

真实可靠性。必须应用多元统计分析方法,不仅分析单因素对品质的作用,同时分析不同因子相互作用对品质的影响,加强多因素、定量化和综合分析,从定量分析的角度研究药用植物与环境条件的关系,以使所解析出来的结果真实可信^[29]。

4 结语

甘草是中药中使用最多的一味药材,其质量和数量将直接影响到整个中医药事业的健康发展,对其资源生态学开展详细的研究,通过分析各种因子的影响,明确影响其品质的主导生态因子,为其栽培及野生化抚育选址提供科学参考将推动整个药用植物资源生态学乃至生态学的发展。

参考文献:

- [1] 中国药材公司. 中国中药区划 [M]. 北京:科学出版社, 1995.
- [2] 张鹏云,彭泽祥. 西北的甘草 [J]. 兰州大学学报:自然科学版, 1960(1): 57-88.
- [3] Yao H, Zhao Y, Chen D F, et al. ISSR primer screening and preliminary evaluation of genetic diversity in wild populations of *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Biologia Planta*, 2008, 52(1): 117-120.
- [4] 沈海亮,王季槐,李 明. 宁夏野生甘草分布空间异质性及分布格局研究 [J]. 草业科学, 2007, 24(7): 18-21.
- [5] 孙志蓉,王文全,马长华,等. 乌拉尔甘草地下部分生长分布格局及其对甘草酸含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 305-309.
- [6] 吴 霞,刘庆华,马永红,等. 新疆产甘草6个不同地理群体遗传关系的 RAPD 分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2003, 24(4): 191-193.
- [7] 张富民,李学禹. 中国甘草属植物的形态变异与生态环境的关系 [J]. 新疆环境保护, 1997(1): 32-37.
- [8] 魏胜利,王文全,秦淑英,等. 甘草种源种子形态与萌发特性的地理变异研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 869-873.
- [9] 林寿全,林 琳. 生态因子对中药甘草质量影响的初步研究 [J]. 生态学报, 1992 11(6): 17-20.
- [10] Statti G A, Tundis R, Sacchetti G, et al. Variability in the content of active constituents and biological activity of *Glycyrrhiza glabra* [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75: 371-374.
- [11] 鲁守平,孙 群,洪 露,等. 干旱胁迫下不同种源甘草幼苗的生理反应及其抗旱性分析 [J]. 干旱地区农业研究, 2007, 25(5): 140-144.
- [12] 杜 茜,沈海亮. 甘草产量和质量与土壤水分的关系 [J]. 中药材, 2006, 29(1): 5-6.
- [13] 彭伟秀,王文全,梁海永,等. 水分胁迫对甘草营养器官解剖构造的影响 [J]. 河北农业大学学报, 2003, 26(3): 46-48.
- [14] 刘长利,王文全,魏胜利. 干旱胁迫对于甘草种子吸胀萌发的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(12): 1402-1405.
- [15] 梁新华,张明哲,高金霞. 干旱胁迫对于光果甘草种子萌发及可溶性蛋白质含量的影响 [J]. 宁夏农林科技, 2004, 4: 6-7.
- [16] 刘长利,王文全,崔俊茹,等. 干旱胁迫对甘草光合特性与生物量分配的影响 [J]. 中国沙漠, 2006, 26(1): 142-144.
- [17] 李 明,王根轩. 干旱胁迫对甘草幼苗保护酶活性及脂质过氧化作用的影响 [J]. 生态学报, 2002, 22(4): 503-507.
- [18] 梁新华,史大刚. 干旱胁迫对光果甘草幼苗根系 MDA 含量及保护酶 POD、CAT 活性的影响 [J]. 干旱地区农业研究, 2006, 24(3): 108-110.
- [19] 彭 励,张 琪,胡正海. 宁夏乌拉尔甘草中甘草酸的积累变化研究 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1878-1881.
- [20] 魏胜利,王文全,陈秀华,等. 甘草的耐阴性研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 100-105.
- [21] 侯俊玲,余学杰,张 璐. 甘草自然分布区热能特征及其适宜性分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(7): 484-487.
- [22] 王文全. 乌拉尔甘草生态学特性及生态环境对其药材质量影响的研究 [D]. 北京:北京林业大学, 2000.
- [23] 唐晓敏,王文全,杨 全,等. NaCl 处理对甘草生长、生理指标及药效成分含量的影响 [J]. 吉林农业大学学报, 2008, 30(2): 172-175.
- [24] 杨国会,马 尧,李如升,等. NaCl 对甘草叶片脯氨酸含量以及质膜相对透性的影响 [J]. 农业与技术, 2000, 20(6): 43-45.
- [25] 杨秀红,李建民,董学会,等. 外源甘草酸对 NaCl 胁迫条件下甘草幼苗生长、根部甘草酸含量以及几种与盐胁迫相关生理指标的影响 [J]. 植物生理学通讯, 2006, 42(3): 441-444.
- [26] 赵则海,于景华,杨逢建,等. 人为扰动对乌拉尔甘草不同部位甘草酸与总黄酮含量的影响 [J]. 生态学报, 2004, 24(12): 2799-2803.
- [27] 冯全民,成树春,徐永厚,等. 伊克昭盟甘草生态型研究 [J]. 中药材, 1996, 19(2): 58-62.
- [28] 周海燕. 荒漠沙生植物生理生态学研究进展 [J]. 植物学通报, 2001, 18(6): 643-648.
- [29] 刘 洋,张佐双,张本刚,等. 药材品质与生态因子关系的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(1): 65-69.

