

· 论 著 ·

## 某栀子复方中药制剂的安全性评价

夏勇, 傅剑云, 蔡德雷, 张世鑫, 徐彩菊, 陈荷, 严峻

浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051

**摘要:** **目的** 评价某栀子复方中药制剂的毒理学安全性。**方法** 80只SD大鼠随机分为4组, 每组雌雄各半。低、中、高剂量组分别给予1.0、2.0、4.0 g/kgbw某栀子复方中药制剂, 对照组给予蒸馏水, 连续灌胃30 d, 观察各组大鼠饮食、体重、血液学指标和主要脏器变化, 并对主要脏器进行病理组织学观察。**结果** 高剂量组大鼠活动减少, 尿液颜色浓黄偏绿, 其他大鼠未见异常, 实验期内无大鼠死亡。高剂量组大鼠体重、增重、总食物利用率和实验期末空腹体重均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 血清肌酐、肝体比、肾体比均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 高剂量组雌性大鼠血红蛋白低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 高剂量组雄性大鼠尿素氮水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。大体解剖发现高剂量组大鼠肝、肾颜色灰暗偏绿; 镜下检查发现高剂量组大鼠肝脏色素沉积、空泡变性, 胆管增生伴炎性细胞浸润, 肾脏色素沉积, 肾小管上皮细胞肿胀, 间质炎性细胞浸润等改变。**结论** 在4.0 g/kgbw剂量作用下, 某栀子复方中药制剂对大鼠有肝、肾毒性; 2.0 g/kgbw剂量虽未见有害作用, 但此剂量小于人可能摄入量100倍的限值, 食用安全性不足。

**关键词:** 中药制剂; 栀子; 毒性; 安全性评价

**中图分类号:** R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 08-0786-06

## Safety evaluation of a compound Chinese medicine preparation of gardenia

XIA Yong, FU Jian-yun, CAI De-lei, ZHANG Shi-xin, XU Cai-ju, CHEN Qing, YAN Jun

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

**Abstract:** **Objective** To evaluate the toxicological safety of a compound Chinese medicine preparation of gardenia. **Methods** Eighty healthy SD rats with half males and half females were randomly divided into four groups. The low-, moderate- and high-dose group were given 1.00 g/kgbw, 2.00 g/kgbw and 4.00 g/kgbw of the preparation, while the control group was given distilled water, by gavage for 30 days. The changes of diet, weight, hematological parameters and major organs of rats were observed, and the histopathological examination of the main organs was performed. **Results** The rats in the high-dose group reduced activities and their urine turned dark yellow or green, while the other rats showed no abnormality. No rats died during the experimental period. Compared with the control group, the weight, the total weight gain, the food utilization rate, the fasted weight of the rats in the high-dose group and the hemoglobin content of the female rats in the high-dose group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ); the ratio of liver to body weight, the ratio of kidney to body weight, the serum creatinine levels of the rats in the high-dose group and the serum urea nitrogen levels of the male rats in the high-dose group were significantly higher ( $P < 0.05$ ). The livers and kidneys of the rats in high-dose group turned different degrees of dark green; the hepatic pigmentation, hepatocyte vacuolar degeneration, bile duct hyperplasia accompanied with inflammatory cell infiltration, renal pigmentation, renal tubular epithelial cellular swelling, and renal interstitial inflammatory cell infiltration were observed. **Conclusion** This preparation at a dose of 4.0 g/kgbw has hepatotoxicity and nephrotoxicity to rats. A dose of 2.0 g/kgbw has no harmful effect but less than 100 times of the possible human intake, the safety is not guaranteed.

**Key words:** Chinese medicine preparation; Gardenia; Toxicity; Safety evaluation

近年来, 中药保健食品的需求不断增长, 具有益智健脑功效的中药受到青睐。有研究发现, 栀子、灵

芝、人参及其活性成分具有增强记忆力、保护神经细胞的作用<sup>[1-3]</sup>。然而中药中的某些成分能诱发各种毒副作用, 过量摄入会导致多系统损害<sup>[4-7]</sup>, 由服用中药引起的药源性肝损伤也时有发生, 占其总量的36.01%~53.62%<sup>[8-9]</sup>。栀子具有一定的毒性<sup>[6]</sup>, 若

