

· 呼吸系统疾病用药专栏 ·

## 柴连感冒颗粒对大鼠的长期毒性研究

黄未劼<sup>1,2</sup>, 张同辉<sup>2</sup>, 蔡泽宇<sup>3</sup>, 庞聪<sup>2</sup>, 沈枕<sup>2</sup>, 方攀<sup>2</sup>, 潘经媛<sup>2</sup>

(1. 武汉大学药学院, 武汉 430071; 2. 湖北省医药工业研究院有限公司, 武汉 430061; 3. 武汉双龙药业有限公司, 武汉 430075)

**摘要** **目的** 考察柴连感冒颗粒对大鼠的长期毒性, 为其临床安全用药提供实验依据。**方法** 将 120 只 SD 大鼠随机分为柴连感冒颗粒大、中、小剂量组(均灌胃给予柴连感冒颗粒, 剂量以生药计分别为 45.0, 24.0, 12.0 g · kg<sup>-1</sup>)及溶媒对照组(灌胃给予纯化水), 每组 30 只, 雌雄各半, 20 mL · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, qd, 连续 31 d。观察给药期间和停药 14 d 后大鼠的一般状况及体质量、血液学、血液生化学、脏器系数及病理组织学变化。**结果** 与同期溶媒对照组比较, 柴连感冒颗粒大剂量组体质量增长减缓, 给药第 7 天与第 14 天摄食量减少, 胸腺系数降低, 肝脏和肾上腺系数增加, 胆固醇降低, 停药后逐渐恢复正常; 柴连感冒颗粒中小剂量组大鼠体质量、摄食量、血液学、血液生化指标、脏器系数和病理学检查未见明显异常。**结论** 在该实验条件下, 柴连感冒颗粒对大鼠重复灌胃给药 31 d 的无毒反应剂量为 24.0 g · kg<sup>-1</sup>, 相当于临床拟用剂量的 28 倍。

**关键词** 柴连感冒颗粒; 长期毒性; 药物安全性

中图分类号 R286; R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0321-07

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

Long-term Toxicity of *Chailian Ganmao* Granules in RatsHUANG Weijie<sup>1,2</sup> ZHANG Tonghui<sup>2</sup>, CAI Zeyu<sup>3</sup>, PANG Cong<sup>2</sup>, SHEN Zhen<sup>2</sup>, FANG Pan<sup>2</sup>, PAN Jingyuan<sup>2</sup>  
(1. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Hubei Institute Co., Ltd of Pharmaceutical Industry, Wuhan 430061, China; 3. Wuhan Shuanglong Pharmaceutical Co., Ltd, Wuhan 430075, China)

**ABSTRACT** **Objective** To observe the long-term toxicity of *Chailian Ganmao* granules on rats to provide a scientific experimental basis for clinical treatment. **Methods** Totally, 120 SD rats were randomly divided into high, middle, low dose *Chailian Ganmao* granules groups and solvent control group. They were intragastrically administered with *Chailian Ganmao* Granules at 45.0, 24.0 and 12.0 g · kg<sup>-1</sup> (in crude drugs), and 20 mL · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> pure water, respectively daily for 31 d. The general condition of rats and body weight, the hematology index, blood biochemistry index, viscera coefficient and histopathological changes during administration and 14 d after drug withdrawal were observed. **Results** In comparison with the solvent control group, the growth of body mass was reduced in the high dose group, food consumption only in the 7th and 14th day decreased, the coefficient of thymus gland reduced, the coefficient of liver and adrenal gland increased, cholesterol decreased, and gradually recovered after drug withdrawal. The body weight, food intake, hematology index, blood biochemical parameters, organ coefficient and pathological examination indexes of rats were not changed significantly. **Conclusion** Under the experimental conditions, the non-toxic reaction dose of *Chailian Ganmao* granules is considered to be 24.0 g · kg<sup>-1</sup> (28 times as much as the clinical dosage) for 31 d in rats.

