

陕产附子炮制前后急性毒性及强心作用研究

李凡¹, 张景霞², 赵林涛¹, 王卫锋¹, 陈曦³, 韩昕³, 李芳^{1*}

(1. 陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003; 2. 西安国际医学中心有限公司, 陕西 西安 710119;
3. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要 目的: 考察陕产附子炮制前后的急性毒性和强心作用。方法: 通过对生附子 LD₅₀ 的测定和自制黑顺片最大耐受量实验比较生附子和自制黑顺片的急性毒性; 通过复制慢性心衰大鼠模型, 检测大鼠体质量、心脏指数、血流动力学指标, 检测血清 BNP 及 cTnI 含量以及组织病理学检查比较其强心作用。结果: 生附子的半数致死量 (LD₅₀) 为 9.45 g/kg, 黑顺片的最大耐受量为 27.39 g/kg, 经炮制后毒性降低。与模型组相比, 自制黑顺片组大鼠症状及体征均有改善, 能够降低心脏指数、左心室指数降低和左心室舒张压 (LVEDP), 升高左心室收缩压 (LVSP)、收缩期左室内压上升最大变化速率 (+ dp/dt_{max}) 和舒张期左室内压下降最大变化速率 (- dp/dt_{max}) ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 降低血清中脑钠肽 (BNP)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 含量 ($P < 0.05$); 心肌纤维排列相对紧密, 胞核清晰可见, 但有一定断裂, 其中有少量空泡存在, 未发现炎性细胞浸润, 各指标有明显差异。生附子组各指标有一定程度的改善, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 生附子经炮制后, 毒性降低, 起到减毒的作用; 自制黑顺片较生附子强心作用有显著增强。

关键词 附子; 炮制; 急性毒性; 强心作用

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2024)04-0023-06

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.240069

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品, 始载于《神农本草经》, 味辛, 甘, 性大热, 有毒。其具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛之功, 用于亡阳虚脱, 肢冷脉微, 心阳不足, 胸痹心痛, 虚寒吐泻, 脘腹冷痛, 肾阳虚衰, 阳痿宫冷, 阴寒水肿, 阳虚外感, 寒湿痹痛^[1]。附子为临床常用中药之一, 陕西汉中是附子的原产区和主产区之一, 种植历史悠久、产量大, 并于 2009 年获得国家地理标志产品保护。

生附子有毒, 临床多用其炮制品。现代药理研究表明, 附子具有广泛的药理活性, 包括强心、降压、保护心肌、抗炎镇痛、抗肿瘤、抗衰老及调节免疫等多种作用。本实验前期对陕产附子的炮制工艺进行了改进和优化^[2], 并采用 Box-Behnken 响应面法优化了附子的蒸制及干燥工艺参数^[3]。优化后的工艺: 采用药典标准的氯化钙代替胆巴作为附子防腐、加工和炮制的辅

料, 浸泡时间 19 d, 料液比 1:4, 氯化钙浓度 25%, 蒸制时间 4 h, 干燥时间 90 min, 干燥温度 105 °C。

为了进一步对附子采用新工艺进行炮制的合理性和科学性进行探讨, 本文对附子炮制前后的急性毒性以及强心作用进行了比较研究。

1 材料

1.1 实验动物

健康 SPF 级昆明种小鼠, 体质量 18 ~ 22 g, SD 雄性大鼠, 体质量 180 ~ 220 g。购自西安交通大学医学部实验动物中心, 动物许可证号: SCXK(陕)2008-001。动物自由进食及饮水, 保持笼中环境干燥洁净, 光照 12 h/d, 温度 20 ~ 23 °C, 相对湿度 40% ~ 60%。

1.2 实验药物

生附子实地采集于陕西汉中, 经陕西省中医药研究院王卫锋教授鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根, 经洗净, 纵切片, 烘干, 为生附片; 自制黑顺片: 使用本文所优选的附子炮制工艺进行炮制后的样品。

