

• 实验研究 •

半夏对大白鼠妊娠及胚胎的毒性研究*

中国中医研究院 中药研究所 杨守业 何 民
实验动物室 王来苏 苏祖训

内容提要 半夏对大白鼠妊娠和胚胎的毒性试验表明:生半夏粉9g/kg灌胃,对妊娠母鼠和胚胎均有非常显著的毒性,而相同剂量的制半夏粉与对照组无明显的差异,但是制半夏汤剂30g/kg(相当于临床常用量的150倍)则能引起孕鼠阴道出血,胚胎早期死亡数增加,胎儿体重显著降低,提示前人所谓“半夏动胎”是有其道理的。生半夏汤剂30g/kg对大白鼠妊娠和胚胎的毒性与制半夏汤剂无差异,说明半夏汤剂的毒性不因炮制而降低。

半夏作为妊娠禁忌中药,在现存文献中最早见于南宋·朱端章《卫生家宝产科备要》一书,明·李时珍《本草纲目》等进一步确认这一观点。可是长期以来对半夏妊娠禁忌存在不同看法,尤其近年来一些学者提倡将生半夏汤剂用于治疗妊娠呕吐等症。对胚胎的安全性究竟如何?值得深入研究^{〔1〕}。

笔者曾用未孕小白鼠测定生半夏粉灌胃的LD₅₀及其均值±标准误差为42.70±1.27g/kg,经过炮制后毒性显著降低^{〔2,3〕}。但是对妊娠小白鼠及胚胎的毒性实验结果表明,制半夏汤剂30g/kg(相当于临床常用量的150倍)引起胚胎早期死亡数显著增加^{〔4〕}。本文进一步对大白鼠妊娠和胚胎毒性进行了实验探讨。

材料和方法

一、材料

1. 半夏,四川省雷波县药材公司购置,经鉴定为半夏(*Pinellia ternata*(Thumb.) Breiter)的干燥块茎。

(1)生半夏粉:将生半夏的干燥块茎碾粉,过100目筛。临用时用水配成30%混悬剂。

(2)生半夏汤剂:将生半夏切成3mm厚的饮片,取一定量,置容器内加饮片的4倍量常水浸泡1h后,加热煮沸30min,纱布过滤取滤液;第二煎将第一煎过滤的药渣加2倍量水,煎沸30min过滤。合并两次滤液,浓缩至相当于饮片量1g/ml的浓度,分装于消毒后的三角瓶内,置冰箱内保存不超过48h。

(3)制半夏粉:取生半夏块茎按《中国药典》1985年规定的炮制方法,即用8%的白矾溶液浸泡5天,取出晾干,然后碾粉过100目筛。临用前用水配成

30%的混悬液。

(4)制半夏汤剂:将制半夏切成3mm厚的饮片。煎汤方法同生半夏汤剂。

(5)法半夏粉:取生半夏块茎按《中国药典》1985年规定的炮制方法,即用10%的生石灰和15%的甘草水浸泡5天,取出晾干,然后碾粉过100目筛。临用前用水配成30%的混悬液。

