

· 论 著 ·

某复方中药制剂引起大鼠肝肾色素沉积的研究

夏勇¹, 徐彩菊¹, 鹿伟¹, 宋燕华¹, 董晓岚², 傅剑云¹, 郑小燕¹

1.浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051; 2.浙江省中医院

摘要: **目的** 分析某复方中药制剂引起大鼠肝、肾色素沉积的色素类别及形成原因。**方法** 设低、中、高剂量组及对照组, 分别给予1.0、2.0、4.0 g/kgbw某复方中药制剂及蒸馏水, 连续灌胃30 d, 分析各组SD大鼠的体重、饮食、血液和病理组织学等与色素代谢相关的指标变化。**结果** 实验第1、2周, 低、中、高剂量组和对照组大鼠未见异常症状体征, 第3周末起, 高剂量组大鼠活动减少, 尿液颜色浓黄偏绿, 粪便颜色变浅。实验期内无大鼠死亡。各组大鼠体重和体重增量差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组大鼠总食物利用率、直接胆红素、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶水平和肝体比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。大体检查发现高剂量组大鼠肝、肾色泽灰暗偏绿; 镜下检查发现高剂量组大鼠肝、肾细胞内均可见深色色素颗粒沉积等改变; 组织化学染色证明肝、肾内色素沉积为胆色素。**结论** 在4.0 g/kgbw剂量水平下, 某复方中药制剂可引起大鼠肝、肾胆色素沉积, 胆色素沉积的主要原因是胆汁淤积。

关键词: 中药制剂; 栀子; 色素沉积; 胆色素

中图分类号: R758.42

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2020) 10-1004-06

Study on pigmentation in the livers and kidneys of rats caused by a compound Chinese medicine preparation

XIA Yong*, XU Caiju, LU Wei, SONG Yanhua, DONG Xiaolan, FU Jianyun, ZHENG Xiaoyan

**Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China*

Abstract: Objective To explore the cause and type of pigmentation in the livers and kidneys of rats caused by a compound Chinese medicine preparation. **Methods** The experiment consist of low, medium, and high dose groups and a control group, the Sprague-Dawley rats in these groups were orally given 1.0, 2.0 and 4.0 g/kgbw of a compound Chinese medicine preparation of gardenia and distilled water for 30 days, respectively. The body weight, diet, hematology and histopathology of the rats in each group were observed for changes in pigment metabolism. **Results** In the first and second weeks of the experiment, the rats in the low, medium, high dose groups and the control group showed no abnormal symptoms or signs. From the third weekend, the urine of the rats in the high dose group turned thick yellow and green, and the stool color became light. During the experiment, no rats died. There were statistically significant differences in body weights and weight gains among these groups ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in total food utilization, direct bilirubin, γ -glutamyl transferase, alkaline phosphatase, and liver/body ratios among these groups ($P < 0.05$). Gross examination revealed that the livers and kidneys of rats in the high dose group were dull and green. Microscopic examination revealed changes in dark pigment particles in the livers and kidneys of rats in the high dose group. Histochemical staining confirmed that pigments in the livers and kidneys were bile pigments. **Conclusion** At a dosage of 4.0 g/kgbw, a compound Chinese medicine preparation of gardenia can lead to bile pigment deposition in the livers and kidneys of rats due to cholestasis.

Keywords: traditional Chinese medicine preparation; gardenia; pigmentation; bile pigment

