

摸清解决了黑节草繁殖难和成活率低的两大难题,需要政府及有关部门的大力支持,进一步完善和发展组织培养快繁育苗以获大量的种苗,同时在环境适宜的地区开辟种植基地,进行科学的管理,以满足市场需求和提供市场药源;另一方面不断进行细胞培养实验,以缩短种植周期,降低成本,最终使其产生商业价值。此外,对黑节草的有效药用成分及含量等还需进一步深入研究。

参考文献

- 1 马国祥,等. 中国药科大学学报,1993,24(4):218
- 2 王光远,等. 植物学报,1995,37(5):374
- 3 张治国,等. 中草药,1992,23(8):431
- 4 刘瑞驹,等. 药学学报,1988,23(8):636
- 5 张治国,等. 中国中药杂志,1993,18(1):16
- 6 郭顺星,等. 中国医学科学院学报,1991.13(1):46
- 7 唐雪梅,等. 中草药,1993,16(8):12
- 8 王进林,等. 云南植物研究,1988,10(4):389
- 9 孙文基,等. 天然活性成分简明手册. 北京:中国医药出版社,1998:1
- 10 王宪楷,等. 药学通报,1986,21(11):666
- 11 李满飞,等. 南京药学院学报,1980,(3):183

(1999-03-09 收稿)

1999-05-09 修回)

中草药致肝损害的研究近况

南京中医药大学(210029) 袁继丽*

摘要 综述了近年来有关中草药,如雷公藤、黄药子、菊三七、苍耳子、川楝子、何首乌等致肝损害的研究报道,并对中草药致肝损害的原因予以讨论。

关键词 中草药 肝损害 病因 预防

随着中草药在临床的广泛应用,有关其毒副作用和不良反应的报道日益增多。肝脏是人体药物代谢的重要器官,因而中草药的应用不当导致肝损害已成为不容忽视的问题。笔者就近年来中草药致肝损害的报道作一综述,以期提醒临床工作者降低药源性肝病的发生率。

1 对肝脏有损害的中草药

1.1 雷公藤:系卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根叶及花,又名黄藤、断肠草等。本品味辛、有大毒,能祛风除湿、消肿止痛和通经活络。药理研究证明有抗炎、免疫抑制作用。近年来用雷公藤制剂及其提取物治疗类风湿性关节炎、肾小球肾炎等取得了一定的效果。但有关毒副反应的报道不容忽视。已报道服雷公藤糖浆中毒4例,患者表现为恶心呕吐、腹痛腹泻、食

欲减退、肝肿大、肝肾区叩痛等,部分死亡病例病理学检查:肝细胞内脂肪沉着,成灶性坏死,以小叶中央为著,汇管区炎细胞浸润、纤维组织增生,肝细胞、毛细胆管及星状细胞有胆汁淤积,说明雷公藤对肝细胞有直接损害作用^[1]。也有报道1例因口服雷公藤片11个月而致药物性肝炎者:乏力、食欲减退、恶心、尿黄;ALT 507 u/L Tbil 157 μmol/L;并排除其它肝病^[2]。用雷公藤总苷(T₁)治疗肾脏病过程中发现5例病人转氨酶可逆性升高,排除病毒性肝炎及其他肝损害用药史,使用T₁ 1~1.5 mg/kg 1~4周后ALT升高,病人无明显不适,停用T₁或停用T₁并加用保肝药后ALT恢复正常^[3]。

1.2 黄药子:为薯蓣科植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L. 的块茎,又名黄药、黄药脂、黄独等。性味苦寒,有散结消瘿、清热解毒之功,常

* Address: Yuan Jili, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanjing

袁继丽 女,25岁。1997年毕业于北京中医药大学,同年考入南京中医药大学攻读中医内科学硕士学位,专业:肝胆病学。现主要参与导师周珉教师的课题“中药复方治疗慢性丙型肝炎的临床和实验研究”的工作,本课题属国家科委“九·五”攻关课题。

用于治疗甲状腺肿大。其主要有毒成分为薯蓣皂苷及薯蓣毒皂苷、呋喃去甲毒二萜类化合物等^[4]。有报道用黄药子煎剂喂小鼠,大剂量 19.9 g/(kg·d),小剂量 10 g/(kg·d)连续给药 14 d 和 21 d 后处死,镜检观察到肝细胞脂肪变性和嗜酸性变,重者小灶性坏死,随剂量增加、时间延长病变加重^[5]。报道 1 例因甲状腺肿瘤用黄药子 15 g 煎服,每日 1 次,6 d 后皮肤出现大量红斑,ALT 541.8 u/L, GOT 255.3 u/L^[6]。另报道 16 例因甲亢、甲状腺瘤、纤维瘤等而用黄独(大多数 10 g/d,最大 30 g/d),在服用 10 d 至 4 个月(大多数服用 30~60 d)后出现黄疸、乏力、纳差、尿黄等症状,肝肿大 13 例,腹水 2 例,ALT>200 u/L 者 15 例,A/G 轻度异常者 5 例^[7]。

