

天参丸大鼠长期毒性试验研究

陈玉秀¹, 张胜², 张德波³

(1. 湖南食品药品职业学院, 湖南 长沙 410208; 2. 位元堂药厂有限公司, 湖南 长沙 410014; 3. 成都市食品药品检验所, 四川 成都 610045)

摘要: 观察天参丸对大鼠所产生的长期毒性反应及严重程度, 确定临床安全用药剂量。按 2.0、1.0、0.5 g/kg 3 个剂量连续灌胃大鼠 6 个月, 观察检测给药期第 3、6 个月及停药 1 个月后大鼠的生长发育、血常规、血液生化学、肝肾功能、重要脏器指数、组织病理学等变化。结果表明: 长期大剂量服用天参丸对大鼠肝肾功能、肌酸激酶、血脂及血液学部分指标有一定的影响, 提示本品长期用药的安全剂量为 0.5 g/kg 以下。

关键词: 天参丸; 长期毒性试验; 大鼠

中图分类号: R 994 文献标志码: A 文章编号: 1673—1689(2014)07—0767—03

Study on Chronic Toxicity Test of Tibetan Radix Rhodiolae Changbaishan Wild Ginseng on Rats

CHEN Yuxiu¹, ZHANG Sheng², ZHANG Depo³

(1. Hunan Food and Drug Vocational College, Changsha 410208, China; 2. Wei Yuen Tong Medicine Co., Ltd, Changsha 410014, China; 3. Chengdu Institute Food and Drug Control, Chengdu 610045, China)

Abstract: To observe the long-term toxicity and its severity of Tibetan Radix Rhodiolae Changbaishan Wild Ginseng by rat experiment and provide safe dosage for its clinical usage. The rats were randomly divided into four groups: high (2.0 g/kg), middle (1.0 g/kg), low (0.5 g/kg) group and blank group. The drug group was given oral of Tibetan Radix Rhodiolae Changbaishan Wild Ginseng for 180 consecutive days and observe the changes of the rats' common condition, body weight, hematology, blood biochemistry, liver and kidney function, coefficient of important organs, histological during medication and the recovery condition within 30 days of stopping medication. Results shows the long-time use of Tibetan Radix Rhodiolae Changbaishan Wild Ginseng may have a certain impact on some indicators of live function, kidney function, creatine kinase, blood lipids and blood. This experiment indicates that the safe dose of its long-term use should not more than 0.5 g/kg daily.

Keywords: tibetan radix rhodiolae changbaishan wild ginseng, chronic toxicity test, rat

收稿日期: 2013-12-25

作者简介: 陈玉秀(1975—), 女, 湖南长沙人, 医学硕士, 讲师, 主要从事中药研发与质量标准研究。E-mail: cyxxl127@sina.cn

天参丸是以西藏红景天、长白山野生人参精制而成,在中国香港地区销售多年的保健食品,但尚未被中国食品药品监督管理局(SFDA)批准进口。天参丸具有大补元气、滋补强身、活血、生津安神、理气养血等功效,适用于易感疲劳乏力、抵抗力弱、体质虚寒、失眠健忘等人群服用。国内已有的中成药天参胶囊则是以红景天、丹参、三七、川木香、枸杞子等七味中药组成的复方,用于气滞血瘀所致冠心病心绞痛。因此香港销售的天参丸与国内的天参胶囊在功效上明显不同。随着现代人生活节奏加快,饮食不规律,睡眠不足,导致现代人们处于亚健康状态的人数比率也日益增高^[1]。据统计,中国保健品市场规模在2015年将达1万亿元,市场潜力巨大^[2]。目前,尚无天参丸毒性相关方面的文献报道。作者报道了天参丸对大鼠长期毒性试验研究结果,为其注册申请提供安全性依据。

