

- [69] Capettini L S, Campos L V, Dos Santos M H, *et al*. Vasodilator and antioxidant effect of xanthones isolated from Brazilian medicinal plants [J]. *Planta Med*, 2009, 75(2): 145-148.
- [70] Ryu Y B, Curtis-Long M J, Lee J W, *et al*. Characteristic of neuraminidase inhibitory xanthones from *Cudrania tricuspidata* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(7): 2744-2750.
- [71] 李药兰, 戴杰, 黄伟欢, 等. 黄花倒水莲化学成分及其抗病毒活性研究[J]. 中草药, 2009, 40(3): 345-348.
- [72] Fujimoto H, Asai T, Kim Y P, *et al*. Nine constituents including six xanthone related compounds isolated from two ascomycetes, *Gelasinopora santiflorii* and *Emericella quadrilineata*, found in a screening study focused on immunomodulatory activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(4): 550-553.
- [73] Pouli N, Marakos P. Fused xanthone derivatives as antiproliferative agents [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(1): 77-98.
- [74] Woo S, Jung J, Lee C, *et al*. Synthesis of new xanthone analogues and their biological activity test cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA cross linking study [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(5): 1163-1166.
- [75] Marona H, Szkaradek N, Karczewska E, *et al*. Antifungal and antibacterial activity of the newly synthesized 2-xanthone derivatives [J]. *Arch Pharm*, 2009, 342(1): 9-18.
- [76] Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, *et al*. Prenylated xanthones as potential antiparasitodal substances [J]. *Planta Med*, 2006, 72(10): 912-916.
- [77] Marona H, Szkaradek N, Rapacz A, *et al*. Preliminary evaluation of pharmacological properties of some xanthone derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(3): 1345-1352.
- [78] Lin K W, Fang S C, Hung C F, *et al*. Synthesis, antiplatelet and vasorelaxing activities of xanthone derivatives [J]. *Arch Pharm*, 2009, 342(1): 19-26.
- [79] Liu Y, Zou L, Ma L, *et al*. Synthesis and pharmacological activities of xanthone derivatives as alpha-glucosidase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(16): 5683-5690.

何首乌肝脏不良反应研究进展

俞捷¹, 谢洁¹, 赵荣华^{1*}, 蔡少青², 陈真^{3*}

(1. 云南中医学院, 云南 昆明 650500; 2. 北京大学医学部天然药物与仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 3. 云南白药集团股份有限公司, 云南 昆明 650118)

摘要:何首乌 *Polygonum multiflorum* 是重要的补益药物, 具有解毒消痈、润肠通便、补肝肾、益精血、乌须发的功效。然而, 自20世纪末期开始, 国内处不断出现由于服用何首乌或含何首乌制剂而导致肝损伤的不良反应报道, 并引起了一些国家药监部门的高度关注。对何首乌肝损伤不良反应的临床报道、实验研究进行综述, 重点关注引发肝损伤的制剂、损伤发生的特点、剂量范围等, 初步探讨了这种不良反应与其基源、炮制方法、复方配伍等相关关系, 为何首乌肝脏不良反应的深入研究提供了参考。

关键词:何首乌; 不良反应; 肝脏损伤

中图分类号:R 288

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)07-1206-05

Advances in studies on liver adverse reaction of [WTHX] *Polygonum multiflorum*

YU Jie¹, XIE Jie¹, ZHAO Ronghua¹, CAI Shaoping², CHEN Zhen³

(1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Yunnan Baiyao Group Co., Ltd., Kunming 650118, China)

Key words: *Polygonum multiflorum* [WTBZ] Thunb.; adverse effect; liver damage

何首乌首载于《开宝本草》, 为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 生何首乌具有解毒消痈、润肠通便的功效, 而制何首乌具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨的功效, 是重要的补益圣药。临床应用中何首乌生品及炮制品的使用都非常广泛, 其主要炮制方法包括黑豆制、酒制、黑豆黄酒制、蒸制等。何首乌的主要化学成分包括二苯乙烯苷类、蒽醌类及磷脂类等^[1]。近年来国内外报道的何首乌不良反应逐渐增加, 且主要集中在肝脏不良反应, 因而引发了国内外学者对何首乌安全性问题的高度关注^[3]。本文将就何首乌临床不良反应、动物毒性研究、主要化学成

