

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.013

灵芝超微粉对大鼠的长期毒性研究*

罗玲¹, 贺宗毅², 韦玮², 李卿², 杨轲^{3△}

(1. 重庆市南岸区南山街道社区卫生服务中心, 重庆 400065; 2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065;
3. 重庆市大足区妇幼保健计划生育服务中心, 重庆 402360)

摘要:目的 评价灵芝超微粉的临床应用安全性。方法 将120只SD大鼠随机分为灵芝超微粉高、中、低剂量组[B组、C组、D组, 8.4, 4.2, 2.1 g生药/(kg·24 h)]和溶剂对照组(A组, 等体积纯化水), 各30只, 雌雄各半。灌胃给予相应溶液, 每日2次, 连续91 d。给药结束后及给药结束30 d后检测大鼠免疫学、尿液、眼科相关指标, 以及脏器质量, 并计算脏器系数, 且进行肉眼观察及组织病理学检查。结果 与A组比较, C组雌性大鼠给药结束后的CD₄水平显著升高, B组雄性大鼠给药结束后的胸腺质量及系数均显著减少/降低, 肾上腺系数显著升高, D组雄性大鼠给药结束后的肝脏系数显著降低($P < 0.05$)。肉眼观察及组织病理学检查各组大鼠均无明显异常。结论 灵芝超微粉长期喂饲大鼠未见明显毒性反应, 该研究结果为灵芝超微粉的临床安全应用提供了参考。

关键词: 灵芝; 超微粉; 大鼠; 长期毒性; 免疫学; 尿液; 眼科; 脏器系数

中图分类号: R932; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)18-0051-04

Long-Term Toxicity of Ganoderma Ultra-Fine Powder in Rats

LUO Ling¹, HE Zongyi², WEI Yi², LI Qing², YANG Ren³

(1. Nanshan Street Community Health Center of Nan'an District of Chongqing, Chongqing, China 400065; 2. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing, China 400065; 3. Chongqing Dazu District Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Chongqing, China 402360)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical safety of Ganoderma ultra-fine powder. **Methods** A total of 120 SD rats were randomly divided into Ganoderma ultra-fine powder high-dose, medium-dose and low-dose groups [group B, group C, group D, 8.4, 4.2, 2.1 g crude drug/(kg·24 h)] and solvent control group (group A, equal volume of purified water), 30 rats in each group, with half male and half female. Rats in each group were given corresponding drugs by gavage twice a day for 91 d. At the end of the administration and 30 d after the administration, the relevant indexes of immunology, urine, ophthalmology and organ weight of rats were detected, the organ coefficient was calculated, and the visual observation and histopathological examination were carried out. **Results** Compared with those in group A, the CD₄ level of female rats in group C increased significantly at the end of administration, the thymus weight and coefficient of male rats in group B decreased significantly at the end of administration, the adrenal coefficient of male rats in group B increased significantly at the end of administration, and the liver coefficient of male rats in group D decreased significantly at the end of administration ($P < 0.05$). No obvious abnormalities were found in each group by visual observation and histopathological examination. **Conclusion** Long-term feeding of Ganoderma ultra-fine powder has no obvious toxic reaction in rats, which provides a reference for the safe clinical application of Ganoderma ultra-fine powder.

Key words: Ganoderma; ultrafine powder; rats; long-term toxicity; immunology; urine; ophthalmology department; organ coefficient

灵芝为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 或紫芝 *Ganoderma sinense* Zhao, Xu et Zhang 的干燥子实体, 味甘、性平, 归心、肺、肝、肾经^[1], 具有补气安神、止咳平喘功效, 临床多用于心神不宁、肺虚咳嗽、虚劳短气、不思饮食等证。现代药理学研究证实, 其具有多种生物活性, 国家卫生健康委员会发文将灵芝作为新的药食同源物料来源, 极大地推动了灵芝产业的发展。超微粉碎技术通过机械或流体动力的途径将物料颗粒粉碎至微米级甚至纳米级微粉的过程。中药材活性成分主要存在于细胞质和细胞核内, 细胞在完整无损情况下, 活性成分只有穿透细胞壁才能发挥作用。经过超微粉碎工艺, 可使直径 10~100 μm 的中药细胞破壁率超过

