



拔毒生肌散中配伍药味对汞、铅成分毒性的影响

路艳丽, 贺蓉, 彭博, 高杰, 李建荣*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**探讨中药外用制剂拔毒生肌散中配伍药味对汞、铅成分毒性的影响及其机制。**方法:**观察比较拔毒生肌散全方及其拆方对破损皮肤大鼠体重、肾脏系数及肾组织形态学,尿 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG),肾组织中丙二醛(MDA)、铜锌超氧化物歧化酶(CuZn-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、谷胱甘肽(GSH)及金属硫蛋白(MT)含量的影响。**结果:**与汞铅成分组比较,全方组大鼠肾脏系数明显降低,肾小管病理改变明显减轻,肾组织MT含量显著降低,尿NAG含量有下降趋势,肾组织CuZn-SOD含量有升高趋势,MDA,GSH-PX,GSH含量鲜有明显差异。**结论:**破损皮肤大鼠的肾毒性与拔毒生肌散中的汞、铅成分相关,方中配伍药味对汞、铅成分有部分减毒作用,其机制可能与减少肾组织MT的产生及减少肾组织CuZn-SOD的消耗有关,而与MDA,GSH-PX及GSH的水平不直接相关。

[关键词] 拔毒生肌散;汞;铅;配伍

拔毒生肌散是中医外科的常用方剂,由轻粉、红粉、黄丹、制甘石、煅龙骨、煅石膏、冰片、虫白蜡组成,具有拔毒生肌之功,用于治疗痛疽已溃,久不生肌,疮口下陷的难愈性溃疡,疗效显著。方中轻粉、红粉、黄丹3味含汞、铅成分的矿物药共占全方的21.6%,汞、铅含量较高。铅、汞可通过皮肤吸收,对神经、生殖和遗传等多种器官的结构和功能产生损伤,引起急性中毒或慢性蓄积中毒^[1-3]。因此,含汞、铅成分的中药外用制剂的临床应用受到限制。中药配伍是中医遣方用药的特色,中药通过合理配伍,调其偏性,制其毒性,既可增强疗效,又可减轻或消除药物的毒性,使其用药更加安全有效^[4]。目前公开发表文献对含铅、汞成分矿物药复方的安全性及毒效关系研究较少,配伍药味对汞、铅成分是否具有减毒作用鲜有报道。本研究前期实验证实,拔毒生肌散的毒性与方中汞铅成分有关,且以汞为主,铅次之,其毒性靶器官主要是肾脏。同时,还发现配伍药味可能对汞铅成分具有减毒作用。因此,本实验以肾脏毒性相关生化 and 病理为指标,比较拔毒生肌散全方及拆方对破损皮肤大鼠肾脏的毒性差异,探讨配伍药味对汞、铅成分毒性的影响及其机制。

1 材料

1.1 动物 成年SD大鼠,雄性,体重180~220g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2006-0009。

1.2 药品 拔毒生肌散全方:参照部颁标准制备;汞铅成分药味组:全方含汞、铅成分药味轻粉、红粉、黄丹;缺汞、铅成分药味组:全方去除汞、铅成分药味;汞成分药味组:轻粉、红粉;铅成分药味组:黄丹。其中各拆方组药味配制与全方等剂量。均由中国中医科学院中药研究所制剂中心制备,批号20090928。

1.3 试剂 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)测定试剂盒(批号20100406),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)测试盒(批号20100508),谷胱甘肽(GSH)测定试剂盒(批号20100508),丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号20100508),超氧化物歧化酶(CuZn-SOD)测试盒(批号20100508)和考马斯亮兰蛋白测定试剂盒(批号20100114)均购自南京建成生物工程研究所;冰醋酸(分析纯,中国医药集团上海化学试剂公司);金属硫蛋白(MT)ELISA试剂盒(美国ADL公司)。

1.4 仪器 Varioskan Flash酶标仪(美国Thermo公司);Humalyzer 3000半自动生化分析仪(德国Human公司);Sigma 3-18K离心机。

