

新癆片中药组分对吲哚美辛的减毒作用

胡金芳^{1,2}, 刘 静^{1,2}, 申秀萍¹

(1. 天津药物研究院 新药评价中心, 天津 300193; 2. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193)

摘要:目的 探讨新癆片中的中药组分对化学药成分吲哚美辛的减毒作用。方法 采用急性毒性实验。给 ICR 小鼠分别 ig 不同剂量的新癆片、化学药成分吲哚美辛, 记录各组小鼠的死亡数、毒性症状, 用 Bliss 法分别计算 LD₅₀。同时另设新癆片中药组分组, 确定其最大给药量, 并观察毒性反应。结果 新癆片中药组分对小鼠的 1 日最大给药量为 18.2 g/kg。吲哚美辛的 LD₅₀ 为 18.31 mg/kg, 新癆片的 LD₅₀ 为 1 217.83 mg/kg, 由于吲哚美辛在新癆片中的质量分数为 2.478%, 因此折算成新癆片中吲哚美辛的 LD₅₀ 为 30.16 mg/kg。结论 新癆片中中药组分对吲哚美辛具有减毒作用。

关键词:新癆片; 中药组分; 减毒; 吲哚美辛; 急性毒性

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)03-0204-03

Attenuation effect of Chinese medicinal components on indomethacin in Xinhuang Tablets

HU Jin-fang^{1,2}, LIU Jing^{1,2}, SHEN Xiu-ping¹

(1. Center for Drug Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin, 300193, China;

2. School of Chinese Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To study the attenuation effect of Chinese medicinal components in Xinhuang Tablets on indomethacin. **Methods** Various doses of Xinhuang Tablets and indomethacin were given to ICR mice by ig administration. Clinical signs and death were recorded. LD₅₀ was computed by Bliss method. Meanwhile the maximal administration dose of Chinese medicinal components in Xinhuang Tablets was included, and their acute toxic reactions were observed. **Results** There were no toxic effects observed when a 18.2 g/kg dose of Chinese medicinal components in Xinhuang Tablets (the maximal acceptable dose) was given to mice. The LD₅₀ of indomethacin in mice was 18.31 mg/kg. The LD₅₀ of Xinhuang Tablets in mice was 1 217.83 mg/kg. As the content of indomethacin in Xinhuang Tablets was 2.478%, the equivalent LD₅₀ of indomethacin in mice was 30.16 mg/kg. **Conclusion** Chinese medicinal components in Xinhuang Tablets can reduce the toxicity of indomethacin.

Key words: Xinhuang Tablets; Chinese medicinal components; attenuation toxicities; indomethacin; acute toxicity

新癆片为厦门中药厂有限公司生产的中西药复方制剂, 含中药组分肿节风、三七、人工牛黄、猪胆汁膏、肖梵天花、珍珠层粉、水牛角浓缩粉、红曲等; 西药成分吲哚美辛, 质量分数为 2.478%。该制剂具清热解毒、活血化瘀、消肿止痛等功效, 用于热毒瘀血所致的咽喉肿痛、牙痛、痹痛、胁痛、黄疸、无名肿毒等症。本实验的目的是通过急性毒性试验, 研究新癆片中中药组分对化学药成分吲哚美辛的减毒作用。

1 材料

1.1 药品

新癆片: 棕黄色浸膏粉, 其中含吲哚美辛 2.478%, 批号 050408; 新癆片中药组分: 棕黄色浸膏粉, 批号 050408; 吲哚美辛: 白色粉末, 批号 040903; 均由厦门中药厂有限公司提供。

1.2 动物

基金项目 国家科技支撑计划地方重大专项(2007BAQ00162)

作者简介 胡金芳(1980—), 女, 助理研究员, 主要从事药理、毒理学研究。E-mail: hujf@tjipr.com

ICR 种小鼠, SPF 级, 雌雄各半, 体质量 18~22 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2002-0003。小鼠饲养在有中央空调的观察室(津实设施准第 012 号, 符合屏障级标准)中, 室温 20~25 °C, 照明时间 12 h。食用鼠专用块料(天津市华荣实验动物科技有限公司生产), 饮自来水。