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.08.008

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: 陈荷, E-mail: qingchen@cdc.zj.cn

大剂量使用, 活性成分可能会致肝脏毒性损伤<sup>[7]</sup>。有研发者用栀子、人参、灵芝组方开发了具有益智健脑功效的中药制剂, 现采用动物实验研究该中药制剂的毒性作用, 为评估其安全性和安全用量提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 受试物** 该中药制剂以栀子、人参、灵芝提取物为主要成分, 性状为土黄色粉末, 人体推荐量为 2.4 g/ (60 kg·d)。

**1.2 实验动物和环境条件** 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 ~ 70 g。使用许可证号为 SYXK (浙) 2013-0190, 实验动物饲料由浙江省实验动物中心提供, 执行标准 GB/T 14924.1—2001 《实验动物 配合饲料通用质量标准》。环境条件: 屏障环境, 温度 21 ~ 24 °C, 相对湿度 50% ~ 70%。实验动物实验前在动物房环境适应 4 d。

**1.3 主要仪器与试剂** TBA-40FR 全自动生化分析仪; Sysmex1800i 全自动血细胞分析仪; DM2000 显微图像分析系统: 德国 Leica 公司。

**1.4 方法** 实验设置 1 个对照组 (给蒸馏水) 和低、中、高 3 个剂量组, 每组 20 只, 雌雄各半。采用灌胃法给予大鼠受试物, 灌胃容量为 20 mL/kgbw, 低、中、高剂量分别为 1.0、2.0、4.0 g/kgbw (分别相当于人体推荐量的 25 倍、50 倍和 100 倍), 对照组给予蒸馏水。大鼠单笼饲养, 自由进食饮水。每天观察并记录大鼠的一般表现、行为、中毒表现和死亡情况, 连续 30 d。每周记录体重和进食量, 计算食物利用率。实验期末称取末次体重后禁食过夜, 次日称取空腹体重后颈静脉取血, 检测血细胞分类和血生化指标。大体解剖取肝、肾、脾、睾丸称重, 计算脏体比; 肝、肾、脾、胃、肠、睾丸进行病理组织学检查

(石蜡切片, HE 染色, 光镜检查)。

**1.5 统计分析** 采用 SPSS 23.0 软件统计分析。实验数据用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 大鼠体重、进食量和食物利用率的比较采用重复测量资料的方差分析, 各剂量组分别与对照组两两比较采用 Bonferroni 法; 大鼠增重、总进食量、总食物利用率、血生化和血细胞指标比较采用单因素方差分析, 不满足方差齐性的资料采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 各剂量组分别与对照组两两比较采用 Dunnett-*t* 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 大鼠一般表现** 实验第 1 周和第 2 周, 各组大鼠饮食、活动正常, 未见异常症状体征, 第 3 周末起, 高剂量组 17 只大鼠活动减少, 尿液颜色浓黄偏绿, 其他大鼠未见异常。实验期内无大鼠死亡。