**KEY WORDS** *Chailian Ganmao* granules; Long-term toxicity; Safety of drug

柴连感冒颗粒处方为临床应用多年的经验方, 由柴胡、川连、黄芩、赤芍、蔓荆等中药组成提取的复方制剂, 具有解表宣肺、化湿和中之功, 主要用于治疗感冒风寒、风寒挟湿证者。为研究该制剂的长期毒性反应, 根据新药长期毒性指导原则和方法<sup>[1-3]</sup>, 临床给药为

7 d, 因此笔者采用大鼠连续灌胃给药 31 d, 利用受试动物的各项生理病理指标评价药物的安全性, 以期为临床用药提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 药物** 柴连感冒颗粒(湖北省医药工业研究院有限公司研发中心制备提供, 批号: 20130603), 每 1 g 干膏粉相当于生药 3.51 g, 临用时每 100 g 干膏粉加挥发油 0.62 mL 混匀。

**1.2 实验动物** SPF 级 SD 大鼠, 购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司。给药时体质量: 雌性大鼠 152.4~173.4 g, 雄性大鼠 167.1~190.8 g。均 6~7 周

收稿日期 2017-12-03 修回日期 2018-01-22

**作者简介** 黄未劼(1981-), 男, 湖北武汉人, 助理研究员, 在读硕士, 主要从事新药药理和毒理研究。ORCID: 0000-0001-6853-2773, 电话: 027-88849935, E-mail: 24134422@qq.com。

**通信作者** 潘经媛(1954-), 女, 湖北监利人, 研究员, 硕士, 主要从事新药药理和毒理研究。ORCID: 0000-0003-0056-0879, 电话: 027-65524595, E-mail: 13554046684@163.com。

龄,共 120 只,雌雄各半。实验动物生产合格证号:SCXK(沪)2013-0016,实验动物使用许可证号:SYXK(鄂)2009-0023。将大鼠饲养于屏障系统,明暗各 12 h 交替,室温 20.7~23.5℃,相对湿度 43.3%~69.0%。SPF 大鼠繁殖颗粒饲料(批号:14023113)和玉米芯垫料(批号:14019811)均由北京科澳协力饲料有限公司提供;饲料经<sup>60</sup>Co 灭菌处理,垫料经 134℃、7 min 高压灭菌后使用。饮用水为高压灭菌水,符合生活饮用水卫生标准 GB5749-85 要求。实验前大鼠检疫 5 d,观察记录大鼠行为活动、摄食量、体质量、精神状况等,选择健康、正常大鼠作为受试动物,若雌性则用无孕大鼠。

**1.3 仪器** 3700 全自动血球分析仪(美国雅培公司),CA-1500 全自动血凝分析仪[希森美康医用电子(上海)有限公司],7100 全自动生化分析仪(日本日立公司),CAV2101 电子天平和 Adventurer-AR3130 电子天平[奥豪斯(上海)有限公司],TP 1020 全自动脱水仪和 EG1140 全自动包埋仪(德国 LEICA 公司)、HM360 轮转切片机(德国 MICROM 公司)和 E600 光学显微镜(日本 Nikon 公司)。

**1.4 实验方法** 将大鼠按性别和体质量分层随机分为柴连感冒颗粒大、中、小剂量组(给药剂量以生药计,分别为 45.0,24.0 和 12.0 g·kg<sup>-1</sup>,分别相当于人临床日拟用量的 52,28,14 倍)及溶媒对照组(给予纯化水),每组 30 只,雌雄各半,每日灌胃给药 1 次,剂量 20 mL·kg<sup>-1</sup>,连续 31 d。

**1.5 观察指标** 给药期间每周测量体质量和摄食量 1 次,并根据测得的体质量调整给药量,给药期间每天观察并记录动物行为、活动等情况。连续给药 31 d 后各组取大鼠 16 只(雌雄各半),停药 14 d 后各取 14 只(雌雄各半),禁食 12 h,进行血液学和血液生化学检查,称取脏器质量,计算质量指数。①血液学指标:红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞容积(HCT)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(average red blood cell hemoglobin,MCH)、平均红细胞血红

蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration,MCHC)、网织红细胞计数(reticulocyte count,RET)、白细胞计数及其分类(white blood cell count and its classification,WBC&DC)、血小板计数(blood platelet,PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、凝血酶时间(thrombin time,TT);②血液生化学指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Crea)、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、总胆红素(T-Bil)、血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(total cholesterol,T-CH)、K<sup>+</sup>浓度、Cl<sup>-</sup>浓度、Na<sup>+</sup>浓度、肌酸磷酸激酶(creatine phosphate kinase,CK)。③系统尸体解剖:对各脏器全面肉眼尸检;④脏器称重:称心、肝、肾、脾、肺、脑、胸腺、肾上腺、睾丸、附睾、卵巢、子宫质量,并计算脏器系数;⑤病理组织学检查:脑(大脑、小脑、脑干),脊髓(颈、胸、腰段),垂体,胸腺,甲状腺,甲状旁腺,食管,唾液腺,胃,小肠和大肠,肝脏,肾脏,肾上腺,脾脏,胰腺,气管,肺脏,主动脉,心脏,附睾,睾丸,卵巢,子宫,前列腺,乳腺,坐骨神经,膀胱,淋巴结和骨髓及所有异常组织,10%甲醛溶液固定,进行病理组织学检测。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 版统计软件,进行分析,实验数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,进行方差分析,一般状况观察和组织病理学检查结果进行描述性汇总。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 一般状况、体质量、进食量** 4 组大鼠实验期间一般行为无异常,毛色光洁,腺体分泌、呼吸、粪便性状正常,实验期间均无死亡。

