

引用:刘正清,孔卫青,杨华,马金玲,熊映红,王西凤,杜牧,谭泽云,何亚男,张素才,李晶丽. 四磨汤口服液 SD 大鼠长期毒性实验研究[J]. 湖南中医杂志,2020,36(8):163-166,187.

四磨汤口服液 SD 大鼠长期毒性实验研究

刘正清¹,孔卫青²,杨华¹,马金玲²,熊映红¹,王西凤¹,杜牧²,谭泽云¹,何亚男²,张素才²,李晶丽²

(1. 湖南汉森制药股份有限公司,湖南 益阳,413000;

2. 北京昭衍新药研究中心股份有限公司,北京,100176)

[摘要] 目的:观察SD大鼠灌胃四磨汤口服液的长期毒性反应。方法:将120只SD大鼠随机分为四磨汤口服液高、中、低3个剂量组和辅料对照组,连续灌胃给药13周,恢复期4周,观察各组大鼠实验过程中症状发生情况、体质量、血细胞计数[包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)]、血液生化指标[包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、白蛋白/球蛋白(A/G)、直接胆红素(TBil)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)]的变化,并观察停药后各指标的恢复情况。结果:四磨汤口服液高、中、低剂量组实验期间均未出现异常症状。与同期同性别辅料对照组相比,末次给药后次日高剂量组雌性大鼠RBC和HGB指标降低($P < 0.05$),其他指标和时间点差异均无统计学意义($P > 0.05$)。由于RBC和HGB变化幅度较小,均在正常参考值范围内波动,其他红细胞相关指标也未见异常改变,故认为该变化无重要的毒理学意义。各剂量组雄性大鼠血细胞计数指标均未见统计学差异($P > 0.05$)。与同期同性别辅料对照组相比,末次给药后次日,高剂量组雄性大鼠BUN、雌性大鼠Cre降低,雄性大鼠CHO升高;与同期同性别辅料对照组相比,末次给药后次日,中剂量组雄性大鼠CHO升高;恢复期结束后,雄性大鼠TBil升高;与辅料对照组相比,恢复期结束后,雌性动物TG降低;上述指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。以上指标中,CHO、TBil的升高未见明显的剂量-反应关系,且在正常参考值范围内波动,认为无重要的毒理学意义。BUN、Cre、TG的降低无重要的毒理学意义。结论:本实验未见明显不良反应的剂量为45 g/kg,表明四磨汤口服液安全性高。

[关键词] 四磨汤口服液;SD大鼠;长期毒性实验;实验研究

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.08.062

Long-term toxicity of Simo decoction oral solution in Sprague-Dawley rats: An experimental study

LIU Zhengqing¹, KONG Weiqing², YANG Hua¹, MA Jinling², XIONG Yinghong¹,

WANG Xifeng¹, DU Mu², TAN Zeyun¹, HE Yanan², ZHANG Sucui², LI Jingli²

(1. Hunan Hansen Pharmaceutical Co., Ltd., Yiyang 413000, Hunan, China;

2. JOINN Laboratories (Beijing) Inc., Beijing 100176, China)

[Abstract] Objective: To investigate the long-term toxicity of Simo decoction oral solution given by gavage in Sprague-Dawley rats. Methods: A total of 120 Sprague-Dawley rats were randomly divided into high-, middle-, and low-dose Simo decoction oral solution groups and excipient control group. The drugs were given by gavage for 13 consecutive weeks, followed by a recovery stage of 4 weeks. Related symptoms and indices were observed during the experiment, including body weight, blood cell counting [white blood cell count, red blood cell count (RBC), hemoglobin count (HGB), hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, and mean corpuscular hemoglobin concentration], and blood biochemical parameters [alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, albumin/globulin ratio, total bilirubin (TBil), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cre), total cholesterol (CHO), and triglyceride (TG)], and the recovery of these indices after

基金项目:湖南省科技重大专项(2015SK1001)

