

甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减的急性毒性实验对小鼠肝肾功能的影 响

柳海艳¹, 王茜², 钟赣生¹, 李怡文¹, 刘佳¹, 欧丽娜¹, 刘云翔¹, 高原¹, 陈绍红¹

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029
2. 河北医科大学中医学院, 石家庄 050091

摘要 通过检测急性毒性实验中, 含甘遂甘草反药组合的甘遂半夏汤及其拆方各组中, 未死亡小鼠的肝功能和肾功能的情况, 以期 为急性毒性实验的结果提供相关依据。将 18~20g 的昆明小鼠随机分为空白组、甘遂半夏汤组、甘遂半夏汤去炙甘草组、甘遂半夏 汤去醋甘遂组、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组、炙甘草组、醋甘遂组、炙甘草配醋甘遂组, 每个给药组以 1:0.85 的比例稀释为 5 个 剂量组, 空白组灌胃蒸馏水, 其余各组灌胃给药, 连续给药 28d, 摘除未死亡小鼠的眼球取血, 离心, 检测血清中的丙氨酸氨基转移 酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(CRE)、尿素氮(BUN)水平。AST 结果显示, 与空白组相比, 甘遂 半夏汤组 1、2 和 3, 甘遂半夏汤去醋甘遂组 2、3 和 5, 甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4, 炙甘草组 2、3、4 和 5, 醋甘遂组 1、3、4 和 5, 炙甘草配醋甘遂组 2、3 和 5 血清中 AST 的活性均高于空白组且具有统计学差异。ALT 结果显示, 与空白组比较, 醋甘遂组 4 血 中 ALT 的活性显著高于空白组 ($P < 0.01$), 甘遂半夏汤去炙甘草组 4 低于空白组, 且具有统计学差异 ($P < 0.05$), 炙甘草组 2, 醋甘遂 组 1、3、5, 炙甘草配醋甘遂组 1、2、3 和 5 这 8 组血中 ALT 的活性显著高于空白组且具有统计学差异 ($P < 0.05$), 其余各组血中 ALT 的活性与空白组比较不具有统计学差异 ($P > 0.05$)。ALP 结果显示, 与空白组比较, 各组血中 ALP 的活性与空白组比较不具有 统计学差异。BUN 结果显示, 与空白组比较, 甘遂半夏汤组 5, 甘遂半夏汤去炙甘草组 2、5, 甘遂半夏汤去醋甘遂组 2、3, 甘遂半夏 汤去炙甘草醋甘遂组 1、2, 这 7 组血中 BUN 的含量较空白组显著降低 ($P < 0.01$), 甘遂半夏汤去醋甘遂组 4, 甘遂半夏汤去炙甘草 醋甘遂组 3、5, 醋甘遂组 2 血中 BUN 的含量低于空白组且具有统计学差异 ($P < 0.05$), LD_{50/9} 实验中未死亡小鼠血中 BUN 含量降 低是否属于肾损伤还有待于实验进一步验证。CRE 结果显示与空白组比较, 各组血中 CRE 的含量与空白组比较不具有统计学差 异 ($P > 0.05$)。由此可以看出, LD_{50/9} 实验中, 各组药物对小鼠肝肾功能的影 响主要表现为对肝脏具有一定程度的损伤, 且甘遂甘草 反药组合在复方中应用较二者单独配伍应用对肝脏的损伤减小; LD_{50/9} 实验中, 含甘遂甘草反药组合的复方在一定剂量及给药时间 下表现出对未死亡小鼠肝肾功能的损伤有可能来自于甘遂甘草反药组合。

关键词 甘遂半夏汤; 甘遂甘草反药组合; 急性毒性实验; 肝肾功能

中图分类号 R285.5

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.h2.015

Influence of Acute Toxicity Experiments of Gansuibanxia Decoction with Addition or Subtraction of Gansui and Gancao Anti-drug Combination on Function of Liver and Kidney of Mice

LIU Haiyan¹, WANG Xi², ZHONG Gansheng¹, LI Yiwen¹, LIU Jia¹, OU Lina¹,
LIU Yunxiang¹, GAO Yuan¹, CHEN Shaohong¹

1. College Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
2. School of Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China

收稿日期: 2013-04-24; 修回日期: 2013-07-22

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB505300, 2011CB505306)

作者简介: 柳海艳, 博士研究生, 研究方向为中药配伍禁忌本质, 电子信箱: liuhaiyan521@126.com; 钟赣生(通信作者), 教授, 研究方向为中药配伍 禁忌本质, 电子信箱: zhonggansheng@sohu.com

