

梔子饲用安全性的评定

张震宇¹, 张吉鹏^{2,3*}

(1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所/动物营养学国家重点实验室, 北京 100193; 2. 江西省农业科学院畜牧兽医研究所, 南昌 330200; 3. 江西中成人药业有限公司, 江西 进贤 331700)

摘要: 本文从古医典籍, 法规、药典的记载论证了药食同源中草药梔子的食用安全性, 同时综述了大剂量服用梔子所导致的肝、肾、胃中毒及其研究进展。指出梔子无论作为食品或是保健品, 都必须按规定剂量服用, 才不至于对机体造成危害。具有药食同源功效的梔子, 既然可以用作人类食品与保健品, 那么也就完全可以用于制作包括奶牛在内的畜(含宠物)、禽、水产饲料, 市场潜力巨大。建议就梔子在各种动物饲料中的最佳用量、超微粉碎工艺及饲喂效果做进一步的验证研究。

关键词: 药食同源; 梔子; 毒性; 奶牛; 饲料添加剂

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 2096-5877(2020)02-0044-04

The Evaluation on Feeding Safety of *Gardenia Jasminoides* Ellis

ZHANG Zhenyu¹, ZHANG Jikun^{2,3*}

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Sciences of CAAS, Beijing 100193; 2. Institute of Animal Science, Jiangxi Academy of Agricultural Sciences, Nanchang 330200; 3. Jiangxi Zhongchengren Medicine Co., Ltd., Jinxian 331700, China)

Abstract: This paper demonstrated that the edible safety of *Gardenia jasminoides* Ellis (GJR) evidence from ancient medical classics and records from regulations and pharmacopoeia was used both as food and medicine. And long term or large dosages GJR induced hepatotoxicity, nephrotoxicity and stomach toxicity and their advances of researching were reviewed in this article. GJR, whether being as food or health products, would be no potential hazards to the body as long as being taken the scheduled doses. Since medicinal and edible GJR could be used as human food and health products, it could be used absolutely for livestock (including cows, poultry, aquatic and pets) feed. It can improve not only the quality of meat, milk and eggs, but also increase their nutrition. Its potential market is enormous. The most appropriate amount, ultrafine pulverization technology and feeding value of GJR in various animals feed were suggested to do the further validation research.

Key words: Medicinal and edible; *Gardenia jasminoides* Ellis; Toxicity; Cows; Feed additives

我国常用传统中药材梔子, 首见于东汉《神农本草经》, 位列木部中品。2015年版《中国药典》一部(以下简称《药典》)收录的梔子为双子叶植物(药用)梔子的干燥果实, 又名山梔子(*Gardenia jasminoides* Ellis), 形态略小^[1]。正品药用山梔子在中医临床上, 主要用于黄疸赤尿、血热吐衄、火毒疮疡、高血压、糖尿病以及外伤扭挫等

病症的治疗。梔子生于丘陵山地灌林中, 尤其适宜生长在江西、湖南等低山丘陵红壤地带^[2]。

1 古医典籍中未见梔子毒性的明确记载

成书于东汉、托名“神农”所著的《神农本草经》中, 首次记载了梔子, 但未见有关梔子毒性的描述。东汉末年《名医别录》论及梔子时, 只说“大寒, 无毒”。同样成书于东汉末年的《伤寒论》, 作者张仲景在书中指出“旧有微溏者, 勿用”, 只是对梔子的适应症做了补充, 没有谈到梔子的毒性。直至明末清初, 著名医家李中梓才在其所撰著的《医宗必读》(成书于崇祯十年

收稿日期: 2019-10-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(31360563); 江西省重点研发计划项目(20132BBF60043)

作者简介: 张震宇(1996-), 男, 在读硕士, 主要从事动物营养与饲料研究。

通讯作者: 张吉鹏, 男, 博士, 研究员, E-mail: 346884018@qq.com

(1637))中指出, 栀子“大苦大寒, 能损胃伐气, 虚者忌之”。其实, 这只是从服用栀子的禁忌(注意事项)方面, 强调了栀子的适应人群。间接从栀子对不适人群可能的胃损伤方面指出了栀子的潜在危害。明代《本草纲目》亦是在记载栀子的“气微, 苦、寒、无毒”性味前的注释中, 指出若服用不当会引起不良反应, 但未明确指出栀子的毒性。

