

复方桂枝茯苓丸对SD大鼠的毒性实验研究

邢小燕¹, 徐长青¹, 张建荣²

(1.咸阳职业技术学院, 陕西 咸阳 712000; 2.陕西中医药大学 陕西, 西咸新区 712046)

摘要:目的: 观察复方桂枝茯苓丸的急性毒性与长期毒性反应, 为该药物的临床推广提供参考依据。方法: 急性毒性实验: 选取SD大鼠40只, 分为空白对照组(给予生理盐水)、高、中、低剂量组(分别给予20 g/kg、40 g/kg、80 g/kg复方桂枝茯苓丸), 连续灌胃2周, 观察大鼠的急性毒性反应。长期毒性实验: 选取SD大鼠80只, 分为空白对照组(给予生理盐水)、高、中、低剂量组(分别给予4.4 g/kg、8.8 g/kg、17.6 g/kg复方桂枝茯苓丸), 连续灌胃3个月, 停药后恢复性观察2周。连续灌胃3个月及恢复期2周时, 分别对大鼠进行血液生化学指标、血液常规学及主要脏器组织病理学观察。结果: 急性毒性实验结果表明: 复方桂枝茯苓丸在80 g/kg体质量下仍未观察到大鼠死亡及出现相关毒性症状。长期毒性评价结果则表明, 高、中及低剂量组大鼠在给药3个月及停药2周后血液生化学指标(AST、TG、UREA、Glu、ALT、TC、Cr及ALP), 血常规学指标(PLT、MCV、RBC、HCT、WBC、HGB、MCH、Ne及MCHC)及主要脏器指标(脑、肝、心、肺、脾、肾、子宫与睾丸)均与空白对照组基本一致(P>0.05)。结论: 复方桂枝茯苓丸在临床拟用量范围内使用安全性较好, 无明显毒性。

关键词: 复方桂枝茯苓丸; 急性毒性; 长期毒性

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 94047-(2017)04-041-06

复方桂枝茯苓丸是张建荣教授以《金匱要略》桂枝茯苓丸为基础方, 再添加薤白及水蛭等药材所组成的方剂, 具有较好的化痰瘀、消癥积之功效, 临床主要用于治疗缺血性脑卒中、动脉粥样硬化等心脑血管疾病^[1-3]。前期本课题组已对复方桂枝茯苓丸展开了深入的研究, 但主要研究重点集中在该药物对缺血性脑卒中的临床疗效观察、抗血栓作用机制、脑保护机制等方面的研究, 但未通过动物实验对其毒性进行深入且全面的评价^[4]。本次研究是在前期研究基础上, 进一步研究该方的急性毒性和慢性毒性, 旨在为临床安全用药提供可靠的科学依据, 并为该方的临床推广打好基础。

1 实验材料与试剂

1.1 药物

复方桂枝茯苓丸组成: 水蛭、桂枝、薤白、川芎、桃仁、茯苓、白芍、牡丹皮及黄芪各9 g, 用水将生药材煎煮后, 采用减压蒸馏法将其浓缩成含生

药量为0.844 g/mL的浓缩剂(密度4.17 g/mL), 并置于4 ℃中冰箱备用。

1.2 仪器

A-201型分析天平(梅特勒仪器公司)、09-S型电子天平(上海市新衡电子仪器有限公司)、D-1型低温离心机(广东科大有限公司)、L-10型全自动血细胞分析仪(德国贝克曼公司)、BC-1型全自动生化分析仪(上海迈瑞生物器械有限公司)。

1.3 实验动物

120只质量(200 ± 20)g的SD大鼠, 雌雄各半, 购买自陕西省疾病预防控制中心, 并由陕西中医药大学药学院代饲养, 饲养条件: 55%湿度、室温、自由饮水、日常光照及标准饲料; 实验动物合格证编号: SCXK(陕)2017-1013。

1.4 急性毒性实验

1.4.1 急性毒性实验方法^[5] 取SD品系大鼠40只, 随机分各分为4组, 分别为空白对照组、复方桂枝茯

收稿日期: 2017-10-11

基金项目: 咸阳职业技术学院科研项目(2017KYB04)

