

香豆素类化学成分的药理作用及毒性机制研究进展

董 熠, 刘丽佳, 韩璐雯, 廖天琪, 许妍妍*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘 要: 香豆素是一类以苯并 α -吡喃酮为基本结构的芳香族天然产物, 根据化学结构可分为简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素和其他香豆素类。该类成分在自然界中分布广泛, 现代药理和临床研究表明, 中药中香豆素类化合物具有抗肿瘤、抗炎、抗骨质疏松等多种药理活性。然而随着研究的深入与临床的大量应用, 中药中香豆素类化合物被发现可致肝脏、肾脏等损伤, 其安全性亦引发广泛关注。对中药中香豆素类化学成分及其药理作用进行总结, 着重阐述毒性成分(异)补骨脂素、甲氧基补骨脂素、(异)欧前胡素和白花丹醌等的毒性研究进展, 以期对中药中香豆素类化合物的研究与合理使用提供科学指导与借鉴, 提高含香豆素类成分中药临床用药的有效性与安全性。

关键词: 香豆素; 补骨脂素; 甲氧基补骨脂素; 欧前胡素; 白花丹醌; 抗肿瘤; 抗炎; 抗骨质疏松; 毒性机制

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)16-5462-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.035

Research progress on pharmacological action and toxicity mechanism of coumarins

DONG Yi, LIU Li-jia, HAN Lu-wen, LIAO Tian-qi, XU Yan-yan, LI Yu-bo

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

Abstract: Coumarins are aromatic substances with benzene and α -pyrone as its basic structure, with wide distribution in the natural world. Regarding the chemical structure of the compound, natural coumarins are mainly classified into four types, simple coumarins, furanocoumarins, pyranocoumarins, and other coumarins respectively. According to numerical modern pharmaceutical literature and clinical studies review, the use of coumarin compounds in traditional Chinese medicine has been reported to exhibit properties of anti-tumor, anti-inflammation, anti-osteoporosis, etc. However, through further deep research and extensive clinical applications using coumarins in traditional Chinese medicine, it is generally found that it is a toxicant, which will cause damage to typical human organs (liver and kidney). Hence, the safety of using coumarins had become a major concern to the whole society. This paper summarized the chemical components and the pharmacological actions that coumarins compounds obtained in Chinese herbal medicine, particularly emphasized the research progress on toxicity levels for poisonous components [(iso)psoralen, methoxy psoralen, (iso)imperatorin, plumbagin, etc]. It also aims to provide scientific guidance and references for future research and rational use and promote both the effectiveness and safety of coumarins in clinical practice.

Key words: coumarin; psoralen; methoxy psoralen; imperatorin; plumbagin; anti-tumor; anti-inflammation; anti-osteoporosis; toxic mechanism

香豆素类化合物是一类具有芳香气的天然产物, 广泛分布于植物界, 如伞形科、芸香科、菊科、豆科、兰科等植物中, 亦是补骨脂、前胡、独活、白芷、秦皮等药用植物的主要活性成分之一, 多有补肾、健脾、祛风、燥湿等功效。近年来含香豆素类的中药或中成药广泛应用于临床治疗中, 在抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、神经保护等方

面表现出很好的治疗效果。但随着临床大量使用, 服用含香豆素类中药引起不良反应的报道日益增加, 使该类中药的安全性越来越受到人们的重视。本文在对中药中香豆素类化学成分进行系统梳理的基础上, 对其药理作用及产生毒性的机制进行归纳总结, 以期对中医药产业与保健食品产业合理应用含香豆素类中药提供参考。

收稿日期: 2023-01-06

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

作者简介: 董 熠(2000—), 女, 研究方向为临床药学。E-mail: touekid1@foxmail.com

*通信作者: 李遇伯, 女, 教授, 博士生导师。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

许妍妍, 女, 副教授, 硕士生导师。E-mail: xyytjutc@163.com

1 中药中的香豆素类化学成分

香豆素类化合物最基本的结构是苯骈 α -吡喃酮^[1]，主要以单体或异糖苷的形式存在于双子叶植物中^[2]，如补骨脂、前胡、独活、白芷、秦皮、蛇床

子、茵陈等中药^[3]，对基本结构的化学修饰可以影响香豆素类化合物的药理活性^[4]。根据化学结构可以将中药中的香豆素类化合物分为简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素和其他香豆素 4 类（图 1）。

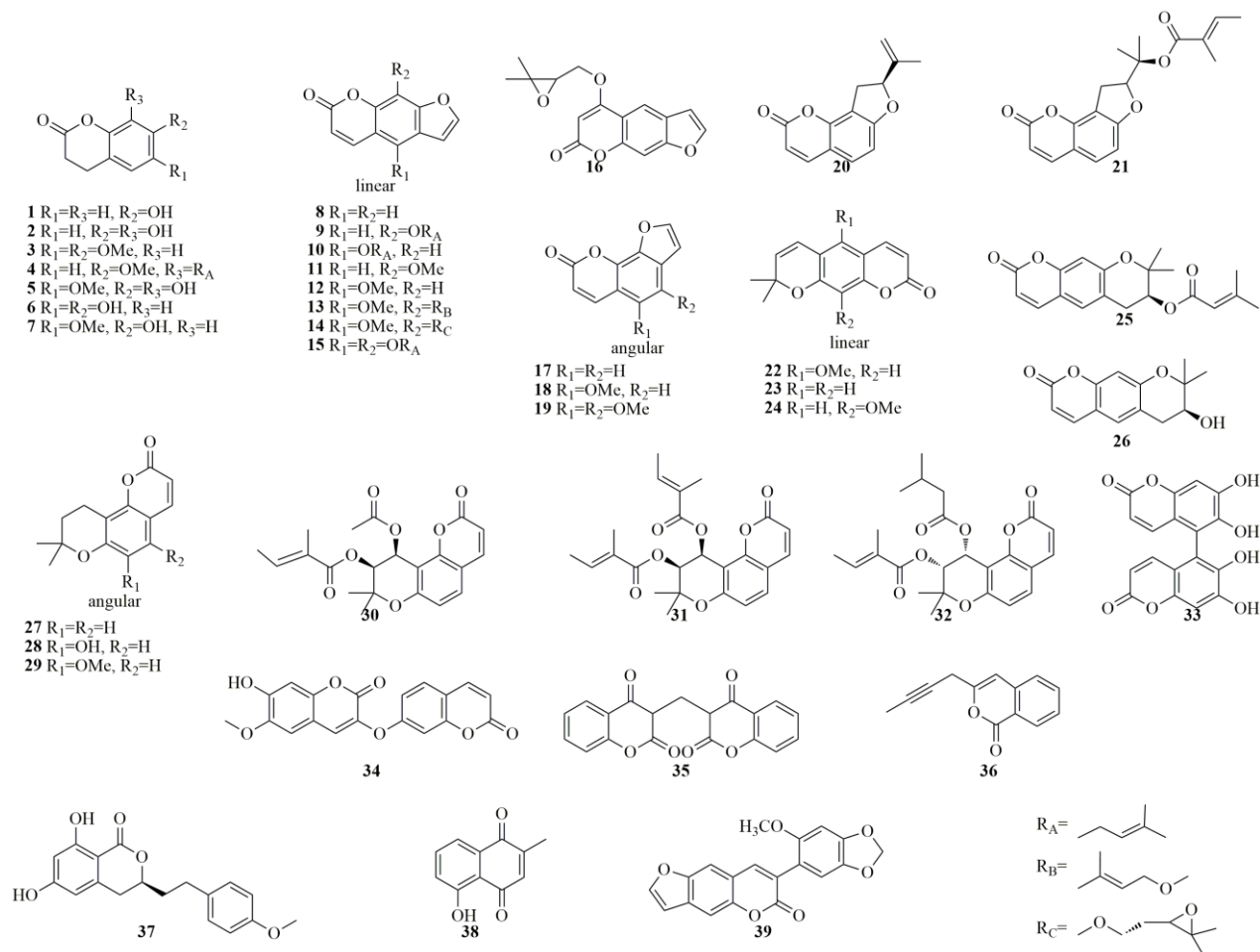


图 1 中药中常见香豆素类成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of common coumarins in traditional Chinese medicine

