

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.9.06

抗感败毒口服液对大鼠生长和血液理化指标的影响

段梦迪¹, 王湘妍², 胡超群¹, 李欣¹, 杨娇¹, 程林¹, 刘升³,吕凤霞³, 冯文丽³, 刘联盟³, 舒刚^{1*}

(1. 四川农业大学动物医学院, 成都 611130; 2. 河南应用技术职业学院, 河南开封 475000; 3. 河南牧翔动物药业有限公司, 郑州 450000)

[收稿日期] 2017-02-16 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 09-0030-06 [中图分类号] S853.7

[摘要] 为评价抗感败毒口服液临床用药的安全性, 对 SD 大鼠的生长和血液理化指标进行了试验研究, 选用了健康大鼠 80 只, 雌雄各半, 随机分为高、中、低剂量组和对照组, 每组 20 只。高剂量组、中剂量组和低剂量组分别灌胃给予该口服液 8 mL/kg、4 mL/kg 和 2 mL/kg 体重, 对照组按 8 mL/kg 体重灌服生理盐水, 每天一次, 连续给药 35 d。各组末次给药 24 h 后, 检测大鼠体重、血常规指标、血液生化指标、脏器系数及组织病理变化情况。结果表明, 抗感败毒口服液各剂量组大鼠的体重、血液学检查、血液生化指标检查与对照组比较, 均无显著差异 ($P>0.05$), 雌性大鼠高剂量组的肝脏脏器指数与对照组相比有显著差异 ($P<0.05$), 其他无显著差异 ($P>0.05$)。肉眼观察实质器官无异常病变。结果提示, 长期应用抗感败毒口服液对大鼠生长和血液理化指标无显著影响, 临床应用安全。

[关键词] 抗感败毒口服液; SD 大鼠; 血液理化指标

Effects of Kanggan Baidu Oral Liquid on the Growth and the Blood Physical and Chemical Index in Rats

DUAN Meng-di¹, WANG Xiang-yan², HU Chao-qun¹, LI Xin¹, YANG Jiao¹, CHENG Lin¹,LIU Sheng³, LV Feng-xia³, FENG Wen-li³, LIU Lian-meng³, SHU Gang^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine in Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China; 2. Honan Vocational College of Applied Technology,

Kaifeng, Henan 475000, China; 3. Henan Muxiang Animal Pharmaceutical Co. Ltd., Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: SHU Gang, E-mail: dyysg2005@sicau.edu.cn

Abstract: In order to evaluate the safety of clinical medication of Kanggan Baidu oral liquid, the SD rat's growth and blood physicochemical parameters were studied. In this study, 80 healthy rats, half male and half female, were selected and randomly divided into four groups: high dose group (8 mL/kg), medium dose group (4 mL/kg), low dose group (2 mL/kg) and control group (NS: 8 mL/kg). Use intragastric administration, once a day for 35 days. After 24 h of the last administration of each group, the rats' body weight, hematology, blood biochemistry

基金项目: 四川省科技厅项目苗子工程 (035Z1143); 四川农业大学课外科研兴趣项目 (04051434)

作者简介: 段梦迪, 从事中药药理与药剂研究。

通讯作者: 舒刚。E-mail: dyysg2005@sicau.edu.cn

analysis, organ coefficients and pathological changes were measured. The results showed that there was no significant difference ($P>0.05$) between each dose group of Kanggan Baidu Oral liquid in rats weight, blood test, blood biochemical examination and control group. Compared with the control group, there was significant difference ($P<0.05$) in the liver organ index of female rats in the high dose group and no significant difference ($P>0.05$) in the others. Gross observation of the parenchyma organs were without abnormal lesions. These results indicated that Kanggan Baidu Oral Liquid on rats' growth blood and biochemical indexes did not have a significant impact on rats for long-term administration and the clinical medication is safety.