4 组大鼠体质量均增长,其中柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠体质量增长较溶媒对照组慢( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),柴连感冒颗粒大剂量组雌性大鼠体质量与溶媒对照组比较差异无统计学意义,见表 1,2。

与溶媒对照组比较,柴连感冒颗粒各剂量组雌性大鼠进食量均差异无统计学意义,柴连感冒颗粒大剂

表 1 4 组雌性大鼠不同时间体质量测定结果

Tab.1 Body weight of four groups of female rats at different time points								g, $\bar{x}\pm s$
组别	给药 0 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d	给药 31 d	停药 7 d	停药 14 d
溶媒对照组	162±6	194±10	218±13	239±15	249±13	258±14	274±18	280±16
柴连感冒颗粒								
小剂量组	162±6	193±10	213±9	227±14	240±12	247±15	268±17	277±14
中剂量组	162±6	195±13	219±13	240±15	254±18	261±20	266±11	277±10
大剂量组	162±6	190±8	213±7	234±12	251±13	258±14	262±9	272±10

给药期,  $n=15$ ; 恢复期,  $n=7$   
Treatment period,  $n=15$ ; recovery period,  $n=7$

表 2 4 组雄性大鼠不同时间体重测定结果

Tab.2 Body weight of four groups of male rats at different time points								g, $\bar{x}\pm s$
组别	给药 0 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d	给药 31 d	停药 7 d	停药 14 d
溶媒对照组	177±6	232±10	287±12	329±15	361±17	379±16	411±17	438±20
柴连感冒颗粒								
小剂量组	177±5	230±12	283±13	328±17	358±19	376±23	410±18	436±18
中剂量组	177±6	231±8	286±11	329±16	355±23	372±24	402±22	426±26
大剂量组	177±5	212±8 <sup>*1</sup>	257±11 <sup>*1</sup>	293±12 <sup>*1</sup>	320±14 <sup>*1</sup>	333±15 <sup>*1</sup>	378±15 <sup>*1</sup>	407±15 <sup>*2</sup>

给药期,  $n=15$ ; 恢复期,  $n=7$ 。与溶媒对照组比较 <sup>\*1</sup> $P<0.01$ , <sup>\*2</sup> $P<0.05$   
Treatment period,  $n=15$ ; recovery period,  $n=7$ 。Compared with control group, <sup>\*1</sup> $P<0.01$ , <sup>\*2</sup> $P<0.05$

量组雄性大鼠给药第 7 天, 第 14 天进食量减少 ( $P<0.01$ ), 见表 3, 4。

表 3 4 组雌性大鼠不同时间进食量测定结果

Tab.3 Food-intake of four groups of female rats at different time points								g · (100 g) <sup>-1</sup> , $\bar{x}\pm s$
组别	给药 0 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d	给药 31 d	停药 7 d	停药 14 d
溶媒对照组	11.3±1.9	9.1±0.9	8.9±0.4	9.2±0.9	8.2±0.6	8.3±0.9	7.1±0.8	6.8±0.8
柴连感冒颗粒								
小剂量组	11.2±2.7	8.3±0.8	8.1±0.8	8.6±0.7	7.6±0.6	7.5±1.1	7.1±1.0	6.8±0.8
中剂量组	11.1±1.0	8.9±1.0	8.6±0.7	8.9±1.0	8.2±0.7	7.8±1.0	7.1±0.7	6.7±0.4
大剂量组	11.8±1.0	8.3±0.7	8.2±0.6	9.0±0.7	7.6±0.6	7.5±0.7	7.1±1.7	6.9±1.4

给药期,  $n=8$ ; 恢复期,  $n=7$ ( $n$  为笼数)  
Treatment period,  $n=8$ ; recovery period,  $n=7$ ( $n$  means cage number)

