

• 民族药 •

藏药佐太安全性研究及其复方当佐的 临床安全观察初探

李岑^{1,3}, 王东平^{1,3}, 多杰², 多杰拉旦², 陈现民^{1,3}, 杜玉枝¹,
杨红霞¹, 郑植元^{1,3}, 于明杰^{1,3}, 魏立新^{1*}

(1. 中国科学院西北高原生物研究所 青海省藏药药理学和安全性评价重点实验室, 青海 西宁 810001;
2. 青海省藏医院 青海省藏医药研究院, 青海 西宁 810007; 3. 中国科学院大学, 北京 100049)

【摘要】 佐太是含重金属藏药的典型代表, 迄今仍缺乏现代安全性评价数据。该研究通过佐太的急性毒性试验、亚急性毒性试验、单次给药汞分布试验、长期汞蓄积毒性试验及其复方当佐的临床安全性初步观察, 以期获得佐太的药用安全数据。急性毒试验发现: 半数致死量试验的各组 KM 小鼠未出现死亡和中毒现象, 未做出佐太 LD₅₀; 佐太的最大耐受量为 80 g · kg⁻¹。亚急性毒性试验发现: 佐太在低剂量(13.34 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)和中剂量(53.36 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)时可降低 Wistar 大鼠血清 ALT, AST, Crea 水平, 且在低剂量时具有显著性差异; 高剂量(2 000 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)佐太可显著增加血清 ALT, AST, Crea, MDA 水平; 血清 BUN 和 GSH 水平随着剂量增加而降低, 呈显著性量效关系。单次给药分布试验发现: 佐太单次给药 24 h 后, Wistar 大鼠的肾脏、肝脏及肺中汞含量出现升高趋势, 且在肾脏中呈显著剂量依赖性。长期蓄积毒性试验发现: KM 小鼠在临床等效剂量(6.67 mg · kg⁻¹ · day⁻¹)给药佐太 4.5 个月、停药 1.5 个月, 从 2.5 个月时肾脏开始出现显著性汞蓄积, 停药后又逐步降低, 而肝、脾和脑中汞含量及血清 ALT, AST, TBIL, BUN, Crea 均无显著性变化; 在给药 4.5 个月时 KM 小鼠肾、肝和脾组织有轻微结构性变化, 停药后又恢复正常; 佐太组动物体重增加与对照组之间无显著性差异。当佐临床安全观察发现: 受试者在临床剂量下服药当佐 1 个月, 血清生化、血常规和尿常规各指标均无不良变化。该研究证实了传统藏药佐太的毒性极低, 其临床配伍药用安全性较好, 在临床剂量下和临床服药周期内对机体无不良作用, 但长期大剂量用药可能会对肾脏等产生一定的影响。

【关键词】 佐太; 当佐; 汞; 重金属; 安全性评价

藏医药学是我国传统医药的重要组成部分, 具有完整的理论体系和悠久的历史, 以独特的用药理念和疗效而备受世人关注^[1-3]。佐太是珍宝类藏成药中最为核心的成分, 又称甘露精王, 是历代藏族名医对剧毒水银、硫磺、能持八金、能持八矿及其他原辅料经特殊工艺炼制而成的一种具有独特疗效的兰黑色粉末制剂^[4-7]。佐太的炼制工艺复杂而秘传, 只有极少数人完全掌握。佐太一般不单独使用, 而是作为复方的佐剂, 以起到增强诸药疗效和降低

诸药毒性的作用。此外, 藏医认为佐太还具有生肌健脾、滋补强壮、补血活血、抗病健身、延年益寿等功效^[4, 6-8]。佐太用来配制仁青类药物已经有 1 300 多年的历史, 至今仍是生产当佐、七十味珍珠丸、仁青常觉、仁青芒觉、坐珠达西、佐塔德子玛等珍宝药物的必需原料^[5, 8-9]。这些含佐太制剂在治疗中风、麻痹病、阳痿、高血压、神经系统疾病、心血管障碍、肝胆胃肠疾病和肿瘤等方面往往能够发挥独特的功效^[5-7]。佐太及其炼制工艺于 2006 年被收录为中国非物质文化遗产^[10]。

而当佐是一种藏医临床常用的含佐太的复方制剂, 组方极为简单, 共由 6 味药(佐太、石榴籽、肉桂、白豆蔻、藏红花、萆薢)组成^[11-14], 除了佐太外, 其他几味药物均为植物药, 且没有毒副作用或毒副作用极低, 因此当佐具有其他佐太大复方制剂所不具有的研究优势——研究的干扰和难度也大为降

【收稿日期】 2014-01-25

【基金项目】 国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI27B05); 国家自然科学基金项目(81274194)

【通信作者】 * 魏立新, 研究员, 研究方向为藏药学, Tel: (0971) 6143668, E-mail: lxwei@nwipb.cas.cn

【作者简介】 李岑, 博士研究生, 藏药重金属毒理学, E-mail: licen_601@126.com

低,是评价佐太临床配伍用药安全性的一个极为重要的着手药物。

尽管佐太是含重金属藏药的典型代表,集多种重金属于一身。但是,对于佐太安全性的研究,目前仅有零星的研究报道^[15-17],且不具有系统性。另外,迄今尚无关于佐太复方——“当佐”的临床安全性的研究报道。本研究则从佐太的急性毒性试验、亚急性毒性试验、单次给药汞分布试验、长期给药汞蓄积毒性试验、佐太复方当佐的临床安全性初步观察 5 个方面,对佐太的药用安全性进行较为系统的研究,以期客观公正地阐释神秘藏药佐太临床用药的科学性与合理性。

1 材料

1.1 受试药物

佐太,于 2008 年 11 月 19 日购自于西藏自治区藏药厂(无批号),给药时各剂量组用 1% 羧甲基纤维素钠(CMC)溶液促悬。当佐,为青海省藏医院制剂科生产的院内制剂,含 1/11 质量比(约 9.1%)的佐太。

1.2 试剂与耗材

羧甲基纤维素钠(CMC)(AR,天津恒兴化学试剂制造公司);硝酸(GR,天津华北特种试剂有限公司); HNO_3 (GR,65%,max. 0.5E-8 ppm Hg,德国 Merck 公司); SnCl_2 (max. 1E-8 Hg,德国 Merck 公司); $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (max. 1E-8 Hg,德国 Merck 公司);30% 双氧水(AR,天津市恒兴化学试剂制造厂有限公司);HCl(GR,36.5%,华北特种化学试剂有限公司);Hg 标准储备液(Hg^{2+} 1 000 mg · L⁻¹,12% HNO_3 介质,美国 Sigma 公司);ALT,AST,Crea,BUN,MDA,GSH 和 LDH 均购自于南京建成生物工程研究所。水为自制双蒸水。

