健脾解郁方的急性和长期毒性实验研究*

郗凌云[1]，刘剑刚[2]，庞浩宇[2]，白杨[1]，贾茜麟[1]，洪霞[2]

1. 北京中医药大学西苑临床医学院，北京 100091；2. 中国中医科学院西苑医院，北京 100091

摘要：目的：观察健脾解郁方（Jianpi Jieyu formula，JPJYF）的急性毒性与长期毒性。方法：急性毒性实验：40 只 ICR 小鼠随机分为对照组和 JPJYF 组，每组 20 只，雌雄各半。JPJYF 组小鼠 24 h 内灌胃剂量为 234.36 g·kg^{-1}，观察 14 d 内小鼠的一般情况与毒性反应。长期毒性实验：120 只 Wistar 大鼠随机分为空白组（B 组）、JPJYF 低剂量组（L 组，15.71 g·kg^{-1}）、JPJYF 中剂量组（M 组，31.43 g·kg^{-1}）及 JPJYF 高剂量组（H 组，62.86 g·kg^{-1}），每组 30 只，雌雄各半。所有大鼠连续灌胃 24 周，每周 6 d，观察大鼠的一般情况与毒性反应。另外，灌胃 12 周、24 周及停药 2 周时，检测大鼠血液学指标、生化指标及脏器指数。结果：急性毒性实验：各组小鼠精神状态佳，毛色白且有光泽，二便正常，未见明显毒性反应。长期毒性实验：各组大鼠的精神状态、饮食、毛色等未见明显差异。各组大鼠的体质量比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。各组大鼠的 NEUT、LYMPH、HCT 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。各组大鼠的 ALT、ALP、CK、TCHOL、TRIG、GLU、TP、ALB、TBIL 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、胸腺、睾丸、附睾、子宫、卵巢脏器指数比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑、小肠病理形态未见明显异常。结论：JPJYF 未见明显的急性毒性和长期毒性反应。

关键词：健脾解郁方；急性毒性；长期毒性；血液学指标；生化指标；脏器指数
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.316
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)09－1986－09

Experimental Study on Acute and Long－term Toxicity of Jianpi Jieyu Formula

XI Lingyun[1], LIU Jiangang[2], PANG Haoyu[2], BAI Yang[1], JIA Qianlin[1], HONG Xia[2]

1. Xiyuan Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100091; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing China 100091

Abstract: Objective: To observe the acute and long－term toxicity of Jianpi Jieyu Formula (JPJYF). Methods: Acute toxicity experiment: 40 ICR mice were randomly divided into control group and JPJYF group, with 20 mice in each group, half male and half male. The gavage dose of mice in JPJYF group was 234.36 g·kg^{-1} within 24 h, and the general condition and toxicity of mice were observed within 14 days. Long－term toxicity experiment: 120 Wistar rats were randomly divided into blank group (group B), JPJYF low－dose group (L group, 15.71 g·kg^{-1}), JPJYF medium－dose group (M group, 31.43 g·kg^{-1}) and JPJYF high－dose group (H group, 62.86 g·kg^{-1}), with 30 rats in each group, half male and half female. All rats were given gavage for 24 weeks for 6 days a week to observe the general condition and toxicity of the rats. In addition, at 12 weeks, 24 weeks and 2 weeks after discontinuation, rat hematological indexes, biochemical indexes and organ indexes were detected. Results: Acute toxicity experiment: The mice in each group had good mental state, white and shiny fur, normal stool, and no obvious toxic reactions. Long－term toxicity experiments: There were no significant differences in mental status, diet, coat color, etc. between the rats in each group. There was no significant difference in body weight between the rats in the group ($P>0.05$). There was no significant difference in the levels of NEUT, LYMPH and HCT between the rats

* **基金项目**：中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目（CI2021A01312）

in the groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the levels of ALT, ALP, CK, TCHOL, TRIG, GLU, TP, ALB and TBIL between the rats in each group ($P>0.05$). There were no significant differences in the organ indices of heart, liver, spleen, lung, kidney, adrenal gland, brain, thymus, testis, epididymis, uterus, and ovary of the rats in each group ($P>0.05$). There were no obvious abnormalities in the pathological morphology of the heart, liver, spleen, lung, kidney, brain, and small intestine of the rats in each group. Conclusion: There were no obvious acute toxicity and long-term toxicity reactions in JPJYF.

Key words: Jianpi Jieyu Formula; acute toxicity; long-term toxicity; hematological indicator; biochemical indicator; organ index

抑郁症是一种以心境低落、兴趣缺乏及神疲乏力为主要临床表现的情绪障碍，归属于中医“郁证”范畴。肝气郁结和心脾两虚是抑郁症最常见的中医证型[1]，患者常伴有情绪低落、烦躁易怒、胁肋胀满、食欲不振、大便溏泻等临床症状。中国中医科学院西苑医院脑病科据此研发健脾解郁方（Jianpi Jieyu formula，JPJYF），由黄芪、柴胡、炒栀子、酸枣仁等组成，具有健脾疏肝、宁心安神之效。前期临床研究表明，健脾解郁方治疗轻中度抑郁症的疗效与帕罗西汀相当，并可显著改善抑郁伴随的焦虑症状，且不良反应发生率明显低于帕罗西汀[2]，显示出良好的安全性。为科学评估健脾解郁方的安全性并为其临床应用提供指导，本课题组开展了健脾解郁方的急性毒性和慢性毒性实验，现将结果陈述如下。

1　材料

1.1　动物　40 只清洁级 ICR 小鼠、120 只 Wistar 大鼠购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，生产许可证号：SCXK（京）2024－0001。动物饲养于中国中医科学院西苑医院屏障级动物实验室，温度 18～23 ℃，相对湿度 50%～65%，12 h/12 h 昼夜光暗循环。本研究经中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会审批通过，批准号：2023XLC026－2。

