胃乃安胶囊的毒理学研究

陈丹曼¹, 黄芝瑛²

(1. 广州中一药业有限公司 产品开发部, 广东 广州 510140; 2. 广州市医药工业研究所, 广东 广州 510240)

胃乃安胶囊是在多年临床经验方的基础上开发出来的, 该方由三七、珍珠层粉、人参、黄芪和人工牛黄等名贵药材组成, 用于治疗消化性溃疡及慢性胃炎疗效明显。为了探讨胃乃安胶囊在临床上使用的安全性, 本实验对其急性和长期毒性进行初步研究。

1 材料

1.1 动物: NIH 小鼠, 雌雄各半, 体重 16~22 g; SD 大鼠, 雌雄各半, 体重 165~250 g。由广东省医学实验动物中心供应, 动物合格证号为粤检证字 2002A024 号。

1.2 药品: 胃乃安胶囊, 广州中一药业有限公司生产, 批号 E00072, 内容物性状为棕褐色粉末, 相当于生药 2.82 g/g。

1.3 仪器: 日立 7020 全自动生化分析仪 (日本); SWELAB AC920^{FO} 自动血球计数仪 (瑞典)。

2 方法

2.1 小鼠急性毒性实验: 根据预试验结果, 未测出胃乃安胶囊的致死剂量, 进而采用最大耐受量实验, 选取 NIH 小鼠 20 只, 雌雄各半。胃乃安粉末用蒸馏水配成 0.5 g/mL 混悬液, 以 0.4 mL/10 g ig 给药, 即剂量为 20.0 g/kg (相当于生药 56.4 g/kg), 给药后立即观察动物的反应情况, 并持续观察 60 min, 第 2~4 h 再观察 1 次, 以后每天观察 1 次, 连续观察 14 d, 记录动物中毒表现和特点, 毒性反应出现时间、消失时间和动物死亡时间。对中毒死亡或濒死动物进行剖检, 剖检发现异常者, 进行组织病理学检查。分别在给药后 7、14 d 称存活动物体重。

2.2 大鼠长期毒性实验: 试验用 SD 大鼠 160 只, 随机分为 4 组, 每组 40 只, 雌雄各半。设胃乃安胶囊 3.6、1.5、0.6 g/kg [分别相当于生药 10.15、4.23、1.69 g/kg, 分别约为人临床拟用量的 60 (最大给药浓度)、25、10 倍] 3 个剂量组和空白对照组。各组 ig 给药, 给药体积为 1.0 mL/100 g, 每天给药

1 次, 每周给药 6 d, 连续给药 26 周。给药 13 周活杀 1/4 大鼠、给药 26 周再活杀 2/4 大鼠, 剩余 1/4 大鼠进行 4 周恢复性观察后活杀, 检测各项指标。

3 结果

3.1 胃乃安胶囊对小鼠的急性毒性试验结果: 小鼠 ig 给予胃乃安粉末后, 活动正常, 未见明显的异常反应; 观察 2 周, 动物体重正常增长, 未见死亡。由此可以判定, 小鼠一次性 ig 给予胃乃安胶囊的最大耐受量 (MTD) > 20.0 g/kg, 是人临床拟用药量的 333 倍。

3.2 胃乃安胶囊对大鼠的长期毒性试验结果

3.2.1 胃乃安胶囊对大鼠的一般行为和体重的影响: 各组动物的行为活动、粪便性状、食量等未见异常; 各组动物体重均增加, 各给药组动物体重增长与空白对照组比较, 差异不显著 ($P > 0.05$)。

3.2.2 胃乃安胶囊对大鼠血液学指标的影响: 给药 13、26 周以及停药 4 周后, 胃乃安胶囊各剂量组动物血液学的各项指标与空白对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。结果见表 1。

3.2.3 胃乃安胶囊对大鼠血液生化学指标的影响: 给药 13、26 周及停药 4 周后, 各给药组动物血液生化学的各项指标与空白对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。