1.3 动物

SPF 级 KM 小鼠和 SPF 级 Wistar 大鼠均由甘肃中医学院实验动物中心提供,许可证号 SCXK(甘)2008-0006-0000405。饲养条件:室内恒温取暖装置,室内温度控制在 18~25℃,机械通风,空气清洁度良好,湿度适当,自然光照,自由饮水(自来水)。大小鼠生长维持颗粒饲料(II)购自北京科奥协力饲料有限公司,生产许可证号为 SCXK(京)2008-2010。

1.4 临床病例

临床受试者均为青海省藏医院(三甲医院,药物临床试验资格:食药监安[2005]113号)于 2009

年 1 月至 2010 年 9 月期间收集的病例,共计 30 例,均为藏族。纳入标准:年龄 19~45 岁;经实验室检查无严重的心、肝、肾等主要脏器或造血系统疾病、肝肾功能正常的患者;必须签署知情同意书。排除标准:不符合纳入标准者;严重心肺功能不全者;并发心血管、肾、肺、造血系统等严重原发性疾病者;精神病患者;年龄在 19 岁以下或 45 岁以上;妊娠或准备妊娠、哺乳期妇女;对多种药物过敏者;对本药物及其含本药物处方成份的其他制剂过敏者;正在参加其他临床试验的患者。受试者退出标准:发生不良事件及严重不良事件,不适宜继续接受试验的受试者;受试者主动要求退出者;受试者不按时复诊或失访,依从性差者;有事不能继续接受临床研究者。终止标准:试验中发生严重安全性问题;申办者要求中止;行政主管撤销试验等。

1.5 仪器

Mercur 原子荧光测汞仪(德国,Jena 公司);AU2700 全自动生化分析仪(日本,OLMPUS 公司);Cary300 紫外扫描分光光度计(美国,Varian 公司);Sysmex XT-1800 血液分析仪(日本, Sysmex 公司);Uritest-200B 尿常规分析仪(中国,桂林优利特公司);AF7500 原子荧光光谱仪(中国,北京东西电子技术研究所);LS-2055 半自动石蜡切片机(中国,沈阳首龙电子仪器有限公司);DSC-H50 病理成像系统(日本, Sony 公司)。

2 方法

2.1 佐太急性毒性试验

半数致死量(LD₅₀):取 SPF 级 KM 小鼠 100 只,体重 18~22 g,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 20 只。实验前禁食 12 h,不禁水,5 组剂量分别为 2.5, 5, 10, 20, 40 g · kg⁻¹ · d⁻¹,相当于临床剂量(0.667 mg · kg⁻¹ · d⁻¹[15])的 3, 7.43, 14.85, 29.70, 59.40 倍,单次灌胃给药,给药后连续 7 d 观察出现的死亡或毒性情况,计算半数致死量。

最大耐受量:取 SPF 级 KM 小鼠 20 只,体重 18~22 g,雌雄各半,以最大灌胃体积和最大促悬浓度给药佐太 2 次(间隔 5 h),总给药剂量为 80 g · kg⁻¹(相当于临床剂量的 119.760 倍),给药后观察出现的死亡和毒性情况。

2.2 佐太亚急性毒性试验

Wistar 大鼠 40 只,雌雄各半,体重 160~180 g,随机分为对照组(给予 1% CMC 溶液)、低剂量组

($13.34 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 临床剂量的 20 倍)、中剂量组($53.36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 临床剂量的 80 倍)、高剂量组($2000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 临床剂量的 2 999 倍), 每组 10 只 雌雄各半。首次给药时禁食 12 h, 不禁水。每天灌胃给药, 每周称 1 次体重, 连续给药 30 d, 观察外观特征、行为表现、进食、排泄情况。实验结束前禁食 12 h, 不禁水。腹腔注射 10% 水合氯醛($3 \mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$) 麻醉, 腹主动脉取血, 离心血清, 采用 Cary300 型紫外扫描分光光度仪测定血清中的肌酐(Crea)、血清尿素氮(BUN)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷胱甘肽(GSH)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)。

2.3 佐太单次给药汞分布试验

Wistar 大鼠 128 只, 雌雄各半, 体重 160 ~ 180 g 随机分为对照组(给予 1% CMC 溶液)、低剂量组($6.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 即临床等效剂量)、中剂量组($13.34 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 为临床剂量的 20 倍)、高剂量组($33.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 为临床剂量的 50 倍), 每组 32 只。给药前禁食 12 h, 单次灌胃给予佐太, 给药 24 h 后, 腹腔注射 10% 水合氯醛溶液($3 \mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$) 麻醉, 腹主动脉采血, 取心脏、肝脏、脾脏、肾脏、肺和全脑。

精密称定各组织或量取血液适量, 置于聚四氟乙烯消解罐中, 加入 5 mL 过氧化氢和 5 mL 浓硝酸, 密封罐盖, 于 $135 \text{ }^\circ\text{C}$ 下消解 4 h, 自然冷却后, 用 0.05% 硝酸-重铬酸钾溶液定容至 100 mL, 采用 Mercur 原子荧光测汞仪进行检测。

2.4 佐太长期给药汞蓄积毒性试验

2.4.1 分组与处理 KM 小鼠 496 只, 雌雄各半, 体重在 18 ~ 22 g。实验室适应 1 周后, 随机分为对照组和佐太组, 每组 240 只; 另外设给药前的空白组, 为 16 只动物。佐太组以临床等效剂量(10 倍的临床剂量, $6.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 1% 的 CMC 混悬) 给予佐太, 而对照组则给予 1% 的 CMC 溶液, 每天灌胃给药 1 次, 连续给药 4.5 个月、停药 1.5 个月, 每周称重。给药前空白组不做任何处理。

2.4.2 汞含量测定 在给药前采集空白小鼠 16 只, 然后分别在 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 及停药 0.5, 1, 1.5 个月时, 每次每组各采 16 只。颈动脉取血, 采集肝、脾、肾、脑, 按照 2.3 项下方法测定。

2.4.3 病理组织学观察 在给药 4.5 个月和停药 1.5 个月时每组各采 8 只小鼠的肝、肾、脑、脾, 10%

福尔马林溶液固定, 制作石蜡切片, 进行病理观察。

2.4.4 血清生化指标 在给药前、给药 4.5 个月和停药 1.5 个月时每组各采集 16 只小鼠的血液, 离心血清, AU2700 全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总氮红素(TBIL)、血清尿素氮(BUN)、肌酐(Crea)等。

2.5 当佐临床安全观察初探

当佐的临床安全观察研究在青海省藏医院进行, 受试者均自愿签署临床试验协议书, 共计 30 个病例。以受试者自身前后比较。剂量为 1 粒/d(1 g/粒), 服药周期为 1 个月, 然后停药 0.5 个月。在服药前、服药 1 个月和停药 0.5 个月时, 采集受试者的血液、尿液和粪便, 采用 AF7500 原子荧光光谱仪检测血、尿液和粪便中汞含量; 采用 Sysmex XT-1800 血液分析仪测定血常规指标; 采用 AU2700 全自动生化分析仪测定血清生化(ALT, AST, BUN, Crea 等); 采用 Uritest-200B 尿常规分析仪检测尿液指标。本研究符合《赫尔辛基宣言》、《药品不良反应报告和监测管理办法》、《关于加强国家基本药物目录[2009 年版]药品不良反应监测相关工作的通知》等临床试验的有关规定, 并通过了青海省藏医院伦理委员会审议。

