

· 毒理 ·

白蔹、乌头合用对小鼠心、肝、肾功能及病理形态的影响

张寒*, 贾敏

(西安医学院, 西安 710021)

[摘要] **目的:**观察十八反药物白蔹反乌头应用时对小鼠的毒性作用。**方法:**连续 14 d 给予小鼠乌头、白蔹、乌头-白蔹水煎剂,末次给药后 30 min 取小鼠血液并分离血清,测定血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、乳酸脱氢酶(LDH);处死后进行尸检,取心、肝、肾测定脏器系数并做病理检查。**结果:**血液生化指标检查结果表明,单用乌头组 ALT,AST 值升高($P < 0.05$);单用白蔹组 AST 升高($P < 0.05$);两药合用组 ALT,AST,LDH 均升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);其余各组各项生化指标的变化均在正常值范围内波动。脏器系数检查结果表明:单用乌头组肝脏系数增加($P < 0.05$),两药合用组肝、肾脏器系数均增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。尸检及病理组织学检查结果表明:两药合用组小鼠肝、肾可见明显改变。**结论:**十八反药物乌头与白蔹合用对小鼠毒性增强。

[关键词] 十八反; 乌头; 白蔹; 毒性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0283-03

Influence of the Joint Medication of *Ampelopsis japonica* Root and *Aconitum carmichaelii* Root on the Function and Pathological Morphology of the Heart, Liver and Kidney in Rats

ZHANG Han*, JIA Min

(Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influence of the joint medication of *Ampelopsis japonica* root and *Aconitum carmichaelii* root on the function and pathological morphology of the heart, liver and kidney in rats. **Method:** Rats were administrated with water decoction of *A. japonica* and *A. carmichaelii* for successive 14 days. At thirty minutes after the last administration, the serum levels of total serum protein (TP), albumin (Alb), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and lactate dehydrogenase (LDH) were measured. Autopsy was conducted after the death of the rats and the heart, liver, kidney were harvested for pathological examination. The index of viscera was calculated. **Result:** The level of ALT and AST ($P < 0.05$) was increased in the *A. japonica* group; the level of AST ($P < 0.05$) was increased in the aconitum group. When treated with *A. japonica* and *A. carmichaelii* jointly, the level of ALT, AST and LDH ($P < 0.01$ or $P < 0.05$) all increased. The examination of organ index showed that the liver index increased ($P < 0.05$) in *A. japonica* group and all the indexes ($P < 0.01$ or $P < 0.05$) of liver and kidney increased when *A. japonica* and aconitum *A. carmichaelii* were administrated jointly. Autopsy and histopathological examination indicated that the liver and kidney of the rats changed significantly when *A. japonica* and *A. carmichaelii* were administrated jointly. **Conclusion:** The toxicity of the joint medication of *A. carmichaelii japonica* and *A. carmichaelii* in rats would be strengthened.

[Key words] eighteen incompatible medicaments; *Aconitum carmichaelii*; *Ampelopsis japonica*. ; toxicity

[收稿日期] 20111221(017)

[基金项目] 西安医学院基金项目(2009FZ12)

[通讯作者] *张寒, 讲师, Tel: 15319430255, E-mail: zhanghan11nini@163.com

十八反是中药药性理论的重要组成部分,是中药七情“相反”这一配伍的具体体现。白芍配乌头即为十八反中的相反药对。目前关于乌头与白芍配伍应用的研究报道,多集中在乌头中毒性成分的物质基础——双酯型生物碱在两药配伍前后的含量变化^[1]和体内代谢乌头碱的肝细胞色素酶 P450 的活性抑制方面^[2-3]。而关于乌头、白芍配伍应用后的药理及病理作用的研究却鲜见报道。为探讨两药配伍后对实验动物的生理及病理方面的影响,本文采用给实验小鼠灌服单味药及配伍药的方法,观察其对小鼠心、肝、肾脏功能及病理形态的影响。

1 材料

1.1 动物 SPF 级昆明种小鼠,雌雄各半,18 ~ 22 g 由第四军医大学动物中心提供,合格证号 SCXK (陕) 2008-002。

1.2 药品和试剂 白芍、乌头购自西安市万寿路药材市场,经鉴定白芍为葡萄科白芍 *Ampelopsis japonica* (Thunb.) Makino 的干燥块根,乌头为毛茛科乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的干燥母根。白芍、乌头、白芍-乌头(1:1)水煎液,由西安医学院药学院天然药物研究室提供,批号 20100517。含生药(下同)1 g·mL⁻¹,临用前用蒸馏水配成所需浓度;总蛋白(TP)、血清白蛋白(Alb)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒(均由陕西省肿瘤医院提供)。其他试剂均为分析纯。

1.3 仪器 日立 7020 自动分析仪;台式高速离心机(上海安亭科学仪器厂产品),JNA 型精密扭力天平(上海第二天平仪器厂),IX71 相差显微镜(Olympus 公司产品)。