简单香豆素是指仅在苯环上有取代，且 7 位羟基与 6 位或者 8 位没有形成呋喃环或吡喃环的香豆素。简单香豆素多在 C-7 位有含氧基团存在，其他位置也有可能发生含氧官能团的取代，常见的含氧基团有羟基、甲氧基。如前胡中的伞形花内酯，瑞香中的瑞香素等。以苯骈 α -吡喃酮为母核，通过在简单香豆素核心苯环上添加杂环化合物则产生复杂香豆素，并进一步分为呋喃香豆素和吡喃香豆素等。呋喃香豆素结构中的呋喃环多数是由香豆素母核上所存在的异戊烯基与其邻位的酚羟基环合而成进一步细分为 6,7-呋喃香豆素（线型）和 7,8-呋喃香豆素（角型），前者以补骨脂中的补骨脂素为代表，后者以异补骨脂素为代表。香豆素 C-6 或 C-8 异戊烯

基与邻酚羟基环合而成 2,2-二甲基呋喃环结构，形成吡喃香豆素。进一步细分为 6,7-吡喃香豆素（线型）和 7,8-吡喃香豆素（角型），如花椒中的花椒内酯、邪蒿中的邪蒿内酯，前胡中的紫花前胡素、紫花前胡醇。

天然的香豆素类化合物除上述 3 种外，还有其他的化学结构。如双香豆素类是香豆素的二聚体，既有简单香豆素之间相连，也有吡喃香豆素之间以线-线型或线-角型相连。异香豆素类是香豆素的异构体，在植物体中存在的多数是二氢香豆素的衍生物。此外还有在 α -吡喃酮环的 C-3、C-4 位上存在取代基的一类香豆素，常见的取代基有苯基、羟基、异戊烯基等基团。中药中常见香豆素类化学成分及来源如表 1 所示。

表 1 中药中常见香豆素类化合物
Table 1 Common coumarin compounds in traditional Chinese medicine

编号	类型	中文名称	英文名称	分子式	来源
1	简单香豆素	伞形花内酯	umbelliferone	C ₉ H ₆ O ₃	白花前胡
2		瑞香素	daphnetin	C ₉ H ₆ O ₄	瑞香
3		滨蒿内酯	scoparone	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	滨蒿
4		蛇床子素	osthole	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	蛇床子
5		秦皮素	fraxetin	C ₁₀ H ₈ O ₅	秦皮
6		秦皮乙素	esculetin	C ₉ H ₆ O ₄	秦皮
7		东莨菪内酯	scopoletin	C ₁₀ H ₈ O ₄	白芷
8	呋喃香豆素	补骨脂素	psoralen	C ₁₁ H ₆ O ₃	补骨脂
9		欧前胡素	imperatorin	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	白芷
10		异欧前胡素	isoimperatorin	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	白芷
11		花椒毒素	xanthotoxin	C ₁₂ H ₈ O ₄	独活
12		佛手柑内酯	bergapten	C ₁₂ H ₈ O ₄	佛手
13		珊瑚菜素	phellopterin	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	白芷
14		白当归脑	byakangelicol	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	白芷
15		蛇床素	cnidicin	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	当归
16		氧化前胡素	oxypeucedanin	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	前胡
17		异补骨脂素	isopsoralen	C ₁₁ H ₆ O ₃	补骨脂
18	吡喃香豆素	异佛手柑内酯	isobergapten	C ₁₂ H ₈ O ₄	羌活
19		茵芹内酯	pimpinellin	C ₁₃ H ₁₀ O ₅	牛尾独活
20		川白芷素	angenomalin	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	川白芷
21		哥伦比亚内酯	columbianadin	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	当归
22		美花椒内酯	xanthoxyletin	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	黄木
23		花椒内酯	xanthyletin	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	花椒
24		鲁望桔内酯	luvangetin	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	飞龙掌血
25		紫花前胡素	decursin	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	前胡
26		紫花前胡醇	decursinol	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	前胡
27		邪蒿内酯	seselin	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	邪蒿
28	其他香豆素	5-羟基邪蒿内酯	5-hydroxyseselin	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	邪蒿
29		5-甲氧基邪蒿内酯	5-methoxyseselin	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	邪蒿
30		白花前胡甲素	praeruptorin A	C ₂₁ H ₂₂ O ₇	前胡
31		白花前胡乙素	praeruptorin B	C ₂₄ H ₂₆ O ₇	前胡
32		白花前胡丙素	praeruptorin C	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	前胡
33		千金子素	euphorbetin	C ₁₈ H ₁₀ O ₈	千金子
34		西瑞香素	daphnoretin	C ₁₉ H ₁₂ O ₇	瑞香狼毒
35		紫苜蓿酚	dicoumarol	C ₁₉ H ₁₂ O ₆	紫花苜蓿
36		茵陈素	capillarin	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	茵陈
37		仙鹤草内酯	agrimonolide	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	仙鹤草
38		白花丹醌	plumbapin	C ₁₁ H ₈ O ₃	白花丹
39		沙葛内酯	pachyrrhizin	C ₁₉ H ₁₂ O ₆	沙葛

2 中药中香豆素类化学成分的药理作用

2.1 抗肿瘤作用

各类香豆素类化学成分均被报道具有抗肿瘤作用。简单香豆素类化合物在抑制肝癌、宫颈癌、胰腺癌、结肠癌等常见恶性肿瘤增殖中表现出了明显

作用，如蛇床子素、瑞香素、秦皮乙素等，涉及抑制肿瘤细胞的增殖、介导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭及迁移等作用机制^[5-8]。从伞形科药用植物分离的（异）佛手柑内酯、花椒毒素、珊瑚菜素、异佛手柑内酯等呋喃香豆素类成分，经实验证实均具有

抗肿瘤作用, 机制可能与磷酸化细胞周期检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, *Chk1*) 的增加和磷酸化 Cdc2 蛋白的减少导致细胞周期阻滞在 G₂/M 有关^[9]。西瑞香素对肝癌^[10]、肺癌^[11]、结肠癌^[12]、恶性黑色素瘤^[13]等多种肿瘤具有药理活性, 机制与调节蛋白激酶 B

(protein kinaseB, Akt) 信号通路的活性来抑制人结肠癌细胞 HCT116 的增殖、侵袭和迁移并促进其凋亡及诱导活化氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的人类 (A375 细胞) 和小鼠 (B16 细胞) 恶性黑色素细胞中的线粒体凋亡有关。相关作用机制见表 2。

