

## 补骨脂肝损伤机制及减毒方法研究进展

刘巧<sup>1</sup>, 郭延丽<sup>1</sup>, 董泰玮<sup>1</sup>, 高峰<sup>1</sup>, 李敏<sup>1</sup>, 欧莉<sup>1</sup>, 张磊<sup>2\*</sup>, 卫培峰<sup>1,3\*</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

2. 蒲城县医院, 陕西 蒲城 715500;

3. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000)

**[摘要]** 补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* 的干燥成熟果实。性温,味辛、苦,归肾、脾经。主要功效为温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等;外用可消风祛斑。临床上主要用于治疗肾虚阳痿、腰膝酸软冷痛、白癜风等。目前已有的研究表明补骨脂具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗炎、促进骨骼生长、保护心血管等多种药理作用。但同时,较多的国内外研究发现,长时间或大剂量服用补骨脂及其复方可导致肝损伤、光损伤、肾损伤等,其中最为常见的则是补骨脂致肝损伤,关于补骨脂致肝损伤的临床报道大部分均为致药物性肝损伤事件,这使得补骨脂在临床中的使用受到了限制,从而不能很好地发挥其应有的治疗作用。因此,充分了解补骨脂产生肝损伤的机制及减毒方法尤为重要。该文通过查阅近年来国内外报道补骨脂产生肝损伤的相关文献,对补骨脂致肝损伤临床报道、肝损伤成分、毒理机制及减毒方法4个方面进行综述,分别从胆汁酸淤积、氧化应激反应、线粒体损伤、肝脂肪变形等方面对补骨脂的肝损伤进行了论述,并从配伍减毒与炮制减毒等方面对补骨脂致肝损伤的减毒方法进行总结,旨在全面客观地阐明补骨脂致肝损伤的潜在机制和减毒方面的研究进展,以为补骨脂致肝损伤的进一步研究及临床合理用药提供理论依据。

**[关键词]** 补骨脂; 肝损伤; 毒性成分; 机制研究; 减毒方法

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)11-0233-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20210626

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210119.1751.004.html>

**[网络出版日期]** 2021-1-20 9:04

### Research Progress on Hepatotoxicity Mechanism and Attenuation Methods of *Psoraleae Fructus*

LIU Qiao<sup>1</sup>, GUO Yan-li<sup>1</sup>, DONG Tai-wei<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1</sup>, LI Min<sup>1</sup>, OU Li<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>2\*</sup>, WEI Pei-feng<sup>1,3\*</sup>

(1. *Shannxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;*

2. *Pucheng County Hospital, Pucheng 715500, China;*

3. *The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China*)

**[Abstract]** *Psoraleae Fructus* is the dried and mature fruit of the legume *Psoralea corylifolia*. It is warm in nature, pungent and bitter in flavor, and attributive to the kidney and spleen meridians. Its main effect include warming the kidney and assisting Yang, absorbing Qi and relieving asthma, warming the spleen and relieving diarrhea, etc., and it also can for external use of eliminating wind and freckle. Clinically, *Psoraleae Fructus* is mainly used for the treatment of impotence due to kidney deficiency, soreness of waist and knees, vitiligo, etc. The existing studies have shown that *Psoraleae Fructus* has a variety of pharmacological effect, such as anti-

**[收稿日期]** 20201114(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81303243);陕西中医药大学研究生创新项目(2020CX35);陕西中医药大学学科创新团队计划项目(2019-QN02);国家中医药管理局第四批优秀人才项目(J20184832009)