表 4 4 组雄性大鼠不同时间进食量测定结果

Tab.4 Food-intake of four groups of male rats at different time points								g · (100 g) <sup>-1</sup> , $\bar{x}\pm s$
组别	给药 0 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d	给药 31 d	停药 7 d	停药 14 d
溶媒对照组	11.4±1.4	9.6±0.4	10.5±0.6	8.1±0.8	7.9±0.4	7.5±0.4	6.4±0.7	6.5±0.6
柴连感冒颗粒								
小剂量组	11.2±1.4	9.3±0.8	10.2±1.1	8.4±0.4	7.8±0.7	7.8±0.6	6.3±0.6	6.3±0.7
中剂量组	11.0±0.8	10.0±0.5	10.0±0.5	8.9±0.4	8.2±0.3	7.4±0.8	6.3±0.8	6.6±1.1
大剂量组	10.9±0.8	8.6±0.7 <sup>*1</sup>	9.4±0.3 <sup>*1</sup>	8.3±0.6	8.1±0.5	7.6±0.6	7.0±0.4	6.6±1.2

与溶媒对照组比较, <sup>\*1</sup> $P<0.01$ ; 给药期,  $n=8$ ; 恢复期,  $n=7$ ( $n$  为笼数)  
Compared with control group, <sup>\*1</sup> $P<0.01$ ; Treatment period,  $n=8$ ; recovery period,  $n=7$ ( $n$  means cage number)

**2.2 血常规检查结果** 与溶媒对照组比较, 柴连感冒颗粒中、大剂量组血常规均差异无统计学意义, 柴连感冒颗粒小剂量组 TT 高于溶媒对照组 ( $P<0.05$ ), 其他血常规指标差异无统计学意义。见表 5。

**2.3 血液生化指标检查结果** 连续给药 31 d, 与溶媒对照组比较, 柴连感冒颗粒小剂量组生化指标差异无统计学意义; 柴连感冒颗粒中剂量组 GLU、T-CHO 低于溶媒对照组 ( $P<0.01$ ),  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  浓度高于溶媒对照组 ( $P<0.05$ ); 柴连感冒颗粒大剂量组 GLU 和 T-CHO 低于溶媒对照组 ( $P<0.01$ ), TG 高于溶媒对照组 ( $P<0.05$ )。结果见表 6。

停药 14 d 后, 柴连感冒颗粒小、中剂量组 AST、CK

低于溶媒对照组 ( $P<0.01$ ), 柴连感冒颗粒中、大剂量组 BUN 高于溶媒对照组 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结果见表 6。

**2.4 系统尸检及脏器系数** 连续给药 31 d 及停药 14 d, 大体解剖检查未见明显异常。连续给药 31 d, 柴连感冒颗粒大剂量组雌性大鼠肝、肾上腺系数高于溶媒对照组 ( $P<0.01$ ), 胸腺系数低于溶媒对照组 ( $P<0.01$ ); 柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠肝、肾上腺系数高于溶媒对照组 ( $P<0.01$ )。停药 14 d, 柴连感冒颗粒小剂量雌性大鼠组子宫系数高于溶媒对照组 ( $P<0.05$ ); 柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠脑系数高于溶媒对照组 ( $P<0.05$ )。结果见表 7、表 8。

