

螺内酯样品和对照品大鼠长期毒性比较试验

荆宝琴, 张金晓, 田义红, 郭传敏

天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

摘要: 目的 观察连续 ig 给予螺内酯样品及对照品 30 d 对大鼠所产生的毒性反应, 比较两个受试物之间毒性反应的差别, 提供不良反应的靶器官及其恢复情况。方法 设螺内酯样品及对照品 20、60、180 mg/kg 3 个剂量组和对照组, 连续 ig 给药 30 d, 停药观察 15 d, 观察药物对动物精神行为、饮食、饮水、体质量等影响; 在给药结束和恢复后进行血液学、血液生化、尿液生化及病理学检查。结果 螺内酯样品及对照品 ig 给药 30 d, 一般检查中螺内酯样品及对照品 180 mg/kg 组雄性大鼠体质量增长均受到一定程度的抑制; 血液学检查可见螺内酯样品和对照品均可引起雌雄大鼠血小板数升高, 雄性大鼠凝血酶原时间增加, 雌性大鼠凝血酶原时间和单核细胞比例降低; 血液生化检查可见螺内酯样品和对照品均可引起雄性大鼠丙氨酸氨基转移酶活性和钾离子明显升高, 总胆红素明显降低; 雌性大鼠丙氨酸氨基转移酶活性、尿素氮、总胆固醇和三酰甘油水平明显升高, 总胆红素明显降低。脏器系数统计结果可见螺内酯样品及对照品可引起雌雄大鼠肝脏质量和系数升高; 组织病理学检查未见明显由受试药物引起的病理改变。螺内酯样品和对照品对上述变化指标的影响趋势及程度基本一致, 同剂量组间比较均无明显差异。停药恢复 15 d, 螺内酯样品对动物血小板的影响恢复速度略慢于螺内酯对照品, 两药各组其他各项指标的恢复情况基本一致。结论 螺内酯样品及对照品 ig 给药 30 d, 主要毒性靶器官为肝脏。螺内酯样品和对照品对上述变化指标的影响趋势及程度基本一致。

关键词: 螺内酯; 长期毒性; 血液学; 血液生化; 病理组织学

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2011)01-0028-06

Experimental study of long-term toxicity comparative test between spironolactone sample group and control group in rats

JING Bao-qin, ZHANG Jin-xiao, TIAN Yi-hong, GUO Chuan-min

Research Center of New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Key words: spironolactone; long-term toxicity; hematology; biochemistry; pathohistology

螺内酯为醛固酮拮抗剂, 可通过拮抗醛固酮系统调节血流及血压, 保护肾小球毛细血管, 具有利尿、降低心肌胶原蛋白合成、抑制心肌纤维化、抗心律失常、改善神经内分泌作用^[1]。为比较螺内酯样品及螺内酯对照品毒性反应的差别, 本实验进行了长期毒性比较试验。

1 材料

1.1 药物与试剂

螺内酯样品(白色粉末, 批号 ULN071001-1); 螺内酯对照品(白色粉末, 批号 ULN071001-2), 均由天津天药药业股份有限公司提供。羧甲基纤维素钠(CMC, 批号 F20051103, 国药集团化学试剂有限公司)。FS-PAK 专用试剂包(Drew Scientific, Inc); PT-FIB 测定试剂盒(美国贝克曼库尔特公司); 生化试剂及质控血清(中生北控生物科技股份有限公司)。

1.2 主要仪器

动物血液分析仪(英国 Drew Scientific, Inc

HEMAVET 950FS); 全自动生化分析仪(日本日立 7080 型); PL203 电子天平。

1.3 实验动物

5~6 周龄 SD 大鼠, SPF 级, 体质量 120~160 g, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 生产单位许可证编号: SCXK(京)2007-0001。大鼠饲养在屏障环境内, 实验动物使用许可证: SYXK(津)2006-0002。喂养鼠专用 SPF 鼠料, 天津市华荣实验动物科技有限公司提供。饮用水使用天成恒业生产的 KFRO-50 纯水机制备的纯净水。