**[第一作者]** 刘巧,在读硕士,从事中药药性理论研究,E-mail:602847881@qq.com

**[通信作者]** \*张磊,主治医师,从事脑血管疾病临床研究,E-mail:34550326@qq.com;

\*卫培峰,博士,教授,硕士生导师,从事中药药性理论与中药新药临床研究,E-mail:peifeng\_ad@163.com

tumor, anti-oxidant, anti-bacterial, anti-inflammatory, promoting bone growth and protecting cardiovascular. But at the same time, many studies at home and abroad have found that taking *Psoraleae Fructus* and its compounds for a long time or in large doses can cause liver toxicity, phototoxicity, nephrotoxicity, etc. The most common is liver toxicity, most of the clinical reports on the toxicity of psoralen are caused by drug-induced liver injury events, which limits the clinical use of *Psoraleae Fructus* and can't exert its proper therapeutic effect. Therefore, it is particularly important to fully understand the toxicological mechanism of liver injury caused by *Psoraleae Fructus* and its attenuation methods. In this paper, by consulting the domestic and foreign related literatures in recent years that reported the hepatotoxicity of *Psoraleae Fructus*, the four aspects of clinical report on liver injury, hepatotoxic components, toxicological mechanisms and attenuation methods of *Psoraleae Fructus* were reviewed, including bile acid stasis and oxidative stress. The hepatotoxicity of *Psoraleae Fructus* was discussed in terms of reaction, mitochondrial damage, liver fat deformation, etc., and the attenuation methods of *Psoraleae Fructus* were summarized from the aspects of compatibility attenuation and processing attenuation, aiming to comprehensively and objectively clarify *Psoraleae Fructus*. The potential toxicological mechanism of lipid-induced hepatotoxicity and research progress in attenuation were expected to provide a theoretical basis for further study of *Psoraleae Fructus* hepatotoxicity and clinical rational use of drugs.

**[Key words]** *Psoraleae Fructus*; liver toxicity; toxic components; mechanism research; attenuation method

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* 的干燥成熟果实,其性温,味辛、苦,具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻的功效,主要用于治疗肾阳不足所致阳痿遗精、腰膝冷痛、肾虚作喘等证<sup>[1]</sup>。现代药理学研究表明,补骨脂具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗炎、促进骨骼生长、保护心血管等多种药理学活性<sup>[2-3]</sup>,为临床常用补益类中药,目前已开发形成上百种中成药制剂,如仙灵骨葆胶囊、益肾灵颗粒、补肾益脑胶囊等。然而,随着补骨脂临床应用的不断扩大,补骨脂在临床应用中致肝损伤的报道屡见不鲜<sup>[4]</sup>,据报道,韩国一名没有肝病史的中年女性因大剂量服用补骨脂而导致急性肝炎<sup>[5]</sup>。2018年,1名53岁的女性,因长期使用含有补骨脂的驱白巴布期片而出现严重的皮肤和巩膜弥漫性黄色染色,后被诊断为是与补骨脂相关的急性淤胆性肝炎<sup>[6]</sup>。最近,张守学等<sup>[7]</sup>报道一例含补骨脂中药汤剂致严重急性药物性肝损伤。此外,中国食品药品监督管理局已发布公告称<sup>[8]</sup>,以补骨脂为主要原料生产的壮骨关节丸<sup>[9]</sup>、仙灵骨葆胶囊<sup>[10]</sup>、白蚀丸<sup>[11]</sup>等中成药可能会产生肝损伤等副作用,其用药安全问题已引起国内外研究者和医生的高度关注。因此,本文通过结合近年来相关研究和综述,对补骨脂致肝损伤临床报道、肝损伤成分、毒理机制及减毒方法等方面进行综述,以期对补骨脂肝损伤的进一步研究及临床合理用药提供研究思路和科学依据。

## 1 补骨脂单方或复方致肝损伤临床案例

近年来陆续出现了有关补骨脂或以补骨脂为主要成分的中药复方致肝损伤的案例报道。有研究报道,1名70岁的女性患者因大便不调服用含有补骨脂的中药汤剂(清半夏9g,厚朴花10g,党参15g,炒白术10g,茯苓10g,盐补骨脂10g,煨肉豆蔻6g,五味子10g,砂仁3g,陈皮6g,木香5g,薏苡仁15g,山药10g,炙甘草6g)约1周左右后出现巩膜黄染,伴皮肤黄染,小便浓茶色,诊断为急性药物性肝损伤<sup>[7]</sup>。NAM等<sup>[5]</sup>报道,1例44岁健康女性连续7周将补骨脂与红茶泡饮服用导致急性肝损伤,临床表现为黄疸型巩膜,经肝穿刺提示为胆汁淤积型肝损伤。王月清等<sup>[12]</sup>报道1例女性患者服用含有盐补骨脂(15g,2次/d,1剂/d)的汤剂1个月左右被诊断为药物性肝损伤,通过因果关系评价法认为极可能是由盐补骨脂引起的药物性肝损伤。李颖君等<sup>[13]</sup>报道,1名67岁男性患者因尿失禁每日服用含有补骨脂的药膳(龙骨30g,盐补骨脂9g,鸡蛋1枚)1个月左右出现发热、尿频、恶心、呕吐等症状,后诊断为是由补骨脂导致的肝细胞损伤型药物性肝损伤。朱春雾等<sup>[14]</sup>报道,1例63岁女性患者因骨质疏松服用含补骨脂成分的仙灵骨葆胶(3粒,2次/d)1月余后发现皮肤中度黄染,巩膜重度黄染,导致药物性肝损伤。另有研究报道,1例49岁男性患者因白癜风服用补骨脂颗粒(10g,2次/d),驱白巴布期片(3片,3次/d)等药物治疗30d后发现肝功