**2.2 大鼠体重、进食量、食物利用率变化** 随实验时间延长, 各组大鼠体重均增加 ( $P < 0.05$ ); 各组大鼠体重差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 高剂量组大鼠体重低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 各组大鼠体重的时间与组间交互作用无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。随实验时间延长, 各组大鼠进食量均增加 ( $P < 0.05$ ); 各组大鼠进食量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 各组大鼠进食量的时间与组间交互作用无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。随实验时间延长, 各组大鼠食物利用率均降低 ( $P < 0.05$ ); 雌性大鼠各组间食物利用率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 高剂量组大鼠食物利用率低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 各组大鼠食物利用率的时间与组间交互作用无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。各组大鼠增重、总食物利用率差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 高剂量组大鼠增重、总食物利用率均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 实验大鼠体重变化( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	始重	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	<i>F</i> <sub>时间</sub> 值/ <i>P</i> 值	<i>F</i> <sub>组间</sub> 值/ <i>P</i> 值	<i>F</i> <sub>时间*组间</sub> 值/ <i>P</i> 值
雌						2 864.355/ <0.001	3.399/0.028	1.464/0.172
对照组 (n=10)	72.8 ± 3.8	119.0 ± 7.3	165.8 ± 4.3	189.9 ± 8.2	211.4 ± 8.6			
低剂量组 (n=10)	71.6 ± 4.3	117.7 ± 8.9	165.1 ± 8.8	189.4 ± 7.4	206.1 ± 7.8			
中剂量组 (n=10)	72.9 ± 3.5	116.8 ± 7.4	164.3 ± 5.5	188.5 ± 8.5	204.7 ± 9.7			
高剂量组 (n=10)	71.6 ± 3.5	115.9 ± 6.7	161.1 ± 8.6	182.3 ± 9.6	195.8 ± 9.1			
雄						3 467.767/ <0.001	3.556/0.024	1.520/0.150
对照组 (n=10)	77.1 ± 4.4	128.0 ± 7.7	189.0 ± 12.2	247.0 ± 10.8	289.3 ± 11.0			
低剂量组 (n=10)	76.9 ± 4.1	126.3 ± 6.1	190.9 ± 9.9	245.3 ± 12.6	289.0 ± 11.8			
中剂量组 (n=10)	76.2 ± 3.3	127.5 ± 6.1	190.4 ± 11.6	244.7 ± 12.5	280.3 ± 9.7			
高剂量组 (n=10)	77.0 ± 4.4	125.2 ± 5.7	185.3 ± 8.5	239.5 ± 10.8	271.1 ± 14.0			

表2 实验大鼠进食量变化( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	第1周	第2周	第3周	第4周	$F_{\text{时间}} \text{值}/P \text{值}$	$F_{\text{组间}} \text{值}/P \text{值}$	$F_{\text{时间} \times \text{组间}} \text{值}/P \text{值}$
雌					356.865/<0.001	0.230/0.875	0.714/0.658
对照组 (n=10)	119.2 ± 9.9	157.8 ± 8.2	168.2 ± 7.9	165.3 ± 7.7			
低剂量组 (n=10)	115.6 ± 8.3	161.5 ± 14.0	170.8 ± 10.0	160.8 ± 13.0			
中剂量组 (n=10)	114.7 ± 7.1	160.2 ± 7.6	168.0 ± 7.3	159.1 ± 7.9			
高剂量组 (n=10)	117.2 ± 7.5	161.7 ± 5.6	166.8 ± 9.4	161.6 ± 10.5			
雄					369.200/<0.001	1.215/0.318	0.130/0.987
对照组 (n=10)	119.1 ± 7.3	178.2 ± 12.7	218.3 ± 16.5	229.8 ± 30.6			
低剂量组 (n=10)	119.8 ± 9.0	179.1 ± 9.6	215.7 ± 13.7	225.7 ± 19.4			
中剂量组 (n=10)	114.8 ± 6.7	175.8 ± 13.0	217.6 ± 14.4	222.0 ± 21.0			
高剂量组 (n=10)	113.9 ± 7.6	172.8 ± 9.7	216.1 ± 13.3	221.8 ± 23.5			

表3 实验大鼠食物利用率变化( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	第1周	第2周	第3周	第4周	$F_{\text{时间}} \text{值}/P \text{值}$	$F_{\text{组间}} \text{值}/P \text{值}$	$F_{\text{时间} \times \text{组间}} \text{值}/P \text{值}$
雌					179.239/<0.001	3.939/0.016	0.167/0.991
对照组 (n=10)	38.9 ± 8.4	29.8 ± 4.5	14.2 ± 5.4	13.0 ± 3.0			
低剂量组 (n=10)	39.7 ± 5.4	29.6 ± 5.8	14.3 ± 4.7	10.4 ± 4.8			
中剂量组 (n=10)	38.1 ± 5.8	29.7 ± 5.6	14.4 ± 5.8	10.3 ± 4.6			
高剂量组 (n=10)	37.8 ± 4.4	28.0 ± 8.0	12.5 ± 7.2	8.4 ± 3.6			
雄					115.016/<0.001	2.081/0.120	0.555/0.805
对照组 (n=10)	42.6 ± 7.7	34.1 ± 4.6	26.6 ± 7.1	18.5 ± 6.1			
低剂量组 (n=10)	41.3 ± 4.4	36.0 ± 4.1	25.2 ± 4.7	19.6 ± 5.8			
中剂量组 (n=10)	44.7 ± 3.9	35.7 ± 6.6	24.9 ± 9.1	15.9 ± 6.6			
高剂量组 (n=10)	42.3 ± 4.7	34.7 ± 4.6	24.9 ± 7.1	14.3 ± 4.9			