大黄毒性的现代研究与减毒对策

郭 鹏¹, 张铁军², 朱雪瑜², 何永志^{1*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘 要: 大黄为临床常用药物,其临床应用范围涉及内、外、妇、儿、骨伤、皮肤、精神、神经、五官等各临床学科,还用于减肥、延缓衰老等研究。近年来,有关其毒性的报道越来越引起人们的关注,已成为世界讨论的焦点。从肝毒性、肾毒性、胃肠毒性以及三致作用等几个方面对近年来有关大黄毒性的现代研究进行综述,并结合中医临床用药原则提出了减毒的对策,为临床合理应用大黄和最终实现大黄的现代化和国际化提供参考。

关键词: 大黄药材; 毒性; 减毒

中图分类号: R285.53

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)10-1671-04

Study on toxicity of Radix et Rhizoma Rhei and countermeasure for its attenuation

GUO Peng¹, ZHANG Tie-jun², ZHU Xue-yu², HE Yong-zhi¹

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words: Radix et Rhizoma Rhei; toxicity; attenuation

* 收稿日期: 2009-03-12

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2007BAI37B08)

作者简介: 郭 鹏(1982—),男,天津人,中药学硕士在读。 E-mail: success07@126.com

大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎。其性苦,味寒,归脾、胃、大肠、肝、心包经,功效泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经;主要含蒽醌类衍生物、二苯乙烯、苯丁酮苷、鞣质、萘衍生物、色原酮以及有机酸、挥发油、糖等成分。

大黄从古至今一直是临床常用药物,有黄良、火参、绵纹、川军等称谓。各派医家皆认为大黄能去尘垢而安五脏,可“祛邪止暴”、“拨乱反正”,故有“将军”之名。纵观中医文献研究,大黄的临床应用范围涉及内、外、妇、儿、骨伤、皮肤、精神、神经、五官等各临床学科,还用于减肥、延缓衰老等研究。由大黄参与组方的中药复方甚多,《伤寒论》及《金匮要略》中就载有近 20 首,如大黄牡丹皮汤、抵当汤、厚朴三物汤、桃核承气汤及己椒苈黄丸等,皆为临床所习用。