90%。中药超微粉既保留了传统饮片的优点, 又兼具一般颗粒所不具备的特殊理化性质, 如良好的溶解性、分散性、吸附性、生物活性等^[2-9]。超微粉中药来自天然药材的超微粉碎, 其溶出度高于普通粉, 安全性可能与普通粉不完全相同^[10-14]。通过灵芝超微粉长期喂饲大鼠实验, 全方位地评价其服用的安全性, 对大鼠血液学及血液生化学的影响已有报道。本研究中拟介绍灵芝超微粉长期喂饲对大鼠免疫学、尿液、眼科、脏器质量及系数的影响, 为科学、合理应用灵芝提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器: ST-360 型酶标仪(上海科华试验系统有限

*基金项目: 重庆市卫生健康委员会中医药科技项目[ZX20210011]; 重庆市中药研究院基本科研业务项目[jbky20200025]。

第一作者: 罗玲, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学及药事管理, (电子信箱)1204711705@qq.com。

△通信作者: 杨轲, 男, 主管药师, 研究方向为临床药学及药事管理, (电子信箱)635482601@qq.com。

公司);AM-4290型尿液分析仪(日本京都第一科学仪器有限公司);YZ11型检眼镜(苏州六六视觉科技股份有限公司);KJ5S1型手持裂隙灯显微镜(苏州工业园区康捷医疗器械有限公司);BX53型生物显微镜、CX31型光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

试剂:总胆固醇(TC)试剂盒(批号为 AUZ3408)、三酰甘油(TG)试剂盒(批号为 AUZ4213)、肌酸激酶(CK)试剂盒(批号为 9509),均购自贝克曼库尔特商贸有限公司;免疫球蛋白 E(IgE)试剂盒(批号为 20170801A)、CD₃ 试剂盒(批号为 20170801A)、CD₄ 试剂盒(批号为 20170801A)、CD₈ 试剂盒(批号为 20170801A),均购自上海继锦化学科技有限公司;戊巴比妥钠(美国 Sigma 公司,批号为 908M031);其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

药物:灵芝超微粉(重庆纯芝生物科技有限公司)经重庆市中药研究院肖铭玉副研究员鉴定为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 的干燥子实体。超微粉碎粒径为 150~400 nm,含灵芝多糖 4.5%、三萜及甾醇 0.68%。

动物:SPF 级 SD 大鼠,雌性,6~7 周龄,体质量 130.3~192.1 g,60 只;雄性,6~7 周龄,体质量 167.2~226.2 g,60 只。均由重庆市中药研究院实验动物研究所提供,动物生产许可证为 SCXK(渝)2012-0006,实验动物合格证号为 No. 0004635;动物使用许可证号为 SYXK(渝)2012-0003。饲养温度为 20.4~24.5℃,相对湿度为 49%~69%;实验设施经重庆市实验动物质量检测中心检测,符合 GB 14925-2010 标准中屏障环境要求。SPF 大鼠维持饲养饲料由北京科澳协力饲料有限公司提供。

1.2 方法

分组与给药:将 120 只 SD 大鼠按体质量随机分为灵芝超微粉高、中、低剂量组(B 组、C 组、D 组,给予生药 8.4,4.2,2.1 g/kg)及溶剂对照组(A 组,等体积水),各 30 只,雌雄各半,分开饲养。灌胃给药,每天 2 次,连续 91 d。

检测指标:分别于给药结束后(D91, $n=10$)及给药结束 30 d 后(D121, $n=5$)检测大鼠免疫学指标,包括 CD₃, CD₄, CD₈, IgE。尿液指标,包括尿液外观、比重(SG)、pH、尿糖(GLU)、尿蛋白(PRO)、胆红素(BIL)、尿胆原(URP)、酮体(KET)、潜血(BLD)、白细胞(LEU);等级区分,①外观,“-”表示浅黄,澄清;② GLU(mmol/L),-(Normal)、±(50)、+1(100)、+2(200)、+3(500)、+4(1 000);③ PRO(g/L),-(neg.)、±(15)、+1(30)、+2(100)、+3(300)、+4(1 000);④ BIL(μmol/L),-(neg.)、+1(0.5)、+2(2)、+3(6)、+4(over);⑤ URO(μmol/L),-(Normal)、+1(2)、+2(4)、+3(8)、+4(over);⑥ pH, -(5.0 和 5.5)、±(6.0 和 6.5)、+1(7.0 和 7.5)、+2(8.0 和 8.5)、+3(≥9.0);⑦ SG,