分的毒性等问题进行深入的探讨, 并对可能影响何首乌安全用药的各种相关因素进行初步的分析。

1 何首乌不良反应临床报道及各国监管政策

1.1 国外何首乌不良反应临床报道: 澳大利亚的首例何首乌不良反应报道出现在2001年^[3], 1例46岁的中国女性患者在服用Shou Wu Pian两周后患上了急性肝炎, 该患者出现了胆汁瘀积, 肝活检结果也支持急性中毒性肝炎的诊断, 在停药并对症治疗1个月后肝功能恢复正常。

2004年, 意大利学者Battinelli等^[4]报道了1例78岁男性患者服用Shou Wu Pian用于治疗慢性前列腺炎1个月后

* 收稿日期: 2009-11-29

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金重点项目(0920044); 国家自然科学基金资助项目(30760312)

作者简介: 俞捷, 博士, 助理研究员。Tel: (0871) 5918033 E-mail: yujie_ynzyxy@gmail.com

* 通讯作者 赵荣华 Tel: 13888074508 E-mail: knzhaoronghua@hotmail.com

(按说明书推荐剂量),出现了急性肝损伤,该患者停药4周后痊愈。该患者服用的药物经薄层色谱、光谱、微生物学检查显示该药物中确实含有何首乌(非同名异物),且并未受到农药等污染,重金属量也未超标,提示患者出现的急性肝炎不良反应确由何首乌引发。

2005年,荷兰学者Panis^[3]报道了1名5岁的高加索女孩由于两次服用Show Wu Pian而两次患上中毒性肝炎,该患者首次服用的剂量为每天3片,连续服用4个月首次患上了急性中毒性肝炎,停药5周后基本恢复;数周后该患者再次服用Show Wu Pian(每天2片,连续服用4周)又再次患上了急性中毒性肝炎而入院治疗。分析显示,该患者服用的Show Wu Pian中只检测到2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷及大黄素,并未检测到其他的二苯乙烯苷或蒽醌类成分,因而该不良反应可能是由2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷及大黄素的单独或是联合作用引发的。

2006年,哥伦比亚学者报道1名28岁的白人妇女在服用“Shen min”(一种含何首乌的乌发制剂,每天服用2片)8周后出现急性肝炎症状(可排除其他原因导致的肝损伤),并在停药3周后逐渐恢复。该患者并未过量服用药物,除了急性肝炎,该患者还出现了斑丘疹及轻度嗜酸性粒细胞增多,提示了何首乌特异反应的可能性^[9]。

2008年,韩国研究者Min等^[7]在2007年4月至10月间收治了11名(平均年龄52岁)由于服用何首乌及其制剂而引发肝损伤的患者。这11名患者中有7名是饮用含有何首乌的茶,2名是服用含有何首乌的胶囊,1名是服用何首乌粉末,还有1名患者是服用含有何首乌的蜂蜜布丁。这些患者中10名(83.3%)出现了黄疸,9名(75.0%)患者出现了肝细胞损伤,7名患者的肝组织活检结果均出现了急性肝损伤的指征。其中的10名患者通过保守治疗后康复,有1名患者进行了肝移植,而有1名患者最终死于肝衰竭。该研究不仅报道了何首乌的肝毒性,也提示何首乌可能与华法林和骨髓抑制剂间存在药物相互作用而导致凝血时间延长等其他不良反应。

1.2 国内学者对何首乌不良反应临床报道:国内学者关于何首乌不良反应的报道首先出现于1996年^[8~10],一名31岁的中国香港妇女在怀孕期间服用Shou Wu Pian(疑为“首乌片”)而患上了急性肝炎(按说明书推荐剂量,服用数周),该患者并无病毒感染,经过3周的治疗后痊愈,而该患者在2年前使用Shou Wu Zhi(疑为“首乌汁”)之后也出现过类似症状,停药后自愈^[11]。

随后的数年间国内学者多次报道服用生何首乌、制何首乌、含何首乌的复方或中成药等引发肝损伤。这些不良反应的报道主要有以下特点:

