

具有生殖毒性中药毒性成分的研究现状

周岩*

(安徽科技学院, 安徽 凤阳 233100)

[摘要] 目的: 探讨具有生殖毒性的中药毒性成分。方法: 通过检索文献, 对所记载的具有生殖毒性中药毒性成分进行归纳、整理和分析。结果: 具有生殖毒性中药的毒性成分主要为生物碱、苷类、毒蛋白、动物毒素、酚类和重金属等。结论: 应加强中药生殖毒性的宣传, 合理使用中药, 尽量避免或减少生殖毒性的发生。

[关键词] 生殖毒性; 中药; 毒性成分; 综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2009)07-0097-03

Research Progress on Toxic Ingredients of Chinese Herbal Medicine with Reproductive Toxicity

ZHOU Yan*

(Anhui Science and Technology University, Fengyang 233100, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the recent research state on toxic ingredients of Chinese Herbal medicine with reproductive toxicity. **Methods:** Literature about toxic ingredients of Chinese Herbal medicine with reproductive toxicity was reviewed. **Results:** The main ingredients with reproductive toxicity are alkaloids, glycosides, toxoprotein, animal toxins, phenols, heavy metals etc. **Conclusions:** We should publicize the reproductive toxicity of Chinese herbal medicine and avoid it in clinic as much as possible.

[Key words] reproductive toxicity; Chinese herbal medicine; toxic ingredients; review

中药是按辨证论治、理法方药原则多以复方配伍应用的, 一般来说, 不良反应较小, 安全系数较大。故临床对中药的不良反应重视不够, 特别是对中药生殖毒性的相关研究较少。随着现代中药毒理学研究的发展, 一些中药在体内外实验中显示出对生殖功能有一定影响, 另外中药制剂的增多使药物的用法、用量发生变化, 部分中药经提取精制后, 有效成分及有毒成分均相对富集, 疗效提高的同时, 毒性也增强或产生新的毒性。本文对具有生殖毒性中药的生物碱、苷类、毒蛋白、动物毒素、酚类和重金属等毒性成分中毒机制进行了归纳, 为临床中药的正确使用, 增强用药的安全性提供参考。

1 生物碱(Alkaloids)

1.1 雷公藤(Triperygium Wilfordii) 雷公藤具有抗男性生育

作用, 其起主要作用的3种成分为: (1) 雷公藤多苷。雷公藤多苷对睾丸有毒性作用, 同时对附睾和精子生成亦有一定的影响。首先, 雷公藤多苷妨碍了精子细胞的正常细胞分裂过程, 出现了核分裂而胞质不分裂的病理现象, 最终导致多核巨细胞的形成; 同时, 雷公藤多苷使附睾上皮管腔内精子分布不均, 许多管腔内精子很少或者没有。(2) 雷公藤总生物碱。每日用雷公藤总生物碱 $5\sim 100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 6周后可见雄性大鼠睾丸曲细精管上皮细胞明显受损, 多数曲细精管生精细胞数目及层次减少, 管壁变薄, 随着剂量增加损害逐渐加重并有多核巨细胞形成, 排列紊乱。(3) 雷公藤甲素。雷公藤甲素可引起明显睾丸病变, 表现为睾丸萎缩, 脏器系数降低, 并引起各级生精细胞变性、坏死、数量减少, 其中以精子、精子细胞和次级精母细胞最敏感, 同时还发现雷公藤甲素对睾丸具有蓄积毒性^[1]。

1.2 苦参(Radix Sophorae Flavescentis) 苦参碱(Matrine) 是豆科植物苦参、苦豆子、广豆根等中草药的活性成分, 是苦参碱类生物碱的代表, 它属四环的喹诺里西啶(quinolizidine) 生物

[收稿日期] 2008-12-22

[通讯作者] * 周岩, Tel: (0550) 6732357; E-mail: dkyzy@163.com

碱。苦参碱通过抑制和杀死精子而具有抗生育活性,但不抑制乳酸杆菌的生长、繁衍,不干扰阴道的菌群环境,与国外常用的壬基苯氧聚乙氧醇(NP-10)及贴烯基苯氧聚乙氧醇(TS-88)相比,苦参碱有效杀精子浓度小于TS-88而稍大于NP-10,有较强的杀精子作用^[2]。由于苦参碱刺激性小,可望成为一种较满意的中草药杀精剂^[3]。苦参碱分子中均含有两个氮原子,一个是叔胺氮,一个是酰胺氮,苦参碱去氢后形成的去氢苦参碱中,含有一个丙烯酰胺结构。苦参碱可使小鼠精子畸形率升高,这可能与苦参碱的酰胺氮结构有关,其机制还有待进一步研究^[4]。