Abstract By the detection of the liver function and renal function of mice in acute toxicity test that were given Gansuibanxia decoction that adds or subtracts Gansui and Gancao anti-drug combination, we expect that these results provide evidence for acute toxicity experiments. The male Kunming mice of 18–20 g were randomly grouped, including the blank group, the group of Gansuibanxia decoction, the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao removed, the group of Gansuibanxia decoction with Cugansui removed, the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao and Cugansui removed, the group of Zhigancao, the group of Cugansui, the group of compatibility of Zhigancao and Cugansui. Each administration group was divided into five dose groups by diluting to a ratio of 1:0.85. Blank group was given distilled water, the rest groups were given the drugs. The method of administration was maintained for 28 days, then the eyes of the mice that did not die were removed and centrifugated, to detect serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), creatinine (CRE), blood urea nitrogen (BUN) levels. The AST results show that, compared with the blank group, the serum AST activity of the group of Gansuibanxia decoction 1, 2 and 3, the group of Gansuibanxia decoction with Cugansui removed 2, 3 and 5, the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao removed and Cugansui 4, the group of Zhigancao 2, 3, 4 and 5, the group of Cugansui 1, 3, 4 and 5, the group of compatibility of Zhigancao and Cugansui 2, 3 and 5 were higher than the blank group and had statistically difference. The ALT results show that compared with the blank group, the serum ALT activity of the group of Cugansui 4 was higher than the blank group ($P < 0.01$). The serum ALT activity of the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao removed 4 was lower than blank group ($P < 0.05$). The serum ALT activity of the group of Zhigancao 2, the group of Cugansui 1, 3 and 5, the group of compatibility of Zhigancao and Cugansui 1, 2, 3 and 5 were higher than the blank group ($P < 0.05$). The blood ALT activity of the rest groups in comparison with the blank group does not have a statistically significant difference ($P > 0.05$). The ALP results show that the serum ALP activity of all the groups does not have a statistically significant difference compared with the blank group. The BUN results show that compared with the blank group, the serum BUN activity of the group of Gansuibanxia decoction 5, the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao removed 2 and 5, the group of Gansuibanxia decoction with Cugansui removed 2 and 3, the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao and Cugansui removed 1 and 2 were lower than the blank group ($P < 0.01$). The serum BUN activity of the group of Gansuibanxia decoction with Cugansui removed 4, the group of Gansuibanxia decoction with Zhigancao and Cugansui removed 3 and 5, the group of Cugansui 2 were lower than the blank group ($P < 0.05$). BUN decreased in the blood of mice that did not die in the experiment of LD_{50} , and it is a kidney injury has yet to be further experimentally verified. The CRE results show that all of the blood CRE content in comparison with the blank group did not have a statistically significant difference ($P > 0.05$). It can be seen that in the experiment of LD_{50} , each group of drugs on the liver and kidney of mice mainly has a certain degree of damage to the liver, and the liver injury of anti-drug combination of the Gansui and Gancao application in the compound compared with two separate application is decreased. In the LD_{50} experiments, the compound containing anti-drug combination of Gansui and Gancao in a certain dose and time of administration showed a certain liver damage of not died mice may come from the anti-drug combination of Gansui and Gancao.

Keywords Gansuibanxia decoction; anti-drug combination of Gansui and Gancao; acute toxicity test; liver and kidney function

甘遂半夏汤,首载于《金匱要略·痰饮咳嗽》篇,由甘遂、甘草、白芍、半夏和蜂蜜组成。用于治疗留饮欲去之证。在现代,方中含有甘遂甘草反药组合,属于中医“十八反”的范围,后世一些医家认为其相反相激,进而对相关疾病起到治疗作用,笔者所在课题组前期已经对2010版《中国药典》、《卫生部药品标准中药中药成方制剂》、《药典临床用药须知·中药卷》(2005年版)及《国家基本药物中成药制剂品种目录》(2004年版)中应用反药的情况进行了相关统计分析,其中有反药同用的情况^[1-4]。而另一些医家认为,反药合用会产生毒性,不宜同用。反药同用在特定的病理模型下是产生毒性还是起到治疗作用有待于进一步探讨,因此本课题从临床应用的角度考察含甘遂甘草反药组合的甘遂半夏汤对特定病理模型即恶性腹水模型大鼠的影响,以期甘遂甘草反药组合能否同用提供相关依据。

本课题前期已经对甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加

减应用进行了急性毒性实验研究^[5],认为甘遂甘草反药组合在复方中应用其 LD_{50} 值较二者单独配伍应用有升高趋势,复方中的其他药物可能具有降低甘遂甘草反药组合单独配伍 LD_{50} 值的作用。因此,本研究在前期含甘遂甘草反药组合的甘遂半夏汤及其拆方急毒实验的基础上,于给药28d后摘取急毒实验中未死亡小鼠的眼球取血,离心,检测血清中肝功能及肾功能相关指标,以期急性毒性实验的结果提供相关依据。

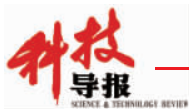
1 材料与方

1.1 实验动物

昆明种小鼠,SPF级,体重18–20g,雌雄各半。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2006–0009。

1.2 实验药物

法半夏(贵州长顺):由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批



号:100701。天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb) Breit 的块茎,经甘草和石灰炮制的炮制品。

白芍(浙江磐安):由磐安科信中药材生产促进中心提供,自行浸泡、切片、烘干制备实验所需饮片。毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall 的根。

醋甘遂:由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批号:120301,大戟科植物甘遂 *Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang 的干燥块根。

炙甘草:由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批号:120201,豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.干燥根和根茎。

以上药物均经过北京中医药大学实验师李伟鉴定。

1.3 药物制备

1.3.1 甘遂半夏汤的制备

甘遂半夏汤处方:甘遂 1.5g(研末)、法半夏 9g、白芍 15g、炙甘草 10g、蜂蜜 15g。

将炙甘草、法半夏、白芍混合加水煎煮 2 次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 1.68g 生药/mL,4℃冷藏。使用时按处方配比将相应剂量的醋甘遂粉末加入浓缩浸膏中,加入适量蒸馏水稀释至 1.44g 生药/mL(以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准)。然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即甘遂半夏汤组 1、2、3、4、5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.2 醋甘遂的制备

将醋甘遂饮片用 DFT-100 手提式高速中药粉碎机粉碎,先过 80 目筛,再过 120 目筛,得醋甘遂粉末备用。使用时用蒸馏水配制为 0.25g 生药/mL 的药液,然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即醋甘遂组 1、2、3、4、5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.3 炙甘草煎液的制备

炙甘草加水煎煮 2 次,将煎液浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得炙甘草浸膏浓度为 2g 生药/mL,临用前用蒸馏水以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即炙甘草组 1、2、3、4、5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.4 炙甘草配醋甘遂混合液的制备