2001 年美国“国家毒理学规划”发表了连续口服大黄素 14 周以上,可致肝脏肥大、肾小管透明小滴生成和肾矿化、膀胱细胞浆变性等研究结果,提示大黄蒽醌具有潜在的肝肾毒性和致癌性^[1]。随后《中药及其制剂不良反应大典》、《中药现代研究与应用》、《中药不良反应与合理用药》、《中药不良反应与临床》等均记载了大黄对肝、肾、胃肠道、生殖系统和血液系统等有不同程度的毒性。美国学者诺尔曼·泰勒在《改变世界的植物》一书,将大黄列为“有全球影响”的十几种传统药物之一,大黄的毒性已经成为世界讨论的焦点。本文对近年来有关大黄毒性的现代研究进行综述,并结合中医临床用药原则提出了减毒的对策,为临床合理应用大黄提供参考。

1 肝毒性

由田等^[2]采用大、中、小、最小剂量的大黄 ig 小鼠,发现小鼠丙氨酸转氨酶 (ALT) 及谷氨酰基转移酶 (γ -GT) 随大黄剂量增加而升高。从小剂量组开始,小鼠肝脏出现脂肪变性,肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 表达明显升高,且均与大黄剂量呈正相关,表明 8 g/kg 剂量的大黄对小鼠肝脏有毒害作用,毒害作用随大黄剂量增加而加剧,而大黄影响 TNF- α 的表达,引起了肝细胞脂肪变性,是造成其肝毒害的原因之一。

雷湘等^[3]测定大黄素对小鼠的急性毒性作用,观察脏器组织学改变,发现中毒小鼠肝肿大,肝细胞和细胞间隙内均有瘀血,肾脏肾小球明显萎缩,管腔不干净,有管型。

许英等^[4]对 30 例中药的药物性肝病的临床资料进行回顾性分析,认为排毒养颜胶囊含蒽醌类泻剂如大黄等,大黄中小剂量有利胆退黄泻下作用,但疗程过长,剂量过大则引起胆红素代谢障碍,加重黄疸。

2 肾毒性

2.1 对肾小管上皮 HK-2 细胞的毒性研究:大黄酸和大黄素均可明显抑制 HK-2 细胞增殖和诱导其凋亡:电镜观察可见细胞核不规则,出现了染色质的浓缩和边集;且大黄素对乳酸脱氢酶 (LDH) 和 *N*-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 释放水平均高于大黄酸。说明大黄酸和大黄素均具有明显的细胞毒性作用,并且大黄素对 HK-2 细胞的毒性作用强于大黄酸^[5]。

大黄素、大黄酸和大黄素甲醚作用于 HK-2 细胞 48 h 后,明显抑制其增殖,其 IC_{50} 值分别为 130.65、82.97 和 76.02 μ mol/L,芦荟大黄素轻微抑制 HK-2 细胞增殖,大黄酚作用不明显。大黄素、大黄酸和大黄素甲醚能够导致细胞皱缩和空泡化,LDH 漏出率增加以及促使细胞凋亡,3 种蒽醌均使细胞的线粒体膜电位降低,而活性氧 (ROS) 生成减少;80 μ mol/L 大黄素预处理细胞能够明显降低 H_2O_2 引起的 ROS 升高。结果表明大黄素、大黄酸和大黄素甲醚可能是大黄中主要的肾毒性物质,能够引起 HK-2 细胞的凋亡,其机制可能涉及线粒体膜电位途径,但是不包括 ROS 生成途径^[6]。此外,大黄素还对 HK-2 细胞周期产生阻滞作用,随着浓度的增高,Go/G₁ 期细胞比例逐渐下降,而 S 期细胞明显升高。表明大黄素可能是通过改变 HK-2 细胞正常的细胞周期,从而在体外表现对 HK-2 细胞增殖有明显的抑制作用^[7]。

