

潜在毒性中药探讨

彭莉¹, 张林², 李品¹, 陈聪¹, 李佳林¹, 荆鲁³, 王婷^{2*}

(1. 北京中医药大学 中医体质与生殖医学研究中心, 北京 100029;

2. 北京中医药大学 北京中医药研究院, 北京 100029; 3. 中国中医科学院 眼科医院, 北京 100040)

[摘要] 伴随着我国医药卫生事业的蓬勃发展和医药科技水平的快速提升,传统中医药的现代应用吸引了全球范围内的瞩目,其良好的治疗效果获得了国内外的广泛认可。然而,在实际临床应用中,中药不良反应报道却也在逐渐增多,特别是一些传统意义上被认为无毒的中药,在使用过程中出现了新的不良反应或毒性反应,致使中药的安全性问题更加备受关注。目前,在中医药临床用药安全研究方面,医务人员及医药工作者将大部分的注意力集中在具有已知毒性的药物上,基本能够做到准确、有效地把控,而对那些已经出现不良反应报道,但尚未引起重视的潜在毒性中药却关注甚少,导致因忽视潜在毒性药物而形成的用药安全漏洞,长此下去势必造成用药安全的重大隐患。因此,本文针对近年来发现的具有潜在毒性的中药及其毒性主要表现进行了系统总结,并从个体体质差异、药材基原、药用部位、药材产地、炮制方法、制剂工艺、药物用量、用药疗程的角度,对这类中药潜在毒性产生的原因进行全面分析,从而引起对潜在毒性药物应用安全的普遍重视,为进行药物毒性深入的科学研究提供有力依据,为指导临床安全、合理地使用中药提供可靠借鉴,有助于在充分发挥中药临床应用有效性的基础上,进一步提高中药使用的安全性保障水平。

[关键词] 中药; 潜在毒性; 安全用药; 不良反应

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020227

Traditional Chinese Medicine with Potential Toxicity

PENG Li¹, ZHANG Lin², LI Pin¹, CHEN Cong¹, LI Jia-lin¹, JING Lu³, WANG Ting^{2*}

(1. *Research Center of Traditional Chinese Medicine Constitution and Reproductive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*; 2. *Beijing Research Institute of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*;
3. *Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China*)

[Abstract] With the vigorous development of medical hygienic cause and the rapid advance of medical technology in China, modern application of traditional Chinese medicine (TCM) has attracted attention from the world, and its good therapeutic effect has widely recognized at home and abroad. However, in practical clinical application, TCM's adverse reaction reports have gradually increased. Especially, some medicines that were known as non-toxic showed new adverse reactions or toxic reaction during administration; Accordingly, the safety of TCM became a concern. At present, medical workers and pharmaceutical researchers pay more attention to the known toxic herbs in clinical medicines, and could accurately and effectively control them; However, they pay less attention to potentially toxic herbs that have showed adverse reactions but been given no attention. This caused a drug security hole and would lead to major hidden troubles. Therefore, in this paper, a systematic summary was made on traditional Chinese medicines with potential toxicity discovered in recent years, and a comprehensive analysis was conducted for their causes of potential toxicity from perspectives of individual constitution differences,

[收稿日期] 20160914(014)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81274181,81374056)

[第一作者] 彭莉,在读硕士,从事中医体质与安全用药的相关性研究,Tel:010-64286407,E-mail:pl15825915839@163.com

[通讯作者] *王婷,博士,教授,硕士生导师,从事中药毒性研究,Tel:010-64286407,E-mail:wangting1973@sina.com

origin, medicinal parts, producing area, processing methods, preparation process, drug dose and course of treatment, with the aim to raise universal attention to application safety of TCM with potential toxicity, provide sufficient basis for in-depth scientific researches for drug toxicity and reference for safe and rational clinical application of TCM, and further improve the safety of TCM in addition to effective clinical application.

[Key words] traditional Chinese medicine (TCM); potential toxicity; safe medication; adverse reaction

近年来,随着中医药现代化的长足进步和飞速发展,中药在世界医疗范围内获得良好认可度,得以广泛应用和大力推广,与此同时,有关中药不良反应的报道却也在逐渐增多^[1-5],特别是一些传统上认为不具有毒性的中药,在临床使用过程中却出现了严重不良反应甚至急性死亡病例的报道^[6],使得中药在治疗各项疾病时的安全性备受关注^[7-10]。由于在传统中医药理论指导下应用的中药具有多成分、多靶点、多途径的作用特点,在现有研究水平上,对中药药效作用和毒性机制的认识尚不全面,所以在目前的临床中,将用药安全工作的焦点着重地放在了对具有明确毒性的药物方面,而很大程度上忽视了对潜在毒性药物的关注。尽管这些潜在毒性药物可能不如有明确毒性药物引起不良反应病例的数量多,但其造成的危害程度却不容小视,故在实际应用中同样应当加以重视。针对目前中药毒性认识的现状,本文在概述毒性中药范畴的基础上,着重对临床上已出现不良反应报道、但尚未引起广泛注意的、具有潜在毒性的中药进行总结和归纳,并对中药潜在毒性产生的原因进行详细分析,以期引起对潜在毒性中药的广泛关注和思考,从而推动这些药物的毒性科学研究工作的开展,加强临床应用中潜在毒性药物的认识和了解,最终目的在于更好地协助临床医生防范中药不良反应的发生,为临床合理用药提供帮助,确保中药在安全、有效的条件下使用。

