

3 种抗肿瘤有毒蒙药的研究进展

耿晨蕾, 王玉玉, 刘思佳, 许妍妍*, 李遇伯*

天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: 随着社会发展和生活水平的提高, 恶性肿瘤已经成为影响人类健康的重大疾病之一。有毒蒙药在治疗疾病及救治疑难杂症中具有重要作用。多种有毒蒙药有一定的抗肿瘤作用, 且有着良好的治疗效果, 但由于其本身的毒性, 使其在临床上的应用受到很大的限制。蒙医在实践中不断摸索出有毒蒙药的多种减毒方法, 如采用配伍、炮制等减毒手段进行处理, 以达到降低毒性、提高疗效的作用。通过对 3 种代表性有毒蒙药斑蝥 *Mylabris*、草乌 *Aconiti Kusnezoffii Radix*、瑞香狼毒 *Stelleriae Chamaejasmes Radix* 的抗肿瘤作用、毒性机制及减毒策略进行综述, 为其临床用药及新药开发提供依据。

关键词: 有毒蒙药; 斑蝥; 草乌; 瑞香狼毒; 抗肿瘤; 毒性机制; 减毒策略

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)10-3329-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.030

Research progress on three toxic anti-tumor Mongolian medicine

GENG Chen-lei, WANG Yu-yu, LIU Si-jia, XU Yan-yan, LI Yu-bo

School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: With the development of society and the improvement of living standards, malignant tumors have become one of the major diseases affecting human health. Toxic Mongolian medicine plays an important role in treating diseases, especially the difficult miscellaneous diseases. Various toxic Mongolian medicines have certain anti-tumor effects and good therapeutic effects, but their clinical application is greatly limited due to their inherent toxicity. Various methods have been explored to reduce toxicity of Mongolian medicines in practice, such as compatibility, processing, and other methods for optimizing and improving their efficacy. This article reviewed the anti-tumor effects, toxicity mechanisms and detoxification strategies of three representative toxic Mongolian medicines, namely Banmao (*Mylabris*), Caowu (*Aconiti Kusnezoffii Radix*), and Ruixianglangdu (*Stelleriae Chamaejasmes Radix*), in order to provide a basis for their clinical use and new drug development.

Key words: toxic Mongolian medicine; *Mylabris*; *Aconiti Kusnezoffii Radix*; *Stelleriae Chamaejasmes Radix*; antitumor activity; toxic mechanism; toxicity reduction strategy

有毒蒙药在蒙医学上具有重要地位, 是中华民族的宝贵资源。蒙医擅长用毒性药物的药效, 以毒攻毒, 来治疗疾病。蒙医对于“毒”的认识有 3 个方面: “毒”的病因、“毒”的病症、药物的“毒”; 经典著作中把蒙药的毒性等级分为剧毒、大毒、有毒、小毒、微毒等^[1]。有毒蒙药包含金属及矿物类, 如水银、朱砂、雄黄、轻粉等。其中水银有大毒, 不易内服, 外用也不可过量或久用; 朱砂有毒, 不宜大量服用, 也不可少量久服; 雄黄有毒内服慎用,

不可久服; 轻粉有毒, 内服慎用。此类药物应谨慎使用, 若用量不当极易造成中毒, 且该类物质多损害机体的神经、消化、血液、免疫及肾、肝、心脏、脾等。现代研究表明, 长期服用或过量服用朱砂, 会使人体出现蓄积性汞中毒, 导致中枢神经系统损伤。植物及昆虫类中药瑞香狼毒、天南星、蟾蜍、天仙子有毒, 草乌、巴豆、斑蝥有大毒。这类药物可损害神经、心脏、循环、皮肤、消化及呼吸等系统及组织器官, 多为急性中毒, 如若抢救不及时极

收稿日期: 2022-12-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家自然科学基金资助项目 (82004093); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 耿晨蕾 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: gg1428841723@163.com

***通信作者:** 李遇伯, 女, 教授, 博士生导师, 从事代谢组学和中药安全性评价研究。E-mail: yaowufenzi001@sina.com

许妍妍, 女, 副教授, 硕士生导师, 从事中药安全性评价研究。E-mail: xyytjtc@163.com

易危及生命。如草乌常常引起胸闷气短、心率失常、心悸及血压异常等中毒的现象^[2-3]。此类毒性药物在使用时,应注意用量,或用蒙医药的医学理论进行有效地减毒,防止使用不当造成中毒现象。

蒙药在减少肿瘤的发病率、提高患者的生活质量、延长患者寿命等方面有着天然的优势。且有毒蒙药在治疗原发性肝癌、肺癌、乳腺癌及骨肉瘤等肿瘤中具有重要作用,但其自身的毒性成分亦会对心血管、消化、神经、泌尿等系统造成损害,限制其临床应用,如何降低有毒蒙药的毒性以更好地发挥其抗肿瘤作用是当前急需解决的问题之一。本文通过查阅文献,对其中 3 种代表性有毒蒙药斑蝥 *Mylabris*、草乌 *Aconiti Kusnezoffii Radix*、瑞香狼毒 *Stelleriae Chamaejasmes Radix* 的抗肿瘤作用及其机制、毒性机制及减毒策略进行梳理,为进一步研究开发和应用 3 种有毒蒙药提供借鉴。

