

# 健脾生血颗粒对围产期大鼠的毒性研究<sup>Δ</sup>

赵刚<sup>1,2\*</sup>, 屈文<sup>3</sup>, 肖飞<sup>1</sup>, 郭小娟<sup>1</sup>, 杨艳霞<sup>1</sup>, 张勇慧<sup>2</sup>, 黄志军<sup>1#</sup>(1.健民药业集团儿童药物研究院, 武汉 430052; 2.华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030; 3.湖北省食品药品安全评价中心, 武汉 430073)

中图分类号 R992 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2190-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.08

**摘要** 目的:考察健脾生血颗粒对围产期大鼠的毒性作用。方法:将受孕大鼠按体质量随机分为阴性对照组和健脾生血颗粒低、中、高剂量组(0.77、2.31、6.93 g/kg),每组21只,从妊娠第15天开始至分娩后第21天止每天ig相应药物1次。观察健脾生血颗粒对母代大鼠一般毒性和生育能力的影响,对F1代仔鼠运动能力、学习记忆能力、生育能力以及对F2代仔鼠早期发育能力的影响。结果:对母代的毒性作用方面,健脾生血颗粒高剂量组母代大鼠妊娠天数较阴性对照组显著延长( $P<0.05$ ),给药初期体质量显著降低( $P<0.01$ )。对子代的毒性作用方面,健脾生血颗粒高剂量组F1代仔鼠初生体质量较阴性对照组显著降低( $P<0.05$ ),第4、5次发现水下平台时间较阴性对照组显著缩短( $P<0.01$ );对F1代仔鼠生育能力及F2代仔鼠早期发育能力均未见明显影响( $P>0.05$ )。健脾生血颗粒中、低剂量组子代大鼠各指标均未见受到明显影响。结论:健脾生血颗粒对母代及子代大鼠均未见毒性反应的剂量为2.31 g/kg。

**关键词** 健脾生血颗粒;围产期大鼠;毒性;仔鼠;生育能力;发育能力

能够上调模型兔结肠组织中PPAR- $\gamma$ 蛋白表达和下调NF- $\kappa$ B p65蛋白表达。

表4 各组兔结肠组织中PPAR- $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Results of PPAR- $\gamma$ , NF- $\kappa$ B p65 protein expressions in colon tissue of rabbits in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PPAR- $\gamma$	NF- $\kappa$ B p65
正常组	8	0.333 $\pm$ 0.028	0.138 $\pm$ 0.020
模型组	6	0.185 $\pm$ 0.008**	0.312 $\pm$ 0.040**
GGQL组	7	0.268 $\pm$ 0.025***	0.244 $\pm$ 0.034**
SASP组	8	0.315 $\pm$ 0.031*** $\Delta$	0.191 $\pm$ 0.025*** $\Delta$
GGQLC高剂量组	8	0.304 $\pm$ 0.012*** $\Delta$	0.208 $\pm$ 0.036*** $\Delta$
GGQLC中剂量组	8	0.283 $\pm$ 0.019*** $\Delta$	0.221 $\pm$ 0.027*** $\Delta$
GGQLC低剂量组	7	0.258 $\pm$ 0.026*** $\Delta$	0.286 $\pm$ 0.067*** $\Delta$

注:与正常组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与GGQL组比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ ;与SASP组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. normal group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. model group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. GGQL group,  $\Delta P<0.05$ ,  $\Delta\Delta P<0.01$ ; vs. SASP group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

综上,本研究结果证实了GGQLC能够上调兔结肠组织中PPAR- $\gamma$ 蛋白表达、下调结肠组织中NF- $\kappa$ B p65蛋白表达,这可能是其治疗UC的免疫学机制之一。

$\Delta$  基金项目:武汉市汉阳区“汉阳英才计划”项目(No.A3-17)

\* 高级工程师,博士。研究方向:药理学、毒理学。电话:027-84523889。E-mail:zhaogangna@126.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:药理学。电话:027-84523889。E-mail:452354589@qq.com