2 方法^[2]

2.1 动物分组与给药

SD 大鼠, 140 只, 雌雄各半, 按体质量随机分为 7 组, 分别为螺内酯样品及对照品 20、60、180 mg/kg 组和对照组, 每组 20 只, 雌雄各半。药物用 0.5% CMC 悬液混悬, 对照组给予等体积 0.5% CMC 悬液。每天定时 ig 给药 1 次, 连续给药 30 d。

收稿日期: 2010-10-21

作者简介: 荆宝琴(1983—), 女, 主要从事药理毒理学工作。E-mail: jingbaoqin@sohu.com

2.2 检测指标

2.2.1 一般观察 给药后观察记录大鼠的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸等一般药物反应。每 7 天称体质量、进食量、饮水量一次。

2.2.2 血液学及血液生化检查 于试验 30 d 及停药恢复期结束时, 采血, 测定红细胞计数(RBC)、红细胞容积(HCT)、平均红细胞容积(MCV)、血红蛋白(Hb)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、白细胞计数(WBC)及分类、血小板计数(PLT)、网织红细胞计数(Ret)和凝血酶原时间(PT)。分离血清, 测定天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(AKP)、血清尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、总胆固醇(CHO)、血糖(GLU)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、三酰甘油(TG)、肌酸磷酸激酶(CK)、血清钾(K^+)、钠(Na^+)、氯(Cl^-)离子。

2.2.3 对大鼠尿液生化的影响 于试验 30 d 及停药恢复期结束, 对部分大鼠进行尿液检测, 检测项目为胆红素、尿胆原、酮体、抗坏血酸、尿糖、尿蛋白、隐血、pH、亚硝酸盐、白细胞、尿比重等。

2.2.4 病理组织学检查 于试验 30 d 及停药恢复期结束, 每组各解剖 10 只大鼠(雌雄各半), 肉眼观察后, 摘取心、肝、脾、肺、肾、脑、胸腺、甲状腺、肾上腺、前列腺、睾丸、子宫等组织, 称质量, 并计算脏器系数。除上述脏器外, 另摘取胃肠、附睾、卵巢等脏器, 均放入 10%福尔马林液中固定, 做病理组织学检查。

2.3 统计学处理

计量资料采用组间 t 检验, 计数资料采用等级指数检验或 NPar Tests (Mann-Whitney Test), 首先进行螺内酯样品或螺内酯对照品与对照组之间的组间比较; 并根据实际情况综合分析药物对动物各项指标的影响, 在确定螺内酯样品或螺内酯对照品具

有毒性反应的情况下, 进行同剂量下螺内酯样品与螺内酯对照品的组间比较, 分析螺内酯样品与螺内酯对照品之间的毒性反应的差别。

3 结果

3.1 一般症状观察

给药期间和停药恢复期, 螺内酯样品组、螺内酯对照品组、对照组动物均未观察到明显异常反应。体质量检查: 给药 30 d, 螺内酯样品及对照品 180 mg/kg 组雄性大鼠体质量增长均受到一定程度的抑制, 停药后大鼠体质量增长逐渐恢复正常。同剂量螺内酯样品及对照品组对大鼠的体质量增长影响程度一致(图 1、2)。给药 30 d 和停药恢复期间, 螺内酯样品及对照品对大鼠的进食量、饮水量均无明显异常影响。

3.2 对大鼠血液学指标的影响

给药 30 d, 螺内酯样品和对照品对大鼠血液学指标的影响主要表现在: 雌雄大鼠血小板数升高, 雄性大鼠凝血酶原时间增加, 雌性大鼠凝血酶原时间和单核细胞比例明显降低, 上述指标的变化有一定的剂量相关性, 螺内酯样品及对照品对血液学指标的影响趋势及程度一致。停药恢复 15 d, 除螺内酯样品 180 mg/kg 组雌性大鼠血小板数仍高于对照组外, 其余各项指标均恢复正常(表 1、2)。