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.10.008

作者简介: 夏勇, 本科, 主任技师, 主要从事卫生毒理学工作

通信作者: 傅剑云, E-mail: jyfu@cdc.zj.cn

色素沉积是指色素在细胞内外的增多和积聚,是药物不良反应的一种重要类型,多为散发,会引起机体视觉障碍、肺纤维化和肾小管损害等,但常被忽视^[1-3]。栀子、灵芝、人参及其活性成分有提高学习、记忆能力的功效^[4],常被用于中药保健制剂。某复方中药制剂以栀子、灵芝和人参为主要原料,毒理学安全性评价试验发现该制剂可引起色素沉积,导致大鼠肝、肾颜色变深,色泽灰暗偏绿^[4]。有研究表明,灌胃给予栀子水提取物可致大鼠肝、肾颜色变黑^[5],但关于引起脏器颜色改变的色素沉积类别及原因报道较少。本研究在前期安全性评价试验的基础上,通过观察大鼠体重、饮食、血液、尿液和病理组织学等与色素代谢相关的指标,分析某复方中药制剂引起大鼠肝、肾色素沉积的色素类别及形成原因。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂 TBA-40FR型TOSHIBA全自动生化分析仪;1800i型Sysmex全自动血细胞分析仪;DM2000型LEICA显微图像分析系统;DMI4000B型LEICA荧光显微镜;胆色素染色试剂盒(改良Fouchet法,批号:20190312A12),购自上海远慕生物科技有限公司;含铁血黄素染色试剂盒(Perls blue法,批号:20190310),脂褐素染色试剂盒(Long Ziehl-Neelsen法,批号:20190328),均购自南京森贝伽生物科技有限公司;Giemsa染色试剂盒(批号:20181108),购自南京建成生物工程研究所。

1.2 受试物 某复方中药制剂,土黄色粉末,人体推荐用药量为2.4 g/(60 kgbw·d)。

1.3 实验动物 实验用SD大鼠由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,生产许可证号为SCXK(沪)2012-0002,清洁级,体重为50~75 g。实验动物饲料由浙江省实验动物中心提供,按GB/T 14924.1—2001《实验动物 配合饲料通用质量标准》^[6]执行,实验动物使用许可证号为SYXK(浙)2013-0190。饲养环境:屏障环境,温度21~24℃,相对湿度50%~70%。实验前,大鼠在动物房环境中适应3 d。

1.4 实验方法 根据前期安全性评价试验结果^[4]和相关文献^[7-8],设低、中、高3个剂量组和对照组,每组20只,雌雄各半,单笼饲养,自由进食饮水。各剂量组受试物分别为1.0、2.0、4.0 g/kgbw,采用灌胃法,灌胃容量为20 mL/kgbw,对照组给予蒸馏水。每日观察并记录大鼠饮食、行为、尿液粪便颜

色、异常症状体征和死亡情况,连续30 d。每周记录大鼠体重和进食量,计算体重增重、总进食量和总食物利用率。给予受试物28 d后,采用代谢笼收集大鼠尿液,采用Harrison法^[9]测定胆色素,采用Rous法^[9]测定含铁血黄素,采用荧光法^[10]测定卟啉。实验期末禁食过夜,次日称取空腹体重后颈静脉取血检测:(1)血常规分类指标,红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)和平均血红蛋白含量(MCH);(2)血生化指标,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、碱性磷酸酶(ALP)和r-谷氨酰转氨酶(r-GGT)。采用尾静脉采血法收集大鼠外周血,制备血涂片,Giemsa染色,计数镜下网织红细胞(RET)百分比。将大鼠处死,解剖观察大鼠肝、肾颜色异常情况,计算发生率;取肝、肾和脾称重,计算脏体比;将肝、肾、脾、胃、肠和睾丸(卵巢)固定保存于体积分数10%的中性福尔马林固定液中,进行病理组织学检查(石蜡切片,HE染色,光镜检查)。采用组织化学方法对高剂量组大鼠的肝、肾切片标本进行染色并鉴别诊断,包括改良Fouchet法(可将胆色素特征性地染成黄绿色)、Perls blue法(可将含铁血黄素特征性地染成蓝色)和Long Ziehl-Neelsen法(可将脂褐素特征性地染成红紫色)。

1.5 统计分析 采用SPSS 23.0软件统计分析。定量资料服从正态分布,采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,大鼠体重比较采用重复测量资料的方差分析;体重增重比较采用以初始体重为协变量的协方差分析,两两比较采用Bonferroni法调整检验水准;大鼠总进食量、总食物利用率、血生化和血常规指标比较采用单因素方差分析,两两比较采用Dunnett-*t*检验;不满足方差齐性的资料采用Kruskal-Wallis *H*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 实验期内大鼠饮食、活动情况 实验第1、2周,低、中、高剂量组和对照组大鼠饮食、活动均正常,均未见异常症状体征。第3周末起,高剂量组大鼠活动减少,尿液颜色浓黄偏绿,粪便颜色变浅;其他组大鼠尿液、粪便颜色均未见明显异常。实验期内无大鼠死亡。