1.2　试剂　谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、谷丙转氨酶（alanine transaminase，ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、肌酸磷酸激酶（creatine kinase，CK）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、肌酐（creatinine，Cr）、总胆固醇（total cholesterol，TCHOL）、甘油三酯（triglyceride，TRIG）、总蛋白（total protein，TP）、白蛋白（albumin，ALB）、空腹血糖（glucose，GLU）、总胆红素（total bilirubin，TBiL）试剂盒由四川迈克生物科技股份有限公司提供，批号分别为：231107、231112、240222、240112、231110、231129、231010、231219、231215、231215、231109、231116。

1.3　仪器　全自动生化分析系统（日立高新技术有限公司，型号：日立/HITACHI 3500）；血凝分析仪（北京普朗新技术有限公司，型号：PUN－208A）；低温冷冻离心机（赛默飞世尔科技有限公司，型号：Fresco）。

2　方法

2.1　药物制备　健脾解郁方由黄芪、柴胡、贯叶金丝桃、茯苓、延胡索、酸枣仁、合欢皮、炒栀子组成。健脾解郁方干膏粉由中国中医科学院西苑医院制剂室制备，采用薄层色谱法对活性成分进行鉴定。具体如下：通过正交试验优化水提工艺，以毛蕊异黄酮葡萄糖苷、栀子苷及出膏率为标准，确定最佳提取参数为加 12 倍水，提取 3 次，每次 90 min；浓缩阶段验证 60～90 ℃减压浓缩对有效成分无显著影响，将清膏浓缩至相对密度 1.25，低温干燥后采用铝箔袋定量分装，使用时以去离子水将其配置成质量浓度为 0.45 g·mL^{-1}的混悬液。

2.2　急性毒性实验[3－5]　清洁级 ICR 小鼠 40 只，体质量（28±2）g，随机分为对照组和 JPJYF 组，每组 20 只，雌雄各半。适应性喂养 7 d 后，对照组小鼠接受 24 h 内最大体积生理盐水灌胃，JPJYF 组小鼠接受 24 h 内最大剂量药物灌胃（234.36 g·kg^{-1}），随后观察 14 d 内小鼠的体质量、精神状态、毛发、二便及主要脏器情况。

2.3　长期毒性实验[4,6]　SPF 级 Wistar 大鼠 120 只，体质量（150±10）g，适应性喂养 7 d 后，随机分为空白组（B 组）、健脾解郁方低剂量组（L 组）、中剂量组（M 组）及高剂量组（H 组），每组 30 只，雌雄各半。以 70 kg 成人为例，健脾解郁方的临床用量为 1.26 g·kg^{-1}。考虑到干膏粉溶解度与长期给药的耐受度，设置 H 组用药量为临床等效剂量的 50 倍，即 62.86 g·kg^{-1}，M 组、L 组用药量为临床等效剂量的 25 倍、12.5 倍，即 31.43 g·kg^{-1}、15.71 g·kg^{-1}。B 组大鼠以生理盐水灌胃（10 mL·kg^{-1}）。H 组大鼠每日灌胃 2 次（上午、下午各 1 次），其余大鼠每日灌胃 1 次，连续 24 周，每

周灌胃 6 d。

观察灌胃期间及停药 2 周时，大鼠的体质量、精神状态、饮食、毛发、二便及主要脏器情况。灌胃 12 周、24 周及停药 2 周时，每组随机取 10 只大鼠，雌雄各半，禁食 16 h 后，腹腔注射 3.5% 水合氯醛（10 mL·kg^{-1}）麻醉，腹主动脉取血检测血液学指标和生化指标。其中，血液学指标包括白细胞计数（white blood cell count，WBC）、中性粒细胞百分比（neutrophilic granulocyte percentage，NEUT）、淋巴细胞百分比（lymphocyte percentage，LYMPH）、单核细胞百分比（monocyte percentage，MONO）、红细胞计数（red blood cell count，RBC）、红细胞压积（hematocrit，HCT）、平均红细胞体积（mean corpuscular volume，MCV）、红细胞分布宽度变异系数（red cell distribution width - coefficient of variation，RDW - CV）、血红蛋白（hemoglobin，HGB）、血小板计数（platelet count，PLT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）。生化指标包括 AST、ALT、ALP、CK、TCHOL、TRIG、GLU、BUN、Cr、TP、ALB、TBiL。

麻醉后处死大鼠，取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、胸腺、睾丸、附睾、子宫、卵巢，用滤纸吸去脏器上附着的血液，称质量，并计算脏器指数。其中，大鼠心、肝、脾、肺、肾、脑、小肠使用 10% 多聚甲醛固定，石蜡包埋，HE 染色，光学显微镜下观察。

2.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 软件分析数据，符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。多组间比较采用单因素方差分析，两两比较若方差齐者采用 *LSD* 检验，方差不齐者采用 *Wilcoxon* 秩和检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　急性毒性实验　对照组 1 只雌鼠因灌胃操作不当，导致食管破裂，出现进食障碍，故剔除该小鼠的体质量数据；其余小鼠状态良好，体质量持续增长，主要脏器未见明显异常。各组小鼠精神状态佳，毛色白且有光泽，二便正常。JPJYF 组小鼠给药后未见明显不良反应。

灌胃后 12 d、13 d、14 d，与对照组雄鼠比较，JPJYF 组雄鼠体质量降低（$P < 0.05$）；其他时间点，各组小鼠体质量比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1　急性毒性实验中各组小鼠体质量比较　（$\bar{x} \pm s$，g）