2. 敌枯双:作为阳性对照药^{〔5〕}。取敌枯双结晶纯品(由中国农业科学院程春河研究员赠送)称取一定量,用蒸馏水煮沸溶解后配成0.2mg/ml浓度备用。

3. 实验动物:采用Wistar种大鼠。由我院实验动物室繁殖,雌鼠体重为230~350g,雄鼠为300~400g。雌雄鼠均为100~150日龄。

二、方法^{〔6,7〕}:选择体重合格的未经产的雌鼠与雄鼠合笼交配过夜。雌雄比例为3:1。于次日上午8~10h阴道涂片,镜检发现精子即确定已交配,当日定为妊娠0天,并随机分配到实验各组(如表1)。各组大白鼠均于妊娠6~15天连续灌胃给药(对照组给水),每天1次,每次容量固定为3ml/100g体重。各实验鼠于妊娠0、6、10、13、16天称重1次,给药量随体重变化而调整,于妊娠8、10、12、14、16天各检查阴道1次。于妊娠20天将动物断脊处死,随即剖腹摘取子宫(连胎儿)、肝脏和肾脏,分别称重,然后自左至右剖检子宫,记录吸收胎、早死胎、晚死胎和活胎数。活胎以窝为单位称重。观察指标:(1)阴道出血数。(2)孕鼠母体重:20天孕鼠重—子宫重(连胎儿)。(3)肝重指数:肝脏重/孕鼠母体重。(4)肾重指数:肾脏重/孕鼠母体重。(5)吸收胎:子宫内的胚胎呈一圆形残骸,未见形成胎盘。(6)早死胎:于胎盘上存一胚胎残骸,分不清首尾者。(7)晚死胎:胎盘上的死胎已基本成形,能辨首尾,或色暗对机械刺激无

* 国家自然科学基金资助项目

反应的胎儿。(8)活胎: 胎儿色泽红润, 对机械刺激有反应者。(9)胚胎植入数=吸收胎数+早死胎数+晚死胎数+活胎数。

胎儿畸形检查(只在活胎中进行): (1)外形: 每个胎儿重点检查头面部、四肢、躯干(背腹部)和尾部等有无异常。(2)骨骼: 每窝取活胎1/2或多至3个, 剥皮去内脏, 然后浸入茜素红染液中, 制成透明标本。重点观察头骨顶枕骨区并测量矢状缝中点宽度, 脊椎骨、肋骨和胸骨等的形态和数目。(3)内脏: 取每窝活胎的1/2, 多至3个浸入福尔马林溶液中, 固定后用徒手切片和镜检。重点检查有无颌裂, 眼耳及脑室畸形, 然后切除胸腹壁, 切开心脏检查有无室间隔缺损, 依次摘除肺、肝、胃肠, 然后查看泌尿生殖系统有无异常。

统计处理⁽⁹⁾: 均采用各实验组与对照组比较。计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用t检验, 胎儿数用非参数法的等级和检验。

结 果

一、半夏对大白鼠妊娠的影响: 结果如表1。

表1 半夏对大白鼠妊娠的影响

组 别	妊娠动物数	阴道出血数	死亡数	20天解剖所见怀孕数	怀孕率%
对 照	18	0	0	14	77.8
生半夏粉 ^o	16	10 Δ	4	7	43.8 Δ
制半夏粉 ^o	16	2	1	12	75.0
法半夏粉 ^o	15	0	0	12	80.0
生半夏汤剂 [*]	20	10 ^{**}	0	16	80.0
制半夏汤剂 [*]	18	9 ^{**}	2	12	66.7
敌 枯 双 [▲]	10	8 Δ	0	9	90.0

注: 与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $\Delta P < 0.001$; $o = 9g/kg$ 剂量组, $^* = 30g/kg$ 剂量组, $^{\Delta} = 6g/kg$ 剂量的阳性药组; 以下各表同

以上结果表明, 生半夏粉 $9g/kg$ 组, 生半夏汤剂和制半夏汤剂 $30g/kg$ 组和阳性药组均引起妊娠大白鼠阴道出血数非常显著地高于对照组。而制半夏粉和法半夏粉两组与对照组则无显著差异。阴道出血是先兆性流产或流产的主要症状之一, 在实验中观察到各孕鼠阴道出血量不同, 出血时间也不一致, 有的在阴道出血后流出胚胎, 有的在大量出血后孕鼠死亡, 有的出血量不多并不动及胚胎。因此, 阴道出血率与解剖所见的死胎率不一致。

除生半夏粉剂组之外, 各实验组怀孕率与对照组无显著差异, 提示半夏引起孕鼠全数流产的少, 只是引起部分流产或出现一些流产先兆。

二、半夏对怀孕大白鼠母体的影响: 见表2。

表2 半夏对怀孕大白鼠母体体重、肝重指数和肾重指数的影响 (M $\pm$ SD)