作者简介: 邢小燕(1981—), 女, 陕西西安, 硕士研究生, 讲师、主治医师, 研究方向: 医学临床与教学。

通讯作者: 徐长青(1973—), 男, 陕西榆林人, 硕士研究生, 副主任医师。

苓丸低剂量组、复方桂枝茯苓丸中剂量组、复方桂枝茯苓丸高剂量组。根据药理实验方法计算给药剂量^[6]: 大鼠剂量 (mg.kg⁻¹) = 成人剂量 (mg.kg⁻¹) × 6.25, 且大鼠的最大耐受量倍数=每只大鼠的耐受药量/大鼠平均体重 (20g) × [成人平均体重 (60 kg) / 成人每日用量], 复方桂枝茯苓丸人体每日剂量为0.071 g/kg, 大鼠正常剂量为0.44 g/kg, 对低、中、高剂量组大鼠分别以复方桂枝茯苓丸浓度20 g/kg、40 g/kg、80 g/kg给药剂量灌服中药浓缩液 (最大给药体积0.4 ml/10g), 分别相当于正常日用量的45倍、90倍、180倍, 空白对照组给予等体积生理盐水, 4组早晚各灌胃一次, 连续灌胃2周。

1.4.2 急性毒性实验检测指标 每天观察大鼠外观、饮食、皮肤毛发、眼和粘膜的变化、呼吸、精神活动、四肢活动、排便、分泌物等及其中毒和死亡情况, 第0 d、第7 d及第14 d分别测量并记录各组大鼠的体重及摄食量。

1.5 长性毒性实验

1.5.1 长性毒性实验方法^[7] 取SD品系大鼠80只, 随机分各分为4组, 分别为空白对照组、复方桂枝茯苓丸低剂量组、复方桂枝茯苓丸中剂量组、复方桂枝茯苓丸高剂量组。根据1.4.1中大鼠正常剂量为0.44 g/kg, 对低、中、高剂量组大鼠分别以复方桂枝茯苓丸浓度4.4 g/kg、8.8 g/kg、17.6 g/kg给药剂量灌服中药浓缩液 (最大给药体积0.4 ml/10g), 分别相当于正常日用量的10倍、20倍、40倍, 空白对照组给予等体积生理盐水, 4组早晚各灌胃一次, 连续灌胃3个月后各组分别处死10只, 剩余10只停药2周后处死。

1.5.2 血液生化学指标检测方法 各组大鼠在末次给药后禁食不禁水12 h, 并采用10%水合氯醛腹腔注射进行麻醉 (剂量0.3 mL/100g), 利用腹主动脉取血法对大鼠进行取血, 在高速离心机下分离血清

(4000r/min, 4℃, 15min), 并检测其中天冬氨酸转氨酶 (AST)、三酰甘油 (TG)、尿素氮 (UREA)、血糖 (Glu)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆固醇 (TC)、肌酐 (Cr) 及碱性磷酸酶 (ALP) 等血液生化指标水平。

1.5.3 血常规指标检测方法 取1.5.2中大鼠血清, 采用全自动血细胞分析仪检测其中血常规检测指标含量, 主要包括血小板计数 (PLT)、平均红细胞容积 (MCV)、红细胞计数 (RBC)、血细胞比容 (HCT)、白细胞计数 (WBC)、血红蛋白含量 (HGB)、平均红细胞血红蛋白 (MCH)、中性粒细胞 (Ne)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC) 等。

1.5.4 脏器观察及组织病理学检查方法 取血完成后将大鼠采用颈椎脱臼法处死, 并立即解剖取其脑、肝、心、肺、脾、肾、子宫与睾丸等脏器, 并肉眼观察上述器官的色泽、形态及硬度是否出现异常。称取上述组织脏器的重量, 计算脏器系数[计算公式=(脏器/体重)*100%], 并采用苏木精-伊红染色 (HE) 进行病理组织学观察。

1.6 数据处理方法

采用SPSS 19.0软件进行数据分析, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料, 采用t检验进行两组间比较, 采用方差分析进行多组间资料比较。P < 0.05表示差异有统计学意义

