

· 毒理 ·

## 茜草醇提物对大鼠肝、肾及结肠的毒性

郑作亮<sup>1,2</sup>, 李盛青<sup>2</sup>, 钟瑜萍<sup>2</sup>, 詹若挺<sup>1</sup>, 潘华峰<sup>3\*</sup>, 严艳<sup>2</sup>, 严萍<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学 中药资源科学与工程研究中心, 广州 510006;  
2. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510006; 3. 广州中医药大学, 广州 510006)

**[摘要]** 目的:观察茜草 70% 乙醇提取物长期给药对大鼠肝、肾及结肠毒性的影响,为临床合理用药提供一定的依据。  
方法:在 SPF 级实验条件下,将 48 只 Wistar 大鼠随机分为空白组和茜草高、中、低剂量(30,10,5 g·kg<sup>-1</sup>,分别相当于临床人拟定剂量的 36,12,6 倍)组,每组 12 只,雌雄各半。空白组给予等体积蒸馏水,连续灌胃给药 60 d。给药期间,观察记录大鼠的一般情况(行为活动,精神状态,进食量,毛色光泽,大小便颜色);停止给药后,观察动物的血液生化指标、脏器系数及病理组织学变化等。**结果:**与空白组比较,茜草各剂量组大鼠肝、肾及脾脏器指数明显增大( $P < 0.05$ );丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平显著升高( $P < 0.01$ );雄性大鼠  $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)和胱抑素 C(Cys-C)明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),雌性大鼠仅茜草高剂量组  $\beta_2$ -MG 显著升高( $P < 0.01$ ),胱抑素 C(Cys-C)与空白组比较无统计学差异。茜草各剂量组尿素氮(BUN)与空白组比较无统计学差异,茜草各组肝、肾组织形态与空白组比较没有明显的病理改变。茜草各剂量组雌雄大鼠的结肠组织形态、结肠黑色素染色和结肠上皮细胞凋亡率与空白组比较均无明显变化。**结论:**茜草 70% 乙醇提取物长期给药剂量  $\geq 5$  g·kg<sup>-1</sup>,具有轻微的肝、肾毒性;对结肠无毒性作用,不能导致大鼠结肠黑变病的发生。

**[关键词]** 茜草醇提物; 肝脏毒性; 肾脏毒性; 结肠黑变病; 长期毒性

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)12-0151-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017120151

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170324.1433.054.html>

**[网络出版时间]** 2017-03-24 14:33

## Hepatotoxicity, Nephrotoxicity and Colonic Toxicity in Rats Induced by Rubiae Radix et Rhizoma Ethanol Extract

ZHENG Zuo-liang<sup>1,2</sup>, LI Sheng-qing<sup>2</sup>, ZHONG Yu-ping<sup>2</sup>,  
ZHAN Ruo-ting<sup>1</sup>, PAN Hua-feng<sup>3\*</sup>, YAN Yan<sup>2</sup>, YAN Ping<sup>2\*</sup>

(1. *Research Center of Chinese Herbal Resource Science and Engineering, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China*; 2. *School of Chinese Meterla Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China*;  
3. *Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of Rubiae Radix et Rhizoma 70% ethanol extract on hepatotoxicity, nephrotoxicity and colonic toxicity in rats after long term use, and provide a certain basis for clinical rational drug use. **Method:** The 48 Wistar rats were randomly divided into blank control group, Rubiae Radix et Rhizoma high dose, medium dose and low dose groups (30, 10, 5 g·kg<sup>-1</sup>, respectively equivalent to 36, 12, 6

