

production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12): 2781-2789.

[13] Price J L, McKeel D W, Jr, Buckles V D, *et al.* Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(7): 1026-1036.

[14] Praticò D, Clark C M, Liun F, *et al.* Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59 (6): 972-976.

[15] Butterfield D A, Poon H F, St Clair D, *et al.* Redox proteomics identification of oxidatively modified hippocampal proteins in mild cognitive impairment: insights into the development of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 22 (2): 223-232.

[16] Keller J N, Schmitt F A, Scheff S W, *et al.* Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2005, 64(7): 1152-1156.

[17] Marcus D L, Thomas C, Rodriguez C, *et al.* Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 1998, 150(1): 40-44.

[18] Guan D, Su Y, Li Y, *et al.* Tetramethylpyrazine inhibits CoCl₂-induced neuro-toxicity through enhancement of Nrf2/GCLc/GSH and suppression of HIF1 α /NOX2/ROS pathways [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(3): 551-565.

[19] 何高燕, 谢 敏, 高 艳, *et al.* NALP3 及 NF- κ B 信号通路在氧化应激反应中的作用及阿魏酸钠的干预效应[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2015, 46(3): 367-371.

[20] Lin W C, Peng Y F, Hou C W. Ferulic acid protects PC12 neurons against hypoxia by inhibiting the p-MAPKs and COX-2 pathways [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18 (5): 478-484.

[21] Yeh C H, Ma K H, Liu P S, *et al.* Baicalein decreases hydrogen peroxide-induced damage to NG108-15 Cells via upregulation of Nrf2[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(8): 1840-1851.

[22] Sun Y Y, Lin S H, Lin H C, *et al.* Cell type-specific dependency on the PI3K/Akt signaling pathway for the endogenous Epo and VEGF induction by baicalein in neurons versus astrocytes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69019.

[23] Li M, Chiu J F, Mossman B T, *et al.* Down-regulation of manganese-superoxide dismutase through phosphorylation of FOXO3a by Akt in explanted vascular smooth muscle cells from old rats[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(52): 40429-40439.

栀子水提物致大鼠肝脏毒性的时效与量效关系

王清然¹, 周 斌², 张泽安¹, 邓中平^{1*}

(1. 上海中医药大学药物安全评价研究中心, 上海 201203; 2. 上海美迪西生物医药股份有限公司, 上海 201299)

摘要: **目的** 探讨栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 水提物对大鼠的肝脏毒性作用及其特征。**方法** 给药组大鼠分为灌胃给予栀子水提物低、中、高 (3、10、30 g/kg) 剂量组, 同时设灌胃给予去离子水空白对照组。给药期间每天观察, 分别于给药 7、14、28 d 后采血, 测定大鼠血清丙氨酸转移酶 (ALT)、天冬氨酸转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酸脱氢酶 (GLDH) 活性以及总胆汁酸 (TBA) 和总胆红素 (TBIL) 的含有量; 摘取肝脏称重并计算肝脏指数; 常规切片, HE 染色, 光镜下观察肝脏组织病理学改变。**结果** 给药 7 d 后, 栀子水提物高剂量组大鼠开始出现摄食量减少, 体质量增长缓慢, 血清 ALT、AST、ALP、TBA、TBIL、GLDH 较空白对照组显著升高, 中、高剂量组大鼠肝脏指数较空白对照组显著增大; 给药 14 d 后, 高剂量组大鼠血清 ALP、TBA 和 TBIL 较空白对照组显著升高, 中、高剂量组大鼠肝脏指数较空白对照组显著增大; 给药 28 d 后, 高剂量组大鼠 ALT 和 TBA、中剂量组 TBIL 和 GLDH 以及低剂量组 GLDH 较空白对照组显著升高, 所有给药组大鼠肝脏指数均显著升高。病理组织学检查发现, 给药 7、14、28 d 后, 中、高剂量组大鼠均出现肝细胞肥大, 小叶间胆管增生及炎症细胞浸润等不同程度病变。**结论** 大鼠重复灌胃给予栀子水提物引起肝脏的毒性随剂量增加而增加, 在高剂量时不随着时间增加而增加。

关键词: 栀子; 肝脏毒性; 时效关系; 量效关系

收稿日期: 2016-05-10
基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX09505001-002)
作者简介: 王清然 (1990—), 女, 硕士生, 从事中药肝脏毒性研究。Tel: (021) 51323053, E-mail: randy0927@163.com
* 通信作者: 邓中平 (1965—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药肝脏毒性与毒代动力学研究。Tel: (021) 51322401, E-mail: dzp@shutcm.edu.cn

