

剂 30 g/kg 给药后,只有胎仔身长与正常对照组有显著差异($P<0.05$);姜半夏混悬液 6 g/kg 给药后,所有指标与正常对照组无显著差异。见表 2~3。

姜半夏组因灌胃不当死亡 1 只小鼠;个别受孕的动物于剖检前生下小鼠,故未剖检;先天畸形率包括外观畸形、骨骼畸形、内脏畸形。

表 1 半夏姜制或煎煮前后的小鼠急性毒性效应($\bar{x}\pm s,g$)

组别	<i>n</i>	死亡率/%	7 d 增重	14 d 增重
对照组	8	0	4.1±1.7	5.9±2.9
生半夏混悬液组(36 g/kg)	10	50*	-1.3±2.1*	3.3±0.7*
生半夏汤剂组(180 g/kg)	9	22.2	2.6±4.1*	2.8±1.4*
姜半夏混悬液组(36 g/kg)	9	0	5.0±1.7	6.9±2.2

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 半夏姜制或煎煮前后对小鼠妊娠的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	死亡 率/%	剖检动物 数	受孕率/%	GD18 母体 体质量/g	孕期母体 增重/g	母体增重 率/%
对照组	9	0	9	88.9	53.4±10.56	2.54±1.14	100
环磷酰胺组	11	0	10	72.7	47.7±11.7	2.36±2.49	80
生半夏混悬液(6 g/kg)	10	30*	7	71.4	43.9±12.9	-0.2±2.69*	42.9*
生半夏汤剂(30 g/kg)	10	0	8	100	53.6±4.70	2.38±1.67	87.5
姜半夏混悬液(6 g/kg)	9	11.1	7	100	58.3±10.36	4.07±1.61	100

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 3 半夏姜制或煎煮前后对小鼠胚胎发育的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	着床数	活胎数	吸收胎 率/%	晚死胎 率/%	性别比	胎仔体 质量/g	胎仔身 长/mm	胎仔尾 长/mm	先天畸形率 /%
对照组	108	106	0.93	0.93	1.3	1.43±0.07	24.29±0.61	11.74±0.33	0
环磷酰胺组	83	76	2.4	6.0*	0.6	1.34±0.04	23.09±0.41*	11.45±0.18	11.25
生半夏混悬液(6 g/kg)	58	57	1.7	0	1.13	1.33±0.12	22.57±1.49	10.68±0.38*	6.7
生半夏汤剂(30 g/kg)	97	97	0	0	1.67	1.42±0.08	23.12±0.73*	11.38±0.49	0
姜半夏混悬液(6 g/kg)	97	96	1.0	0	1.15	1.40±0.16	25.49±5.11	11.33±0.40	0

注:与对照组比较,* $P<0.01$ 。

3 讨论

自古以来,半夏一直被列为有毒中药。但半夏是否为妊娠禁忌中药,从古至今一直存在争议。时至今日的《中华人民共和国药典》,已不再将半夏列入妊娠禁忌中药之列。但是该药典提到“内服一般炮制后使用……,生品内服宜慎”,提示生半夏可能有一定毒性,炮制后可能毒性降低。“生品”如果内服有两种形式,制成粉剂直接内服(如混悬液)或煎煮后以汤剂内服,那生半夏的这两种剂型的毒性效应(特别是妊娠期的生殖发育毒性)是否存在差异?炮制后内服是否一定安全?

杨守业等对半夏的生殖、胚胎毒性曾进行了较为全面的研究。他们研究结果^[2-3]认为生半夏粉口服有毒性,而炮制后的制半夏粉等剂量口服(9 g/kg),对小鼠及大鼠均无急性毒性与胚胎毒性;但是生半夏汤剂,大鼠 30 g/kg 或家兔 15 g/kg 给药后,均有显著胚胎毒性,且引起大鼠母体阴道出血。龚

梅芳等^[4]研究结果表明生半夏汤剂 10 g/kg 给药对小鼠有胚胎毒性。

为了进一步明确生半夏炮制或煎煮后给药与生品内服的毒性差异,本文比较了生半夏粉混悬液、姜半夏粉混悬液(白矾与生姜炮制)、生半夏汤剂(水煎煮)对小鼠的急性毒性及对小鼠妊娠与胚胎发育的影响。因半夏中含有大量半夏淀粉,根据笔者试验结果,30%半夏粉混悬液,其浓度已经黏稠至动物灌胃的极限;半夏常规水煎汤剂,浓缩为 1.5 g/mL 时也是动物灌胃的极限。生殖毒性试验中,考虑到实验动物的胃容积(给药过多容易胃胀气、影响进食),0.02 mL/g 为小鼠合适的给药体积,按照每日给药 1 次计算,则半夏粉混悬液及半夏汤剂的小鼠最大给药量分别为 6、30 g/kg(分别为临床等效量的 4.4 倍、21.9 倍);根据生殖毒性试验相关要求^[1],即“低毒的中草药类药品,高剂量应达到药物最大溶解度及最大给药体积”,本实验中以 6、30 g/kg 分别作为