Key words: Kanggan Baidu oral liquid; SD rats; blood physiological and biochemical parameters

抗感败毒口服液是由黄芩、连翘、栀子、板蓝根、野菊花、贯众六味中药制备而成。全方在临床上常用于治疗由细菌和病毒引起的风热感冒、上呼吸道感染和病毒性感冒等疾病,具有清热祛湿、凉血解毒等功效。

近年来,关于中药毒性与安全性评价受到相当程度的重视^[1]。除了一部分中药本身就含有毒性外,由于配伍和使用剂量不当引起的毒性报道也时常可见。本实验所用抗感败毒口服液经由前期实验已证明其具有良好的解热、镇痛、抗炎作用,但复方制剂的药理作用复杂,临床上用药安全性需要进行进一步验证。本试验用该抗感败毒口服液对大鼠进行了生长和血液理化试验研究,为临床用药安全提供合理依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验药物 抗感败毒口服液,由河南牧翔动物药业有限公司提供,批号:20150601,规格:每 1 mL 相当于原生药材为 1.49 g。

1.1.2 试验动物 SD 大鼠,160~180 g,雌雄各半。购自成都达硕实验动物有限公司(许可证号:SCXK(川)2014-028),清洁环境饲养,自由摄食、进水。

1.1.3 试验试剂 天门冬氨酸氨基转移酶试剂盒,批号:20160104;丙氨酸氨基转移酶试剂盒,批号:20160111;尿素氮试剂盒,批号:20160111;总蛋白试剂,批号:20160118;白蛋白试剂盒,批号:20151224;肌酐试剂盒,批号:20160115;总胆固醇试剂盒,批号:2015100019;甘油三酯测定试剂盒,批号:2015090017。以上试剂均购于南京建成生物

科技有限公司。

1.1.4 试验仪器 BS-420 全自动生化分析仪、pocH-100i Veterinary 血细胞分析仪、BS224S 分析天平、JM5102 型电子天平,其他为实验室常规仪器设备。

1.2 试验方法

1.2.1 动物处理 取 SD 大鼠,试验前饲养观察 5 d,挑选健康大鼠 80 只,体重 130~180 g,雌雄各半,随机分为高、中、低剂量组和对照组,每组 20 只,雌雄分笼饲养,每笼 5 只,定时给予饲料,自由饮水^[2]。根据临床拟用的给药途径为口服,采用灌胃给药的方法,设计高、中、低剂量分别为 8 mL/kg、4 mL/kg 和 2 mL/kg 体重,对照组按 8 mL/kg 体重灌服生理盐水,每天一次,连续给药 35 d^[3]。试验期间,观察大鼠的外观体征、行为活动、呼吸、采食、饮水、体重、发病和死亡情况。每周分别称重 1 次,并根据体重变化调整给药量。各组末次给药 24 h 后,称重、采血,用于生理和生化指标测定^[4],然后处死大鼠,迅速解剖,观察主要脏器有无病变,并对肝、脾、肾、心、肺称重并计算其脏器系数。

1.2.2 检测指标 一般症状:观察进食、饮水、体重、外观体征、行为活动等,并及时做好记录,发现死亡动物及时分析死亡原因并进行尸检。每周称重一次,计算各组动物平均体重,观察大鼠体重变化情况。据陈奇^[5]报道,检测指标如下:胆固醇(TC)、血清总蛋白(TP)、甘油三酯(TG)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、淋巴细胞

(LY)、红细胞压积(HCT)、血小板(PLT)。

1.2.3 数据分析 用SPSS17.0 统计软件进行数据处理,试验结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间的差异显著性用单因素方差分析。

2 结 果

2.1 一般状况 试验期间,大鼠皮肤和被毛整洁、光滑,饮水量、摄食量均正常,无异常行为和神经症

状,眼光有神、瞳孔无变化,无呼吸困难等异常症状。

2.2 抗感败毒口服液对大鼠体重的影响 试验期间,大鼠未出现食欲废绝,生长状况良好,各剂量组雄性及雌性动物体重均随周龄而增长,各组大鼠体重没有明显差异($P>0.05$)。结果表明,高、中、低剂量长期用药对大鼠的生长发育无明显影响。各组大鼠体重变化见表 1。

