

• 专题讨论 •

中药妇科用药生殖毒性、遗传毒性研究概况

裴小静^{1*}, 尤昭玲²

(1. 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 妇女特别是妊娠期、哺乳期等特殊时期用药不仅涉及母体同时也可能关系到子代安全性。该文探讨了妇科特殊时期用药安全性的一般情况及对妇女妊娠或哺乳期间可能产生不良的反应单味中药、复方制剂。动物试验研究也提示, 一些中药药味具有遗传毒性、生殖毒性阳性或可疑阳性。建议加强对女性特殊时期用药及相关药物子代安全性的研究和观察。

[关键词] 中药; 妇科用药; 子代安全性; 生殖毒性; 遗传毒性

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)06-0086-02

妇科用药, 尤其是对于育龄期妇女, 安全性方面除可能对其自身造成不利影响外, 还可能危及到子代的健康和生命安全。因此, 对于妇科用药, 除应关注其一般安全性外, 还应关注其特殊安全性, 如生殖毒性、遗传毒性。

1 妇科特殊时期用药安全性的一般情况

国外如瑞典、澳大利亚、美国均根据安全性情况, 对妊娠期用药和/或哺乳期用药进行了分类^[1]。而我国目前尚无相关分类。对于中药来说, 也是如此。据不完全统计, 我国国家标准的中药成方制剂中, 用于促孕、保胎、催乳及相关产后疾病的品种数量超过 200 个。根据药品标准来源, 上述用于促孕、保胎、催乳及其他产后疾病的中药品种收载于部颁标准的约占 60%, 原地方标准药品、中药保健药品整顿后升为国家标准的约占 30%。由于历史原因, 其中, 相当数量的促孕、保胎、催乳及相关产后疾病的中药制剂在上市前可能未经过严格的生殖毒理学研究, 也未在临床进行过规范的子代安全性考察和追踪。据调查, 广西 2000 年出生缺陷环境致畸因素危险度评价, 出生缺陷的发生与母亲在孕期接触的中成药等有一定关系。孕期接触中成药可以使出生缺陷发生的危险度提高 0.96 倍^[2]。经检索, 未见使用中成药后出现生殖毒性、遗传毒性的临床病例报道。

2 中药可能的不良反应

2.1 单味中药 许多文献报道动物试验中, 一些单味中药显示出生殖毒性、遗传毒性阳性或可疑阳性。杜仲叶: 彗星试验结果, 杜仲叶水溶性提取物可能具有致小鼠血淋巴细胞 DNA 单链断裂作用^[3]。杜仲: 水煎提取物在 Ames 试验、染色体畸变试验和微核试验中均为阳性, 提示其具有致基因突变和染色体畸变作用^[4]。半夏: 对妊娠大鼠及胚胎有毒性, 有致畸作用。生半夏 > 姜半夏 > 法半夏^[5]。紫杉醇: 胚胎毒性^[6]。蒲黄: 致流产、致死胎、致畸^[7]。甘遂: 胚胎毒性^[8]。猪苓: 增加胎儿高血红蛋白血症^[9]。茵陈: 增加胎儿高血红蛋白血症^[9]。此外, 茵陈提取液还有致染色体突变作用^[10]。青蒿: 胚胎毒性^[11]。板蓝根: 水煎液在剂量较大时, 具有致突变性^[12]。白芍总苷: 染色体畸变率增加, 结果为可疑阳性; 另外, 对胎仔和胎盘发育具有胚胎毒效应(主要表现为胎仔和胎盘重量明显减轻)^[13]。紫草: 一定剂量的紫草水煎液对小鼠遗传物质具有潜在的遗传毒性, 并呈剂量-反应关系^[14]。砷及砷化物(如雄黄等): 致癌, 致突变, 致畸, 致死胎^[15~17]。水蛭: 致畸和胚胎毒性^[15]。商陆: 水煎液在一定剂量时对小鼠具有潜在致突变性, 且小鼠胚胎肝嗜多染红细胞明显比骨髓的细胞对药物敏感^[18]。番石榴: 对孕鼠总增重、胎仔平均体重及平均身长均有不同程度影响^[19]。汉防己甲素: 对实验小鼠具有遗传毒性^[20]。九节菖蒲: 有胚胎毒及致畸趋向^[21]。石菖蒲、水菖蒲: 含 α -细辛醚, 可使妊娠大鼠体重增长受抑, 胚胎吸收率增加, 并对大鼠染色体有断裂效应, 提示对孕鼠有一定的毒性及胚胎效应^[22]。羌活: 染色体畸变试验和微核试验阳性, 表明有致染色体突变作用^[23]。槟榔: 致突变作用^[24]。土荆芥、桂皮、花椒、八角、细辛: 挥

[收稿日期] 2009-02-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(B0314)

[通讯作者] * 裴小静, Tel: (010) 68585566-438; E-mail: peixj@cde.org.cn

发油中含有黄樟素,小鼠试验表明有致畸作用^[25]。桔梗、川桂皮、白曼陀罗的水提取液:致基因突变、致染色体突变^[9]。昆明山海棠^[26]、红花^[4]、内蒙古黄芪^[10]、熟地黄^[10]、当归^[10]、狼毒大戟^[10]、山慈菇^[10]的水提取液:致染色体突变作用。银杏总黄酮苷^[10]:致染色体突变可疑阳性。