2 结果

2.1 复方桂枝茯苓丸的急性毒性研究结果

从实验开始直到实验结束, 各组大鼠的被毛光亮, 大小便正常且活动正常, 无大鼠死亡及出现毒性症状。各组大鼠体质量及摄食量均正常增长, 与空白对照组比较均无明显差异 (P > 0.05)。见表1。

2.2 复方桂枝茯苓丸的长性毒性研究结果

表1 复方桂枝茯苓丸对各组大鼠体质量及摄食量的影响 ($\bar{x} \pm s$; n = 10; g)

组别	体质量			摄食量		
	第0 d	第7 d	第14 d	第0 d	第7 d	第14 d
空白对照组	198.13 ± 17.23	211.13 ± 26.41	224.16 ± 28.50	13.32 ± 2.88	18.42 ± 3.34	21.44 ± 3.91
高剂量组	197.68 ± 19.63	209.12 ± 25.85	232.43 ± 28.75	13.54 ± 2.67	18.63 ± 3.72	20.63 ± 4.14
中剂量组	201.24 ± 19.89	212.35 ± 24.19	240.67 ± 29.50	13.76 ± 2.46	18.84 ± 3.51	20.82 ± 3.95
低剂量组	199.38 ± 18.25	206.63 ± 26.12	236.28 ± 30.43	14.07 ± 2.88	19.05 ± 3.37	19.34 ± 3.34

2.2.1 复方桂枝茯苓丸对大鼠血液生化学指标的影响 给药3个月后及停药2周后, 各组大鼠血清AST、TG、UREA、Glu、ALT、TC、Cr及ALP均基本一致, 高、中低剂量组分别与空白对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表2 复方桂枝茯苓丸对大鼠血液生化学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$; $n = 10$)

指标	时间	空白对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
AST (U/L)	给药3个月	141.23 ± 13.78	144.13 ± 13.46	142.45 ± 13.12	142.13 ± 13.45
	停药2周	140.56 ± 13.43	143.35 ± 13.79	145.66 ± 13.34	144.56 ± 13.64
TG (mmol/L)	给药3个月	0.95 ± 0.16	0.93 ± 0.17	1.01 ± 0.18	0.97 ± 0.15
	停药2周	0.98 ± 0.17	0.95 ± 0.15	1.02 ± 0.19	0.99 ± 0.16
UREA (mmol/L)	给药3个月	7.67 ± 1.14	7.75 ± 1.17	7.65 ± 1.12	7.73 ± 1.15
	停药2周	7.72 ± 1.15	7.69 ± 1.15	7.61 ± 1.13	7.69 ± 1.16
Glu (mmol/L)	给药3个月	6.13 ± 1.07	6.19 ± 1.08	6.15 ± 1.05	6.20 ± 1.10
	停药2周	6.15 ± 1.08	6.12 ± 1.06	6.13 ± 1.06	6.18 ± 1.08
ALT (U/L)	给药3个月	51.57 ± 6.45	51.98 ± 6.32	54.12 ± 6.34	53.12 ± 6.61
	停药2周	52.13 ± 6.56	51.18 ± 6.23	53.12 ± 6.45	52.45 ± 6.41
TC (mmol/L)	给药3个月	2.64 ± 0.33	2.76 ± 0.35	2.68 ± 0.37	2.72 ± 0.39
	停药2周	2.65 ± 0.31	2.82 ± 0.32	2.63 ± 0.31	2.69 ± 0.35
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	给药3个月	37.13 ± 3.68	37.67 ± 3.59	36.96 ± 3.51	38.31 ± 3.80
	停药2周	36.97 ± 3.56	37.24 ± 3.61	38.24 ± 3.72	39.23 ± 3.79
ALP (U/L)	给药3个月	142.34 ± 13.98	143.45 ± 13.56	145.24 ± 14.52	149.24 ± 14.12
	停药2周	140.12 ± 13.36	141.53 ± 13.17	143.34 ± 13.95	147.33 ± 14.91

2.2.2 复方桂枝茯苓丸对大鼠血常规指标的影响 给药3个月后及停药2周后, 各组大鼠血清PLT、MCV、RBC、HCT、WBC、HGB、MCH、Ne及MCHC水平均基本一致, 高、中低剂量组分别与空白对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 复方桂枝茯苓丸对大鼠血常规指标的影响 ($\bar{x} \pm s$; $n = 10$)

