

京尼平苷对 SD 大鼠, Wistar 大鼠与 ICR 小鼠肝毒性的比较研究

李德凤, 成 龙, 吴宏伟, 宗桂珍, 张 毅, 杨洪军*
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 比较京尼平苷对不同种系、不同月龄大鼠, 小鼠的肝毒性差异。方法: 不同月龄的 SD, Wistar 大鼠, ICR 小鼠灌胃给药 3 d 后, 观察动物外观及体重的变化; 称肝重量并计算其脏器指数; 测定动物血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性及总胆红素(TBIL)的含量。结果: 大鼠: 280 mg/kg 的京尼平苷可导致各组的肝重量增加, 脏器指数增大, ALT、AST 活性增高, TBIL 含量增加, 与各自空白对照组比较具有显著差异。小鼠: 560 mg/kg 的京尼平苷未表现出明显肝毒性, 1 860 mg/kg 京尼平苷导致 ALT 活性增高, TBIL 含量增加。结论: 京尼平苷对不同月龄、不同系(SD 和 Wistar 系)大鼠在肝毒性上未表现出显著差异; 小鼠未表现出明显肝毒性。

[关键词] 栀子; 京尼平苷; 肝毒性; 大鼠; 小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)04-0031-03

Comparative Study of Hepatotoxicity Induced by Geniposide in SD Rat, Wistar Rat and ICR Mouse

Li Defeng, CHENG Long, WU Hong-wei, ZONG Gui-zhen, ZHANG Yi, YANG Hong-jun*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the hepatotoxicity induced by geniposide SD rat, wistar rat and ICR mouse of different age. **Methods:** SD rats Wistar rats and ICR mice were given geniposide intragastrically for 3 days, and then changes in appearance and body weight were observed; weight of livers was measured and the organ index was calculated; activities of serum ALT, AST and level of TBIL were determined. **Results:** Rats: The dosages of geniposide in 280 mg/kg could result in increasing livers weight, organ index, activities of ALT, AST and level of TBIL in serum. Mouse: The dosages of geniposide in 560 mg/kg did not induce obvious hepatotoxicity, the dosages of geniposide in 1 860 mg/kg could

[收稿日期] 2006-12-29

[基金项目] 国家科技基础条件平台项目(2004DEA71170); 科研院所社会公益研究专项(2004DIB2J062)

[通讯作者] * 杨洪军, Tel: (010) 64011411-2948, E-mail: hongjun0420@vip.sina.com

increase the activity of ALT and level of TBIL. **Conclusions:** There is no obvious difference in hepatotoxicity induced by geniposide to SD rat and Wistar rat of different age. Geniposide shows no obvious hepatotoxicity to mouse.

[**Key words**] *Gardenia jasminoides* Ellis; geniposide; hepatotoxicity; rat; mouse

京尼平苷(geniposide)是梔子的主要活性成分,被认为具有肝保护作用。我们的前期研究发现,经口给予大鼠 280 mg/kg 的京尼平苷,能导致严重的肝损伤^[1],有研究认为京尼平苷在肠道菌群的作用下转化成京尼平,是导致肝损伤的重要机制之一^[2]。不同种属的动物,肠道菌群存在差异,对京尼平苷毒性的敏感性或许不同。鉴于啮齿类动物是药理实验最常用的动物,为此,本文针对 ICR 小鼠,SD、Wistar 大鼠进行京尼平苷肝毒性的比较研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SD 大鼠,雌雄各半,体重(80~100)g;(250~280)g; Wistar 大鼠,雌雄各半,体重(80~100)g;(250~280)g; ICR 小鼠,雌雄各半,体重(18~23)g;以上动物均购自北京维通利华实验动物有限公司,动物合格证号:SCXK(京 2002-0003)。

1.2 药品与试剂 京尼平苷样品购自安徽亳州亚强天然产物制品厂,经 HPLC 检测京尼平苷含量为 98.54%。赖氏法丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒,批号:060324;赖氏法天冬氨酸氨基转移酶(AST),批号:060324;化学比色法总胆红素(TBil),批号:060324;以上试剂盒均购自北京北化康泰临床试剂有限公司。

1.3 仪器 ZS-3 型半自动生化分析仪 北京中生生物工程高技术公司。

1.4 实验方法

1.4.1 分组与给药 SD 大鼠,按体重随机分成 4 组:小、大月龄空白组,小、大月龄给药组; Wistar 大鼠,按体重随机分成 4 组:小、大月龄空白组,小、大月龄给药组; ICR 小鼠分成 3 组:空白组,京尼平苷 560 mg/kg 组,1 680 mg/kg 组。大鼠给药方法:空白对照组连续灌胃蒸馏水,给药组按 280 mg/kg 的剂量给予京尼平苷,每日 1 次,连续给药 3 d;小鼠给药方法:空白对照组连续灌胃蒸馏水,给药组按 560 mg/kg、1 680 mg/kg 的剂量给予京尼平苷,每日 1 次,连续给药 3 d。

1.4.2 观察指标 给药期间每天观察动物的外观行为及体重变化,末次给药当晚禁食,次日称重,大鼠眼眶取血,小鼠摘眼球取血,分离血清,按照试剂

盒说明操作,在半自动生化分析仪上检测血清中 ALT、AST 的活性和 TBIL 的含量。剖取肝作肉眼观察并称肝重,计算其脏器指数,脏器指数=脏器重/g/100 g 体重。

1.5 统计学方法 所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,运用 SPSS.10 统计软件,进行 t 检验处理。

