

· 毒理 ·

不同寄主上的桑寄生药材毒性的比较研究

周汉华*, 刘晓龙, 钱海兵, 王世清, 周超

(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

[摘要] 目的:比较研究不同寄主来源的桑寄生(*Taxillus sutchuenensis*)药材的毒性。方法:对 6 种不同寄主上的桑寄生药材进行急性毒性实验,测定半数致死量(LD₅₀)或最大耐受量(MTD)。并根据寄主来源不同,将 98 只昆明种小鼠随机分为对照组、沙梨组、李树组、白杨组、柞木组、夹竹桃组和漆树组,除对照组,其余各组小鼠每日 ig 7.5 g·kg⁻¹水提物 1 次,共 4 周。测定血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)及肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)含量,并观察肝、肾组织病理改变。结果:夹竹桃上的桑寄生、漆树上的桑寄生毒性明显,LD₅₀及 95% 可信限分别为 109.276 (96.837~122.645) g·kg⁻¹和 77.286 (66.891~89.296) g·kg⁻¹;其余 4 种寄主上的桑寄生药材未出现死亡。与对照组比较,夹竹桃上的桑寄生能引起 Cr 指标的升高,并对小鼠肾组织影响较明显;而其他各寄主上的桑寄生组肝、肾功能检测指标差异不明显,对小鼠肝、肾组织损伤也较轻。结论:寄主为夹竹桃、漆树有毒木类的桑寄生药材有明显的毒性。

[关键词] 桑寄生; 不同寄主; 毒性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0274-04

[doi] 10.11653/syfj2013240274

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131011.1520.010.html>

[网络出版时间] 2013-10-11 15:20

Comparative Study on Toxicities of *Taxillus sutchuenensis* from Different Host Plants

ZHOU Han-hua*, LIU Xiao-long, QIAN Hai-bing, WANG Shi-qing, ZHOU Chao
(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To compare toxicities of *Taxillus sutchuenensis* from different hosts. **Method:** Acute toxicities were tested on *T. sutchuenensis* from six different host plants by measuring median lethal dose (LD₅₀) or maximum tolerance dose (MTD). And on the basis of different hosts, ninety-eight mice were randomly divided into seven groups: the normal group, the *Pyrus pyrifolia* group, the *P. salicina* group, the *Populus canadensis* group, the *Xylosma japonicum* group, the *Nerium indicum* group, the *Toxicodendron vernicifluum* group. Except for normal group, the other mice were orally administered corresponding aqueous extracts 7.5 g·kg⁻¹ once per day for four weeks. The indexes of serum alanine aminotransferase (AST), aspartate aminotransferase (ALT) and creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN) were determined for evaluation. And the morphological changes of liver tissue and nephridial tissue were observed. **Result:** Herbs from *N. indicum* and *T. vernicifluum* were apparently toxicant. The one from *N. indicum* LD₅₀ was 109.276 g·kg⁻¹, with 95% confidence limit of 96.837-122.645 g·kg⁻¹, and the other from *T. vernicifluum* LD₅₀ was 77.286 g·kg⁻¹, with 95% confidence limit of 66.891-89.296 g·kg⁻¹. Herbs from other four hosts has no mice death. Compared with control group, *T. sutchuenensis* from *N. indicum* could raise mice's Cr index, and harmed their kidney but not obvious of other hosts. **Conclusion:** *T. sutchuenensis* from toxic hosts were poisonous.

[Key words] *Taxillus sutchuenensis*; different host plants; toxicity

[收稿日期] 20130724(011)

