

补血益母丸哺乳期暴露对大鼠亲代和子代发育毒性的研究

唐桂毅¹, 张海娇¹, 温 和¹, 龚 云^{2*}, 任 萌¹, 张建军¹, 张 鹏², 凌勇根², 刘 妍^{1*}

1. 天津药物研究院 新药评价有限公司, 天津 300301

2. 株洲千金药业股份有限公司, 湖南 株洲 412003

摘要: 目的 观察补血益母丸对哺乳期的亲代母鼠及子代生长发育的影响, 探讨其安全性。方法 妊娠大鼠100只, 随机分为4组, 即对照组(去离子水)和补血益母丸低、中、高剂量(3.8、11.4、34.2 g生药/kg)组, 每组25只。F₀母鼠于哺乳期第0天开始ig给药, 连续给药至哺乳期结束, 每日1次。F₀母鼠观察一般状况、体质量、摄食量、分娩及哺乳情况; F₁代大鼠观察仔鼠的外观、体质量、生理发育、神经反射、行为及生殖功能等。**结果** 未发现补血益母丸对F₀母鼠哺乳期以及胚胎和F₁代大鼠生长发育有明显毒性和干扰作用。**结论** 补血益母丸对F₀代母鼠哺乳期及F₁子代均无明显毒性, 未见毒性反应的剂量(NOAE)为34.2 g生药/kg, 相当于临床人用剂量的53倍。

关键词: 补血益母丸; 哺乳期暴露; 毒性; 大鼠

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)07-1294-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.014

Toxicity of lactation exposure to Buxue Yimu Pills on maternal rats and their offsprings

TANG Guiyi¹, ZHANG Haijiao¹, WEN He¹, GONG Yun², REN Meng¹, ZHANG Jianjun¹, ZHANG Peng², LING Yonggen², LIU Yan¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Zhuzhou Qianjin Pharmaceutical Co., Ltd, Zhuzhou 412003, China

Abstract: **Objective** To observe the toxic effects of Buxue Yimu Pills on maternal rats during lactation period, the growth and development of their offsprings to determine its safety. **Methods** A total of 100 pregnant rats were divided into the following 4 groups: control group (deionized water), low, medium, and high dose (3.8, 11.4, and 34.2 g crude drug/kg) group of Buxue Yimu Pills, with 25 female rats in each group. Female rats were administered by intragastric method one time everyday from day 0 of lactation through weaning. F₀ pregnant rats were observed for body weight, food intake, childbirth and lactation. The appearance, body weight, physiological development, nerve reflex, behavior and fertility detected were observed in F₁ rats as well. **Results** No distinct toxicological nor interference effects were observed in the study of lactational rats, embryos they gestated and their F₁ offsprings. **Conclusion** Buxue Yimu Pills showed no obvious toxicity effect on the indexes of F₀ and F₁. The no toxic dose of Buxue Yimu Pills is 34.2 g crude drug/kg, which is 53 times the clinical dose.

Key words: Buxue Yimu Pills; lactation exposure; toxicity; rats

补血益母丸是我国历代医药学家经过千百年医疗实践创造、总结的有效方剂的精华, 其作为国家中药保护品种的非处方药, 临床功能主治为补益气血、祛瘀生新、气血两虚兼血瘀证产后腹痛。补血益母丸由当归、黄芪、阿胶、益母草和陈皮五味中

药组成, 是综合古方“当归补血汤”处方精要得来, 方中当归味甘、辛、苦, 性温, 归心、肝、脾经, 功擅养血调经、和血止痛, 为方中君药。黄芪, 性温味甘, 归脾、胃、肺、肾经, 益大补中气, 益元气而通调血脉; 阿胶性味甘、平, 归肺、肝、肾经, 功能滋阴补血,