2 栀子正常剂量范围内使用对机体无毒性

栀子作为药食同源物质, 是中医临床常用药材。历代本草有关栀子的记载, 均很少论及其毒性, 说明栀子的毒性本来就很低, 在正常剂量范围内(如 $6 \sim 10 \text{ g}^{[1]}$)使用, 不致中毒^[3]。这或许就是栀子自古以来用作药食同源物质的原因。长期低剂量服用栀子, 不但对机体无毒, 反而能够降低血清甘油三酯, 发挥保肝利胆的作用。但若长期大剂量服用, 则极易造成肝损伤, 对肝脏表现出毒性^[4]。据研究, 通常中药的肝脏毒性与其四气、归经无关, 而与其五味有关。据此推测, 栀子的肝脏毒性可能与其味苦有关^[5]。现代药理学研究表明, 栀子中的环烯醚萜类物质是造成肝、肾毒性的主要原因。因环烯醚萜类物质中以栀子苷的含量最高, 达到 $3\% \sim 5\%^{[6]}$, 故栀子的毒性试验多以栀子苷进行。

3 长期大剂量服用栀子对机体表现出的毒性

除《药典》规定的栀子安全用量外^[1], 通常认为以单位体重计算的人服用栀子的安全剂量约为小鼠最大给药量的 $1\%^{[7]}$ 。尽管栀子作为临床常用中药, 且为原国家卫生部公布的首批药食同源物质, 但无论作为药品、食品还是保健品使用, 均应控制在安全剂量范围内。尤其当栀子作为食品与保健品长期服用时, 不能认为是食品便任意剂量地服用。倘若超过安全剂量服用栀子达到 30 g 或更高, 就有可能对机体(肝、肾、胃)产生毒性^[7]。

3.1 胃毒性

刘江亭等将粉碎过二号筛的栀子粉 100 g 煎煮2次, 合并2次的煎煮滤液并浓缩至 250 mL 制成供试液。按 $7.5 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 的剂量给试验组SD大鼠连续灌胃此供试液6 d, 发现长时间大剂量灌服栀子水煎液对大鼠具有明显的胃毒性。未给药的对照组大鼠黏膜肉眼观察完好如初, 光整, 色淡红, 未见充血、水肿与糜烂等; 而给药组大鼠的

胃浆膜则明显可见充血、水肿, 溃疡点与炎症坏死渗出物^[3]。显微镜下观察到的给药组大鼠, 其胃上皮细胞与腺体细胞被完全破坏, 胃黏膜结构不完整, 各层细胞排列紊乱, 连续性差, 黏膜糜烂、出血、坏死、脱落, 间质可见炎性细胞浸润。而显微镜下观察到的对照组大鼠, 其胃上皮细胞与腺体细胞的形态、分布均正常, 黏膜层及其下层与浆膜层之间结构完整, 未见炎性细胞浸润与出血。长时间大剂量给大鼠灌服栀子水煎液, 可表现出明显的胃毒性。可见, 中药传统药性理论中有关栀子的“苦寒败胃”之说有其现代解剖学基础^[3-4]。为避免胃毒性, 无论将栀子作为临床用药还是保健品的原料都不宜长期大剂量使用。

3.2 肝毒性

栀子虽有保肝利胆的生物活性, 但亦有关于长期大剂量服用栀子引起的肝、肾毒性的报道^[5-7]。

3.2.1 以小鼠为试验动物所进行的试验

邱赛红等用栀子水提液给小鼠灌胃得最大耐受量(MTD) $160 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[8]。林庆勋等用临床常用量(9 g)4倍的高剂量($5.96 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 折算成生药量为 36 g)栀子水提液给正常小鼠连续灌胃2周, 小鼠肝小叶结构发生紊乱, 且肝窦变得狭窄。第6周肝细胞出现水样变性, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)等生化指标等发生异常变化, 表明肝脏已受到严重损害。而中等剂量的栀子水提液则可有效预防 CCL_4 所致小鼠急性肝损伤。林庆勋等在随后的研究证明, 将自己发明的健脾保肝方与栀子配伍, 其产生的交互效应可有效预防高浓度栀子对正常小鼠的肝毒性, 并增强中等浓度栀子水提液预防急性肝损伤的药效。为避免肝毒性, 林庆勋等建议临床上按常规剂量安全使用栀子^[9]。

3.2.2 以大鼠为试验动物所进行的试验

分别以 $3.08 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $1.62 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[6]以及 $0.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[10]的大剂量给大鼠灌胃栀子水提物、醇提物、栀子苷与京尼平苷, 发现:(1)大鼠的肝脏质量与肝器指数值升高;(2)光镜下可见肝细胞肿胀、坏死, 大量炎症细胞浸润等形态方面的改变;(3)AST、ALT的活性增强, TBIL的含量增加^[9-10]。表明栀子肝毒性的主要成分为栀子苷与京尼平苷, 其毒性机理在于栀子苷、京尼平苷均可转化为京尼平这一致毒物质。