组别	性别	n	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
对照组	雄	10	29.10 ± 1.29	29.57 ± 1.18	29.77 ± 1.00	30.15 ± 1.46	30.84 ± 1.65	31.23 ± 1.42	31.76 ± 1.60
	雌	9	26.43 ± 1.24	26.50 ± 1.23	26.58 ± 1.07	26.59 ± 1.13	26.67 ± 1.38	26.97 ± 2.26	27.36 ± 2.68
JPJYF 组	雄	10	28.93 ± 1.06	29.32 ± 1.14	29.53 ± 1.36	30.07 ± 1.56	30.79 ± 1.71	31.06 ± 1.57	31.20 ± 1.66
	雌	10	25.99 ± 1.18	26.39 ± 1.40	26.66 ± 1.53	26.40 ± 1.84	26.46 ± 1.87	26.81 ± 2.12	27.08 ± 2.08
组别	性别	n	8 d	9 d	10 d	11 d	12 d	13 d	14 d
对照组	雄	10	32.53 ± 1.63	33.10 ± 1.73	33.93 ± 1.71	34.50 ± 1.83	35.26 ± 1.78	35.57 ± 1.84	36.24 ± 1.73
	雌	9	27.60 ± 2.54	28.69 ± 2.53	28.83 ± 1.93	29.00 ± 1.86	29.42 ± 1.77	29.87 ± 1.86	30.42 ± 1.85
JPJYF 组	雄	10	31.69 ± 1.87	32.15 ± 1.84	32.63 ± 1.71	32.93 ± 1.55	33.00 ± 1.82 *	33.20 ± 1.97 *	33.44 ± 2.01 **
	雌	10	27.22 ± 2.23	28.01 ± 2.29	28.07 ± 1.02	28.35 ± 1.84	28.93 ± 1.98	29.31 ± 1.78	29.72 ± 1.53

注：与同性别对照组比较，* $P < 0.05$，** $P < 0.01$。

3.2　长期毒性实验

3.2.1　一般情况　各组大鼠的精神状态、一般行为、饮食、毛色等在停药前后均未见明显差异。M 组、H 组大鼠在灌胃后短时间内出现活动减少；H 组大鼠在下午灌胃后出现轻度稀便，停药 2 周期间大便恢复正常；其余各组大鼠的活动度、二便未见明显异常。

3.2.2　体质量　各组大鼠的初始体质量、灌胃期间体质量及停药后体质量比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见图 1、图 2。

3.2.3　血液学指标　灌胃 12 周时，与 B 组比较，H 组大鼠的 WBC 水平升高（$P < 0.05$）；各组大鼠的 NEUT、LYMPH、MONO、RBC、HCT 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

灌胃 24 周时，与 B 组比较，H 组大鼠的 WBC 水平升高（$P < 0.05$）；各组大鼠的 NEUT、LYMPH、MONO、RBC、HCT 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

停药 2 周时，与 B 组比较，L 组大鼠的 WBC 水平降低（$P < 0.01$），M 组大鼠的 MONO 水平升高（$P < 0.01$），M 组和 H 组小鼠的 RBC 水平降低（$P < 0.05$）；各组大鼠的 NEUT、LYMPH、HCT 水平