收稿日期: 2020-01-18

第一作者: 唐桂毅(1985—), 女, 硕士, 主要从事新药临床前安全性评价研究。E-mail: tanggy@tjipr.com

*通信作者: 刘 妍(1973—), 女, 硕士, 研究员, 主要从事新药临床前安全性评价研究。E-mail: liuy8@tjipr.com

龚 云(1969—), 男, 本科, 高级工程师, 主要从事天然药物化学研究。E-mail: gongyun2002@126.com

二者益气养血,能增强君药之功用,故为臣药。益母草活血、止血而不留瘀,瘀去则新血易生;陈皮理气,健脾以助运化,两药共为方中佐药。诸药配伍,有补益气血、祛瘀生新之功效^[1]。

补血益母丸在治疗产后腹痛方面疗效显著,安全性较好,在临床上已应用多年。虽然补血益母丸临床应用过程中未出现相关不良反应的报道,但目前尚不明确其对哺乳期及子代生长发育是否具有影响,为了明确哺乳期妇女应用本品的安全性,本试验通过在母鼠哺乳期给予不同剂量的补血益母丸,探讨其对亲代和子代的影响,以期该产品在临床合理应用的安全性提供参考依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级健康SD大鼠(9周龄),引进时雌鼠体质量180~211 g;雄鼠体质量259~288 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。动物饲养于天津药物研究院新药评价有限公司动物实验楼(屏障环境),温度20~26℃,相对湿度40%~70%,换气次数≥15次全新风/h,12 h明/12 h暗交替光照,标准饮食,自由饮水。

1.2 药物及剂量设计

补血益母丸(株洲千金药业股份有限公司,批号20180907,规格12 g×10袋,3.037 8 g生药/g粉)。

本供试品临床用法为1次12 g,1日2次,即24 g丸/(人·d),以成人体质量60 kg计算,临床用量为0.4 g丸/(kg·d)。根据1 g补血益母丸粉末(不含辅料)=1.923 g补血益母丸、每克粉末含3.037 8 g生药计算,临床用量为0.63 g生药/(kg·d),采用Meeh-Rubner氏公式折算,大鼠的等效剂量为3.62 g生药/(kg·d)。

本试验共设4组,对照组(去离子水)、补血益母丸低、中、高剂量(3.8、11.4、34.2 g生药/kg)。

1.3 主要试剂

M199培养基(Gibco公司,批号2005129);牛血清白蛋白五组分(Beijing Solarbio Science & Technology Co., Ltd,批号929F056);伊红(北京化工厂,批号2005129);无水乙醇(天津市化学试剂供销公司第二分公司,批号180713)。

1.4 主要仪器

电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);YZ6E检眼镜(苏州六六视觉科技股份有限公司);ZH-YLS-1C小动物自主活动记录仪(安徽正华生物仪器设备有限公司);ZH-DSX大鼠Y型迷

宫(安徽正华生物仪器设备有限公司);0-150/0.01 mm数显式游标卡尺(世达工具(上海)有限公司);SZ-ST实体显微镜(日本Olympus公司);DY89-1电动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司);SHHW21三用电热恒温水箱(天津市泰斯特仪器有限公司);TOX IVOS精子分析仪(Hamilton Thorne Inc.);BH-2普通光学显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药

F₀雌雄大鼠适应性饲养10 d,于适应期最后1 d下午按照雄:雌1:1合笼,次日8:30时左右开始检查交配情况,有阴栓和/或精子的雌鼠判定为交配成功,并确定为妊娠0 d(Gestation Day 0, GD₀)。将当日交配成功的雌鼠按照体质量随机区组法随机分入对照组(去离子水)及补血益母丸低、中、高剂量组内,当每组交配成功雌鼠达到25只时停止交配。所有F₀亲代母鼠自然分娩并将其子代饲养至哺乳第21天(Lactation Day 21, LD21)。给药周期设定在F₀亲代母鼠哺乳第0至21(离乳日)天。给药途径为ig,每天给药1次。各剂量组给药体积均为15 mL/kg。