2.6 统计学方法

实验数据用标示, 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 对于 2 组数据之间的比较采用 Independent-Samples *t* test, 多组数据之间的比较采用 ANOVA 中 Tukey 法, 显著性检验($P < 0.05$)。

3 结果

3.1 急性毒性试验

半数致死量: 给药后连续观察 7 d, 各组受试组小鼠毛色、体态、行为、外观、精神状态均正常, 没有出现死亡及中毒现象, 因此未做出半数致死量(LD_{50}), 说明佐太对 KM 小鼠的急性毒性极低。

最大耐受量: 在实验的第 3 天时出现 1 只动物死亡。尸检发现该死亡小鼠胃肠道中仍充实着黑色物质(佐太), 肉眼未发现其他器官病理学异常, 推测可能是由于超高剂量的佐太严重充实胃肠道, 引起消化系统出现严重功能障碍而导致死亡, 具体原因有待于进一步探讨。由此得出佐太对 KM 小鼠的最大耐受剂量为 $80 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 即临床剂量的 119 760 倍。

3.2 亚急性毒性试验

Wistar 大鼠给予佐太 30 d 后发现,对照组和各给药组动物之间的体重增加没有显著性差异。各给药组动物体毛光滑,活动有力、食欲正常、眼睛有神、反应敏捷,对来人警觉,未出现中毒症状。

与对照组比较,低剂量和中剂量佐太可降低血

清 ALT,AST,Crea 的水平,且在低剂量时具有显著性差异。佐太在高剂量时可显著增加 ALT,AST,Crea,MDA 的水平。血清 BUN 和 GSH 水平随着佐太剂量增加而降低,并呈显著性量效关系。各剂量佐太对血清 LDH 水平无显著性影响。具体结果见表 1。

表 1 给药佐太 30 d 对 Wistar 大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s$ $n=10$)

Table 1 Effects on serum biochemical of Wistar rats treated with Zuotai for 30 d($\bar{x} \pm s$ $n=10$)

分组	Crea / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT / $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$	AST / $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$	GSH / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDH / $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA / $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$
对照	73.99 ± 11.12	6.91 ± 0.93	21.08 ± 3.81	35.52 ± 8.46	0.167 3 ± 0.055 1	4 815 ± 1 606	2.788 ± 1.300
低剂量	50.27 ± 16.86 ¹⁾	5.98 ± 1.09	17.30 ± 3.37 ¹⁾	23.77 ± 2.72 ¹⁾	0.100 4 ± 0.034 5 ¹⁾	4 934 ± 1 169	4.217 ± 1.456
中剂量	61.76 ± 20.94	5.93 ± 1.52	18.35 ± 5.05	29.47 ± 4.77	0.106 4 ± 0.034 4 ¹⁾	4 120 ± 1 582	4.150 ± 2.363
高剂量	122.09 ± 22.12 ¹⁾	4.58 ± 1.21 ¹⁾	159.66 ± 58.17 ¹⁾	88.63 ± 43.26 ¹⁾	0.075 0 ± 0.026 3 ¹⁾	5 289 ± 668.6	5.210 ± 1.521 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾表示 $P < 0.05$ (表 2 ~ 10 同)。

3.3 单次给药汞在体内分布

与对照组比较,Wistar 大鼠单次给药佐太 24 h 后,低、中、高剂量组受试动物的肾脏、肝脏及肺的汞

含量出现升高趋势,且在肾脏中呈显著性的剂量依赖性;另外,血汞水平在低、中剂量时与对照组相比无差异,但在高剂量时呈现显著性升高,见表 2。

表 2 佐太单次给药汞在 Wistar 大鼠体内的分布情况($\bar{x} \pm s$ $n=32$)

Table 2 Mercury distribution in Wistar rats organs after single administration with Zuotai($\bar{x} \pm s$ $n=32$)

组别	肝脏 / $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	肾脏 / $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	心脏 / $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	脾脏 / $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	肺 / $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	血液 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	脑 / $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$
对照	24.47 ± 7.65	28.78 ± 4.83	20.82 ± 4.96	26.17 ± 3.01	24.00 ± 3.19	17.43 ± 9.02	19.52 ± 2.69
低剂量	29.43 ± 7.27	34.10 ± 7.90	25.05 ± 9.57	27.10 ± 9.79	27.93 ± 7.30	16.76 ± 4.97	18.70 ± 7.92
中剂量	31.67 ± 6.51	51.65 ± 10.49 ¹⁾	23.06 ± 6.63	26.89 ± 6.06	30.12 ± 8.20	17.58 ± 4.21	20.64 ± 6.11
高剂量	32.60 ± 9.13	43.89 ± 7.00 ¹⁾	22.88 ± 6.69	28.99 ± 7.81	25.37 ± 7.58	30.27 ± 7.65 ¹⁾	18.81 ± 6.88

3.4 佐太长期给药汞蓄积毒性试验

3.4.1 汞在主要器官蓄积情况 与对照组比较,在第 2.5 个月时,汞在佐太组(为临床等效剂量 $6.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) KM 小鼠的肾脏开始出现显著性蓄积,一直持续到第 4.5 个月,停药后又逐步降低,并趋于正常水平;佐太组动物肝脏、脾和脑中汞含量有一定增加趋势,但均不具有显著性差异,见表 3。

3.4.2 对血清生化指标的影响 与对照组比较,佐太组 KM 小鼠在给药 4.5 个月时 AST/ALT 显著性降低,而在给药 4.5 个月时和停药 1.5 个月时出佐太组 ALT,AST 水平出现升高趋势,但无显著性差异,其他指标如 TBIL,BUN,Crea 均无显著性变化,

见表 4 5。

3.4.3 病理组织学观察 在给药 4.5 个月时和停药 1.5 个月时的 KM 小鼠肝脏、肾脏、脑和脾脏组织病理学切片显微照片分别见图 1 ~ 4。

肝脏:对照组肝小叶结构正常,肝细胞排列正常,无变性坏死,仅有少数肝细胞浊肿,细胞浆内见小空泡。佐太组 4.5 个月时,肝小叶结构正常,肝细胞排列正常,少数肝细胞细胞浆内见小到中等空泡,肝组织内见数处小灶性炎细胞浸润(淋巴细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞),间质内淋巴细胞较多。佐太组停药 1.5 个月时,肝小叶结构正常,肝细胞未见明显病变,红细胞形态部分不规则,偶见小灶性炎细胞浸润。

表 3 KM 小鼠长期给药佐太 (6.67 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 汞在主要器官中蓄积情况 ($\bar{x} \pm s$ $n = 16$)

Table 3 Mercury accumulation in KM mouse organs after long administration with Zuotai (dose is 6.67 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) ($\bar{x} \pm s$ $n = 16$)

