

· 毒理 ·

## 基于降血脂功效的决明子安全性评价

刘飞<sup>1</sup>, 郭换<sup>1</sup>, 梁乙川<sup>1</sup>, 潘欢欢<sup>1</sup>, 冯芮<sup>1</sup>, 郑权<sup>2</sup>,  
陈林<sup>1</sup>, 刘友平<sup>1</sup>, 陈鸿平<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 中药资源系统研究与开发  
利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137;  
2. 成都市温江区人民医院, 成都 611130)

**[摘要]** 目的: 观察决明子对高脂血症模型大鼠的降脂作用, 同时对主要毒靶器官组织病变进行检查, 为决明子安全、合理的使用与相关质量标准的建立提供参考。方法: 采用高脂饲料喂养的方法建立高脂血症模型大鼠, 喂养 28 d 后模型建立, 并随机分为 5 组, 决明子给药剂量按生药计 0.315, 1.575, 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup>, 连续灌胃给药 90 d, 考察决明子对高脂血症模型大鼠的一般情况、血清血脂水平、肝脏中血脂水平、血清生化指标及肝肾组织的病理切片的影响, 评价不同剂量决明子量-效(毒)差异。结果: 与模型组比较, 决明子 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组血清中总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 低密度脂蛋白(LDL-C)水平显著降低( $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白(HDL-C)水平显著升高( $P < 0.01$ )。肝脏中 TC, TG 水平显著降低( $P < 0.01$ ), 总超氧化物歧化酶(T-SOD)明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 提示决明子具有一定的降血脂功效。决明子各剂量组肝组织切片可见肝细胞空泡样化、肿胀, 肝细胞核固缩、坏死, 肝窦内炎细胞浸润; 肾组织切片可见肾小管上皮细胞肿胀变性、肾间质炎细胞浸润; 且随着剂量的增大, 病变例数越多, 病变损伤越严重。决明子 1.575, 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组血液中天冬氨酸氨基转移酶(AST), 丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平与模型组比较明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 提示决明子长期服用存在一定的肝毒性与肾毒性, 不宜大剂量长期服用。结论: 决明子长期服用大剂量用存在一定的毒性作用, 应谨慎使用。

**[关键词]** 决明子; 降血脂; 安全性; 水煎剂; 效-毒关系

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0183-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170183

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170526.1043.056.html>

**[网络出版时间]** 2017-05-26 10:43

## Safety of Cassiae Semen Based on Hypolipidemic Effect

LIU Fei<sup>1</sup>, GUO Huan<sup>1</sup>, LIANG Yi-chuan<sup>1</sup>, PAN Huan-huan<sup>1</sup>, FENG Rui<sup>1</sup>,  
ZHENG Quan<sup>2</sup>, CHEN Lin<sup>1</sup>, LIU You-ping<sup>1</sup>, CHEN Hong-ping<sup>1\*</sup>

(1. Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,  
Key Laboratory of Chinese Herbal Material Standardization Under Ministry of Education,  
Breeding Base of Key Laboratory for Resource System Research, Development and  
Utilization of Chinese Herbal Medicines Co-constructed by Ministry of  
Science and Technology and Sichuan Province, Chengdu 611137, China;  
2. Chengdu Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 611130, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the hypolipidemic effect of Cassiae Semen on hyperlipidemia model

