

# 黄芩素滴丸对大鼠的急性毒性实验研究<sup>△</sup>

王 雷\*,杨新建,范玉强<sup>#</sup>(天津市中医药研究院附属医院,天津 300120)

中图分类号 R285;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1356-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.05

**摘要** 目的:研究黄芩素滴丸对大鼠的急性毒性。方法:实验分为对照(等容纯化水)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(1.0、0.5、0.25 g/kg)组。灌胃给药,每天1次,连续12周。测定给药12周和停药4周后大鼠各项指标。结果:在12周给药期间,黄芩素滴丸高、中、低剂量组大鼠一般状况良好,行为活动正常,无异常外观体征,大鼠排尿、排便、饮水、摄食量及一般体征与对照组比较无显著性差异。给药12周后,黄芩素滴丸中剂量组血红蛋白显著高于对照组( $P<0.05$ ),血糖、总胆红素显著低于对照组( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。停药4周后,黄芩素滴丸高剂量组总蛋白显著低于对照组( $P<0.05$ )。结论:黄芩素滴丸在1.0、0.5、0.25 g/kg剂量下连续给药12周,对大鼠排尿、排便、饮水、摄食量、血常规、尿常规、血液生化学指标无明显影响。

**关键词** 黄芩素;滴丸;口服给药;生化指标

## Study on Acute Toxicity of Baicalin Dripping Pills on Rats

WANG Lei, YANG Xin-jian, FAN Yu-qiang(The Affiliated Hospital of Tianjin Academy of TCM, Tianjin 300120, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study on acute toxicity of Baicalin dripping pills on rats. METHODS: The experimental rats were divided into control group (constant volume of purified water), Baicalin dripping pills high-dose, medium-dose and low-dose groups (1, 0.5, 0.25 g/kg). They were given medicines intragastrically once a day, for 12 consecutive weeks. The indexes were tested after 12 weeks of administration and 4 weeks after drug withdrawal. RESULTS: During 12 weeks, rats of Baicalin dripping pills high-dose, medium-dose and low-dose groups were in good condition, and the activities of them were normal without abnormal signs and appearance. There was no significant difference in defecation, urination, drinking water, food and general symptoms between high-dose, medium-dose and low-dose groups and control group. Compared with control group, HGB in Baicalin dripping pills medium-dose groups increased significantly ( $P<0.05$ ), Glu and TBili decreased significantly ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ) after 12 weeks of administration. TP in Baicalin dripping pills high-dose groups decreased significantly ( $P<0.05$ ) 4 weeks after drug withdrawal. CONCLUSION: Baicalin dripping pills 1, 0.5 and 0.25 g/kg have no obvious effect on the urination, defecation, drinking water and food intake after 12 weeks continuous administration.

**KEY WORDS** Baicalin; Dripping pills; Oral administration; Biochemical index

射治疗因其“敌我不分”的特点,在杀死肿瘤细胞的同时,亦对正常细胞造成损伤,尤其是分裂、增殖比较快的细胞如骨髓造血细胞、胃肠道黏膜上皮细胞等。本研究结果显示,金蛤口服液对模型小鼠的血细胞降低有明显的改善作用,说明其可有效地降低放、化疗对血虚小鼠造血功能的抑制作用。

记忆过程依次为记忆获得、巩固,最后是再现,多次反复予以刺激往往会加强记忆。跳台实验主要反映动物空间位置感和方向感的学习记忆能力。根据记忆形成的特点,模型组出现相对于空白对照组潜伏期缩短和错误次数增加的现象;金蛤口服液高、中、低剂量组与模型组比较,潜伏期延长,错误次数减少,证实了金蛤口服液对血虚模型小鼠记忆认知的改善作用。

本研究结果显示,金蛤口服液对血虚模型小鼠外周血血细胞状况尤其是白细胞有明显的改善作用,对小鼠认知记忆

能力可能有一定改善作用。

## 参考文献

- [1] 李丽,周芳,蔡乐,等.金蛤口服液对免疫低下小鼠免疫调节作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(13):120.
- [2] 张力元,孙锐,田野.电离辐射导致大脑认知功能损害的实验研究进展[J].中华医学杂志,2012,92(1):63.
- [3] 胡莉文,黄礼明,丘和明.急性白血病出血的中医论治[J].山东中医杂志,2005,24(1):10.
- [4] 陈俊荣,张永健,王梅.黄芩发醇粉对环磷酰胺的增效和减毒作用研究[J].中国药房,2008,19(12):897.
- [5] 苗明三,周立华,侯江红,等.四种缓解化学药物治疗后骨髓抑制中成药对环磷酰胺所致小鼠血虚模型外周血和骨髓象的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(20):3 998.
- [6] 张王峰,叶常青,袁梦晖,等.89氯化铯放疗辐射对肿瘤骨转移患者血象的影响[J].华南国防医学杂志,2010,24(3):193.

