

低的趋势,表明青蒿酯钠诱导肝癌细胞凋亡的分子机制是 $p53$ 非依赖的,即与 $p21$ 、 $p53$ 无关,而与凋亡调节基因 $bcl-2$ 下调有关。有研究指出^[1],青蒿素使白血癌细胞内钙升高,导致白血癌细胞凋亡,共聚焦结果显示白血癌细胞膜是青蒿素作用的靶点之一,青蒿素的抗肿瘤作用机制有凋亡和胀亡²种,它的即刻效应可能是通过开放某些细胞膜上的离子通道,使细胞内钙浓度增加,激活钙蛋白酶(calpain),导致caspase非依赖性细胞死亡形式——胀亡发生,细胞膜通透性变化是决定这种死亡方式的关键。线粒体在许多生理和病理情况下,可作为凋亡的感受器和效应器,对细胞的存活起重要的调控作用^[12],线粒体跨膜电位降低时,促凋亡物质释放,caspase激活导致细胞凋亡,青蒿素可降低细胞线粒体跨膜电位,诱导肿瘤细胞凋亡^[13]。

目前对青蒿素及其衍生物抗肿瘤作用可能机制的研究主要有:①青蒿素与 Fe^{2+} 反应产生大量自由基以及烷基化作用有关;②诱导 $p53$ 非依赖肿瘤细胞凋亡途径抑制肿瘤增殖;③使肿瘤细胞内钙升高,促凋亡物质释放,caspase激活,导致细胞凋亡;④导致caspase非依赖性细胞死亡形式——胀亡发生;⑤导致线粒体跨膜电位降低;⑥抗肿瘤血管生成;⑦直接杀伤肿瘤细胞。

4 青蒿素及其衍生物作为抗肿瘤新药开发前景

青蒿素及其衍生物对正常细胞毒性非常低,且其来源广泛,在抗癌药物的开发方面有很大前景。但是青蒿素及其衍生物作为抗肿瘤药应用还需要解决很多方面的问题,如在青蒿素诸多衍生物中选择抗癌作用强、抗癌谱广的化合物;作为抗肿瘤药物应尽量控制胀亡的发生;深入研究青蒿素及其衍生物抗肿瘤作用机制等。

References:

- [1] Woerdenbag H J, Moskat T A, Pras N, *et al* · Cytotoxicity of arte misinin related endoperoxides to Ehrlich ascites tumor cells [J] · *J Nat Prod*, 1993, 56 9: 849-851.
- [2] Yang X P, Pan Q C, Liang Y J, *et al* · Study on antitumor effect of sodium artesunate [J] · *Cancer (癌症)*, 1997, 16 (3): 186-187.
- [3] Zhang X, Yang X P, Pan Q C · Studies on the antitumor effect and apoptosis induction in human liver cancer cell line (BEL-7402) by sodium artesunate [J] · *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 1998, 29 7: 467-469.
- [4] Chen Z T, Huang Z Y, Wu L N, *et al* · Experimental investigation of apoptosis of hepatoma mediated by artemisinin [J] · *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis (中西医结合肝病杂志)*, 2000, 10 5: 23.
- [5] Chen H H, Zhou H J · Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis [J] · *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2004, 39 1: 29-33.
- [6] Beekman A C, Wierenge P K, Woerdenbag H J, *et al* · Artemisinin derived sesquiterpene lactones as potential anti-tumour compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumor cell [J] · *Planta Med*, 1998, 64 7: 615.
- [7] Wang Q, Wu L M, Zhao Y, *et al* · The anticancer effect of artesunate and its mechanism [J] · *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2002, 37 6: 477-478.
- [8] Singh N P, Lai H · Selective toxicity of dihydroartemisinin and holotransferrin toward human breast cancer cell [J] · *Life Sci*, 2001, 70: 49-56.
- [9] Lin F, Qian Z Y, Ding J, *et al* · Effect of dihydroartemisinin on the proliferation of MCF-7 cell [J] · *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2002, 11 12: 934-936.
- [10] Yang X P, Zhang X · Induction of human tumor cell apoptosis by sodium artesunate and its molecular mechanism [J] · *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2002, 33 9: 819-821.
- [11] Zhou J, Meng R, Li L M, *et al* · The effect of artemisinin on leukaemia cells and primary cell [J] · *Chin J Intern Med (中华内科杂志)*, 2003, 42 10: 713-714.
- [12] Lenaz G · Role of mitochondrial in oxidative stress and ageing [J] · *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1366 1: 52-67.
- [13] Dong H Y, Wang Z F, Song W H, *et al* · Apoptosis induced by artemisinin in K562 cells [J] · *Bull Chin Cancer (中国肿瘤)*, 2003, 12 8: 475.