使用时取炙甘草浸膏,按药典剂量配伍,每 10g 炙甘草加醋甘遂粉末 1.5g 计算,称取与所取浸膏相应重量的醋甘遂粉末加入到浸膏中,制成需要浓度的药液,炙甘草与醋甘遂配伍后的药液 1.15g 生药/mL,然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即炙甘草配醋甘遂组 1、2、3、4、5,给予小鼠灌胃。

1.3.5 甘遂半夏汤去炙甘草药液的制备

将法半夏、白芍混合加水煎煮 2 次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 1.54g 生药/mL,4℃冷藏。使用时按处方配比将相应剂量的醋甘遂粉末加入浓缩浸膏中,加入适量蒸馏水稀释至 1.52g 生药/mL(以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准)。然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即甘遂半夏汤去炙甘草组 1、2、3、4、5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.6 甘遂半夏汤去醋甘遂药液的制备

将炙甘草、法半夏、白芍混合加水煎煮 2 次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 1.97g 生药/mL(以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准),4℃冷藏。然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即甘遂半夏汤去醋甘遂组 1、2、3、4、5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.7 甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂药液的制备

将法半夏、白芍混合加水煎煮 2 次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 2g 生药/mL(以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准),4℃冷藏。然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2、3、4、5,分别给予小鼠灌胃。

1.4 实验方法

取体重为 18~20g 的昆明种小鼠 504 只,适应性喂养 3d 后,按体重随机分组:除空白组外,各给药组根据预实验结果,每个给药组以 1:0.85 的比例稀释分为 5 个剂量组,即甘遂半夏汤组 1~5,甘遂半夏汤去炙甘草组 1~5,甘遂半夏汤去醋甘遂组 1~5,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1~5,炙甘草组 1~5,醋甘遂组 1~5,炙甘草配醋甘遂组 1~5,共 36 组,每组 14 只,雌雄各半。给试验小鼠进行灌胃给药,给药体积 0.4mL/10g,每天固定时间点(AM8:00~AM9:00)给药 1 次。给药期间观察试验动物死亡数,给药 28d,观察试验组累计发生一半动物死亡时的天数,计算 $LD_{50(n)}$,末次给药后,晚上 8:00 禁食,第 2 天摘眼球取血,分离血清,放入 -80℃ 冰箱,待检测相关指标。

1.5 实验试剂

丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒(ALT):北京利德曼生化股份有限公司,批号:207192G;天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒(AST):北京利德曼生化股份有限公司,批号:207251G;碱性磷酸酶测定试剂盒(ALP):北京利德曼生化股份有限公司,批号:207071F;肌酐测定试剂盒(CRE):北京利德曼生化股份有限公司,批号:112261K;尿素测定试剂盒(BUN):北京利德曼生化股份有限公司,批号:206151F。

1.6 主要实验仪器

台式高速冷冻离心机(TGL-16A,长沙平凡仪器仪表有限公司),全自动生化仪(CX4,美国贝克曼库尔特公司)。

1.7 观察指标

逐日观察动物饮食、外观、行为、分泌物、排泄物等中毒反应(中毒反应的症状、严重程度、起始时间、持续时间、是否可逆)等。每 7 日称重 1 次。对濒死应及时进行大体解剖,分析死亡原因。

所有小鼠于第 29 天摘眼球取血。取新鲜血液,用高速冷冻离心机 3000r/min,离心 10min,分离血清。用全自动生化分析仪测定血清 ALT、AST、ALP 活性和 CRE、BUN 的含量。

1.8 统计方法

采用 SPSS11.5 软件进行数据处理,计量资料多组比较采用方差分析,方差齐选用 LSD,方差不齐选用 Dunnett T3;以

$P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠肝脏功能的影响

由表 1 可以看出,与空白组相比,甘遂半夏汤组 1 和 2,

甘遂半夏汤去醋甘遂组 2,3 和 5, 甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4,炙甘草组 3 和 5,醋甘遂组 4 和 5,炙甘草配醋甘遂组 2 和 3, 这 12 组血清中 AST 活性显著升高且具有显著差异 ($P < 0.01$),甘遂半夏汤组 3,炙甘草组 2,炙甘草组 4,醋甘遂组 1 和 3, 炙甘草配醋甘遂组 5 血清中 AST 高于空白组且具有统计学差异 ($P < 0.05$),其余各组与空白组相比不具有统计

表 1 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 AST 活性的影响
Table 1 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on AST activity of the mice in acute toxicity experiments

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数 <i>n</i>	AST 活性/(U·L ⁻¹)
空白组	0	13	113.15±21.44
甘遂半夏汤组 1	57.60	3	161.00±47.13**
甘遂半夏汤组 2	48.96	10	145.50±25.71**
甘遂半夏汤组 3	41.62	10	132.90±20.06*
甘遂半夏汤组 4	35.37	10	122.90±21.76#
甘遂半夏汤组 5	30.07	10	126.00±25.48#Δ
甘遂半夏汤去炙甘草组 1	60.87	10	122.20±20.23#Δ
甘遂半夏汤去炙甘草组 2	51.68	7	107.29±17.39##ΔΔ
甘遂半夏汤去炙甘草组 3	43.93	7	111.43±12.26##ΔΔ
甘遂半夏汤去炙甘草组 4	37.34	8	115.63±12.78##ΔΔ
甘遂半夏汤去炙甘草组 5	31.74	10	124.10±20.62#Δ
甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	78.80	9	129.33±24.15#
甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	66.98	9	140.44±28.08**
甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	56.93	10	146.10±25.61**☆
甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	48.39	9	123.11±21.26#Δ
甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	41.13	9	151.00±38.33**☆☆
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	80.00	10	107.40±22.38##ΔΔ
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	68.00	10	115.50±25.10##ΔΔ
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	57.80	10	110.80±18.26##ΔΔ
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	49.13	7	169.14±36.01**ΔΔ☆☆
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	41.76	8	116.88±18.99##ΔΔ
炙甘草组 1	68.00	—	—
炙甘草组 2	57.80	5	143.40±11.17*
炙甘草组 3	49.13	6	146.50±20.34**
炙甘草组 4	41.76	5	139.60±9.29*
炙甘草组 5	35.50	7	142.86±22.87**
醋甘遂组 1	10.00	10	135.80±21.46*
醋甘遂组 2	8.50	10	120.30±21.63##Δ
醋甘遂组 3	7.23	10	132.40±22.28*
醋甘遂组 4	6.14	10	138.60±14.21**
醋甘遂组 5	5.22	10	138.90±21.30**
炙甘草配醋甘遂组 1	46.00	10	129.80±16.48#
炙甘草配醋甘遂组 2	39.10	10	146.60±27.51**☆☆
炙甘草配醋甘遂组 3	33.24	9	140.00±36.01**
炙甘草配醋甘遂组 4	28.25	10	132.10±13.69
炙甘草配醋甘遂组 5	24.01	9	134.44±23.08*

