

# 麝香化痰醒脑颗粒的长期毒性试验研究<sup>△</sup>

袁 渊<sup>1\*</sup>, 李启泉<sup>1</sup>, 杨云芳<sup>2</sup>, 黄 锐<sup>3</sup>, 蒲清荣<sup>3#</sup>(1. 国家中医临床研究基地建设单位-西南医科大学附属中医医院循证医学中心, 四川 泸州 646000; 2. 国家中医临床研究基地建设单位-西南医科大学附属中医医院神经内科, 四川 泸州 646000; 3. 国家中医临床研究基地建设单位-西南医科大学附属中医医院制剂室, 四川 泸州 646000)



中图分类号 R932;R99 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0513-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.001

**摘 要** 目的:观察麝香化痰醒脑颗粒对大鼠的长期毒性反应特征,为临床研究提供参考。方法:取120只SD大鼠,随机均分为麝香化痰醒脑颗粒大剂量组(40.92 g/kg)、中剂量组(20.46 g/kg)、小剂量组(10.23 g/kg)和空白组(给予等体积纯化水),每组30只,持续给药30 d。观察记录常规体征、血常规、血生化指标、脏器指数和组织病理学等变化。结果:研究期间,动物常规体征无异常变化。与空白组比较,各给药组大鼠血常规(淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比及嗜碱性粒细胞百分比)以及血生化(肌酸激酶、葡萄糖、血清钠、血清氯和总胆红素)指标在给药期间有明显变化,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但均属于正常值参考范围,在毒理学上无意义。系统解剖发现,与空白组比较,麝香化痰醒脑颗粒大剂量组给药30 d后雌鼠肾脏指数明显增大,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余各组动物各脏器指数与空白组的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。镜下观察主要脏器,未发现由药物引起的组织病理学改变。结论:麝香化痰醒脑颗粒 $\leq 20.46$  g/kg(25倍临床拟用量)为大鼠安全剂量。

**关键词** 麝香化痰醒脑颗粒; SD大鼠; 长期毒性; 体征; 血常规; 血生化; 脏器指数; 组织病理学

## Long-Term Toxicity Test of Shexiang Huayu Xingnao Granules<sup>△</sup>

YUAN Yuan<sup>1</sup>, LI Qiquan<sup>1</sup>, YANG Yunfang<sup>2</sup>, HUANG Rui<sup>3</sup>, PU Qingrong<sup>3</sup>(1. Center for Evidence-based Medicine, Construction Unit of National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base-The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Neurology, Construction Unit of National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base-The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Manufacturing Laboratory, Construction Unit of National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base-The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the characteristics of long-term toxicity reaction of Shexiang Huayu Xingnao granules in rats, so as to provide reference for clinical trials. **METHODS:** A total of 120 SD rats were randomly divided into high-dose group (40.92 g/kg), medium-dose group (20.46 g/kg), low-dose group (10.23 g/kg) of Shexiang Huayu Xingnao granules and blank group (given equal volume of purified water), with 30 rats in each group administrated continuously for 30 d. Changes of routine physical signs, blood routine examination, blood biochemical indicators, visceral index and histopathology were observed and recorded. **RESULTS:** There were no abnormal changes in routine physical signs during the test. Compared with the blank group, there were significant changes in the blood routine examination (percentage of lymphocyte, percentage of neutrophilic granulocyte and percentage of basophilic granulocyte) and blood biochemical indicators (CK, GLU, Na, Cl and total bilirubin) in each medication group during administration, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ), however, the differences were within the reference range of normal values and were not toxicologically significant. Systematic anatomy revealed that, compared with the blank group, except that the kidney index of female rats was significantly increased in the high-dose group at 30 d of administration, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ); the differences of various visceral index in the remaining groups were not statistically different from that of the blank group ( $P>0.05$ ). No histopathological

△ 基金项目:国家中医临床研究基地建设单位科研项目(No. 202033);四川省中医药管理局中医药科研专项课题(No. 2021MS456)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学、中药药理、循证医学。E-mail: yypower@qq.com

# 通信作者:主任中药师。研究方向:中药制剂。E-mail: 365369747@qq.com

changes caused by the drug were found in main organs under microscopic observation. CONCLUSIONS: Shexiang Huayu Xingnao granules  $\leq 20.46$  g/kg (25 times of proposed clinical dose) is the safe dose for rats.