2.2 观察指标

2.2.1 F₀母鼠 F₀亲代母鼠每天至少观察1次外观、行为和存活等情况,妊娠第21天至分娩日,每天上下午各观察1次分娩情况,哺乳期要观察哺乳情况。F₀亲代母鼠在哺乳期0、4、7、10、14、17、21 d及剖检日称质量,哺乳期内每周称量1次24 h摄食量。LD21次日母鼠安乐死后解剖检查各脏器是否有异常,特别是生殖器官有无器质性病变。

2.2.2 仔鼠 检查F₁代仔鼠的外观畸形、行为活动、吃奶情况、体质量、性别比例、出生存活(数)率、哺乳期成活(数)率、体格发育、感觉和反射功能发育指标、自主活动仪测定自主活动功能、Y型迷宫测定学习和记忆能力等;F₁代大鼠性成熟后,在避免同窝异性交配的情况下,各剂量组雌雄大鼠1:1合笼交配,交配结束后,雄鼠择日安乐死后剖检,孕鼠继续饲养至妊娠15~17 d剖检,检查F₁代雄鼠的交配率、受孕率、睾丸和附睾质量、睾丸横径和精子分析,包括精子计数、精子活力检测和精子形态检查,其中精子活力主要检查活动精子率、前进精子率、经线速率(VAP)、前向活动速率(VSL)、轨迹速度(VCL)、精子头侧向移位(ALH)、鞭打频率(BCF)、前向性(STR)、直线性(LIN);检查雌鼠的交配率、受孕率、黄体数、着床数、活胎数、着床前后

丢失率、吸收胎率等生殖功能指标。

2.3 数据统计与分析

所有数据用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若方差齐时, 采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 进行多组之间的比较, 如差异显著, 采用 Dunnett-t 检验进行给药组和对照组之间的比较; 若方差不齐或数据呈现非正态分布时, 采用 Kruskal-Wallis 检验进行多组之间的比较, 如差异显著, 进一步进行给药组和对照组之间的比较; 计数资料采用卡方检验或非参数检验进行统计分析。

3 结果

3.1 一般观察

F_0 各组母鼠妊娠期和哺乳期内均未见明显异常

表现。

F_1 代中剂量组 1 只雌鼠在出生后 30 d (PND30) 死亡, 剖检未见任何异常, 分析认为与受试药物无关, 其他离乳后大鼠均未见异常。

F_1 子代 PND0~4, 各组均有仔鼠死亡, 因无明显的剂量相关性, 因此排除与受试药物有关的可能; PND5~21 仔鼠无死亡。结果见表 1。

F_1 子代除个别有皮下出血症状, 且隔日即消失外, 未发现异常情况。PND1~21, 存活仔鼠外观、行为活动和吃奶情况等均正常。

3.2 大鼠体质量的变化

F_0 哺乳期各给药组体质量与对照组比较, 未见明显差别。 F_1 子代各给药组大鼠体质量与对照组比较, 未见明显差别。结果见图 1。

表 1 F_1 子代出生后第 0~4 日存活情况

Table 1 Survivals of F_1 offsprings on days 0~4 after birth

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	PND0				PND4(剔除前)			
		活仔数	平均活仔数	存活率/%	死仔数/%	活仔数	平均活仔数	存活率/%	死仔数/%
对照	—	293	13.3±2.7	99.59±1.94	1(0.41)	291	13.2±2.7	99.27±2.36	2(0.73)
补血益母丸	3.8	308	14.0±3.0	98.63±3.70	4(1.37)	306	13.9±3.0	99.44±1.81	2(0.56)
母丸	11.4	259	13.0±2.3	99.58±1.86	1(0.42)	255	12.8±2.4	98.25±3.70	4(1.75)
	34.2	300	13.6±2.3	98.39±4.29	6(1.61)	297	13.5±2.4	98.82±3.07	3(1.18)