1 药材毒性范畴

中药不良反应是指在中医药理论指导下,用于预防、诊断或治疗人类疾病,改善其生理功能而给以正常剂量的中药所出现的有害且非预期的反应^[11]。不良反应的产生往往是由含有毒性成分的中药加以不当使用所造成的。由于中药成分复杂、多靶点作用的特点,人们对毒性药材的认识也是一个循序渐进的过程。通常毒性药材包括^[12],①国务院卫生部列入毒剧药管理的 28 种中药(如川乌、草乌、半夏生品等);②2015 年版《中国药典》一部记载的 83 种有毒中药(包括大毒中药 10 种,有毒中药 42 种以及小毒中药 31 种);③其他法定标准中记载的有毒中药(如雷公藤、丽江山慈菇等);④近年来研究新发

现具有明确毒性的中药(如含马兜铃酸中药等);⑤具有潜在毒性的中药。对于前 4 种毒性药材已有明文进行管控或者有详尽实验研究进行报道,临床医生在使用过程中常会加以注意。然而对于具有潜在毒性的中药,由于不良反应报道病例数量较少,尚处于认知的过程中,往往会被忽视,易造成不良反应发生,因此需要重点加以关注。

2 潜在毒性中药

潜在毒性中药是指一些原本认为是无毒性的中药,在临床实践不断应用或药物深入研究的过程中,因出现了新的不良反应或毒性反应,而被认为具有一定毒性的中药。这些原本认为“无毒性”的中药,由于具有一定未被全面揭示的潜在毒性,必然会成为临床应用过程中的安全隐患,不应予以忽视。这些潜在毒性中药所引起的不良反应,临床表现多种多样,如表 1 所示,其中尤其对于肝脏和肾脏的毒性作用显著,当尤为引起重视。

2.1 肝毒性

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multijiorum* 的干燥块根,在传统中医药理论中被认为是重要的补益圣药,在滋补肝肾、强筋健骨、益精活血、乌黑须发等方面具有良好作用效果,近年来在各类药品、食品、保健品中得以广泛使用。然而与此同时,何首乌致肝损害的不良反也屡见报道。据统计,自 1982 年至 2012 年这 30 年间,有关何首乌不良反应的文献报道共 48 篇,涉及肝损伤病例共 206 例^[13]。如文献报道,某医院两年共收治何首乌致药型肝炎患者 7 例,均出现乏力、纳差、恶心、黄疸症状,结合实验室检查和影像学检查,确诊为弥散性肝脏损害,在停止服用何首乌并给予多烯磷脂酰胆碱等药物后,患者症状消失、各项指标恢复正常^[40],提示在使用何首乌时当密切关注肝功能变化,避免不良反应发生。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,动物实验显示,给大鼠灌胃常用剂量($22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)何首乌水煎液 105 d,未出现肝脏损伤情况,而高剂量($40 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)长时间(90 d)使用则会引起肝脏组织学形态改变、血清肝功能指标异常、胆汁代谢紊乱,产生显著的肝损伤情况,说明何首乌水煎液可产生肝

表 1 中药潜在毒性作用及临床表现

Table 1 Potential toxicity and clinical manifestation of traditional Chinese medicine

中药	主要毒性作用	主要临床表现
何首乌	肝毒性 ^[13-15]	乏力、纳差、腹胀、黄疸、恶心、呕吐、发热、皮疹、皮肤瘙痒、腹水、上消化道出血 ^[16-18]
淫羊藿	肝毒性 ^[19-20]	乏力、纳差、尿黄、皮肤瘙痒、大便颜色灰白、皮肤巩膜黄染、部分可见皮肤抓痕 ^[21-22]
白鲜皮	肝毒性 ^[23-24]	乏力、纳差、黄疸、恶心、食欲减退、发热、上腹部不适 ^[25,26]
千里光	肝毒性 ^[27-28]	乏力、纳差、黄疸、恶心 ^[29-30]
补骨脂	肝毒性、肾毒性 ^[31-32]	头晕、头痛、心悸、恶心、呕吐、厌油、纳差、乏力、转氨酶升高、胆红素升高、皮肤黄染、眼黄、陶土样便等 ^[31-35]
大黄	肾毒性 ^[36-37]	腹泻、腹痛、呕吐、恶心、肠鸣 ^[38-39]