1.3 菊三七:系菊科植物千里光 *Senecio scandens* Buch-Ham. 的全草或根干,又名土三七、牛头七,系西藏常用中草药。性味温淡,具活血消肿的作用,主治跌打损伤、瘀血肿痛等。菊三七含 pyrrolizidine 生物碱,能使肝细胞 RNA 酶活性下降, RNA、DNA 的合成能力下降,细胞不能完成有丝分裂,从而形成多核巨细胞,肝细胞坏死与 RNA 合成减少、DNA 横向断裂有关^[4]。在大鼠急性毒性试验中,以菊三七碱注射液 50 mg/kg 腹腔注射,隔日 1 次,6 次后动物全部死亡,镜检:肝脏呈广泛急性坏死,在大鼠亚急性毒性试验中肝脏出血、瘀血、变性坏死,并见肝小静脉周围纤维组织增生^[8]。曾报道 2 例患者,其一为老年男性,连服菊三七 45 g/d,共 10 d;其二为中年女性,服辽宁产土三七 36 g/d,连续服用 50 d 引起中毒死亡。2 例病变相似,肝窦高度扩张、瘀血,尤以中央静脉为重,该处肝细胞萎缩,变性坏死,肝小静脉内膜明显增厚并纤维化,致管腔显著变小,并有淋巴细胞、单核细胞及嗜中性粒细胞浸润,呈静脉炎改变,病理诊断为:肝小静脉闭塞病^[9]。有 2 例因感冒身痛煎服土三七约 0.5 kg 后 1 周左右出现腹痛、恶心、呕吐、腹水、肝脾肿大、黄疸,短期内肝功能衰竭相继死亡^[10]。

1.4 苍耳子:为菊科植物苍耳 *Xanthium sibiricum* Patr. ex Widd. 的果实。性味苦温,有通鼻窍、祛风湿、止痛的功效,系鼻科常用药。主要成分有苍耳苷、苍耳醇、苍耳酯等,脱脂后水浸液可提出一种含有葡萄糖和鼠李糖苷样物质,具毒性作用。中毒多为小儿误服引起,急性中毒者肝肿大,病程迁延者肝轻度萎缩,包膜散在出血、质软、切面呈土黄色,杂以不规则红色网状条纹。镜下呈弥漫性改变,肝窦明显扩张,肝细胞大部分变性坏死,以小叶中央区最重,肝细胞索离散,胞浆内出现多数脂肪点滴^[4]。有人误食苍耳子引起中毒性肝炎、肾衰或并发阿斯氏综合征,其中 5 例表现出肝肿大、肝区痛、ALT 升高、黄疸,严重者出现腹水、消化道出血,尸解可见中毒性肝炎、肝坏死等病理改变^[11]。1 例因头痛早饭后炒服苍耳子末 50 g,午后又服 200 g 而出现低热、头痛、右上腹阵发疼痛、恶心、呕吐、食欲减退、尿黄、灰油等症,肝区叩痛,尿胆红素(+),ALT 320 u/L,后经治疗痊愈^[12]。

1.5 苦楝子:为楝科植物川楝 *Melia toosendan* Sieb. et Zucc. 的成熟果实,又名川楝子、金铃子。性味苦寒,有行气止痛、杀虫的功效。主要成分有苦楝素、苦楝萜生物碱等。以苦楝素 20 mg/kg 给兔灌胃 2 次,发现肝细胞中度变性;同样方法,剂量升至 40 mg/kg,兔肝细胞重度肿胀、胞核缩小、染色质融合成片、肝窦狭窄。给猴 20 g/kg 灌 3 d 后死亡,镜检:肝细胞索离散、胞核消失,枯否细胞明显肿大,毒性可随单次剂量增加而增加,作用慢而持久,且有蓄积性。临床应用或误食可引起中毒性肝病,表现为黄疸、肝肿大、肝区疼痛等。为避免中毒,一般认为不大于 5 mg/kg 的剂量是安全的^[13]。