1.3 主要试剂

盐酸阿霉素 (Doxorubicinhydrochloride), 500 mg/瓶, Mcechemexpress 公司生产, 货号: HY-15142/CS-1239; 大鼠心肌肌钙蛋白 I (cTn-I) 试剂盒, 货号:

收稿日期: 2023-06-27 修回日期: 2023-11-01

基金项目: 陕西省科技计划项目 (2020SF-325); 陕西省中医药研究院“苗圃培育计划” (2021-16)

作者简介: 李凡 (1979-), 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事中药学相关研究。

* 通讯作者: 李芳 (1973-), 女, 博士, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事中药学相关研究。

ZC-37371、大鼠脑钠素/脑钠尿肽(BNP)试剂盒,货号:ZC-37019,上海茁彩生物科技有限公司。

1.4 主要实验仪器

16 通道多导生理记录仪,型号:MP150 型,美国 BIOPACK 公司;酶标仪,型号:Imark 型,美国伯乐公司;轮转式切片机,型号:RM2235,德国徕卡公司;台式离心机,型号:TGL-16G,上海安亭科学。

1.5 水提取物的制备

取生附片和自制黑顺片,加 8 倍体积水,浸泡 2 h,煎煮 2 次,每次 30 min,合并滤液,水浴锅上浓缩至浸膏,临用前现用现配。

2 方法

2.1 附子炮制前后急性毒性的研究

2.1.1 生附子半数致死量

预实验根据文献和预试结果,确定生附片的 100% 及 0% 死亡的剂量。

取健康 SPF 级昆明种小鼠 60 只,体质量 18 ~ 22 g,适应性喂养 1 周后,根据体质量均衡原则分为 6 组,每组 10 只。根据预实验结果,用得到的 0 死剂量和 100% 致死剂量计算出各组剂量,各小鼠给药体积为 40 mL/kg。实验前禁食不禁水 12 h,灌胃给药 1 次,每天观察 1 次,连续观察 7 d,记录各组死亡情况。实验结束后采用 SPSS23.0 软件中的 Bliss 法测定生附子水提物的 LD₅₀ 值。

2.1.2 自制黑顺片最大耐受量

经预试,自制黑顺片水提物灌胃不能引起动物全部死亡,无法测出 LD₅₀,故进行最大给药量试验。取健康 SPF 级昆明种小鼠 40 只,体质量 18 ~ 22 g,适应性喂养 1 周后按体质量均衡原则随机分为对照组和给药组,每组 20 只,雌雄各半。实验前禁食 12 h 不禁水,对照组小鼠灌胃蒸馏水,给药组灌胃药液,2 次/d,各小鼠给药体积为 40 mL/kg。给药后密切观察两组小鼠的一般状态和反应,然后各组小鼠常规饲养,逐日观察小鼠的精神活动、进食、大小便、自发活动、被毛、四肢活动等,并详细记录出现的毒性反应表现及其开始和消失时间,于给药后第 7 天和第 14 天称体质量。实验结束后将动物脱颈椎处死,剖检肉眼观察脏器变化。

2.2 附子炮制前后药效学评价研究

2.2.1 造模方法

在动物房适应性喂养 1 周,将 72 只 SD 雄性大鼠依随机数字表的方法随机选出 12 只为空白组,其余造模,建立大鼠阿霉素心衰动物模型^[4],具体方法:将盐酸阿霉素使用生理盐水配制成 0.5 mg/mL 的溶液,现配现用,腹腔注射,体积为 5 mL/kg,剂量为 2.5 mg/kg,

每周 2 次,持续 3 周,累积剂量为 15 mg/kg。模型组的大鼠普遍出现腹水、体形消瘦、稀便、弓背、立毛等症状体征,且血清 BNP、cTnI 水平明显升高,病理变化心脏出现空泡变性和心肌纤维断裂等。综上认为本慢性心衰大鼠模型构建成功。