## 参考文献

- [1] 张磊,赵党生.中医药治疗溃疡性结肠炎研究进展[J].甘肃中医学院学报,2012,29(6):77-79.
- [2] 张燕,欧阳钦,陈代云.PPAR- $\gamma$ 在溃疡性结肠炎黏膜中的表达[J].中华消化内镜杂志,2002,19(2):81-83.
- [3] 徐蓓蕾,崔向微,孙素琴,等.葛根苓连汤及其药效组分红外光谱表征分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(7):142-145.
- [4] 施晓伟.葛根苓连结肠定位片的研制[D].贵阳:贵阳医学院,2014.
- [5] 张石宇.葛根苓连结肠定位片对湿热内蕴型溃疡性结肠炎家兔模型Th1/Th2细胞因子平衡的影响[J].时珍国医国药,2016,27(10):2387-2391.
- [6] 吴增艳,陈亮.清热利湿健脾方对溃疡性结肠炎模型大鼠的保护作用[J].中国药房,2014,25(35):3275-3277.
- [7] 张尚华,黎玉林.健肠饮治疗慢性溃疡性结肠炎42例[J].中医药导报,2002,8(3):115.
- [8] 徐慧先,富羽翔,刘艳平.肠宁胶囊治疗溃疡性结肠炎(虚实夹杂证)临床观察[J].中国中医药远程教育,2009,7(3):90.
- [9] 邹颖.黄芩汤对TNBS诱导的结肠炎大鼠Th1/Th2和Th17/Treg细胞平衡的影响[D].广州:南方医科大学,2012.
- [10] 朱向东.疏肝健脾法对溃疡性结肠炎结肠黏膜中PPAR- $\gamma$ 相关因子基因和蛋白表达影响的研究[D].南京:南京中医药大学,2013.

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2017-03-12)

(编辑:林静)

## Study on the Toxicity of Jianpi Shengxue Granule on Perinatal Rats

ZHAO Gang<sup>1,2</sup>, QU Wen<sup>3</sup>, XIAO Fei<sup>1</sup>, GUO Xiaojuan<sup>1</sup>, YANG Yanxia<sup>1</sup>, ZHANG Yonghui<sup>2</sup>, HUANG Zhijun<sup>1</sup>  
(1.Academy of Pediatric Drugs, Jianmin Pharmaceutical Group, Wuhan 430052, China; 2.School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China; 3.Center of Food and Drug Safety Evaluation in Hubei Province, Wuhan 430073, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the toxicity effect of Jianpi shengxue granule on perinatal rats. METHODS: Based on body mass, pregnant rats were randomly divided into negative control group and Jianpi shengxue granule low-dose, medium-dose, high-dose groups (0.77, 2.31, 6.93 g/kg), 21 in each group, and intragastrically given relevant medicines from the 15th d of pregnancy until 21st d after delivery, once a day. Effects of Jianpi shengxue granule on general toxicity and fertility of maternal rats were observed, as well as the effects on athletic ability, learning and memory ability, fertility of F1 offspring and early viability of F2 offspring. RESULTS: In terms of toxicity effect on maternal rats, compared with control group, the days of pregnancy in Jianpi shengxue granule high-dose group was significantly prolonged ( $P < 0.05$ ), initial body mass of administration was significantly reduced ( $P < 0.01$ ). In terms of toxicity effect on offspring, compared with negative control group, the initial body mass of F1 offspring in Jianpi shengxue granule high-dose group was significantly reduced ( $P < 0.05$ ), the time of 4th and 5th time for founding underwater platform was significantly shortened ( $P < 0.01$ ), and there was no obvious effect on fertility of F1 offspring and early viability of F2 offspring ( $P > 0.05$ ); there was no obvious effect on the indexes of offspring in Jianpi shengxue granule medium-dose, low-dose groups. CONCLUSIONS: The no toxic dose of Jianpi shengxue granule in maternal and offspring rats is 2.31 g/kg. **KEYWORDS** Jianpi shengxue granule; Perinatal rat; Toxicity; Offspring rats; Fertility; Viability

健脾生血颗粒是健民药业集团股份有限公司独家品种,其中药部分由益气固表经典名方“玉屏风散”、健脾益气经典名方“四君子汤”和补肾壮骨经典名方“龙骨汤”进行加减而得。君药为黄芪、龟板,能健脾益肺补肾、益气生血填精,且能固表止汗,预防外邪的侵袭,从而达到“肺脾肾三本通补”之功。臣药为党参、茯苓、白术,一方面可增强君药补脾益肺之功,健脾益气以生血;另一方面可增强君药补肺实卫、固表止汗之效,以治体虚多汗、易感外邪。山药、五味子,则可增强君药滋阴补肾化精之力,巩固君药益气健脾生血之能,补益心神,宁心安神,有辅君之功<sup>[1]</sup>。结合现代医学理论,健脾生血颗粒加入营养补充剂铁元素,可有效治疗缺铁性贫血并改善相关症状<sup>[2-3]</sup>。