生半夏(或姜半夏)混悬液与生半夏汤剂的生殖毒性试验小鼠给药剂量;以更高的剂量(最大给药量,混悬液与汤剂分别为 36、180 g/kg)作为急性毒性试验给药剂量。

本文急性毒性研究结果表明生半夏混悬液急性毒性较高,煎煮后其汤剂毒性降低,小鼠死亡率从 50%降低为 22.2%;而姜半夏混悬液无急性毒性。生殖毒性研究结果表明生半夏混悬液(临床等效量的 4.4 倍)有显著的母体毒性及胚胎毒性,表现在显著抑制母体孕期增重,显著抑制胎仔尾的生长发育,畸形率稍增高;生半夏汤剂(临床等效量的 21.9 倍)对母体无毒性但影响胎仔的生长发育;而姜半夏混悬液(临床等效量的 4.4 倍)无任何母体毒性或胚胎毒性。与杨守业等研究结果基本一致。由此可见,仅为“除去杂质、用时捣碎”的生半夏直接内服具有非常显著的毒性,而按照“……水浸泡,生姜片煎汤,加白矾与半夏共煮透……”炮制的姜半夏即使不再煎煮、直接内服都没有毒性,据此推断差异可能来自反复煎煮,白矾、生姜与半夏的相互作用。但是汤剂的煎煮过程(笔者制备汤剂时采用 70℃ 旋转蒸发浓缩,相当于反复煎煮)不能完全解其毒性,特别是胚胎发育毒性,进而推测白矾、生姜与半夏的相互作用能够解半夏毒。杨守业等^[3,5-6]以 9g/kg 剂量的制半夏粉混悬液试验,发现对小鼠无急性毒性且对大鼠无母体与胚胎毒性,经核实该文中使用的制半夏相当于白矾炮制的清半夏。通过此结论似乎可以再进一步推测“白矾对解半夏毒具有关键的作用”。但是杨守业等^[5-6]以 15 g/kg 剂量的制半夏(清半夏)汤剂试验,发现对大鼠和家兔均产生显著的胚胎毒性,因此还不能如此简单地推论。

已有一些实验数据似乎可以作为白矾、生姜与半夏的相互作用能够解半夏毒推论的佐证,如龚梅芳等^[4]研究结果表明姜半夏 10 g/kg 对小鼠无胚胎毒性;林玉贞等^[7]也认为 9.6 g/kg 及以下剂量姜半夏汤剂对小鼠无胚胎毒性。但是这些研究存在的问题是药剂剂量偏小,均没有达到 30 g/kg 的小鼠最大给药剂量。综上所述,姜半夏的生殖-胚胎毒性及遗传毒性研究目前只有以小鼠为试验动物的相关数据,尚缺乏足够有力的数据。鉴于姜半夏良好的降

逆止呕作用,一方面有必要进一步以大鼠和兔为试验动物,严格按照生殖毒性实验指导准则,开展规范、系统的研究,合理地对姜半夏进行妊娠期用药安全性评价;另一方面开展生半夏毒性机制、物质基础及半夏炮制、配伍解毒机制的研究,为临床合理安全使用半夏提供依据。

参考文献:

- [1] 袁伯俊. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 348, 354-364.
Yuan BJ. Drug toxicological method and technic[M]. Beijing: Chemical industry press, 2007: 354-364.
- [2] 杨守业, 叶文华, 吴子伦, 等. 半夏炮制前后对小白鼠急性、亚急性和蓄积性毒性的研究[J]. 中成药, 1988(7): 18-19.
Yang SY, Ye WH, Wu ZL, et al. Comparative study of crude and processed *Rhizoma Pinelliae* in mice with acute, subacute and accumulation of toxicity[J]. Chin Tradit Pat Med, 1988(7): 18-19.
- [3] 杨守业, 何民, 王来苏, 等. 半夏对大白鼠妊娠及胚胎的毒性研究[J]. 中西医结合杂志, 1989(8): 481-484, 453.
Yang SY, He M, Wang LS, et al. Studies of the pregnancy and embryo toxicity of *Rhizoma Pinelliae* in rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1989(8): 481-484, 453.
- [4] 龚梅芳, 邹季. 三种炮制半夏对妊娠小白鼠致畸作用的再研究[J]. 北京中医, 1990(1): 36-37.
Gong MF, Zou J. Re-studies of teratogenic effects of three processing *Rhizoma Pinelliae* on pregnant mice[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 1990(1): 36-37.
- [5] 杨守业, 何民, 王来苏, 等. 半夏不同时间给药对大白鼠妊娠和胚胎毒性的影响[J]. 中国医药学报, 1989(5): 15-17.
Yang SY, He M, Wang LS, et al. Effects on pregnancy rabbits and embryo toxicity by giving *Rhizoma Pinelliae* at different time[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 1989(5): 15-17.
- [6] 杨守业, 何民, 王来苏, 等. 半夏对妊娠家兔和胚胎的毒性研究[J]. 中国医药学报, 1989(6): 27-29, 79.
Yang SY, He M, Wang LS, et al. Study of toxicity of *Rhizoma Pinelliae* in pregnant rabbits and embryo[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 1989(6): 27-29, 79.
- [7] 林玉贞, 林坤成. 姜半夏对小鼠早妊毒副反应及胚胎发育影响的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2002, 12(1): 42-43.
Lin YZ, Lin KC. Experimental study of adverse reaction of ginger processed pinellia in early pregnancy and embryonic development of mice[J]. J Fujian Coll Tradit Chin Med, 2002, 12(1): 42-43.