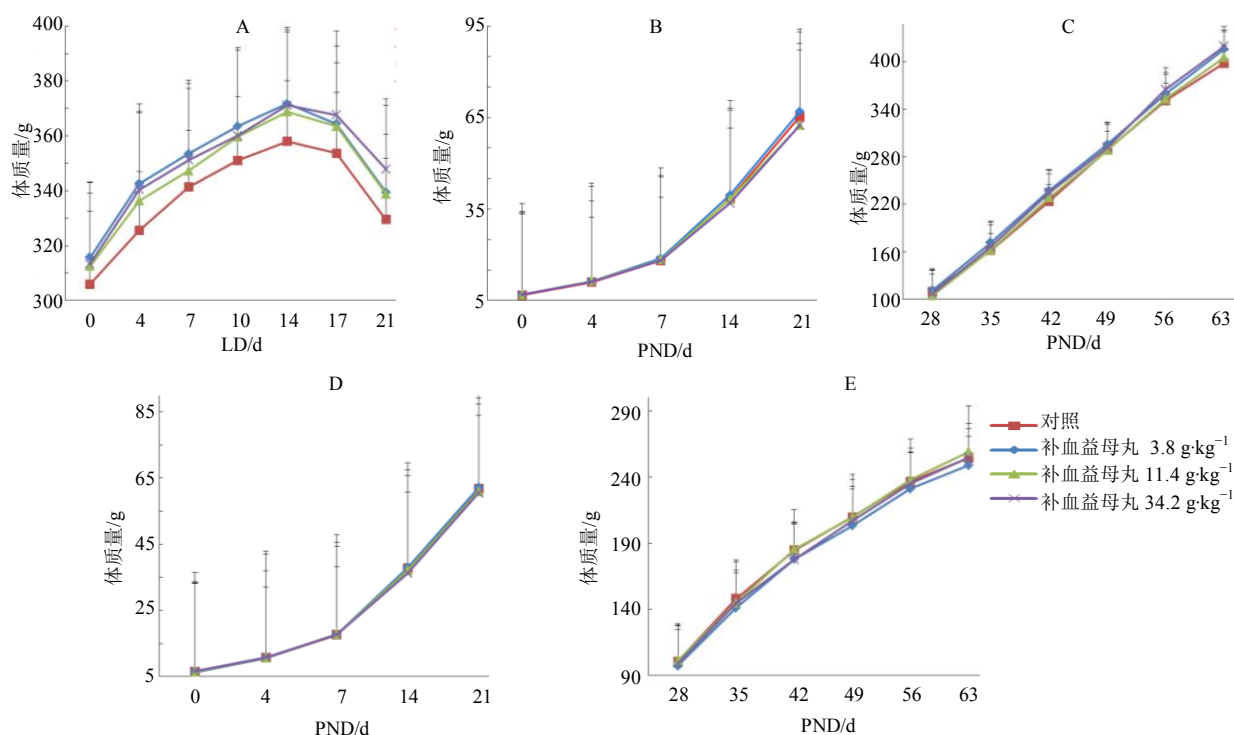
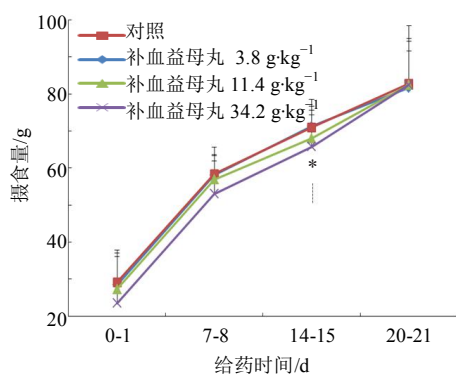


图 1 补血益母丸对 F_0 亲代母鼠哺乳期 (A)、离乳前 F_1 子代雄鼠 (B)、离乳后 F_1 子代雄鼠 (C)、离乳前 F_1 子代雌鼠 (D)、离乳后 F_1 子代雌鼠 (E) 体质量的影响

