

栀子苷对正常和黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性

张海虹, 卫璐戈, 李会芳*

(山西中医药大学, 山西 晋中 030619)

[摘要] **目的:**开展栀子苷对正常及黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性对比研究,为栀子临床安全用药提供科学依据。**方法:**SD大鼠80只,随机分为8组,空白组、栀子苷低、中、高剂量(60,180,360 mg·kg⁻¹)组,黄疸模型组和 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)+栀子苷低、中、高剂量(60,180,360 mg·kg⁻¹)组。黄疸模型采用ANIT造模,24 h后灌胃(*ig*)栀子苷。分别于给药后第7,14天,检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBIL),尿素氮(BUN),血肌酐(SCr)活性,取大鼠肝、肾组织进行病理检测。**结果:**与空白组比较,第7,14天栀子苷中、高剂量组TBIL,SCr明显升高($P < 0.05, P < 0.01$);黄疸模型组大鼠ALT,AST,TBIL均明显升高($P < 0.05, P < 0.01$)。与黄疸模型组比,第7,14天ANIT+栀子苷低、中剂量组AST显著升高($P < 0.01$),ANIT+栀子苷中剂量组TBIL,BUN明显升高($P < 0.05$)。ANIT+栀子苷高剂量组*ig* 7 d后陆续全部死亡。病理切片显示,栀子苷给药后肝肾组织出现极轻度炎细胞浸润和肾小管嗜碱性变;模型组和ANIT+栀子苷各剂量组动物均出现胆管上皮细胞增生,纤维组织增生,并且有随剂量增大病变程度加重的趋势。**结论:**栀子苷剂量超过180 mg·kg⁻¹(约折合栀子生药量55 g·d⁻¹)连续*ig*给药14 d可对正常及黄疸模型大鼠造成肝、肾损伤;且剂量超过60 mg·kg⁻¹时即会加重黄疸模型大鼠已有的肝损伤,随剂量增加病变程度加重。

[关键词] 栀子苷; 黄疸模型; 亚急性毒性; 肝毒性; 肾毒性

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)20-0140-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181720

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180614.1201.011.html>

[网络出版时间] 2018-06-14 16:03

Effect of Geniposide on Subacute Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Normal and Jaundice Rats

ZHANG Hai-hong, WEI Lu-ge, LI Hui-fang*

(Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the subacute liver and kidney toxicity of geniposide in normal and jaundice rats, and provide a scientific basis for clinical use of gardenia. **Method:** The 80 SD rats were randomly divided into 8 groups: blank group, normal rats low, medium and high dose administration groups (60, 180, 360 mg·kg⁻¹), jaundice model control group and jaundice model low, medium and high dose administration groups. Jaundice model was induced by α -naphthalene isothiocyanate (ANIT), and geniposide was given by intragastric administration after 24 hours. Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (SCr) activity were measured on the 7th day and the 14th day after administration. Rat liver and kidney tissues were harvested for pathological examination. **Result:** Compared with the blank group, TBIL and SCr were significantly increased in the normal rats middle and high dose groups on the 7th and 14th days ($P < 0.05, P < 0.01$); the levels of ALT, AST and TBIL were significantly increased in rats of jaundice model group ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with jaundice

[收稿日期] 20171224(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573688)

[第一作者] 张海虹,在读硕士,从事中药药理及毒理学研究,E-mail:18235447941@163.com

[通信作者] *李会芳,博士,副教授,从事中药药理及毒理学研究,Tel:0351-3179903,E-mail:sunshine_613@163.com

model group, AST level of jaundice model low and medium dose groups was significantly increased on the 7th and 14th days ($P < 0.01$), and the TBIL and BUN levels were increased in jaundice model medium dose group ($P < 0.05$). 7 days after *ig* administration, all the rats died successively in jaundice model high-dose group. The pathological section showed; after administration in normal rats, very mild inflammatory cell infiltration and basophilic changes in renal tubulars appeared, model control group and jaundice rats in each dose group showed bile duct epithelial hyperplasia, fibrous tissue hyperplasia, and the severity was increased with dose increasing.

