

· 毒理 ·

## 穿琥宁注射液对小鼠肾脏毒性作用及机制初探

邢文敏<sup>1</sup>, 许志连<sup>2</sup>, 陆红<sup>1\*</sup>

(1. 浙江中医药大学药学院药理研究所, 杭州 310053; 2. 杭州市中医院药剂科, 杭州 310007)

**[摘要]** **目的:** 观察穿琥宁注射液(CHN)对小鼠肾毒性作用以及对 HK-2 细胞活性的影响。**方法:** 50 只 ICR 小鼠随机分为空白对照组、庆大霉素阳性对照组和 CHN 150, 1 000, 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组, 尾静脉推注, 连续 7 d, 检测体重、肾脏系数、血清尿素氮、肌酐和肾脏组织病理等指标; 另采用 MTT 法测定 CHN 干预后 HK-2 细胞的存活率, 荧光染色法(吖啶橙)观察细胞核的形态变化, Annexin V/PI 流式细胞术检测细胞凋亡率。**结果:** 与空白对照组比较, 阳性对照组血肌酐明显上升( $P < 0.05$ ); CHN 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> 组肾脏系数明显上升( $P < 0.05$ ), 血肌酐、尿素氮明显上升( $P < 0.05$ )。组织病理学检查显示, CHN 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> 组具有肾节段性小管上皮细胞肿胀变性, 甚至节段性肾小管变性坏死, 伴少量矿物质沉积, 部分小管扩张。此外, CHN 对 HK-2 细胞增殖有抑制作用, 在 0.9 ~ 3.5 mmol·L<sup>-1</sup> 浓度和 8 ~ 48 h 时间内 CHN 对 HK-2 细胞增殖有抑制作用。荧光染色和 Annexin V/PI 流式细胞检测结果 CHN 干预后 HK-2 细胞可见细胞出现形态不规则、核染色质固缩等细胞凋亡形态学的改变, 并且细胞凋亡率随着剂量增加而增大。**结论:** CHN 对小鼠肾脏具有毒性作用, 作用可能是通过诱导 HK-2 细胞凋亡实现。

**[关键词]** 穿琥宁; ICR 小鼠; 肾毒性; HK-2 细胞; 细胞凋亡

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0263-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013200263

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130808.1523.006.html>

**[网络出版时间]** 2013-08-08 15:23

## Preliminary Study on the Nephrotoxicity and its Mechanism of Chuanhuning Injection

XING Wen-min<sup>1</sup>, XU Zhi-lian<sup>2</sup>, LU Hong<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Pharmacology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Pharmacy Department, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe Chuanhuning injection (CHN) -induced renal toxicity on mice and the cytotoxicity on HK-2 cells. **Method:** Fifty ICR mice were randomly divided into normal control, positive control group (treated with Gentamycin), CHN 150, 1 000, 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> groups, with 10 mice in each group. Mice in CHN groups were *iv* given CHN 150, 1 000, 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> by tail vein, once daily, for 7 d. The body weight, renal index, serum urea nitrogen and creatinine were assessed, and histopathological changes in renal tissues were detected. The proliferation inhibition of HK-2 cells was determined by MTT assay after different concentration of CHN treatment. The morphological changes of apoptotic cells were observed by the Acridine orange fluorescent staining. Annexin V/PI double staining was utilized to detect the cell apoptosis produced by CHN. **Result:** Compared with normal control group, serum creatinine in positive control group increased significantly

**[收稿日期]** 20130528(013)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173650);浙江省中医药科研基金(2012ZA007)

**[第一作者]** 邢文敏, 在读硕士, 从事中药药效及毒理学研究, Tel:18042322455, E-mail: Xing-wenmin@hotmail.com

**[通讯作者]** \* 陆红, 硕士, 教授, 从事中药药效及毒理学研究, Tel:0571-86613603, E-mail: luhong03@hotmail.com

( $P < 0.05$ ). Compared with positive control group, renal index, serum creatinine and urea nitrogen concentrations in CHN  $2\ 000\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  group increased with significantly statistical difference ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, in this group exhibited cloudy swelling even necrosis in proximal convoluted tubules, some minerals deposition in some tubules and extension in section of tubules. CHN suppressed HK-2 cells growth and proliferation within the concentration ranging from  $0.9\text{--}3.5\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Fluorescence staining test manifestation series of cell shape changes of apoptosis such as nuclear chromatin condensation. AnnexinV/PI double staining analysis showed that CHN-induced cell apoptosis had significant difference compared with the positive group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** CHN may exert toxic actions on kidneys of mice which maybe the outcome of the CHN-induced HK-2 cells apoptosis.

