

地黄和胃口服液对大鼠血液及生化指标的影响

宋志勇

【摘要】 目的 探讨地黄和胃口服液对大鼠体重、血液、生化指标的影响,为临床用药提供参考。方法 将大鼠随机分为4组,分别为对照组、地黄和胃口服液低剂量组(1.3 g/kg,相当于临床用药的16.88倍)、地黄和胃口服液中剂量组(2.6 g/kg,相当于临床用药的33.76倍)、地黄和胃口服液高剂量组(5.2 g/kg,相当于临床用药的67.52倍),每组20只。适应性喂养1周后,开始灌胃给药(生理盐水),各剂量组大鼠分别于每天上午8点至10点、下午14点至16点灌胃,每周定时给药7天,并称重1次,根据体重变化调整给药量,连续给药3个月。各组于给药结束后取10只进行检查,剩余10只大鼠作恢复期观察2周。结果 地黄和胃口服液各剂量组(1.3 g/kg、2.6 g/kg、5.2 g/kg)大鼠在3个月试验期及恢复期内,体重增长与对照组基本一致。对大鼠血液学指标、血液生化指标、主要脏器系数的影响,均在正常生理范围之内,其他各组均未见明显差异($P<0.05$)。结论 地黄和胃口服液对大鼠未见明显毒性作用。

【关键词】 地黄和胃口服液; 大鼠; 毒性

【中图分类号】 R285.5 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.002

The effect of Dihuang Hewei oral liquid on the blood and biochemical criterion of rats SONG Zhi-yong. Hebei Province Yutian County Hospital of Traditional Chinese Medicine Preparation Department, Tangshan 064199, China

Corresponding author: SONG Zhi-yong, E-mail: szy6159645@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of Dihuang Hewei oral liquid on the weight, blood and biochemical criterion of rats, and to provide a reference for clinical. **Methods** The rats were randomly divided into control group, Dihuang Hewei oral liquid low group (1.3 g/kg, equivalent to 16.88 times of clinical application), Dihuang Hewei oral liquid middle group (2.6 g/kg, equivalent to 33.76 times of clinical application), Dihuang Hewei oral liquid high group (5.2 g/kg, equivalent to 67.52 times of clinical application), 20 in each. After 1 week of adaptation, the rats were given medicine (water). The rats were received gavage at 8 to 10 in the morning and 14 to 16 in the afternoon. The medicine was admin-

基金项目: 河北省中医药管理局2015年度科研计划项目(2015256)

作者单位: 064199 唐山,玉田县中医医院制剂科

作者简介: 宋志勇(1963-),本科,副主任药师。研究方向:中药制剂。E-mail: szy6159645@163.com

istrated for 7 days and the rats were weighed once a week. The dose should be adjusted according to the change of weight. This process should last for three months. After 3 months of treatment, 10 rats were taken for examination, and the remaining 10 rats were observed for 2 weeks. **Results** The weight growth of rats in all *Dihuang Hewei* oral liquid (1.3g/kg, 2.6g/kg, 5.2g/kg) groups were similar to the control group at the 3 months of experiment period and recovery period. The effect on the haematological index, blood biochemical index and main organ coefficients of the rats were all in normal physiological range. No significant difference was found in other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Dihuang Hewei* oral liquid has no obvious toxic effects on rats.

【Key words】 *Dihuanghewei* oral liquid; Rats; Toxicity

地黄和胃口服液为河北省玉田县中医医院中药制剂,由黄芪、熟地黄、甘草、黄连等中药组成。具有益气滋阴、清胃降逆之功效,用于阴虚燥热、湿浊内生、胃失和降所致的口干、烦渴多饮,周身乏力及糖尿病并发早期酮症酸中毒的治疗。前期本团队通过实验测定了地黄和胃口服液对小鼠的急性毒性作用^[1],本实验是以地黄和胃口服液对大鼠血液及生化指标的影响为出发点,望对今后的临床用药提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠,清洁级,80 只,雌雄各半,体质量为 90 ~ 100 g,购于河北省实验动物中心[许可证号:SYXK(冀)2011-0047];饲养在室温 20 ~ 23℃,相对湿度 40% ~ 60%,光照时间 12 h/d 的环境下。动物饲料由河北省实验动物中心提供,动物可自由饮水。