妊娠期妇女因胎儿快速生长对铁元素的需求较大,而饮食上铁的摄入又不足,从而导致缺铁性贫血的发病率较高,有的孕妇虽然没有明显症状,但通过产检可发现患有缺铁性贫血<sup>[4-6]</sup>。健脾生血颗粒在治疗妊娠期妇女缺铁性贫血方面疗效显著,安全性较好,在临床上已应用数十年<sup>[7-8]</sup>。虽然临床应用过程中未出现相关不良事件的报道,但为了明确妊娠期妇女应用本品的安全性,尤其是其生殖毒性作用,笔者通过动物模型分别考察动物在不同妊娠时期服用本品的安全性。其中,健脾生血颗粒对妊娠早、中期大鼠的胚胎-胎仔发育毒性作用已有相应研究,未见相关毒性<sup>[9]</sup>。为了覆盖本品对整个妊娠期过程的毒性作用研究,本课题继续探索本品对大鼠妊娠晚期及分娩前后(围产期)的毒性作用,以期为该产品的科学安全应用提供实验依据。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

PL2001-L型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); PGJ-10/20-AS型冠纯水机(武汉品冠仪器设备有限公司)。

#### 1.2 药品与试剂

健脾生血颗粒(健民药业集团股份有限公司,批号:140111-18,规格:每克浸膏相当于生药材3.3 g、含七水硫酸亚铁0.154 g);水为饮用纯净水(汉神阳饮品有限公司)。

#### 1.3 动物

SD大鼠,SPF级,购于湖北省实验动物研究中心,生产许可证号:SCXK(鄂)2008-0005,实验动物质量合格证号:42000600003626。

### 2 方法

#### 2.1 检疫、合笼与给药

在动物接收时,兽医对所有动物进行检疫,所有动物均检疫合格、健康状况良好。给药开始前,所有大鼠至少适应性喂养1周。合笼时,♀大鼠体质量为240~330 g,♂大鼠体质量为360~500 g。所有大鼠当月均饲养于IVC笼中,每笼2~3只,合笼交配后大鼠单只饲养,垫料为武汉市万千佳兴生物科技有限公司提供的刨花垫料。动物饮用水为经高压灭菌消毒的瓶装水。

将已受孕大鼠根据体质量随机分为4组,分别为阴性对照组(纯净水)和健脾生血颗粒低、中、高剂量组(0.77、2.31、6.93 g/kg,以自制纯净水溶解),每组21只,每天ig给药1次,10 mL/kg,给药周期为妊娠第15天(以观察到精子或阴栓的当天记为妊娠第0天)至离乳(分娩后第21天)。

#### 2.2 大鼠存活期检查

动物到达当天及解剖当天观察1次是否存活;整个

实验期间的其余阶段,每天观察2次存活情况。存活标准为具有自主呼吸及心跳活动。

### 2.3 母代大鼠一般情况观察

给药前,对所有母代大鼠进行1次详细观察;给药期间,每周1次,详细观察母代大鼠活动情况、毛发光泽、掉毛、粪便软硬、粪便颜色等。对所有存活母代大鼠,给药期间每次给药前以及非给药期均每天进行1次笼边观察。从妊娠第20天开始,每天2次检查母代大鼠有无分娩的体征或者有无分娩。所有母代大鼠每隔3 d称体质量1次并计算摄食量(摄食量=3 d内投放的饲料总质量-剩余的饲料总质量)。

