doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.02.011

# 灵芝超微粉对大鼠血液学和血液生化学的影响*

陈明容[1],李晓明[2],李 卿[2],杨 轫[3△]

(1. 重庆市中医院,重庆 400021; 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** 研究灵芝超微粉对大鼠血液学和血液生化学的影响。**方法** 120 只大鼠,按体质量随机分为空白对照组(等体积水,A 组)和灵芝超微粉高、中、低剂量组[8.4,4.2,2.1 g 生药/(kg·24 h),B 组,C 组,D 组],各 30 只,雌雄兼半。灌胃给药,每日 2 次,连续 91 d,停药后观察 30 d。检测大鼠血液学及血液生化学指标。**结果** 与 A 组比较,B 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的中性粒细胞占比(NEUT%)、红细胞分布宽度(RDW－SD)、网织红细胞(RET),B 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的血小板(PLT)、血小板压积(PCT)、中性粒细胞计数(NEUT),C 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的白细胞计数(WBC)和 $d_{121}$ 的 WBC、淋巴细胞占比(LYMPH%),C 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 PLT,D 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 NEUT% 和 $d_{121}$ 的 PLT 及 PCT 均显著升高($P<0.05$ 或 $<0.01$);B 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的平均血红蛋白浓度(MCHC)、LYMPH%、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr),B 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 LYMPH%,C 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的总胆固醇(TC),D 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 TC 及 Cr,D 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 LYMPH% 和 $D_{121}$ 的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 灵芝超微粉长期喂饲,大鼠未见明显毒性反应,该研究为其临床应用安全性提供了一定依据。

**关键词:**灵芝;超微粉;大鼠;血液学;血液生化学;安全性评价

**中图分类号:**R932;R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)02－0041－06

## Effect of *Ganoderma Lucidum* Ultra－Fine Powder on Hematology and Blood Chemistry in Rats

*CHEN Mingrong*[1], *LI Xiaoming*[2], *LI Qing*[2], *YANG Ren*[3]

(*1. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 400021; 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 study the effect of *Ganoderma lucidum* ultra－fine powder on hematology and blood biochemistry in rats. **Methods** Totally 120 rats were randomly divided into the blank control group(equal volume of water, group A) and *Ganoderma lucidum* ultra－fine powder high－dose, medium－dose and low－dose groups[8.4, 4.2, 2.1 g crude drug/(kg·24 h), group B, group C and group D], 30 rats in each group with half male and half female. The rats were given drugs by gavage for 91 d, twice a day, and

*基金项目:重庆市重点产业共性关键技术创新专项子课题[cstc2016zdcy－ztzx10004]。

第一作者:陈明容,女,主管药师,研究方向为医院药学及药事管理,(电子信箱)420224041@qq.com。

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

较高,使得莪术醇对肿瘤细胞的凋亡促进效果优于莪术油。廖彬汛等[13]研究表明,莪术油具有促进直肠癌细胞凋亡的作用,与本研究得出的结论类似。

综上所述,莪术油可通过减压蒸馏的方式分离出莪术醇,两者均可以有效抑制肿瘤细胞的增殖并促进其凋亡,且莪术醇效果显著优于莪术油。

## 参考文献

[1] 王则绯. 新辅助动脉化疗在妇科恶性肿瘤中的临床应用观察[J]. 陕西医学杂志,2018,47(1):113－115.

[2] 李振东,路 铁. 诱导化疗与手术综合治疗对中晚期下咽癌的疗效比较[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(12):918－924.

[3] 叶双燕,曾思思,黄梦秋,等. 化疗保护剂 tempol 既降低顺铂的毒性又减弱顺铂的抗肿瘤效果[J]. 南方医科大学学报,2019,39(8):883－890.

[4] 高艳娥,郭金珠,惠 慧,等. 莪术醇对人宫颈癌 CASKI 细胞增殖抑制及促凋亡作用的研究[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(10):1836－1839.

[5] 甘彦雄,罗妮妮,蒋燕萍,等. 基于 GC－MS 同时测定蓬莪术及其醋制品挥发油中 β－榄香烯、莪术醇、吉马酮、新莪术二酮的含量[J]. 中国中药杂志,2015,40(7):1311.

[6] 王 婷,李铁福,林绍强,等. 莪术醇的分离鉴定及含量测定[J]. 中华中医药学刊,2008,26(5):1018－1020.

[7] 杨新平,陈 旭,李芳耀,等. 中药莪术中抗肿瘤成分莪术醇人工抗原的合成与鉴定[J]. 时珍国医国药,2010,21(5):28－30.

[8] 薛沉沉. 莪术油交联环糊精包合物生物药剂学实验研究[D]. 扬州:扬州大学,2015.

[9] 戴凌虹,孙 云,陈祥艳. 莪术醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. 温州医科大学学报,2018,49(10):11－18.