3.3 对大鼠血液生化指标的影响

给药 30 d, 螺内酯样品和螺内酯对照品对大鼠血液生化指标的主要影响表现为: 雄性大鼠 ALT 活性和 K^+ 明显升高, TBIL 明显降低; 雌性大鼠 ALT 活性、BUN、CHO 和 TG 水平明显升高, TBIL 明显降低。上述指标的变化有明显的剂量相关性, 螺内酯样品及对照品对血液生化指标的影响趋势及程度基本一致。停药恢复 15 d, 各给药组未出现任何明显药物相关性差异(表 3、4)。

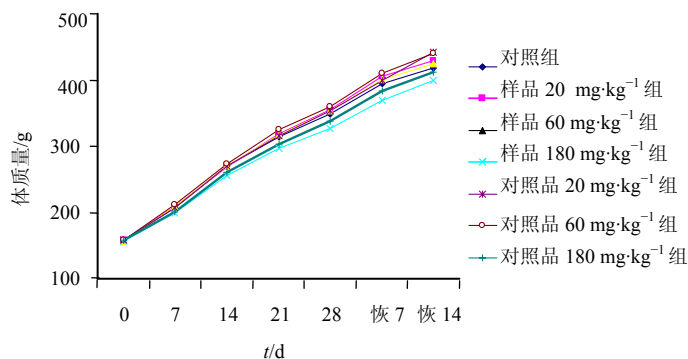
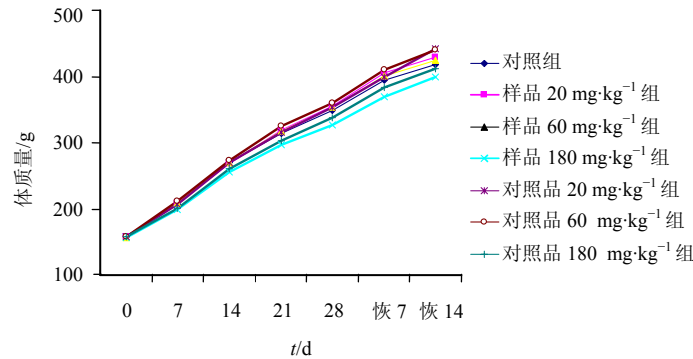


图 1 螺内酯 ig 给药 30 d 对雄性大鼠体质量的影响 ($n=10$)

Fig.1 Effect of spironolactone on body weight of male rats administrated by ig for 30 days ($n=10$)