有研究表明,大黄素在引起 HK-2 细胞凋亡的浓度下可使 caspase-3 活性增加,而用 caspase-3 特异性抑制剂 (Ac-DEVD-CHO) 可抑制上述改变;在诱导 HK-2 细胞凋亡的剂量下大黄素使 cathepsin B 表达及其活性升高,cathepsin B 特异性抑制剂 (CA-074) 能拮抗大黄素诱导的 caspase-3 活性升高,恢复 HK-2 的细胞活力。说明大黄素在体外主要以 caspase-3 依赖方式引起 HK-2 细胞凋亡,cathepsin B 参与了此过程^[8]。

大黄中蒽醌单体的体外试验发现,它们对 HK-2 细胞毒性大小顺序为:大黄素甲醚 > 大黄酸 > 大黄素 > 芦荟大黄素 > 大黄酚;对于 Hep G2 细胞的毒性大小顺序为:大黄酸 > 大黄素 > 芦荟大黄素 > 大黄酚和大黄素甲醚。大黄蒽醌类化合物引起 HK-2 和 Hep G2 细胞损伤可能涉及细胞周期阻滞和经由线粒体膜电位途径的凋亡机制,包括 Bax/Caspase 途径^[9]。

2.2 长期毒性研究:张陆勇等^[10]研究大黄蒽醌对大鼠的各种长期毒性反应,发现高剂量灌服后,大鼠精神不佳,排稀便或软便,体质量增长缓慢,红细胞计数、血红蛋白水平、红细胞压积和 Na^+ 显著低于对照组,而尿素氮、总胆固醇、尿酸、 K^+ 和 Ca^{2+} 升高,尿 β -微球蛋白、总蛋白质等也显著升高;肾脏均可见近曲小管上皮细胞不同程度肿胀变性。表明大黄总蒽醌对大鼠的毒性反应靶器官可能主要是肾脏,特别是肾近曲小管,这种毒性反应是可逆的,对大鼠的安全剂量为 794 mg/kg。

2.3 影响细胞信号转导通路引起的毒性研究:Yan 等^[11]利用 DNA 微阵列技术研究发现大黄总蒽醌导致的肾小管上皮细胞损伤与促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK 激酶) 和 CYP1A1 基因有关。MAPK 是多种生物效应的整合点,能够被多种细胞外信号激活,具有广泛的催化活性,激活后参与多种细胞生物学事件以及对辐射的应答效应。严明等^[12]对肾脏基因的差异表达研究发现,p38MAPK 通路中 MAPK 激酶 6 可能是某种程度上造成细胞损伤的原因。细胞周期调节相关通路研究表明,周期蛋白 D1 和周期素依赖性蛋白激酶 1 的下调可能是造成真核细胞周期调控受阻,进而产生增殖抑制作用的原因。

王青秀等^[9]推测大黄素可导致脂类成分的改变,破坏细胞膜性结构,最终导致肾小管上皮细胞受损而导致重吸收障碍,但是损伤是轻微的,结束药物暴露后,损伤能够得到恢复。

大黄酸具有抗高糖诱导肾小球系膜细胞转化生长因子 β_1 (TGF β_1)活性升高的作用;对高糖诱导肾小球系膜细胞基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、pro-MMP-2及pro-MMP-9的活性增加无明显影响,但可明显对抗高糖引起的肾小球系膜细胞p38MAPK活性增加,从而可显著抑制肾小球系膜细胞的增殖^[13]。

3 胃肠毒性

邱赛红等^[14]对常用苦寒代表药的急性毒性进行研究,采用水提液ig小鼠,测定半数致死量(LD₅₀)或最大耐受量(MTD),观察动物所出现的毒性反应。发现服药后动物均表现出活动减少的症状,大黄、黄连、黄芩、黄柏、栀子5味药直接对胃肠道有刺激作用,引起稀便甚至腹泻。还发现给予苦寒药物可导致动物进食减少,胃肠功能紊乱,普遍见少动、精神差、嗜睡等体征^[15]。