[10] 马希中. 莪术醇联合氟尿嘧啶对裸鼠胃癌移植瘤生长及 PCNA 和 P27 表达影响的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.

[11] 周可树,张 青,张文涛,等. TRIP13 基因 mRNA 在慢性淋巴细胞白血病 B 淋巴细胞的表达及其调控 JVM－2 细胞增殖和凋亡的分子机制探讨[J]. 中华血液学杂志,2017,38(7):618－622.

[12] 范宗静,吴 旸,唐 杰,等. 缺血再灌注损伤人心脏微血管内皮细胞凋亡基因 Bcl－2、Bax 的表达及黄芪多糖干预研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(12):5603－5606.

[13] 廖彬汛. 黔产莪术油成分分析及其对直肠癌 SW1463 细胞株凋亡因子的影响研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2017.

(收稿日期:2020－03－18;修回日期:2020－06－12)

were observed for 30 d after drug withdrawal. The hematological and biochemical indexes were detected. **Results** Compared with those in group A, the percentage of neutrophils(NEUT%), red blood cell distribution width(RDW-SD), reticulocyte(RET) of male rats on the 91st day in group B, the platelet(PLT), platelet hematocrit(PCT) and neutrophil count(NEUT) of female rats on the 91st day in group B, the white blood cell count(WBC) of female rats on the 91st day and the WBC and lymphocyte percentage(LYMPH%) of female rats on the 121st day in group C, the PLT of female rats on the 91st day in group C, the NEUT% of female rats on the 91st day and the PLT and PCT of female rats on the 121st day in group D were significantly increased($P < 0.05$ or $< 0.01$). Compared with those in group A, the mean hemoglobin concentration(MCHC), LYMPH%, blood urea nitrogen(BUN) and creatinine(Cr) of male rats on the 91st day in group B, the LYMPH% of female rats on the 91st day in group B, the total cholesterol(TC) of male rats on the 91st day in group C, the TC and Cr of male rats on the 91st day in group D, the LYMPH% of male rats on the 91st day and aspartate aminotransferase(AST) of male rats on the 91st day in group D were significantly decreased($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Long-term feeding of *Ganoderma lucidum* ultra-fine powder in rats showed no obvious toxic reaction, which provided a certain basis for its clinical safety.

**Key words**: *Ganoderma lucidum*; ultra-fine powder; rats; hematology; blood biochemistry; safety evaluation

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[1],具有丰富的营养和药用价值,素有“仙草”“瑞草”之称。其味甘、性平,归心、肺、肝、肾经,有补气安神、止咳平喘之功,多用于心神不宁、肺虚咳嗽、虚劳短气、不思饮食的治疗。研究表明,灵芝具有抗肿瘤、增强免疫功能、降血糖、保肝、抗衰老等作用[2-5]。超微粉碎是通过机械将物料粉碎至微米级,能有效减小物料颗粒粒度,增加粉体的表面积和孔隙率,使超微粉末具有良好的吸附性、溶解性和分散性;此外,经超微粉生产的药品更易被人体消化吸收,提高了生物利用度,增强了药效[6-8]。但由于超微细胞破壁,人们对其安全性有所顾虑,延缓了新技术进一步推广应用[9]。本研究中通过灵芝超微粉长期喂饲大鼠,考察其血液学及血液生化学指标的波动,以此评价灵芝超微粉服用期间的安全性,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 仪器、试药与动物

仪器:XT-2000i 型全自动血液分析仪、CA-1500 型全自动凝血分析仪均购自日本 Sysmex 株式会社;AU480 型全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司);CLW-1020 型纯水机(重庆乾崤仪器有限公司);BS224S 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统公司)。

试剂:血常规试剂盒(日本 Sysmex 株式会社,批号为 G7004);凝血酶原时间(PT)试剂盒(批号为 1706002)、活化部分凝血活酶时间(APTT)试剂盒(批号为 1607004)均购自上海长岛生物技术有限公司;总蛋白(TP)试剂盒(批号为 AUZ3710)、白蛋白(Alb)试剂盒(批号为 AUZ3838)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(批号为 AUZ4140)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(批号为 AUZ2286)、血液碱性磷酸酶(AKP、ALP)试剂盒(批号为 AUZ1433)均购自贝克曼库尔特商贸有限公司;其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

药材:灵芝药材(重庆纯芝生物科技有限公司,批号为 170401),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),灵芝多糖含量 4.5%、三萜及甾醇含量 0.68%。

动物:SPF 级 SD 大鼠 60 只,雌性,体质量 130.3~192.1 g,周龄 6~7 周;由重庆市中药研究院实验动物研究所提供[动物生产许可证号 SCXK(渝)2012-0006,实验动物合格证号 No. 0004635;动物使用许可证号 SYXK(渝)2012-0003];饲养温度 20.4~24.5 ℃,相对湿度 49%~69%,实验设施(由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。饲料购自北京科澳协力饲料有限公司。实验过程秉承动物实验“3R”原则。

