

## 肺心清胶囊对大鼠的长期毒性研究

角建林<sup>1)</sup>, 李波<sup>1)</sup>, 吕路艳<sup>2)</sup>, 李进涛<sup>1)</sup>, 陈汉白<sup>3)</sup>, 李青<sup>2)</sup>

(1) 昆明医学院实验动物学部, 云南昆明 650500; 2) 昆明医学院第二附属医院中西医结合科, 云南昆明 650101; 3) 昆明医学院外语部, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 考察肺心清胶囊反复给药的毒性情况, 为评价该药的安全剂量范围提供实验依据. **方法** SD大鼠按体重和性别随机分为4组: 溶媒对照组、肺心清胶囊提取物 2.0、4.0、8.0 g/kg 3个剂量组, 每组40只, 雌雄各半. 每周给药6d, 每天灌胃给药1次, 连续26周, 停药恢复观察4周; 每7d称重1次, 根据体重调整给药量; 每日观察大鼠的外观体征、行为活动及粪便情况等, 并于给药中期(13周)、末期(26周)每组雌雄各随机抽取适量动物, 进行血液学、血液生化、脏器称重及组织病理学检查; 剩余动物停药恢复观察4周, 同前完成相应指标的检查. **结果** 给药中、末期和停药恢复期, 各剂量组动物活动自如、被毛光泽, 一般状况良好, 高剂量组雄鼠给药中期体重增长缓慢、后期恢复; 3剂量组血液学和血清生化学部分指标与对照组比较有显著性差异, 但无明显剂量-反应和时间-反应关系, 且大部分在大鼠正常资料范围小幅波动, 故无毒理学意义; 3剂量组给药中期肝脏系数、附睾系数及中、高剂量组肾脏系数明显增加, 但相关生化指标未见明显异常, 且末期恢复; 高剂量组停药后肝脏系数和睾丸重量明显增加; 组织病理学检查均未见与给药明显相关的形态学改变. **结论** SD大鼠以2.0、4.0、8.0 g/kg剂量(相当于临床剂量的20、40、80倍)连续灌胃给予肺心清胶囊26周, 4.0 g/kg为无毒性反应剂量, 其临床剂量的40倍以下为安全剂量范围.

**[关键词]** 肺心清胶囊; 大鼠; 灌胃给药; 长期毒性实验

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)03-0026-05

## Study on Long-term Toxicity of Fei Xin Qing Capsule in Rats

JIAO Jian - lin<sup>1)</sup>, LI Bo<sup>1)</sup>, LV Lu - yan<sup>2)</sup>, LI Jin - tao<sup>1)</sup>, CHEN Han - bai<sup>3)</sup>, LI Qing<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Laboratory Zoology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Integrated Chinese-western Medicine, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 3) Dept. of Foreign Language, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the toxicity of Fei Xin Qing capsule given repeatedly, in the hope of providing experiential proof for further study. **Methods** SD rats were randomly divided into four groups according to their weights and gender: Control group and three doses Fei Xin Qing groups (2.0, 4.0, 8.0 g/kg), 40 rats in each group, 20 females and 20 males. Fei Xin Qing capsule was given by intragastric administration once a day for 6 days every week. These administrations lasted for 26 weeks, then withdrawn for 4 weeks for observation. The rats were weighed once every 7 days, and dosage was regulated according to their weights. During the experiment, the rats' external appearances, behaviors and faeces discharge were all observed daily. Several females and males in each group were randomly chosen for hematology test, blood biochemistry test, weighing organ and histopathology test in both metaphase (13 th week) and telephase (26 th week). The rest of the rats were also given the tests mentioned before, four weeks after drug withdrawal. **Results** In both metaphase and telephase, and four weeks after drug withdrawal, rats in each dosed groups acted normally and freely, with good fur and well general