1 3 种代表性抗肿瘤作用的有毒蒙药

1.1 斑蝥

斑蝥在蒙药称为阿拉嘎斑布,是芜菁科昆虫南方大斑蝥 *Mylabris phalerata* Pallas 或黄黑小斑蝥 *M. cichorii* Linnaeus 的全虫,味苦、辛,性平,有大毒,具有利尿、泻脉病、攻毒的功效,主治狂犬病、脉管病、秃疮、痧症等^[4-5]。

现代研究发现斑蝥中主要有效成分为斑蝥素,具有抗肿瘤的作用^[6]。李玉惠等^[7]通过研究斑蝥素 0.25、0.5、1 mg/kg 对 H₂₂ 肝癌荷瘤小鼠的影响,发现高剂量的斑蝥素对肝癌小鼠肿瘤的生长具有抑制作用,且可通过下调肿瘤细胞中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达抑制程序性死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) /PD 受体-1 (PD protein-1, PD-1) 信号通路,并阻碍肿瘤组织磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化,调节肝癌小鼠的免疫应答,发挥抗肿瘤作用。Wei 等^[8]研究发现斑蝥素可通过赖氨酸特异性脱甲基酶 4A (lysine specific demethylase 4A, KDM4A) 依赖组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸 (the 36th lysine of histone H3, H3K36) 的去甲基化诱导肝癌细胞 DNA 损伤,抑制人肝癌 HepG2 细胞、SMMC-7721 细胞的生长。斑蝥素通过降低致癌基因 *miR-214-3p* 水平,有效阻止肿瘤细胞的增殖和转移,并可通过内质网应激和线粒体依赖性途径诱导人骨肉瘤 U-2OS 细胞阻滞在 G₂/M 期及促进细

胞凋亡^[9-10]。Yu 等^[11]研究发现斑蝥素可以显著抑制人原髓细胞白血病 HL-60 细胞的生长,引发细胞周期的阻滞,使其停留在 G₂/M 期。并诱导孤核受体神经生长因子诱导的基因 B (neuron-derived clone 77, Nur77) 蛋白表达,促进其细胞凋亡。吴亚男^[12]研究发现斑蝥素可通过调节人胃癌 AGS 细胞关键应答基因中的 mRNA 表达抑制 AGS 细胞增殖、迁移、侵袭及调控其周期,半数抑制浓度为 6.948 μ mol/L。此外,斑蝥素可通过下调多靶蛋白包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 及丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 介导的糖酵解来抑制人乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞的迁移和侵袭和血管生成^[13]。具体作用机制见表 1。

1.2 草乌

草乌被蒙医称为泵阿,为毛茛科北乌头 *Aconitum kusnezoffii* Reichb. 的干燥块根,蒙医主要用干燥母根入药,味辛,性温,有大毒,具有止痛等功效。草乌在临床上被用于治疗脖颈僵直、结喉、瘟疫、中风 (卒中)、关节痛风、牙痛等疾病^[14]。

现代研究发现乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等双酯型生物碱是草乌中的主要化学成分,其他还包括黄酮类、糖苷类、挥发油等^[15]。乌头碱因其良好的抗肿瘤作用而广受关注,已有研究表明乌头碱在预防和治疗癌症方面具有巨大潜力,包括骨肉瘤、黑素瘤、宫颈癌、肺癌、胃腺癌和肝癌等^[16]。Wang 等^[17]发现乌头碱可通过上调人卵巢癌 A2780 细胞中雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 的表达,并降低 HIF-1 α 和血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 的表达,从而促进 A2780 细胞凋亡,并抑制细胞迁移和侵袭。范鑫等^[18]发现乌头碱能够干扰泛素特异性蛋白酶 2a (ubiquitin-specific protease 2a, USP2a) 在小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的组织与细胞中的过度表达,抑制人 SCLC H69 细胞的增殖。乌头碱可通过调控癌基因 *miR-23a* 表达,促进其下游靶蛋白干扰素调节因子 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 的表达,从而诱导人胃腺癌 MGC803 细胞凋亡及抑制其增殖^[19]。乌头碱可通过调控 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路而抑制人前列腺