**[收稿日期]** 20161209(017)

**[基金项目]** 四川省科技厅苗子工程项目(2015013); 成都市科技惠民技术研发项目(2014-HM01-00406-SF)

**[第一作者]** 刘飞, 在读硕士, 从事中药化学成分与质量标准化研究, Tel:15828444564, E-mail:364667810@qq.com

**[通讯作者]** \* 陈鸿平, 博士, 副教授, 从事中药化学成分与药效物质基础研究, Tel:13982283303, E-mail:chen-hongping@126.com

rats, and inspect tissue lesions of main toxic target organs, in order to provide the reference for safe, effective and rational use of traditional Chinese medicine Cassiae Semen. **Method:** The hyperlipidemia model was established with high-fat feeding for 28 d, and randomly divided into 5 groups: model group and 4 Cassiae Semen water decoction groups (0.315, 1.575, 3.15, 6.3 g·kg<sup>-1</sup>). After continuous lavage for 90 d, the effect of Semen Cassiae on the hyperlipidemia model rats on general conditions, serum lipid levels, liver blood lipid levels, serum biochemical index, and pathological sections of liver and kidney tissues were detected to evaluate the dose-effect (toxicity) differences among various doses of Cassiae Semen. **Result:** Compared with model group, Cassiae Semen 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> dose group showed significant decreases in serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low density lipoprotein (LDL-C) ( $P < 0.01$ ), and significant increases in high density lipoprotein (HDL-C) ( $P < 0.01$ ). The levels of TC and TG in liver were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the total superoxide dismutase (T-SOD) was significantly increased ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) in liver, suggesting that Cassiae Semen has a certain cholesterol-lowering effect. Liver tissue sections of various doses of Cassiae Semen showed vacuole-like degeneration and swelling in hepatocytes, hepatic nucleus pycnosis and necrosis, and inflammatory cell infiltration in hepatic sinus. Kidney tissue sections revealed renal tubule epithelial cell swelling and degeneration, and renal interstitial inflammatory cell infiltration. And with the increase in dose, the number of lesions increased, and lesion damage became more serious. The levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) in blood of three dose groups (3.15, 1.575, 6.30 kg<sup>-1</sup>) were significantly higher than those of model group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), suggesting that Cassiae Semen has a certain hepatotoxicity and nephrotoxicity after long-term intake, and thus shall not be taken in a high-dose manner for a long term. **Conclusion:** Cassiae Semen has a certain toxic effect after long-term intake, and thus shall be cautiously used.

[**Key words**] Cassiae Semen; hypolipidemic; safety; water decoction; effect-toxicity relationship

决明子具有清热明目,润肠通便的功效<sup>[1]</sup>。现代研究表明决明子在治疗高血压、高血脂、便秘、保护视力等方面具有明确的疗效<sup>[2-6]</sup>,除药用外,在保健品领域应用广泛,截止目前国家食品药品监督管理局公布的国产保健品目录中含有以决明子为原料的保健食品有 400 多种。我国民间有饮用决明子茶来辅助调节血压、血脂、减肥的习惯,需要长期坚持才能有效,服食人数基数大,以中老年人最多。随着近年来含蒽醌类中药及其相关制剂不良反应报道日益增多,以何首乌为例的蒽醌类中药引起的肝损伤问题引起了国内外高度重视<sup>[7-11]</sup>,目前关于决明子的安全性研究相对薄弱,相关研究对决明子不同复方制剂进行安全性研究,结果在日常推荐剂量范围内均未显示出明显毒性<sup>[12-15]</sup>,有研究对决明子提取物进行亚慢性毒性研究,结果决明子提取物相关研究可引起心、肝、肾等多脏器损伤,提示决明子不宜长期大剂量服用,存在一定安全隐患<sup>[16-17]</sup>。目前关于决明子的安全性研究相对单一,未见以功效主治确定的背景下,研究其药效与毒性的效-毒关系,在发挥最大药效的同时避免毒副作用的产生。本研究以决明子降血脂功效为研究背景,观察不同剂量决明子水煎剂对高脂血模型大鼠的降脂作用,通过

主要毒靶器官病理病变检查,探讨决明子安全、合理的使用及相关质量标准的建立。

## 1 材料

**1.1 试药与试剂** 决明子购于 2016 年 4 月成都荷花池中药材专业市场,经成都中医药大学中药鉴定教研室卢先明教授鉴定为豆科植物决明 *Cassia obtusifolia* 的干燥成熟种子。芦荟大黄素,大黄酸,大黄素,大黄酚均由中国药品生物检定研究所提供,批号分别为 110795-2013080, 110757-200206, 110756-201512, 110796-201520;橙黄决明素,黄决明素,红链霉素-6-O- $\beta$ -龙胆二糖苷均购自上海同田生物技术股份有限公司,批号分别为 E-0682, E-2333, E-2496;上述对照品经 HPLC 峰面积归一化法检测纯度均在 98.0% 以上。

总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 丙二醛 (MDA), 总超氧化物歧化酶 (T-SOD), 总胆汁酸 (TBA), 总胆红素 (T-BIL), 天冬氨酸氨基转移酶 (AST), 丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 碱性磷酸酶 (ALP), 羟脯氨酸 (HyP) 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所,批号分别为 20160308, 20160308, 20160704, 20160706, 20160704, 20160701, 20160704, 20160705, 20160629, 20160701; 乌来糖

(分析纯,成都科伦化工厂)。

**1.2 动物** SPF 级 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重(100±20)g,购于成都达硕实验动物有限责任公司,合格证号 SCXK(川)2014-0028,高脂饲料(营养成分保证值,水分≤10%,粗蛋白≥20%,粗脂肪≥4%,粗纤维≤5%,粗灰分≤8%)。大鼠分笼饲养于成都中医药大学实验动物中心,实验室温度(20±5)℃,湿度 50%~80%,人工光照 12 h:12 h 光照周期,并定期消毒。本实验符合实验动物伦理委员会指导原则。

**1.3 仪器** Agilent 1290 型超高效液相色谱仪, Chem Station 型工作站(美国 Agilent 公司), Sartouris 型 1/1 万电子分析天平(德国 Sartouris 股份有限公司), AU5800 型全自动生化分析系统(美国贝克曼库尔特公司), TGL-16 台式高速冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司), VARIOSKAN FLASH2.4.3 型全波长多功能读数仪(美国 Thermo 公司), BA400Digital 型数码三目摄像显微镜(中国麦克奥迪实业集团有限公司)。