表 2 香豆素类化学成分的抗肿瘤作用及机制

Table 2 Antitumor effect and mechanism of coumarins

化学成分	受试对象	作用机制	文献
蛇床子素	多形性胶质母细胞瘤、间变性星形细胞瘤细胞系	降低线粒体膜电位, 降低 Beclin 1 水平, 活化半胱天冬酶 3, 抑制 Bcl-2 表达以及 Bcl-2/Beclin1 复合物形成	5
	人宫颈癌细胞系	灭活 β -连环蛋白的表达及 Wnt 信号通路中关键下游因子 c-Myc、CCND1、存活蛋白和 MMP-9 的表达	6
瑞香素	卵巢癌细胞	调节 AMPK/Akt/mTOR 通路触发 ROS 诱导的细胞死亡并诱导细胞保护性自噬	7
秦皮乙素	人结肠癌细胞	阻断细胞 G ₀ /G ₁ 期, 抑制蛋白 p53/p27/p21 增加和细胞周期蛋白 D1 降低, 降低 Sp1 表达, 增加促凋亡蛋白表达和减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达	8
补骨脂素	胶质瘤细胞	抑制 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CG、JAK2 基因和 PI3K、JAK2 蛋白的表达	14
	人骨肉瘤细胞	激活 ER 应激升高 ATF-6 和 CHOP 蛋白水平、降低 Bcl-2 蛋白水平	15
欧前胡素	人骨肉瘤细胞	靶向和上调人骨肉瘤细胞中的 PTEN, 激活 PTEN-PI3K-Akt-mTOR/p21 信号通路诱导自噬和细胞周期停滞	16
佛手柑内酯	人结直肠腺癌上皮细胞、人结肠癌细胞	降低肿瘤细胞的细胞活力并诱导细胞周期停滞, 通过 p53 介导凋亡级联, 上调 p21 和 PTEN, 抑制 Akt	17
白花前胡甲素	人肝细胞癌细胞	抑制人肝细胞癌细胞的迁移和侵袭, 下调 MMP1 的表达并激活 ERK 信号通路	18
白花前胡丙素	人非小细胞肺癌细胞	通过下调 MEK1/2-ERK1/2 通路的激活和 CTSD 表达抑制肿瘤细胞生长、迁移	19

Beclin1-自噬效应蛋白 Bcl-2-B-淋巴细胞瘤-2 CCND1-细胞周期蛋白 D1 MMP-9-基质金属蛋白酶-9 AMPK-单磷酸腺苷活化蛋白激酶 mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 SP1-特异性蛋白 1 PIK3CA-磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α 肽 PIK3CB-磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 β 肽 PIK3CG-磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 γ 肽 JAK2-Janus 激酶 2 PI3K-磷脂酰肌醇三羟基激酶 ER-雌激素受体 ATF-6-转录激活因子-6 CHOP-转录因子 C/EB 的同源蛋白 PTEN-染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白 ERK-细胞外信号调节蛋白激酶 MEK-有丝分裂原激活蛋白激酶 CTSD-分析组织蛋白酶

Beclin1-protein Bcl-2-B-cell lymphoma-2 CCND1-cyclin D1 MMP-9-matrix metalloproteinase-9 AMPK-adenosine monophosphate-activated protein kinase mTOR-mammalian target of rapamycin SP1-specificity protein 1 PIK3CA-Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform PIK3CB-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform PIK3CG-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform JAK2-Janus kinase 2 PI3K-Phosphoinositide-3 kinase ER-estrogen receptor ATF-6-activating transcription factor-6 CHOP-C/EBP-homologous protein PTEN-phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ERK-extracellular regulating kinase MEK-Mitogen-activated protein kinase CTSD-cathepsin D

2.2 抗炎作用

呋喃香豆素类成分的抗炎作用在类风湿性关节炎、牙周炎、气道炎症中均得到验证, 机制与抑制炎症因子的合成、分泌等密切相关^[20-23]。简单香豆素类化合物如瑞香素、蛇床子素、伞形花内酯在抗炎方面亦具有显著优势^[24-27]。香豆素类化学成分的抗炎作用机制如表 3 所示。

2.3 抗骨质疏松作用

蛇床子素具有抗骨质疏松作用, 其机制与刺激

β -连环蛋白-破骨细胞抑制因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 信号传导的激活来减弱破骨细胞的形成相关^[28]。补骨脂素能有效地通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /白细胞抑制因子-3 (Smad3) 途径调节转录基因 Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, RUNX2) 的表达, 从而调节骨髓间充质干细胞的成骨分化, 为其防治骨质疏松提供了可靠依据^[29]。另有研究发现, 西瑞香素能够显著抑制核因子- κ B (nuclear

表 3 香豆素类化学成分的抗炎作用及机制

Table 3 Anti-inflammatory effect and mechanism of coumarins

化学成分	受试对象	作用机制	文献
补骨脂素	小鼠单核巨噬细胞白血病细胞	抑制 NF- κ B 活化和 MAPKs 磷酸化	20
珊瑚菜素	人类永生表皮细胞	上调 SIRT1、下调 ICAM-1	21
佛手柑内酯	小鼠单核巨噬细胞白血病细胞	抑制 JAK/STAT 激活和 ROS 产生	22
二氢欧山芹素	人外周血单核细胞模型	抑制由 LPS 诱导的炎症细胞因子的产生与 NOD1/NF- κ B 途径的下调	23
瑞香素	炎症性疼痛小鼠模型	介导脊髓 NF- κ B 通路的负调控, 优先激活 Nrf2/HO-1 信号通路	24
蛇床子素	正常人表皮角质形成细胞系	调节 IL-1、TNF- α 、CCL2/MCP-1 和 CCL5/RANTES 分泌以及 TLR2 和 COX-2 表达来抑制炎症反应	25
伞形花内酯	关节炎大鼠模型	介导 NF- κ B 途径的 MAPK 信号传导	26
紫花前胡素	小鼠软骨细胞	抑制 IL-1 β 介导的 PI3K/AKT/NF- κ B 轴的异常激发	27

MAPKs-丝裂原激活的蛋白激酶 SIRT1-沉默调节蛋白 1 ICAM-1-细胞间黏附分子-1 STAT3-信号传导及转录激活蛋白 3 NOD1-天然免疫受体核苷酸结合寡聚结构域 1 LPS-脂多糖 Nrf2-核因子 E2 相关因子 2 HO-1-血红素加氧酶-1 IL-1 β -白细胞介素-1 β TNF- α -肿瘤坏死因子- α CCL2-趋化因子配体 2 MCP-1-单核细胞趋化蛋白-1 TLR2-Toll 样受体 2 COX-2-环氧合酶-2 I κ B- α -核因子 κ B-抑制蛋白 α HaCaT-人永生表皮角质形成细胞

MAPKs-mitogen-activated protein kinases SIRT1-sirtuin 1 ICAM-1-intercellular cell adhesion molecule-1 STAT3-signal transducer and activator of transcription 3 NOD1-nucleotide-binding oligomerization domain 1 LPS-lipopolysaccharide Nrf2-nuclear factor erythroid 2-related factor 2 HO-1-heme oxygenase-1 IL-1 β -interleukin-1 β TNF- α -tumor necrosis factor- α CCL2-chemokine ligand 2 MCP-1-monocyte chemoattractant protein-1 TLR2-Toll like receptor COX-2-cyclooxygenase-2 I κ B- α -inhibitory subunit of NF- κ B α HaCaT-human immortal keratinocyte line

factor- κ B, NF- κ B) 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 诱导的破骨细胞形成, 主要通过抑制 NF- κ B 活性, 发挥诱导的破骨细胞分化的作用^[30]。