2.2.2 实验分组及给药

造模结束后,将造模组动物随机分为 5 组,分别为模型组、自制黑顺片高、中、低剂量组和生附子组。空白组、模型组给予灌胃纯净水,自制黑顺片高、中、低剂量组动物按照 3.2 g/kg、1.6 g/kg、0.8 g/kg 的剂量灌胃自制黑顺片水提液,生附子组按照 1.6 g/kg 灌胃生附子水提液,各组灌胃体积均为 1 mL/kg,给药 4 周。

2.2.3 检测指标

2.2.3.1 一般观察

实验过程中,观察大鼠外观、精神状态和生活习性是否发生变化,记录每周体质量,进行统计。

2.2.3.2 心脏脏器指数

各组大鼠颈总动脉取血后,开胸取出心脏,4 ℃ 生理盐水洗干净残血,滤纸吸干水分,剪去大血管和周围脂肪组织,称取心脏及左心室质量,计算心指数和左心室指数。

2.2.3.3 血压和心室内压的影响

各组大鼠用 1 g/kg 剂量乌拉糖麻醉,手术分离右侧颈总动脉,动脉夹夹闭颈总近心端和远心端,眼科剪剪一小口进行插管,接 16 通道多导生理记录仪,记录左室舒张压(LVEDP)、左室收缩压(LVSP)、收缩期左心室内压上升最大变化速率(+dp/dt_{max})及舒张期左心室内压下降最大变化速率(-dp/dt_{max})。

2.2.3.4 血清中利钠肽(BNP)和心肌肌蛋白 I(cTn I) 含量

颈总动脉取血,4 000 r/min 分离血清,用 Elisa 试剂盒检测血清中 BNP 和 cTn I 含量。

2.2.3.5 组织病理学检查

取心尖部分,固定于 4% 甲醛,48 h 后取材,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,组织切片机切片,进行 HE 染色,封片,镜下观察各组病理改变。

2.3 统计学处理

应用 SPSS 24.0 统计软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量数据经过方差齐性检验后,采用 One-way ANOVA 单因素方差分析检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 急性毒性实验

3.1.1 生附子半数致死量

经预试后得到 100% 致死剂量为 14.5 g/kg,0%

死亡剂量为 4.75 g/kg, 根据公式计算出组间剂量比 $r=0.79$, 由此计算出中间各组剂量, 采用 SPSS23.0 中的 BLISS 法计算, 生附子的 LD_{50} 为 9.45, 95% 可信区间为 8.35 ~ 10.8。结果见表 1。

表 1 生附片 LD_{50} 实验数据

剂量(g/kg)	n	死亡数(只)	死亡率(%)
14.50	10	10	100
11.60	10	7	70
9.28	10	4	40
7.42	10	2	20
5.94	10	1	10
4.75	10	0	0

3.1.2 自制黑顺片最大耐受量

经预试后得到最大给药量为 27.39 g/kg 生药材, 24 h 内灌胃 2 次, 经观察 14 d 后, 发现无明显不良反应, 仅第 7 天时体质量与对照组比较有所减轻 ($P < 0.05, P < 0.01$), 结果见表 2。14 d 后解剖发现, 胸腔、腹腔未见异常液体, 肠管未见胀气, 心、肝、脾、肺、肾等重要脏器未见颜色、形态异常, 没有出血点或其他病理改变, 胃黏膜颜色红润, 无出血点或溃疡, 尸检无异常。

表 2 慢性心衰模型大鼠体质量变化 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量(g/kg)	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
空白组	—	342.7 ± 36.9	348.6 ± 36.1	379.1 ± 38.9	399.2 ± 41.5
模型组	—	282.8 ± 21.8 ^{△△}	274.3 ± 19.3 ^{△△}	285.4 ± 19.8 ^{△△}	271.5 ± 24.0 ^{△△}
自制黑顺片高剂量组	3.2	280.2 ± 34.6 ^{△△}	267.3 ± 27.2 ^{△△}	268.2 ± 32.8 ^{△△}	294.8 ± 26.1 ^{△△*}
自制黑顺片中剂量组	1.6	281.9 ± 22.6 ^{△△}	267.3 ± 21.0 ^{△△}	277.1 ± 21.9 ^{△△}	291.0 ± 17.5 ^{△△*}
自制黑顺片低剂量组	0.8	279.7 ± 29.0 ^{△△}	265.2 ± 26.2 ^{△△}	270.1 ± 25.1 ^{△△}	289.1 ± 27.2 ^{△△}
生附子组	1.6	285.4 ± 30.6 ^{△△}	276.7 ± 26.1 ^{△△}	283.7 ± 29.7 ^{△△}	289.6 ± 27.6 ^{△△}