2 方法

2.1 破损皮肤的制备 实验前先将大鼠背部涂抹适量的硫化钡脱毛剂进行脱毛,大鼠脱毛面积为其

[稿件编号] 20101116004

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BA153B08)

[通信作者] *李建荣, Tel: (010) 64056575, E-mail: jrongliem@ sina.com



体表面积的10%。脱毛后,用单面刀片均匀刮伤,以“渗血”为度。

2.2 分组给药 将破损皮肤大鼠随机分成6组。破损皮肤对照组:涂抹蒸馏水;全方组:240 mg · kg⁻¹,其中含汞铅成分药味 52 mg · kg⁻¹,全方缺汞铅成分药味 188 mg · kg⁻¹;全方缺汞铅成分组(即配伍药味组):188 mg · kg⁻¹;汞铅成分组(与全方中含汞铅成分药味等剂量):52 mg · kg⁻¹;汞成分组(与全方中含汞成分药味等剂量):含轻粉、红粉 34.6 mg · kg⁻¹;铅成分组(与全方中含铅成分药味等剂量):含黄丹 17.3 mg · kg⁻¹。各组于动物皮肤破损面积均匀涂药后覆盖2层纱布,用医用橡皮膏固定,4 h后,拆掉纱布,洗去残留药物,以防动物舔食。每天涂敷给药1次,连续给药2周。

2.3 体重检测 给药期间,每隔3 d称量动物体重1次,观察不同给药组大鼠的体重变化。

2.4 尿 NAG 含量 给药2周后,用代谢笼收集大鼠24 h尿液,3 000 r · min⁻¹离心10 min,取上清尿液,-20 °C冷冻保存备用,按照试剂盒说明书测定尿 NAG 含量。

2.5 肾脏系数 收集尿液后,以戊巴比妥钠麻醉,腹主动脉取血后处死大鼠,取肾脏并称重,计算肾脏系数,肾脏系数 = 肾脏质量(g)/动物体重(g) × 100%。

2.6 肾脏病理组织 大鼠处死后,将一侧肾脏用10%福尔马林固定,按照病理常规程序处理,HE染色,用显微镜进行组织形态学观察,并按照表1的标准对肾脏病变进行分级评分。

表1 肾脏病变分级评分标准

评分	病理分级	肾脏病变情况		
		肾小管上皮细胞	肾小管扩张程度	肾间质病变
0	-	未见明显病变	结构正常,未见扩张	未见出血、炎症
1	+	轻度肿胀、变性	轻度扩张	出血,轻度炎症细胞
2	++	肿胀、脱落,呈空泡变	中度扩张,管内透明管型	出血,中度炎症细胞
3	+++	核碎裂或/和消失	重度扩张,管内嗜酸性蛋白物沉积	出血,重度炎症细胞

2.7 肾脏组织 MDA, GSH-PX, GSH, CuZn-SOD, MT 含量 取另一侧肾组织0.3~0.5 g,加入9倍体积的生理盐水,用组织匀浆机15 000 r · min⁻¹研磨制成10%的组织匀浆。按试剂盒说明书测定肾脏组织 MDA, GSH-PX, GSH, CuZn-SOD, MT 含量。

2.8 统计学处理 计量资料统计分析采用t检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用单因素方差分析进行比较;计数资料采用非参数秩和检验进行比较。

3 结果

3.1 对破损皮肤大鼠体重的影响 与破损皮肤对照组比较,给药4 d,汞铅成分组与汞成分组大鼠体

重显著性下降,其他各给药组大鼠体重未见显著性改变;给药7 d,汞铅成分组、汞成分组、铅成分组大鼠体重均见显著性下降,全方组及缺汞铅成分组大鼠体重未见显著性改变;给药10 d,除缺汞铅成分组外,其余各给药组大鼠体重均呈显著性下降,但全方组大鼠体重降低的程度低于汞铅成分组,见表2。各组大鼠体重降低的程度依次为:汞铅成分组 ≈ 汞成分组 > 铅成分组 > 全方组 > 缺汞铅成分组。提示,动物体重降低与组方中汞、铅成分相关,而与汞成分关系更为密切。拔毒生肌散中配伍药味可抑制汞、铅成分所致大鼠体重的降低。