2 结果

2.1 动物一般情况及体重、肝重变化 大鼠给药组,动物体重增长缓慢,给药期间 Wistar 大月龄雌性、雄性分别死亡 3 只和 1 只,SD 大月龄雄性死亡 1 只(采血后死亡),SD 小月龄雌性、雄性分别死亡 2 只、1 只,解剖发现肝脏大面积坏死。各给药组的肝脏指数增大与其空白对照组比较有显著性差异($P < 0.001$);体重与给药前比较有所下降,与其空白对照组比较也有显著性差异($P < 0.001$),而肝指数和体重变化在不同月龄和不同系大鼠之间无显著差异。小鼠 1 860 mg/kg 组体重增长缓慢,560 mg/kg 组肝指数增大,但与空白组比较均无显著差异。结果见表 1。

表 1 京尼平苷对不同种属、月龄啮齿类动物体重、肝指数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药前体重	给药后体重	肝脏指数	
		(g)	(g)	(g/100 gw)	
SD 大鼠	小月龄 空白组	8	89.5 ± 4.8	96.6 ± 4.9	3.53 ± 0.27
	小月龄 给药组	7(3)	87.9 ± 6.5	74.9 ± 10.6 ³⁾	5.83 ± 0.75 ³⁾
SD 大鼠	大月龄 空白组	8	253.6 ± 7.9	250.0 ± 12.4	2.83 ± 0.16
	大月龄 给药组	10(1)	258.0 ± 9.7	221.5 ± 15.0 ³⁾	3.94 ± 0.50 ³⁾
Wistar 大鼠	小月龄 空白组	8	87.1 ± 5.8	96.1 ± 6.3	3.53 ± 0.14
	小月龄 给药组	10	87.6 ± 6.0	85.1 ± 8.8 ¹⁾	5.27 ± 0.70 ³⁾
Wistar 大鼠	大月龄 空白组	8	255.5 ± 12.1	249.6 ± 9.3	2.77 ± 0.22
	大月龄 给药组	6(4)	258.7 ± 10.7	216.7 ± 7.6 ³⁾	4.68 ± 0.77 ³⁾
ICR 小鼠	空白组	10	20.4 ± 1.7	22.3 ± 1.0	4.90 ± 0.50
	小剂量组	10	20.8 ± 1.5	22.3 ± 3.1	0.48 ± 0.40
	大剂量组	10	20.5 ± 1.3	20.5 ± 1.2	4.80 ± 0.40

注:与相应空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$;() 内为死亡动物数(下同)

2.2 对大鼠、小鼠肝生化指标的影响 大鼠各给药组的 ALT、AST、TBil 均明显增高,与相应的空白组比较具有显著的统计学差异($P < 0.05 \sim P < 0.001$),在不同月龄和不同系大鼠之间无显著差异;而小鼠

给予 560 mg/kg 的京尼平昔 ALT、AST、TBIL 均未有显著改变, 给予 1 860 mg/kg 的京尼平昔 ALT、TBIL 的增高具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

表 2 京尼平昔对不同种属、月龄啮齿类动物肝生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别		n	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)
SD 大鼠	小月龄	空白组 8	50.58 \pm 13.62	180.67 \pm 13.51	11.92 \pm 2.89
		给药组 7	184.43 \pm 41.18 ³⁾	254.87 \pm 14.14 ³⁾	46.21 \pm 25.67 ²⁾
	大月龄	空白组 8	53.32 \pm 8.15	185.93 \pm 7.47	9.11 \pm 1.86
		给药组 10	215.23 \pm 22.69 ³⁾	227.85 \pm 16.71 ³⁾	41.15 \pm 15.44 ³⁾
Wistar 大鼠	小月龄	空白组 8	66.31 \pm 7.15	180.70 \pm 12.24	11.01 \pm 4.02
		给药组 10	135.35 \pm 69.77 ²⁾	229.77 \pm 43.0 ²⁾	35.06 \pm 18.42 ²⁾
	大月龄	空白组 8	43.22 \pm 7.29	171.95 \pm 9.26	9.49 \pm 1.11
		给药组 6	189.09 \pm 33.95 ³⁾	226.93 \pm 17.61 ³⁾	35.89 \pm 20.11 ¹⁾
ICR 小鼠		空白组 10	97.47 \pm 9.57	160.16 \pm 8.78	11.70 \pm 2.97
		小剂量组 10	102.83 \pm 16.23	160.42 \pm 10.92	17.60 \pm 13.36
		大剂量组 10	112.38 \pm 19.29 ¹⁾	165.83 \pm 12.80	19.99 \pm 9.28 ¹⁾

3 讨论

京尼平昔存在肠道内细菌 β -葡萄糖苷酶的作用下水解成昔元京尼平, 肝毒性反应京尼平有关^[2], 而

我们在京尼平昔体内过程研究中发现, 京尼平的血药浓度很低^[3], 而京尼平可以进一步与氨基酸结合生成栀子蓝, 导致肝毒性直接物质或许是栀子蓝。

280 mg/kg 的京尼平昔对不同月龄、不同种系的大鼠均表现出明显的肝毒性, 月龄、种系之间未表现出显著差异; 但是给予 560 mg/kg 的京尼平昔, 对 ICR 小鼠未显示出明显毒性反应, 剂量提高至 1 860 mg/kg, 表现出肝毒性。因此, 在进行京尼平昔以及栀子药材安全性评价时, 应选择反应比较灵敏的大鼠, 避免使用小鼠。

[参考文献]

- [1] 杨洪军, 付梅红, 吴子伦, 等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1091-1093.
- [2] Akao T, Kobashi K, Aburada M. Enzymic studies on the animal and intestinal bacteria metabolism of geniposide [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(12): 1573.
- [3] 成龙, 杨洪军, 梁日欣, 等. 京尼平昔及其代谢物在大鼠体内的药代动力学研究 II [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 61-63.