注: 与空白组比较, ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$ 。

3.2.3 对慢性心衰模型大鼠心脏指数的影响

与空白组比较, 模型组心指数、左心室指数显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 自制黑顺片高剂量组心指数显著降低 ($P < 0.05$), 黑顺片高、中剂量组左心室指数显著降低 ($P < 0.05$), 结果见表 4。

3.2.4 对慢性心衰模型大鼠血流动力学的影响

与空白组比较, 模型组大鼠的 LVEDP 显著升高 ($P < 0.01$), LVSP、+dp/dt_{max} 和 -dp/dt_{max} 显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 自制黑顺片高、中、低剂量组 LVEDP 显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), LVSP、+dp/dt_{max} 和 -dp/dt_{max} 显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$),

表 2 自制黑顺片最大耐受量小鼠体质量 ($\bar{x} \pm s, n = 20, g$)

组别	性别	给药前	给药后 7 d	给药后 14 d
对照组	雄	20.20 ± 1.26	27.97 ± 1.43	32.17 ± 2.83
	雌	19.76 ± 0.99	23.73 ± 1.00	28.96 ± 1.02
	合计	19.98 ± 1.13	25.85 ± 2.49	30.57 ± 2.64
给药组	雄	19.56 ± 0.97	24.47 ± 2.08 ^{**}	31.75 ± 2.82
	雌	19.42 ± 0.92	25.03 ± 1.25 [*]	27.86 ± 1.45
	合计	19.49 ± 0.92	24.75 ± 1.69	29.81 ± 2.96

注: 与对照组同时期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.2 附子炮制前后强心作用研究

3.2.1 一般观察结果

模型组大鼠在第 2 周后逐渐毛色黯淡无光及脱毛、食欲下降、消瘦、行动迟缓等, 共死亡 3 只, 解剖发现有腹水, 第 4 周发现有 2 只腹部脱毛。给药 1 周后, 自制黑顺片各剂量组与模型组相比, 体质量有所回升, 活动量增大。

3.2.2 对慢性心衰模型大鼠体质量的影响

给药第 1 ~ 4 周, 各组体质量明显低于空白组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 给药第 4 周后, 自制黑顺片高、中剂量组体质量明显高于模型组 ($P < 0.05$), 结果见表 3。

结果见表 5。

表 4 慢性心衰模型大鼠心指数和左心室指数 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量(g/kg)	心指数(mg/g)	左心室指数(mg/g)
空白组	—	2.80 ± 0.26	1.79 ± 0.27
模型组	—	3.64 ± 0.35 ^{△△}	2.54 ± 0.24 ^{△△}
自制黑顺片高剂量组	3.2	3.18 ± 0.35 [*]	2.19 ± 0.28 [*]
自制黑顺片中剂量组	1.6	3.31 ± 0.34	2.31 ± 0.16 [*]
自制黑顺片低剂量组	0.8	3.35 ± 0.33	2.37 ± 0.32
生附子组	1.6	3.38 ± 0.36	2.38 ± 0.36