毒性的影响,并且其毒性作用呈剂量依赖性和时间依赖性;细胞实验则显示,何首乌中大黄素、大黄酸在终浓度达到 6.25 ~ 50 μmol · L⁻¹过程中,对肝细胞(L-02 细胞)和肝癌细胞(BEL 细胞)的损伤和抑制随着浓度的增加、作用时间的延长而增强,因此这两种成分被认为是可能引起肝毒性的主要成分^[41-42]。

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicomu*,箭叶淫羊藿 *E. sagittatum*,柔毛淫羊藿 *E. pubescens* 或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* 的干燥叶,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的作用功效,现代医学证实其具有抑制破骨细胞活化、降血压、降血脂、抑制肿瘤转移、改善记忆力等作用^[43-44],在中医临床中广泛用于抗骨质疏松及免疫调节。淫羊藿主要的药用成分为黄酮类化合物和多糖,此外,还有生物碱、木脂素、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚麻酸、酚苷类、紫罗酮类、乙醇苷类等^[45-46]。同样,近年来也屡有关于淫羊藿及相关制剂的不良反应报道^[21-22]。动物试验显示,小鼠在灌胃给药淫羊藿 3 d 后,出现呕吐、纳差、活动减少的症状,继续给药至 15 d 处死,可见肝脏脂肪变性^[19]。另外,由于淫羊藿有雄激素样作用,而雄激素常具有一定的肝毒性,由此推断淫羊藿可能具有一定的肝毒性^[47]。

白鲜皮,系芸香科多年生草本植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* 的根皮,具有清热燥湿、祛风解毒、止痒等功效,具有抗菌、抗肿瘤、抗炎等作用,常用于治疗湿热疮毒、黄水淋漓、风疹、湿疹等病症^[48-49]。有文献报道了多例因服用白鲜皮而引发肝炎的病例,其中 4 例患者因服用白鲜皮煎剂引起中毒性黄疸型肝炎的病例,并发现在停药后 1 月内肝损伤恢复^[25,50]。在动物体内、外实验中发现,白鲜皮中的主要成分白鲜碱对肝细胞 HepG2 具有一定毒性作用,可造成动物肝损伤^[57];有研究对白鲜皮的水提物进行亚慢性毒性作用研究发现,单独长

期服用白鲜皮水煎剂会引起小鼠体内淋巴细胞、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶水平明显下降,而中性粒细胞、白蛋白、总胆固醇、血糖和血尿素氮水平显示显著增加,表明干扰造血作用和肝脏、肾脏功能,并出现明显的肝损伤情况^[24]。

千里光系多年生草本植物菊科植物千里光 *Senecio scandens* 的干燥地上部分,是我国应用历史悠久的常用中药,具有清热解毒、明目退翳、杀虫止痒、散瘀消肿等功效^[52]。关于千里光的毒性,古今文献均有一定记载,但内容却并不一致。《本草拾遗》中称其:“味苦,平,小毒”,而《本草图经》则称:“味苦甘,寒,无毒”,到《生草药性备要》时,又称其:“味涩苦,性平,微寒,无毒”,可见上述古籍中虽有记载,但内容简单,且多认为其无毒^[53]。有文献报道研究千里光中的生物碱类化学成分时,通过毒性筛选发现化合物 1(阿多尼弗林碱)对原代小鼠肝细胞有毒性作用,而其他化合物未表现出细胞毒性作用^[54]。有研究选用千里光提取物分别灌胃 15 和 30 d 后,发现给药组小鼠基因与正常组相比均有一定异常表达,并且两给药组之间也存在 21 条差异表达基因,由此证实千里光造成肝脏损伤的机制与差异基因的表达密切相关^[55]。另有文献报道,千里光中的千里光次碱(necine)和千里光次酸(necic acid),是组成吡咯里西啉生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs)的 2 种基本成分,当 PAs 环的 1,2 位上都有一个不饱和双键时,会形成烯丙醇酯结构,这一化合物可引起肝细胞出血性坏死、肝巨细胞症、静脉闭塞症等,被认为是肝毒性的源泉^[56]。

补骨脂是豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* 的干燥成熟果实,具有补肾助阳、固精缩尿、暖脾止泻、纳气平喘等功效,是临床治疗脾肾阳虚的常用中药。有文献报道,患者因以补骨脂作为预防骨质疏松保健品,在长期服用的过程中,出现了急性淤胆型肝炎^[57]。有研究报道,通过对小鼠进行不同剂量的补

骨脂水提物灌胃,观察并测定血清生化、肝脏质量、肝脏病理等指标,发现补骨脂水提物可使小鼠肝脏出现肿胀变性,并可使胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)和钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Na^+ -taurocholate co-transporter, NTCP)的表达显著降低,说明补骨脂水提物可通过影响胆汁酸转运体的表达造成肝损伤^[58]。另有研究报道,通过对大鼠连续 12 周灌胃补骨脂生药粉及其水提物,观察肝脏系数、血液生化、肝组织病理指标的变化情况,发现大鼠出现肝脏增大、肝脏系数显著升高、弥散性脂肪变性等病变,证实了补骨脂的潜在肝毒性^[59]。还有文献从细胞层面对补骨脂潜在肝毒性进行分析,通过对昆明种小鼠连续灌胃 28 d,对肝细胞形态和细胞线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)的变化进行分析,发现补骨脂能造成小鼠肝细胞肿胀和坏死,使血清中丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶,肿瘤坏死因子- α ,白细胞介素-6 活性增加,而线粒体膜电位会随着给药剂量的增加显著降低^[6]。