-(<1.005)、±(1.010)、+1(1.015)、+2(1.020)、+3(1.025)、+4(≥1.030);⑧ BLD(mg/L),-(neg.)、±[溶血+1(0.06)]、+1[溶血++(0.2)]、+2[溶血++(1.0)]、+3(非溶血+1)、+4(非溶血+2、+3);⑨ KET(mmol/L),-(neg.)、±、+1(15)、+2(40)、+3(80)、+4(150);⑩ LEU(Leu/μL),-(neg.)、±(25)、+1(75)、+2(250)、+3(500)。眼科指标,包括眼睑、眼球、结膜、角膜、虹膜、瞳孔、眼底等。组织病理学指标,包括心、肝、脾、肺、肾、生殖系统、胃肠道、给药部位等各脏器或组织大小、形态、颜色、质地等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 4。免疫学指标影响方面,与 A 组比较,C 组雌性大鼠给药结束后的 CD₄ 水平显著升高($P < 0.05$),其余各组无显著差异($P > 0.05$)。尿液指标的影响方面,给药结束后及给药结束 30 d 后,各组大鼠各指标无显著差异($P > 0.05$)。眼科指标的影响方面,给药结束后及给药结束 30 d 后,各组大鼠眼科相关指标,包括眼前节(眼睑、眼眶、眼球、泪腺)、眼后节(结膜、角膜、前房、房水)、眼外观(玻璃体、视网膜、视神经乳头、血管、黄斑)等检查均未见异常($P > 0.05$)。脏器质量、脏器系数的影响方面,与 A 组比较,B 组雄性大鼠给药结束后的胸腺质量及系数均显著减少/降低,肾上腺系数显著升高($P < 0.05$);D 组雄性大鼠给药结束后的肝脏系数显著降低($P < 0.05$),其余组大鼠的脏器质量及系数无显著差异($P > 0.05$)。恢复期结束,各组无显著差异。

病理学影响方面,肉眼观察,给药结束后,B 组、C 组、D 组大鼠心、肝、脾、肺、肾、生殖系统、胃肠道、给药部位等各脏器或组织大小、形态、颜色、质地均未见与样品相

表 1 灵芝超微粉(D91)对大鼠免疫学的影响($\bar{X} \pm s, n=10$)

Tab. 1 Effect of *Ganoderma ultra-fine powder* (D91) on immunology of rats ($\bar{X} \pm s, n=10$)

指标	性别	A 组	B 组	C 组	D 组
CD3	雄	72.84±7.01	78.60±9.48	78.68±8.88	77.04±7.95
	雌	72.88±10.89	77.25±13.47	78.14±12.74	56.04±7.65
CD4	雄	55.07±4.57	55.88±4.99	58.02±16.00	29.55±4.90
	雌	56.69±6.40	55.29±7.16	64.23±6.76*	17.45±1.48
CD8	雄	30.17±2.75	31.65±1.26	32.09±3.75	71.41±11.63
	雌	28.56±3.60	29.28±4.96	29.48±5.10	60.07±5.83
IgE	雄	17.49±1.93	16.92±2.01	17.90±3.82	27.64±5.11
	雌	16.63±2.61	15.21±1.77	17.09±3.55	15.32±2.21

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。表 3、表 4 同。

Note: Compared with those in group A, * $P < 0.05$, as well as Tab. 3 and Tab. 4.

表 2 灵芝超微粉对雄性大鼠尿液指标的影响(雄/雌,只)

Tab. 2 Effect of Ganoderma ultra-fine powder on urine indexes of male rats(male/female, rat)