**[收稿日期]** 20170103(017)

**[基金项目]** 广东省科技计划项目(2016ZC0098);广东省教育部科技部产学研结合项目(2012B091100183)

**[第一作者]** 郑作亮,硕士,从事中药药理、中药养生保健研究,Tel:15975502279,E-mail:1597885331@qq.com

**[通讯作者]** \* 严萍,博士,副研究员,从事中药质量评价研究,Tel:13828492876,E-mail:yeyyp22@163.com;

\* 潘华峰,研究员,从事中医院特色医疗发展与社区卫生管理研究,E-mail:gzphf@gzucm.edu.cn

times of clinical human dose) under SPF experimental conditions,  $n = 12$  in each group, 6 males and 6 females. The rats in control group received the same volume of distilled water, and all these rat were continuously lavaged for 60 days. During the treatment, the general situations of rats (activities, mental state, diet, color luster, urine color) were observed and recorded. After the last oral administration, the blood biochemical indicators of animals, viscera coefficient and the change of pathological histology were observed. **Result:** As compared with the blank group, liver, kidney and spleen indexes were increased in each dose Rubiae Radix et Rhizoma groups ( $P < 0.05$ ); the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were increased significantly ( $P < 0.01$ ); the levels of  $\beta_2$ -MG and Cys-C in male rats were also increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), but in female rats,  $\beta_2$ -MG was significantly increased only in high dose group ( $P < 0.01$ ), and there was no difference in Cys-C as compared with blank group. In addition, there was no statistical difference in urea nitrogen (BUN) between each dose Rubiae Radix et Rhizoma groups and blank group, and there were no obvious pathological changes in liver and kidney morphology. Finally, colon tissue morphology, melanin staining and cell apoptosis in each dose group of Rubiae Radix et Rhizoma had no significant differences as compared with the blank control group. **Conclusion:** Rubiae Radix et Rhizoma 70% ethanol extract had mild hepatotoxicity and nephrotoxicity, but had no toxicity on colon and would not induce melanosis coli (MC) after long term use at the dose  $\geq 5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

**[Key words]** Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract; hepatotoxicity; phrotoxicity; melanosis coli (MC); long-term toxicity

茜草为又名茜根,始载于《神农本草经》,性寒,味苦,归肝经,可凉血止血、祛瘀通经,用于瘀阻经闭、关节痹痛、跌扑肿痛等<sup>[1]</sup>。茜草的化学成分以蒽醌及其苷类化合物为主,此外还含有萘醌类、萜类、己肽类、多糖类等其他化学成分<sup>[2]</sup>。同以蒽醌类化合物为主的大黄<sup>[3-4]</sup>和何首乌<sup>[5-6]</sup>的肝肾毒性都有较多报道,但茜草的毒性仅仅局限于个别化学成分细胞水平的研究,有研究表明,茜草中的光泽汀可以对细菌和哺乳动物细胞产生致突变性,并能够导致肾癌的发生;茜草中的红紫素能够诱导机体发生基因突变<sup>[7-10]</sup>。茜草中的茜根定与茜草素可以通过诱导作用与肾脏、肝脏、结肠的 DNA 发生加成,从而加重肾脏的损伤<sup>[11]</sup>。结肠黑变病 (MC) 是指结肠黏膜固有膜内巨噬细胞含有脂褐素样物质,一种黏膜色素沉着所引起的病变。结肠黑变病与蒽醌类泻药 (如大黄) 的长期服用存在直接的关系<sup>[12-13]</sup>,尤其与大黄中的 3-羟基蒽醌类化合物关系更加的密切,茜草中含有许多 3-羟基蒽醌类化合物,但茜草能否引起大鼠结肠黑变病的研究尚且未被报道。本实验以茜草醇提物灌胃大鼠,从整体动物水平上研究茜草对大鼠肝肾功能和肝肾组织形态的影响;同时结合结肠组织形态学、结肠黑色素染色和结肠上皮细胞凋亡率实验,对茜草的结肠毒性和 MC 进行研究。旨在全面揭示茜草的潜在毒性,为临床安全用药提供一定依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 Wistar 大鼠 48 只,体重 180 ~

200 g,雌雄各半,购自广州中医药大学实验动物中心,合格证号 SCXK(粤)2013-0034,符合广州中医药大学实验动物伦理委员会规定,于广州中医药大学动物中心 SPF 级实验条件下进行。