给药时间	分组	肝脏/ng · g ⁻¹	肾脏/ng · g ⁻¹	脑/ng · g ⁻¹	脾脏/ng · g ⁻¹	血液/μg · L ⁻¹
给药前	空白	25.54 ± 6.37	29.34 ± 15.23	22.06 ± 8.16	25.19 ± 9.04	19.79 ± 8.16
给药 0.5 个月	对照	24.54 ± 10.60	23.62 ± 3.35	18.09 ± 4.43	24.60 ± 7.83	17.73 ± 6.29
	佐太	21.31 ± 6.97	26.10 ± 10.42	21.19 ± 8.34	36.97 ± 11.95	19.65 ± 7.71
给药 1.0 个月	对照	19.99 ± 9.20	22.93 ± 9.81	19.35 ± 5.95	34.64 ± 11.84	22.99 ± 5.27
	佐太	21.19 ± 9.79	20.94 ± 5.46	18.92 ± 4.50	27.98 ± 12.95	20.24 ± 9.53
给药 1.5 个月	对照	20.58 ± 5.69	28.11 ± 8.66	20.20 ± 7.18	23.25 ± 13.07	20.20 ± 10.55
	佐太	20.58 ± 6.02	38.24 ± 9.38	19.70 ± 5.40	25.23 ± 12.01	20.24 ± 7.63
给药 2.0 个月	对照	22.83 ± 4.24	26.55 ± 7.80	20.39 ± 4.40	25.27 ± 9.36	22.69 ± 11.06
	佐太	26.47 ± 7.93	46.00 ± 9.27	23.60 ± 5.39	28.30 ± 10.83	20.89 ± 6.97
给药 2.5 个月	对照	27.90 ± 7.25	35.62 ± 10.76	21.81 ± 12.41	22.93 ± 8.78	21.79 ± 7.9
	佐太	32.85 ± 13.13	70.50 ± 30.16 ¹⁾	27.34 ± 11.65	28.32 ± 12.96	22.53 ± 6.54
给药 3.0 个月	对照	21.29 ± 6.74	38.87 ± 7.37	19.29 ± 11.31	27.39 ± 12.25	18.56 ± 6.66
	佐太	22.24 ± 7.70	84.68 ± 22.28 ¹⁾	23.22 ± 8.90	27.87 ± 9.78	17.89 ± 7.63
给药 3.5 个月	对照	19.96 ± 6.91	34.82 ± 5.97	19.31 ± 5.46	24.33 ± 7.29	15.81 ± 6.09
	佐太	20.33 ± 5.47	64.44 ± 10.51 ¹⁾	20.59 ± 7.67	28.51 ± 7.36	16.94 ± 11.99
给药 4.0 个月	对照	18.40 ± 5.19	35.56 ± 10.88	18.10 ± 4.70	21.55 ± 6.42	16.95 ± 12.68
	佐太	19.31 ± 2.71	71.02 ± 33.02 ¹⁾	23.08 ± 4.71	25.29 ± 12.53	15.05 ± 8.27
给药 4.5 个月	对照	20.76 ± 7.90	27.27 ± 10.35	18.91 ± 5.59	24.90 ± 10.22	17.30 ± 6.57
	佐太	22.35 ± 6.17	64.26 ± 6.10 ¹⁾	19.11 ± 5.14	22.97 ± 6.13	18.02 ± 4.61
停药 0.5 个月	对照	21.89 ± 6.39	37.10 ± 12.69	19.20 ± 3.22	26.79 ± 5.59	17.92 ± 11.94
	佐太	18.98 ± 2.31	43.67 ± 16.83	19.35 ± 6.78	22.80 ± 9.12	15.76 ± 14.37
停药 1.0 个月	对照	20.80 ± 1.67	27.00 ± 6.08	13.27 ± 8.72	17.72 ± 6.19	16.37 ± 5.90
	佐太	20.66 ± 4.24	32.96 ± 11.46	19.23 ± 5.96	22.88 ± 7.62	16.89 ± 9.49
停药 1.5 个月	对照	32.99 ± 12.33	30.81 ± 4.67	17.04 ± 3.43	15.88 ± 5.19	17.70 ± 3.27
	佐太	19.82 ± 3.27	31.81 ± 6.14	19.29 ± 6.37	22.84 ± 8.37	16.32 ± 11.93

表 4 KM 小鼠给予佐太给药 4.5 个月时血清生化指标结果 ($\bar{x} \pm s$ $n = 16$)

Table 4 Effects on serum biochemical indicators of KM mice treated with Zuotai for 4.5 months ($\bar{x} \pm s$ $n = 16$)

分组	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	AST/ALT	TBIL/μmol · L ⁻¹	BUN/mmol · L ⁻¹	Crea/μmol · L ⁻¹
对照	56.19 ± 25.39	201.91 ± 87.02	6.14 ± 2.99	1.86 ± 0.32	9.27 ± 1.09	29.96 ± 4.68
佐太	73.61 ± 18.50	271.06 ± 148.55	4.62 ± 1.71 ¹⁾	1.87 ± 0.60	10.81 ± 1.45	27.92 ± 5.21

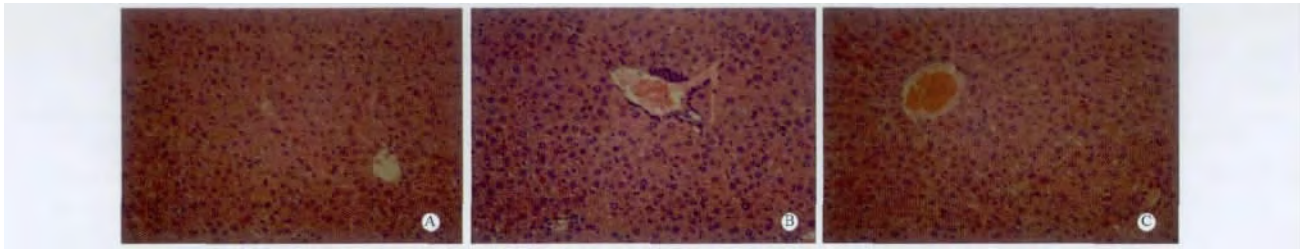
表 5 KM 小鼠给予佐太停药 1.5 个月时血清生化指标结果 ($\bar{x} \pm s$ $n = 16$)

Table 5 Results of serum biochemical indicators of KM mice after discontinuation for 1.5 months ($\bar{x} \pm s$ $n = 16$)

分组	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	AST/ALT	TBIL/μmol · L ⁻¹	BUN/mmol · L ⁻¹	Crea/μmol · L ⁻¹
对照	36.79 ± 10.34	168.21 ± 64.92	4.52 ± 2.14	2.09 ± 0.37	8.64 ± 2.63	22.52 ± 4.63
佐太	43.43 ± 8.22	228.26 ± 132.76	5.10 ± 2.62	2.17 ± 0.18	8.43 ± 1.92	23.83 ± 6.17

