

# 理气散结浸膏灌胃给予大鼠的长期毒性研究<sup>△</sup>

魏谭军<sup>1\*</sup>, 梁源<sup>2</sup>, 王毅<sup>1</sup>, 王张<sup>2#</sup>, 肖成<sup>1</sup>, 胡凤娇<sup>2</sup>, 周殿儒<sup>1</sup>, 孙位军<sup>2</sup>(1.达州市中西医结合医院药学部, 四川达州 635000; 2.成都中医药大学药学院, 成都 611137)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0103-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.22

**摘要** 目的:研究大鼠灌胃理气散结浸膏后的长期毒性,为其临床前安全性评价提供参考。方法:将160只大鼠随机分为对照组(生理盐水)和理气散结浸膏低、中、高剂量组(7.828 0、15.656 0、31.312 0 g/kg,以生药量计),每组40只。每天灌胃给药1次,每周一至周五连续给药6 d,实验周期为120 d,实验结束后的30 d为恢复期。观察各个时期大鼠的一般状况,并每周测定大鼠体质量和饲料消耗量1次。在给药第61天、给药结束及恢复期结束后,各组分别取10、20、10只大鼠,观察其血液学、血液生化学、脏器系数和组织病理学变化。结果:在给药第61~120天,理气散结浸膏高剂量组大鼠有脱毛和竖毛现象,停药后恢复正常。在给药期间,理气散结浸膏低、中剂量组大鼠的体质量增长较对照组变快,而理气散结浸膏高剂量组大鼠体质量增长较对照组变慢;理气散结浸膏低剂量组大鼠的饲料消耗量较对照组增加,理气散结浸膏中、高剂量组大鼠的饲料消耗量较对照组减少,停药后基本恢复。在给药第61天及给药结束后,给药组大鼠部分血液学指标、血液生化学指标以及脏器系数较对照组均有明显变化( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。恢复期结束后,大鼠血液学、血液生化学和脏器系数基本恢复正常,但理气散结浸膏低剂量组大鼠血液中的红细胞数、红细胞比积、红细胞宽度标准差、白蛋白、白球比和钾离子( $K^+$ )水平较对照组仍明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );理气散结浸膏中剂量组大鼠血液中的中间细胞绝对值较对照组仍明显升高( $P < 0.05$ ),血液中平均血红蛋白浓度、 $K^+$ 和子宫系数较对照组仍明显降低( $P < 0.05$ );理气散结浸膏高剂量组大鼠血液中白细胞数、淋巴细胞绝对值、中间细胞绝对值、中间细胞百分比、凝血酶原时间以及脾系数较对照组仍明显升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),平均血红蛋白浓度、粒细胞百分比、白蛋白、碱性磷酸酶和 $K^+$ 较对照组仍明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。大鼠经系统尸解和组织病理学检查,均未发现异常。结论:大鼠长期灌胃理气散结浸膏会产生一定毒性反应,但低剂量理气散结浸膏的毒性反应较少、较轻,且停药后能自动恢复,可为临床安全剂量的确定提供参考。  
**关键词** 理气散结浸膏;大鼠;长期毒性;血液学;血液生化学;脏器系数;组织病理学

## Study on Long-term Toxicity of Liqi Sanjie Extractum in Rats with Intra-gastric Administration

WEI Tanjun<sup>1</sup>, LIANG Yuan<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, WANG Zhang<sup>2</sup>, XIAO Cheng<sup>1</sup>, HU Fengjiao<sup>2</sup>, ZHOU Dianru<sup>1</sup>, SUN Weijun<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Dazhou Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China; 2.College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the long-term toxicity of Liqi sanjie extractum in rats after intra-gastric administration, and to provide reference for safety evaluation before clinical practice. METHODS: A total of 160 rats were randomly divided into

- [6] 丁晓洁,董正平,孙喜灵.从《中药成方制剂》含乌梅方剂的配伍规律探讨乌梅的临床应用[J].辽宁中医杂志, 2017,44(12):2529-2532.
- [7] 牟胜群,王海瑞,刘伟,等.含鸡血藤中成药用药规则分析[J].河南中医,2017,37(6):1102-1106.
- [8] 贾蕾,申丹,石作荣,等.含川芎中成药用药规律分析[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(2):235-239.
- [9] 王嘉俊,李双蕾,李梦瑶.中药药对的现代认识与研究[J].中医杂志,2016,57(8):701-704.
- [10] 唐于平,束晓云,李伟霞,等.药对的形成与发展[J].中国
- [11] 孟祥乐,余奇,郭澄.中药药对的临床应用与配伍机制研究概述[J].中国药房,2009,20(30):2394-2396.
- [12] 徐萍,顾治平.黄连的药理作用研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(27):5333-5336.
- [13] 王维琪.黄连有效成分的药理研究与进展[J].中医临床研究,2016,8(26):147-148.
- [14] 孙凤娇,李振麟,钱士辉,等.干姜化学成分和药理作用研究进展[J].中国野生植物资源,2015,34(3):34-37.
- [15] 王文心.干姜的化学、药理及临床应用特点分析[J].中医临床研究,2016,8(6):146-148.
- [16] 张文君,宁浩辰,周游,等.黄连与干姜配伍对黄连中5种生物碱的大鼠体内药动学影响[J].中医药学报,2015,43(4):15-19.

△ 基金项目:四川省科技计划项目(No.2014SZ0189);达州市科技计划项目(No.达市财建[2017]8号)

\* 中药师,硕士。研究方向:医院制剂的研究与开发。电话:0818-2288358。E-mail:404477285@qq.com

# 通信作者:副研究员,博士。研究方向:民族药药理学。电话:028-61656141。E-mail:wzcqcd@163.com

(收稿日期:2018-08-24 修回日期:2018-10-23)  
(编辑:唐晓莲)

control group (normal saline) and Liqi sanjie extractum low-dose, medium-dose and high-dose groups (7.828 0, 15.656 0, 31.312 0 g/kg, calculated by crude drug), with 40 rats in each group. They were given relevant medicine intragastrically once a day from Monday to Saturday. The experimental period was 120 days, and the recovery period was 30 days after the end of the experiment. General information of rats was observed, and body weight and feed consumption of rats were measured once a week. At the 61st day of administration, the end of administration and the end of recovery period, 10, 20 and 10 rats were collected from each group to observe their hematology, blood biochemistry, organ coefficient and histopathology changes. RESULTS: From 61st day to 120th day of administration, the rats of Liqi sanjie extractum high-dose group had hair loss and erection, and recovered after withdrawal of medicine. During medication, the body weight of mice in Liqi sanjie extractum low-dose and medium-dose groups increased faster than control group, while the body weight of rats in Liqi sanjie extractum high-dose group increased slower than control group. Compared with control group, the feed consumption of Liqi sanjie extractum low-dose group increased, while those of Liqi sanjie extractum medium-dose and high-dose groups decreased; the rats were recovered after drug withdrawal. On the 61st day of administration and after the end of administration, some hematological indexes, blood biochemical indexes and organ coefficients of rats in administration group were significantly different from those of control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The hematology, blood biochemistry and organ coefficients of rats were basically recovered after the end of the recovery period. The number of erythrocyte, hematocrit, standard deviation of erythrocyte width, albumin, globulin ratio and potassium  $K^+$  levels in Liqi sanjie extractum low-dose group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The absolute value of intermediate cells in blood of rats in Liqi sanjie extractum medium-dose group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ), and the mean hemoglobin concentration,  $K^+$  and uterine coefficient in blood were significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). The number of white blood cells, absolute value of lymphocyte, absolute value of intermediate cells, the percentage of intermediate cells, prothrombin time and spleen coefficient in Liqi sanjie extractum high-dose group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Mean hemoglobin concentration, granulocyte percentage, albumin, alkaline phosphatase and  $K^+$  were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). No abnormalities in systemic autopsy and histopathology were noticed in rats. CONCLUSIONS: Long-term intragastric administration of Liqi sanjie extractum can cause certain toxic reactions in rats, and low dose of Liqi sanjie extractum causes less and lighter toxic reactions which can be automatically recovered after drug withdrawal. It can provide reference for the determination of clinical safe dose.