**1.2 药品与试剂** 茜草由广东省药材公司中药饮片厂提供,批号 60863211,经广州中医药大学中药资源科学与工程研究中心詹若挺研究员鉴定为茜草科茜草属植物茜草 *Rubia cordifolia* 的干燥根及根茎。天冬氨酸氨基转移酶 (AST),丙氨酸氨基转移酶 (ALT),尿素氮 (BUN) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号分别为 20161126, 20161128, 20161126);  $\beta_2$ -微球蛋白 (BMG/ $\beta_2$ -MG),胱抑素-C (Cys-C) 试剂盒 (武汉华美生物工程有限公司,批号分别为 Y05014443, Y0501442); TUNEL 试剂盒 (Roche 公司,批号 11684817910); 苏木素染液 (谷歌生物公司,批号 G1004)。

**1.3 仪器** Eclipse CI 型正置光学显微镜, ECLIPSE TI-SR 型倒置光学显微镜, NIKON DS-US 型成像系统 (日本尼康公司); Multiskan GO 型全波长酶标仪 (美国 Thermo 公司)。

## 2 方法

**2.1 茜草醇提物制备** 取茜草粉末,10 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,50 °C 减压干燥浓缩成  $3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的储备液 (经 HPLC 检测,含茜草素质量浓度  $3.61 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,羟基茜草素质量浓度  $18.74 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),4 °C 保存备用。

**2.2 动物分组及给药** 取 Wistar 大鼠 48 只,随机分为空白组(蒸馏水),茜草醇提物高剂量组(30 g·kg<sup>-1</sup>),茜草醇提物中剂量组(10 g·kg<sup>-1</sup>)和茜草醇提物低剂量组(5 g·kg<sup>-1</sup>),分别相当于临床拟定剂量的 36,12,6 倍,每组 12 只,雌雄各半。连续灌胃给药 60 d。

**2.3 检测指标**

**2.3.1 一般情况** 给药期间,观察记录大鼠的一般情况(行为活动,精神状态,饮食量,毛色光泽,大小便颜色)。

**2.3.2 血清因子** 末次给药后禁食 12 h,称重,3%戊巴比妥麻醉大鼠,腹主动脉取血,静置,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min 得血清后,采用试剂盒检测血清中的 ALT,AST,BUN, $\beta_2$ -MG,Cys-C 含量。

**2.3.3 脏器指数** 分离结肠、肝、脾及肾脏,用生理盐水冲洗后称质量,根据脏器质量和体重计算肝、脾、肾的脏器指数。

**2.3.4 组织形态学改变** 结肠、肝脏和肾脏用 10% 中性甲醛溶液固定,通过脱水,包埋,切片,脱蜡,苏木素-伊红(HE)染色,脱水封片,于光学显微镜下观察组织形态学改变。

**2.3.5 结肠黑色素染色** 取结肠组织用 10% 中性甲醛固定,常规脱水,透明包埋,制备石蜡切片后,脱蜡至水,然后置银氨液中,暗室反应 2 h,蒸馏水冲洗干净,加 5% 硫代硫酸钠处理 2 min,去除未反应的银离子,Van Gieson 染液复染 20 s,快速水洗后,进

行脱水封片,于光学显微镜下镜检,采集图像进行分析。

**2.3.6 结肠原位细胞凋亡检测染色(TUNEL 染色)**

取结肠组织用 10% 中性甲醛固定,常规脱水,透明包埋,制备石蜡切片,依次脱蜡至水,蛋白酶 K 工作液修复,PBS 破细胞膜处理,添加试剂 TdT 和 dUTP 恒温孵育 2 h,用 3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,加 converter-POD 覆盖组织,37 °C 温箱孵育 30 min,用新鲜配制的 DAB 显色液进行显色,苏木素复染,脱水封片,在荧光显微镜下镜检,每个样本 20 倍目镜下随机拍摄 3 个视野,应用 Image-Pro Plus 6.0 软件对图像进行分析得出每个视野阳性细胞比率(阳性细胞数/总细胞数),即为凋亡率。