2.2 肾毒性 大黄是蓼科大黄属多年生植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* 或唐古特大黄 *R. tanguticum* 或药用大黄 *R. officinale* 的干燥根茎具有泻下、抗菌、降血压、止血、活血等药理作用,在国内 8 000 多种中药制剂中,含有大黄的品种为 800 多种^[61],为目前四大最常用中药之一。在大量应用的过程中,其安全性也逐步受到重视。大黄主要成分为蒽醌类化合物,包括大黄素、大黄酸和大黄素甲醚等。研究发现^[36]高剂量($4.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)的大黄总蒽醌对大鼠进行灌胃后,出现精神萎靡、便秘便软、血红蛋白下降、尿素氮上升、肾脏近曲小管上皮细胞肿胀变性等情况,说明肾脏是大黄总蒽醌毒性反应的主要靶器官之一。另有研究报道^[62],大黄素、大黄酸和大黄素甲醚能够引起 HK-2 细胞凋亡,并改变细胞周期,这可能是大黄中主要的肾毒性物质。此外,美国国立卫生研究院通过对大黄素和大黄蒽醌在 F344/N 大鼠和 B6C3F1 小鼠体内长达两年的实验研究中发现,大黄素可导致性实验动物肾小管透明滴和染色的发生率增加,并使肾病的发生率增加,而大黄蒽醌则引起实验动物肾、肝、脾、骨髓非肿瘤性损害增加,从而证实这 2 种成分的肾毒性^[38,63]。

决明子是豆科植物决明 *Cassia obtusifolia* 或小决明 *C. tora* 的干燥成熟种子,具有清肝明目、润肠通便的功效,属于“可用于保健食品的物品名单”范围中的药材^[64]。尽管历代古籍和现代研究均未对决明子的毒性进行明确报道,但由于其含有大黄素,

并且常作为保健品长期、大量服用,被认为可能会引起与大黄中毒表现相似的肾脏中毒反应^[65]。有研究认为决明子在临床应用中已经出现一定不良反应表现^[66],但由于对决明子单味药研究较少,相关毒性研究更为匮乏,因此应对决明子毒性研究的相对滞后引起重视,并应当在出现严重不良反应前,将决明子安全研究尽快提上日程。

3 潜在毒性原因分析

尽管中药在经历了数千年锤炼之后,积累了大量一线临床经验,形成了对毒性的一定认识,并且依靠复方配伍、炮制技术等,能够对已知毒性达到部分减弱或去除的目的,但是由于引起中药毒性的原因错综复杂,对于中药的应用,特别是具有潜在毒性的中药,仍须要在时刻保持警惕。通过总结文献及对临床病例分析^[67-68],发现引起中药潜在毒性的原因多种多样,除患者自身个体体质因素外,其他因素均可归结为药物因素,包括药物使用基原、用药部位、药材产地炮制方法、制剂工艺、使用剂量、服用疗程等。

3.1 个体体质差异 由于性别、年龄、种族、遗传信息、生理状态等不同,人体对药物的反应性、敏感性和耐受性常会出现差异,这就可能造成特殊个人或群体出现意想不到的不良反应。有研究通过对 1982—2012 年,205 例有关何首乌肝损伤不良反应国内临床报道的具体信息进行分析,发现其中部分不良反应案例具明显的家族性趋势^[13],推测可能与患者肝药酶遗传多态性或免疫损伤有关。另有研究报道了 1 例因服用中药淫羊藿,导致 HBV 携带者发生慢性药物性肝细胞损伤型肝损伤,由于该患者服用剂量并不大,故推测可能与患者个体体质因素有关^[69]。由于个体差异因素难以把控,研究难度极大,因此通常只能通过密切的医护观察和及时的医疗应对政策,以尽量减少因其产生的不良反应的危害。

3.2 药材基原 众所周知,中药具有品种繁多、同名异物、同物异名的特点,而药材基原不同,其所含有效成分及有毒成分含量和比例也会各不相同。关木通为马兜铃科植物东北马兜铃 *Aristolochia manshuriensis* 的去栓皮干燥木质藤茎,具有清心火、利小便、通经下乳等功效,曾作为常用中药在临床中使用。1963 年版《中国药典》收录的木通包括毛茛科川木通、木通科木通以及马兜铃科关木通 3 种,其中木通科木通为正品。但由于药源充足,在药材市场中关木通占据了巨大份额,加上 1977 年版《中国