## 2 方法

**2.1 模型制备** 取健康 Wistar 大鼠,分笼饲养,自由取食,适应观察,无异常后随机分为 2 组,每组雌雄各半,12 只为空白组,60 只为造模组。定时定量喂养,空白组给予普通饲料(50 g·kg<sup>-1</sup>),造模组给予高脂饲料(50 g·kg<sup>-1</sup>),自由饮水。眼底静脉丛取血,分离血清后采用全自动生化分析仪检测血清中 TC, TG, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 造模组与空白组具有显著性差异即为造模成功,选取造模成功的大鼠开展后续实验。

**2.2 分组与给药** 连续喂养高脂饲料 28 d 后模型建立成功,造模组按照 TC 指标分成 5 组,剂量选择以 2015 年版《中国药典》一部中决明子人体推荐剂量 9~15 g 为依据,并参考文献[18-20]设计模型组和决明子水煎液各剂量组,依照每日服用决明子水煎剂 3, 15, 30, 60 g, 按正常人体 60 kg 计,折算为大鼠剂量(以含生药计),决明子水煎剂(0.315, 1.575, 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup>)组按生药量给以灌胃,空白组与模型组灌胃蒸馏水,灌胃量为 1 mL/100 g 体重,给药期间,定量喂食,空白组给予普通饲料(50 g·kg<sup>-1</sup>),其余各组给予高脂饲料(50 g·kg<sup>-1</sup>),自由饮水,从造模成功后连续灌胃给药 90 d。每日观察各剂量组动物外观体征,行为活动,毛发变化,大小便颜色及有无异常分泌物等。

## 2.3 样品制备及化学成分分析

**2.3.1 样品制备** 精密称取决明子药材适量,先用 14 倍体积水浸泡 30 min,然后加热至微沸状态,煎煮 30 min。过滤,残渣加 10 倍量水继续煎煮 2 次,合并 3 次滤液,减压浓缩至每 1 mL 含生药 6.3 g,稀释至指定给药浓度即可。

**2.3.2 色谱条件** 采用 Agilent ZP C<sub>18</sub> 色谱柱(3.0 mm×100 mm, 1.8 μm),以乙腈为流动相 A,以 0.01% 甲酸水溶液为流动相 B,梯度洗脱(0~4 min, 5% A; 4~6 min, 5%~15% A; 6~20 min, 15%~20% A; 20~25 min, 20%~30% A; 25~29 min, 30%~40% A; 29~32 min, 40%~50% A; 32~36 min, 50%~80% A; 36~40 min, 80%~100% A) 流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 285 nm,柱温 30℃,进样量为 1 μL。

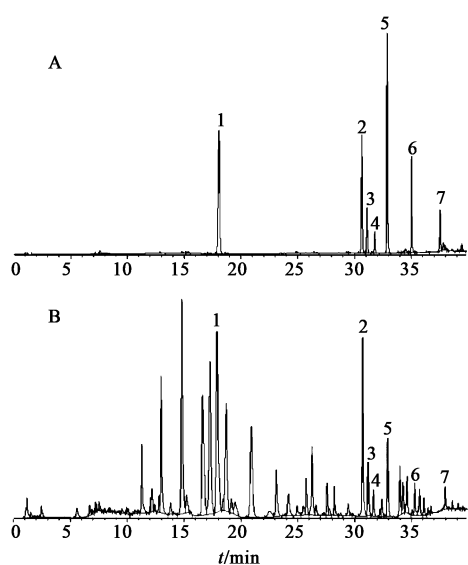
**2.3.3 混合对照品溶液制备** 分别取红链霉素-6-O-β-龙胆二糖苷,橙黄决明素、芦荟大黄素、大黄酸、黄决明素、大黄素、大黄酚适量,精密称定,加甲醇分别制成每 1 mL 含红链霉素-6-O-β-龙胆二糖苷 0.218 mg,橙黄决明素 0.294 mg,芦荟大黄素 0.410 mg,大黄酸 0.312 mg,黄决明素 0.352 mg,大黄素甲醚 0.28 mg,大黄酚 0.322 mg 的溶液,作为各对照品储备液。分别精密移取上述各储备液各 1 mL 转移至 10 mL 量瓶中,加甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,即得混合对照品溶液。