2.2 各组大鼠体重比较 各组雌性大鼠体重均随实验时间延长而增加($F_{\text{时间}}=2\ 963.216, P<0.001$),组间体重差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=6.310, P=0.001$);

时间与组间交互作用对体重的影响无统计学意义 ($F_{\text{时间*组间}}=1.713, P=0.094$)。各组雄性大鼠体重均随实验时间延长而增加 ($F_{\text{时间}}=4\ 335.837, P<0.001$),

组间体重差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}}=3.577, P=0.024$); 时间与组间交互作用对体重的影响无统计学意义 ($F_{\text{时间*组间}}=1.751, P=0.088$)。见表 1。

表 1 各组大鼠体重比较 ($\bar{x}\pm s, g$)

组别	初始体重	第1周	第2周	第3周	第4周
雌					
对照组	72.46±2.68	120.01±5.20	164.77±8.42	191.69±7.04	211.70±7.92
低剂量组	71.84±2.56	119.36±4.35	165.07±8.80	190.80±8.44	209.93±8.36
中剂量组	71.52±3.34	118.38±5.70	163.91±6.85	189.29±6.56	206.27±7.90
高剂量组	72.00±3.77	117.94±4.35	159.77±8.12	183.62±7.64	196.76±7.92
雄					
对照组	76.36±2.98	128.64±6.02	190.33±9.94	247.63±7.89	291.91±8.81
低剂量组	77.09±3.66	127.07±5.26	190.88±9.89	246.72±11.68	288.90±13.65
中剂量组	75.26±3.33	127.42±5.54	188.28±10.17	244.12±10.22	281.03±12.63
高剂量组	77.55±3.56	125.96±4.35	185.54±8.14	241.45±8.89	273.18±13.24

2.3 各组大鼠体重增重、总进食量和总食物利用率比较 各组雌性大鼠体重增重差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雌性大鼠体重增重低于对照组 ($P=0.001$)。各组雄性大鼠体重增重差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雄性大鼠体重增重低于对照组 ($P=0.004$)。各组雌性大鼠总食物利用率差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雌性大鼠总食物利用率低于对照组 ($P=0.008$)。各组雄性大鼠总食物利用率差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雄性大鼠总食物利用率低于对照组 ($P=0.003$)。各组大鼠总进食量差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.4 各组大鼠血常规指标比较 各组大鼠 RBC、WBC、PLT、RET 百分比和 MCH 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.5 各组大鼠血生化指标比较 各组雌性大鼠 DBIL、r-GGT 和 ALP 水平差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雌性大鼠 DBIL ($P<0.001$)、r-GGT ($P=0.040$) 和 ALP 水平 ($P=0.015$) 均高于对照组。各组雄性大鼠 DBIL、r-GGT 和 ALP 水平差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雄性大鼠 DBIL ($P<0.001$)、r-GGT ($P=0.030$) 和 ALP 水平 ($P=0.012$) 均高于对照组。见表 4。

2.6 各组大鼠脏器质量和脏体比比较 各组大鼠肝、

表 2 各组大鼠体重增重、总进食量和总食物利用率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	体重增重 (g) ^a	总进食量 (g)	总食物利用率 (%)
雌			
对照组	139.24±8.69	616.20±16.05	22.60±1.19
低剂量组	138.09±8.30	613.60±23.59	22.52±1.48
中剂量组	134.75±10.13	608.20±8.30	22.16±1.67
高剂量组	124.76±9.98	608.60±18.30	20.51±1.50
F值	7.275	0.500	4.429
P值	0.001	0.684	0.009
雄			
对照组	215.55±8.12	741.20±16.28	29.10±1.27
低剂量组	211.81±12.40	740.70±26.56	28.60±1.40
中剂量组	205.77±13.37	735.80±13.65	27.96±1.76
高剂量组	195.63±12.47	735.30±27.64	26.64±1.71
F值	5.264	0.204	4.727
P值	0.004	0.893	0.007