**[Key words]** Chuanhuning injection; ICR mice; nephrotoxicity; HK-2 cell; apoptosis

肾脏是药物代谢与排泄的主要器官,以其独特的解剖结构和生理功能,成为许多药物的毒性靶器官。穿琥宁注射液(Chuanhuning injection, CHN)主要成分为穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐,临床上主要用于病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染的治疗,被誉为“中华抗生素”<sup>[1-2]</sup>。国家药品不良反应信息通报显示,穿琥宁注射液不良反应主要以过敏反应为主,但也出现了急性肾衰竭等肾损害性反应<sup>[3]</sup>。本研究采用 ICR(Institute of Cancer Research, ICR)小鼠和人近曲小管上皮细胞(human proximal tubular epithelial cell, HK-2 cell)对 CHN 肾毒性进行了初步研究,并探讨其可能的毒性机制,为临床合理用药提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** 穿琥宁注射液(CHN)(四川宜宾制药厂,批号 120419),临用前以 0.9% 氯化钠注射液配制相应浓度备用。硫酸庆大霉素注射液(浙江瑞新股份有限公司,批号 20120320),0.9% 氯化钠注射液(浙江莎普爱思制药有限公司,批号 100921-1),尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr)测定试剂盒(宁波赛克生化试剂公司产品,批号 20120609),DMEM/F12 培养液(加双抗,杭州昊天生物技术有限公司,批号 2012.12-2013.12),胎牛血清(FCS,杭州四季青,批号 20120220),MTT(Sigma 公司),二甲基亚砜(DMSO,分析纯,上海光铎科技有限公司,批号 20110521),吖啶橙(Molecular Probes, USA)。

**1.2 仪器** Universal320/320R 台式(常温/冷冻)离心机(德国, Hettich),BSA124S-CW 电子分析天平(德国,赛多利斯科学仪器有限公司),PK-S24 型恒温水浴锅(上海森信实验仪器有限公司),多功能酶标仪(美国, Thermo Scientific),石蜡切片机(德国, Leica),BX20 型荧光显微镜摄像机(日本, Olympus),HEPA CLASS100 型细胞  $\text{CO}_2$  培养箱

(Thermo, USA),Yh4-2000 荧光倒置显微镜(日本, Olympus),超低温冰箱(美国, Thermo),SW-CJ-1F 层流超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司),Model 680 流式细胞仪(美国, Bio-rad)。

**1.3 动物** ICR 小鼠 50 只,体重  $18\sim 22\ \text{g}$ ,购自浙江省实验动物中心,动物合格证号 SCXK(浙)2009-0033 号。动物饲养条件:温度  $18\sim 24\ ^\circ\text{C}$ ,湿度  $60\%\sim 80\%$ ,12 h/12 h 明暗交替,自来水置于水瓶中自由饮用,饲料来源于浙江省实验动物中心。

**1.4 细胞** 健康成年男子近端肾小管上皮细胞(HK-2 细胞),购自中国医学科学院细胞中心(来源于美国 ATCC)。

## 2 方法

**2.1 肾功能指标的检测和肾组织病理学的观察** 雄性 ICR 小鼠 50 只,随机分为对照组、庆大霉素  $200\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量组、CHN 150,1 000,2 000  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量组,每组 10 只,除庆大霉素腹腔注射外,其余均尾静脉推注,1 次/d,连续 7 d,给药体积为  $20\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,对照组给予等体积的生理盐水。末次给药后 1 h,股动脉采血,离心( $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 10 min),取血清,测定 BUN,SCr 含量。另取肾脏,计算肾脏系数:肾脏系数 = 肾脏质量(mg)/体重(g)。肾组织标本在中性福尔马林(pH 7.4)固定 12 h 后取材脱水,包埋,切片,脱蜡,水洗,染色,封片,镜下观察结果。

