

吐泻肚痛胶囊长期毒性实验研究

苏健裕¹, 沈会平¹, 穆燕¹, 李冰¹, 李琳^{1*}, 唐昭²

(1. 华南理工大学轻工与食品学院, 广东 广州 510640; 2. 广东嘉应制药股份有限公司, 广东 梅州 514021)

摘要: 目的 观察大鼠长期 ig 吐泻肚痛胶囊所产生的毒性反应及程度, 以确定其临床用药的安全性。**方法** Wistar 大鼠随机分成吐泻肚痛胶囊高、中、低剂量 (分别为 4.500、2.250、1.125 g/kg) 组和对照组 (给以蒸馏水), 每组 20 只, 雌雄各半, 每日给药 1 次, 共给药 13 周。每天观察动物一般状况, 每周测体质量并记录摄食量, 在给药 13 周后和恢复期 3 周后, 进行血液学和血液生化检测, 剖取动物脑、心、肝、脾、肺、肾等进行组织病理检查。**结果** 对照组、各给药组大鼠自始至终活动正常, 生长良好, 食欲正常。血液学、血液生化、尿常规和组织病理检查均未发现与药物剂量相关的异常变化。**结论** 吐泻肚痛胶囊连续给大鼠 ig 13 周无明显的毒性反应, 临床应用是安全的。

关键词: 吐泻肚痛胶囊; 长期毒性; 毒性实验

中图分类号: 285.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515 (2010) 05-0000-04

Study on long-term toxicity of Tuxie Dutong Capsule

SU Jian-yu¹, SHEN Hui-ping¹, MU Yan¹, LI Bing¹, LI Lin¹, TANG Zhao²

(1. College of Light Industry and Food Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;

2. Guangdong Jiaying Pharmaceutical CO., LTD, Meizhou 514021, China)

Abstract: Objective To observe the toxic responses of rats and the toxicity of Tuxie Dutong Capsules, so as to evaluate the safety of Tuxie Dutong Capsules for clinical medication. **Methods** Wistar rats were taken as study objects, and divided into three experiment groups with high, middle and low doses and control group. Each group had 20 rats with half male and half female. The delivery cycle was 13 weeks. Rats were observed every day, and the body weight and food intake were recorded each week. Hematological and blood biochemical tests were conducted after 13 weeks of treatment and 3 weeks of recovery, respectively. **Results** The activities of rats in control group and experiment groups were just as normal, so were the appetite and growth. No abnormal changes were found related to the dose by the hematological and blood biochemical tests, urine routine test, and pathological examination. **Conclusion** Tuxie Dutong Capsules has no obvious toxicity for long-term administration, which indicates that the medicine is safe in clinic application.

Key words: Tuxie Dutong Capsules; long-term toxicity; toxicity test

吐泻肚痛胶囊是由木香、厚朴、白芍、茯苓、甘草、广藿香、赤石脂、朱砂、丁香等组成的中药复方制剂, 能调中消滞、下气除满、温中降逆、和胃止呕, 具有行气止痛、实肠止泻、健脾消食之功效^[1-2]。该药在临床上主要用于治疗湿热积滞引起的

肚痛泄泻、晕眩呕吐以及急性胃肠炎等症, 取得了令人满意的疗效。由暑湿引起的胃肠道疾病是夏季多发病, 治疗此类疾病的中成药有广阔的市场空间, 枫蓼肠胃康颗粒、莲芝消炎胶囊和藿香正气软胶囊也是治疗急性胃肠炎并具有良好的疗效的中成药^[3-5]。

基金项目 广东省教育部科技部企业科技特派员行动计划专项项目 (2009B090600055); 省部产学研结合项目 (2009A090100041)

作者简介 苏健裕 (1979—), 男, 讲师, 主要从事病原微生物与抗菌药物制备研究。E-mail: jianyusu_scut@163.com

*** 通讯作者** 李琳, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物的提取分离和应用研究。E-mail: felinli@scut.edu.cn

为确保吐泻肚痛胶囊临床长期用药的安全性, 笔者对吐泻肚痛胶囊进行了长期毒性研究。

1 材料

1.1 动物

Wistar 大鼠, 清洁级, 雌雄各半, 体质量 90~110 g, 由广西医科大学医学试验动物中心提供, 试验动物生产许可证 SCXK 桂 2003-0003, 试验动物使用许可证 SYKG 桂 2003-0005。