比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

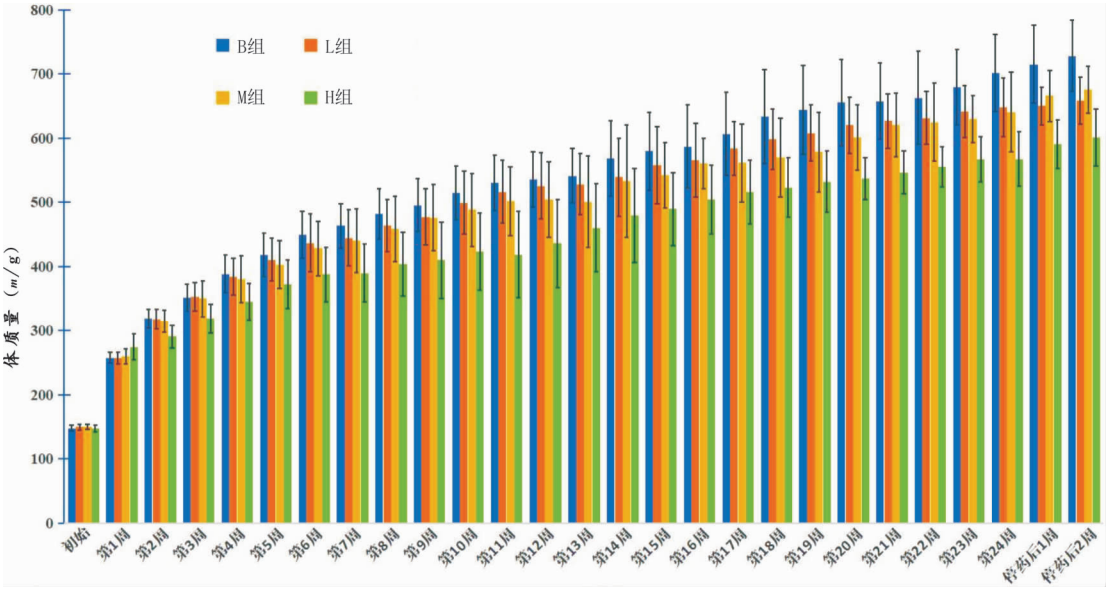


图 1　长期毒性实验中各组雄性大鼠体质量比较

表 2　各组大鼠血液学指标水平比较　　（$\bar{x}\pm s$）

灌胃时间	组别	n	WBC/10^9 L^{-1}	NEUT/%	LYMPH/%	MONO/%	RBC/10^9 L^{-1}	HCT/%
12 周	B 组	10	4.89 ± 1.11	0.15 ± 0.14	85.10 ± 5.97	3.90 ± 1.10	9.02 ± 1.09	52.37 ± 3.97
	L 组	10	7.88 ± 2.42	0.44 ± 0.42	82.49 ± 5.18	4.28 ± 1.07	8.16 ± 1.64	49.38 ± 7.12
	M 组	10	7.53 ± 1.84	0.27 ± 0.25	82.55 ± 4.30	4.26 ± 1.02	7.78 ± 0.94	48.83 ± 4.44
	H 组	10	7.42 ± 2.79 *	0.28 ± 0.23	84.15 ± 6.27	3.32 ± 0.93	7.84 ± 1.13	50.31 ± 3.79
24 周	B 组	10	5.33 ± 1.26	2.82 ± 2.24	79.65 ± 7.65	4.88 ± 1.30	6.91 ± 0.25	34.71 ± 1.61
	L 组	10	6.36 ± 1.28	3.13 ± 1.97	75.72 ± 8.88	6.01 ± 4.63	6.91 ± 0.51	33.32 ± 2.36
	M 组	10	7.30 ± 2.74	2.00 ± 2.46	81.37 ± 6.22	4.54 ± 1.37	6.60 ± 0.65	32.10 ± 2.33
	H 组	10	8.85 ± 2.37 *	1.86 ± 2.21	74.29 ± 6.29	3.87 ± 1.95	6.43 ± 0.71	33.12 ± 2.56
停药 2 周	B 组	10	8.00 ± 0.59	0.21 ± 0.13	82.57 ± 0.63	2.90 ± 0.59	9.00 ± 0.19	42.44 ± 0.93
	L 组	10	5.56 ± 2.17 **	0.21 ± 0.14	77.42 ± 4.00	3.99 ± 1.57	7.16 ± 0.68	33.60 ± 3.29
	M 组	10	6.78 ± 2.43	0.35 ± 0.31	82.62 ± 4.34	4.97 ± 1.47 **	7.01 ± 0.46 *	33.95 ± 1.57
	H 组	10	7.44 ± 3.03	0.42 ± 0.35	79.97 ± 3.87	3.78 ± 1.76	7.29 ± 0.91 *	34.98 ± 3.43

灌胃时间	组别	n	MCV（V/fL）	RDW－CV/%	HGB（ρ/g·L^{-1}）	PLT/10^9 L^{-1}	PT（t/s）	APTT（t/s）
12 周	B 组	10	58.94 ± 4.47	20.72 ± 1.31	160.60 ± 13.50	986.90 ± 120.85	22.36 ± 0.89	57.64 ± 5.11
	L 组	10	60.41 ± 3.96	18.89 ± 2.77	149.20 ± 21.54	1 082.00 ± 185.61	21.02 ± 1.46	47.89 ± 3.36
	M 组	10	63.02 ± 3.39	18.88 ± 1.18	144.20 ± 9.72	1 082.00 ± 165.19	21.22 ± 1.17	50.63 ± 6.83
	H 组	10	67.39 ± 6.04	19.62 ± 1.33	144.20 ± 14.35	1 074.00 ± 177.31	21.96 ± 1.38	53.45 ± 5.33
24 周	B 组	10	50.21 ± 1.56	19.29 ± 0.95	119.60 ± 5.10	1 028.50 ± 178.48	20.05 ± 2.18	59.58 ± 9.11
	L 组	10	48.29 ± 2.06	19.17 ± 1.44	119.80 ± 5.22	1 081.80 ± 83.05	18.30 ± 1.24	56.37 ± 5.93
	M 组	10	49.12 ± 3.22	19.03 ± 2.04	116.10 ± 3.81	1 142.50 ± 91.55	18.60 ± 1.41	56.09 ± 7.94
	H 组	10	50.76 ± 0.97	18.65 ± 1.56	119.90 ± 6.92	1 156.40 ± 182.27	18.63 ± 1.60	56.14 ± 7.11
停药 2 周	B 组	10	47.18 ± 0.12	20.56 ± 0.45	157.00 ± 3.53	1 137.40 ± 99.45	15.48 ± 1.18	32.00 ± 3.85
	L 组	10	46.95 ± 2.10	19.95 ± 1.23	132.40 ± 13.82 **	1 025.50 ± 105.07	15.81 ± 1.81	37.06 ± 7.30
	M 组	10	48.54 ± 2.20	18.77 ± 1.59	130.90 ± 8.63 **	996.40 ± 78.63	17.89 ± 0.95	37.76 ± 4.69
	H 组	10	48.21 ± 3.33	19.94 ± 2.01	132.50 ± 12.94 **	1 005.70 ± 91.54	18.12 ± 1.55	43.07 ± 6.75

注：与 B 组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$。

3.2.4　生化指标　灌胃 12 周时，与 B 组比较，M 组大鼠 BUN 水平降低（$P<0.05$）；各组大鼠的 AST、ALT、ALP、CK、TCHOL、TRIG、GLU、Cr、TP、ALB、TBIL 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

灌胃 24 周时，与 B 组比较，H 组大鼠 AST 水平降低（$P<0.05$）；各组大鼠的 ALT、ALP、CK、TCHOL、TRIG、GLU、BUN、Cr、TP、ALB、TBIL 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

停药 2 周时，与 B 组比较，H 组大鼠 Cr 水平降低（$P<0.05$）；各组大鼠的 AST、ALT、ALP、CK、TCHOL、TRIG、GLU、BUN、TP、ALB、TBIL 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 3。