Fig. 1 Effects of Buxue Yimu Pills on body weight of F_0 maternal rats during lactation (A), F_1 male rats before weaning (B), F_1 male rats after weaning (C), F_1 female rats before weaning (D), F_1 female rats after weaning (E)

3.3 大鼠摄食量的变化

哺乳第14天高剂量组母鼠24 h摄食量与对照组比较明显偏低,统计学差异显著($P < 0.05$)。由于降低幅度不大,且此前及此后摄食量均正常,因此排除受试药物影响的可能。具体结果见图2。



与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

图2 补血益母丸对 F_0 亲代母鼠哺乳期摄食量的影响

Fig. 2 Effects of Buxue Yimu Pills on food intake of F_0 maternal rats during lactation period

3.4 体格发育检查

F_1 子代给药组仔鼠耳廓分离、门齿萌生、腹部出毛、睁眼、包皮分离和阴道开口达标情况与对照组比较,未见明显差别。具体结果见表2。

3.5 感觉和反射功能发育检查

F_1 子代给药组雌雄大鼠平面翻正、断崖回避、听觉惊愕、空中翻正和瞳孔反射指标检查结果与对照组比较,未见明显差别。具体结果见表3。

3.6 自主活动

F_1 子代给药组雌雄大鼠检测10 min的自主活动次数,与对照组比较无明显差别。具体结果见表4。

3.7 学习和记忆能力检查

F_1 子代低剂量组雄鼠24 h后测试正确率明显偏低,与对照组比较统计学差异显著($P < 0.05$)。该结果无明显剂量相关性,因此排除受试药物影响的可能。具体结果见表5。

3.8 生殖能力检查

F_1 亲代给药组大鼠生殖能力各项指标与对照组比较均无明显差别。具体结果见表6。

3.9 精子分析

高剂量组雄鼠精子运动参数STR略高于对照组,虽统计学差异显著,但偏高幅度不大,考虑与受试药物无关。具体结果见表7。

3.10 解剖检查

F_1 亲代雄鼠对照组1只右侧睾丸和附睾小,中剂量1只双侧睾丸和附睾小,高剂量1只右侧睾丸和附睾小。上述病变发生率低,且无明显的剂量相

表2 补血益母丸对 F_1 子代生理发育指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of Buxue Yimu Pills on physiological development of F_1 offsprings($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	耳廓分离达标率/%			门齿萌生达标率/%		
		窝数	PND3	PND4	窝数	PND11	PND13
对照	—	22	90.3±24.2	98.9±3.7	22	39.8±29.0	97.7±6.3
补血益母丸	3.8	22	96.6±10.4	98.9±5.3	22	47.0±30.0	98.3±5.8
	11.4	20	87.3±30.0	99.6±1.6	20	45.0±26.7	97.5±5.1
	34.2	22	98.3±3.3	100.0±0.0	22	55.7±27.2	100.0±0.0
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	腹部出毛达标率/%			睁眼达标率/%		
		窝数	PND14		窝数	PND13	PND15
对照	—	22	100.0±0.0		22	18.2±21.7	94.3±17.1
补血益母丸	3.8	22	100.0±0.0		22	20.9±26.5	97.7±10.7
	11.4	20	100.0±0.0		20	16.3±25.4	13.1±22.0
	34.2	22	100.0±0.0		22	90.6±23.6	98.3±8.0
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	包皮分离			阴道开口		
		n/只	达标日(PND)/d	达标时体质量/g	n/只	达标日(PND)/d	达标时体质量/g
对照	—	24	46.0±3.7	263.3±33.0	24	33.1±1.4	135.1±10.9
补血益母丸	3.8	24	44.9±3.5	260.2±22.8	24	33.4±1.7	129.5±16.4
	11.4	24	45.4±3.5	257.0±33.2	24	34.3±2.2	142.7±19.3
	34.2	24	45.1±2.6	262.4±29.9	24	33.5±2.0	135.0±19.9