浅谈中药不良反应

张庆平*

(义乌中医院,浙江 义乌 322000)

回归大自然的浪潮席卷全球,中药也随之受到了越来越多人的青睐。一些人认为中药是纯天然的,不像西药是化学制剂,因而没有毒副作用,其实这是错误的。中医学从一开始就非常重视中药的毒性。从我国最早的药学专著《神农本草经》开始,就把中药按毒性的大小来分类,以便医生在用药时加以注意。古人认为,中药是“以毒攻毒,具毒药以供医事”,将中药分为大毒、常毒、小毒、无毒 4 种,认为“大毒治病,十去其六,小毒治病,十去其九”,还强调“切记过用伤正”。正是因为中医很早就注意到了中药的毒性和副作用,因而在临床应用时就特别注意尽量减少它的不良反应的出现,比如对中药材进行炮制、用药时进行配伍等,都是为了使中药降低毒

性,同时又能最大限度地发挥其疗效。中药不良反应不仅是在于药本身的毒性,也在于用药不当所造成,可以说凡是药品,就会有不良反应发生的可能性。中药在临床上为治疗目的而发挥的作用称为治疗作用,而与治疗无关且不利于病人的作用称为不良反应。中药不良反应依据中药药性、不良反应发生时间、不良反应出现程度、病理机制及症候特点,可分为副作用、毒性反应、过敏反应、致癌作用、致突变作用、致畸作用、特异质反应、依赖性、后遗反应等。近来,有关服中药发生不良反应的报道日益增多,一方面加深了人们对中药不良反应的认识,同时也暴露出目前中药应用及管理方面的一些问题,现简要介绍一下几种常见中药不良反应的发生原因。

1 品种混乱

中药来源广泛、品种繁多、成分复杂,而不同科属的同名中药在毒性上也有差异。如云南腾冲附片的毒性比四川附片要大,有报道说,某医院在配置中药制剂时,错把广豆根当作北豆根入药,造成众多患者中毒。

2 炮制不当

中药炮制得当可以增强疗效,减低毒性,炮制不当则易引起中毒。以制草乌为例,如不按规范炮制,煎煮时间不足,其有毒成分的量就不符合规定的要求,病人按常规量服用就易中毒。

3 煎煮不当

含有毒性的中药如乌头,煎煮时强调久煎,而有些中药如山豆根,煎煮时间越长,则副作用相应愈强。

4 长期连续用药

中药活性成分的量低,作用缓和而持久,但很多中药服用时间过久,容易出现依赖性和蓄积中毒。如肾病病人长期小剂量使用含马兜铃酸制剂可导致慢性肾功能衰竭;长期使用黄花夹竹桃(含强心甘),会发生洋地黄样蓄积中毒;胖大海作为保健饮料长期泡服,易致大便溏泻、饮食减少、脘腹痞闷不适而消瘦。

5 个体差异

中医治病常因人、因地、因时而异。不同种族人群对药物的反应不同,同一种族人群也存在着个体差异。如五味子,有的人煎服或内服糖浆剂会过敏,出现心慌气短,胸闷难受,全身瘙痒,周身荨麻疹,心动过速,早搏等症状,即个体差异。

6 配伍禁忌与相互作用

许多中药是不能混用的,否则会产生毒性或严重的不良

反应。中药“十八反、十九畏”的配伍禁忌是有道理的,不可忽视。另外,一些中药服用时也有饮食上的配伍禁忌,如服发汗药忌生冷,调理脾胃药忌油腻,消肿理气药忌豆类,止咳平喘药忌食鱼腥,地黄、何首乌、蜂蜜忌葱,土茯苓、威灵仙忌茶,鳖甲忌苋菜等。

7 中药污染

中药保管不善引起的变质、霉变或种植采收中农药有机磷污染可发生不良反应。

8 年龄、性别差异引起

儿童、老人对药物耐受性小,且较为敏感,易引起不良反应;妇女月经期、妊娠期、哺乳期对许多药物反应敏感,会引发月经增多、流产、泌乳减少等。

9 用量不当

中药都有其一般用量。这是中医在长期临床实践中的经验积累。而近年来中药用量有加大的趋势,对一些毒性中药及尚无大剂量应用先例的药品应严格注意。医生在无十分把握的情况下,不能盲目加大剂量,以免发生不良反应。即使《中国药典》未标明有毒性的中药,超量用药也会发生不良反应,如肉桂过量会发生血尿,细辛过量发生眩晕,甘草大量服用或小量长期使用,病人可出现脘闷、水肿、低血钾、血压升高等。

10 调配不当

在调剂过程中,如工作人员责任心不强,称量不准、配药失误也是产生不良反应的因素。

11 结语

中药引起不良反应的原因很多。在上万种植物药、动物药和矿物药中,多数中药都是有或大或小的毒性。所以,应该合理地使用中药,防止不良反应的发生。

欢迎订阅 2006年《西北药学杂志》

《西北药学杂志》是由西安交通大学和陕西省药学会主办、国内外公开发行的综合性药学学术刊物。本刊已连续数年被我国医药学重要检索期刊《中国药文摘》、《中国生物学文摘》、《中文科技资料目录—中草药》、《中文科技资料目录—医药卫生》、《中国医学文摘·内科学》等收录。本刊设有药物分析、中药及天然药物、药理、药剂、药物与临床、药事管理、综述、科研简报、化学、药学人物、不良反应等栏目。《西北药学杂志》已加入中国期刊网,亦被中国学术期刊(光盘版)电子杂志社编入《中国学术期刊过刊全文数据库》,加盟万方数据资源系统数字化期刊群,在国内药学界的声誉与影响逐年扩大。

本刊为双月刊,大 16天版本,48页,每单月 10日出版。国内统一刊号 CN 61-1108/R。国际标准连续出版物号 ISSN 1004-2407。国内邮发代号 52-106 定价 6.00元(含邮费),全年 36.00元。欢迎广大读者到当地邮局订阅,也可直接汇款到本刊编辑部订阅。国外发行代号 BM 6523。

编辑部地址:西安市朱雀大街南段 205号 西安交通大学(医学校区)《西北药学杂志》编辑部

邮政编码:710061 电话:029-82655134 传真:029-82655134 E-mail:xyxzz@xjtu.edu.cn