1.2.1 多次服药导致多次肝功能异常^[12~17]:在数目的何首乌不良反应报道中,患者均有在一定时间内反复服用何首乌或含何首乌制剂而重复引发肝损伤的情况,有的患者甚至反复发病4次以上,而从首次发病至确诊的时间最长为14年^[19]。

1.2.2 引发肝损伤的何首乌制剂多样化:引发肝损伤不良反应的既有何首乌,也有含何首乌的复方制剂或中成药及含何首乌的民间偏方^[10,13~15,17~21]。

因服用首乌片(何首乌片)而引发肝脏不良反应的患者在所有因何首乌相关药物引发不良反应中所占比例最大,这些报道中患者的服用剂量多为每天5~6片,3次/日,服用时间从数日至数十日不等,有的患者服用时间甚至长达90余天。

1.2.3 何首乌的服药剂量差异大:多数患者服用的何首乌剂量较高^[10,15,18,21],但一些患者在正常剂量范围(《中国药典》2005版规定剂量为6~12g)内服用何首乌相关药物也会引发不良反应^[23]。

1.2.4 多数患者的肝损伤都能排除病毒性感染而引发的肝炎,但部分报道因合并用药复杂而无法判定肝损伤是否完全或主要由何首乌引发。

1.2.5 目前国内所报道的肝损伤均较轻,经对症治疗后可多可恢复,或停药后即可自行恢复,即使偶有少数重症病例的报道^[21,23]经对症治疗后也可恢复,尚未出现肝移植、肝衰竭等严重不良反应。

1.2.6 多数研究并未关注所服用何首乌的基源鉴定,少数研究对患者的服用剂量、服用时间等重要信息也未作详尽报道。

1.3 各国药监部门对何首乌的监管措施:由于何首乌相关药材引发不良反应的报道不断出现,加拿大、英国、澳大利亚等国药品监管部门相继出台了何首乌及含何首乌的制剂进行监管的政策。

2003年,加拿大卫生部(Health Canada)公布了1例服用Respir Actin(含有何首乌及其他10余种天然药物的制剂,每周1~3次,剂量不详)长达18个月出现肝衰竭及肝性脑病的报道。除了何首乌外,该制剂中含有的金缕梅(witch hazel)中可水解鞣质量较高,这些鞣质也可能是造成肝损伤的成分;同时该患者还有长期接触有机溶剂及油漆的工作经历,因此尚不能断定该患者的肝损伤是由于服用何首乌而导致的。

截止2006年3月,英国药物和保健产品监管署(MHRA)的黄卡系统(Yellow Card Scheme)已经收集到7例由于服用何首乌而导致出现肝损伤的病例报道^[3~5,19],因而MHRA于2006年4月连续发布两条新闻提示公众服用何首乌可能会导致肝损伤,服用含何首乌制剂前应先咨询医师,若服用含何首乌制剂时出现类似的肝损伤症状应及时就医进行详细检查。

澳大利亚医疗用品监管局(TGA)也于2008年4月要求含有何首乌的制剂必须标明服用该制剂可能会导致肝损伤,并对何首乌及其相应肝损伤问题进行了详细的分析。TGA的分析报告指出何首乌的根和茎在传统中医药体系中是作为两种药物进行药用的,其中何首乌的茎(夜交藤)在西方的用量较少,因而目前所有的不良反应报道都集中在何首乌的根。目前出现不良反应报道的何首乌制剂主要包括4种:Shou Wu Wan(单方制剂)、Shou Wu Pian(仅含有何首乌干

燥根粉末)、Shen Mn(复方制剂,现代组方)、Shou Wu Zhi(液体提取物,很可能为单方制剂)。TGA提出,通常认为何首乌的不良反应可能由其中的蒽醌类成分引起的,然而,目前尚无任何证明显示该不良反应与蒽醌类成分直接相关,且引发了5例肝损伤的“Shen Mn”制剂中的蒽醌类成分的量低于检测限。鉴于以上情况,虽然目前何首乌引发肝损伤不良反应的机制尚未完全阐明,TGA依然要求含有何首乌的制剂必须进行明确标示。

