

黄芪桂枝五物汤对大鼠的长期毒性研究

贾绍华^{1,2}, 曲海洋^{2,3}, 赵明春^{2,3}, 张晓丹^{1*}

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

3. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: **目的** 观察黄芪桂枝五物汤(浸膏)长期用药对大鼠所产生的毒性反应。**方法** 连续给药13周, 试验期间对大鼠的外观、行为、体质量以及摄食等各项指标进行观察检测, 并分别于给药结束和恢复期结束进行血液学、血液生化学以及病理组织学检查。**结果** 在黄芪桂枝五物汤(浸膏)给药期间、给药结束后以及恢复期, 大鼠体质量、摄食、血液学、血液生化学和病理组织学等均未见毒理学意义的异常改变。**结论** 在本实验条件下, 黄芪桂枝五物汤(浸膏)24.0 g/(kg·d)(相当于临床拟用日剂量109倍)为无毒反应剂量, 表明该药物具有相当大的安全范围。

关键词: 黄芪桂枝五物汤; 长期毒性; 安全范围

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2011)04-0262-05

Long term toxicity of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on rats

JIA Shao-hua^{1,2}, QU Hai-yang^{2,3}, ZHAO Ming-chun^{2,3}, ZHANG Xiao-dan¹

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

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

3. Engineering Research Center on Natural Anticancer Drugs of Ministry of Education, Harbin 150076, China

Abstract: Objective To observe the toxic reaction of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on rats by long-term drug toxicity. **Methods** During the experiment, certain index of appearance, behavior, weight, and food intake were detected after successive administration for 13 weeks, and then, the hematology, blood-biochemics, and pathohistology in end administration period and recovery period were examined, respectively. **Results** Huangqi Guizhi Wuwu Decoction has no toxicological abnormal changes of weight, food intake, hematology, blood-biochemics, and pathohistology during administration end administration, and convalescent periods. **Conclusion** In the situation of this experiment, 24.0 g/(kg·d) (109 times dosage as much as that of clinical daily dose) of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction is the non-toxic reaction dosage, which indicates that the drug has a sizable margin of safety.

Key words: Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; long-term toxicity; safety margin

黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》, 是治疗中医血痹证的经典方之一。本研究在前期急性毒性实验的基础上^[1], 为进一步了解其临床长期用药安全性, 参照《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》的相关规定^[2], 严格按照SOP规范及实验环境要求, 观察13周重复ig给予黄芪桂枝五物汤(浸膏)对大鼠产生的不良反应, 出现的症状和严重程度, 并提供不良反应的靶器官及其损害的可逆程度, 确定无毒反应剂量, 以评价黄芪桂枝五物汤长期用药的安全性, 为拟定临床试验剂量及观察指标提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级SD大鼠160只, 每组40只, 雌雄各半, 体质量130~150 g, 购于哈尔滨市松北区华宇养殖场, 动物许可证号SCXK(黑)2007003。动物饲养环境: 屏障系统内饲养, 温度20~25℃, 湿度40%~70%, 换气次数为10~20次/h通风, 昼夜明暗交替时间12/12(8:00~20:00采用动物照明控制系统)。

1.2 药物

黄芪桂枝五物汤(浸膏, 哈药集团中药二厂, 批号100501), 成人临床推荐用量为15.4 g(浸膏)/d,

收稿日期: 2011-05-02

作者简介: 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

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

相当于 65 g (生药) /d。

1.3 分组及给药

依据国家食品药品监督管理局2005年7月颁发的《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》以及大鼠灌胃可承受的最大给药体积(每次 20 μ L/g)设计给药剂量,实验分4组,高、中、低3个给药组,给药剂量分别为24.0、6.0、1.5 g/(kg·d)(分别相当于临床拟用日剂量0.22 g/kg的109、27、7倍),对照组,ig给予同体积纯净水。实验前,将1.27 g/mL浸膏按高剂量组浓度加入少量纯净水充分搅拌后,再加纯净水至所要配制的体积作为母液,以母液为基准分别配制中剂量组和低剂量组药液。给药期限定为3个月(13周),恢复期1个月(4周)。