**2.2 细胞培养** HK-2 细胞用含 10% FCS,  $200\ \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  青霉素钠、 $200\ \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  硫酸链霉素钠 DMEM/F12(1:1)培养基,于  $37\ ^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  及饱和湿度的恒温培养箱中培养。每隔 2~3 d 换新鲜培养基 1 次,培养使细胞融合至 80% 以上,用含 0.15% 胰蛋白酶、0.02% EDTA 的消化液消化至细胞皱缩、变圆,弃胰酶,用完全培养基终止细胞消化,传代培养备用。

**2.3 细胞活力测定** 取对数生长期 HK-2 细胞,消

化计数,调整密度至  $2 \times 10^4/\text{mL}$  接种于 96 孔板内 ( $100 \mu\text{L}$ ),置于  $37^\circ\text{C}$   $5\% \text{CO}_2$  饱和湿度培养箱内培养至细胞融合度达  $70\% \sim 80\%$  时,弃旧培养液,加入不同浓度药液 ( $\text{CHN } 0.9, 1.8, 2.6, 3.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ),细胞对照加 DMEM/F12 完全培养基,  $100 \mu\text{L}/\text{孔}$ ,每组 4 个复孔,分别作用 8, 16, 24, 48 h 后,每孔加 MTT  $20 \mu\text{L}$  ( $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),继续培养 4 h,然后吸弃培养液,每孔加入  $150 \mu\text{L}$  DMSO,振荡 10 min 使结晶物充分溶解,  $490 \text{ nm}$  处测量各孔的吸光度 ( $A$ ),实验重复 3 次,计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (\text{给药组 } A - \text{空白组 } A) / (\text{对照组 } A - \text{空白组 } A) \times 100\%$$

**2.4 荧光染色法观察 HK-2 细胞形态学变化** 取对数生长期 HK-2 细胞,消化计数,调整密度至  $2 \times 10^4/\text{mL}$  接种于 6 孔板内 ( $2 \text{ mL}$ ),置于  $37^\circ\text{C}$   $5\% \text{CO}_2$  饱和湿度培养箱内培养至细胞融合度达  $70\% \sim 80\%$  时,弃旧培养液,加入不同浓度药液 ( $\text{CHN } 0.9, 1.8, 2.6, 3.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ),细胞对照加 DMEM/F12 完全培养基,作用 48 h 后用 D-Hanks 液冲洗,  $95\%$  乙醇溶液固定,取出后晾干,  $1\%$  的醋酸作用 30 s, PBS 冲洗,移入  $0.01\%$  吖啶橙染色液中染色 1 min  $\sim 5$  min, PBS 冲洗,移入  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{CaCl}_2$  中分色,甘油: PBS ( $1:1$ ) 封片,荧光倒置显微镜立即观察。

**2.5 Annexin V/PI 检测细胞凋亡** 收集不同组别

( $\text{CHN } 0, 0.9, 1.8, 2.6, 3.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的细胞,预冷的 PBS 洗涤 2 次,  $1\ 000 \times g$  离心 5 min,弃上清。加入  $1 \times$  Annexin-binding buffer 重悬细胞,调整细胞密度至  $1 \times 10^6/\text{mL}$ ,并使每个样本的体积为  $100 \mu\text{L}$ 。每个样本均先加入  $5 \mu\text{L}$  AnnexinV,再加  $1 \mu\text{L}$   $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的 PI 工作液,混匀。室温 ( $20 \sim 25^\circ\text{C}$ ) 避光孵育 15 min。然后分别加入  $400 \mu\text{L}$   $1 \times$  Annexin-binding buffer,轻轻混匀,置于冰上。采用流式细胞仪(激发波长  $488 \text{ nm}$ ,发射波长  $530 \text{ nm}$ )检测 HK-2 细胞凋亡率。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 15.0 软件进行单因素方差分析,数据表示为  $\bar{x} \pm s$ ,以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