注: 与空白组比较, ^{△△} $P < 0.01$, 与模型组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 慢性心衰模型大鼠血流动力学指标 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 (g/kg)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	+ dp/dt _{max} (mmHg/s)	- dp/dt _{max} (mmHg/s)
空白组	—	127.1 ± 9.4	7.42 ± 2.12	5 069.5 ± 567.6	4 782.2 ± 548.1
模型组	—	89.0 ± 9.2 ^{△△}	14.78 ± 3.25 ^{△△}	2 826.9 ± 414.2 ^{△△}	2 780.0 ± 439.4 ^{△△}
自制黑顺片高剂量组	3.2	106.4 ± 9.1 ^{**}	9.04 ± 1.49 ^{**}	3 749.4 ± 471.7 ^{**}	3 454.8 ± 380.7 ^{**}
自制黑顺片中剂量组	1.6	100.1 ± 10.6 [*]	10.33 ± 2.49 ^{**}	3 390.3 ± 344.4 ^{**}	3 212.4 ± 406.4 [*]
自制黑顺片低剂量组	0.8	98.1 ± 7.9 [*]	11.30 ± 2.00 ^{**}	3 294.2 ± 528.9 [*]	3 157.8 ± 310.1 [*]
生附子组	1.6	94.5 ± 10.7	12.25 ± 2.78	3 006.4 ± 421.4	3 014.3 ± 453.8

注:与空白组比较,^{△△} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

3.2.5 对慢性心衰模型大鼠血清中 BNP 和 cTn I 含量的影响

与空白组比较,模型组大鼠血清 BNP、cTn I 含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,自制黑顺片高、中剂量组大鼠血清 BNP、cTn I 含量显著降低 ($P < 0.05$),结果见表 6。

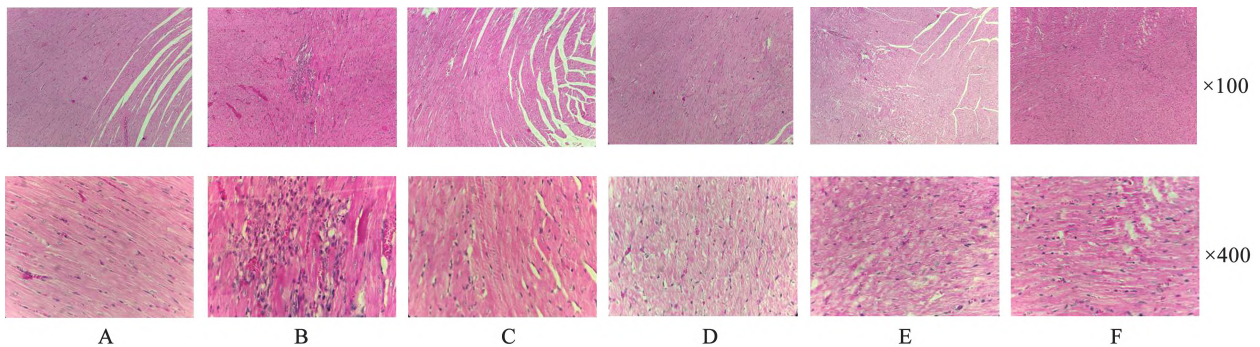
表 6 慢性心衰模型大鼠血清 BNP 和 cTn I 含量 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 (g/kg)	BNP (pg/mL)	cTn I (ng/mL)
空白组	—	97.0 ± 22.4	0.63 ± 0.26
模型组	—	132.0 ± 22.4 ^{△△}	1.20 ± 0.40 ^{△△}
自制黑顺片高剂量组	3.2	100.5 ± 22.1 [*]	0.76 ± 0.28 [*]
自制黑顺片中剂量组	1.6	102.4 ± 26.2 [*]	0.87 ± 0.30 [*]
自制黑顺片低剂量组	0.8	108.0 ± 28.6	0.90 ± 0.32
生附子组	1.6	116.8 ± 28.2	0.92 ± 0.42

注:与空白组比较,^{△△} $P < 0.01$,与模型组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3.2.6 病理学检测