[基金项目] 贵州省科学技术厅项目黔科合中药字[2011]LKZ7045号;贵州省教育厅自然科学项目黔科教(2010)049号

[通讯作者] *周汉华,教授,从事中药鉴定学及中药资源学教学和研究, E-mail:txty_008@163.com

桑寄生 *Taxillus sutchuenensis* (Lecomte) Danser, 是桑寄生科钝果寄生属植物,主要分布于贵州、四川、重庆,云南、湖南、广西^[1-2]。系《本草纲目》、《植物名实图考》记载的桑寄生的原植物^[3],它的干燥带叶茎枝是中药桑寄生药材流通的主流品种^[4-6],具有祛风湿、补肝肾、强筋骨、安胎元等功效。常用于治疗风湿痹痛、腰膝酸软、筋骨无力、妊娠漏血、胎动不安等证。桑寄生能寄生在桑树、梨树、李树、桃树、槐树、朴树、乌柏、桐油、皂荚、漆树、夹竹桃等多种树木上^[1-2]。中药桑寄生始载于《神农本草经》^[7],名为“桑上寄生”,它明确指出是采用寄生于桑树上的寄生植物。然而,我国知名生药学家贵阳中医学院吴家荣教授及本文作者经过多年的调查和研究,发现寄生在桑树上的寄生现今已极其少见。20世纪80~90年代,两位学者仅在四川凉山州的甘洛县和普格县偶见几株。当前所用的桑寄生药材均不是桑树上的寄生,其寄主来源十分复杂,临床所用桑寄生药材的寄主主要分为3大类:果木类、杂木

类和有毒木类。历代医家均认为寄生因寄主不同,其功效亦不尽相同,李时珍曰,“桑上寄生须自采或连桑采者乃可用。世俗多以杂树上者充之,气性不同,恐反有害也”^[8]。不少现代医药学家已意识到寄生类药材的药性和毒性与寄主密切相关^[9]。但是,这个问题在寄生类药材的生产、流通、临床使用中却并没有引起足够的重视。换而言之,桑寄生药材在临床应用上存在着一定的安全隐患,尤其是对于妊娠妇女。近年来,国外学者也关注到这个问题^[10-11]。本文通过急性毒理、肝肾功能检测等药理实验方法,比较不同寄主上的桑寄生药材的毒性,旨在说明桑寄生寄主来源的重要性,为临床安全用药提供可靠的理论依据。

1 材料

1.1 药材 6种寄主上的桑寄生药材样品均为作者采集,经贵阳中医学院生药教研室周汉华教授鉴定,为桑寄生科植物桑寄生 *Taxillus sutchuenensis* (Lecomte) Danser,寄主植物见表1。

表1 桑寄生药材样品寄主植物采集记录与分类

样品编号	寄主植物名	采集地点	采集时间	类别
1	沙梨 <i>Pyrus pyrifolia</i>	贵州省思南县	2011年8月12日	果木类
2	李树 <i>Prunus salicina</i>	贵阳市乌当区	2012年6月3日	果木类
3	白杨 <i>Populus canadensis</i>	贵州省瓮安县	2011年8月14日	杂木类
4	柞木 <i>Xylosma japonicum</i>	贵州省思南县	2011年8月13日	杂木类
5	夹竹桃 <i>Nerium indicum</i>	贵阳市南明区	2011年9月24日	有毒木类
6	漆树 <i>Toxicodendron vernicifluum</i>	贵州省桐梓县	2012年7月14日	有毒木类

1.2 仪器 旋转蒸发器与循环水式多用真空泵,TD4低速自动平衡离心机,AU5400型全自动生化分析仪、BX-41型荧光显微镜及其照相系统,CX31光学显微镜(日本,Olympus)、T-500型电子天平(美国双杰兄弟集团有限公司)。

1.3 试剂 丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.4 动物 清洁级昆明种小鼠,雌雄各半,体重18~22g;由重庆腾鑫比尔实验动物销售有限公司,动物许可证号SCXK(渝)2012-0003。

2 方法

2.1 供试液的制备 分别取不同寄主的桑寄生药材1kg,粉碎成粗粉,依次用10、8、6倍量水煎煮保持微沸状态1h,过滤,合并3次滤液,浓缩至适当浓度,放置冰箱低温冷藏,用时稀释至相应浓度。