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与甘遂半夏汤组 1 比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与甘遂半夏汤组 2 比较,Δ $P < 0.05$,ΔΔ $P < 0.01$;与甘遂半夏汤组 3 比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与甘遂半夏汤组 4 比较,☆ $P < 0.05$,☆☆ $P < 0.01$;与甘遂半夏汤组 5 比较,★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$ 。下同。

Notes: Comparing with the blank group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Comparing with Gansuibanxia decoction group 1, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Comparing with Gansuibanxia decoction group 2, Δ $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$; Comparing with Gansuibanxia decoction group 3, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$; Comparing with Gansuibanxia decoction group 4, ☆ $P < 0.05$, ☆☆ $P < 0.01$. Comparing with Gansuibanxia decoction group 5, ★ $P < 0.05$, ★★ $P < 0.01$. The same as below.



学差异 ($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 1 比较,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、3、4,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2、3 和 5,醋甘遂组 2 这 8 组显著低于甘遂半夏汤组 1 ($P<0.01$),甘遂半夏汤组 4 和 5,甘遂半夏汤去炙甘草组 1 和 5,甘遂半夏汤去醋甘遂组 1 和 4,低于甘遂半夏汤组 1 且具有统计学差异 ($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 1 比较不具有统计学差异 ($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 2 比较,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、3 和 4,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2、3 和 5 这 7 组显著低于甘遂半夏汤组 2 ($P<0.01$),甘遂半夏汤组 5,甘遂半夏汤去炙甘草组 1 和 5,甘遂半夏汤去醋甘遂组 4,醋甘遂组 2 这 5 组血清中 AST 的活性低于甘遂半夏汤组 1,且具有统计学差异 ($P<0.05$)。其余各组与甘遂半夏汤组 2 比较不具有统计学差异 ($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 3 比较,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4 显著高于甘遂半夏汤组 3 ($P<0.01$),甘遂半夏汤去炙甘草组

2,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1 和 3 低于甘遂半夏汤组 3,且具有统计学差异 ($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 3 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 4 比较,甘遂半夏汤去醋甘遂组 5,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4 血中 AST 的活性显著高于甘遂半夏汤组 4 ($P<0.01$),甘遂半夏汤去醋甘遂组 3,炙甘草配醋甘遂组 2 血中 AST 的活性高于甘遂半夏汤组 4 且具有统计学差异 ($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 4 比较不具有统计学差异 ($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 5 比较,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4 血中 AST 的活性显著高于甘遂半夏汤组 5 ($P<0.01$),甘遂半夏汤去醋甘遂组 5,炙甘草配醋甘遂组 2 高于甘遂半夏汤组 5,且具有统计学差异 ($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 5 比较不具有统计学差异 ($P>0.05$)。

由表 2 可以看出,与空白组比较,醋甘遂组 4 血中 ALT 活性显著高于空白组 ($P<0.01$),甘遂半夏汤去炙甘草组 4 低

表 2 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 ALT 活性的影响

Table 2 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on ALT activity of the mice in acute toxicity experiments

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数(n)	ALT 活性/(U·L ⁻¹)
空白组	0	13	71.77±14.05
甘遂半夏汤组 1	57.60	3	82.33±21.13
甘遂半夏汤组 2	48.96	10	78.30±16.64
甘遂半夏汤组 3	41.62	10	78.40±19.28
甘遂半夏汤组 4	35.37	10	72.30±10.45
甘遂半夏汤组 5	30.07	10	68.90±10.89
甘遂半夏汤去炙甘草组 1	60.87	10	66.80±6.84
甘遂半夏汤去炙甘草组 2	51.68	7	60.00±7.09 ^{#△△▲▲}
甘遂半夏汤去炙甘草组 3	43.93	7	62.86±9.28 ^{#▲▲}
甘遂半夏汤去炙甘草组 4	37.34	8	59.25±6.84 ^{#△△▲▲☆}
甘遂半夏汤去炙甘草组 5	31.74	10	68.50±10.77
甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	78.80	9	70.00±15.27
甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	66.98	10	72.40±16.96
甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	56.93	9	76.00±10.12
甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	48.39	9	74.22±17.32
甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	41.13	8	78.38±12.59
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	80.00	10	64.20±11.09 ^{#▲▲}
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	68.00	10	65.50±14.70 ^{▲▲}
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	57.80	10	66.40±9.24 ^{▲▲}
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	49.13	8	82.13±8.74 [*]
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	41.76	8	66.38±12.69
炙甘草组 1	68.00	—	—
炙甘草组 2	57.80	5	86.40±10.45 [*]
炙甘草组 3	49.13	6	81.67±8.45
炙甘草组 4	41.76	5	81.80±3.11
炙甘草组 5	35.50	8	77.38±4.98
醋甘遂组 1	10.00	10	85.60±12.65 ^{**}
醋甘遂组 2	8.50	10	80.20±16.06
醋甘遂组 3	7.23	10	84.00±12.26 ^{**}