组 别	妊娠0天重(g)	20天母体重(g)	肝重指数 $\times 10^{-2}$	肾重指数 $\times 10^{-3}$
对 照	253.0 ± 30.30	304.90 ± 38.05	4.96 ± 0.32	6.73 ± 0.30
生半夏粉 ^o	253.5 ± 29.53	238.50 ^{**} ± 40.12	3.49 Δ ± 0.54	7.69 Δ ± 1.20
制半夏粉 ^o	259.2 ± 31.29	301.32 ± 37.97	4.79 ± 0.45	6.12 ± 0.44
法半夏粉 ^o	267.9 ± 20.58	302.88 ± 23.85	5.21 ± 0.74	6.15 ± 0.54
生半夏汤剂 [*]	250.3 ± 23.04	292.30 ± 34.82	4.92 ± 0.41	6.93 ± 2.04
制半夏汤剂 [*]	245.2 ± 15.92	291.24 ± 19.07	4.97 ± 0.41	6.07 ± 0.50
敌 枯 双 [▲]	245.3 ± 22.10	244.20 ^{**} ± 37.44	4.49 ± 0.80	7.24 Δ ± 0.57

以上结果表明, 给药前(妊娠0天)各组体重无明显差异。给药后于20天解剖时, 生半夏粉 $9g/kg$ 组和阳性药组孕鼠母体体重较对照组非常显著降低, 肾重指数增加。此外, 生半夏粉还使肝重指数显著降低。而其他各组给药后对母体体重无显著影响。

三、半夏对大白鼠胚胎早期死亡率的影响: 结果如表3。

表3 半夏对大白鼠胚胎死亡率的影响

组 别	死胚百分率	
	(死胚总数/植入总数)(死胚分布胎数/总胎数)	
对 照	0.8(1/124)	7.1(1/14)
生半夏粉 ^o	27.5(19/69) Δ	85.7(6/7) ^{**}
制半夏粉 ^o	2.7(3/110)	16.7(2/12)
法半夏粉 ^o	2.2(3/137)	8.3(1/12)
生半夏汤剂 [*]	6.4(11/172) [*]	50.0(8/16) [*]
制半夏汤剂 [*]	11.0(12/109) ^{**}	58.3(7/12) [*]
敌 枯 双 [▲]	78.0(78/100) Δ	100.0(9/9) Δ

表3中各组出现的死胚多为吸收胎和早死胎, 晚死胎很少。结果表明: 生半夏粉组(见图1), 制半夏汤剂组(见图2), 生半夏汤剂组和阳性药敌枯双组的死胎率及死胎分布率均显著地高于对照组。而制半夏粉及法半夏粉两组与对照组无显著差异。

四、半夏对活胎发育的影响: 结果如表4。

以上结果表明, 半夏引起活胎畸形很少, 未见内部畸形, 外部畸形只是个别胎鼠(见图3左), 较多出现的是大小不一(同窝胎鼠间相差1倍)。生半夏粉组的头骨矢状缝宽度显著大于对照组, 表示生半夏粉使胎鼠骨化迟缓。半夏对胎鼠发育的影响, 集中表现

表4 半夏对活胎数量、体重、头骨矢状缝宽度和外部畸形的影响

组 别	平均活胎数(只) (活胎总数/总胎数)	体重(g) M±SD	头骨矢状缝宽度 M±SD(mm)	外部畸形
对 照	8.8(123/14)	4.35±0.40	1.04±0.43	无
生半夏粉°	7.1(50/7)	3.49±0.54△	2.07±0.71**	一胎大小不一、短吻一只
制半夏粉°	8.9(107/12)	4.25±0.28	1.00±0.23	无
法半夏粉°	11.2(134/12)	4.16±0.28	1.11±0.20	无
生半夏汤剂°	10.1(161/16)	3.70±0.67**	1.08±0.38	二胎大小不一
制半夏汤剂°	8.1(97/12)	3.94±0.18**	1.09±0.37	一只四肢畸形,短吻(图3左)
敌 枯 双△	2.4(22/9)	2.87±1.05△	—	短尾(角状尾),卷尾,脐疝大小不一