**2.3.4 供试品溶液的制备** 取决明子水提液 1 mL,甲醇定容至 10 mL 量瓶,摇匀,滤过,取滤液,0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

**2.3.5 样品测定** 各对照品溶液与供试品在 2.3.2 项色谱条件下进行测定分析,通过对照保留时间及样品与对照品相应峰 DAD 紫外吸收,指认其中 7 个共有峰,结果见图 1。

**2.4 高脂血症血清生化指标及肝组织相关指标检测** 分别于造模 28 d 与灌胃给药 90 d,眼底静脉丛取血 2 mL,37℃ 恒温水浴孵化 30 min,4℃,3 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,分离血清,-20℃ 保存。采用贝克曼 AU5800 型全自动生化分析系统检测血清中 TC, TG, HDL-C, LDL-C 水平。取大鼠肝组织,严格按照试剂盒操作说明制成组织匀浆,以酶法或比色法在 VARIOSKAN FLASH2.4.3 型全波长多功能读数仪上进行肝脏中 TC, TG, MDA, T-SOD 水平检测。

**2.5 血清生化指标检测** 最后 1 次灌胃给药结束后,20% 乌来糖麻醉,腹主动脉取血 5 mL,37℃ 恒温



1. 红链霉素-6-O-β-龙胆二糖苷; 2. 橙黄决明素; 3. 芦荟大黄素; 4. 大黄酸; 5. 黄决明素; 6. 大黄素; 7. 大黄酚

图 1 混合对照品 (A) 及样品 (B) UPLC

Fig. 1 UPLC of mixed control (A) and sample (B)

水浴孵化 30 min, 4 °C, 3 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 分离血清, -20 °C 保存。以酶法或比色法在 VARIOSKAN FLASH2.4.3 型全波长多功能读数仪上进行 TP, ALB, TBA, T-BIL, ATS, ALT, ALP, HyP 水平检测。

**2.6 肝、肾组织病理学检查** 解剖动物, 取大鼠肝脏、肾脏, 4% 多聚甲醛固定 48 h 后, 将肝大叶与肾组织修块, 脱水后石蜡包埋, 切片, 常规苏木-伊红染色 (HE), 中性树胶封片, 显微镜下观察组织病理变化, 每组随机选取 6 例。

表 1 决明子水煎液对造模 28 d 大鼠血清血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of Cassiae Semen decoction on serum lipid levels of rats after modeling for 28 d ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白	-	2.12 ± 0.46	0.78 ± 0.21	1.05 ± 0.11	0.29 ± 0.12
模型	-	3.60 ± 0.56 <sup>2)</sup>	1.44 ± 0.47 <sup>2)</sup>	0.75 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.83 ± 0.14 <sup>2)</sup>
决明子水煎液	0.315	3.83 ± 0.46 <sup>2)</sup>	1.34 ± 0.25 <sup>2)</sup>	0.80 ± 0.34 <sup>1)</sup>	0.79 ± 0.99 <sup>2)</sup>
	1.575	4.07 ± 0.43 <sup>2)</sup>	1.58 ± 0.19 <sup>2)</sup>	0.73 ± 0.39 <sup>1)</sup>	0.80 ± 0.11 <sup>2)</sup>
	3.15	4.00 ± 0.41 <sup>2)</sup>	1.50 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.74 ± 0.26 <sup>2)</sup>	0.85 ± 0.23 <sup>2)</sup>
	6.30	3.81 ± 0.34 <sup>2)</sup>	1.42 ± 0.21 <sup>2)</sup>	0.81 ± 0.28 <sup>1)</sup>	0.76 ± 0.07 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (表 1~4 同)。

**3.3 决明子水煎剂对高脂血症大鼠肝脏组织中脂质含量的影响** 与模型组比较, 决明子水煎液 6.30, 3.15 g·kg<sup>-1</sup> 组 TC, TG 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ); 决明子水煎液 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 组 MDA 活力显著升高 ( $P < 0.01$ ); 决明子各剂量组 T-SOD 活力均

**2.7 统计学分析** 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 各组计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 先进行数据标准化处理, 剔除异常数据, 然后进行方差分析, 组间方差齐时用两样本  $t$  检验, 组间方差不齐时, 用  $t'$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 决明子水煎液对大鼠一般情况的影响** 所有大鼠均无异常死亡情况, 空白组活动正常, 体毛光滑, 精神正常。高脂血症模型建立成功后, 模型组、决明子各组动物均出现毛色发黄, 精神萎靡不振等现象。给药期间, 决明子各组出现尿色发黄, 随剂量增大, 尿液颜色加深, 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 决明子水煎液组个别动物出现泄水样黑色稀便, 灌胃给药 70 d 后泻下症状有所减缓。由于决明子中含有丰富的蒽醌类成分, 现有研究表明其润肠通便成分可能为结合型蒽醌<sup>[21]</sup>, 给药剂量过大, 可能引起不同程度泄泻。