注: a表示采用协方差分析。

肾和脾质量差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各组雌性大鼠肝体比和肾体比差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雌性大鼠肝体比 ($P=0.005$) 和肾体比 ($P=0.004$) 均高于对照组。各组雄性大鼠肝体比差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组雄性大鼠肝体比高于对照组 ($P=0.003$)。见表 5。

表3 各组大鼠血常规指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	RBC ($\times 10^{12}/L$)	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	RET百分 比 (%)	MCH (pg)
雌					
对照组	7.67±0.34	8.43±1.56	837±128	0.64±0.11	18.35±0.92
低剂量组	7.68±0.35	7.23±1.81	890±115	0.68±0.12	18.27±0.73
中剂量组	7.79±0.34	7.36±1.96	811±154	0.74±0.14	17.36±1.55
高剂量组	7.46±0.85	7.38±1.81	836±129	0.67±0.22	17.99±1.84
F/χ^2 值	1.224 ^a	0.970	0.629	0.734	1.126
P 值	0.747	0.418	0.601	0.538	0.351
雄					
对照组	7.88±0.28	10.20±1.37	858±136	0.65±0.07	18.84±0.41
低剂量组	7.80±0.40	9.25±1.89	862±97	0.74±0.10	18.59±1.55
中剂量组	7.87±0.35	10.22±2.15	844±111	0.65±0.11	19.09±0.89
高剂量组	7.65±0.27	9.59±2.10	845±136	0.68±0.19	17.90±1.01
F/χ^2 值	1.050	0.626	0.057	3.715 ^a	2.387
P 值	0.382	0.603	0.982	0.294	0.085

注: a表示采用Kruskal-Wallis H 检验。

2.7 各组大鼠尿液中相关色素成分测定结果 各组大鼠尿液中含铁血黄素和卟啉阳性率均为0。高剂量组雌性大鼠尿液中胆色素阳性率为90.00%，中、高剂量组雄性大鼠尿液中胆色素阳性率分别为10.00%和100.00%，中剂量组雌性、低剂量组和对照组大鼠尿液中胆色素阳性率均为0。

2.8 各组大鼠病理检查结果 大体检查发现，高剂量组大鼠肝、肾颜色变深，色泽灰暗偏绿，肝、肾颜色改变20只，发生率为100.00%；对照组大鼠肝、肾颜色鲜红，未见此类改变。镜下检查发现，高剂量组大鼠肝细胞内均可见深色素颗粒沉积，发生率为100.00%；13只高剂量组大鼠肝汇管区可见慢性炎细胞浸润，胆管增生，发生率为65.00%；未见出血、萎缩等改变。高剂量组大鼠肾细胞内均可见深色素颗粒沉积，发生率为100.00%；9只高剂量组大鼠皮质区肾小管上皮细胞肿胀变性，发生率为45.00%；7只高剂量组大鼠肾间质可见灶状炎性细胞浸润，发生率为35.00%；未见出血、萎缩等改变。见图1。

表4 各组大鼠血生化指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	IBIL ($\mu\text{mol/L}$)	r-GGT (U/L)	ALP (U/L)
雌						
对照组	51.23±6.53	289.40±34.29	1.12±0.20	1.28±0.58	1.36±0.31	164.40±64.45
低剂量组	54.45±6.27	273.30±43.88	1.17±0.19	1.26±0.53	1.28±0.39	162.40±48.87
中剂量组	53.59±5.87	295.70±43.58	1.45±0.22	1.60±0.63	1.76±0.50	212.50±84.33
高剂量组	56.94±7.04	309.60±34.04	1.83±0.41	1.62±0.65	1.87±0.56	252.90±64.54
F 值	1.340	1.472	14.487	1.086	4.146	4.205
P 值	0.277	0.239	<0.001	0.367	0.013	0.012
雄						
对照组	50.71±6.17	291.30±22.43	1.12±0.28	1.31±0.53	1.46±0.43	182.80±56.93
低剂量组	54.03±5.84	299.00±21.48	1.18±0.26	1.35±0.61	1.39±0.31	176.70±51.91
中剂量组	54.44±6.84	282.60±48.66	1.56±0.51	1.50±0.45	1.80±0.36	203.30±74.76
高剂量组	56.11±8.27	301.40±55.07	1.93±0.54	1.60±0.48	1.98±0.57	266.80±60.23
F/χ^2 值	1.092	1.294 ^a	8.094	0.654	4.141	4.481
P 值	0.365	0.731	<0.001	0.586	0.013	0.009