### 2.4 母代大鼠生育能力/繁殖能力以及F1代仔鼠生长发育、神经发育、学习记忆能力检测

母鼠分娩完毕后计算活产率(分娩的活体幼仔动物数/妊娠动物数)、出生存活率(出生时仔鼠存活数/出生仔鼠总数)以及生存率(产后第4天仔鼠存活数/出生时仔鼠存活数),并将所有仔鼠从分娩笼内暂时取出,辨别每窝仔鼠的性别,称量整窝仔鼠体质量。剔除死仔鼠,继续饲养,仔鼠断乳前每隔3 d称量1次整窝仔鼠体质量,断乳后每2周称量1次单只仔鼠体质量。分娩后第2天即开始观察仔鼠的双侧耳廓是否完全,记录观察到耳廓分离的时间;之后每隔一段时间观察仔鼠门齿是否萌出,双眼的覆盖膜是否消失、双眼是否均已睁开,腹毛生长情况、长出白色腹毛的时间,两个外耳道的外口是否张开、耳廓是否有皱褶,♂鼠阴囊内有无睾丸、睾丸下降的时间,♀鼠阴道处被膜是否消失、阴道口张开的时间,♂鼠阴茎龟头是否与包皮分开等,考察其生长发育能力。上述指标记录的最终时间均为整窝仔鼠达标的时时间。此外,每窝分拆保留2只仔鼠,分别于分娩后第2天即进行平面翻正反射检查、断崖回避反射检查,第4天进行负趋地性反射检查,第8天进行触须定位反射检查,第12天进行空中翻正反射检查,第16天进行视觉定位反射检查,以考察其神经发育能力;于分娩后第4周通过转棒实验(40 r/min)考察活动能力;于分娩后第11周通过Morris水迷宫实验考察学习记忆能力。

### 2.5 F1代仔鼠生育能力及F2代仔鼠早期发育能力检测

每窝保留1对♂♀仔鼠饲养至12周左右,按1:1比例合笼进行组内交配以检测F1代的生育能力。按如下方法计算交配指数及生育力指数:♂鼠交配指数=(交配成功的♂鼠数/用于交配的♂鼠数)×100%;♂鼠生育力指数=(使♀鼠成功受孕的♂鼠数/用于交配的♂鼠数)×100%;♀鼠交配指数=(交配成功的♀鼠数/用于交配的♀鼠数)×100%;♀鼠受孕指数=(成功受孕的♀鼠数/用于交配的♀鼠数)×100%。交配后,饲养F1代仔鼠至分娩。记录娩出的F2代胎鼠数,观察死胎、活胎及胎鼠外观、性别、体质量等。

### 2.6 统计学方法

应用SPSS 18.0软件学软件进行统计学分析。所有

计量数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的组间比较采用*t*检验分析,生育力/繁殖力指标的组间比较采用卡方检验。假设检验均采用双侧检验,检验水准为0.05, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 健脾生血颗粒对母代大鼠的一般毒性

母代大鼠经ig高剂量健脾生血颗粒后,主要表现为体质量增长减缓、软便、黑便,其中1只母代大鼠于给药7 d后出现明显消瘦、活动减少、身体发凉、竖毛、黑色软便;ig低剂量健脾生血颗粒后,1只于妊娠第23天死亡,解剖可见肝脏表面散在暗红色条纹状斑块,胃肠内容物颜色偏黑,子宫内见数个死胎,综合其死亡前无明显临床症状、体质量增长及摄食量均正常等情况,考虑该母代大鼠可能为与供试品无关的自然难产死亡;其余母代大鼠未见异常。与阴性对照组比较,健脾生血颗粒高剂量组母代大鼠体质量在妊娠第18天后显著降低( $P < 0.05$ ),但在产后7 d即恢复正常,其余各剂量组母代大鼠体质量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3.2 健脾生血颗粒对母代大鼠生育能力/繁殖能力的影响

与阴性对照组比较,健脾生血颗粒高剂量组母代大鼠妊娠天数显著增加( $P < 0.05$ ),中、低剂量组妊娠天数则差异无统计学意义( $P > 0.05$ );健脾生血颗粒各剂量组F1代仔鼠活产率、出生存活率以及生存率与阴性对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组母代大鼠生育能力/繁殖能力的测定结果见表1。

表1 各组母代大鼠生育能力/繁殖能力的测定结果

Tab 1 Results of fertility/fecundity of maternal rats in each group

组别	n	妊娠天数	活产率,%	出生存活率,%	生存率,%
阴性对照组	21	21.8±0.4	100.0	99.7	97.3
健脾生血颗粒低剂量组	20	22.1±0.6	95.0	93.4	99.6
健脾生血颗粒中剂量组	21	21.9±0.5	100.0	100.0	100.0
健脾生血颗粒高剂量组	21	22.3±0.6*	91.3	99.2	100.0