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)04-0689-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.04.005

Time- and dose-effect of *Gardenia Jasminoides* extract on hepatotoxicity in rats

WANG Qing-ran¹, ZHOU Bin², ZHANG Ze-an¹, DENG Zhong-ping^{1*}
(1. Center for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Medicilon Inc., Shanghai 201299, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the relationship between dose effect and time effect on hepatotoxicity of *Gardenia jasminoides* Ellis extract in rats. **METHODS** Wistar rats were divided into four groups: low, middle and high (3, 10, and 30 g/kg) dose of *G. Jasminoides* groups (administrated by gavage), and the normal control group were orally given deionized water. All rats were observed daily during the administration period. On the 7th, 14th, 28th day after the administration, blood samples were collected; serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), glutamic dehydrogenase (GLDH) activity and total bile acid (TBA) and total bilirubin (TBIL) were determined. The livers were weighed and the liver index was calculated. HE staining and observation of histopathological changes in the structure of liver tissue under light microscopy were performed. **RESULTS** After the 7th day of administration, the rats in high dose group showed lower food consumption and slowly increased body weight. Serum ALT, AST, ALP, TBA, TBIL and GLDH in rats from high dose group were significantly higher than those in the normal control group. The liver index of rats in the middle and high dose groups was significantly increased than that in the normal control group. After the 14th day of administration, serum ALT, TBA and TBIL in rats from the high dose group were significantly higher than those in the normal group. The liver index of rats in the middle and high dose groups was significantly increased than that in the normal control group. After 28th day of administration, serum ALT and TBA in the rats from the high dose group, TBIL and GLDH in rats from the middle dose group, and GLDH in rats from the low dose group were significantly higher than those in the normal control group. The liver indexes of rats in all dose groups were significantly increased than those in the normal control group. After the 7th, 14th or 28th day of the treatment, histopathological changes such as the liver cell hypertrophy, interlobular bile duct hyperplasia, and inflammatory cell infiltration appeared in the middle and high dose groups. **CONCLUSION** The high dose of *G. jasminoides* can induce and increase liver toxicity with the increase in dose, but at high dose level, liver toxicity does not increase with time. **KEY WORDS:** *Gardenia jasminoides* Ellis; hepatotoxicity; time-effect; dose-effect

梔子，首载于《神农本草经》，名木丹，列为中品。《名医别录》称作越桃，《药性论》始称山梔子，又称山梔、生山梔^[1]。其为茜草科（*Rubiaceae*）植物梔子（*Gardenia jasminoides* Ellis）的干燥成熟果实，主产于浙江、福建、江西、湖南、广东等地。气微，性寒，味苦，归心、肺、三焦经，具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒等功效^[2]。不论是配伍使用于流传至今的验方中，还是作为单方使用，梔子都发挥着优异的药效作用。用于治疗黄疸的“茵陈蒿汤”已经有一千多年的历史，其主要药材为茵陈、梔子、大黄。梔子的药理作用包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗自由基损伤、促进胆汁分泌、抗病毒、保护神经细胞以及降低胃炎发病

风险^[3-6]。另外，有报道称服用梔子配合运动可以调节中年肥胖女性血脂水平，调整能量代谢，调节激素的表达^[7]。

梔子虽然被认定为药食两用的药材，但是有报道其具有肝脏毒性^[8-10]。林庆勋等研究了梔子水提取物与肝脏毒性的量效关系，发现高剂量的梔子水提液可以导致小鼠肝损伤^[11]。王坤等人研究了复方制剂中梔子的肝脏毒性^[12-14]。杨洪军等研究证实梔子水提取物、醇提取物、梔子苷具有肝脏毒性^[15]。目前，关于梔子水提取物对大鼠肝脏毒性的系统研究并未见报道。本研究通过对梔子水提取物对大鼠肝脏毒性的时间-效应和剂量-效应关系的研究，首次系统地阐明梔子的大鼠肝脏毒性，以

期望能对梔子肝脏毒性的研究和临床应用提供参考。

1 材料与仪器

1.1 实验动物 Wistar 大鼠, 120 只, 雌雄各半, SPF 级。雌性体质量 160 ~ 180 g, 雄性体质量 180 ~ 200 g, 动物合格证号 SCXK (京) 20120001。由北京维通利华实验动物有限公司提供。