表2 对破损皮肤大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ mg · kg ⁻¹	n	1 d	4 d	7 d	10 d
破损对照	-	10	216.2 ± 4.1	237.4 ± 6.5	260.5 ± 18.4	285.6 ± 16.2
全方	240	9	216.5 ± 6.8	229.4 ± 11.4	249.2 ± 16.5	265.4 ± 23.0 ¹⁾
缺汞铅成分	188	10	217.5 ± 7.0	232.3 ± 8.5	254.0 ± 11.6	273.1 ± 16.2
汞铅成分	52	9	216.6 ± 5.8	221.9 ± 12.6 ²⁾	235.9 ± 22.7 ¹⁾	252.9 ± 21.3 ²⁾
汞成分	34.6	9	216.6 ± 5.7	223.0 ± 11.0 ²⁾	237.6 ± 12.1 ²⁾	252.7 ± 9.9 ²⁾
铅成分	17.3	10	217.6 ± 9.5	229.3 ± 10.5	234.5 ± 15.7 ²⁾	258.6 ± 15.5 ²⁾

注:与破损皮肤对照组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01;与全方组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01;与汞铅成分组比较⁵⁾ P < 0.05, ⁶⁾ P < 0.01(表3~7同)。



3.2 对破损皮肤大鼠肾脏系数的影响 与破损皮肤对照组比较, 全方组、汞铅成分组和汞成分组大鼠的肾脏系数显著升高, 铅成分组大鼠肾脏系数有升高趋势, 缺汞铅成分组大鼠的肾脏系数无明显改变。与汞铅成分组比较, 汞成分组大鼠肾脏系数未见明显差异, 铅成分组大鼠肾脏系数明显减小, 全方组和缺汞铅成分组大鼠肾脏系数明显减小。提示, 大鼠肾脏系数的升高与汞成分相关, 与铅成分的影响关系不大, 但不能排除肾脏系数降低与给药后造成大鼠体重下降有关。拔毒生肌散中配伍药味可抑制汞、铅成分所致大鼠肾脏系数的增加, 见表 3。

表 3 对破损皮肤大鼠肾脏系数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	n	肾脏系数/%
破损对照	-	10	0.898 5 ± 0.081 3
全方	240	9	1.087 6 ± 0.105 4 ^{2,6)}
缺汞铅成分	188	10	0.882 8 ± 0.052 5 ^{4,6)}
汞铅成分	52	9	1.350 5 ± 0.216 7 ^{2,4)}
汞成分	34.6	9	1.381 1 ± 0.181 3 ^{2,4)}
铅成分	17.3	10	0.925 1 ± 0.083 8 ^{4,6)}