由于目前尚无对何首乌肝脏不良反应的系统性研究,中国食品药品监督管理局(SFDA)目前尚无针对何首乌及其制剂的监管政策,考虑到何首乌广泛的药理活性和重要的药用地位,对何首乌的药用安全性问题进行深入的调查和研究已经迫在眉睫。

2 何首乌及其主要化学成分与肝脏相互作用的研究

二苯乙烯苷及蒽醌是何首乌的主要化学成分,2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷是何首乌的主要质控成分;蒽醌类包括:大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、大黄酸及大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷等。何首乌中其他的化学成分还包括磷脂、鞣质、多糖等。

2.1 何首乌及其主要化学成分肝损伤实验研究:针对服用何首乌引发肝脏不良反应的报道,国内学者开展了一些研究以期阐明何首乌不良反应的相关问题。

2.1.1 何首乌肝损伤实验研究:胡锡琴课题组的研究显示^[24,27],经过炮制的何首乌长期大剂量服用对大鼠肝脏有一定程度的不良反应,需要在用药过程中对而谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等肝功能指标进行监测,而常规剂量(6~12g)服用制何首乌则是安全的。

刘煜德等^[23]对生何首乌提取液的大鼠肝毒性进行了研究,高低剂量组分别给药相当于成人等效剂量30和12g/kg,给药4周后ALT、AST、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)等指标均与对照组比较无差异,且肝组织病理检查未见明显异常,因而判定生何首乌没有明显的肝损害作用。

从现有报道看,生何首乌与制何首乌单独用药中低剂量致肝损伤均不明显,高剂量长期给药会出现一定程度可逆的肝损伤,这些损伤在停药后均可恢复。

2.1.2 何首乌中主要化学成分肝损伤实验研究:有学者研究了何首乌中几种蒽醌类成分对肝HepG2细胞的毒性,发现其毒性顺序为大黄酸(IC₅₀ = 67.71 μmol/L) > 大黄素(IC₅₀ = 125.30 μmol/L) > 芦荟大黄素(抑制率未达50%) > 大黄酚和大黄素甲醚(均无明显抑制作用)^[29]。大黄酸浓度在15、30、60 μmol/L时均会引发HepG2细胞的乳酸脱氢酶(LDH)释放率显著增加,15、60、120 μmol/L大黄素也会引发HepG2细胞的LDH释放率显著增加,同时大黄素及大黄酸还会导致HepG2细胞空泡化,线粒体膜电位降低,并会促进HepG2的细胞凋亡,但对HepG2细胞的细胞周期并无明显影响。

大黄酸对大鼠原代培养肝细胞也表现出了明显的毒性,约25 μmol/L的大黄酸即可引起半数原代肝细胞的死亡,这

种毒性与其对氧化还原循环、细胞内巯基的氧化及游离钙的增加相关^[30]。

根据大黄中化学成分与肝肾性相关性分析^[31],游离及结合态蒽醌类成分都可能具有肝肾毒性,游离蒽醌类的毒性顺序为:芦荟大黄素>大黄素甲醚>大黄酸>大黄素>大黄酚;结合态蒽醌的毒性顺序为:结合芦荟大黄素>结合大黄素甲醚>结合大黄酚>结合大黄素>结合大黄酸。

目前尚未见二苯乙烯苷类成分以及其他成分的肝毒性报道。

2.2 何首乌及其主要化学成分保肝活性实验研究:也有不少研究显示何首乌提取物及其主要化学成分对肝脏具有保护作用,并对其保肝活性机制进行了初步的探讨。

2.2.1 何首乌的保肝活性实验研究:一项关于何首乌抗氧化活性的研究表明^[32],何首乌水提取物(200 mg/kg)给予CCl₄肝损伤模型大鼠3d后,肝ALT水平即显著降低,显示出了明显的保肝活性;同时谷胱甘肽(GSH)水平显著增高,肝丙二醛(MDA)及硫代巴比妥酸反应物(TBARS)水平显示降低,揭示了这种肝脏保护作用与肝线粒体谷胱甘肽抗氧化状态直接相关。然而当何首乌水提取物给药剂量增加至400 mg/kg时,这种保肝活性消失,而当给药剂量增加至4 g/kg时,模型大鼠的肝损伤甚至出现加重的情况,揭示何首乌水提取物可能存在剂量依赖的细胞毒性作用,并提示了何首乌水提取物中可能同时存在具有保肝活性的成分及肝毒性的成分。