图2 螺内酯 ig 给药 30 d 对雌性大鼠体质量的影响 ($n=10$)Fig.2 Effect of spironolactone on body weight of female rats by ig administrated for 30 days ($n=10$)表1 螺内酯 ig 给药 30 d 对雄性大鼠血液学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)Table 1 Effect of spironolactone on hematology of male rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	RBC/($\times 10^{12}$ ·L ⁻¹)	WBC/($\times 10^9$ ·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9$ ·L ⁻¹)	HCT/%	MCV/fL	MCH/pg
阴性对照	—	169.00±8.00	8.03±0.41	15.46±4.93	877.60±174.50	56.40±2.40	70.30±3.20	21.00±1.20
螺内酯样品	20	167.00±9.00	8.13±0.48	16.02±2.50	841.80±406.30	57.30±2.50	70.50±1.70	20.60±1.40
	60	177.00±5.00	8.33±0.41	10.94±3.10	1084.40± 96.10*	58.10±3.20	69.80±0.90	21.30±1.00
	180	167.00±7.00	8.47±0.64	14.01±1.52	1110.00±136.20*	56.40±1.90	66.80±3.30	19.70±1.00
螺内酯对照品	20	170.00±4.00	8.42±0.21	13.06±3.19	1005.80±109.20	57.70±1.50	68.50±1.40	20.20±0.60
	60	171.00±6.00	8.40±0.14	10.25±3.85	1099.20±197.70	58.90±2.10	70.10±3.00	20.30±0.70
	180	169.00±8.00	8.35±0.44	12.91±4.10	1091.40± 58.60*	56.50±2.10	67.80±3.60	20.30±1.60
组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MCHC/(g·L ⁻¹)	PT/s	L/%	N/%	E/%	M/%	Ret/%
阴性对照	—	299.00± 9.00	14.50±0.29	56.90± 8.34	32.70± 8.50	1.32±1.12	8.31±1.56	0.56±0.22
螺内酯样品	20	292.00±12.00	15.04±1.43	59.71± 8.18	29.80± 6.42	0.48±0.68	9.87±2.88	0.52±0.08
	60	305.00±15.00	16.10±1.32	50.04±10.46	42.60±10.13	0.29±0.22	7.07±1.78	0.48±0.13
	180	29.50± 6.00	16.36±1.31*	65.47± 3.45	25.71± 3.89	0.15±0.15	8.65±1.01	0.48±0.11
螺内酯对照品	20	295.00± 5.00	14.44±1.19	58.73± 5.22	32.47± 6.26	0.55±0.49	8.11±2.06	0.54±0.15
	60	290.00±10.00	15.28±1.49	56.38± 3.18	36.43± 3.76	0.34±0.37	6.82±1.33	0.50±0.10
	180	300.00± 8.00	15.96±1.94	56.20± 8.49	36.68± 8.95	0.29±0.12	6.83±1.74	0.46±0.09

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group表2 螺内酯 ig 给药 30 d 对雌性大鼠血液学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)Table 2 Effect of spironolactone on hematology of female rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	RBC/($\times 10^{12}$ ·L ⁻¹)	WBC/($\times 10^9$ ·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9$ ·L ⁻¹)	HCT/%	MCV/fL	MCH/pg
阴性对照	—	156.00±10.00	8.09±0.66	10.60±3.18	790.40±357.50	55.30± 4.00	68.40±1.80	19.40±1.40
螺内酯样品	20	156.00±13.00	8.01±0.74	9.44±2.63	910.80±170.10	48.90±10.50	67.50±2.30	19.80±1.60
	60	159.00±12.00	8.15±0.56	11.09±2.25	972.80±164.90	54.10± 3.60	66.40±2.40	19.50±1.00
	180	147.00±11.00	7.72±0.75	12.50±4.08	978.60±169.70	50.40± 3.40	65.50±3.10	19.10±1.30
螺内酯对照品	20	159.00± 7.00	7.73±0.45	8.92±1.82	1 101.20± 37.20	53.40± 1.50	69.20±2.40	20.60±1.00
	60	159.00± 8.00	8.13±0.55	10.21±1.69	1 096.60±256.60	55.90± 1.80	69.00±3.50	19.60±0.90
	180	157.00± 5.00	8.14±0.31	13.37±2.30	1 034.40±223.00	53.80± 1.50	66.10±1.40	19.30± 0.60
组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MCHC/(g·L ⁻¹)	PT/s	L/%	N/%	E/%	M/%	Ret/%
阴性对照	—	283.00±17.00	15.70±0.95	58.59±6.12	28.95±6.23	1.91±1.81	9.63±1.50	0.42±0.04
螺内酯样品	20	296.00±23.00	14.44±0.57*	57.69±5.85	31.12±4.47	3.16±1.49	6.62±1.68*	0.40±0.16
	60	294.00± 8.00	14.48±1.27	55.44±2.39	34.62±4.65	2.30±1.51	6.32±1.84*	0.36±0.13
	180	291.00± 8.00	13.48±0.77**	63.95±6.84	26.87±7.21	0.88±0.73	7.80±0.88*	0.54±0.27
螺内酯对照品	20	299.00±11.00	14.00±1.00*	65.13±6.13	26.27±4.94	1.63±0.96	6.43±0.83**	0.36±0.09
	60	284.00± 5.00	13.40±0.94**	65.29±3.22	26.74±3.50	1.03±0.86	6.45±1.12**	0.38±0.16
	180	293.00± 5.00	13.78±1.32*	64.36±8.43	26.55±7.82	1.28±1.46	7.20±1.42*	0.38±0.18

