



妇糜康阴道栓长期给药对家兔血液生理生化指标的影响

孟莉¹ 向绍杰¹ 刘小虎¹ 宋达夫¹ 张慧颖¹ 贾天柱²

(1. 辽宁省中医药研究院, 沈阳 110034) (2. 辽宁中医药大学药学院, 大连 116600)

摘要:目的 观察妇糜康阴道栓长期给药对家兔血液生理生化学的影响,为临床安全用药提供科学依据。方法 妇糜康阴道栓浸膏粉以 8.586、2.856、0.952 g/kg 体质量剂量,每天阴道给药 1 次,连续 6 个月,对其进行血液生理生化指标检查。结果 妇糜康阴道栓给药 6 个月后,妇糜康阴道栓浸膏粉 8.568 g/kg 剂量组家兔红细胞数、血红蛋白含量及红细胞压积与赋形剂对照组比均明显增多 ($P < 0.05$),停药 4 周后,恢复正常。血液学其它指标与赋形剂对照组比差异不明显 ($P > 0.05$)。给药 6 个月及停药 4 周后,各给药组对血液生化学指标均无明显影响。结论 妇糜康阴道栓以 2.856 g/kg 长期给药对家兔血液生理生化学没有影响,提示妇糜康阴道栓安全剂量为 2.865 g/kg 以下,为临床成人拟用量的 20 倍(成人按 60 kg 体质量计)。

关键词:妇糜康阴道栓;血液学;血液生化学;家兔

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-6179(2019)01-0017-05

DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2019.01.004

妇糜康阴道栓是由川椒、白癣皮、地骨皮等几味中药组成,具有清热解暑,燥湿、杀虫止痒功效。用于治疗湿热下注所致的带下量多、外阴瘙痒,灼热疼痛等阴道炎。前期药理实验表明,妇糜康阴道栓对白色念珠菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌有抑制作用,能提高磷酸组织胺所致豚鼠瘙痒反应的致痒阈。为进一步考察其安全性,以便更好地应用于临床,本实验根据《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》对妇糜康阴道栓进行家兔长期毒性实验研究^[1],观察其对血液生理生化指标的影响,为临床安全用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

白色家兔 48 只,雌性,体质量 1.5~2.0 kg,由沈阳药科大学实验动物中心购进,许可证号:SCXK(辽)2009-0002。实验动物饲养于辽宁省中医药研究院实验动物中心,许可证号:SYXK(辽)2012-0003;实验温度 20~23℃,湿度 55%~60%。照明时间采用为 10 h(明)/14 h(暗)交替,颗粒饲料由北

京科澳协力饲料有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2009-0012。

1.2 受试药物与试剂

妇糜康阴道栓浸膏粉,每克浸膏粉含 9.52 g 生药,批号:20120701-0。赋形剂为 PEG400 和 PEG4000 按重量比 1:1 混合。妇糜康阴道栓浸膏粉、赋形剂均由辽宁中医研究院提供。血细胞分析仪用稀释液,批号:120911H18;丙氨酸转氨酶试剂盒,批号 12-1023P;天门冬氨酸转氨酶试剂盒,批号 12-1024P;碱性磷酸酶试剂盒,批号 12-0912P;白蛋白试剂盒,批号 11-0926;总蛋白试剂盒,批号 11-0510;谷氨酰转氨酶试剂盒,批号 12-1114P;血清总胆红素测定通用试剂盒,批号 12-0915P;总胆固醇试剂盒,批号 12-1015P;甘油三酯试剂盒,批号 12-0828P;尿素氮试剂盒,批号 12-0922P;肌酐液体试剂,批号 12-1015;血糖试剂盒,批号 12-0926P;肌酸磷酸激酶试剂盒,批号 12-0905P,均由金斯尔提供;凝血酶原试剂盒,批号 STG20101,由北京世帝公司提供。

1.3 仪器

ABX Pentra 60 血细胞分析仪,上海科华卓越;

收稿日期:2018-08-12

作者简介:孟莉(1980—),女,副研究员,研究方向:中药新药研发。E-mail:mengli2003@126.com

通信作者:贾天柱(1951—),男,教授,从事中药新药研发及中药炮制。E-mail:jiazh@126.com

330 全自动生化分析仪,北京世帝科学仪器公司; LG-PABER 型血小板聚集凝血因子分析仪,美国双杰兄弟集团有限公司。

1.4 方法^[2-7]