2.4 心血管及神经保护作用

欧前胡素能显著改善血管内皮功能, 缓解血管形态的变化, 并显著提高一氧化氮代谢物和脂联素的血浆水平, 减少血管超氧阴离子产生和下调主动脉还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶亚基 p47^{phox} 蛋白表达, 对高血压、血脂异常和胰岛素抵抗有很好调节作用^[31]。白花前胡甲素作为白花前胡中含量最高的角型吡喃香豆素, 在心血管系统的贡献较为突出。白花前胡丙素也有类似的表现, 其在降低血压和扩张冠状动脉方面起到了重要作用^[32]。紫花前胡素被证实可减弱小鼠同侧海马半球中 ERK 相关的 MAPK 信号通路起到神经保护的作用, 有望成为脑损伤及神经保护的研究方向^[33]。伞形花内酯在大鼠单次长时间应激模型中可削弱单一长期应激 (single prolonged stress, SPS) 诱导的海马体和杏仁核中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 浓度的降低, 降低创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 大鼠海马体中 5-羟基吲哚乙酸/5-HT 的比例, 增加 5-HT 浓度以减轻小鼠的抑郁样症状^[34]。

2.5 抗凝作用

双香豆素类成分紫苜蓿酚在动物实验中有抗凝作用, 机制与竞争性拮抗维生素 K 密切相关, 其口服剂型常用于治疗血栓^[35]。紫花地丁中的七叶内酯、双七叶内酯及千金子素 3 种双香豆素均具有抗凝活性, 其中千金子素抗凝血作用最强。

2.6 其他作用

秦皮乙素对 LPS/D-半乳糖胺 (D-Gal) 诱导的急性肝功能衰竭发挥的肝保护作用^[36], 脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用^[37]及氯化铝诱导的大鼠生殖毒性的保护作用^[38]等。呋喃香豆素是一类天然植物的光敏剂, 可提高机体对长波紫外线 (UVA) 的敏感程度。补骨脂素结合长波紫外线的光化学疗法已成功用于治疗许多皮肤及自身免疫疾病^[39-40]。东莨菪内酯可通过抑制碳水化合物消化酶从而降低餐后高血糖^[41], 并能抑制脂质生物合成和 Toll 样受体 4-髓样分化因子 88 (Toll-like receptor 4-myeloid differentiation primary response gene 88, TLR4-MyD88) 途径来防止糖尿病诱导的脂肪变性和炎症, 作用与二甲双胍类似^[42]。5-甲氧基补骨脂素 (5-methoxypsoralen, 5-MOP) 可显著逆转高胰岛素水平, 可能会通过 ER 介导的 PI3K/Akt 激活途径改善胰岛素抵抗^[43]。

3 中药中的香豆素类化学成分的毒性机制

3.1 肝毒性

3.1.1 蛇床子素 《中国药典》2020 年版记载蛇床子有小毒^[44], 其发挥毒性的主要成分包括简单香豆素类的蛇床子素。蛇床子素对小鼠的半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀) 为 3.45 g/kg^[45], 属于 III 级毒性, 在低于最大耐受量 1.50 g/kg 情况下使用不会出现严重后果, 其急性毒性损伤最严重的部位是肝脏^[46]。蛇床子素可通过线粒体途径诱导 L-02 细胞凋亡, 并可下调 p-Histon H3 (Ser10) 的表达, 对正常肝脏细胞增殖具有抑制作用^[47]。另有研究提示蛇床子素能够抑制 L-02 细胞增殖的机制可能为增强肌醇必需酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)、ATF4 等内质网应激相关蛋白的表达水平, 进而引起细胞出现明显的凋亡过程^[48]。

3.1.2 补骨脂素 补骨脂素毒性的靶器官主要为肝脏, 肝毒性相关机制涉及胆汁淤积、内质网应激反应、线粒体功能障碍、抑制肝药酶活性、代谢紊乱等方面。

胆汁淤积是由于胆汁分泌及排泄障碍引起的一种病理生理过程, 表现为体循环和肝脏中胆汁酸和胆红素等水平异常升高, 造成对肝细胞及机体的损伤。补骨脂素作用于 HepG2 细胞 24 h 后, 使胆盐输出泵 (bile salt export pump, Bsep) 的转录和表达减少、Na⁺-牛磺酸钠共转运体 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 的转录和表达增加, 致胆汁酸转运进入肝细胞增加, 进而使肝细胞中胆汁酸的含量异常升高, 最终导致胆汁淤积性肝损伤^[49]。补骨脂素还可抑制大鼠肝脏细胞色素 P7A1、BSEP、MRP2 和 SULT2A1 的表达, 增加法尼醇受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和多药耐药相关蛋白 3 (multidrug resistance-associated protein 3, MRP3) 的表达且肝毒性存在种属差异, 大鼠的肝脏损伤更为严重^[50]。在增加小鼠肝/体质量比和血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶及总胆固醇的变化引起肝毒性的同时, 补骨脂素还可使肝胆汁酸转运体的 mRNA 和蛋白水平也发生显著变化, 其中 MRP4、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G5 (adenosine triphosphate binding cassette transporter G5, ABCG5) 和三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G8

(ABCG8) 被抑制, 而 NTCP 的蛋白水平在大鼠肝脏中呈上升趋势^[51]。

大量研究表明, 应激可能是药源性肝损伤发生过程中的重要环节。补骨脂素的内质网应激机制可涉及到内质网非折叠蛋白反应主要的 3 条通路, 具有很大的相关性, 同时内质网也是其亚细胞水平上受影响最大的细胞器。Yu 等^[52]发现补骨脂素显著降低细胞存活率, 增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8 (cysteiny aspartate-specific proteinase-8, Caspase-8) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteiny aspartate-specific proteinase-3, Caspase-3) 的活性, 上调 CHOP 和 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达, 并呈时间和剂量相关关系。其显著增加内质网应激相关标志物内质网应激相关标志物葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、PERK、真核翻译启动因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)、ATF4 和 ATF6 的表达和转录水平, 提示补骨脂素通过 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 和 ATF6-CHOP 相关途径诱导内质网应激介导的细胞凋亡, 从而导致肝损伤。在类似研究中发现补骨脂素还可显著增加内质网应激相关标志物 IRE1 α 和 X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 的表达和转录水平^[53], 且对雌性小鼠肝损伤更为显著。

内质网应激也能引起线粒体功能失调并加剧线粒体 ROS 的产生, 使肝细胞发生损伤, 使其 ATP 合成和细胞凋亡等功能失常而影响整个肝细胞的正常功能。ROS 的产生和去除不平衡导致累积的 ROS 接触线粒体和细胞成分, 会导致线粒体氧化损伤。在 Guo 等^[54]的体外实验中发现补骨脂素对 ROS 含量有较强的诱导作用, 推测补骨脂素可通过 ROS 异常升高引起线粒体损伤, 进而诱导肝细胞损伤, 包括细胞凋亡和脂质堆积。王珊等^[55]采用网络药理学方法分析补骨脂中与线粒体损伤有关的作用靶点, 通过实验证实了补骨脂素对 HepaRG、HepG2 肝细胞系具有显著的肝毒性, 推测其机制与破坏线粒体的功能密切相关。Sun 等^[56]建立基于可微架构搜索 (differentiable architecture search, DARTS) 的蛋白质组学靶标发现新策略结合网络药理学研究, 发现补骨脂素通过与 ABL1 结合, 引起 Nrf2 表达降低与 mTOR 低表达, ROS 水平升高, 引起细胞死亡而产生肝脏毒性。