王梅等^[16]应用大黄和酚酞建立大鼠泻剂结肠模型,采用墨汁推进实验测定大鼠肠道传输功能。结果大黄组墨汁推进长度及百分比(黑染肠管长度/肠管总长度)与正常对照组相比明显减小,差异非常显著($P < 0.01$);酚酞组与正常对照组相比也明显减小,差异显著($P < 0.05$)。提示刺激性泻剂能明显减慢肠道传输,是加重和诱发便秘的一个重要因素。张燕等^[17]研究便秘大鼠结肠超微结构的变化,发现以大黄为代表的泻剂可损伤肠神经系统,大黄所致的结肠壁肌间神经丛病变是慢传输性便秘的病理基础。

朱元民^[18]认为长期服用大黄可以出现结肠黑病变或称结肠假黑皮病,即结肠黏膜表面有褐色素沉着,镜下表现为黏膜下层巨噬细胞胞质中含褐色质颗粒。赵平等^[19]研究发现大黄可使豚鼠结肠发生黑变,以盲肠及近段结肠最为明显。结肠黑色素染色阴性,黑色素褪色染色阳性。图像分析显示,大黄组盲肠及近段结肠色素颗粒灰度显著低于正常组,且与大黄剂量及时间呈负相关;色素颗粒面积比显著高于正常组,且与大黄剂量及时间呈正相关。提示大黄可致豚鼠实验性结肠黑变病,黑变程度与大黄剂量及时间相关。

4 三致作用

三致作用是指致癌作用、致突变作用、致畸作用。饶晓黎等^[20]从形态学的角度观察发现,生大黄对妊娠个体子宫内形态结构有损害作用,子宫内膜受大黄的影响改变了早期胚胎发育的良好环境,则是引起早期胚胎流产的原因之一。

美国“国家毒理学规划”对大黄素进行长达2年的动物试验研究发现,大黄素对F344/N雄性大鼠无致癌作用,对F344/N雌性大鼠可能诱发Zymbal腺癌,对B6C3F1雄性小鼠可能诱发肾小管肿瘤,而对B6C3F1雌性小鼠无致癌作用。然而,大黄素可引起雌性、雄性小鼠肾小管透明滴形成和色素沉着,导致雌性小鼠肾脏病的发生率增加。在研究中未见致畸作用及生殖系统肿瘤^[1]。

笪红远等^[21]研究了大黄酸对小鼠淋巴瘤L5178Y细胞

TK基因的致突变作用,结果表明在非代谢活化条件下大黄酸各剂量组对小鼠淋巴瘤L5178Y细胞TK基因无致突变作用;在肝微粒体酶系S9代谢活化条件下,出现了弱致突变性。

5 减毒对策

5.1 炮制减毒:大黄经过不同的炮制,其有效成分会发生变化,药理作用亦不尽相同。生大黄泻下峻烈,制大黄作用缓和,减少了对胃肠道的不良反应,且保持了清热解毒、活血化瘀等作用^[22]。邢小燕等^[23]报道了生大黄总提取物产生毒性反应的最小剂量为20 g/kg(相当于药典最大用量的40倍),熟大黄总提取物产生毒性反应的最小剂量为40 g/kg(相当于药典最大用量的80倍),表明大黄经过炮制后,能起到减毒的作用,进一步验证了中医药炮制减毒的科学性与客观性。

5.2 配伍减毒:中药配伍能将一些中药的毒性减轻或消除。《神农本草经》以君、臣、佐、使作为药物配伍的指导原则:“药有君臣佐使,以相宣摄合和。宜用一君,二臣,三佐,五使;又可一君,三臣,九佐使也。”又提出了宜用相须、相使之药,勿用相恶、相反以之药,以相畏、相杀之药制约毒性的配伍原则。如调胃承气汤和小承气汤皆有“和胃气”的作用,可通过大黄与甘草等药的配伍、剂量的增减及煎煮法不同,发挥了大黄疗效中“缓”的一面^[24]。邢小燕等^[23]比较了生大黄总提取物与生大黄总提取物产生毒性反应的最小剂量分别为20 g和44 g/kg(相当于药典最大用量的40倍和220倍),表明大黄经过配伍后,也能起到减毒增效的作用。