表3 补血益母丸对F₁子代感觉和反射功能指标的影响Table 3 Effects of Buxue Yimu Pills on feeling and reflection function of F₁ offsprings

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	n/ 性 只 别	平面翻正时间/s		断崖回避分数		听觉惊愕达标率/%		空中翻正达标率/%		瞳孔反射达标 率/%
			PND5	PND7	PND5	PND8	PND12	PND18	PND14	PND19	PND20
对照	—	22 雄	7.6±4.7	2.9±2.5	2.4±0.7	3.0±0.0	17/22(77.3)	22/22(100.0)	7/22(31.8)	22/22(100.0)	22/22(100.0)
补血益 母丸	3.8	22 性	7.6±5.2	2.7±2.3	2.3±0.6	3.0±0.0	19/22(86.4)	22/22(100.0)	2/22(9.1)	22/22(100.0)	22/22(100.0)
	11.4	19	10.7±12.2	5.0±11.1	2.2±0.5	2.9±0.2	14/19(73.7)	19/19(100.0)	3/19(15.8)	19/19(100.0)	19/19(100.0)
	34.2	22	9.5±8.5	2.6±2.5	2.5±0.6	2.9±0.3	17/22(77.3)	22/22(100.0)	5/22(22.7)	22/22(100.0)	22/22(100.0)

组别	剂量/(g· kg ⁻¹)	n/ 性 只 别	平面翻正时间/s		断崖回避分数		听觉惊愕达标率/%		空中翻正达标率/%		瞳孔反射达标 率/%
			PND5	PND7	PND5	PND8	PND12	PND18	PND14	PND19	PND20
对照	—	22	PND5	PND7	2.4±0.7	3.0±0.0	17/22(77.3)	22/22(100.0)	7/22(31.8)	22/22(100.0)	22/22(100.0)
补血益 母丸	3.8	22 雌	7.6±4.7	2.9±2.5	2.3±0.6	3.0±0.0	19/22(86.4)	22/22(100.0)	2/22(9.1)	22/22(100.0)	22/22(100.0)
	11.4	20 性	7.6±5.2	2.7±2.3	2.2±0.5	2.9±0.2	14/19(73.7)	19/19(100.0)	3/19(15.8)	19/19(100.0)	19/19(100.0)
	34.2	22	10.7±12.2	5.0±11.1	2.5±0.6	2.9±0.3	17/22(77.3)	22/22(100.0)	5/22(22.7)	22/22(100.0)	22/22(100.0)

表4 补血益母丸对F₁子代自主活动的影响($\bar{x} \pm s$)Table 4 Effects of Buxue Yimu Pills on spontaneous activities of F₁ offsprings($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	性别	活动次数	性别	活动次数
对照	—	雄性	162.5±50.1	雌性	154.8±41.7
补血益母丸	3.8	(n=10)	132.1±58.8	(n=9)	154.5±46.0
	11.4		133.4±58.2		122.9±63.2
	34.2		165.9±46.3		168.7±62.4

表5 补血益母丸对F₁子代学习和记忆能力的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 5 Effects of Buxue Yimu Pills on learning and memory ability of F₁ offsprings($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	性别	正确率/%		性别	正确率/%	
			初次测试	24 h后测试		初次测试	24 h后测试
对照	—	雄性	72.7±15.5	76.7±14.8	雌性	64.0±23.6	75.3±21.8
补血益母丸	3.8		54.0±20.5	53.3±14.7*		59.3±29.1	52.0±20.1
	11.4		62.0±14.4	72.7±21.9		67.3±19.5	78.7±11.2
	34.2		64.0±21.6	74.0±14.2		52.0±30.3	64.0±30.5