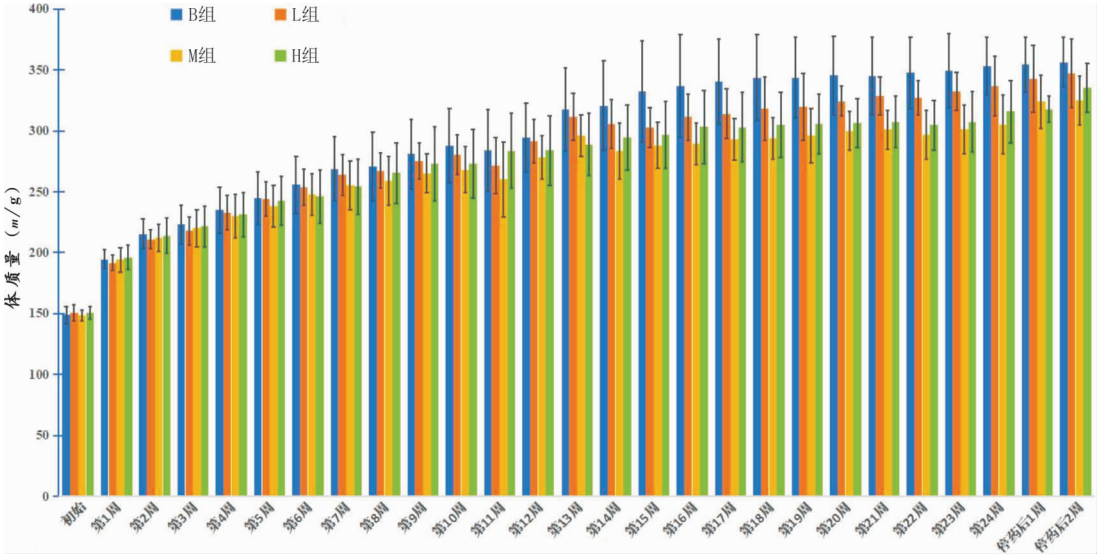


图 2　长期毒性实验中各组雌性大鼠体质量比较

表 3　各组大鼠生化指标水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

灌胃时间	组别	n	AST/U·L^{-1}	ALT/U·L^{-1}	ALP/U·L^{-1}	CK/U·L^{-1}	TCHOL(c/mmol·L^{-1})	TRIG(c/mmol·L^{-1})
12 周	B 组	10	189.30±67.28	47.90±11.89	90.20±35.51	988.10±287.03	1.56±0.22	0.44±0.22
	L 组	10	165.00±52.39	41.10±14.81	130.30±54.00	737.00±234.71	1.30±0.31	0.34±0.11
	M 组	10	134.70±40.24	39.30±5.38	90.60±27.89	771.40±259.05	1.80±0.57	0.31±0.08
	H 组	10	138.00±41.88	43.80±12.56	97.20±37.64	962.80±210.63	1.84±0.55	0.32±0.13
24 周	B 组	10	199.20±60.32	51.10±9.39	55.10±21.97	853.00±580.84	1.55±0.68	0.41±0.09
	L 组	10	157.60±40.80	40.10±9.46	55.50±15.66	913.90±205.57	1.85±0.40	0.42±0.08
	M 组	10	126.60±40.72	42.50±6.31	66.20±19.43	444.40±166.62	1.90±0.71	0.35±0.10
	H 组	10	122.30±26.63*	43.70±13.02	64.40±20.47	471.80±222.40	1.86±0.46	0.32±0.09
停药 2 周	B 组	10	167.20±51.91	49.60±11.10	72.40±32.10	766.00±316.47	2.02±0.41	0.42±0.13
	L 组	10	153.90±45.92	47.60±12.67	80.10±50.83	779.10±221.42	1.83±0.75	0.48±0.16
	M 组	10	138.90±34.57	38.20±12.85	67.30±20.51	556.40±130.12	1.83±0.28	0.38±0.07
	H 组	10	126.30±29.09	40.50±11.68	79.90±32.36	698.30±255.29	1.84±0.15	0.46±0.02

灌胃时间	组别	n	GLU(c/mmol·L^{-1})	BUN(c/mmol·L^{-1})	Cr(c/μmol·L^{-1})	TP(ρ/g·L^{-1})	ALB(ρ/g·L^{-1})	TBIL(c/μmol·L^{-1})
12 周	B 组	10	6.95±1.62	6.39±0.67	40.70±4.47	60.26±4.05	28.66±3.51	1.82±0.38
	L 组	10	7.71±2.58	5.29±0.76	35.60±5.25	57.20±3.78	26.56±5.60	1.72±0.03
	M 组	10	8.01±1.54	5.78±0.40*	32.60±4.70	60.86±6.27	30.29±3.53	1.78±0.16
	H 组	10	6.99±1.76	5.69±0.82	28.60±5.04	58.71±4.39	29.11±3.54	1.82±0.35
24 周	B 组	10	8.02±2.83	7.40±1.22	43.80±7.00	61.42±5.54	31.22±4.99	1.39±0.44
	L 组	10	8.87±2.45	6.56±1.60	38.00±4.57	62.69±3.68	31.67±4.34	1.12±0.44
	M 组	10	8.54±1.94	5.91±1.66	30.60±4.88	65.29±4.47	33.45±5.38	1.10±0.46
	H 组	10	7.66±2.14	7.33±0.99	30.90±7.45	59.85±3.17	28.95±3.80	0.78±0.42
停药 2 周	B 组	10	7.12±1.61	7.35±0.83	44.50±5.95	61.41±3.42	31.65±3.90	1.50±0.46
	L 组	10	7.26±1.08	6.53±1.01	41.10±6.92	65.04±7.13	33.64±6.01	1.44±0.41
	M 组	10	6.73±0.59	6.83±0.32	41.00±4.71	62.90±4.84	31.64±4.48	1.25±0.29
	H 组	10	8.20±0.98	7.03±0.99	37.60±2.01*	63.40±1.95	31.64±1.59	1.20±0.40

注：与 B 组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$。

3.2.5　主要脏器指数　灌胃 12 周、24 周及停药 2 周时，各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、胸腺、睾丸、附睾、子宫、卵巢脏器指数比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 4。