Conclusion: The *ig* administration of geniposide at a dose of more than $180 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (equivalent to about $55 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ for *Gardeniae Fructus*) can cause hepatic and renal damage to normal and jaundice rats after 14 days of continuous intragastric administration. When the dose was over $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the liver injury in jaundice model rats was aggravated, and the severity was increased with dose increase.

[Key words] geniposide; jaundice model; subacute toxicity; hepatotoxicity; nephrotoxicity

梔子为茜草科植物梔子 *Gardenia jasminoides* 的干燥成熟果实,具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒之功效^[1]。现代药理研究表明具有保肝利胆、镇痛抗炎等多种药理活性^[2-3],梔子中环烯醚萜苷类被认为是梔子保肝利胆作用的活性部位,其中最主要的是梔子苷(又名京尼平苷)。药材中总环烯醚萜苷的含量可达5%~15%,梔子苷含量可达3%~5%。关于梔子及其成分的毒性报道越来越多,有研究表明服用梔子30 g(为临床常用量3倍)或者更高剂量则会导致肝脏损伤^[4];梔子苷剂量超过 $574 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃(*ig*)1次可造成丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBIL)显著升高^[5];大剂量梔子水提物也可造成明显肝损伤^[6-7]。综合以上报道,关于梔子及其成分的毒性研究大多是针对于正常动物进行,而梔子可以利胆退黄,在临床上常用作治疗黄疸型肝炎。因此,本课题组对梔子苷在正常和黄疸模型大鼠体内肝毒性进行对比研究。前期急毒实验表明1次 *ig* 梔子苷 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,可致明显肝肾损伤;单次剂量超过 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药24 h即可引起肝指标明显升高,肝细胞肿胀、气球样变及片状或点状坏死^[8-9]。本次实验梔子苷分低、中、高剂量(60, 180, $360 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),实验周期为14 d,以明确不同剂量梔子苷对正常大鼠和黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性及量-毒关系研究,为其临床合理用药提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠80只,雌雄各半,体重(200±20)g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号SCXK(京)2014-0004,大鼠常规适应饲养1周后进行实验。本文涉及的动物实验均遵循实验动物的伦理要求和动物福利法。

1.2 药物及试剂 梔子苷(上海融禾医药科技发展有限公司,批号170312,纯度98%), α -萘异硫氰酸酯(ANIT,阿法埃莎化学有限公司,批号10149460,纯度98%),橄榄油(欧丽微兰特级初榨橄榄油,批号QS121602012375),苏木素-伊红(HE)试剂盒(碧云天生物技术公司,批号C0107),ALT,AST,TBIL,尿素氮(BUN),血肌酐(SCr)试剂盒(广州科方生物技术股份有限公司,批号分别为170524,170811,170818,170901,170814),生理盐水(石家庄四药有限公司,批号1701253204)。

1.3 仪器 YP601N型电子天平,PA224型电子精密天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);TG16-W型湘立离心机(湖南湘立科学仪器有限公司);KonelabPRIME30型全自动生化分析仪(美国Thermo公司);Histocentre 3型石蜡包埋机,Finesse 325型石蜡切片仪,Excelsior型全自动组织脱水机(英国Shandon公司);BX53型荧光显微成像系统(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 SD大鼠80只,随机分成空白组(生理盐水),梔子苷低、中、高剂量组,模型组(ANIT+生理盐水),ANIT+梔子苷低、中、高剂量组(ANIT+梔子苷),每组10只,雌雄各半。黄疸模型采用ANIT $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (灌胃前用橄榄油新鲜配制ANIT $6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,给药体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) *ig* 1次造模^[10-11],24 h后,梔子苷组和ANIT+梔子苷组大鼠分别 *ig* 梔子苷60,180,360 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (梔子苷质量浓度分别为6,18,36 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,给药体积均为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),空白组和黄疸模型组大鼠 *ig* 同体积生理盐水。且从第3天开始黄疸模型组和黄疸模型各给药组每天灌胃 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的ANIT保持模型。