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

表 3 螺内酯 ig 给药 30 d 对雄性大鼠血液生化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 3 Effect of spironolactone on biochemistry of male rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组 别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	AKP/ (U·L ⁻¹)	BUN/ (mmol·L ⁻¹)	CREA/ (μmol·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)	GLU/ (mmol·L ⁻¹)
阴性对照	—	28.60± 3.30	142.60± 9.50	270.60± 40.00	7.19±1.76	53.90±4.90	65.00±1.50	35.50±1.00	6.22±1.17
螺内酯样品	20	35.40± 9.20	152.20±31.30	319.50± 87.70	7.30±1.40	54.30±7.30	64.80±3.00	35.30±2.10	6.40±0.71
	60	43.00±8.30**	133.70±15.90	285.80± 57.70	7.51±0.61	50.30±3.80	67.70±3.10	37.20±1.20*	5.56±0.63
	180	39.90±6.00**	115.80±10.00**	303.70±103.80	9.05±1.69	54.30±7.20	68.20±5.10	36.30±2.40	5.21±0.24
螺内酯对照品	20	31.30± 6.20	132.00±15.10	350.40±57.30*	5.28±0.63	45.30±2.80**	62.00±2.60	34.80±0.80	5.97±0.64
	60	35.00± 6.00	124.70±16.40	303.50± 57.10	5.46±0.71	48.50±1.90	68.50±0.80**	36.90±0.70*	5.60±1.13
	180	45.00±16.20	126.40±16.20	300.60± 62.60	8.07±0.86	52.60±3.50	66.90±0.50*	36.80±0.70*	4.96±0.86
组 别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	CHO/ (mmol·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	CK/ (U·L ⁻¹)	Na/ (mmol·L ⁻¹)	K/ (mmol·L ⁻¹)	CL/ (mmol·L ⁻¹)	
阴性对照	—	1.56±0.23	2.64±0.24	0.89±0.27	1103.80±197.50	138.60±1.20	5.05±0.40	107.60±0.30	
螺内酯样品	20	1.59±0.36	2.39±0.28	1.03±0.20	1197.40±435.40	140.20±0.70*	5.12±0.31	107.50±2.00	
	60	1.52±0.23	2.32±0.18*	1.02±0.27	946.90±122.30	139.20±1.00	5.56±0.16*	107.20±1.40	
	180	1.71±0.35	1.96±0.12**	0.87±0.24	876.50±199.80	138.80±1.80	5.59±0.39	106.80±0.80	
螺内酯对照品	20	1.61±0.22	2.44±0.19	0.95±0.35	986.20±249.90	140.20±0.70*	5.01±0.16	108.10±0.70	
	60	1.67±0.23	2.18±0.11**	0.96±0.35	936.30±105.60	139.40±1.50	5.29±0.42	107.50±2.00	
	180	1.77±0.26	2.30±0.44	1.11±0.27	840.80±281.70	138.60±2.30	5.90±0.38**	106.70±1.80	
与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group									