指标	时间	A 组						B 组						C 组						D 组					
		-	±	+1	+2	+3	+4	-	±	+1	+2	+3	+4	-	±	+1	+2	+3	+4	-	±	+1	+2	+3	+4
PRO	D91	4/10	2/0	3/0	1/0	0/0	0/0	3/9	4/0	3/1	0/0	0/0	0/0	6/10	1/0	3/0	0/0	0/0	0/0	5/9	2/1	3/0	0/0	0/0	0/0
	D121	2/4	1/0	2/1	0/0	0/0	0/0	5/5	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/4	1/1	2/0	0/0	0/0	0/0	4/4	0/1	1/0	0/0	0/0	0/0
pH	D91	2/7	2/1	6/2	0/0	0/0	0/0	3/5	0/3	5/1	2/1	0/0	0/0	0/5	5/1	4/4	1/0	0/0	0/0	0/4	4/4	3/2	3/0	0/0	0/0
	D121	0/1	1/4	4/0	0/0	0/0	0/0	1/4	4/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	3/2	2/0	0/0	0/0	0/0	0/1	3/4	2/0	0/0	0/0	0/0
SG	D91	4/6	3/4	2/0	0/0	1/0	0/0	6/8	4/1	0/1	0/0	0/0	0/0	2/7	4/3	3/0	1/0	0/0	0/0	5/8	2/1	3/1	0/0	0/0	0/0
	D121	1/2	3/1	1/1	0/0	0/0	0/0	4/2	0/2	1/1	0/0	0/0	0/0	0/2	2/1	2/1	1/1	0/0	0/0	2/1	2/2	1/2	0/0	0/0	0/0
BLD	D91	0/0	8/8	2/1	0/0	0/0	0/0	0/0	8/7	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	7/9	3/0	0/0	0/1	0/0	0/0	9/10	1/0	0/0	0/0	0/0
	D121	0/0	5/4	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	2/1	0/1	0/0	0/3	0/0	5/3	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	4/4	1/1	0/0	0/0	0/0
KET	D91	5/8	2/1	3/1	0/0	0/0	0/0	7/8	1/2	2/0	0/0	0/0	0/0	6/8	3/1	1/1	0/0	0/0	0/0	5/7	2/1	3/2	0/0	0/0	0/0
	D121	2/2	0/1	3/2	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	3/3	0/0	0/0	0/0	2/1	0/0	3/3	0/1	0/0	0/0	1/2	1/0	3/3	0/0	0/0	0/0
LEU	D91	1/8	3/2	4/0	1/0	1/0	0/0	4/7	0/2	3/1	1/0	2/0	0/0	2/9	3/1	3/0	2/0	0/0	0/0	3/6	0/3	7/1	0/0	0/0	0/0
	D121	2/3	0/1	2/0	1/1	0/0	0/0	5/3	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/3	3/0	0/2	1/0	1/0	0/0	1/3	3/1	0/0	0/1	1/0	0/0

表 3 灵芝超微粉对大鼠脏器质量的影响($\bar{X} \pm s, g$)

Tab. 3 Effect of Ganoderma ultra-fine powder on organ weight of rats($\bar{X} \pm s, g$)