3.2.4 胃乃安胶囊对大鼠病理学组织的影响: 给药 13、26 周及停药 4 周, 各剂量组动物的脏器质量及脏器系数与空白对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), 结果见表 2 和 3。给药 13、26 周及停药 4 周, 对照组和各给药组动物的心、肝、脾、肺、肾上腺、睾丸、前列腺、子宫、卵巢、脑、胸腺等脏器组织病理学检查均未见异常。

4 讨论

胃乃安胶囊是纯中药制剂, 方中人参、黄芪性味甘温, 补气健脾、益胃生肌, 为方中主药; 田七配合人参、黄芪, 补气通脉、祛瘀生新, 为方中的辅药; 牛黄、

收稿日期: 2004-11-03

作者简介: 陈丹曼, 女, 广州中医药大学中医临床专业毕业, 医学学士, 助理工程师, 现在广州中一药业有限公司产品开发部临床药理组工作, 主要从事新药开发和研究工作。

Tel: (020) 81961450; 13660437946 Fax: 81949532 E-mail: cyfang2000@21cn.com

表 1 胃乃安胶囊对大鼠血液学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of Weinaian Capsule on hematology parameter in rats ($\bar{x} \pm s$)

性别	测定时间	组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	动物/只	红细胞/	血红蛋白/	血小板/	白细胞/
					(×10 ¹² · L ⁻¹)	(g · L ⁻¹)	(×10 ⁹ · L ⁻¹)	(×10 ⁹ · L ⁻¹)
雌鼠	给药 13 周	空白	—	5	7.46±0.44	154±9	680±134	5.6±1.0
		胃乃安胶囊	0.6	5	7.36±0.20	153±5	703±85	7.2±3.1
			1.5	4	7.86±0.14	157±3	663±45	5.1±0.7
			3.6	4	7.30±0.48	150±8	592±89	7.2±4.3
	给药 26 周	空白	—	10	7.70±0.41	158±7	841±114	3.8±0.8
		胃乃安胶囊	0.6	9	7.60±0.18	152±5	878±117	4.5±0.9
			1.5	10	7.29±1.53	154±10	813±265	5.8±5.1
			3.6	9	7.83±0.54	157±11	887±107	5.8±1.9
	停药 4 周	空白	—	5	7.40±0.58	152±8	837±40	5.0±0.8
		胃乃安胶囊	0.6	5	7.38±0.90	157±4	776±51	5.4±1.8
			1.5	5	6.55±1.37	147±8	819±140	4.6±1.3
			3.6	5	7.47±0.29	175±45	838±123	4.8±1.3
雄鼠	给药 13 周	空白	—	5	8.41±0.38	164±8	684±89	7.2±1.5
		胃乃安胶囊	0.6	5	8.30±0.26	163±7	693±117	7.7±2.0
			1.5	5	8.30±0.48	160±7	681±148	9.7±2.3
			3.6	4	8.16±0.51	162±12	725±282	8.5±1.0
	给药 26 周	空白	—	9	8.61±0.51	166±10	967±55	5.2±1.3
		胃乃安胶囊	0.6	10	8.40±0.64	163±16	981±46	6.8±1.1
			1.5	9	8.52±0.41	165±9	931±85	7.8±2.4
			3.6	10	8.17±0.67	158±16	936±85	6.2±1.6
	停药 4 周	空白	—	5	8.66±0.48	163±10	975±50	9.8±3.8
		胃乃安胶囊	0.6	5	8.58±0.19	162±8	922±78	7.9±1.7
			1.5	5	8.12±0.60	155±13	910±81	10.7±4.9
			3.6	5	8.52±0.52	166±8	929±41	7.1±1.9

表 2 胃乃安胶囊对雌性大鼠脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Effects of Weinaian Capsule on organ index of female rats ($\bar{x} \pm s$)