**KEYWORDS** Liqi sanjie extractum; Rat; Long-term toxicity; Hematology; Blood biochemistry; Organ coefficient; Histopathology

乳腺增生症多发于中年妇女,其发病率为80%~90%,占乳腺疾病的第一位<sup>[1-3]</sup>。理气散结丸(批准文号:川药制字Z20070503)是基于中医“整体调理”的治病理念,由柴胡、香附、延胡索、甘草、青皮、蜂房、山慈菇、川芎、当归、白芍等组成,具有理气调血、散结止痛的功效,主治肝郁血瘀、乳腺增生、乳癖结块、乳痛初起、乳房胀痛等病症。临床应用已证实该药疗效显著、安全性好,且该药价格低廉。但其存在服用量大、口感差、携带不便等缺点,限制了其在临床的广泛使用。为克服上述缺点,拟将理气散结丸改剂型为生物利用度高、服用量小且携带方便的新剂型——理气散结颗粒。

但因该处方含有法定标准中标识有毒性或现代毒理学证明有毒性的药材,如山慈菇和蜂房<sup>[4]</sup>。其中,慈菇中含有有毒成分秋水仙碱,其进入体内后会转变成有毒的氧化二秋水仙碱,能在体内蓄积,排泄甚慢,摄入一定量的秋水仙碱可导致粒细胞缺乏症的发生;而蜂房挥发油中有一种天然有毒成分,直接食用吸收,可能会导致肾炎<sup>[5-6]</sup>。为观察此药的用药安全性,故本研究拟开展理气散结颗粒的长期毒性实验研究。但由于理气散结颗粒的最大配制浓度不够高,若以此浓度设置为高剂

量,不能充分反映受试物的毒性,故本文以理气散结浸膏为受试药物<sup>[7-8]</sup>,与理气散结颗粒比较仅不含赋型剂,方可以最大浓度灌胃给予大鼠,进而有利于最大限度地暴露药物的毒性。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BP221S 电子天平(德国 Sartorius 公司); TDZ5-WS 低速离心机(湘仪离心机仪器有限公司); TEK- II MINI 全自动三分群血液分析仪、TC6010L 全自动生化分析仪(江西特康科技有限公司); PUN-2048B 半自动凝血分析仪(北京普朗新技术有限公司); MI-921D 全自动多参数电解质分析仪(武汉长峰医疗器械有限公司); HH-4 数显恒温水浴锅(巩义市祥和商贸有限公司); PAS8000 显微镜和病理摄像系统(日本尼康公司)。

### 1.2 药品与试剂

理气散结浸膏(达州市中西医结合医院自制,批号:151125,规格:每1g浸膏含2.61g生药); 0.9%生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号:M15091114); 血液化验分析系统分析试剂(江西特康科技有限公司); 血生化学检测试剂分别购自美国 Sigma 公司、武汉塞力斯生物

科技有限公司、岳阳市合锦医技医疗设备有限公司等。

### 1.3 动物

SPF级SD大鼠160只,♀,体质量(90±10)g,购自成都达硕实验动物有限公司,实验动物质量合格证号:51203500000671,实验动物生产许可证号SCXK(川)-2015-030。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

参考有关文献<sup>[7,9-12]</sup>,将160只大鼠随机分为对照组(生理盐水)和理气散结浸膏低、中、高剂量组(以生药量计分别为7.828 0、15.656 0、31.312 0 g/kg,分别相当于成人日用量的20、40、80倍),每组40只。灌胃给药,给药体积均为15 mL/kg,每周一至周六连续给药6 d,周日停药1 d,实验周期为120 d,停止给药后的30 d作为恢复期。

### 2.2 一般状况观察及指标检测

各组大鼠于第1次给药前及给药后至恢复期结束,每周日称体质量1次,并按体质量调整给药量。在实验期间每天观察大鼠一般状况(包括外观体征、皮肤、给药局部、毛色、眼睛、黏膜、大小便形状和颜色、各天然孔道有无异常分泌物以及呼吸、行为活动、自主活动、肌张力、中枢神经系统等)有无异常,并计算每周大鼠的饲料消耗量[饲料消耗量(g/kg)=(饲料投入量-饲料剩余量)/该笼大鼠的总体质量(kg)]。于给药第61天给药结束及恢复期结束后,各组分别取大鼠10、20、10只,腹主动脉取血并处死,测定红细胞数(RBC)、血红蛋白含量(HGB)、红细胞比积(HCT)等血液学和总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLOB)等血液生化指标,并将已处死大鼠进行全面的系统尸解,取心、肝、脾、肺等主要脏器,称质量后计算其脏器系数[脏器系数(g/kg)=脏器质量(g)/体质量(kg)],对病变器官进行主要脏器的组织病理学检查。

### 2.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析和 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 理气散结浸膏对大鼠一般状况的影响

在给药第61~120天期间,高剂量理气散结浸膏可影响大鼠的毛发与毛囊,进而导致脱毛和竖毛,但停药后均可恢复。恢复期内各组大鼠的外观体征、各天然孔道及呼吸、大小便、中枢神经系统(通过观察运动功能)、呼吸系统(通过观察鼻孔呼吸、呼吸频率和深度等)、心血管系统(通过观察血管是否扩张)、自主活动等,均无肉眼可见异常变化,各组大鼠均无死亡。

### 3.2 理气散结浸膏对大鼠体质量的影响

给药期间,与对照组比较,在给药第2周,理气散结

浸膏中剂量组大鼠的体质量增长明显变快( $P < 0.05$ ),而理气散结浸膏高剂量组大鼠的体质量增长明显变慢( $P < 0.05$ );在给药第3周,理气散结浸膏低、中剂量组大鼠的体质量增长明显变快( $P < 0.05$ );在给药第4周,理气散结浸膏高剂量组大鼠的体质量增长明显变慢( $P < 0.05$ )。恢复期期间,与对照组比较,在恢复期第4周,理气散结浸膏低剂量组大鼠的体质量增长明显变快( $P < 0.05$ ),结果见表1。

表1 给药期及恢复期内4组大鼠的体质量测定结果( $\bar{x} \pm s, g$ )