1.2 实验试剂

丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0102P;天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0617;碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0208P;总胆红素(total bilirubin, T-BIL)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0707;总蛋白(total protein, TP)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0207;白蛋白(albumin, ALB)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0109;肌酐(creatinine, Crea)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:13-1104P;尿素氮(urea nitrogen, Urea)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:140618P;总胆固醇(total

cholesterol, CHO)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司产品,批号:14-0106P。

地黄和胃口服液,药物组成:黄芪 30 g、葛根 15 g、白芍 15 g、竹茹 10 g、熟地黄 20 g、玄参 15 g、黄芩 10 g、苍术 15 g,购于玉田县中医医院,批号:20141212。

1.3 实验仪器

动物血液分析仪(HEMAVET 950),美国 DREW;血凝仪(C2000-4),北京普利生仪器有限公司;全自动生化分析仪(日立 7080 型),日立高新技术公司;OLYMPUS 生物显微镜,日本。

1.4 给药方法

1.4.1 剂量设置 低剂量组(1.3 g/kg,相当于临床用药的 16.88 倍);中剂量组(2.6 g/kg,相当于临床用药的 33.76 倍);大剂量组(5.2 g/kg,相当于临床用药的 67.52 倍)。

1.4.2 给药途径 灌胃,与拟临床途径一致。

1.4.3 给药频率 每周定时给药 7 天,每天 2 次。

1.4.4 试验过程 将大鼠随机分为 4 组,分别为对照组、地黄和胃口服液低剂量组、地黄和胃口服液中剂量组、地黄和胃口服液高剂量组,每组 20 只。适应 1 周后,开始给药(生理盐水)。各组实验大鼠分别于每天上午 8 点至 10 点、下午 14 点至 16 点灌胃给予相应浓度的实验药物;对照组大鼠给予等量的生理盐水(1.0 mL/100 g),每周定时给药 7 天,并称重 1 次,根据体质量变化调整给药量,连续给药 3 个月。各组于给药结束后取 10 只进行检查,剩余 10 只大鼠作恢复期观察 2 周^[2-4]。

1.5 观测指标及检测方法

(1)一般状态观察;(2)体重变化;(3)血液学检查:经腹主动脉取血查血小板数、红细胞数、血红蛋白、白细胞数;(4)血液生化指标:经腹主动脉取血测血糖(GLU,试纸法),然后分离血清,检测丙氨酸氨基转换酶(ALT,IFCC 法)、天门冬氨酸氨基转

换酶 (AST, IFCC 法)、碱性磷酸酶 (ALP, IFCC 法)、总胆红素 (T-BIL, 重氮法)、尿素 (Urea, 酶法)、肌酐 (Crea, 酶法)、总蛋白 (TP, 双缩脲法)、白蛋白 (ALB, 溴甲酚绿法)、总胆固醇 (T-CHO, CHOD-PAP 法); (5) 脏器系数: 心、肝、脾、肺、肾、脑、肾上腺、胸腺、附睾、睾丸、卵巢、子宫。

1.6 统计学处理

各组数据用 SPSS 12.0 统计软件进行分析处理, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 呈正态分布, 方差齐时采用 t 检验, 方差不齐时采用校正 t 检验, 以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况

各组大鼠在 3 个月试验期及恢复期内, 活动及精神状态良好, 毛色白且有光泽, 大、小便正常, 耳、鼻、眼未见异常分泌物, 未出现死亡。

2.2 对大鼠体重的影响

从结果可见, 地黄和胃口服液各剂量组大鼠体重增长与对照组基本一致, 见表 1。

表 1 各组大鼠体重变化 ($\bar{x}\pm s$, g, $n=10$)

组别	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 10 周	第 12 周
对照组	114.81 \pm 9.07	212.71 \pm 14.98	286.14 \pm 30.15	353.91 \pm 17.78	389.71 \pm 25.48	403.25 \pm 32.64	421.22 \pm 28.13
低剂量组	117.02 \pm 9.97	223.26 \pm 11.03	300.68 \pm 16.70	368.33 \pm 23.46	405.88 \pm 29.00	424.87 \pm 27.90	444.71 \pm 27.59
中剂量组	114.55 \pm 15.60	215.81 \pm 20.79	293.61 \pm 34.99	353.41 \pm 40.57	392.61 \pm 46.67	414.91 \pm 48.31	434.21 \pm 50.04
高剂量组	113.51 \pm 19.18	214.11 \pm 26.39	292.31 \pm 24.38	344.52 \pm 24.95	380.81 \pm 25.26	404.83 \pm 25.94	425.11 \pm 26.66