1.2 药品

吐泻肚痛胶囊由广东嘉应制药股份有限公司提供, 批号 20080702。高、中、低 3 个剂量 4.500、2.250、1.125 g (胶囊内容物, 下同) /kg, 分别相当于人临床日拟用剂量的 60、30、15 倍^[6]。

2 方法

2.1 动物分组与给药

动物给药前观察 5 d, 动物活动、进食、粪便等情况均无异常, 然后将其随机分为 4 组, 每组 20 只, 雌雄各半。3 个给药组分别 ig 吐泻肚痛胶囊 4.500、2.250、1.125 g/kg, 每日给药 1 次, 连给 13 周, 对照组 ig 蒸馏水 20 mL/kg。

2.2 观察与检测指标

每日观察动物饮水、进食、行为活动等情况。给药期间每周称体质量 1 次, 同时记录摄食量 1 次。给药 13 周后每组 12 只大鼠 (雌雄各半)、停药 3 周 (恢复期) 后剩余大鼠取血样, 均进行血液学、血

液生化学检测。血液学检查项目有: 白细胞计数 (WBC)、淋巴细胞计数 (LYR)、红细胞计数 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT) 计数。血液生化学检查项目有: 总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLB)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆固醇 (TCHO)、血葡萄糖 (GLU)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CRE)、总苷 (TG) 等。另外剖取脑、心、肝、脾、肺、肾等组织进行病理学检查, 称质量计算脏器系数^[7]。

2.3 数据处理

实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行统计学处理。各组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA) 进行检验, 采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。

3 结果

3.1 吐泻肚痛胶囊对大鼠一般状况的影响

在试验期间, 吐泻肚痛胶囊各给药组大鼠活动、精神状态、大小便、毛发等未见明显异常, 也未见呕吐、腹泻等反应, 未见动物死亡。各组大鼠体质量在给药前、给药期 13 周以及停药 3 周后与空白对照组比较均无显著差异, 见表 1。

3.2 吐泻肚痛胶囊对大鼠血液学指标的影响

血液学指标检测结果表明, 给药 13 周及停药 3 周后, 吐泻肚痛胶囊高、中、低剂量组大鼠的各项血液学指标与空白对照组比较均未见异常改变, 结果见表 2 和 3。

表 1 吐泻肚痛胶囊对大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	不同给药时间的大鼠体质量/g				
		给药前	给药 4 周	给药 8 周	给药 12 周	给药 16 周
空白对照	—	102.9 ± 6.3	175.8 ± 15.3	221.9 ± 24.6	262.8 ± 20.8	276.6 ± 22.4
吐泻肚痛胶囊	4.500	102.5 ± 6.5	174.2 ± 15.7	203.7 ± 21.5*	250.6 ± 25.2*	270.3 ± 26.6*
	2.250	103.7 ± 8.8	178.2 ± 16.6	221.6 ± 21.7	257.5 ± 28.0	281.9 ± 27.6
	1.125	99.4 ± 6.5	176.4 ± 16.4	222.5 ± 20.0	259.5 ± 25.6	285.4 ± 37.8

与空白对照组比较: * $P < 0.05$

表 2 吐泻肚痛胶囊给药 13 周对大鼠血液学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	Hb/(g · L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	LYR/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
空白对照	—	6.10 ± 0.58	129.0 ± 12.4	852.8 ± 93.3	7.99 ± 1.65	0.62 ± 0.11
吐泻肚痛胶囊	4.500	6.21 ± 0.29	128.8 ± 8.8	811.4 ± 117.4*	7.23 ± 1.36	0.55 ± 0.10
	2.250	6.49 ± 0.48	135.7 ± 8.2	902.9 ± 86.7	7.15 ± 0.78	0.68 ± 0.08
	1.125	6.26 ± 0.35	124.8 ± 8.2	804.2 ± 132.9	7.46 ± 2.88	0.67 ± 0.07