Tab 1 Body weight of rats in 4 groups during administration period and recovery period( $\bar{x} \pm s, g$ )

| 时段     | n  | 对照组          | 理气散结浸膏低剂量组    | 理气散结浸膏中剂量组    | 理气散结浸膏高剂量组    |
|--------|----|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 给药前    | 40 | 109.82±5.65  | 111.55±6.26   | 110.51±5.93   | 108.96±5.27   |
| 给药第1周  |    | 109.82±5.65  | 111.80±6.48   | 110.51±5.93   | 108.94±5.27   |
| 给药第2周  |    | 162.48±10.86 | 166.86±10.30  | 167.56±10.84* | 157.14±13.03* |
| 给药第3周  |    | 183.98±12.71 | 190.51±14.77* | 190.07±12.29* | 180.39±16.93  |
| 给药第4周  |    | 212.40±15.50 | 214.31±17.71  | 216.22±16.30  | 204.10±19.77* |
| 给药第5周  |    | 225.53±17.66 | 230.33±20.49  | 230.39±17.37  | 221.61±21.12  |
| 给药第6周  |    | 231.63±18.50 | 237.04±21.49  | 234.00±18.43  | 226.91±22.61  |
| 给药第7周  |    | 231.34±18.64 | 232.86±19.83  | 233.95±16.84  | 223.23±20.56  |
| 给药第8周  |    | 245.12±21.93 | 245.15±20.42  | 247.11±18.54  | 238.84±22.55  |
| 给药第9周  |    | 249.73±22.01 | 254.78±22.92  | 252.70±18.51  | 242.84±24.25  |
| 给药第10周 | 20 | 258.72±18.51 | 262.58±24.09  | 264.23±20.85  | 252.77±28.56  |
| 给药第11周 |    | 262.20±21.77 | 260.33±26.13  | 258.86±23.85  | 251.71±25.08  |
| 给药第12周 |    | 260.70±21.79 | 268.04±26.27  | 260.41±23.38  | 255.50±29.82  |
| 给药第13周 |    | 259.75±20.76 | 273.18±26.92  | 272.17±23.09  | 261.60±30.60  |
| 给药第14周 |    | 266.10±24.02 | 274.72±32.76  | 271.61±20.93  | 264.66±31.72  |
| 给药第15周 |    | 271.85±22.18 | 273.91±25.61  | 275.39±22.32  | 265.71±32.15  |
| 给药第16周 |    | 271.65±25.08 | 272.98±25.65  | 275.07±23.03  | 265.78±32.64  |
| 给药第17周 |    | 271.85±24.86 | 272.82±27.39  | 275.76±21.89  | 265.36±31.30  |
| 恢复期第1周 | 10 | 271.64±18.41 | 288.35±35.40  | 273.70±15.31  | 267.29±17.69  |
| 恢复期第2周 |    | 276.97±18.56 | 292.04±38.77  | 274.90±18.14  | 274.49±17.03  |
| 恢复期第3周 |    | 283.39±17.22 | 297.32±43.48  | 278.97±26.79  | 280.08±17.77  |
| 恢复期第4周 |    | 281.57±17.67 | 309.02±35.53  | 289.72±25.56  | 279.48±17.45  |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

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

### 3.3 理气散结浸膏对大鼠饲料消耗量的影响

给药期间,与对照组比较,在给药第9~10周,理气散结浸膏低剂量组大鼠的饲料消耗量明显减少( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );在给药15~17周,理气散结浸膏低剂量组大鼠的饲料消耗量明显增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );在给药第14、16周,理气散结浸膏中剂量组大鼠的饲料消耗量明显减少( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );在给药第2、10周,理气散结浸膏高剂量组大鼠的饲料消耗量明显减少( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );在给药第7周,理气散结浸膏高剂量组大鼠的饲料消耗量明显增加( $P < 0.05$ )。恢复期期间,与对照组比较,在恢复期第1周,理气散结浸膏低、中剂量组大鼠的饲料消耗量明显减少( $P < 0.01$ ),结果见表2。

### 3.4 理气散结浸膏对大鼠血液学的影响

在给药第61天,与对照组比较,理气散结浸膏低剂

表2 给药期及恢复期内4组大鼠的饲料消耗量测定结果( $\bar{x} \pm s, g/kg$ )

Tab 2 Feed consumption of rats during administration and recovery period( $\bar{x} \pm s, g/kg$ )

| 时段     | n  | 对照组          | 理气散结浸膏低剂量组   | 理气散结浸膏中剂量组   | 理气散结浸膏高剂量组    |
|--------|----|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 给药前    | 40 | 164.31±5.67  | 161.38±3.25  | 157.64±2.90  | 163.28±1.42   |
| 给药第1周  | 40 | 140.07±5.65  | 136.85±4.55  | 129.10±13.73 | 130.14±6.05   |
| 给药第2周  | 40 | 107.97±10.51 | 105.66±7.46  | 99.15±11.20  | 96.33±7.65*   |
| 给药第3周  | 40 | 90.39±5.13   | 90.42±6.20   | 86.33±7.63   | 87.10±6.58    |
| 给药第4周  | 40 | 98.41±23.47  | 86.05±10.68  | 91.89±13.01  | 104.02±13.51  |
| 给药第5周  | 40 | 75.14±4.42   | 79.69±7.18   | 78.29±5.81   | 77.36±9.32    |
| 给药第6周  | 40 | 75.39±4.77   | 76.76±4.74   | 76.75±4.27   | 79.45±5.55    |
| 给药第7周  | 40 | 119.45±10.11 | 118.34±6.76  | 127.24±6.23  | 130.50±8.34*  |
| 给药第8周  | 40 | 114.70±7.35  | 112.61±17.29 | 112.33±4.49  | 119.83±13.45  |
| 给药第9周  | 40 | 96.49±11.18  | 83.47±9.50*  | 89.21±12.11  | 82.58±18.40   |
| 给药第10周 | 30 | 100.70±9.28  | 83.45±7.76** | 91.07±6.68   | 69.03±15.42** |
| 给药第11周 | 30 | 121.75±7.28  | 127.54±12.92 | 113.95±14.99 | 92.17±38.04   |
| 给药第12周 | 30 | 72.60±4.60   | 77.05±8.71   | 78.27±7.40   | 75.78±5.18    |
| 给药第13周 | 30 | 71.83±14.42  | 67.57±3.34   | 68.31±4.59   | 76.69±15.19   |
| 给药第14周 | 30 | 77.10±13.23  | 68.39±8.29   | 55.17±7.10** | 64.91±9.99    |
| 给药第15周 | 30 | 56.28±4.22   | 69.50±12.43* | 52.28±5.73   | 54.23±7.13    |
| 给药第16周 | 30 | 57.10±7.47   | 75.67±3.71** | 48.83±2.26*  | 53.58±4.70    |
| 给药第17周 | 30 | 52.55±3.32   | 75.00±4.62** | 49.30±2.83   | 51.93±3.28    |
| 恢复期第1周 | 10 | 98.50±0.73   | 71.25±0.69** | 72.98±1.29** | 73.64±4.53    |
| 恢复期第2周 | 10 | 56.48±0.51   | 66.47±8.97   | 71.44±5.90   | 71.31±5.67    |
| 恢复期第3周 | 10 | 59.19±4.41   | 67.31±6.97   | 72.81±8.28   | 69.88±0.88    |
| 恢复期第4周 | 10 | 64.24±1.12   | 68.21±7.63   | 64.47±0.66   | 71.32±1.75    |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