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

关性,分析认为与受试药物无关。

F₁亲代给药组雄鼠睾丸和附睾绝对质量和相对质量、睾丸横径与对照组比较无明显差异。具体结果见表8。

4 讨论

补血益母丸对F₀亲代母鼠哺乳期的一般状态、体质量、体质量增长、摄食量和子代的存活均无明显影响,解剖检查未见异常病变。

补血益母丸对F₁子代的外观、存活、性别、体质量、体质量增长、体格发育、感觉和反射功能发育、

自主活动、学习和记忆能力、生殖能力、精子质量、睾丸和附睾质量、睾丸横径均无明显影响,解剖检查未见与受试药物有关的异常病变。

以上结果表明,在本试验条件下,母鼠从哺乳第0至21日(子代离乳时)经ig给予3.8、11.4和34.2 g生药/kg补血益母丸,对F₀代哺乳期及F₁子代均无明显毒性,NOAEL均为34.2 g生药/kg,相当于临床人用剂量的53倍(按体质量计算)。

目前临床研究多将补血益母丸用于产后恢复及药流后遗症等,而产后哺乳期女性气血两亏、阳

表6 补血益母丸对F₁亲代大鼠生殖能力的影响

Table 6 Effects of Buxue Yimu Pills on fertility of F₁ maternal rats

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	性别	合笼天数	合笼动物数	交配成功动物数	妊娠动物数	交配率 n/n(%)	受孕率 n/n(%)
对照	—	雌性	3.1±1.3	24	24	24	24/24(100.0)	24/24(100.0)
补血益母丸	3.8		2.7±1.2	24	24	24	24/24(100.0)	24/24(100.0)
	11.4		2.6±1.2	24	24	22	23/23(100.0)	22/23(95.7)
	34.2		3.7±2.9	24	22	21	22/24(91.7)	21/22(95.5)
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	性别	黄体数	着床数	活胎数	着床前丢失率/%	吸收胎发生率/%	吸收胎窝数/%
对照	—	雌性	17.2±1.9	15.5±1.4	14.8±1.5	9.0±9.8	4.8±5.9	11/24(45.8)
补血益母丸	3.8		17.0±3.6	15.3±2.8	14.7±2.6	9.2±10.4	3.8±5.0	11/24(45.8)
	11.4		17.4±3.1	15.0±2.6	13.9±2.5	13.4±12.4	7.0±7.2	14/22(63.6)
	34.2		19.2±2.7	15.7±2.9	14.9±2.7	17.7±15.9	4.6±4.6	12/21(57.1)
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	性别	合笼天数	合笼动物数	交配成功动物数	交配率 n/n(%)	受孕率 n/n(%)	
对照	—	雄性	3.1±1.3	24	24	24/24(100.0)	24/24(100.0)	
补血益母丸	3.8		2.7±1.2	24	24	24/24(100.0)	24/24(100.0)	
	11.4		2.6±1.2	24	24	24/24(100.0)	23/24(95.8)	
	34.2		3.7±2.9	24	22	22/24(91.7)	21/22(95.5)	