1.2 药物和试剂 梔子购自上海康桥药业有限公司, 批号 150511, 产地江西, 经上海中医药大学生药教研室李西林教授鉴定为茜草科植物梔子。试验中选用经优化工艺制备的水提物, 制备工艺为: 药材浸泡 30 min, 6 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 60 min, 批号 20150808。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 试剂盒 (批号 J451), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒 (批号 B554), 谷氨酸脱氢酶 (GLDH) 试剂盒 (批号 201508), 总胆红素 (TBIL) 试剂盒 (批号 KG970), 碱性磷酸酶 (ALP) 试剂盒 (批号 L449), 总胆汁酸 (TBA) 试剂盒 (批号 L1410011), 以上试剂盒均为日本世诺临川诊断制品株式会社产品。

1.3 仪器 日立全自动生化分析仪 (日本日立贸易有限公司, 日立 7080); 全能型脱水机 (上海徠卡仪器公司, Leica TP 1020); 全封闭组织脱水机 (日本樱花有限公司, VIP-5); 石蜡包埋机 (上海徠卡仪器有限公司, EC 350); 轮转式组织切片机 (上海徠卡仪器有限公司, RM 2235); 全自动染色机 (美康仪器设备 [北京] 有限公司, HMS 70); 冷冻离心机 (美国 Sigma 公司, 2-16k)。

2 方法

2.1 动物与分组 Wistar 大鼠, 120 只, 按体质量分层, 随机分为梔子水提物低、中、高剂量组和空白对照组, 每组 30 只, 雌雄各半。给药组大鼠每天灌胃给予梔子水提物 (剂量相当于生药量) 3 g/kg (约相当于人临床用量的 3 倍)、10 g/kg (约相当于人临床用量的 10 倍)、30 g/kg (约相当于人临床用量的 30 倍); 空白对照组每天灌胃等量的去离子水, 给药容积为 15 mL/kg。

2.2 实验方法

2.2.1 一般观察 观察动物的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、皮毛、粪、尿等, 如果发现动物出现异常时适当增加观察频率。发现死亡动物时及时尸检并进行大体肉眼观察; 发现濒死动物尽量采集血液并进行临床生化检验, 取肝大叶于 10% 福尔马林中保存。

2.2.2 血清生化指标检测 分别于灌胃 7、14、28 d 后, 每组 10 只大鼠于解剖前禁食过夜, 解剖时用 25% 乌拉坦麻醉, 腹主动脉取血, 采用冷冻离心机 4 000 r/min, 离心 15 min, 取上清, 全自动生化仪测 ALT、AST、ALP、GLDH、TBA、TBIL 的含有量。

2.2.3 肝脏大体观察与肝脏指数计算 取血后, 摘取肝脏, 生理盐水洗净, 称重, 肝脏指数计算公式为肝脏指数 = 肝质量 (g) / 体质量 (g) × 100%。

2.2.4 肝脏病理学变化检测 肝大叶于 10% 福尔马林中固定, 常规取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色, 于光镜下观察其肝组织病理结构的改变。

2.3 统计学分析 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 示, 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 梔子水提物对大鼠肝脏毒性的一般观察 动物给药 7 d 后, 梔子水提物高剂量组部分动物出现活动量减少, 毛发枯燥、大便稀薄, 尿液蓝染, 动物体质量和摄食量减少明显, 体质量变化与摄食量变化趋势一致。其他给药组无明显变化。给药 14 d 后, 梔子水提物高剂量组大鼠体质量开始增加。给药 28 d 后, 梔子水提物高剂量组雌性大鼠体质量依然低于空白对照组和低剂量组, 高剂量组雄性大鼠体质量低于空白对照组及其他给药组。提示高剂量的梔子水提物对大鼠体质量和摄食量具有抑制作用。

3.2 梔子水提物对大鼠肝功能的影响 给药 7 d 后, 梔子水提物高剂量组的大鼠血清 ALT、AST、ALP、TBA、TBIL、GLDH 较空白对照组显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 给药 14 d 后, 高剂量组大鼠血清 ALP、TBA 和 TBIL 较空白对照组显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 给药 28 d 后, 高剂量组大鼠 ALT 和 TBA、中剂量组 TBIL 和 GLDH 以及低剂量组 GLDH 较空白对照组显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1 ~ 2。