**[基金项目]** 云南省卫生科技计划资助项目 (2009NS065)

**[作者简介]** 角建林 (1966~), 男, 云南昆明市人, 医学专科, 实验师, 主要从事动物实验工作.

**[通讯作者]** 李青. E-mail: LiQing.88@hotmail.com

conditions. Female rats in the highly dosed group put up some weight slowly in the middle of the experiment, but recovered later. There were some significant differences in some of the indicators of the hematology test, hemabiochemics test among the control group and dosed groups. However, no obvious dose-response and time-response, and the fluctuation was within the normal range. The liver indicators of the three dosed group in the metaphase, epididymis indicators and kidney indicators in the mediumly and highly dosed groups increased significantly, yet recovered in the telephase, while other biochemical indicators remained normal. After drug withdrawal, the liver indicators and weights of testis of rats in highly dosed group increased significantly. No drug-related morphology change was found in the histopathology test. **Conclusions** SD rats were given intragastric administration with Fei Xin Qing capsule at 2.0, 4.0, 8.0 g/kg, respectively (20, 40, 80 times of clinic dosage) for 26 weeks, 4.0 g/kg is an avirulent dosage. Within 40 times of its clinic dosage is a safe dose.

[**Key words**] Fei xin qing capsule; Rats; Intragastric administration; Long-term toxicity test

肺心清处方是我国著名中医学家詹文涛教授临床40余 a 应用的有效药方, 具有益气养阴、清热解毒豁痰化瘀、强心利水、通络活血的功效, 用于治疗肺心病<sup>[1-3]</sup>。该方剂经现代制药工艺提炼制成肺心清胶囊, 临床上服药时间较长, 为预测其可能引起的临床不良反应, 本实验采用SD大鼠连续灌胃给药26周、停药恢复观察4周的长期毒性试验, 观察反复给予肺心清胶囊提取物对大鼠所产生的毒性反应、中毒症状、剂量-反应和时间-反应关系、毒性作用靶器官或靶组织、毒性反应的可逆性, 现将肺心清胶囊对大鼠的长期毒性实验研究报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物

采用肺心清胶囊内容物, 褐色, 由云南中医院制剂室及药厂提供, 批号20081101。

### 1.2 实验动物

SPF级SD大鼠160只, 6~8周龄, 体重80~120 g, 雌雄各半, 由昆明医学院实验动物中心提供, 生产许可证号: SCXK(滇)2005-0008。SPF级动物实验室饲养, 温度22℃~26℃; 湿度40%~70%; 照明12 h:12 h明暗交替。实验动物使用许可证: SYXK(滇)2005-0004。雌雄分笼饲养, 每笼≤10只。饲喂高压灭菌鼠料, 由昆明医学院实验动物中心生产, 生产许可证号: SCXK(滇)2005-0009。每周据耗食情况投放饲料1~2次, 自由饮用灭菌纯水。垫料采用杉木和柏木等混合小刨花过筛除粉尘, 经高压灭菌后使用, 每周至少更换垫料2次。

### 1.3 仪器

日本OLYMPUS-5400型全自动生化分析仪检

测血液生化指标; 贝克曼库尔特Diff-2型全自动血细胞分析仪分析血液细胞、美国ACL-ADVANCE血凝仪; 日本尼康(NIKON E200)普通光镜; 显微摄影系统(Leica DM4000B高级显微镜, aicaDFC320数码相机, 德国Leica IM50摄影软件); 德国Leica RM2135石蜡组织切片机; 湖北孝感亚光医用电子技术研究所YT-6B组织贴片机及组织包埋机; 美国BHT ARTHUR H. THOMAS CO组织切片烤箱; 上海精密科学仪器有限公司YP2001N电子天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司AL204-IC电子天平。

### 1.4 试剂

乙醚(天津市风穿化学试剂科技有限公司, 批号: 20100321); 柠檬酸三钠(天津市风船化学试剂科技有限公司, 批号090628); 血液学、生化检测试剂为原装配套试剂。