**KEYWORDS** Shexiang Huayu Xingnao granules; SD rats; Long-term toxicity; Physical signs; Routine blood examination; Blood biochemical; Visceral index; Histopathology

麝香化痰醒脑颗粒(川药制字 Z20220413000)是西南医科大学附属中医医院心脑病科白雪教授在中医玄府理论基础上,提出“脑玄府”“脑病从风论治”的创新理论应用成果,该方在出血性脑卒中的临床治疗中运用多年,疗效较好,获得医患肯定。组方由麝香、黄芪、泽泻、三七、桂枝和生大黄等多味药构成,其中麝香为君药,重在开通脑之玄府,开窍醒神;黄芪大补元气,为臣药;泽泻、三七为佐药,利水渗湿,活血化痰;桂枝、生大黄为使药,通络、活血;全方益气化痰,利水开窍,用于出血性脑卒中急性期<sup>[1-5]</sup>。前期研究结果显示,使用该方汤剂主要成分治疗自体尾动脉血注入尾壳核制备大鼠脑出血模型,可显著改善脑出血模型大鼠神经功能,减轻脑出血后细胞毒性水肿和血管源性水肿,并促进出血侧血脑屏障修复<sup>[6-10]</sup>。在此基础上,课题组进一步研究开通玄府法的作用机制,发现该方改善脑出血血脑屏障功能的机制可能是通过微循环的改善,提升超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛水平,抑制基质金属蛋白酶-9 表达,保护血脑屏障,抑制其通透性,从而缓解脑部水肿,同时提高脑源性神经营养因子表达水平以保护脑部神经。本研究在参考《药物非临床研究质量管理规范》(CFDA2017 年第 34 号文)<sup>[11]</sup>和草本植物制剂临床前安全性评价内容<sup>[12]</sup>的基础上,开展麝香化痰醒脑颗粒长期毒性试验研究,观察其在长期持续给药条件下可能导致的大鼠毒性反应,并定位可能的器官或组织,推导该药在连续使用时的剂量安全范围,为临床研究提供参考。

## 1 材料与方

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 120 只,雌雄各半,体重 80~120 g,5~6 周龄,来源于四川省中医药科学院实验动物中心[动物批号:SCXK(川)2018-19 号]。动物数量、研究设计及动物的处理均已通过四川省中医药科学院实验动物伦理委员会审批[批准号:SYLL(2021)-039],并严格按照向实验动物伦理委员会申报的内容执行。研究环境位于四川省中医药科学院实验动物中心(SPF 级标准),使用许可证号:SCXK(川)2018-100。室温条件 18~22 °C,昼夜温差  $\leq 3$  °C,湿度 60%~70%,空气净化 10~15 次/h,12 h 明暗交叉光照。

### 1.2 仪器

JA1203 N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);K-Lite8B 型电解质分析仪(梅州康立高科技有限公司);BC-6700 全自动血液细胞分析仪、BS-880 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);STA-RMAX 型全自动凝血分析仪(法国 Stago 公司)。

### 1.3 药品与试剂

麝香化痰醒脑颗粒由水提干浸膏粉(1 g 干浸膏粉相当于原药材 5.01 g,批号:20210326)和三七+麝香粉末(批号:20210331)两部分组成,由西南医科大学附属中医医院制剂室提供,密封保存。甲醛(分析纯)由成都市科隆化学有限公