肝脏作为人体代谢的重要器官, 在受到毒性损害作用时, 一方面会使其正常代谢功能紊乱及生物

酶活性发生变化, 另一方面这种变化又进一步加重了肝脏的损害程度。香豆素的代谢活化和失活产生的亲电反应性中间体可由细胞色素 P450 (cytochrome P450 proteins, CYP450) 酶介导酶介导, 引发一些毒性反应, 其中肝毒性在大鼠中尤为明显^[57]。补骨脂素在肝脏中主要经 CYP450 酶进行代谢, 一项研究显示补骨脂素可能主要通过外源物质代谢 CYP450 而引起肝毒性, 而 *CYP1A1*、*CYP1A2*、*GSTM1* 和 *Akr7a3* 是产生肝脏毒性的关键基因^[58]。此外, 补骨脂素是体外 CYP3A4^[59]、CYP2B6^[60]的抑制剂, 能降低酶活性, 减弱该酶对药物的代谢能力, 甚至产生毒副作用及药物相互作用。还可影响肝脏 CYP1A2、CYP2A6、CYP2D1 及 CYP2E1 的表达, 该影响存在性别和种属差异^[61]。有学者利用代谢组学研究补骨脂素肝毒性的代谢特征, 发现补骨脂素所致肝损伤的潜在生物标志物为血清中的 7 种代谢物和肝脏中的 15 种代谢物, 表明补骨脂素可以引起氨基酸代谢的紊乱, 特别是血清和肝脏样本中的缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成, 对酮体代谢也存在一定的干扰^[62]。补骨脂素还能显著提高异亮氨酸、异丁酸、丙氨酸、丙酮、谷氨酰胺等大量代谢产物的含量, 显著降低乙醇和二甲基砷的含量, 并且长期接触低水平的补骨脂素会导致丙氨酸代谢、谷氨酸代谢、尿素循环、葡萄糖-丙氨酸循环、氨循环、甘氨酸和丝氨酸代谢途径的紊乱^[63]。张娜等^[64]采用超高效液相色谱-高分辨飞行时间质谱 (ultra performance liquid chromatography-quadrupole time of flight-mass spectrometry, UPLC-QTOF-MS) 和网络毒理学技术发现补骨脂素、异补骨脂素等呋喃香豆素成分作用于 ALB、HOMX1、GSR、GSTM3、CYP2C9 等关键靶点并调控, 甲状腺激素合成途径和谷胱甘肽代谢途径等致肝毒性。

3.1.3 异补骨脂素 作为补骨脂素的同分异构体, 异补骨脂素在诸多药理作用及毒性表现上与补骨脂素一致, 但二者的毒性程度与机制不完全相同。异补骨脂素影响体外 HepG2 细胞内胆汁酸浓度, 使机阴离子转运多肽 2 (organic anion transporting polypeptides 2, OATP2)、有机溶质转运蛋白 α (organic solute transporter alpha, OST α)、甾醇-27-羟化酶 (27-hydroxycholesterol, CYP27A1)、FXR、PXR 明显升高, 其造成胆汁淤积的机制可能与抑制 MRP2、MRP3 有关^[65]。异补骨脂素还可通过抑制药物转运蛋白的表达, 使其在斑马鱼体内蓄积, 降低

抗氧化能力, 从而使斑马鱼幼体产生肝脏损伤; 斑马鱼肝脏中 *Bsep*、*Ntcp*、*Mrp2*、*Mdr1*、*Abcg5*、*Abcg8*、*Osta* mRNA 等基因水平明显下降, 机制可能与干扰胆汁酸转运体有关^[66]。此外, 异补骨脂素对 L-02 细胞生长有明显抑制作用, 在诱导细胞凋亡的同时使细胞周期阻滞于 G₁ 期, 此过程可能与上调 Bax, 下调 Cyclin D1 表达有关^[67]。Zhang 等^[68]在验证了异补骨脂素的肝脏毒性后, 通过代谢组学分析其致大鼠肝损伤与调控氨基酸代谢有关, 包括苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成以及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢。脂肪酸代谢是雌鼠的主要受累途径, 而脂质代谢和能量代谢是雄性大鼠的主要受累途径。在抑制代谢酶方面, 异补骨脂素因其呋喃环氧化物和/或-酮烯醛中间体可能导致 CYP2B6 失活, 存在蓄积毒性或药物相互作用产生药害的可能^[69-70]。

3.1.4 甲氧基补骨脂素 Zhao 等^[71]发现 8-甲氧基补骨脂素 (8-methoxypsoralen, 8-MOP) 具有肝毒性作用, 可使实验动物的血清总胆红素、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶和 γ -谷草转氨酶水平显著升高, 且呈剂量相关关系, 潜在机制可能是功能 MDR3 介导的胆汁磷脂外流的破坏和缺陷以及胆汁酸稳态的紊乱。在对代谢酶活性的影响中, 有学者发现 5-MOP 在比格犬和大鼠肝微粒体中的代谢与在人肝微粒体的代谢较为相近^[72]。此外, 5-MOP 和 8-MOP 对 CYP1A2 表现出明显的抑制作用, 对 CYP2A6 也存在抑制效果^[73]。Goto 等^[74]通过研究单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 对 5-MOP 代谢的影响, 发现与 *CYP2A13* 基因密切相关。在 5-MOP 代谢产物的高效液相色谱分析中发现, CYP2A13*1 将 5-MOP 转化为 5-MOP 二氢二醇, 而这种代谢产物会通过 DNA 或蛋白质形成共价键产生毒性。

3.1.5 白花丹醌 白花丹醌作为中药白花丹的主要活性成分, 在抗癌研究中表现出了优势效果, 但始终未能在临床治疗中应用, 最主要的影响来自于其对正常细胞的毒性作用。Sumsakul 等^[75]发现在较高剂量 (250、500 mg/kg) 下, 白花丹醌产生的有毒体征和症状包括焦虑、流涎、咀嚼和激动。体外细胞实验中, 白花丹醌在人肝星状细胞^[76]、人胚肝细胞 L-02^[77]、原代培养大鼠肝细胞^[78]中均表现出了明显毒性。Sukkasem 等^[79]发现白花丹醌可通过氧化还原防御系统的不平衡导致肝毒性。

3.2 肾毒性

肾脏是补骨脂素排泄的关键器官, 也是补骨脂

素产生毒性器官之一。补骨脂素能增加肾脏有机阳离子/肉碱转运体 (OCT1、OCT2 和 OCTN2) 和有机阴离子转运体 3 的蛋白水平, 且对尿酸转运蛋白 1、葡萄糖转运蛋白 9 和多药耐药蛋白 4 均有影响, 这也是呋喃香豆素类化合物造成肾损害的共性机制。Wang 等^[80]报道呋喃香豆素类成分如 (异) 补骨脂素、(异) 欧前胡素、8-MOP 等具有肾毒性及刺激癌细胞生长等效应, 可通过上调肾脏 mOCT1、mOCT2、mOCT2、mOAT1、mOAT3、mURAT1、mMRP4 和 mGLUT9 转运体蛋白水平而导致小鼠肾功能障碍和损伤。