表 4 螺内酯 ig 给药 30 d 对雌性大鼠血液生化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 4 Effect of spironolactone on biochemistry of female rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组 别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	AKP/ (U·L ⁻¹)	BUN/ (mmol·L ⁻¹)	CREA/ (μmol·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)	GLU/ (mmol·L ⁻¹)
阴性对照	—	25.20± 2.90	140.00±26.70	209.90±53.40	8.79±1.13	55.50±2.40	71.10±4.10	39.20±2.70	4.95±0.21
螺内酯样品	20	25.90± 5.40	140.00±20.60	163.40±39.10	9.35±0.95	54.90±1.60	70.50±3.30	38.40±0.90	4.73±0.49
	60	35.60± 9.60	149.40±45.90	198.30±30.20	8.33±1.03	53.10±2.80	70.70±1.80	38.10±0.60	5.41±0.65
	180	43.00±5.10**	129.60± 7.00	173.60±53.40	12.53±2.00** ^Δ	56.70±3.40	70.10±3.20	36.00±1.60*	4.93±0.40
螺内酯对照品	20	26.30± 7.40	127.50±21.90	159.50±45.40	8.82±1.49	56.00±6.70	72.40±3.70	40.30±2.00	4.90±0.27
	60	29.50±10.60	131.20±13.20	143.70±42.50	10.01±1.98	54.80±3.40	69.20±4.30	37.80±2.50	4.94±0.33
	180	43.60±8.40**	126.20±18.10	242.70±88.40	9.01±2.02	53.80±6.60	72.30±3.00	37.30±1.40	5.22±0.39
组 别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	CHO/ (mmol·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	CK/ (U·L ⁻¹)	Na/ (mmol·L ⁻¹)	K/ (mmol·L ⁻¹)	CL/ (mmol·L ⁻¹)	
阴性对照	—	2.16±0.19	2.52±0.30	0.49±0.01	960.90±363.40	141.60±1.20	5.29±0.69	107.70±0.50	
螺内酯样品	20	2.12±0.55	2.15±0.38	0.64±0.14	1028.20±131.30	141.10±1.30	5.10±0.31	108.10±1.50	
	60	2.48±0.41	2.03±0.22*	0.69±0.25	1009.50±591.90	139.80±2.10	5.58±0.23	107.10±2.20	
	180	3.09±0.67*	1.98±0.14**	0.59±0.10	851.90±138.20	143.50±6.00	5.62±0.40	106.60±0.80*	
螺内酯对照品	20	2.48±0.09**	2.02±0.28*	0.56±0.08	656.50±158.40	141.90±2.00	5.03±0.15	108.10±1.10	
	60	2.61±0.47	2.09±0.33	0.62±0.20	953.10±214.30	140.90±2.50	5.27±0.41	107.90±1.80	
	180	3.04±0.36**	2.05±0.11*	0.71±0.12*	858.40±241.90	139.90±1.20	5.90±0.36	106.50±1.80	
与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 螺内酯样品组和螺内酯对照品组比较: ^Δ $P<0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group, ^Δ $P<0.05$ spironolactone sample group vs spironolactone control group									

3.4 对大鼠尿液生化的影响

螺内酯样品组和螺内酯对照品组尿液生化未出现任何明显的药物相关性异常改变。

3.5 大体剖检

给药 30 d 及恢复 15 d, 各组动物均未见肉眼可见的病理改变。

3.6 对大鼠主要脏器系数的影响

给药 30 d, 螺内酯样品和对照品对大鼠脏器主要毒性反应表现为: 肝质量和系数升高, 且毒性反应程度有明显的剂量相关性。螺内酯样品和对照品对上述变化指标的影响趋势及程度基本相同, 同剂

量组间比较均无明显差异。停药恢复 15 d, 螺内酯样品和螺内酯对照品组未出现任何明显的药物相关性差异。上述结果表明螺内酯样品和对照品对大鼠的脏器影响一致(表 5~8)。