镜下可见,空白组心肌细胞排列整齐、心肌纤维呈平行排列且紧密,呈束状,横纹清晰可见,胞核清晰,心肌细胞形态大小正常,无心肌细胞水肿、变性、坏死等形态学改变,无炎性细胞的浸润;模型组的大鼠心肌细胞有大量空泡,心肌纤维断裂、肿胀,心肌纤维排列疏松紊乱,部分心肌纤维消失,炎性细胞浸润明显。自制黑顺片高剂量组心肌纤维排列紧密,胞核清晰,无空泡,无炎细胞浸润,无心肌细胞水肿、变性、坏死;自制黑顺片中剂量组与模型组比较有一定改善,心肌纤维排列相对紧密,胞核清晰,有少量空泡,无炎细胞浸润;自制黑顺片低剂量组与模型组比较有一定改善,心肌纤维排列相对紧密,胞核清晰,但有一定断裂,少量空泡存在,无炎细胞浸润;生附子组与模型组比较仅有少量改善,心肌纤维有一定断裂,有一定量空泡,无炎细胞浸润。见图 1。



注:A. 空白组;B. 模型组;C. 自制黑顺片高剂量组;D. 自制黑顺片中剂量组;E. 自制黑顺片低剂量组;F. 生附子组。

图 1 心脏组织病理学图片 (HE)

4 讨论

心力衰竭动物模型主要有心肌缺血性心力衰竭模型、心脏过负荷型心力衰竭模型及药物诱导心力衰竭模型等^[5-6],前两种心衰模型都会接触到手术操作,对

实验动物的机体损伤较大,任何一个环节的疏忽都可能造成动物死亡,其中药物诱导心衰模型时用的主要的药物有阿霉素、异丙肾上腺素、戊巴比妥钠,都具有使用、操作简单,可重复性高的优点。阿霉素诱导心衰

模型主要用于慢性心力衰竭和心肌病的研究,会导致心肌细胞的功能及结构发生改变,引起心力衰竭,主要表现为射血分数下降、心室壁变薄和两室扩大^[7];异丙肾上腺素诱导心力衰竭模型时,是通过使心肌细胞钙超载,心脏负荷加重而导致心力衰竭,但是因为药物批号、给药途径等的不同会对动物模型有影响,须进行预试^[8];戊巴比妥钠常用于急性心力衰竭模型的研究,是通过抑制心肌收缩功能导致心力衰竭,但不能对临床的病理变化有好的反应。综上,本文选择使用腹腔阿霉素法制作慢性心衰大鼠模型。动物实验研究中常用于判断心力衰竭模型的方法有心质量/体质量以及有创的心功能的测定等^[9]。在心血管药物的实验研究中,血流动力学指标能较好地反映出心肌的功能水平,当心肌收缩力加强时LVSP上升;LVEDP反映左心室的充盈程度和舒张功能及其顺应性,左心室舒张末期容量增加,会导致左心室舒张末期压力增加;+LVdp/dt_{max}是评价心肌收缩性能的常用指标;-LVdp/dt_{max}是评价心室舒张功能的重要指标。研究表明^[10],慢性心衰患者血浆BNP含量的升高,与心衰的严重程度有较大关系,说明血浆BNP可用于判断心衰患者严重程度,其水平越高,心衰程度越重,因此BNP可被作为心衰患者治疗效果的评定指标。cTns由3个亚单位组成,分别是cTnI、cTnT、cTnC。人体内cTnI是心肌组织所特有的肌钙蛋白之一,可用作心肌损伤的标志物。

在急性毒性研究中,通过对生附子LD₅₀的测定以及自制黑顺片的最大耐受量实验,表明生附子经炮制后,毒性降低,起到减毒的作用。在强心作用研究中,通过大鼠腹腔注射阿霉素的方法建立了慢性心力衰竭动物模型,给予生附子及自制黑顺片干预模型大鼠,实验结果表明,相较于模型组,自制黑顺片能够改善慢性心衰所致的脱毛状况,增强自主活动并提高模型大鼠