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

量组大鼠血液中的白细胞(WBC)、淋巴细胞绝对值(LY#)、中间细胞绝对值(Mid#)、粒细胞绝对值(GR#)和凝血酶原时间(PT)均明显升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。理气散结浸膏高剂量组大鼠血液中平均血红蛋白含量(MCH)、淋巴细胞百分比(LY%)、平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)明显升高( $P<0.05$ )。给药结束后,与对照组比较,理气散结浸膏低剂量组大鼠血液中红细胞(RBC)、红细胞比积(HCT)和中间细胞百分比(Mid%)明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );理气散结浸膏中剂量组大鼠血液中平均红细胞体积(MCV)、MCH、WBC、LY#和MPV均明显升高( $P<0.05$ ),而Mid%明显降低( $P<0.01$ );理气散结浸膏高剂量组大鼠血液中MCV、WBC、LY#、CR#、LY%、MPV明显升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),Mid%、CR#明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。恢复期结束后,与对照组比较,理气散结浸膏低剂量组大鼠血液中的RBC、HCT和红细胞宽度标准差(RDW-SD)明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );理气散结浸膏中剂量组大鼠血液中Mid#明显升高( $P<0.05$ ),而平均血红蛋白浓度(MCHC)明显降低( $P<0.05$ );理气散结浸膏高剂量组大鼠血液中WBC、LY#、Mid#、Mid%和PT明显升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),而MCHC和粒细胞百分比(GR%)明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),结果见表3、表4和表5。

表3 给药第61天时4组大鼠的血液学检测结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 3 Hematology of rats in 4 groups on 61st day of administration( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 检测指标                            | 对照组          | 理气散结浸膏低剂量组   | 理气散结浸膏中剂量组    | 理气散结浸膏高剂量组   |
|---------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| RBC, $\times 10^{12} L^{-1}$    | 5.81±1.04    | 5.93±0.21    | 5.76±0.36     | 5.30±1.14    |
| 网织红细胞百分率(RC), %                 | 1.73±0.09    | 1.74±0.12    | 1.75±0.12     | 1.65±0.35    |
| HGB, g/L                        | 125.10±23.51 | 128.90±3.18  | 126.90±5.97   | 119.70±26.65 |
| HCT, L/L                        | 0.28±0.06    | 0.29±0.01    | 0.28±0.02     | 0.27±0.06    |
| MCV, fL                         | 48.69±2.08   | 48.80±0.93   | 49.45±1.06    | 50.16±1.52   |
| MCH, pg                         | 20.33±0.72   | 20.60±0.65   | 20.90±0.65    | 21.30±1.08*  |
| MCHC, g/L                       | 439.90±11.05 | 444.20±13.25 | 445.20±11.71  | 447.20±14.20 |
| 红细胞宽度变异系数(RDW-CV), %            | 16.93±0.68   | 16.91±0.20   | 16.79±0.30    | 16.83±0.50   |
| RDW-SD, fL                      | 60.82±23.18  | 64.93±7.59   | 56.93±11.70   | 51.62±12.41  |
| WBC, $\times 10^9 L^{-1}$       | 8.48±1.92    | 11.43±3.10*  | 11.36±6.01    | 7.41±3.41    |
| LY#, $\times 10^9 L^{-1}$       | 3.25±0.79    | 4.69±1.93*   | 4.59±2.84     | 3.20±1.64    |
| Mid#, $\times 10^9 L^{-1}$      | 0.94±0.24    | 1.27±0.24**  | 1.18±0.54     | 0.89±0.47    |
| GR#, $\times 10^9 L^{-1}$       | 4.30±1.12    | 5.45±1.10*   | 5.59±2.73     | 3.31±1.41    |
| LY%, %                          | 38.55±4.53   | 40.13±5.66   | 39.40±4.58    | 43.12±4.97*  |
| Mid%, %                         | 11.01±1.25   | 11.49±2.03   | 10.59±1.52    | 11.43±1.58   |
| GR%, %                          | 50.44±5.63   | 48.38±4.08   | 50.01±3.28    | 45.45±5.56   |
| 血小板数(PLT), $\times 10^9 L^{-1}$ | 534.50±90.06 | 522.80±83.68 | 526.30±110.45 | 458.20±93.64 |
| MPV, fL                         | 7.37±0.18    | 7.44±0.07    | 7.47±0.09     | 7.52±0.12*   |
| 血小板比积(PCT), L/L                 | 0.40±0.07    | 0.39±0.06    | 0.40±0.08     | 0.35±0.07    |
| PDW, %                          | 16.94±1.82   | 16.62±0.91   | 16.93±1.24    | 18.29±1.52*  |
| PT, s                           | 10.54±1.02   | 11.71±0.72** | 10.45±0.74    | 10.20±0.65   |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

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

表4 给药结束后4组大鼠的血液学检测结果( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Tab 4 Hematology of rats in 4 groups at the end of administration( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

| 检测指标                         | 对照组           | 理气散结浸膏低剂量组    | 理气散结浸膏中剂量组    | 理气散结浸膏高剂量组    |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| RBC, $\times 10^{12} L^{-1}$ | 5.91±0.55     | 5.49±0.51*    | 5.60±0.48     | 5.72±0.47     |
| RC, %                        | 1.76±0.09     | 1.75±0.11     | 1.77±0.11     | 1.78±0.12     |
| HGB, g/L                     | 133.85±8.16   | 128.15±11.42  | 132.80±7.47   | 133.95±6.72   |
| HCT, L/L                     | 0.28±0.03     | 0.26±0.03*    | 0.27±0.02     | 0.28±0.02     |
| MCV, fL                      | 47.37±1.90    | 47.74±1.50    | 48.73±1.59*   | 48.94±1.80*   |
| MCH, pg                      | 21.52±1.25    | 22.16±1.52    | 22.55±1.66*   | 22.26±1.60    |
| MCHC, g/L                    | 478.85±32.28  | 488.35±22.82  | 486.50±24.01  | 479.10±26.74  |
| RDW-CV, %                    | 17.25±0.75    | 17.40±0.38    | 17.11±0.30    | 17.07±0.43    |
| RDW-SD, fL                   | 65.85±19.84   | 60.42±13.91   | 55.75±13.53   | 60.49±18.13   |
| WBC, $\times 10^9 L^{-1}$    | 8.13±2.23     | 8.85±3.72     | 9.96±3.36*    | 11.80±5.31**  |
| LY#, $\times 10^9 L^{-1}$    | 3.17±1.04     | 3.68±1.84     | 4.14±1.82*    | 5.91±4.72*    |
| Mid#, $\times 10^9 L^{-1}$   | 0.93±0.28     | 0.86±0.30     | 1.01±0.37     | 1.03±0.25     |
| GR#, $\times 10^9 L^{-1}$    | 4.05±1.18     | 4.33±1.69     | 4.84±1.56     | 4.88±1.27*    |
| LY%, %                       | 38.74±6.07    | 40.58±5.36    | 41.45±7.80    | 46.15±10.74*  |
| Mid%, %                      | 11.21±0.95    | 9.84±1.78**   | 9.87±1.37**   | 9.45±2.18**   |
| GR%, %                       | 50.05±6.40    | 49.59±4.85    | 48.69±7.33    | 44.41±9.32*   |
| PLT, $\times 10^9 L^{-1}$    | 603.10±161.38 | 516.85±118.72 | 546.25±103.71 | 546.35±129.77 |
| MPV, fL                      | 7.30±0.18     | 7.31±0.15     | 7.44±0.15*    | 7.44±0.16*    |
| PCT, L/L                     | 0.44±0.11     | 0.38±0.09     | 0.41±0.07     | 0.41±0.09     |
| PDW, %                       | 16.58±1.69    | 17.28±1.89    | 17.25±1.30    | 17.05±1.24    |
| PT, s                        | 11.06±0.94    | 11.28±1.15    | 11.18±1.11    | 11.23±1.14    |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