表 2 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 ALT 活性的影响 (续)
Table 2 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on ALT activity of the mice in acute toxicity experiments (Continued)

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数(n)	ALT 活性/(U·L ⁻¹)
醋甘遂组 4	6.14	10	86.20±7.91 ^{***}
醋甘遂组 5	5.22	10	85.40±18.39 ^{**}
炙甘草配醋甘遂组 1	46.00	10	84.00±5.94 ^{**}
炙甘草配醋甘遂组 2	39.10	10	83.90±25.23 [*]
炙甘草配醋甘遂组 3	33.24	9	84.67±15.64 ^{**}
炙甘草配醋甘遂组 4	28.25	9	82.67±10.34 [*]
炙甘草配醋甘遂组 5	24.01	9	84.56±12.20 ^{**}

于空白组,且具有统计学差异($P<0.05$),炙甘草组 2,醋甘遂组 1、3、5,炙甘草配醋甘遂组 1、2、3 和 5 这 8 组血中 ALT 活性显著高于空白组且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组血中 ALT 的活性与空白组比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 1 比较,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、3、4,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1 血中 ALT 活性低于甘遂半夏汤组 1,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、3、4,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1 血中 ALT 活性低于甘遂半夏汤组 1,且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组血中 ALT 活性与甘遂半夏汤组 1 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 2 比较,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、4 血中 ALT 的活性显著低于甘遂半夏汤组 2($P<0.01$),甘遂半夏汤去炙甘草组 3,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2、3 血中 ALT 活性显著低于甘遂半夏汤组 2,且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 2 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 3 比较,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、4 血中 ALT 活性显著低于甘遂半夏汤组 3($P<0.01$),甘遂半夏汤

去炙甘草组 3,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2、3,这 4 组血中 ALT 活性低于甘遂半夏汤组 3,且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 3 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 4 比较,甘遂半夏汤去炙甘草组 4,血中 ALT 的活性低于甘遂半夏汤组 4,且具有统计学差异($P<0.05$),醋甘遂组 1、3、4、5,炙甘草配醋甘遂组 1、3、5 这 7 组血中 ALT 活性高于甘遂半夏汤组 4,且具有统计学差异($P<0.05$)。其余各组与甘遂半夏汤组 4 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 5 比较,醋甘遂组 1、4、5,炙甘草配醋甘遂组 3 这 4 组血中 ALT 含量显著高于甘遂半夏汤组 5 ($P<0.01$),甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4,炙甘草组 2,醋甘遂组 3,炙甘草配醋甘遂组 1、2、4、5 这 7 组血中 ALT 活性高于甘遂半夏汤组 5,且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 5 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

由表 3 可以看出,与空白组比较,各组血中 ALP 的活性与空白组比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

表 3 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 ALP 活性的影响
Table 3 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on ALP activity of mice in the acute toxicity experiments

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数(n)	ALP 活性/(U·L ⁻¹)
空白组	0	14	114.43±35.46
甘遂半夏汤组 1	57.60	3	141.33±35.35
甘遂半夏汤组 2	48.96	10	137.30±36.60
甘遂半夏汤组 3	41.62	10	124.00±28.77
甘遂半夏汤组 4	35.37	10	98.80±25.07
甘遂半夏汤组 5	30.07	10	109.90±29.00
甘遂半夏汤去炙甘草组 1	60.87	10	117.33±22.49
甘遂半夏汤去炙甘草组 2	51.68	7	97.29±24.94
甘遂半夏汤去炙甘草组 3	43.93	7	124.00±42.63
甘遂半夏汤去炙甘草组 4	37.34	8	111.00±35.24
甘遂半夏汤去炙甘草组 5	31.74	10	103.60±23.22
甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	78.80	10	96.30±36.69
甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	66.98	10	94.00±24.26

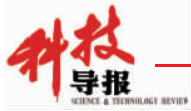


表3 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 ALP 活性的影响(续)
Table 3 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on ALP activity of mice in the acute toxicity experiments (Continued)

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数(n)	ALP 活性/(U·L ⁻¹)
甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	56.93	10	132.20±36.97
甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	48.39	9	107.56±44.94
甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	41.13	9	71.00±11.21 ^{△△}
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	80.00	10	99.70±42.73
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	68.00	10	90.20±13.10
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	57.80	10	91.40±25.17
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	49.13	8	91.25±21.03
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	41.76	8	118.00±39.03
炙甘草组 1	68.00	—	—
炙甘草组 2	57.80	5	106.20±19.92
炙甘草组 3	49.13	6	103.17±24.38
炙甘草组 4	41.76	5	123.20±16.19
炙甘草组 5	35.50	8	121.75±18.08
醋甘遂组 1	10.00	10	114.80±35.11
醋甘遂组 2	8.50	10	88.40±27.32
醋甘遂组 3	7.23	10	116.90±35.43
醋甘遂组 4	6.14	10	122.70±38.94
醋甘遂组 5	5.22	10	126.70±29.72
炙甘草配醋甘遂组 1	46.00	10	97.50±23.16
炙甘草配醋甘遂组 2	39.10	10	115.40±29.33
炙甘草配醋甘遂组 3	33.24	10	109.20±27.79
炙甘草配醋甘遂组 4	28.25	10	111.67±31.92
炙甘草配醋甘遂组 5	24.01	10	112.60±21.97