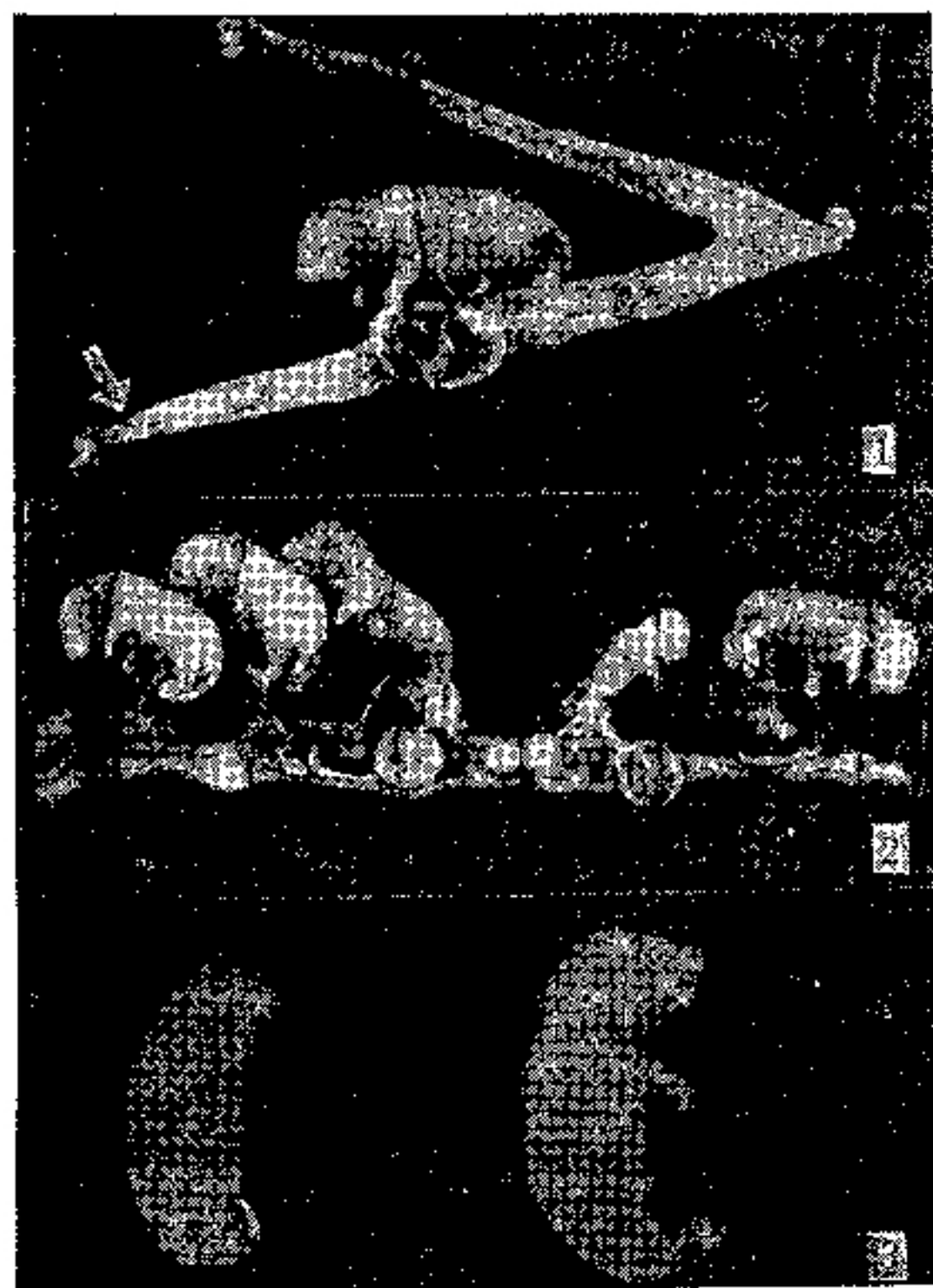


图1 生半夏粉9g/kg组, 148号大白鼠子宫图: 左侧子宫正常活胎1个, 吸收胎3个(箭头所指); 右侧子宫早死胎1个图2 制半夏汤剂30g/kg组, 56号大白鼠部分子宫图: (从左至右)正常活胎3个, 早死胎1个, 吸收胎2个, 晚死胎1个, 正常活胎1个, 吸收胎1个。图3右侧为正常对照, 左侧为制半夏汤剂30g/kg组, 52号大白鼠的一个畸胎示四肢畸形和短吻