3.3 光毒性

当与紫外线照射相结合时, 补骨脂素在表皮附近积聚的倾向变得危险, 导致皮炎, 水疱, 严重晒伤, 老年斑甚至皮肤癌的发展^[81]。该成分经紫外线活化后可能诱导氧化应激, 或由产生化学反应活性氧的氧化还原反应引起 DNA 损伤^[82]。8-MOP 具有光化学特性, 该成分在 UVA 辐照下光毒性会增强, 并引起急性皮肤反应, 表现为瘙痒、色素沉着和红斑。原因可能与 8-MOP 进入全身循环之前在肝脏的首过代谢有关, 在临床正常剂量中更应密切检测这种代谢饱和^[83]。5-MOP 作为 8-MOP 的同分异构体, 也常表现出类似的毒性特征, 但相比之下 5-MOP 的光毒性较小, 临床上常用作 8-MOP 的替代药物^[84]。Fu 等^[85]发现 8-MOP 在 UVA 下对线虫具有光激活的生殖毒性、氧化应激和细胞凋亡。二者产生皮肤毒性的同时, 还具有造成光敏性的细胞毒性、致染色体突变和致染色体断裂的潜在危险^[86]。甲氧基补骨脂素亦具有光遗传毒性, 有可能诱发恶性黑色素瘤等皮肤癌症^[87]。

3.4 其他靶器官毒性

补骨脂的毒性靶器官还可涉及肾上腺、前列腺及精囊腺, 其机制可能与胆汁淤积后肝损伤的 HPA 轴相关酶和激素产生紊乱相关^[88]。Xia 等^[89]研究发现补骨脂素对斑马鱼胚胎/仔鱼的心脏、肝脏、吞噬细胞和神经系统的发育有毒性作用, 机制与氧化应激、细胞凋亡和能量代谢异常有关。由于白花丹醌与维生素 K 化学结构相似, 可使大鼠的血小板粘附和凝血功能显著降低, 导致出血时间延长, 存在发生凝血异常的风险。且白花丹醌可通过激活涉及 p53 蛋白网络的线粒体途径来损害睾丸细胞, 导致精子数量和活力显著降低, 异常精子增加^[90]。

4 结语

香豆素类化合物广泛分布于自然界的植物中,

亦是补骨脂等多种中药的活性成分。近年来, 已有部分香豆素类成分及其中药被报道具有毒性, 因此对中药中含有香豆素类化合物的药理作用及毒性机制研究进展进行综述, 对指导此类成分及中药的有效、合理应用具有重要意义。中药中的香豆素类化学成分基于母核的基本结构与取代基位置可分为简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素和其他香豆素类, 具有广泛的药理作用, 其抗肿瘤与抗炎作用突出。根据结构差异, 各类香豆素又表现出各自的优势特征, 如简单香豆素类的抗菌、神经保护作用, 呋喃香豆素类的抗骨质疏松、光活性作用等。但由于其化学成分与结构的复杂性与多样性, 且对含量相对较少的香豆素类成分的报道不多, 未来有必要对其他活性成分的药理作用进行更深入的研究。

香豆素类化学成分中毒性成分近来广受学者们重视, 其中呋喃香豆素是不良反应报道最多的一类。其主要毒性成分包括补骨脂素、异补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素、5-甲氧基补骨脂素、欧前胡素及异欧前胡素等, 主要表现为肝毒性、肾毒性、生殖毒性与光毒性等。对其他化学成分的研究相对较少, 如简单香豆素中蛇床子素在肝脏和肺脏中表现出了毒性反应, 其他香豆素类的白花丹醌在体外细胞实验中表现出毒性效应, 对凝血功能也有一定影响。虽然针对中药中的香豆素类化合物的毒性研究已经取得了一定进展, 但其毒作用模式尚未明晰, 且临床应用时由于中药多成分多靶点作用的复杂性, 不能局限地认为毒性是单一成分的作用结果。此外由于肝脏是香豆素类主要的代谢器官, 使得大部分研究倾向于探讨肝毒性的作用机制, 对其他靶器官毒性的研究较少。后续应进一步发现中药中香豆素类化学成分的作用靶标, 系统研究其化学结构与药理作用、毒性效应间的多维关系及一般规律, 明确“构-效-毒”的整合机制, 并基于毒性特征制定完善的减毒策略, 以促进含香豆素类中药的临床合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 代英宏, 赵艳敏, 张美媛, 等. 香豆素类化合物生理活性研究 [J]. 山东化工, 2021, 50(4): 30-31.
- [2] 杨亮, 姚晓远, 丁伟. 香豆素类化合物的抑菌活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(2): 332-338.
- [3] 黄思思, 周芊芊, 罗婷, 等. 香豆素类化合物抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 上海医药, 2022, 43(1): 70-74.
- [4] Annunziata F, Pinna C, Dallavalle S, *et al.* An overview of coumarin as a versatile and readily accessible scaffold with

