

土三七对大鼠血液白细胞及分类计数、ET、NO、TNF- α 和 IL-1 β 的影响

方军伟¹, 滕显木¹, 张智勤¹, 张国华², 潘锦辉¹, 多娜¹, 陈华忠³ (1.仙居县中医院, 浙江 仙居 317300; 2.仙居县人民医院, 浙江 仙居 317300; 3.浙江省台州医院感染科, 浙江 台州 317000)

摘要: 目的 观察土三七对正常大鼠血液中白细胞及分类计数、内皮素(endothelin, ET)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-1 β (interleukin, IL-1 β)含量的影响。方法 取60只SD大鼠, 雌雄各半, 分为空白对照组、三七对照组(10 g·kg⁻¹)和土三七低、中、高剂量组(5, 10, 20 g·kg⁻¹), 连续给药4周, 观察土三七对大鼠白细胞分类、血管内皮分泌功能(NO、ET)、炎症因子应答(TNF- α 、IL-1 β)、脾脏和组织病理的变化。结果 与空白对照组比较, 给药2周, 土三七各剂量组白细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、单核细胞数和嗜碱粒细胞数及TNF- α 、IL-1 β 含量均显著升高($P<0.01$), 低剂量组ET含量显著降低。给药4周, 土三七中剂量组大鼠的白细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数和单核细胞数显著升高($P<0.05$ 或 0.01), 低、高剂量组白细胞数无明显差异; 各剂量组TNF- α 和IL-1 β 含量显著升高($P<0.01$), 低、中剂量组ET含量显著降低($P<0.05$ 或 0.01), 高剂量组ET、NO水平均显著升高($P<0.01$); 高剂量组脾脏中脾小结明显减少, 未见生发中心, 大量淋巴细胞弥漫分布, 红髓血窦减少, 肝脏大量充血。结论 土三七对大鼠的损害可能以炎症为主, 土三七所致肝小静脉闭塞是血管内皮的炎症肿胀引起狭窄, 而非血栓形成; 这对临床治疗该疾病有一定的指导意义。

关键词: 土三七; 肝小静脉闭塞; 白细胞; 内皮素; 一氧化氮; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-1 β

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)09-1051-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.005

Effect of *Gynura Segetum* Merr. on the Counts of White Blood Cell, Its Classification and the Content of ET, NO, TNF- α and IL-1 β in Rats

FANG Junwei¹, TENG Xianmu¹, ZHANG Zhiqin¹, ZHANG Guohua², PAN Jinhui¹, DUO Na¹, CHEN Huazhong³ (1.TCM Hospital Xianju, Xianju 317300, China; 2.Xianju People's Hospital, Xianju 317300, China; 3.Department Infectious Disease, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of *Gynura segetum* Merr. on the count of white blood cell, its classification and the content of ET, NO, TNF- α and IL-1 β in rats. **METHODS** Sixty SD rats, half ♀ and half ♂, were divided into 5 groups: blank control group, 3 doses group of *Gynura segetum* Merr.(5, 10, 20 g·kg⁻¹) and Notoginseng Radix et Rhizoma control group(10 g·kg⁻¹). Each group were given continuous administration for 4 weeks. Counts of white blood cell and its classification, secretion function of vascular endothelium(ET, NO), inflammatory response(TNF- α , IL-1 β), spleen and liver tissue pathology of rats were observed. **RESULTS** Compared with the blank control group, the counts of white blood cell, neutrophil, lymphocyte, mononuclear cells and basophilic cells and the content of TNF- α and IL-1 β of 3 dose groups of *Gynura segetum* Merr. were significantly increased after treated for 2 weeks($P<0.01$). After treatment for 4 weeks, compared with the blank control group, the counts of white blood cell, neutrophil, lymphocyte and mononuclear cells of middle dose group of *Gynura segetum* Merr. increased significantly($P<0.05$ or 0.01), but there was no significant difference in the low and high dose group of *Gynura segetum* Merr.; the content of TNF- α and IL-1 β of 3 dose groups increased significantly($P<0.01$); the content of ET of low and middle dose groups decreased significantly($P<0.05$ or 0.01), but the content of ET and NO of high dose groups increased significantly($P<0.01$). In the high dose group, the splenic nodules in spleen decreased significantly with no germinal center and a large number of lymphocytes diffuse distribution, blood sinus of red pulp decreased, and there was large hepatic congestion. **CONCLUSION** This experiment suggests that inflammatory may be the main damage of *Gynura segetum* Merr. on rats. It further proofs that *Gynura segetum* Merr. induced HVOD may be caused by vascular endothelial inflammatory swelling but not thrombus. These results provide some guides for the clinical treatment of *Gynura segetum* Merr. induced HVOD.