### 1.2 方法

分组与给药:120 只大鼠,按体质量随机分为空白对照组(等体积水,A 组)和灵芝超微粉高、中、低剂量组[8.4,4.2,2.1 g 生药/(kg·24 h),B 组,C 组,D 组],各 30 只,雌雄兼半。灌胃给药,每日 2 次,连续 91 d,停药后观察 30 d。

血液学指标检测:开始给药后第 91,121 天,采用全自动动物血液分析仪检测细胞计数及分类、包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)、血小板(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板比容(PCT)、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、中性粒细胞(NEUT)、单核细胞(MONO)、嗜酸性粒细胞(EO)、嗜碱性粒细胞(BASO)、红细胞分布宽度(RDW-SD)、血小板分布宽度(PDW)、大型血小板比率(P-LCR)、网织红细胞(RET);采用全自动凝血分析仪检测 PT 及 APTT。

血液生化学指标检测:开始给药后第 91 天、121 天,采用 AU480 型全自动生化分析仪(美国 Beckman

Coulter 公司）检测 TP 及 ALB、总胆红素（TBiL）、ALT、AST、ALP、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、血糖（Glu）、肌酸磷酸激酶（CK）水平；采用电解质分析仪检测 $K^+$、$Na^+$、$Cl^-$。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料以 $\overline{X} \pm s$ 表示，行 $t$ 检验；计数资料以率（%）表示，行 $\chi^2$ 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对雄性大鼠血液学指标的影响

与 A 组比较，B 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 NEUT%，RDW-SD 及 RET%，C 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 WBC 和 $d_{121}$ 的 WBC 及 LYMPH 均显著升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）；B 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 MCHC 及 LYMPH% 均显著降低（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。详见表 1。

### 2.2 对雌性大鼠血液学指标的影响

与 A 组比较，B 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 PLT，PCT，NEUT，C 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 PLT，D 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 NEUT% 和 $d_{121}$ 的 PLT 及 PCT 均显著升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）；B 组和 D 组雌性大鼠 $d_{91}$ 的 LYMPH% 均显著降低（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。详见表 2。

### 2.3 对雄性大鼠血液生化学指标的影响

与 A 组比较，B 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 BUN 及 Cr，C 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 TC，D 组雄性大鼠 $d_{91}$ 的 TC 及 Cr 均显著降低（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。详见表 3。

### 2.4 对雌性大鼠血液生化学指标的影响

各组间雌性大鼠血液生化指标（除 D 组大鼠 $d_{121}$ 的 AST 与 A 组比较外）均无显著差异（$P>0.05$）。详见表 4。

## 3 讨论

本试验旨在观察最大限度地暴露高剂量时动物出

**表 1 灵芝超微粉对雄性 SD 大鼠血液学指标的影响（$\overline{X} \pm s$，$n=15$）**

**Tab. 1 Effect of *Ganoderma lucidum* ultra-fine powder on hematological indexes of male SD rats（$\overline{X} \pm s$，$n=15$）**