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

表5 恢复期结束后4组大鼠的血液学检测结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab 5 Hematology of rats in 4 groups at the end of recovery period( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 检测指标                         | 对照组          | 理气散结浸膏低剂量组    | 理气散结浸膏中剂量组    | 理气散结浸膏高剂量组     |
|------------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| RBC, $\times 10^{12} L^{-1}$ | 5.87±0.40    | 5.44±0.35*    | 5.94±0.43     | 5.92±0.92      |
| RC, %                        | 1.69±0.15    | 1.72±0.14     | 1.76±0.13     | 1.75±0.13      |
| HGB, g/L                     | 137.00±9.02  | 131.20±8.16   | 131.60±5.56   | 131.50±10.42   |
| HCT, L/L                     | 0.27±0.02    | 0.25±0.01*    | 0.28±0.02     | 0.28±0.03      |
| MCV, fL                      | 46.34±0.63   | 46.81±1.32    | 46.88±0.99    | 48.66±4.79     |
| MCH, pg                      | 22.14±1.45   | 22.87±1.00    | 21.04±1.34    | 21.42±2.93     |
| MCHC, g/L                    | 503.30±34.39 | 514.20±22.29  | 472.60±30.27* | 462.70±26.28** |
| RDW-CV, %                    | 17.76±0.18   | 17.39±0.58    | 17.70±0.26    | 16.94±1.67     |
| RDW-SD, fL                   | 80.39±11.54  | 62.30±14.35** | 59.94±31.28   | 70.74±25.02    |
| WBC, $\times 10^9 L^{-1}$    | 7.83±1.23    | 8.48±1.97     | 11.75±6.66    | 10.04±2.72*    |
| LY#, $\times 10^9 L^{-1}$    | 3.50±0.53    | 3.76±0.88     | 4.63±1.58     | 4.81±1.42*     |
| Mid#, $\times 10^9 L^{-1}$   | 0.68±0.14    | 0.76±0.20     | 1.04±0.45*    | 0.97±0.29*     |
| GR#, $\times 10^9 L^{-1}$    | 3.67±0.70    | 4.00±0.96     | 6.08±4.96     | 4.24±1.24      |
| LY%, %                       | 44.83±3.00   | 44.33±2.47    | 42.51±6.74    | 48.21±4.48     |
| Mid%, %                      | 8.44±0.64    | 8.83±0.99     | 9.17±1.07     | 9.65±0.93**    |
| GR%, %                       | 46.73±3.06   | 46.84±2.18    | 48.32±7.44    | 42.14±4.86*    |
| PLT, $\times 10^9 L^{-1}$    | 554.40±46.95 | 610.70±176.34 | 533.80±112.67 | 535.70±74.47   |
| MPV, fL                      | 7.22±0.04    | 7.25±0.14     | 7.24±0.10     | 7.38±0.36      |
| PCT, L/L                     | 0.40±0.03    | 0.44±0.12     | 0.39±0.08     | 0.40±0.06      |
| PDW, %                       | 16.64±0.76   | 16.54±1.33    | 16.85±0.98    | 16.27±1.43     |
| PT, s                        | 9.98±0.59    | 10.55±1.09    | 10.86±1.17    | 10.91±1.20*    |

注:与对照组比较, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

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

### 3.5 理气散结浸膏对大鼠血液生化学的影响

给药第61天,与对照组比较,理气散结浸膏低剂量组大鼠血液中总蛋白(TP)、GLOB水平明显升高( $P<0.05$ );理气散结浸膏中、高剂量组大鼠血液中谷氨酰胺转移酶(GGT)水平明显升高( $P<0.01$ )。给药结束后,与对照组比较,理气散结浸膏中剂量组大鼠血液中尿素氮(BUN)水平明显升高( $P<0.05$ );理气散结浸膏高剂量组大鼠血液中钾离子( $K^+$ )水平明显降低( $P<0.01$ )。恢复期结束后,与对照组比较,理气散结浸膏低剂量组大鼠血液中白蛋白(ALB)、白球比(A/G)和 $K^+$ 水平均明显降低( $P<0.05$ );理气散结浸膏中剂量组大鼠血液中 $K^+$ 水平明显降低( $P<0.05$ );理气散结浸膏高剂量组大鼠血液中ALB、碱性磷酸酶(ALP)和 $K^+$ 水平明显降低( $P<0.05$ ),结果见表6、表7和表8。

### 3.6 理气散结浸膏对大鼠脏器系数的影响

给药第61天,与对照组比较,理气散结浸膏低、中、高剂量组大鼠肝系数和脾系数均明显升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。给药结束后,与对照组比较,理气散结浸膏低、中、高剂量组大鼠胸腺系数明显降低( $P<0.05$ );理气散结浸膏中剂量组大鼠脾系数、肾系数以及理气散结浸膏高剂量组大鼠肾系数均明显升高( $P<0.01$ )。恢复期结束后,与对照组比较,理气散结浸膏中剂量组大鼠