第一作者:刘正清,男,高级工程师,研究方向:药品研发工作和企业管理

drug withdrawal was also observed. Results: No abnormal symptoms were observed in any group during the experiment. Compared with the female rats in the excipient control group on the next day after last administration, those in the high - dose group had significant reductions in RBC and HGB ($P < 0.05$), but there were no significant differences in other indices at other time points ($P > 0.05$). RBC and HGB fluctuated within the range of normal reference values, and abnormal changes in other indices related to red blood cells were not observed, so the changes in RBC and HGB were considered to have no important toxicological significance. There were no significant differences in blood cell counting parameters between the male rats in these groups ($P > 0.05$). Compared with the male or female rats in the excipient control group on the next day after last administration, the high - dose group had significant reductions in BUN in male rats and Cre in female rats and a significant increase in CHO in male rats ($P < 0.05$); compared with the male or female rats in the excipient control group on the next day after last administration, the middle - dose group had a significant increase in CHO in male rats ($P < 0.05$); after the recovery stage ended, there was an increase in TBil in male rats ($P < 0.05$); compared with the excipient control group after the recovery stage ended, there was a significant reduction in TG in female rats ($P < 0.05$). Among the above indices, the increases in CHO and TBil showed no obvious dose - response relationship, and they fluctuated within the range of normal reference values, which were considered to have no important toxicological significance. The reductions in BUN, Cre, and TG had no important toxicological significance. Conclusion: The dose without obvious adverse reaction is 45 g/kg in this experiment, suggesting that Simo decoction oral solution has good safety.

[**Keywords**] Simo decoction oral solution; Sprague - Dawley rat; long - term toxicity experiment; experimental study

四磨汤口服液成方收录于明代《痘疹金镜录》,由木香、枳壳、乌药、槟榔组成,具有顺气降逆、消积止痛之功效。其临床应用非常广泛,使用人群包括婴幼儿、儿童、成人、老年人、术后患者等各类人群^[1-5],用于婴幼儿乳食内滞证,症见腹胀、腹痛、啼哭不安、厌食纳差、腹泻或便秘;中老年气滞、食积证,症见脘腹胀满、腹痛、便秘;以及腹部手术后促进肠胃功能的恢复^[6-7]。本实验按照现行相关技术指导原则进行四磨汤口服液的 SD 大鼠长期毒性实验研究,进一步为该中成药的安全性提供依据。

1 实验材料

1.1 动物 SPF/VAF 级 SD 大鼠 120 只(北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0006),雌雄各半,5~8 周龄。给药开始时体质量:雌性 176~207 g;雄性 188~220 g。

1.2 药物及试剂 四磨汤口服液(湖南汉森制药股份有限公司,批号:1710101),果葡糖浆(湖南汇升生物科技有限公司,批号:1706540),山梨酸钾(湖南华日制药有限公司,批号:20170302)。

1.3 主要仪器 Bayer Advia2120 全自动血球分析仪(美国拜耳公司),TBA-120FR 全自动生化分析仪(日本东芝医疗系统株式会社),EasyLyte 电解质分析仪(美国麦迪卡公司),Clinitek Advantus TM 尿检分析仪(德国西门子公司),Histocentre 3 石蜡包埋机(英国珊顿公司),Finesse 325 石蜡切片机(英国珊顿公司),Excelsior 全自动组织脱水机(英国珊顿公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组与给药 采用区段随机分组法,按性别将 SD 大鼠分成雌雄 2 个区段,用 Excel 软件分别给出每个区段动物的随机数,之后将随机数从小到大进行排序、分组,共分成 4 组,分别为四磨汤口服液高、中、低剂量组(以下简称为高、中、低剂量组)及辅料对照组,每组 30 只,雌雄各半。各组分别灌胃高、中、低剂量四磨汤口服液,辅料对照组为按照处方比例配制的果葡糖浆和山梨酸钾水溶液灌胃,具体剂量见表 1。灌胃方法:用带有 16 号灌胃针的一次性无菌注射器准确抽取药液,经口灌至动物胃中。每天给药 1 次,连续 13 周,共给药 91 次。每只动物的给药量根据最近测定的体质量进行调整,给药容量为 12 ml/kg。恢复期为 4 周。

