

苍耳子不良反应研究进展

王 璟, 莫传丽, 却 翎, 照日格图, 俞 捷*

云南中医学院 国家中医药管理局中药药理(免疫)实验室, 云南 昆明 650500

摘 要: 苍耳子是传统的鼻科要药, 具有散风除湿、通鼻窍的功效, 被认为无毒或有毒。然而近年来不断有正常剂量或是过量服用苍耳子出现肾脏、肝脏、心脏损伤或是腹痛、恶心、呕吐等不良反应报道, 其中肾脏和肝脏损伤引起了大量的关注和研究。从临床报道和动物实验两方面对服用苍耳子出现的以肾脏损伤为主的不良反应进行综述, 总结了引起多器官损伤的毒性物质、毒性机制、量毒关系、炮制方法对毒性的影响等, 为进一步研究苍耳子安全用药提供依据。

关键词: 苍耳子; 不良反应; 苍术苷(ATR); 羧基苍术苷(CAT); 肾脏损伤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)03-0613-04

Advances in studies on adverse effects of *Xanthii Fructus*

WANG Jing, MO Chuan-li, QUE Ling, ZHAORI Getu, YU Jie

Immunopharmacology Laboratory of Chinese Materia Medica, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Key words: *Xanthii Fructus*; adverse effects; atractyloside (ATR); carboxyatractyloside (CAT); kidney injury

苍耳子始载于《神农本草经》:“藹耳, 味甘温, 主风头, 寒痛, 风湿, 周痹, 四肢拘挛, 恶肉死肌, 久服益气, 耳目聪明, 强志轻身”。其为菊科植物苍耳 *Xanthium sibiricum* Patr. 的干燥成熟带总苞的果实, 有散风除湿、通鼻窍之功。苍耳属全世界约 25 种, 中国有 3 种 1 变种: 苍耳 *Xanthium sibiricum*、稀刺苍耳 *X. sibiricum* var. *subinerme* (Winkl.) Widder、蒙古苍耳 *X. mongolicum* Kitag.、偏基苍耳 *X. inaequilaterum* DC.^[1]。其中苍耳分布最广泛, 也是《中国药典》2010 版中规定药用苍耳子的来源, 但我国药材市场上也有以蒙古苍耳果实入药的^[2]。苍耳子临床用药历史悠久, 主要用于治疗风寒头痛、鼻渊流涕、风寒湿痹、风疹痒等, 为鼻科常用药^[3]。

在早期的本草古籍中, 苍耳子被列为中品(中品被认为无毒或有毒, 既可以治病又可用于补养)。但随着临床实践的深入, 对苍耳子毒性也逐渐有所认识, 《证类本草》载苍耳子“味苦、辛, 微寒, 有毒”; 《品汇精要》载苍耳子“有毒, 气厚味薄, 阳中之阴”; 《新修本草》、《本草求真》等载苍耳子“忌猪肉、米泔”, 认为“猪肉动风助湿, 易致风邪触犯, 则遍身发出赤丹, 而致病益增甚耳。”

《中国药典》2010 年版载苍耳子“辛, 苦, 温, 有毒”。

近年来由于食用、过量使用苍耳子或使用炮制不当的苍耳子导致中毒、甚至死亡的病例时有报道, 应引起重视。对苍耳子毒性的认知也多为从临床用药中总结的经验, 缺乏系统全面的毒性物质、机制、剂量范围等研究。因而, 本文从苍耳子的临床不良反应、毒性成分、毒性机制等方面进行了综述, 以期对苍耳子临床的安全用药提供依据。

1 苍耳子临床不良反应报道

1.1 食用苍耳子引发的不良反应

苍耳子的幼苗及种子可以食用自古就有记载, 《救荒本草》中载:“采嫩苗叶炸熟, 水浸去苦味, 淘净油烟调食。其子炒微黄, 捣去皮, 磨为面, 作烧饼, 蒸食亦可”。近年来, 食用苍耳子而导致严重不良反应的报道频见于国内外文献。20 世纪 60 年代, 纪绍先等^[4]报道 12 例患者食用苍耳子, 出现毒性反应, 最低食用剂量为 100 g, 其中 3 例出现严重的肝功能损伤, 3 例出现严重的肾功能损伤, 并有 1 例死亡。2005 年, Turgut 等^[5]报道了 9 例 17 岁以下青少年因食用苍耳子而出现中毒, 其中 3 例在服用 16~26 h 后因多器官衰竭而死亡, 其余患者经对症