与空白对照组比较: * $P < 0.05$

表 3 吐泻肚痛胶囊对停药 3 周后大鼠血液学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	RBC/(×10 ¹² ·L ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	LYR/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)
空白对照	—	6.25 ± 0.65	132.1 ± 13.4	870.5 ± 101.4	7.98 ± 1.76	0.64 ± 0.09
吐泻肚痛胶囊	4.500	6.17 ± 0.24	129.3 ± 7.6	791.1 ± 129.4*	7.24 ± 1.36	0.55 ± 0.12
	2.250	6.62 ± 0.37	137.6 ± 6.3	920.6 ± 96.9	7.05 ± 0.83	0.68 ± 0.08
	1.125	6.29 ± 0.38	124.8 ± 8.7	800.9 ± 143.3	7.48 ± 3.01	0.69 ± 0.07

与空白对照组比较: * $P<0.05$

3.3 吐泻肚痛胶囊对大鼠血液生化指标的影响

血液生化指标检测结果表明, 给药 13 周及停药 3 周后, 吐泻肚痛胶囊高、中、低剂量组大鼠的各项血液生化指标与空白对照组比较均未见异常改变, 分别见表 4 和 5。

3.4 吐泻肚痛胶囊对大鼠脏器系数的影响

给药 13 周、停药 3 周后, 吐泻肚痛胶囊高、中、低剂量组大鼠的心、肾、脾、肺、胸腺、膀胱、肾上腺、子宫、卵巢、睾丸、附睾、前列腺-精囊腺等脏器系数与空白对照组比较均无显著差异。

表 4 吐泻肚痛胶囊给药 13 周后对大鼠血液生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	GLB/(g·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
空白对照	—	79.88 ± 5.87	55.45 ± 3.63	24.85 ± 4.35	41.6 ± 16.1	144.3 ± 24.5	88.8 ± 14.2
吐泻肚痛胶囊	4.500	79.01 ± 3.80	55.18 ± 1.89	23.83 ± 2.62	41.8 ± 7.0	160.8 ± 36.2	98.4 ± 18.9
	2.250	80.48 ± 4.31	53.26 ± 2.13	27.23 ± 2.78	51.6 ± 13.3*	137.3 ± 41.5	109.6 ± 40.4*
	1.125	80.62 ± 4.16	53.66 ± 2.67	26.96 ± 2.41	43.9 ± 8.4	164.3 ± 49.0	93.8 ± 18.0

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	TCHO/(mmol·L ⁻¹)	GLU/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	CRE/(μmol·L ⁻¹)	TG /(g·L ⁻¹)
空白对照	—	1.10 ± 0.19	8.64 ± 1.25	8.64 ± 1.25	42.50 ± 6.82	0.86 ± 0.27
吐泻肚痛胶囊	4.500	1.22 ± 0.23	4.22 ± 0.98	7.87 ± 1.46	46.75 ± 4.41	1.04 ± 0.22
	2.250	1.17 ± 0.34	3.54 ± 0.92	9.40 ± 0.96	43.58 ± 4.78	0.96 ± 0.25
	1.125	1.04 ± 0.16	4.81 ± 0.81	9.34 ± 0.94	38.92 ± 4.80	0.81 ± 0.15

与空白对照组比较: * $P<0.05$

表 5 吐泻肚痛胶囊对停药 3 周后大鼠血液生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	GLB/(g·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
空白对照	—	80.51 ± 6.62	56.43 ± 4.06	23.59 ± 3.75	39.8 ± 18.4	148.5 ± 45.6	88.5 ± 15.6
吐泻肚痛胶囊	4.500	79.48 ± 3.67	54.88 ± 1.71	24.60 ± 2.35	42.5 ± 7.3 [*]	149.4 ± 25.95	88.9 ± 15.6 [*]
	2.250	79.80 ± 4.71	53.94 ± 2.53	26.75 ± 3.31	47.9 ± 11.9 [*]	152.0 ± 35.2	103.5 ± 20.0
	1.125	80.89 ± 4.58	53.94 ± 2.76	26.01 ± 3.08	43.8 ± 8.1	130.8 ± 37.7	111.0 ± 40.7

