

芎归滴丸毒理学研究

中国人民解放军 88 医院药剂科(泰安 271000) 孙 昕* 魏 强 俞惠琴

摘要 芎归滴丸急性毒性试验,采用 ICR 系小鼠,ig 给药 LD₅₀为 1 716.88 mg/kg 体重,ip 给药 LD₅₀为 526.9 mg/kg 体重,死亡动物的内脏肉眼未见异常改变;长期毒性试验,Wistar 大鼠 ig 剂量为 85.5、42.75、21.37 mg/kg·d(人用量的 50、25 及 12.5 倍),共计给药 90 d,对大鼠一般情况的观察和对大鼠脏器系数、血象、肝肾功能、血糖的影响以及组织学研究(系统尸检和病理组织学)与对照组相比无显著差异,脏器系数比值正常,未发现毒性反应。

关键词 芎归滴丸 川芎 亲脂性成分 急性毒性试验 长期毒性试验

芎归滴丸(又名“舒脑心滴丸”)由中药川芎等经提取、分离其亲脂性成分,辅以高分子固体载体制成滴丸剂型,药效学研究表明芎归滴丸具有改善微循环,增加脑血流量及冠脉流量,抑制血小板聚集,降低血液粘度等作用。为保证临床用药的安全性,对芎归滴丸进行了毒理学等基础试验研究。

1 实验材料

1.1 药物:芎归滴丸,解放军 88 医院提供,每丸重 30 mg,含提取物 10 mg(相当于生药 0.25 g)。

1.2 动物:ICR 品系小鼠,上海医科大学放射医学研究所提供。合格证 32-33,体重 18~22 g;♀、♂各半,共 100 只;Wistar 大鼠,上海医科大学放射医学研究所提供,合格证 32-34,体重 130 g 左右,♀、♂各半,共 120 只。

2 试验与结果

2.1 急性毒性试验

2.1.1 方法:应用 ig 和 ip 2 种给药途径。ig 按生药提取物计算给药剂量(mg/kg),随机分为 5 组,每组 10 只小鼠,分别为 2 958.68、2 219.01、1 664.26、1 248.19、936.14 mg/kg。药物分别加入 10 mL 注射用水,研磨均匀成混悬液,每鼠 ig 容量均为 0.7 mL。ip 给药随机分为 5 组,每组 10 只小鼠,分别为 694.21、624.79、562.31、506.08、455.47 mg/

kg。药物分别加入 5 mL 注射用水,研磨均匀成混悬液,每鼠 ip 容量为 0.5 mL。对照组用相应中等剂量的赋形剂滴丸,配制方法和给药方法同上。观察并记录给药后及 7 d 内动物所出现的毒副反应、死亡动物数,死亡动物及时尸检,肉眼观察如有病变组织则做组织学镜检。按 Bliss 法计算 LD₅₀值及 95%平均可信限。

2.1.2 结果:大剂量组 ig 和 ip 给药后 5 min 左右出现烦躁不安,持续 15~20 min 后自发运动稍减,呼吸稍增快。其他剂量组未出现毒性反应。死亡动物的内脏肉眼未见异常改变。ig 给药的 LD₅₀为 1 716.88 mg/kg 体重,95%可信限为 1 336.26~2 205.92 mg/kg 体重。ip 给药的 LD₅₀为 526.9 mg/kg 体重,95%可信限为 488.09~568.8 mg/kg 体重。

2.2 长期毒性试验:大鼠随机分成大、中、小 3 个剂量组及空白对照组,药物剂量分别为 85.5、42.75、21.37 mg/kg 体重(指提取物剂量,为成人临床用量的 50、25 及 12.5 倍)。芎归滴丸加注射用水 5 mL,研磨均匀成混悬液,备用。对照组用赋形剂空白滴丸(同相应中等剂量),每鼠 ig 容量 1 mL/100 g 体重,连续给药 3 个月,停药后观察 2 周。第 14 日再颈椎脱臼活杀大鼠,以了解毒性反应可逆性和可能出现的迟发性毒性,结果如下:

* Address:Sun Xin, Department of Pharmacy, 88 Hospital of PLA, Taian

孙昕女,主管药师,毕业于济南军区医高专,多年来从事新剂型的研究,共获军队科技进步三等奖 2 项,四等奖 3 项,现主要参与国家新药研究基金课题“芎归(舒脑心)滴丸新药研究”的研制工作,发表论文 10 余篇。