(收稿日期:2013-01-06 修回日期:2013-02-22)

<sup>△</sup> 基金项目:天津市科学技术重点攻关项目(No.033180311)

\* 主任药师。研究方向:中药制剂研发。电话:022-27535955。

E-mail:changzhengyj@sina.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师。研究方向:临床药理。电话:022-27285099。E-mail:banda126@126.com

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,主要成分为黄酮类化合物黄芩素。有研究表明,黄芩素具有很强的药理活性,具有抗炎、解热、降压、抗变态反应等作用,可抑制被动皮肤过敏反应、实验性气喘,并有抗组胺、抗胆碱及罂粟样作用<sup>[1-2]</sup>。我院根据其药理药效作用,研制了黄芩素滴丸,并对其对动物肺脏系数、血液生化学中尿素指标的影响进行了研究,认为本品最大无毒性反应剂量为0.5 g/kg,约为临床拟人用剂量的100倍,具有一定的安全性。

## 1 材料

### 1.1 仪器

F-820型血细胞计数仪(日本东亚医用电子株式会社);700型全自动生化分析仪(美国Beckman公司);电子天平(日本AD株式会社)。

### 1.2 药品与试剂

黄芩素滴丸(天津市中医药研究院附属医院制剂室,主要成分为黄芩苷,质量分数:91.5%,批号:040504);体外临床诊断试剂盒(北京中生生物工程高技术公司);目测尿八联试纸(广州市华都高尔宝技术有限公司,批号:20040318)。

### 1.3 动物

清洁级SD大鼠80只,6~9周龄,♀♂兼半,体质量为100~120 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供(动物使用合格证号:SCXK(京)2002-0003号)。亚屏障动物实验室,控制温度在20~25℃,湿度(55±15)%。大鼠在动物洁净饲养柜中饲养1周后,选择健康情况良好的动物进行实验。实验操作时穿用动物室专用洁净工作服。各组动物♀♂分笼饲养,每笼5只;均饮用经净水器净化的洁净水;每周3次更换底盘,每2周消毒笼具1次;食固体饲料,饲料由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

实验分为对照(等容纯化水)与黄芩素滴丸高、中、低剂量(1.0、0.5、0.25 g/kg,分别相当于拟成人日用量的200、100、50倍)组,给药前先观察1周,记录大鼠体质量、摄食量、排便情况及一般体征,然后进入正式实验。ig给药,每天1次,连续12周。

### 2.2 指标的检测

2.2.1 体质量、摄食量、排便、一般体征的观察 各组大鼠于给药前1周开始至实验结束每周称体质量1次,自由摄食和饮水,每日观察动物的摄食量、排便及一般体征,发现体弱濒死动物及时单笼隔离饲养,死亡动物及时解剖观察。每周根据体质量变化调整给药剂量。

2.2.2 生化指标的测定 给药12周后每组处死14只大鼠(♀♂兼半),剩下的6只大鼠(♀♂兼半)作停药4周的恢复期观察实验。各组大鼠分别于给药12周、恢复期后放置在尿样收集笼内,收集新鲜尿样,进行尿常规检查。用目测尿八联试纸测定其隐血、亚硝酸盐、pH值、尿胆元、胆红素、蛋白质、血糖和酮体八项检查内容,按下列方式表示反应程度:阴性(-);可疑阳性(±);阳性(+);强阳性(++)。末次给药及停药4周后,各组大鼠分别在乙醚浅麻醉下,自眼眶静脉取血,测定各组动物的血红蛋白(HGB)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)、白细胞

