

乳香没药对大鼠肝脏毒性的比较研究

周昆^{1*}, 谈英², 柳占彪¹, 张跃飞², 胡利民¹, 高秀梅¹

(1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193;

2. 三九医药股份有限公司研发事业部, 广东 深圳 518029)

[摘要] 目的: 比较乳香和没药对大鼠的肝脏毒性。方法: 48 只 Wistar 大鼠随机分为 4 组, 分别为对照组、乳香没药(1:1)组、乳香组、没药组, 各给药组剂量均为 $2.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 ig 12 周。禁食 12 h 后水合氯醛麻醉动物, 取血检测血清生化指标, 并解剖称取肝脏湿重计算肝脏系数, 并测定肝组织中 MDA 含量, 光镜下对肝脏进行病理组织学检查。结果: 乳香没药组和乳香组大鼠的血清总胆固醇(TC)和肝组织中丙二醛(MDA)明显高于对照组($P < 0.05$)。给药组大鼠肝系数均明显升高($P < 0.01$), 肝系数乳香组 > 乳香没药组 > 没药组。肝脏病理组织学检查表明, 乳香组 2 只大鼠肝脏中度脂肪变性, 而乳香没药组和没药组则未见明显异常。结论: 乳香对大鼠的肝脏毒性强于没药。

[关键词] 乳香; 没药; 肝毒性

[中图分类号] R 285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)06-0221-03

Comparative Study on Hepatotoxicity of Olibanum and Myrrha in Rats

ZHOU Kun^{1*}, TAN Ying², LIU Zhan-biao¹, ZHANG Yue-fei², HU Li-min¹, GAO Xiu-mei¹

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Key Laboratory of Chinese

Medicine Pharmacology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. R&D Department of Sanjiu Medical & Pharmaceutical CO. LTD., Shenzhen 518029, China)

[Abstract] **Objective:** To compare hepatotoxicity of Olibanum and Myrrha. **Method:** 48 Wistar rats were divided into four groups by random. 3 groups were intragastrically treated with Olibanum + Myrrha, Olibanum, Myrrha that doses were all $2.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ once a day for 12 weeks and the control group with water. The animals were anesthesia by chloral hydrate after fasting for 12 hours and serum biochemical indices were determined. Liver was weighted and liver coefficient was calculated, and MDA in liver tissue was determined. Histopathological examination for the liver was also performed with lightmicroscope. **Result:** TC in serum and MDA in liver tissue of the animals with Olibanum + Myrrha and Olibanum increased significantly compared with animals of control group. The liver coefficients of all groups administrated were significantly higher than that of control group, which was Olibanum > Olibanum + Myrrha > Myrrha. Histopathologic examination showed that 2 rats of the Olibanum group had fatty degeneration in liver but the animals of other groups didn't. **Conclusion:** Hepatotoxicity of Olibanum was higher than Myrrha in rats.

[Key words] Olibanum; Myrrha; hepatotoxicity

乳香为橄榄科小乔木乳香树 *Boswellia carterii*

Birdw. 及同属植物皮部渗出的树脂, 没药为橄榄科灌木或乔木没药树 *Commiphora myrrha* Engl. 或其他同属植物皮部渗出的油胶树脂, 两者均有活血止痛的功效, 常作为对药使用。笔者在研究中发现 0.70 g/kg 的乳香没药混合物(1:1)对 Beagle 犬有明显肝毒性^[1], 为了继续分析乳香和没药的肝毒性是否有

[收稿日期] 20100302(006)

[通讯作者] * 周昆, 助理研究员, 从事中药的毒性机制、减毒技术研究和新药研发, Tel: (022) 23051076, E-mail: z. k. ken. @ 263. net

差别,进行了两者对大鼠肝毒性比较研究。

1 材料和方法

1.1 受试药 乳香没药混合物(1:1)、乳香、没药,均为生药粉,批号 071212,均由三九医药股份有限公司提供。

1.2 动物 Wistar 大鼠,购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场,合格证号 SCXK(京)2005-0013,所用饲料为全价颗粒饲料,天津市华荣实验动物科技有限公司生产,饲养于天津中医药大学实验动物中心。

1.3 试剂和仪器 门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(批号 080381),丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(批号 070721),碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(批号 080291),总胆红素(TBIL)试剂盒(批号 070301),总胆固醇(TC)试剂盒(批号 080561),总甘油三脂(TG)试剂盒(批号 082411),总蛋白(TP)试剂盒(批号 080681),白蛋白(ALB)试剂盒(批号 080741);以上试剂均由中生北控生物科技股份有限公司生产;丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20080301),南京建成生物工程研究所。JJ2000 精密电子天平(常熟双杰测试仪器厂);AE200S 电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);Micro95 半自动生化仪(荷兰威图科学公司);WH-71 电热恒温干燥箱(天津泰斯特仪器有限公司);离心机 LDZ5-2 型(北京医用离

