

- Drugs* (中草药), 2002, 32(Suppl): 1-2.
- [4] Zhou T C. *Guizhou Endemic and Rare Spermatophyta* (贵州特有及稀有种子植物) [M]. Guiyang: Guizhou Science and Technology Press, 2002.
- [5] Li Y K. *Flora Guizhouensis* (贵州植物志) [M]. Vol 1-2 Guiyang: Guizhou People's Publishing House, 1986.
- [6] Li Y K. *Flora Guizhouensis* (贵州植物志) [M]. Vol 3-9 Chengdu: Sichuan National Press, 1990.
- [7] Zou T C. The study of resources and use of peculiar spermatophyta in Guizhou [J]. *Sci Silvae Sin* (林业科学), 2001, 37(3): 46-58.
- [8] Department of Forestry of Guizhou Province. *The Resources of Wild and Valuable Plants in Guizhou* (贵州野生珍贵植物资源) [M]. Beijing: Chinese Forestry Press, 2000.
- [9] Guizhou Chinese Medicine Research Institute. *Guizhou Popular Medicine* (贵州民间药物) [M]. Guiyang: Guizhou People's Press, 1965.
- [10] *Drugs Botany* (药用植物学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1990.
- [11] Bao J, Ran M X. *Study and Development of Miao Nationality Medicine in Guizhou* (贵州苗族医药研究与开发) Guiyang: Guizhou Science and Technology Press, 1999.
- [12] Environment Protection Administration of China. *Protection and Study of Rare and Endangered Plants* (珍稀濒危植物保护与研究) [M]. Beijing: Chinese Environment Press, 1991.

肝脏毒性中药的研究现状与展望

陈 勇, 程 明, 刘春霞*

(湖北大学生命科学学院 中药生物技术省重点实验室, 湖北 武汉 430062)

摘 要: 中药的肝脏毒性研究是目前中医药界研究的热点问题。快速筛选与评价中药毒性已成为目前中药研究亟待解决的关键技术问题之一。从中药中所含的有毒成分这一角度, 分类综述了目前一些较为常见的肝脏毒性中药, 如千里光、黄药子、川楝子、雷公藤等的毒性物质基础与产生毒性的机制, 就目前中药肝脏毒性研究的方法及所面临的问题进行了讨论。此外还简述了基因芯片技术的原理并对其用于中药肝脏毒性研究的前景进行了展望。

关键词: 中药; 肝脏毒性; 基因芯片

中图分类号: R 285.53

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)11-1315-03

Present development and prospect of hepatotoxic Chinese materia medica

CHEN Yong, CHENGMing, LI Chun-xia

(Provincial Biotechnology Research Center of Chinese Materia Medica,

College of Life Science, Hubei University, Wuhan 430062, China)

Key words: Chinese materia medica; hepatotoxicity; gene chip

中药是我国传统医学的瑰宝。目前, 中药的临床前安全性评价问题已成为我国现代中药面临的重要问题, 如何快速筛选与评价中药毒性已成为目前中药研究亟待解决的关键技术问题之一。肝脏是人体药物代谢的重要器官, 研究中药对肝脏毒性作用也就显得尤为重要。

1 常见肝脏毒性中药成分

目前, 中医药界普遍认同的对肝脏有毒性作用的中药, 按照其所含的主要成分分类, 主要有以下几类。

1.1 生物碱类: 生物碱为一类含氮有机化合物, 普遍存在于各科植物中, 具有很强的生理活性。对机体具有毒副作用的生物碱大多数侵害中枢神经系统及植物神经系统, 但也有一些生物碱具有典型的肝脏毒性, 如主要存在于千里光及千里光属植物中的吡咯里西啶生物碱 (pyrrolizidine alkaloids, 简称 PA), 有研究表明, 1, 2-不饱和吡咯里西啶生物碱具有肝

脏毒性和致突变性^[1]。

千里光 *Senecio scandens* Buch.-Ham. 全草能清热解毒、抗菌消炎、凉血明目、杀虫止痒、去腐生肌, 所含主要化学成分为 PA 和呋喃雅槛蓝型倍半萜 (furoterpenophanes)^[2]。PA 是目前已知的最主要的对肝脏有毒性的植物成分, 尽管 PA 本身对肝脏没有毒性, 但其体内代谢产物——代谢吡咯 (metabolic pyrroles) 对肝脏有较强毒性^[3]。PA 的肝脏毒性机制是使肝细胞 RNA 酶活性下降, RNA、DNA 的合成减少, DNA 横向断裂, 具有迟发性肝毒性, 可导致肝静脉闭塞, 肝脏出血、瘀血、变性坏死, 肝小静脉周围纤维组织增生而出现黄疸、腹水等症状^[4]。千里光属植物众多, 基本上都含有 PA, 因此均具有与千里光类似的肝脏毒性。