指标	时间	A 组		B 组		C 组		D 组	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
解剖体质量	D91	459.5 ± 64.5	273.5 ± 18.9	400.0 ± 47.7*	259.9 ± 15.4	443.8 ± 45.2	274.1 ± 15.1	450.6 ± 46.8	273.5 ± 17.9
	D121	533.0 ± 84.3	280.3 ± 26.5	455.4 ± 77.7	273.0 ± 17.6	535.2 ± 57.6	283.2 ± 11.3	466.0 ± 64.0	281.1 ± 23.6
心	D91	1.128 ± 0.188	0.747 ± 0.069	1.051 ± 0.110	0.723 ± 0.057	1.110 ± 0.073	0.781 ± 0.137	1.116 ± 0.128	0.717 ± 0.082
	D121	1.310 ± 0.274	0.771 ± 0.103	1.153 ± 0.156	0.768 ± 0.023	1.286 ± 0.190	0.767 ± 0.088	1.20 ± 0.07	0.835 ± 0.069
肝	D91	11.39 ± 1.40	6.84 ± 0.63	10.20 ± 1.41	6.72 ± 0.37	10.93 ± 1.29	6.79 ± 0.58	10.58 ± 1.46	6.68 ± 0.58
	D121	14.21 ± 3.04	6.54 ± 0.78	11.09 ± 1.75	6.65 ± 0.34	13.78 ± 2.23	7.14 ± 0.73	11.28 ± 1.57	6.76 ± 0.80
脾	D91	0.760 ± 0.113	0.537 ± 0.056	0.721 ± 0.133	0.525 ± 0.050	0.781 ± 0.082	0.558 ± 0.051	0.836 ± 0.180	0.512 ± 0.035
	D121	0.827 ± 0.122	0.532 ± 0.048	0.749 ± 0.163	0.533 ± 0.064	0.995 ± 0.159	0.530 ± 0.049	0.763 ± 0.084	0.535 ± 0.0068
肾	D91	2.77 ± 0.49	1.72 ± 0.19	2.60 ± 0.36	1.73 ± 0.19	2.66 ± 0.31	1.67 ± 0.17	2.70 ± 0.29	1.68 ± 0.13
	D121	3.22 ± 0.47	1.78 ± 0.18	2.80 ± 0.31	1.71 ± 0.15	3.21 ± 0.54	1.82 ± 0.17	2.81 ± 0.22	1.74 ± 0.07
脑	D91	2.14 ± 0.08	2.05 ± 0.09	2.13 ± 0.13	1.99 ± 0.10	2.14 ± 0.09	2.01 ± 0.09	2.25 ± 0.10	2.02 ± 0.07
	D121	2.23 ± 0.13	2.01 ± 0.10	2.23 ± 0.16	2.03 ± 0.03	2.22 ± 0.07	2.08 ± 0.13	2.19 ± 0.07	2.05 ± 0.05
胸腺	D91	0.378 ± 0.113	0.259 ± 0.043	0.262 ± 0.058*	0.252 ± 0.059	0.337 ± 0.090	0.257 ± 0.045	0.323 ± 0.071	0.286 ± 0.059
	D121	0.343 ± 0.082	0.295 ± 0.085	0.290 ± 0.053	0.205 ± 0.034	0.321 ± 0.076	0.247 ± 0.065	0.319 ± 0.0027	0.272 ± 0.046
肾上腺	D91	0.054 ± 0.011	0.061 ± 0.007	0.059 ± 0.007	0.063 ± 0.009	0.060 ± 0.009	0.064 ± 0.010	0.056 ± 0.008	0.058 ± 0.010
	D121	0.059 ± 0.010	0.059 ± 0.004	0.056 ± 0.008	0.064 ± 0.008	0.059 ± 0.005	0.069 ± 0.015	0.058 ± 0.009	0.055 ± 0.007
睾丸	D91	3.85 ± 0.30	0.757 ± 0.171	3.73 ± 0.33	0.657 ± 0.199	3.67 ± 0.46	0.655 ± 0.173	3.94 ± 0.57	0.686 ± 0.144
	D121	4.40 ± 0.37	0.779 ± 0.189	3.92 ± 0.41	0.616 ± 0.152	4.01 ± 0.25	0.638 ± 0.080	4.04 ± 0.55	0.784 ± 0.254
附睾	D91	1.39 ± 0.13	0.138 ± 0.028	1.39 ± 0.10	0.125 ± 0.021	1.34 ± 0.18	0.126 ± 0.020	1.40 ± 0.08	0.136 ± 0.014
	D121	1.68 ± 0.18	0.151 ± 0.030	1.45 ± 0.25	0.130 ± 0.020	1.68 ± 0.10	0.130 ± 0.021	1.47 ± 0.22	0.122 ± 0.010

注: D91 A 组 1 只雄性大鼠肝指标异常, 未纳入统计。

Note: On D91, one male rat in group A had abnormal liver indexes, which were not included in the statistics.

关的异常改变; 给药结束 30 d 后, 个别雄性大鼠解剖时观察到肠道明显胀气, 其余动物肉眼观察心、肝、脾、肺、肾、生殖系统、胃肠道、给药部位等各脏器或组织大小、形态、颜色、质地均未见与样品相关的异常改变; 组织病理学检查, 灵芝超微粉生药 8.4 g/kg 连续给药 3 个月及恢复 1 个月结束, 各脏器组织包括肝、心、脾、肺、肾、

脑(大脑、小脑、脑干)、肾上腺(双侧)、胸腺、脊髓(颈椎、中段胸椎、腰椎)等病理形态学检查结果显示病理改变均为大鼠偶发或自发轻微病变, 与给药无明显相关性。

3 讨论

本研究结果显示, SD 大鼠连续 91 d(2 次/天)灌胃灵芝超微粉生药 8.4, 4.2, 2.1 g/kg, 在停药后恢复 30 d

表4 灵芝超微粉对大鼠脏器系数的影响($\bar{X} \pm s, g/100 g$)
Tab. 4 Effect of Ganoderma ultra-fine powder on organ coefficient of rats($\bar{X} \pm s, g/100 g$)