测定时间	组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	动物/只	体重	脏器指数/%			
					心脏	肝脏	脾脏	肺脏
给药 13 周	空白对照	—	5	313±39	0.33±0.07	3.44±0.19	0.20±0.03	0.60±0.23
	胃乃安胶囊	0.6	5	297±31	0.35±0.05	3.29±0.35	0.21±0.04	0.62±0.15
		1.5	4	321±25	0.33±0.02	3.20±0.16	0.20±0.03	0.51±0.06
		3.6	4	307±32	0.32±0.02	3.47±0.62	0.22±0.02	0.57±0.13
给药 26 周	空白对照	—	10	342±49	0.32±0.04	2.72±0.27	0.14±0.02	0.49±0.06
	胃乃安胶囊	0.6	9	356±66	0.29±0.03	2.50±0.24	0.13±0.03	0.43±0.07
		1.5	10	339±23	0.31±0.03	2.99±0.53	0.19±0.10	0.51±0.12
		3.6	9	330±47	0.33±0.03	3.02±0.31	0.16±0.03	0.73±0.36
停药 4 周	空白对照	—	5	345±17	0.32±0.04	2.90±0.30	0.15±0.03	0.60±0.11
	胃乃安胶囊	0.6	5	330±36	0.33±0.02	2.82±0.14	0.19±0.03	0.54±0.08
		1.5	5	354±54	0.32±0.04	3.30±0.33	0.20±0.03	0.50±0.12
		3.6	5	353±40	0.32±0.05	2.86±0.27	0.18±0.01	0.63±0.23

测定时间	组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	动物/只	脏器指数/%				
				右肾	左肾	肾上腺	胸腺	子宫
给药 13 周	空白对照	—	5	0.30±0.02	0.30±0.01	0.02±0.00	0.10±0.03	0.31±0.07
	胃乃安胶囊	0.6	5	0.27±0.04	0.27±0.03	0.02±0.00	0.12±0.03	0.37±0.17
		1.5	4	0.27±0.01	0.28±0.02	0.02±0.00	0.15±0.02	0.24±0.09
		3.6	4	0.28±0.03	0.28±0.02	0.03±0.00	0.12±0.03	0.29±0.05
给药 26 周	空白对照	—	10	0.27±0.03	0.27±0.02	0.02±0.00	0.05±0.02	0.27±0.11
	胃乃安胶囊	0.6	9	0.26±0.02	0.22±0.08	0.02±0.00	0.04±0.01	0.21±0.04
		1.5	10	0.28±0.03	0.28±0.03	0.02±0.00	0.05±0.02	0.25±0.19
		3.6	9	0.25±0.04	0.25±0.03	0.02±0.00	0.09±0.04	0.25±0.07
停药 4 周	空白对照	—	5	0.25±0.03	0.26±0.02	0.02±0.00	0.03±0.01	0.26±0.06
	胃乃安胶囊	0.6	5	0.28±0.03	0.28±0.04	0.02±0.00	0.04±0.01	0.28±0.03
		1.5	5	0.26±0.03	0.26±0.03	0.02±0.00	0.03±0.02	0.26±0.09
		3.6	5	0.26±0.03	0.24±0.03	0.02±0.00	0.04±0.03	0.30±0.10

表3 胃乃安胶囊对雄性大鼠脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Effects of Weinaian Capsule on organ index of male rats ($\bar{x} \pm s$)

测定时间	组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	动物/只	体重	脏器指数/%			
					心脏	肝脏	脾脏	肺脏
给药 13 周	空白对照	—	5	432±20	0.31±0.03	2.99±0.38	0.46±0.58	0.41±0.03
	胃乃安胶囊	0.6	5	440±13	0.30±0.03	2.95±0.45	0.13±0.01	0.48±0.04
		1.5	5	397±34	0.34±0.05	3.15±0.18	0.16±0.04	0.58±0.17
		3.6	4	400±17	0.34±0.04	3.20±0.16	0.18±0.04	0.50±0.07
给药 26 周	空白对照	—	9	550±51	0.31±0.04	2.26±0.17	0.38±0.62	0.48±0.08
	胃乃安胶囊	0.6	10	526±63	0.28±0.02	2.45±0.30	0.08±0.05	0.49±0.10
		1.5	9	544±44	0.27±0.03	2.50±0.23	0.14±0.01	0.57±0.16
		3.6	10	538±65	0.31±0.05	2.81±0.36	0.12±0.02	0.54±0.21
停药 4 周	空白对照	—	5	526±89	0.29±0.03	2.51±0.16	0.42±0.60	0.40±0.03
	胃乃安胶囊	0.6	5	484±38	0.29±0.03	2.61±0.19	0.12±0.01	0.41±0.02
		1.5	5	478±20	0.28±0.03	2.61±0.25	0.19±0.06	0.42±0.03
		3.6	5	534±30	0.27±0.04	2.54±0.40	0.13±0.01	0.49±0.08