表4 实验大鼠增重、总进食量和总食物利用率变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	增重(g)	总进食量(g)	总食物利用率(%)
雌			
对照组 (n=10)	138.6 ± 6.8	610.5 ± 14.6	22.7 ± 1.0
低剂量组 (n=10)	134.4 ± 7.2	608.7 ± 39.2	22.2 ± 2.2
中剂量组 (n=10)	131.8 ± 10.3	602.0 ± 13.2	21.9 ± 1.5
高剂量组 (n=10)	124.2 ± 8.3 <sup>a</sup>	607.3 ± 20.1	20.5 ± 1.1 <sup>a</sup>
$F/\chi^2 \text{值}$	5.333	0.230 <sup>b</sup>	3.965
$P \text{值}$	0.004	0.875	0.015
雄			
对照组 (n=10)	212.2 ± 12.3	745.4 ± 33.1	28.5 ± 1.6
低剂量组 (n=10)	212.1 ± 12.3	740.3 ± 24.3	28.6 ± 1.4
中剂量组 (n=10)	204.1 ± 9.8	730.2 ± 13.9	28.0 ± 1.3
高剂量组 (n=10)	194.1 ± 11.1 <sup>a</sup>	724.6 ± 32.5	26.8 ± 1.6 <sup>a</sup>
$F \text{值}$	5.593	1.215	3.177
$P \text{值}$	0.003	0.318	0.036

注: a 表示与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b 表示采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。

**2.3 大鼠血细胞变化** 实验结果均在本实验室历史对照范围内。各组雄性大鼠红细胞计数、血红蛋白、白细胞计数、淋巴细胞比例、单核细胞比例和粒细胞比例差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组雌性大鼠血红蛋白水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；高剂量

组雌性大鼠血红蛋白低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表5。

**2.4 大鼠血生化指标变化** 实验结果均在本实验室历史对照范围内。各组雄性大鼠血清肌酐、尿素氮水平差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；雄性高剂量组大鼠血清肌酐、尿素氮水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。各组雌性大鼠仅血清肌酐水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；雌性高剂量组大鼠血清肌酐水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表6。

**2.5 大鼠脏器重和脏体比变化** 各组大鼠实验期末空腹体重、肝体比、肾体比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；与对照组比较，高剂量组大鼠实验期末空腹体重降低，肝体比、肾体比均升高 ( $P < 0.05$ )。见表7。

**2.6 大鼠病理检查结果** 大体解剖发现，高剂量组大鼠肝、肾色泽灰暗偏绿，脾暗红，其余组大鼠均未见异常。镜下检查发现，高剂量组大鼠肝细胞胞质内可见深色的色素颗粒沉积，局部小叶中央静脉淤血，部分大鼠肝细胞肿大，胞质内可见密集微小空泡，呈多灶状或多片状分布，肝汇管区可见较多的淋巴与单核细胞浸润，胆管增生明显（多见于汇管区，也见于肝小叶内）。高剂量组大鼠肾小管上皮细胞内可见深色的色素颗粒沉积，皮质区肾小管上皮细胞肿胀变