3.3 对肾脏组织形态学的影响 大体观察结果显

示, 破损皮肤对照组、全方组、缺汞铅成分组、汞成分组大鼠的肾脏均未见明显改变, 汞铅成分组和汞成分组部分大鼠的肾脏质地变硬, 表皮粗糙。显微组织观察结果显示, 破损皮肤对照组大鼠肾小管上皮细胞未见明显肿胀, 肾小管未见明显扩张。汞铅成分组大鼠肾小管上皮细胞肿胀、脱落、呈空泡变, 管腔内大量嗜酸性蛋物沉积, 肾小管极度扩张, 间质不同程度炎症细胞; 汞成分组大鼠肾小管上皮细胞水样变性, 细胞体积增大, 胞质透明状, 上皮细胞核碎裂或核消失, 细胞脱落, 呈空泡变, 管腔内嗜酸性蛋白物沉积; 全方组大鼠肾小管上皮细胞轻度肿胀, 肾小管轻度扩张; 缺汞铅成分组和汞成分组大鼠肾小管未见明显扩张。与破损皮肤对照组比较, 汞铅成分组和汞成分组大鼠肾小管均出现明显病理性改变, 全方组大鼠肾小管见轻度病变, 缺汞铅成分组和汞成分组大鼠肾小管未见明显病变。与汞铅成分组比较, 汞成分组大鼠肾小管病变无明显差异, 全方组大鼠的肾小管病变明显减轻, 缺汞、铅成分组和汞成分组大鼠肾小管未见明显病变。提示, 拔毒生肌散所致大鼠肾小管损伤与汞成分有关, 与铅成分不直接相关, 方中配伍药味可抑制汞成分所致大鼠肾小管损伤, 见表 4, 图 1。

表 4 对肾小管上皮细胞及扩张程度的影响

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	n	肾小管上皮细胞病变				肾小管扩张			
			-	+	++	+++	-	+	++	+++
破损对照	-	10	8	2	0	0	9	1	0	0
全方	240	9	0	7	2	0 ^{2,5)}	4	4	1	0 ^{1,5)}
缺汞铅成分	188	10	7	3	0	0 ^{4,6)}	8	2	0	0 ⁶⁾
汞铅成分	52	9	0	1	8	0 ^{2,3)}	0	4	5	0 ^{2,3)}
汞成分	34.6	9	0	3	6	0 ²⁾	0	6	3	0 ²⁾
铅成分	17.3	10	1	9	0	0 ^{2,6)}	3	7	0	0 ^{1,6)}

3.4 对尿 NAG 含量的影响 与破损皮肤对照组比较, 汞成分组大鼠尿液 NAG 含量呈显著性升高, 其余各给药组大鼠尿液 NAG 含量呈升高趋势。与全方组比较, 汞成分组大鼠尿液 NAG 含量显著性升高。各组大鼠尿 NAG 含量升高的顺序依次为: 汞成分组 > 汞铅成分组 > 全方组 > 铅成分组 > 缺汞铅成分组, 见表 5。提示, 大鼠尿液中 NAG 含量升高与组方中汞成分相关。配伍药味可抑制汞成分所致大鼠尿液 NAG 含量升高。

3.5 对肾组织 MDA, GSH-PX, GSH, CuZn-SOD 水

平的影响 与破损皮肤对照组比较, 汞铅成分组大鼠肾组织 MDA 含量呈升高趋势, 全方组及汞成分组大鼠肾组织 MDA 含量明显升高; 全方组、汞铅成分组、汞成分组大鼠肾组织 GSH-PX 含量与 GSH 含量明显升高, 缺汞铅成分组及铅成分组大鼠肾组织 GSH 含量明显下降; 各组大鼠肾组织 CuZn-SOD 含量明显下降。与汞铅成分组比较, 汞成分组大鼠肾组织 MDA, GSH-PX, GSH, CuZn-SOD 含量未见明显差异, 铅成分组大鼠肾组织 MDA, GSH-PX 及 GSH 含量显著降低, CuZn-SOD 含量显著升高, 见表 6。