**2.4 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**3 结果**

**3.1 茜草醇提物对大鼠一般情况的影响** 在给药期间,与空白组比较,茜草醇提物高剂量组雄性大鼠行为活动,饮食量减少,毛色失去光泽,肢体无力,精神状态萎靡,大小便颜色明显改变,呈现红棕色。茜草醇提物低、中剂量组大鼠表现正常。

**3.2 茜草醇提物对大鼠肝、脾及肾脏脏器指数的影响** 与空白组比较,茜草醇提物高、中、低剂量组大鼠的肝、脾及肾脏脏器指数均明显增大( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 茜草醇提物对大鼠肝、脾及肾脏脏器指数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on rat liver, spleen and kidney viscera index( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	性别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	肝指数/g·(100 g) <sup>-1</sup>	脾指数/mg·(100 g) <sup>-1</sup>	肾指数/mg·(100 g) <sup>-1</sup>
空白	雄	-	3.16 ± 0.30	152.18 ± 15.64	572.88 ± 29.88
	雌		3.27 ± 0.18	188.88 ± 16.46	547.24 ± 25.56
茜草醇提物	雄	5	4.23 ± 0.02 <sup>2)</sup>	187.74 ± 15.94 <sup>1)</sup>	670.99 ± 26.36 <sup>2)</sup>
	雌		3.75 ± 0.15 <sup>2)</sup>	244.31 ± 31.66 <sup>2)</sup>	611.41 ± 49.00 <sup>2)</sup>
	雄	10	5.31 ± 0.69 <sup>2)</sup>	256.34 ± 34.58 <sup>2)</sup>	697.59 ± 33.08 <sup>2)</sup>
	雌		4.23 ± 0.28 <sup>2)</sup>	271.50 ± 52.77 <sup>2)</sup>	632.29 ± 30.55 <sup>2)</sup>
	雄	30	7.37 ± 0.78 <sup>2)</sup>	216.54 ± 33.56 <sup>2)</sup>	786.54 ± 54.96 <sup>2)</sup>
	雌		6.70 ± 0.22 <sup>2)</sup>	273.78 ± 36.31 <sup>2)</sup>	675.95 ± 51.53 <sup>2)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

**3.3 茜草醇提物对大鼠血清中 ALT,AST,BUN, $\beta_2$ -MG,Cys-C 水平的影响** 与空白组比较,茜草高、中、低剂量组雌、雄大鼠 ALT,AST 水平均显著升高( $P < 0.01$ ),两组雌、雄大鼠 BUN 水平无统计学差异;与空白组比较,茜草高、中、低剂量组雄性大鼠

$\beta_2$ -MG,Cys-C 水平均明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );茜草高剂量组雌性  $\beta_2$ -MG 水平明显升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.4 茜草醇提物对大鼠组织病理形态的影响**