2 方法

2.1 乌头与白芍对小鼠血液生化指标的影响 小鼠 40 只,雌雄各半,18 ~ 22 g,随机分为 4 组:①正常对照组:给予等容积的蒸馏水;②乌头组:1 g·kg⁻¹;③白芍组:1 g·kg⁻¹;④乌头 + 白芍(1:1)组:1 g·kg⁻¹。给药容积均为 20 mL·kg⁻¹。连续给药 14 d,末次给药 30 min 后,于小鼠眶后静脉丛取血,1 500 r·min⁻¹离心取血清,全自动生化分析仪检测 TP, Alb, ALT, AST, BUN, Cr, LDH。

2.2 病理检查 处死小鼠前称其体重,处死后迅速解剖,取出心、肝、肾主要脏器,并立即称取脏器的质量,计算脏器系数 g·(100 g)⁻¹。4% 多聚甲醛固定,经常规取材,脱水,石蜡包埋,制片,HE 染色后进行光镜检查。

3 结果

3.1 对小鼠血液生化指标的影响 乌头组小鼠肝功指标(ALT, AST)升高;白芍组小鼠 AST 升高;乌头 + 白芍组小鼠肝功指标(ALT, AST, TP), 心肌酶谱(LDH), 肾功指标(BUN)均升高,与正常对照组比较有明显差异(P < 0.05, P < 0.01)。说明两药合用对小鼠的肝功和肾功有明显的影。见表 1。

表 1 乌头与白芍单用与合用对小鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | ALT /U·L ⁻¹ | AST /U·L ⁻¹ | BUN /mmol·L ⁻¹ | Cr /μmol·L ⁻¹ | Alb /g·L ⁻¹ | TP /g·L ⁻¹ | LDH /U·L ⁻¹ |
|------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 正常对照 | - | 40.47 ± 9.53 | 70.39 ± 9.32 | 6.25 ± 0.79 | 34.33 ± 5.28 | 34.51 ± 1.56 | 57.21 ± 3.36 | 1279.4 ± 156.0 |
| 乌头 | 1 | 52.79 ± 14.41 ¹⁾ | 88.48 ± 17.98 ¹⁾ | 6.18 ± 1.26 | 33.23 ± 5.34 | 34.58 ± 1.12 | 57.08 ± 2.45 | 1266.2 ± 167.8 |
| 白芍 | 1 | 48.17 ± 10.86 | 83.68 ± 14.68 ¹⁾ | 6.62 ± 0.84 | 31.80 ± 4.48 | 35.26 ± 1.21 | 59.61 ± 1.95 | 1299.8 ± 212.7 |
| 乌头-白芍(1:1) | 1 | 57.04 ± 17.66 ¹⁾ | 98.05 ± 13.39 ²⁾ | 6.43 ± 0.69 ¹⁾ | 32.04 ± 7.92 | 35.41 ± 1.51 | 59.78 ± 3.56 ¹⁾ | 1467.1 ± 226.8 ¹⁾ |

注:与正常对照组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01。

3.2 对小鼠心、肝、肾脏器系数的影响 乌头组小鼠肝脏脏器系数增加;乌头 + 白芍组小鼠肝、肾脏器系数均有增加,与正常对照组比较有明显差异(P < 0.05, P < 0.01)。说明乌头白芍合用后小鼠肝、肾脏可能出现充血、水肿或增生肥大。见表 2。

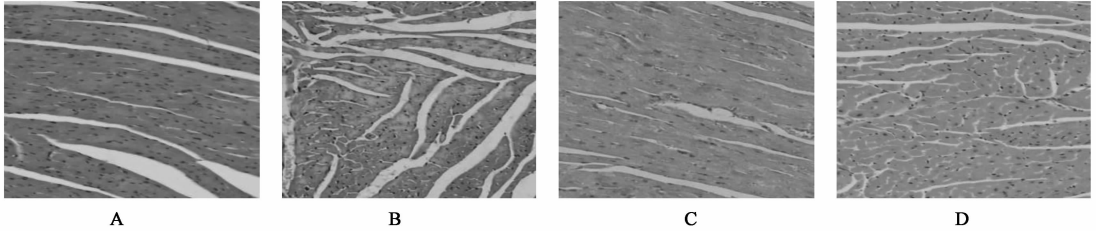
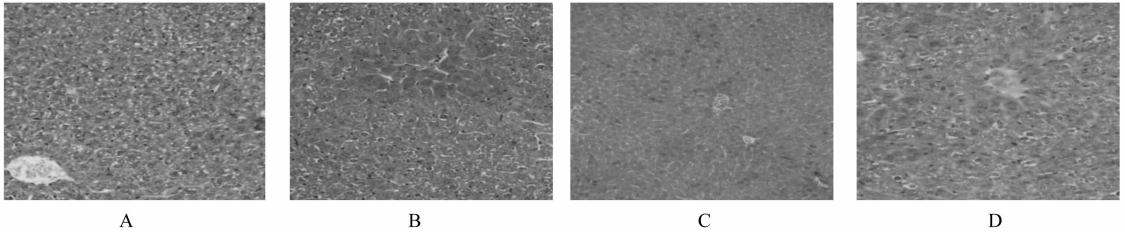
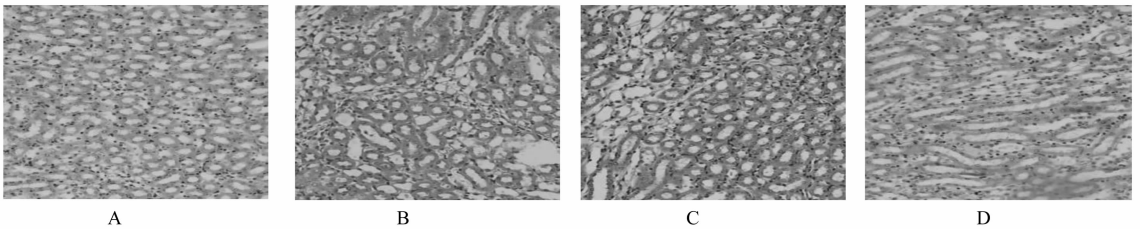
3.3 对小鼠心、肝、肾病理组织学的影响 肉眼观察:各组经肉眼观察发现,除乌头 + 白芍组小鼠肝脏出现充血,其他各组心、肝、肾脏均未见异常。