### 1.5 方法

大鼠经适应性饲养后, 根据《中药天然药物长期毒性研究技术指导原则》(第3稿)的相关要求, 按性别和体重随机分为4组: 溶媒对照组、肺心清胶囊提取物2.0、4.0、8.0 g/kg 3个剂量组, 每组40只, 雌雄各半。药品根据实际需要量配制, 用电子分析天平称取适量受试物于钵体中, 分别用纯水研磨后配制成混悬液供动物灌胃用。1次配制使用2 d。各组动物每日均按15 mL/kg容积灌胃给药1次, 每周给药6 d, 连续26周。每7 d称重1次, 根据体重调整给药量。给药期间每日笼旁观察一般症状, 每周观察摄食量, 体重变化, 并于给药中期(13周)、末期(26周)禁食不禁水12 h后, 分别随机抽取各组1/5(中期)、1/2的动物(末期), 用乙醚麻醉取血, 进行血液学、血清生化学、大体尸解、主要脏器系数测定及组织病理学检查; 剩余1/4动物停药恢复观察4周, 检查指标同前。

## 1.6 统计处理

统计结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 试验数据统计处理后一般保留小数 2 位, 极小数值则保留小数 3~4 位. 计量资料采用 SPSS 软件包进行方差分析, 方差齐性用单因素方差分析, 方差不齐则采用秩和检验. 病理组织学检查的计数资料采用 SPSS 统计软件进行  $\chi^2$  检验.

## 2 结果

### 2.1 一般症状

试验期间, 除高剂量组个别动物在给药期被毛凌乱, 停药后恢复外, 其余动物被毛光泽, 活动自如, 摄食、粪便等均未见明显异常. 试验期间各剂量组大鼠均有死亡, 均属灌胃失误所致.

### 2.2 摄食量

给药期及恢复期, 高、中、低 3 剂量组雄鼠和雌鼠各周次的摄食量与溶媒对照组比较均无显著性差异. 提示肺心清胶囊取物对 SD 大鼠摄食量无明显影响.

### 2.3 体重变化

给药期和恢复期, 雌鼠 3 剂量组各周次体重增长与与溶媒对照组比较均无统计学意义; 雄鼠中、低剂量组各周次的体重与对照组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而高剂量组给药 2 周后体重增长明显缓慢, 其中 3、6、7、8、9、11、14、15 周的体重明显低于对照组 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 但给药后期呈恢复趋势, 停药后与对照组基本一致. 肺心清胶囊提取物高剂量可使 SD 大鼠给药期间部分周次体重增长略缓慢, 见表 1.

表 1 雄鼠平均体重 [g, ( $\bar{x} \pm s$ )]  
Tab. 1 The average weight of male rats [g, ( $\bar{x} \pm s$ )]

时 间	周次	溶媒对照组 (-)	低剂量组 (2.0 g/kg)	中剂量组 (4.0 g/kg)	高剂量组 (8.0 g/kg)
给药期					
	0	116.95 ± 9.25	116.00 ± 9.11	116.15 ± 9.25	115.75 ± 9.65
	3	244.55 ± 17.23	241.70 ± 12.33	240.30 ± 17.00	228.73 ± 21.29*
	6	339.30 ± 31.47	342.84 ± 19.44	332.05 ± 23.00	318.45 ± 25.36*
	7	364.45 ± 33.04	358.37 ± 21.73	355.45 ± 22.26	326.55 ± 35.03**
	8	385.35 ± 33.82	380.06 ± 21.73	369.15 ± 22.35	350.15 ± 32.56**
	9	392.60 ± 34.68	405.22 ± 29.14	384.70 ± 29.17	367.20 ± 33.57*
	11	420.05 ± 37.14	414.11 ± 32.42	399.75 ± 28.56	387.16 ± 39.52*
	14	452.38 ± 43.37	457.71 ± 33.55	443.31 ± 32.08	417.93 ± 34.43*
	15	459.25 ± 45.26	465.21 ± 34.85	446.13 ± 33.70	425.57 ± 32.22*
恢复期					
	27	501.33 ± 2.07	478.50 ± 39.82	489.67 ± 31.76	504.67 ± 1.53
	28	504.67 ± 3.93	483.75 ± 42.70	492.33 ± 30.99	505.67 ± 3.06
	29	500.50 ± 16.11	478.25 ± 35.76	493.50 ± 28.17	506.67 ± 2.89
	30	501.50 ± 12.66	482.50 ± 34.28	495.17 ± 27.69	508.67 ± 1.15