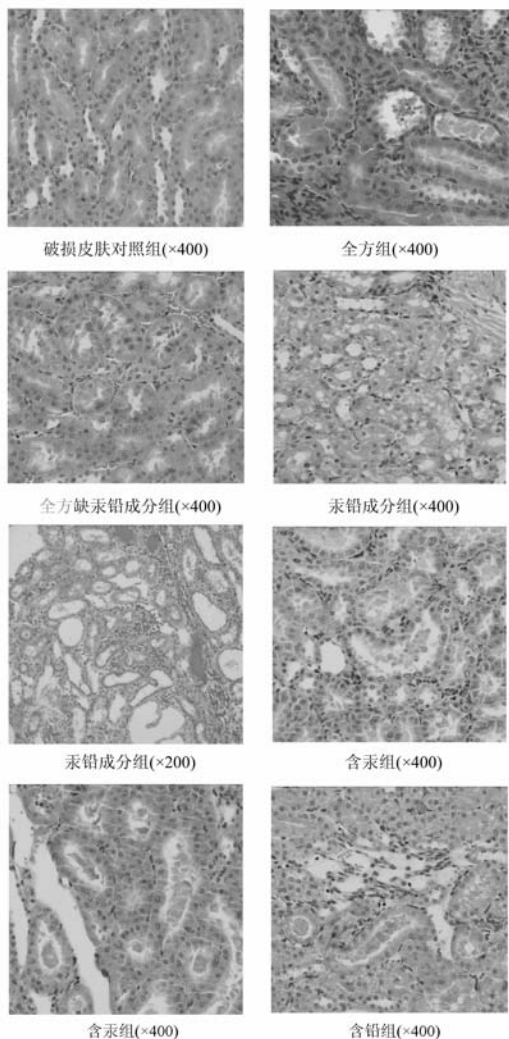


图1 各给药组大鼠肾组织形态学检查(HE)

表5 对破损皮肤大鼠尿 NAG 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	NAG/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
破损对照	-	10	15.22 ± 8.62
全方	240	9	21.08 ± 10.22
缺汞铅成分	188	10	17.61 ± 9.04
汞铅成分	52	9	23.21 ± 10.16
汞成分	34.6	9	32.71 ± 9.91 ^{2,3)}
铅成分	17.3	10	19.50 ± 10.60

提示,拔毒生肌散所致肾组织 MDA, GSH-PX 及 GSH 含量升高及 CuZn-SOD 含量下降与组方中汞成分相关。

3.5 对肾组织金属硫蛋白 MT 水平的影响 与破损皮肤对照比较,汞铅成分组、汞成分组大鼠肾组织 MT 含量明显升高,铅成分组大鼠肾组织 MT 含量有升高趋势,缺汞铅成分组与全方组大鼠肾组织 MT 含量明显下降;与汞铅成分组比较,全方组及缺汞铅成分组大鼠肾组织 MT 含量明显降低,汞成分组及铅成分组大鼠肾组织 MT 含量未见明显差异,见表7。提示,大鼠肾组织 MT 含量升高与组方中汞、铅成分相关,生肌散中配伍药味可抑制汞、铅成分所致大鼠肾组织金属硫蛋白 MT 含量的升高。

4 讨论

近年来,随着国内外对重金属安全性问题的重视,含汞、铅成分中药及其制剂的临床应用受到极大限制。拔毒生肌散中轻粉、红粉的主要成分是氯化亚汞、氧化汞,红粉中还含有少量的硝酸汞,黄丹的

表6 对破损皮肤大鼠肾组织 MDA, GSH-PX, GSH, CuZn-SOD 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 $/\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	MDA	GSH-PX	GSH	CuZn-SOD
			$/\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$	$/\text{活力单位} \cdot \text{mg}^{-1}$	$/\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	$/\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$
破损对照	-	10	1.46 ± 0.33	18.67 ± 3.66	4.26 ± 0.48	81.73 ± 6.03
全方	240	9	1.83 ± 0.08 ²⁾	25.75 ± 5.94 ²⁾	8.25 ± 2.01 ²⁾	70.54 ± 4.56 ²⁾
缺汞铅成分	188	10	1.43 ± 0.23 ⁴⁾	22.52 ± 4.93	3.65 ± 0.42 ^{2,4,6)}	67.89 ± 6.21 ²⁾
汞铅成分	52	9	1.62 ± 0.27	24.83 ± 3.63 ²⁾	8.11 ± 2.38 ²⁾	64.24 ± 8.03 ²⁾
汞成分	34.6	9	1.80 ± 0.29 ¹⁾	24.26 ± 1.81 ²⁾	8.19 ± 1.16 ²⁾	62.74 ± 10.59 ²⁾
铅成分	17.3	10	1.30 ± 0.22 ^{4,5)}	18.58 ± 3.26 ^{4,6)}	3.72 ± 0.44 ^{1,4,6)}	72.81 ± 7.15 ^{1,5)}