组 别	剂量/(g · kg ⁻¹)	TCHO/(mmol·L ⁻¹)	GLU/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	CRE/(μmol·L ⁻¹)	TG/(g·L ⁻¹)
空白对照	—	1.15 ± 0.20	3.81 ± 1.54	8.32 ± 1.33	39.63 ± 4.93	0.80 ± 0.29
吐泻肚痛胶囊	4.500	1.27 ± 0.25	4.49 ± 1.04	7.71 ± 1.35	44.50 ± 4.69	1.01 ± 0.25
	2.250	1.20 ± 0.40	3.65 ± 0.94	9.42 ± 0.93	43.63 ± 5.42	0.86 ± 0.16
	1.125	1.08 ± 0.18	4.89 ± 0.83	9.21 ± 0.47	38.88 ± 4.45	0.79 ± 0.13

与空白对照组比较: * $P<0.05$

3.5 组织病理学检查

连续给药 13 周后及停药 3 周后, 空白对照组及吐泻肚痛胶囊高、中剂量组大鼠的脑、脑垂体、食管、胃、大肠、小肠、胰腺、肝、心、主动脉、肾、膀胱、肺、支气管、肾上腺、胸腺、甲状腺及甲状

旁腺、子宫、卵巢、睾丸、附睾、前列腺、精囊腺、视神经、坐骨神经、脊髓、骨髓、脾、淋巴结等脏器和组织未见肉眼可观察到的异常。病理组织学检查发现, 各组均有少部分大鼠出现肺间质、肝窦与脾窦轻度充血, 支气管轻度炎症, 子宫内膜炎症,

肾轻度炎症等症状,但给药组大鼠的病变数与空白对照组相比并未明显增加,病变可能与动物本身以及动物饲养环境、捉拿等有关,而非药物毒性引起。

4 讨论

吐泻肚痛胶囊以相当于临床日剂量 60、30、15 倍,即 4.500、2.250、1.125 g/kg 给大鼠连续用药 13 周及停药 3 周后,各给药组与空白对照组比较,大鼠的一般状况如体质量增长、进食量等均无异常,说明该药对动物的体质量、进食量、活动、精神状态、粪便、毛发等一般状况无影响。大鼠的各项血液学、血液生化指标、主要脏器系数也无明显改变。组织病理学观察结果也表明,吐泻肚痛胶囊高、中剂量组大鼠与空白对照组比较未见因给药导致的病理学改变,说明该药对动物血液和各主要器官组织无明显毒性,同时对主要的代谢排泄器官也无明显影响。此项试验结果表明,按拟定的临床剂量、给

药途径和疗程应用吐泻肚痛胶囊是安全的。

参考文献

- [1] 陈 奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 119.
- [2] 崔永明, 余龙江, 敖明章, 等. 甘草总黄酮提取技术及其抑菌活性研究[J]. 中药材, 2006, 29 (28): 838-841.
- [3] 侯永孝. 枫蓼肠胃康颗粒治疗儿童急性肠胃炎所致腹痛 1080 例[J]. 江苏中医药, 2004, 25 (4): 33-34.
- [4] 张安妮, 游志红. 莲芝消炎胶囊治疗急性肠胃炎的临床研究[J]. 中药材, 2007, 30 (10): 1347-1348.
- [5] 谢肆聪, 唐 方. 藿香正气软胶囊对肠屏障功能保护作用的机理研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29 (5): 456-458.
- [6] 黄芳华. 中药新药申报资料中长期毒性的常见问题[J]. 中国新药杂志, 2004, 13 (7): 661-663.
- [7] 袁伯俊, 顾长虹. 新药长期毒性实验的剂量设计[J]. 国外医学: 药学分册, 1997, 24 (3): 98-99.

(收稿日期 2010-04-09)