与甘遂半夏汤组 1 比较,各组血中 ALP 活性不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 2 比较,甘遂半夏汤去醋甘遂组 5 血中 ALP 活性低于甘遂半夏汤组 2,且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 2 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 3 比较,甘遂半夏汤去醋甘遂组 5 血中 ALP 活性低于甘遂半夏汤组 3,且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组与甘遂半夏汤组 3 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 4 比较,各组血中 ALP 活性不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 5 比较,各组血中 ALP 活性不具有统计学差异($P>0.05$)。

2.2 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠肾脏功能的影响

由表 4 可以看出,与空白组比较,甘遂半夏汤组 5,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、5,甘遂半夏汤去醋甘遂组 2、3,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2,这 7 组血中 BUN 的含量较空白

组显著降低($P<0.01$),甘遂半夏汤去醋甘遂组 4,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3、5,醋甘遂组 2 血中 BUN 的含量低于空白组且具有统计学差异($P<0.05$)。

与甘遂半夏汤组 1 比较,各组血中 BUN 含量不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 2 比较,甘遂半夏汤去醋甘遂组 3,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2,这两组血中 BUN 的含量低于甘遂半夏汤组 2 且具有统计学差异($P<0.05$),炙甘草组 2,醋甘遂组 1,这两组血中 BUN 的含量高于甘遂半夏汤组 2 且具有统计学差异($P<0.05$),其余各组血中 BUN 的含量与甘遂半夏汤组 2 比较不具有统计学差异($P>0.05$)。

与甘遂半夏汤组 3 比较,甘遂半夏汤组 5,甘遂半夏汤去炙甘草组 2、5,甘遂半夏汤去醋甘遂组 2、3,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2,这 7 组选中 BUN 含量显著低于甘遂半夏汤组 3($P<0.01$);甘遂半夏汤去醋甘遂组 4,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5 这两组血中 BUN 含量低于甘遂半夏汤组 3 且具有统计学差异($P<0.05$)。

与甘遂半夏汤组 4 比较,甘遂半夏汤去醋甘遂组 3,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2,这两组血中 BUN 含量显著低于

表 4 甘遂半夏汤及其拆方各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 BUN 含量的影响
Table 4 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on BUN content of the mice in acute toxicity experiments

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数(n)	BUN 含量/(mmol·L ⁻¹)
空白组	0	14	6.34±0.93
甘遂半夏汤组 1	57.60	3	5.77±0.62
甘遂半夏汤组 2	48.96	10	5.81±0.54
甘遂半夏汤组 3	41.62	10	6.36±1.35
甘遂半夏汤组 4	35.37	10	6.05±0.82
甘遂半夏汤组 5	30.07	10	5.34±0.87 ^{***▲}
甘遂半夏汤去炙甘草组 1	60.87	10	6.04±0.72
甘遂半夏汤去炙甘草组 2	51.68	7	5.23±0.77 ^{**▲▲}
甘遂半夏汤去炙甘草组 3	43.93	7	5.76±0.33
甘遂半夏汤去炙甘草组 4	37.34	8	6.04±1.00
甘遂半夏汤去炙甘草组 5	31.74	10	5.06±0.65 ^{**▲▲*}
甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	78.80	10	5.75±0.70
甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	66.98	10	5.27±0.57 ^{**▲▲*}
甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	56.93	10	5.04±0.88 ^{**▲▲**}
甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	48.39	9	5.54±0.96 [▲]
甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	41.13	9	5.90±0.88
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	80.00	10	5.20±0.75 ^{**▲▲*}
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	68.00	10	5.01±0.72 ^{**▲▲**}
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	57.80	10	5.62±0.67 [°]
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	49.13	8	5.81±0.80
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	41.76	8	5.43±1.04 [▲]
炙甘草组 1	68.00	1	—
炙甘草组 2	57.80	5	6.85±1.67 ^{▲**}
炙甘草组 3	49.13	6	6.15±0.75
炙甘草组 4	41.76	5	6.43±1.33 [*]
炙甘草组 5	35.50	8	6.35±0.70 [*]
醋甘遂组 1	10.00	10	6.79±0.87 ^{▲**}
醋甘遂组 2	8.50	10	5.62±0.59 [°]
醋甘遂组 3	7.23	10	6.42±0.74 ^{**}
醋甘遂组 4	6.14	10	6.51±1.01 ^{**}
醋甘遂组 5	5.22	10	6.52±0.99 ^{**}
炙甘草配醋甘遂组 1	46.00	10	6.26±0.89 [*]
炙甘草配醋甘遂组 2	39.10	10	6.05±0.63
炙甘草配醋甘遂组 3	33.24	10	5.92±0.77
炙甘草配醋甘遂组 4	28.25	10	6.28±1.23
炙甘草配醋甘遂组 5	24.01	10	5.98±1.01

甘遂半夏汤组 4 ($P < 0.01$), 甘遂半夏汤去炙甘草组 5, 甘遂半夏汤去醋甘遂组 2, 甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1 血中 BUN 含量低于甘遂半夏汤组 4 且具有统计学差异 ($P < 0.05$), 其余各组血中 BUN 含量与甘遂半夏汤组 4 比较不具有统计学差异 ($P > 0.05$)。

与甘遂半夏汤组 5 比较, 炙甘草组 2, 醋甘遂组 1, 3, 4, 5, 这 4 组血中 BUN 含量显著高于甘遂半夏汤组 5 ($P < 0.01$), 炙

甘草组 4、5, 炙甘草配醋甘遂组 1, 这 3 组血中 BUN 含量高于甘遂半夏汤组 5 且具有统计学差异 ($P < 0.05$), 其余各组血中 BUN 含量与甘遂半夏汤组 5 比较不具有统计学差异 ($P > 0.05$)。