药典》未收载木通科木通,故一段时期内关木通事实上已成为主流的药用基原。然而近年来研究结果表明,关木通所含的马兜铃酸 A 可导致急性肾小管上皮细胞坏死。由于出现了严重的不良反应,国家食品药品监督管理局自 2003 年 4 月取消了关木通的药用标准,并在 2000 年版《中国药典》重新收载木通科木通,2005 年版《中国药典》又将收载的龙胆泻肝丸组方中的关木通更换为木通科木通^[70]。同样,淫羊藿也是药用基原众多的中药材之一,经 HPLC 指纹图谱研究发现,淫羊藿药材因物种来源不同,质量差异很大,所含成分种类及比例也各不相同,如朝鲜淫羊藿中淫羊藿苷含量较其他成分最高,而粗毛淫羊藿中则含朝藿定 C 最高^[71],并且部分基原内差异也很大,如箭叶淫羊藿和巫山淫羊藿^[72]。由此可见,药材基原的不同很可能是造成药材产生安全性风险的原因之一。

3.3 药用部位 多数中药采用植物的某一部分进行药用,少数种类以全草入药。现代研究显示,由于不同药用部位化学成分种类、比例及含量的不同,其产生的药理作用和毒性反应也有所不同。细辛来源于马兜铃科植物,药材中含有马兜铃酸,已有研究结果表明,细辛中的马兜铃酸主要存在于植株地上部分,由于马兜铃酸引起的药物安全问题已受到重视和关注^[73],故 2005 年版《中国药典》对细辛的药用部位进行修订,规定根茎作为其药用部位,而之前历年版《中国药典》中收载细辛药用部位为干燥全草。因此药材药用部位与药物作用效果和用药安全关系紧密,药用部位使用不同则药效各异,甚至相反^[74]。

3.4 药材产地 产地的生态环境对药材的质量影响较大,而产地因素也与药材潜在毒性存在密切联系。有文献^[75]报道了对不同产地千里光急性毒性实验的研究,结果发现,来自 5 个不同产地药材的毒性强弱为:河南千里光 > 江苏千里光 > 浙江千里光 > 广西千里光、湖北千里光。另有研究对来自 6 个产地的细辛中 77 种成分进行鉴定和检测,通过对比研究发现,不同产地药材所含成分的分析结果不尽相同,提示应当同时权衡有效成分与毒性成分比例来合理选择不同产地的药物进行用药^[76]。由此看来,在相同剂量使用时可能由于药材产地不同导致临床疗效和毒性的不确定性,从而影响临床安全用药。

3.5 炮制方法 “减毒增效”是中药炮制的主要目的之一,恰当的炮制方法利于减小药物的毒性,而相反未炮制或未按要求炮制的中药,很可能造成中药

的潜在毒性,引起不良反应。研究对大黄炮制减毒“量-毒”规律进行分析,结果显示,大黄及其不同炮制品均可观察到不同程度的肝、肾损伤,其中毒性强度:大黄 > 醋大黄 > 酒大黄 > 熟大黄 > 大黄炭^[77]。可见炮制品的毒性低于生品,证实炮制减毒作用客观存在,而其中熟制减毒作用较明显且药效物质保存较好。何首乌现代炮制方法将古法“九蒸九晒”简化为蒸制 1 次,但研究却发现按照九蒸九晒和黑豆汁炖制后,游离大黄素、游离大黄素甲醚和总大黄素甲醚含量明显升高,总大黄素含量下降,反式/顺式-二苯乙烯苷比下降,能够更好地降低毒性^[78]。由以上例子可看出恰当的炮制方法对减小药物毒性和避免不良反应发生的重要作用。

3.6 制剂工艺 制剂工艺是决定中药制剂发挥作用的基础,某些工艺的变化很可能造成原本不含毒性药材的复方制剂产生毒性成分、出现不良反应。中药制剂安全最引人关注的无疑是中药注射剂。现阶段中药注射剂存在较多值得注意的安全问题,这主要是由于缺乏科学、有效的制剂工艺质量控制所造成的,因此极易发生不良反应。而其他剂型因制剂环节造成毒性的情况同样不容忽视。中药新药“仙牛健骨颗粒”在临床实验过程中出现严重的肝损伤报道,经回顾分析发现,其处方源于临床经验方,原临床使用方法为全方水煎,未曾出现不良反应时间报道,但新药研发处方中补骨脂改为醇提工艺以后,富集了大量香豆素类成分,而动物实验表明大剂量香豆素类成分具有明确的肝脏毒性,产生严重不良反应的原因之一很可能是工艺的改变所造成的^[79]。因此,科学合理的制剂工艺在保证中药制剂的有效性的前提下,也可极大地减少用药风险。

3.7 药物用量 药量是药力的标示,用药剂量增大,提高疗效的同时也会增加安全性的风险。有文献^[80]对大剂量何首乌醇提取物致大鼠多脏器损伤进行研究,发现随药物剂量的增大,其毒性增强,包括抑制体重增长、使肝肾脏器指数升高、显著改变直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 等多项生化指标,以及引起多个脏器 (肝脏、肾脏和肺脏) 的病理改变。补骨脂的研究也表明,大剂量补骨脂水提取物经灌胃给药,对小鼠肝毒性作用明显,并可影响胆汁酸转运体的表达^[58]。可见临床用药要严格按照药典规定的剂量,并在合理范围内适当增加剂量。