2.2 取血和检测 灌胃第7,14天给药1 h后,

乙醚麻醉大鼠,眼眶静脉丛取血 1.5 mL,室温静置 30 min 后 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min 取血清, -80 ℃ 保存,按照试剂盒说明书检测 ALT, AST, TBIL, BUN, SCr 水平。大鼠称体质量记录,用 10% 水合氯醛按 0.3 mL·100 g⁻¹ 腹腔注射进行麻醉,摘取肝脏、肾脏,生理盐水清洗后用滤纸吸干,分别称体质量之后于 10% 中性甲醛溶液中,编号保存固定至少 48 h,进行脱水,透明,浸蜡,包埋,切片,苏木素-伊红(HE)染色,封片和光镜检查。

2.3 统计学分析 实验数据用 SPSS 21.0 统计软件进行单因素方差分析,组间比较采用 LSD 多重比较方法,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析, $P < 0.05$ 为组间差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 栀子苷对大鼠一般状态的影响 大鼠 ig 栀子苷后,第 2 天高剂量组大鼠开始拉蓝色粪便,且身上粘有少量栀子蓝。第 3 天,黄疸模型高剂量组死亡 4 只,第 4 天,黄疸模型高剂量组死亡 3 只,ig 第 7 天时,取血后黄疸模型高剂量组大鼠全部死亡。第 4 天,黄疸模型高剂量组和栀子苷高剂量组均眼球发黑,精神萎靡,自洁能力下降,体质量减轻。黄疸模型中剂量组于第 3 天开始毛色灰暗,粘有少量栀子蓝,随着给药时间延长,体质量明显减轻,眼球发黑,精神萎靡。黄疸模型低剂量组大鼠体质量有所减轻,但总体状态正常。栀子苷中剂量组也有体质量减轻,自洁能力下降,精神萎靡的现象,但较黄疸模型中剂量组大鼠轻。栀子苷低剂量组与空白组大鼠基本无异。

3.2 栀子苷对大鼠肝肾系数的影响 与空白组比较,黄疸模型组大鼠肝、肾系数无明显变化,说明

ANIT 对大鼠肝、肾系数无明显影响;栀子苷中、高剂量组肝、肾系数明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$),且与剂量呈正相关,说明栀子苷对正常大鼠的肝、肾均可能存在一定毒性。与黄疸模型组比较,ANIT + 栀子苷低剂量组肝脏系数显著升高 ($P < 0.01$),说明连续 ig 栀子苷可能会加重黄疸大鼠的肝损伤。见表 1。

表 1 栀子苷对大鼠肝脏系数、肾脏系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of geniposide on hepatorenal coefficient of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$) %

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	肝脏系数	肾脏系数
空白	-	3.25 ± 0.77	0.76 ± 0.12
栀子苷	60	2.93 ± 0.19	0.78 ± 0.04
	180	4.27 ± 1.08 ¹⁾	0.97 ± 0.13 ²⁾
	360	4.40 ± 0.83 ¹⁾	1.00 ± 0.11 ²⁾
黄疸模型	60	4.27 ± 0.46	0.84 ± 0.11
ANIT + 栀子苷	60 + 60	5.13 ± 0.64 ³⁾	0.85 ± 0.09
	60 + 180	4.48 ± 0.10	0.81 ± 0.05

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 栀子苷对大鼠肝功能的影响 与空白组比较,第 7, 14 天栀子苷给药中、高剂量组 TBIL 均显著升高 ($P < 0.01$),ALT,AST 无明显变化,说明栀子苷对正常大鼠有一定肝毒性;黄疸模型组大鼠 ALT,AST,TBIL 均明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$),说明黄疸模型复制成功。与黄疸模型组比较,ANIT + 栀子苷低、中剂量组第 7, 14 天 AST 水平显著升高 ($P < 0.01$),ANIT + 栀子苷中、高剂量组 TBIL 水平明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$),说明栀子苷对已有肝损伤的大鼠有明显肝毒性。见表 2。