表 5 4 组大鼠血液学指标检查结果

Tab.5 Results of hematological examination in four groups of rats

Tab.5 Results of hematological examination in four groups of rats								$\bar{x}\pm s$
组别与时间	RET/ %	RBC/ ( $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$ )	Hb/ ( $g \cdot L^{-1}$ )	HCT/ %	MCV/ fl	MCH/ pg	MCHC/ ( $g \cdot L^{-1}$ )	WBC/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )
给药 31 d( $n=16$ )								
溶媒对照组	4.70±2.52	7.17±0.60	138±10	64.6±4.2	90.5±2.7	19.3±0.4	213±3	5.41±1.23
柴连感冒颗粒								
小剂量组	3.26±1.46	7.17±0.63	137±11	63.4±5.0	88.5±1.9	19.0±0.4	215±2	4.87±2.18
中剂量组	4.02±2.68	6.92±0.63	132±9	61.5±3.9	89.1±3.6	19.1±0.7	214±2	4.91±0.96
大剂量组	3.69±1.63	7.13±0.68	134±10	62.7±4.4	88.2±3.0	18.9±0.7	214±3	6.82±2.44
停药 14 d( $n=14$ )								
溶媒对照组	4.36±0.92	7.19±0.62	133±7	63.7±2.9	88.9±4.2	18.6±0.7	209±4	4.39±1.36
柴连感冒颗粒								
小剂量组	4.78±0.67	7.02±0.45	133±7	62.5±2.5	89.2±3.6	18.9±0.4	212±5	4.09±1.79
中剂量组	4.26±0.59	7.20±0.60	134±8	63.7±3.9	88.6±3.2	18.7±0.7	211±3	4.16±1.10
大剂量组	4.78±0.88	7.00±0.33	130±5	62.2±2.2	89.0±2.5	18.7±0.4	210±3	4.84±1.06
组别与时间	NEU	LYM	MONO	EOS	BASO	PLT/	PT	TT
						( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	s	
给药 31 d( $n=16$ )								
溶媒对照组	12±4	82±5	3±2	1±0	2±1	912±62	10.1±0.9	56±4
柴连感冒颗粒								
小剂量组	14±6	80±6	3±1	1±0	2±1	950±63	10.2±2.3	60±4 <sup>*1</sup>
中剂量组	13±7	82±9	3±1	1±0	2±1	962±65	9.7±1.7	57±4
大剂量组	14±6	81±8	3±2	1±0	2±1	924±68	10.3±1.4	55±4
停药 14 d( $n=14$ )								
溶媒对照组	11±4	85±5	2±1	1±0	2±1	882±95	11.8±2.5	62±5
柴连感冒颗粒								
小剂量组	10±4	86±5	2±1	1±0	1±0	940±91	11.3±1.3	62±4
中剂量组	9±3	87±2	2±1	1±1	2±1	868±218	11.5±1.8	61±4
大剂量组	11±5	85±5	2±1	1±0	2±1	928±101	11.9±2.7	60±4

与溶媒对照组比较,\*<sup>1</sup> $P<0.05$

Compared with solvent control group \*<sup>1</sup> $P< 0.05$

表 6 4 组大鼠血液生化指标测定结果

Tab.6 Result of blood biochemical index in four groups of rats

Tab.6 Result of blood biochemical index in four groups of rats								$\bar{x}\pm s$
组别与时间	ALT	AST	ALP	CK	TP	ALB	T-BiL	Crea
	(U · L <sup>-1</sup> )				(g · L <sup>-1</sup> )		(μmol · L <sup>-1</sup> )	
给药 31 d( <i>n</i> =16)								
溶媒对照组	48±6	90±7	116±41	317±74	58±2	34±2	2.3±0.9	41±3
柴连感冒颗粒								
小剂量组	52±9	90±10	117±40	307±95	60±3	35±2	1.8±0.7	40±2
中剂量组	49±8	92±20	127±37	321±142	59±3	34±1	2.4±0.9	41±3
大剂量组	54±9	90±19	149±39	353±253	60±3	35±1	2.4±0.9	42±4
停药 14 d( <i>n</i> =14)								
溶媒对照组	45±7	98±9	98±41	379±77	59±2	34±1	2.3±0.9	46±3
柴连感冒颗粒								
小剂量组	49±6	81±15 <sup>*1</sup>	95±29	214±124 <sup>*1</sup>	59±3	34±1	2.4±0.9	46±5
中剂量组	48±7	77±8 <sup>*1</sup>	96±42	204±62 <sup>*1</sup>	60±3	34±2	1.5±0.8	47±5
大剂量组	48±9	91±11	118±47	328±91	60±3	35±2	2.1±0.7	45±4

续表 6 4 组大鼠血液生化指标测定结果

Tab.6 Result of blood biochemical index in four groups of rats							$\bar{x}\pm s$
组别与时间	GLU	BUN	T-CHO	TG	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
	(mmol·L <sup>-1</sup> )						
给药 31 d( <i>n</i> =16)							
溶媒对照组	7.6±0.8	6.4±1.0	1.41±0.32	0.46±0.08	4.9±0.4	147±2	103±2
柴连感冒颗粒							
小剂量组	7.0±0.9	6.2±0.7	1.20±0.22	0.47±0.11	4.9±0.3	148±2	105±2
中剂量组	6.6±0.7 <sup>*1</sup>	6.6±1.4	1.00±0.25 <sup>*1</sup>	0.51±0.20	4.8±0.3	149±2 <sup>*2</sup>	106±2 <sup>*2</sup>
大剂量组	6.6±0.8 <sup>*1</sup>	6.9±1.8	0.77±0.23 <sup>*1</sup>	0.62±0.22 <sup>*2</sup>	5.1±0.2	146±2	105±2
停药 14 d( <i>n</i> =14)							
溶媒对照组	7.2±0.5	6.5±0.7	1.68±0.39	0.50±0.17	4.6±0.4	139±1	103±2
柴连感冒颗粒							
小剂量组	7.4±1.0	6.9±0.8	1.87±0.36	0.52±0.20	4.3±0.2	139±1	104±2
中剂量组	7.6±0.6	7.5±0.9 <sup>*2</sup>	1.68±0.34	0.44±0.07	4.5±0.4	139±1	104±2
大剂量组	6.9±0.5	7.6±1.1 <sup>*1</sup>	1.87±0.39	0.53±0.11	4.9±0.4	139±1	103±2
与溶媒对照组比较, <sup>*1</sup> <i>P</i> <0.01, <sup>*2</sup> <i>P</i> <0.05							
Compared with solvent control group, <sup>*1</sup> <i>P</i> <0.01, <sup>*2</sup> <i>P</i> <0.05							