表 1 四磨汤口服液长期毒性试验剂量设计

组别	生药剂量 (g/kg)	相当于临床拟用 剂量的倍数(倍)	给药浓度 (g/ml)
辅料对照组	0	0	0
低剂量组	5	33	0.42
中剂量组	15	100	1.25
高剂量组	45	300	3.75

2.2 观察指标 给药后,临床观察每天 2 次,每周称量 1 次体质量和摄食量,末次给药后次日(第 92 天)和恢复期结束后(第 120 天)检测血细胞计数[包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均 z 红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)]、血液生化指标[包括丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白

(ALB)、白蛋白/球蛋白(A/G)、直接胆素素(TBic)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)]。

2.3 统计学方法 用 Levene's 检验方差齐性,如无统计学意义($P>0.05$),用单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析;如 ANOVA 有统计学意义($P<0.05$),用 Dunnett's test (参数法)进行比较分析。如方差不齐($P<0.05$),则用 Kruskal-Wallis 检验。如 Kruskal-Wallis 检验有统计学意义($P<0.05$),则用 Mann-Whitney U(非参数方法)法进行均数间的两两比较。

3 实验结果

3.1 各组雄性、雌性大鼠症状发生情况 各组雄性、雌性大鼠均未出现异常症状。(见表 2、表 3)。

表 2 各组雄性大鼠症状发生情况(只)

组别	只数	剂量(g/kg)	俯卧	软便	肛周污秽	牙齿过长	消瘦	眼分泌物
辅料对照组	15	-	0	0	0	0	0	0
低剂量组	15	5	1	0	0	0	0	0
中剂量组	15	15	1	1	1	1	1	1
高剂量组	15	45	0	0	0	0	0	0

表 3 各组雌性大鼠症状发生情况(只)

组别	只数	剂量(g/kg)	死亡	药后口周潮湿	呼吸困难	自发活动减少	鼻分泌物	竖毛	精神不振	弓背	头持续性偏向右侧
辅料对照组	15	-	1	0	1	1	1	1	0	0	0
低剂量组	15	5	0	0	0	0	0	0	1	1	1
中剂量组	15	15	1	0	1	1	0	1	1	1	0
高剂量组	15	45	0	15	0	0	0	0	0	0	0

表 4 雄性大鼠第 92 天血细胞计数情况($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	剂量(g·kg)	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)
辅料对照组	15	-	8.18±1.43	8.65±0.17	158.20±5.20	49.35±1.63	57.06±2.18	18.28±0.70	320.50±5.60
低剂量组	15	5	8.62±2.78	8.76±0.35	154.00±3.90	48.90±1.21	55.88±1.51	17.61±0.54	315.10±6.10
中剂量组	15	15	8.46±2.59	8.48±0.32	151.60±6.20	47.76±1.64	56.37±1.52	17.89±0.56	317.30±4.70
高剂量组	15	45	7.59±1.92	8.48±0.42	154.10±5.30	48.83±2.02	57.60±1.44	18.18±0.47	315.70±5.20

表 5 雄性大鼠第 120 天血细胞计数情况($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	剂量(g·kg)	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)
辅料对照组	15	-	9.39±2.32	9.04±0.12	158.40±6.20	50.48±2.14	55.84±1.83	17.54±0.59	313.80±5.30
低剂量组	15	5	8.91±1.87	8.85±0.34	154.40±3.60	48.70±1.81	55.02±1.26	17.44±0.43	316.80±5.60
中剂量组	15	15	10.17±2.24	8.71±0.23	152.00±6.80	47.90±1.37	55.02±1.32	17.48±0.61	317.60±7.80
高剂量组	15	45	11.35±2.14	9.04±0.32	157.40±4.20	49.80±2.01	55.10±1.21	17.42±0.36	316.40±6.00