收稿日期: 2010-09-19

基金项目: 云南中医学院院级研究课题

作者简介: 王 璟(1980—), 女, 云南昆明人, 研究生。Tel: (0871)5918033 E-mail: jxsj_489@126.com

*通讯作者 俞 捷 Tel: (0871)5918033 E-mail: cz.yujie@gmail.com

治疗后康复。2010年, Gulrey 等^[6]报道了近年来在孟加拉国由于食物缺乏而食用苍耳子幼苗导致的大规模不良反应事件, 死亡率高达 33%。

1.2 药用苍耳子引发的不良反应

苍耳子药用引发的不良反应多见于皮肤、消化系统、神经系统、心血管系统、泌尿系统、呼吸系统、造血系统, 大部分文献及学者认为苍耳子不良反应临床表现主要以实质脏器损害为主, 其中肾脏、肝脏损害最为明显^[7]。

1.2.1 肾脏不良反应

因误食苍耳子致中毒住院的 6 例病人中, 服用苍耳子 10~50 粒, 相继于 18~120 h 后出现恶心、呕吐、腹痛、少尿、无尿等症状。全部病例均有少尿症状, 其中 1 例入院第 2 天即转为无尿。这些患者尿常规检查均有改变, 血液非蛋白氮均升高, 4 例伴有酸中毒, 并有 2 例由于急性肾衰竭而死亡^[8]。

也有报道患者在服食含苍耳子的方剂后出现水肿、少尿、尿闭、血尿、尿失禁、肾功能异常、急性肾功能衰竭等症状^[9]。大部分中毒患者尿检查均有不同程度的蛋白尿, 颗粒管型和红白细胞, 损害较严重者可见眼睑浮肿, 甚至出现无尿和少尿, 部分病人可见尿素氮 (BUN) 升高^[10]。

1.2.2 肝脏不良反应

传统中医古籍中记载的苍耳子功能主治与肝脏密切相关。《医学入门·本草》记载苍耳子: “凉肝明目, 治齿痛且动。” 并无苍耳子致肝脏不良反应的确切记载, 但现代临床对苍耳子致肝脏不良反应的报道较多, 多数是单味药汤剂或复方过量引起, 主

要表现为恶心、呕吐、腹部疼痛, 重者可见黄疸、肝肿大、消化道出血, 谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 升高, 病理表现与四氯化碳肝损害相似, 肝脏退行性变性或坏死^[11]。另外, 值得注意的是, 苍耳子对肝脏的损害是因长期服用而导致的慢性肝脏损害。

1.2.3 其他不良反应

文献报道苍耳子不良反应常为急性发作, 多脏器系统都会出现不良反应。外敷后出现全身皮疹、接触性皮炎等皮肤损害。消化系统出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状; 神经系统出现头痛、头晕等症状; 心血管系统出现胸闷、心慌气短、血压下降、心律失常、房室传导阻滞等症状; 呼吸系统出现呼吸困难、呼吸节律不整、肺水肿等不良反应。苍耳子致死多见于儿童, 多因误食或过量服用。见于报道的还有血小板减少性紫癜、神经性水肿、声哑、喉头水肿、喉梗塞等^[10]。

2 苍耳子不良反应的实验研究

2.1 引起苍耳子不良反应的毒性成分及毒性机制研究

苍耳子所含的主要成分有苍术苷、羧基苍术苷、苍耳醇、苍耳酯、树脂、脂肪油、生物碱、维生素和色素等^[12]。现代研究普遍认为苍术苷 (atractyloside, ATR)、羧基苍术苷 (carboxyatractyloside, CAT) 或其衍生物是苍耳子中的主要毒性成分。ATR 为白色结晶, 分子式为 $C_{30}H_{44}O_{16}S_2$; CAT 为针状晶体, 分子式为 $C_{31}H_{44}O_{18}S_2$ ^[13-14], 结构见图 1。