在胎鼠体重的差异上; 生半夏粉组, 制半夏汤剂组和生半夏汤剂组胎鼠体重较对照组显著降低, 而制半夏粉和法半夏粉组则无差异。此外, 只有阳性药组使平均胎鼠数显著降低。

讨 论

生半夏粉9g/kg约等于1/5LD₅₀, 对大白鼠妊娠

和胚胎均呈现非常显著的毒性反应。相同剂量的制半夏粉则毒性降低。这与以往的结论一致, 炮制降低了半夏的毒性^[3,4]。

但是, 半夏汤剂的情况则有所不同, 制半夏汤剂和生半夏汤剂对孕鼠和胚胎的毒性相似。提示半夏汤剂的毒性不因炮制而降低。

大白鼠胚胎从受精后5~6天开始植入, 8天以后胚胎原条出现, 从而进入器官形成的激进时期, 到16天大部器官形成。本实验选在妊娠6~15天给药, 结果主要引起阴道流血, 早期死胎增加, 而晚期死胎很少, 表明半夏的影响主要发生于妊娠前中期。

一个胚胎从受精卵到胎儿长成, 胚胎细胞必须按固有的顺序和时间分化, 按一定的方位迁移, 协调地实现其相互诱导的一系列复杂变化, 对药物的敏感性是肯定的。正如本文所示, 半夏汤剂在对母体无害的情况下, 对胚胎呈现非常显著的毒性反应。这一结果与我们在妊娠小白鼠中的实验结果一致^[5]。说明前人谓“半夏动胎”是有其道理的。

参 考 文 献

1. 杨守业, 等. 半夏毒理研究的进展. 中草药 1988; 19(8):37.
2. 杨守业, 等. 半夏炮制前后对小白鼠急性、亚急性和蓄积性毒性的研究. 中成药 1988; 7:18.
3. 中医研究院中药研究所药理室, 等. 半夏炮制的毒性研究. 新医药学杂志 1977; 7:38.
4. 杨守业, 等. 半夏对妊娠小白鼠胚胎毒性和致畸效应的研究. 第四届全国环境诱变剂学术讨论会论文集 1988: 93.
5. 王方元, 等. 噻二唑类化合物的致畸作用初步研究. 药理学学报 1981; 16(19):654.
6. 张汇泉主编. 人体畸形学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1986:47—87.
7. Wilson JG, et al. Teratology Principles and Techniques. 1st ed. Chicago and London: The University of Chicago Press, 1973.

首乌片治疗高脂血症疗效观察

军事科学院卫生处 史培圣 王红欣 陈士荣

我们自1987年10月至1988年12月,采用首乌片治疗高脂血症36例,并与弹性酶作对照观察,现报告结果如下。

对象与方法 高脂血症68例,男性64例,女性4例。年龄36~72岁,平均58.7岁。高脂血症标准:胆固醇 $>200\text{mg}\%$,甘油三酯 $>140\text{mg}\%$, β -脂蛋白 $>630\text{mg}\%$ 。高胆固醇血症37例,高甘油三酯血症13例,高 β -脂蛋白血症4例,胆固醇与甘油三酯均增高者2例,甘油三酯与 β -脂蛋白增高者8例,胆固醇与 β -脂蛋白增高者2例,三项均增高者2例。全部病例随机分为2组,首乌片(上海中药制药一厂生产,沪卫药字(1981)第1536号)组36例,每日3次,1次服5片。弹性酶(常州生物化学制药厂生产,苏卫药准字(82)2715 1号)组32例,每日3次,1次服300mg。均连服3个月。服药期间不服用其它降血脂药物。服药前后进行血脂测定及甲皱微循环、体外血栓形成、血小板粘附率检查,对检查结果进行统计学处理。甲皱微循环应用徐州医疗光学仪器厂生产的WX-753B型微循环镜,按照加权积分法(田牛,等。甲皱微循环临床检查手册,解放军总后卫生部印发,1987:10-17。)16项指标进行观察;体外血栓形成和血小板粘附率测定均使用无锡电子二厂生产的XSX I型两用仪,按照文献方法(翁维良,等。冠心病血瘀证患者体外血栓形成试验的观察,中西医结合杂志 1986;6(2):82.)进行。