与溶媒对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

### 2.4 血液学检查结果

与对照组相比, 给药中期 (13 周), 3 剂量组的 MCHC 明显降低 ( $P < 0.05$ ); 给药末期 (26 周), 3 剂量组 PCT、PLT 和中、低剂量组 WBC、LYMPH 明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 低剂量组 PDW、P-LCR、MPV 显著增高 ( $P < 0.05$ ), 3 剂量组 PT、INR 和高剂量组 APTT、TT 显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 恢复期, 中、低剂量组 RBC、HGB 及低剂量组 HCT 明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2.

### 2.5 血液生化学检查结果

与溶媒对照组相比, 给药中期低剂量组 CK、Urea、Creat、AST、K 明显降低 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 而 GLU 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 中剂量组 Creat 也明显降低 ( $P < 0.05$ ); 给药末期, 3 剂量组 TG 明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), CHO 有不同程度降低 (中剂量  $P < 0.05$ ), 低、中剂量组 GLU 明显升高 ( $P < 0.01$ ), 高剂量 AST 和 ALT 明显降低 ( $P < 0.05$ ),  $\text{HCO}_3^-$  明显升高 ( $P < 0.05$ ), 低剂量组 Ca 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 恢复期, 中剂量组 CK、AST、K 明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 高

剂量组 K 也明显降低 ( $P < 0.05$ ), 分析认为, 各剂量组在不同时间测定的部分血液生化指标虽与对照组相比有明显差异, 但其变化均无明显剂量-反应及时间-反应关系, 结果见表 3.

表 2 血液学检查结果 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Blood examination results ( $\bar{x} \pm s$ )

时 间	项 目	溶媒对照组(-)	低剂量组(2.0 g/kg)	中剂量组(4.0 g/kg)	高剂量组(8.0 g/kg)	
给药中期	MCHC (g/L)	376.25 ± 22.70	332.63 ± 29.47**	345.50 ± 8.69*	347.87 ± 13.44*	
给药末期	WBC (10 <sup>9</sup> /L)	6.62 ± 1.75	8.54 ± 1.44*	9.50 ± 2.99**	7.94 ± 2.55	
	LYMPH (10 <sup>9</sup> /L)	4.17 ± 1.08	6.08 ± 1.335**	6.14 ± 1.80**	4.97 ± 1.32	
	PLT (fL)	347.47 ± 84.59	626.45 ± 105.60**	522.27 ± 134.14**	526.33 ± 153.46**	
	MPV (%)	7.28 ± 0.65	7.65 ± 0.56*	7.11 ± 0.45	7.12 ± 0.23	
	PDW (%)	8.71 ± 1.10	10.10 ± 1.27**	8.70 ± 0.98	8.80 ± 0.78	
	PCT (%)	0.24 ± 0.07	0.48 ± 0.11**	0.37 ± 0.12**	0.37 ± 0.12**	
	P-LCR (%)	5.44 ± 5.69	9.79 ± 4.28*	4.77 ± 3.96	5.27 ± 3.01	
	PT (s)	24.85 ± 2.63	21.3 ± 2.84**	21.20 ± 2.22**	22.73 ± 2.17*	
	INR	1.98 ± 0.22	1.69 ± 0.24**	1.68 ± 0.19**	1.81 ± .18*	
	APTT (s)	19.71 ± 2.60	20.99 ± 4.87	21.39 ± 7.56	17.17 ± 2.10**	
	FIB (g/L)	2.30 ± 0.58	2.05 ± 0.54	2.27 ± 0.32	2.39 ± 0.57	
	TT (s)	34.01 ± 5.26	31.88 ± 5.34	32.66 ± 6.41	28.86 ± 4.89*	
	恢复期	RBC(10 <sup>12</sup> /L)	6.98 ± 0.79	8.48 ± 0.66**	8.01 ± 0.85*	7.62 ± 0.82
		HGB (g/L)	132.67 ± 14.41	159.63 ± 12.24**	150.66 ± 18.42*	143.8 ± 15.27
HCT (%)		40.23 ± 8.01	46.45 ± 3.81*	43.4 ± 5.72	41.54 ± 5.26	

