

细辛毒性及配伍解毒实验研究*

★ 贾波 曹兰秀 邓中甲 文跃强 张丰华 (成都中医药大学 成都 610075)

摘要:目的:观察细辛水煎液的慢性肾毒性、急性毒性及其分别与附子、白芍配伍后其毒性的改善情况。方法:通过测定血肌酐(Scr)、尿 B₂-微球蛋白(B₂-MG)、尿碱性磷酸酶(AKP)、尿溶菌酶(Lys)的含量及肾脏病理形态变化,了解细辛对肾脏的影响;测定半数致死量,了解细辛的毒性大小。结果:与空白组比较,细辛各剂量组 Scr、尿 B₂-MG、尿 AKP、尿 Lys 的含量未见显著性差异;细辛的 LD₅₀为 33.697 7 g/kg,细辛附子相配 LD₅₀为 43.626 4 g/kg,细辛白芍相配其最大耐受量为 160 g/kg,是临床用量的 200 倍。结论:细辛的肾毒性很小,基本对肾功无损害;细辛与附子、白芍配伍,可明显减轻细辛的毒性。

关键词:细辛及其配伍;肾毒性;急性毒性;配伍减毒

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

细辛在《神农本草经》中列为上品。现代中药学之大成《中华本草》载其“味辛,性温,小毒。归肺、肾、心经。”功能“散寒祛风,止痛,温肺化饮,通窍。”因属马兜铃科植物,受“马兜铃酸肾病”的牵连,临床用药的安全性受到质疑。目前对细辛肾毒性及配伍减毒的研究较少^[1]。本实验受四川省科技厅的资助,观察了细辛的慢性肾毒性、急性毒性,并在前期文献研究的基础上^[2],选取细辛与附子、细辛与白芍配伍,研究了配伍方法减轻其毒性的可行性。

1 细辛的慢性肾毒性实验

1.1 材料与方法

1.1.1 实验动物 SD 大鼠,体重(170±15)g,雌雄各半,由四川大学华西实验动物中心提供。

1.1.2 药物制备 细辛购自成都五块石中药材专业市场,经成都中医药大学药教研室鉴定为辽细辛的干燥全草。测定其挥发油含量为 2.268%,符合《中国药典》(2000 年版一部)的标准,属于正品细辛。细辛单煎两次,滤出并合并两次煎液,于 60℃ 恒温水浴上浓缩至 2.8 g/mL,经 120℃ 湿热灭菌后冷藏备用。

1.1.3 方法 SD 大鼠,雌雄各半,随机分为 4 组,每组 10 只,按大剂量组(28 g/kg),中剂量组(14 g/kg),小剂量组(7 g/kg)灌胃给药,空白组灌服同大剂量组等量生理盐水,连续给药 60 天。期间观察大鼠一般状况、行为活动、每周称一次体重。实验结束时尾静脉采血,代谢笼收集 24 小时尿液,测定尿 B₂-MG、尿 AKP、尿 Lys。处死大鼠,留取肾脏作病理检验。

1.1.4 观测指标 观察动物一般状况,每星期称一次体重。Scr、尿 ALP、尿 Lys 采用半自动生化分析仪检测,尿 B₂-MG 采用酶标仪检测。

1.1.5 统计学处理 以 SPSS 10.0 统计软件进行方差分

析,数据用描述,显著性分析采用方差分析和 *q* 检验。

1.2 结果

1.2.1 肾功能的改变 各项指标检测结果见表 1。

表 1 各组大鼠 Scr、尿 B₂-MG、尿 AKP、尿 Lys 检测结果

	Scr /μmol·L ⁻¹	尿 B ₂ -MG /ng·mL ⁻¹	尿 AKP /IU·L ⁻¹	尿 Lys /mg·L ⁻¹
空白组	109.86±6.36	0.030±0.004	10.33±1.75	0.23±0.04
大剂量组	110.00±8.14	0.037±0.001	14.17±2.32	0.21±0.07
中剂量组	108.38±8.35	0.034±0.005	13.43±1.62	0.19±0.09
小剂量组	108.63±9.84	0.041±0.020	9.71±4.35	0.20±0.09