表 1 斑蝥素抗肿瘤的作用机制

Table 1 Antitumor mechanism of cantharidin

研究对象	剂量	作用机制	文献
H22 肝癌荷瘤小鼠	1、0.5、0.25 mg·kg ⁻¹	正向调节集体机体免疫应答来抑制肿瘤生长，并下调 HIF-1α、降低 PD-1、PD-L1 mRNA 及蛋白水平、抑制 PI3K/Akt 磷酸化	7
HepG2、SMMC-7721 细胞	5、10 μmol·L ⁻¹	通过 KDM4A 依赖组蛋白 H3K36 的去甲基化诱导肿瘤细胞 DNA 损伤从而抑制肿瘤细胞生长	8
U-2OS 细胞	1.25、2.5、5 μmol·L ⁻¹	下调 miR-214-3p 表达抑制肿瘤细胞的增殖和转移	9
U-2OS 细胞	2、4、6、8 μmol·L ⁻¹	通过内质网应激和线粒体依赖性途径诱导 U-2OS 细胞阻滞在 G2/M 期及促进细胞凋亡	10
HL-60 细胞	1、2、4、6、8、16、32、64、128 μmol·L ⁻¹	诱导 Nur77 表达来抑制 HL-60 细胞增殖、诱导细胞周期阻滞在 G2/M 期，促进细胞凋亡	11
AGS 细胞	2、4、8、16、32、64 μmol·L ⁻¹	调节 AGS 细胞关键应答基因中的 mRNA 表达抑制 AGS 细胞增殖、迁移、侵袭及调控其周期	12
MDA-MB-231、MCF-7 细胞	0.1、0.5、1、2 μmol·L ⁻¹	下调多靶蛋白 EGFR、GLUT1 及 PKM2 介导的糖酵解来抑制迁移、侵袭和血管生成	13

癌 DU145 细胞增殖、侵袭，诱导细胞凋亡^[20]。邹帆等^[21]研究发现乌头碱通过活性氧/c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）信号通路诱导人骨肉瘤 143B 细胞发生凋亡，具有显著的抗肿瘤作用。具体作用机制见表 2。

1.3 瑞香狼毒

瑞香狼毒在蒙药中称为“达林图如”“曲灯华日”，为瑞香科瑞香狼毒 *Stellera chamaejasme* L. 的干燥根，具有味苦、辛，性涩、动、轻、平等，有毒，有逐水杀黏、治痈消肿等功效，通常被用于治各种疾病，包括肌肉、骨骼、淋巴结、乳腺炎、腮腺炎、疹毒等。瑞香狼毒的化学成分为二萜类和黄酮类化合物等^[22]。

近年来国内外学者对于瑞香狼毒的抗肿瘤作用进行深入研究，发现瑞香狼毒可治疗肝癌、肺癌、

胃癌、膀胱癌、肺腺癌等疾病^[23]。瑞香狼毒中狼毒宁 B 是一种无毒且有效的天然抗乳腺癌转移剂，可以在恶性微环境中平衡巨噬细胞 M₂ 极化，并通过抑制肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages, TAMs）中的 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）途径减少乳腺癌细胞中的转移和生长^[24]。瑞香狼毒中的双黄酮类提取物抑制人肝癌 Hep3B 细胞的增殖、集落形成以及迁移能力，并且对于正常的肝细胞没有显著毒性，其抑制肝细胞癌生长可能与阻断肝细胞生长因子受体（hepatocyte growth factor receptor, c-Met）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MEK）、细胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）途径有关^[25]。此外，新狼毒素 A 可改变 HepG2 细

表 2 乌头碱抗肿瘤的作用机制

Table 2 Antitumor mechanism of aconitine

实验对象	剂量	作用机制	文献
A2780 细胞	100、200、400 μg·mL ⁻¹	上调 ERβ 的表达，并降低 HIF-1α 和 VEGF-A 的表达促进 A2780 细胞凋亡，并抑制 A2780 细胞迁移和侵袭	17
H69 细胞	—	下调 USP2a 的高表达调控 H69 细胞的增殖	18
MGC803 细胞	5、10、20、40、60、80、100 μg·mL ⁻¹	调节 miR-23a 的表达，促进其下游靶蛋白 IRF1 的表达，抑制 MGC803 细胞增殖及促进其凋亡	19
DU145 细胞	5、10、20 μg·mg ⁻¹	调控 JAK2 与 STAT3 磷酸化抑制 DU145 细胞增殖、侵袭并诱导凋亡	20
143B 细胞	1、3 μmol·L ⁻¹	诱导活性氧的产生和 JNK 的活化从而使 143B 细胞发生凋亡	21

胞糖降解水平,且不同浓度的新狼毒素 A 均降低肝癌细胞中三磷酸腺苷含量,新狼毒素 A 通过降低葡萄糖摄取及抑制糖酵素关键酶来发挥抑制 HepG2 细胞增殖的作用^[26]。瑞香狼毒提取物还对人肺腺癌 A549 细胞有抑制作用,抑制效果与药物浓度呈正相

关,瑞香狼毒提取物对 A549 细胞的体外作用可能通过作用于肿瘤抑制因子 53-小鼠双微体基因 2 (tumor protein 53-murine double minute 2, p53-MDM2) 蛋白负反馈通路发挥作用^[27]。具体作用机制见表 3。

表 3 瑞香狼毒中有效成分抗肿瘤作用及作用机制

Table 3 Antitumor effect and mechanism of active components from *S. chamaejasme*