表 1 抗感败毒口服液对大鼠体重的影响($\bar{x}\pm s, n=20$)

Tab 1 Effects of Kanggan Baidu oral liquid on the weight of rats

组别 Groups	性别 Gender	给药前 Before drug administration	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d
低剂量组	♂	177.9±14.1	213.7±25.6	208.0±25.0	222.1±27.6	223.3±22.3	232.5±25.2
	♀	163.0±9.8	191.4±24.0	207.9±29.2	214.0±27.5	224.7±34.9	225.3±33.2
中剂量组	♂	175.5±6.6	203.9±22.3	207.3±22.7	214.2±15.3	229.2±17.7	217.5±18.6
	♀	166.0±11.5	191.4±24.0	207.9±29.3	214.0±27.5	224.7±34.9	225.3±33.2
高剂量组	♂	174.8±8.1	202.4±27.6	200.7±28.7	214.9±31.5	215.6±28.3	219.6±26.0
	♀	166.2±4.4	191.9±16.9	195.6±21.0	205.3±21.6	222.0±24.9	226.0±27.6
空白对照组	♂	170.3±5.0	204.5±18.0	206.9±21.1	215.6±18.9	226.5±12.2	237.1±18.8
	♀	165.8±3.7	198.7±21.4	202.8±18.1	205.4±19.7	215.0±13.3	217.8±12.2

2.3 抗感败毒口服液对大鼠血常规指标的影响 大鼠连续用药 35 d 后,检测其血常规指标水平。结果显示,随着给药剂量的增大,各给药组血常规指标均未见异常,未出现线性增大或减小的实质性

规律,与对照组比较无显著性差异($P>0.05$)。结果表明,抗感败毒口服液对大鼠各项血常规指标无显著性影响。抗感败毒口服液对大鼠血常规指标的结果见表 2。

表 2 抗感败毒口服液对大鼠血常规指标的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Effects of Kanggan Baidu oral liquid on rat blood routine indexes

组别 Groups	WBC $/ (10^9 \cdot L^{-1})$	RBC $/ (10^{12} \cdot L^{-1})$	HGB $/ (g \cdot L^{-1})$	LY $/ (10^9 \cdot L^{-1})$	HCT/%	PLT $/ (10^9 \cdot L^{-1})$
低剂量组	5.68±1.71	4.89±0.82	120.80±21.80	1.64±0.56	34.37±5.79	538.20±71.12
中剂量组	5.63±2.15	5.30±1.23	124.30±30.53	1.62±0.46	37.24±6.04	550.05±99.95
高剂量组	6.22±1.69	4.88±0.99	127.90±13.41	1.88±0.85	33.93±7.45	544.00±117.08
空白对照组	5.38±0.96	5.09±1.06	125.15±22.75	1.54±0.76	37.38±9.24	571.35±113.33

2.4 抗感败毒口服液对大鼠血液生化指标的影响 试验结束后经统计,随着给药剂量的增大,大鼠

生化指标未产生明显变化规律,且无雌雄差异,各给药组血液生化指标与对照组比较无显著性差异

($P>0.05$)。结果表明,抗感败毒口服液对大鼠各项生化指标无显著性影响。各组大鼠血液生化指标检测结果见表 3。

表 3 抗感败毒口服液对大鼠血液生化指标的影响($\bar{x}\pm s, n=20$)