表 2 栀子苷对大鼠 ALT,AST,TBIL 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of geniposide on ALT, AST and TBIL in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	7 d			14 d		
		ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/μmol·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/μmol·L ⁻¹
空白	-	50.73 ± 24.84	287.86 ± 59.75	5.55 ± 3.01	55.74 ± 14.28	171.79 ± 45.05	2.25 ± 0.48
栀子苷	60	43.34 ± 13.28	288.59 ± 98.08	6.53 ± 1.70	51.67 ± 13.42	197.06 ± 64.57	4.87 ± 0.95
	180	38.57 ± 7.91	208.57 ± 43.40	10.68 ± 2.42 ²⁾	52.80 ± 11.56	194.09 ± 46.03	11.03 ± 3.35 ²⁾
	360	45.04 ± 7.49	241.02 ± 31.19	13.76 ± 3.79 ²⁾	52.57 ± 11.86	202.12 ± 52.35	13.39 ± 4.34 ²⁾
黄疸模型	60	125.28 ± 50.43 ²⁾	277.19 ± 77.91	27.32 ± 13.86 ²⁾	83.56 ± 26.20 ¹⁾	237.07 ± 45.27 ¹⁾	19.25 ± 7.85 ²⁾
ANIT + 栀子苷	60 + 60	134.89 ± 43.05	457.33 ± 127.01 ⁴⁾	38.11 ± 15.74	122.25 ± 35.33	358.70 ± 98.19 ⁴⁾	30.29 ± 8.42
	60 + 180	182.90 ± 83.77	466.94 ± 135.97 ⁴⁾	74.88 ± 43.9 ⁴⁾	162.44 ± 50.27	534.15 ± 344.04 ³⁾	39.61 ± 12.99 ³⁾
	60 + 360	268.64 ± 273.62	443.06 ± 228.25	114.95 ± 50.4 ⁴⁾	-	-	-

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 栀子苷对大鼠肾功能的影响 与空白组比较,第 7,14 天栀子苷给药中、高剂量组 SCr 明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$),说明栀子苷对正常大鼠有一定肾损伤;黄疸模型组大鼠 BUN, SCr 无明显变化,说明 ANIT 对大鼠无明显肾损伤。与黄疸模型组比较,第 7 天 ANIT + 栀子苷高剂量组 BUN, SCr 明显

升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);第 14 天 ANIT + 栀子苷低、中剂量组 BUN 升高 ($P < 0.05$),说明连续灌胃栀子苷对黄疸大鼠有一定肾毒性。与栀子苷同剂量组比较,第 14 天 ANIT + 栀子苷低、中剂量组 BUN 明显升高 ($P < 0.01$),可说明栀子苷对黄疸大鼠有肾毒性。见表 3。

表 3 栀子苷对大鼠 BUN, SCr 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of geniposide on BUN and SCr in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	7 d		14 d	
		BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/μmol·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/μmol·L ⁻¹
空白	-	4.77 ± 0.70	63.52 ± 10.46	5.40 ± 1.23	59.02 ± 5.49
栀子苷	60	6.06 ± 0.75	66.38 ± 13.16	6.02 ± 1.06	65.79 ± 4.07
	180	5.36 ± 1.25	82.41 ± 16.81 ²⁾	6.40 ± 0.92	74.16 ± 6.86 ¹⁾
	360	5.25 ± 0.94	90.87 ± 16.96 ²⁾	5.85 ± 1.05	85.88 ± 5.39 ²⁾
黄疸模型	60	4.99 ± 0.80	59.75 ± 6.73	6.79 ± 1.43	66.53 ± 5.09
ANIT + 栀子苷	60 + 60	5.67 ± 1.57	57.59 ± 10.87	9.21 ± 2.83 ^{3,5)}	68.48 ± 9.35
	60 + 180	5.72 ± 1.47	67.86 ± 18.02	9.30 ± 1.49 ^{3,5)}	71.28 ± 12.78
	60 + 360	27.80 ± 29.95 ³⁾	122.93 ± 70.35 ⁴⁾	-	-

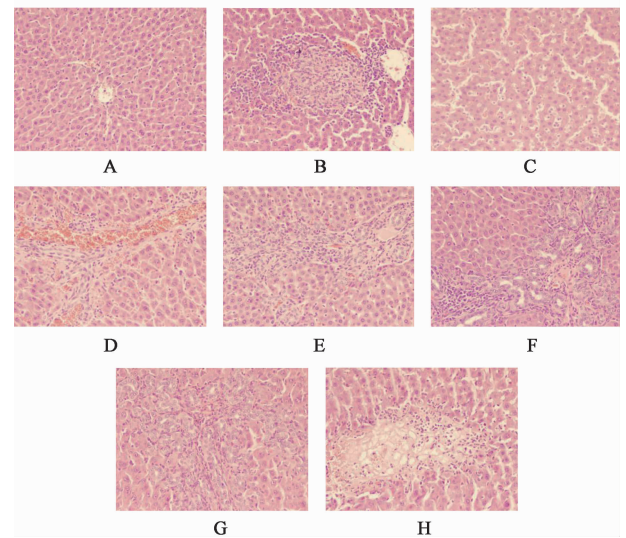
注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与栀子苷同剂量组比较⁵⁾ $P < 0.01$ 。