1.4.1 分组与给药:健康雌性家兔 48 只,按体质量随机分成 4 组,赋形剂对照组及妇糜康阴道栓浸膏粉低、中、高 3 个剂量组,每组 12 只。妇糜康阴道栓浸膏粉按 0.952 g/kg、2.856 g/kg、8.586 g/kg 体质量(相当于临床拟给药剂量的 6、20、60 倍)阴道给药,每天 1 次,连续给药 6 个月。

1.4.2 观察指标:试验期间,每日观察受试家兔的行为体征、外观形态及药物可能产生的不良反应等。每周称家兔体质量 1 次,观察其体质量最快的变化情况。分别于给药 6 个月及停药 4 周后,各组分别取 6 只家兔,禁食不禁水 18 h,麻醉,腹总动脉采血,检测血液学及血液生化学指标。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对家兔一般状况、体质量的影响

给药期间,各组受试家兔被毛光泽、口周、鼻黏膜无破溃、活动正常,摄食、饮水、大小便均未见异常,亦未发现因药物中毒引起的受试动物死亡或其它毒副反应发生。各给药组受试家兔体质量与赋形剂对照组比差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 对血液生理指标的影响

给药 6 个月及停药 4 周后,各组受试家兔血液生理指标测试,结果见表 1、2。由结果可知,妇糜康阴道栓浸膏粉低、中剂量组家兔血液生理指标与赋形剂对照组比差异无显著性($P > 0.05$)。妇糜康阴道栓浸膏粉高剂量组家兔红细胞数、血红蛋白含量及红细胞压积与赋形剂对照组比均明显增多($P < 0.05$),其它血液生理指标与赋形剂对照组比差异无显著性($P > 0.05$)。停药 4 周后,恢复正常。给药组对血液其它生理指标无明显影响($P > 0.05$)。

表 1 妇糜康阴道栓浸膏粉阴道给药 6 个月对家兔血液生理指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 1 Effect of Administration of Bomixiao Vaginal Suppository on blood hematology indexes in rabbits after six months($\bar{x} \pm s, n = 6$)

血液学指标	赋形剂对照组	妇糜康阴道栓浸膏粉		
		0.952g/kg	2.856g/kg	8.586g/kg
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	7.70 $\pm$ 3.72	7.82 $\pm$ 2.87	8.41 $\pm$ 3.82	7.13 $\pm$ 3.07
红细胞计数/($\times 10^{12}/L$)	6.39 $\pm$ 0.36	6.69 $\pm$ 0.46	6.34 $\pm$ 0.30	7.23 $\pm$ 0.67 *
血红蛋白/(g/L)	135.33 $\pm$ 8.87	136.83 $\pm$ 10.76	134.33 $\pm$ 9.60	154.17 $\pm$ 14.73 *
红细胞压积/%	41.22 $\pm$ 2.83	41.88 $\pm$ 3.29	40.97 $\pm$ 2.80	46.88 $\pm$ 3.97 *
血小板计数/($\times 10^9/L$)	467.83 $\pm$ 123.06	573.00 $\pm$ 85.90	521.00 $\pm$ 141.52	421.50 $\pm$ 111.89
平均血细胞容积/fL	64.47 $\pm$ 2.73	62.62 $\pm$ 2.57	64.58 $\pm$ 3.50	64.95 $\pm$ 1.66
平均血红蛋白含量/pg	21.15 $\pm$ 0.94	20.45 $\pm$ 0.89	21.15 $\pm$ 1.01	21.30 $\pm$ 0.67
平均血红蛋白浓度/(g/dL)	328.17 $\pm$ 4.75	326.50 $\pm$ 1.87	327.83 $\pm$ 4.83	328.00 $\pm$ 4.69
淋巴细胞百分比/%	39.90 $\pm$ 17.28	28.22 $\pm$ 6.10	41.73 $\pm$ 16.51	37.08 $\pm$ 10.48
单核细胞百分比/%	9.43 $\pm$ 3.31	7.47 $\pm$ 1.40	8.35 $\pm$ 3.80	6.95 $\pm$ 1.38
中性粒细胞百分比/%	6.83 $\pm$ 3.04	5.90 $\pm$ 1.71	6.15 $\pm$ 4.42	4.30 $\pm$ 1.26
嗜酸性粒细胞百分比/%	42.80 $\pm$ 19.96	57.58 $\pm$ 4.25	42.90 $\pm$ 19.41	50.53 $\pm$ 10.63
嗜碱性粒细胞百分比(%)	1.03 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.22	0.87 $\pm$ 0.18	1.13 $\pm$ 0.15
网织红细胞/%	2.16 $\pm$ 0.65	2.60 $\pm$ 0.76	2.68 $\pm$ 0.67	2.48 $\pm$ 0.26
血浆凝血酶原时间/s	8.35 $\pm$ 0.67	7.97 $\pm$ 1.30	7.75 $\pm$ 1.11	8.18 $\pm$ 0.80