对何首乌水提取物保肝活性成分的进一步的研究显示,何首乌水提取物中的保肝活性成分主要集中在醋酸乙酯萃取部分(蒽醌类成分的主要富集部分)^[33]。

2.2.2 何首乌中主要化学成分的保肝活性实验研究:大黄素单独给药亦可拮抗CCl₄造成的大鼠肝损伤^[33],而其保肝活性同样与肝线粒体谷胱甘肽抗氧化状态(抗氧化能力指标)直接相关。

大黄酸可拮抗CCl₄引发的大鼠肝脏纤维化^[34]。大黄酸低剂量(25 mg/kg)及高剂量(100 mg/kg)连续6周给药后,均可明显拮抗CCl₄造成的大鼠肝损伤,血清中ALT、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ,PC-Ⅲ)水平及肝组织中MDA的量显示降低,肝组织中转化生长因子-β1(TGF-β1)及α-平滑肌肌动蛋白(αSMA)表达显著减少,肝组织胶原面积显著减少,纤维化程度显著改善,提示大黄酸的保肝、抑制肝脏纤维化作用可能与其抗炎、抗氧化作用及抑制肝星状细胞(HSC)活化、抑制TGF-β1有关。

与2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷结构相似的白藜芦醇及虎杖苷都具有明显抗肝损伤活性^[35,36],因而推测该成分也可能具有一定的保肝活性。

何首乌多糖与枸杞多糖混合物可显著对抗D-gal衰老模型小鼠肝、肾组织中超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活力下降,具有一定的保护肝肾作用^[37]。

2.3 何首乌基源、炮制方法、复方配伍与何首乌不良反应的相互关系

2.3.1 何首乌基源与不良反应:《中国药典》2005年版规

定,何首乌是单一来源的药材,其法定基源植物是蓼科植物 *P. multiflorum* Thunb.,然而除了药典品种外,尚有不少混淆品作为何首乌在市场上流通^[38]。常见的混淆品有同属植物毛脉蓼 *P. cillinerve* (Nakai) Ohwi 及蓼科植物翼蓼 *Pteroxygohum giraldii* Damm et Diels 的块根。《中国药典》1977年版曾将蓼科植物白首乌 *Cynanchum bungei* Decne. 的块根收载于“白首乌”项下,因而将白首乌误用为何首乌的情况也时有发生,这些混淆品的出现也增加了何首乌安全用药研究及监管的难度。

2.3.2 何首乌不同炮制方法与不良反应:大量研究证实,何首乌中各种化学成分的量与炮制方法,炮制时间直接相关^[39,40]。何首乌生品中二苯乙烯苷的量显著高于各种炮制品,总蒽醌的量最高而游离蒽醌的量最低,炮制过程会使二苯乙烯苷量降低,总蒽醌量降低,但游离蒽醌的量增高。由此可见,炮制方法及炮制时间的不同将会导致化学成分的不同,而化学成分的差异必将影响药材使用的安全性。文献报道,不同炮制品何首乌毒性有较大差异。生首乌毒性较制首乌急性毒性强,生首乌醇渗漉对大鼠的 LD_{50} 为 50 g/kg ^[13]。ip 生首乌的 LD_{50} 为 2.7 g/kg ,制首乌为 169.4 g/kg ^[41]。因内外多数何首乌不良反应报道中对于所用药物为生何首乌或是制何首乌多未进行描述,炮制状态不易判定。因而阐明何首乌炮制状态与用药安全性间的相互关系对于解决何首乌用药安全性的问题非常关键。

2.3.3 何首乌复方配伍与不良反应:由于目前临床用药中,何首乌以复方煎剂或是中成药为主,单用何首乌的情况较少,因而临床不良反应中何首乌复方煎剂或中成药出现的概率也相对较高。复方配伍对于何首乌安全性有何影响、哪些配伍情况下何首乌不良反应出现概率可能降低、哪些配伍情况则可能会增加何首乌的不良反应都是需要解决的问题。目前,专门针对安全性问题的何首乌复方配伍研究尚未见报道,复方配伍对何首乌的影响作用研究仅集中在化学成分及药理活性方面。