表 4　各组大鼠脏器指数比较　（$\bar{x}\pm s$）

灌胃时间	组别	n	心	肝	脾	肺
12 周	B 组	10	1.33 ± 0.35	10.37 ± 1.88	0.59 ± 0.15	1.41 ± 0.19
	L 组	10	1.32 ± 0.43	10.34 ± 3.02	0.66 ± 0.22	1.48 ± 0.27
	M 组	10	1.25 ± 0.38	10.90 ± 2.62	0.68 ± 0.18	1.40 ± 0.25
	H 组	10	1.21 ± 0.32	12.15 ± 3.45	0.77 ± 0.14	1.35 ± 0.22
24 周	B 组	10	1.49 ± 0.49	10.74 ± 3.01	0.65 ± 0.16	1.50 ± 0.42
	L 组	10	1.42 ± 0.41	10.75 ± 3.02	0.74 ± 0.16	1.63 ± 0.32
	M 组	10	1.41 ± 0.49	11.50 ± 2.76	0.79 ± 0.25	1.46 ± 0.27
	H 组	10	1.44 ± 0.50	11.49 ± 2.39	0.84 ± 0.18	1.61 ± 0.24
停药 2 周	B 组	10	1.35 ± 0.30	9.54 ± 2.36	1.03 ± 0.53	1.38 ± 0.20
	L 组	10	1.31 ± 0.40	11.08 ± 2.84	0.66 ± 0.10	1.54 ± 0.28
	M 组	10	1.37 ± 0.34	10.83 ± 2.85	0.70 ± 0.21	1.47 ± 0.33
	H 组	10	1.39 ± 0.36	11.28 ± 2.07	0.73 ± 0.13	1.71 ± 0.22

灌胃时间	组别	n	肾	肾上腺	脑	胸腺
12 周	B 组	10	1.20 ± 0.31	0.06 ± 0.01	1.77 ± 0.11	0.28 ± 0.06
	L 组	10	1.33 ± 0.40	0.06 ± 0.02	1.78 ± 0.12	0.32 ± 0.04
	M 组	10	1.43 ± 0.35	0.05 ± 0.01	1.74 ± 0.12	0.31 ± 0.06
	H 组	10	1.36 ± 0.39	0.05 ± 0.01	1.66 ± 0.19	0.30 ± 0.08
24 周	B 组	10	1.41 ± 0.48	0.06 ± 0.02	1.85 ± 0.23	0.33 ± 0.11
	L 组	10	1.43 ± 0.35	0.04 ± 0.01	1.78 ± 0.16	0.27 ± 0.06
	M 组	10	1.44 ± 0.48	0.04 ± 0.01	1.81 ± 0.16	0.27 ± 0.09
	H 组	10	1.42 ± 0.28	0.05 ± 0.01	1.77 ± 0.14	0.29 ± 0.14
停药 2 周	B 组	10	1.30 ± 0.38	0.04 ± 0.01	1.94 ± 0.13	0.27 ± 0.06
	L 组	10	1.37 ± 0.34	0.03 ± 0.01	1.84 ± 0.19	0.23 ± 0.03
	M 组	10	1.48 ± 0.45	0.03 ± 0.01	1.83 ± 0.13	0.25 ± 0.05
	H 组	10	1.56 ± 0.35	0.03 ± 0.00	1.83 ± 0.11	0.31 ± 0.08

灌胃时间	组别	n	睾丸	附睾	子宫	卵巢
12 周	B 组	10	1.75 ± 0.22	0.35 ± 0.07	0.97 ± 0.20	0.24 ± 0.03
	L 组	10	1.84 ± 0.17	0.33 ± 0.05	1.07 ± 0.21	0.25 ± 0.04
	M 组	10	1.84 ± 0.12	0.37 ± 0.03	1.04 ± 0.23	0.31 ± 0.08
	H 组	10	1.64 ± 0.16	0.37 ± 0.07	1.09 ± 0.19	0.32 ± 0.05
24 周	B 组	10	1.80 ± 0.09	0.78 ± 0.12	0.63 ± 0.09	0.24 ± 0.04
	L 组	10	1.92 ± 0.13	0.78 ± 0.15	0.78 ± 0.14	0.38 ± 0.07
	M 组	10	1.91 ± 0.09	0.81 ± 0.12	0.72 ± 0.11	0.26 ± 0.03
	H 组	10	2.00 ± 0.31	0.93 ± 0.12	0.67 ± 0.08	0.30 ± 0.06
停药 2 周	B 组	10	1.90 ± 0.18	0.80 ± 0.08	0.85 ± 0.18	0.22 ± 0.03
	L 组	10	1.89 ± 0.12	0.79 ± 0.12	0.84 ± 0.09	0.21 ± 0.04
	M 组	10	1.85 ± 0.14	0.78 ± 0.17	0.87 ± 0.19	0.32 ± 0.04
	H 组	10	1.89 ± 0.10	1.15 ± 0.54	0.92 ± 0.04	0.28 ± 0.05

3.2.6　主要脏器病理形态　灌胃 12 周、24 周及停药 2 周时，各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑、小肠病理形态未见明显异常，见图 3。