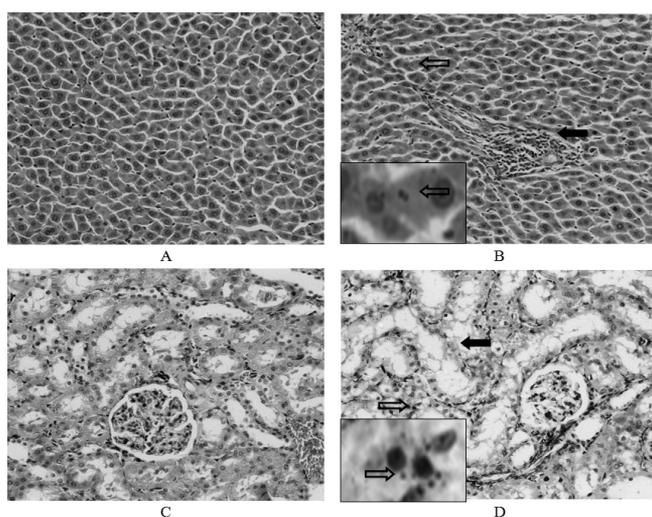
注: a表示采用Kruskal-Wallis H 检验。

表5 各组大鼠脏器质量、脏器比比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	肝质量 (g)	肾质量 (g)	脾质量 (g)	肝体比 (%)	肾体比 (%)	脾体比 (%)
雌						
对照组	6.63±0.46	1.78±0.09	0.47±0.04	3.46±0.26	0.93±0.05	0.24±0.03
低剂量组	6.76±0.38	1.83±0.14	0.48±0.04	3.56±0.25	0.97±0.10	0.25±0.02
中剂量组	6.83±0.51	1.86±0.18	0.48±0.05	3.64±0.33	0.99±0.11	0.26±0.03
高剂量组	6.93±0.47	1.90±0.15	0.49±0.04	3.88±0.26	1.06±0.08	0.27±0.03

表 5 (续)

组别	肝质量 (g)	肾质量 (g)	脾质量 (g)	肝体比 (%)	肾体比 (%)	脾体比 (%)
F值	0.759	1.299	0.423	4.182	4.188	1.755
P值	0.524	0.290	0.737	0.012	0.012	0.173
雄						
对照组	8.67±0.47	2.51±0.23	0.68±0.07	3.22±0.20	0.93±0.08	0.25±0.03
低剂量组	8.92±0.61	2.51±0.26	0.69±0.09	3.36±0.26	0.95±0.11	0.26±0.04
中剂量组	8.78±0.51	2.57±0.21	0.72±0.07	3.40±0.31	1.00±0.10	0.28±0.03
高剂量组	9.15±0.62	2.61±0.23	0.72±0.09	3.63±0.23	1.04±0.11	0.28±0.03
F值	1.409	0.490	0.557	4.494	2.335	1.714
P值	0.256	0.691	0.647	0.009	0.090	0.181



注: A图为对照组大鼠肝脏,未见色素沉积;B图为高剂量组大鼠肝脏,空心箭头示色素颗粒沉积,左下角为其局部放大图,黑色箭头示汇管区胆管增生伴炎细胞浸润;C图为对照组大鼠肾脏,未见色素沉积;D图为高剂量组大鼠肾脏,空心箭头示皮质区色素沉积,左下角为其局部放大图,黑色箭头示肾小管上皮细胞肿胀变性。

图 1 实验大鼠肝、肾切片标本镜下观察 (HE 染色, ×400)