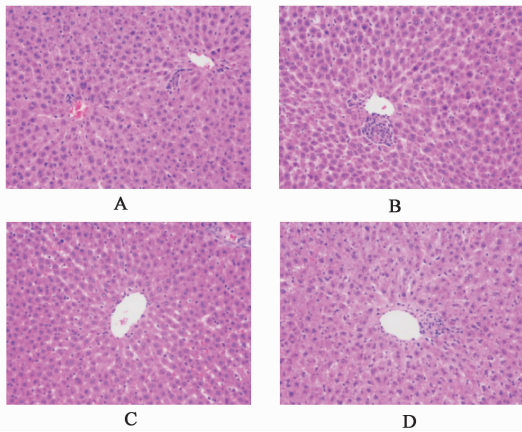
**3.4.1 肝脏** 空白组大鼠肝脏组织细胞排列紧密

表 2 茜草醇提取物对大鼠血清中 ALT, AST, BUN,  $\beta_2$ -MG, Cys-C 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on levels of ALT, AST, BUN,  $\beta_2$ -MG and Cys-C in rat serum ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	性别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	$\beta_2$ -MG/mg·L <sup>-1</sup>	Cys-C/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
空白	雄	-	16.3 ± 4.87	17.93 ± 3.63	4.82 ± 0.94	0.75 ± 0.83	23.63 ± 3.06
	雌		20.10 ± 4.79	10.52 ± 5.17	4.37 ± 1.57	0.64 ± 0.11	20.53 ± 6.54
茜草醇提取物	雄	5	23.38 ± 5.09 <sup>2)</sup>	30.20 ± 6.36 <sup>2)</sup>	4.18 ± 0.68	0.95 ± 0.13 <sup>1)</sup>	38.81 ± 6.43 <sup>2)</sup>
	雌		32.63 ± 4.46 <sup>2)</sup>	46.67 ± 14.33 <sup>2)</sup>	3.80 ± 1.05	0.74 ± 0.10	26.85 ± 8.58
	雄	10	23.98 ± 3.43 <sup>2)</sup>	42.98 ± 8.26 <sup>2)</sup>	5.15 ± 0.46	1.56 ± 0.19 <sup>2)</sup>	52.36 ± 7.76 <sup>2)</sup>
	雌		27.95 ± 5.57 <sup>2)</sup>	39.17 ± 13.79 <sup>2)</sup>	5.13 ± 0.91	0.71 ± 0.60	22.60 ± 3.23
	雄	30	27.15 ± 1.72 <sup>2)</sup>	38.47 ± 7.00 <sup>2)</sup>	5.15 ± 1.23	1.21 ± 0.16 <sup>2)</sup>	53.79 ± 6.26 <sup>2)</sup>
	雌		29.35 ± 4.29 <sup>2)</sup>	44.95 ± 9.24 <sup>2)</sup>	5.17 ± 1.06	0.80 ± 0.67 <sup>2)</sup>	27.38 ± 4.53

有序,结构完整,未出现任何损伤迹象。茜草醇提取物高、中、低剂量组肝索结构清晰,细胞排列规则,未见明显炎症细胞浸润和肝细胞空泡变性现象;其中低、高剂量组中央静脉处出现少量细胞增生,中剂量组可见部分肝间质轻微水肿。与空白组比较,肝脏组织没有明显的病理改变。见图 1。



A. 空白组; B. 茜草醇提取物低剂量组; C. 茜草醇提取物中剂量组; D. 茜草醇提取物高剂量组(图 2,3 同)

图 1 茜草醇提取物对大鼠肝脏组织形态的影响(HE, ×200)

Fig.1 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on rat liver tissue morphology(HE, ×200)

**3.4.2 肾脏** 空白组大鼠肾小管结构清楚,无萎缩,管腔无扩张,肾间质无炎性细胞浸润。茜草醇提取物高、中、低剂量组部分肾小管上皮细胞脱落,但无炎性细胞的浸润;茜草醇提取物中、高剂量组肾小管管腔可见少量蛋白液。与空白组比较,肾脏组织没有明显的病理改变。见图 2。

**3.4.3 结肠** 空白组大鼠结肠组织结构均正常,未见变性,坏死,萎缩及炎性细胞浸润。茜草醇提取物高、中、低剂量组结肠组织结构完整,黏膜上皮细胞未见损伤,部分黏膜层可见少量细胞固缩,深染,无炎症细胞浸润。与空白组比较,茜草醇提取物组结肠

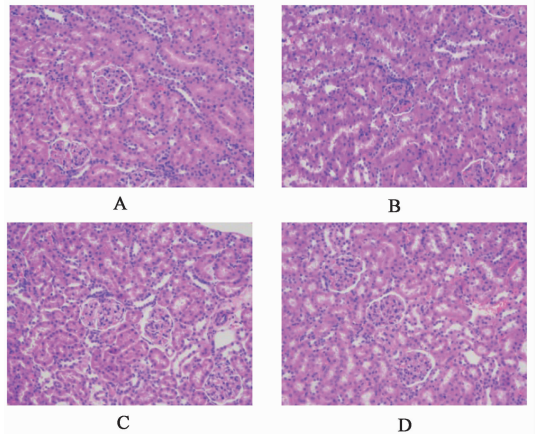


图 2 茜草醇提取物对大鼠肾脏组织形态的影响(HE, ×200)

Fig.2 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on rat kidney tissue morphology(HE, ×200)