(WBC)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均每1 L红细胞中所含血红蛋白(MCHC)、血红蛋白(HGB)、淋巴细胞百分比(W-SCR)、中性粒细胞百分比(W-CCR)和凝血时间(玻片法)。解剖当日,经股动脉取血测定碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、尿素(Urea)、肌酐(Cre)、总胆红素(TBili)、血糖(Glu)、总胆固醇(CHO)水平。

2.2.3 脏器系数的计算 采血后剖取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、前列腺、睾丸、子宫、脑,称质量,按体质量计算各脏器系数。

2.2.4 形态学检查 将上述脏器与胃、十二指肠、甲状腺、附睾、垂体等一起用10%福尔马林液固定,石蜡包埋、切片、HE染色后做病理形态学检查。

## 3 结果<sup>[3-5]</sup>

### 3.1 一般情况观察

在整个12周给药期间,黄芩素滴丸高、中、低剂量组大鼠给药后一般状况良好,行为活动正常,无异常外观体征。各剂量组大鼠排尿、排便、饮水、摄食及一般体征与对照组无明显差异。表明黄芩素滴丸在1.0、0.5、0.25 g/kg剂量下连续ig 12周,对♀♂大鼠排尿、排便、饮水、摄料无明显影响。

### 3.2 黄芩素滴丸对大鼠体质量的影响

给药第2、3、4周时,黄芩素滴丸中、低剂量组♀大鼠体质量增长高于对照组,其他时间或各给药组♂大鼠体质量变化与对照组比较均无显著性差异。由于黄芩素滴丸高剂量组♀大鼠体质量与对照组比较无明显差异,各剂量间无量效关系,考虑是由于动物的个体差异造成,与药物的作用无关。黄芩素滴丸对大鼠体质量的影响见图1。

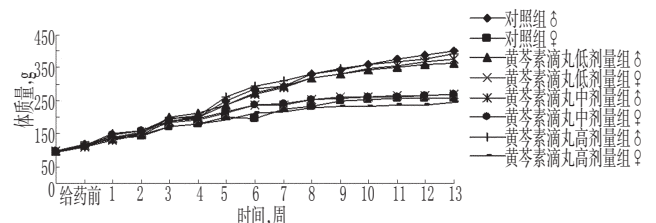


图1 黄芩素滴丸对大鼠体质量的影响

Fig 1 Effect of the body weight of rats on Baicalin dripping pills

### 3.3 黄芩素滴丸对大鼠摄食量的影响

给药期间,各给药组与对照组大鼠摄食量比较无显著性差异( $P>0.05$ )。给药12周期间大鼠摄食量变化见表1(表中剂量0即为对照组)。

### 3.4 黄芩素滴丸对尿常规的影响

黄芩素滴丸给药12周和停药4周后,分别对各组大鼠进行尿常规检查。结果,黄芩素滴丸高、中、低剂量组大鼠的尿常规与对照组相比均无显著差异,均未呈现异常变化。大鼠尿常规检测结果见表2、表3(表中剂量0即为对照组)。

### 3.5 黄芩素滴丸对血液学的影响

给药12周和停药4周后,分别对各组大鼠进行血液



表6 给药12周后大鼠血液生化学指标检测结果( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

Tab 6 Results of rat blood biochemistry test after 12 weeks of administration ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

项目	剂量, g/kg			
	0	0.25	0.5	1.0
Glu, mmol/L	5.8±0.6	6.1±0.9	4.7±0.5**	5.3±1.1
ALP, U/L	51.4±21.1	51.3±17.0	40.1±12.3	40.9±6.2
ALT, U/L	52.0±9.0	50.4±12.0	47.9±7.9	48.7±5.8
AST, U/L	219.4±44.0	218.7±71.6	222.4±25.2	247.7±38.5
Urea, mmol/L	7.8±3.5	6.4±1.2	6.8±0.8	9.6±2.4
TP, g/L	75.0±9.3	70.0±12.4	76.1±7.4	77.7±2.9
Alb, g/L	36.3±6.1	34.9±5.2	34.1±3.6	33.6±2.5
CHO, mmol/L	1.5±0.2	1.4±0.1	1.5±0.3	1.5±0.2
Cre, μmol/L	127.3±6.7	121.5±6.5	119.1±7.6	118.2±16.5
TBili, μmol/L	3.0±0.4	2.9±0.7	2.3±0.5*	2.7±0.3