此外, 某些菊科植物, 如菊三七 *Gynura segetum* (Lour.) Merr. 也含有多种 PA, 因而也具有与千里光属植

* 收稿日期: 2003-12-23

基金项目: 国家重大基础前期研究专项基金 (2002cc00300); 湖北省科技厅与武汉市科技局重大攻关项目 (2003A A 303B 02, 20036003042)

作者简介: 陈 勇 (1966—), 男, 湖北仙桃人, 博士, 教授, 主要从事中药现代化研究。

Tel: (027) 88663590 Fax: (027) 88663590 E-mail: hububioyh@eyou.com

物类似的肝脏毒性^[5]。

1.2 苷类: 苷是由糖和非糖部分结合而成的一类化合物。根据苷元的化学结构和药理作用不同, 可分为强心苷类、甾苷类和皂苷类。强心苷类及甾苷类成分鲜有造成肝损伤的报道, 皂苷有局部刺激作用, 有的还有溶血作用。含皂苷的中药有三七、商陆、黄药子等, 黄药子是目前公认的肝脏毒性中药。

黄药子为薯蓣科植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L. 的块茎, 对肝、肾有较强毒副作用。当它或其代谢产物在肝脏细胞内达到一定浓度时就会直接干扰肝细胞代谢, 且对肝脏的损伤程度与给药剂量和时间密切相关, 病变肝组织在形态上表现出脂肪样变、嗜酸性变性、小灶性坏死和片状小灶性坏死或片状坏死^[6]。黄药子的肝脏毒性成分目前尚不十分清楚, 过去一般认为其主要是薯蓣皂苷元和薯蓣皂甙元, 但近几年研究发现, 其所含黄药子苷 A、B、C 亦均有一定的肝脏毒性。

1.3 蒽与内酯类: 蒽类是具有 $(C_6H_8)_n$ 通式、含氧并具有不同饱和度的烃类衍生物, 在自然界分布广泛, 种类繁多。不少蒽类化合物对肝脏有明显毒副作用, 但肝损伤机制还不甚明了。川楝子是含蒽类肝脏毒性中药中最典型的一类药物。

川楝子是楝科植物川楝 *Melia toosendan* Sieb. et Zucc. 的成熟果实, 是蒙药常用品种, 具有止痛、杀虫、明目之功效。呋喃三蒽类物质川楝素是川楝子的主要药理活性成分, 已被证明可引起较严重的急性消化道不良反应, 还可发生急性中毒性肝炎, 出现转氨酶升高、黄疸、肝大叩痛^[7]。给猴 ig 川楝子 20 g/kg, 3 d 后镜检发现猴肝细胞索离散、胞核消失, 其毒性可随单次剂量增加而增加, 作用慢而持久, 且有蓄积性^[8]。苦楝子、苦楝皮与川楝子为同一类药材, 均含有川楝素, 也具有与川楝子类似的肝脏毒性。

除了上面提到的蒽类物质外, 某些含挥发油中药也具有一定的肝脏毒性作用, 如艾叶就是一种较典型的该类肝脏毒性中药。艾叶为菊科植物艾 *Artemisia argyi* L. et Vant. 的干燥叶片。有散寒止痛、温经止血的功效, 在临床中应用相当广泛。其有效成分是其所含的挥发油, 进入肝脏后能引起肝细胞代谢障碍, 导致中毒性肝炎^[9]。

1.4 毒蛋白类: 毒蛋白主要存在于一些中药的种子中, 如苍耳子、蓖麻子、望江南子等, 此类肝脏毒性中药种类繁多, 下面仅介绍几种常见的毒蛋白类肝脏毒性中药。

苍耳 *Xanthium sibiricum* Patr. ex Willd. 是常用祛风解毒中草药, 其味甘、性温, 有毒, 有防风止痛、祛湿杀虫之功效。苍耳子所含毒性成分较多, 有毒蛋白、苍耳苷、毒苷等。苍耳子属于毒性较强的一类中药, 肝脏是其主要损伤器官。一般苍耳子中毒多发生在服药 4~6 h 之后, 肝脏损伤症状明显, 伴有谷丙转氨酶和胆红素升高^[10]。

望江南子是豆科植物望江南 *Cassia occidentalis* L. 的种子, 有清肝明目、健胃、通便、解毒等功能, 目前已知的肝毒成分有毒蛋白、柯亚素 2 种, 已有多例服用该药发生中毒的报道, 在所报道的病例中肝脏普遍受损^[11]。