由表 5 可以看出, 与空白组比较, 各组血中 CRE 含量与空白组比较都不具有统计学差异 ($P > 0.05$)。



表 5 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各组药物对急毒实验中未死亡小鼠血清中 CRE 含量的影响
Table 5 Influence of euphorbia pinellia decoction with addition or subtraction of euphorbia licorice anti-drug combination on CRE content of the mice in acute toxicity experiments

分组	剂量/(g·kg ⁻¹)	小鼠数(<i>n</i>)	CRE 含量/(μmol·L ⁻¹)
空白组	0	12	45.99±22.76
甘遂半夏汤组 1	57.60	3	22.91±12.88
甘遂半夏汤组 2	48.96	8	28.32±7.58
甘遂半夏汤组 3	41.62	10	46.95±22.25
甘遂半夏汤组 4	35.37	8	40.41±11.93
甘遂半夏汤组 5	30.07	10	45.75±20.40
甘遂半夏汤去炙甘草组 1	60.87	9	52.06±27.79
甘遂半夏汤去炙甘草组 2	51.68	7	72.93±45.82
甘遂半夏汤去炙甘草组 3	43.93	6	35.02±2.49
甘遂半夏汤去炙甘草组 4	37.34	8	78.59±61.80
甘遂半夏汤去炙甘草组 5	31.74	9	49.11±22.76
甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	78.80	9	27.68±11.46
甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	66.98	9	20.32±11.32
甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	56.93	8	29.14±5.29
甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	48.39	9	30.41±14.40
甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	41.13	9	35.34±9.00
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	80.00	10	39.10±13.16
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	68.00	10	36.03±8.64
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	57.80	7	33.50±2.67
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	49.13	7	36.47±11.77
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	41.76	6	34.33±7.73
炙甘草组 1	68.00	—	—
炙甘草组 2	57.80	5	33.35±13.17
炙甘草组 3	49.13	6	58.90±32.52
炙甘草组 4	41.76	5	99.48±62.38
炙甘草组 5	35.50	8	79.11±52.97
醋甘遂组 1	10.00	9	43.52±16.04
醋甘遂组 2	8.50	8	35.14±15.70
醋甘遂组 3	7.23	8	49.54±16.76
醋甘遂组 4	6.14	10	64.32±37.50
醋甘遂组 5	5.22	9	45.89±14.76
炙甘草配醋甘遂组 1	46.00	10	80.09±48.21
炙甘草配醋甘遂组 2	39.10	9	44.54±6.56
炙甘草配醋甘遂组 3	33.24	10	85.96±67.37
炙甘草配醋甘遂组 4	28.25	7	72.56±31.28
炙甘草配醋甘遂组 5	24.01	8	63.40±21.96

3 讨论

酶是细胞内具有生物活性的一种物质,是生物体内物质代谢的催化剂,而肝脏内存在多种酶类,当肝脏受到损伤,导致肝细胞损伤、坏死或者细胞膜通透性增加时,这些酶类就会释放入血,因此检测血中各种酶类活性的变化,可以反映肝损伤的程度。反映肝脏功能的酶类主要包括 ALT 和 AST。有研究显示,ALT 主要存在于肝细胞的细胞浆内,AST 主要存在于肝细胞的细胞浆和线粒体内^[9]。有研究显示,AST 有两种同工酶 ASTm 和 ASTs,ASTm 存在于肝细胞线粒体内占 80%,

而 ASTs 位于细胞浆基质内,占 20%,如肝损伤只影响到细胞膜的通透性,使其通透性增加时,就会导致细胞浆基质内的 ASTs 和 ALT 释放入血,此时血中以 ALT 活性升高为主;当肝损伤较重时,影响到肝细胞内的线粒体,使线粒体肿胀破坏时,ASTm 就会释放入血,此时血清 AST 升高幅度较 ALT 大^[6]。通过本实验的结果可以看出,AST 升高较 ALT 明显,因此说明药物对肝损伤的程度较重。

本实验中,AST 的结果显示与空白组相比,甘遂半夏汤组 1、2 和 3,甘遂半夏汤去醋甘遂组 2、3 和 5,甘遂半夏汤去炙

甘草醋甘遂组 4, 炙甘草组 2、3、4 和 5, 醋甘遂组 1、3、4 和 5, 炙甘草配醋甘遂组 2、3 和 5 血清中 AST 的活性均高于空白组且具有统计学差异。而甘遂半夏汤去炙甘草的 5 个剂量组血中 AST 的活性与空白组相比均不具有统计学差异、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂的 5 个剂量组有 1 个剂量组血中 AST 的活性高于空白组且具有统计学差异、甘遂半夏汤去醋甘遂的 5 个剂量组有 3 个剂量组血中 AST 活性高于空白组且具有统计学差异、甘遂半夏汤的 5 个剂量组有 3 个剂量组血中 AST 活性高于空白组且具有统计学差异; 而炙甘草组中炙甘草组 1 由于死亡量较大, 不够统计量, 因此未能显示出 AST 的活性值, 其余 4 个剂量组血中 AST 的活性均高于空白组且具有统计学差异、醋甘遂的 5 个剂量组中有 4 个剂量组血中 AST 的活性高于空白组且具有统计学差异、炙甘草配醋甘遂的 5 个剂量组有 3 个剂量组血中 AST 的活性高于空白组且具有统计学差异。从以上分析可以看出, 单味醋甘遂、单味炙甘草及醋甘遂炙甘草配伍在一定的剂量下对 LD_{50} 实验中的小鼠肝肾功能具有一定的损害作用, 而甘遂半夏汤组, 甘遂半夏汤去炙甘草 (含醋甘遂), 甘遂半夏汤去醋甘遂 (含炙甘草) 的 5 个剂量组血中 AST 活性较空白组升高的组数减少, 由此说明, 甘遂甘草及其配伍放到复方中应用可在一定程度上降低 LD_{50} 实验中小鼠肝功能的损害。