司提供(批号:2021030501),主要检测试剂见表 1。

表 1 主要检测试剂信息

Tab 1 Main information of detection reagent

检测指标	方法	试剂批号	生产厂家
丙氨酸转氨酶	丙氨酸转氨酶检测试剂盒	140120012	深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司
天冬氨酸转氨酶	天冬氨酸转氨酶检测试剂盒	140220011	
碱性磷酸酶	碱性磷酸酶测定试剂盒	140320010	
肌酸激酶	免疫抑制法	141120020	
总胆红素	钼酸盐氧化法	140620009	
血清总蛋白	双缩脲法	140820008	
血清白蛋白	溴甲酚绿法	148320008	
尿素氮	紫外-谷氨酸脱氢酶法	141320012	
肌酐	肌氨酸氧化酶法	141120020	
血糖	己糖激酶法	141420004	
总胆固醇	试剂批号	2021032501	宁波瑞源生物科技有限公司
	标准品批号	2021022301	
三酰甘油	试剂批号	2021010401	
	标准品批号	2020112001	
血清钾、钠、氯	电极法	LD20090006	梅州康立高科技有限公司
凝血酶原时间	凝固法	25768401250	法国 Diagnostica Stago 公司
血液细胞学	M-68LH 溶血剂	2020090413	迈瑞南京生物技术有限公司
	M-68LB 溶血剂	2021011910	
	M-68LD 溶血剂	2021011317	
	DS 稀释液	2020091504	
	M-68DR 稀释液	2021012802	

### 1.4 药品的配制

称取水提干浸膏粉 383.3 g,三七+麝香粉末 126.2 g,纯水配制成 2.046 g 生药/mL;取 2.046 g/mL 混悬液 250 mL,纯水稀释成 1.023 g/mL 混悬液 500 mL;取 1.023 g/mL 混悬液 150 mL,纯水稀释成 300 mL 混悬液 0.512 g 生药/mL;上述混悬液于 4 °C 冷藏备用。

### 1.5 实验方法

急性毒性试验结果显示,麝香化痰醒脑颗粒小鼠最大给药量为 244.8 g 生药/kg,拟用临床剂量为 0.817 g 生药/kg,参考长期毒性试验相关技术要求<sup>[12-14]</sup>,设计大鼠长期毒性试验给药期限为 30 d,小剂量组 10.23 g/kg(12.5 倍临床拟用量),中剂量组 20.46 g/kg(25 倍临床拟用量),大剂量组 40.92 g/kg(50 倍临床拟用量)。大鼠饲养观察 1 周,进行给药前体重、采食量记录。按 30 只/组和 5 只/笼的设定,根据体重将动物均分为 4 组。给药 30 d 后,各组处死 20 只动物(雌雄各半);给药 30 d,各组处死动物 10 只(雌雄各半)。研究期间,各给药组大鼠按 20 mL/kg 的给药量每日上午 9:00—11:00 灌胃 1 次,空白组大鼠给予等体积超纯水,持续 30 d。根据每周体重调整给药体积。常规体征观察于每日灌胃前后进行,内容包括外观、行为动作、皮毛、呼吸、粪便、尿液及(眼、耳、口、鼻和外阴)分泌物等。每周观测 1 次大鼠摄食量和体重,血液学、血生化、系统尸解、脏器指数(脏器湿重 g/100 g 体重)和组

织病理学检测在给药 30 d 后进行<sup>[14-17]</sup>。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计学软件进行数据处理,以  $\bar{x}\pm s$  表示计量数据,采用方差分析或 *t* 检验分析差异性;以率 (%) 描述计数数据,采用  $\chi^2$  检验分析差异性; $P<0.05$  表示差异有统计学意义。以 GraphPad Prism 8.0 可视化作图<sup>[18-19]</sup>。

表 2 麝香化瘀醒脑颗粒对大鼠平均日摄食量的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=15$ )

Tab 2 Effect of Shexiang Huayu Xingnao granules on average daily food intake of rats ( $\bar{x}\pm s, n=15$ )