动物源中药中也有一些药材对肝脏有毒副作用, 如蜈蚣。蜈蚣是蜈蚣科动物少棘巨蜈蚣 *Scelopendra subsp inipes*

Mutilans L. Koch 的干燥体, 临床应用悠久。蜈蚣中含有一定量的毒性动物蛋白, 可对肾脏及肝脏造成损伤^[12]。

1.5 鞣质类: 鞣质是复杂的多元酚类化合物, 广泛存在于各种植物, 一般分为缩合鞣质和可水解鞣质。研究表明, 缩合鞣质的毒性较低, 对肝脏无毒或只有轻度损害, 而可水解鞣质的毒性较高, 对肝脏有严重的损害作用^[13]。

五倍子 *Rhus chinensis* Mill. 是一种常见的对肝脏有毒副作用的含鞣质类中药, 具有敛肺降火、涩肠止泻、固精缩尿、止汗、止血、解毒、敛疮等多种临床功效。五倍子中含有大量可水解鞣质, 进入机体后几乎全部被分解成倍酸与焦倍酸, 极大量时可引起灶性肝细胞坏死^[14]。具有类似毒副作用的中药还有石榴皮、诃子等。

1.6 重金属类: 中药材中一般均含有一定量的重金属成分, 其含量受种植条件、炮制工艺、炮制器具的影响很大, 有较大的随机性。但朱砂、雄黄、铅粉则毫无疑问的具有较大的肝脏毒性。

1.7 含多种有毒成分的中药: 中药的物质组成非常复杂, 某些肝脏毒性中药往往含有多种对肝脏有损伤的成分, 其对肝脏的损害是多种成分综合作用的结果, 雷公藤就是这类中药的典型代表。

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 属于卫矛科木质藤本植物, 具有活血化瘀、清热解毒、消肿散结、杀虫止血等功效, 临床上用于治疗类风湿性关节炎, 效果显著。雷公藤含有多种二蒽类、三蒽类和生物碱类化合物, 该药对消化系统的不良反应发生率很高, 部分患者还出现肝区肿大与疼痛、丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高等中毒症状^[15]。研究表明, 雷公藤所含的生物碱、二蒽类、三蒽类及苷类物质均具有一定毒性, 毒性大小排列为二蒽类、生物碱类、三蒽类及苷类。其中, 二蒽类成分对心、肝、胃肠道及骨髓有明显毒副作用; 生物碱类物质损伤肝、破坏红细胞、引起进行性贫血^[16]。另外, 雷公藤还含有较高含量的有害元素铅、砷、镉。因此, 雷公藤对肝脏的毒副作用是其所含有的多种有毒成分综合作用的结果。除雷公藤外, 上面提到的黄药子、苍耳子也含有多种肝脏毒性成分。

2 肝脏毒性中药的研究现状

目前中药对肝脏损伤的机制及其物质基础研究得还不深入, 除上述介绍的肝脏毒性中药对其肝脏毒性成分有一定了解外, 还有一些对肝脏有明显毒副作用的中药, 如桑寄生、土茯苓、贯众、半夏、蒲黄、泽泻等, 对其肝脏毒性成分还知之甚少。另外, 某些中药如千里光、艾叶等, 是益肝还是损肝在中医药界还存在很大争议, 有文献报道其对肝脏有保护作用^[17, 18]。

目前, 国内外学者研究中药对肝脏的毒副作用还局限于临床病理表征, 对其产生毒性的物质基础与作用机制的认识还不够。同时, 由于欧美等国对中医辨证施治法则、中药配伍理论等不够了解, 对中药的毒副作用认识存在偏差或偏见, 仅简单地根据所含毒性化合物和重金属的有无和含量就断言中药有毒是很片面的。中药应用讲究配伍, 复方中药成分

十分复杂,且还存在药物成分间可能发生化学反应生成新化合物等问题。同时,中药的作用特点是多成分、多途径与多靶性。因此,中药毒性的有无、大小不能简单地从某一个或几个已知有毒成分的含量来判断,而需通过科学、严谨的实验研究才能得到有效说明^[19]。

面对这一系列问题,显然需要一些更为高效的中药临床前安全性评价方法与技术体系来研究中药的毒性问题。

3 肝脏毒性中药的研究展望

现代药理学研究已明确药物作用都有其“靶基因”,靶基因也是中药作用的最本质的指标。由于中药作用机制的复杂性,传统药理、毒理研究方法很难对中药从整体到细胞水平,甚至是蛋白质与基因水平进行较全面地评价。近 10 余年发展起来的生物芯片技术具有高通量、微型化与自动化特点,是毒理学研究的一个理想的技术平台,在中药的肝脏毒性研究方面具有广阔的应用前景。中药主要是通过调节机体的整体机能,即通过对基因的表达调控而起作用,利用基因表达谱芯片对比研究某种中药或其提取物作用于动物前后,特定细胞中相关功能基因表达 mRNA 水平的异常变化,可提示该中药在研究剂量下是否有细胞毒性及产生毒性的作用机制。