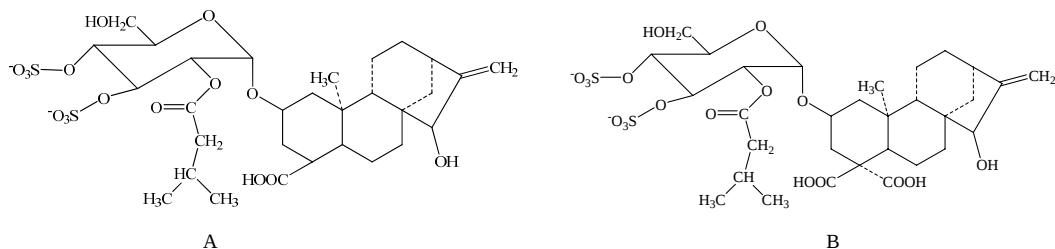


图 1 苍术苷 (A) 及羧基苍术苷 (B) 的结构式

Fig. 1 Structures of ATR (A) and CAT (B)

ATR 引起的不良反应的重要机制之一是其对线粒体膜外氧化磷酸化的抑制作用。ATR 抑制糖异生及脂肪酸氧化, 但却促进糖酵解及糖原分解。这种代谢机能的变化, 将导致体内先出现一个短暂的高糖时相 (hyperglycaemic phase), 随后转变为低糖时相 (hypoglycaemic phase)。而低糖时相的持续导

致呼吸抑制、低氧血症、组织缺氧 (耗氧降低), 酸中毒、抽搐、昏迷甚至死亡。而肾近曲小管中大量分布的线粒体则使其成为 ATR 的毒性靶器官^[15]。也有学者认为 ATR 主要引起的细胞损伤及脂质过氧化主要发生在肝脏, 但由于肾脏作为毒素的排泄器官, 肾曲小管又有重吸收的功能, 较易受到损害,

其损害可能为直接毒性作用^[16]。ATR也有竞争性抑制细胞能量转运的作用。ATR在20 $\mu\text{mol/L}$ 时,竞争性抑制小鼠ADP磷酸化,并且抑制ADP向线粒体内转运。因此,ATR影响ATP形成,主要是发生在ATP形成的终末阶段^[15]。David等^[17]利用猪离体肝脏切片(200 μm)及肾脏切片(200 μm)对ATR的体外毒性进行了评价。不同浓度ATR(200、500、1.0、2.0 mmol/L)孵育液在37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育肝、肾组织切片3 h,肾脏切片的乳酸脱氢酶(LDH)及碱性磷酸酶(ALP)释放增加,肝脏切片中AST及ALT显著增加,LDH也稍有增加。当ATR的浓度高于200 $\mu\text{mol/L}$ 时,肝脏切片出现明显的脂质过氧化,肝、肾切片的还原型谷胱甘肽(GSH)及ALP都明显耗竭。上述与ATR在体内毒性实验中所表现的情况一致。当ATR浓度 $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ 时肾、肝切片的糖异生都明显被抑制。

CAT的毒性机制与ATR相似。二磷酸腺苷(ADP)/三磷酸腺苷(ATP)在细胞质中是通过唯一的蛋白质进行转运的,而CAT与该蛋白质有很高的亲和性,因此CAT抑制细胞质中ADP/ATP的转运,从而阻止了氧化磷酸化过程,进而引起各种不良反应^[17]。

2.2 苍耳子毒性反应与服用剂量的相关关系

有文献报道,服用苍耳子达体质量的0.30%~0.45%或是服用苍耳子幼苗达体质量的1.5%即可致死^[5]。也有报道汤剂中苍术苷的量达到67 μg ,相当于一个70 kg的成人摄入1 $\mu\text{g/kg}$ 时则会导致严重的肾脏损害^[19]。动物试验显示,日本大耳兔ig苍耳子LD₅₀为3.08 g/kg;亚急性染毒实验中,实验组动物体质量明显下降,皮毛蓬松,后期对中毒反应逐渐减轻,似产生耐药性,脏器系数增加,以肝脏明显,肺、肾次之^[20]。