### 3 结果

**3.1 对小鼠肾功能以及肾组织形态学的影响** 与空白对照组相比,庆大霉素阳性组体重下降,血清 BUN,Scr 肾功能指标异常升高。 $\text{CHN } 2\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  给药 7 d 后小鼠体重明显降低,肾重、肾脏系数显著增加,同时血清 BUN,Scr 异常升高,表明  $\text{CHN } 2\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  对小鼠肾脏及其功能产生明显不良影响; $\text{CHN } 150, 1\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  给药后小鼠上述指标与正常对照组相比,未见明显改变。见表 1。

表 1 CHN 对小鼠体重、肾脏系数、血清肌酐及尿素氮的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	体重/g	肾重/g	肾脏系数/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
空白对照	0	$23.6 \pm 1.2$	$0.40 \pm 0.03$	$16.8 \pm 1.2$	$132 \pm 19$	$12.9 \pm 1.6$
庆大霉素	200	$22.2 \pm 1.1^{1)}$	$0.37 \pm 0.05$	$16.9 \pm 2.2$	$146 \pm 27^{1)}$	$13.5 \pm 2.5$
CHN	2 000	$21.9 \pm 0.6^{1)}$	$0.44 \pm 0.06^{1)}$	$20.2 \pm 2.9^{1)}$	$198 \pm 46^{1)}$	$21.0 \pm 6.5^{1)}$
	1 000	$24.2 \pm 1.5$	$0.38 \pm 0.03$	$15.8 \pm 1.1$	$130 \pm 16$	$10.6 \pm 1.8$
	150	$23.8 \pm 1.0$	$0.38 \pm 0.03$	$15.8 \pm 1.0$	$120 \pm 10$	$9.9 \pm 1.8$

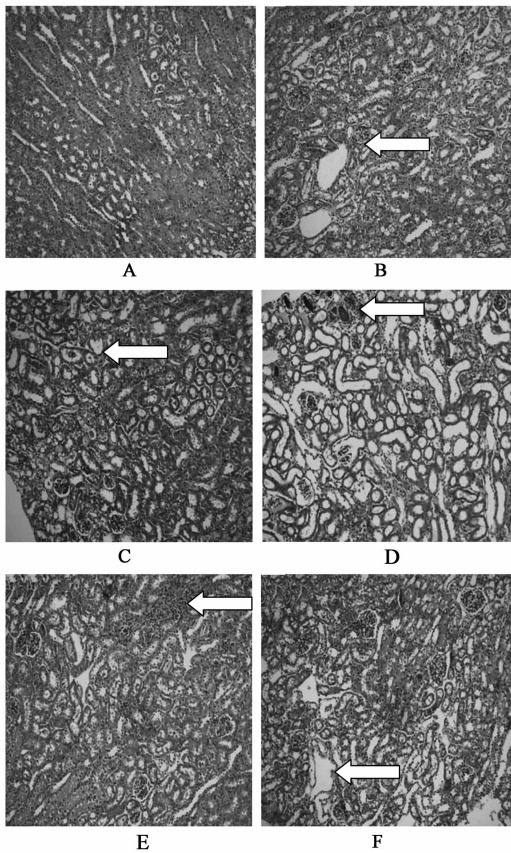
注:与空白对照组比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

组织病理学检查表明,空白对照组所有小鼠肾脏组织均未见异常,庆大霉素组,上皮细胞肿胀变性,少数小管扩张。但  $\text{CHN } 2\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组 4 例出现肾脏病变,多为肾节段性小管上皮细胞肿胀变性,肾皮质节段性小管扩张,小球数量减少,甚至节段性肾小管变性坏死,伴少量矿物质沉积,部分小管扩张; $\text{CHN } 1\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组有 3 例出现肾节段性小管上皮细胞肿胀变性,间质有少量炎症细胞局灶性浸润,病变程度明显较轻; $\text{CHN } 150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组仅有 1 例出现肾局灶性小管上皮细胞肿胀变性,少数小管扩张(图 1);上述指标改变提示 CHN 具有肾毒性,