组织没有明显的病理改变。见图 3。

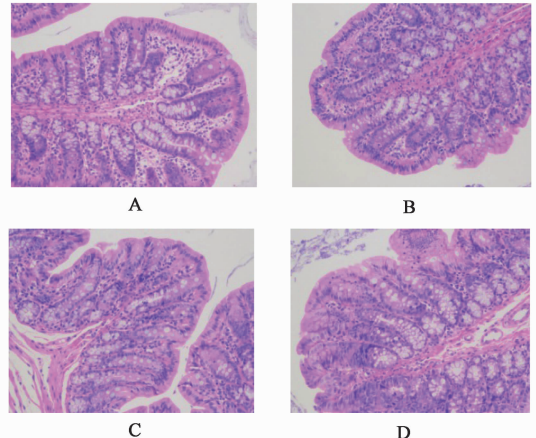
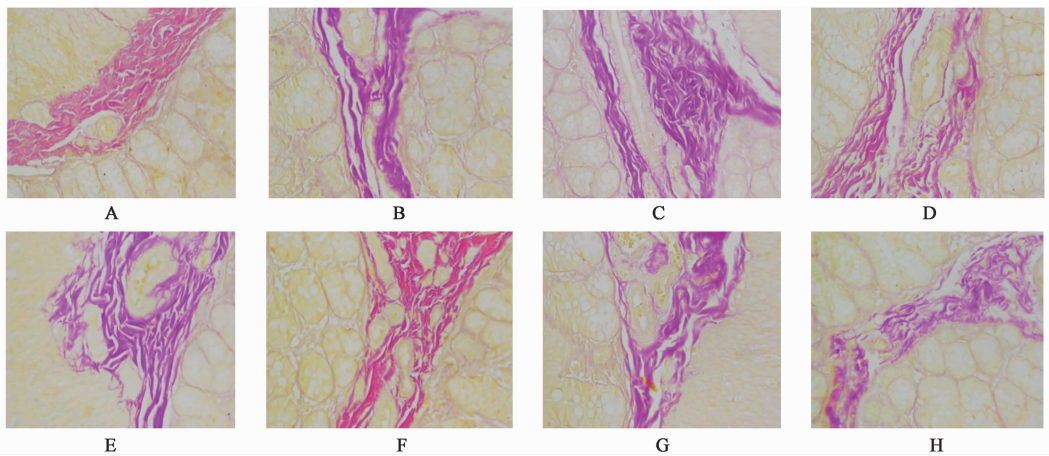


图 3 茜草醇提取物对大鼠结肠组织形态的影响(HE, ×200)

Fig.3 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on rat colonic tissue morphology(HE, ×200)

**3.5** 茜草醇提取物对各组结肠组织黑色素染色的影响 与空白组比较,茜草醇提取物高、中、低剂量组结肠组织均无黑色素显现。见图 4。

**3.6** 茜草醇提取物对各组结肠原位细胞凋亡率的



A. 空白组(雄);B. 茜草低剂量组(雄);C. 茜草中剂量组(雄);D. 茜草高剂量组(雄);E. 空白组(雌);F. 茜草低剂量组(雌);G. 茜草中剂量组(雌);H. 茜草高剂量组(雌)

图 4 茜草醇提物对各组结肠组织黑色素产生的影响(Masson-fontana, ×400)

Fig. 4 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on melanin production in colonic tissues(Masson-fontana, ×400)

影响 茜草醇提物高、中、低剂量组与空白组比较, 细胞凋亡率均无统计学差异。见表 3。

表 3 茜草醇提物对各组结肠原位细胞凋亡率的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Effect of Rubiae Radix et Rhizoma ethanol extract on colonic in situ cells apoptosis rate( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	性别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	凋亡率/%
空白	雄	-	1.06 ± 0.50
	雌		1.58 ± 0.65
茜草醇提物	雄	5	1.67 ± 0.52
	雌		1.44 ± 0.53
	雄	10	1.47 ± 0.51
	雌		2.09 ± 0.41
	雄	30	1.05 ± 0.58
	雌		1.86 ± 0.58