注:赋形剂与对照组比较: * $P < 0.05$
Note: vs. normal control group: * $P < 0.05$

2.3 对血液生化指标的影响

给药 6 个月及停药 4 周后,各组受试家兔血液生化学指标测试结果见表 3、4。由结果可知,各给

药组受试家兔血液生化学指标与空白对照组比,差异无显著性($P > 0.05$)。

表 2 妇糜康阴道栓浸膏粉阴道给药对停药 4 周后家兔血液生化指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Administration of Bomixiao Vaginal Suppository on blood hematology indexes in rabbits after drug withdrawal for 4 weeks($\bar{x}\pm s, n=6$)

血 液 学 指 标	赋形剂对照组	妇糜康阴道栓浸膏粉		
		0.952 g/kg	2.856 g/kg	8.586 g/kg
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	10.02± 4.62	8.80± 4.79	6.60± 2.31	6.97± 4.73
红细胞计数/($\times 10^{12}/L$)	6.63± 0.50	6.04± 0.62	6.44± 0.77	6.60± 0.66
血红蛋白/(g/L)	143.50± 7.76	135.83± 9.17	136.83± 17.49	139.50± 15.27
红细胞压积/%	43.48± 2.39	41.22± 3.24	42.02± 5.49	42.57± 4.60
血小板计数/($\times 10^9/L$)	402.00± 111.82	428.17± 88.42	449.33± 119.52	465.17± 104.45
平均血细胞容积/fL	65.68± 2.33	65.62± 2.81	65.25± 2.28	64.52± 0.91
平均血红蛋白含量/pg	21.65± 0.94	21.70± 1.03	21.23± 0.74	21.17± 0.26
平均血红蛋白浓度/(g/dL)	329.33± 3.98	330.67± 4.55	325.67± 2.06	328.00± 1.67
淋巴细胞百分比/%	53.05± 3.60	44.57± 8.85	49.53± 12.29	40.83± 12.83
单核细胞百分比/%	5.90± 1.66	5.12± 1.37	4.55± 1.38	4.73± 0.66
中性粒细胞百分比/%	8.40± 6.58	13.73± 11.79	9.72± 8.95	15.52± 11.89
嗜酸性粒细胞百分比/%	31.42± 6.01	35.60± 5.93	35.30± 14.66	37.92± 9.49
嗜碱性粒细胞百分比/%	1.23± 0.40	0.98± 0.36	0.90± 0.35	1.00± 0.33
网织红细胞/%	1.43± 0.63	1.77± 0.72	1.50± 0.31	1.86± 1.02
血浆凝血酶原时间/s	8.42± 1.03	7.50± 0.40	8.28± 0.94	8.32± 1.03

表 3 妇糜康阴道栓浸膏粉阴道给药 6 个月对家兔血液生化指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Administration of Bomixiao Vaginal Suppository on blood biochemical indexes in rabbits after six months($\bar{x}\pm s, n=6$)

血 液 学 指 标	赋形剂对照组	妇糜康阴道栓浸膏粉		
		0.952 g/kg	2.856 g/kg	8.586 g/kg
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	54.33± 24.61	58.00± 32.37	78.83± 18.24	95.00± 99.58
天门冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	41.83± 31.74	34.87± 9.71	49.00± 31.84	66.67± 57.18
谷氨酰转移酶/(U/L)	8.00± 2.10	9.67± 5.89	9.50± 1.87	12.17± 4.92
碱性磷酸酶/(U/L)	47.33± 22.77	46.33± 20.07	45.83± 11.62	41.83± 14.08
白 蛋 白/(U/L)	34.67± 2.73	34.00± 3.03	35.17± 2.64	36.67± 2.50
总 蛋 白/(g/L)	54.67± 8.45	63.50± 9.27	58.50± 7.87	60.00± 9.08
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	1.78± 0.33	1.75± 0.29	1.97± 0.25	1.85± 0.26
总胆固醇/(mmol/L)	1.06± 0.25	1.11± 0.46	1.00± 0.37	1.30± 0.74
甘油三酯/(mmol/L)	1.30± 0.60	1.50± 0.52	1.06± 0.24	1.77± 0.67
尿素氮/(mmol/L)	6.87± 2.29	7.05± 1.86	7.51± 1.82	7.44± 1.65
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	138.67± 15.79	144.67± 23.12	127.33± 25.14	124.67± 8.76
肌酸激酶/(U/L)	3034.17± 1491.68	2117.50± 1291.56	2644.33± 1560.51	3692.83± 1932.18
钾/(mmol/L)	3.33± 0.31	3.08± 0.54	3.28± 0.37	3.06± 0.31
钠/(mmol/L)	140.00± 0.86	140.58± 0.72	138.93± 1.48	140.68± 1.87
氯/(mmol/L)	98.85± 2.43	99.83± 2.57	98.53± 0.74	99.23± 2.80
血 糖/(mmol/L)	15.62± 3.37	14.23± 3.83	14.43± 2.71	15.73± 4.38