小鼠对苍耳子的最大耐量为0.437 g/kg,是人口服剂量的138倍,说明临床应用苍耳子在常用剂量范围一般是安全的,但此倍数远比其他中药如葛根、升麻低。大鼠长期毒性实验显示,以苍耳子水提物和醇提物分别ig SD大鼠。结果发现,两种提取物对大鼠的毒性反应不明显,大鼠的肝、肾功能以及肝、肾组织的病理切片均未发现异常^[21]。

3 苍耳子炮制方法与毒性的研究

苍耳子的炮制在南北朝时代有黄精同蒸法,唐代有烧灰法等。历代医家常用的苍耳子炮制品中有炒苍耳子、蒸苍耳子、苍耳子炭、酒苍耳子、麸炒

苍耳子等^[22]。《中国药典》2010年版载苍耳子炮制方法为清炒法。在苍耳子炒制与去刺的顺序方面,传统采用先炒制后去刺,也有人研究先去刺后炒制方法^[23]。

苍耳子鲜品较炮制品更易引起中毒,有报道直接食用鲜苍耳子致中毒12例,其中1例死亡^[24],提示苍耳子鲜品入药的危险性。

比较生品、炒品和炒后去刺品3种苍耳子的毒性,将3种苍耳子制成2 g/mL的水煎液,以0.2 mL/10 g的剂量ig小鼠,观察24 h内小鼠死亡数量,结果生品组10只小鼠有8只死亡,炒品组10只小鼠有3只死亡,炒后去刺品组小鼠未出现死亡。说明苍耳子刺中毒性成分的量可能更高。因此苍耳子在用药时,应尽量避免使用生品,采用炮制品为好^[25]。

4 其他含有ATR、CAT的植物及其不良反应

ATR和CAT在苍耳子属其他植物中也广有分布,从蒙古苍耳种仁中分离出ATR,毒性反应与苍耳子水煎剂的毒性反应基本一致^[26];从刺苍耳*X. spinosum* L.中也分离得到ATR^[13];从辛辣苍耳*X. pungens* Wallr.的刺果中提取得到了2种水溶性有毒的贝壳杉烯糖苷(kaurene glycoside)类成分,经二维核磁共振和质谱技术鉴定,确定其结构为CAT的衍生物。除了苍耳子属外,苍术属[欧苍术*Atractylis gummifera* L.、*A. carduus* (Forsk.) C. Christ.、苍术*A. lancea* (Thunb.) DC.],美鳞菊属(月桂美鳞菊*Callilepis laureola* DC.),咖啡属(小果咖啡*Coffea arabica* L.),蟛蜞菊属[灰蟛蜞菊*Wedelia glauca* (Ort.) Hoff.],伊蓬菊属[奥彻伊蓬菊*Iphiona Aucheri* (Boiss.) Anderb.]等都有ATR分布,伊蓬菊属中还同时检测出了CAT,咖啡属植物中还检测到了ATR的衍生物,其中欧苍术及苍术引发的不良反应也多有报道^[18]。除了苍耳子外,苍耳子属南美苍耳*X. cavanillesii* Schouw也有引发不良反应的报道^[27]。

鉴于ATR、CAT在苍耳子属植物中的广泛分布及频发的不良反应,提示应重点关注含有该类成分的中药使用问题。

5 结语

苍耳子为临床常用药,尤其是鼻科传统用药,在治疗鼻炎、鼻窦炎等疾病时有较好的疗效,但在使用苍耳子时应注意其毒性。虽然服用苍耳子引发的以肝脏、肾脏损伤为主的不良反应研究已经取得了一定的进展,但尚有一些问题需要解决。苍耳子

的用药剂量为6~12 g,也有在该剂量下服用即导致不良反应的情况发生,提示在该剂量下服用苍耳子的安全性尚待深入研究。临床用药应避免过量,且必须经过合理、规范炮制。对于慢性鼻窦炎等慢性疾病需长期用药,需警惕药物慢性蓄积中毒,用药期间加强观察用药反应。还应结合患者的年龄、体质等具体情况给药。在农村、山区要加强有关宣传,以防止误食苍耳子引起中毒,甚至致死的事件发生。另外,苍耳子除了剂量和用药时间外,哪些因素还可能对服用苍耳子出现不良反应产生影响也尚待进一步研究。配伍、药材产地、患者个体差异等因素导致影响苍耳子发生不良反应,如何评价这些因素的影响程度,以及如何进行控制等需进一步研究。