3.8 用药疗程 中药毒性常以慢性毒性作用为特点,超出疗程规定长时间服用药物,容易导致毒性成

分在体内蓄积,出现安全性问题。国家不良反应中心曾通报出现肝损害的痔血胶囊,其引起肝损害的主要原因之一是由于患者连续用药超过说明书规定的7 d疗程所致^[81]。中药番泻叶的不良反应也屡见报道,研究证明长期服用番泻叶不仅出现成瘾性,还因其含有蒽醌类物质对肠道黏膜有刺激作用,引发肠道黏膜病理性改变造成的结肠黑病变,进而可引起结肠癌^[82]。

4 小结与展望

当今临床用药和研发工作中,人们往往会更多关注已知的毒性药材,在使用中加以防范,而一些潜在毒性药材关注较少。这些药物在我国古代本草中通常并无明确的毒性记载,但在临床或动物实验中却已表现出一定的毒性,导致临床用药的各种安全隐患。目前中药材毒性研究中存在问题主要包括①对于药材基原、产地、用药部位缺乏针对性毒性研究,并且市场流通的药材质量参差不齐,监管力度不足,造成潜在毒性药物成为安全隐患;②对于炮制方法所带来的药效及毒理差异性研究较少,未引起临床使用者对药物炮制的重视;③对制剂工艺因素的影响考虑欠缺,一味采用新技术新方法“提高工艺”,却忽视改变传统水煎法后,使某些潜在毒性化合物富集而产生毒性的情况;④系统性研究不够,面对影响中药毒性的诸多复杂因素,未能将其与毒理学研究良好结合,缺乏系统评价中药毒性的研究思路,同时对不同因素所包含的不同水平的复杂问题,缺乏采用数学方法解决问题的思路,对因素之间的交互作用的考虑不充分;⑤忽视患者个体情况的因素,缺少中医体质与药物不良反应的相关性研究。这些问题导致了目前对多数中药毒性产生原因难以清晰阐释,更为药物潜在毒性埋下巨大隐患。

综上所述,为保证人们用药安全,指导临床合理用药和新药研发,并且为药材标准的制定提供依据,应该提升对潜在毒性中药的重视程度,加强对潜在毒性中药的毒性研究,在全面、深刻地认识和了解中药潜在毒性的基础上,重视与药材成分和质量相关的各个环节,通过科学合理的化学或生物学的研究方法,筛选来源安全、产地优良的药材,优化组方配伍,选择正确的炮制方法和制剂工艺,使用合适的剂量,系统分析、评价药物客观毒性,并在临床使用中药的过程中,辨证施治、合理用药,转变公众传统上对“中药无毒”的认识,引起各方对中药潜在毒性的重视,从而更好地发挥药物对疾病的预防和治疗作用,减少甚至消除不良反应的发生,提高中药使用的

安全性。

[参考文献]

- [1] Gromek K, Drumond N, Simas P. Pharmacovigilance of herbal medicines [J]. Int J Disast Risk Safe Med, 2015, 27(2): 55-65.
- [2] Teschke R, Wolff A, Frenzel C, et al. Review article: Herbal hepatotoxicity-an update on traditional Chinese medicine preparations [J]. Aliment Pharm Thera, 2014, 40(1): 32-50.
- [3] CHAN K, ZHANG H, LIN Z X. An overview on adverse drug reactions to traditional Chinese medicines [J]. Brit J Clin Pharmacol, 2015, 80(4): 834-843.
- [4] ZHAO P, WANG C, LIU W, et al. Acute liver failure associated with traditional Chinese medicine; report of 30 cases from seven tertiary hospitals in China [J]. Crit Care Med, 2014, 42(4): 296-299.
- [5] ZHANG L, YAN J, LIU X, et al. Pharmacovigilance practice and risk control of traditional Chinese medicine [J]. Acta Psychiat Scand, 2015, 83(4): 262-266.
- [6] Min 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, 48(2): S356.
- [7] Kennedy D A, Lupattelli A, Koren G, et al. Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study [J]. BMC Complem Altern, 2016, 16(1): 1-9.
- [8] Najafian J, Abdaresfahani M, Arabmomeni M, et al. Safety of herbal medicine in treatment of weight loss [J]. Arya Atheroscler, 2014, 10(1): 55-58.
- [9] 程杰. 现代化中药发展中中药安全性探析[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2016, 16(34): 124-125.
- [10] LIU S H, CHUANG W C, Lam W, et al. Safety surveillance of traditional Chinese medicine: current and future [J]. Drug Safety, 2015, 38(2): 117-128.
- [11] 赵盛云. 中药不良反应的因素分析及防范对策[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 269-270.
- [12] 王停, 周刚. 风湿、骨科、外科含毒性药材中药新药研制中需关注的问题[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2653-2655.
- [13] 陈盛君. 何首乌肝损伤不良反应信息分析及其毒性机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 573-577.
- [14] 吴嘉瑞, 马利彪, 董玲, 等. 何首乌不良反应与安全性探讨[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 270-271.
- [15] 王晓萌, 林晓兰, 张鹏. 38例何首乌致肝损害的原因分析[J]. 北京中医药, 2014, 33(9): 699-701.
- [16] 吕畅, 王伽伯, 嵇扬, 等. 提取溶剂对何首乌肝细胞毒