有效成分	实验对象	作用机制	文献
瑞香狼毒 B	RAW264.7、MDA-MB-231 细胞	抑制 TAMs 中的 Akt/mTOR 而降低乳腺癌细胞的转移、侵袭	24
瑞香狼毒 E	Hep3B、SMMC-7721 细胞	抑制肝癌细胞的增殖、集落形成以及迁移能力,阻断 c-Met、MEK、ERK 等途径	25
新狼毒素 A	HepG2 细胞	抑制肿瘤细胞增殖,降低葡萄糖摄取及抑制糖酵素关键酶(己糖激酶、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶)	26
瑞香狼毒提取物	A549 细胞	通过 p53-MDM2 负反馈通路引起 A549 细胞凋亡	27

综上,上述 3 种有毒蒙药可治疗多种恶性肿瘤,且有着良好的抗肿瘤效果。其抗肿瘤机制复杂,存在多靶点、多效应等优点,其抗肿瘤作用机制主要为:(1)对肿瘤细胞的生长、增殖、迁移和侵袭有明显的抑制作用;(2)通过调节肿瘤细胞的生长周期,使其阻滞在 G₂/M 期;(3)诱导肿瘤细胞的凋亡;(4)抑制肿瘤血管的生成。

2 3 种有毒蒙药的毒性机制及减毒策略

蒙药的成分复杂,对于机体的伤害并非仅仅体现在某一个方面,可能对心脏、肾、肝等器官都产生损害。本文所提及的 3 味蒙药的毒性成分也是其有效成分,为降低其毒性,并对肿瘤的治疗起到良好的临床效果。蒙医在长期临床试验中积累了丰富的增效减毒的方法,可有选择性地将 2 种或 2 种以上的单味蒙药与其他中药配伍使用,或将有毒蒙药炮制后入药来提高药效、减少或缓和药物的毒性,实现增效减毒的作用。

2.1 斑蝥

2.1.1 毒性机制 斑蝥中的毒性成分为斑蝥素。在临床上,斑蝥素的毒性反应并不仅仅体现在一个器官或一个系统中,而是多系统或器官的损害。其不良反应主要集中于泌尿系统、消化系统、心血管系统、神经系统、生殖系统等,临床症状主要表现为头晕、头痛、心悸、大汗、恶心呕吐、呕血、腹痛、腹泻、腹胀、便血、血尿、口周及肢体麻木、皮肤烧灼感等。斑蝥素中毒患者消化系统以消化道出血和肝功能衰竭等为主,目前斑蝥素引起消化道出血的现

象与急性应激有关。斑蝥对肝毒性机制主要集中于内质网应激、凋亡、过氧化脂质生成等方面^[28]。Cheng 等^[29]发现初级和次级胆汁酸类生物合成及牛磺酸和次黄嘌呤代谢与斑蝥素诱导大鼠肝毒性机制有关。斑蝥素可通过上调前列腺素内环氧合酶 2、p53、Akt 等靶点,下调 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3) 等靶点,调节细胞凋亡、肿瘤坏死因子及有丝分裂原激活蛋白激酶等信号通路致肾毒性^[30]。邵好珍等^[31]通过探讨斑蝥素对小鼠急性毒性模型机体的损伤相关机制,发现斑蝥素急性毒性剂量给药后可严重损伤小鼠的心肌组织。

2.1.2 配伍减毒 斑蝥生品毒性剧烈、刺激性强,其中的斑蝥素可对人体产生严重的不良反应,因此常对其进行配伍使用,并结合现代科学技术与方法制成以斑蝥为主药的中成药制剂,如复方斑蝥胶囊、艾迪注射液等^[32]。复方斑蝥胶囊的药物组成主要包括斑蝥、人参、黄芪、刺五加、甘草等,多用于治疗肝癌、肺癌、直肠癌等^[33]。艾迪注射液是由斑蝥、人参、黄芪和刺五加配伍组成的具有抗癌功效的中药制剂,其中人参、黄芪、刺五加提取物可增强斑蝥抑制肿瘤细胞增殖作用,且这 3 种提取物还可下调 Bcl-2、上调 Caspase-3 蛋白表达,降低斑蝥诱导的肾细胞毒作用,改善肾损伤^[34]。黄芪中多糖类成分可部分预防斑蝥素诱导的肝损伤,代谢组学研究表明黄芪多糖调节初级胆汁酸生物合成及甘油磷脂