参考文献

- [1] 中国植物志编委会. 中国植物志(第75卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1988.
- [2] 熊颖, 刘启德, 宓德卿. 苍耳子化学研究进展 [J]. 广东药学, 2005, 15(6): 66.
- [3] 张婷婷, 鄢良春, 赵军宁, 等. 苍耳子“毒性”及现代毒理学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 361-366.
- [4] 纪绍先, 张国栋. 急性苍耳子中毒12例报告 [J]. 吉林医科大学学报, 1962, 1(1): 75-78.
- [5] Turgut M, Alhan C C, Gurgoze M, et al. Carboxyatractyloside poisoning in humans [J]. *Ann Trop Paediatr*, 2005, 25: 125-134.
- [6] Gurley E S, Rahman M, Hossain M J, et al. Fatal Outbreak from Consuming *Xanthium strumarium* Seedlings during time of food scarcity in Northeastern Bangladesh [J]. *Plos ONE* 5(3): e9756. 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0009756.
- [7] 赵胜乾, 吴敏. 苍耳子中毒致急性肾功能衰竭及肝损伤1例 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2004, 18(6): 514.
- [8] 李聚善. 苍耳子中毒6例报告 [J]. 人民军医, 1981, 10: 31-32.
- [9] 丁雅芳. 简述中药毒副反应 [J]. 湖北中医杂志, 1985, (4): 43.
- [10] 苏伟琴. 95例苍耳子致不良反应文献分析 [J]. 今日药学, 2008, 18(5): 44-45.
- [11] 张学梅, 张重华. 苍耳子中毒及毒性研究进展 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(5): 71-73.
- [12] 梅全喜, 毕焕新. 现代中药药理手册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [13] Pashchenko M M, Pivnenko G P. Flavonoids of the cocklebur (*Xanthium strumarium*) [J]. *Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev)*, 1966, 21: 47-49.
- [14] Minato H. Extraction of xanthumin from *Xanthium strumarium* [P]. JP: 19650619, 1966-12-15.
- [15] Obatomi D K, Bach P H. Biochemistry and toxicology of the diterpenoid glycoside atractyloside [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36: 335-346.
- [16] 王希海, 黄光照, 夏申娥等. 亚急性苍耳子中毒的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(7): 230.
- [17] David K, Obatom I, Nguyen T K, et al. The toxic mechanism and metabolic effects of atractyloside in precision-cut pig kidney and liver slices [J]. *Archiv Toxicol*, 1998, 72: 524-530.
- [18] Eva P P, Cecile D G, Richard K, et al. Structure of mitochondrial ADP/ATP carrier in complex with carboxyatractyloside [J]. *Nature*, 2003, 426: 39-44.
- [19] Stuart B P, Cole R J, Gosser H S. Cocklebur (*Xanthium strumarium* L. var. *strumarium*) intoxication in swine: Review and redefinition of the toxic principle [J]. *Vet Pathol*, 1981, 18: 368-383.
- [20] 宋振玉, 张凌云, 谢明智. 苍耳子有毒成分及药理作用 [J]. 药学报, 1962, 9(11): 678.
- [21] 李涓, 高天, 谢子清, 等. 苍耳子不同提取物的毒性比较实验 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(6): 484-487.
- [22] 郑虎占, 金护哲. 中药饮片应用与标准化研究 [M]. 北京: 学苑出版社, 2004.
- [23] 郑虎占, 董泽红, 余靖. 中药现代化研究与应用 [M]. 北京: 学苑出版社, 1998.
- [24] 郭汉林. 急性鲜苍耳子中毒12例报告 [J]. 临床内科杂志, 1989, 6(2): 29.
- [25] 金传山, 吴德林, 张京生. 不同炮制方法对苍耳子成分及药效的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(1): 54-56.
- [26] 王素贤, 任丽娟, 孙泽人, 等. 蒙古苍耳种仁中的有毒成分 [J]. 中草药, 1983, 14(12): 529.
- [27] Mendez M C, dos Santos R C, Riet-Correa F. Intoxication by *Xanthium cavanillesii* in cattle and sheep in southern Brazil [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1998, 40: 144-147.