指标	时间	空白对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
PLT ($10^9/L$)	给药3个月	1125.87 ± 137.93	1097.56 ± 136.06	1132.06 ± 138.24	1129.12 ± 139.05
	停药2周	1173.90 ± 138.12	1103.75 ± 138.86	1129.32 ± 140.31	1127.32 ± 136.08
MCV (fL)	给药3个月	56.12 ± 5.76	56.91 ± 5.80	56.84 ± 5.71	54.51 ± 5.56
	停药2周	54.75 ± 5.69	55.30 ± 5.84	58.34 ± 5.89	56.67 ± 5.72
RBC ($10^{12}/L$)	给药3个月	6.12 ± 1.01	6.43 ± 1.14	6.51 ± 1.15	6.43 ± 1.12
	停药2周	6.34 ± 1.03	6.49 ± 1.21	6.39 ± 1.12	6.41 ± 1.09
HCT (%)	给药3个月	35.19 ± 4.04	37.25 ± 4.27	34.97 ± 4.14	34.25 ± 4.01
	停药2周	36.56 ± 4.13	36.24 ± 4.19	35.22 ± 4.09	35.54 ± 4.16
WBC ($10^9/L$)	给药3个月	8.12 ± 1.03	8.26 ± 1.21	8.33 ± 1.17	8.23 ± 1.10
	停药2周	8.23 ± 1.15	8.19 ± 1.15	8.19 ± 1.05	8.19 ± 1.04
HGB (g/L)	给药3个月	132.23 ± 10.24	130.87 ± 10.12	134.12 ± 10.16	131.45 ± 10.81
	停药2周	131.95 ± 10.31	133.45 ± 10.67	137.41 ± 11.04	133.61 ± 10.61
MCH (pg/L)	给药3个月	21.61 ± 2.03	22.45 ± 2.25	22.51 ± 2.51	21.41 ± 2.24
	停药2周	20.97 ± 2.12	21.24 ± 2.16	20.81 ± 2.12	22.64 ± 2.61
Ne (%)	给药3个月	17.54 ± 1.46	18.25 ± 1.45	17.12 ± 1.41	18.41 ± 1.62
	停药2周	17.93 ± 1.51	17.95 ± 1.54	17.51 ± 1.39	18.12 ± 1.64
MCHC (g/L)	给药3个月	334.23 ± 34.92	329.66 ± 32.12	335.41 ± 34.35	331.45 ± 34.61
	停药2周	331.32 ± 34.74	337.45 ± 35.41	336.99 ± 34.71	339.31 ± 33.21

2.2.3 复方桂枝茯苓丸对大鼠脏器及组织病理学的影响 给药3个月后及停药2周后, 各组大鼠血清脑、肝、心、肺、脾、肾、子宫与睾丸脏器系数水平平均基本一致, 高、中低剂量组分别与空白对照组

比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。病理学观察结果显示, 高剂量组大鼠脑、肝、心、肺、脾、肾、子宫与睾丸等各组织器官细胞染色均匀, 结构正常, 均未发现病理改变。见图1-8。

表3 复方桂枝茯苓丸对大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s$; $n = 10$)