性别	组别	剂量/(g/kg)	日摄食量/(g/只)					
			给药前	给药后 1 周	给药后 2 周	给药后 3 周	给药后 4 周	给药后 5 周
雄性	空白组		12.4±1.4	21.2±2.1	25.7±2.0	26.6±3.0	28.7±1.1	25.4±1.4
	大剂量组	10.23	11.1±0.8	22.0±2.5	27.8±1.6	29.3±0.4	29.7±1.4	25.0±1.5
	中剂量组	20.46	11.4±0.9	24.7±2.8	27.8±0.3	26.9±1.1	29.0±0.6	24.74±0.5
	小剂量组	40.92	9.6±2.8	20.3±1.2	26.1±1.9	24.6±0.3	26.9±2.5	21.9±1.0
雌性	空白组		12.5±0.4	18.9±0.4	19.4±1.4	17.9±1.6	19.5±2.1	17.0±0.4
	大剂量组	10.23	11.6±1.8	18.2±0.4	18.3±1.1	16.4±0.7	18.5±0.9	16.0±1.9
	中剂量组	20.46	10.6±1.6	18.4±1.1	18.6±1.2	16.2±0.4	19.7±1.1	15.7±1.1
	小剂量组	40.92	13.0±1.6	17.8±1.6	18.2±1.0	15.3±0.8	18.5±1.6	14.9±0.6

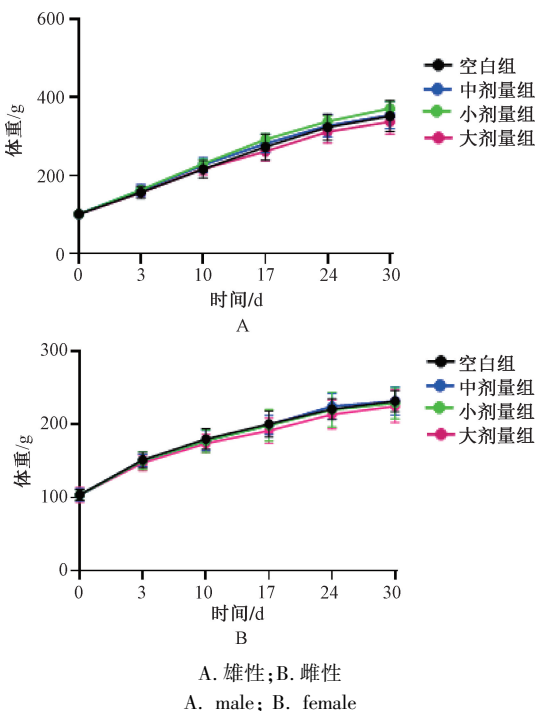


图 1 麝香化瘀醒脑颗粒对大鼠体重的影响

Fig 1 Effects of Shexiang Huayu Xingnao granules on body weight of rats

### 2.2 麝香化瘀醒脑颗粒对血常规的影响

灌胃给药 30 d 后,与空白组雄鼠比较,中剂量组雄鼠淋巴细胞百分比显著降低,中性粒细胞百分比显著升高( $P<0.05$ );与空白组雌鼠比较,大剂量组雌鼠嗜碱性粒细胞百分比显著降低( $P<0.05$ ),差异均有统计学意义,但以上改变为正常参考值范围内波动,无毒理学意义,见表 3。

### 2.3 麝香化瘀醒脑颗粒对血清生化指标的影响

给药 30 d 后,与空白组雄鼠比较,大剂量组雄鼠肌酸激酶、葡萄糖水平降低,大、中剂量组雄鼠血清钠水平升高,大、中及小剂量组雄鼠血清氯水平升高;与空白组雌鼠比较,中、小剂量组雌鼠血清总胆红素水平降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但以上指标改变在正常参考值范围内,无毒理学意义,

## 2 结果

### 2.1 大鼠一般情况观察

麝香化瘀醒脑颗粒给药期间,各组动物皮毛光滑,行为活动未见异常,眼、耳、鼻、肛门和生殖器等天然孔均无异常分泌物。给药 30 d 摄食量与体重增长变化正常,各给药组与空白组大鼠比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2、图 1。