1.4 检测指标

从购入日到恢复期结束,每天两次观察动物的外观体征、行为活动、二便情况;给药期间以及恢复期每周称一次体质量,测一次进水进食量;给药结束和恢复期结束各检测一次血液学及血液生化学,各组分别取一半动物的主要脏器进行肉眼观察、病理检查并计算脏器系数^[3-4]。

1.5 数据处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用SPSS16.0软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 一般检查

在整个给药期和恢复期,各组动物被毛理顺光滑、活动自如,未见步态、嗜睡及震颤等神经反应;呼吸平稳,无呕吐等。给药期捉拿时动物反应正常,眼、鼻、口周围无异常分泌物,皮肤无外伤、肿瘤等;受试物各组摄食、体质量与对照组比较,差异无显著性($P>0.05$),可以认为试药对摄食和体质量无影响(表1、2)。

2.2 血液学检测

给药13周后受试物中、低剂量组红细胞(RBC)数量较正常对照组明显增高,但高剂量组未见升高,未出现剂量依赖关系(表3)。恢复期1个月后受试物中、低剂量组白细胞(WBC)计数较正常组明显增加,但高、中、低剂量组间无剂量依赖关系(表4)。由此说明,血液学检测黄芪桂枝五物汤(浸膏)未产生毒性反应。

2.3 血液生化学检测

给药13周后低剂量组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)与对照组比较显著升高($P<0.05$),但中、高剂量组均在正常参考值范围之内,且无剂量性依赖关系,可以认为该受试物给药13周后对各项血液生化指标没有影响(表5);恢复期结束后各受试组指标与对照组比较,差异无显著性($P>0.05$),可以认为该受试物恢复期结束后对各项血液生化指标没有影响,结果见表6。

表1 黄芪桂枝五物汤对大鼠摄食量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on food intake of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	摄食量/g				
		给药0个月 (n=40)	给药1个月 (n=40)	给药2个月 (n=40)	给药3个月 (n=40)	恢复1个月 (n=20)
对照	—	25.55±2.51	31.66±1.28	31.63±2.35	29.20±2.52	29.67±1.03
黄芪桂枝五物汤	1.5	27.74±1.13	30.55±1.07	30.57±1.64	28.59±2.72	29.67±1.03
	6.0	29.14±0.91	31.24±0.78	31.54±0.60	32.40±1.22	32.95±0.55
	24.0	26.22±0.58	32.58±2.52	31.81±1.52	31.35±1.78	32.64±0.71

表2 黄芪桂枝五物汤对大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on body weight of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	体质量/g				
		给药0个月 (n=40)	给药1个月 (n=40)	给药2个月 (n=40)	给药3个月 (n=40)	恢复1个月 (n=20)
对照	—	151.47±6.45	251.77±21.58	344.93±19.83	411.66±27.96	450.87±19.31
黄芪桂枝五物汤	1.5	155.72±4.73	251.17±20.71	334.86±29.11	425.66±37.39	460.91±24.85
	6.0	154.03±4.51	262.02±15.08	340.03±21.07	402.55±24.31	454.54±34.63
	24.0	149.47±5.83	267.54±28.47	352.20±17.41	410.22±23.55	445.43±15.53

表3 黄芪桂枝五物汤给药13周结束对大鼠血液学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on hematology of rats after 13week administration ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	RBC/(10 ¹² ·L ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	HCT/%	PLT/(10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照	—	8.49±2.89	8.21±1.26	166.60±11.47	47.83±3.04	1 120.40±114.59
黄芪桂枝	1.5	8.21±3.63	9.21±0.58*	167.00±6.91	47.89±9.91	1 035.40±216.11
五物汤	6.0	8.99±1.72	9.30±0.41*	167.70±7.27	50.25±1.71	1 027.30±186.45
	24.0	8.58±3.57	8.18±0.47	154.50±48.68	50.30±1.91	1 020.70±109.33
组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g·L ⁻¹)	NE/%	LY/%
对照	—	52.00±1.23	17.86±0.56	343.90±5.38	11.24±3.55	81.56±4.29
黄芪桂枝	1.5	53.07±1.82	18.49±0.71	339.20±2.35	14.74±8.57	75.51±13.72
五物汤	6.0	52.98±1.92	18.10±0.64	338.10±8.27	13.46±4.86	81.48±4.82
	24.0	53.82±1.84	18.54±0.68	340.30±6.15	12.64±5.18	73.45±25.96
组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	MO/%	EO/%	BA/%	RET/%	PT/s
对照	—	4.69±1.63	0.73±0.70	0.04±0.00	0.37±0.24	24.80±2.26
黄芪桂枝	1.5	4.53±2.24	0.68±1.35	0.04±0.00	0.34±0.19	23.03±0.81
五物汤	6.0	4.16±1.19	0.55±0.47	0.04±0.00	0.35±0.15	21.51±1.27
	24.0	2.16±1.30	0.69±0.36	0.04±0.00	0.33±0.13	24.75±1.24