指标	时间	空白对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
脑	给药3个月	0.517 ± 0.053	0.510 ± 0.049	0.525 ± 0.056	0.541 ± 0.055
	停药2周	0.524 ± 0.051	0.519 ± 0.052	0.532 ± 0.055	0.535 ± 0.054
肝	给药3个月	3.412 ± 0.316	3.335 ± 0.307	3.478 ± 0.351	3.497 ± 0.321
	停药2周	3.551 ± 0.332	3.434 ± 0.325	3.551 ± 0.372	3.401 ± 0.309
心	给药3个月	0.312 ± 0.013	0.319 ± 0.015	0.311 ± 0.014	0.326 ± 0.016
	停药2周	0.364 ± 0.016	0.372 ± 0.021	0.302 ± 0.012	0.321 ± 0.015
肺	给药3个月	0.557 ± 0.031	0.549 ± 0.028	0.521 ± 0.028	0.565 ± 0.038
	停药2周	0.563 ± 0.034	0.567 ± 0.034	0.519 ± 0.027	0.571 ± 0.036
脾	给药3个月	0.228 ± 0.016	0.234 ± 0.020	0.231 ± 0.019	0.236 ± 0.019
	停药2周	0.224 ± 0.013	0.229 ± 0.018	0.235 ± 0.020	0.231 ± 0.021
肾	给药3个月	0.783 ± 0.069	0.752 ± 0.064	0.721 ± 0.061	0.790 ± 0.068
	停药2周	0.776 ± 0.071	0.797 ± 0.076	0.734 ± 0.065	0.797 ± 0.071
子宫	给药3个月	0.225 ± 0.010	0.219 ± 0.009	0.235 ± 0.014	0.235 ± 0.013
	停药2周	0.234 ± 0.012	0.221 ± 0.012	0.231 ± 0.012	0.239 ± 0.012
睾丸	给药3个月	1.233 ± 0.122	1.219 ± 0.118	1.254 ± 0.121	1.254 ± 0.126
	停药2周	1.257 ± 0.128	1.287 ± 0.131	1.213 ± 0.119	1.212 ± 0.120