能各指标严重超出正常值,后被诊断为药物性肝损伤<sup>[15]</sup>。2009年发生于香港的3例肝损伤报道指出,此3例急性肝损伤患者均服用过含有补骨脂的方剂或中成药,提示补骨脂及其相关中成药可能导致肝损伤,并指出补骨脂与其他草药同煎可能会导致有毒成分更易溶出,造成更严重的肝损伤<sup>[16]</sup>。

## 2 补骨脂肝损伤成分研究

目前,已发现的补骨脂化学成分主要以香豆素类、黄酮类、单萜酚类及苯并呋喃类为主。其中补骨脂素和异补骨脂素为补骨脂的主要活性成分和质量控制成分, YU等<sup>[17]</sup>通过给予雌性大鼠口服12周的不同剂量的补骨脂素(14, 28, 56 mg·kg<sup>-1</sup>)和异补骨脂素(28 mg·kg<sup>-1</sup>)来进行长期毒性实验中,发现补骨脂素和异补骨脂素均可不同程度损伤大鼠的肝脏系数、血液和血液生化指标以及肝脏组织病理学。WANG等<sup>[18]</sup>研究结果表明补骨脂素(80 mg·kg<sup>-1</sup>, 纯度>99%)和异补骨脂素(40 mg·kg<sup>-1</sup>, 纯度>99%)能引起大鼠胆汁淤积性肝损伤,可能是通过抑制胆汁酸在肝脏中的排泄,导致毒素在肝细胞中积聚,而小鼠的肝损伤不太明显。张玥等<sup>[19]</sup>通过体外实验发现补骨脂素和异补骨脂素对HepG2细胞的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)均较>400 μmol·L<sup>-1</sup>(纯度>95%),而补骨脂酚的IC<sub>50</sub>为41.3 μmol·L<sup>-1</sup>(纯度>95%),表明补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚对HepG2细胞均表现出一定的细胞毒性,且补骨脂酚的毒性更强。有研究在体外实验中发现,补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂酚及补骨脂定对L02肝细胞均有较高的抑制性,且在相同的给药质量浓度(50 mg·L<sup>-1</sup>)时,补骨脂甲素和补骨脂定对L02肝细胞抑制率较其他成分大,表明这些成分是补骨脂导致肝细胞损伤的潜在成分,且补骨脂甲素和补骨脂定的毒性强于其他成分<sup>[20]</sup>。朱月等<sup>[21]</sup>通过蛋白质组学技术提取HepaRG细胞的蛋白进行差异蛋白分析,并运用京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析技术发现补骨脂中的二氢黄酮甲醚可能通过改变细胞代谢通路中的蛋白而产生肝损伤。目前已报道的补骨脂毒性成分或潜在毒性成分主要有补骨脂素(1),异补骨脂素(2),补骨脂酚(3),补骨脂甲素(4),补骨脂乙素(5),补骨脂定(6),补骨脂二氢黄酮甲醚(7)等,其化学结构式<sup>[22-27]</sup>如图1,补骨脂的其他成分是否具有肝损伤仍需通过进一步的实验来明确。