2.2 急性毒性实验 通过预实验找出的各受试组样品的最小全致死量(Dm)和最大全不致死量

(Dn),或最大耐受量(MTD)。

沙梨桑寄生、李树桑寄生、白杨桑寄生、柞木桑寄生分别以最大7.15,7.19,7.89,6.16g·mL⁻¹的质量浓度配制,小鼠灌胃每次20mL·kg⁻¹,1d给药2次,10只小鼠(雌雄各半)预试,连续观察7d,结果小鼠无1例死亡,也未出现任何明显中毒表现。

夹竹桃桑寄生:按Dm=3.99g·mL⁻¹,Dn=2.06g·mL⁻¹质量浓度配制。Dm=159.78g·kg⁻¹,Dn=82.31g·kg⁻¹,Dm/Dn=1.94,分为4组,相邻剂量之比K=0.80,各组剂量分别为159.78,128.09,102.68,82.31g·kg⁻¹;漆树桑寄生:按Dm=3.02g·mL⁻¹,Dn=1.24g·mL⁻¹质量浓度配制。Dm=120.84g·kg⁻¹,Dn=49.43g·kg⁻¹,Dm/Dn=2.44,分为4组,相邻剂量之比K=0.74,各组剂量分别为120.84,89.70,66.59,49.43g·kg⁻¹。小鼠雌雄各半,每组10只,每次灌胃20mL·kg⁻¹,1d给药2次。连续观察7d,观察期间每天测量1次体重。对死亡动物及时进行尸检,记录病变

情况。

2.3 血清生化指标的测定 取清洁级昆明种小鼠 98 只,雌雄各半,体重 18 ~ 22 g。根据寄主情况,将实验用鼠随机分成空白对照组、沙梨桑寄生组、李树桑寄生组、白杨桑寄生组、柞木桑寄生组、夹竹桃桑寄生组和漆树桑寄生组 7 个组别,每组 14 只。空白对照组灌胃生理盐水,其余 6 个不同寄主桑寄生药材组分别灌胃相当于人临床用量 30 倍提取液(7.5 g·kg⁻¹),连续灌胃给药 4 周。

给药饲养小鼠 4 周后,摘眼球取血,2 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取上清液。应用 Olympus AU5400 型全自动生化分析仪检测主要血清生化指标,包括肝功能指标 ALT, AST, 及肾功能指标 Cr, BUN。

2.4 肝肾病理检测 摘眼球取血后脱臼处死,取其肝、肾组织用 10% 福尔马林进行固定,切片、HE 染色,进行病理组织学检查。

2.5 统计方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 17.0 统计软件进行完全随机设计资料的方差分析,比较各组均数之间差异的显著性, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 急性毒性实验 2010 年版《中国药典》规定桑寄生成人(60 kg 计)临床日用量为 9 ~ 15 g^[12]。不同寄主上的桑寄生药材,急性毒性实验结果差异较大,结果如下:

沙梨桑寄生、李树桑寄生、白杨桑寄生、柞木桑寄生药材水提物,在毒性实验中,除柞木桑寄生实验前期出现活动减少外,未出现死亡。沙梨、李树、白杨、柞木上的桑寄生药材的最大耐受量分别为 286.0, 287.7, 315.5, 246.5 g·kg⁻¹, 均大于临床最大用量的 900 倍。

夹竹桃桑寄生组和漆树桑寄生组小鼠出现明显的毒性反应。SPSS 17.0 软件,进行机率单位加权回归法(Bliss 法)计算 LD₅₀,结果夹竹桃桑寄生对小鼠 LD₅₀ 为 109.3 g·kg⁻¹, 95% 可信限为 96.8 ~ 122.6 g·kg⁻¹, 为临床用量的 437 倍;漆树桑寄生对小鼠 LD₅₀ 为 77.3 g·kg⁻¹, 95% 可信限为 66.9 ~ 89.3 g·kg⁻¹, 为临床用量的 309 倍。