**3.2 决明子水煎液对高脂血症大鼠的血清血脂水平的影响** 造模 28 d, 与空白组比较, 模型组、决明子水煎液各组 TC, TG, LDL-C 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), HDL-C 水平明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 说明造模成功。灌胃给药 90 d, 与模型组比较, 决明子水煎液 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 组 TC, TG, LDL-C 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ), HDL-C 水平显著升高 ( $P < 0.01$ )。决明子水煎液 1.575 g·kg<sup>-1</sup> 组 LDL-C 显著降低 ( $P < 0.01$ ), TG 水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。研究结果提示决明子水煎液 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 组具有降血脂疗效, 尤其对降低 TC, TG 具有显著作用, 决明子水煎液 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 组能降低 TC 至原有水平。见表 1, 2。

显著升高 ( $P < 0.01$ ); 其他指标变化均无统计差异; 研究结果与血清血脂水平结果相同, 决明子水煎液 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup> 组具有降血脂疗效。长期高脂饮食可造成肝组织 MDA 活力升高, T-SOD 活力降低, 脂肪肝纤维化等症, 灌胃给药决明子水煎液后, 能升

表 2 决明子水煎液给药 90 d 对大鼠血清血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白	-	2.13 ± 0.42	0.84 ± 0.29	1.03 ± 0.21	0.52 ± 0.21
模型	-	3.95 ± 0.23 <sup>2)</sup>	1.79 ± 0.49 <sup>2)</sup>	0.73 ± 0.09 <sup>2)</sup>	1.11 ± 0.29 <sup>2)</sup>
决明子水煎液	0.315	3.98 ± 0.48 <sup>2)</sup>	1.71 ± 0.54 <sup>2)</sup>	0.65 ± 0.16 <sup>2)</sup>	1.20 ± 0.35 <sup>2)</sup>
	1.575	2.68 ± 0.57 <sup>1,4)</sup>	1.02 ± 0.17 <sup>4)</sup>	0.93 ± 0.14 <sup>4)</sup>	0.65 ± 0.15 <sup>4)</sup>
	3.15	2.17 ± 0.49 <sup>4)</sup>	0.81 ± 0.27 <sup>4)</sup>	1.01 ± 0.21 <sup>4)</sup>	0.57 ± 0.23 <sup>4)</sup>
	6.30	2.12 ± 0.45 <sup>4)</sup>	0.88 ± 0.31 <sup>4)</sup>	1.15 ± 0.36 <sup>4)</sup>	0.42 ± 0.14 <sup>4)</sup>

表 3 决明子水煎剂对高脂血症大鼠肝脏组织中脂质水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

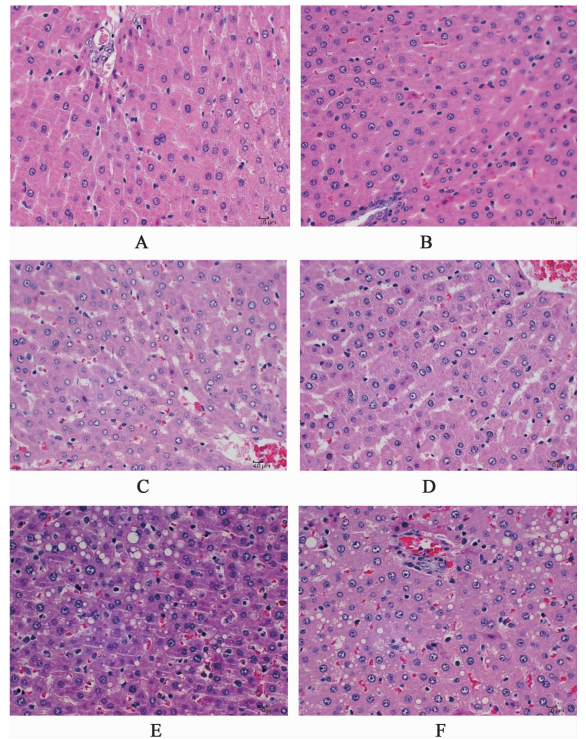
组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	MDA/ $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$	T-SOD/ $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$
空白	-	0.83 ± 0.24	1.25 ± 0.25	1.07 ± 0.44	310.9 ± 31.6
模型	-	1.22 ± 0.35 <sup>2)</sup>	1.85 ± 0.32 <sup>2)</sup>	2.57 ± 0.50 <sup>2)</sup>	199.3 ± 39.1 <sup>2)</sup>
决明子水煎液	0.315	1.36 ± 0.14 <sup>2)</sup>	1.95 ± 0.28 <sup>2)</sup>	1.80 ± 0.37 <sup>2)</sup>	304.6 ± 32.7 <sup>4)</sup>
	1.575	0.96 ± 0.07 <sup>2)</sup>	1.38 ± 0.14 <sup>2,4)</sup>	2.31 ± 0.36 <sup>2)</sup>	299.7 ± 38.4 <sup>4)</sup>
	3.15	0.82 ± 0.16 <sup>4)</sup>	1.22 ± 0.09 <sup>4)</sup>	2.59 ± 0.53 <sup>2)</sup>	328.7 ± 30.7 <sup>4)</sup>
	6.30	0.85 ± 0.07 <sup>4)</sup>	1.13 ± 0.13 <sup>4)</sup>	3.83 ± 0.48 <sup>2,4)</sup>	328.9 ± 37.2 <sup>4)</sup>