表 4 妇糜康阴道栓浸膏粉阴道给药停药 4 周后对家兔血液生化学的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Administration of Bomixiao Vaginal Suppository on blood biochemical indexes in rabbits after drug withdrawal for 4 weeks ($\bar{x}\pm s, n=6$)

血液学指标	赋形剂对照组	妇糜康阴道栓浸膏粉					
		0.952 g/kg		2.856 g/kg		8.586 g/kg	
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	64.83± 16.23	77.67± 23.23		80.33± 29.34		77.33± 16.21	
天门冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	59.00± 28.64	55.33± 17.19		85.00± 51.07		87.00± 25.57	
谷氨酰转移酶/(U/L)	7.00± 2.53	7.83± 2.32		7.17± 3.25		7.67± 2.66	
碱性磷酸酶/(U/L)	91.50± 51.80	83.33± 46.37		81.33± 55.40		107.00± 69.35	
白蛋白/(g/L)	36.67± 2.94	36.67± 2.25		37.50± 3.83		37.33± 1.63	
总蛋白/(g/L)	58.00± 10.37	60.50± 8.38		57.83± 7.36		57.83± 6.52	
总胆红素/(umol/L)	1.40± 0.37	1.12± 0.97		0.95± 0.59		0.87± 0.43*	
总胆固醇/(mmol/L)	1.35± 0.60	1.68± 0.60		1.11± 0.37		1.06± 0.31	
甘油三酯/(mmol/L)	1.34± 0.52	1.28± 0.34		1.56± 0.43		1.90± 0.45	
尿素氮/(mmol/L)	8.42± 1.29	8.47± 2.27		7.51± 1.47		7.02± 2.32	
肌酐/(umol/L)	151.33± 16.94	164.00± 21.17		159.83± 24.36		147.67± 26.64	
肌酸激酶/(U/L)	3179.17± 1141.76	2821.00± 683.18		3735.00± 2299.21		2334.67± 1377.79	
钾/(mmol/L)	3.27± 0.32	3.42± 0.20		3.42± 0.41		3.65± 0.45	
钠/(mmol/L)	138.05± 0.97	137.70± 1.14		139.25± 2.26		138.57± 1.68	
氯/(mmol/L)	100.67± 2.06	100.67± 1.75		102.33± 2.58		99.33± 1.21	
血糖/(mmol/Ll)	10.72± 3.12	11.26± 4.93		11.64± 7.25		15.11± 4.38	

3 讨论

长期毒性试验是指试验动物连续多日接触较大剂量的药物所引起的中毒效应。它是药物非临床安全性研究的有机组成部分,是药物非临床毒理学研究中综合性最强、获得信息最多和对临床指导意义最大的一项毒理学研究,而血液学和血液生化检测是长期毒性试验重要的检测指标之一,对于判定毒性的剂量和靶器官都有重要意义^[8-9]。

本课题组前期进行了妇糜康阴道栓的急性毒性实验研究,未测得 LD₅₀,最大耐受量(MTD)8.568 g 生药/kg,相当于拟临床日用量的 60 倍。为进一步探讨妇糜康阴道栓的安全性,本文考察了妇糜康阴道栓长期给药对家兔血液学及血液生化学的影响。按照《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》^[1],本实验设低、中、高(0.952 g/kg、2.856 g/kg、8.586 g/kg)3 个剂量组,分别相当于人临床拟用量的 6 倍、20 倍和 60 倍。给药 6 个月及停药 4 周后,各给药组受试动物一般行为状态及体质质量增长与赋形剂对照组相比差异无显著性($P>0.05$),妇糜康阴道栓浸膏粉高剂量组(8.568 g/kg)受试家兔比赋形剂对照组家兔的红细胞数、血红蛋白含量及红细胞压积增加($P<0.05$),停药 4 周后,恢复正常。说明妇糜康阴道栓浸膏粉高剂量组对受试家兔组红

细胞数、血红蛋白含量及红细胞压积的影响是可逆的,至于高剂量组为何引起这 3 个指标变化,还有待今后进一步研究。。给药 6 个月及恢复 4 周后,各给药组受试家兔血液生化学指标与赋形剂对照组比差异均无显著性($P>0.05$)。

综上所述,家兔阴道给予妇糜康阴道栓浸膏粉 2.856 g/kg,相当于临床拟用量的 20 倍,对家兔血液学及血液生理生化指标没有影响。提示妇糜康阴道栓家兔阴道给药安全剂量应低于 2.865 g/kg。

参 考 文 献

[1] 《中药、天然药物长期毒性试验技术指导原则》课题研究组. 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则[M].北京:国家食品药品监管局,2005:1-12.