表7 补血益母丸对F₁代雄鼠精子质量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Effects of Buxue Yimu Pills on sperm quality of F₁ male offspring rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	n/ 只	精子数量(×10 ⁶)		精子活力					
			精子数/ 附睾尾	精子数/ g附睾尾	活动精子率/%	前进精子率/%	VAP/ (μm·s ⁻¹)	VSL/ (μm·s ⁻¹)	VCL/ (μm·s ⁻¹)	ALH/μm
对照	—	12	105.6±30.8	385.3±96.5	81.7±6.5	23.1±3.4	206.0±18.5	139.2±15.7	360.6±38.2	14.7±1.8
补血益母丸	3.8	12	126.9±23.3	453.6±70.8	85.3±5.5	24.8±2.3	210.5±11.6	143.3±9.0	365.2±22.3	15.2±1.1
	11.4	13	127.6±26.7	449.1±82.0	85.5±4.9	25.2±3.2	213.8±14.7	145.6±11.8	369.1±31.5	15.0±1.5
	34.2	15	118.6±39.9	411.5±126.4	81.7±5.6	25.1±2.9	206.9±21.9	143.4±16.5	358.3±42.4	14.8±1.3
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	n/ 只	精子活力			精子形态/%				
			BCF/Hz	STR/%	LIN/%	形态异常总计	平头	无头	无定形头	
对照	—	12	17.5±0.9	65.8±1.9	39.8±1.0	6.3±2.5	0.7±0.8	0.9±0.7	0.2±0.2	
补血益母丸	3.8	12	17.3±1.1	66.0±1.1	40.3±1.1	8.6±3.9	1.6±1.5	0.7±0.6	0.4±0.5	
	11.4	13	17.0±0.8	66.3±1.3	40.9±1.1	9.1±4.1	1.7±2.1	1.2±0.9	0.3±0.4	
	34.2	15	17.1±1.4	67.3±1.2*	41.3±1.2	5.5±2.6	0.6±0.7	0.7±0.5	0.1±0.3	
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	n/ 只	精子形态/%							
			弯颈	颈鞭毛纤维露出	弯尾	发卡形尾	环状尾	短尾	双尾	
对照	—	12	0.8±0.7	0.0±0.0	1.3±1.0	1.4±1.0	0.9±0.5	0.1±0.2	0.0±0.0	
补血益母丸	3.8	12	0.7±0.7	0.0±0.1	1.9±1.3	1.6±1.3	1.5±0.9	0.2±0.4	0.0±0.0	
	11.4	13	1.0±0.9	0.0±0.0	1.4±1.2	1.8±1.0	1.7±0.9	0.1±0.2	0.0±0.1	
	34.2	15	0.5±0.4	0.0±0.1	1.3±1.2	1.3±1.0	0.8±0.6	0.1±0.2	0.0±0.0	

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表8 补血益母丸对F₁子代雄鼠生殖器官的影响($\bar{x} \pm s, n=24$)Table 8 Effects of Buxue Yimu Pills on reproductive organ of F₁ male offspring rats ($\bar{x} \pm s, n=24$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g	睾丸				附睾	
			绝对质量/g	相对质量/(100×g·g ⁻¹)	左侧横径/mm	右侧横径/mm	绝对质量/g	相对质量/(100×g·g ⁻¹)
对照	—	487.7±46.9	3.473±0.300	0.7183±0.0915	13.11±0.45	13.16±0.48	1.224±0.100	0.2524±0.0233
补血益母丸	3.8	509.3±38.5	3.594±0.281	0.7095±0.0762	13.32±0.43	13.37±0.38	1.253±0.085	0.2472±0.0219
	11.4	503.0±55.8	3.425±0.499	0.6882±0.1108	12.93±0.73	13.04±0.69	1.234±0.179	0.2470±0.0335
	34.2	513.6±49.0	3.555±0.260	0.6954±0.0561	13.27±0.40	13.22±0.43	1.272±0.135	0.2490±0.0297

气虚弱是常见的病症,若产后恢复不得当,女性容易遗留下一些妇科疾病。补血益母丸可缓解产后腹痛,保护子宫,帮助修复子宫内膜,促进其生长,降低恶露和感染等并发症的发生率,加速机体恢复^[1-4]。通过动物哺乳期暴露毒性试验反映了补血益母丸对F₀亲代及F₁子代均无明显毒性,为气血亏虚所致的产后哺乳期女性患者在临床安全用药方面提供了参考。

参考文献

[1] 尹胜,张素英,刘林,等.补血益母颗粒对大鼠药流后

子宫出血的实验研究[J].湖南中医药大学学报,2012,32(10):5-7.

[2] 顿晶晶,丁玓.补血益母颗粒配合克罗米菲治疗排卵障碍性不孕症临床观察[J].山西中医,2012,28(1):242.

[3] 戈杰.补血益母颗粒联合妇科千金胶囊对人流术后气血两虚兼血瘀证患者盆腔血流动力学影响的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2011.

[4] 覃珍.补血益母颗粒治疗药物流产后阴道出血临床观察[J].实用中医药杂志,2015,31(8):724.