3.5 栀子苷对大鼠肝脏组织形态学的影响 空白组大鼠肝组织结构正常,无明显变性坏死。栀子苷给药中、高剂量组大鼠出现极轻度炎细胞浸润。黄疸模型组和 ANIT + 栀子苷低、中剂量组动物均出现胆管上皮细胞增生,纤维组织增生,个别动物出现肝细胞坏死灶,并且有随剂量增大病变程度加重的趋势;ANIT + 栀子苷高剂量组大鼠肝脏明显肿胀变性,体积增大,出现炎细胞浸润,灶状肝细胞坏死。见图 1。

3.6 栀子苷对大鼠肾脏组织形态学的影响 空白组及栀子苷低剂量组大鼠肾脏组织结构正常。栀子苷中、高剂量组动物偶见极轻度的肾小管嗜碱性变、不典型管型以及间质炎细胞浸润。黄疸模型组和 ANIT + 栀子苷低剂量组均无明显异常;ANIT + 栀子苷中剂量组出现髓质肾小管嗜碱性变;ANIT + 栀子苷高剂量组大鼠肾脏出现肾小管坏死脱落。见图 2。

4 讨论

栀子为临床常用药材,但近几年关于栀子毒性的研究报道逐渐增多,尤其是肝肾毒性报道较为常见。冯筱懿等^[12]研究发现,栀子苷 300 mg·kg⁻¹可造成肾脏损伤,可见肾脏指数增大、肾小管上皮细胞肿胀、变性、空泡化;大鼠尿液的肾脏损伤因子(KIM)-1 水平显著增高。王清然等^[13]研究发现大鼠灌胃给予栀子水提物(3,10,30 g·kg⁻¹,分别相当



A. 正常组; B ~ D. 栀子苷低、中、高剂量组; E. 黄疸模型组; F ~ H. ANIT + 栀子苷低、中、高剂量组(图 2 同)

图 1 栀子苷对大鼠肝脏组织形态学的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of geniposide on histomorphology of rat liver (HE, ×200)

于人临床剂量的 3,10,30 倍),用药 7,14 d 后高剂量组肝脏毒性明显,28 d 后低剂量组也表现肝脏毒性。

栀子毒性研究主要是针对正常动物,而栀子临床应用往往是针对已有病理损伤人群,因此需明确对正常动物产生毒性的剂量对已有病证动物是有治疗作用还是会加重机体损伤;或者针对于正常动物

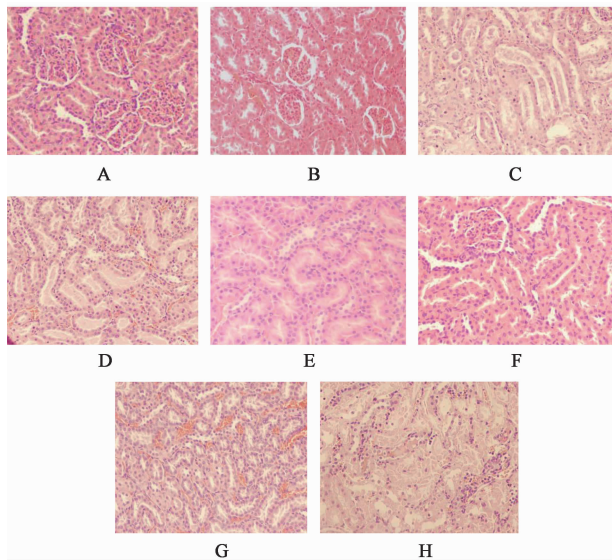


图2 栀子苷对大鼠肾脏组织形态学的影响(HE, ×200)
Fig.2 Effect of geniposide on histomorphology of kidney in rats (HE, ×200)