子宫系数明显降低( $P<0.05$ );理气散结浸膏高剂量组大鼠脾系数明显升高( $P<0.05$ ),结果详见表9、表10和表11。

表6 给药第61天时4组大鼠的血液生化学检测结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab 6 Blood biochemistry of rats in 4 groups on 61st day of administration( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 检测指标                    | 对照组           | 理气散结浸膏低剂量组    | 理气散结浸膏中剂量组    | 理气散结浸膏高剂量组    |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| TP, g/L                 | 59.29±2.01    | 62.70±4.02*   | 58.49±4.45    | 59.33±5.47    |
| ALB, g/L                | 30.24±1.23    | 31.76±2.29    | 29.48±2.59    | 30.22±1.99    |
| GLOB, g/L               | 29.05±1.52    | 30.94±1.92*   | 29.01±2.88    | 29.11±3.66    |
| A/G                     | 1.04±0.06     | 1.03±0.04     | 1.02±0.11     | 1.05±0.08     |
| 谷氨酰胺转氨酶(ALT), U/L       | 27.30±5.54    | 30.17±6.08    | 26.91±5.40    | 25.05±4.00    |
| 丙氨酸转氨酶(AST), U/L        | 84.65±13.25   | 92.77±22.50   | 87.57±10.14   | 83.77±12.17   |
| ALP, U/L                | 73.39±15.72   | 84.85±18.83   | 80.83±19.32   | 79.51±34.99   |
| GGT, U/L                | 8.88±1.77     | 10.02±1.33    | 12.35±2.20**  | 12.86±2.61**  |
| 肌酸激酶(CK), U/L           | 446.41±179.08 | 479.25±219.96 | 453.03±174.95 | 375.14±117.30 |
| 总胆红素(TBIL), $\mu mol/L$ | 6.12±2.06     | 6.83±1.81     | 7.70±2.02     | 8.04±2.15     |
| 总胆固醇(TC), mmol/L        | 1.70±0.24     | 1.56±0.26     | 1.69±0.33     | 1.80±0.32     |
| 甘油三酯(TG), mmol/L        | 0.57±0.26     | 0.44±0.08     | 0.39±0.13     | 0.59±0.25     |
| 葡萄糖(GLU), mmol/L        | 6.62±1.39     | 6.36±1.43     | 5.59±1.31     | 6.99±1.18     |
| BUN, mmol/L             | 5.62±0.82     | 5.62±1.05     | 5.52±0.93     | 5.93±1.31     |
| 肌酐(CREA), $\mu mol/L$   | 57.56±5.42    | 59.68±3.42    | 55.73±5.51    | 56.99±5.69    |
| 钠离子( $Na^+$ ), mmol/L   | 149.31±3.97   | 149.08±3.40   | 150.41±4.55   | 149.66±3.27   |
| $K^+$ , mmol/L          | 6.17±0.98     | 6.13±0.76     | 5.98±0.71     | 5.98±0.85     |
| 氯离子( $Cl^-$ ), mmol/L   | 108.62±7.24   | 108.43±5.82   | 113.81±2.78   | 108.12±7.01   |

注:与对照组比较, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

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

表7 给药结束后4组大鼠血液生化学检测结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

Tab 7 Blood biochemistry of rats in 4 groups at the end of administration( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

| 检测指标              | 对照组          | 理气散结浸膏低剂量组   | 理气散结浸膏中剂量组   | 理气散结浸膏高剂量组   |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| TP, g/L           | 55.62±6.36   | 53.50±5.97   | 55.26±6.01   | 56.03±5.20   |
| ALB, g/L          | 30.48±3.09   | 30.58±3.16   | 30.80±3.03   | 30.22±2.98   |
| GLOB, g/L         | 24.65±5.40   | 22.62±5.86   | 24.46±4.29   | 25.81±4.26   |
| A/G               | 1.30±0.52    | 1.31±0.22    | 1.29±0.22    | 1.20±0.23    |
| ALT, U/L          | 28.06±4.84   | 28.87±5.81   | 27.43±5.14   | 27.88±4.65   |
| AST, U/L          | 90.32±16.56  | 90.61±15.61  | 92.11±14.64  | 85.65±11.39  |
| ALP, U/L          | 65.43±13.77  | 64.40±12.64  | 67.81±15.76  | 69.52±16.12  |
| GGT, U/L          | 7.88±1.93    | 8.82±1.53    | 7.90±1.47    | 8.72±1.74    |
| CK, U/L           | 405.30±85.56 | 460.92±92.73 | 428.86±91.75 | 405.32±95.25 |
| TBIL, $\mu mol/L$ | 5.13±1.67    | 6.12±1.83    | 5.97±2.30    | 6.17±2.22    |
| TC, mmol/L        | 1.60±0.23    | 1.68±0.28    | 1.54±0.19    | 1.58±0.29    |
| TG, mmol/L        | 0.47±0.10    | 0.48±0.11    | 0.42±0.12    | 0.44±0.14    |
| GLU, mmol/L       | 7.39±2.00    | 7.41±1.48    | 7.06±2.05    | 6.45±1.05    |
| BUN, mmol/L       | 6.31±1.36    | 6.45±1.71    | 7.16±0.99*   | 6.32±1.26    |
| CREA, $\mu mol/L$ | 50.79±7.73   | 52.82±10.82  | 54.40±12.06  | 51.13±12.09  |
| $Na^+$ , mmol/L   | 146.86±4.72  | 146.76±4.29  | 149.34±4.39  | 147.62±3.92  |
| $K^+$ , mmol/L    | 6.68±0.61    | 6.59±0.71    | 6.88±0.68    | 6.16±0.56**  |
| $Cl^-$ , mmol/L   | 113.90±5.33  | 114.12±9.53  | 114.07±10.48 | 112.73±7.39  |

注:与对照组比较, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

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

表8 恢复期结束后4组大鼠血液生化检测结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 8 Blood biochemistry of rats in 4 groups at the end of recovery period( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 检测指标                     | 对照组            | 理气散结浸膏低剂量组     | 理气散结浸膏中剂量组     | 理气散结浸膏高剂量组      |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| TP, g/L                  | 61.99 ± 7.08   | 64.44 ± 4.44   | 59.21 ± 6.30   | 62.98 ± 6.46    |
| ALB, g/L                 | 21.30 ± 2.39   | 18.88 ± 2.39*  | 19.62 ± 1.83   | 19.01 ± 2.00*   |
| GLOB, g/L                | 40.69 ± 7.16   | 45.56 ± 6.24   | 39.59 ± 7.59   | 43.97 ± 7.54    |
| A/G                      | 0.54 ± 0.12    | 0.42 ± 0.11*   | 0.52 ± 0.14    | 0.45 ± 0.13     |
| ALT, U/L                 | 43.69 ± 29.03  | 38.89 ± 20.68  | 30.35 ± 3.30   | 42.06 ± 23.75   |
| AST, U/L                 | 85.27 ± 12.18  | 97.64 ± 22.33  | 81.10 ± 12.49  | 93.54 ± 30.67   |
| ALP, U/L                 | 70.89 ± 9.46   | 65.10 ± 8.29   | 75.29 ± 11.59  | 62.75 ± 5.55*   |
| GGT, U/L                 | 11.54 ± 3.57   | 9.98 ± 1.48    | 9.73 ± 1.67    | 10.70 ± 3.82    |
| CK, U/L                  | 453.98 ± 50.68 | 417.60 ± 60.80 | 472.64 ± 34.26 | 562.52 ± 284.71 |
| TBIL, μmol/L             | 5.80 ± 0.87    | 6.15 ± 1.08    | 6.23 ± 1.21    | 6.70 ± 4.27     |
| TC, mmol/L               | 1.76 ± 0.57    | 1.60 ± 0.14    | 1.65 ± 0.15    | 1.69 ± 0.24     |
| TG, mmol/L               | 0.74 ± 0.65    | 0.56 ± 0.11    | 0.62 ± 0.10    | 0.62 ± 0.23     |
| GLU, mmol/L              | 6.68 ± 0.63    | 7.15 ± 1.57    | 6.92 ± 0.86    | 6.23 ± 0.88     |
| BUN, mmol/L              | 10.94 ± 7.95   | 7.84 ± 3.63    | 6.68 ± 0.95    | 9.19 ± 4.89     |
| CREA, μmol/L             | 59.88 ± 20.65  | 61.32 ± 16.90  | 49.42 ± 4.25   | 50.24 ± 6.33    |
| Na <sup>+</sup> , mmol/L | 147.01 ± 7.71  | 146.75 ± 4.25  | 145.05 ± 3.45  | 146.73 ± 2.58   |
| K <sup>+</sup> , mmol/L  | 7.63 ± 0.99    | 6.70 ± 0.92*   | 6.61 ± 0.83*   | 6.17 ± 0.65**   |
| Cl <sup>-</sup> , mmol/L | 111.49 ± 8.57  | 115.07 ± 7.28  | 112.28 ± 7.46  | 115.05 ± 5.53   |