## 3 补骨脂肝损伤及其毒理机制

中药致肝损伤的机制主要与药物代谢酶异常、

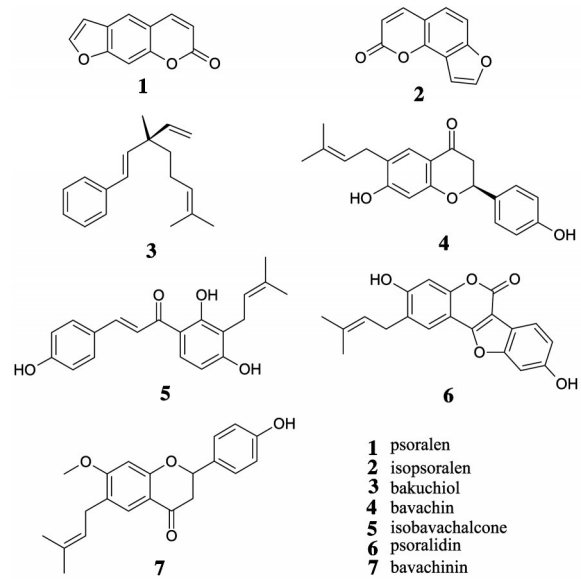


图1 补骨脂毒性成分的化合物结构式

Fig. 1 Compound structural formula of toxic component of *Psoralea corylifolia*

氧化应激、线粒体损伤、炎症反应、胆汁酸淤积、肝细胞凋亡异常等有关<sup>[28]</sup>,目前认为补骨脂产生肝损伤的机制主要包括胆汁酸淤积、氧化应激反应、线粒体损伤、肝脂肪变形等。

**3.1 胆汁酸淤积** 胆汁酸与肝功能密切相关,补骨脂可通过抑制胆汁酸相关转运体的功能而导致胆汁酸失衡,造成胆汁淤积性肝损伤。有研究报道,在连续28 d给药大鼠补骨脂乙醇提取物(1.875 g·kg<sup>-1</sup>)的毒性机制实验中结果显示,在补骨脂乙醇提取物处理的雌性大鼠组中,胆固醇7α-羟化酶(CYP7A1),多药耐药相关蛋白3(MRP3),多药耐药相关蛋白2(MRP2),胆汁盐输出泵(BSEP) mRNA和蛋白表达增加,而法尼醇X受体(FXR)的表达减少;在补骨脂乙醇提取物处理的雄性大鼠组中,FXR和CYP7A1的基因和蛋白减少,而其他的基因和蛋白保持不变,表明补骨脂乙醇提取物能导致与性别差异相关的胆汁淤积性肝损伤,其中雌性大鼠的肝损伤更为严重<sup>[29]</sup>。毕亚男等<sup>[30]</sup>通过连续灌胃给药小鼠4周补骨脂水提物(含生药20 g·kg<sup>-1</sup>)后发现,小鼠肝脏中的胆盐输出泵(BSEP)和钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(NTCP)蛋白水平明显下调,肝细胞吸收和排出胆汁酸的能力受到抑制,表明补骨脂水提物可抑制胆汁酸排出肝细胞,而使肝细胞中的胆汁酸含量升高,导致胆汁淤积损伤肝细胞。

**3.2 氧化应激** 氧化应激反应是导致多种肝脏疾病和肝损伤发生的病理机制之一<sup>[31]</sup>。活性氧

(ROS)是氧化应激反应中生成的一种活性物质,可通过修饰或灭活DNA, RNA和蛋白质等而使细胞受到损伤或发生坏死<sup>[32]</sup>。丙二醛(MDA)是机体中发生脂质过氧化反应而形成的产物,可与细胞膜上的脂肪酸结合导致肝细胞膜离子的通透性失衡而损伤肝细胞<sup>[33]</sup>。而超氧化物歧化酶(SOD)则可通过将超氧阴离子转化成 $O_2$ 和 $H_2O_2$ 以避免与羟基结合形成产物而损伤细胞,过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物(GSH-Px)等抗氧化剂也能保护细胞使之免受ROS诱导的损伤。有研究通过观察长期给药3个月低、中、高剂量(0.56, 1.12, 2.23  $g \cdot kg^{-1}$ )的补骨脂水提物对大鼠氧化应激损伤的影响,结果表明小剂量补骨脂水提物对大鼠氧化应激损伤不太明显,但高剂量组的补骨脂水提物能明显降低雄性大鼠肝组织中超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT)及谷胱甘肽(GSH)的含量,提高丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)的水平,而对雌性大鼠则能相对增加SOD的水平和降低MDA水平<sup>[34]</sup>。提示补骨脂水提物对雄性大鼠造成的氧化应激肝损伤更为明显。

**3.3 线粒体损伤** 线粒体是细胞内氧化磷酸化和能量转换的主要部位,可为细胞活动提供充足的能量,同时在调节细胞凋亡中起着重要作用<sup>[33]</sup>。研究表明线粒体是肝细胞凋亡时最敏感的靶点。线粒体不仅可以产生三磷酸腺苷(ATP)为机体提供能量,还可以调节细胞内pH,维持细胞内 $Ca^{2+}$ 自稳平衡,在细胞存亡的调控中至关重要,当细胞坏死时线粒体的形态和功能产生明显的变化<sup>[35-37]</sup>。有研究表明经28 d连续给药低、中、高(1.5, 3, 6  $g \cdot kg^{-1}$ )剂量的补骨脂水提物对小鼠可导致小鼠肝细胞肿胀、坏死,同时引起肝细胞线粒体膜电位明显降低<sup>[38]</sup>。