2 方法

参照文献[1]的方法, 在预试验基础上选用 ICR 小鼠 140 只, 雌雄各半, 进行如下试验。

2.1 新癍片中药组分的急性毒性试验

选用 ICR 小鼠 40 只, 随机分成中药组分组和对照组, 每组 20 只, 雌雄各半, 试验前动物禁食 6 h。中药组分组 ig 给予新癍片中药组分 18.2 g/kg (0.445 g/mL 为最大可 ig 质量浓度, 0.4 mL/10 g 为最大给药体积), 对照组 ig 同体积的蒸馏水。给药后每日观察动物毒性反应, 连续观察 14 d, 记录动物毒性反应症状及死亡情况, 并于给药后 24 h 以及第 3、7、14 天称存活动物体质量。实验结束时处死动物, 剖检部分小鼠, 肉眼观察各主要脏器。

2.2 新癍片及新癍片化学药成分吡哌美辛的急性毒性试验

选用 ICR 小鼠 100 只, 雌雄各半, 随机分为 10

组(每组 10 只), 分别为新癍片 2 031、1 625、1 300、1 040、832 mg/kg 5 个剂量组, 化学药成分吡哌美辛 30、24、19.2、15.4、12.2 mg/kg 5 个剂量组, ig 给药, 剂量的剂间比为 0.8。实验前将动物禁食 6 h, 不禁水, 实验时 ig 给予同体积不同浓度的药液。给药后观察动物毒性反应, 记录每组动物死亡数及死亡分布情况, 用 Bliss 法分别计算新癍片及吡哌美辛的 LD₅₀ 值, 并根据新癍片中含吡哌美辛的量折算出新癍片中吡哌美辛的 LD₅₀ 值, 并将单用吡哌美辛的 LD₅₀ 值与新癍片中吡哌美辛的 LD₅₀ 值进行统计学检验。剖检死亡动物, 肉眼观察各主要脏器的变化。存活动物连续观察 14 d, 试验结束时处死存活动物, 剖检, 肉眼观察主要脏器的变化。

2.3 数据处理

结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两个样本均数比较用 t 检验, LD₅₀ 采用 Bliss 法进行计算。

3 结果

3.1 新癍片中药组分的急性毒性实验

新癍片用药后, 实验小鼠未出现明显的毒性症状, 活动、进食、粪便等均正常; 观察期内无小鼠死亡; 经 t 检验, 给药组动物体质量与对照组比较, 不具有统计学意义, 见表 1、2。试验结束时, 剖检动物, 肉眼观察各主要脏器无明显变化。

表 1 新癍片中中药组分对雄性小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组 别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	体质量/g				
		给药前	给药后 24 h	给药后 3 d	给药后 7 d	给药后 14 d
对照	—	18.6±0.4	22.3±0.4	26.4±1.0	29.2±1.7	33.1±2.2
中药组分	18.2	18.6±0.4	22.5±0.6	27.0±0.7	29.7±1.5	33.6±1.8

表 2 新癍片中中药组分对雌性小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组 别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	体质量/g				
		给药前	给药后 24 h	给药后 3 d	给药后 7 d	给药后 14 d
对照	—	18.5±0.6	20.4±0.6	23.2±1.6	24.5±1.8	27.7±1.6
中药组分	18.2	18.6±0.6	20.8±1.2	22.2±2.4	22.8±2.3	27.0±1.8

3.2 新癍片及新癍片中化学药成分吡哌美辛的急性毒性试验

用药后新癍片组、吡哌美辛组动物均见扭体反应, 且扭体反应逐渐明显、严重。吡哌美辛高剂量组给药后 4 h 开始有小鼠死亡, 新癍片高剂量组小鼠开始死亡时间有所推迟, 各组小鼠死亡时间不一, 呈延迟性死亡, 动物伴有毛松、少动、消瘦症状。剖检死亡小鼠, 发现胃肠出现明显出血点, 其他器官无明显异常。实验结束时剖检存活动物, 肉眼观察各脏