对于上述动物试验的文献报道,多为单味药或单一成分,用药剂量大,时间长,而临床多为复方,剂量相对低。因此,该类报道可作为参考,尚不能完全等同于临床。

2.2 复方制剂 在用于促孕、保胎、催乳及其他产后病的中药制剂中,确实也存在一些不安全的因素。如部颁中药 17 册收载品种“嫦娥加丽丸”,用于“功能性不孕症”,而处方中含有国务院规定的 28 种毒剧药之一的“蟾酥”;部颁中药 1 册收载品种“子宫錠”,用于“不孕症”,处方中含有 28 种毒剧药之中的两种:“雄黄”及“红丹”;部颁蒙药 1 册收载品种“吉祥安坤丸”,用于“产后发烧,心神不安,头昏头痛,腰膝无力,四肢浮肿,乳腺肿胀”,处方中含有“朱砂”;部颁中药 10 册收载品种“杜仲冲剂”,用于“肾虚腰痛,腰膝无力,胎动不安,先兆流产,高血压症”,处方由杜仲、杜仲叶组成,但多种动物试验显示,杜仲叶、杜仲具有遗传毒性。类似的处方还有许多。

3 建议

为了不断完善药品监督管理,提高用药安全性,建议加强回顾性研究,调查以往生育畸胎儿的母亲所接触的药物、特殊环境因素、遗传背景、染色体检查结果等,为临床用药安全提供更多、更有力的依据。其次,建议借鉴美国等国家的经验,不断完善上述特殊人群特殊用药的研究,并能从安全性角度对妊娠期、哺乳期用药进行分类。

另外,对于尚在研究阶段的中药、天然药物新药,如属于妇女用药,且可能涉及子代安全性,建议按照《药品注册管理办法》及相关法规要求,参考国内外相关指导原则,进行认真、全面的生殖毒性以及遗传毒性相关研究,切实保证妇女、胎儿的健康和生命安全。

[参考文献]

[1] 杨明明. 孕期、哺乳期致畸药物研究与用药分类指导[J]. 江苏卫生保健, 2002, 4(4): 167-168.
[2] 覃丹丹, 仇小强, 张志勇, 等. 广西 2000 年出生缺陷环境致畸因素危险度评价[J]. 环境与职业医学, 2004, 21(2): 135-138.
[3] 韩双运, 浦跃朴. 杜仲茶的遗传毒性作用研究[J]. 劳

动医学, 2001, 18(1): 38-40.

[4] Yin Xj, Liu Dx, Wang Hc, et al. A study on the mutagenicity of 10: raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine[J]. Mutat Res, 1991, 260: 73.
[5] 龚梅芳, 邹季. 三种炮制半夏对妊娠小白鼠致畸作用的再研究[J]. 北京中医杂志, 1990, (1): 36.
[6] 张清林, 王爱平. 紫杉醇对大鼠的一般生殖毒性作用[J]. 药学实践杂志, 1996, 14(4): 199-201.
[7] 柳红芳, 高学敏. 蒲黄水煎液对小鼠妊娠影响的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(2): 26-29.
[8] 吴坤, 陈炳卿, 张桂荃, 等. 中药甘遂注射液的毒性试验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1990, 24(6): 484-486.
[9] 苗明三, 杨桂芳. 中药的三致作用[J]. 河南中医药学刊, 2002, 17(1): 1-3.
[10] 张春颖, 周钟鸣. 常见中药的致突变性研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(3): 20.
[11] 李泽琳, 杨立新, 刘菊福, 等. 青蒿酯钠的胚胎毒性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1987, 1(4): 267.
[12] 庞竹林, 汤郡, 朱蔚云, 等. 板兰根对试验性小鼠遗传毒性的影响[J]. 广州医学院学报, 2000, 28(3): 41-43.
[13] 王家骥, 余素贞, 徐德祥, 等. 白芍总苷有致突变致畸性研究[J]. 癌变·突变·畸变, 1995, 7(5): 280-281.
[14] 李啸红, 杨柳, 姬可平, 等. 中药紫草的遗传毒性实验研究[J]. 中国生育健康杂志, 2003, 14(3): 167-169.
[15] 屠曾宏, 张华芳, 钱立晖. 某些中草药或其所含成分的致畸与胚胎毒性[J]. 中成药, 1999, 21(4): 1-3.
[16] 李亚平, 李永华. 汞与砷毒理机制的新探索[J]. 上海中医药杂志, 1999, (3): 40.
[17] 孙恩亭, 卜新柱, 钱怡宁, 等. 中药雄黄的致突变性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(11): 52.
[18] 李啸红, 杨柳, 李朝平, 等. 商陆遗传毒性研究[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(2): 27-28.
[19] 敬明武, 葛宇杰, 欧世平, 等. 野生番石榴对大鼠致畸的实验研究[J]. 预防医学情报杂志, 2004, 20(3): 351-352.
[20] 金焕荣, 段志文, 赵肃, 等. 汉防己甲素对小鼠遗传毒性的研究[J]. 癌变·突变·畸变, 1999, 11(2): 94-95.
[21] 周晓园, 陶凯, 赵海霞, 等. 中药石菖蒲、九节菖蒲致畸、致突变的研究[J]. 110-112.
[22] 杨永年, 李庆天, 唐玲芳, 等. 石菖蒲主要成分细辛醚致畸性研究[J]. 南京医学院学报, 1986, (4): 248-250.
[23] Yin Xuejun, Liu Dexiang, Wang Hechuan, et al. A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine[J]. Mutation Research, 1991, 260: 73.
[24] 臧雪冰, 胡怡秀, 丘丰, 等. 槟榔的遗传毒性研究[J]. 实用预防医学, 1999, 6(4): 265-267.
[25] 章瑜, 陈跃进. 黄樟油的毒性研究[J]. 苏州医学院学报, 1995, 15(2): 241-242.
[26] 马明福, 蔡敏, 李练兵, 等. 昆明山海棠对人精子染色体的诱变作用研究[J]. 癌变·突变·畸变, 2000, 12(2): 90.