1.6 艾叶:系菊科植物艾 *Artemisia argyi* Lévl. et Vant. 的叶片。性味苦、辛、温,有温经止血,散寒止痛的功效。有人将艾叶 100 g 水煎服迅即出现中毒症状,终因严重出血、黄疸、肝功衰竭而死亡。动物实验证明:给鼠或家兔注入 5% 苦艾素酒精溶液 0.03~0.06

mL 后, 肝脏外观肿大, 镜检: 肝细胞浆内有颗粒样变性或脂肪变性^[14]。

1.7 何首乌: 为蓼科多年生草本植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的块根。性味苦、甘、涩, 能补益精血、截疟解毒、润肠通便。古认为何首乌无毒, 但随着对其成分、药理研究的深入, 在毒副作用问题上有了不同看法。1 例服用活力甦口服液(以何首乌为主药, 配以淫羊藿、枸杞而成) 引起肝损害, ALT 912 u/L, AST 2 200 u/L, TBil 99.9 μmol/L, 巩膜黄染, 肝区叩痛, 该病人 10 年前服用首乌片也出现黄疸^[15]。1 例口服首乌片出现严重肝损害, 病人先后两次服用首乌片皆于 7 d 后出现乏力、纳差、厌油症状, 到第 10 天出现黄疸, ALT 2 000 u/L, AST 190 u/L, DBil 137 μmol/L, TBil 154 μmol/L, 停药后经护肝治疗痊愈^[16]。另 1 例因头发早白服用中药(以何首乌为主) 2 剂后出现肝区叩痛、乏力、纳差、尿黄, ALT > 6 000 u/L, 尿胆红素(+), 经治愈后又以炙首乌 50 g 泡水代茶饮 10 余日(约 800 g), 再次出现上述症状^[17]。

1.8 望江南籽: 是豆科植物望江南 *Cassia occidentalis* L. 的种子。性味甘、苦、凉, 有毒, 具有清肝明目、健胃、通便、解毒等功效。主要成分含大黄酚、大黄素、α₅-谷甾醇等。其种子的苯提取物含有毒蛋白及柯亚素两种有毒成分。有报道 10 例小儿中毒, 肝脏普遍受到损害, 但肝大程度、肝功损害程度与中毒轻重并不平行, 其中 1 例死亡, 镜检见心、肝、肾均有改变, 以肝细胞变性坏死最突出^[18]。

此外, 还有关于四季青、蜈蚣粉、鱼胆、蓖麻子、蟾蜍、密佗僧、金果榄等致肝损害的报道, 这些中草药致肝损害的机制尚需深入研究。中成药亦有致肝损害的报道, 如口服壮骨关节丸(狗脊、淫羊藿、独活、骨碎补、木香、鸡血藤、川断、熟地等) 致肝内胆汁郁积性肝损害 3 例。但未见其内含各种成分有肝毒性的报道^[19]。有 2 例复方青黛丸(青黛、贯众、建曲、紫草) 致肝损害的病例报道, 据文献记载

仅贯众有小毒, 但复方青黛丸致肝损害是否与之有关尚待研究^[20]。

2 中草药致肝损伤的病因及预防

值得注意的是, 上述报道多是单味药药理作用、肝毒性的研究探讨, 至于在配伍的复方中这些药物是否仍有肝毒性尚须进一步研究探讨。中草药致肝损害可归结为以下几个原因: 1) 服用过量或长期服药; 2) 对药物毒性认识不足; 3) 误食误用; 4) 盲目轻信秘方、单方和验方等; 5) 药物未经炮制或未依法炮制; 6) 个体差异等等。可见采取适当的预防措施可以减少中草药致肝损害的发生。应注意以下几点: 1) 不宜长期服药, 可间歇服药, 随时观察有无乏力、纳差、尿黄等症状, 并定期检查肝功能; 2) 严格控制用药剂量; 3) 可配伍解毒药, 如生甘草; 4) 讲求煎药方法, 延长煎煮时间, 破坏药物的毒性成分等。一旦出现中毒后应及早采取解毒措施, 如洗胃、导泻、催吐等, 并及早送至医院救治。

3 结语

临床报道上述中草药致肝损害的病例, 大多排除了患者有肝病历史和肝毒性药物用药史, 因此基本上可以确定是由中草药引起的肝损害。但对药物的药理作用机制及肝损害的病理变化研究尚不足。如药物是直接损伤肝细胞、还是损伤汇管区或胆管系统、或者是药物作用于机体后产生的免疫反应导致的肝损伤尚未完全阐明, 需要更为丰富的临床病理和动物实验资料来补充。此外, 这些报道多是有关单味药或其制剂的毒性报道, 且往往是剂量过大而致中毒, 在汤剂中经过君臣佐使的配伍或减小剂量后毒性是否减轻或消失仍待研究。目前中药复方煎剂导致肝损害的研究报道较少, 临床医生如能避免上述用药不当的因素, 可望减少医源性的药物性肝损害。