表 7 4 组雌性大鼠脏器系数测定结果

Tab.7 Results of organ index in four groups of female rats						$\%$ , $\bar{x}\pm s$
组别与时间	心系数	肝系数	肾系数	脾系数	肺系数	
给药 31 d( <i>n</i> =8)						
溶媒对照组	0.354±0.018	3.309±0.425	0.752±0.042	0.248±0.038	0.407±0.027	
柴连感冒颗粒						
小剂量组	0.359±0.025	3.564±0.287	0.798±0.049	0.254±0.044	0.421±0.024	
中剂量组	0.355±0.016	3.713±0.258	0.815±0.060	0.292±0.047	0.396±0.032	
大剂量组	0.363±0.014	3.989±0.316 <sup>*1</sup>	0.798±0.060	0.260±0.051	0.332±0.122	
停药 14 d( <i>n</i> =7)						
溶媒对照组	0.331±0.014	2.720±0.153	0.698±0.042	0.252±0.033	0.392±0.031	
柴连感冒颗粒						
小剂量组	0.335±0.015	2.652±0.128	0.697±0.038	0.237±0.016	0.376±0.011	
中剂量组	0.335±0.029	2.915±0.272	0.709±0.033	0.228±0.019	0.391±0.025	
大剂量组	0.369±0.070	2.928±0.177	0.727±0.061	0.259±0.020	0.400±0.025	
组别与时间	肾上腺系数	脑系数	卵巢系数	子宫系数	胸腺系数	
给药 31 d( <i>n</i> =8)						
溶媒对照组	0.031±0.004	0.701±0.036	0.055±0.011	0.217±0.060	0.224±0.028	
柴连感冒颗粒						
小剂量组	0.033±0.004	0.724±0.042	0.082±0.091	0.234±0.102	0.193±0.027	
中剂量组	0.034±0.006	0.726±0.095	0.058±0.010	0.224±0.058	0.198±0.035	
大剂量组	0.039±0.003 <sup>*1</sup>	0.687±0.052	0.055±0.007	0.187±0.019	0.169±0.014 <sup>*1</sup>	
停药 14 d( <i>n</i> =7)						
溶媒对照组	0.029±0.004	0.664±0.048	0.050±0.004	0.178±0.041	0.185±0.036	
柴连感冒颗粒						
小剂量组	0.029±0.03	0.669±0.045	0.051±0.004	0.249±0.060 <sup>*2</sup>	0.167±0.010	
中剂量组	0.029±0.003	0.675±0.042	0.043±0.005	0.171±0.045	0.160±0.031	
大剂量组	0.030±0.002	0.704±0.090	0.052±0.014	0.176±0.051	0.174±0.029	
与溶媒对照组比较, <sup>*1</sup> <i>P</i> <0.01, <sup>*2</sup> <i>P</i> <0.05						
Compared with solvent control group, <sup>*1</sup> <i>P</i> <0.01, <sup>*2</sup> <i>P</i> <0.05						



