg。对照组 10 只,给予等量的蒸馏水灌胃,每周称体重 1 次,给药量按体重改变。每天灌胃 1 次,总共 4 周。最后 1 次给药后 24 小时,处死大鼠,断头取血,测大鼠血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂。并取心、肝、肾、脾、肺等脏器称重,计算脏器系数(占体重百分比)。同时取上述脏器作病理组织学检查。

2.1.4 统计学处理 数据均由 SPSS10.0 软件处理,样本均数为计量资料,各组与对照组比较采用 t 检验。

2.2 实验结果

2.2.1 一般情况 用药组和对照组在 4 周的实验期内均活动正常,无异常行为,摄食及二便基本正常。

2.2.2 对大鼠体重的影响 每周的各组与对照组相比较, $P > 0.05$,无统计学差异,表明不同剂量的丹参枳术饮对大鼠灌胃,对其体重没有影响。见表 4。

表 4 丹参枳术饮对大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10, g$)

周数	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
大剂量组	185.2 ± 11.64	227.0 ± 23.00	257.8 ± 31.80	262.0 ± 26.60	267.9 ± 37.50
中剂量组	184.5 ± 10.50	220.3 ± 21.96	248.6 ± 31.60	262.1 ± 25.08	268.0 ± 34.60
小剂量组	184.0 ± 10.80	230.6 ± 26.00	256.3 ± 32.90	289.9 ± 54.90	295.9 ± 52.10
对照组	184.2 ± 10.60	226.8 ± 31.40	248.5 ± 30.90	274.2 ± 51.40	283.8 ± 65.80

2.2.3 对大鼠血象的影响 结果表明丹参枳术饮对大鼠血象无明显影响, $P > 0.05$ 。见表 5。

表 5 丹参枳术饮对大鼠血象的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分组	红细胞 / $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	血红蛋白 / $g \cdot L^{-1}$	白细胞 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	血小板 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$
高剂量组	7.78 ± 0.97	138.30 ± 7.23	7.93 ± 1.93	553.70 ± 140.62
中剂量组	7.55 ± 0.51	136.10 ± 6.79	7.22 ± 2.10	598.90 ± 172.32
低剂量组	7.67 ± 1.10	141.70 ± 20.38	8.10 ± 3.45	598.80 ± 166.35
对照组	7.19 ± 0.92	128.50 ± 15.37	6.96 ± 2.05	506.60 ± 164.49

2.2.4 对大鼠肝肾功能、血糖、血脂的影响 结果表明丹参枳术饮对大鼠肝肾功能、血糖、血脂等无明显影响, $P > 0.05$ 。见表 6。

表 6 丹参枳术饮对大鼠肝肾功能、血糖和血脂的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

功能	GPT /U	GOT /U	白蛋白 /g·L ⁻¹	总蛋白 /g·L ⁻¹	总胆红素 /μmol·L ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹	Cr /μmol·L ⁻¹	血糖 /mmol·L ⁻¹	总胆固醇 /mmol·L ⁻¹
高剂量组	46.90±8.69	251.90±54.43	31.88±1.49	72.70±2.88	0.58±0.39	6.92±1.80	33.56±14.75	3.61±0.79	1.93±0.37
中剂量组	48.00±8.63	273.10±116.69	32.49±2.90	74.92±3.09	0.53±0.49	7.10±1.01	41.04±16.04	3.41±1.04	1.93±0.36
低剂量组	49.40±7.47	252.90±35.01	32.84±1.89	74.17±4.74	0.69±0.40	7.87±1.30	40.54±18.02	3.28±0.96	2.07±0.45
对照组	44.80±6.23	250.20±36.90	30.86±4.05	72.31±6.78	0.49±0.42	7.89±1.46	41.60±17.12	3.18±0.47	1.84±0.37

2.2.5 对大鼠主要脏器系数的影响 结果表明丹参枳术饮灌胃对大鼠的脏器系数无明显影响, $P > 0.05$ 。见表 7。

表 7 丹参枳术饮对大鼠心、肺、肝、脾、肾的脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

脏器	肺脏	心脏	肝脏	脾脏	肾脏
高剂量组	0.80±0.14	0.36±0.06	4.02±0.68	0.23±0.04	0.88±0.15
中剂量组	0.88±0.13	0.36±0.05	4.15±0.59	0.25±0.04	0.86±0.12
低剂量组	0.75±0.14	0.40±0.08	4.37±0.84	0.26±0.05	0.94±0.18
对照组	0.84±0.22	0.37±0.10	4.12±1.05	0.24±0.06	0.90±0.23