表 5 螺内酯 ig 给药 30 d 对雄性大鼠脏器质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, g)Table 5 Effect of spironolactone on organ weight of male rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, g)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心	肝	脾	肺	肾
阴性对照	—	1.346±0.123	11.545±1.069	0.833±0.098	1.178±0.393	2.674±0.110
螺内酯样品	20	1.395±0.305	12.753±2.219	0.829±0.331	1.412±0.112	2.627±0.261
	60	1.566±0.277	13.210±1.225	0.792±0.090	1.400±0.114	2.769±0.228
	180	1.307±0.100	14.411±0.958**	0.717±0.036*	1.304±0.122	2.494±0.187
螺内酯对照品	20	1.441±0.108	11.816±0.793	0.699±0.074*	1.329±0.095	2.785±0.186
	60	1.380±0.234	13.702±1.653*	0.781±0.117	1.486±0.103	2.766±0.297
	180	1.298±0.073	14.242±0.874**	0.791±0.096	1.283±0.127	2.467±0.250
组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑	肾上腺	胸腺	附睾	睾丸
阴性对照	—	1.815±0.103	0.052±0.008	0.633±0.082	0.746±0.107	2.610±1.079
螺内酯样品	20	1.983±0.054*	0.052±0.004	0.588±0.071	0.775±0.075	2.922±0.381
	60	1.942±0.039*	0.054±0.007	0.633±0.053	0.725±0.052	2.919±0.242
	180	1.840±0.088	0.054±0.003	0.505±0.051*	0.647±0.075	2.829±0.390
螺内酯对照品	20	1.990±0.166	0.059±0.007	0.611±0.124	0.835±0.106	3.056±0.304
	60	2.108±0.439	0.051±0.005	0.581±0.130	0.714±0.072	2.943±0.255
	180	1.970±0.266	0.050±0.008	0.472±0.233	0.648±0.067	2.788±0.211

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group表 6 螺内酯 ig 给药 30 d 对雌性大鼠脏器质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, g)Table 6 Effect of spironolactone on organ weight of female rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, g)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心	肝	脾	肺	肾
阴性对照	—	0.999±0.145	7.661±0.761	0.570±0.039	1.086±0.054	1.789±0.174
螺内酯样品	20	1.002±0.111	8.733±1.011	0.545±0.045	1.191±0.071*	1.740±0.084
	60	0.953±0.094	9.673±0.667**	0.548±0.049	1.025±0.079	1.828±0.101
	180	1.041±0.104	12.796±1.232**	0.603±0.048	1.114±0.116	1.878±0.167
螺内酯对照品	20	1.002±0.120	8.251±0.325	0.486±0.043*	1.090±0.078	1.640±0.339
	60	0.976±0.127	9.779±1.347*	0.547±0.077	1.114±0.045	1.787±0.116
	180	0.947±0.072	12.109±1.544**	0.590±0.077	1.086±0.099	1.727±0.127
组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑	肾上腺	胸腺	卵巢	子宫
阴性对照	—	1.922±0.171	0.067±0.008	0.495±0.114	0.131±0.003	0.718±0.317
螺内酯样品	20	1.852±0.210	0.066±0.007	0.526±0.150	0.139±0.029	0.607±0.196
	60	1.971±0.206	0.061±0.012	0.427±0.059	0.138±0.028	0.534±0.160
	180	1.949±0.146	0.059±0.009	0.445±0.109	0.110±0.005**	0.500±0.049
螺内酯对照品	20	1.810±0.221	0.067±0.010	0.490±0.026	0.125±0.024	0.655±0.114
	60	2.018±0.161	0.063±0.006	0.482±0.091	0.138±0.033	0.550±0.094
	180	1.926±0.176	0.053±0.010*	0.460±0.074	0.130±0.023	0.702±0.323

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

表 7 螺内酯 ig 给药 30 d 对雄性大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, mg/g)
Table 7 Effect of spironolactone on organ coefficient of male rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, mg/g)