组织化学染色观察结果显示, 19 只高剂量组大鼠肝、肾呈黄绿色, 细胞内可见黄绿色胆色素沉积, 发生率为 95.00%; 15 只高剂量组大鼠肝脏胆汁淤积, 胆小管扩张, 胆栓形成, 发生率为 75.00%; 对照组未见此类改变。胆色素染色结果为阳性。Perls blue 法染色结果显示, 高剂量组与对照组大鼠肝、肾细胞均未见明显蓝色含铁血黄素颗粒或团块, 含铁血黄素染色结果为阴性。Long Ziehl-Neelsen 法染色结果显示, 高剂量组与对照组大鼠肝、肾细胞均未见红色或紫红色脂褐素颗粒或团块, 脂褐素染色结果为阴性。

3 讨论

色素沉积常见类别包括脂褐素、卟啉、含铁血黄

素和胆色素^[11], 也常伴有一些特征性改变^[12-15]。本研究结果显示, 给予受试物后的第 3 周末起, 高剂量组大鼠活动减少, 尿液颜色浓黄偏绿, 粪便颜色变浅, 提示存在胆色素沉积及胆汁淤积的可能性。其他组大鼠未见此类变化。

高剂量组大鼠体重增重和总食物利用率明显低于对照组, 说明高剂量组大鼠营养吸收不良, 可能与肝内淤积, 胆汁不能进入肠道, 影响蛋白质、脂肪和维生素等营养素的吸收有关^[12]。高剂量组大鼠 DBIL、ALP 和 r-GGT 升高, 符合胆汁淤积引起胆色素沉积时的指标变化特征^[11, 13]。

本研究结果显示, 各实验组大鼠尿液中含铁血黄素和卟啉阳性率均为 0; 高剂量组大鼠尿液中胆色素阳性率达 90% 及以上; 高剂量组大鼠肝体比、雌性大鼠肾体比均高于对照组。尿液胆色素阳性是胆色素沉积的特征性改变, 而含铁血黄素沉积与卟啉沉积时分别会出现尿含铁血黄素和尿卟啉阳性, 亦可出现脾肿大^[15-16]。脂褐素沉积常伴有明显的器官萎缩^[17], 但本实验的结果是各剂量组大鼠肝、肾、脾的绝对与相对重量均不低于对照组。因此, 不存在含铁血黄素、卟啉或脂褐素沉积的可能性, 但为胆色素沉积进一步提供了证据。

病理检查结果显示, 高剂量组大鼠肝、肾可见深色素颗粒沉积, 并伴有胆管增生、皮质区肾小管上皮细胞肿胀变性等继发性改变。组织化学染色观察结果显示, 胆色素染色结果为阳性, 证明沉积在肝、肾内的深色素为胆色素。含铁血黄素沉积常伴随出血性改变, 肝、肾等脏器内可见出血灶, Perls blue 染色结果应为阳性, 但镜下检查未见脏器出血性改变, 染色结果阴性, 故排除含铁血黄素沉积的可能。脂褐素沉积常伴随脏器的萎缩性改变, Long Ziehl-Neelsen 法染色结果应为阳性, 但镜下检查未见脏器