表5 实验大鼠血细胞变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	红细胞计数 ( $\times 10^{12}/L$ )	血红蛋白 (g/L)	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	白细胞分类 (%)		
				淋巴细胞	单核细胞	粒细胞
雌						
对照组(n=10)	7.71 ± 0.28	151.0 ± 10.0	7.81 ± 1.73	71.8 ± 3.3	2.5 ± 0.5	25.7 ± 3.2
低剂量组(n=10)	7.59 ± 0.39	147.9 ± 7.5	8.70 ± 1.48	72.0 ± 2.7	2.4 ± 0.5	25.6 ± 2.9
中剂量组(n=10)	7.48 ± 0.22	152.6 ± 6.7	7.99 ± 2.37	69.6 ± 1.5	2.6 ± 0.4	27.8 ± 1.6
高剂量组(n=10)	7.39 ± 0.28	141.7 ± 9.3 <sup>a</sup>	8.34 ± 1.64	72.3 ± 3.9	2.8 ± 0.7	24.9 ± 3.7
F/ $\chi^2$ 值	2.200	3.233	0.460	4.076 <sup>b</sup>	0.883	4.077 <sup>b</sup>
P 值	0.105	0.033	0.712	0.253	0.459	0.253
雄						
对照组(n=10)	7.69 ± 0.36	153.4 ± 9.0	10.27 ± 1.55	71.9 ± 3.0	2.6 ± 0.6	25.5 ± 3.0
低剂量组(n=10)	7.60 ± 0.31	151.2 ± 9.0	10.46 ± 2.06	73.3 ± 2.4	2.5 ± 0.8	24.2 ± 2.3
中剂量组(n=10)	7.51 ± 0.33	151.4 ± 8.2	9.43 ± 2.21	72.6 ± 3.4	2.4 ± 0.7	25.0 ± 3.8
高剂量组(n=10)	7.34 ± 0.28	147.2 ± 7.8	9.70 ± 1.37	73.1 ± 2.6	2.6 ± 0.5	24.3 ± 2.4
F 值	2.280	0.931	0.694	0.468	0.328	0.421
P 值	0.096	0.436	0.562	0.706	0.805	0.739

注: a 表示与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b 表示采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。

表6 实验大鼠血生化指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)	尿素氮(mmol/L)	血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	三酰甘油(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)
雌						
对照组(n=10)	55.3 ± 7.1	283.2 ± 38.8	6.28 ± 0.76	52.7 ± 4.0	0.58 ± 0.13	1.91 ± 0.26
低剂量组(n=10)	53.3 ± 8.7	290.5 ± 46.4	6.25 ± 0.66	50.4 ± 4.1	0.53 ± 0.12	1.95 ± 0.27
中剂量组(n=10)	54.8 ± 5.9	300.4 ± 38.7	6.76 ± 0.59	55.0 ± 4.3	0.58 ± 0.08	2.06 ± 0.22
高剂量组(n=10)	61.8 ± 7.6	318.2 ± 34.2	7.03 ± 0.86	62.6 ± 7.4 <sup>a</sup>	0.55 ± 0.13	2.07 ± 0.27
F 值	2.608	1.454	2.719	10.458	0.362	1.011
P 值	0.066	0.243	0.059	< 0.001	0.781	0.399
雄						
对照组(n=10)	54.2 ± 7.8	286.2 ± 35.9	6.34 ± 0.49	53.2 ± 5.1	0.60 ± 0.12	2.02 ± 0.20
低剂量组(n=10)	54.0 ± 7.5	294.7 ± 40.5	6.36 ± 0.55	50.9 ± 4.5	0.58 ± 0.12	2.00 ± 0.22
中剂量组(n=10)	54.2 ± 6.5	280.3 ± 38.4	6.43 ± 0.75	57.7 ± 6.1	0.66 ± 0.08	2.02 ± 0.23
高剂量组(n=10)	62.2 ± 8.8	320.6 ± 29.6	7.19 ± 0.87 <sup>a</sup>	63.3 ± 7.4 <sup>a</sup>	0.56 ± 0.11	2.13 ± 0.23
F 值	2.737	2.396	3.633	8.637	1.585	0.743
P 值	0.058	0.084	0.022	< 0.001	0.210	0.533
组别	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	白球比	血糖 (mmol/L)	
雌						
对照组(n=10)	65.6 ± 3.2	36.9 ± 1.5	28.7 ± 2.6	1.30 ± 0.13	5.48 ± 0.42	
低剂量组(n=10)	65.2 ± 2.2	36.8 ± 1.0	28.4 ± 2.2	1.30 ± 0.12	5.21 ± 0.44	
中剂量组(n=10)	64.0 ± 2.6	36.2 ± 1.4	27.8 ± 2.9	1.32 ± 0.06	5.36 ± 0.41	
高剂量组(n=10)	63.8 ± 2.9	35.6 ± 0.9	28.2 ± 2.6	1.28 ± 0.13	5.27 ± 0.38	
F 值	1.046	2.328	0.224	0.171	0.785	
P 值	0.384	0.091	0.879	0.915	0.510	
雄						
对照组(n=10)	60.6 ± 4.0	34.4 ± 1.3	26.2 ± 3.1	1.33 ± 0.14	5.32 ± 0.38	
低剂量组(n=10)	60.2 ± 4.6	34.2 ± 1.2	26.1 ± 4.7	1.35 ± 0.22	5.27 ± 0.42	
中剂量组(n=10)	58.9 ± 3.4	33.5 ± 1.0	25.4 ± 3.4	1.34 ± 0.19	5.18 ± 0.45	
高剂量组(n=10)	61.6 ± 2.8	34.8 ± 0.9	26.9 ± 3.2	1.32 ± 0.19	5.17 ± 0.40	
F 值	0.896	2.296	0.273	0.054	0.307	
P 值	0.453	0.094	0.845	0.983	0.820	