Tab 4 Effects of Kanggan Baidu oral liquid on blood biochemical indexes in rats				
组别 Groups	低剂量组 low dose group	中剂量组 medium dose group	高剂量组 high dose group	对照组 control group
TC/(mmol·L ⁻¹)	1.56±0.27	1.60±0.41	1.59±0.40	1.43±0.39
TP/(g·L ⁻¹)	62.55±4.50	61.41±8.91	63.08±5.53	60.27±7.60
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.14±0.41	1.21±0.63	1.25±0.55	1.28±0.50
BUN/(mmol·L ⁻¹)	3.39±0.12	3.52±0.36	3.84±0.44	3.70±0.54
CREA/(μmol·L ⁻¹)	36.5±5.04	38.39±3.29	41.24±4.32	38.32±5.20
AST/(U·L ⁻¹)	115.74±3.12	120.16±8.06	118.73±4.76	122.97±8.04
ALT/(U·L ⁻¹)	34.07±3.19	34.22±3.12	33.01±1.39	32.64±2.23
ALB/(g·L ⁻¹)	22.29±5.46	23.11±2.45	23.99±4.16	23.23±3.46

2.5 大鼠剖检观察及其脏器指数的变化 试验结束后对各组动物进行剖检,观察各脏器;色泽良好,形态及位置关系正常,脏器间无粘连,脏器表面及内膜无病理变化。抗感败毒口服液各剂量组对雄性大鼠肝脏、脾脏、肾脏、心脏、肺脏的脏器指数与对照组相比,差异均不显著($P>0.05$)。高剂量组雌

性大鼠肝脏脏器指数明显偏高,经分析与空白对照组相比该值有显著差异性($P<0.05$);该组雌性大鼠其他器官脏器指数均正常,与空白对照组相比无显著差异($P>0.05$);其他剂量组雌性大鼠脏器指数与空白对照组和高剂量组比较,差异均不显著($P>0.05$),见表 4。

表 4 抗感败毒口服液对大鼠脏器指数的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Effects of Kanggan Baidu oral liquid on organ index in rats						
组别 Groups	性别 Gender	心脏 heart	肝脏 liver	脾脏 spleen	肺脏 lungs	肾脏 kidney
低剂量组	♂	0.32±0.04	3.39±0.30	0.32±0.15	0.63±0.15	0.62±0.09
	♀	0.32±0.04	3.52±0.43ab	0.31±0.08	0.61±0.12	0.65±0.10
中剂量组	♂	0.34±0.01	3.37±0.33	0.31±0.08	0.67±0.17	0.64±0.09
	♀	0.33±0.05	3.46±0.35ab	0.29±0.06	0.65±0.26	0.62±0.07
高剂量组	♂	0.36±0.06	3.34±0.20	0.33±0.15	0.63±0.15	0.63±0.05
	♀	0.33±0.06	3.60±0.26a	0.33±0.12	0.55±0.25	0.67±0.12
空白对照组	♂	0.33±0.35	3.19±0.25	0.27±0.04	0.68±0.15	0.64±0.08
	♀	0.34±0.02	3.27±0.23b	0.31±0.07	0.64±0.08	0.63±0.07

3 讨论

近年来,人们已经意识到中药具有一定程度的毒副作用,因此对于中药复方制剂的毒性作用的研究

显得十分必要^[6]。前期急性毒性试验结果显示,实验小鼠无一死亡,未测出 LD₅₀,其他各项指标也均正常,无脏器病变,该口服液未表现出急性毒性。

以 20 mL/kg 的最大给药剂量进行最大耐受量测定,结果未出现小鼠死亡情况,形态体征均正常。

在亚慢性毒性试验期间,观察了动物外观体征、行为活动、进食、饮水、体重等情况,各组均未出现异常死亡的大鼠。本实验结果表明,经灌胃 35 d 后,各剂量大鼠生长状况良好,均未出现食欲废绝等异常情况,雄性体重普遍大于雌性体重;单独剂量组雄性及雌性大鼠体重均随周龄增长而增长。与对照组比较,高、中、低三组大鼠体重均没有明显差异。提示在 2~8 mL/kg 体重的给药剂量范围内,受试药物对大鼠体重未造成显著影响。