见表 4。

### 2.4 麝香化瘀醒脑颗粒对内脏器官的影响

解剖发现,各组动物天然孔未见异常分泌物,皮下未见肿块、黄染,胸腔心、肺,腹腔肝、脾、肾和胰腺等组织排列位置、颜色正常,未见积液。主要脏器指数方面,给药 30 d 后,各剂量组雄鼠脑、心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸和附睾脏器指数与空白组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );与空白组比较,大剂量组雌鼠肾脏指数明显增大,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余脏器指数与空白组的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

### 2.5 组织病理学检查

镜下观察显示,给药 30 d,与空白组比较,大剂量组大鼠的主要脏器均未见组织病理学明显改变,见表 6。

## 3 讨论

在中药毒理学的研究中,对于未上市但符合中医药理论且有临床应用经验的中药复方制剂,国内外一般采用单种动物开展毒性试验研究,而对于由中药、天然药物中提取的有效部位和有效成分制成的制剂则通常采用大鼠或小鼠等啮齿类以及 beagle 犬等非啮齿类<sup>[20-21]</sup>。鉴于此,课题组在前期玄府法治疗脑出血研究的经验和颗粒制备工艺研究基础上,采用 SD 大鼠作为长期毒性试验的研究对象,观察麝香化瘀醒脑颗粒长时间反复多次给药条件下可能对大鼠产生的毒性反应。

给药 30 d,系统解剖发现,大剂量组雌鼠与空白组比较,肾脏指数差异明显,但大剂量组雌鼠血液生化指标中与肾脏相关的 TP、UREA 和 CREA 水平等均正常,病理镜检显示大剂量组雌鼠肾脏组织被膜光滑完整,皮质、髓质和肾盂等均未见明显异常病理改变,无炎症渗出或增生,肾小球毛细血管正常,肾小管与集合小管内未发现蛋白管型或细胞管型,间质正常。故该差异虽有统计学意义,但无毒理学意义。给药 30 d,病理组织学检查发现,空白组和大剂量组(雄性)、空白组和大剂量组(雌性)分别或单独出现了 1~2 例肝窦炎症细胞浸润和肝细胞灶状坏死、肾上腺组织炎症细胞浸润和肾脏组织点状坏死、膀胱组织固有层炎症细胞浸润和上皮细胞脱落、肺间质炎症细胞浸润和气管组织上皮细胞脱落、前列腺组织腺泡上皮细胞脱落和前列腺间质内炎症细胞浸润等病理改变。以上病变每组仅

表3 麝香化痰醒脑颗粒给药30 d对大鼠血常规的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )Tab 3 Effects of Shexiang Huayu Xingnao granules on blood routine examination of rats for 30 days ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

指标	雌性/雄性	小剂量组	中剂量组	大剂量组	空白组
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	雄性	6.83±2.15	7.36±1.45	7.76±1.45	7.79±1.33
	雌性	4.15±1.41	4.16±0.68	3.76±1.00	4.31±0.91
淋巴细胞百分比/%	雄性	80.4±3.6	69.4±5.9*	73.9±5.9	79.8±3.6
	雌性	78.1±3.8	74.9±6.6	72.4±6.9	77.2±5.3
中性粒细胞百分比/%	雄性	14.6±3.0	24.3±5.8*	20.7±5.9	15.2±2.7
	雌性	16.8±3.1	19.9±6.1	21.5±6.3	16.7±4.7
单核细胞百分比/%	雄性	4.1±1.1	4.6±1.0	3.9±0.9	3.8±1.1
	雌性	3.4±1.1	3.3±1.1	4.1±1.5	3.9±0.8
嗜酸性粒细胞百分比/%	雄性	1.1±0.3	1.6±0.7	1.1±0.3	1.2±0.4
	雌性	1.8±0.7	1.9±0.5	2.0±0.6	2.1±0.5
嗜碱性粒细胞百分比/%	雄性	0.1±0.0	0.1±0.1	0.1±0.0	0.1±0.0
	雌性	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0*	0.1±0.1
红细胞计数/( $\times 10^{12}/L$ )	雄性	7.11±0.61	6.96±0.18	6.87±0.31	7.00±0.33
	雌性	6.52±0.21	6.65±0.30	6.53±0.26	6.70±0.37
血红蛋白/(g/L)	雄性	140±11	139±5	135±6	139±3
	雌性	130±3	132±4	130±5	133±6
红细胞压积/(L/L)	雄性	43.3±3.5	43.0±1.5	41.7±1.7	42.6±1.4
	雌性	41.1±1.0	41.5±1.1	41.1±1.5	41.6±1.7
血小板计数/( $\times 10^9/L$ )	雄性	921±95	943±83	881±77	918±74
	雌性	879±84	932±109	847±69	892±70
凝血酶原时间/s	雄性	20.9±1.8	20.7±1.1	21.8±1.3	20.9±2.7
	雌性	19.2±1.1	18.9±1.0	18.4±1.0	18.8±0.8
网织红细胞百分比/%	雄性	2.18±0.65	1.94±0.37	1.97±0.33	1.80±0.41
	雌性	1.88±0.35	1.93±0.32	1.83±0.26	1.75±0.39