病理组织学检查①心脏:各组小鼠心肌细胞横纹清晰,核居中,间质未见血管扩张及炎细胞浸润,

心外膜、心内膜无异常(见图 1);②肝脏:正常对照组和白芍组小鼠肝细胞排列呈索状,未见明显变性坏死;乌头组小鼠肝细胞轻度水肿,纤维间隔增宽;白芍 + 乌头组小鼠可见肝细胞水肿,纤维间隔增宽,汇管区及纤维间隔中偶有少量炎细胞浸润(见图 2);③肾脏:正常对照组、乌头组和白芍组小鼠肾小球细胞未见增多,毛细血管管腔无扩张,肾小管上皮细胞无明显变性、坏死、未见管型,肾间质内无明显充血、水肿及炎细胞浸润;乌头 + 白芍组小鼠肾间质内可见轻度水肿,系膜区增宽(见图 3)。

表2 乌头与白蔹单用与合用对小鼠心、肝、肾脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) $g \cdot (100 g)^{-1}$

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | 心 | 肝 | 肾 |
|------------|-----------------------|-------------------|------------------------|------------------------|
| 正常对照 | - | 0.548 ± 0.049 | 5.129 ± 0.474 | 1.028 ± 0.133 |
| 乌头 | 1 | 0.561 ± 0.040 | $5.720 \pm 0.821^{1)}$ | 1.050 ± 0.201 |
| 白蔹 | 1 | 0.535 ± 0.057 | 5.391 ± 0.471 | 1.014 ± 0.251 |
| 乌头+白蔹(1:1) | 1 | 0.593 ± 0.074 | $5.878 \pm 0.541^{2)}$ | $1.259 \pm 0.278^{1)}$ |

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。A. 对照组; B. 乌头 $1.0 g \cdot kg^{-1}$ 组; C. 白蔹 $1.0 g \cdot kg^{-1}$ 组; D. 乌头-白蔹 $1.0 g \cdot kg^{-1}$ 组(图2~3同)图1 乌头与白蔹单用与合用对小鼠心肌组织病理学的影响(HE, $\times 400$)图2 乌头与白蔹单用与合用对小鼠肝组织病理学的影响(HE, $\times 400$)图3 乌头与白蔹单用与合用对小鼠肾组织病理学的影响(HE, $\times 400$)

3 讨论

从研究结果来看,单味乌头对小鼠的肝功指标(ALT, AST)有一定影响。白蔹与乌头伍用后,肝功指标(ALT, AST, TP)、肾功指标(BUN)均有升高,且肝、肾脏脏系数增加明显。虽然心肌酶谱中的乳酸脱氢酶(LDH)数值升高,但心脏脏系数增加不明显。病理切片观察也表明,白蔹与乌头伍用后,对小鼠心脏未见明显损害,但对肝脏、肾脏组织却有不同程度的损害。提示乌头本身有毒副作用,但配伍白蔹后可使其对肝肾的损害加重,表明乌头与白蔹之间存在配伍禁忌,为十八反中的相反药对-乌头类中药与白蔹在临床应用方面提供一定的科学数据。

[参考文献]

- [1] 刘文龙,宋凤瑞,刘志强,等;川乌与半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白芨配伍禁忌的化学研究[J]. 化学学报, 2010, 68(9): 889.
- [2] 石苏英,金科涛,王宇光,等;白蔹配伍乌头对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用[J]. 医药导报 2007, 26(9): 975.
- [3] 肖成荣,陈鹏,王宇光,等;半蒺贝蔹及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 酶含量的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 311.

[责任编辑 聂淑琴]