且呈现一定的剂量效应关系。

**3.2 对 HK-2 细胞存活率的影响** 给予不同浓度的 CHN 作用于 HK-2 细胞 8, 16, 24, 48 h 后,随着药物浓度的升高,细胞存活率逐渐降低。与空白组相比,作用 48 h 后,  $0.9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  CHN 组细胞存活率为  $94.97\%$ ,有显著性差异 ( $P < 0.05$ );  $1.8, 2.6, 3.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  CHN 组细胞存活率分别逐渐降低至  $85.19\%, 75.40\%, 48.68\%$ ,且具有显著性差异 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),相较于 8, 16, 24 h 作用时间,细胞存活率下降更明显(表 2)。

**3.3 对 HK-2 细胞形态学的影响** 不同浓度的



A. 空白对照组; B. 庆大霉素 200 mg·kg<sup>-1</sup> 组; C, D. CHN 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> 组; E. CHN 1 000 mg·kg<sup>-1</sup> 组; F. CHN 150 mg·kg<sup>-1</sup> 组  
图 1 CHN 对小鼠肾组织病理变化的影响 (HE, ×100)

CHN 作用于 HK-2 细胞 48 h 后, 细胞数量逐渐减少。细胞形态如(图 2)所示, 空白对照组细胞形态规则, 细胞染色均匀; 而 CHN 组细胞呈现细胞形态不规则, 细胞皱缩, 变圆, 部分脱落, 部分细胞细胞核染上致密浓染的黄绿色等细胞凋亡现象; 3.5 mmol·L<sup>-1</sup> CHN 时, 细胞出现胞质浓缩, 细胞核碎裂等凋亡特征。

**3.4 CHN 对 HK-2 细胞凋亡率的影响** 以不同浓度 CHN 处理 HK-2 细胞 48 h 后, 流式细胞仪检测细胞凋亡率结果显示, 随着 CHN 浓度的升高, 各组细胞早期凋亡率逐渐增加, 较晚期凋亡率增加明显;

CHN 2.6 mmol·L<sup>-1</sup> 时细胞凋亡率为 19.91%, 3.5 mmol·L<sup>-1</sup> 时细胞凋亡率为 22.95% (表 2)。表明 CHN 作用后, 诱导 HK-2 细胞凋亡。

#### 4 讨论

穿心莲为爵床科植物穿心莲 [*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Nees] 的全草或叶, 主要成分为穿心莲内酯。由穿心莲内酯母核引入亲水基团制成水溶性衍生物注射液如穿琥宁、炎琥宁、喜炎平、莲必治临床广泛应用。这四种注射液的母核均为穿心莲系内酯, 只是引入亲水基团不同, 在临床均有肾毒性报道<sup>[4-6]</sup>, 但只有莲必治注射液肾毒性有动物实验研究报道<sup>[7-9]</sup>。CHN 是穿心莲内酯与琥珀酸酐脱水、酯化、成盐而形成的脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐, 其化学名称是 14-脱羟-11, 12-二脱氢穿心莲内酯-3, 19-二琥珀酸半酯单钾盐, 化学式是 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>KO<sub>10</sub>。本研究给予小鼠最低剂量为 150 mg·kg<sup>-1</sup>, 相当于临床等效剂量, 以考察临床剂量是否对小鼠产生肾毒性作用, 而最高剂量为 2 000 mg·kg<sup>-1</sup>, 相当于临床等效剂量的 13 倍。研究结果显示, CHN 1 000, 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组可使小鼠体重明显降低, 肾脏系数明显增大, Cr, BUN 肾功能指标异常升高, 肾小管上皮细胞出现肿胀、变性甚至坏死, 肾间质有炎性细胞浸润; 表明 CHN 对小鼠肾脏具有明显毒性。CHN 150, 1 000 mg·kg<sup>-1</sup> 组与庆大霉素阳性对照组相比, 肾脏系数有所变化, 但无统计学差异, 这可能是由于庆大霉素本身的抗菌、抗炎作用<sup>[10]</sup> 对其引起的肾毒性具有一定的修复功能所致。至于 CHN 剂量在 1 000 ~ 2 000 mg·kg<sup>-1</sup> 是否对小鼠肾脏具有肾毒性, 本实验并未观察, 尚需进一步研究。