心机厂);BMJ-1 组织包埋机(天津航空机电公司);RM2135 轮转式组织切片机(德国 Leica);OlympusBX41 生物显微镜(日本电子)。

1.4 方法 Wistar 大鼠 48 只,雌雄各半,体重 100~120 g。按体重性别随机分为 4 组,每组 12 只,对照组、乳香没药组、乳香组、没药组,各给药组剂量均为 2.1 g/kg,按 1 mL/100 g 体重灌胃给药,每日 1 次,连续灌胃给药 12 周,对照组给予等体积的蒸馏水。给药期间,每周称重 1 次,按体重调整给药量。给药 12 周,用 10% 水合氯醛按 0.3 mL·kg⁻¹ 体重腹腔注射麻醉,腹主动脉取血,测定血清中 AST、ALT、ALP、TBIL、TC、TG、TP、ALB。解剖称取肝脏湿重并计算肝脏系数(肝脏系数 = 肝脏湿重/体重 × 100%)。取肝脏组织 0.3 g 用生理盐水制成 10% 的肝组织匀浆,测定 MDA。取相同位置肝叶用 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片、HE 染色,光镜下进行病理组织学检查。

1.5 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件处理,组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 乳香没药对大鼠血清生化指标的影响 乳香没药组和乳香组大鼠的血清 TC 明显高于对照组($P < 0.01$);没药组无明显影响。其他指标虽然数值上有所差别,但均无统计学意义(见表 1)。

表 1 乳香没药对大鼠血清生化指标的影响 $\bar{x} \pm s$

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	<i>n</i>	AST/ U·L ⁻¹	ALT/ U·L ⁻¹	ALP/ U·L ⁻¹	TBIL/ μmol·L ⁻¹	TC/ μmol·L ⁻¹	TG/ μmol·L ⁻¹	TP/ g·L ⁻¹	ALB/ g·L ⁻¹
对照	-	11	106.0 ± 40.8	46.2 ± 44.0	65.7 ± 33.7	5.9 ± 2.2	2.2 ± 0.6	1.5 ± 0.8	77.1 ± 21.0	54.8 ± 7.5
乳香没药	2.10	11	100.4 ± 31.4	38.1 ± 10.4	48.6 ± 27.9	7.4 ± 3.6	3.1 ± 0.8 ¹⁾	1.0 ± 0.5	87.1 ± 11.4	52.2 ± 9.0
乳香	2.10	12	82.2 ± 23.0	41.1 ± 14.5	79.4 ± 49.5	6.1 ± 2.9	3.0 ± 0.5 ¹⁾	1.3 ± 0.4	86.3 ± 22.7	57.8 ± 8.2
没药	2.10	11	101.3 ± 42.0	40.4 ± 15.7	64.8 ± 51.3	5.3 ± 2.2	2.5 ± 0.5	0.9 ± 0.3	88.2 ± 36.5	52.4 ± 10.4

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$;乳香没药组和没药组给药期间各死亡 1 只,对照组有 1 只动物麻醉后死亡,未能取血。

2.2 乳香没药对大鼠肝脏系数的影响 在体重没有显著差异的情况下,乳香没药组、乳香组和没药组大鼠肝脏均有增大,但只有乳香组与对照组比较有

显著性差异。各给药组肝脏系数均明显升高($P < 0.01$),总体比较,肝脏系数乳香组 > 乳香没药组 > 没药组(见表 2)。

表 2 乳香没药对大鼠肝脏系数的影响 $\bar{x} \pm s$

组别	剂量/g·kg ⁻¹	<i>n</i>	体重/g	肝脏重量/g	肝脏系数/%
对照	-	12	333.9 ± 81.5	9.405 2 ± 2.751 2	2.806 5 ± 0.418 8
乳香没药	2.10	11	322.4 ± 81.1	11.698 9 ± 2.573 5	3.660 3 ± 0.231 6 ²⁾
乳香	2.10	12	330.9 ± 76.4	13.219 7 ± 2.860 5 ¹⁾	4.018 3 ± 0.326 1 ²⁾
没药	2.10	11	333.4 ± 63.4	11.135 7 ± 2.307 5	3.342 5 ± 0.294 4 ^{1,3,4)}

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.001$;与乳香没药组比较,³⁾ $P < 0.01$;与乳香组比较,⁴⁾ $P < 0.001$ 。

2.3 乳香没药对大鼠肝脏氧化的影响 与对照组比较,乳香没药组和乳香组大鼠肝脏中 MDA 显著升高,而没药组正常(表 3)。

表 3 乳香没药对大鼠肝组织中 MDA 的影响

组别	剂量/ g · kg ⁻¹	n	MDA/ nmol · mg ⁻¹
对照	-	12	1.44 ± 0.41
乳香没药	2.10	11	2.07 ± 0.81 ¹⁾
乳香	2.10	12	1.88 ± 0.39 ¹⁾
没药	2.10	11	1.32 ± 0.45