**3.4 肝脂肪变性** 肝脂变的主要原因是脂肪酸的氧化或酯脂障碍和脂肪酸氧化代谢失衡。有研究基于斑马鱼模型研究补骨脂提取物的肝损伤,发现不同浓度的补骨脂水提物(300, 600  $mg \cdot L^{-1}$ )和补骨脂醇提物(40, 80  $mg \cdot L^{-1}$ )药浴给药48 h后均会导致斑马鱼的肝脏发生脂变,且补骨脂醇提物的毒性大于水提物<sup>[39]</sup>。

**3.5 其他机制** 近年来,组学的应用为补骨脂肝损伤机制的进一步研究提供了新的研究方向。朱月等<sup>[21]</sup>运用非定量法(Label-free)定量蛋白质组学技术对HepaRG细胞经补骨脂二羟黄酮甲醚处理前后的蛋白质,进行差异分析,并将上升和下降差异较大的蛋白质进行KEGG通路分析,结果表明补骨脂

二羟黄酮甲醚产生肝损伤的原因可能是通过改变相关代谢通路中的某些基因而致细胞代谢紊乱。网络毒理学可通过构建网络模型来预测药物的毒性成分,符合中药功效多靶点和多途径的特点<sup>[40-41]</sup>,为中药的毒性评价及毒性成分预测提供了新思路。张娜等<sup>[42]</sup>采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-QTOF-MS)鉴定出补骨脂灌胃给药大鼠后肝脏内所吸收的原型成分,并通过网络毒理学筛选补骨脂肝损伤的潜在作用靶点和相关通路,其中ALB, 血红素加氧酶(HOMX1), 谷胱甘肽还原酶(GSR), 谷胱甘肽-S-转移酶M3(GSTM3), 细胞色素P450 2C9(CYP2C9)等蛋白可能是补骨脂致肝损伤的核心靶点,补骨脂致肝损伤机制与甲状腺激素合成、谷胱甘肽代谢途径有较强的相关性。

#### 4 补骨脂肝损伤的减毒方法研究

**4.1 配伍减毒** 通过合理的配伍不仅可以增强药效,也是降低药物毒性的有效措施,从而提高临床用药的安全性。生地黄性寒冷,而补骨脂性温,可通过性味配伍角度配伍生地黄来纠正补骨脂温燥之性<sup>[43]</sup>。现代药理研究发现,补骨脂(4.05  $g \cdot kg^{-1}$ )作用于机体后导致大鼠体温升高,提升ATP酶活性,配伍生地黄(6.75  $g \cdot kg^{-1}$ )后,大鼠体温下降,ATP酶活性降低,表明寒热药性不同的两者药物配伍可维持体温正常和细胞内外离子平衡,进而降低补骨脂毒性<sup>[44]</sup>。苏子仁等<sup>[45-46]</sup>研究发现,适量的制首乌可降低补骨脂(12 g)中异补骨脂素成分煎出的含量。有研究表明,通过分别使用由补骨脂(0.4  $g \cdot mL^{-1}$ ),淫羊藿,黄芪,丹参等药物组成的中药复方和等量补骨脂(0.4  $g \cdot mL^{-1}$ )给药大鼠后,补骨脂组对大鼠造成了一定程度的肝损伤,而中药复方组对大鼠肝脏并无明显毒性<sup>[47]</sup>。表明补骨脂配伍复方中其他中药使用可降低补骨脂产生的肝损伤。

#### 4.2 炮制减毒

**4.2.1 酒炙水漂** 补骨脂炮制理论始见于《雷公炮炙论》,其中提到补骨脂炮制的目的是为了解其燥毒<sup>[48]</sup>。雷公炮制法的过程主要是通过酒浸除去部分毒性成分如补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂苷及异补骨脂苷,再由水浸、隔水蒸除去一部分的补骨脂苷、异补骨脂苷,并促进少量补骨脂苷、异补骨脂苷转化,从而降低补骨脂的毒性。宋潇等<sup>[49]</sup>研究发现,通过雷公炮制法可除去50%的毒性成分,而在酒浸炒法中,补骨脂素与异补骨脂素的含量反而增加,表明补骨脂在雷公炮制法过程中有一部分毒性成分是通过酒浸、水浸及水蒸过程而除去。杨滨