- 性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 268-272.
- [17] 练祥, 柯婷婷, 胡爱荣. 何首乌及其制剂致药物性肝损伤52例临床分析[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1133-1134.
- [18] 张思国, 尹伟, 郝荣江, 等. 何首乌及其制剂致肝损害13例分析[J]. 人民军医, 2013, 56(6): 699-700.
- [19] 程经华, 蔡皓东. 壮骨关节丸不良反应原因分析[J]. 药物不良反应杂志, 2000, 2(1): 15-19.
- [20] 药品不良反应信息通报警惕壮骨关节丸引起的肝损害[J]. 中国执业药师, 2008, 5(11): 19-20.
- [21] 宋晓静. 壮骨关节丸致肝损害一例[J]. 中外医疗, 2009, 28(18): 181-181.
- [22] 吴卓智, 潘蕾. “壮骨关节丸”致急性肝损害4例报告[J]. 北京医学, 1994, 16(1): 58-59.
- [23] 邓培媛, 蔡皓东, 程经华, 等. 壮骨关节丸致肝损害30例报告[J]. 中国新药杂志, 1996, 5(3): 212-214.
- [24] WANG L, LI Z, LI L, et al. Acute and sub-chronic oral toxicity profiles of the aqueous extract of Cortex Dictamnii in mice and rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 158: 207-215.
- [25] JIANG J S, Seo E G, HAN C, et al. Four cases of toxic liver injury associated with *Dictamnus dasycarpus* [J]. Clin Mol Hepatol, 2008, 14(2): 206-212.
- [26] 杨婉花, 何娟. 5例痔血胶囊致急性药物性肝损害不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(6): 375-376.
- [27] 尹利顺, 李晓宇, 孙蓉. 千里光临床不良反应成因分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(3): 160-163.
- [28] 冯群, 李晓宇, 孙蓉. 千里光药理作用和毒性研究新进展[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(3): 151-153.
- [29] 张永东. 千柏鼻炎片引起肝脏损害1例[J]. 湘南学院学报: 医学版, 2003, 5(1): 6.
- [30] 许英. 中药的药物性肝损害30例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(5): 600-601.
- [31] 江芳, 周昕睿, 王旗, 等. 补骨脂酚及其与补骨脂素合用对HK-2细胞的毒性及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(1): 50-58.
- [32] 赵庆华, 孙蓉. 基于功效和物质基础的补骨脂毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(8): 482-484.
- [33] 程旭锋, 张新峰, 刘琦, 等. 蛇床子-补骨脂配伍引经药对乳腺癌骨转移裸鼠CXCL12-CXCR4轴的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 91-96.
- [34] 赵宏. 补骨脂注射液不良反应1例及分析[J]. 中国执业药师, 2010, 7(1): 9.
- [35] 赵宏. 补骨脂注射液不良反应2例分析[J]. 中国药师, 2010, 13(3): 417-418.
- [36] 赵盼盼, 佟继铭, 张树峰, 等. 大黄毒性及其合理应用研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(9): 93-97.
- [37] 曹俊岭, 孙玉琦, 肖小河, 等. 对大黄“毒性”的认识与思考[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(2): 112-114.
- [38] Program N T. Toxicology and carcinogenesis studies of emodin (CAS NO: 1518-82-1) feed studies in F334/N rats and B6C3F1 mice [J]. Natl toxical Program Tech Pep Ser, 2001, 493: 1-278.
- [39] 深井俊夫, 悦悦. 大黄成分的研究: 酚性化合物的细胞毒性[J]. 国际中医中药杂志, 2003, 25(6): 374-374.
- [40] 刘飞, 李政. 何首乌致药物性肝炎7例分析[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(6): 58.
- [41] 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.
- [42] 孙向红, 孙玉维, 李红, 等. 何首乌主要成分大黄素、大黄酸和二苯乙烯苷对肝细胞、肝癌细胞的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(11): 1315-1317.
- [43] 刘凯杰, 李超. 淫羊藿药理研究进展(综述)[J]. 亚热带植物科学, 2014, 43(2): 183-186.
- [44] 赵文静, 王厉, 王芝兰, 等. 淫羊藿的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 105-108.
- [45] 裴利宽, 郭宝林. 近10年淫羊藿药材及饮片研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 466-471.
- [46] 袁航, 曹树萍, 陈抒云, 等. 淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(24): 3630-3640.
- [47] 周健强. 雄激素治疗贫血并发肝功能损害的临床观察[J]. 临床荟萃, 2004, 19(4): 211-212.
- [48] 张明发, 沈雅琴. 白鲜皮药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2012, 9(2): 95-99.
- [49] 武海燕. 药用植物白鲜皮的化学成分及药理作用综述[J]. 内蒙古石油化工, 2007, 33(3): 50-51.
- [50] Merae C A, Agarwal K, Mutimer D, et al. Hepatitis associated with Chinese herbs [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(5): 559-562.
- [51] 郭晓培, 李艾芳, 张宝旭, 等. 白鲜碱对HepG2细胞的毒性作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1): 95-100.
- [52] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 1390.
- [53] 程刚, 夏东胜, 李馨龄, 等. 千里光的安全性研究现状及其对策探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(7): 569-571.
- [54] 谭道鹏, 陈莹, 季莉莉, 等. 千里光中的生物碱类成分[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2572-2575.
- [55] 夏启松, 张晓鸣, 韩凤梅, 等. 千里光致小鼠肝损伤的