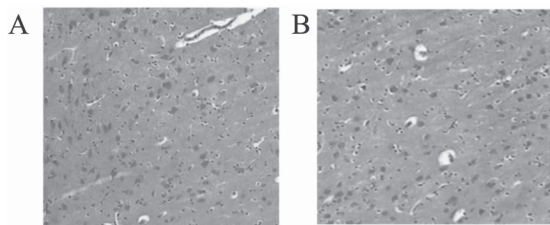


图1 大鼠脑组织病理切片图 (HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

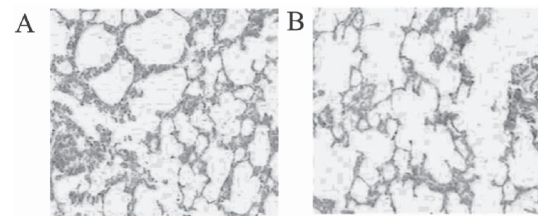


图4 大鼠肺组织病理切片图 (HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

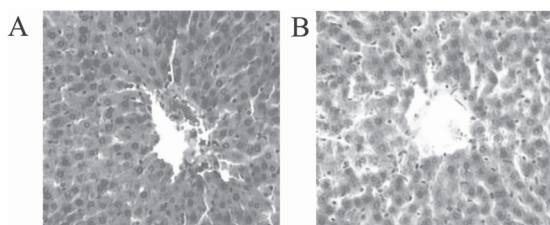


图2 大鼠肝组织病理切片图 (HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

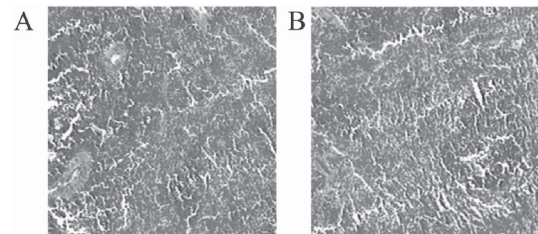


图5 大鼠脾组织病理切片图 (HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

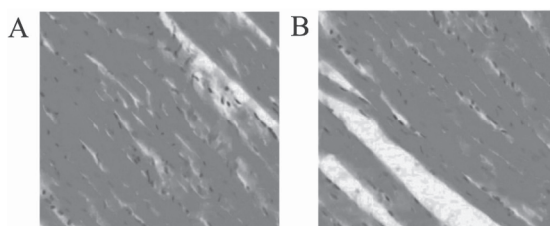


图3 大鼠心脏组织病理切片图 (HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

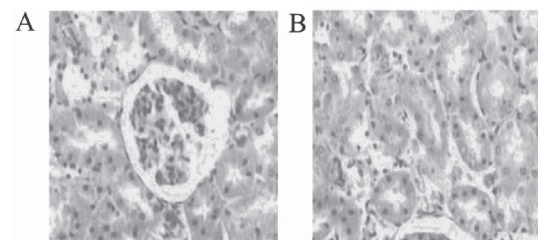


图6 大鼠肾组织病理切片图 (HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

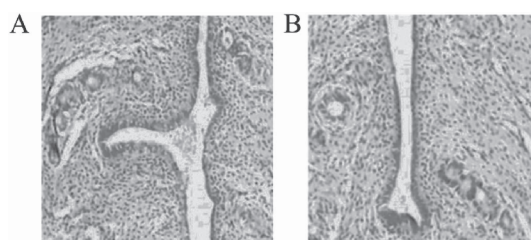


图7 大鼠子宫组织病理切片图(HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

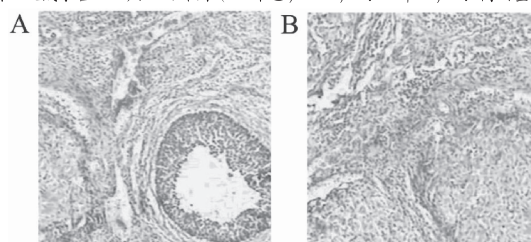


图8 大鼠睾丸组织病理切片图(HE染色, 20×, A: 正常组; B: 高剂量组)

3 讨论

复方桂枝茯苓丸是张建荣教授的临床经验方, 常用于治疗脑栓塞、脑梗死等心脑血管疾病^[8-9]。该方主要由桂枝、茯苓、白芍、丹皮、桃仁、水蛭、薤白、黄芪、川芎等药材所组成, 方中桂枝既能温阳化饮, 又能活血通脉; 茯苓健脾气, 化痰浊, 利水湿; 白芍养血活血; 丹皮凉血活血; 桃仁去瘀生新, 加水蛭、薤白以加强活血化痰通脉^[10-13]。本方组方合理, 寒温相宜, 既能活血消瘀通脉, 又能化痰利水顾正, 故是治疗脑病痰瘀互结的理想方药^[14-16]。现代药理学研究表明, 薤白可促进纤维蛋白溶解, 降低动脉脂质斑、血脂、血清过氧化脂质, 抑制血小板聚集; 水蛭含水蛭素能制止凝血酶对纤维蛋白原之作用, 阻碍血液凝固, 有抗凝血、抗血栓作用^[17-18]。

张建荣教授在临床应用复方桂枝茯苓丸治疗心脑血管疾病已有三十余年, 实践证实该药物疗效较好, 且未出现明显毒性作用。经前期实验研究已证明该方的作用及其机制, 确立化痰与消瘀并用之优势, 说明该方用于防治脑缺血患者有较好疗效。但对于本方的毒性一直未研究, 而方药的临床推广不可缺少的研究就是毒性研究, 本课题在前期基础上进一步研发该药, 通过对大鼠长期、短期给复方桂枝茯苓丸后的脏器系数、血液学指标、肝肾功指标、重要脏器的检测和观察, 了解复方桂枝茯苓丸对大鼠的毒性反应, 从而判定该方的安全性。该课

题具有科学性、先进性, 并为复方桂枝茯苓丸的临床推广和申报新药奠定基础。

本研究急性毒性评价结果表明, 根据《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》^[19-20]中的评价标准及急性毒性分级标准综合判断, 复方桂枝茯苓丸在80 g/kg体质量下仍未观察到大鼠死亡及出现相关毒性症状, 属无毒。长性毒性评价结果则表明, 复方桂枝茯苓丸在给药3个月及给药3个月停药2周后血常规学指标、血液生化学指标及主要脏器指标均正常, 提示复方桂枝茯苓丸在长期给药条件下无明显毒性。综上所述, 毒性评价结果显示, 复方桂枝茯苓丸无明显毒性, 在临床拟用量范围中具有较好的使用安全性, 值得进行深入研究。