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

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

表9 给药第61天时4组大鼠脏器系数测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10, g/kg$ )

Tab 9 Organ coefficients of rats in 4 groups on the 61st day of administration( $\bar{x} \pm s, n=10, g/kg$ )

| 检测指标  | 对照组              | 理气散结浸膏低剂量组       | 理气散结浸膏中剂量组        | 理气散结浸膏高剂量组         |
|-------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 心脏系数  | 3.564 ± 0.311 0  | 3.527 ± 0.275 4  | 3.542 ± 0.327 6   | 3.517 ± 0.384 5    |
| 肝系数   | 27.617 ± 1.398 7 | 29.264 ± 1.017 7 | 30.894 ± 2.485 6* | 32.984 ± 2.403 6** |
| 脾系数   | 1.803 ± 0.269 3  | 2.235 ± 0.336 4  | 2.325 ± 0.554 7*  | 2.343 ± 0.359 3**  |
| 肺系数   | 5.618 ± 0.877 9  | 6.417 ± 0.907 4  | 6.418 ± 1.346 6   | 6.300 ± 0.685 2    |
| 肾系数   | 7.109 ± 1.140 4  | 7.262 ± 0.813 8  | 7.176 ± 0.644 0   | 8.044 ± 0.709 4    |
| 脑系数   | 7.221 ± 0.880 6  | 7.594 ± 0.670 3  | 7.290 ± 0.553 3   | 7.741 ± 0.784 6    |
| 胸腺系数  | 1.470 ± 0.302 4  | 1.351 ± 0.166 3  | 1.311 ± 0.304 0   | 1.508 ± 0.420 9    |
| 肾上腺系数 | 0.194 ± 0.050 1  | 0.206 ± 0.030 5  | 0.852 ± 0.202 6   | 0.362 ± 0.353 9    |
| 子宫系数  | 2.537 ± 1.206 1  | 2.058 ± 0.635 8  | 2.028 ± 0.374 1   | 2.699 ± 0.735 8    |
| 卵巢系数  | 0.425 ± 0.072 9  | 0.416 ± 0.124 5  | 0.471 ± 0.113 2   | 0.640 ± 0.577 9    |

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

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

### 3.7 大鼠系统尸解及组织病理学检查

给药结束后,理气散结浸膏高剂量组的1只大鼠在其颈部淋巴结旁发现肿瘤样组织3个(呈球形,直径约1.7 cm,外观肉色偏淡,皮囊薄,内容物呈黄色),经病理检查无异常。在恢复期结束后,理气散结浸膏高剂量组大鼠再未发现类似情况。其余各组大鼠的天然孔道、器官等均未见异常。组织病理学检查结果显示,对照组和理气散结浸膏高剂量组大鼠的肺部有大量的炎性细胞浸润及肺泡腔体积变大,肾脏部分细胞坏死脱落及肾小

表10 给药结束后4组大鼠脏器系数测定结果( $\bar{x} \pm s, n=20, g/kg$ )

Tab 10 Organ coefficients of rats in 4 groups at the end of administration( $\bar{x} \pm s, n=20, g/kg$ )

| 检测指标  | 对照组              | 理气散结浸膏低剂量组       | 理气散结浸膏中剂量组        | 理气散结浸膏高剂量组        |
|-------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 心脏系数  | 3.588 ± 0.404 2  | 3.543 ± 0.547 3  | 3.596 ± 0.354 9   | 3.703 ± 0.493 1   |
| 肝系数   | 27.129 ± 2.001 8 | 27.625 ± 1.964 3 | 27.707 ± 1.852 9  | 28.013 ± 2.069 2  |
| 脾系数   | 1.766 ± 0.205 2  | 1.781 ± 0.242 9  | 2.007 ± 0.234 6** | 1.859 ± 0.259 9   |
| 肺系数   | 5.618 ± 0.995 8  | 5.267 ± 0.601 0  | 5.585 ± 0.711 1   | 5.596 ± 0.643 0   |
| 肾系数   | 6.663 ± 0.433 7  | 6.848 ± 0.565 3  | 7.083 ± 0.448 5** | 7.219 ± 0.425 0** |
| 脑系数   | 7.018 ± 0.874 1  | 7.178 ± 0.623 4  | 7.088 ± 0.586 3   | 7.283 ± 0.707 4   |
| 胸腺系数  | 1.034 ± 0.242 0  | 0.830 ± 0.326 0* | 0.876 ± 0.203 7*  | 0.860 ± 0.188 0*  |
| 肾上腺系数 | 0.183 ± 0.048 5  | 0.175 ± 0.051 0  | 0.188 ± 0.042 3   | 0.206 ± 0.048 7   |
| 子宫系数  | 2.656 ± 0.864 5  | 2.571 ± 1.199 6  | 2.837 ± 0.946 8   | 2.605 ± 0.820 4   |
| 卵巢系数  | 0.515 ± 0.137 2  | 0.512 ± 0.116 8  | 0.475 ± 0.110 2   | 0.530 ± 0.111 6   |

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

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

表11 恢复期结束后4组大鼠脏器系数测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10, g/kg$ )

Tab 11 Organ coefficients of rats in 4 groups at the end of recovery period( $\bar{x} \pm s, n=10, g/kg$ )

| 检测指标  | 对照组              | 理气散结浸膏低剂量组       | 理气散结浸膏中剂量组       | 理气散结浸膏高剂量组       |
|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 心脏系数  | 3.666 ± 0.358 0  | 3.918 ± 0.415 6  | 3.614 ± 0.356 9  | 3.848 ± 0.465 4  |
| 肝系数   | 25.540 ± 1.469 8 | 26.946 ± 2.649 8 | 25.707 ± 2.558 3 | 28.934 ± 6.140 4 |
| 脾系数   | 1.680 ± 0.240 5  | 1.773 ± 0.533 9  | 1.910 ± 0.468 2  | 2.409 ± 0.853 7* |
| 肺系数   | 5.551 ± 0.833 4  | 5.528 ± 0.660 6  | 5.476 ± 0.902 9  | 5.846 ± 0.786 3  |
| 肾系数   | 6.543 ± 0.826 4  | 7.177 ± 1.014 4  | 6.628 ± 0.770 2  | 7.183 ± 0.935 7  |
| 脑系数   | 6.373 ± 1.157 9  | 6.459 ± 0.735 3  | 6.713 ± 0.705 7  | 6.982 ± 0.761 0  |
| 胸腺系数  | 0.918 ± 0.441 2  | 0.850 ± 0.348 8  | 0.793 ± 0.209 6  | 0.909 ± 0.312 2  |
| 肾上腺系数 | 0.254 ± 0.137 5  | 0.244 ± 0.077 9  | 0.243 ± 0.063 7  | 0.236 ± 0.043 4  |
| 子宫系数  | 3.402 ± 0.968 6  | 3.369 ± 1.236 4  | 2.403 ± 0.587 3* | 3.164 ± 0.701 5  |
| 卵巢系数  | 0.591 ± 0.179 0  | 0.748 ± 0.412 3  | 0.543 ± 0.128 2  | 0.543 ± 0.151 8  |