| 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WBC | $d_{91}$ | 2.74±0.48 | 2.84±0.93 | 3.67±1.04* | 3.37±0.89 | BASO% | $d_{91}$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 2.65±0.40 | 2.87±0.19 | 3.33±0.47* | 2.89±0.44 | | $d_{121}$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RBC | $d_{91}$ | 8.39±0.42 | 7.91±0.46 | 8.03±0.25 | 8.05±0.65 | NEUT# | $d_{91}$ | 0.563±0.220 | 1.191±0.702 | 1.007±0.534 | 1.233±1.527 |
| （$\times10^{12}$/L） | $d_{121}$ | 8.48±0.26 | 8.00±0.39 | 8.10±0.35 | 8.28±0.37 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0.710±0.197 | 0.660±0.056 | 1.664±2.095 | 0.598±0.111 |
| Hb | $d_{91}$ | 141.3±4.6 | 135.3±7.0 | 137.3±4.1 | 136.4±9.3 | LYMPH# | $d_{91}$ | 2.03±0.46 | 1.50±0.43 | 2.46±0.67 | 2.73±1.11 |
| （g/L） | $d_{121}$ | 142.0±3.7 | 140.2±4.8 | 138.4±7.7 | 142.0±7.2 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 1.74±0.31 | 2.01±0.17 | 2.45±0.31** | 2.09±0.38 |
| HCT | $d_{91}$ | 39.94±1.30 | 39.09±1.94 | 39.07±0.91 | 38.81±2.33 | MONO# | $d_{91}$ | 0.096±0.035 | 0.115±0.067 | 0.150±0.065 | 0.141±0.131 |
| （%） | $d_{121}$ | 39.44±0.70 | 39.46±1.23 | 38.42±2.47 | 39.60±1.95 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0.146±0.040 | 0.132±0.056 | 0.326±0.353 | 0.154±0.051 |
| PLT | $d_{91}$ | 918.8±118.2 | 931.7±134.3 | 957.0±98.7 | 876.2±69.7 | EO# | $d_{91}$ | 0.054±0.024 | 0.042±0.027 | 0.050±0.021 | 0.078±0.054 |
| （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 940.0±72.4 | 934.8±86.3 | 959.4±75.0 | 922.6±33.8 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0.054±0.021 | 0.060±0.014 | 0.052±0.011 | 0.054±0.009 |
| MPV | $d_{91}$ | 6.55±0.25 | 6.62±0.23 | 6.45±0.11 | 6.57±0.19 | BASO# | $d_{91}$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| （fL） | $d_{121}$ | 7.08±0.13 | 6.94±0.15 | 7.16±0.34 | 7.10±0.24 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PCT | $d_{91}$ | 0.600±0.069 | 0.614±0.072 | 0.619±0.057 | 0.578±0.049 | RDW-SD | $d_{91}$ | 28.33±1.24 | 31.13±2.37** | 29.18±1.81 | 28.52±1.58 |
| （L/L） | $d_{121}$ | 0.668±0.048 | 0.648±0.061 | 0.686±0.051 | 0.654±0.027 | （%） | $d_{121}$ | 27.22±1.26 | 26.20±2.01 | 26.98±0.92 | 27.04±1.10 |
| MCV | $d_{91}$ | 47.69±2.13 | 49.51±1.98 | 48.69±0.75 | 48.31±1.48 | PDW | $d_{91}$ | 7.09±0.36 | 7.17±0.28 | 6.87±0.12 | 6.99±0.36 |
| （fL） | $d_{121}$ | 46.56±1.90 | 49.34±1.26 | 47.46±2.87 | 47.86±1.74 | （fL） | $d_{121}$ | 7.90±0.24 | 7.58±0.30 | 7.98±0.46 | 7.92±0.38 |
| MCH | $d_{91}$ | 16.84±0.71 | 17.12±0.53 | 17.11±0.17 | 16.98±0.36 | P-LCR | $d_{91}$ | 4.16±1.15 | 4.35±0.91 | 3.62±0.46 | 4.26±0.81 |
| （pg） | $d_{121}$ | 16.78±0.82 | 17.54±0.47 | 17.10±0.89 | 17.16±0.59 | （%） | $d_{121}$ | 6.04±0.70 | 5.54±0.75 | 6.62±1.65 | 6.24±1.21 |
| MCHC | $d_{91}$ | 353.7±3.4 | 346.2±5.2** | 351.3±3.4 | 351.2±5.6 | RET# | $d_{91}$ | 0.251±0.027 | 0.299±0.058 | 0.277±0.048 | 0.242±0.040 |
| （g/L） | $d_{121}$ | 360.2±5.9 | 355.2±1.8 | 360.4±7.3 | 358.8±4.6 | （$\times10^{12}$/L） | $d_{121}$ | 0.258±0.039 | 0.251±0.067 | 0.244±0.065 | 0.257±0.041 |
| NEUT% | $d_{91}$ | 20.86±7.84 | 40.07±14.47** | 26.65±9.87 | 24.89±8.78 | RET% | $d_{91}$ | 3.01±0.38 | 3.82±0.87* | 3.46±0.64 | 3.01±0.40 |
| | $d_{121}$ | 26.70±5.29 | 23.14±2.71 | 29.24±16.94 | 20.64±1.82 | | $d_{121}$ | 3.05±0.50 | 3.17±1.00 | 3.02±0.84 | 3.11±0.54 |
| LYMPH% | $d_{91}$ | 73.71±8.41 | 54.53±14.32** | 67.93±10.32 | 70.06±9.21 | PT | $d_{91}$ | 15.69±1.28 | 16.14±1.49 | 16.14±0.87 | 16.00±1.56 |
| | $d_{121}$ | 65.70±6.72 | 70.22±2.78 | 63.34±19.01 | 71.96±3.62 | （s） | $d_{121}$ | 16.84±1.50 | 16.80±0.62 | 16.52±0.94 | 16.54±1.21 |
| MONO% | $d_{91}$ | 3.47±1.00 | 3.93±1.44 | 3.99±0.93 | 3.18±0.86 | APTT | $d_{91}$ | 18.48±1.71 | 18.21±1.52 | 18.06±1.01 | 17.83±1.27 |
| | $d_{121}$ | 5.46±1.07 | 4.50±1.69 | 6.08±2.75 | 5.48±2.06 | （s） | $d_{121}$ | 19.16±1.03 | 18.38±1.01 | 18.04±1.10 | 18.26±1.26 |
| EO% | $d_{91}$ | 1.96±0.81 | 1.47±0.69 | 1.43±0.59 | 1.87±0.53 | | | | | | |
| | $d_{121}$ | 2.14±1.14 | 2.14±0.59 | 1.34±0.51 | 1.92±0.44 | | | | | | |

注：与 A 组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$。下表同。

Note: Compared with those in group A, * $P<0.05$, * $P<0.01$, as well as the following tables.