结果 (1)降脂作用观察:见表1。首乌片与弹性酶均有明显降低胆固醇、 β -脂蛋白的作用($P<0.01$ 及 $P<0.05$)。降低甘油三酯作用不明显($P>0.05$)。(2)改善甲皱微循环、体外血栓形成及血小板粘附率:首乌片有明显改善甲皱微循环的作用($P<0.001$)可抑制体外血栓的湿重及干重($P<0.01$ 及 $P<0.05$),对抑制体外血栓形成的长度和降低血小板粘附率无显著意义(P 均 >0.05)。弹性酶对改善甲皱微循环,降低血

小板粘附率,抑制体外血栓的长度、湿重、干重均无明显作用(P 均 >0.05),见表2。

表1 首乌片、弹性酶治疗高脂血症的作用 ($M\pm SD$)

	胆固醇(mg)		甘油三酯(mg)		β -脂蛋白(mg)	
	首乌片	弹性酶	首乌片	弹性酶	首乌片	弹性酶
治前	224.5 ± 28.7	222.1 ± 36.1	168.1 ± 46.7	173.2 ± 65.5	702.5 ± 110.4	793.0 ± 148.9
治后	194.4 Δ ± 51.3	187.5 Δ ± 37.6	157.2** ± 51.5	164.5** ± 58.8	618.7* ± 122.1	606.2* ± 132.1

注:治疗前后比较,* $P<0.05$,** $P<0.05$, $\Delta P<0.01$, $\Delta\Delta=0$,表2同

表2 对甲皱微循环、体外血栓、血小板粘附的作用($M\pm SD$)

		体外血栓形成			血小板粘附性		甲皱微循环
		长度 (mm)	湿重 (mg)	干重 (mg)	血小板数	粘附率 (%)	加权积分值
首乌片组	治前	21.7 ±17.0	105.5 ±49.0	30.7 ±16.6	13.5 ±2.2	48.7 ±10.9	3.90 ±0.6
	治后	18.2** ±8.5	88.4* ±34.8	20.6Δ ±9.2	14.3ΔΔ ±2.2	42.5** ±13.5	3.0Δ ±0.4
	治前	20.1 ±2.6	102.5 ±77.1	28.3 ±23.4	14.4 ±3.3	52.2 ±14.0	4.0 ±0.4
	治后	18.2** ±7.8	99.7** ±67.6	23.3** ±17.0	14.0ΔΔ ±3.0	48.7** ±12.0	3.6** ±0.5

讨论 本文报告结果提示,首乌片与弹性酶虽然对降低血脂均有较明显效果,但前者对改善微循环,抑制体外血栓形成效果显著,弹性酶效果较差。表明首乌片治疗高脂血症优于弹性酶。且首乌片有明显的活血化瘀作用。首乌主要含大黄酚,大黄泻素、卵磷脂等成份,其功能止心痛,益气血。大黄酚和大黄泻素可使大便通畅,减少和阻滞肠内脂类物质吸收,卵磷脂可促进脂类物质转运和代谢,使血脂降低,继而降低了血液粘稠度,改善了微循环,达到了活血化瘀之目的。

(本文承历洪耀同志协助统计学处理,谨致谢意!)