- broad-ranging biological activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4618.
- [5] Sumorek-Wiadro J, Zając A, Bądziul D, *et al.* Coumarins modulate the anti-glioma properties of temozolomide [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173207.
 - [6] Yin S G, Liu H J, Wang J, *et al.* Osthole induces apoptosis and inhibits proliferation, invasion, and migration of human cervical carcinoma HeLa cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8885093.
 - [7] Fan X Y, Xie M, Zhao F J, *et al.* Daphnetin triggers ROS-induced cell death and induces cytoprotective autophagy by modulating the AMPK/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153465.
 - [8] Choi Y J, Lee C M, Park S H, *et al.* Esculetin induces cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer LoVo cells [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(10): 1129-1136.
 - [9] Sumiyoshi M, Sakanaka M, Taniguchi M, *et al.* Anti-tumor effects of various furocoumarins isolated from the roots, seeds and fruits of *Angelica* and *Cnidium* species under ultraviolet A irradiation [J]. *J Nat Med*, 2014, 68(1): 83-94.
 - [10] Yang Z Y, Kan J T, Cheng Z Y, *et al.* Daphnoretin-induced apoptosis in HeLa cells: A possible mitochondria-dependent pathway [J]. *Cytotechnology*, 2014, 66(1): 51-61.
 - [11] Jiang H F, Wu Z, Bai X, *et al.* Effect of daphnoretin on the proliferation and apoptosis of A549 lung cancer cells *in vitro* [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1139-1142.
 - [12] Yu S Y, Guo H, Gao X, *et al.* Daphnoretin: An invasion inhibitor and apoptosis accelerator for colon cancer cells by regulating the Akt signal pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 111: 1013-1021.
 - [13] Wang H, Hu X, Li M J, *et al.* Daphnoretin induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in melanoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 453.
 - [14] Wu Y, Zhang Y Z, Li M J, *et al.* The *in vitro* effect of psoralen on glioma based on network pharmacology and potential target research [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1952891.
 - [15] Li S B, Tu H Q. Psoralen inhibits the proliferation and promotes apoptosis through endoplasmic reticulum stress in human osteosarcoma cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2022, 60(1): 101-109.
 - [16] Lv M C, Xu Q X, Zhang B, *et al.* Imperatorin induces autophagy and G₀/G₁ phase arrest via PTEN-PI3K-AKT-mTOR/p21 signaling pathway in human osteosarcoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 689.
 - [17] Lin C P, Lin C S, Lin H H, *et al.* Bergapten induces G₁ arrest and pro-apoptotic cascade in colorectal cancer cells associating with p53/p21/PTEN axis [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(3): 303-311.
 - [18] Yu C L, Yu Y L, Yang S F, *et al.* Praeruptorin A reduces metastasis of human hepatocellular carcinoma cells by targeting ERK/MMP1 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(4): 540-549.
 - [19] Liu C M, Shen H T, Lin Y A, *et al.* Antiproliferative and antimetastatic effects of praeruptorin C on human non-small cell lung cancer through inactivating ERK/CTSD signalling pathways [J]. *Molecules*, 2020, 25(7): 1625.
 - [20] Lee Y J, Hyun C G. Anti-inflammatory effects of psoralen derivatives on RAW_{264.7} cells via regulation of the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5813.
 - [21] Zou J L, Duan Y J, Wang Y, *et al.* Phellopterin cream exerts an anti-inflammatory effect that facilitates diabetes-associated cutaneous wound healing via SIRT1 [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154447.
 - [22] Zhou Y, Wang J, Yang W D, *et al.* Bergapten prevents lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW_{264.7} cells through suppressing JAK/STAT activation and ROS production and increases the survival rate of mice after LPS challenge [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 159-168.
 - [23] Lu J Y, Fang K Y, Wang S J, *et al.* Anti-inflammatory effect of columbianetin on lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9191743.
 - [24] Yang Y F, Sheng Q, Nie Z M, *et al.* Daphnetin inhibits spinal glial activation via Nrf2/HO-1/NF- κ B signaling pathway and attenuates CFA-induced inflammatory pain [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107882.
 - [25] Kordulewska N, Topa J, Cieślińska A, *et al.* Osthole regulates secretion of pro-inflammatory cytokines and expression of TLR2 and NF- κ B in normal human keratinocytes and fibroblasts [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1501-1519.
 - [26] Ouyang L, Dan Y, Shao Z, *et al.* Effect of umbelliferone on adjuvant-induced arthritis in rats by MAPK/NF- κ B pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2019, 13:1163-1170.
 - [27] He L J, Pan Y N, Yu J P, *et al.* Decursin alleviates the aggravation of osteoarthritis via inhibiting PI3K-Akt and NF- κ B signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107657.
 - [28] Jin Z X, Liao X Y, Da W W, *et al.* Osthole enhances the bone mass of senile osteoporosis and stimulates the expression of osteoprotegerin by activating β -catenin signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 1-10.
 - [29] Huang Y Q, Liao L, Su H T, *et al.* Psoralen accelerates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells by activating the TGF- β /Smad3 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 940.
 - [30] 繆利明, 周佳瑛, 林芝, 等. 西瑞香素通过 NF- κ B 途径抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化 [J]. 中国药师, 2021, 24(8): 477-481.
 - [31] Bunbupha S, Prasarttong P, Poasakate A, *et al.* Imperatorin alleviates metabolic and vascular alterations in high-fat/high-fructose diet-fed rats by modulating adiponectin

- receptor 1, eNOS, and p47^{phox} expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 174010.
- [32] Zhu J J, Jiang J G. Pharmacological and nutritional effects of natural coumarins and their structure-activity relationships [J]. *Molecular Nutrition Food Res*, 2018; 62(14): e1701073.
- [33] Lee S E, Kim J H, Lim C, *et al.* Neuroprotective effect of *Angelica gigas* root in a mouse model of ischemic brain injury through MAPK signaling pathway regulation [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 101.
- [34] Lee B, Yeom M, Shim I, *et al.* Umbelliferone modulates depression-like symptoms by altering monoamines in a rat post-traumatic stress disorder model [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(2): 377-386.
- [35] 吴焕. 活血化瘀药的活性成分和药理研究的进展 [J]. *中草药*, 1979, 10(9): 43-46.
- [36] Mohamadi-Zarch S M, Baluchnejadmojarad T, Nourabadi D, *et al.* Esculetin alleviates acute liver failure following lipopolysaccharide/D-galactosamine in male C57BL/6 mice [J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 46(5): 373-382.
- [37] Hung-Chen L, Liu F C, Chi-Neu T, *et al.* Esculetin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via modulation of the AKT/ERK/NF- κ B and ROR γ t/IL-17 pathways [J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 962-974.
- [38] Türk E, Ozan T I, Özkan H, *et al.* The protective effect of esculetin against aluminium chloride-induced reproductive toxicity in rats [J]. *Andrologia*, 2021, 53(2): e13930.
- [39] Richard E G. The science and (lost) art of psoralen plus UVA phototherapy [J]. *Dermatol Clin*, 2020, 38(1): 11-23.
- [40] Zabolinejad N, Maleki M, Salehi M, *et al.* Psoralen and narrowband UVB combination provides higher efficacy in treating vitiligo compared with narrowband UVB alone: A randomised clinical trial [J]. *Australas J Dermatol*, 2020, 61(1): e65-e69.
- [41] Jang J H, Park J E, Han J S. Scopoletin inhibits α -glucosidase *in vitro* and alleviates postprandial hyperglycemia in mice with diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 152-156.
- [42] Choi R Y, Ham J R, Lee H I, *et al.* Scopoletin supplementation ameliorates steatosis and inflammation in diabetic mice [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(11): 1795-1804.
- [43] Fang K, Dong H, Jiang S J, *et al.* Diosgenin and 5-methoxypsoralen ameliorate insulin resistance through ER- α /PI3K/Akt-signaling pathways in HepG2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7493694.
- [44] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 328.
- [45] 黎为能, 肖刚, 卢笛, 等. 蛇床子素对小鼠的半数致死量测定 [J]. *现代医药卫生*, 2013, 29(10): 1444-1445.
- [46] 杨兴国, 刘晓龙. 蛇床子素对小鼠急性毒性的研究 [J]. *中国畜牧兽医文摘*, 2012, 28(8): 196-198.
- [47] 陈婕, 李杨蕾, 鲍依琪, 等. 蛇床子素对 L02 细胞的毒性作用及其机制研究 [J]. *中国现代应用药理学*, 2018, 35(6): 859-863.
- [48] Shen Z L, Chen J, Lu H. Osthole induced apoptosis in human normal liver cells by regulating cell proliferation and endoplasmic reticulum stress [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(6): 768-776.
- [49] 王安红, 周昆, 柴丽娟. 补骨脂素对 HepG2 细胞 BSEP、NTCP 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7): 1563-1565.
- [50] Wang Y, Zhang H, Jiang J M, *et al.* Hepatotoxicity induced by psoralen and isopsoralen from *Fructus Psoraleae*: Wistar rats are more vulnerable than ICR mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 133-140.
- [51] Huang J Y, Wang Q, Chen M Y, *et al.* Effects of psoralen on hepatic bile acid transporters in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(6): 1012-1021.
- [52] Yu Y L, Yu R L, Men W J, *et al.* Psoralen induces hepatic toxicity through PERK and ATF6 related ER stress pathways in HepG2 cells [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2020, 30(1): 39-47.
- [53] Yu R L, Yu Y L, Su S J, *et al.* Psoralen induces liver injuries through endoplasmic reticulum stress signaling in female mice [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(4): 1818-1824.
- [54] Guo Z J, Li P, Wang C G, *et al.* Five constituents contributed to the psoraleae fructus-induced hepatotoxicity via mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682823.
- [55] 王姗, 肖莹, 张弋, 等. 基于网络药理学探究补骨脂诱导的肝细胞线粒体损伤机制 [J]. *山西中医药大学学报*, 2022(1): 44-50.
- [56] Sun S T, Wang M S, Yuan Y, *et al.* A new strategy for the rapid identification and validation of direct toxicity targets of psoralen-induced hepatotoxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2022, 363: 11-26.
- [57] Murayama N, Yamazaki H. Metabolic activation and deactivation of dietary-derived coumarin mediated by cytochrome P450 enzymes in rat and human liver preparations [J]. *J Toxicol Sci*, 2021, 46(8): 371-378.
- [58] Song L, Yu B, Yang L, *et al.* The mechanism of Psoralen and Isopsoralen hepatotoxicity as revealed by hepatic gene expression profiling in SD rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(6): 527-535.
- [59] Liu Y T, Flynn T J. CYP3A4 inhibition by *Psoralea corylifolia* and its major components in human recombinant enzyme, differentiated human hepatoma HuH-7 and HepaRG cells [J]. *Toxicol Rep*, 2015, 2: 530-534.
- [60] Ji L, Lu D, Cao J J, *et al.* Psoralen, a mechanism-based inactivator of CYP2B6 [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 346-352.
- [61] 王昭昕, 翟玉霞, 于英莉, 等. 补骨脂素对大小鼠肝 CYP450 酶 4 种亚型表达的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 733.