注:与空白组比较,\* $P<0.05$ Note:vs. blank group,\* $P<0.05$ 表4 麝香化痰醒脑颗粒给药30 d对大鼠血清生化指标的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )Tab 4 Effects of Shexiang Huayu Xingnao granules on serum biochemical indicators of rats for 30 days ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

指标	性别	小剂量组	中剂量组	大剂量组	空白组
丙氨酸转氨酶/(U/L)	雄性	39±12	33±6	44±11	35±5
	雌性	28±6	29±5	30±6	29±7
天冬氨酸转氨酶/(U/L)	雄性	169±27	173±28	157±13	166±21
	雌性	132±19	148±21	138±22	145±21
碱性磷酸酶/(U/L)	雄性	276±42	236±34	254±63	279±26
	雌性	137±29	127±20	124±23	136±29
肌酸激酶/(U/L)	雄性	1 028.81±154.27	1 062.60±200.75	797.65±109.37*	1 011.80±132.67
	雌性	696.99±125.23	836.60±167.36	798.95±165.55	827.88±155.86
总胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	雄性	0.6±0.3	0.5±0.2	0.6±0.4	0.8±0.2
	雌性	0.2±0.1*	0.2±0.3*	0.2±0.1*	0.5±0.2
血清总蛋白(TP)/(g/L)	雄性	55.8±2.3	57.4±2.7	56.6±2.0	57.3±3.4
	雌性	60.4±3.2	60.2±3.5	61.0±3.0	61.9±2.5
血清白蛋白/(g/L)	雄性	30.2±1.1	30.7±1.3	30.2±1.0	31.1±1.7
	雌性	32.2±1.8	32.2±1.8	32.1±1.9	32.3±1.3
血清球蛋白/(g/L)	雄性	140±11	139±5	135±6	139±3
	雌性	130±3	132±4	130±5	133±6
尿素氮(UREA)/(mmol/L)	雄性	8.15±1.21	5.94±1.06	6.98±1.14	6.88±1.08
	雌性	9.15±1.34	8.82±0.97	9.96±1.09	9.66±1.78
肌酐(CREA)/( $\mu\text{mol/L}$ )	雄性	26.9±4.2	24.1±2.9	25.1±3.2	25.7±2.3
	雌性	31.4±2.6	31.8±4.1	29.8±2.5	32.0±3.1
葡萄糖/(mmol/L)	雄性	5.21±1.22	4.87±0.67	4.33±0.88*	5.42±0.54
	雌性	5.49±0.26	5.27±0.36	5.51±0.60	5.79±0.47
总胆固醇/(mmol/L)	雄性	1.47±0.12	1.41±0.20	1.48±0.18	1.32±0.15
	雌性	1.60±0.15	1.73±0.17	1.61±0.11	1.62±0.21
三酰甘油/(mmol/L)	雄性	0.40±0.14	0.61±0.19	0.56±0.25	0.44±0.11
	雌性	0.33±0.09	0.38±0.06	0.33±0.07	0.37±0.08
钠/(mmol/L)	雄性	141.65±1.02	142.55±1.10*	142.67±0.94*	141.19±0.84
	雌性	144.32±0.92	143.32±1.07	143.98±0.99	144.00±0.97
钾/(mmol/L)	雄性	4.90±0.65	4.45±0.25	4.44±0.62	4.40±0.22
	雌性	4.00±0.20	4.04±0.29	3.82±0.17	3.93±0.12
氯/(mmol/L)	雄性	104.21±0.89*	103.27±1.18*	103.55±1.30*	101.14±0.84
	雌性	105.20±1.24	103.99±1.25	104.82±1.02	104.91±0.93