代谢, 从而降低斑蝥素诱导的肝损伤^[35]。

2.2 草乌

2.2.1 毒性机制 草乌中的毒性成分主要为双酯型生物碱。草乌中毒主要表现在神经、消化道、心脏等系统及组织器官, 其中以心脏毒性为主, 常造成各种异常的心电图改变, 心悸、血压下降、心律失常, 尤其以室性早搏最常见。草乌心脏毒性的主要机制主要包括以下 4 点: (1) 直接兴奋心肌, 促进心肌细胞膜去极化; (2) 兴奋心脏迷走神经, 引起窦房节自律性降低; (3) 通过抑制心肌线粒体中呼吸酶, 进而引起有氧代谢障碍, 导致心功能紊乱; (4) 诱发心室肌缝隙连接蛋白显著脱磷酸化^[15,36]。草乌神经毒性会引起四肢麻痹、头昏头痛、意识模糊、休克、呼吸暂停等症状^[15]。引起草乌的神经毒性主要与离子通路紊乱、神经递质含量的改变、细胞能量代谢的干扰和诱导神经元凋亡有关^[16]。Zhang 等^[37]发现草乌毒性机制与氨基酸代谢、三羧酸循环、脂肪酸代谢、丙酮酸代谢、花生四烯酸代谢、鞘脂代谢等代谢途径有关, 其中, 羟基二十碳四烯酸和一些二羧酸首次被发现与乌头生物碱毒性有关。此外, 草乌也具有一定的生殖毒性及胚胎毒性^[38]。这些结果不仅可以提供更多有关草乌中毒机制的信息, 而且有助于草乌中毒的临床诊断。

2.2.2 配伍减毒 临床上草乌多与诃子配伍来减轻或抵消草乌毒性。诃子是蒙药中常用的一味中药, 被蒙医称为“蒙药之王”。诃子具有强壮补命脉、助消化、健胃等作用, 能解草乌的毒性。据古籍记载含草乌的方剂中大多含有诃子或用诃子汤解草乌毒, 其作用是为了减少其毒性。因此诃子可解草乌的毒性自古以来就有深刻认识, 并一直使用这种方法配伍使用^[39-40]。除诃子外, 蒙医在临床上还常将草乌和甘草配伍来降低草乌的毒性, 有时也将 3 种中药进行配伍以减轻毒性。蒙医认为甘草具有止咳润肺、滋补、止吐、止渴、解毒的功效, 可解草乌的毒性^[41]。草乌配伍诃子或甘草可以从以下方面来分析。

(1) 基于化学成分变化的配伍减毒研究: 诃子中鞣质与乌头中生物碱反应, 会形成一种不溶于水的复合物, 这种物质会在溶液中沉淀, 从而降低毒性。鞣质与生物碱的结合可以显著提高其乙酰基的含量, 从而有效减少乌头中生物碱的含量^[42]。赵爱娟^[43]将草乌与不同比例的诃子配伍共煎, 发现 3 种双酯型生物碱总含量在草乌-诃子比例为 1:0.5、

1:1、1:2 或草乌单煎时增大, 草乌-诃子比例为 1:2、1:3.3、1:5 时降低, 表明诃子能够影响草乌中双酯型生物碱的含量, 促进生物碱的溶出; 同时当诃子用量增加, 酸性增强时, 促进双酯型生物碱的水解; 甘草与草乌配伍时, 当草乌配伍比例增大, 生物碱类成分呈下降的趋势, 说明甘草也能降低草乌的毒性, 当草乌与甘草的共煎液中酸性较强时, 可加快单酯型生物碱及乌头原碱的转化, 并加快其水解速度。

(2) 基于体内过程变化的配伍减毒研究: 药物在人体内会经历吸收、分布、代谢和排泄等过程, 不同过程中的变化同样影响配伍疗效, 研究不同药物的有效成分在体内过程有利于阐明配伍减毒的机制^[44]。Zhi 等^[45]检测发现经诃子炮制后草乌中各种生物碱的吸收水平和吸收速率降低, 从而降低毒性。诃子中鞣质与双酯型二萜类生物碱的结合能使其在体内的动力学特征发生变化, 具有一定的解毒作用; 在血中及血流丰富的组织中, 诃子中鞣质能与草乌中双酯型生物碱发生结合, 在体内缓慢的分布与消除而起到解毒作用^[46]。刘帅^[47]研究发现诃子制草乌在人工胃及肠液中单、双酯型生物碱溶出率均低于生草乌, 说明诃子对草乌的溶出具有一定的缓释效果。甘草中的酸性成分能与生物碱类成分形成复合物, 使溶解度降低而形成沉淀, 从而缓释双酯型生物碱在小肠内吸收^[48]。策力木格等^[49]发现诃子汤炮制后的草乌可以改变毒性成分的吸收代谢位点, 减少其在肠壁的吸收, 增加肠道菌及肝代谢, 这样可以防止其毒性成分吸收太快, 引起血液中的药物浓度升高导致中毒; 另一方面促进毒性成分的代谢, 减少血液中的药物浓度而预防中毒。霍旺等^[50]发现诃子、甘草与制草乌配伍后能显著升高正常大鼠肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶的表达, 乌头碱在体内的蓄积时间大大缩短, 从而有效缓解制草乌对肝脏的损伤。通过将鞣花酸、甘草苷和乌头碱联合使用, 可以显著提高心脏代谢酶 CYP2J3 的表达, 促进花生四烯酸的代谢, 最终形成环氧二十碳三烯酸, 有效缓解心脏毒性^[51]。