近年来, 有关穿心莲内酯系列衍生物诱导细胞凋亡的研究多集中在其抗肿瘤作用方面<sup>[11-13]</sup>, 而对于其致肾毒性肾细胞损伤机制却鲜有报道。本研究采用 HK-2 细胞模型首次发现 CHN 可以抑制细胞增殖, 并且荧光染色发现细胞出现胞质浓缩, 细胞核

表 2 不同浓度 CHN 对 HK-2 存活率及凋亡率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mmol·L <sup>-1</sup>	细胞存活率				细胞凋亡率
		8 h	16 h	24 h	48 h	
空白	-	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	6.51
CHN	0.9	97.19 ± 2.174 <sup>1)</sup>	96.71 ± 2.411 <sup>1)</sup>	95.25 ± 6.243 <sup>1)</sup>	94.97 ± 10.41	8.75
	1.8	89.85 ± 2.340 <sup>2)</sup>	86.08 ± 1.169 <sup>2)</sup>	85.52 ± 1.884 <sup>2)</sup>	85.19 ± 2.026 <sup>2)</sup>	13.29 <sup>1)</sup>
	2.6	80.99 ± 4.592 <sup>2)</sup>	76.96 ± 1.432 <sup>2)</sup>	75.57 ± 3.346 <sup>2)</sup>	75.40 ± 1.588 <sup>2)</sup>	19.91 <sup>1)</sup>
	3.5	77.54 ± 3.261 <sup>2)</sup>	71.90 ± 1.169 <sup>2)</sup>	71.49 ± 1.652 <sup>2)</sup>	48.68 ± 1.497 <sup>2)</sup>	22.95 <sup>1)</sup>

注: 与空白组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01。

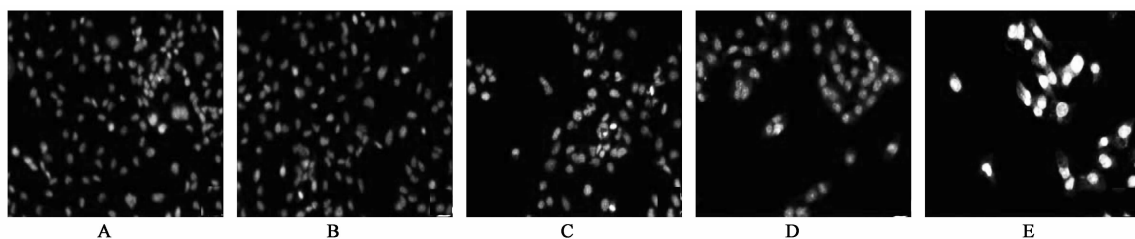
A. 空白组;B,C,D,E. 依次为 0.9,1.8,2.6,3.5 mmol·L<sup>-1</sup> CHN

图2 不同浓度 CHN 作用 48 h 后对 HK-2 细胞形态的影响(AO 染色, ×200)

碎裂等典型凋亡特征,这与 Kim 等采用穿心莲内酯琥珀酸半酯研究结果一致<sup>[14]</sup>,说明 CHN 可能是通过降低细胞存活率,诱导细胞凋亡引起肾脏毒性。但是,其诱导细胞凋亡的具体机制有待进一步研究。