注:与对照组比较,¹⁾P < 0.01。

2.4 病理组织学检查 乳香组有 2 只大鼠肝小叶边缘区局部出现中度脂肪变性,对照组、没药组以及乳香没药组均未见脂肪变性(图 1~6)。

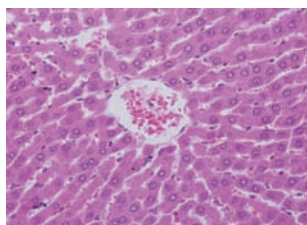


图 1 对照组(HE 染色, ×400)
正常大鼠肝脏,中央静脉及肝细胞索

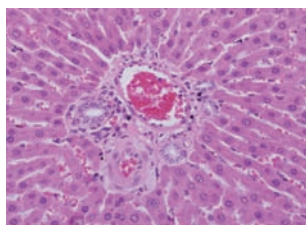


图 2 对照组(HE 染色, ×400)
正常大鼠肝脏,汇管区静脉、动脉及胆管

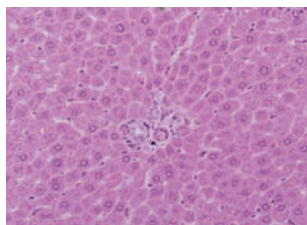


图 3 乳香没药组(HE 染色, ×400)
大鼠肝脏汇管区正常动脉、静脉和胆管,未见脂肪变性

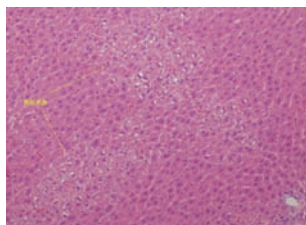


图 4 乳香组(HE 染色, ×200)
大鼠肝脏小叶边缘区脂肪变性

3 讨论

实验表明,乳香没药混合物(1:1)口服可导致 Beagle 犬血清 TC、ALP 升高,肝脏胆汁淤积^[1],而大鼠虽然 TC 显著升高,但 ALP 无明显升高,肝脏病理改变以脂肪变性为主而无胆汁淤积。虽然一直以来乳香没药未见严重的临床毒害报道,这可能与药典

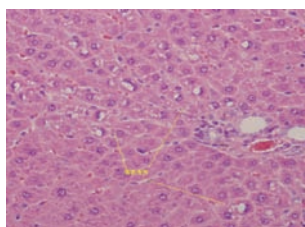


图 5 乳香组(HE 染色, ×400)

大鼠肝脏脂肪变性,细胞内出现空泡,有的把核挤成半月状

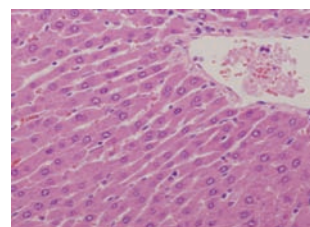


图 6 没药组(HE 染色, ×400)

大鼠正常肝脏,中央静脉及肝细胞索,未见脂肪变性

所载药方中乳香没药多为外用有关,但在临床医师的处方中以乳香没药作为活血化瘀药内服的就很多了,其中也有用药时间达 1 个月的^[2],所以关注乳香没药的肝毒性还是很有必要的。

犬和大鼠的试验均表明乳香没药混合物(1:1)可以导致血清 TC 升高,此次试验中乳香组大鼠血清 TC 显著升高而没药组正常,说明导致动物血清 TC 升高的应是乳香。有文献^[3]报道没药有降低血中 TC 的作用,但在实验中并没能观察到。是不是没药仅在高血脂症情况下有明显降低 TC 作用,而对正常动物没有显著影响,还需要进一步的求证。

乳香没药混合物(1:1)、乳香和没药在 2.10 g · kg⁻¹的剂量下均可导致大鼠肝系数显著升高,表现为乳香组 > 乳香没药组 > 没药组,其升高程度与其中乳香含量正相关;含乳香的组肝组织中 MDA 水平升高,而没药组肝组织中 MDA 水平正常;且乳香组有 2 只大鼠肝脏出现中度脂肪变性,而含乳香量较低的乳香没药组和没药组则没有。结果表明乳香的肝毒性明显强于没药。

[参考文献]

[1] 周昆,代志,柳占彪,等. 壮骨关节丸中肝毒性药材的筛选研究[J]. 中国药物警戒,2009,6(11):641.

[2] 符雷,赵国东. 腰脊劳损汤治疗腰肌劳损 300 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(3):93.

[3] 洪允祥,鲍军,夏舜英,等. 没药治疗高血脂症临床观察[J]. 中医杂志,1988(6):36.

[责任编辑 邹晓翠]