2.2.1 对大鼠一般情况和体重增长的影响: 给药组及空白对照组在试验期内行为、活动、反应、肌肉紧张力、饮食、饮水、大便、皮毛、粘膜均未见异常, 体重随年龄增长各组均有所增长, 用药组与对照组相比无明显差异。

2.2.2 对大鼠血象的影响: 血液学常规研究表明, 给药组与空白对照组大鼠红细胞、白细胞及其分类、血红蛋白、血小板均在正常参考值范围, 均未出现显著差异。

2.2.3 对大鼠肝、肾功和血糖的影响: 血清生化学肝功、肾功和血糖指标测定结果均在正常参考值范围之内, 给药组与空白对照组比较均无显著差异, 说明芎归滴丸对大鼠肝功、肾功和血糖没有明显影响。

2.2.4 系统尸检和病理组织学研究: 经系统尸检, 给药组与空白对照组大鼠的心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、甲状腺、脑、睾丸、附睾、前列腺、子宫、卵巢、胃、十二指肠、回肠、结肠、胰腺、淋巴结、脑垂体、视神经均无肉眼可见病变; 病理组织学按常规法进行病理组织切片检查, 实验组与对照组心、肝、脾、肺、肾、胸腺、睾丸、附睾、子宫、脑、脑垂体、视神经、肾上腺各组织均未见形态及结构异常。

2.2.5 对大鼠脏器系数的影响: 取大鼠心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸、子宫、脑、附睾称重与自身 100 g 体重的比值, 即脏器

重量系数, 用药组与对照组相比无明显差异。

2.2.6 恢复期观察: 活杀剩余的大鼠停药观察 14 d, 均未见一般情况、血液学、血清生化学、病理大体解剖等出现异常(按中药新药研究指南规定, 鉴于本试验无明显毒性, 故留存动物可免做病理学检查, 且可免做狗的长期毒性试验), 证实芎归滴丸大鼠长期给药无迟发性毒性作用。

3 结论

芎归滴丸急性毒性试验表明, ig 给药的 LD₅₀ 为 1 716.88 mg/kg 体重, 95% 可信限为 1 336.26~2 205.92 mg/kg 体重。ip 给药的 LD₅₀ 为 526.9 mg/kg 体重, 95% 可信限为 488.09~568.8 mg/kg 体重; 大鼠 ig 的长期毒性试验, 其剂量为 85.5、42.75 和 21.37 mg/kg·d (人用量的 50、25 和 12.5 倍), 给药 90 d, 大鼠一般情况良好, 各组体重均有明显增长, 与对照组无显著差异。脏器系数比值正常, 未发现血液学、血清生化学、病理组织学等与给予芎归滴丸有关的毒性反应病变, 毒理学研究结果提示芎归滴丸临床用药安全。

致谢: 承蒙本院陆克平主任药师、山东中医药大学夏丽英教授在设计及实验研究中给予协助及指导, 特此致谢。

(1998-09-08 收稿)

复方丹参滴丸治疗高粘稠度综合症的探讨

白求恩医科大学第一临床学院(长春 130021)
卫生部北京医院

杨立明* 徐 卉
赵 昕

高粘稠度综合征(Hyperviscosity Syndrome, HS)是一个病理生理概念, 是由一个或数个血液粘稠因素升高所致的综合征, 临床上多种疾病均可导致血液粘稠度因素增高。HS 可引起心、脑、肾等重要

器官发生缺血、缺氧、梗死等病变, 故需选用恰当的药物进行及时有效的治疗。我们应用天津天士力联合制药公司生产的复方丹参滴丸治疗 HS 41 例, 现报道如下。

* 杨立明 男, 44 岁。1977 年毕业于白求恩医科大学医疗系, 1981 年至 1982 年在白求恩医科大学研修一年, 1994 年在白求恩医科大学第一临床学院晋升为副教授, 1998 年担任硕士研究生指导教师。研究方向为中西医结合治疗内科疾病。发表论文 50 多篇, 承担吉林省中医管理局、吉林省卫生厅、吉林省科学技术委员会课题各 1 项, 承担吉林省省教委课题 2 项, 均为课题负责人。获高等医学院校成果 2 项, 均为第一研究人员。