(3) 基于药理作用变化的配伍减毒研究: 生草乌能诱发心脏毒性, 而诃子制草乌可能由于诃子中的酸性成分与草乌中的生物碱类物质发生相互作用使瞬时受体电位香草酸亚型 1 通道脱敏发挥减轻心脏毒性的作用^[52]。甘草酸对于乌头碱所致的心脏毒性有一定的抑制作用, 不同浓度的甘草酸均能够降

低乌头碱引起的斑马鱼体内活性氧生成,显著降低细胞的凋亡,甘草酸降低乌头碱心脏毒性可能与调控 PI3K/Akt 等信号通路有关^[53]。

2.3 瑞香狼毒

2.3.1 毒性机制 瑞香狼毒的毒性成分主要为枇杷素、瑞香酚、狼毒色原酮、新狼毒素 A、狼毒素及异狼毒素等黄酮类成分。黄酮类成分经小鼠胃吸收后具有广泛的组织分布,其中肝组织分布的含量较高^[54]。瑞香狼毒水提取液对人体染色体有致损伤作用,存在潜在的遗传毒性,其机制可能与引起染色体断裂或不分离有关^[55]。王英荣等^[56]通过对瑞香狼毒的急性毒性实验,发现用药后的小鼠出现静伏少动、肌肉痉挛、呼吸急促、步态不稳直至死亡,剂量越高,毒性反应的发生率越大。瑞香狼毒中含有的狼毒色原酮与异狼毒素具有细胞毒性,总蛋白质溶液浓度增高,其毒性作用越强,通过研究提示瑞香狼毒的细胞毒性主要由多成分的协同作用引起^[57]。

2.3.2 炮制解毒 瑞香狼毒的生品有较强的毒性,因此在配伍前,往往要经过炮制来降低其毒性。蒙医经不断地实践,采用醋制、诃子汤制、奶制、白酒制等方法对瑞香狼毒进行炮制,并不断对炮制方法进行优化改良,以达到降低毒性和增强治疗效果^[22]。

瑞香狼毒黄酮类成分具有较强的体内外抗肿瘤作用,也是瑞香狼毒的主要毒性成分。瑞香狼毒经醋制、酒制及奶制后,二氢黄酮的含量及毒性均有降低,说明醋制品及奶制品能减轻其毒性及增加其安全性^[58]。王晋等^[59]研究表明瑞香狼毒经醋制、奶制、酒制和诃子汤炮制后,其毒性均降低,且奶制瑞香狼毒毒性最低,增强瑞香狼毒的用药安全性。瑞香狼毒的醋制品可能通过下调转化生长因子- β 的过度表达来降低毒性^[60]。酒制瑞香狼毒与瑞香狼毒生药均能降低 S₁₈₀ 肿瘤组织的生长,酒制品的抑瘤效果优于生品,同时酒制品的毒性比生品低,酒制瑞香狼毒可能通过下调 S₁₈₀ 荷瘤小鼠肿瘤组织中 Ki-67 表达、上调其 Caspase-3 表达来发挥抗肿瘤作用^[61]。

3 结语与展望

有毒蒙药化学成分的抗肿瘤活性强,且药效与毒性并存,针对斑蝥、草乌、瑞香狼毒已进行了毒性成分及机制、减毒策略的研究,但仍存在以下问题:(1)有毒蒙药由于剂型、配伍、炮制等因素,

同一成分会发挥不同的药理作用。(2)有毒蒙药的成分组成十分复杂,但目前的分析技术和方法尚未完善,缺乏系统性和完整性。(3)目前有毒蒙药活性研究主要以单体成分为主,对复方制剂的研究开展较少,有毒蒙药抑制肿瘤细胞的生长及凋亡主要在体外进行实验研究,其体内的作用机制研究较少^[62]。针对上述问题,蒙医药既要传承传统理论,更要学习现代先进科学技术,运用网络药理学对药物作用靶点及通路进行预测,并将其与分子对接技术相结合,对有效成分进行筛选、提取及分离,明确有效成分的治疗机制。对蒙药及其复方进行科学的推演、归纳,并采用分子生物学、系统生物学等技术对蒙药及其复方进行创新与突破,运用多学科交叉渗透的优势,全面揭示有毒蒙药的化学成分、毒性机制,优化配伍方法,减轻其毒性,为蒙医药的安全性和有效性提供强有力的支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张谦,李君,刘静,等.蒙药毒性效应及影响因素[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):833.
- [2] 刘君.对中药朱砂药理作用、毒性及炮制方法的研究进展[J].当代医药论丛,2020,18(8):199-201.
- [3] 李永光.蒙药制剂中毒性药物的应用分析[J].中国民族医药杂志,2005,11(6):21.
- [4] 刘海波,石晏丞,任艳,等.斑蝥民族药用考证及其近缘种现代研究概况[J].中成药,2019,41(3):691-694.
- [5] 任艳,刘海波,邓都,等.斑蝥炮制沿革及其研究中值得商榷的问题[J].中草药,2020,51(15):4082-4091.
- [6] 袁礼,钟思雨,夏新华.斑蝥素的研究现状[J].中医药导报,2017,23(3):79-82.
- [7] 李玉惠,王海生,邓秀玲.斑蝥素对肝癌荷瘤鼠 PD-1/PD-L1 表达的影响及机制研究[J].医学研究杂志,2022,51(12):1-12.
- [8] Wei C, Deng X G, Gao S D, et al. Cantharidin inhibits proliferation of liver cancer by inducing DNA damage via KDM4A-dependent histone H3K36 demethylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2197071.
- [9] Hu S P, Chang J L, Ruan H F, et al. Cantharidin inhibits osteosarcoma proliferation and metastasis by directly targeting miR-214-3p/DKK3 axis to inactivate β -catenin nuclear translocation and LEF1 translation [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10): 2504-2522.
- [10] Chen C C, Chuch F S, Peng S F, et al. Cantharidin decreased viable cell number in human osteosarcoma U-2 OS cells through G₂/M phase arrest and induction of cell