表 6 雌性大鼠第 92 天血细胞计数情况($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	剂量(g·kg)	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)
辅料对照组	15	-	4.95±2.07	7.86±0.41	151.20±6.60	47.77±2.14	60.74±1.53	19.23±0.63	316.60±3.50
低剂量组	15	5	4.72±1.48	7.87±0.30	149.50±6.20	47.18±2.11	60.00±1.60	19.01±0.42	316.70±4.10
中剂量组	15	15	3.93±2.21	7.70±0.25	145.10±3.60	45.94±1.25	59.70±1.95	18.86±0.77	315.90±9.60
高剂量组	15	45	3.86±1.94	7.45±0.28 ^a	142.80±6.80 ^a	45.68±2.29	61.36±2.38	19.19±0.59	312.60±7.30

注:与辅料对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.2 各组雄性、雌性大鼠体质量变化情况 与同期同性别辅料对照组相比,各剂量组大鼠体质量各时间段差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见图 1、图 2)。

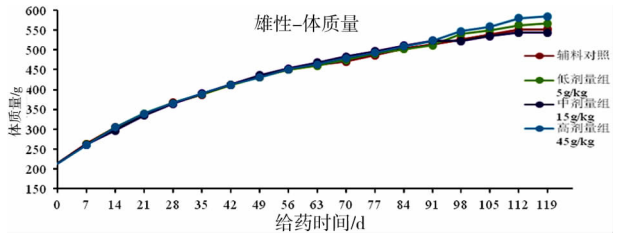


图 1 雄性大鼠体质量变化情况

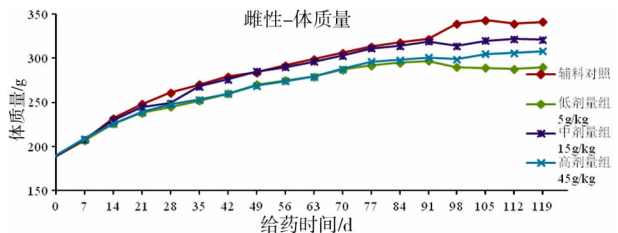


图 2 雌性大鼠体质量变化情况

3.3 各组雄性、雌性大鼠血细胞计数情况 与同期同性别辅料对照组相比,末次药后次日高剂量组雌性大鼠 RBC 和 HGB 指标降低($P<0.05$),其他指标和时间点差异均无统计学意义($P>0.05$)。由于 RBC 和 HGB 变化幅度较小,均在正常参考值范围内波动,其他红细胞相关指标也未见异常改变,故认为该变化无重要的毒理学意义。各剂量组雄性大鼠血细胞计数指标均未见统计学差异($P>0.05$)。(见表 4、5、6、7)。

表 7 雌性大鼠第 120 天血细胞计数情况($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	剂量 (g·kg)	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)
辅料对照组	15	—	6.89±0.90	7.87±0.17	146.00±3.70	45.52±1.01	57.82±1.16	18.58±0.26	321.00±4.80
低剂量组	15	5	5.58±1.95	7.67±0.17	147.00±1.90	45.18±0.92	58.94±1.96	19.20±0.51	325.60±6.50
中剂量组	15	15	5.14±0.50	7.56±0.12	141.60±4.30	43.60±0.87	57.66±1.19	18.72±0.43	324.60±6.30
高剂量组	15	45	5.16±1.77	7.96±0.28	148.00±8.70	45.93±3.60	57.70±4.12	18.58±0.86	322.80±8.20

3.4 各组雄性、雌性大鼠血液生化指标情况 与同期同性别辅料对照组相比,末次药后次日,高剂量组雄性大鼠 BUN、雌性大鼠 Cre 降低,雄性大鼠 CHO 升高;与同期同性别辅料对照组相比,末次药后次日,中剂量组雄性大鼠 CHO 升高;恢复期结束后,雄性大鼠 TBil 升高;与辅料对照组相