主要成分是四氧化三铅。由于该方临床用于破溃皮肤,因此其存在汞、铅蓄积性中毒的隐患大于完整性皮肤。据文献报道,钙、锌能够降低汞、铅毒性,钙、硒联合应用可拮抗铅毒性^[5-7]。拔毒生肌散方中除含有汞、铅等重金属矿物药外,还有煅龙骨、煅石膏、制甘石等中药,其中煅石膏、煅龙骨均属于矿物药中

的钙化物类,龙骨中除钙以外,还含有多种人体所必须的微量元素及氨基酸^[8-9];炉甘石主要含有碳酸锌,炮制后部分分解为氧化锌^[10]。因此,拔毒生肌散中配伍药味可能因含有钙、锌、硒而具有减轻汞、铅毒性的作用。为证实该假设,作者比较了拔毒生肌散全方及拆方对破损皮肤大鼠肾脏的毒性差异。



表 7 对破损皮肤大鼠肾组织 MT 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	n	MT/μg · L ⁻¹
破损皮肤对照	-	10	1.101 ± 0.057
全方	240	9	1.015 ± 0.089 ^{1、6)}
缺汞铅成分	188	10	1.039 ± 0.069 ^{1、6)}
汞铅成分	52	9	1.169 ± 0.057 ^{1、4)}
汞成分	34.6	9	1.193 ± 0.044 ^{2、4)}
铅成分	17.3	10	1.142 ± 0.035 ⁴⁾

本研究结果显示,与全方组比较,汞铅成分组及汞成分组大鼠体重明显降低、肾脏系数增加及肾小管损伤等病变显著性加重,而铅成分组大鼠肾脏系数未见明显下降、肾小管病变程度与之相近。由此提示,给药后破损皮肤大鼠出现的上述症状与汞成分相关,而全方组中的配伍药味有可能对汞、铅成分具有一定的减毒作用。本实验进一步以尿液 NAG 含量作为评价汞导致的肾损伤指标。NAG 是一种细胞内溶酶体酶,肾组织特别是肾小管上皮细胞含有丰富的 NAG,正常情况下 NAG 在血清及尿中的含量甚微,肾炎、重金属或药物等因素导致的肾损害均可不同程度地诱导 NAG 活性增高^[11],因此 NAG 常作为检测肾早期损伤较敏感的指标。实验结果显示,与破损皮肤对照组比较,全方组及汞铅成分组大鼠尿 NAG 含量有升高趋势,汞成分组大鼠尿 NAG 含量明显升高。与全方组比较,汞成分组大鼠尿 NAG 含量明显升高,进一步提示,给药后大鼠尿 NAG 含量升高与汞成分相关,配伍药物对汞成分的减毒作用可能体现在部分减毒。

据文献报道,氧化应激是汞、铅毒性的主要机制之一,通过降低质膜对自由基的防御能力或削弱细胞的抗氧化防御能力,影响非酶类抗氧化系统对机体造成损伤。并且肾是汞的毒性靶器官。本实验中选择检测肾组织中的 MDA, GSH-PX, GSH, CuZn-SOD 为检测指标,探讨拔毒生肌散方中配伍药味对汞、铅成分可能存在的减毒机制。结果发现,与破损对照组比较,汞铅成分组大鼠肾组织中的 MDA 含量有升高趋势,全方组与汞成分组大鼠肾组织 MDA 含量显著增高,汞铅成分组和全方组 GSH-PX, GSH 出现显著性升高。据报道,当机体暴露于有汞环境时, GSH 系统对汞毒性有一定的调节作用。GSH 作为活力氧自由基的清除剂可拮抗汞引起的氧化损伤,出现代偿性升高^[12]。超过其调节作用,则会持续消耗肾组织 GSH 使 GSH 含量降低。以上结果提