高 T-SOD 活力至空白组水平。见表 3。

### 3.4 决明子水煎液对大鼠肝脏、肾组织病理的影响

**3.4.1 肝组织** 空白组与模型组肝小叶完整、肝细胞分叶明显、核呈圆形、位于细胞中央,肝索以中央静脉为中心呈放射状排列,肝细胞内及细小胆管内无胆汁淤积,肝窦内血细胞均匀分布,无扩张及炎细胞浸润;决明子水煎液 0.315  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 1 例(1/6)肝细胞内可见空泡样变性,2 例(2/6)肝窦扩张少量炎细胞浸润。决明子水煎液 1.575  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 1 例(1/6)肝细胞轻度肿胀,2 例(2/6)肝细胞分别为核固缩和局灶性核固缩、坏死,2 例(2/6)肝窦内炎细胞浸润,2 例(2/6)肝组织的肝细胞内分别可见微小空泡样变和空泡样变性。决明子水煎液 3.15  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 1 例(1/6)少量纤维增生,5 例(5/6)肝窦内炎细胞浸润其中 1 例(1/6)肝窦扩张,4 例(4/6)肝细胞空泡样变,其中 1 例(1/6)伴局灶性坏死。决明子水煎液 6.30  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 6 例(6/6)肝细胞空泡样变,1 例(1/6)局灶性坏死,3 例(3/6)肝细胞变性坏死,轮廓消失,3 例(3/6)肝窦内炎细胞浸润。见图 2。

**3.4.2 肾组织** 空白组和模型组肾脏组织被膜完整,皮质和髓质分界清晰,肾小球完整无水肿,肾小管上皮细胞排列整齐。决明子水煎液 0.315  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 1 例(1/6)肾组织中肾小管上皮细胞可见肿胀变性,细胞体积增大,部分细胞膜崩解。决明子水煎



A. 空白组; B. 模型组; C~F. 决明子水煎液 0.315, 1.575, 3.15, 6.30  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组(图 3 同)

图 2 决明子水煎液对各组大鼠肝组织损伤的影响(HE,  $\times 400$ )  
Fig. 2 Effect of Cassiae Semen decoction on liver tissue injury of rats in different groups(HE,  $\times 400$ )

液 1.575  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 1 例(1/6)肾脏组织间质内血管扩张充血。决明子水煎液 3.15  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组有 1 例

(1/6)肾间质内炎细胞浸润,1 例(1/6)肾间质充血,2 例(2/6)肾小管上皮细胞肿胀变性,其中 1 例(1/6)肾小管上皮细胞脱落。决明子水煎液 6.30 g·kg<sup>-1</sup>组有 1 例(1/6)肾间质内炎细胞浸润,3 例(3/6)肾小管上皮细胞肿胀变性,1 例(1/6)肾间质炎细胞浸润。见图 3。

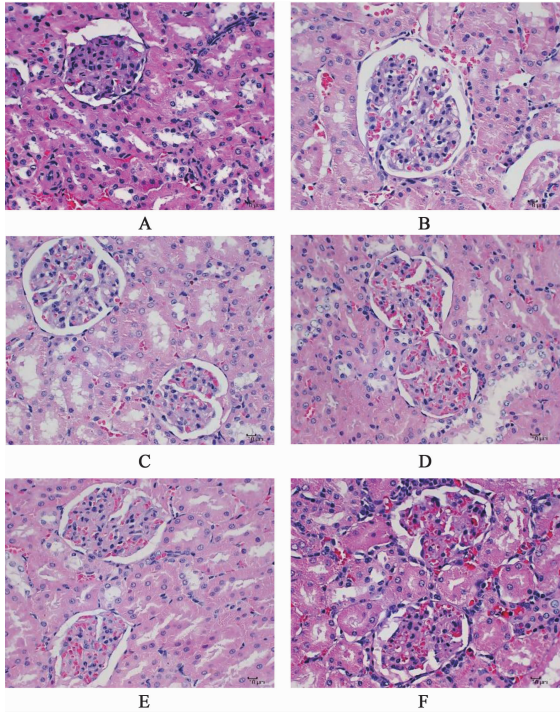


图 3 决明子水煎液对各组大鼠肾脏组织损伤的影响(HE, ×400)  
Fig.3 Effect of Cassiae Semen decoction on kidney tissue injury of rats in different groups(HE, ×400)