3.3 肾毒性

王波等^[11]的研究表明, 分别以相当于 $9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$

生药的大剂量栀子水提物、醇提物、京尼平苷给大鼠灌胃,发现这些物质均使得大鼠肾、肝发生明显的病理学改变,说明其对肾、肝均有毒性,表现在:(1)肾方面,可见肾脏质量增加;(2)肝方面,可见前文所述的肝脏质量与肝器指数增加、光镜下的肝形态变化以及AST、ALT与TBIL等临床生化指标异常等。

综上所述,大剂量服用栀子会对胃、肝、肾产生较强的毒性,且栀子苷为其毒性主要成分。

4 影响栀子肝毒性几个主要问题

4.1 栀子苷的肝毒性存在明显的种属差异性

据报道,用栀子苷($0.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃不同月龄、不同品系(Wistar系或SD)的大鼠3d后,就会产生肝毒性,而小鼠即使在双倍剂量($0.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)下,亦未见肝脏出现明显的毒性症状。表明不同种属的动物对栀子苷的肝毒性耐受不同,具有种属差异性。这也是研究栀子及栀子苷的肝毒性时首选大鼠的原因。

4.2 肝毒性因栀子给药的剂量、方式及受试对象的不同而异

栀子的保肝作用与栀子的肝毒性作用并不矛盾。除了长期高剂量服用栀子会导致肝毒性外,是否表现出肝毒性还与服用方式、受试动物(品种、品系)有关。

4.2.1 栀子苷的药理效应与剂量有关

据试验,口服栀子苷 $28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能表现出明显的保肝利胆作用,其最佳效应剂量为 $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,但当剂量增加到 $280 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,则表现出明显的肝毒性^[12]。

4.2.2 栀子苷的药理效应与受试动物(品种、品系)及给药方式有关

(1)与受试动物的品种有关

连续7d给小鼠($6.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)服用栀子苷,表现出保肝的药理效应。而连续3d以临床常用量(9g)6倍的剂量($0.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于生药量52g)给大鼠服用栀子苷则表现出明显的肝毒性,而给小鼠服用高达大鼠双倍($0.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量的栀子苷,却未见小鼠表现出明显的肝毒性^[10]。

(2)与受试动物的给药方式(途径)有关

给药方式(途径)影响栀子苷的吸收与利用率,从而影响到其药理效应。栀子苷的给药方式(途径)主要有三种,分别为灌胃、滴鼻与肌注。这三种给药方式,对栀子苷在受试动物体内的吸收与利用率自高到低的排序为肌注大于滴鼻,而

滴鼻又高于灌胃。这是因为栀子苷经不同的给药方式进入体内后的暴露程度不同,造成肝毒性的剂量亦不同^[13]。据试验,按 $320 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量给大鼠口服栀子苷所致的肝毒性与按 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量给大鼠腹腔注射京尼平苷所产生的肝毒性相当^[14]。陈荣发等研究了栀子花酸性成分对不同给药途径的小白鼠的急性毒性作用,发现腹腔给药的半数致死量(LD₅₀)为 $61 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,灌胃给药的LD₅₀为 $520 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[15],表明不同给药方式栀子的致毒量差异很大。因此,在论述栀子的肝毒性时,需特别说明栀子的给药方式。考虑到给药方式对栀子药理效应的显著影响,无论是日常保健还是临床用药,都应该选择栀子生物利用率相对较高的给药途径。

(3)与受试动物的生理状态有关

开展本草药毒性的研究时,一般以健康无病的正常动物为模型。依据《黄帝内经》的“有故无殒”理论,“药”与“证”相互联系,不可分割。研究本草药物的毒性时,必须将“药”与“证”联系起来进行整体研究。据报道,将可致正常生理模型大鼠肝毒性剂量的栀子苷给黄疸病理模型大鼠灌胃,48h黄疸病理模型大鼠的肝、肾毒性就达到高峰,这种肝、肾毒性一直维持到灌胃后72h。这说明致正常生理模型大鼠肝毒性剂量的栀子苷,能够导致黄疸病理模型大鼠的急性肝、肾毒性,且这种毒性呈剂量依赖性^[16]。与以正常生理大鼠为模型的研究结论相似,大剂量($1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)栀子苷亦对黄疸病理模型大鼠呈现肝、肾毒性,但必须将这种大剂量引起的毒性药理效应与低剂量栀子苷所致的保肝药理效应加以区别^[17]。需要特别指出的是,黄疸病理模型大鼠的栀子苷的肝致毒剂量要比正常大鼠(生理)模型的肝致毒剂量高($1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ vs $0.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。提示正常生理模型动物对栀子苷肝毒性的耐受性与病理模型动物对栀子苷肝毒性的耐受性可能不同,但要给出明确结论,尚需在规范试验动物、统一给药方式、扩大样本数等试验条件下,做进一步研究。

