

金克瘰胶囊浸膏粉对小鼠的急性毒性试验研究

苏玉严¹, 陈妮¹, 陈玲¹, 杜文超¹, 陈文平¹, 朱海明¹, 刘春²

1.海南省农垦总医院, 海南海口 570311; 2.海南省药品检验所安全性评价研究中心, 海南海口 570216

摘要: **目的** 观察金克瘰胶囊浸膏粉对KM小鼠的急性毒性反应情况。**方法** 采用最大给药量法, 以最大给药体积40 mL/kg经口给予最大浓度为0.25 g/mL的金克瘰胶囊浸膏粉混悬液, 24h内给药2次, 给药剂量达20 g/kg体重(相当于拟定临床剂量的909倍), 给药后连续观察14 d。观察给药后动物饮食、外观、行为、排泄物、中毒反应(症状、严重程度、起始时间、持续时间、是否可逆等)和死亡情况等。称量小鼠给药前、给药后第7、14 d体重。观察期结束对每只小鼠进行大体解剖。**结果** 给药后小鼠体重增加良好, 均未见明显中毒反应, 无死亡, 大体解剖未见异常。**结论** 小鼠经口给予金克瘰胶囊浸膏粉后, 无毒性反应, 其小鼠最大耐受量大于20 g/kg体重(相当于人临床使用剂量的909倍)。

关键词: 金克瘰胶囊浸膏粉; 最大耐受量; 急性毒性

中图分类号: R-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2015)09-1144-02 **DOI:** 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2015.09.35

Experimental study on acute toxicity of Jinkecuo capsules extract powder on mice

SU Yu-yan¹, CHEN Ni, CHEN Ling, DU Wen-chao, CHEN Wen-ping, ZHU Hai-ming, LIU Chun

1.Hainan Provincial General Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan, P.R.China

Abstract: **Objective** To observe the acute toxicity reaction of Jinkecuo capsules extract powder on KM mice. **Methods** Maximal dosage was adopted and the mice were orally given with Jinkecuo capsules at dose of 40 mL/kg and concentration of 0.25 g/mL, twice per 24 hours. The dosage was up to 20 g/kg (equivalently 909 times of the formulated adult's clinical dosage), then the mice were continuously observed for 14 days after administration. The diet, surface, behavior, excreta, toxicosis reaction (include symptom, the degree of severity, initiation time, persistence time, reversible or not and so on), death were observed. Weight of the mice before administration and 7, 14 days after administration were measured. After observation the mice were dissected. **Results** Weight gains of all mice were fine, no evident toxicosis reaction nor death was found, and no abnormality was observed in gross anatomy. **Conclusion** After administration of Jinkecuo capsule extract powder in mice, no toxicosis reaction appeared, the maximum tolerated dose exceeded 20 g/kg, equivalent to 909 times of adult's clinical dosage.

Key words: Jinkecuo capsule extract powder; Maximum tolerated dose; Acute toxicity

金克瘰胶囊由黄芩、黄柏、大黄、桑白皮等中药精心组方研制而成, 具有清热解毒利湿, 活血化瘀消瘰的功效, 临床用于治疗肺胃蕴热型、胃肠湿热型瘰疮均有较好的作用。本研究依据《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》^[1]对金克瘰胶囊浸膏粉进行急性毒性研究, 以为金克瘰胶囊长期毒性研究提供实验参考依据。

该试验在海南省药品检验所(安全性评价研究中心)实验室完成, 药物 GLP 认证批件编号为: GLP10006020。

1 材料与方法

1.1 药品 金克瘰胶囊浸膏粉, 棕褐色粉末, 每克含生药 2.932 g, 批号: 20120420, 由海口康源博生物科技有限公司提供。试剂 CMC-Na 批号: 20120330 国药集团化学试剂有限公司提供。

1.2 主要仪器 Mettler L204 分析天平, 编号: HNYJS/TP-037; CAS AD-2.5 电子计重秤编号:

HNYJS/TP-031。

1.3 动物 KM 小鼠, SPF 级, 体重 18.5~22.0 g, 雌雄各半。广东省医学实验动物中心, 生产许可证编号 SCXK(粤)2008-0002, 预试验合格证号为 0113376, 正式试验合格证号为 0113727。动物使用单位: 海南省药品检验所(安全性评价中心), 使用许可证号: SYXK(琼)2011-0009。

1.4 方法

1.4.1 供试品的配制 在无菌环境条件下取金克瘰胶囊浸膏粉经研磨过筛后, 用 0.5% 的羧甲基纤维素钠溶液作为溶媒, 分别配成 0.25 g/mL (高浓度)、0.125 g/mL (中浓度)、0.044 g/mL (低浓度) 的供试品混悬液备用。使用前充分搅拌均匀。金克瘰胶囊浸膏粉配制后为褐色混悬液。

1.4.2 预试验 预试验前对小鼠进行 7 d 的喂养观察, 观察期内小鼠自由采食、饮水, 每日空腹称重。取 KM 小鼠 15 只(雌雄兼有), 禁食 12h, 自由饮水, 随机分