- [62] Yu Y L, Wang P L, Yu R L, *et al.* Long-term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats [J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): 263.
- [63] Zhang Y, Wang Q, Wang Z X, *et al.* A study of NMR-based hepatic and serum metabolomics in a liver injury sprague-dawley rat model induced by psoralen [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(9): 852-860.
- [64] 张娜, 刘传鑫, 张晨宁, 等. 结合 UPLC-QTOF-MS 和网络毒理学技术初探补骨脂致肝毒性机制 [J]. 国际药理学研究杂志, 2020, 47(5): 370-376.
- [65] 周昆, 毕亚男, 史红. 异补骨脂素抑制 MRP2、MRP3 所致的 HepG2 细胞内胆汁酸蓄积和毒性 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1112-1116.
- [66] Zhang Y, Yuan X M, Wang Y F, *et al.* Isopsoralen induces different subchronic toxicities and metabolomic outcomes between male and female Wistar rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 103: 1-9.
- [67] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 异补骨脂素对 L02 细胞增殖、周期和凋亡的影响 [J]. 毒理学杂志, 2020, 34(5): 395-399.
- [68] Zhang Y, Zhang Y, Li J, *et al.* The role of hepatic antioxidant capacity and hepatobiliary transporter in liver injury induced by isopsoralen in zebrafish larvae [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(1): 36-44.
- [69] Lu D, Ji L, Zheng L W, *et al.* Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 2B6 by isopsoralen [J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(4): 335-341.
- [70] 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素通过 PPAR- γ -Axin2-Wnt 信号通路调节对大鼠骨代谢的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(9): 1413-1416.
- [71] Zhao G L, Xu D Q, Yuan Z Q, *et al.* 8-Methoxypsoralen disrupts MDR3-mediated phospholipids efflux and bile acid homeostasis and its relevance to hepatotoxicity [J]. *Toxicology*, 2017, 386: 40-48.
- [72] 刘文莉, 只德贤, 王丽莉, 等. 香柑内酯在不同种属肝微粒体中的代谢差异研究 [J]. 天津中医药, 2019, 36(9): 921-924.
- [73] 刘世豪, 王丽莉, 刘文莉, 等. 基于计算机虚拟技术研究花椒毒素及其同分异构体对细胞色素 P450 的抑制作用差异 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 15-24.
- [74] Goto T, Moriuchi H, Fu X J, *et al.* The effects of single nucleotide polymorphisms in CYP2A13 on metabolism of 5-methoxypsoralen [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(12): 2110-2116.
- [75] Sumsakul W, Plengsuriyakarn T, Na-Bangchang K. Pharmacokinetics, toxicity, and cytochrome P450 modulatory activity of plumbagin [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2016, 17(1): 50.
- [76] 彭岳, 苗维纳, 赵铁建, 等. 白花丹醌对人肝星状细胞的细胞毒性及其机制的研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 5-7.
- [77] 韦敏, 刘华钢, 刘丽敏. 白花丹素的体外肝毒性研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1312-1314.
- [78] 徐雅玲, 黄巨恩, 刘华钢. 白花丹素致体外培养肝细胞的损伤及改构型酸性成纤维细胞生长因子对肝细胞的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 786-790.
- [79] Sukkasem N, Chatuphonprasert W, Tatiya-Aphiradee N, *et al.* Imbalance of the antioxidative system by plumbagin and *Plumbago indica* L. extract induces hepatotoxicity in mice [J]. *J Intercult Ethnopharmacol*, 2016, 5(2): 137-145.
- [80] Wang X, Lou Y J, Wang M X, *et al.* Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(1): 67-77.
- [81] Xia Q, Wei L Y, Zhang Y, *et al.* Psoralen induces developmental toxicity in zebrafish embryos/larvae through oxidative stress, apoptosis, and energy metabolism disorder [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1457.
- [82] Patrick G, Shahzeidi P, Mattia A, *et al.* Possible role of psoralen-induced phototoxicity in the development of vitiligo [J]. *JAAD Case Rep*, 2022, 21: 23-25.
- [83] 张凤莲, 杨哲萱, 杨文静, 等. 欧盟当归白芷制剂中呋喃香豆素风险评估报告的介绍及思考 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1644-1652.
- [84] Liang Y D, Xie L, Liu K, *et al.* Bergapten: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(11): 6131-6147.
- [85] Fu K, Zhang J C, Wang L Y, *et al.* Xanthotoxin induced photoactivated toxicity, oxidative stress and cellular apoptosis in *Caenorhabditis elegans* under ultraviolet A [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2022, 251: 109217.
- [86] Raquet N, Schrenk D. Application of the equivalency factor concept to the phototoxicity and-genotoxicity of furocoumarin mixtures [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 68: 257-266.
- [87] Stern R S, Nichols K T, Väkevä L H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA) [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15): 1041-1045.
- [88] 王宇, 唐黎明. 补骨脂主要毒性成分发现及其毒性机制研究 [A] //中国毒理学会药物毒理与安全性评价学术大会(2019 年)暨粤港澳大湾区生物医药产业第一届高峰论坛论文集 [C]. 广州: 中国毒理学会, 2019, 112-113.
- [89] Vijayakumar R, Senthilvelan M, Ravindran R, *et al.* *Plumbago zeylanica* action on blood coagulation profile with and without blood volume reduction [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 45(2): 86-90.
- [90] Bello I J, Oyeboode O T, Olanlokun J O, *et al.* Plumbagin induces testicular damage via mitochondrial-dependent cell death [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 347: 109582.

[责任编辑 王文倩]