表4 黄芪桂枝五物汤在恢复期对大鼠血液学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on hematology of rats in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	RBC/(10 ¹² ·L ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	HCT/%	PLT/(10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照	—	8.14±1.41	8.80±0.38	152.10±5.82	43.72±1.58	1 328.60±198.89
黄芪桂枝	1.5	8.76±3.44*	8.02±2.85	136.00±48.16	38.26±13.55	1 261.10±465.93
五物汤	6.0	8.88±4.55*	8.81±0.27	154.50±5.80	44.11±1.87	1 402.40±37.26
	24.0	8.75±0.82*	8.89±0.33	156.80±3.43	45.12±1.86	1 189.40±390.95
组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g·L ⁻¹)	NE/%	LY/%
对照	—	51.08±1.67	17.72±0.59	346.00±3.30	20.36±9.70	72.01±8.70
黄芪桂枝	1.5	43.46±15.50	15.37±5.43	314.90±110.81	19.26±7.81	74.22±32.89
五物汤	6.0	50.82±1.34	17.77±0.66	346.30±4.81	17.56±4.33	79.34±6.62
	24.0	51.55±1.88	17.70±0.54	339.30±6.02	18.53±6.65	79.24±8.28
组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	MO/%	EO/%	BA/%	RET/%	PT/s
对照	—	3.12±1.86	1.67±0.77	0.04±0.00	0.43±0.52	20.84±2.58
黄芪桂枝	1.5	2.81±2.09	1.55±0.67	0.04±0.01	0.46±1.31	17.65±2.23
五物汤	6.0	2.62±1.92	1.52±0.30	0.04±0.00	0.41±0.45	20.53±1.25
	24.0	3.24±3.57	1.93±0.21	0.04±0.00	0.52±0.26	19.84±3.28

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

2.4 病理组织学检查

通过给药末期及恢复期后24 h处死的动物病理组织学检查发现,受试物各组脏器质量及计算所得脏器系数均在正常范围之内波动(表7、8),与同期对照组比较,差异无显著性($P > 0.05$);肉眼观察给药末期和恢复期部分各组少数例肝、肾脏出现不同程度的充血现象。显微镜下病理学检查发现部分各组少数例肝、肾脏有轻度的炎症、充血和变性

等病理变化,但这种有改变的动物脏器散在分布于各组,无统计学意义和量效规律,与药物毒性无关(表9、10)。

3 讨论

长期毒性试验是新药非临床安全性评价的主要内容,是新药审评的重点内容之一。黄芪桂枝五物汤为治疗血痹的经典名方之一,由黄芪、芍药、桂枝、生姜和大枣五味中药组成,且无单独不良反应,