肾脏: 对照组肾小球结构正常, 近曲小管上皮细胞排列正常, 无变性坏死, 仅少数细胞浆细颗粒状, 多数可见管腔。佐太组 4.5 个月时, 绝大多数肾小球结构正常, 少数肾小球体积缩小, 肾小囊狭窄, 少见肥大的肾小球; 靠近皮质部的近曲小管上皮细胞轻度水肿, 局部近曲小管上皮

细胞水肿较重, 很难看到管腔, 易发现近曲小管上皮缺失不完整。佐太组停药 1.5 个月时, 近曲小管上皮细胞排列基本正常, 绝大多数肾小球结构正常, 可见管腔, 少数肾小球萎缩, 球囊壁层上皮多由扁平上皮变为立方或矮立方, 1 例可见少数代偿肥大的肾小球。



A. 对照组; B. 佐太组 4.5 个月; C. 佐太组停药 1.5 个月(图 2~4 同)。

图 1 肝脏组织切片 (HE, $\times 40$ $n=8$)

Fig. 1 Liver histology of KM mouse (HE staining, $\times 40$ $n=8$)

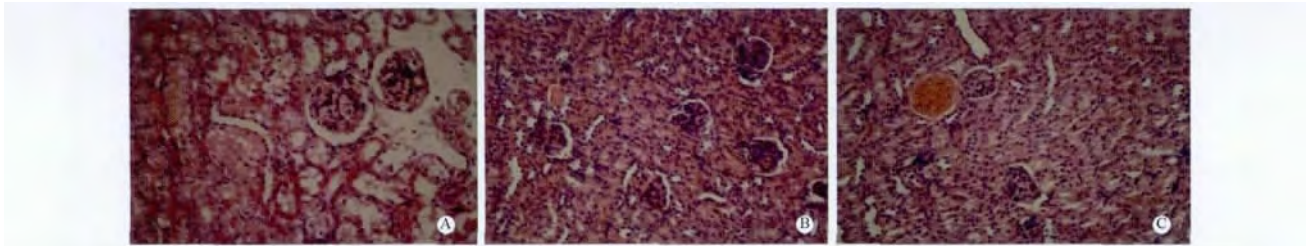


图 2 肾脏组织切片 (HE, $\times 40$ $n=8$)

Fig. 2 Kidney histology of KM mouse (HE staining, $\times 40$ $n=8$)

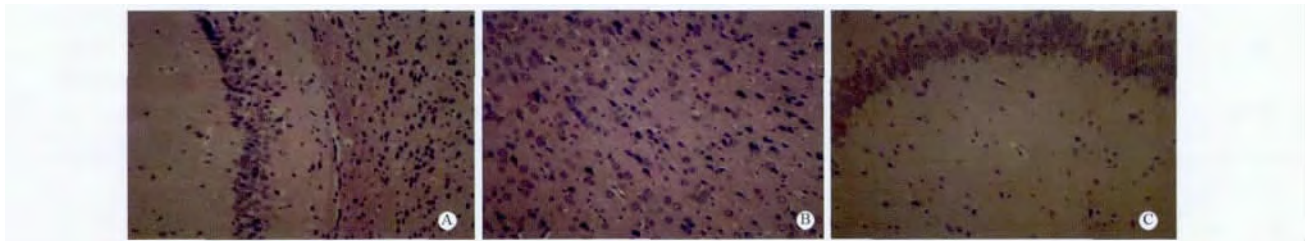


图 3 脑组织切片 (HE, $\times 40$ $n=8$)

Fig. 3 Brain histology of KM mouse (HE staining, $\times 40$ $n=8$)

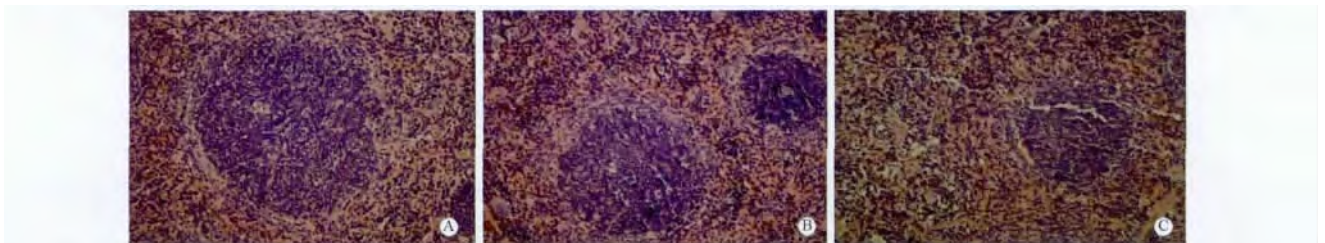


图 4 脾脏组织切片 (HE, $\times 40$ $n=8$)

Fig. 4 Spleen histology of KM mouse (HE staining, $\times 40$ $n=8$)

脑:对照组大脑皮层各层细胞排列整齐,形态正常,未见明显病变。小脑 3 层细胞未见明显病变。佐太组 4.5 个月时,大脑皮层各层细胞排列整齐,形态正常,未见明显病变。小脑各层细胞未见明显病变。佐太组停药 1.5 个月时,各层脑细胞排列有序,

结构清晰,未见明显病变。

脾脏:对照组脾小体清楚,红髓、白髓清楚,红髓部分脾索与脾窦清晰,脾小体明区和暗区不易区分,脾中央动脉壁无增厚,脾窦无扩张,脾小体内见少许含铁血黄素。佐太组 4.5 个月时,脾小体数量减少,

体积缩小 红髓增宽 脾索细胞增生 明显的含铁血黄素沉积 巨噬细胞增多 出现髓外造血 佐太组停药 1.5 个月时 骨髓、红髓结构清楚 偶见部分骨髓缩小 红髓区见少量造血细胞 偶见淋巴细胞消解体积缩小 巨细胞稍增多。

3.4.4 动物体重变化 各组受试动物在 6 个月(前 4.5 个月给药,后 1.5 个月停药)的实验中,佐太组动物的体重与对照组之间比较均无显著性差异,结果见表 6。

表 6 佐太长期蓄积毒性实验 KM 小鼠 6 个月的体重变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Weight change of KM mouse in six months long-term toxicity experiment ($\bar{x} \pm s$)