- apoptosis [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(10): 1912-1923.
- [11] Yu Z Y, Li L, Wang C Q, *et al.* Cantharidin induces apoptosis and promotes differentiation of AML cells through nuclear receptor Nur77-mediated signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1321.
- [12] 吴亚男. 蒙药阿拉嘎-斑布有效成分斑蝥素的提取及其对胃癌 AGS 细胞增殖、侵袭、迁移和 mRNA 表达谱的影响 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [13] Pan Y H, Zheng Q, Ni W T, *et al.* Breaking glucose transporter 1/pyruvate kinase M2 glycolytic loop is required for cantharidin inhibition of metastasis in highly metastatic breast cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 590.
- [14] 李福全, 李志勇, 王朝鲁, 等. 蒙药草乌毒性研究进展 [J]. 中国民族医药杂志, 2011, 17(3): 65-67.
- [15] 李静怡. 诃子炮制草乌前后诃子化学成分研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2016.
- [16] Li S L, Yu L Q, Shi Q, *et al.* An insight into current advances on pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and detoxification of aconitine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113115.
- [17] Wang X Y, Lin Y Y, Zheng Y. Antitumor effects of aconitine in A2780 cells via estrogen receptor β -mediated apoptosis, DNA damage and migration [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2318-2328.
- [18] 范鑫, 陈毅德, 郑志高, 等. 乌头碱下调 USP2a 表达调控小细胞肺癌进展及对顺铂敏感性的研究 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(6): 422-423.
- [19] 汝晶, 陈嵘, 郑梅, 等. 乌头碱下调 *miR-23a* 诱导凋亡抑制胃腺癌细胞系 MGC803 增殖 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(24): 12-17.
- [20] 蔡国强. 乌头碱对前列腺癌细胞增殖、侵袭与凋亡的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2263-2266.
- [21] 邹帆, 李璐柳, 戴闯, 等. 乌头碱通过 ROS/JNK 信号转导通路诱导骨肉瘤细胞凋亡的机制研究 [J]. 江西医药, 2021, 56(6): 799-802.
- [22] 白小红, 包文双, 胡和珠拉, 等. 蒙药瑞香狼毒炮制对其化学成分、毒效影响概况 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(5): 624-630.
- [23] 宋海平, 任韶韶, 肖超, 等. 瑞香狼毒抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(21): 98-101.
- [24] Li Q, Sun L D, Liu L, *et al.* Chamaejasmenin B, an inhibitor for metastatic outgrowth, reversed M2-dominant macrophage polarization in breast tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 774230.
- [25] Yu X Q, Yan Q L, Shen S, *et al.* Chamaejasmenin E from *Stellera chamaejasme* induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by targeting c-Met *in vitro* and *in vivo* [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 119: 105509.
- [26] 丁杨芳, 任博雪, 赵微, 等. 新狼毒素 A 对人肝癌 HepG2 细胞糖酵解的影响 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2019, 37(3): 377-381.
- [27] 刘阳. 瑞香狼毒提取物对人肺腺癌 A549 细胞的作用和机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [28] 张有友, 余亚蕾, 张杰, 等. 斑蝥素中毒机体各系统损伤及其机制的研究进展 [J]. 法医学杂志, 2020, 36(4): 545-548.
- [29] Cheng W N, Wang Y Z, Liu J X, *et al.* Hepatotoxicity of cantharidin is associated with the altered bile acid metabolism [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(6): 970-980.
- [30] 何天目, 陈启洪, 杨沙, 等. 基于网络药理学探讨斑蝥素致肾毒性的分子机制 [J]. 医药导报, 2021, 40(2): 180-187.
- [31] 邵好珍, 马齐襄, 胡晓炜, 等. 斑蝥素引起小鼠急性中毒的器官损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 55-60.
- [32] 姜皓, 章之琪, 张冰, 等. 斑蝥类制剂治疗原发性肝癌的效益-风险评估 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 525-531.
- [33] 张儒云. 复方斑蝥胶囊致肾损害 1 例 [J]. 人民军医, 2014, 57(10): 1052.
- [34] 贾丹. 艾迪注射液中人参、黄芪、刺五加提取物对斑蝥增效减毒的作用及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [35] Huang X D, Tang W C, Lin C, *et al.* Protective mechanism of *Astragalus* polysaccharides against cantharidin-induced liver injury determined *in vivo* by liquid chromatography/mass spectrometry metabolomics [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 129(1): 61-71.
- [36] 乌日汉, 孟香花, 宝乐尔, 等. 蒙药草乌毒性研究概况 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4159-4162.
- [37] Zhang Y D, Bian X Q, Yang J, *et al.* Metabolomics of clinical poisoning by *Aconitum* alkaloids using derivatization LC-MS [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 275.
- [38] 刘帅, 李妍, 李卫飞, 等. 乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4095-4102.
- [39] 包勒朝鲁, 那生桑. 诃子解草乌毒蒙医传统观念及现代研究概况 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 223-227.
- [40] 李晗, 张广平, 陈腾飞, 等. 蒙药诃子配伍草乌的减毒增效机制研究进展 [J]. 世界中医药, 2021, 16(24): 3701-3707.
- [41] 朱玉城, 李阿茹娜, 白田龙. 蒙药甘草研究进展 [J].