表 2 实验期各组大鼠血液学指标 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	血小板数 ($\times 10^9/L$)	网织红细胞 (%)	红细胞数 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)	白细胞数 ($\times 10^9/L$)
对照组	916.81 \pm 145.39	2.40 \pm 0.43	8.72 \pm 0.72	138.51 \pm 13.75	5.04 \pm 1.29
小剂量组	1014.53 \pm 87.40	2.55 \pm 0.47	9.42 \pm 0.54 ^a	144.34 \pm 6.40	8.01 \pm 3.04 ^a
中剂量组	1017.11 \pm 102.49	2.44 \pm 0.57	9.31 \pm 0.73	142.72 \pm 6.96	8.71 \pm 2.63 ^b
大剂量组	938.04 \pm 95.80	2.62 \pm 0.35	8.91 \pm 0.58	138.74 \pm 8.71	6.92 \pm 2.03 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ 。

表 3 实验期各组大鼠血液生化指标 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

检测项目	AST (U)	ALT (U)	AKP (U)	Urea (mmol/L)	TP (g/L)
对照组	92.42 \pm 27.51	27.01 \pm 8.11	77.11 \pm 36.44	6.82 \pm 1.13	61.22 \pm 3.81
低剂量组	79.41 \pm 11.53	27.91 \pm 8.21	64.81 \pm 33.47	6.74 \pm 1.41	64.61 \pm 2.69 ^a
中剂量组	92.14 \pm 31.35	28.02 \pm 8.84	78.71 \pm 51.70	6.01 \pm 1.28	60.43 \pm 3.06
高剂量组	93.81 \pm 24.09	30.21 \pm 9.15	82.64 \pm 57.51	6.01 \pm 0.84	59.94 \pm 4.05
检测项目	ALB (g/L)	GLU (mmol/L)	T-BIL (μ mol/L)	Crea (μ mol/L)	T-CH (mmol/L)
对照组	34.83 \pm 3.14	4.92 \pm 0.78	1.92 \pm 0.46	116.32 \pm 28.99	1.83 \pm 0.39
低剂量组	34.61 \pm 3.39	5.03 \pm 1.01	3.28 \pm 2.00	86.91 \pm 42.61 ^b	1.91 \pm 0.49
中剂量组	34.24 \pm 2.54	5.04 \pm 0.90	2.63 \pm 0.71 ^a	114.41 \pm 27.93	2.01 \pm 0.27
高剂量组	34.22 \pm 4.06	5.12 \pm 0.96	2.32 \pm 0.43	110.71 \pm 32.03	1.74 \pm 0.34

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ 。

表 4 恢复期各组大鼠血液学指标 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	血小板数 ($\times 10^9/L$)	网织红细胞 (%)	红细胞数 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)	白细胞数 ($\times 10^9/L$)
对照组	932.46 \pm 98.41	2.61 \pm 0.48	8.53 \pm 0.54	134.01 \pm 5.79	5.51 \pm 2.19
小剂量组	967.52 \pm 85.95	2.55 \pm 0.49	9.31 \pm 0.69 ^a	141.91 \pm 9.68 ^b	6.05 \pm 2.32
中剂量组	978.71 \pm 112.69	2.50 \pm 0.61	8.82 \pm 0.74	136.91 \pm 13.68	6.75 \pm 2.80
大剂量组	991.14 \pm 79.35	2.56 \pm 0.62	9.22 \pm 0.67 ^a	140.33 \pm 4.64 ^a	6.61 \pm 1.58