表 5 黄芪桂枝五物汤给药 13 周结束大鼠血液生化学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on blood-biochemics of rats after 13week administration ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	T-BIL/(μmol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
对照组	—	0.23±0.14	28.56±1.37	84.40±33.80	206.10± 49.65	92.60±12.14
黄芪桂枝	1.5	0.27±0.21	30.70±1.48	102.30±25.46*	279.90± 36.49*	121.10±25.54*
五物汤	6.0	0.35±0.18	30.51±1.00	80.70±11.32	186.30±100.95	90.70±15.54
	24.0	0.25±0.14	30.59±1.00	84.90±11.27	172.90± 37.42	101.00± 4.69
组 别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	Crea/(μmol·L ⁻¹)	GLU/(mmol·L ⁻¹)	K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	Na ⁺ /(mmol·L ⁻¹)
对照组	—	1 632.20±1 113.03	40.79±6.72	9.67±0.66	7.48±0.60	141.90±0.99
黄芪桂枝	1.5	1 447.10± 223.58	35.60±3.35	9.25±3.06	8.57±1.83	141.50±1.35
五物汤	6.0	1 549.30± 239.10	31.48±4.18	8.48±1.02	7.55±0.71	142.20±1.32
	24.0	1 536.20± 267.73	36.87±4.09	9.81±3.33	7.65±1.20	141.80±0.92
组 别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	Cl ⁻ /(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	CHO/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)
对照组	—	101.80±1.32	0.54±0.17	1.50±0.29	6.15±0.46	55.35±3.14
黄芪桂枝	1.5	100.20±1.75	0.66±0.27	1.31±0.07	5.19±0.80	58.74±4.00
五物汤	6.0	100.60±1.35	0.51±0.09	1.41±0.19	6.21±0.61	60.49±4.31
	24.0	100.70±1.89	0.49±0.24	1.21±0.14	5.99±0.69	58.95±3.33

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表 6 黄芪桂枝五物汤对恢复期大鼠血液生化学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on blood-biochemics of rats in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	T-BIL/(μmol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
对照组	—	0.23±0.13	30.17±1.70	41.90±15.95	142.90±29.71	110.50±15.62
黄芪桂枝	1.5	0.30±0.19	30.29±1.56	42.60±21.33	143.20±41.11	117.80±30.31
五物汤	6.0	0.27±0.18	31.48±0.97	39.70±24.53	139.20±26.67	101.50±14.99
	24.0	0.36±0.29	30.42±1.01	39.10±29.75	153.40±84.63	117.50±15.58
组 别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	Crea/(μmol·L ⁻¹)	GLU/(mmol·L ⁻¹)	K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	Na ⁺ /(mmol·L ⁻¹)
对照组	—	872.60±167.26	36.37±7.14	8.13±3.57	7.31±0.98	141.40± 0.97
黄芪桂枝	1.5	937.80±170.69	31.08±3.84	8.64±2.43	6.70±0.64	141.60± 0.97
五物汤	6.0	917.80±142.74	34.79±3.63	7.83±1.70	6.65±1.84	134.20±22.22
	24.0	898.30±176.30	31.31±1.22	7.98±1.73	7.39±0.97	141.10± 0.88
组 别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	Cl ⁻ /(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	CHO/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)
对照组	—	102.50±0.53	0.31±0.19	1.77±0.31	5.59±1.22	58.43±5.63
黄芪桂枝	1.5	101.60±0.97	0.42±0.16	1.73±0.32	6.01±1.05	57.10±2.58
五物汤	6.0	96.30±16.64	0.35±0.07	1.69±0.19	5.15±0.82	62.11±2.47
	24.0	101.60±0.84	0.33±0.22	1.76±0.14	4.90±0.56	58.80±3.34

五药合用具有调养荣卫、祛风散邪、益气温经、和血通痹之功效。

本实验通过该受试药对大鼠毒理实验性的研究,为其在临床长期使用的安全性,为拟定临床试验剂量及观察指标提供参考。实验研究主要从一般检查(摄食、体质量、活动、二便等)、血液学检查、血液生化学检查、主要脏器质量及计算脏器系数、主要脏器病理形态 5 个方面评价黄芪桂枝五物汤

(浸膏)的长期毒性反应。在所检测的各项指标中:①各组动物摄食正常,未出现与给药浓度相对应的差异变化趋势,停药后,各组动物摄食量未见延迟性变化;②对动物体质量无影响,受试物各组与正常对照组体质量增长相近;③血液学检查表明,给药 13 周后受试物中、低剂量组 RBC 水平较正常对照组明显增高,但高剂量组未见升高,未出现剂量依赖关系。恢复期一个月后受试物中、低剂量组