4.3 利用配伍的互作效应减毒

研究表明,栀子的肝毒性在于其单独大剂量使用所致。其可能机制为:大剂量服用栀子引起的炎症反应与氧化应激,会诱导肝细胞坏死及至凋亡^[18]。提示通过中药的配伍,可以减轻甚至消除栀子的毒性。例如,由栀子(9g)与“三黄”(黄连9g、黄芩6g与黄柏6g)配伍而成的黄连解毒汤,整体具有清热解毒的功能,其中的“三黄”组

分作为一个整体还具有抑制肝脏炎症反应, 提高肝组织内超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等此类具有清除自由基功能的酶的活性, 因而能够抑制栀子(苷)对肝细胞的损害, 减少肝细胞的凋亡, 从而降低栀子(苷)的肝毒性。又如, 由栀子(9 g)与茵陈蒿(12 g)、大黄(9 g)配伍而成的茵陈蒿汤作为一个整体具有清热、利湿、退黄的功能, 其中的茵陈蒿、大黄与栀子配伍产生的互作效应, 可以消除栀子对SOD、CAT活性的抑制, 从而阻止栀子(苷)对肝细胞的损害, 减少肝细胞的凋亡, 降低栀子(苷)的毒性。据试验, 将栀子与健脾保肝方配伍所产生的组合效应, 不仅增加了栀子的药效, 减少了栀子的肝毒性, 而且对治疗急性肝损伤的效果甚佳^[19]。随着对栀子毒性研究的深入, 临床使用栀子时, 更应以系统思维为指导, 坚持“三因”(因时、因地、因对象)制宜的原则, 从整体观出发辩证用药, 尽最大可能将栀子等中药的毒副作用降到最低及至彻底消除。

5 小 结

具有药食同源功效的栀子, 既然可以用作人类食品与保健品, 就完全可以用于畜(含宠物)、禽、水产饲料。建议就栀子在各种动物饲料中的最佳用量、超微粉碎工艺^[20]及饲喂效果^[21]做进一步的验证研究。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 231-249.
- [2] 张震宇, 张吉鹏. 栀子中的营养活性物质及其组方在猪生产中的应用示例分析[J]. 猪业科学, 2020, 37(1): 41-45.
- [3] 刘江亭, 李慧芬, 崔伟亮, 等. 大剂量栀子水煎液对大鼠胃毒性研究[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(4): 276-277.
- [4] 谢志忻, 钟 云, 黄丽萍, 等. 栀子的降脂作用与安全性评价研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 105-107.
- [5] 禄保平, 贾 睿. 中药肝毒性与四气、五味及归经的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 268-271.
- [6] 杨洪军, 付梅红, 黄璐琦, 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.
- [7] 曹春林. 《中药新制剂开发与应用》(第二版)评介[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3): 49.
- [8] 邱赛红, 汤淮波, 李飞艳. 常用苦寒药的急性毒性实验研究[J]. 中南药学, 2004, 2(1): 22.
- [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] 王 波, 杨洪军, 高双荣, 等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 45-48.
- [12] 郑若玄, 陈逸诗, 庄国汾, 等. 去羟栀子苷对大鼠急性黄疸的防治作用[J]. 中国药理学报, 1986, 7(1): 69-72.
- [13] 杨 明, 陈晓燕, 张海燕, 等. 栀子苷4种不同给药途径的药动学研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 746-754.
- [14] Yamano T, Tsujimoto Y, Noda T, et al. Hepatotoxicity of geniposide in rats[J]. Food Chem Toxicol, 1990, 28(7): 515-519.
- [15] 陈荣发, 王伟成, 曾友仁. 中药栀子花酸性部位的抗早孕作用及其毒性研究[J]. 生殖与避孕, 1981, 1(2): 16-18.
- [16] 程生辉, 张妍妍, 李会芳. 基于黄疸模型大鼠的栀子苷急性肝肾毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 174-178.
- [17] Wang J M, Zhang Y Y, Liu R X, et al. Geniposide protects against acute alcohol-induced liver injury in mice via up-regulating the expression of the main antioxidant enzymes[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(4): 261-267.
- [18] 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): 2365-2369.
- [19] 夏东胜. 中药毒性历史溯源与现代认识的比较与思考[J]. 中草药, 2011, 42(2): 209-213.
- [20] 李龙瑞, 张吉鹏, 张庆生, 等. 中兽药超微粉碎工艺研究[J]. 东北农业科学, 2019, 44(1): 32-39.
- [21] 李龙瑞, 张吉鹏, 张庆生, 等. 超微粉中兽药“鸡球虫散”临床药效研究[J]. 东北农业科学, 2019, 44(4): 50-58.

(责任编辑: 王丝语)