与溶媒对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

表 3 血清生化及电解质检查结果 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 3 Serum biochemical and electrolyte examination results ( $\bar{x} \pm s$ )

时 间	项 目	溶媒对照组 (-)	低剂量组(2.0 g/kg)	中剂量组(4.0 g/kg)	高剂量组(8.0 g/kg)
给药中期	AST (U/L)	197.25 ± 17.01	137.88 ± 19.01*	209.88 ± 76.08	178.0 ± 23.57
	CK (U/L)	4 136.63 ± 763.76	2 210.38 ± 1 287.6*	3 781.0 ± 2543.3	3 909.14 ± 7 97.6
	GLU (mmol/L)	5.16 ± 0.36	6.32 ± 0.97*	5.57 ± 0.58	5.18 ± 1.17
	Urea (mmol/L)	7.91 ± 0.76	6.08 ± 1.04*	6.85 ± 0.94	7.33 ± 1.10
	Creat (mmol/L)	47.38 ± 7.07	37.87 ± 4.45**	38.5 ± 7.07*	40.85 ± 3.24
	K (mmol/L)	6.14 ± 0.20	5.51 ± 0.30*	5.79 ± 0.76	5.90 ± 0.53
给药末期	ALT (U/L)	71.15 ± 40.32	61.74 ± 13.66	62.06 ± 15.36	51.11 ± 13.69*
	AST (U/L)	291.45 ± 139.96	273.58 ± 65.75	267.69 ± 82.62	197.78 ± 69.79*
	CHO (mmol/L)	1.74 ± 0.28	1.64 ± 0.26	1.50 ± 0.29*	1.50 ± 0.42
	TG (mmol/L)	0.78 ± 0.19	0.61 ± 0.14**	0.63 ± 0.15*	0.66 ± 0.09*
	GLU (mmol/L)	5.86 ± 1.29	7.03 ± 0.60**	6.90 ± 0.82**	5.78 ± 0.96
	Ca (mmol/L)	2.39 ± 0.14	2.47 ± 0.45*	2.46 ± 0.09	2.38 ± 0.09
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	18.76 ± 3.13	18.74 ± 4.96	19.61 ± 2.68	21.34 ± 3.38*
	恢复期	AST (U/L)	265.91 ± 61.68	240.88 ± 73.52	194.00 ± 30.70*
CK (U/L)		6 837.75 ± 1 213.24	6 431.75 ± 2 251.89	3 607.78 ± 1 671.26**	4 716.33 ± 2 292.52
Creat (mmol/L)		47.17 ± 3.48	47.63 ± 10.32	42.11 ± 2.80*	43.00 ± 5.02
K (mmol/L)		6.81 ± 0.48	6.59 ± 0.60	5.88 ± 0.39*	6.19 ± 0.22*

与溶媒对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

## 2.6 系统解剖及肉眼检查结果

给药中、末期,肉眼观察各组动物脏器组织未见明显异常。

## 2.7 脏器重量及系数

各给药组肝系数在给药中期显著高于对照组 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),末期有所恢复,与对照组比较均无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),但停药4周高剂量组肝系数又明显增高 ( $P < 0.05$ );3剂量组给药中期附睾重量及系数明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),