(编辑: 董宇)

感毒清颗粒抗过敏作用研究

徐世军^{1,2*}, 熊敏^{1,2}, 胡勇^{1,2}, 张荫杰^{1,2}, 巨少华^{1,2}, 代勇³, 王飞³, 张廷模^{1,2}

(1.四川省中药资源系统研究与开发利用国家重点实验室培育基地,四川 成都 611137;2.成都中医药大学药学院,四川 成都 611137;3.成都中医药大学基础医学院,四川 成都 611137)

摘要:**目的** 考察感毒清颗粒的抗过敏作用,为其临床应用提供实验依据。**方法** 采用大鼠颅骨肥大细胞脱颗粒模型和大鼠同种被动皮肤过敏反应模型,分别观察感毒清颗粒对大鼠颅骨肥大细胞脱颗粒率和同种抗原攻击后皮肤伊文思蓝渗出抑制率的影响。**结果** 感毒清颗粒高、中、低剂量组的大鼠颅骨肥大细胞脱颗粒率显著低于模型对照组,有显著的统计学意义($P < 0.05$);大鼠背部皮下 1:1 抗原血清注射点,感毒清颗粒各剂量组 OD 值与模型对照组无显著差异($P > 0.05$),但 1:2 抗原血清注射点,感毒清颗粒高、中、低剂量组 OD 均显著低于模型对照组,有显著的统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 感毒清颗粒具有良好的抗过敏作用。

关键词:感毒清颗粒;抗过敏;实验研究

中图分类号:R285.5

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2013)03-0259-03

Effect of Ganduqing Granule on Allergy

XU Shi-Jun^{1,2*}, XIONG Min^{1,2}, HU Yong^{1,2}, ZHANG Yin-Jie^{1,2}, JU Shao-hua^{1,2}, DAI Yong³, WANG Fei³, ZHANG Ting-mo^{1,2}

(1. Sichuan Provincial Key Laboratory, Systematic Research and Development of Chinese Medicinal Resources, Province-Ministry Co-constructed State Key Lab Incubation Base, Chengdu University of TCM, Chengdu, 611137, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu, 611137, China; 3. College of Basic Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu, 611137, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To analyze the anti-allergy effect of Ganduqing granule and to provide experimental basis for its clinic application. **METHODS** The influence of Ganduqing granule on rat's skull Periost mast cells degranulation was observed and Passive skin allergy model in rats was prepared to observe the effect of Ganduqing granule on allergy. **RESULTS** In the rat's skull Periost mast cells degranulation rate, compared with the model group, the high-, medium-and low-dose Ganduqing granule groups were significantly decreased($P < 0.05$). The data of rats skin optical density in antisera injection site were analyzed by one-way ANOVA, which showed that there was significant difference among groups in 1:2 antisera injection site ($P < 0.05$), but there was no significant difference among groups in 1:1 antisera injection site. In the PCA 1:2 antisera injection site, compared with the model group, the optical density in the high-, medium-and low-dose Ganduqing granule groups were significantly decreased($P < 0.05$). **CONCLUSION** Ganduqing granule has a significant effect on allergy.

KEY WORDS:Ganduqing granule; allergy; experiment research

感毒清颗粒有黄芪和射干 2 味中药组成,具有清热解表,益气解毒的功效,主要用于治疗上呼吸道感染(热毒壅肺,卫气不足),症见易感冒,体倦乏力,发热头痛,咳嗽痰多,咽干咽痛,舌红苔黄,脉浮而数。前期研究结果表明,感毒清颗粒具有良好的拮抗急性期炎症和镇痛作用^[1]。本研究对其抗过敏进行了初步研究。

1 材料

1.1 药物及试剂

感毒清颗粒(生药量 1.35 g/g),由成都中医药大学中药炮制与制剂系提供,批号:20120314;马来

酸氯苯那敏片(扑尔敏),太极西南药业有限公司生产,批号:120308。卵白蛋白, Sigma 产品;百白破疫苗,武汉生物制品研究所,批号:20110624-4。甲苯胺蓝染液:如吉生物科技有限公司,进口分装。

1.2 实验动物

SD 大鼠,全雄,体质量(200±20)g, SPF 级,四川省医学科学院实验动物研究所提供,合格证号为:SCXK(川)2008-24。

1.3 试验仪器

LDZ5-2 型自动平衡离心机,北京医用离心机厂;MultiskanMK3 酶标仪, Thermo Scientific;切片

收稿日期:2013-03-08;修稿日期:2013-04-21

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09102-009-04)

作者简介:徐世军(1975—),男,甘肃静宁人,成都中医药大学副教授,博士。*通信作者:docxu@126.com