

## 黄芪桂枝五物汤对小鼠的急性毒性研究

张晓丹<sup>1</sup>, 贾绍华<sup>1,2\*</sup>

1. 哈尔滨商业大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

**摘要:** **目的** 采用最大给药量的方法观察黄芪桂枝五物汤(浸膏)1日内ig给予受试动物后所产生的急性毒性反应,为多次重复给药毒性试验的剂量、可能作用的靶器官和毒性反应等指标的设计及临床剂量设计与观察提供参考依据。**方法** 以受试物最大允许质量浓度(0.6 g/mL)、小鼠最大给药容积(40 mL/kg)1日内ig给药2次,连续观察14 d内有否毒性反应及动物死亡。**结果** 测得黄芪桂枝五物汤(浸膏)最大给药量为48 g/kg(为临床用量的218倍)。在此剂量下未见明显毒性反应,14 d内动物无一死亡,大体解剖未见对脏器的毒性改变。**结论** 在本实验条件下,黄芪桂枝五物汤(浸膏)小鼠ig给药的最大剂量为48 g/kg,未见该剂量对小鼠产生明显的急性毒性。

**关键词:** 黄芪桂枝五物汤; 急性毒性; 最大给药量; 靶器官; 毒性反应

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2011)02-0089-03

## Acute toxicity of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction in mice

ZHANG Xiao-dan<sup>1</sup>, JIA Shao-hua<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmaceutics, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Research Center of Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

**Abstract: Objective** Using the method with maximum amount of administration to observe the acute toxic reaction of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction (extract) after the test animals were ig administered in one day, and to provide the reference for designing the index such as dosage of toxic test for repeated dosing, possibly functional target organ, and toxic reaction, as well as design and observation of clinical dosage. **Methods** Following the criterion of maximum acceptable concentration of test materials (0.6 g/mL) and maximum administration volume of mice (40 mL/kg), the mice were administrated twice per day, and there was no toxic reaction and none of the animals died during the next 14 d. **Results** Measured maximal dosage of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction (extract) was 48 g/kg (218 times dosage more than that of clinical dosage). In this dose, there was no significant toxic reaction, and none of the animals died during 14 d and visceral organ had no changes by gross anatomy. **Conclusion** In the situation of this experiment, the optimized dosage of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction is 48 g/kg to the mice, and the dosage could not produce the obvious acute toxic reaction.

**Key words:** Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; acute toxic; maximum amount of administration; target organ; toxic reaction

黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》篇中,为治疗血痹的专方。临床以肌肤麻木不仁,或疼痛,手足凉,舌质暗淡或青紫,脉微紧或沉细为辨证要点。现代常以本方治疗末梢神经炎、皮炎、肩周炎、血栓闭塞性脉管炎等肢体麻木或酸痛为主症的多种神经、肌肉、血管性病变属气虚血滞,微感风邪证者<sup>[1]</sup>。为了进一步了解其临床用药的安全性,本研究参照《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》的相关规定,在预试验

中未出现动物死亡,无法测出半数致死量(LD<sub>50</sub>)的基础上,改测日最大给药量,以评估本药的急性毒性,为临床安全用药提供依据<sup>[2]</sup>。

### 1 材料和方法

#### 1.1 实验动物

清洁级ICR小鼠40只,雌雄各半,体质量18~22 g,购于哈尔滨市松北区华宇养殖场,动物许可证号:SCXK(黑)2007003。

#### 1.2 受试物

收稿日期: 2010-11-15

作者简介: 张晓丹(1958—),女,教授,研究方向为中药药理。Tel: 13936347060 E-mail: zhangxd@hrbcu.edu.cn

\*通讯作者 贾绍华(1969—),男,副教授,研究方向为中药药理。Tel: 13313608118 E-mail: jsh@hrbcu.edu.cn

黄芪桂枝五物汤浸膏由哈药集团中药二厂提供,批号 100501,成人临床推荐用量为 15.4 g(浸膏)/d,相当于 65 g(生药)/d。依据国家食品药品监督管理局 2005 年 7 月颁发的《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》和黄芪桂枝五物汤(浸膏)小鼠 ig 最大给药浓度、最大给药容积设计给药剂量,将 1.27 g/mL 的黄芪桂枝五物汤(浸膏)按比例稀释,配制成最大质量浓度为 0.6 g/mL 的药液,最大给药体积按小鼠可承受的给药体积(40 mL/kg)给药。

### 1.3 方法

**1.3.1 预试验** 将 20 只小鼠随机分为 2 组,每组 10 只,雌雄各半,禁食 16 h 后 ig 给药。给药组小鼠以最大质量浓度(0.6 g/mL)、ig 给药可承受的最大体积(40 mL/kg) 2 次间隔 6 h 给予黄芪桂枝五物汤(浸膏)。空白组 ig 等量蒸馏水。连续给药 14 d,结果显示全部小鼠存活,未能测出该受试物 LD<sub>50</sub> 值,提示该受试物毒性很低,依据《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》改用最大给药量给药。

**1.3.2 最大给药量的测定** 按动物体质量随机分 2 组(给药组和对照组),每组 20 只,雌雄各半。禁食 16 h 后小鼠 ig 给予受试物最大质量浓度 0.6 g/mL

及最大 ig 给药容积 40 mL/kg,每日 ig 给药 2 次,间隔 6 h。空白组 ig 等量蒸馏水。给药后 4 h 内连续观察,每天上下午各观察 1 次,连续观察 14 d。观察动物体质量、精神状态、毛色、自主活动、呼吸、饮食、二便、口鼻分泌物等一般状态,并详细记录症状出现、恢复及死亡时间。体质量测定:购入日、动物分组时、给药后每隔 1 d 均测定 1 次,动物剖检时测定 1 次。整个试验结束次日动物脱臼处死,进行解剖。剖检时对动物外表、全身各脏器进行肉眼观察。若发现异常则作组织病理学检查<sup>[3]</sup>。