ALT 结果显示, 炙甘草配醋甘遂的 5 个剂量组中有 4 个剂量组血中 ALT 活性高于空白组且具有统计学差异, 醋甘遂的 5 个剂量组中有 4 个剂量组血中 ALT 活性高于空白组且具有统计学差异, 炙甘草的 5 个剂量组中炙甘草组 1 由于死亡量较大, 不够统计量, 因此未能显示出 ALT 活性值, 其余 4 个剂量组中有 1 个剂量组血中 ALT 活性均高于空白组且具有统计学差异, 而甘遂半夏汤的 5 个剂量组、甘遂半夏汤去炙甘草的 5 个剂量组、甘遂半夏汤去醋甘遂的 5 个剂量组、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂的 5 个剂量组血中 ALT 的活性与空白组比较均不具有统计学差异, 由此进一步说明, 单味醋甘遂、炙甘草及其配伍应用对肝功能的损伤较其在复方中应用大。

ALP 是一组同工酶, 以肝源性和骨源性最多, 当肝内出现占位性病变或胆汁淤积时会导致血清中碱性磷酸酶升高, 但也会出现血清中 ALP 升高不如转氨酶那样明显的时候, 可能原因如下: 一方面肝中的 ALP 浓度仅比血清中高 5~10 倍, 明显低于肝中转氨酶与血清中转氨酶的梯度; 另一方面, 肝中的碱性磷酸酶与脂膜结合, 不像转氨酶那样游离存在, 因此不易释放入血; 还有肝中的 ALP 主要位于胆管区, 距离肝窦较远, 因此即使肝损伤使 ALP 成为游离状态, 也会导致其大量进入胆汁, 而进入血中的会大量减少^[7]。本实验中各给药组血中 ALP 的活性与空白组比较均无统计学差异, 其原因可能如上述文献所述。

BUN 是血浆蛋白氮以外的含氮化合物的一种。在正常情况下, 血中 BUN 主要是经肾小球滤过而随尿排出的, 当肾小球滤过功能减退时, 血中的 BUN 浓度升高, 所以测定血中 BUN 含量可估计肾小球滤过功能^[8]。CRE 是体内代谢过程中产生的废物, 主要从肾小球滤过, 经过尿液排出体外。本实验

中的结果显示, 与空白组比较, 甘遂半夏汤组 5, 甘遂半夏汤去炙甘草组 2、5, 甘遂半夏汤去醋甘遂组 2、3、4, 甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1、2、3、5, 醋甘遂组 2, 血中 BUN 的含量较空白组降低且具有统计学差异, 其他组与空白组相比不具有统计学差异, 其降低是否属于肾功能损害还有待于进一步实验验证。各组血中 CRE 含量与空白组比较不具有统计学差异。综合本实验血中 BUN 和 CRE 的结果可以看出, 各组药物对肾脏未造成明显的损伤。

4 结论

对急毒实验中未死亡小鼠肝功、肾功相关指标的分析可以看出, 单味醋甘遂、单味炙甘草及其配伍在复方中应用对肝肾功能的影响主要表现为对肝功能有一定程度的损伤, 且甘遂甘草反药组合在复方中应用较其单独配伍使用对肝功能的损害有降低的趋势, 而前期 LD_{50} 实验结果显示, 甘遂甘草反药组合在复方中应用其 LD_{50} 值较二者单独配伍应用有升高趋势, 复方中的其他药物可能具有降低甘遂甘草反药组合单独配伍 LD_{50} 值的作用, 即本实验从另一方面佐证了急性毒性实验 LD_{50} 的结果。

参考文献 (References)

- [1] 王茜, 钟赣生, 刘佳, 等. 卫生部药品标准中药方剂剂中含反药药对成方制剂收载情况与分析[J]. 科技导报, 2011, 29(2): 59-64.
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. Science & Technology Review, 2011, 29(2): 59-64.
- [2] 王茜, 钟赣生, 刘佳, 等. 《药典临床用药须知·中药卷》(2005 年版) 中含反药药对成方制剂收载情况与分析[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(1): 27-30, 72.
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 34(1): 27-30, 72.
- [3] 王茜, 钟赣生, 刘佳, 等. 《国家基本药物中成药制剂品种目录》(2004 年版) 中含反药配伍成方制剂的收载情况及其配伍规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 30(5): 1082-1086.
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 30(5): 1082-1086.
- [4] 刘佳, 钟赣生, 王茜, 等. 2010 年版《中国药典》一部中含十八反十九畏药对的成方制剂收录情况及临床应用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 213-217.
Liu Jia, Zhong Gansheng, Wang Xi, et al. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(4): 213-217.
- [5] 裴小川, 刘月, 罗娜娜, 等. 山楂叶总黄酮对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 承德医学院学报, 2012, 29(3): 323-325.
Pei Xiaochuan, Liu Yue, Luo Nana, et al. Journal of Chengde Medical College, 2012, 29(3): 323-325.
- [6] 刘承武, 潘尚领, 黄龄瑾, 等. 蚊香对小鼠血清 ALT、AST、TBIL 及肝组织的影响[J]. 广西医学, 2009, 31(7): 920-922.
Liu Chengwu, Pan Shangling, Huang Lingjin, et al. Guangxi Medical Journal, 2009, 31(7): 920-922.
- [7] 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 186-187.
Wang Bao'en, Zhang Dingfeng. Modern hepatologists[M]. Beijing: Science Press, 2003: 186-187.
- [8] 陈海蔚, 唐少华. 肾功能不全患者血清六项指标的统计分析 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2009, 6(1): 46-48.
Chen Haiwei, Tang Shaohua. Journal of Hunan Normal University: Medical Sciences Edition, 2009, 6(1): 46-48.

(责任编辑 吴晓丽)