有学者对复方配伍是否会影响何首乌中的蒽醌类成分溶出进行了研究,比较了制何首乌单味药及其复方在水煎剂中的游离蒽醌溶出度,结果显示蒽醌类成分在全方剂中的溶出率与单味制首乌的溶出率基本一致^[42],但该研究并未关注复方配伍是否影响其他成分的溶出率。

茯苓是何首乌最常见的配伍药物之一,有研究显示,生何首乌配伍低剂量茯苓(1:0.5)能够显著减轻单用何首乌导致的肝微粒体细胞色素P450的量增高,具有减毒作用,但生何首乌配伍高剂量茯苓(1:1)却没有这种减毒作用,提示小剂量茯苓配伍生何首乌有一定的减毒作用,与“何首乌以茯苓为使”的配伍经验相符^[43],但高、低剂量茯苓配伍制何首乌均无减毒作用。

3 结语

何首乌是一种常用的补益良药,在处方药、非处方药、保健食品中应用均非常广泛,不但畅销国内市场,还远销国际市场。综合国内外文献的不良反应报道可以看出,虽然目前

尚不清楚其毒性成分或毒性机制,但服用何首乌确实可能引发肝脏不良反应。考虑到何首乌广泛的药理活性及重要的药用价值,有必要对何首乌的肝脏不良反应问题进行深入的研究,笔者认为以下问题都是何首乌肝脏不良反应研究的重点问题:

3.1 确定何首乌肝损伤不良反应的病因:服用何首乌出现肝脏不良反应的患者中不少都有多次服用导致多次肝脏损伤的情况,有学者认为何首乌导致的肝脏损伤可能与患者的特异体质有关^[6,9];有的学者提出何首乌所致肝损伤的发病原因可能与患者的脏脏同工酶代谢及其蛋白质分泌缺陷或缺乏等因素相关,与机体对药物及其代谢产物与体内大分子物质共价结合的复合物发生免疫反应有关^[13];有的学者提出何首乌的代谢产物可引起肝细胞脂质过氧化反应致肝细胞坏死,而其中的毒性物质会阻碍肝细胞摄取血中胆汁,并破坏细胞膜运载胆盐的受体,影响细胞膜 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性,使正常肝细胞的结构和功能发生异常,导致肝脏受损^[23]。然而,对于何首乌肝毒性的发病机制仅仅是假设,并无实验依据支持,何首乌肝脏不良反应究竟是由过量用药、毒性成分、炮制不当、特异体质或是其他因素引发尚有待进一步研究证实。

3.2 确定引发何首乌肝损伤不良反应可能的毒性成分:蒽醌类成分既可导致肝损伤也具有保肝作用,且大黄、虎杖、决明子等多种中药材中均含有蒽醌类成分,而这些药物并非都有肝损伤的不良反应报道。关于二苯乙烯苷类成分的研究报道尚少,没有明确的肝损伤报道。除了这两类成分外,尚有学者推测何首乌的不良反应可能与其中含有的维生素A有关,因乙醇可以增强维生素A对肝细胞的毒性作用,患者服用的何首乌制剂中如果含有乙醇或是在服用何首乌制剂的同时饮酒都有可能诱发肝损伤^[13]。因而,明确引发何首乌肝损伤的毒性成分是何首乌安全合理用药的基础,也是多种具有相似化学成分的中药安全用药的基础。

3.3 确定引发不良反应的用药剂量及用药时间:动物实验显示,何首乌水煎液对肝脏的影响呈现剂量依赖性和时间依赖性^[24],低剂量组何首乌提取物并没有肝脏损伤作用,甚至还具有一定的肝脏保护作用;然而随着剂量的升高,何首乌的肝脏保护作用消失,肝脏损伤程度逐渐升高。何首乌水煎液剂量为 $22, 40\text{ g/kg}$ 时,给药 90 d 大鼠肝脏即可出现组织学形态的改变,高剂量组的重要功能生化指标亦出现明显改变,而低剂量组(服药时间 $30\sim 90\text{ d}$)或是高剂量短期(服药时间 $< 60\text{ d}$)服用情况下均未见上述肝损伤。何首乌对人体的不良反应很可能存在同样的剂量依赖性及时效性,因而如何完善相关的动物实验研究,并结合流行病学调查等适用于人群的手段来确定人体服用何首乌的安全剂量及用药时间是何首乌安全用药的最关键问题。