- 基因表达谱分析[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(20): 1529-1533.
- [56] 蔡皓东, 孙凤霞. 含吡咯里西啶类生物碱植物与肝小静脉闭塞病[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(4): 229-234.
- [57] Nam S W, Baek J T, DONG S L, et al. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of (*Boh-Gol-Zhee*) [J]. *Clin Toxicol*, 2005, 43(6): 589-91.
- [58] 毕亚男, 李震, 卢国彦, 等. 补骨脂水提物对小鼠的肝毒性及胆汁酸转运的影响[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 267-270.
- [59] 周昆, 代志, 柳占彪, 等. 补骨脂水提物引起的大鼠肝损害[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(4): 221-224.
- [60] 张秀娟, 曹慧琪, 邢志华, 等. 补骨脂对小鼠肝细胞形态、肝功能及线粒体膜电位的影响[J]. 中成药, 2014, 36(1): 160-162.
- [61] 李果, 肖小河, 金城, 等. 大黄不良反应古今论[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(7): 439-442.
- [62] 张燕, 王平, 杨永茂, 等. 大黄游离蒽醌对犬重症急性胰腺炎早期肠损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 172-176.
- [63] Program N T. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS No. 84-65-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Studies) [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 2005, 482: 1-358.
- [64] 肖培根, 李连达, 刘勇. 中药保健食品安全性评估系统的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(1): 9-11.
- [65] 丁涛. 中草药不良反应及防治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 107.
- [66] 黄娜娜, 窦立雯, 孙蓉. 基于功效及物质基础的决明子药理与毒理作用研究进展[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 282-285.
- [67] 吴艳, 马明华, 年华. 中药不良反应产生原因以及临床对策综合分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3): 360-363.
- [68] 秦玉琴, 娄运志. 浅谈中药不良反应的原因及特点[J]. 医药卫生: 引文版, 2015, 8(2): 194.
- [69] 贺琴, 谭华炳. 淫羊藿致 HBV 携带者发生肝脏损害 1 例. 中国肝病杂志: 电子版, 2015, 7(1): 113-114.
- [70] 周娟娟, 潘金火. 关木通研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(5): 620-622.
- [71] 郭宝林, 肖培根. 中药淫羊藿主要种类评述[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 303-307.
- [72] 裴利宽, 郭宝林, 黄文华. 淫羊藿属主要资源种类的 HPLC 指纹图谱特征和种类鉴定[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1662-1668.
- [73] 胡志祥, 王永红, 彭崇胜, 等. 近 5 年细辛及其制剂中马兜铃酸的研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(2): 318-320.
- [74] 官伯昌. 浅谈药用部位不同常用中药的功效益同[J]. 广东药学, 2003, 13(4): 66-67.
- [75] 王秀坤, 赵雍, 梁爱华, 等. 不同产地千里光急性毒性实验研究[J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(2): 81-85.
- [76] 臧埔, 武晓琳, 郜玉钢, 等. 不同产地细辛有效成分与毒性成分的比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4): 416-421.
- [77] 王伽伯, 马永刚, 金城, 等. 对应分析在大黄炮制减毒“量-毒”规律研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2498-2502.
- [78] 朱杰, 曹静亚, 全彦涛, 等. 炮制工艺对何首乌主要化学成分的影响研究[J]. 河南科学, 2015, 33(10): 1713-1716.
- [79] 王停, 董润生. 一起中药临床试验严重不良事件带给我们的思考[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(14): 1185-1187.
- [80] 李奇, 赵奎君, 赵艳玲, 等. 大剂量何首乌醇提物致大鼠多脏器损伤研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 1-7.
- [81] 国家食品药品监督管理局. 关注痔血胶囊引起的肝损害 [EB/OL]. <http://www.sfd.gov.cn/WS01/CL0078/33571.html>.
- [82] 魏贤坤. 番泻叶的临床应用与不良反应[J]. 临床合理用药, 2011, 4(38): 88-89.

[责任编辑 张丰丰]