KEY WORDS: *Gynura segetum* Merr.; hepatic venular occlusive disease; white blood cells; endothelin; nitric oxide; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β

基金项目: 浙江省中医药科技计划基金资助项目(2010ZB160); 浙江省仙居县社会科学重点项目(2009C02)

作者简介: 方军伟, 男, 副主任医师 Tel: 13586208640 E-mail: junwei-fang@163.com

肝小静脉闭塞病(hepatic venular occlusive disease, HVOD)是肝中央静脉和小叶下静脉的非血栓栓塞导致的闭塞性疾病,其临床死亡率为20%~50%,重型者死亡率可以高达98%^[1]。土三七为菊科植物菊叶三七的根及全草,具有散瘀止血、解毒消肿的功效,是我国民间大量应用的中草药。土三七的治疗作用受到关注,而其对人体的损伤被忽视。文献报道过量服用土三七能导致HVOD,但作用机制仍不明确,可能与土三七含有生物碱成分菊三七碱、千里光宁碱、千里光菲灵碱等有关,这类物质能引起肝脏损害,导致肝肿大、黄疸、腹水等^[2-3]。土三七所致HVOD的早期病理表现是肝小静脉及肝窦内皮损伤,局部炎症水肿形成狭窄。正因为土三七对HVOD发病机制及对血液系统的影响不明,导致目前临床治疗存在许多误区与争议。本实验通过观察不同剂量土三七对大鼠的血细胞分类、凝血功能、血管内皮分泌功能、炎症因子的反应及脾脏组织病理的影响,探讨土三七致HVOD的病理机制,为土三七的安全用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

2120 全自动血细胞分析仪(美国拜耳); MODEL 530 血小板聚集仪(美国 CHRONO-LOG); CA500 自动血凝分析仪(日本 SYSMEX); VARIOSKAN FLASH 多功能酶标仪(美国 Thermo); STP120 脱水机、AP280-2 包埋机、HM335E 切片机均购自德国 MICROM; Nikon eclipse 80i 显微镜(日本 Nikon)。

新鲜土三七(*Gynura segetum* Merr., 仙居县中医院提供,采摘于台州市仙居县下各镇)、三七 [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, 批号: 1301074, 仙居县中医院中药房提供,产地为云南]均由仙居中医院崔仲君主管中药师鉴定;内皮素(endothelin, ET, 批号: 20130504A04)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α , 批号: 20130504A06)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β , 批号: 20130504A07)、一氧化氮(NO, 批号: 20130504A08)试剂盒均购自杭州诚维生物技术有限公司。

1.2 动物

SPF 级 60 只 SD 大鼠,♀♂各半,体质量: 100~110 g,购自中国科学院上海实验动物中心/上

海斯莱克实验动物有限公司,实验动物许可证号: SCXK(沪)2012-0002, 各组大鼠自由饮食、饮水。

1.3 受试药的制备

按照传统煎煮方法进行土三七煎煮,称取适量土三七置于烧瓶中,分别加入 10 倍量蒸馏水,煎煮 2 次,每次煎煮 60 min,合并 2 次药液,浓缩致含生药量 $2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 土三七水煎液,置于 4°C 冰箱备用,使用时稀释至低、中剂量。土三七临床剂量为 $60 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,且临床上发现新鲜土三七水煎口服约 $200\sim 300 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 可导致 HVOD^[4-6],根据以上剂量设定大鼠低、中、高剂量为 5, 10, $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (即临床剂量的 5, 10, 20 倍)。三七煎煮方法与土三七相同,浓缩到含生药 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.4 动物分组与给药