指标	时间	A组		B组		C组		D组	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心	D91	0.245 ± 0.018	0.273 ± 0.022	0.264 ± 0.026	0.278 ± 0.015	0.252 ± 0.021	0.284 ± 0.039	0.248 ± 0.016	0.262 ± 0.025
	D121	0.244 ± 0.016	0.274 ± 0.014	0.255 ± 0.019	0.282 ± 0.022	0.240 ± 0.016	0.270 ± 0.025	0.260 ± 0.033	0.298 ± 0.025
肝	D91	2.56 ± 0.16	2.50 ± 0.13	2.55 ± 0.14	2.59 ± 0.14	2.46 ± 0.07	2.48 ± 0.12	2.34 ± 0.14*	2.44 ± 0.14
	D121	2.65 ± 0.22	2.33 ± 0.09	2.44 ± 0.11	2.44 ± 0.10	2.56 ± 0.16	2.52 ± 0.22	2.42 ± 0.12	2.40 ± 0.15
脾	D91	0.166 ± 0.020	0.197 ± 0.019	0.180 ± 0.027	0.202 ± 0.017	0.176 ± 0.014	0.204 ± 0.019	0.187 ± 0.050	0.188 ± 0.021
	D121	0.156 ± 0.014	0.191 ± 0.025	0.163 ± 0.013	0.196 ± 0.024	0.189 ± 0.042	0.188 ± 0.020	0.165 ± 0.015	0.190 ± 0.019
肾	D91	0.604 ± 0.060	0.627 ± 0.044	0.652 ± 0.055	0.669 ± 0.083	0.600 ± 0.041	0.609 ± 0.044	0.599 ± 0.034	0.613 ± 0.035
	D121	0.606 ± 0.031	0.636 ± 0.020	0.625 ± 0.085	0.625 ± 0.035	0.598 ± 0.054	0.641 ± 0.035	0.607 ± 0.059	0.622 ± 0.032
脑	D91	0.472 ± 0.053	0.752 ± 0.043	0.539 ± 0.062	0.768 ± 0.059	0.487 ± 0.047	0.737 ± 0.064	0.503 ± 0.056	0.742 ± 0.042
	D121	0.425 ± 0.053	0.718 ± 0.032	0.499 ± 0.073	0.747 ± 0.048	0.418 ± 0.052	0.737 ± 0.052	0.475 ± 0.054	0.733 ± 0.067
胸腺	D91	0.082 ± 0.021	0.095 ± 0.017	0.065 ± 0.011*	0.097 ± 0.020	0.076 ± 0.016	0.094 ± 0.016	0.071 ± 0.011	0.104 ± 0.017
	D121	0.064 ± 0.007	0.104 ± 0.025	0.064 ± 0.007	0.075 ± 0.010	0.060 ± 0.011	0.087 ± 0.023	0.069 ± 0.009	0.097 ± 0.015
肾上腺	D91	0.012 ± 0.002	0.022 ± 0.002	0.015 ± 0.002*	0.024 ± 0.004	0.014 ± 0.002	0.023 ± 0.004	0.013 ± 0.002	0.021 ± 0.004
	D121	0.011 ± 0.001	0.021 ± 0.002	0.013 ± 0.005	0.024 ± 0.004	0.011 ± 0.001	0.024 ± 0.005	0.013 ± 0.003	0.020 ± 0.003
睾丸	D91	0.849 ± 0.113	0.277 ± 0.062	0.939 ± 0.100	0.254 ± 0.081	0.832 ± 0.104	0.240 ± 0.069	0.877 ± 0.099	0.251 ± 0.052
	D121	0.837 ± 0.102	0.283 ± 0.088	0.879 ± 0.145	0.228 ± 0.065	0.757 ± 0.103	0.225 ± 0.022	0.888 ± 0.213	0.283 ± 0.109
附睾	D91	0.307 ± 0.042	0.051 ± 0.011	0.350 ± 0.045	0.048 ± 0.008	0.306 ± 0.051	0.046 ± 0.008	0.313 ± 0.036	0.050 ± 0.006
	D121	0.321 ± 0.053	0.054 ± 0.012	0.320 ± 0.027	0.048 ± 0.007	0.316 ± 0.038	0.046 ± 0.007	0.321 ± 0.078	0.044 ± 0.006