参考文献:

- [1] 罗瑞芝,贾伟,赵利斌,等.何首乌研究进展[J].中草药,2005,36(7):1097-1100.
- [2] Ng K G, Cheng C L, Xu H X. Safety issues of Chinese medicine: a review of Intoxication cases in Hong Kong [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 1(1): 29-39.

- [3] Park G J H, Mann S P, Ngu M C. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum* [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(1): 115-117.
- [4] Battinelli L, Daniele C, Mazzanti G. New case of acute hepatitis following the consumption of Shou Wu Pian, a Chinese herbal product derived from *Polygonum multiflorum* [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7): 588-589.
- [5] Panis B, Wong D R, Hooymans P M, et al. Recurrent toxic hepatitis in a Caucasian girl related to the use of Shou-Wu-Pian, a Chinese herbal preparation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41: 256-258.
- [6] Cadenas A, Restrepo J, Sierra F. Acute hepatitis due to shen min, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum* [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(7): 629-632.
- [7] Mn H J, Jung K A, Kim H J, et al. Twelve cases of toxic hepatitis related to the root of *Polygonum multiflorum* Thunb. [J]. *J Hepatol*, 2008, 47: S356.
- [8] 牛建海. 口服首乌片出现严重肝损害 1 例[J]. *新药与临床*, 1996, 15(6): 382.
- [9] 何汉明, 郑新杰. 何首乌致急性肝损害 2 例[J]. *陕西中医*, 1996, 17(5): 230.
- [10] 叶亲华. 服用何首乌致急性中毒性肝病 1 例[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(12): 732.
- [11] But P P, Tomlinson B, Lee K L. Hepatitis related to the Chinese medicine Shou-wu-pian manufactured from *Polygonum multiflorum* [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1996, 38(4): 280-282.
- [12] 袁伟东. 中药何首乌致急性肝损伤 1 例[J]. *中国药物与临床*, 2002, 12(2): 416.
- [13] 赵向东. 首乌丸致肝功能损害 1 例[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(5): 444.
- [14] 张文芳. 活力甦口服液引起肝损害 1 例报道[J]. *实用中医药杂志*, 1997, 13(2): 41.
- [15] 邵泽勇. 何首乌致肝损害 2 例[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2003, 13(11): 716.
- [16] 周祥慧, 邱雄. 中药何首乌所致药物性肝炎 11 例临床分析[J]. *川北医学报*, 2005, 20(1): 107-108.
- [17] 陈晨, 赵春九, 余鑫之. 口服何首乌致肝脏损害 1 例[J]. *安徽医药*, 2005, 9(3): 204.
- [18] 杨军, 李治国. 何首乌致药物性肝炎两例[J]. *山西医药杂志*, 2008, 37(11): 973.
- [19] 杨军兰, 董玉娟. 服首乌片致肝损害 2 例[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(2): 162.
- [20] 赵文艳. 白蚀丸致药物性肝炎 2 例[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2004, 25(7): 766.
- [21] 杨德全. 何首乌致重症肝损伤[J]. *药物不良反应杂志*, 2005, 7(6): 449.
- [22] 张栩, 丁向春, 杨岩, 等. 口服何首乌致肝损害 6 例报告[J]. *宁夏医学院学报*, 2000, 22(2): 115-116.
- [23] 孙钧. 补益中药致多次严重肝损害 1 例[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2002, 10(5): 292.
- [24] 胡锡琴, 方欢乐, 权志博, 等. 制何首乌对肝脏生化物质影响的实验研究[J]. *陕西中医学院学报*, 2007, 30(6): 63-64.