比,恢复期结束后,雌性动物 TG 降低;上述指标差异均有统计学意义。以上指标中,CHO、TBil 的升高未见明显的剂量-反应关系,且在正常参考值范围内波动,认为无重要的毒理学意义。BUN、Cre、TG 的降低无重要的毒理学意义。(见表 8、9、10、11)

表 8 雄性大鼠第 92 天血液生化指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	剂量 (g/kg)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	Alb(g/L)	A/G	TBil(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	Cre(μ mol/L)	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)
辅料对照组	15	—	48.90±6.90	114.10±14.60	64.50±2.10	34.80±0.80	1.16±0.07	2.37±0.46	6.27±1.01	45.70±1.10	1.34±0.17	1.08±0.44
低剂量组	15	5	50.10±5.50	117.2±10.20	66.50±3.40	34.60±1.30	1.09±0.06	2.12±0.36	6.01±0.49	46.40±1.40	1.41±0.22	0.88±0.43
中剂量组	15	15	46.60±6.30	117.50±22.50	65.90±3.90	35.10±1.20	1.15±0.12	2.07±0.33	6.06±0.66	45.70±1.90	1.59±0.24 ^a	1.23±0.35
高剂量组	15	45	47.70±7.30	105.90±18.40	65.60±4.10	35.10±1.30	1.16±0.09	2.00±0.37	5.27±0.59 ^a	44.60±1.30	1.68±0.24 ^a	1.21±0.30

注:与辅料对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 9 雄性大鼠第 120 天血液生化指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	剂量 (g/kg)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	Alb(g/L)	A/G	TBil(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	Cre(μ mol/L)	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)
辅料对照组	15	—	47.20±2.80	123.20±20.10	61.40±2.90	40.20±1.50	1.92±0.23	1.90±0.36	7.04±0.57	18.00±2.00	1.40±0.15	0.67±0.18
低剂量组	15	5	52.40±10.90	119.00±12.40	64.20±4.50	41.20±2.50	1.80±0.16	1.91±0.24	7.52±0.80	16.80±2.60	1.50±0.23	0.75±0.26
中剂量组	15	15	46.20±8.40	109.80±12.60	63.20±2.40	40.00±0.70	1.74±0.09	2.43±0.31 ^a	6.74±0.45	18.00±2.80	1.41±0.08	0.70±0.15
高剂量组	15	45	49.40±5.70	132.20±17.60	64.20±3.90	41.40±1.50	1.84±0.27	2.37±0.24	7.22±0.64	16.40±0.90	1.30±0.25	0.90±0.61

注:与辅料对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 10 雌性大鼠第 92 天血液生化指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	剂量 (g/kg)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	Alb(g/L)	A/G	TBil(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	Cre(μ mol/L)	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)
辅料对照组	15	—	52.40±12.30	118.20±36.40	80.10±6.20	43.20±2.50	1.17±0.09	2.83±0.43	6.85±0.87	48.60±1.40	1.62±0.21	1.26±0.73
低剂量组	15	5	49.10±7.40	117.50±16.60	77.30±5.30	42.40±2.40	1.23±0.13	2.63±0.50	6.80±1.08	49.10±3.00	1.66±0.54	1.26±0.97
中剂量组	15	15	49.30±6.80	102.80±28.40	78.80±4.70	43.30±2.30	1.23±0.09	2.66±0.32	5.89±0.45	47.30±1.70	1.51±0.27	1.00±0.48
高剂量组	15	45	55.50±14.50	114.70±41.0	77.00±4.10	42.70±2.10	1.26±0.05	2.68±0.40	5.97±0.84	46.10±1.60 ^a	1.83±0.67	0.87±0.40