血液学各项指标主要针对血细胞功能作出评价^[7]。本实验的血常规检测结果表明,大鼠连续用药 35 d 后,与对照组比较,各剂量组血常规指标均在正常范围内波动,无显著差异。提示在试验剂量下,大鼠血细胞功能不会受到受试药物影响,均能正常发挥作用。血液生化检查对于评价受试药物对大鼠各器官功能的影响有一定的帮助。在血液生化指标中 ALT、AST、ALB 等与肝功能有密切关系^[8];ALB、BUN 等则与肾功能有关^[9]。本实验的血液生化指标结果表明,低、中、高剂量组与对照组比较未见 TP、ALB、AST、ALT 数值异常,TP、TC 数值未表现出明显升高与降低,均在正常范围^[10]内波动。

在药物安全评价中,由于药物作用的影响,常会引起动物一些器官质量的减低^[11]。通过脏器系数来比较不同剂量给药组的脏器系数与对照组的差别,根据差别显著性的大小检验动物的脏器是否受到药物的不良影响^[11]。通过计算脏器指数,表明抗感败毒口服液在中、低剂量下不会影响大鼠的脏器指数,在高剂量下会对雌性大鼠肝脏产生轻微影响,但并未超过正常范围^[12-13]。剖检结果显示大鼠心、肝、脾、肺、肾等主要脏器均未出现异常变化,也并未发现雌性大鼠肝脏外观有异常情况。提示抗感败毒口服液并未对大鼠各项生化指标及脏器指数造成影响,不会影响器官功能。且据姚干等^[14]报道,与之成分相近的苓杞胶囊(黄芩苷 ≥ 85 mg/粒,栀子苷 ≥ 18 mg/粒,黄芩总黄酮 $\geq$

97 mg/粒,栀子总环烯醚萜苷 ≥ 26 mg/粒),对大鼠灌胃给药,与正常对照组比较,动物的一般状况、体重、主要脏器系数、血液学指标及血液生化学指标,均未见明显差异,临床用药安全;而王璐等^[15]针对药理作用相近的咽康口服液(用于急、慢性咽炎、喉炎及上呼吸道感染,并同样含有连翘、板蓝根和菊花)的研究也明确其血液理化指标等均无显著差异性,临床用药安全。

另外,本试验所用抗感败毒口服液中所含主要成分黄芩、栀子、连翘等成分分别具有保肝、肾的药理作用^[16]。其中连翘经实验研究表明^[17],可对 CCl₄ 中毒导致的肝损伤有明显的保护作用,可降低肝损伤大白鼠血清谷丙转氨酶和碱性磷酸酶的含量,且对正常大鼠血清谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、肝重均无明显影响,其保肝作用与实验结果初步相符。

综上所述,在试验条件下长期合理使用抗感败毒口服液,对 SD 大鼠的生长和血液理化指标无显著影响,同时多种成分具有保肝、肾功能,使之在大剂量灌服的情况下肝肾依然能够保持正常功能,说明该药中黄芩、栀子、连翘等药物充分发挥了保肝肾的作用,为中药合理搭配使用提供了配伍依据,为实验室进一步研究该药药效提供了部分依据。

参考文献:

- [1] 赵军宁,叶祖光. 中药毒性理论与安全性评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
Zhao J N, Ye Z G. Toxicity theory and safety evaluation of Chinese Materia Medica [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [2] 袁伯俊,廖明阳,李波. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京:化工工业出版社,2007.
Yuan B J, Liao M Y, Li B. Experimental methods and techniques of drug toxicology [M]. Beijing: Journal of Chemical Industry and Engineering, 2007.
- [3] 王海英. 血液生化检测分析各阶段质控影响因素的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(9): 725-726.
Wang H Y. Study on influencing factors for phase quality control in blood biochemical detection [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2013, 12(9): 725-726.
- [4] 宋志勇. 地黄和胃口服液对大鼠血液及生化指标的影响[J].