注:与空白组比较,\* $P<0.05$ Note:vs. blank group,\* $P<0.05$ 

有1~2只大鼠出现,空白组大鼠亦有发生,且大剂量组和空白组病变程度相差不大,故可能是由于动物自身及饲养环境、个体差异等因素引起的自发性病变,考虑与受试药物无直接关

系。结合一般观察、血常规和生生化指标的研究结果,麝香化痰醒脑颗粒20.46 g生药/kg(相当于临床拟用量25倍)及以下剂量对大鼠持续给药30 d是安全的。

表 5 麝香化痰醒脑颗粒给药 30 d 对大鼠脏器指数的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Tab 5 Effects of Shexiang Huayu Xingnao granules on visceral index of rats for 30 days ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

脏器	性别	脏器指数/(g/100 g)			
		小剂量组	中剂量组	大剂量组	空白组
心	雄性	0.307±0.025	0.311±0.021	0.312±0.031	0.312±0.044
	雌性	0.323±0.032	0.336±0.044	0.313±0.028	0.346±0.026
肝	雄性	3.237±0.240	3.241±0.217	3.424±0.338	3.238±0.483
	雌性	3.234±0.071	3.356±0.274	3.383±0.201	3.223±0.182
脾	雄性	0.230±0.029	0.249±0.030	0.256±0.044	0.235±0.045
	雌性	0.249±0.026	0.261±0.030	0.244±0.028	0.273±0.036
肺	雄性	0.423±0.059	0.439±0.041	0.468±0.042	0.426±0.053
	雌性	0.503±0.045	0.579±0.138	0.530±0.030	0.555±0.037
肾	雄性	0.699±0.039	0.708±0.062	0.741±0.039	0.687±0.091
	雌性	0.709±0.023	0.689±0.029	0.734±0.039*	0.650±0.051
肾上腺	雄性	0.014±0.002	0.015±0.002	0.015±0.002	0.014±0.001
	雌性	0.026±0.003	0.027±0.004	0.029±0.003	0.028±0.004
胸腺	雄性	0.147±0.024	0.151±0.040	0.150±0.035	0.150±0.032
	雌性	0.202±0.027	0.201±0.036	0.193±0.022	0.203±0.047
脑	雄性	0.563±0.043	0.593±0.039	0.594±0.062	0.583±0.047
	雌性	0.819±0.050	0.820±0.043	0.860±0.081	0.828±0.051
睾丸/子宫	雄性	1.074±0.048	1.099±0.095	1.113±0.117	1.121±0.097
	雌性	0.240±0.070	0.283±0.111	0.260±0.079	0.246±0.061
附睾/卵巢	雄性	0.273±0.033	0.270±0.034	0.279±0.054	0.271±0.028
	雌性	0.043±0.005	0.045±0.004	0.043±0.007	0.051±0.011

注:与空白组比较,\* $P<0.05$

Note:rs. blank group, \* $P<0.05$

表 6 大鼠主要脏器组织病理检查结果 ( $n=10, 只$ )

Tab 6 Results of pathological examination of major viscera of rats ( $n=10, pieces$ )