3.3 梔子不同剂量组对大鼠肝脏指数的影响 给药 7、14 d 后, 梔子水提物中、高剂量组的肝脏指数均升高, 与空白对照组相比差异显著 ($P < 0.01$), 低剂量组与空白对照组相比无显著变化 ($P > 0.05$)。给药 28 d 后, 所有给药组肝脏指数均显著升高, 与空白对照组相比差异显著 ($P < 0.01$)。各给药组肝脏指数存在剂量依赖关系。见表 3。

表 1 栀子水提取物对大鼠 ALT、AST 和 ALP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 1 Effects of *Gardenia jasminoides* Ellis extract on ALT, AST and ALP in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	ALT/(IU·L ⁻¹)			AST/(IU·L ⁻¹)			ALP/(IU·L ⁻¹)		
	7 d	14 d	28 d	7 d	14 d	28 d	7 d	14 d	28 d
空白对照组	33.60 ± 4.55	37.23 ± 7.18	37.14 ± 7.18	88.72 ± 25.62	97.34 ± 30.17	88.75 ± 22.12	650.30 ± 182.91	478.32 ± 157.28	367.40 ± 108.3
栀子水提取物低剂量组	38.81 ± 9.53	34.21 ± 7.14	31.52 ± 6.12	105.91 ± 35.58	80.13 ± 10.48	83.91 ± 19.88	544.57 ± 161.71	456.18 ± 163.86	360.71 ± 132.64
栀子水提取物中剂量组	32.73 ± 5.54	41.43 ± 12.19	32.24 ± 5.31	82.12 ± 14.83	104.31 ± 30.43	82.22 ± 23.16	619.53 ± 205.92	530.91 ± 125.71	449.74 ± 186.21
栀子水提取物高剂量组	91.25 ± 74.64 **	42.78 ± 5.36	46.71 ± 12.50 **	187.34 ± 124.41 *	81.13 ± 17.21	80.75 ± 16.18	985.14 ± 586.93 *	630.82 ± 181.14 *	445.33 ± 109.52

注：与空白对照组比较，**P* < 0.05，***P* < 0.01

表 2 栀子水提取物对大鼠 TBA、TBIL 和 GLDH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Effects of *Gardenia jasminoides* Ellis extract on TBA, TBIL and GLDH in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	TBA/(μmol·L ⁻¹)			TBIL/(μmol·L ⁻¹)			GLDH/(U·L ⁻¹)		
	7 d	14 d	28 d	7 d	14 d	28 d	7 d	14 d	28 d
空白对照组	28.49 ± 10.07	18.15 ± 5.67	23.54 ± 17.53	1.07 ± 0.25	1.48 ± 0.63	1.71 ± 0.56	0.94 ± 0.13	1.17 ± 0.56	2.20 ± 1.37
栀子水提取物低剂量组	39.90 ± 30.42	15.38 ± 5.84	23.22 ± 14.46	1.02 ± 0.54	0.96 ± 0.43	1.33 ± 0.53	0.96 ± 0.34	0.93 ± 0.55	1.13 ± 0.53 **
栀子水提取物中剂量组	37.82 ± 27.78	47.03 ± 37.93	40.74 ± 33.08	0.28 ± 0.16	0.85 ± 0.54	1.14 ± 0.63 *	0.83 ± 0.19	1.15 ± 0.62	0.91 ± 0.30 **
栀子水提取物高剂量组	136.59 ± 79.30 **	69.33 ± 55.32 **	102.04 ± 28.54 **	2.27 ± 1.73 *	2.41 ± 0.72 *	1.58 ± 0.65	3.05 ± 2.75 *	1.21 ± 0.32	1.63 ± 0.57

注：与空白对照组比较，**P* < 0.05，***P* < 0.01

表 3 栀子水提取物对大鼠肝脏指数的影响 (% , $\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Effects of *Gardenia jasminoides* Ellis extract on liver index in rats (% , $\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	7 d	14 d	28 d
空白对照组	3.9 ± 0.2	3.7 ± 0.4	3.6 ± 0.2
栀子水提取物低剂量组	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.2 **
栀子水提取物中剂量组	4.5 ± 0.02 **	4.3 ± 0.2 **	4.5 ± 0.5 **
栀子水提取物高剂量组	5.3 ± 0.5 **	5.8 ± 0.3 **	5.7 ± 0.3 **