参考文献

- [1] 张建荣, 潘强, 柏江锋, 等. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠TNF- α 、ET的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(11): 1841-1843.
- [2] 高世荣. 桂枝茯苓丸药理及临床应用综述[J]. 河南中医, 2016, 36(2): 358-359.
- [3] 张建荣, 邢小燕, 任月朗. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠SOD和MDA的影响[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(1): 78-80.
- [4] 张建荣. 金匱证治精要[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 545.
- [5] 谢秀琼, 张世臣. 中药新制剂开发与应用, 第3版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 742.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学, 第2版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 108.
- [7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学, 第3版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 227.
- [8] 张建荣, 任月朗, 邢小燕. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠NOS、Na⁺-K⁺-ATPase的影响[J]. 四川中医, 2009, 27(4): 13-14.
- [9] 张建荣, 柏江锋, 潘强, 等. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠Caspase-3、TGF- β 1的影响[J]. 陕西中医, 2013, 34(8): 1087-1089.
- [10] 王帮众. 桂枝茯苓丸合方辨治思路与方法[J]. 中医学报, 2014, 29(3): 359-361.
- [11] 王付, 王林玉. 桂枝茯苓丸方证思考与探索[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2618-2620.
- [12] 吴修红, 杨恩龙, 何录文. 桂枝茯苓丸治疗血瘀证研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(5): 133-135.
- [13] 宿佩勇, 王健. 桂枝茯苓丸研究进展[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 356-357.

- [14]吴素香,石森林,葛卫红,等.桂枝茯苓丸有效成分与物质组的溶出相关性[J].中成药,2016,38(11):2360-2365.
- [15]海鹏,刘福明.黄煌应用桂枝茯苓丸经验[J].山东中医杂志,2017,36(5):401-402.
- [16]王广建,韩呈明,毕晓涛,等.李波教授运用桂枝茯苓丸经验研究[J].河北中医药学报,2017,32(1):52-54.
- [17]乔凤仙,蔡皓,裴科,等.中药薤白的研究进展[J].世界中医药,2016,11(6):1137-1140.
- [18]刘璇,高美凤,孔毅.水蛭化学成分及药理作用的研究进展[J].药物生物技术,2017,24(1):76-80.
- [19]中药、天然药物急性毒性试验技术指导原则课题研究组.中药、天然药物急性毒性试验技术指导原则[S].2005.3.
- [20]蒋平,杨阳,孙阳.养胃颗粒灌胃给药对小鼠的急性毒性实验[J].时珍国医国药,2014,25(4):841-843.

[责任编辑、校对: 王军利]

Experimental Study on the Acute Toxicity and Long-term Toxicity of Fufangguizhifulinwan in SD Rats

XING Xiao-yan² XU Chang-qing¹ ZHANG Jian-rong²

(1. Xianyang Vocational and Technical College, Shaanxi, Xi'an 712000, China;
2. Shaanxi University of traditional Chinese medicine, Shaanxi 712046)

Abstract: Objective: To investigate the acute and long-term toxicity of fufangguizhifulinwan. Methods: In the acute toxicological test, the 40 SD mice were divided into blank group, high, middle and low groups, received water, 20 g/kg, 40 g/kg and 80 g/kg fufangguizhifulinwan, respectively, and continue 2 weeks. After the treatment, the clinical symptoms and life-or-death situation were observed. In long-term toxicological test, the 80 SD mice were divided into blank group, high, middle and low groups, received water, 4.4 g/kg, 8.8 g/kg and 17.6 g/kg fufangguizhifulinwan, respectively, and continue 3 months. After stopped the fufangguizhifulinwan, and 2 weeks after recovery phase, the blood biochemical indexes, blood routine indexes and main viscera histopathological were observed in the groups. Results: In the acute toxicity test, no death or clinical signs were found in the groups in the dose of 80 g/kg. In the long-term toxicity test study, after stopped the fufangguizhifulinwan, and 2 weeks after recovery phase, the blood biochemical indexes (AST, TG, UREA, Glu, ALT, TC, Cr and ALP), blood routine indexes (PLT, MCV, RBC, HCT, WBC, HGB, MCH, Ne and MCHC) and main viscera histopathological (brain, liver, heart, lung, spleen, kidney, uterus and testes) in high, middle and low groups were similar with which in the blank group ($P > 0.05$). Conclusion: Fufangguizhifulinwan on experimental no obvious acute toxicity in mice and for a long time has no obvious toxicity on experimental rats.

Key words: Fufangguizhifulinwan, Acute toxicity test, Long-term toxicity test