的萎缩性改变,染色结果阴性,故排除脂褐素沉积。因此,引起实验大鼠肝、肾色素沉积的是胆色素。

胆色素以 DBIL 的形式通过胆管系统随胆汁排泄进入十二指肠^[18]。当胆汁淤积时,胆色素不能排入肠道,导致粪便颜色变浅^[12],DBIL 逆流进入血液循环,导致血液中 DBIL 大幅升高,如果病因持续不能消除,胆红素通过肾脏随尿液排出,尿液颜色浓黄,尿液胆色素测定阳性。如果肝功能基本正常,血液中的 IBIL 未发生明显改变^[12]。本实验结果与胆汁淤积过程中指标变化完全一致。r-GGT、ALP 和 DBIL 是胆汁淤积的特征性指标,这 3 种指标的升高常与堵塞性肝病相关^[18-19],而胆管增生则是对胆汁淤积的一种代偿反应。病理检查结果显示,肝细胞内可见胆色素沉积、胆小管扩张和胆栓形成,证实肝内存在胆汁淤积。有研究发现,灌胃给予栀子水提物 3.08 g/kg (相当于 9 g 生药/kg) 可导致大鼠肝、肾颜色发黑,肝体比、肾体比增大,肝细胞肿胀,胆管增生伴炎细胞浸润,肾脏近曲小管肿胀伴间质炎细胞浸润^[5]。本研究灌胃给予大鼠某复方中药制剂 4.0 g/kg,所含栀子提取物折合为 5.2 g 生药/kg^[4],肝、肾色泽灰暗偏绿,组织学改变与前者基本相同。此外,栀子的药效成分栀子苷可导致大鼠肝、肾色素沉积^[20]。

综上所述,某复方中药制剂案例中肝、肾色素沉积由胆色素沉积引起,而胆色素沉积的主要原因是胆汁淤积,胆色素沉积可能与制剂中的栀子提取物有关,在安全性评价时应予以重视。胆汁淤积与栀子的药效成分栀子苷的相关性还需进一步研究。

参考文献

- [1] 王华光,赵瑞,刘丽宏. 硫酸羟氯喹致皮肤色素沉着 1 例并文献复习 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15 (9): 77-79.
- [2] 邱桂霞,李文成,黄冬平,等. 经支气管镜术诊断儿童特发性肺含铁血黄素沉着症 1 例 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23 (11): 2130-2131.
- [3] 刘彤华. 诊断病理学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社,

2015: 321-350.

- [4] 夏勇,傅剑云,蔡德雷,等. 某栀子复方中药制剂的安全性评价 [J]. 预防医学, 2019, 31 (8): 786-794.
- [5] 王波,杨洪,高双荣,等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13 (5): 45-48.
- [6] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 实验动物 配合饲料通用质量标准: GB/T 14924.1-2001 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2001.
- [7] 傅剑云,陈尚,张世鑫,等. 含咖啡因保健食品 30 天喂养实验受试物处理与评价 [J]. 预防医学, 2016, 28 (7): 649-657.
- [8] 朱周靓,严峻,郑云燕,等. 杜仲叶安全性的毒理学评价 [J]. 预防医学, 2017, 29 (5): 443-448.
- [9] 叶应抚,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 283-289.
- [10] 曹守勤,张燕飞. 锌原卟啉和尿粪卟啉测定在铅中毒中的诊断价值 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33 (21): 3308-3310.
- [11] 杨利峰,周向梅,赵德明,等. 大鼠和小鼠病理变化术语及诊断标准的国际规范 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2019: 135-136.
- [12] 万学红,卢雪峰. 诊断学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 38-385.
- [13] 欧巧群,钱新华,黄笑群,等. ANIT 诱导大鼠亚急性肝内胆汁淤积的生化和病理变化 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24 (4): 463-465.
- [14] 卢立国,闫卫彬,孙婷婷,等. 成人特发性肺含铁血黄素沉着症 1 例报道及文献分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36 (2): 236-239.
- [15] 陈惠萍,胡伟新,黎磊石. 色素沉积导致的急性肾小管坏死 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16 (1): 89-92.
- [16] 王燕,陈香宇,李娅,等. 急性间歇性卟啉病 50 例临床特征分析 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58 (7): 520-524.
- [17] 李玉林. 病理学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 17-20.
- [18] 熊小丽,鄢素琪,秦欢,等. 大黄素预处理对幼龄大鼠肝内胆汁淤积的保护作用 [J]. 中华当代儿科杂志, 2016, 18 (2): 165-171.
- [19] ESHRAGHI T, EIDI A, MORTAZAVI P, et al. Magnesium protects against bile duct ligation-induced liver injury in male Wistar rats [J]. Magnes Res, 2015, 28 (1): 32-45.
- [20] TIAN J Z, YI Y, ZHAO Y, et al. Oral chronic toxicity study of geniposide in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213: 166-175.

收稿日期: 2019-12-12 修回日期: 2020-02-12 本文编辑: 田田