注：与空白对照组比较，***P* < 0.01

3.4 肝脏组织病理学检查结果 不同剂量组的栀子水提取物给药后，大鼠肝脏出现不同程度的病变。给药 7 d 后，光镜下可见低剂量组大鼠肝脏正常（图 1B）；中剂量组大鼠肝脏（图 1C）出现小叶中心性肝细胞肥大；高剂量组大鼠肝脏（图 1D ~ F）出现汇管区小叶间胆管增生及汇管区炎症细胞浸润，肝纤维化，小叶中心性肝细胞肥大，灶性肝细胞坏死，汇管区周围性肝细胞单细胞坏死。给药 14 d，低剂量组大鼠肝脏未见异常（图 2B）；中剂量组大鼠肝脏（图 2C）出现肝细胞单细胞坏死；高剂量组大鼠肝脏（图 2D ~ E）出现肝细胞单细胞坏死，小叶间胆管增生，小叶中心性肝细胞肥大，汇管区炎症细胞浸润，肝纤维化。给药 28 d，低剂量组、中剂量组肝脏未见异常（图 3B ~ C）；高剂量组大鼠肝脏（图 3D ~ E）出现肝细胞肥大，肝细胞单细胞坏死，小叶间胆管增生，肝纤维化。

病理统计结果分析显示，给药 7、14、28 d 后，高剂量组与空白对照组肝脏病变差异显著（*P* < 0.01），其余组别无差异显著（*P* > 0.05）。见表 4 ~ 6。

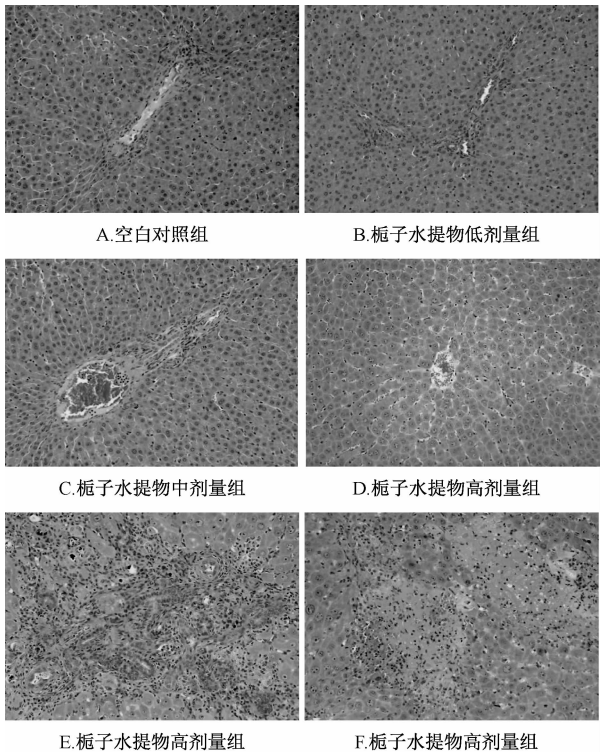


图 1 栀子水提取物给药 7 d 对大鼠肝组织的影响 (HE, × 200)

Fig. 1 Effects of *Gardenia jasminoides* Ellis extract on hepatic tissue in rats post 7-day dose administration (HE, ×200)

4 讨论

栀子临床上应用比较广泛，近年来频频报道的肝脏毒性引起我们的关注。本课题组前期研究发现，不同产地、不同来源、不同煎煮工艺的栀子水提取物产生的毒性具有差异性，因此本实验选用同一