注:与空白组比较,以上各剂量组均无显著性差异。

1.2.2 组织形态的改变 大剂量组大鼠肾皮质浅层出现部分肾小管上皮细胞水肿,局部毛细血管充血,极少量管型,无增生性肾小球肾炎,无肾小管坏死,无炎细胞浸润;中/小剂量组均出现一定的肾小管上皮细胞水肿和毛细血管充血,但较大剂量组程度为轻,无管型,无增生性肾小球肾炎,无肾小管坏死,无炎细胞浸润。空白组镜下肾单位结构清晰,无管型,无增生性肾小球肾炎,无肾小管坏死,无炎细胞浸润。

2 细辛及其配伍的急性毒性实验

2.1 材料与方法

2.1.1 实验动物 昆明种小鼠 200 只,由四川大学华西实验动物中心提供。体重(20±2)g,雌雄各半。实验前适应性喂养 1 周,室温 20~28℃,采用架式笼养,标准饲料,实验前禁食 24 小时。

2.1.2 药物制备 白芍、附子购自成都杏林大药房。细辛附子,细辛白芍配伍比例均为 1:1。实验时按处方药用量称取所需各药材,置于对应的药壶中。附子加水先煎一小时,细辛通入水蒸气蒸馏提取挥发油,得淡绿色挥发油,无水硫酸钠脱水,另器保存备用。临用时以 1% 吐温-80 配成所需浓度乳剂;细辛药渣分别与附子、白芍合煎 2 次,头煎 30

* 四川省科技厅重点项目(No.025Y029-110)

分钟,二煎 40 分钟,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩至 2.5 g/mL,冷藏备用。实验前将细辛挥发油按照提取率 2.4% 加入浓缩液中,加吐温-80 充分搅拌,用蒸馏水配成不同浓度的药液,灌胃给药。

2.1.3 给药方法 将小鼠禁食 24 小时后,分别按组灌服不同剂量、不同浓度的细辛、细辛附子及细辛白芍药液。每次灌服 0.2 mL/10g。给药后立刻观察动物的反应情况,6 小时内随时观察并记录中毒症状和死亡数,随时取出已死动物。连续观察 7 天,详细记录动物的毒性反应情况和死亡分布情况。

2.1.4 实验分组 将分为细辛、细辛附子各 5 组(每组 10 只)进行实验。根据所得结果,细辛煎剂的 0% (Dn)和 100% (Dm)死亡剂量分别为 20 mg/kg 和 80 mg/kg,细辛附子煎剂的 0% (Dn)和 100% (Dm)死亡剂量分别为 20 mg/kg 和 80 mg/kg。由此确定组间药物剂量比值为 1:0.7,即细辛煎剂给药分为 4、2.8、2、1.4、0.98 g/mL 5 组,给药量 0.2 mL/10g,细辛附子煎剂给药分为 5 组,给药量 0.2 mL/10g,分别加蒸馏水配成不同浓度的药液。细辛白芍预试实验未见死亡,测定其最大耐受量,80 只小鼠称重标记,随机分为 8 组,组间药物剂量比值为 1:0.85,即细辛白芍煎剂给药分别为 10.8.5、7.23、6.14、5.22、4.43、3.77、3.2 g/mL,给药量 0.2 mL/10g。

2.1.5 观察指标 给药后立刻观察动物的反应情况,6 小时内随时观察并记录中毒症状和死亡数,随时取出已死动物。连续观察 7 天,详细记录动物的毒性反应情况和死亡分布。