• 书讯 •

由翁维良、廖福龙等编著的《血液流变学研究方法与应用》由科学出版社出版。每本定价5.7元(另加

邮资0.6元)。为了配合本书发行,同时备有《血液流变学研究方法》操作录像带(大2/1),每盒150元。欲购者请与本刊陈虹联系。

Comparative Study of Artemisinin Suppositories and Piperaquine Phosphate in Treatment of Falciparum Malaria

Guo Xingbo(郭兴伯), Fu Linchun(符林春), et al

Institute of Tropical Disease, Guangzhou College of TCM, Guangzhou

Artemisinin, developed by Chinese scientists, is a new type of anti-malarial drug with quick effect and low toxicity. Since its solubility in water or oil is very low, it cannot be made into a clear injection to be given intramuscularly or intravenously for emergency use. The Artemisinin suppositories used in the study was provided by the institute of Chinese Materia Medica in 1982. Phase I and Phase II clinical trials of the drug were made by Guangzhou College of TCM. The results showed that the therapeutic effect of Artemisinin suppositories was satisfactory with no apparent side effects. The total dosage recommended was 2800~3200 mg. In 1986, fifty-six adults with falciparum malaria were treated with a total dose of 2800 mg Artemisinin suppositories for 3 days and randomly compared with a control group of Piperaquine phosphate in the Dongfang(东方) Town Hospital, Dongfang County of Hainan Island. The parasite clearance time in Artemisinin suppositories group (71.8 ± 16.0 hrs) was significantly faster than that of Piperaquine phosphate group (100.3 ± 20.3 hrs), but recrudescence rate by 28 days (48.2%) was much higher than that of Piperaquine phosphate (17.0%). Artemisinin suppositories is simple to administrate and therefore it could be applied in endemic area of remote countryside and to the patients of incapable of oral dosing.

(Original article on page 475)

Preliminary Evaluation of Esterase Responses of Tongue Coating Cells in Patients by Syndrome-Differentiation

Qin Jihua(秦吉华), Sun Zhilian(孙芝莲), et al

Shandong College of TCM, Jinan

The tongue coating cells were stained by Alpha-naphthol acetate esterase and naphthol AS-D chloroacetate esterase in 100 patients with different symptom-complex [five groups: damp-heat, damp-heat due to blood stasis, Yin(阴) deficiency, Yang(阳) deficiency and Qi(气)-blood deficiency] in view of TCM, and in 116 healthy persons. The responses of the epithelial cells of the tongue and the leukocytes to the two esterase stainings were observed. The results were: the number of nonspecific esterase was much higher in the patients, especially in the patients with Yin or Qi-blood deficiency, than that in the healthy persons ($P < 0.001$); responses to ASDCE suggested that the leukocytes of the patients were different from those of the healthy persons in classification, more granulocytes in the healthy persons, and increased proportion of monocytes and lymphocytes in the patients, the most increased proportion of monocytes in the patients with Qi-blood deficiency and the most increased proportion of lymphocytes in the patients with Yang deficiency. The mechanisms of the different responses to the two esterase stainings in the patients and healthy persons, and the relationship between these mechanisms and the symptom-complexes by TCM were discussed.

(Original article on page 478)

Studies on the Pregnancy and Embryotoxicity of Rhizoma Pinelliae in Rats*

Yang Shouye(杨守业), et al

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing

This experiment was conducted with sexually mature, virgin female rats. The body weight of the female rats was 230~350 g, that of male rats was 300~400 g. The female and male rats were mated overnight (the ratio was 3:1), the pregnant rats were divided into 7 groups. All drugs were given p. o. from the 6th to the 15th days of gestation. Pregnant rats were weighted on the 0th, 6th, 10th, 13th and 16th days of gestation. Vaginal bleeding of pregnant rats was examined on the 8th, 10th, 12th, 14th and 16th days of gestation.

The rats were killed on the 20th day of gestation so as to count the number of implantation, dead and living fetuses. The living fetuses of rats were removed, weighted and inspected for gross abnormalities; the internal and skeletal malformations of live fetuses were examined.

The following results were obtained: 9 g/kg dose of the crude Rhizoma Pinelliae powder was found to have the action in increasing the number of pregnant individuals with vaginal bleeding and