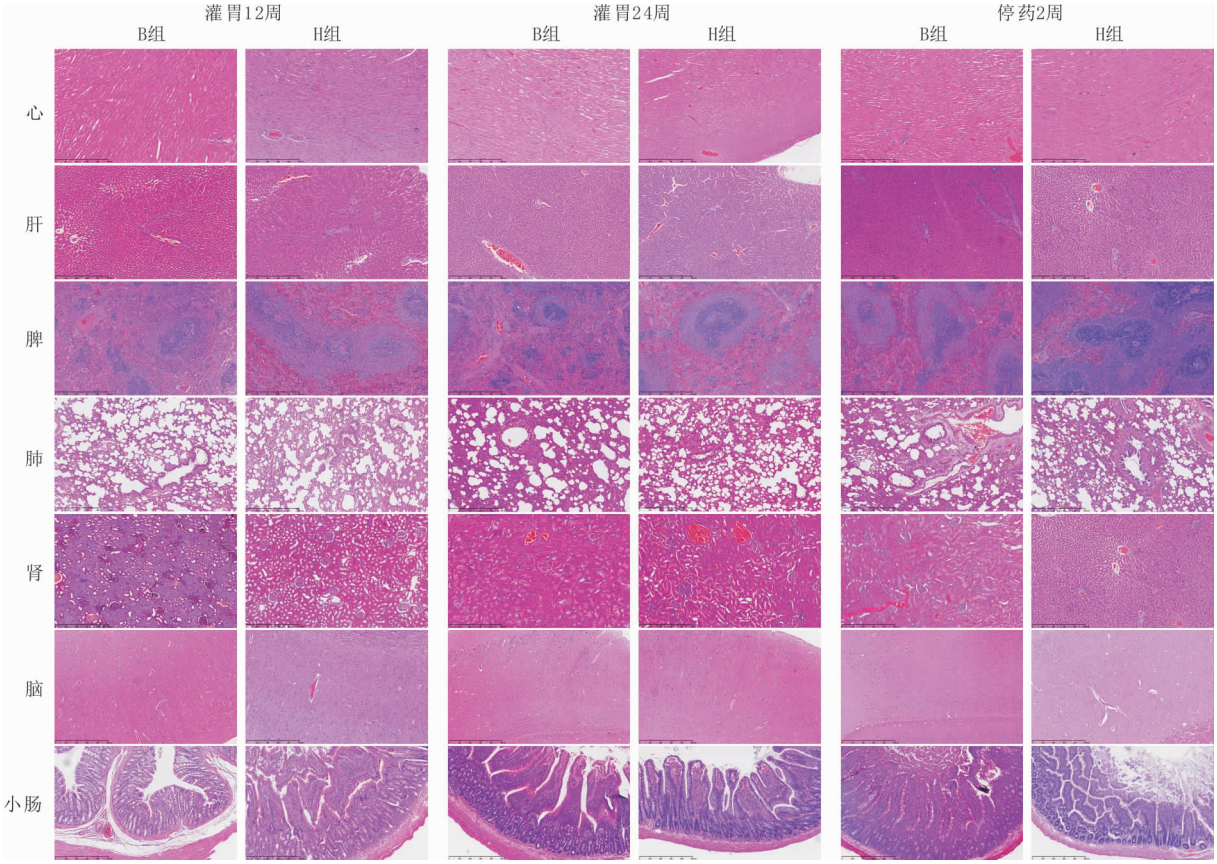


图 3　各组大鼠主要脏器病理染色图(HE，×100)

4　讨论

健脾解郁方系中国中医科学院西苑医院脑病科治疗抑郁症的经验方，由黄芪、柴胡、贯叶金丝桃、茯苓、延胡索、酸枣仁、合欢皮、炒栀子组成。该方针对患者思虑过度、心脾两虚而设：以黄芪为君旨在补益心脾；茯苓、酸枣仁养心安神，从而使心脾功能得以恢复并维持正常生理状态。基于“思则气结”的理论，方中配伍柴胡、合欢皮、炒栀子以开郁散结；延胡索活血；贯叶金丝桃疏肝解郁。诸药合用，共奏健脾舒肝、理气解郁、宁心安神之效。

现代药理学研究显示，黄芪及其皂苷、多糖、黄酮等活性成分在中枢神经系统保护机制中发挥关键作用，其作用途径包括抗神经炎症、抑制细胞凋亡、缓解氧化应激以及促进神经修复等。黄芪甲苷作为黄芪中活性较高的单体成分，具有提升血管内皮生长因子水平的作用，进而促进微血管区域周细胞和星形胶质细胞的覆盖密度，从而发挥神经修复效应[7-8]。尽管部分文献提示长期大剂量使用黄芪可能存在一定的脏器毒性[9]，但韩蓉等[10]通过腹腔注射测定黄芪注射液的长期与急性毒性反应，结果均未见明显异常。另有关于黄芪冻干粉的长期毒性实验表明，给药期间及停药恢复期内，各组动物的一般情况、血液生化指标及组织病理学变化与对照组相比均无统计学差异[11]。柴胡在精神类疾病的治疗中应用广泛，小柴胡汤、柴胡疏肝散等柴胡类方治疗抑郁症的有效率均高于97%[12-14]。孙蓉等[15]观察南、北柴胡的急性毒性，结果显示单日内灌胃相当于临床常用剂量196倍和205倍的南、北柴胡后，小鼠状态良好，未出现死亡。贯叶金丝桃的抗抑郁效果显著，其作用机制可能与常规抗抑郁药尤其是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂相似，但其不良反应发生率仅为三环类抗抑郁药的一半[16-17]。茯苓是一种“药食同源”的中药，复方茯苓甘草汤水煎液的长期与急性毒性实验均未见明显的急性毒性及蓄积毒性[18]。茯苓主要有效成分羧甲基茯苓多糖的经口急性毒理研究结果亦显示其属于实际无毒物质[19]。延胡索的主要活性成分脱氢紫堇碱能够提高小鼠前

额叶皮层单胺类神经递质的浓度,同时降低单胺递质流通率及血清皮质酮含量,从而产生抗抑郁作用[20-21]。含延胡索的复方制剂骨筋丸胶囊无蓄积性毒性,且小鼠对其表现出良好的耐受性[22]。以酸枣仁提取物及人参总皂苷为主要成分的参枣催眠片,其急性毒性实验及遗传毒性实验均表明该制剂食用安全,无明显毒性作用[23]。合欢皮导致肾损伤的主要毒性物质可能为合欢新鲜茎皮中的合欢素Ⅱ,合欢皮总皂苷口服的致毒剂量(7.5 mg·kg^{-1})具有肾毒性,但水提合欢皮的最大耐受量远高于治疗剂量,不仅能减轻肾毒性,同时具有较好的抗焦虑效果[24-26]。栀子的主要活性成分栀子苷具有一定的肝、肾毒性,且其毒性程度与使用剂量呈正相关,提示在最大药用剂量下可能存在潜在健康风险。Ding 等[27]通过加权法计算得出栀子苷对 SD 大鼠的半数致死量为 1 431.1 mg·kg^{-1},表明其属于低毒物质[28]。