表 4 决明子水煎剂对大鼠血清生化指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 4 Effect of Cassiae Semen decoction on serum biochemical indexes in rats( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TBA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	T-BIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/U·L <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	ALP/U·L <sup>-1</sup>	HyP/U·L <sup>-1</sup>
空白	-	19.92 ± 3.88	2.78 ± 0.77	251.98 ± 25.54	43.37 ± 4.54	5.78 ± 1.76	17.59 ± 2.82
模型	-	22.57 ± 3.81	3.42 ± 0.85 <sup>2)</sup>	255.72 ± 32.30	45.51 ± 3.50	7.34 ± 2.28	18.78 ± 3.14
决明子水煎液	0.315	19.69 ± 3.72	3.05 ± 0.88	341.14 ± 44.44 <sup>4)</sup>	63.34 ± 3.70 <sup>4)</sup>	5.10 ± 1.49	16.90 ± 1.23
	1.575	24.31 ± 5.73	3.17 ± 0.87	305.72 ± 36.58 <sup>4)</sup>	68.16 ± 5.08 <sup>4)</sup>	6.14 ± 1.94	16.77 ± 2.71
	3.15	20.34 ± 8.39	3.51 ± 0.78 <sup>2)</sup>	392.25 ± 50.24 <sup>4)</sup>	53.43 ± 3.12 <sup>3)</sup>	5.09 ± 1.45	15.19 ± 1.81
	6.30	18.22 ± 4.27	3.45 ± 0.79 <sup>2)</sup>	429.94 ± 66.49 <sup>4)</sup>	69.07 ± 5.33 <sup>4)</sup>	4.83 ± 1.97	15.82 ± 1.69

症状<sup>[23]</sup>,至于其降血脂功效的物质基础是否为蒽醌类衍生物,还有待于进一步验证。

决明子对大鼠的肝肾组织的影响,各剂量组均表现出了一定的毒性,文献研究也证实决明子可导致动物肝肾损伤<sup>[16-17]</sup>,肝组织病理切片可见肝细胞空泡样变、肿胀变性、局灶性核固缩、坏死,肝窦扩张炎细胞浸润。肾组织病理切片可见肾小管上皮细胞肿胀变性、肾间质内炎细胞浸润。且其毒性与决明

3.5 决明子水煎剂对大鼠血清生化指标的影响  
大鼠连续给药 90 d 后,与模型组比较,决明子水煎液各组 AST 活力均有显著升高( $P < 0.01$ );决明子水煎液各组 ALT 活力明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ),各组大鼠血清中的 TBA, T-BIL, HyP, ALP 指标与模型组比较均无统计学差异。见表 4。

#### 4 讨论

实验结果表明,决明子水煎剂(3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup>)组连续服用 90 d 后大鼠血清中 TC, TG, LDL-C 水平明显降低, HDL-C 水平明显升高,提示决明子大剂量长期服用对高营养模型的高脂血大鼠有降血脂功效,与文献研究结果一致<sup>[18-22]</sup>,且其降血脂功效与给药剂量呈正相关。在降低血清中相关指标的同时,决明子水煎液 3.15, 6.30 g·kg<sup>-1</sup>组能将 T-SOD 活力调整至正常水平, T-SOD 可清除体内过多的有害氧自由基,具有调节血脂,降低脂质过氧化物含量作用,实验结果提示,决明子水煎剂能升高高脂血模型大鼠肝中 T-SOD 活力,抵抗自由基的脂质过氧化作用,从而保护肝脏。MDA 活力反映机体脂质过氧化程度,间接反映细胞损伤程度,活力过高可能引起细胞透明性病变,纤维化。长期高脂饮食可造成肝组织 MDA 的活力升高,脂肪肝纤维化等症,实验结果提示决明子对大鼠肝脏中 MDA 活力抑制作用较小。目前文献报道决明子降血脂机制可能是通过干预降低机体内胆固醇 HMG-Co 限速酶的合成,从而减少胆固醇的合成,改善高脂血症

子给药剂量呈正相关,剂量越大,肝肾组织病变越严重,提示决明子水煎剂不宜长期大剂量服用。血清中相关指标检测结果显示,决明子给药组血清中的 AST, ALT 指标与模型组比较具有明显差异, AST, ALT 是目前最常用的检测肝功的指标,临床报道与实验研究表明 AST, ALT 活力的增加与肝毒性损伤呈正相关, AST, ALT 越高,说明肝组织损伤较大,血清检测结果与肝组织病理切片一致,长期用决明子