表2 灵芝超微粉对雌性SD大鼠血液学指标的影响（$\bar{X} \pm s$，$n=15$）

Tab. 2 Effect of *Ganoderma lucidum* ultra-fine powder on hematological indexes of female SD rats（$\bar{X} \pm s$，$n=15$）

| 指标 | 时间 | A组 | B组 | C组 | D组 | 指标 | 时间 | A组 | B组 | C组 | D组 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WBC | $d_{91}$ | 2.35±0.54 | 2.41±0.41 | 2.41±0.59 | 1.94±0.46 | BASO% | $d_{91}$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 1.58±0.53 | 1.80±0.42 | 1.88±0.64 | 1.67±0.09 | | $d_{121}$ | 0 | 0 | 80.00±178.89 | 0 |
| RBC | $d_{91}$ | 7.22±0.73 | 7.35±0.39 | 7.51±0.40 | 7.15±0.64 | NEUT# | $d_{91}$ | 0.373±0.111 | 0.533±0.127* | 0.420±0.078 | 0.478±0.160 |
| （$\times10^{12}$/L） | $d_{121}$ | 7.57±0.27 | 7.56±0.22 | 7.79±0.33 | 7.65±0.27 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0.320±0.140 | 0.462±0.272 | 0.372±0.096 | 0.316±0.033 |
| Hb | $d_{91}$ | 130.2±12.4 | 134.3±6.9 | 135.2±4.9 | 130.1±9.5 | LYMPH# | $d_{91}$ | 1.87±0.53 | 1.74±0.35 | 1.86±0.55 | 1.37±0.37 |
| （g/L） | $d_{121}$ | 135.6±3.9 | 136.6±3.6 | 141.2±5.0 | 136.2±3.4 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 1.17±0.37 | 1.24±0.34 | 1.39±0.52 | 1.22±0.11 |
| HCT | $d_{91}$ | 37.03±3.31 | 38.14±1.76 | 38.48±1.42 | 36.85±2.48 | MONO# | $d_{91}$ | 0.084±0.038 | 0.098±0.051 | 0.089±0.019 | 0.069±0.031 |
| （%） | $d_{121}$ | 38.26±1.10 | 38.74±0.44 | 39.78±2.15 | 38.26±0.98 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0.054±0.030 | 0.062±0.019 | 0.080±0.047 | 0.086±0.030 |
| PLT | $d_{91}$ | 765.0±25.6 | 868.3±59.5** | 854.2±65.2* | 828.8±94.2 | EO# | $d_{91}$ | 0.026±0.008 | 0.035±0.014 | 0.039±0.017 | 0.025±0.010 |
| （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 819.8±23.9 | 886.6±80.8 | 882.0±62.7 | 947.2±54.1** | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0.036±0.009 | 0.034±0.011 | 0.040±0.016 | 0.048±0.016 |
| MPV | $d_{91}$ | 6.79±0.37 | 6.77±0.21 | 6.66±0.29 | 6.66±0.36 | BASO# | $d_{91}$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| （fL） | $d_{121}$ | 7.18±0.19 | 7.34±0.25 | 7.24±0.19 | 7.40±0.20 | （$\times10^9$/L） | $d_{121}$ | 0 | 0 | 0.200±0.447 | 0 |
| PCT | $d_{91}$ | 0.520±0.034 | 0.587±0.037** | 0.568±0.034 | 0.551±0.076 | RDW-SD | $d_{91}$ | 25.52±0.60 | 26.59±1.36 | 26.70±1.53 | 25.97±0.85 |
| （L/L） | $d_{121}$ | 0.586±0.023 | 0.646±0.051 | 0.640±0.049 | 0.700±0.044** | （%） | $d_{121}$ | 24.48±1.19 | 25.02±2.18 | 24.94±0.69 | 24.54±0.63 |
| MCV | $d_{91}$ | 51.38±1.38 | 51.96±1.96 | 51.28±1.69 | 51.68±1.84 | PDW | $d_{91}$ | 7.33±0.60 | 7.20±0.25 | 7.12±0.41 | 7.05±0.63 |
| （fL） | $d_{121}$ | 50.54±1.11 | 51.30±1.30 | 51.06±1.35 | 50.08±0.85 | （fL） | $d_{121}$ | 7.92±0.26 | 8.04±0.43 | 8.02±0.24 | 8.28±0.24 |
| MCH | $d_{91}$ | 18.06±0.47 | 18.29±0.68 | 18.01±0.54 | 18.24±0.49 | P-LCR | $d_{91}$ | 5.10±1.75 | 4.75±0.91 | 4.39±1.09 | 4.46±1.37 |
| （pg） | $d_{121}$ | 17.92±0.43 | 18.10±0.35 | 18.12±0.31 | 17.82±0.26 | （%） | $d_{121}$ | 6.58±0.78 | 7.32±1.41 | 6.96±1.15 | 7.68±1.21 |
| MCHC | $d_{91}$ | 351.5±6.7 | 352.1±3.3 | 351.4±4.2 | 352.8±4.2 | RET# | $d_{91}$ | 0.230±0.037 | 0.245±0.072 | 0.228±0.044 | 0.218±0.020 |
| （g/L） | $d_{121}$ | 354.6±1.9 | 352.4±5.8 | 355.4±6.9 | 356.2±1.3 | （$\times10^{12}$/L） | $d_{121}$ | 0.249±0.040 | 0.255±0.069 | 0.217±0.038 | 0.245±0.041 |
| NEUT% | $d_{91}$ | 16.53±6.02 | 22.38±5.46 | 18.09±4.64 | 24.84±6.49** | RET% | $d_{91}$ | 3.26±0.87 | 3.36±1.08 | 3.03±0.53 | 3.08±0.47 |
| | $d_{121}$ | 19.78±3.22 | 25.00±13.06 | 20.82±6.02 | 19.06±2.64 | | $d_{121}$ | 3.30±0.58 | 3.39±0.98 | 2.79±0.51 | 3.19±0.50 |
| LYMPH% | $d_{91}$ | 78.82±5.90 | 72.13±5.15* | 76.52±4.78 | 70.14±7.21** | PT | $d_{91}$ | 13.39±0.97 | 13.60±0.66 | 13.45±0.63 | 13.56±1.13 |
| | $d_{121}$ | 74.50±3.25 | 69.52±13.53 | 72.90±5.76 | 72.92±3.94 | （s） | $d_{121}$ | 14.08±0.61 | 13.68±0.72 | 13.64±0.66 | 13.62±1.03 |
| MONO% | $d_{91}$ | 3.54±1.45 | 4.04±2.03 | 3.77±0.69 | 3.72±2.04 | APTT | $d_{91}$ | 16.64±0.55 | 16.85±0.85 | 16.79±1.09 | 16.44±0.78 |
| | $d_{121}$ | 3.34±1.07 | 3.60±1.44 | 4.10±1.30 | 5.14±1.75 | （s） | $d_{121}$ | 17.02±1.74 | 16.88±2.12 | 17.08±2.88 | 17.56±1.52 |
| EO% | $d_{91}$ | 1.11±0.33 | 1.45±0.50 | 1.62±0.72 | 1.30±0.60 | | | | | | |
| | $d_{121}$ | 2.38±0.56 | 1.88±0.37 | 2.10±0.21 | 2.88±0.97 | | | | | | |