表 8 4 组雄性大鼠脏器系数测定结果

Tab.8 Results of organ index in four groups of male rats % ,  $\bar{x} \pm s$

组别与时间	心系数	肝系数	肾系数	脾系数	肺系数
给药 31 d( <i>n</i> = 8)					
溶媒对照组	0.324±0.018	3.107±0.220	0.805±0.120	0.212±0.032	0.336±0.020
柴连感冒颗粒					
小剂量组	0.332±0.022	3.317±0.308	0.809±0.085	0.200±0.027	0.354±0.036
中剂量组	0.334±0.039	3.336±0.329	0.889±0.090	0.223±0.040	0.351±0.027
大剂量组	0.341±0.012	3.536±0.190 <sup>*1</sup>	0.853±0.038	0.209±0.015	0.360±0.029
停药 14 d( <i>n</i> = 7)					
溶媒对照组	0.309±0.021	2.949±0.298	0.710±0.029	0.215±0.031	0.304±0.020
柴连感冒颗粒					
小剂量组	0.316±0.019	3.020±0.335	0.696±0.021	0.234±0.030	0.295±0.010
中剂量组	0.307±0.029	2.973±0.116	0.720±0.071	0.203±0.018	0.310±0.017
大剂量组	0.316±0.010	3.102±0.123	0.767±0.064	0.226±0.025	0.312±0.019
组别与时间	肾上腺系数	脑系数	卵巢系数	子宫系数	胸腺系数
给药 31 d( <i>n</i> = 8)					
溶媒对照组	0.015±0.002	0.515±0.032	0.734±0.046	0.234±0.035	0.144±0.026
柴连感冒颗粒					
小剂量组	0.017±0.001	0.528±0.045	0.734±0.078	0.230±0.030	0.133±0.026
中剂量组	0.017±0.001	0.526±0.048	0.719±0.082	0.227±0.026	0.131±0.033
大剂量组	0.021±0.003 <sup>*1</sup>	0.557±0.028	0.773±0.061	0.242±0.030	0.123±0.016
停药 14 d( <i>n</i> = 7)					
溶媒对照组	0.014±0.002	0.446±0.022	0.608±0.027	0.226±0.026	0.124±0.023
柴连感冒颗粒					
小剂量组	0.013±0.002	0.455±0.027	0.631±0.037	0.230±0.015	0.121±0.010
中剂量组	0.014±0.002	0.450±0.022	0.625±0.061	0.230±0.013	0.115±0.019
大剂量组	0.015±0.001	0.490±0.038 <sup>*2</sup>	0.641±0.051	0.244±0.030	0.110±0.023

与溶媒对照组比较, <sup>\*1</sup>*P* < 0.01, <sup>\*2</sup>*P* < 0.05  
Compared with solvent control group, <sup>\*1</sup>*P* < 0.01, <sup>\*2</sup>*P* < 0.05

2.5 组织学检查 连续给药 31 d 及停药 14 d,柴连感冒颗粒大剂量组有个别大鼠出现盲肠黏膜下出血,肝淤血、脂肪变性,骨髓外造血,肺间质增生,肺泡增厚,肾小管上皮细胞变性、肿胀,管腔内有丝网状物分布,间质细胞增生,肾实质萎缩,膀胱黏膜上皮细胞变性脱落,胸腺髓质出血,但这些病变同样出现在溶媒对照组,且病变例数与病变程度无明显差异,这些病变也是 SD 大鼠常见自发性病变<sup>[4]</sup>,故上述变化与供试品无关。

3 讨论

根据长期毒性相关指导原则<sup>[1-2]</sup>,剂量设计时大剂量应出现明显毒性反应或达到最大给药量,或系统暴露量达到临床系统暴露量的 50 倍。由于考虑供试品最高配制浓度(太黏稠致灌胃针难以推送)、给药体积及实验期限等因素,采用最大浓度 0.641 g 浸膏粉 · mL<sup>-1</sup>(生药 2.25 g · mL<sup>-1</sup>) × 20 mL · kg<sup>-1</sup> = 生药 45 g · kg<sup>-1</sup>,即设大剂量,相当于临床拟用剂量的 52 倍;小剂量为生药 12 g · kg<sup>-1</sup>,高于大鼠药效学有效剂量(生药 10 g · kg<sup>-1</sup>),中剂量为生药 24 g · kg<sup>-1</sup>,由于给药期设为 31 d,因此恢复

期设为 14 d。  
本实验结果显示,连续 30 d 灌胃给予不同剂量柴连感冒颗粒,各组大鼠实验期间一般状况无异常改变;大鼠体质量均增长,其中柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠体质量较溶媒对照组增长缓慢,由于给药浓度较高,且雄性大鼠体质量较大增加给药难度,对给药操作可能有一定影响。雌性大鼠体质量增长无异常。提示大剂量柴连感冒颗粒能使雄性大鼠体质量增长减缓。摄食量检查,柴连感冒颗粒小、中剂量组与溶媒对照组比较差异无统计学意义,柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠给药 7~14 d 进食量减少,雌性大鼠进食量无影响,提示大剂量柴连感冒颗粒在给药初期对雄性大鼠摄食量有短暂抑制作用。  
血液学检查结果显示,各剂量组血液学各项指标均未见异常,提示柴连感冒颗粒对血液学各项指标无影响。凝血检查结果显示,给药末期柴连感冒颗粒小剂量组 TT 高于溶媒对照组,但绝对值相差不大,且无明显剂量相关性,故该变化与供试品无关。血液生化结果显