#### 4 讨论

脏器指数能够反映药物对脏器的影响,可作为毒性的标志。脏器指数增大表示脏器有充血、水肿、增生、肥大等变化,脏器指数下降则表示脏器有萎缩、退化变化等<sup>[14]</sup>。ALT 为肝细胞损伤的灵敏指标<sup>[15-16]</sup>,AST 升高可反映肝脏受损<sup>[17-18]</sup>;Cys-C 和  $\beta_2$ -MG 在肾小球轻微损伤时即有明显的变化,肾小球损伤时,其滤过率降低,其可作为衡量肾功能变化的主要方面<sup>[19-21]</sup>;BUN 是体内氨基酸分解代谢的最终产物之一,血清中 BUN 升高揭示肾脏的排泄功能减退<sup>[22]</sup>。在血液中生化检测指标与组织形态特征相互印证,能够为寻找药物毒性作用的靶器官提供帮助。有研究表明,MC 产生的机制是蒽醌类泻剂的服用,导致结肠黏膜上皮细胞受损,而使细胞

凋亡,产生的凋亡小体被单核巨噬细胞所吞噬,并通过基底膜小孔移行至黏膜的固有层,在巨噬细胞的溶酶体内,凋亡小体转化为典型的脂褐素或其他色素,使黏膜呈现黑色花斑<sup>[12-23]</sup>。随着蒽醌类泻药的长期使用,含有黑色素的巨噬细胞不断聚集,最终演变成典型的 MC 改变。有文献表明,随着蒽醌类泻剂(大黄)剂量的增加,黑色素染色能反映结肠黑变病的程度,同时凋亡细胞与结肠黑变病存在一定的相关性<sup>[13]</sup>。所以综合结肠组织形态,结肠原位细胞凋亡和黑色素染色的结果,能够全面评判蒽醌类药物对结肠黑变病的影响。

有研究表明,70% 乙醇提取效率最高,能够尽可能多的提取茜草中的有效成分<sup>[24]</sup>,茜草的水提取物则不能,所以本实验选用了茜草 70% 乙醇提取物。本研究中,茜草高、中、低剂量组大鼠脏器指数与空白组比较,明显增大,可能与茜草的长期给药导致大鼠脏器部位水肿,肥大等有关;ALT,AST 水平升高,说明茜草对大鼠的肝功能有一定的毒性作用。茜草高、中、低剂量组雄性大鼠的  $\beta_2$ -MG, Cys-C 与空白组比较显著升高;雌性大鼠组仅茜草高剂量能导致  $\beta_2$ -MG 的升高,说明茜草对大鼠的肾功能有一定的影响,且存在性别和剂量的差异。在该给药剂量下,茜草能够明显改变大鼠的血液生化指标(ALT, AST,  $\beta_2$ -MG, Cys-C),但不能导致大鼠肝肾组织的严重病变。茜草高、中、低剂量组结肠组织没有明显的病变,不能导致大鼠的结肠黑变病,这可能与大鼠体内三羟基蒽醌类化合物含量的降低有一定的关系。茜草潜在的肝、肾毒性可能与茜草醇提液中的茜草色素有一定的关系,如光泽汀、茜根定、茜草素和

羟基茜草素等。其中羟基茜草素是茜草的主要活性物质,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等作用<sup>[25-26]</sup>,所以在确定茜草醇提液中羟基茜草素含量的基础上,有必要对羟基茜草的肝、肾毒性进行进一步的研究。在追求药物疗效的同时切不可忽略药物的毒性作用,适当的通过药物的配伍进行减毒是一个有效途径。茜草70%乙醇提取物的剂量 $\geq 5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,灌胃大鼠2个月,具有轻微的肝、肾毒性。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人名共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:234-235.

[2] 张琳,彭亮,胡本祥. 茜草的化学成分研究进展[J]. 现代中医药,2008,28(2):52-54.

[3] 王伽伯,马永刚,张萍,等. 炮制对大黄化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J]. 药学学报,2009,44(8):885-890.