称重时间 /周	对照组/g		佐太组/g	
	♀	♂	♀	♂
0	17.69±2.32	16.43±3.05	17.76±2.19	16.06±2.78
1	27.79±2.78	28.65±3.31	26.73±1.97	28.05±2.79
2	31.09±2.82	35.10±3.19	30.60±2.14	34.60±2.94
3	32.09±3.10	37.03±3.13	32.17±3.61	36.47±3.13
4	34.07±4.57	39.61±3.00	33.37±2.95	38.64±3.47
5	34.91±3.82	41.30±3.03	34.63±3.12	40.87±3.77
6	36.47±4.76	42.52±3.18	35.28±3.61	41.78±4.25
7	37.01±4.78	43.45±3.21	36.42±3.42	43.15±3.93
8	38.26±4.95	44.22±3.36	37.85±3.39	43.47±4.00
9	38.25±4.24	44.43±3.46	37.77±3.37	44.19±4.06
10	39.75±4.63	45.72±3.78	39.02±3.46	45.53±3.80
11	40.06±4.69	46.54±3.84	39.78±3.68	45.89±4.05
12	39.88±4.65	47.36±3.86	40.00±3.63	46.39±4.09
13	40.11±4.32	47.16±4.13	40.57±3.57	47.18±4.36
14	40.80±4.68	47.72±4.07	41.52±4.12	47.67±4.81
15	40.95±4.84	48.15±4.17	42.05±4.02	48.48±5.30
16	41.04±4.64	48.65±4.59	42.30±4.47	49.30±5.86
17	41.06±5.16	48.23±4.15	42.55±4.42	50.00±5.73
18	41.77±5.11	47.97±6.88	43.74±4.82	50.50±6.04
19	42.18±5.79	48.97±4.00	43.84±4.58	49.88±6.26
20	41.96±5.47	49.92±3.50	44.60±4.33	49.62±4.36
21	42.54±5.78	49.83±3.60	45.65±4.61	49.90±5.22
23	43.75±4.71	50.63±4.69	47.75±3.15	50.50±3.96
25	44.38±8.86	51.88±5.74	45.88±5.03	48.50±4.75

3.5 佐太复方当佐临床安全观察初探

3.5.1 血清生化指标变化 与服药前比较,受试者 AST/ALT 在服药 1 个月时出现显著性降低,BUN 在服药 1 个月时和停药 0.5 个月时出现显著性降低;但 ALT 和 AST 在服药 1 个月时和停药 0.5 个月时与服药前相比,均无显著性差异,可见 AST/ALT 变化不具临床参考意义 见表 7。另外,发现 ALT 水平

在服药前、服药 1 个月时均高于参考范围(5~40 U·L⁻¹) 并且在停药 0.5 个月时也接近临床参考值上限。宋嘉等^[18]和王萍等^[19]报道,藏族健康人群中的 ALT 水平均显著高于平原地区人群,为遗传背景、自然环境及饮食习惯等差异所致。

3.5.2 血常规主要指标 与服药前比较,服药 1 个月时和停药 0.5 个月时的受试者血液中红细胞总数(RBC)、白细胞总数(WBC)、血红蛋白(HGB)和血小板(PLT),均无显著性差异,见表 8。另外发现 RBC 水平在服药前、服药 1 个月时和停药 0.5 个月时均略高于临床参考范围,并且 HGB 浓度也接近临床参考范围上限,这是由于受试者均长期生活在青海高原缺氧地区,氧补偿性生理调控导致高原地区人群的正常 RBC 和 HGB 水平略高于平原地区人群^[18]。

3.5.3 尿常规主要指标 定性指标:与服药前比较,受试者在服药 1 个月时和停药 0.5 个月时的尿常规的定性指标(葡萄糖、胆红素、酮体、尿蛋白、亚硝酸盐、潜血、白细胞、结晶、上皮细胞、黏液丝、滴虫、脂肪滴等)均无显著性变化。

量化指标:与服药前比较,受试者尿液 pH 在服药 1 个月时中出现显著升高,停药后有所降低,但均在临床正常范围(5.5~7.5)内;受试者尿液比重和尿胆原在服药前、服药 1 个月、停药后 0.5 个月时基本处于同一水平,见表 9。

3.5.4 血液、尿液和粪便中汞含量变化 实验结果发现,在服药前、服药 1 个月停药 0.5 个月时受试者的血汞和尿汞均在安全范围^[20-21]之内。与服药前比,受试者的尿汞、血汞、便汞在服药 1 个月时出现显著性降低;停药 0.5 个月时后受试者的血汞、尿汞和便汞出现升高趋势,其中血汞升高具有显著性差异,其具体原因有待于进一步深入探讨,见表 10。

4 讨论

藏医药历经千百年的临床实践而代代传承下来,对藏族人民的健康、繁衍和发展起到不可磨灭的贡献,因此应在尊重和保证古老藏药配方特色的基础上,借鉴现代科学研究方法策略来探寻藏药的科学内涵。佐太是藏药中最为贵重和最具神秘色彩的药物,据可见文献记载^[4-7],佐太是由水银、硫磺、能持八金、能持八矿及其他百余种植物、动物、矿物类药材辅料,经过 200 多道工序,历时 40 余天炼制而成。基本可分为水银洗炼、硫磺去毒、八金制灰、八

表 7 受试者血清生化指标变化 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 7 Results of serum biochemical parameters of clinical subjects treated with Dangzuo ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

服药时间	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	AST/ALT	BUN/mmol · L ⁻¹	Crea/ μ mol · L ⁻¹
服药前	43.94 ± 28.43	30.49 ± 9.79	0.84 ± 0.30	5.32 ± 1.31	71.07 ± 14.35
服药 1.0 个月	52.08 ± 39.36	29.25 ± 11.64	0.72 ± 0.35 ¹⁾	4.72 ± 1.02 ¹⁾	69.05 ± 13.18
停药 0.5 个月	38.91 ± 24.06	27.23 ± 7.36	0.87 ± 0.33	4.63 ± 1.06 ¹⁾	68.89 ± 17.06

注:临床参照范围分别为 ALT 5.00 ~ 40.00 U · L⁻¹,AST 8.00 ~ 40.00 U · L⁻¹,BUN 2.90 ~ 23.60 mmol · L⁻¹,Crea 62.00 ~ 115.00 μ mol · L⁻¹。

表 8 受试者血常规主要指标变化 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 8 Results of blood routine examination of clinical subjects treated with Dangzuo ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

服药时间	红细胞总数 / $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	白细胞总数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	血红蛋白 / g · L ⁻¹	血小板 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$
服药前	5.53 ± 1.33	5.16 ± 0.55	154.28 ± 17.04	195.76 ± 45.86
服药 1.0 个月	5.08 ± 1.23	5.14 ± 0.51	155.05 ± 18.87	184.06 ± 44.03
停药 0.5 个月	5.41 ± 1.10	5.04 ± 0.47	154.32 ± 14.63	186.16 ± 53.69

注:临床参照范围分别为红细胞总数 (3.44 ~ 5.04) $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$,白细胞总数 (4.00 ~ 9.00) $\times 10^9 \cdot L^{-1}$,血红蛋白 (115.00 ~ 159.00) g · L⁻¹,血小板 (70.00 ~ 300.00) $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

表 9 当佐给药受试者尿常规量化指标结果 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 9 Results of urine quantitative indicators of subjects treated with Dangzuo ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

服药时间	比重	pH	尿胆原 / μ mol · L ⁻¹
服药前	1.01 ± 0.004	5.87 ± 0.39	3.30 ± 1.81E-5
服药 1.0 个月	1.01 ± 0.005	6.47 ± 0.76 ¹⁾	3.30 ± 9.16E-6
停药 0.5 个月	1.02 ± 0.005	6.15 ± 0.71	3.30 ± 1.36E-5