1 材料与方法

1.1 受试物

天参丸由位元堂药厂有限公司生产并提供,为棕黄色粉末,批号:100225P042。

1.2 实验动物

SD大鼠,鼠龄6周,体重90~132 g,雌雄各半,健康一级动物。由四川省医学科学院实验动物研究所生产供应部提供,实验动物生产许可证号:16。试验时在成都市药品检验所药理实验动物室观察及饲养,实验动物使用许可证号:097。饲料:全价鼠颗粒饲料,由四川省医学科学院实验动物中心提供,医学实验动物全价营养饲料合格证:医动字第24105101号。

1.3 方法

将SD大鼠随机分为对照组、药物低剂量组、中剂量组和高剂量组4组,每组40只,雌雄各半,于室温19~26℃,相对湿度40~70%环境下饲养一周后,按0.5、1.0、2.0 g(生药)/kg(分别相当于成人用量20、40、80倍)3个剂量灌胃给药,空白组给予等量纯化水。每日1次,每周给药6天,星期天停药,每日给药时间相近,连续给药6个月后停药1个月。每天观察大鼠的外观、行为活动、饮食、粪便等情况,每周称重一次,并按体重变化调整给药剂量。给药第3、6个月及停药1个月后,分别从各组中取10、20、10只大鼠,雌雄各半,从股动脉采血检测白

细胞(WBC)、淋巴细胞百分比(LPR)、GPR、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)及其它血液学指标并检测大鼠肝肾功能(ALT、总胆固醇(CHOL)、球蛋白(GLO)、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、白/球比值(A/G)、UREA、CREA等指标)、血糖、肌酸激酶、血脂、血清电解质。然后将取血后的大鼠处死,取其心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、脑(大脑、小脑)、子宫、卵巢、睾丸和附睾等脏器称重并计算各脏器指数(g/hg),并作病理学组织检查。其计量数据采用 t 检验,进行两组间比较;计数资料,采用 χ^2 精确法进行比较。 $P<0.05$ 为有显著性差异, $P<0.01$ 为差异非常显著, $P<0.001$ 为差异极显著性^[3-4]。

2 结果与分析

2.1 一般观察

给药和停药期间,受试动物行为活动、摄食正常,无异常分泌物,各组动物均无因药物毒性死亡的情况发生。

2.2 体重变化

与对照组比较,中剂量组154~180 d大鼠体重均增长缓慢,差异显著。

2.3 血液学变化

与对照组比,给药3个月和停药1个月后,大鼠血液学各指标无显著性差异;给药6个月后,中、高剂量组的血液学部分指标存在显著差异,结果见表1。

2.4 血液生化学变化

均与对照组比较,给药3个月后,高剂量组ALB、GLO、CK值升高,差异显著,其它血液生化学指标无显著差异;给药6个月后,中、高剂量组的血液学部分指标存在极显著差异,结果见表2,其它指标无显著性差异;停药1个月后各指标均无显著差异。

2.5 对脏器指数影响

均与对照组比较,给药3个月,中剂量组肝脏指数升高,差异显著;给药6个月后,高剂量组脾脏指数值升高,差异显著;停药1个月,脏器指数差异不显著。

2.6 脏器病理组织学检查

光镜下检查结果显示,各组受试动物所检脏器均未见由药物引起的明显组织形态、结构异常。

3 结 语

人参、红景天是两种具有滋补强身、健脑益智

表 1 天参丸给药 6 个月对大鼠血液学的影响($\bar{x}\pm s$)Table 1 Effect of blood hematology of rats after receiving Tibetan Radix Rhodiolae Changbaishan Wild Ginseng for 6 months($\bar{x}\pm s$)

组别	RBC/(10^{12} /L)	HGB/(g/L)	MCH/pg	WBC/(10^9 /L)	LPR/%	MPR/%	GPR/%	MCV
对照组	6.82±0.69	136.50±3.37	18.14±1.12	13.17±3.55	77.20±7.71	3.30±1.64	19.50±7.23	48.00±2.39
高剂量组	7.17±0.44	135.80±4.24	18.00±0.43	9.33±2.08**	67.30±7.07**	3.40±1.58	29.30±6.24**	52.32±1.79***
中剂量组	7.14±0.47	134.70±4.08	26.12±12.97	9.30±2.27**	69.17±22.88	3.10±1.79	22.20±6.61	52.51±1.41***
低剂量组	7.79±1.95	137.40±8.41	28.51±2.42	15.38±4.32	74.00±4.45	4.20±2.20	21.80±5.96	48.98±1.52