60 只 SD 大鼠按体质量随机分成 5 组:空白对照组、三七对照组($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、土三七低、中、高剂量组(5, 10, $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 12 只,♀♂各半。试验前观察 4 d,试验期间,每天上午同一时间段灌胃给药,连续给药 4 周,空白对照组给予相应体积蒸馏水。

1.5 指标检测

每天观察大鼠的行为活动、摄食、饮水、粪便等情况;每周称重 1 次,并记录;给药 2 周时,禁食不禁水 12 h 后取血,进行血液学检测(包括白细胞计数及分类、NO、ET、TNF- α 、IL-1 β);给药 4 周时,禁食不禁水 12 h 后,各组大鼠用 3%戊巴比妥钠($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉,取血,进行血液学指标测定(包括白细胞计数及分类、NO、ET、TNF- α 、IL-1 β),解剖并观察肝、脾等形态学及有无腹水情况,取肝、脾进行组织病理学观察。

1.6 统计学处理

采用 SPSS11.5 统计软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时选用 LSD 法,方差不齐时选 Dunnett's 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 土三七对正常大鼠一般体征和体质量的影响

自给药第 12 天起,土三七中、高剂量组出现脱毛现象,随后脱毛现象越发严重,腹腔明显鼓起,可能因产生腹水;给药第 21 天,高剂量组 1 只♀大鼠死亡,解剖发现腹腔有较多腹水,肉眼能观察到肝脏、脾脏和胰腺的异常病变。

与空白对照组比较,土三七高剂量组大鼠体

质量在给药 4 周内均显著降低($P<0.01$), 中剂量组大鼠体质量在给药 1~3 周内均明显降低($P<0.01$), 在给药第 4 周时有降低趋势, 但无显著差异; 低

剂量组大鼠体质量在给药第 2 周时明显降低($P<0.05$); 三七组大鼠体质量在给药期间均无明显变化。结果见表 1。

表 1 土三七对正常大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Tab. 1 Effects of *Gynura segetum* Merr. on the weight of normal rats($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	给药前/g	给药后/g			
			1 周	2 周	3 周	4 周
空白对照组	—	130.58±10.98	188.58±22.07	199.58±26.86	252.08±37.53	241.42±39.46
土三七低剂量组	5	130.83±12.20	176.58±21.97	175.42±28.17 ¹⁾	231.08±46.05	221.00±48.61
土三七中剂量组	10	130.92±9.03	152.75±19.74 ²⁾	154.42±21.62 ²⁾	203.17±35.47 ²⁾	213.58±55.90
土三七高剂量组	20	130.50±12.29	153.08±25.21 ²⁾	147.75±26.54 ²⁾	185.42±33.09 ²⁾	177.60±33.21 ²⁾
三七对照组	10	131.67±12.54	194.92±21.38	193.75±23.25	254.25±37.18	241.17±37.99

注: 与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the blank control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

2.2 土三七对正常大鼠白细胞及其分类计数的影响

与空白对照组比较, 土三七低、中、高剂量组大鼠在给药 2 周时白细胞计数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、单核细胞数和嗜碱粒细胞数升高($P<0.01$); 给药 4 周后, 土三七中剂量组大鼠的白细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数和单核细胞数显著升高($P<0.01$), 但较 2 周时有所下降, 而土三七低、高剂量组白细胞数无明显差异。结果见表 2~3。