- [25] 胡锡琴, 耿增岩, 李巧兰, 等. 制何首乌不同剂量与小鼠肝损伤程度的实验研究[J]. *陕西中医*, 2007, 28(10): 1420-1421.
- [26] 胡锡琴, 李娅琳, 王磊. 何首乌中鞣质对大鼠肝脏生化指标的影响[J]. *药物评价研究*, 2010, 33(1): 63-65.
- [27] 胡锡琴, 杨红莲, 张晓琴, 等. 制何首乌对大鼠肝脏毒理实验研究[J]. *陕西中医学院学报*, 2006, 29(3): 40-43.
- [28] 刘焜德, 黄小洵, 吴丽莎, 等. 何首乌肝毒性实验研究[J]. *亚太传统医药*, 2007, (4): 71.
- [29] 王青秀. 大黄及其主要成份的毒性毒理研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [30] Bronaite D, Olinger K. The hepatotoxicity of rhein involves impairment of mitochondrial functions [J]. *Chem Biol Interact*, 1997, 103(1): 35-50.
- [31] 王伽伯, 马永刚, 张萍, 等. 炮制对大黄的化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J]. *药学报*, 2009, 44(8): 885-890.
- [32] Ip S P, Tse A S M, Poon M K T, et al. Antioxidant activities of *Polygonum multiflorum* Thunb.: *in vivo* and *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 1999, 11(1): 42-44.
- [33] Chiu P Y, Mark D H F, Poon M K T, et al. *In vivo* antioxidant action of a lignan enriched extract of *Schisandra* fruit and an anthraquinone containing extract of *Polygonum* root in comparison with schisandrin B and emodin [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 951-956.
- [34] Guo M Z, Li X S, Xu H R, et al. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(8): 739-744.
- [35] Bujanda L, Garcia-Barcina M, Juan V G, et al. Effect of resveratrol on alcohol induced mortality and liver lesions in mice [J]. *BMC Gastroenterol*, 2006, 6: 35.
- [36] Huang Z S, Wang Z W, Liu M P, et al. Protective effects of polydatin against CCl₄ induced injury to primarily cultured rat hepatocytes [J]. *World J Gastroenterol*, 1999, 5(1): 41-44.
- [37] 许爱霞, 王彩琴, 杨社华, 等. 何首乌多糖和枸杞多糖的协同抗衰老作用机制的实验研究[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2005, 31(2): 13-16.
- [38] 李军, 徐国钧, 徐洛珊, 等. 中药首乌类的研究 II. 原植物调查和商品鉴定[J]. *中草药*, 1995, 26(1): 33-36.
- [39] 刘振丽, 宋志前, 张玲, 等. 不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(5): 336-340.
- [40] 刘振丽, 李林福, 宋志前, 等. 何首乌炮制前后高效液相色谱的变化[J]. *中草药*, 2005, 36(11): 1644-1646.
- [41] 王浴生, 邓文龙, 薛春生. 中药药理与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [42] 吴荣才, 张成栓, 孙受春, 等. 制何首乌在复方汤剂中配伍变化对游离鞣质溶出率的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 1999, 2(6): 43-45.
- [43] 林飞. 何首乌配伍茯苓解毒机制的研究[D]. 西安: 陕西中医学院, 2009.

中药材品质及提高中药材品质的途径

武孔云¹, 孙超^{2*}

(1. 贵阳学院, 贵州 贵阳 550003; 2. 贵州省植物园, 贵州 贵阳 550001)

摘要: 深入分析中药材品质的内涵, 从中药材的药效物质基础、有害污染物及中药材外观性状等方面入手, 讨论影响中药材品质的因素, 从而指出提高中药材品质的途径; 对中药材原植物种和品种、品系及类型进行全面调查和鉴定, 开展中药材品质育种工作; 营造人工小环境, 提高药用植物代谢过程中酶的活性; 规范和完善中药材生产过程中的各个环节; 确定道地中药材新的适宜种植区, 确保道地中药材的供给。

关键词: 中药材; 品质; 影响因素

中图分类号: R 282

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010) 07-1210-06

* 收稿日期: 2009-11-24

作者简介: 武孔云 (1964—), 男, 贵阳学院天然药物研究所教授, 硕士生导师, 研究方向为天然药物资源。

Tel: (0851) 5615822 E-mail: wukuy 2575@sina.com