为3组,每组5只称重后均按最大给药体积(40 mL/kg),经口灌胃给予金克瘰浸膏粉0.25 g/mL、0.125 g/mL、0.044 g/mL浓度的混悬液,24h内给药2次,给药量高浓度组达20 g/kg体重,给药后连续观察7 d,结果三组动物均未见异常和死亡。提示本品难以测出LD₅₀,故选择最大给药量进行实验。

1.4.3 正式试验 称量小鼠给药前、给药后第7、14 d体重。取20只KM小鼠,按雌、雄各10只分组,试验前禁食12h,不禁水,然后按0.25 g/mL剂量的金克瘰胶囊浸膏粉混悬液,采用最大容积^[2-5](40 mL/kg体重)给予小鼠灌胃,24h内(间隔4~6h)给药2次,总给药量达20 g/kg体重(相当于人临床用药剂量的909倍),给药后4h内严密观察动物的毒性反应,第2 d上午、下午各观察一次,从第3 d开始每天观察一次。连续观察14 d,观察动物外观、自主活动、呼吸、饮食、体重、中毒反应及死亡情况,实验结束后动物进行大体解剖

尸检。

1.5 数据统计方法 计算体重数据的均值和标准差以 $\bar{x} \pm SD$ 表示。采用SPSS18.0软件进行体重方差分析。

2 结果

2.1 一般状况观察 给药后14 d内各小鼠行动灵活,被毛整洁,目光有神,眼鼻口无分泌物,进食饮水正常,生长发育良好,中枢神经系统、植物神经系统、呼吸系统、心血管系统、胃肠系统、生殖系统、皮肤、毛、黏膜、眼睛、四肢尾巴等均未见中毒反应症状,无一动物死亡。

2.2 对小鼠体重的影响 试验开始时称小鼠体重、给药后第7、14d称体重进行比较,两组小鼠体重增长良好($P>0.05$),表明金克瘰胶囊浸膏粉对小鼠体重无明显影响,见表1。

2.3 解剖观察 观察期结束时用颈椎脱臼法处死各

表1 金克瘰胶囊浸膏粉经口单次给药毒性试验结果($\bar{x} \pm SD$)

性别	动物数(只)	体重(g)			出现明显中毒反应(只)	死亡(只)	最大耐受量(g/kg体重)
		始重	7d	14d			
雌性	10	21.1±1.1	26.7±1.7	30.4±1.9	0	0	> 20
雄性	10	21.3±0.8	30.1±2.0	34.6±2.2	0	0	

小鼠进行大体解剖,解剖所见:胸腔、腹腔未见异常液体,肠管未见胀气,心、肝、脾、肺、肾、脑等重要脏器未见颜色、形态异常,没有出血点或其他病理改变,胃黏膜颜色红润,无出血点或溃疡,经HE病理检测,重要器官均无异常,观察小鼠雌雄之间各考察指标无明显性别差异。

3 讨论

本试验是观察金克瘰胶囊浸膏粉对KM小鼠的急性毒性反应情况,初步判断毒性反应可能涉及的组织、器官或系统等,测出LD₅₀和最大耐受剂量,为长期毒性试验研究剂量设计提供参考依据。而金克瘰胶囊为治疗瘰疮的纯中药复方制剂,组方中各药材质量均符合《中国药典》一部有关项下的规定,无毒性药材和配伍禁忌。影响药物急性毒性试验的因素是多方面的,其中药物的理化性质、动物的种属差异和个体差异、赋形剂和给药途径以及实验条件和操作技术度是其主要因素,因此预试验是必要的^[5];因本试验受药物浓度和小鼠胃容积限制,难以求得半数致死量(LD₅₀),而药理学通常用药物5%的致死量(LD₅)与95%有效量(ED₉₅)之间距离来衡量药物的安全性^[3]。

本急性毒性试验以金克瘰胶囊浸膏粉混悬液的最大浓度和小鼠最大容积灌胃2次,连续观察14d,无一例中毒及死亡,观察期内小鼠的外观、各个组织器官经大体解剖和HE病检未发现异常。且临床成人每日用量拟为0.022 g/kg体重,即由此测得小鼠的用药量相当于成人用量的909倍。本药以最大耐受量(MTD)给药,难以出现中毒情况,说明其安全系数较高。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则(2006年)[M]. 北京:中国医药科技出版社.
- [2] 袁伯俊,王治平. 新药临床前安全性评价与实践[M]. 北京:军事医学科学出版社,1997:23-43.
- [3] 于西全,肖华,李少华. 健尔胶囊的质量标准研究和急性毒性试验[J]. 中国药业,2009,18(23):16-17.
- [4] 艾霞,董雪婷,王丽洁,等. 连翘叶水提取物对小鼠急性毒性和微核试验[J]. 安徽农业科学,2011,39(11):6397-6398.
- [5] 杨卫丽,赖伟勇,张俊清,等. 黎药胆木不同提取部位急性毒性实验研究[J]. 时珍国医国药,2010年第21(3):3568-3569.

收稿日期:2015-04-10 编辑:谢永慧