本研究中,通过急性毒性实验确定了健脾解郁方对小鼠的最大给药剂量为 234.36 g·kg^{-1}。此剂量相较于临床应用剂量(1.26 g·kg^{-1})高出约 186 倍,超出正常临床等效剂量的 100 倍,符合中药安全性评估原则[4]。各组小鼠的精神状态良好,外观体征如毛发光泽度、二便情况均正常,初步表明健脾解郁方的急性毒性较低,常规剂量下服用是安全的。

本研究按照现代药理毒理学实验要求,开展了健脾解郁方对小鼠的急性毒性作用实验及对大鼠的长期毒性作用实验,均未观察到明显异常及毒性反应,初步表明健脾解郁方具有良好的安全性,为健脾解郁方的安全性评估提供了科学依据。

参考文献:

[1]洪霞,郭春莉,宁侠,等. 基于复杂网络的周绍华治疗抑郁症核心药物研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(1):93-95.

[2]CHEN X,CHEN J X,HAN X Y,et al. Efficacy and safety of Jianpi Jieyu decoction for patients with mild-to-moderate depression of Xin (heart)-pi (spleen) deficiency syndrome: a multi-centre randomized controlled study[J]. Chin J Integr Med,2023,29(4):299-307.

[3]张淑秀,华玉琴. 中药、天然药物研究注册工作手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010.

[4]陈奇. 中药药理实验方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1994.

[5]袁伯俊,廖明阳,李波. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京:化学工业出版社,2007.

[6]郑玉珊,李伟杰,冯崇廉. 疏肝消脂Ⅲ方胶囊急性毒性实验[J]. 中医学报,2019,34(9):1930-1935.

[7]SHI G,CHEN J M,ZHANG C,et al. Astragaloside IV promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery after focal ischemic stroke in mice via activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Heliyon,2023,9(12):e22800.

[8]邓宇,潘广涛,陈朝俊. 黄芪皂苷治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 中医学报,2023,38(5):921-926.

[9]周龙云,田子睿,刘书芬,等. 黄芪对中枢神经系统的药理作用及毒理研究现状[J]. 中草药,2018,49(20):4935-4944.

[10]韩蓉,朱路佳,潘建新,等. 黄芪注射液的急性毒性和长期毒性试验[J]. 中国野生植物资源,2004,23(4):50-53.

[11]杨宜华,陈玉祥,欧阳红涛. 黄芪冻干粉对大鼠和狗的长期毒性实验[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):175-177.

[12]樊丽娜. 用小柴胡汤加减治疗抑郁症的效果研究[J]. 当代医药论丛,2017,15(11):57-58.

[13]王春芳,田文国,陈金鹏,等. 中药抗抑郁作用及其机制研究进展[J]. 中草药,2022,53(9):2890-2901.

[14]张燕,过伟峰,杜琳琳. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病[J]. 中医学报,2021,36(8):1616-1618.

[15]孙蓉,王丽,任海勇,等. 基原对柴胡急性毒性和皂苷类物质含量影响的实验研究[J]. 中国药物警戒,2009,6(12):705-708.

[16]KIM H L,STRELTZER J,GOEBERT D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials[J]. J Nerv Ment Dis,1999,187(9):532-538.

[17]GREESON J M,SANFORD B,MONTI D A. St. John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological,toxicological,and clinical literature[J]. Psychopharmacology,2001,153(4):402-414.

[18]余滨,王伯章. 复方茯苓甘草汤水煎液的毒理学实验研究[J]. 国医论坛,2010,25(3):46-48.

[19]刘星汶,杨继国,徐晓飞. 羧甲基茯苓多糖的水媒法制备及其免疫活性研究[J]. 菌物学报,2021,40(6):1575 - 1582.

[20]高风,郭丽君,王安铸,等. 脱氢紫堇碱的药理作用研究现状与展望[J]. 中华中医药杂志,2023,38(11):5377 - 5380.

[21]JIN L S,ZHOU S S,ZHU S J,et al. Dehydrocorydaline induced antidepressant - like effect in a chronic unpredictable mild stress mouse model via inhibiting uptake - 2 monoamine transporters[J]. Eur J Pharmacol,2019,864:172725.

[22]柴秋彦,李百强,杨文彬,等. 骨筋丸胶囊的急性毒性及耐受性研究[J]. 时珍国医国药,2004,15(6):322 - 323.

[23]宋昕恬,孟令仪,张晶莹,等. 参枣催眠片的毒理学安全性评价[J]. 毒理学杂志,2018,32(5):428 - 431.

[24]赵建国,刘玲艳,朱颖越,等. 合欢皮总皂苷急性毒理学研究[J]. 天然产物研究与开发,2010,22(4):582 - 586.

[25]钱凯,干国平,方志兴,等. 合欢皮水溶性木脂素类化合物的纯化工艺研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(4):790 - 792.

[26]邱丽颖,李倩,许天蟾,等. 合欢皮总皂苷所致小鼠肾毒性及其机制的研究[J]. 毒理学杂志,2011,25(6):431 - 434.

[27]DING Y,ZHANG T,TAO J S,et al. Potential hepatotoxicity of geniposide,the major iridoid glycoside in dried ripe fruits of Gardenia jasminoides (Zhi - zi)[J]. Nat Prod Res,2013,27(10):929 - 933.

[28]邱雪娇,李强,张磊,等. 栀子苷的危害评估和健康指导值推导[J]. 毒理学杂志,2024,38(3):199 - 206.

收稿日期:2025 - 04 - 10

作者简介:郗凌云(2000 -),女,陕西铜川人,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治精神心理疾病。

通信作者:洪霞(1975 -),女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治精神心理疾病。E - mail:970236538@qq.com

编辑:刘凯歌