注:与对照组比较,*** $P<0.001$,** $P<0.01$,* $P<0.05$,下同

表 2 天参丸给药 6 个月对大鼠血液生化学的影响($\bar{x}\pm s$)Table 2 Effect of blood biochemistry of rats after receiving Tibetan Radix Rhodiolae Changbaishan Wild Ginseng for 6 months($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT/(U/L)	ALB/(g/L)	GLO/(g/L)	A/G	T-Bil/(μ mol/L)	UREA/(mmol/L)	CREA/(μ mol/L)	GLUC/(mmol/L)
对照组	56.70±9.92	14.94±2.97	60.56±2.65	0.25±0.06	2.83±0.73	5.58±0.44	58.48±5.82	5.62±0.58
高剂量组	44.97±8.16**	19.11±2.59**	55.30±3.02***	0.35±0.04***	1.99±1.22	8.30±2.47**	68.45±13.48*	6.46±0.37**
中剂量组	53.10±11.44	22.05±3.66***	52.70±5.43***	0.43±0.11***	2.12±1.27	5.22±0.91	58.18±6.10	5.46±0.37
低剂量组	51.57±7.32	15.42±3.74	55.85±7.49	0.29±0.13	3.65±0.42	5.32±0.76	63.11±7.91	5.18±0.67

等功效的抗衰老中药,两者具有相似的功效,毒副作用小,是保健品中常用的重要原药材^[9]。天参丸同时以这两种原药材为原料,其增强体力,抗衰老效果更显著。试验采用了 2.0、1.0、0.5 g/kg 3 个剂量对大鼠进行连续灌胃天参丸 6 个月和停药 1 个月,其结果显示:给药和停药期间,各组动物一般状况良好。实验 3 个月时和停药观察期间大鼠各项检测与对照组比较均无显著性差异,而给药 6 个月时,3 个

剂量组给药后的各表现均以高剂量组较明显,中剂量组次之,主要表现为 ALT、WBC、LPR、GLO 略降低,MCV、GPR、ALB、A/G、UREA、CREA、TG 升高,表明对肝肾有一定的损伤影响,并呈一定剂量-效应趋势,但停药后均可恢复,未见明显延迟毒性。低剂量组并无任何毒性反应。可见,该试验的剂量设计是合理的。

参考文献:

- [1] 赵菁华,温杰,王世茂. 浅谈亚健康的中医疗[J]. 内蒙古中医药,2008,27(4):25.
ZHAO Qinghua, WEN Jie, WANG Shimao. Discuss the Chinese Medicine Treatment of Sub Health [J]. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2008, 27(4): 25. (in Chinese)
- [2] 史星. 跨国药企抢挖万亿保健品 金矿生产本土化[J]. 国际技术装备与贸易, 2013(2): 55-56.
SHI Xing. Multinational Pharmaceutical Companies Scramble to Dig Trillion Health care Products, Gold Production Localization [J]. *International Technology and Trade*, 2013(2): 55-56. (in Chinese)
- [3] GPT2-1, 中药、天然药物急性毒性试验技术指导原则[S]. 2005.
- [4] 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.
- [5] 代春敏,李晶,林嘉宾. 高山红景天对昆明种小鼠抗疲劳作用的研究[J]. 安徽农业科学,2010,38(30):16850-16852.
DAI Chunmin, LI Jing, LIN Jiabin. Experimental Research on the Anti-fatigue Function of *Rhodiola sachlinensis* A. Bor in Mice [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2010, 38(30): 16850-16852. (in Chinese)