2.3 土三七对正常大鼠血液 NO、ET、TNF- α 、

IL-1 β 的影响

给药 2 周, 与空白对照组比较, 土三七低剂量组 ET 含量显著降低($P<0.01$), 低、中、高剂量组 TNF- α 和 IL-1 β 含量均显著升高($P<0.01$); 给药 4 周, 与空白对照组比较, 各剂量组 TNF- α 和 IL-1 β 含量显著升高($P<0.01$), 低、中剂量组 ET 含量显著降低($P<0.05$ 或 0.01), 高剂量组 ET、NO 水平均显著升高($P<0.01$); 三七组给药 4 周后大鼠血液 ET 明显降低($P<0.01$)。结果见表 4。

表 2 给药 2 周土三七对正常大鼠血液白细胞及白细胞分类的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Tab. 2 Effects of *Gynura segetum* Merr. on the count of white blood cells and classification in normal rats after administrating for 2 weeks($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

指 标	空白对照组	土三七低剂量组 ($5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	土三七中剂量组 ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	土三七高剂量组 ($20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	三七对照组 ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
白细胞计数/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	8.65±1.62	13.54±2.71 ²⁾	13.53±4.32 ²⁾	15.86±5.10 ²⁾	7.81±2.34
中性粒细胞值/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	1.06±0.36	1.65±0.50 ²⁾	2.04±0.61 ²⁾	3.17±1.40 ²⁾	0.97±0.31
淋巴细胞值/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	6.98±1.41	10.83±2.46 ²⁾	10.34±3.62 ²⁾	11.43±4.04 ²⁾	6.21±1.93
单核细胞值/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	0.308±0.101	0.583±0.202 ²⁾	0.695±0.162 ²⁾	0.853±0.395 ²⁾	0.278±0.127
嗜酸粒细胞值/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	0.128±0.064	0.187±0.082	0.201±0.165	0.167±0.072	0.125±0.074
嗜碱粒细胞值/ $10^8 \cdot \text{L}^{-1}$	0.031±0.013	0.047±0.019 ¹⁾	0.058±0.027 ²⁾	0.066±0.048 ¹⁾	0.023±0.014
大未染色细胞计数/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	0.138±0.050	0.243±0.185	0.216±0.080 ¹⁾	0.167±0.055	0.200±0.230
中性粒细胞比率/%	12.36±3.73	12.53±4.48	15.31±2.99 ¹⁾	20.27±6.63 ²⁾	12.62±2.82
淋巴细胞比率/%	80.53±3.81	79.78±4.69	75.77±3.48 ²⁾	71.98±6.73 ²⁾	79.41±3.03
单核细胞比率/%	3.53±0.76	4.22±0.95	5.38±1.17 ²⁾	5.28±1.47 ²⁾	3.60±1.14
嗜酸粒细胞比率/%	1.59±0.99	1.35±0.44	1.38±0.78	1.04±0.27	1.63±0.86
嗜碱粒细胞比率/%	0.433±0.264	0.317±0.111	0.433±0.115	0.392±0.144	0.283±0.147
大未染色细胞比率/%	1.63±0.60	1.80±1.26	1.78±0.91	1.06±0.16 ²⁾	2.42±2.29

注: 与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the blank control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

表 3 给药 4 周土三七对正常大鼠血液白细胞及白细胞分类的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Tab. 3 Effects of *Gynura segetum* Merr. on the count of white blood cells and classification in normal rats after administating for 4 weeks($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