等<sup>[50]</sup>通过比较雷公炮制法炮制后的补骨脂与生品中补骨脂酚的含量,发现炮制后补骨脂中补骨脂酚的含量减少约10%。宋迪等<sup>[51]</sup>对酒炙水漂法工艺进行优化研究筛选出最优减毒条件并进行验证,结果表明经该方法处理后的补骨脂对肝细胞的毒性显著降低。另有研究显示,补骨脂醇提物的肝损伤比水提物更强,均匀设计实验结果提示酒精浓度越高毒性成分溶出越多,即补骨脂的潜在肝损伤成分可能多为醇溶性<sup>[40]</sup>。

**4.2.2 盐炙** 盐炙是我国传统炮制方法之一<sup>[52]</sup>,其作用不仅是引药下行、增补肝肾,还能通过除去药物中的燥性达到减毒的目的。2015年版《中华人民共和国药典》将盐炙法作为补骨脂的炮制方法<sup>[1]</sup>。蔡涛涛等<sup>[53]</sup>通过比较生补骨脂与盐补骨脂水提物对其成分补骨脂素与异补骨脂素含量的影响,发现盐补骨脂水提物中这两者成分的含量较生补骨脂更低。有研究也发现,盐炙后的补骨脂可降低其对肾虚大鼠肝肾的毒副作用<sup>[54]</sup>。夏亚楠等<sup>[55]</sup>发现补骨脂经过盐炙后对燥性有缓解作用,从而降低其肝损伤。其他炮制方法中如清炒,与盐炙的区别是有无加盐,现代研究表明清炒在一定程度上也可以降低补骨脂的燥毒之性<sup>[56]</sup>。

## 5 总结

补骨脂为临床上温肾助阳的常用中药。有关补骨脂的毒性早在南北朝的《雷公炮炙论》就有所记载:“性本大燥,毒”,历代医家也认为补骨脂其性过燥,需谨慎服用。近年来,随着临床上对补骨脂的应用愈加广泛,有关其不良反应事件的报道也越来越多。现代药理研究发现,补骨脂素与异补骨脂素是补骨脂致肝损伤的主要物质基础,但也有研究发现其他成分如补骨脂酚等也能产生肝损伤,而肝损伤机制方面,目前的研究主要集中于胆汁酸淤积、氧化应激反应及线粒体损伤等几个方面。随着补骨脂毒性成分及机制研究的不断深入,对补骨脂肝损伤的认识也更为客观。据报道,补骨脂的有效成分与毒性成分高度重合。因此,如何能在保证补骨脂发挥最佳疗效的同时使毒性降到最低成为关注的重点。目前已有的实验研究表明,用药剂量超过2015年版《中华人民共和国药典》所规定的临床当量通过体表面积法换算成实验动物剂量的最大值,会产生明显的肝损伤,且补骨脂肝损伤与给药剂量、时间呈正相关。此外,关于补骨脂所致肝损伤的临床报道大部分也都是因为长期、超量用药的结果,所以临床使用中应遵循规定6~10g的用药剂

量,避免长期用药,且在临床报道中补骨脂致肝损伤多发于老年人,这是由于老年人机体各器官都处于退化阶段,肝脏对药物的代谢清除能力亦减慢,提示老年患者需谨慎服药,用药过程中应密切关注肝功能变化等情况。除此之外,还需重视配伍与炮制减毒,根据传统中医药理论,合理的配伍和炮制是目前降低补骨脂毒性的最佳方法,如与生地黄、制首乌等配伍,盐炙、酒炙等方法均能明显降低补骨脂产生的肝损伤,但减毒机制方面还有待进一步阐明。目前,对补骨脂肝损伤研究仍处于初步阶段,关于补骨脂肝损伤的潜在毒性成分和作用机制还需要深入开展相关研究去探讨,从而为补骨脂减毒配伍提供更有力的理论支持,以提高补骨脂临床用药的安全性,并对降低药物性肝损伤发生率具有重要意义。