注:与辅料对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 11 雌性大鼠第 120 天血液生化指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	剂量 (g/kg)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	Alb(g/L)	A/G	TBil(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	Cre(μ mol/L)	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)
辅料对照组	15	—	51.40±12.10	115.20±17.80	71.60±4.80	48.60±3.10	2.12±0.11	3.08±0.41	6.61±0.45	22.00±2.80	1.42±0.20	1.12±0.18
低剂量组	15	5	51.40±19.20	125.00±23.70	70.00±3.20	47.40±2.40	2.10±0.10	2.48±0.52	7.05±0.77	21.60±1.80	1.61±0.32	0.64±0.08 ^a
中剂量组	15	15	61.80±32.60	156.60±54.90	76.00±4.10	50.60±3.00	2.00±0.07	3.67±0.81	6.82±0.35	21.20±2.20	1.63±0.16	0.91±0.31
高剂量组	15	45	49.60±9.30	148.00±22.10	74.20±2.40	50.00±2.20	2.06±0.09	2.99±0.53	7.18±0.80	23.00±2.10	1.63±0.32	0.84±0.19

注:与辅料对照组比较,^a $P<0.05$ 。

4 讨 论

四磨汤口服液为古代经典名方,临床应用产品疗效显著、临床使用范围广,适用于婴幼儿、儿童、中老年人、非胃肠术后患者等多个人群,临床上老年人由于消化道器官功能减

退,存在反复用药的可能,因而本实验选取 SD 大鼠开展 13 周的毒理实验观察实验大鼠可能出现的毒性反应、靶器官以及末次药后 4 周毒性反应的恢复情况或可能出现的延迟性毒性反应,以评价四磨汤长期给药的安全性。(下转第 187 页)

- [7] 孙丽花. 头孢哌酮钠舒巴坦钠联合保和丸治疗 55 例小儿肠系膜淋巴结炎临床效果观察[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(33): 4629-4630.
- [8] NIRANGA MANJURI DEVANARAYANA, SHAMAN RAJINDRA-JITH. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities[J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(21): 2211-2235.
- [9] 马融, 韩新民. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 92-96.
- [10] 张岩瑶, 杨京华. 林季文主任中医师“楂麦平胃方”治疗小儿肠系膜淋巴结炎的经验[J]. 中国中医急症, 2018, 27(8): 1470-1472.
- [11] 芦勋, 马华. 马华教授运用藿香乌梅汤治疗小儿寒热错杂型功能性腹痛[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(28): 183.
- [12] 刘俊可, 周文娟, 王潘涛, 等. 朱珊教授治疗小儿肠系膜淋巴结炎临证经验[J]. 光明中医, 2016, 31(8): 22-23.
- [13] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [14] 谈卫杰. 超声对小儿腹痛的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(21): 114-115.
- [15] 邓志鹏, 吴玲, 乔军. 高频超声诊断小儿肠系膜淋巴结炎的临床应用[J]. 中国医药指南, 2018, 16(10): 13-14.
- [16] 刘彩宁. 高频超声应用于小儿肠系膜淋巴结炎的诊断价值评价[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(25): 3576-3577.
- [17] B. TOORENVLIETA. VELLEKOOP, R. BAKKER. Clinical Differentiation between Acute Appendicitis and Acute Mesenteric Lymphadenitis in Children[J]. Eur J Pediatr Surg, 2011, 21(2): 120-123.
- [18] 林洁靓, 曹丽雯, 刘利. 口服阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂治疗小儿肠系膜淋巴结炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(17): 113.
- [19] 徐晓琳. 口服抗生素治疗小儿肠系膜淋巴结炎的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(A1): 75, 77.
- [20] 杜志国. 炎琥宁和阿昔洛韦治疗肠系膜淋巴结炎的疗效比较[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(6): 827-828.
- [21] 鄂丽莉. 理气止痛颗粒和头孢克肟治疗小儿肠系膜淋巴结炎的效果对比[J]. 当代医学, 2016, 22(19): 123-124.
- [22] 刘思嘉, 孙丽平. 孙丽平治疗小儿肠系膜淋巴结炎[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(2): 233-235.
- [23] 吴忠坤. 蒲地蓝消炎口服液辅助治疗急性肠系膜淋巴结炎临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(4): 57-58.
- [24] 王洪峰, 丁洪亮, 郑婵娟, 等. 肿节风注射液治疗小儿肠系膜淋巴结炎的疗效[J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(2): 27-28.
- [25] 鞠晓青, 徐惠丽, 李惠君. 神阙穴隔药灸治疗小儿肠系膜淋巴结炎 146 例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(51): 160.
- [26] 董亚峰. 超短波配合脐疗治疗小儿急性肠系膜淋巴结炎的疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(26): 121-122.
- [27] 丁宗富, 苏仁强, 王敏, 等. 针刺配合中药对小儿肠系膜淋巴结炎患者 ET-1 和 CGRP 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(9): 1087-1089.
- [28] 颜晓, 马凤君, 曹洪福, 等. 针刺“尺腹”、公孙穴配合隔药灸脐治疗小儿肠系膜淋巴结炎 26 例[J]. 中国针灸, 2018, 38(7): 727-728.
- [29] 王丹, 段亭, 赵兴林, 等. 小儿肠系膜淋巴结炎个案举隅[J]. 按摩与康复医学, 2017, 8(23): 75-76.
- [30] 任丽辉, 崔素芝, 李付强. 捏脊疗法治疗小儿功能性再发性腹痛 62 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(4): 332-333.
- [31] 樊国群. 抗生素配合腹部穴位按摩治疗小儿肠系膜淋巴结炎的效果分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(32): 94, 96.
- [32] 朱林存. 中药自拟方灌滴疗法治疗小儿肠系膜淋巴结炎 56 例临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(5): 13-15.