示拔毒生肌散的毒性与汞、铅引的氧化损伤有关。与破损皮肤对照组比较,各给药组大鼠肾组织 CuZn-SOD 含量均有下降。与汞铅成分组比较,全方组大鼠肾组织 CuZn-SOD 含量有升高趋势,汞成分组有下降趋势,铅成分组明显升高。提示,配伍药味可能通过减少 Cu-ZnSOD 的消耗而减轻汞铅成分的毒性。有文献报道,锌是 CuZn-SOD 的活性中心金属离子,补锌能提高铅中毒大鼠海马的总抗氧化能力,减轻海马细胞脂质过氧化^[6],因此推测拔毒生肌散配伍药味的减毒作用可能与炉甘石所含的氧化锌有关。但全方组与汞铅成分相比,大鼠肾组织 MDA, GSH-PX, GSH 水平均未见显著性差异,提示配伍药味的减毒作用可能与 MDA, GSH-PX 及 GSH 的水平不直接相关。

金属硫蛋白(MT)是一类低分子蛋白质,在重金属与生物体交互作用的过程中被诱导合成,在细胞损伤和机体防御中具有重要意义^[13]。研究显示,金属硫蛋白在接触低浓度铅而致的亚临床病变的早期铅损害有保护作用^[14],在汞中毒早期可能代偿性增加,当大鼠脏器受汞污染时机体 MT 将被大量诱导^[15]。MT 富含-SH 和半胱氨酸残基,可与 Hg 离子结合而解毒^[16],与铅结合形成铅蛋白复合物的包涵体,以无毒形式经胆汁排出或存于骨内;同时,MT 还可直接与自由基反应,清除细胞内产生的活性氧,减轻细胞的氧化损伤^[17]。MT 基因的表达可作为生物体损伤与防御相关的效应标志物,已经被公认为是评价重金属污染状况的一种关键性生物标志物^[13]。本研究结果显示,与破损皮肤对照组比较,汞铅成分组、汞成分组及铅成分组大鼠肾组织 MT 含量均明显升高,提示,轻粉、红粉、黄丹中的汞铅成分可诱导大鼠肾组织 MT 含量增加。与全方组比较,汞铅成分组大鼠肾组织 MT 含量显著升高,说明通过配伍使全方诱导产生的 MT 减少。提示,方中配伍药味可降低汞铅所致的肾毒性。这可能与配伍药味本身的减毒作用有关,也可能是配伍后以毒性形式存在的汞铅含量相对减少所致,其减毒机制需进一步研究。但本研究结果可以证实,方中配伍药味降低汞、铅所致肾毒性的作用与其影响肾组织 MT 含量相关,从而对大鼠肾脏发挥保护作用。

综上所述,拔毒生肌散中汞铅成分导致的肾脏毒性机制与氧化损伤有关。方中的配伍药味对汞铅所致的肾毒性具有部分减毒作用,其机制可能与减少肾

组织 MT 的产生及减少肾组织 CuZn-SOD 的消耗有关,而与 MDA, GSH-PX 及 GSH 的水平不直接相关。

[参考文献]

[1] 张泽泉,罗翠婷. 一例外用黄丹粉致婴儿高铅血症中毒调查报告[J]. 中国预防医学杂志,2009,10(1): 58.

[2] Penna S, Pocino M, Marval M J, et al. Modifications in rat testicular morphology and increases in IFN-gamma serum levels by the oral administration of subtoxic doses of mercuric chloride[J]. Syst Biol Reprod Med,2009,55(2): 69.

[3] Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney[J]. Nephron Physiol, 2005,99(4):105.

[4] 郭盛,唐于平,宿树兰,等. 近10年来中药配伍减毒的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(10):74.