给药末期降低(中剂量组  $P < 0.05$ ),恢复期其各剂量组与对照组比较无显著性差异;高、中剂量组给药中期的肾系数明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),末期恢复;中剂量给药末期肺系数明显低于对照组;高剂量组恢复期的睾丸重量与对照组比较差异显著 ( $P < 0.05$ )。分析认为,肝系数、附睾系数、肾系数的变化无时间-反应关系,肺系数的变化无剂量-反应关系,故这些变化无毒理学意义,但恢复期高剂量组肝系数及睾丸重量的增加与药物的相关性不明确,结果见表4。

表4 脏器重量(g)及系数(%) ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 4 Organ weight and coefficient ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	项目	溶媒对照组 (-)	低剂量组 (2.0 g/kg)	中剂量组 (4.0 g/kg)	高剂量组 (8.0 g/kg)	
给药中期	肝 (g)	8.49 ± 2.17	9.68 ± 3.22	9.62 ± 2.43	9.13 ± 2.08	
	(%)	2.56 ± 0.22	2.87 ± 0.17*	2.86 ± 0.13*	2.90 ± 0.30*	
	肾 (g)	2.22 ± 0.68	2.22 ± 0.83	2.56 ± 0.78	2.41 ± 0.78	
	(%)	0.66 ± 0.03	0.65 ± 0.06	0.75 ± 0.06**	0.75 ± 0.05**	
	附睾 (g)	0.93 ± 0.16	1.83 ± 0.30*	1.73 ± 0.40*	1.61 ± 0.48*	
	(%)	0.22 ± 0.04	0.42 ± 0.08*	0.41 ± 0.11*	0.39 ± 0.09*	
给药末期	肺 (g)	1.81 ± 0.47	1.69 ± 0.44	1.66 ± 0.41	1.71 ± 0.38	
	(%)	0.49 ± 0.07	0.45 ± 0.09	0.43 ± 0.09*	0.44 ± 0.07	
	附睾 (g)	1.75 ± 0.27	1.44 ± 0.31	1.25 ± 0.46*	1.66 ± 0.52	
	(%)	0.37 ± 0.08	0.29 ± 0.07	0.26 ± 0.10*	0.35 ± 0.10	
	恢复期	肝 (g)	10.21 ± 0.98	10.23 ± 3.53	11.33 ± 2.62	11.28 ± 2.97
		(%)	2.58 ± 0.20	2.77 ± 0.19	2.71 ± 0.24	2.86 ± 0.18*
睾丸 (g)		3.38 ± 0.25	3.32 ± 0.24	3.52 ± 0.25	3.86 ± 0.26*	
(%)		0.68 ± 0.03	0.70 ± 0.11	0.71 ± 0.04	0.76 ± 0.05	

与溶媒对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

## 2.8 组织病理学检查结果

给药末期和恢复期,对高剂量组和对照组动物的脏器、器官进行组织病理学检查,2组均有部分动物偶见散在的肝细胞点状坏死,肾淤血,回肠、十二指肠变性等现象,这些病变多为大鼠常见自发性病变,经比较2组病变发生率和病变程度无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),故与所给药物无关。其余脏器和器官未见组织形态学改变。

## 3 讨论

肺心清胶囊对动物一般行为及摄食量无明显影响;对雌鼠体重增长无明显影响,对大鼠血液学指标、生化指标无明显异常影响,尽管各组血液学检查指标与对照组相比出现部分波动,但其

变化均无明显剂量-反应和时间-反应关系,且大部分在SD大鼠正常背景资料范围小幅波动,故无毒理学意义。

肺心清胶囊各剂量组给药中期肝系数显著高于对照组,末期有所恢复,但停药后高剂量组又明显高于对照组。分析认为,中、低剂量组肝脏系数的增加无时间-反应关系,且组织病理学检查未见与给药明显相关的形态学改变,提示其变化与所给药物的毒性无关;各剂量组给药中期附睾重量及系数明显高于对照组,末期中剂量组降低,恢复期各剂量组与对照组比较无显著性差异。分析认为,3剂量组对附睾重量及系数的影响无剂量-反应及时间-反应关系,且组织病理学检查未见与给药明显相关的形态学改变,表明其变化与所给药物的毒性无关。给药中、末期,肉眼观察各组动物脏器组织未见明显异常,组织病