体质量,而生附子仅可轻度改善症状,但无明显差异;自制黑顺片也可降低心脏指数、左心室指数、LVEDP,升高LVSP、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max};改善其的病理症状,镜下可见心肌纤维排列相对紧密,胞核清晰,无空泡,无心肌细胞水肿、变性、坏死,无炎细胞浸润,而生附子与模型组比较,各指标平均值有轻微改善,但差异无统计学意义;在血清BNP、cTnI含量方面,自制黑顺片能够使其降低,生附子各指标平均值有轻微降低,但差异无统计学意义。综上所述,本研究的结果能够为更好地开发和利用陕产附子的资源提供必要的实验依据。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:200-201.
- [2] 李凡,张景霞,王卫锋,等. 陕产附子泡胆工艺的改进和优化研究[J]. 环球中医药,2023,16(5):867-874.
- [3] 李凡,张景霞,王卫锋,等. Box-Behnken响应面法优化附子的蒸制及干燥工艺[J]. 特产研究,2023,45(2):20-25.
- [4] 李玉玲,杨建业,唐俊明,等. 阿霉素诱导大鼠心衰模型不同方案的比较[J]. 中国比较医学杂志,2006,16(2):93-96,127.
- [5] 高金环,张红,杨洪军,等. 冠状动脉结扎模型大鼠制作的经验体会[J]. 中国中医急症,2018,27(12):2242-2244.
- [6] 谢依诺,单兆亮. 充血性心力衰竭动物模型的研究进展[J]. 心血管病学进展,2017,38(5):553-558.
- [7] CHRISTIANSEN S, REDMANN K, SCHELD H H, et al. Adriamycin-induced cardiomyopathy in the dog—an appropriate model for research on partial left ventriculectomy? [J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(7):783-790.
- [8] 邓青秀,彭成. 中医药心力衰竭动物模型的研究现状[J]. 四川动物,2011,30(2):296-300.
- [9] 王楚盈,李玉梅,刘畅,等. 附子人参有效组分配伍对阿霉素致慢性心衰大鼠血流动力学的影响及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2015,26(1):39-43.
- [10] 成忠红,张剑,陈书山. 充血性心力衰竭时血浆心钠素含量的变化和意义[J]. 内蒙古医学院学报,2001,23(1):21-24.

Acute Toxicity and Cardiogenic Effect of Shanxi – Produced *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* Before and After Processing

LI Fan¹, ZHANG Jingxia², ZHAO Lintao¹, WANG Weifeng¹, CHEN Xi³, HAN Xin³, LI Fang¹

(1. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China;

2. Xi'an International Medical Center Limited Company, Xi'an 710119, China;

3. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract Objective: To study the acute toxicity and cardiogenic effects of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* produced in Shaanxi before and after processing. Methods: The acute toxicity of raw *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and self-made Heishun tablet was compared through the measurement of LD₅₀ in raw *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and the maximum tolerance experiment of self-made Heishun tablet. By replicating a chronic heart failure rat model, the body

mass, cardiac index, hemodynamic indicators, serum BNP and cTnI levels, and histopathological changes were measured to compare their cardiostimulatory effects. Results: the LD₅₀ of raw *Aconiti Lateralis radix praeparata* was 9.45 g/kg, the maximum tolerable dose of Heishun tablet was 27.39 g/kg. The toxicity of *Aconiti Lateralis radix praeparata* was reduced after being processed. Compared with the model group, the symptoms and signs of the rats in self-made Heishun tablet group were improved, the heart and left ventricular indexes were reduced; the LVEDP was significantly reduced, the LVSP was increased, and +dp/dtmax and -dp/dtmax were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum BNP and cTnI levels were significantly reduced ($P < 0.05$), and the cardiac muscle fibers were arranged relatively tightly. The nuclei were clearly visible, but there were some ruptures, a small amount of vacuoles were present, no inflammatory cell infiltration was found, and there were significant differences in the indicators. The indexes of raw *Aconiti Lateralis radix praeparata* group improved to a certain extent, but there was no statistical significance ($P > 0.05$). Conclusion: After processing, the toxicity of raw *Aconiti Lateralis radix praeparata* is reduced, and the self-made Heishun tablets have significantly cardiostimulatory enhancing effect compared to raw *Aconiti Lateralis radix praeparata*.

Key words *Aconiti Lateralis radix praeparata*; Processing; Acute toxicity; Cardiostimulatory effect