(收稿日期: 2019-07-27)

(上接 166 页)

本实验剂量是根据 SD 大鼠连续给药 4 周的预实验结果, 结合 SD 大鼠的最大给药体积而综合确定。实验结果表明, 四磨汤各剂量组与同期同性别辅料对照组在症状发生情况、体质量变化未见与给药相关的明显异常变化, 四磨汤实验组与同期同性别辅料对照组出现血细胞计数、血液生化指标、部分指标存在差异, 但均无重要的毒理学意义。高剂量组 RBC、HGB 有显著降低趋势, 但变化幅度较小, 均在正常参考值范围内波动, 其他红细胞相关指标也未见异常改变, 故认为该变化无重要的毒理学意义。CHO 升高容易引起动脉粥样硬化性心、脑血管疾病, 如冠心病、心肌梗死、脑卒中(中风)等, 但实验组 CHO 升高在正常值范围内, 无毒理学意义。TBil 升高通常原因有两大类: 一种是肝脏疾患(急性黄疸型肝炎、慢性活动性肝炎), 一种是肝外的疾病(溶血型黄疸、新生儿黄疸、胆石症), TBil 升高值在正常范围内, 故认为无毒理学意义。BUN、Cre、TG 的降低无重要的毒理学意义。本试验的未见明显不良反应剂量(NOAE)为

45 g/kg, 为成人临床拟用剂量的 300 倍, 表明四磨汤口服液安全性高。

参考文献

- [1] 李玉洁, 刘柏炎, 蔡光先. 四磨汤治疗功能性消化不良的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 466-469.
- [2] 杨思慧, 汪志伟, 李新民. 四磨汤治疗便秘临床疗效的 Meta 分析[J]. 现代中医药, 2018, 38(4): 96-102.
- [3] 李玉洁, 刘柏炎, 易健. 四磨汤治疗非胃肠术后胃肠功能障碍的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 255-259.
- [4] 张大春, 欧阳物理. 四磨汤治疗小儿功能性消化不良的效果评价[J]. 内蒙古中医药, 2017, 14(1): 28-29.
- [5] 吴汝德. 四磨汤治婴幼儿消化功能障碍[J]. 上海中医药杂志, 2000, 3(12): 26-27.
- [6] 刘成全, 邓青, 谭志超, 等. 四磨汤口服液对幼年大鼠功能性消化不良腹泻的影响[J]. 中南药学, 2017, 15(1): 8-12.
- [7] 吴余粮, 林作俊. 四磨汤口服液对肝脾不和型功能性消化不良的疗效及对胃肠激素的影响分析[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(14): 44-45.

(收稿日期: 2020-03-06)