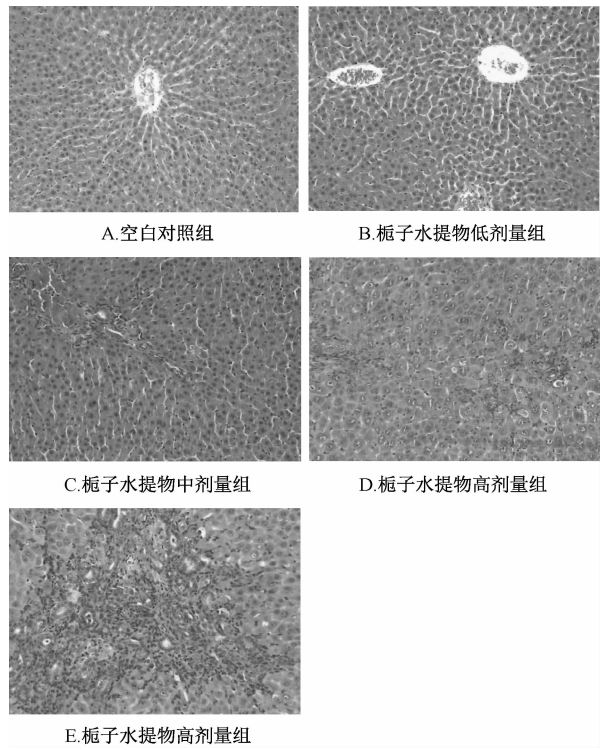


图 2 栀子水提物给药 14 d 对大鼠肝组织的影响 (HE, ×200)

Fig. 2 Effects of *Gardenia jasminoides* Ellis extract on hepatic tissue in rats post 14-day dose administration (HE, ×200)

表 4 给药 7 d 组织病理学病变的 Radit 分析

Tab. 4 Radit analysis of histopathology changes post a 7-day dose administration

组别	病变程度			n	P
	—	+	++		
栀子水提物低剂量组	10	0	0	10	1.00
栀子水提物中剂量组	8	2	0	10	0.06
栀子水提物高剂量组	0	3	5	8	0.00
空白对照组	10	0	0	10	—

表 5 给药 14 d 组织病理学病变的 Radit 分析

Tab. 5 Radit analysis of histopathology changes post a 14-day dose administration

组别	病变程度			n	P
	—	+	++		
栀子水提物低剂量组	10	0	0	10	1.00
栀子水提物中剂量组	8	2	0	10	0.13
栀子水提物高剂量组	1	4	3	8	0.00
空白对照组	10	0	0	10	—

产地同—来源的栀子，运用已优化的栀子水提物制备工艺制备受试物，从而保证实验重复性好，具有代表性。此次实验研究了栀子肝脏毒性的量效及时效关系，研究发现，栀子水提物高剂量给药 7 d 即

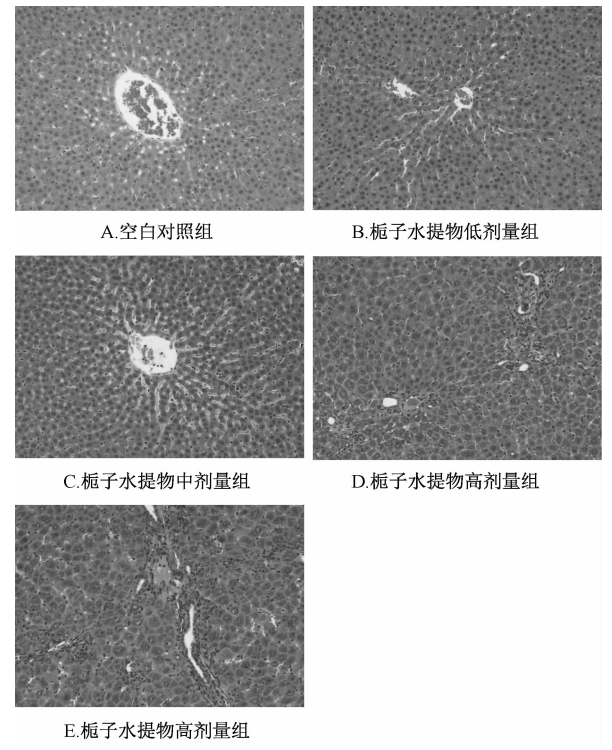


图 3 栀子水提物给药 28 d 对大鼠肝组织的影响 (HE, ×200)

Fig. 3 Effects of *Gardenia jasminoides* Ellis extract on hepatic tissue in rats post 28-day dose administration (HE, ×200)

表 6 给药 28 d 组织病理学病变的 Radit 分析

Tab. 6 Radit analysis of histopathology changes post a 28-day dose administration

组别	病变程度			n	P
	—	+	++		
栀子水提物低剂量组	10	0	0	10	1.00
栀子水提物中剂量组	9	1	0	10	0.47
栀子水提物高剂量组	3	4	2	9	0.00
空白对照组	10	0	0	10	—