组织病理学改变	空白组		大剂量组	
	雄性	雌性	雄性	雌性
肝细胞灶状坏死	1	0	1	0
肝脏炎症细胞浸润	1	0	0	0
肺泡上皮细胞坏死	0	1	0	0
肺泡炎症细胞浸润	1	2	1	1
肾皮质区点状坏死	0	1	0	0
气管上皮细胞脱落	0	0	0	1
气管炎症细胞浸润	0	1	1	1
肾上腺炎症细胞浸润	1	0	0	0
膀胱上皮细胞脱落	0	0	0	1
膀胱炎症细胞浸润	0	1	0	0
前列腺腺泡上皮细胞脱落	1	0	1	0
前列腺炎症细胞浸润	2	0	2	0

综上所述,本研究结果为麝香化痰醒脑颗粒药效学研究提供了研究基础,并为药物的进一步开发提供了依据。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020;12, 24, 239, 288, 315, 402.

[2] 陈琳,唐启盛,张婧,等. 基于“风-玄府-神机”理论探讨“风药”在神志病治疗中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6455-6458.

[3] 王凌霄,王小强,李双阳,等. 脑玄府理论体系的构建、传承与创新[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 162-164.

[4] 侯锡鸿,张佩林,王斯娴,等. 芳香开窍中药对中枢神经系统疾病的治疗作用研究进展[J]. 药学进展, 2021, 45(5): 372-381.

[5] 于潇,王贵阳,侯宇东,等. 中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1471-1484.

[6] HUANG X Y, LI S Y, TANG H M, et al. Effective components and mechanism of wind medicine on regulating blood-brain barrier function predicted by network pharmacology and molecular docking [J]. Indian J Pharm Sci, 2022, 84(2): 180-190.

[7] WANG D,ZHANG M M,WU C J,et al.Effects of Musk Volatile Compounds on Attenuated Nerve Injury and Improving Post-cerebral Ische-

mic Exercise Functions[J]. Curr Pharm Des,2022,28(23):1932-1948.

[8] 王小强,白雪. 开通玄府法对脑出血后血脑屏障双向调节的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1530-1533.

[9] 王小强,白雪. 加减祛风通窍方对大鼠脑出血后脑水肿的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(2): 13-16.

[10] 董丽,张德绸,江云东,等. “风药开玄”理论在脑病治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4933-4934.

[11] 药物非临床研究质量管理规范[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2017(33): 82-91.

[12] THAKUR B, KATOCH S, THAKUR S K, et al. Pharmaceutico-analytical standardization and preclinical safety evaluation of herbomineral formulation (Sameerpanag Ras) in rats [J]. Comp Clin Path, 2021, 30(6): 935-944.

[13] GAO Y, LIANG A H, FAN X H, et al. Safety research in traditional chinese medicine: methods, applications, and outlook [J]. Engineering, 2019, 5(1): 76-82.

[14] 陈昱骁,高艳艳,周德刚,等. 苦参功劳颗粒的长期毒性试验研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2021(18): 119-123, 154.

[15] 许小红,王炯蓉,张东城,等. 纹党参安全性毒理学评价[J]. 卫生研究, 2021, 50(6): 1012-1018.

[16] 张佳,杨静. 葡萄籽-菊花-三七复合物的急毒、遗传毒性及长期毒性研究[J]. 化学试剂, 2022, 44(7): 1028-1035.

[17] 伦健焯,蔡怡菲,林洁微,等. 板连败毒口服液急性毒性与长期毒性试验[J]. 动物医学进展, 2020, 41(10): 125-129.

[18] 关珠珠,李雅楠,郭锦秋. GraphPad Prism 软件在医学论文数据审核中的应用[J]. 科技传播, 2021, 13(5): 118-120.

[19] 罗真真,张钰洋,高诚宜,等. BAZIA 调控肺癌细胞放射敏感性的机制研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(1): 13-17.

[20] 岑小波,韩玲. 中药新药非临床安全性研究和评价的思考[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1343-1358.

[21] BROCK W J. Book review: translational medicine: optimizing preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals [J]. Int J Toxicol, 2022, 41(5): 420-422.

(收稿日期:2022-11-01 修回日期:2022-12-11)