示,给药末期及恢复期结束,个别指标如 GLU、AST、BUN、TG、CK、Na<sup>+</sup> 和 Cl<sup>-</sup> 与对照组比较偶有统计学差异,但均在本安全评价中心背景值或参考文献正常值范围内<sup>[5]</sup>,故这些变化无毒理学评价意义。给药末期,柴连感冒颗粒中、大剂量组 T-CHO 低于溶媒对照组,但柴连感冒颗粒中剂量组测定值在正常值范围内,柴连感冒颗粒大剂量组测定值略低于正常值范围,该变化可能为大剂量柴连感冒颗粒对雄性大鼠摄食量有短暂抑制作用而引起的动物营养不良所致,但恢复期可恢复正常。提示大剂量柴连感冒颗粒可能对脂代谢有可逆性影响。

脏器系数检查结果显示,连续给药 31 d,柴连感冒颗粒大剂量组雌性大鼠胸腺系数低于溶媒对照组,停药 14 d,柴连感冒颗粒小剂量组雌性大鼠子宫系数高于溶媒对照组,柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠脑系数高于溶媒对照组,上述变化差异较小,且无明显剂量相关性,故与供试品无关。连续给药 31 d,柴连感冒颗粒大剂量组肝系数和肾上腺系数高于溶媒对照组,结合血液生化和组织病理学检查结果,均未见相关组织异常改变,且停药后可恢复正常,故这些变化应无毒理学评价意义。

组织病理学检查结果显示,给药末期和恢复期各组

个别脏器病变例数和病变程度无差异,考虑为大鼠的自发性病变,与柴连感冒颗粒无关,其余脏器未见异常。

综上所述,在本实验条件下,柴连感冒颗粒对大鼠重复灌胃给药 31 d,45.0 g · kg<sup>-1</sup> 时会导致雄性大鼠体重质量增长减缓、给药初期摄食量减少,胆固醇降低,停药后逐渐恢复;柴连感冒颗粒对大鼠重复灌胃给药 31 d 无毒反应剂量为 24.0 g · kg<sup>-1</sup>,相当于临床拟用剂量的 28 倍。

#### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局.中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则[S].国家食品药品监督管理总局,2005:1-18.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.药物重复给药毒性研究技术指导原则[S].国家食品药品监督管理总局,2014:53-64.
- [3] 谢恩 C.加德.药物安全性评价[M].北京:化学工业出版社,2005:202-211.
- [4] 苏晓欧,戴益民,弓雪莲,等.毒性试验中 SD 大鼠常见自发性病变[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):518.
- [5] 贺学英,王辉,汤菊莉,等.SD 大鼠血液生化指标正常区间初步建立[J].医疗装备,2015,6(2):13-15.

## 抗菌药物在呼吸系统感染中的合理选用

余凤姣,陶晓南

(华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科,武汉 430022)

**摘要** 我国不合理用药情况仍然严重,其中抗菌药物不合理使用率高,滥用情况突出,远远超过世界卫生组织(WHO)规定的每百人每天不超过 40DDD 的标准。呼吸系统感染是临床常见病及主要并发症之一,抗菌药物在呼吸科使用频率高。为促进抗菌药物安全、有效、经济、适当使用,避免细菌耐药情况加重,规范呼吸道感染甚至全身感染的感染治疗十分重要。该文总结抗菌药物在呼吸系统感染中的选用对策及体会。

**关键词** 抗菌药物;呼吸系统感染;合理用药

中图分类号 R978;R56

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0327-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



### Reasonable Selection of Antibiotics for Respiratory Infection

YU Fengjiao, TAO Xiaonan (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT** The irrational use of drugs in China is still serious. Moreover, the abuse of antibiotics is a prominent problem, and the usage of antibiotics is far exceeding the standard established by WHO, which is no more than 40 DDD (daily drug dose, DDD) per 100 people per day. Respiratory infection is one of the common clinical diseases and one of major complications. The use of antibiotics is essential for respiratory diseases. In order to promote the safe, effective and economical use of antibiotics and to avoid bacterial resistance, it is very important to standardize the anti-infective treatment for respiratory infections and systemic infections. This article summarizes the selection strategies and experience of the "six appropriate" use of antibiotics in respiratory infections for reference.

**KEY WORDS** Antibiotics; Respiratory infection; Rational drug use