可引起大鼠活动异常，产生肝脏毒性。

ALT、AST、GLDH 在临床上主要反映肝细胞损伤，ALT、AST 的水平反映肝细胞受损或者坏死的程度^[16]。GLDH 是线粒体酶，主要分布于肝细胞线粒体内，只有在肝细胞受到损害或发生坏死时进入血流，造成血清中 GLDH 活性明显升高。本研究中，高剂量的栀子水提物在 7 d 即对肝功能各指标产生不良影响，肝功能异常较明显，但是随着时间的变化，高剂量组大鼠肝脏毒性异常指标减少。给药 28 d 后，中剂量组和低剂量组开始出现肝功能个别或一些指标异常，提示栀子水提物对肝功能的影响具有量效关系，即高剂量组出现肝功能

异常较早且较严重，而中、低剂量组出现肝功能异常较晚且肝损伤较轻。

组织病理学结果，从剂量上看，给药 7、14 d，光镜下可见高剂量组肝脏病变较中剂量组明显；给药 28 d，光镜下可见中剂量组未见异常，高剂量组肝脏依然存在病变；说明高剂量组的肝脏组织病变程度较其他剂量组严重。从时间上看，高剂量组肝脏出现的病变严重程度依次为 7 d > 14 d > 28 d；中剂量组病变程度为 7 d > 14 d，而 28 d 时中剂量组未见异常；说明栀子对大鼠的肝脏毒性在 7 d 时较明显，同样随着时间推移，大鼠对栀子水提物可能产生耐受，机体对肝脏病变有一定的修复作用。在给药 7、14、28 d 后，肝脏指数均呈剂量依赖性变化。同时从大鼠的体质量和摄食量变化趋势来看，给药 7 d 后，大鼠体质量下降较明显，给药 14 d 后体质量开始逐渐升高，与大鼠肝脏病理变化趋势相一致。

本研究结果显示，高剂量的栀子水提物会在最早时间对肝脏产生毒性作用，低、中剂量产生肝脏毒性作用较晚，符合药物作用规律。研究还发现机体自身对栀子水提物产生的肝脏毒性作用，随着时间的推移会有一定自我修复作用，其作用机制还需进行进一步研究。

参考文献：

[1] 滕佳琳. 栀子[J]. 山东中医学院学报, 1993, 17(3): 64-67.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 248.

[3] Song X, Zhang W, Wang T, Jiang H, *et al.* Geniposide plays an antiinflammatory role via regulating TLR4 and downstream signaling pathways in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice[J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1588-1598.

[4] Lee J H, Lee D U, Jeong C S. *Gardenia jasminoides* Ellis etha-

nol extract and its constituents reduce the risks of gastritis and reverse gastric lesions in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(6): 1127-1131.

[5] Dai M M, Wu H, Li H, *et al.* Effects and mechanisms of Geniposide on rats with adjuvant arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(1): 46-53.

[6] 杨全军, 范明松, 孙兆霖, 等. 栀子化学成分、药理作用及体内过程研究进展[J]. 中国现代中药, 2010, 12(9): 7-12.

[7] Jae S S, Yu S H. Effect of intake of gardenia fruits and combined exercise of middle-aged obese women on hormones regulating energy metabolism[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(1): 41-49.

[8] 张海燕, 邹伟魁, 李 芳, 等. 栀子保肝护胆作用及其肝毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2610-2613.

[9] 林庆勋, 徐列明. 栀子水提液对小鼠的肝毒性及健脾保肝方的预防作用[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(6): 59-63.

[10] 李德凤, 成 龙, 吴宏伟, 等. 京尼平苷对 SD 大鼠, Wistar 大鼠与 ICR 小鼠肝毒性的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(4): 31-33.

[11] 林庆勋, 徐列明. 栀子水提液对小鼠的肝毒性及健脾保肝方的预防作用[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(6): 59-63.

[12] 王 坤, 金若敏, 陈长勋. 茵陈蒿汤与栀子肝毒性肝脏毒性的比较研究[J]. 中国药理与临床, 2013, 29(1): 8-12.

[13] 王 坤, 金若敏, 陈长勋. 栀子与黄连解毒汤肝毒性的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2366-2368.

[14] 王 坤. 组方使用对栀子肝毒性的影响研究及其物质基础的探讨[D]. 上海: 上海中医药大学, 2012.

[15] 杨洪军, 付梅红, 吴子伦, 等. 栀子对大鼠肝毒性肝脏毒性的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1091-1093.

[16] 杨 波, 吴元凯, 陈忠诚, 等. ALT、AST、TBil 及 PT 变化趋势与慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3): 205-208.