5.3 其他:由于大黄不良反应的发生与用药剂量相关,即长期服用会引起药物蓄积产生毒性,若能合理控制服药剂量且避免长期连续服药,可以减轻甚至避免引发大黄的毒性。此外,合理利用其毒性既可减轻毒性反应又可起到治疗其他疾病的目的。对于糖尿病肾病患者来说,体内高糖会使系膜细胞增殖,增加系膜细胞分泌纤维蛋白,提高系膜细胞中纤维蛋白mRNA的表达,而大黄可以抑制高糖诱导的系膜细胞增殖及细胞外基质分泌,从而起到保护肾脏的作用^[25,26]。

6 结语

近年来发生的多种中药不良反应事件,引起了人们对中药安全性的担忧,严重影响着中医药的可持续发展。

中药大黄为四大最常用的中药之一,全国8000多种中药制剂中约有800多种含有大黄,而且在减肥、降脂、美容等保健品均含有大黄。大黄具有泻下、保肝利胆、保肾、保护肠道黏膜、保护神经细胞、降压、强心、健胃、益智、抑制血小板聚集、扩张血管、抗菌消炎、抗病毒、抗肿瘤并改善其耐药性、抗高脂血症、抗纤维化、抗氧化、抗衰老等作用,且对免疫系统具有双向调节作用^[27,28]。

由于大剂量或长期服用大黄引起的不良反应是客观存在的。随着大黄毒性研究的不断深入,如何减轻或消除大黄的不良反应,将会成为研究的焦点。炮制减毒、配伍减毒和辨证减毒等减毒机制的深入研究,将为临床合理应用大黄提供更有利的理论依据,最终实现大黄等中药的现代化和国际化。

参考文献:

- [1] National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of emodin (CAS NO: 1518-82-1) feed