- 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(82): 49.
- [42] 王璞, 王嘉伦, 王亚旭, 等. 藏药处方使用诃子乌头配伍的概况及减毒机理分析 [J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 301-303.
- [43] 赵爱娟. 草乌类蒙药配伍减毒化学成分机理的研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2016.
- [44] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒增效的现代研究及思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 386-395.
- [45] Zhi M R, Liu K Y, Han S, *et al.* Influence of different dosage forms on pharmacokinetics of 6 alkaloids in raw *Aconiti Kusnezoffii Radix* (Caowu) and *Chebulae Fructus* (Hezi-) processed Caowu by UPLC-MS/MS [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1942849.
- [46] 王梦德, 张述禹, 翟海燕. 诃子对草乌煎剂毒动力学影响的研究 [J]. 内蒙古医学院学报, 2002, 24(4): 219-222.
- [47] 刘帅. 辅料因素对蒙药诃子制草乌化学成分的影响及炮制减毒原理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [48] 李文, 曾佑琴, 周春燕, 等. 附子-甘草配伍前后药效成分在小肠不同肠段吸收差异性研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 106-111.
- [49] 策力木格, 许良, 松林, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术结合序贯代谢法研究诃子汤炮制草乌机理 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(8): 2995-3013.
- [50] 霍旺, 李晗, 李林, 等. 诃子、甘草与制草乌配伍调控 CYP450 系统减轻肝毒性研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1618-1624.
- [51] 李晗, 宋玲, 高云航, 等. 诃子、甘草与制草乌合用调控心脏代谢酶 CYP2J3 减毒机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, doi: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202204652.
- [52] 韩舒, 包丽媛, 刘凯洋, 等. 基于 TRPV1 通道分析诃子制草乌减轻 H9c2 心肌细胞毒性的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 173-181.
- [53] 庄开颜, 高硕, 柳晴, 等. 基于斑马鱼模型和网络药理学的甘草酸拮抗乌头碱心脏毒性作用与机制研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1368-1376.
- [54] 周瑾, 李云青, 何丹, 等. 瑞香狼毒乙酸乙酯提取物的毒性成分研究 [J]. 中南药学, 2018, 16(5): 610-613.
- [55] 张三润, 周好乐, 郑明霞, 等. 瑞香狼毒对健康人体外周血淋巴细胞微核率的影响 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(16): 40-41.
- [56] 王英荣, 吴昊宸. 瑞香狼毒药材化合物急性毒性实验研究 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(3): 367-368.
- [57] 王玉华, 杨夏, 孙丽君, 等. 蒙药材瑞香狼毒体外细胞毒性的研究 [J]. 中国医药生物技术, 2012, 7(1): 9-13.
- [58] 韩咏梅, 宋宏春. 不同炮制方法对瑞香狼毒含量和小鼠 LD₅₀ 的影响 [J]. 中国民族医药杂志, 2010, 16(2): 35-36.
- [59] 王晋, 宋宏春. 瑞香狼毒不同炮制方法对急性毒性和药效的影响 [J]. 内蒙古医学院学报, 2008, 30(S2): 4-7.
- [60] 潘国凤, 朱晓新, 杨庆, 等. 醋制法对瑞香狼毒毒效影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1455-1459.
- [61] 李红玲. 酒制瑞香狼毒对 S180 荷瘤小鼠抑瘤作用实验研究 [D]. 保定: 河北大学, 2019.
- [62] 乌仁曹布道. 蒙药抗肿瘤机制研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(1): 41-43.

[责任编辑 赵慧亮]