指 标	空白对照组	土三七低剂量组 (5 g·kg ⁻¹)	土三七中剂量组 (10 g·kg ⁻¹)	土三七高剂量组 (20 g·kg ⁻¹)	三七对照组 (10 g·kg ⁻¹)
白细胞计数/ $10^9 \cdot L^{-1}$	5.01±1.48	4.50±0.68	7.43±2.21 ²⁾	4.29±2.73	5.92±1.01
中性粒细胞值/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.63±0.24	0.83±0.35	1.67±1.23 ¹⁾	1.16±1.05	1.20±0.58 ²⁾
淋巴细胞值/ $10^9 \cdot L^{-1}$	4.13±1.39	3.40±0.75	5.24±1.01 ¹⁾	2.72±1.63	4.40±0.66
单核细胞值/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.097±0.029	0.140±0.057 ¹⁾	0.325±0.123 ²⁾	0.219±0.172	0.135±0.043 ¹⁾
嗜酸粒细胞值/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.068±0.026	0.073±0.021	0.115±0.051 ¹⁾	0.074±0.051	0.073±0.030
嗜碱粒细胞值/ $10^8 \cdot L^{-1}$	0.009±0.005	0.012±0.004	0.014±0.008	0.010±0.007	0.012±0.006
大未染色细胞计数/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.062±0.019	0.054±0.019	0.075±0.036	0.112±0.098	0.094±0.040 ¹⁾
中性粒细胞比率/%	13.15±5.32	18.68±8.30	20.69±7.60 ¹⁾	24.53±9.84 ²⁾	19.83±7.31 ¹⁾
淋巴细胞比率/%	82.03±5.36	75.18±9.18 ¹⁾	72.20±7.46 ²⁾	66.31±10.18 ²⁾	74.80±7.27 ¹⁾
单核细胞比率/%	1.95±0.49	3.10±1.24 ²⁾	4.33±0.85 ²⁾	4.58±2.11 ²⁾	2.30±0.75
嗜酸粒细胞比率/%	1.43±0.52	1.61±0.43	1.60±0.72	1.86±0.75	1.24±0.49
嗜碱粒细胞比率/%	0.192±0.079	0.250±0.080	0.192±0.079	0.211±0.117	0.192±0.079
大未染色细胞比率/%	1.23±0.19	1.19±0.45	0.99±0.31 ¹⁾	2.56±1.94	1.63±0.76

注：与空白对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the blank control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

表 4 土三七对正常大鼠血液 NO、ET、TNF- α 、IL-1 β 的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Tab. 4 Effects of *Gynura segetum* Merr. on the contents of NO, ET, TNF- α and IL-1 β of rats' blood ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/ g·kg ⁻¹	NO/ $\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$		ET/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		TNF- α / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		IL-1 β / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	
		给药 2 周	给药 4 周	给药 2 周	给药 4 周	给药 2 周	给药 4 周	给药 2 周	给药 4 周
空白对照组	—	13.80±2.83	15.10±2.95	56.45±3.20	54.63±2.68	41.81±12.40	37.86±6.36	11.62±5.81	10.99±4.61
土三七低剂量组	5	14.29±3.07	15.91±3.64	52.09±3.33 ²⁾	51.51±3.41 ¹⁾	60.18±12.96 ²⁾	35.39±8.82 ²⁾	23.33±11.14 ²⁾	19.34±6.19 ¹⁾
土三七中剂量组	10	14.17±2.31	16.93±4.38	53.90±5.18	48.00±4.86 ²⁾	81.42±23.93 ²⁾	109.65±10.75 ²⁾	31.97±11.26 ²⁾	30.16±6.64 ²⁾
土三七高剂量组	20	15.33±2.01	21.89±8.27 ²⁾	55.08±2.55	58.02±2.21 ²⁾	109.05±15.118 ²⁾	78.07±9.78 ²⁾	40.98±13.08 ²⁾	33.07±14.07 ²⁾
三七对照组	10	16.61±3.37 ¹⁾	17.03±2.28	46.88±5.18 ²⁾	42.36±4.29 ²⁾	38.34±22.60	39.74±6.53	10.36±104.2	12.47±7.40

注：与空白对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the blank control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