注: a 表示与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

性, 肾小管腔内渗出物增多, 肾间质可见灶状或片状炎性细胞浸润。高剂量组大鼠脾可见较多的含铁血黄素沉积, 脾血窦扩张充血。对照组和中剂量组大鼠肝、肾、脾组织结构正常, 细胞形态规则、染色均匀, 未见色素颗粒沉积, 仅见少量散发的自发改变。大鼠胃、肠、睾丸、卵巢均未见异常。

### 3 讨论

采用某栀子复方中药制剂连续喂养 30 d 后, 高剂量 (4.0 g/kgbw) 组大鼠的体重、增重、总食物利用率、实验末空腹体重、食物利用率 (雌性) 和血红蛋白 (雌性) 均低于对照组, 血清肌酐、尿素氮 (雄

表7 实验大鼠脏器重、脏器比变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	肝重 (g)	肾重 (g)	脾重 (g)	睾丸重 (g)	实验期末空 腹体重(g)	肝体比 (%)	肾体比 (%)	脾体比 (%)	睾丸体比 (%)
雌									
对照组(n=10)	6.56 ± 0.39	1.76 ± 0.10	0.46 ± 0.07		185.7 ± 10.8	3.54 ± 0.20	0.95 ± 0.05	0.25 ± 0.03	
低剂量组(n=10)	6.43 ± 0.51	1.79 ± 0.11	0.48 ± 0.06		186.2 ± 9.8	3.46 ± 0.24	0.96 ± 0.06	0.26 ± 0.03	
中剂量组(n=10)	6.71 ± 0.39	1.79 ± 0.17	0.49 ± 0.05		181.2 ± 10.6	3.71 ± 0.29	1.00 ± 0.07	0.27 ± 0.03	
高剂量组(n=10)	6.95 ± 0.35	1.83 ± 0.14	0.48 ± 0.08		170.9 ± 15.7 <sup>a</sup>	4.09 ± 0.35 <sup>a</sup>	1.08 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.28 ± 0.03	
F值	2.836	0.599	0.401		3.528	10.213	8.197	2.401	
P值	0.052	0.620	0.753		0.024	<0.001	<0.001	0.084	
雄									
对照组(n=10)	8.77 ± 0.64	2.53 ± 0.18	0.66 ± 0.09	3.00 ± 0.14	273.5 ± 18.6	3.21 ± 0.20	0.93 ± 0.05	0.24 ± 0.03	1.10 ± 0.07
低剂量组(n=10)	8.80 ± 0.62	2.53 ± 0.22	0.68 ± 0.11	2.98 ± 0.16	269.8 ± 17.4	3.27 ± 0.31	0.94 ± 0.04	0.25 ± 0.04	1.11 ± 0.07
中剂量组(n=10)	9.28 ± 0.72	2.50 ± 0.22	0.68 ± 0.08	3.01 ± 0.15	267.7 ± 16.5	3.47 ± 0.22	0.94 ± 0.06	0.25 ± 0.04	1.13 ± 0.07
高剂量组(n=10)	9.35 ± 0.34	2.59 ± 0.17	0.70 ± 0.07	2.95 ± 0.11	251.5 ± 14.1 <sup>a</sup>	3.73 ± 0.24 <sup>a</sup>	1.03 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.28 ± 0.02	1.18 ± 0.07
F值	2.714	0.397	0.254	0.309	3.387	9.020	7.399	2.098	2.536
P值	0.059	0.756	0.858	0.819	0.028	<0.001	0.001	0.118	0.072