注:与阴性对照组比较,\* $P < 0.05$

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

### 3.3 健脾生血颗粒对F1代仔鼠生长发育、神经发育及学习记忆能力的影响

与阴性对照组比较,除健脾生血颗粒高剂量组F1代仔鼠整窝体质量显著降低外( $P < 0.05$ ),其余各剂量组F1代仔鼠生长发育相关指标、神经发育相关指标以及活动能力相关指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。高剂量健脾生血颗粒可能对学习记忆能力有一定的影响,与阴性对照组比较,健脾生血颗粒高剂量组F1代仔鼠(♂)第4次和第5次发现水下平台的时间显著延长( $P < 0.01$ ),但中、低剂量组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组F1代仔鼠运动能力和学习记忆能力的测定结果见表2。

### 3.4 健脾生血颗粒对F1代仔鼠生育能力及F2代仔鼠早期发育能力的影响

表2 各组F1代仔鼠运动能力和学习记忆能力的测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Results of athletic, learning and memory ability of F1 offspring rats in each group( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	阴性对照组 (n=21)	健脾生血颗粒 低剂量组 (n=20)	健脾生血颗粒 中剂量组 (n=21)	健脾生血颗粒 高剂量组 (n=21)
转棒试验平均落地时间(♂),s	39.4±19.9	38.8±20.2	36.2±18.3	28.3±17.3
转棒试验平均落地时间(♀),s	52.5±14.4	48.7±15.4	46.9±16.5	44.6±16.5
第1次发现水下平台时间(♂),s	50.3±7.2	52.9±6.9	49.0±7.8	50.2±7.1
第1次发现水下平台时间(♀),s	56.9±5.8	56.4±4.7	54.3±6.4	54.7±6.2
第2次发现水下平台时间(♂),s	41.0±11.9	44.6±13.7	42.5±11.7	40.9±11.7
第2次发现水下平台时间(♀),s	48.8±10.6	45.4±10.9	45.5±8.5	46.4±12.1
第3次发现水下平台时间(♂),s	40.3±12.4	39.9±9.2	33.6±11.8	35.0±13.7
第3次发现水下平台时间(♀),s	44.8±11.1	42.1±9.7	43.7±7.3	38.9±13.6
第4次发现水下平台时间(♂),s	36.3±9.1	32.9±9.2	38.1±10.5	26.3±12.0**
第4次发现水下平台时间(♀),s	41.9±10.2	37.8±12.2	39.6±8.9	39.8±10.9
第5次发现水下平台时间(♂),s	37.6±9.6	35.0±9.3	31.8±11.1	27.2±10.0**
第5次发现水下平台时间(♀),s	35.7±6.9	36.0±5.9	36.9±7.1	36.2±8.0
到达目标象限花费时间(♂),s	15.9±5.3	15.5±4.0	16.5±4.5	16.3±5.5
到达目标象限花费时间(♀),s	13.3±6.6	12.1±5.6	14.3±7.7	14.8±8.1
到达目标象限经过路程(♂),cm	464.0±166.4	456.7±148.4	472.7±136.8	409.9±134.0
到达目标象限经过路程(♀),cm	375.3±140.5	369.1±190.7	354.5±132.3	362.8±94.9
穿越水下平台次数(♂)	0.8±0.7	1.1±1.0	1.3±1.0	0.8±1.0
穿越水下平台次数(♀)	0.4±0.6	0.6±1.1	0.6±0.9	0.3±0.6

注:与阴性对照组比较,\*\*P<0.01

Note: vs. negative control group, \*\*P<0.01

与阴性对照组比较,健脾生血颗粒各剂量组F1代仔鼠的交配指数、生育力指数、受孕指数以及F2代仔鼠的活产率、出生存活率、生存率等差异均无统计学意义(P>0.05),提示母代大鼠在围产期摄入健脾生血颗粒对F1代仔鼠生育力及F2代仔鼠早期发育均无明显影响。各组F1代仔鼠生育能力的测定结果见表3,各组F2代仔鼠早期发育能力的测定结果见表4。

表3 各组F1代仔鼠生育能力的测定结果(%)

Tab 3 Results of fertility of F1 offspring rats in each group(%)

组别	♂鼠交配指数	♂鼠生育力指数	♀鼠交配指数	♀鼠受孕指数	活产率
阴性对照组	100.0	95.0	100.0	95.0	100.0
健脾生血颗粒低剂量组	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
健脾生血颗粒中剂量组	85.7	85.7	100.0	100.0	95.2
健脾生血颗粒高剂量组	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表4 各组F2代仔鼠早期发育能力的测定结果