## [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 187-188.
- [2] ZHANG X, ZHAO W, WANG Y, et al. The chemical constituents and bioactivities of *Psoralea corylifolia* Linn: a review [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44 (1): 35-60.
- [3] LIM S H, HA T Y, KIM S R, et al. Ethanol extract of *Psoralea corylifolia* L. and its main constituent bakuchiol reduce bone loss in ovariectomised sprague dawley rats [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(7): 1031-1039.
- [4] 田文杨, 兰姗, 张力, 等. 补骨脂的安全性评价与风险控制措施探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(21): 4059-4066.
- [5] NAM S W, BAEK J T, LEE D S, et al. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* (Boh-Gol-Zhee) [J]. *Clin Toxicol*, 2005, 43(6): 589-591.
- [6] LI A, GAO M H, ZHAO N, et al. Acute liver failure associated with *Fructus Psoraleae*: a case report and literature review [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 84-88.
- [7] 张守学, 赵玉斌, 孟云辉. 含补骨脂中药汤剂致严重急性药物性肝损伤1例 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(25): 127-128.
- [8] CHENG J, CAI H. Adverse reactions to *Zhuangguguanjie* Wan and cause analysis [J]. *Adv Drug Rea J*, 2000, 2(1): 15-19.
- [9] 周昆, 代志, 柳占彪, 等. 壮骨关节丸中肝毒性药材的筛选研究 [J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(11): 641-648.
- [10] 李珊, 王秀娟, 庄伟, 等. 39例仙灵骨葆胶囊不良反应

- 应/事件分析[J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1068-1071.
- [11] 周克明, 施林林, 殷颖蕴. 白蚀丸引起急性黄疸型药物性肝炎1例[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(11): 737-738.
- [12] 王月清, 何登明. 盐补骨脂致药物性肝损伤1例并文献复习[J]. 实用医药杂志, 2018, 35(8): 724-725.
- [13] 李颖君, 黄吟月. 补骨脂致药物性肝损伤一例[J]. 上海医药, 2016, 37(24): 41-42.
- [14] 朱春雾, 王海南, 张亚蕾, 等. 仙灵葆胶囊导致肝损伤[J]. 肝脏, 2018, 23(12): 1090-1093.
- [15] 张利利, 黄景慧. 补骨脂颗粒与驱白巴布期片联用致药物性肝损伤1例[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(4): 246-249.
- [16] CHEUNG W I, TSE M L, NGAN T, et al. Liver injury associated with the use of Fructus Psoraleae (Bol-gol-zhee or Bu-gu-zhi) and its related proprietary medicine [J]. Clin Toxicol, 2009, 47(7): 683-685.
- [17] YU Y L, WANG P L, YU R L, et al. Long-term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats[J]. Metabolites, 2019, 9(11): 263-280.
- [18] WANG Y, ZHANG H, JIANG J M, et al. Hepatotoxicity induced by psoralen and isopsoralen from Fructus Psoraleae: Wistar rats are more vulnerable than ICR mice [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 125: 133-140.
- [19] 张玥, 毕亚男, 袁晓美, 等. 基于靶器官的补骨脂肝毒性成分探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1844-1847.
- [20] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 补骨脂及其主要成分对人正常肝细胞L02的损伤作用研究[J]. 中医研究, 2020, 33(4): 59-63.
- [21] 朱月, 王姗, 徐丽娇, 等. 基于Label-free技术分析补骨脂二氢黄酮甲醚的肝毒性作用机制[J]. 大理大学学报, 2020, 5(4): 1-6.
- [22] 魏蒙蒙, 王树瑶, 杨维, 等. 补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 207-219.
- [23] MEHTA G, NAYAK U R, DEV S. Bakuchiol, a novel monoterpenoid [J]. Tetrahedron Lett, 1966, 7(38): 4561-4567.
- [24] BHALLA V K, NAYAK U R, DEV S. Some new flavonoids from *Psoralea corylifolia* [J]. Tetrahedron Lett, 1968, 24(20): 2401-2406.
- [25] CHOI Y H, YON G H, HONG K S, et al. In vitro BACE-1inhibitory phenolic components from the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. Planta Med, 2008, 74(11): 1405-1408.
- [26] MAR W, JE K H, SEO E K. Cytotoxic constituents of *Psoralea corylifolia* [J]. Arch Pharm Res, 2001, 24(3): 211-213.
- [27] GUPTA G K, DHAR K L, ATAL C K. Isolation and constitution of corylidin; a new coumestrol from the fruits of *Psoralea corylifolia* [J]. Phytochemistry, 1977, 16(3): 403-404.
- [28] 刘传梦, 方静, 王元霞, 等. 中草药相关肝损伤机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 177-181.
- [29] WANG J, JIANG Z, JI J, et al. Evaluation of hepatotoxicity and cholestasis in rats treated with Et OH extract of Fructus Psoraleae [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(1): 73-81.
- [30] 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.
- [31] GIRISH C, KONER C B, JAYANTHI S, et al. Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice [J]. Funda Clin Pharmacol, 2009, 23(6): 735-745.
- [32] BERGAMINI C M, GAMBETTI S, DONDI A, et al. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage [J]. Current Pharm Design, 2004, 10(14): 1611-1626.
- [33] 李俊, 肖瑶, 晏蔚田, 等. 黄药子肝毒性及减毒配伍研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 100-103.
- [34] 阿卜杜米吉提·阿卜力孜. 维药补骨脂的肝毒性及机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [35] 王婉茹, 洪滨, 单国顺. 何首乌肝毒性作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 378-382.
- [36] 王君明, 崔瑛, 申玲玲, 等. 中药致药源性肝损伤的氧化应激机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 247-249.
- [37] ICHAS F, MAZAT J P. From calcium signaling to cell death: two conformations for the mitochondrial permeability transition pore, switching from low-to-high-conductance state [J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1366(1/2): 33-50.
- [38] 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.
- [39] 吴豪, 宋捷, 仲青香, 等. 基于斑马鱼模型研究补骨脂肝损伤效应及作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(3): 263-267.
- [40] KIBBLE M, SAARINEN N, TANG J, et al. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products [J]. Nat Prod Rep, 2015, 32(8): 1249-1266.