美国国家环境健康科学研究所(NIEHS)在基因芯片的毒理学评价应用方面开展了卓有成效的工作,1999 年就成功开发了环境危害物毒理评价基因芯片^[20]。一些典型环境危害物能通过不同的机制引起肝损伤,它们对肝脏细胞的基因表达谱研究已取得了重大进展,如应用基因芯片技术探讨了二氧芑^[21]、CCl₄ 和乙醇^[22,23]等典型环境危害物对肝脏毒性相关基因表达与转录的影响。

利用生物芯片开展中药的肝脏毒性评价研究,不仅可以初步判断毒性大小、毒性靶标,还可以深入探讨其产生毒性的作用途径与物质基础,这对中药毒理学评价在研究方法学上具有革命性意义。但目前基于生物芯片技术的中药肝脏毒性评价研究在国内外尚未见报道。

References

- [1] Liu K, Roeder E. Isolation and identification of pyrrolizidine alkaloids from Amber Groundsel (*Senecio ambraceus*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1996, 27(4): 203-205.
- [2] Zhen H C. *Officinal Botany* (药用植物学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999.
- [3] Wu B, Wu L J. Advances in studies on chemical constituents of *Senecio* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(2): 97.
- [4] Chen J J, Wang J H, Geng G X, et al. The chemical compositions and antibacterial effects of *Senecio scandens* Buch.-Ham. [J]. *Adv Study Anim Med* (动物医学进展), 1999, 24(4): 35.
- [5] Shi Q S, Yuan H N. General situation in studies on *Gynura segetum* (Lour.) Merr [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1991, 22(8): 377.
- [6] Lin H W, Zhang Z. Advances in studies on *Dioscorea bulbifera* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(2): 175.
- [7] Lu Z Q. Characteristic and *Melia toosendan* function modern clinical application [J]. *Neimenggu J Tradit Chin Med* (内蒙古中医药), 1997 (1): 46.
- [8] Yuan J L. Recent situation on damage of liver induced by TCHM [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(9): 712.
- [9] Zhou F, Qin L P, Lian J F, et al. Chemical component, bioactivity, botanic resource of *Aristolochia argyleval* [J]. *J Pharm Pract* (药学实践杂志), 2000, 13(2): 96.
- [10] Ma P, Li H. Advances in studies on *Xanthium sibiricum* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(8): 634.
- [11] Feng Z X. Three cases of toxicosis induced by *Cassia occidentalis* [J]. *J Appl Med* (实用医学杂志), 1994, 10(1): 6.
- [12] Tao Y. Advances in studies on *Sentipede Venam* [J]. *Chin J Biomed* (中国生物医学杂志), 2000, 21(2): 94.
- [13] Xiao C H. *Chemistry of Chinese Traditional Medicine* (中药化学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2000.
- [14] Li X P, Li C Y, Qu G R, et al. Advances in studies on *Galla chinensis* [J]. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医药学报), 2002, 30(3): 72.
- [15] Sun X, Zhang S M, Tian C H, et al. Safety of *Tripertegium wilfordii* [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2001, 10(7): 539-540.
- [16] Su X S, Gao Z H, Yang X L. Advance in studies on chemical components and pharmacological effect of *Tripertegium wilfordii* alkaloid [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm* (广东药学院学报), 2003, 19(2): 150.
- [17] Tan Z J, Tian H W, Peng Z Y. Study of protective effect of *Senecio scandens* Buch.-Ham. on chemical liver injury [J]. *Sichuan J Physiol* (四川生理科学杂志), 2000, 22(1): 20.
- [18] Mei Q X. Pharmacological effect of *Aristolochia argyleval* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1996, 27(5): 311-314.
- [19] Chen Y, Han F M, Cai M. The evaluation of hepatotoxicity caused by traditional Chinese medicine based on microarray technology [J]. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医药学报), 2003, 18(6): 336.
- [20] Nuwaysir E F, Bittner M, Trent J, et al. Microarrays and toxicology: the advent of toxicogenomics [J]. *Mol Carcinogen*, 1999, 24(3): 153.
- [21] Frueh F W, Hayashikawa K C, Brown P O, et al. Use of cDNA microarrays to analyze dioxin-induced changes in human liver gene expression [J]. *Toxicol Lett*, 2001, 122(3): 189.
- [22] Peter R H, Holden P R, James N H, et al. Identification of a possible association between carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and interleukin-8 expression [J]. *Biochem Mol Toxicol*, 2004, 4: 283.
- [23] Harries H M, Fletcher S T, Diggan C M, et al. The use of genomics technology to investigate gene expression changes in cultured human liver cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2001, 15(4-5): 399.

《中草药》杂志被收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学技术信息研究所经过多项学术指标综合评定及同行多位专家评议推荐,我刊被收录为国家科技部“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”,并在 2004 年 3 月颁发证书。