- studies in F344/N rats and B6C3F1 mice [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 2001, 493: 1-278.
- [2] 由田, 杨骥, 吕晶玉. 过量大黄对小鼠肝脏细胞的毒性作用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17(3): 303-307.
- [3] 雷湘, 陈刚, 陈科力, 等. 大黄素对小鼠的急性毒性研究 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(1): 29.
- [4] 许英. 中药的药物性肝损害 30 例临床分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(5): 600-601.
- [5] 笄红远, 江振洲, 王翠芳, 等. 大黄酸和大黄素在体外对人肾小管上皮细胞的毒性作用研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(1): 102-105.
- [6] 王青秀, 吴纯后, 杨红莲, 等. 大黄中游离蒽醌对 HK-2 细胞系的毒性作用研究 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(3): 189-192.
- [7] 王青秀, 吴纯后, 杨红莲, 等. 大黄素对 HK-2 细胞周期增殖的影响 [J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(6): 440-443.
- [8] 王翠芬, 陈敏, 吴旭东, 等. 溶酶体 cathepsin B 参与大黄素诱导 HK-2 细胞凋亡 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2008, 27(6): 404-408.
- [9] 王青秀, 吴纯后, 廖明阳. 大黄及其主要成分的毒性毒理研究 [J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(4): 301-302.
- [10] 张陆勇, 江振洲, 濮存海, 等. 大黄总蒽醌对 SD 大鼠灌胃给药的长期毒性研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2004, 25(4): 206-209.
- [11] Yan M, Zhang L Y, Sun L X, et al. Nephrotoxicity study of total Rhubarb anthraquinones on Sprague Dawley rats using DNA microarrays [J]. *Ethnopharmacology*, 2006, 107: 308-311.
- [12] 严明, 张陆勇, 孙丽新, 等. SD 大鼠经口给予大黄总蒽醌的基因表达差异和肾脏毒性靶点研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(1): 7-11.
- [13] 谭正怀, 沈映君, 赵军宁, 等. 大黄酸对人肾小球系膜细胞功能的影响 [J]. *药学报*, 2004, 39(11): 881-886.
- [14] 邱赛红, 汤淮波, 李飞艳, 等. 常用苦寒药的急性毒性实验研究 [J]. *中南药学*, 2004, 2(1): 37-38.
- [15] 邱赛红, 李飞艳, 尹健康, 等. 9 味苦寒药对小鼠胃肠运动与肝肾功能影响的实验研究 [J]. *湖南中医学院学报*, 2004, 24(5): 1-6.
- [16] 王梅, 吕宾, 范一宏, 等. 刺激性泻剂对大鼠肠道传输功能的影响 [J]. *浙江医学*, 2005, 27(4): 261-262.
- [17] 张燕, 李红岩. 便秘大鼠结肠超微结构的改变 [J]. *北京中医药大学学报*, 2005, 28(2): 63-65.
- [18] 朱元民. 蒽醌类泻药与大肠黑变病 [J]. *中华消化杂志*, 2004, 24(5): 314-315.
- [19] 赵平, 罗金燕, 董蕾, 等. 大黄致豚鼠结肠黑变动物模型的建立 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2006, 14(5): 308-311.
- [20] 饶晓黎, 常青, 廖永强. 大黄对妊娠早期小鼠子宫内膜影响的形态学观察 [J]. *解剖学研究*, 2000, 22(1): 31.
- [21] 笄红远, 曾文, 江振洲, 等. 大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178 Y 细胞 TK 基因的致突变作用 [J]. *中草药*, 2008, 39(12): 1858-1860.
- [22] 姬春好. 大黄炮制及临床应用 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2008, 25(1): 41-43.
- [23] 邢小燕, 任汉阳. 基于肝损伤动物模型的大黄毒性观测与合理制用研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2007.
- [24] 张苇航, 何新慧. 试论《伤寒论》对《神农本草经》药物学的继承和发展 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(7): 1149-1151.
- [25] 肖炜, 马云, 魏连波, 等. 黄芪、大黄复方制剂对培养大鼠系膜细胞增殖和细胞外基质分泌的影响 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(11): 173-176.
- [26] 魏群利, 陆晓和, 汤溟, 等. 中药复方制剂消可宁对高糖诱导大鼠肾小球系膜细胞增殖的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(12): 2371-2374.
- [27] 郭志伟, 刘琳娜. 大黄及其有效成分的药理研究概况 [J]. *中国药房*, 2006, 17(22): 1741-1743.
- [28] 丁艳, 黄志华. 大黄素药理作用研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(5): 236-238.

重金属污染环境中动物的解毒策略和机制的研究进展

李薇, 吴文如, 喻良文, 吴波, 林小桦*

(广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: 随着对重金属污染环境的研究不断深入, 生活在重金属污染环境中动物的生物学特性和机体内所采用的解毒机制也不断地被发现。为了更清晰地了解国内外相关研究, 重点概述了近年来在重金属污染环境中动物的解毒策略以及动物富集重金属机制的相关研究, 综合分析了研究存在的问题及发展趋势, 旨在为今后相关的研究提供参考依据。

关键词: 重金属污染; 解毒策略; 富集机制

中图分类号: R282.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)10-1674-03

Advances in studies on detoxification and its mechanism for animals living in environment polluted by heavy metals

LI Wei, WU Wen-ru, YU Liang-wen, WU Bo, LIN Xiao-hua

(Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Key words: pollution by heavy metals; detoxification tactics; enrichment mechanism

随着工业和农业生产过程中人们对高效率的不断追求, 导致生活环境因工业的“三废”、农业的化肥和农药的大量使用以及城市的污水和垃圾处理不当而造成的重金属污染急剧

加重。因此, 近年来各国学者对治理和改善环境污染倾注了大量的人力和物力。研究者们除了关注污染环境对低耐受重金属动植物生活的影响外, 也发现了一些高耐受重金属污染

* 收稿日期: 2009-04-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(30772741); 广东省科技计划项目(2007B020701004)

作者简介: 李薇, 教授, 博士生导师, 从事中药品种鉴定和品质评价方面的研究。 E-mail: liwei-li@163.com