- 环球中医, 2016, 9(4): 390-393.
- Song Z Y. The effect of Dihuang Hewei oral liquid on the blood and biochemical criterion of rats[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2016, 9(4): 390-393.
- [5] 陈 奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 111.
- Chen Q. Methodology on Chinese medicinal pharmacology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 111.
- [6] 王 忠, 何 冰, 陈小夏. 补肾排石中药制剂对大鼠生化指标作用的实验研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2013, 34(6): 20-24.
- Wang Z, He B, Chen X X. Study on the biochemical indicator of Paishi Soup to rats[J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2013, 34(6): 20-24.
- [7] 刘宗平. 兽医临床症状鉴别诊断学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2008: 244.
- Liu Z P. Differential diagnosis of veterinary clinical symptoms [M]. Beijing: China Agricultural Press, 2008: 244.
- [8] 沈明华, 莫重辉, 赵宝玉. 甘肃棘豆对实验家兔血液学指标的影响[J]. 中国兽医学报, 2011, 31(7): 1038-1041.
- Shen M H, Mo C H, Zhao B Y. Effect of oxytropis kansuensis on hematology of rabbits[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2011, 31(7): 1038-1041.
- [9] 路 浩, 荣 杰, 赵宝玉, 等. 苦马豆素对 SD 大鼠血液生化指标的影响[J]. 中国兽医学报, 2012, 32(3): 451-456.
- Lu H, Rong J, Zhao B Y, *et al.* Effects of swainsonine on biochemical indicators of blood in SD rats[J]. Chin J Vet Sci, 2012, 32(3): 451-456.
- [10] Tânia M Antonelli-Ushirobira, Andressa Blainskia, Henrique G Fernandes, *et al.* Acute toxicity and long-term safety evaluation of the crude extract from rhizomes of *Limonium brasiliense* in mice and rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, (174): 293-298.
- [11] Guoshu LIUFU, Zhaorong ZHU, Juan LIU, *et al.* The acute toxicity and subchronic toxicity test of Zhuqin extract [J]. Medicinal Plant, 2015, (Z2): 25-27.
- [12] 孙建新, 安 娟, 连 军. 影响实验动物脏器重量及脏器系数因素分析[J]. 实验动物科学, 2009, 26(1): 49-51.
- Sun J X, An J, Lian J. Analysis of factors affecting organ weight and organ coefficient in experimental animals [J]. Laboratory Animal Science, 2009, 26(1): 49-51.
- [13] 项 华, 章晓玲, 查 捷, 等. SD 大鼠生长发育指标和主要脏器正常参考值的探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(2): 299-301.
- Xiang H, Zhang X L, Zha J, *et al.* Research on growth development index and normal reference value of main organ of SD rats [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2008, 18(2): 299-301.
- [14] 姚 干, 何宗玉, 方泰惠. 大鼠灌胃给苓苓胶囊的长期毒性实验研究[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(12): 1260-1262.
- Yao G, He Z Y, Fang T H. The rat chronic toxicity test of Qinzi capsule taken orally [J]. Lishizhen Medicine and Material Medical Research, 2008, 18(2): 299-301.
- [15] 王 璐, 王 震, 李铁军. 咽康口服液急性毒性和长期毒性试验研究[J]. 中国药业, 2015, 24(8): 62-63.
- Wang L, Wang Z, Li T J. Experimental study on acute toxicity and long-term toxicity of Yankang oral liquid[J]. China Pharmaceuticals, 2015, 24(8): 62-63.
- [16] 孙建宁. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 63-69.
- Sun J N. Pharmacology of Chinese materia medica[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2014: 63-69.
- [17] 徐春媚, 王文生, 曹艳红. 连翘护肝作用的实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2001, 24(1): 10.
- Xu C M, Wang W S, Cao Y H. Lianqiao: protection of liver function[J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 2001, 24(1): 10.

(编辑:李文平)