与对照组比较: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

vs. control group: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

表7 停药4周后大鼠血液生化学指标检测结果( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

Tab 7 Results of rat blood biochemistry test 4 weeks after drug withdrawal ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

项目	剂量, g/kg			
	0	0.25	0.5	1.0
Glu, mmol/L	5.8±0.4	5.7±0.4	5.8±0.1	5.6±0.5
ALP, U/L	11.7±3.8	13.3±4.2	12.0±1.0	14.7±9.0
ALT, U/L	44.3±11.7	50.7±14.8	41.0±7.2	56.0±42.6
AST, U/L	154.3±38.4	207.7±24.0	213.0±51.2	225.3±70.0
Urea, mmol/L	6.7±1.6	8.2±1.2	6.7±0.5	9.2±1.4
TP, g/L	87.7±5.7	78.0±2.7	86.7±9.3	76.7±1.5*
Alb, g/L	40.3±2.1	37.0±5.0	38.3±5.1	38.7±0.6
CHO, mmol/L	2.6±0.2	2.0±0.5	2.2±0.6	2.4±0.2
Cre, μmol/L	145.3±71.0	130.3±3.2	173.0±95.4	144.0±9.8
TBili, μmol/L	3.5±0.5	3.5±0.2	3.1±1.2	3.0±0.6

与对照组比较: \* $P<0.05$

vs. control group: \* $P<0.05$

## 参考文献

- [1] 吴梅, 闫慧, 张春梅. 黄芩苷作为一种抗生物制剂的过敏反应的研究[J]. 微生物免疫学进展, 2007, 35(4): 48.
- [2] 黄志军. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 天津药学, 2012, 24(3): 61.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南: 药学、药理学、毒理学[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 179.
- [4] 孙瑞元. 药理实验设计及统计[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 32.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[S]. 2003.
- [6] 施新猷. 医学动物实验方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 442, 446.
- [7] 钟品仁. 哺乳类实验动物[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 16.
- [8] 《药理学实验》编写组. 药理学实验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 136.
- [9] 杨新建, 王雷, 王学艳. 黄芩苷滴丸的体内药动学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(4): 445.
- [10] 刘华钢, 韦晓晖, 唐德智, 等. 菌栀黄注射液及其口服液的家兔体内药动学研究[J]. 广西中医学院学报, 1998, 15(1): 59.
- [11] 李新中, 陈萱, 杨于嘉, 等. 黄芩苷在家兔感染性脑水肿模型中的药代动力学研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(2): 107.

(收稿日期: 2012-10-19 修回日期: 2013-01-18)

## 国家中医药管理局副局长李大宁率团访问美国

本刊讯 应美国希伯来健康养老中心、天士力(北美)药业有限公司和巴哈·玛集团邀请, 国家中医药管理局副局长李大宁于2013年3月3日—12日率团访问美国。

在访美期间, 代表团与希伯来健康养老中心就美国持续照料退休社区(美国养老社区, CCRC)发展状况及与中国合作的相关事宜进行了会谈, 初步达成了合作意向; 与麻省总医院医疗职业学院就专科护理人才教育与培训, 特别是老年生活护理专业人员培训事宜进行了深入交流; 与NBJJ 建筑公司、Leggat-McCall 资产规划公司、Perking Eastman 建筑设计公司就CCRC规划与建设事宜进行了讨论交流; 听取了约翰·霍普金斯大学有关美国医学教育及住院医师、专科医师培训情况的介绍, 并就约翰·霍普金斯大学与中国中医药机构的合作意

向进行了讨论。李大宁在会谈中指出, 人口老龄化问题已成为全球性问题, 中国也正逐步进入老龄化社会, 美国CCRC在养老服务方面做了很多卓有成效的尝试, 积累了丰富经验, 中方希望能够与美国希伯来健康养老中心等机构合作, 结合中国实际情况, 发挥中医药在养生保健和老年护理方面的优势与特色, 走出一条符合中国国情的CCRC之路。

访美期间, 李大宁一行还参观访问了天士力(北美)药业基地, 并就天士力集团等机构联合组建的中医药世界联盟的发展定位、发展方向等问题进行了讨论; 并与美国南伊利诺伊大学洽谈了与国内中医药院校联合创办美国首家中医孔子学院的事宜。