器未见明显变化。根据各组死亡动物数(表 3), 用 Bliss 法计算单用吡哌美辛的 LD₅₀ 为 18.31 mg/kg (95% 可信限: 15.95~21.02 mg/kg); 新癍片的 LD₅₀ 为 1 217.83 mg/kg (95% 可信限: 1 102.94~1 344.69 mg/kg), 由于新癍片中吡哌美辛的量为 2.478%, 故可计算出新癍片中吡哌美辛的 LD₅₀ 为 30.16 mg/kg (95% 可信限: 27.31~33.30 mg/kg)。将新癍片中吡哌美辛的 LD₅₀ 值与单用吡哌美辛的 LD₅₀ 值进行显著性检验^[2], 结果二者的差异具有统

计学意义($P < 0.001$),见表4。

表3 新癍片及吡啶美辛各剂量组死亡及存活动物数

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	动物 /只	死亡动物 /只	存活动物 /只
新癍片	2 031	10	10	0
	1 625	10	9	1
	1 300	10	6	4
	1 040	10	3	7
	832	10	0	10
吡啶美辛	30	10	9	1
	24	10	8	2
	19.2	10	6	4
	15.4	10	3	7
	12.2	10	1	9

表4 新癍片中吡啶美辛的LD₅₀值与单用吡啶美辛LD₅₀值的显著性比较

分组	LD ₅₀	lgLD ₅₀	S _{x(50)}	t值	P值
新癍片中吡啶美辛	30.16	1.479 69	0.021 96	5.765 852	<0.001
单用吡啶美辛	18.31	1.262 66	0.030 572		

$t_{0.01}=2.921, t_{0.001}=4.015$; $S_{x(50)}$ 是lgLD₅₀的标准误。

以排除吡啶美辛混合在大量的中药中,使吡啶美辛的吸收延缓或降低,在表象上造成了降低毒性的可能,结合该项实验结果可以确定新癍片的中药组分对吡啶美辛有非常显著的减毒作用。但是药物吸收入体内后通过何种机制减轻吡啶美辛对胃肠、肝、肾的毒性还需进一步研究。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物急性毒性试验研究技术指导原则[S]. 2005: 1-9.
- [2] 刘昌孝,孙瑞元. 药物评价实验设计与统计学基础[M]. 北

4 讨论

新癍片与吡啶美辛的毒性症状基本相同,表明新癍片的毒性主要来自吡啶美辛。比较吡啶美辛单独使用的LD₅₀值与新癍片中吡啶美辛的LD₅₀值,中药组分使新癍片中吡啶美辛的LD₅₀值达到30.16 mg/kg,比单独使用吡啶美辛的LD₅₀值18.31 mg/kg提高了65%($P < 0.001$),因此可以确定新癍片的中药组分对吡啶美辛有非常显著的减毒作用。本实验结果为其在临床上使用提供了试验依据。

根据文献报道^[3-6],新癍片能明显改善和提高吡啶美辛原粉的溶出度,并根据长期毒性实验结果,可

京:军事医学科学出版社,1999:84-89.

- [3] 徐新元,严婷. HPLC测定新癍片中吡啶美辛的含量[J]. 中成药,2007,29(7):11-12.
- [4] 林凯幕. 新癍片对西药吡啶美辛溶出度影响的探讨[J]. 中草药,1998,29(5):310-312.
- [5] 曾石. 新癍片真实世界研究项目启动[J]. 中国处方药,2009(9):13.
- [6] 何国萍,胡金林. 论中药的毒性与减毒方法[J]. 中国药物滥用防治杂志,2009,15(5):309-310.

(收稿日期 2010-02-01)

版权合作声明

中国药学会于2009年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议,在协议期间,中国药学会主办的19本科技期刊(包括天津《中草药》杂志社出版的3本期刊《中草药》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行,读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net)查阅浏览全文。

天津《中草药》杂志社