测定时间	组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	动物/只	脏器指数/%					
				右肾	左肾	肾上腺	胸腺	前列腺	睾丸
给药 13 周	空白对照	—	5	0.26±0.01	0.27±0.01	0.01±0.00	0.08±0.03	0.04±0.01	0.75±0.10
	胃乃安胶囊	0.6	5	0.25±0.01	0.25±0.00	0.01±0.00	0.08±0.03	0.04±0.02	0.65±0.16
		1.5	5	0.26±0.02	0.26±0.03	0.01±0.00	0.09±0.01	0.05±0.02	0.66±0.34
		3.6	4	0.26±0.03	0.26±0.01	0.01±0.00	0.11±0.04	0.03±0.01	0.75±0.08
给药 26 周	空白对照	—	9	0.25±0.02	0.26±0.04	0.01±0.00	0.03±0.00	0.03±0.01	0.60±0.09
	胃乃安胶囊	0.6	10	0.24±0.04	0.23±0.03	0.01±0.00	0.04±0.01	0.03±0.01	0.55±0.13
		1.5	9	0.23±0.01	0.23±0.01	0.01±0.00	0.04±0.01	0.03±0.01	0.59±0.09
		3.6	10	0.26±0.02	0.26±0.02	0.01±0.00	0.06±0.02	0.04±0.01	0.61±0.10
停药 4 周	空白对照	—	5	0.24±0.02	0.24±0.03	0.01±0.00	0.03±0.03	0.03±0.01	0.61±0.10
	胃乃安胶囊	0.6	5	0.24±0.02	0.24±0.02	0.01±0.00	0.02±0.01	0.04±0.01	0.65±0.09
		1.5	5	0.23±0.03	0.23±0.03	0.01±0.00	0.03±0.01	0.05±0.01	0.64±0.06
		3.6	5	0.25±0.02	0.25±0.03	0.01±0.00	0.02±0.01	0.04±0.01	0.63±0.06

珍珠等性味咸寒,能清热消炎生肌,共为佐使,综合本方,具有补气健脾、消炎生肌的功效,对慢性胃炎和胃溃疡等疾病疗效显著。急性毒性实验结果表明:小鼠 ig 胃乃安胶囊粉末后,活动正常,未见死亡。其一次 ig 给药的最大耐受量是人临床用药量的 333

倍。大鼠的长期毒性实验结果表明:在试验条件下未观察到与胃乃安胶囊相关的毒性作用,也未观察到其延迟毒性作用。上述毒理学研究结果显示胃乃安胶囊临床应用是较为安全可靠的。

加味肾着汤合白花蛇散在推拿治疗腰椎间盘突出症中对根性疼痛的作用

王宇澄¹,肖弋²

(1. 天津中医学院第一附属医院,天津 300193; 2. 天津药物研究院,天津 300193)

腰椎间盘突出症是常见疾病之一,在腰腿痛的病人中有 20% 的人患有该病,临床表现为腰痛伴下肢放射性疼痛、麻木、感觉异常,活动受限。通常根据临床症状、体征分为根性疼痛期和功能恢复期对症治疗。大量文献报道推拿、中药内服治疗腰椎间盘突出

突出症都取得了一定的疗效,但又各有其局限性。笔者近年来以加味肾着汤合白花蛇散配合推拿治疗腰椎间盘突出症根性疼痛期患者 55 例,优良率 74.5%,总有效率 96.4%,取得了满意的疗效。

1 资料与方法