3.2 血清生化指标 夹竹桃桑寄生组小鼠 Cr 明显高于对照组,有统计学意义外,其余各组肝肾功能指标与对照组比较,均无显著差异。见表 2。

表 2 不同寄主桑寄生药材水煎液对小鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 14$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	Cr/ μ mol·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹
对照桑寄生	-	44.29 ± 7.01	185.64 ± 26.75	53.73 ± 23.76	9.52 ± 2.08
沙梨桑寄生	7.5	43.86 ± 6.44	183.71 ± 33.38	54.50 ± 20.95	10.61 ± 0.81
李树桑寄生	7.5	45.64 ± 6.87	185.50 ± 46.12	58.74 ± 19.80	10.22 ± 1.25
白杨桑寄生	7.5	41.14 ± 7.21	169.43 ± 20.07	64.51 ± 6.87	9.86 ± 1.59
柞木桑寄生	7.5	41.93 ± 4.50	185.43 ± 30.75	60.39 ± 22.11	9.21 ± 1.73
夹竹桃桑寄生	7.5	48.00 ± 6.83	170.14 ± 17.45	92.34 ± 26.22 ¹⁾	8.45 ± 0.94
漆树桑寄生	7.5	43.21 ± 7.11	169.29 ± 19.24	65.5 ± 12.80	9.93 ± 1.42

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

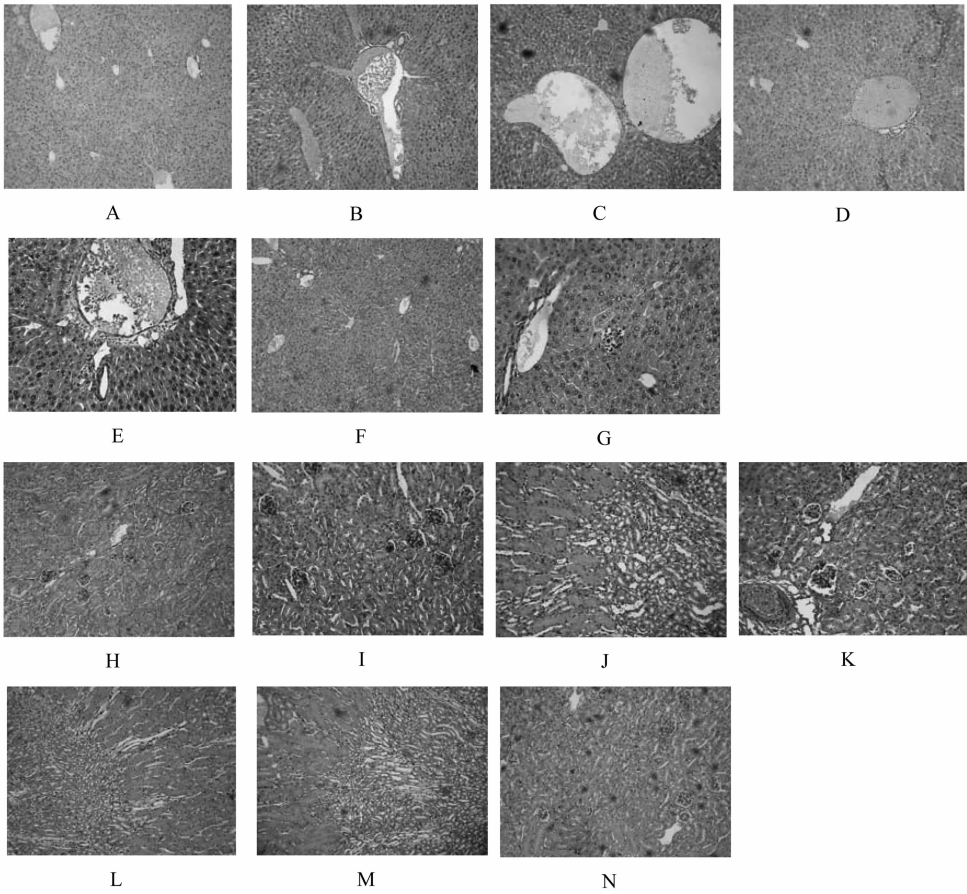
3.3 病理组织学检测 对照组小鼠肝、肾组织检测正常,其他各不同寄主桑寄生组小鼠肝、肾组织出现不同程度的病变,但均较轻。其中肝脏组织:沙梨组叶间静脉扩张,李树组中央静脉扩张,白杨组肝细胞浊肿和点灶状坏死,柞木组汇管炎,夹竹桃组胆管增生,漆树组出现凋亡小体。肾脏组织:沙梨组肾小球萎缩,李树组间质纤维轻度增生,白杨组肾小囊壁不光滑,柞木组间质纤维增生,夹竹桃组肾小管细胞肿胀和肾小球壁结构不清,漆树组肾小球萎缩。各组小鼠肝肾组织切片光学显微镜镜检,病理形态学观察照片见图 1。