可能存在一定的毒副作用。目前关于长期服用决明子造成肝肾损伤的文献报道较少,对其造成肝肾损伤的作用机制尚不清楚,推测可能与其含有的蒽醌类成分有关。

由于决明子毒副作用长期被人们忽视,且现代研究多集中于决明子提取物及相关制剂的毒性,大多研究结果提示,决明子相关制剂均未显示出明显毒性,与临床实际不符。据报道朱云等<sup>[24]</sup>对595例中药导致肝损伤病例分析发现,有20例中药肝损伤来自于服用决明子及其相关制剂所致,仅次于何首乌、补骨脂、延胡索、大黄。值得注意的是,清代《本草求真》<sup>[25]</sup>记载:“决明子,气禀清阳……但此服之太过,搜分至甚,反招风害”,说明决明子不宜大剂量或长期服用。实验结果提示长期大剂量服用决明子在具有降血脂功效的同时还存在一定的毒副作用。降脂作用、毒副作用与决明子水煎液的剂量均成正相关。尚不清楚其降血脂物质基础与肝肾毒性成分是否为同一有效部位,还有待于进一步研究。下一步将研究决明子降血脂功效、物质基础、毒性三者的相关性,并对其毒性物质基础进行安全限度研究,制定以决明子为原料药的安全使用标准,为决明子安全、功效、用法、用量、使用期限提供参考。

[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,2015:145.

[2] 熊英. 决明子蒽醌苷防治高脂血症实验研究[J]. 湖北中医杂志,2015,37(1):18-19.

[3] 陈琳,郑艳超,张振秋. 血脂灵片中决明子生炒互换治疗高脂血症的药效学研究[J]. 中医临床研究,2015,7(20):8-10.

[4] 张喜,董慧. 决明子及其主要成分治疗高脂血症的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(35):3972-3974.

[5] 潘正军,陆祈,潘丽,等. 决明子水提液对高血压小鼠血压血脂及肾脏结构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):203-206.

[6] 韩昌志. 决明子煎剂对家兔和狗睫状肌中乳酸脱氢酶活性的影响[J]. 同济医科大学学报,1994,23(6):470-472.

[7] 吴豪,钟荣玲,夏智,等. 潜在肝毒性中药的成分研究进展[J]. 中国中药杂志,2016,41(17):3209-3217.

[8] 鄢良春,赵军宁,邱雄. 何首乌安全性问题研究进展[J]. 中药药理与临床,2009,25(3):77-81.

[9] 孙震晓,张力. 何首乌及其制剂相关肝损害国内文献回顾与分析[J]. 药物不良反应杂志,2010,12(1):26-30.

[10] 练祥,柯婷婷,胡爱荣. 何首乌及其制剂致药物性肝损伤52例临床分析[J]. 中华中医药学刊,2013,31(5):1133-1134.

[11] 张思国,尹伟,郝荣江,等. 何首乌及其制剂致肝损害13例分析[J]. 人民军医,2013,56(6):699-700.

[12] 杨志,吴宜艳,陈丹丽,等. 复方草决明茶药效学及毒性实验研究[J]. 中国急救医学,2000,20(8):473.

[13] 高双立. 决明降脂片药理毒理的研究[J]. 中国医药导报,2010,7(36):42-44.

[14] 黄宗锈,陈冠敏,洪志强,等. 复方决明子胶囊亚急性毒性研究[J]. 实用预防医学,2006,13(4):856-858.

[15] 谢宝忠,孟宪容,邱德文,等. 复方决明子滴眼液对免疫功能的影响及长期毒性试验研究[J]. 中国中医眼科杂志,1994,4(3):131-134.

[16] 周宇红,汪会玲,杨华,等. 决明子亚慢性毒性病理实验[J]. 毒理学杂志,2005,19(3):265-266.

[17] 高芑,隋海霞,刘海波,等. 决明子乙醇提取物的亚慢性毒性研究[J]. 中国食品卫生杂志,2004,16(5):410-415.

[18] 张荣,冯玛莉,武玉鹏,等. 决明子降血脂有效部位及其量效关系的实验研究[J]. 中国药物与临床,2005,5(3):183-185.

[19] 张加雄. 决明子降血脂有效成分的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.

[20] 俞发荣,连秀珍,王小琦. 决明子不同部位提取物的调血脂作用[J]. 中国临床康复,2006,10(39):110-112.

[21] 曲毅,王伽伯,李会芳,等. 蒽醌类中药的致泻强度与化学含量相关性研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(7):806-808.

[22] XIE W, ZHAO Y, DU L, et al. Emerging approaches of traditional Chinese medicine formulas for the treatment of hyperlipidemia [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(2):345-367.

[23] 梅璐. 降脂益生菌联合决明子总蒽醌对大鼠非酒精性脂肪肝形成的影响及相关机制研究[D]. 郑州:郑州大学,2016.

[24] 朱云,李永纲,王夔,等. 595例中药导致肝损伤临床特征分析[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(1):44-48.

[25] 黄宫绣. 本草求真[M]. 北京:人民卫生出版社,1987:82.

[责任编辑 张丰丰]