2.4 脾脏和肝脏组织病理学观察

空白对照组脾脏被膜、红髓和白髓结构清晰，可见中央动脉，脾小梁结构完好，白髓内可见生发中心，脾血窦和脾索内充满红细胞；土三七低剂量组脾脏被膜、红髓和白髓结构清晰，可见中央动脉，脾小梁结构完好，白髓内可见生发中心，脾血窦和脾索内充满红细胞，脾小结减少；土三七中剂量组脾脏被膜、红髓和白髓结构清晰，可见中央动脉，脾小梁结构完好，白髓内可见生发中心，脾血窦和脾索内充满红细胞，脾小结减少；土三七高剂量组脾脏被膜完整，可见中央动脉，脾小结明显减少，脾脏未见生发中心，大量淋巴细胞弥漫分布，红髓

血窦减少；三七组脾脏被膜、红髓和白髓结构清晰，可见中央动脉，脾小梁结构完好，白髓内可见生发中心，脾血窦和脾索内充满红细胞。结果见图 1。

空白对照组肝脏结构清晰，肝细胞形态正常，肝细胞排列整齐；土三七低剂量组肝脏散在少量淋巴细胞浸润；土三七中剂量组肝脏肝窦轻度扩张充血，可见肝细胞点状坏死；土三七高剂量组肝脏大量充血，肝窦融合，充满大量血细胞，较多肝细胞空泡样变，淋巴细胞浸润，肝细胞核固缩深染，有出血严重，可见大片无结构坏死区；三七组肝脏结构清晰，肝细胞排列整齐，肝细胞形态正常，肝脏汇管区结构正常。结果见图 1。

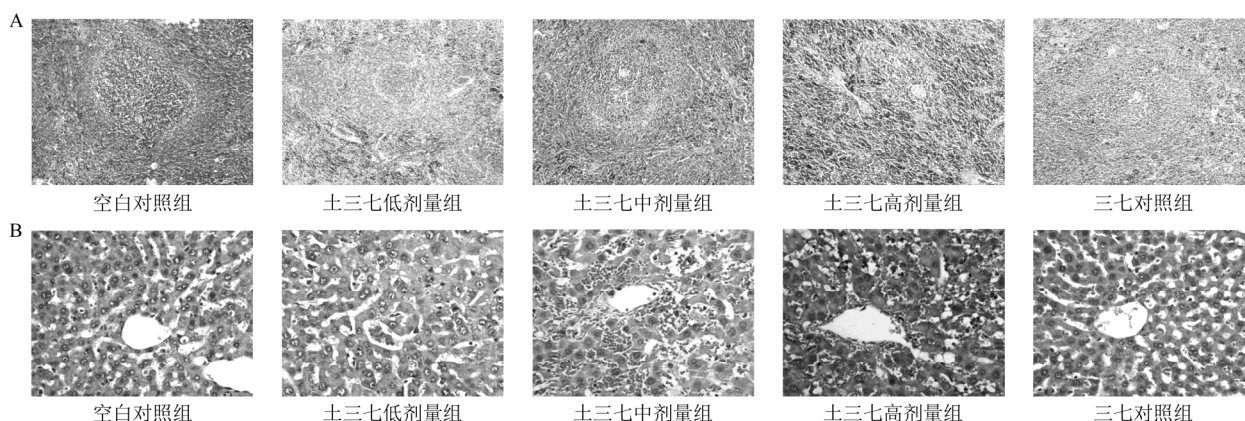


图 1 脾脏(A)与肝脏(B)组织病理学观察(HE, 100×)

Fig. 1 The spleen(A) and liver(B) pathological histologica(HE, 100×)

3 讨论

土三七又名景天三七、养心草、费菜、吐血草等，民间多用于跌打损伤、创伤出血、吐血、产后血气痛等的治疗^[7]。临床观察显示土三七可引起服药者 HVOD 的发生，研究显示土三七中含有的吡咯烷生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs)是导致肝毒性的主要单体成分^[8]。目前认为土三七致 HVOD 的可能机制是土三七中的 PAs 损伤了肝血管的内皮，激活了炎症反应，引起局部炎症水肿，形成狭窄，导致了 HVOD 的发生。因此，本实验观察 5~20 g·kg⁻¹ 土三七对正常大鼠的白细胞分类、血管内皮分泌功能、炎症因子及脾脏组织病理的影响。