现的明显毒性反应，SD大鼠连续91 d灌胃给予灵芝超微粉8.4，4.2，2.1 g生药/（kg·24 h），停药后恢复30 d。结果灵芝超微粉各剂量组雄、雌大鼠血液学、血液生化学指标检测均未见与药物相关的异常改变，表明灵芝超微粉长期喂饲对大鼠未见明显毒性反应，为灵芝超微粉临床使用安全性提供了依据。

中药材经过超微粉碎后有效提高了药材活性成分的提取率，用药时间缩短。但药材经过超微粉碎后，大量释放的不仅是有效成分，同时伴有其他成分溶出，可能会产生不良反应，如有毒药材的毒性成分溶出变快变多，或是毒副作用增强，影响临床应用。

在中药材超微粉应用过程中，需避免所有中药材（饮片）制成微粉应用于临床，应加强超微粉生物等效性、安全性的研究。刘玉兰[10]比较了四逆汤传统饮片和超微饮片化学成分及药效学差异，结果两者强心作用无明显差异，而双酯型乌头类生物碱毒性成分提取率明显升高，提示临床应警惕超微粉入药带来的毒性作用。由于中药材品种多、分类广，一概而论地认为超微粉碎好可能欠妥[11-17]。陈帅等[18]比较了西洋参普通粉和超微粉溶出度和药效学，结果西洋参超微粉有效成分溶出度和药效较普通粉末高，提示在临床将超微粉替代普通粉使用时，通过调整剂量保证生物等效性值得研究。

根据中药超微粉的特点，可选择经典名方或单味中药如附子理中汤、银翘散、保和丸等，结合中医临床中内科、外科、骨伤科、妇科、儿科等临床常见病、多发病进行中药超微饮片与其传统饮片（汤剂）、散剂临床疗效的对比研究，考察其不良反应，建立中药超微粉（饮片）的不良反应监测体系，监测中药超微粉（饮片）在临床使用中的不良反应，评估安全性。中药超微粉的应用，传承和发扬了中医药的特色与优势，对于保护中药材资源，促进中药行业的科技进步具有重要作用，对于推进中药饮片的规范化、标准化具有重要意义。