注: a表示与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

性)、肝体比和肾体比均高于对照组,肝、肾、脾均发生组织形态学改变。根据毒性评判标准<sup>[10]</sup>,该栀子复方中药制剂未观察到有害作用的剂量为2.0 g/kgbw,小于人可能摄入量的100倍,故不具备足够的食用安全性,原则上应放弃该栀子复方中药制剂用于保健食品,或对其产品配方、理化性质及功能和接触人群范围等因素综合分析后再评价,或进入下一阶段试验<sup>[10-11]</sup>。

从配方分析,栀子提取物具有一定的肝毒性和肾毒性<sup>[6]</sup>。王清然等<sup>[12]</sup>发现,连续给予栀子水提物28 d后,大鼠出现活动减少、毛发枯燥、体重减少、肝细胞肥大、小叶间胆管增生和炎症细胞浸润等改变。王波等<sup>[13]</sup>研究显示,栀子水提物可引起大鼠肝、肾发黑,肝、肾重量增加,肝细胞明显肿胀变性或坏死,汇管区有大量胆管增生,肾曲管有不同程度肿胀。周飞等<sup>[14]</sup>发现服用栀子苷类药物28 d后,大鼠肝、肾颜色呈灰绿色。本实验期间大鼠出现的中毒症状、脏器颜色异常、肝肾损伤类型与栀子毒性表现极为相似。另一方面,栀子人服用量为6~10 g,若超过30 g(按人体重60 kg折算应为0.5 g/kg)可能会导致肝损伤<sup>[15]</sup>。本实验用的栀子复方中药制剂中栀子提取物达1.3 g/kg(折算成生药量约为5.2 g/kg),而另2味中药人参和灵芝尚未见相关毒性报道,因此该受试物所表现出的毒性很可能与栀子有关。

病理检查发现,高剂量组大鼠肝、肾出现了色素沉积。色素可能是胆色素、脂褐素、卟啉色素或含铁血黄素<sup>[16]</sup>。据文献报道,栀子水提物可使大鼠血清胆红素升高<sup>[12]</sup>,栀子苷类药物引起大鼠肝、肾胆红素沉着<sup>[14]</sup>。本实验结果显示高剂量组大鼠尿液颜色浓黄偏绿,血红蛋白水平(雌性)降低,提示肝、肾

中发现的色素颗粒很可能是血红蛋白的代谢产物胆色素。肝、肾细胞胆色素沉积可能与胆汁淤积有关,而肝胆管增生可能是缓解淤积的一种代偿反应,而胆汁淤积型肝损害可引起血清胆红素、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶浓度的增高<sup>[17]</sup>。脾通过血液过滤作用清除异常或衰老的红细胞,脾含铁血黄素沉积增加,可能与药物造成的红细胞损伤或免疫性溶血性贫血有关,此时血红蛋白下降,血清间接胆红素增多,直接胆红素变化不明显,尿胆红素应为阴性。因此,下一阶段试验可增加血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、尿胆红素等相关生化指标的检测<sup>[17]</sup>,并用D-PAS染色、Perls染色、Schmorl染色、fouchet染色等<sup>[18]</sup>组织化学方法对肝、肾中的色素颗粒进行鉴别诊断。

该栀子复方中药制剂具有增强学习和记忆的功能,但也具有一定的肝、肾毒性,可能与其中的栀子提取物毒性有关。在研发时通过控制中药剂量、调整中药配伍及炮制方法来降低毒性是值得尝试的方法。

#### 参考文献

- [1] 杨楠,刘雁勇,郝文字,等. 栀子粗提物对拟痴呆模型鼠学习记忆功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(4): 308-310.
- [2] 秦川,吴善球,陈保生,等. 灵芝制剂治疗APP/PS-1阿尔茨海默病转基因小鼠模型的病理学改变[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(4): 552-561.
- [3] 罗浩铭,陈英红,周婷婷,等. 人参糖蛋白对小鼠学习和记忆能力的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 43(3): 439-440.
- [4] 周珂,谭勇,刘忠第,等. 中药寒热药性及其毒副作用研究现状[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(4): 129-131.

(下转第794页)