2 苷(Glycosides)类

2.1 合欢皮(Cortex Albiziae) 合欢皮中含有多种化学成分,其中三萜皂苷是抗生育有效成分。合欢皮冷水提取物具有显著的抗生育作用,羊膜腔内给药可使中孕大鼠胎仔萎缩,色泽苍白而终止妊娠。人妊娠子宫肌条在合欢皮提取液作用下,收缩张力及振幅均显著增加,而收缩频率明显减少^[5]。合欢皮总皂苷 $1.78 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 皮下注射有显著抗着床作用,能减少大鼠妊娠动物数和正常胚胎数,妊娠终止率为86%。于妊娠4~6d给药也有显著抗早孕效果,妊娠终止率为40%。合欢皮总皂苷宫腔注射可使妊娠6~7d大鼠胎胞萎缩死亡,死亡率88%。合欢总甙的抗早孕作用并非由于雌激素样作用,也非抑制卵母细胞的蛋白质合成,可推断其抗早孕机理在于杀伤胚胎的滋养层细胞^[6]。

2.2 商陆(Radix Phytolaccae) 王一飞等^[7]采用抑精实验表明商陆总皂甙在 $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度即能终止兔精液中全部精子的活动。洗去皂甙液后,复活实验未见精子恢复活力。制动精子头部被曙红染成红色。提示商陆总皂甙对兔精子具有致死作用。商陆总皂甙在 $2.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时,即能终止人精液中全部精子的活动。复活实验未见制动精子恢复活力。降低皂甙浓度,杀精效能减弱,呈现明显的量效关系。目前常用的避孕药壬基苯氧醚-9(NP-9)及硼酸与商陆总皂甙相比较,商陆总皂甙的抑精活性明显强于抑精剂硼酸,却不及阴道避孕药NP-9。但NP-9作为避孕药有白带增多、刺激性较强等副作用。若商陆总皂甙能克服这些不良反应,将有可能成为一种颇有前途、值得进一步开发的天然杀精剂。

3 毒蛋白(Toxoprotein)类

3.1 天花粉(Radix Trichosanthis) 本品含天花粉蛋白,植物血凝素及其它成分。天花粉的毒性成分主要为天花粉蛋白^[8]。天花粉蛋白是一种核糖体失活蛋白,它能专一杀伤合体滋养叶细胞。由于滋养叶细胞坏死,导致绒毛膜促性腺激素和甾体激素迅速下降,使绒毛及蜕膜细胞变性坏死,激发内源性前列腺素合成、释放增加,触发宫缩,诱发流产。天花粉抗早孕的机理与抗中孕相同,但是天花粉抗早孕的效果不及抗中孕。原因是中期妊娠时绒毛以合体细胞为主。早期妊娠时绒毛的细胞滋养叶细胞较多,此细胞对天花粉蛋白的敏感性较合体滋养叶细胞为差^[9]。天花粉治疗异位妊娠以其成功率高、副反应小、价格便宜、使用方便引起广泛兴

趣^[10]。

3.2 半夏(Rhizoma Pinelliae) 王玉东等^[11]给妊娠6~7d的小鼠皮下注射 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 半夏蛋白,抗早孕率可达100%,但对着床、中晚期妊娠无明显抑制作用。半夏蛋白本身无雌激素活性,能使早孕小鼠的孕酮浓度明显下降,伴有蜕膜坏死;而补充外源性孕酮可逆转其对蜕膜的影响,维持妊娠继续进行,外源性绒毛膜促性腺激素(HCG)可完全拮抗半夏蛋白的抗早孕作用;抗早孕剂量的半夏蛋白并不影响小鼠子宫胞浆孕酮受体含量及其与孕酮结合的亲和力。表明半夏蛋白不是通过影响孕酮与孕酮受体的结合,而是通过使孕酮分泌量下降来干扰孕酮维持早孕的作用。实验说明金元·张元素指出“半夏动胎,孕妇忌之”的说法是有道理的^[12]。

4 动物毒素(Animal Toxin)

4.1 僵蚕(Bombix Batryticatus) 毛晓健等^[13]采用不同剂量僵蚕煎剂给小鼠灌胃,结果表明僵蚕能显著降低雌性小鼠卵巢、子宫重量及妊娠率;显著增加雄性小鼠睾丸、贮精囊的重量;增加毛细血管开放数,增大微血管直径;延长凝血时间。高剂量组作用尤为显著。

4.2 水蛭(Hirudo) 40%的水蛭煎剂给小鼠皮下注射 $1.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对小鼠各妊娠期,包括着床和妊娠早、中、晚期都有终止妊娠的作用。各期止孕规律相似,发现死胎或死鼠排出,坏死组织或胎盘一起掉出,说明该药有一定杀胚及刺激宫缩作用^[14]。水蛭煎剂对妊娠第7~1日小鼠每灌服500或1000 $\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,均可使胎鼠体重下降,有明显致畸作用,死胎和吸收胎比例升高,堕胎作用显著^[15]。

5 酚类(Phenols)