表 3 灵芝超微粉对雄性 SD 大鼠血液生化学指标的影响（$\overline{X} \pm s$，$n=15$）

Tab. 3 Effect of *Ganoderma lucidum* ultra-fine powder on blood biological indexes of male SD rats（$\overline{X} \pm s$，$n=15$）

| 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TP | $d_{91}$ | 57.13±2.25 | 56.62±2.39 | 55.77±2.29 | 55.59±1.80 | BUN | $d_{91}$ | 7.68±1.55 | 5.73±0.37** | 6.81±0.94 | 6.44±0.76 |
| (g/L) | $d_{121}$ | 59.76±1.98 | 59.32±1.55 | 59.26±1.78 | 58.08±3.24 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 7.46±0.88 | 7.56±1.46 | 6.42±1.00 | 7.16±0.51 |
| Alb | $d_{91}$ | 31.20±1.23 | 31.40±1.51 | 30.30±1.49 | 30.20±1.55 | Cr | $d_{91}$ | 54.50±6.29 | 49.50±3.54* | 49.70±4.14 | 48.50±3.24* |
| (g/L) | $d_{121}$ | 32.00±1.58 | 31.60±1.95 | 31.00±2.00 | 31.20±2.17 | (μmol/L) | $d_{121}$ | 52.00±2.83 | 48.40±2.61 | 47.60±5.41 | 49.00±2.92 |
| TBiL | $d_{91}$ | 2.54±0.21 | 2.49±0.28 | 2.60±0.14 | 2.61±0.20 | Glu | $d_{91}$ | 7.44±1.19 | 7.08±0.99 | 6.84±0.75 | 6.97±0.75 |
| (μmol/L) | $d_{121}$ | 2.64±0.06 | 2.77±0.12 | 2.66±0.33 | 2.59±0.15 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 7.42±0.96 | 6.50±0.43 | 6.82±0.86 | 6.82±0.69 |
| AST | $d_{91}$ | 95.50±13.92 | 104.30±26.52 | 102.00±15.97 | 106.10±13.55 | CK | $d_{91}$ | 253.8±58.6 | 223.0±86.0 | 207.8±88.4 | 176.3±83.5 |
| (IU/L) | $d_{121}$ | 91.60±13.28 | 92.00±19.42 | 94.80±11.73 | 92.20±16.78 | (IU/L) | $d_{121}$ | 297.2±104.0 | 269.0±107.7 | 305.4±190.5 | 294.2±149.7 |
| ALT | $d_{91}$ | 44.30±9.17 | 44.50±11.58 | 46.80±11.87 | 44.80±9.68 | $K^+$ | $d_{91}$ | 4.24±0.17 | 4.16±0.16 | 4.22±0.17 | 4.14±0.15 |
| (IU/L) | $d_{121}$ | 38.60±3.65 | 39.40±16.83 | 39.40±1.52 | 39.40±7.54 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 4.05±0.18 | 4.01±0.16 | 4.12±0.28 | 4.12±0.29 |
| ALP | $d_{91}$ | 128.0±22.4 | 134.8±34.3 | 138.6±43.9 | 139.5±80.4 | $Na^+$ | $d_{91}$ | 141.1±0.8 | 136.9±11.7 | 140.2±1.2 | 142.0±2.4 |
| (IU/L) | $d_{121}$ | 120.0±29.9 | 119.6±40.7 | 125.0±48.2 | 105.2±23.7 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 140.1±0.6 | 139.9±2.0 | 139.5±0.8 | 139.4±0.5 |
| TC | $d_{91}$ | 1.75±0.42 | 1.54±0.22 | 1.31±0.16** | 1.36±0.16** | $Cl^-$ | $d_{91}$ | 105.2±0.8 | 104.1±2.1 | 104.4±1.1 | 105.7±1.9 |
| (mmol/L) | $d_{121}$ | 1.78±0.33 | 1.45±0.14 | 1.66±0.24 | 1.67±0.43 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 104.5±0.9 | 104.0±2.0 | 104.2±0.9 | 104.7±0.3 |
| TG | $d_{91}$ | 0.584±0.197 | 0.420±0.179 | 0.495±0.232 | 0.555±0.331 | | | | | | |
| (mmol/L) | $d_{121}$ | 0.808±0.278 | 0.494±0.190 | 0.862±0.193 | 0.566±0.113 | | | | | | |