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ 。

表 5 恢复期各组大鼠血液生化指标($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

检测项目	AST(U)	ALT(U)	AKP(U)	Urea(mmol/L)	TP(g/L)
对照组	129.65±27.42	33.54±6.70	74.07±26.52	7.61±0.99	59.32±4.45
低剂量组	131.01±51.38	43.81±16.78	54.81±15.48	6.55±1.92	58.72±3.27
中剂量组	164.72±55.17	42.57±16.51	70.92±27.57	7.22±1.17	59.86±3.44
高剂量组	118.36±44.23	36.32±10.27	60.82±26.42	7.16±1.12	61.07±4.81
检测项目	ALB(g/L)	GLU(mmol/L)	T-BIL(μmol/L)	Crea(μmol/L)	T-CH(mmol/L)
对照组	36.01±2.99	5.12±1.00	2.26±0.33	36.57±3.61	1.84±0.51
低剂量组	35.17±2.63	5.38±0.90	1.92±0.80	35.08±4.80	1.64±0.35
中剂量组	35.13±3.16	5.32±0.92	2.13±0.47	35.02±3.26	1.72±0.33
高剂量组	36.21±4.68	5.20±0.74	2.22±0.46	34.94±3.41	1.83±0.54

2.3 对大鼠血液学指标的影响

从结果可见,地黄和胃口服液各剂量组红细胞数、白细胞数均在正常生理范围之内,其他各项指标与对照组比较均无明显差异($P>0.05$),见表 2。

2.4 对大鼠血液生化指标的影响

从结果可见,低剂量组大鼠 TP、CL 水平较对照组升高($P<0.05$),Crea 水平较对照组降低($P<0.01$),但均在正常生理范围之内,其他各项生化指标与对照组比较均无明显差异;中剂量组大鼠 T-BIL、TG 水平较对照组升高($P<0.05$),但均在正常生理范围之内,其他各项指标与对照组比较均无明显差异($P>0.05$);高剂量组大鼠各项生化指标与对照组比较均无明显差异($P>0.05$),见表 3。

2.5 对大鼠主要脏器系数的影响

各组大鼠各脏器系数均无明显差异。

2.6 恢复期观察

血液学指标:低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠红细胞数、血红蛋白较对照组增加($P<0.05$),但均在正常生理范围之内,其他各项指标与对照组比较均无明显差异($P>0.05$),见表 4。生化指标:低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠各项生化指标均未见明显差异($P>0.05$)。脏器系数:恢复期各组大鼠脏器系数均无明显差异($P>0.05$),见表 5。

3 讨论

地黄和胃口服液临床用于糖尿病并发早期酮症酸中毒的治疗,方中地黄清热凉血,养阴生津,用于津伤口渴、内热消渴;玄参清热凉血,黄芩清热泻火解毒,能清上焦、中焦之热;上述药物合用以滋阴生津、凉血清热。熟地黄、白芍补血滋阴,用于肾阴不足的消渴;葛根生津止渴,用于热病口渴、阴虚消

渴;黄芪补气升阳,用于气虚津亏的消渴,能补气生津以止渴;白术健脾补气;上述滋阴药与补气药合用起到气阴双补效果。竹茹除烦止呕,用于胃热呕吐;全方共奏益气滋阴、清胃降逆之功效。前期实验表明地黄和胃口服液对糖尿病大鼠糖代谢有明显的改善作用^[5],实验中地黄和胃口服液低剂量组(1.3 g/kg,相当于临床用药的 16.88 倍),地黄和胃口服液中剂量组(2.6 g/kg,相当于临床用药的 33.76 倍),地黄和胃口服液高剂量组(5.2 g/kg,相当于临床用药的 67.52 倍)各组大鼠在 3 个月试验期及恢复期内,体重增长与对照组基本一致。对大鼠血液学指标、血液生化指标、主要脏器系数的影响,均在正常生理范围之内,其他各组均未见明显差异($P>0.05$)。结果表明:地黄和胃口服液(1.3 g/kg、2.6 g/kg、5.2 g/kg)连续 3 个月灌胃给药无明显毒性反应,其无毒反应剂量为 5.2 g/(kg·d),可推荐临床使用。本实验为地黄和胃口服液用于临床提供了理论基础及实验依据。

参 考 文 献

- [1] 宋志勇,王蕊,张金凤,等.地黄和胃口服液对小鼠的急性毒性实验[J].内蒙古中医药,2014,33(35):110.
- [2] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:112-120.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局.中药西药研究指南[M].北京:人民卫生出版社,1994:203-205.
- [4] 王盟,孙清海,刘卫.钩藤总碱缓释滴丸的长期毒性试验研究[J].国际中医中药杂志,2014,36(10):905-908.
- [5] 宋志勇.地黄和胃口服液对糖尿病大鼠糖耐量的改善作用[J].河北中医,2014,36(7):1074-1075.

(收稿日期:2015-09-05)

(本文编辑:韩虹娟)