- [41] ZHANG X L, ZHOU Z X, LIU Y H, et al. Predicting the acute toxicity of aromatic amines by linear and nonlinear regression methods[J]. Chin J Struct Chem, 2014, 33(2):244-252.
- [42] 张娜, 刘传鑫, 张晨宁, 等. 结合 UPLC-QTOF-MS 和网络毒理学技术初探补骨脂致肝毒性机制[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(5):370-376.
- [43] 冯哲, 周学平. 中药性味相制配伍减毒的方法探要[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3):595-598.
- [44] 宋晓玲, 李峰, 崔光志. 补骨脂、生地黄对正常大鼠体温及 ATP 酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3):160-162.
- [45] 苏子仁, 刘庆思, 徐必达, 等. 方药配伍对“温补肾阳方”君药补骨脂有效成分煎出的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(5):8-12.
- [46] 苏子仁, 徐必达, 刘庆思, 等. 磷脂对骨康方补骨脂素、异补骨脂素煎出的增溶作用探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 1997, 3(3):5-8.
- [47] 邓平香, 徐敏. 补骨脂单味应用和复方应用对大鼠肝脏毒性的比较[J]. 广西中医药, 2005, 28(2):49-50.
- [48] 郭晏华. 补骨脂炮制原理研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2007.
- [49] 宋潇, 戚爱棣, 王跃飞, 等. 不同炮制方法对补骨脂中 4 类化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15):2071-2075.
- [50] 杨滨, 姚三桃, 崔淑莲. 补骨脂古今主要炮制方法的比较[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(9):537-539.
- [51] 宋迪, 陈帅帅, 李朋彦, 等. 补骨脂潜在肝毒性的修制减毒方法研究: 酒浸水漂法[J]. 药学学报, 2020, 55(2):276-282.
- [52] 居明秋, 金玲. 中药盐制的历史沿革[J]. 基层中药杂志, 1995, 9(4):4-6.
- [53] 蔡涛涛, 黄娜娜, 王亮, 等. 补骨脂不同炮制方式对正常小鼠急性毒性实验比较研究[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12):730-736.
- [54] 梁灿璨, 吴诗华, 魏羽, 等. 补骨脂盐炙前后对肾阳虚大鼠肝肾功能及水通道蛋白表达的影响[J]. 中草药, 2017, 48(22):4713-4718.
- [55] 夏亚楠, 余凌英, 王德健, 等. 补骨脂盐炙对肾阳虚、脾虚模型动物燥性影响研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(4):5-8.
- [56] 陈一龙, 郭延全, 励娜, 等. 补骨脂不同炮制饮片炮制前后化学成分定性定量分析[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12):2113-2122.

[责任编辑 张丰丰]