表 4 灵芝超微粉对雌性 SD 大鼠血液生化学指标的影响（$\overline{X} \pm s$，$n=15$）

Tab. 4 Effect of *Ganoderma lucidum* ultra-fine powder on blood biological indexes of female SD rats（$\overline{X} \pm s$，$n=15$）

| 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TP | $d_{91}$ | 61.41±2.27 | 60.32±3.56 | 61.07±2.88 | 59.36±2.72 | BUN | $d_{91}$ | 7.87±1.57 | 7.17±1.21 | 8.80±1.73 | 7.81±0.94 |
| (g/L) | $d_{121}$ | 59.74±1.24 | 60.34±3.54 | 59.58±2.99 | 61.14±2.48 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 9.24±1.21 | 8.20±1.06 | 7.74±1.02 | 7.74±0.61 |
| Alb | $d_{91}$ | 35.50±2.12 | 34.10±2.13 | 35.80±1.99 | 34.20±1.99 | Cr | $d_{91}$ | 64.90±12.85 | 58.30±4.32 | 64.50±6.64 | 61.22±6.50 |
| (g/L) | $d_{121}$ | 34.60±1.14 | 33.60±3.13 | 33.60±1.14 | 35.00±1.58 | (μmol/L) | $d_{121}$ | 61.60±4.56 | 55.60±3.44 | 59.40±4.39 | 55.00±4.12 |
| TBiL | $d_{91}$ | 2.68±0.46 | 2.96±0.42 | 2.80±0.31 | 2.70±0.63 | Glu | $d_{91}$ | 6.87±0.82 | 6.57±0.35 | 6.41±0.45 | 6.67±0.42 |
| (μmol/L) | $d_{121}$ | 3.02±0.35 | 2.77±0.18 | 2.95±0.41 | 3.08±0.28 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 6.54±0.60 | 7.04±0.78 | 7.14±0.34 | 7.22±0.66 |
| AST | $d_{91}$ | 90.80±12.80 | 93.60±17.05 | 92.44±14.14 | 88.60±8.30 | CK | $d_{91}$ | 203.3±59.8 | 247.3±88.1 | 200.4±89.3 | 191.2±71.9 |
| (IU/L) | $d_{121}$ | 92.40±8.91 | 81.20±8.73 | 80.80±9.96 | 76.80±6.76* | (IU/L) | $d_{121}$ | 345.6±144.8 | 204.2±86.2 | 171.0±69.8 | 194.8±111.6 |
| ALT | $d_{91}$ | 36.10±17.28 | 32.60±7.44 | 42.10±21.68 | 30.30±4.72 | $K^+$ | $d_{91}$ | 4.22±0.35 | 4.26±0.25 | 4.19±0.22 | 4.32±0.22 |
| (IU/L) | $d_{121}$ | 31.40±6.88 | 29.20±4.60 | 28.40±2.70 | 30.40±2.88 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 3.83±0.14 | 3.82±0.22 | 3.02±1.69 | 3.78±0.16 |
| ALP | $d_{91}$ | 70.00±23.10 | 85.50±28.47 | 69.60±29.24 | 87.10±35.12 | $Na^+$ | $d_{91}$ | 140.4±1.1 | 140.4±1.1 | 140.7±1.5 | 139.9±1.5 |
| (IU/L) | $d_{121}$ | 57.40±15.14 | 61.00±12.39 | 60.40±16.41 | 64.40±12.22 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 139.1±1.4 | 139.0±1.5 | 138.1±1.3 | 138.9±1.5 |
| TC | $d_{91}$ | 1.88±0.40 | 1.91±0.40 | 1.93±0.27 | 1.70±0.38 | $Cl^-$ | $d_{91}$ | 104.2±1.2 | 104.0±1.5 | 104.7±1.8 | 103.5±2.0 |
| (mmol/L) | $d_{121}$ | 1.55±0.24 | 1.57±0.29 | 1.79±0.53 | 1.73±0.55 | (mmol/L) | $d_{121}$ | 104.6±1.4 | 104.3±0.8 | 103.1±1.0 | 104.1±2.0 |
| TG | $d_{91}$ | 0.344±0.147 | 0.459±0.238 | 0.452±0.159 | 0.460±0.235 | | | | | | |
| (mmol/L) | $d_{121}$ | 0.340±0.098 | 0.216±0.042 | 0.346±0.119 | 0.374±0.176 | | | | | | |

## 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] 张华斌,石松林,陈春美. 灵芝多糖抗肿瘤免疫机制的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(2):259-262.

[3] 杜国华,王宏旭,闫 征,等. 灵芝三萜化合物的抗肿瘤靶点预测与活性验证[J]. 中国中药杂志,2017,42(3):517-523.

[4] 周 婕,周宏星,陈玉胜. 灵芝多糖 *D*-氨基半乳糖所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2014,30(5):84-86.

[5] 林志彬. 灵芝抗肿瘤作用的免疫学机制及其临床应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):865-882.

[6] 张福君,瞿晶田,王 强. 超微粉碎技术对灵芝中三萜类成分溶出的影响[J]. 中国药房,2018,29(5):599-602.

[7] 何春龙,张 屏,鞠爱华,等. 灵芝超微粉、普通粉和灵芝提取物高效液相色谱指纹图谱的比较研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):575-578.

[8] 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.

[9] 彭安堂,张桂侠,赵玉斌,等. 超微粉碎中药的安全性思考[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(21):1973-1976.