注:临床参照范围分别为比重 1.01 ~ 1.03, pH 5.50 ~ 7.50,尿胆原 0.30 ~ 3.55 μ mol · L⁻¹。

表 10 当佐受试者的血汞、尿汞和便汞含量 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 10 Mercury level in blood, urine and faeces in subjects treated with Dangzuo ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

服药时间	血汞 / μ g · L ⁻¹	尿汞 / μ g · L ⁻¹	便汞 / ng · g ⁻¹
服药前	0.19 ± 0.37	0.97 ± 0.13	3.74 ± 5.20
服药 1.0 个月	0.11 ± 0.22 ¹⁾	0.15 ± 0.05 ¹⁾	1.20 ± 1.22 ¹⁾
停药 0.5 个月	0.37 ± 0.71 ¹⁾	0.49 ± 0.25 ¹⁾	3.59 ± 4.85

注:安全范围分别为血汞 < 5.80 μ g · L⁻¹,尿汞 < 10.00 μ g · L⁻¹。

矿制灰、水银粉末加工、佐太药粉配制六大步骤。能持八金为金、银、青铜、红铜、黄铜、铁、铅(铝)、锡;能持八矿为金矿石、银矿石、磁石、矾石(酸石)、自然铜、雌黄、雄黄、赤云母^[7-8]。水银炼制佐太入药始记于公元 8 世纪藏医药经典巨著《四部医典》,并于公元 13 世纪由藏医药大师邬坚巴·仁钦贝完善成熟,并对藏族药学、方剂学、养生学和制剂工艺学产

生了深远的影响^[9-10]。

佐太在炼制过程中使用了大量的含重金属的原料,集多种重金属于一身,其药用安全性一直备受质疑。为此,笔者曾向青海藏医院、玉树藏医院、西藏藏医学院、甘肃甘南藏医院、四川阿坝藏医院等单位多名藏医请教,均强调佐太及其复方制剂对人体没有毒性或副作用极小。

本研究急性毒性实验以佐太临床剂量的 3 743, 7 485, 14 970, 29 940, 59 880 倍进行给药,整个实验过程中受试动物未出现死亡和中毒情况,可见佐太的急性毒性非常低。在佐太的 30 d 的亚急性毒性实验中,发现佐太在 20 倍临床剂量和 80 倍临床剂量时可降低 Wistar 大鼠的血清 Crea,ALT,AST 的水平,并且在低剂量时具有显著性差异。而在 2 999 倍临床剂量下,佐太可显著升高血清 Crea,ALT,AST,MDA 水平和降低 GSH 含量。表明佐太在一定的剂量范围内具有保护肝脏和增强肾功能的活性,但在超高剂量下则出现相反的作用。

佐太单次给药汞分布试验和长期蓄积毒性试验中发现,佐太中汞可在肾脏、肝脏、肺等中产生分布蓄积趋势,且在肾脏中汞蓄积具有明显的剂量和时间依赖性,停药后在受试动物各器官中汞含量逐步降低至正常水平。这与现代对重金属汞对肝脏和肾脏的分布蓄积偏向性相符合,并与杨宝寿等^[15]和李向阳等^[17]研究结果相符合。另外,本实验发现 KM

小鼠在临床等效剂量下给药 4.5 个月时 AST/ALT 值出现显著性降低,但由于血清 ALT,AST 及 TBIL 均无显著性变化,因此不具有生理学意义。此外,给药 4.5 个月后受试动物的肾脏和肝脏组织出现轻微结构性变化,停药后逐步趋于正常,同时对应的血清生化指标均无显著性变化,提示长期服用佐太制剂可能会产生轻度的可逆性副作用。

佐太复方当佐的临床服药周期一般为 1 个月,因此当佐临床安全性观察研究采用该用药周期。研究结果发现受试者的血汞、尿汞、血清生化指标、血常规指标和尿常规指标均没有不良变化,表明佐太临床配伍用药的安全性非常好。同时,发现谷丙转氨酶(ALT)水平在服药前、服药 1.5 个月时均高于参考范围($5 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),并且在停药 0.5 个月时也接近临床参考值上限;红细胞总数(RBC)水平在服药前、服药 1 个月时和停药 1.5 个月时均略高于临床参考范围,并且血红蛋白(HGB)浓度也接近临床参考范围上限。这是由于该批受试者均为藏族,长期生活在青海高原缺氧地区,遗传背景和饮食背景等与平原人群不同,其健康人群红细胞总数、血红蛋白、谷丙转氨酶等均略高于平原地区人群^[18-19]。

佐太的无毒或低毒性,与其最主要重金属元素——汞的化学形态密不可分,阎立峰等^[22-24]和蓝高武等^[25]认为佐太中汞是存在 $\beta\text{-HgS}$ 和 $\alpha\text{-HgS}$ 形式存在,均为高度难溶的硫的典型共价化合物,溶度积(K_{sp})分别为 1.6×10^{-52} 和 4×10^{-53} ^[26-27],迄今尚无文献证明二者确切有毒^[28-29]。有文献报道佐太颗粒具微纳米尺度^[23, 25]。现代药效学研究表明^[30-34],佐太具有一定的镇定安神、促进睡眠、解热抗炎、增强免疫、延长果蝇寿命、抑制 caspase-3 表达促进人胚肾细胞增殖等药理活性。

综上所述,本研究通过佐太的急性毒性试验、亚急性毒性试验、单次给药汞分布实验、长期给药汞蓄积毒性实验和佐太复方制剂当佐的临床安全性观察 5 个方面的研究,获得了大量的科学实验数据,证实了传统藏药佐太的毒性极低,其复方当佐临床配伍药用安全性较好,在临床剂量下和临床服药周期内对机体无不良作用,但长期大剂量用药可能会对肾脏等产生一定的影响,这对客观阐释神秘藏药佐太的科学内涵具有积极的促进作用。

[参考文献]

[1] 香多·李先加,罗秉芬. 藏医学起源的新探索[J]. 中华医史

杂志 2002, 32(3):188.