试验结果表明，给药 4 周后，土三七高剂量组大鼠不良反应最明显，出现严重脱毛、腹水现象，体质量明显减轻，且 1 只♀大鼠死亡，产生腹水及死亡原因和肝脏严重病变有关。给药 2 周时，土三七低、中、高剂量组大鼠白细胞、中性粒细胞、单核细胞和嗜酸粒细胞数均显著升高，且升高幅度与药物剂量呈正比，说明土三七对大鼠白细胞数有升高的作用。

ET 和 NO 对血管舒缩功能和血液的流动性有着重要调节作用，NO/ET 比值降低，提示血管的内皮细胞分泌功能产生异常，也是血管内皮功能损伤的重要指标，其表达水平与血管受损程度密切相关^[9]。TNF-α 和 IL-1β 是体内重要的炎症介质。本研究显示，大鼠给予 20 g·kg⁻¹ 土三七后，NO 和 ET 明显提高，土三七低、中、高剂量组大鼠在给药 2~4 周时 TNF-α 和 IL-1β 水平均显著升高，提示 TNF-α 和 IL-1β 可能参与了土三七致 HVOD 的作用。笔者在研究土三七对大鼠血液系统毒性和血管内皮分泌功能作用时发现^[10]，土三七对大

鼠血液系统的不良反应可能是降低血小板和血小板压积，抑制血液凝血时间和血小板聚集作用，提高血管内皮分泌功能，减少脾脏中脾小结和生发中心。这也证明了土三七致 HVOD，是由于血管内皮的炎症肿胀引起狭窄，而非血栓形成，这对临床治疗该疾病有一定的指导意义。

REFERENCES

- [1] 李玥, 方海明, 章礼久. 肝小静脉闭塞综合征诊治进展[J]. 临床荟萃, 2012, 27(18): 1646-1648.
- [2] 徐静, 汪茂荣. 土三七导致肝小静脉闭塞综合征研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(1): 94-96.
- [3] FANG L, FAN Y H, WANG X D, et al. Clinical analysis and literature review of veno-occlusive disease induced by *Gynura rhizome* [J]. J China Japan Friendship Hosp(中日友好医院学报), 2010, 24(1): 3-7.
- [4] 徐海波. 土三七致肝小静脉闭塞病 14 例临床分析[J]. 中国乡村医药, 2010, 17(9): 45.
- [5] ZHONG L, ZHANG Y. Clinical treatment of hepatic veno-occlusive disease induced by gynura root: analysis of 142 cases [J]. Med Philos(医学与哲学), 2012, 33(5B): 38-40.
- [6] SONG Y, FAN Y H. Clinical features of hepatic veno-occlusive disease induced by gynura root: analysis of 142 cases [J]. Chin J Clin Hepatol(临床肝胆病杂志), 2011, 27(5): 496-499.
- [7] LING J M, HUANG Z D, SHI Z Z. Modern study developments of *Sedum Aizoon* [J]. J Zhejiang Chin Med Univ(浙江中医药大学学报), 2012, 36(3): 353-355.
- [8] CHEN Z, HUO J R, ZHU H Y, et al. Effect of ligustrazine on expression of plasminogen activator inhibitor-1 in mice with *Gynura segetum* induced hepatic veno-occlusive diseases [J]. J China Med Univ(中国医科大学学报), 2012, 41(8): 709-712.
- [9] BURG M M, MARTENS E J, COLLINS D, et al. Depression predicts elevated endothelin-1 in patients with coronary artery disease [J]. Psychosom Med, 2011, 73(1): 2-6.
- [10] FANG J W, ZHANG G H, TENG X M, et al. Hematologic toxicity of *Gynura segetum* and effect on vascular endothelium in a rat model of hepatic veno-occlusive diseases [J]. Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志), 2015, 23(1): 59-63.

收稿日期: 2014-12-11