穿琥宁注射液是二萜类内酯化合物,分子结构中有共轭键,在酸性条件下不稳定,容易产生沉淀<sup>[15]</sup>,与硫酸阿米卡星、奈替米星、硫酸西索米星、硫酸妥布霉素等氨基糖苷类药物和红霉素、丁胺卡那霉素等抗生素配伍后有沉淀生成,在较高浓度时易对肾脏产生毒性作用<sup>[16-19]</sup>。国外研究发现,给予小鼠穿琥宁所用辅料琥珀酸酐 2 周后,小鼠部分出现死亡,琥珀酸酐可诱发机体突变和代谢活化作用,引起染色体转换变异<sup>[20-21]</sup>。因此,CHN 引起肾毒性的原因可能受其联合用药、辅料成分等因素的干扰,详细机制有待更深层次的研究。

#### [参考文献]

[1] 沈萍,穆静,韩继平,等. 穿琥宁注射液致过敏性休克 59 例文献分析[J]. 中国药业,2012,21(6):63.

[2] 魏崇武,王智民,仝燕,等. 穿琥宁凝胶直肠给药的药代动力学及生物利用度研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(4):47.

[3] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第 23 期)[EB/OL]. [2009-09-01] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/41077.html>.

[4] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第 8 期)[EB/OL]. [2005-04-12] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/11280.html>

[5] 何心. 穿琥宁注射液致严重血尿 1 例[J]. 实用医学杂志,2008,24(17):2992.

[6] 王宏敏,杜文民,王晓瑜,等. 70 例莲必治注射液不良反应/事件报告分析[J]. 中国临床药理学杂志,2007,16(4):252.

[7] Lu Hong, Zhang Xin-yue, Zhou Yan-quan, et al. Proteomic alterations in mouse kidney induced by andrographolide sodium bisulfite [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2011, 32:888.

[8] 陆红,张信岳,周彦荃,等. 亚硫酸氢钠穿心莲内酯对小鼠和家兔的肾毒性作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2010,24(3):223.

[9] 胡中慧,吴纯启,王全军,等. 2 种莲必治注射液对大鼠的毒性作用[J]. 药物不良反应杂志,2010,12(1):10.

[10] 郭启花. 抗菌药的不良反应及防治[J]. 医学信息,2013,26(4):410.

[11] 亓翠玲,王丽京,周鑫磊. 穿心莲内酯抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志,2007,32(20):2095.

[12] 戴桂馥,赵进,王庆端,等. 穿心莲内酯诱导人食管癌 Ec9706 细胞凋亡机制研究[J]. 中国药理学通报,2009,25(2):173.

[13] 覃华,张琰,王茹. 穿心莲内酯抑制人结肠癌 SW1116 细胞增殖及诱导细胞凋亡作用的研究[J]. 现代生物医学进展,2010,10(10):1848.

[14] Kim Tan Guak, Hwi Kim Kah, Hung Cheah Swee. Morphological and biochemical changes of andrographolide-induced cell death in human prostatic adenocarcinoma PC-3 cells [J]. In Vivo, 2005, 19(3):551.

[15] 吴银萍,王建刚. 穿琥宁注射剂与常用注射剂的配伍稳定性[J]. 中国药师,2004,7(3):201.

[16] 王馨,李晶. 穿琥宁与奈替米星注射液存在配伍禁忌 5 例分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(24):3167.

[17] 李志亨,路新华,龙晓英,等. 穿心莲总内酯的研究进展[J]. 时珍国医国药,2012,23(11):2854.

[18] 纪敏芳,王国华. 穿琥宁与红霉素和丁胺卡那霉素注射液的配伍禁忌[J]. 华北煤炭医学院学报,2001,3(5):597.

[19] Ieremia Jessica, Blau C Anthony. Limitations of a mouse model of sickle cell anemia [J]. Blood Cells Mol Dis, 2002, 28(2):146.

[20] GS Jiménez-Aranda, G Flore-Sandoval, J Gómez-Vera, et al. Prevalence of chronic urticaria following the ingestion of food additives in a third tier hospital [J]. Can Metall Q, 1996, 43(6):152.

[21] Thamlikitkul V, Dechati wongse T, Theerapong S. Efficacy of Andrographis paniculata Nees for pharyngotonsillitis in adults [J]. J Med Assoc Thai, 1991, 74(10):437.

[责任编辑 聂淑琴]