2.2.6 组织学检查 心脏:各组动物心脏结构清晰,肌纤维未见变性坏死、断裂,心内外膜以及间质未见明显改变。肝脏:各组动物小叶结构清楚,细胞形态正常,未见变性及坏死。脾脏:各组动物脾脏被膜完整,红白髓连结构清楚。肾脏:各组动物皮质髓质界限清楚,肾小球清晰可见,髓质及乳头部未见明显病变。肺泡:各组大部肺小叶结构清楚,肺泡大小形态正常,细小支气管粘膜完整清楚,少数均可见细小支气管周围或肺间质有炎性细胞浸润,血管充血表现。

3 讨论

目前在我国用中药治疗便秘的方法有很多,大多予“益气”、“养阴”、“理气”、“润肠”等方法治疗,而从活血化瘀方法入手治疗便秘少有报道,许立涛等^[3]提出便秘应从瘀论治,认为便秘多为气血亏虚所致,气血运行失常会产生瘀血,瘀血一旦形成则影响气机升降致肠道传化功能障碍而引起便秘;胡小勤等^[4]认为血瘀贯穿于各型的便秘当中。因此,金定国教授从便秘的病因病机入手,利用丹参的活血行气,白术的健脾益气,配以枳壳健脾行气通腑,麻仁润肠通便等,用主要成分为丹参、炒枳壳、生白术、火麻仁、栝楼仁、杏仁组成的基本方丹参枳术饮治疗

便秘,在临床上取得了满意的疗效。

而本实验是从安全性方面对其进一步研究。在急性毒理实验中,发现用丹参枳术饮以 103.2 g/kg 的一日总量给小鼠灌胃,相当与临床用量的 309 倍。观察 7 天后,并与对照组相比较,“丹参枳术饮”组小鼠的食量、饮水量、体重并无显著性差异,且未出现任何明显的毒性反应。重要脏器(心、肝、肾、脾、肺)在肉眼上无明显的病理变化。

在慢性毒理实验中,在对大鼠进行 28 天的连续给药后,观察发现不仅其在外貌、体重、行为活动方面等无异常,且血象、肝肾功能、血糖、血脂及组织病理学检查均无明显的毒性反应。各组与对照组相比, P 值均大于 0.05。因此,通过以上急慢性实验表明:丹参枳术饮是一种安全的、低毒的中药方剂,用于临床是安全可靠的。

至于在急慢性毒理实验中,有极少数在病理学改变上出现肺部和支气管周围的炎症改变,而且在灌药组和对照组中均有发现,考虑与灌胃时少许灌胃液(包括中药和生理盐水)吸入小鼠的气管和肺脏内有关,与丹参枳术饮本身的毒性无关。

参考文献

- [1]金照,郑晨果,包银童.丹参枳术饮治疗功能性便秘[J].浙江中西医结合杂志,2006,16(1):51-52.
- [2]陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:118-120,164-166.
- [3]许立涛,韩红梅.老年习惯性便秘从瘀论治[J].中国乡村医生杂志,1998(2):36-37.
- [4]胡小勤,陈利国.谈便秘与血瘀的关系[J].贵阳中医学院学报,2004,26(1):34-35.

(收稿日期:2008-10-10 责任编辑:查青林)

《江西中医药》征订启事

《江西中医药》创刊于 1951 年,是新中国创办最早的中医药杂志,也是第一批进入中文核心期刊的中国医药类核心期刊,并被多家知名权威检索期刊及数据库确定为固定信息源。五十多年来,《江西中医药》发表了数以万计的优秀论文,一大批中医药学者就是从这里走向成功、走向成名的。21 世纪,《江西中医药》迎来了更大的发展机遇,2002 年评为华东地区优秀期刊、江西省优秀期刊,2004 年评为全国高校优秀期刊。2003 年成功改为月刊,赢得了更多读者的青睐。本着“面向临床,面向基层,坚持传统,注重实用”的办刊思路,我们进一步充实内容,调整栏目,使文章更具可读性、实用性、信息性,以满足读者的需要。

《江西中医药》(ISSN 0411-9584, CN 36-1095/R)为月刊,国内外公开发行。国内邮发代号为 44-5,国外代号为 BM1012。每期定价:4.80 元。