表7 黄芪桂枝五物汤给药13周结束大鼠主要脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 7 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on organ index of rats after 13week administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	脏器系数/(g·kg ⁻¹)									
		脑	心	肝	脾	肺	肾	肾上腺	胸腺	睾丸和附睾	子宫和卵巢
对照	—	4.4±0.3	2.9±0.3	26.7±1.6	1.7±0.1	3.2±0.3	6.2±0.3	0.2±0.0	0.8±0.2	10.9±1.2	3.0±0.8
黄芪桂枝	1.5	4.6±0.5	3.1±0.3	25.6±1.6	1.7±0.2	3.3±0.3	6.5±0.5	0.2±0.0	0.8±0.2	10.9±0.9	6.9±0.9
五物汤	6.0	4.1±1.5	3.0±1.1	23.0±8.1	1.4±0.5	2.8±1.0	6.3±2.2	0.1±0.0	0.7±0.3	9.5±3.4	3.9±2.0
	24.0	4.6±0.3	3.1±0.4	26.2±2.0	1.6±0.2	3.1±0.2	6.6±0.8	0.2±0.0	0.8±0.2	10.8±1.0	3.2±1.4

表8 黄芪桂枝五物汤对恢复期大鼠主要脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 8 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on organ index of rats in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	脏器系数/(g·kg ⁻¹)									
		脑	心	肝	脾	肺	肾	肾上腺	胸腺	睾丸和附睾	子宫和卵巢
对照	—	4.3±0.3	3.0±0.2	25.5±2.1	1.5±0.3	3.0±0.3	5.9±0.9	0.1±0.0	0.7±0.1	9.9±0.9	3.7±2.0
黄芪桂枝	1.5	4.4±0.5	3.1±0.3	24.8±1.7	1.5±0.2	2.9±0.2	6.3±0.4	0.1±0.0	0.6±0.2	9.8±1.0	2.9±1.0
五物汤	6.0	4.4±0.5	2.9±0.6	24.2±3.1	1.4±0.3	2.8±0.4	6.2±1.0	0.1±0.0	0.7±0.2	9.9±1.5	3.6±1.7
	24.0	4.3±0.4	3.0±0.3	24.9±1.5	1.4±0.1	3.0±0.4	6.3±0.4	0.1±0.0	0.6±0.1	9.5±1.4	3.3±1.7

表9 黄芪桂枝五物汤给药13周结束对主要脏器病变情况的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 9 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on pathological changes of organs after 13week administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	肝细胞小 灶性坏死	肝汇管区 炎细胞浸润	肾间质炎 细胞浸润	肾盂扩张 皮质萎缩
对照	—	1	1	1	0
黄芪桂枝	1.5	1	2	1	0
五物汤	6.0	1	0	3	0
	24.0	2	0	0	0

表10 黄芪桂枝五物汤对恢复期结束主要脏器病变的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 10 Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on pathological changes of organs in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	肝细胞小 灶性坏死	肝汇管区 炎细胞浸润	肾间质炎 细胞浸润	肾盂扩张 皮质萎缩
对照	—	0	0	0	0
黄芪桂枝	1.5	0	0	0	0
五物汤	6.0	0	0	1	0
	24.0	1	0	1	1

WBC 计数较正常组明显增加,但高、中、低剂量组间无剂量依赖关系。④血液生化学检查表明,给

药13周后低剂量组ALT、AST、ALP与对照组比较明显升高,但中、高剂量组均在正常参考值范围之内,且无剂量性依赖关系,可以认为该受试物给药13周后对各项血液生化指标没有影响;恢复期结束后对各项血液生化指标没有影响。⑤病理组织学检查表明,受试物各组脏器质量及脏器系数均在正常范围之内波动;肉眼观察给药末期和恢复期部分各组少数例肝、肾脏出现不同程度的充血现象,这与取材方法有关。显微镜下病理学检查发现部分组少数例肝、肾脏有轻度的炎症、充血和变性等病理变化,但这种有改变的动物脏器散在分布于各组,无统计学意义和量效规律,与药物毒性无关。

综上所述,在本试验条件下黄芪桂枝五物汤(浸膏)应用拟用临床剂量(0.22 g/kg)的109、27、7倍均未出现毒性改变,长期应用本品是安全的。

参考文献

- [1] 张晓丹, 贾绍华. 黄芪桂枝五物汤对小鼠的急性毒性研究 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 89-91.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则 [Z]. 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.
- [4] 范玉明, 张舒. 毒理学安全性评价标准操作规程指南 [M]. 成都: 电子科技大学出版社, 2009.