(下转第35页)

这些都是牵引疗效差的综合因素。

### 3.4 介入治疗中选择定位及方法互补

牵引下CT影像特点与髓核造影为介入手术治疗提供了明确方案,椎间盘切吸术的原理是切除突出物前方的椎间盘组织,依靠纤维环的弹性及椎间盘内外压力差等因素使突出物回缩,达到效果<sup>[6]</sup>,优良率为71.29%<sup>[7]</sup>。针对本组病例牵引下的CT影像及髓核造影表现,纤维环已变性、断裂、韧性下降,突出组织与神经根、硬膜囊粘连,依赖改变盘内压力及容积使突出物回缩是不可能的,会明显降低微创介入治疗的有效率<sup>[8]</sup>。笔者采用直接钳夹突出物手术方法及盘内、外切溶疗法,获满意效果。

### [参考文献]

[1] 周秉文. 突出的椎间盘与神经根的关系(解剖及临床观察)[J]. 中华外科杂志,1979,17(1):372.

- [2] 胡有谷. 腰椎间盘突出症[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:131-186.
- [3] KIRKALDY-WILLIS. Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis[J]. Spine, 1978,(3):319.
- [4] FRASER R D. Intervertebral disc degeneration[J]. Eur Spine J, 1993,(3):205.
- [5] RICCA G F, ROBERTSON J T, HINES R S. Nerve root compression by herniated intradiscal gas: case report[J]. J Neurosurg, 1990, 72(2):282-283.
- [6] 孙钢,王晨光,宋超,等. 脊柱非血管性介入治疗学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2002:82-83.
- [7] 刘文贵,藤皋军,郭金和,等. 经皮经皮穿刺椎间盘切除术的远期疗效与生活质量分析[J]. 介入放射学杂志,2009,18(11):842-845.
- [8] 李宏志,迟晓飞,应凯,等. PLDD治疗腰椎间盘突出症中期腰腿痛改善的评价[J]. 颈腰痛杂志,2009,30(1):41-43.

(2012-01-06 收稿)

(上接第30页)

理学检查未观察到与给药相关的组织形态学改变。

综上所述,SD大鼠以2.0、4.0、8.0g/kg剂量(相当于临床剂量的20、40、80倍)连续灌胃给予肺心清胶囊提取物26周,各剂量组动物一般状况良好。给药早期(3周)至中期(15周)高剂量雄鼠体重增长明显缓慢,末期有所恢复,停药后与对照组体重增长基本一致。分析认为可能与高剂量药物摄入多,对动物营养素吸收有一定影响,导致体重增长较慢,而后期适应性增加即开始恢复;3剂量组血液学和血清生化学部分指标与对照组比较有显著性差异,但无明显剂量-反应和时间-反应关系,且大部分在大鼠正常资料范围小幅波动,故无毒理学意义;3剂量组给药中期肝脏系数、附睾系数及中、高剂量组肾脏系数明显增加,但相关生化指标未见明显异常,且末期恢复;高剂

量组停药后肝脏系数和睾丸重量明显增加;组织病理学检查均未见与给药明显相关的形态学改变。提示肺心清胶囊提取物4.0g/kg为无毒性反应剂量,其临床剂量的40倍以下为安全剂量范围。

### [参考文献]

- [1] 詹文涛,詹青. 内科危急重症中医证治[M]. 昆明:云南科技出版社,2000:8.
- [2] 赵国厚,李青,琚坚,等. 肺心清胶囊治疗慢性肺心病急性发作期疗效研究[J]. 云南中医中药杂志,2007,14(1):18-21.
- [3] 李青,赵国厚,何兰茜,等. 肺心清胶囊对兔肺心病多脏器损伤的保护作用研究[J]. 云南中医中药杂志,2007,28(3):34-36.

(2012-01-14 收稿)