参考文献

- 1 徐速, 等. 临床皮肤科杂志, 1988, (5): 封 3
- 2 李正明. 人民军医, 1994, (11): 76
- 3 孙德珍, 等. 中华肾脏病杂志, 1993, 9(4): 22
- 4 王希海, 等. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6(4): 48

- 5 宋崇顺,等. 中药通报,1983,(4):34
- 6 金安萍. 中国中药杂志,1996,21(6):377
- 7 缪正秋,等. 中西医结合肝病杂志,1994,4(1):55
- 8 刘宝庆,等. 中草药,1984,(1):27
- 9 侯景贵,等. 中华内科杂志,1980,19(3):187
- 10 廖剑英. 云南医药,1993,14(3):188
- 11 武谦虎. 中医药研究,1990,(6):34,26
- 12 胡志华. 江苏医药,1991,17(8):426
- 13 朱天忠. 中国法医学杂志,1986,1(1):56
- 14 朱天忠. 中医药信息,1989,(1):12
- 15 张文芳. 实用中医药杂志,1997,13(2):41
- 16 牛建海. 新药与临床,1996,15(6):382
- 17 叶亲华. 中国中西医结合杂志,1996,16(12):73
- 18 郑咏梅. 实用医学杂志,1989,(2):34
- 19 刘丽萍,等. 新药与临床,1995,14(2):120
- 20 韦诗云. 中国中西医结合杂志,1994,14(9):539

(1999-04-06 收稿)

中草药抑制乙肝病毒(HBV)实验研究进展

温州医学院附属第一医院(325000) 叶人*

摘要 归纳出4种关于中草药抗HBV实验研究方法:1)体外直接抑制HBV实验;2)利用体外细胞培养系统进行抗HBV实验;3)在动物体内抑制HBV复制;4)通过调节免疫功能抑制HBV。设想采用血清药理学的方法研究中草药抗HBV作用,有可能避免不同的体外实验及其与临床相矛盾的结果。

关键词 中草药 抗乙肝病毒 实验研究

流行病学调查显示我国人群乙肝表面抗原(HBsAg)检出率达10%,慢性乙型肝炎(CHB)的流行率为0.1%~1%,由慢性肝炎发展为原发性肝癌的相对危险性高于200倍。我国是乙型肝炎高发区,近年来中草药已广泛应用于临床治疗CHB并取得一些疗效,笔者就国内近年来的实验研究情况做一综述。

1 体外直接抑制HBV作用

1.1 抑制HBV抗原作用:徐燕萍等^[1]从300种中草药中筛出抗HBsAg有效药物9种,按药效指数排列为半边莲、旋覆花、没食子、灯芯草、百蕊草、莲须、紫苏、铁扫帚、桑椹子。据报道重庆地区叶下珠与金钱草^[2],云南珠子草^[3],湛江、深圳、海南珠子草^[4]及复方制剂益肝片^[5],石榴皮水提液^[6]在体外均有明显抑制HBsAg作用。仲英等^[7]报道叶下珠经分离得11个化合物,其中1号与6号有较

强的抗HBsAg作用,6号为新化合物去氢诃子次酸甲酯。郑民实等^[8]从250种中草药中筛出抗HBeAg的有效药物7种,依次为丹参、皂荚、黄连、寻骨风、杜仲、藜芦和藕节;另报道没食子酸(从橄榄中提取)是实验室筛选出的抗HBsAg/HBeAg(乙型肝炎e抗原)有效药物^[9]。徐大文等^[10]报道苦味叶下珠对HBsAg、HBeAg抑制率分别为47.64%和49.09%,水提取物作用强于乙醇提取物。30%华佗消毒液^[11]和陕西叶下珠的甲、乙醇提取物^[12]均有较强的灭活HBV抗原作用,但进一步系统分离纯化乙醇提取物后显示其抗HBV活性下降,推测叶下珠灭活HBV抗原可能是多种成分的协同作用。有实验证明中草药中活性鞣质(多元酚类)含量与其抗HBV活性成正相关^[13]。

1.2 抑制HBV DNA作用:李文^[14]对100种中草药与13种制剂进行体外抑制HBV

* Address: Ye Ren, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou

叶人女,1990年7月毕业于浙江中医学院中医系。大学本科,学士学位。职称:主治医师。1999年9月将重返母校读中西医结合治疗消化系统疾病专业硕士学位。目前正在从事浙江省中医药管理局重点课题(中草药抗HBV)的实验研究工作。