时,各组雄、雌性大鼠免疫学指标无明显差异,尿液、眼科、脏器质量及系数相关指标未见明显异常,综合长期喂饲雄、雌性大鼠血液学、血液生化学检查试验结果,均未见与药物相关的异常改变。

超微粉碎技术已广泛应用于中药饮片、制剂(单味药材及复方配伍)领域,已在中药领域显示出独特的优势^[15-17],但在实际应用中存在一些问题,需加强正确引导和科学评价中药超微粉(制剂)及其进入人体后的安全性问题等^[18]。

中药材超微粉碎适应了现代社会快节奏生活的需求,但由于中药材品种多,分类广,应按药材性质及特征选择合适的加工方法,加强物质基础、药效学及毒理学研究,特别是安全性的规范评价,为临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 188-189.
- [2] 陈培源, 戴益刚, 夏冬梅, 等. 超微粉碎技术对三种药材粉碎效果及主要功能性成分溶出率的影响[J]. 湖北农业科学, 2016, 55(8): 2039-2044.
- [3] 张加梅, 陈光芝, 褚新红. 超微粉碎对提取葛根药材中总黄酮、多糖的影响[J]. 中国药业, 2008, 17(10): 45-46.
- [4] 李雅, 杨永华, 蔡光先. 超微粉碎技术对黄芪药材主要化学成分提取率的影响[J]. 中成药, 2008, 30(2): 229-231.
- [5] 赵国巍, 梁新丽, 廖正根, 等. 超微粉碎技术对中药粉体性质的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10(3): 315-317.
- [6] 白雪松, 刘鹤, 宋岩, 等. 基于微生物多样性考察西洋参超微粉饮片的抗疲劳作用和急性毒性[J]. 现代食品科技,

2020, 36(4): 1-8.

- [7] 万妍, 许彦飞, 董元洋, 等. 超微粉碎车前对沙门氏菌感染肉仔鸡生长性能、免疫功能和抗氧化功能的影响[J]. 动物营养学报, 2020, 32(8): 3636-3653.
- [8] 朱煜冬, 张余, 戚良号, 等. 艾实超微粉的小鼠体内延缓衰老功效[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(15): 3732-3735.
- [9] 李艳玲, 赵建平, 刘永录, 等. 白头翁散超微粉和普通粉稳定性的对比试验[J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(1): 115-118.
- [10] 邹蔓妹, 韩远山, 王宇红. 超微粉碎对马钱子体外溶出度与量效关系的影响[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(5): 71-76.
- [11] 陈亭亭, 刘帆, 陈艳, 等. 不同粒径天麻超微粉对脑缺血再灌注脑损伤大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 71-76.
- [12] 周勇, 温佳颖, 林琪胜, 等. 千里光超微粉的急性毒性及其镇痛效果研究[J]. 中兽医医药杂志, 2019, 38(4): 46-49.
- [13] 骆声秀, 孔维忠, 孙萍, 等. 超微粉碎对甘草中重金属铅、镉、铬、镍的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(7): 54-56.
- [14] 张旻璐, 包海鹰, 于晓风, 等. 灵芝超微粉对小鼠免疫功能的影响[J]. 人参研究, 2014, 26(2): 20-22.
- [15] 张熙, 王宇红, 孟盼, 等. 制川乌传统饮片和超微粉急性毒性试验研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(S1): 43.
- [16] 丁圣清, 郝省, 王冬东, 等. 中药饮片超微粉碎实现剂型改革的初步试验[J]. 中国药业, 2016, 25(23): 38-42.
- [17] 孙文格, 赵午申. 超微粉碎对珍珠息风丸溶出特性的影响[J]. 中国药业, 2010, 19(21): 32-34.
- [18] 杨艳君, 邹俊波, 张小飞, 等. 超微粉碎技术在中药领域的研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(23): 5887-5891.

(收稿日期: 2021-01-29; 修回日期: 2021-03-14)