的安全剂量对已有病证动物而言是否也是安全的。本课题组前期研究表明栀子苷单次剂量超过 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药24 h即可引起肝指标明显升高,肝细胞肿胀、气球样变及片状或点状坏死^[8-9],在此基础上观察重复给药2周的毒性暴露情况,故本次实验降低给药剂量以 $360\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为高剂量,下设2个剂量组,并且对栀子苷与黄疸大鼠体内的肝肾毒性进行对比研究,旨在明确栀子苷的亚急性肝肾毒性,为其临床安全用药提供一定参考依据。

本次实验中ANIT+栀子苷高剂量组大鼠ig第7天已全部死亡,由于所取血清样本数太少,ALT,AST水平虽然很高,但不具有统计学差异。黄疸模型高剂量组大鼠第3,4天死亡大鼠发现时已经出现组织溶解,无法制作病理组织切片,第7天取血后死亡的大鼠大体解剖可见肝脏及肾脏颜色加深,肝脏有斑纹,留存组织进行了病理观察,肝肾病理损伤较中剂量组更为严重。

综上,栀子苷 $60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于栀子生药量18.3 g,约为临床常用量9 g的2倍)连续ig给药14 d对正常大鼠未造成明显损伤;对黄疸模型大鼠造成一定肝损伤,AST明显升高,病理切片显示灶状炎细胞浸润。NIT+栀子苷 $180\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (约为临床常用量的6倍), $360\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (约为临床常用量的12倍)连续ig给药7,14 d可对正常和黄疸模型大鼠均造成不同程度的肝肾损伤,栀子苷的肝肾毒性表现为TBIL,SCr明显升高;对黄疸大鼠的肝肾毒性表现为AST,TBIL,BUN明显升高。病理结果显示,

与正常组比较,栀子苷中、高剂量对黄疸模型大鼠造成的肝肾损伤更严重。因此判断栀子苷对已有病理损伤(黄疸)大鼠更易造成肝肾损伤,且随剂量增大损伤程度加重。提示栀子临床应用于肝脏已有病理损伤的患者时,应注意减量并监测其肾功能。

本实验仅对栀子苷连续给药14 d的亚急性肝肾毒性进行研究,其具体毒性作用机制还需要进一步研究,同时本课题组对栀子苷及栀子生药的毒性对比研究正在进行中。

[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,2015:248.
- [2] 王亭. 中药栀子有效成分及药理作用的研究进展[J]. 中国药师,2015,18(10):1782-1784.
- [3] 王志超,杨小龙,张珂,等. 栀子苷药理作用的研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2012,30(2):159-160.
- [4] 徐列明,林庆勋. 正确认识中药的肝毒性[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15(7):534-535.
- [5] DING Y, ZHANG T, TAO J S, et al. Potential hepatotoxicity of geniposide, the major iridoid glycoside in dried ripe fruits of *Gardenia jasminoides* (Zhi-zi) [J]. Nat Prod Res,2013,27(10):929-933.
- [6] 杨洪军,付梅红,吴子伦,等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(13):1091-1093.
- [7] 林庆勋,徐列明. 栀子水提液对小鼠的肝毒性及健脾保肝方的预防作用[J]. 上海中医药大学学报,2009,23(6):59-63.
- [8] 程生辉,张妍妍,李会芳,等. 基于黄疸模型大鼠的栀子苷急性肝肾毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(4):174-178.
- [9] 程生辉,唐超,李会芳,等. 栀子苷对正常大鼠急性肝、肾毒性的时-毒关系分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):162-165.
- [10] 张诗龙,张木子荷,凌海慧,等. 残黄片对 α -萘异硫氰酸酯致大鼠黄疸模型的退黄作用[J]. 解放军药学报,2017,33(1):65-67.
- [11] 熊益群,朱慧敏,张赤志,等. 消黄散对实验性大鼠黄疸的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11(3):154-156.
- [12] 冯筱懿,田婧卓,易艳,等. 栀子苷对大鼠的肾脏毒性作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(10):118-121.
- [13] 王清然,周斌,张泽安,等. 栀子水提物致大鼠肝脏毒性的时效与量效关系[J]. 中成药,2017,39(4):689-694.

[责任编辑 张丰丰]