酚酸类的杀精作用主要反映在对精母细胞的毒性作用上。我国首先研制成功的男用抗生育药-棉酚就是一种多酚性化合物。其药理作用是:抑制精子和产生精子细胞的乳酸脱氢酶(X(LDH-X)),这种酶仅存在于精子和睾丸细胞内,棉酚是这种酶所必需的辅酶的竞争抑制剂,因此抑制精子的生成^[12]。棉酚通过对膜基质及蛋白质分子的结合,以及通过负离子自由基机制对膜相结构的破坏和对电子传递体系的干扰,从多方面干扰细胞的代谢,尤其是与 Ca^{2+} 依赖性蛋白激酶有关的代谢。棉酚最主要的靶细胞器是线粒体。棉酚选择性地破坏生精细胞线粒体功能从而中断精子发生、变态和成熟过程^[13]。动物实验结果表明,棉酚抑制卵泡发育和成熟,使窦状卵泡减少,闭锁卵泡增加,血浆雌二醇降低。大剂量($\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的棉酚可使排卵停止,性激素合成抑制,并有溶黄体作用,卵巢血运减少,重量减轻和性器官萎缩^[18]。

6 重金属(Heavy Metal)

叶国华等^[19]对21种中药材中重金属含量进行测定,发现Cd超标率达63.2%,Cu超标率为30.2%,Pb超标率为1.19%,As超标率为0.60%。含重金属和砷化物类的中药,对胚胎毒性的影响不容忽视。不论有机汞还是无机汞均能影响雄性动物的生育力,其中,有机汞对睾丸损害较大,可影响早期精细胞并导致不育,无机汞则主要影响精原细胞及精

细胞而使生育力降低。此外,汞可干扰雌性动物垂体激素的分泌,影响卵巢排卵及黄体生成功能。汞尚可穿越胎盘屏障,损害发育中胎儿的中枢神经系统,导致妊娠期动物死胎、畸胎发生率增高。目前,美国、日本等国禁止含汞的中药进入市场^[20]。砷及砷化物除具有类似的致畸作用外,还可致癌及致突变等^[15]。金属及其离子主要通过两种方式起抗生育效应,即破坏二硫键改变子宫粘膜基层的理化特性,以及抑制某些含-SH基团的酶系。现已发现:铜、银、锡、镍、钴、锂、镉和铅都具有抗生育作用,不仅能杀死精子,而且对睾丸也有毒性作用。但是,金属及其离子对生殖系统的作用机理,还不完全清楚,尚待进一步研究。

7 小结

认真总结中药的生殖安全性及加强其不良反应监测,其目的就在于更好地使用中药。对古代医家论述的生殖毒性中药需重新评价和认识,对现在正在研究的部分具有生殖毒性的中药亦要做进一步的研究确认。只有这样,才能为国家药典的制定和颁布、新药的研发和临床工作者的选择应用提供有力依据。

〔参考文献〕

- [1] 黄晓敏,谈勇. 中药对生殖机能影响的研究进展[J]. 江苏中医药, 2006, 27(3): 63-64.
- [2] 刘梅,刘雪英,程建峰. 甘参碱的药理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9): 801-803.
- [3] 杜俊杰,郭仁舆,刘胜家,等. 苦参碱的体外杀精子作用[J]. 西安医科大学学报, 1996, 17(3): 388-389.
- [4] 苏景利,卢莹,荣向路,等. 苦参碱口服给药对小鼠精子活性的影响[J]. 海峡药学, 2007, 19(9): 16-17.
- [5] 蔚冬红,乔善义,赵毅民. 中药合欢皮研究概况[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(7): 619-620.
- [6] 马锦媚,孙秀义,毛福祥,等. 合欢总苷抗早孕作用的

机理研究[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(2): 111.

- [7] 王一飞,崔蕴霞,崔蕴慧,等. 商陆总皂甙的抗生育活性[J]. 河南医科大学学报, 1996, 31(1): 91-93.
- [8] 夏丽英,曲京峰,杨振宁,等. 现代中药毒理学[M]. 天津:天津科技翻译出版公司, 2005: 96-97.
- [9] 许梅芬. 天花粉蛋白抗早孕[J]. 实用妇产科杂志, 1994, 10(1): 9-10.
- [10] 龚建锋,俞明义. 天花粉研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(4): 263-264.
- [11] 王玉东,李大金. 半夏蛋白抗早孕研究的回顾与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(6): 475-476.
- [12] 修彦凤,王智华,洪筱坤. 半夏毒性的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(5): 304-305.
- [13] 毛晓健,毛小平,肖庆慈,等. 僵蚕抗生育的药理研究[J]. 云南中医学院学报, 2002, 25(3): 26-28.
- [14] 郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社, 1998: 4808.
- [15] 赵玲霞,马俊霞,郭丽. 水蛭的药效与毒性[J]. 河北医药, 2004, 26(1): 78.
- [16] 伍义行,黄利权. 中药生殖药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(12): 28-29.
- [17] 侯红利,罗宇良. 棉酚毒性研究的回顾[J]. 水利渔业, 2005, 25(6): 100-102.
- [18] 李继俊,李志诚,苏应宽. 棉酚女性抗生育研究[J]. 现代妇产科进展, 1994, 3(4): 367-371.
- [19] 叶国华,吕方军. 21种中药材中重金属含量测定[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 265-266.
- [20] 洪薇,赵静,李绍平. 中药重金属限量控制现状与对策[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(11): 1849-1853.
- [21] 林娜,胡建平. 中药胚胎毒性的研究现状和展望[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(17): 1317-1318.