[2] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理学实验方法学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2002:231-234

[3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:119.

[4] 兰艳丽,涂晓敏,谭正怀,等.甘桔冰梅片的急性毒性与长期毒性实验研究[J].中国药房,2014,25(27):2507-2509

[5] 赵小倩,钱英,胡姗姗,等.复方莪术油乳膏外用对大鼠长期毒性实验研究[J].中国药房,2016,27(7):882-885

[6] 杜洪志,农亨,董立莎,等.菝葜妇炎泡腾栓对大鼠血液生化学及脏器重量的影响[J].中药药理与临床,2015,31(2):87-89.

[7] 王婷, 宋怀燕, 赵德明. 长期服用珍田胶囊对大鼠血液生化及血细胞成分的影响[J]. 实验动物科学, 2009, 26(2): 10-16.

[8] 张晓冬, 宗英, 陆国才, 等. 药物长期毒性试验血液和生化指标的统计处理[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(4): 270-274.

[9] 田辉, 樊柏林, 刘瑶, 等. SPF 级 Wistar 大鼠血液学及血生化指标正常值范围探讨[J]. 实验动物科学, 2007, 24(2): 1-4.

Effect of Long Term Administration of Fumikang Vaginal Suppository on Hematology and Blood Biochemical Indexes in Rabbits

MENG Li¹, XIANG Shaojie¹, LIU Xiaohu¹, SONG Dafu¹, ZHANG Huiying¹, JIA Tianzhu²

(1. Liaoning Traditional Chinese Medicine Institute, Shenyang 110034, China)

(2. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

Abstract: Objective To observe the effect of long term administration of Fumikang vaginal suppository on hematology and blood biochemical indexes in rabbits, to provide the scientific basis for its clinical safe use. **Method** Rabbits were vaginal administrated Fumikang vaginal suppository at dose of 8.586, 2.856, 0.952 g/kg respectively, once a day for 6 months. By the end of the test and 4 weeks after drug withdrawal, the hematology and blood biochemical examination were tested. **Result** Compared with excipient control group, the hemoglobin and hematocrit in 8.586 g/kg dose group were significantly increased ($P<0.05$) after 6 months and were recovered to the normal level after drug withdrawal for 4 weeks. And other the hematology indexes were no significant differences ($P>0.05$). In each group, the blood biochemical parameters for those administration for 6 months and 4 weeks after stopping medication and excipient control groups showed no significant difference. **Conclusion** There was no long-term toxicity on the hematologic and blood biochemical indicators in 2.856 g/kg of Fumikang vaginal suppository. The safe dose of Fumikang vaginal suppository given to rabbit is over 2.865 g/kg, it is equivalently 20 times of clinical dosage (according to 60 kg body weight of adult).

Key words: Fumikang vaginal suppository; hematology; blood biochemical; rabbit

(上接第 16 页)

Establish Standard Biological Indicators for Normal SD Rats in GLP Barrier Environment Animal Laboratory

WANG Lifang, DAI Baoqiang, TAN Yuqing, LIU Ting, WANG Yang

(China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing institute of Chinese medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective Establish the normal biological indicators of normal Sprague Dawley (SD) rats for long term toxicity test in barrier environment animal laboratory of center for safety evaluation of traditional Chinese medicine (GLP), to provide references for the future researchers. **Method** Breeding normally ten batches of normal SD rats in long term toxicity test, measured weight gains and food intakes once a week, measured organ indexes, blood and biochemical indicators at the end of 3, 6 months and recovery period. **Result** The result show that the food intakes of male SD rats were higher, increase linearly in body weights, higher than that in females, the organ indexes were declined in male rats. It showed that the growth and development, efficiency of feed utilization of male rats was faster than that in female rats. There were no significant changes in blood and biochemical indexes. **Conclusion** These normal data indicators can provide reference indexes for future GLP barrier environmental laboratory rat test.

Key words: GIP; SD rats; indicators