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$

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

球基底膜轻度增生;理气散结浸膏高剂量组大鼠肝细胞内出现大小不等的脂滴,子宫上皮细胞坏死脱落;对照组大鼠肾上腺束状带细胞呈片状坏死。由于对照组和理气散结浸膏高剂量组大鼠的病变更基本相似,且大鼠饲养时间较长,其组织病理变化可能是由于环境因素引起的自发性病变,可认为未见有药物引起的特别的病理变化,结果详见图1(以对照组大鼠为例)。

### 4 讨论

由前期理气散结浸膏对小鼠和大鼠急性毒性研究可知<sup>[13]</sup>,大鼠在24 h内分2次灌胃给予理气散结浸膏(2次合计的最大给药容积为20 mL/kg,最大药物浓度以生药量为2.436 5 g/mL,最大给药剂量以生药量为48.730 0 g/kg),连续观察14 d,均未见动物有明显的毒性反应。原剂型在临床应用中,理气散结丸成人(患病女性体质量平均以60 kg计)一次口服2丸,病重时服用

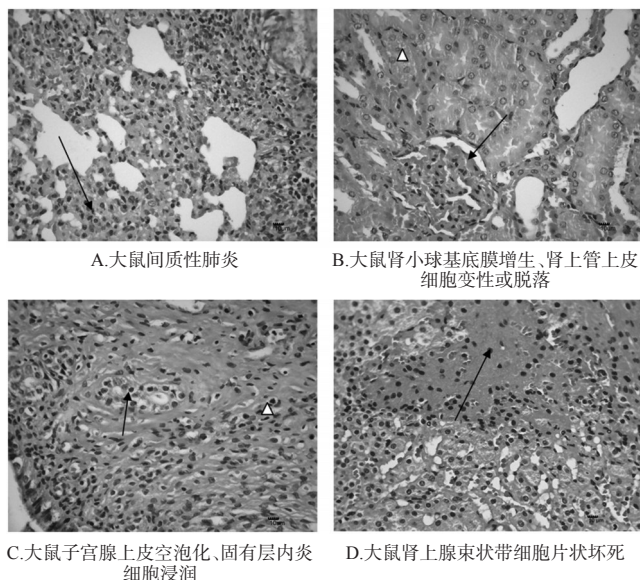


图1 大鼠部分组织的典型病理形态图(HE染色,×400)  
Fig 1 Typical histopathologic morphology of some tissues in rats(HE staining,×400)

3丸,一日3次,即一日6~9丸;因每丸质量为9g,故一日服54~81g丸剂;又因每g丸剂含生药0.4348g,故一日服23.4792~35.2188g生药。在本研究中,假设患病女性(体质量平均以60kg计)日服理气散结丸的剂量为23.4792g生药,即给药剂量以生药量计为0.39174g/(kg·d),故在理气散结浸膏的长期毒性实验中,设置临床成人日用剂量的20、40和80倍作为本次实验的低、中和高剂量。因乳腺增生症周期较长,给药周期为(29±13)d<sup>[14]</sup>,与临床长期给药的情况类似,故在本研究中设置连续灌胃120d作为给药周期较为合理。

本实验结果表明,在理气散结浸膏连续灌胃给药120d和恢复期期间,未见大鼠死亡,一般观察、体质量、饲料消耗量和系统尸解均未见明显异常,病理组织学检查亦未见与药物直接相关的异常表现;但给药后对大鼠的毛发与毛囊、体质量、脏器系数等指标有不同程度的影响。血液学检测结果表明,给药第61天后低剂量理气散结浸膏能降低大鼠血液中的GR#水平,而后恢复正常;理气散结浸膏高剂量组大鼠在恢复期结束后血液中的GR%水平降低,该指标可能与山慈菇的毒性反应有关,这提示高剂量理气散结浸膏对大鼠具有毒性反应且具有延迟效应。血液生化学研究结果表明,中剂量理气散结浸膏能升高大鼠在给药结束后血液中的BUN值,恢复期结束时恢复,其中BUN、CREA、TC的异常直接与蜂房的毒性反应有关,而大鼠血液中的这些指标均正常;其余血液学和血液生化学指标的异常,均与受试药

物的毒性反应无关。血液学和血液生化学结果表明,低剂量理气散结浸膏的毒性反应较少、较轻且能自动恢复,而高剂量理气散结浸膏的毒性反应较多、较重且不能自动恢复,还有延迟反应。

综上所述,低剂量理气散结浸膏在给药120d后的毒性反应较少、较轻且能自动恢复,可为临床安全剂量的确定提供参考。

### 参考文献

- [1] 郭广成,李林,段馨,等.消结安胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(7):1763-1766.
- [2] 郭宇飞,王书勤,赵素贞,等.岩鹿乳康胶囊对乳腺增生大鼠血清雌孕激素的影响[J].世界中医药,2018,13(6):1521-1524.
- [3] 谷丽艳,易佳丽,樊延宏,等.中医药疗法治疗乳腺增生研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(1):173-176.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:32-33,357-358.
- [5] 彭平建,殷永和.几类有毒中药的毒性成分及炮制解毒:下[J].基层中药杂志,1995,9(1):18-19.
- [6] 祁公任,陈涛.同名异物中药毒性辨[J].江苏中医,1998,19(1):34-36.
- [7] 李仪奎,金若敏,王钦茂.中药药理实验方法学[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2006:1008-1017.
- [8] 《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》课题研究组.中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则[S].北京:国家食品药品监督管理局,2013:1-12.
- [9] 《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》课题研究组.中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则[S].北京:国家食品药品监督管理局药品审评中心,2005:2-8.
- [10] 袁伯俊,廖明阳,李波.药物毒理学实验方法与技术[M].北京:化学工业出版社,2007:212-231.
- [11] 魏伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2010:393-406.
- [12] 陈奇.中药药理研究方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:121-132.
- [13] 魏谭军,胡凤娇,王张,等.理气散结浸膏对小鼠和大鼠急性毒性研究[J].中药与临床,2018,9(3):41-45.
- [14] 梁源,胡凤娇,王张,等.大鼠乳腺增生模型造模要素及中医药防治数据挖掘研究[J].中药与临床,2018,9(2):36-42.

(收稿日期:2018-08-22 修回日期:2018-11-13)

(编辑:林静)