[5] Peixoto N C, Serafim M A, Flores E M M, et al. Metallothionein, zinc, and mercury levels in tissues of young rats exposed to zinc and subsequently to mercury[J]. Life Sciences,2007,81:1264.

[6] 熊伟,赵英,万炜,等. 锌对铅暴露大鼠海马脂质过氧化的保护作用[J]. 右江民族医学院学报,2007,29(2):160.

[7] 贾金霞,李宁,郑艳涛,等. 钙硒联合对铅暴露小鼠学习记忆能力影响[J]. 中国公共卫生,2010,26(2):1.

[8] 张强,李祥,陈建伟,等. 用石膏生、煅品与类似含钙矿物药 X-衍射谱的比较[J]. 南京中医药大学学报,2009,25(1):

42.

[9] 李光华,俞维,刘红梅. 浅谈龙骨中的微量元素及其功能与药用[J]. 山西中医,2003,19(1):44.

[10] 李超英,杨欣欣,崔红花,等. 炉甘石炮制方法及其质量标准研究[J]. 中成药,2008,30(3):396.

[11] 崔留欣,巴月,张毅,等. 低浓度空气汞污染对人群肾功能的影响[J]. 环境与健康杂志,1999,16(3):157.

[12] 杨敬华,徐兆发,尹忠伟,等. 2-氨基-4-(S-丁基磺酰亚氨基)丁酸对汞急性毒作用影响的实验研究[J]. 工业卫生与职业病,2004,34(6):349.

[13] 陈春,周启星. 金属硫蛋白作为重金属污染生物标志物的研究进展[J]. 农业环境科学学报,2009,28(3):425.

[14] 李南平,徐野,冯秀英. 应用金属硫蛋白治疗儿童铅中毒致腹痛的临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(8):111.

[15] 黄志勇,沈金灿,庄峙厦,等. 灌喂氯化汞大鼠组织中汞结合金属硫蛋白的色谱、质谱联用表征研究[J]. 色谱,2004,22(6):641.

[16] 袁继丽,刘成海,张悦,等. 氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化的脂质过氧化损伤机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,9(5):403.

[17] 王达,朱京慈. 锌-7-金属硫蛋白对深Ⅱ度烧伤创面脂质过氧化反应的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(12):2313.

Attenuation effects of compatible medicines on mercury and lead toxicity of Badu Shengji San

LU Yanli, HE Rong, PENG Bo, GAO Jie, LI Jianrong*

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

[Abstract] Badu Shengji San(BDSJS) is a traditional Chinese medicine(TCM) used for drawing out toxin, eliminating suppuration and promoting granulation. Toxic minerals such as mercury and lead are the two most important components of BDSJS. Previous hypothesis indicated that according to the compatibility theory of TCM, the toxicity of the entire BDSJS was weaker than that of mercury and lead, respectively. In the present study, SD rats with injured skin were treated with distilled water and different composition of BDSJS (complete formulations, compatible herbs, mineral medicine containing mercury and lead, mineral medicine containing mercury and mineral medicine containing lead) once a day for consecutive 2 weeks. Kidney coefficient and urinary β -N-acetyl glucosidase (NAG) were used as the indicators of renal toxicity and the content of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), glutathione (GSH) and metallothionein (MT) in the renal tissue were measured. Our data showed that kidney coefficient, the severity of renal pathological lesion and MT level in the kidney of the entire BDSJS group decreased significantly compared with mercury and lead group. Additionally, the NAG content of the entire BDSJS group had the decreased trend. The kidney CuZn-SOD level of the entire BDSJS group had the increased trend, but the MDA, GSH-PX, GSH level had no obvious difference. Our results suggested that compatible herbs in BDSJS relieved renal injury induced by mercury and lead, and the attenuation mechanism may be related to MT and CuZn-SOD, but not to MDA, GSH-PX and GSH directly.

[Key words] Badu Shengji San(BDSJS); mercury; lead; compatibility

doi:10.4268/cjcm20111524

[责任编辑 张宁宁]