- [2] 宗喀·漾正冈布. 吐蕃诸邦部时代的藏医学(公元前 7、8 世纪—公元 6 世纪)[J]. 西藏研究, 1996(4):85.
- [3] 甄艳. 藏医起源浅析[J]. 中国民族医药杂志, 2001, 7(2):39.
- [4] 兰科. 简述藏药佐台[J]. 中国民族医药杂志, 1999, 5(S):86.
- [5] 索朗. 佐塔的炮制[J]. 中国民族医药杂志, 2007(5):40.
- [6] 王章. 再述藏药精华“佐塔”[J]. 健康天地:学术版, 2010, 4(9):84.
- [7] 噶玛曲培, 土登格桑, 格琼. 药用水银粉末(坐台)的加工方法[J]. 中国:88107006.8[P]. 1988-01-15.
- [8] 斗嘎. “佐太”及其配伍的藏成药毒性评价[J]. 青海师专学报:教育科学版, 2005, 4:72.
- [9] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1987:280.
- [10] 藏医药(拉萨北派藏药水银洗炼法和“佐塔”工艺、甘孜州南派藏医药)[EB/OL]. [2013-11-01]. http://www.ihchina.cn/inc/guojiaminglunry.jsp?giml_id=448.
- [11] 李岑, 肖远灿, 杨红霞, 等. HPLC 分析不同来源藏药当佐中 4 种指标成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(8):1046.
- [12] 李岑, 杨红霞, 杜玉枝, 等. 复方藏药当佐脂溶性成分 GC-MS 分析[J]. 中草药, 2011, 42(12):2413.
- [13] 李岑, 杨红霞, 肖远灿, 等. 一测多评法测定藏药当佐中没食子酸、羟基红花黄色素-A、桂皮醛及胡椒碱的含量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(9):1658.
- [14] 李岑, 杨红霞, 魏立新, 等. GAE-AFS 法分析藏药当佐中总汞与人工胃液中的游离态汞[J]. 光谱学与光谱分析, 2011, 31(7):1950.
- [15] 杨宝寿, 江吉村, 降拥, 等. 藏药“佐塔”中汞的作用特点和安全性评价研究[J]. 西藏研究, 2004(1):74.
- [16] 久美彭措. 藏药中重金属毒性的实验研究[C]. 成都:全国藏医药学术研讨会, 1999:199.
- [17] 李向阳, 冯伟力, 马祁生, 等. 藏药佐太中的汞在大鼠体内吸收和排泄的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2):290.
- [18] 宋嘉, 王凯. 拉萨地区健康人群世居藏族和移居汉族身体状况分析[J]. 西藏医药杂志, 2006, 27(3):1.
- [19] 王萍, 次仁达瓦, 李学, 等. 不同海拔藏、汉族青年生化参考值的研究[J]. 西藏科技, 2002(10):53.
- [20] How People are Exposed to Mercury [EB/OL]. [2013-11-01]. <http://www.epa.gov/mercury/exposure.htm>.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 《职业性汞中毒诊断标准》[S]. 2002, GBZ 89-2002.
- [22] 阎立峰, 马小科, 朱清时. 藏药佐太无机成分分析[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(2):159.
- [23] 阎立峰. 藏药佐太的微结构与成分分析[J]. 中国藏学, 2007(3):150.
- [24] 阎立峰, 马小科. 藏药佐太中碳的化学与结构分析[J]. 中国民族民间医药, 2010(9):1.
- [25] 蓝高武, 陈忠杰, 李文虎, 等. 藏药“佐塔”的成分分析[J].

- 时珍国医国药 2010 21(12):3209.
- [26] 黄仕华. 硫化汞溶解机理的研究[J]. 南京化工学院学报, 1993, 15(2):1.
- [27] 曹顺福, 梁远勤. 硫化汞只能溶于王水的热力学探讨[J]. 西南汞学院学报, 1999, 14(1):71.
- [28] Robin A Bernhoft. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature [J]. J Environ Public Health, 2012, doi: 10.1155/2012/460508.
- [29] Jie Liu, Jing-zhen Shi, Li-mei Yu. Mercury in traditional medicines: is cinnabar toxicologically similar to common mercurials? [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(7): 810.
- [30] 曾勇, 何毓敏, 刘颖, 等. 藏药佐塔对中枢神经系统的部分药理作用研究[J]. 四川中医, 2005, 23(11):33.
- [31] 蒋婀娜, 张春光, 王建华, 等. 藏药“佐太”主要药效学研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8):3.
- [32] 洛桑多吉, 贡嘎罗布. 一种藏药材炮制物的质控方法及其新用途, 中国:200810093949.5 [P]. 2008-04-24.
- [33] 陈忠杰, 朴香兰, 李文虎, 等. 藏药佐塔对果蝇寿命的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2):422.
- [34] 朱婷, 沈蓓, 王新为, 等. 藏药“佐太”通过 caspase-3 促进 293 细胞增殖[J]. 中国民族医药杂志, 2013(5):47.

Study on safety of Tibetan medicine Zuotai and preliminary study on clinical safety of its compound Dangzuo

LI Cen^{1,3}, WANG Dong-ping^{1,3}, DUO Jie², DUOJIE La-dan², CHEN Xian-min^{1,3},
DU Yu-zhi¹, YANG Hong-xia¹, ZHENG Zhi-yuan^{1,3}, YU Ming-jie^{1,3}, WEI Li-xin^{1*}

(1. Qinghai Province Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Northern Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China;

2. Research Institute of Tibetan Medicine, Qinghai Province Tibetan Medicine Hospital, Xining 810007, China;

3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

[Abstract] Zuotai (gTso thal) is a typical representative of Tibetan medicines containing heavy metals, but there is still lack of modern safety evaluation data so far. In this study, acute toxicity test, sub-acute toxicity test, one-time administration mercury distribution experiment, long-term mercury accumulative toxicity experiment and preliminary study on clinical safety of Compound Dangzuo were conducted in the hope of obtain the medicinal safety data of Zuotai. In the acute toxicity test, half of KM mice given the lethal dose of Zuotai were not died or poisoned, and LD₅₀ was not found. The maximum tolerated dose of Zuotai was 80 g · kg⁻¹. In the sub-acute toxicity test, Zuotai could reduce ALT, AST, Crea levels in serums under low dose (13.34 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) and medium dose (53.36 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), with significant difference under low dose, and increase the levels of ALT, AST, MDA, Crea in serums under high dose (2 000 mg · kg⁻¹ · d⁻¹); besides, the levels of BUN and GSH in serums reduced with the increase in dose of Zuotai, indicating a significant dose-effect relationship. In the one-time administration distribution experiment, the content of mercury in rat kidney, liver and lung increased after the one-time administration with Zuotai, with a significant dose-dependent relationship in kidney. In the long-term mercury accumulative toxicity experiment, KM mice were administered with equivalent doses of Zuotai for 4.5 months and then stopped drug administration for 1.5 months. Since the 2.5th month, they showed significant mercury accumulation in kidney, which gradually reduced after drug withdrawal, without significant change in mercury content in liver, spleen and brain and ALT, AST, TBIL, BUN and Crea in serum. At the 4.5th month after drug administration, KM mice showed slight structural changes in kidney, liver and spleen tissues, and gradually recovered to normal after drug withdrawal. Besides, no significant difference in weight gain was found between the Zuotai group and the control group. According to the findings of the clinical safety study of Dangzuo, after subjects administered Dangzuo under clinical dose for one month, their serum biochemical indicators, blood routine indicators and urine routine indicators showed no significant adverse change. This study proved that traditional Tibetan medicine Zuotai was slightly toxic, with a better safety in clinical combined administration and no adverse effects on bodies under the clinical dose and clinical medication cycle. However, long-term high-dose administration of Zuotai may have a certain effect on kidney.

[Key words] Zuotai (gTso thal); Dangzuo; mercury; heavy metal; safety evaluation

doi:10.4268/cjcm20141342

[责任编辑 陈玲]