[4] 柴宝娟,李祥,陈建伟. 大黄配伍前后对大鼠肝肾的影响[J]. 中国药理与临床,2012,28(3):66-69.

[5] 王伟,张亚囡,孙蓉. 何首乌不同组分单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒,2011,8(4):193-195.

[6] 闫二磊,梁生旺. 何首乌肝损伤的研究进展[J]. 广东药学报,2014,30(6):784-787.

[7] Westendorf J, Poginsky B. The genotoxicity of lucidin, a natural component of *Rubia tinctorum* L, and lucidinethylether, a component of ethanolic rubia extracts [J]. Cell Bio Toxicol, 1988, 4(2):225-239.

[8] Fumi N, Yuki N, Yumi K, et al. Characterization of lucidin formation in *Rubia tinctorum* L [J]. Plant Physiol Biochem, 2005, 43(10):921-928.

[9] Poginsky B, Westendorf J, Bloemke B, et al. Evaluation DNA-binding activity of hydroxyanthraquinones occurring in *Rubia tinctorum* L [J]. Carcinogenesis, 1991, 12(7):1265-1271.

[10] Westendorf J, Marquardt H, Poginsky B, et al. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones [J]. Mutat Res, 1990, 240(1):1-12.

[11] Inoue K, Yoshida M, Takahashi M, et al. Possible contribution of rubiadin, a metabolite of madder color to renal carcinogenesis in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(4):752-759.

[12] Walker N I, Bennett R E, Axelsen R A. Melanosis coil. A consequence of anthraquinone induced apoptosis of colonic epithelial cell [J]. Am J Pathol, 1998, 131(2):465-476.

[13] 陈建永,潘锋,张涛,等. 大鼠致豚鼠结肠黑变病的实验研究[J]. 中国中医药科技,2008,15(6):436-437.

[14] 向丽华,陈燕萍,张智,等. 24味有毒中药长期毒性试验对大鼠脏器指数的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(1):35-37.

[15] 杨波,吴元凯,陈忠诚,等. ALT、AST、TBil及PT变化趋势与慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(3):205-207.

[16] 余利平,陈小囡,方志明. 丹参注射液对大鼠酒精性肝损伤血清ALT、AST的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(7):62-64.

[17] 郑敏,潘世斌,姜友定,等. 大蒜多糖对肝损伤小鼠血清和肝组织ALT、AST的影响及其毒性实验[J]. 咸宁学院学报,2003,17(2):85-87.

[18] 朱方石,张旭东,陆伟. 肝硬化不同症型对AST/ALT及AST/ALT比值的影响[J]. 辽宁中医杂志,1997,8(3):339-341.

[19] Papale M, Di Paolo S, magistroni R, et al. Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy [J]. Diabetes Care, 2010, 33(11):2409-2415.

[20] Kanwar Y S, Wada J, SUN L, et al. Diabetic Nephropathy: mechanisms of renal disease progression [J]. Exp Biol Med, 2008, 233(1):4-11.

[21] Madero M, Sarnak M J, Stevens L A. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(6):610-616.

[22] 王冬娥,吴春雷,李栓文,等. 胱抑素C与尿素、肌酐检测的临床应用的比较[J]. 现代医院,2009,9(7):72-73.

[23] 陈建永,潘锋,张涛,等. 大黄致结肠黑变病豚鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平变化及意义[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(2):140-142.

[24] 谭朝阳,尤昭玲. 茜草提取工艺的研究[J]. 中草药,2004,35(4):399-401.

[25] Zengin G, Degirmenci N S, Alpsoy L, et al. Evaluation of antioxidant, enzyme inhibition, and cytotoxic activity of three anthraquinones (alizarin, purpurin, and quinizarin) [J]. Hum Exp Toxicol, 2016, 35(1):544-553.

[26] Lee Y M, Auh Q S, Lee D W, et al. Involvement of Nrf2-mediated upregulation of heme oxygenase-1 in mollugin-induced growth inhibition and apoptosis in human oral cancer cells [J]. Bio Med Res Int, 2013, 36(2):399-406.

[责任编辑 张丰丰]