**1.3.3 数据处理** 所有数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,使用 SPSS16.0 进行数据分析。

## 2 结果

### 2.1 对小鼠体质量的影响

各组动物从试验前至试验结束时,未呈现出差异趋势,各受试动物体质量均呈一定程度的增长,说明该受试物 ig 给药后未影响受试动物的生长,结果见表 1、2。

### 2.2 毒性反应

从给药当日直至试验结束,小鼠状态良好,活动和饮食均表现正常,且毛顺光亮,粪便成形,未出现动物死亡情况。

表 1 黄芪桂枝五物汤对雄性小鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction(extract) on body weight in male mice( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分组	体质量/g				
	第 1 天(给药)	第 2 天	第 4 天	第 6 天	第 8 天
对照组	21.49±0.74	23.89±3.10	29.41±1.93	31.53±1.98	33.66±0.95
给药组	21.77±0.21	26.08±1.68	26.63±2.84	27.82±3.53	28.86±2.85
分组	体质量/g				
	第 10 天	第 12 天	第 14 天	第 15 天(解剖)	
对照组	34.08±0.98	34.57±2.32	36.52±1.90	36.77±1.91	
给药组	30.41±1.84	32.38±2.08	33.43±2.37	33.91±2.38	

表 2 黄芪桂枝五物汤对雌性小鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction(extract) on body weight in female mice( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分组	体质量/g				
	第 1 天(给药)	第 2 天	第 4 天	第 6 天	第 8 天
对照组	21.37±0.58	23.88±1.24	26.93±1.41	27.36±1.48	28.21±1.60
给药组	21.52±0.36	22.73±2.27	24.34±3.47	24.85±3.75	25.38±3.93
分组	体质量/g				
	第 10 天	第 12 天	第 14 天	第 15 天(解剖)	
对照组	28.90±1.21	28.94±2.43	29.66±2.01	30.07±1.98	
给药组	28.13±2.85	29.09±3.85	29.62±3.45	30.24±3.35	

### 2.3 对小鼠病理组织学的影响

试验结束次日,所有动物均进行了大体解剖观察,肉眼未发现器官出现体积、颜色、质地等改变。特别观察了脑、心、肝、脾、肺、肾等重要脏器,未见出血、充血、渗出、溃疡、穿孔、炎症,胸腔、腹腔及心包腔均无积液。

### 3 讨论

黄芪桂枝五物汤又名黄芪汤、黄芪五物汤、桂枝五物汤、五物汤,为治疗血痹之常用方剂。具有益气温经、和血通痹功效,主治血痹,以四肢麻木,或身体不仁,微恶风寒、舌淡、脉无力为证治要点。本实验以该方浸膏为受试物,小鼠为受试动物来研究其急性毒性反应。预试验研究表明,采用最大体积、最大给药浓度给药,小鼠未见死亡,故采用最

大给药量进行正式实验。结果表明,黄芪桂枝五物汤(浸膏)ig给以小鼠的最大给药量为48 g/kg。如按临床成人每日口服剂量0.22 g/kg计算,相当于临床拟用日剂量218倍(大于100倍),表明该制剂毒性较低,安全范围大。通过测量体质量、外观观察以及病理剖检均未出现异常情况。根据以上研究,可以认为黄芪桂枝五物汤毒性较小,在临床拟用剂量下比较安全。

### 参考文献

- [1] 李飞. 方剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [2] 中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.

## 全国医院药学(药物安全性)学术会议(第一轮通知)

为减少或避免药物性损害的发生,提高临床安全用药水平,兹定于2011年第三季度在宁夏回族自治区银川市召开“全国医院药学(药物安全性)学术会议”。会议拟邀请知名专家教授作专题报告,并进行学术交流和研讨。现面向全国临床医药卫生专业人员,医药研究工作者、药品监测管理及相关领域人员征文,欢迎踊跃投稿。

### 一、组织单位

主办:中国药学会医院药学专业委员会;承办:《中国医院药学杂志》编辑部;协办:宁夏医科大学附属医院。

### 二、会议时间和地点

时间:2011年第三季度(具体时间见第二轮通知)

地点:宁夏回族自治区银川市

### 三、征文内容

1. 药物的安全性和毒性研究,个体化给药方案,药物的相互作用,药物的体内外监测,药学咨询和药学服务的经验和体会;
2. 药物在临床的应用,合理用药,新药的临床评价和临床观察,药物的配伍,药物的不良反应与分析,药物流行病学;
3. 中西药制剂的制备,药物的质量控制与评价,制剂的改进及改革,药物的配伍稳定性,药物的鉴别;
4. 国外医院药学发展动态,临床药师的培养和继续教育,如何开展适合我国的临床药学,医院药学的学科建设和管理经验。

### 四、征文要求

1. 所有征文均应字迹清楚,数据准确;均应未公开发表。论文书写格式按《中国医院药学杂志》2010年稿约。
2. 请通过发送电子邮件方式进行投稿(E-mail: drgaak@163.com 邮件主题请注明“2011年会议征文”字样),采用word格式,并附作者详细通讯地址、手机等联系方式。
3. 收到您提交的论文后,会议筹备组将回复电子邮件或以其他方式确认。

**联系人:许杰编辑,电话:027-82809190,手机:15972955696**

4. 论文截止日期:2011年5月31日

### 五、其他

1. 所参选论文将刻录成光盘赠送参加会议代表;
2. 论文作者将被授予2011年度中国药学会继续教育1类学分。

中国药学会医院药学专业委员会  
《中国医院药学杂志》编辑部  
2010-11-20