Tab 4 Results of early viability of F2 offspring rats in each group

组别	窝数	出生存活率,%	生存率,%	平均窝仔只数	性别比(♂/♀)	整窝体质量,g
阴性对照组	19	100	100	14.6±3.0	0.93	94.6±20.2
健脾生血颗粒低剂量组	20	100	100	15.3±2.3	0.99	99.9±15.4
健脾生血颗粒中剂量组	20	100	100	14.6±3.0	0.99	95.6±17.8
健脾生血颗粒高剂量组	20	100	100	13.7±2.2	0.82	89.7±13.7

#### 4 讨论

健脾生血颗粒处方共有13味中药,辅以硫酸亚铁。前期已有研究对其配方进行了深入探索,研究发现健脾

生血颗粒中药成分可以上调大鼠肠道二价金属转运蛋白1(DMT-1)的表达,从而促进亚铁离子的转运,相对于单纯补充亚铁效果更优<sup>[10]</sup>。健脾生血颗粒还可以通过促进Hepcidin抗菌肽mRNA的表达,来调节肠道对亚铁的吸收以及血液中转铁蛋白的饱和度,综合作用促使机体高效地吸收与利用亚铁离子,起到迅速治疗缺铁性贫血的作用。此外,还有研究报道,健脾生血颗粒对血清超氧化物歧化酶的活性、丙二醛的含量以及肝脏过氧化氢酶的活性等方面的影响比富马酸亚铁更优,说明健脾生血颗粒具有明显的清除自由基、抗氧化作用,从而起到提高免疫力、改善气虚脾虚等症状的作用<sup>[11]</sup>。

本课题研究内容是承接大鼠生殖毒性实验研究而开展的,属于受试药物对围产期动物的毒性作用评价。本研究结果显示,高剂量的健脾生血颗粒对母代大鼠的一般情况有一定的影响,尤其是对母代大鼠体质量的增长影响较大,与阴性对照组间具有显著性差异。此外,高剂量的健脾生血颗粒还可能对F1代仔鼠学习记忆能力有一定影响,但其他方面指标,例如生殖力、神经发育等与阴性对照组之间差异均无统计学意义。而低、中剂量的健脾生血颗粒对母代大鼠和子代仔鼠均无毒性作用。综上可判断,健脾生血颗粒对母代及子代大鼠的未见毒性反应的剂量为2.31 g/kg,该剂量为临床等效剂量的6倍,并且该给药剂量是按照成人最大服药量进行换算设计的。

#### 参考文献

- [1] 杨胜,张仲林,袁明勇,等.玉屏风散对肺气虚证模型大鼠免疫功能的影响[J].中国药房,2016,27(22):3041-3044.
- [2] 邓玉清.对比单纯应用富马酸亚铁与联合健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血的临床疗效[J].北方药学,2016,13(2):92-93.
- [3] 赖冬梅.小儿缺铁性贫血的药物治疗研究近况[J].广西中医药大学学报,2015,18(1):66-69.
- [4] 张华俊,张永健.妊娠与缺铁性贫血[J].河北医科大学学报,2013,34(11):1484-1486.
- [5] 简皓.妊娠合并缺铁性贫血孕产妇的临床分析[J].当代医学,2016,22(8):153-154.
- [6] 王丽,黄亮,陈力,等.补铁剂治疗缺铁性贫血的现状与研究进展[J].中国药房,2009,20(25):1995-1997.
- [7] 白婧.妊娠合并贫血64例临床诊治分析[J].中国实用医药,2014,9(2):137-138.
- [8] 潘琳莉,张学勇,吴杰.健脾生血颗粒治疗缺铁性贫血60例疗效观察[J].国际中医中药杂志,2010,32(2):158-159.
- [9] 赵刚,夏莹,黄志军,等.健脾生血颗粒对大鼠胚胎-胎仔发育毒性研究[J].世界中医药,2015,10(10):1582-1585.
- [10] 李春福,张学琼,翟丽,等.健脾生血片益气生血的作用机制研究[J].中国药师,2016,19(2):209-212.
- [11] 刘达平.两种铁补充剂的药理研究[J].今日药学,2009,19(1):19-20.

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-01-24)

(编辑:林 静)