4 讨论

不同寄主上的桑寄生药材毒性差异较大,无毒

木类(杂木类和果木类)上的桑寄生毒性不明显,而有毒木类夹竹桃、漆树上的桑寄生毒性明显。急性毒理试验时,夹竹桃桑寄生组雄性小鼠十分烦躁,死亡后身体向心扭曲;漆树桑寄生组小鼠死亡解剖后,胸腹部有异臭散发,这些现象有待深入研究。各不同寄主桑寄生组小鼠肝肾功能指标检测无十分明显差异,但病理学检测出现不同结构、不同程度的肝肾组织损伤,夹竹桃桑寄生组较为明显。

李时珍在《本草纲目》中曰:“川蜀桑多,时有生者,他处鲜得,桑上寄生须自采或连桑采者乃可用,世俗多以杂树上者充之,气性不同,恐反有害也”;特别强调以桑寄生入药时必须查证其寄主来源,否则,有反为其害之险。当今所用桑寄生药材的寄主



A, H. 对照组; B, I. 沙梨桑寄生组; C, J. 李树桑寄生组; D, K. 白杨桑寄生组; E, L. 柞木桑寄生组;
F, M. 夹竹桃桑寄生组; G, N. 漆树桑寄生组; B~N 组给药剂量均为 $7.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$

图1 不同寄主桑寄生 $7.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 周对小鼠肝(A~G)肾(H~N)组织病理形态的影响(HE染色, $\times 200$)

来源相当复杂,生产、流通、临床使用的单位以及检验部门也不予以查证和要求。在此建议,《中国药典》以及相关的药品、药材质量标准应该对桑寄生药材的寄主来源作出相应的规定和要求。使药材的生产、流通、临床使用以及检验得到规范管理。

[参考文献]

[1] 吴家荣. 贵州植物志(第二卷)—桑寄生科[M]. 贵阳:贵州人民出版社,1985:1.
[2] 中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第二十四卷)[M]. 北京:科学出版社,1988:129.
[3] 龚祝南,王峥涛,徐洛珊,等. 桑寄生的本草考证研究[J]. 时珍国医国药,1997,8(2):101.
[4] 四川省卫生厅. 四川省中药材标准[S]. 成都:四川人民出版社,1987:238.
[5] 贵州省卫生厅. 贵州省中药材质量标准[S]. 贵阳:贵州人民出版社,1988:116.
[6] 周汉华,吴家荣. 桑寄生与槲寄生初探[J]. 贵阳中医学院学报,1999,21(4):59.

[7] 清·孙星衍,孙冯翼. 神农本草经[M]. 上海:商务印书馆,1955:42.
[8] 明·李时珍. 本草纲目(下册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:2158.
[9] 李永华,卢栋,赵明惠,等. 广西桑寄生科药用植物资源的开发与应用研究[J]. 广西医学,2006,28(11):1695.
[10] Vicaș Simona, Dumitrița Rugină, Carmen Socaciu. Antioxidant activities of *Viscum album*'s leaves from various host trees [J]. Bulletin UASVM Agriculture, 2008,65(1):327.
[11] P O Osadebe, G B Okide, I C Akabogu. Study on anti-diabetic activities of crude methanolic extracts of *Loranthus micranthus* (Linn.) sourced from five different host trees[J]. J Phaarmacol,2004:133.
[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:280.

[责任编辑 聂淑琴]