2.1.6 统计方法 采用蓝宙 LD₅₀数据处理软件 Version1.0 (C)2000 计算 LD₅₀。

2.2 结果

小鼠死亡分布情况,见表 2、表 3、表 4。

表 2 细辛死亡分布情况

组别	剂量/g·kg ⁻¹	总动物	死亡动物	死亡率 (%)	对数剂量	概率单位
1	80	10	9	90	1.903	6.28
2	56	10	9	90	1.748	6.28
3	40	10	7	70	1.602	5.52
4	28	10	4	40	1.447	4.75
5	19.6	10	1	10	1.292	3.72

经计算得 LD₅₀ = 33.6977 g/kg,可信区间 [25.8152, 43.9859]

表 3 细辛与附子的死亡分布情况

组别	剂量/g·kg ⁻¹	总动物	死亡动物	死亡率 (%)	对数剂量	概率单位
1	80	10	9	90	1.903	6.28
2	56	10	6	60	1.748	5.25
3	40	10	4	40	1.603	4.75
4	28	10	2	20	1.447	4.16
5	19.6	10	1	10	1.292	3.72

经计算得 LD₅₀ = 43.6264 g/kg,可信区间 [37.2880, 51.0422]

表 4 细辛白芍煎剂的死亡情况

组别	剂量/g·kg ⁻¹	总动物	死亡动物	死亡率 (%)
1	200	10	2	20
2	170	10	0	0
3	144.6	10	0	0
4	122.8	10	0	0
5	104.4	10	0	0
6	88.6	10	0	0
7	75.4	10	0	0
8	64	10	0	0

经计算得细辛白芍配伍的最大耐受量为 160 g/kg,为临床给药量的 200 倍。

3 讨论

3.1 细辛按药典规定量长期水煎服用未见肾损害,大剂量对肾功能亦无损害 为观察长期连续服用细辛对肾脏的影响,我们进行了细辛慢性肾毒性研究。60 天给药期后,大、中、小剂量三组大鼠的 Scr、尿 B₂-MG、尿 Lys、尿 AKP 与空白对照组比较,经 t 检验均无显著性差异。病理切片大剂量组大鼠肾皮质浅层虽出现部分肾小管上皮细胞水肿,局部毛细血管充血,极少量管型,但与空白对照组比较,亦无显著性差异。上述结果提示,细辛的肾毒性不明显,按药典规定量长期水煎服用对肾脏无损害。

3.2 配伍能减轻细辛的毒副作用 中医学控制药物毒副作用的方法有配伍、剂量、炮制、剂型、煎药、服药及道地药材等,而配伍最为重要。为此,我们运用配伍方法探讨了控制细辛毒性的可行性。表 3、表 4、表 5 结果显示,细辛的 LD₅₀ 为 33.6977 g/kg,细辛附子相配 LD₅₀ 为 43.6264 g/kg,细辛附子相配的 LD₅₀ 是细辛 LD₅₀ 的 1.2946398 倍。细辛白芍相配其最大耐受量为 160 g/kg,是临床用量的 200 倍。可见,配伍能显著减轻细辛的毒性。我们的文献研究曾提出:相反相成是中医方剂配伍中制毒纠偏,扬长避短的主要配伍形式,故将性味相反的药物合用,可能是探索细辛减毒机理的重要思路之一;“相须”和“相使”是减轻毒副作用不可忽视的配伍形式,性味相近的药物合用,可能既具有“相须”或“相使”的增效之能,又具有“相畏”或“相杀”的减毒之能^[2]。本实验的细辛与附子,取其功用相近之相须相使的配伍关系;细辛与白芍,取性味相反之相反相成的配伍关系,二药皆能显著减轻细辛的毒性,证明中医学通过配伍以制毒纠偏的可行性与科学性。

参考文献

- [1]刘兴隆. 细辛药理研究概况[J]. 江苏中医药, 2005, 26(7): 29
- [2]贾波. 配伍对细辛在复方中功效发挥的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2004, 27(2): 19

(收稿日期: 2005-11-24)

欢迎投稿! 欢迎订阅!