组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心	肝	脾	肺	肾
阴性对照	—	3.966±0.236	34.039±2.484	2.462±0.324	3.468±1.107	7.909±0.598
螺内酯样品	20	4.076±0.870	37.018±4.292	2.402±0.847	4.121±0.202	7.667±0.593
	60	4.650±0.687	39.329±2.934*	2.359±0.254	4.166±0.203	8.240±0.479
	180	4.249±0.303	46.991±4.918**	2.332±0.155	4.232±0.229	8.118±0.709
螺内酯对照品	20	4.194±0.310	34.381±1.979	2.031±0.144*	3.864±0.166	8.112±0.617
	60	3.948±0.494	39.238±2.452*	2.246±0.345	4.276±0.363	7.926±0.420
	180	4.086±0.151	45.029±5.098**	2.498±0.348	4.035±0.288	7.744±0.315
组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑	肾上腺	胸腺	附睾	睾丸
阴性对照	—	5.368±0.460	0.153±0.027	1.865±0.199	2.206±0.337	7.717±3.160
螺内酯样品	20	5.814±0.541	0.152±0.013	1.727±0.268	2.270±0.256	8.574±1.368
	60	5.796±0.331	0.160±0.023	1.890±0.198	2.161±0.161	8.684±0.422
	180	5.988±0.392	0.177±0.022	1.646±0.217	2.099±0.195	9.165±0.979
螺内酯对照品	20	5.805±0.639	0.173±0.024	1.782±0.397	2.431±0.315	8.881±0.671
	60	6.064±1.285	0.146±0.015	1.659±0.309	2.050±0.162	8.454±0.578
	180	6.214±0.880	0.159±0.027	1.484±0.726	2.042±0.200	8.767±0.307

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

表 8 螺内酯 ig 给药 30 d 对雌性大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, mg/g)
Table 8 Effect of spironolactone on organ coefficient of female rats by ig administrated for 30 days ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, mg/g)

组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心	肝	脾	肺	肾
阴性对照	—	4.343±0.548	33.258±1.807	2.484±0.190	4.744±0.487	7.777±0.627
螺内酯样品	20	4.410±0.318	38.434±3.215*	2.404±0.181	5.252±0.307	7.674±0.327
	60	4.237±0.314	43.016±2.101**	2.444±0.252	4.558±0.219	8.137±0.434
	180	4.645±0.496	57.025±5.424**	2.692±0.249	4.952±0.319	8.348±0.234
螺内酯对照品	20	4.526±0.329	37.405±1.636**	2.210±0.287	4.936±0.210	7.432±1.510
	60	4.297±0.503	42.984±4.104**	2.400±0.204	4.920±0.345	7.881±0.519
	180	4.323±0.342	55.251±6.979**	2.694±0.362	4.962±0.493	7.875±0.406
组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑	肾上腺	胸腺	卵巢	子宫
阴性对照	—	8.383±0.934	0.292±0.033	2.137±0.391	0.570±0.046	3.174±1.585
螺内酯样品	20	8.156±0.750	0.296±0.057	2.282±0.500	0.609±0.105	2.672±0.795
	60	8.776±0.950	0.271±0.057	1.910±0.324	0.614±0.126	2.400±0.803
	180	8.717±0.977	0.265±0.047	2.006±0.584	0.489±0.027**	2.224±0.130
螺内酯对照品	20	8.238±1.283	0.303±0.031	2.225±0.197	0.569±0.127	2.952±0.388
	60	8.883±0.327	0.279±0.031	2.112±0.278	0.603±0.109	2.424±0.395
	180	8.780±0.641	0.244±0.050	2.092±0.267	0.593±0.117	3.229±1.581

与对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$
* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs control group

3.7 病理组织学检查

螺内酯样品和螺内酯对照品各剂量组大鼠 ig 给药 30 d 及恢复 15 d, 主要脏器与对照组动物比较均未发现明显由受试药物引起的病理改变。

4 结论

螺内酯样品及对照品 ig 给药 30 d, 主要毒性靶器官为肝脏, 对肝脏的毒性表现在 ALT 升高、肝脏质量和系数升高。对血液系统和代谢的毒性表现在

PLT 升高、PT 异常改变、M 比例降低、K⁺升高、TBIL 降低、CHO 和 TG 的量升高。针对上述毒性提醒临床医生注意血清转氨酶的变化和 K⁺的检测。

参考文献

[1] 张 丽, 刑春燕, 螺内酯治疗心力衰竭的研究进展 [J]. 中国医药卫生, 2005, 6 (6): 89-91
[2] 化学药物长期毒性研究技术指导原则 [S]. 2005.