

淫羊藿及其制剂主要化学成分与肝损伤作用研究进展

张悦, 王佳艺, 刘慧敏, 殷宏庆, 宋丽丽*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要:近年来, 由中药或中药复方制剂引发的肝损伤问题频发。淫羊藿及其复方制剂壮骨关节丸、仙灵骨葆胶囊被发现具有引起肝损伤的风险, 通过对淫羊藿及其 2 种制剂的化学成分进行归纳总结, 以淫羊藿及其复方制剂的肝毒性研究为中心, 深度剖析淫羊藿相关肝毒性形成原因及风险因素, 为科学评价淫羊藿及其制剂的安全性, 实现淫羊藿毒性的全面防控奠定理论基础, 保证淫羊藿临床用药的安全性。

关键词:淫羊藿; 制剂; 肝损伤; 壮骨关节丸; 仙灵骨葆胶囊; 2"-鼠李糖基淫羊藿次苷 II; 宝藿苷 I; 宝藿苷 II; 箭藿苷 A; 淫羊藿素; 淫羊藿次苷 I

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)21-7213-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.030

Research progress on main chemical constituents and liver injury effects of *Epimedii Folium* and its preparations

ZHANG Yue, WANG Jia-yi, LIU Hui-min, YIN Hong-qing, SONG Li-li, LI Yu-bo

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

Abstract: In recent years, there has been an increasing occurrence of liver injury caused by traditional Chinese medicine or complex formulations of traditional Chinese medicine. Studies have identified a risk of liver injury associated with the herb *Yinyanghuo* (*Epimedii Folium*) and its complex preparations such as Zhuanggu Guanjie Pills (壮骨关节丸) and Xianling Gubao Capsule (仙灵骨葆胶囊). By summarizing the chemical components of *Epimedii Folium* and these two preparations, this research aims to analyze the hepatotoxicity of *Epimedii Folium* and its complex preparations, and investigate the underlying causes and risk factors. The goal is to establish a theoretical basis for the comprehensive prevention and control of *Epimedii Folium* toxicity and ensure the safety of its clinical use.

Key words: *Epimedii Folium*; preparations; liver injury; Zhuanggu Guanjie Pills; Xianling Gubao Capsule; 2"-O-rhamnosyl icarisiside II; baohuoside I; baohuoside II; sagittatoside A; icaritin; icarisiside I

淫羊藿 *Epimedii Folium* 是一种多基原中药材, 始载于《神农本草经》^[1], 《中国药典》2020 年版规定淫羊藿是小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim. 或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 的干燥叶^[2], 可用于治疗类风湿关节炎、骨质疏松等疾病^[3-4]。

近年来, 有关淫羊藿及其复方制剂致肝损伤或引起不良反应的报道逐年增多。2016 年国家药品监

督管理局发布“警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险”信息通报, 由仙灵骨葆胶囊引起的不良反应中, 肝胆系统损害占比最高^[5]。此外, 国家中心病例报告数据库分析提示, 含淫羊藿药材的复方制剂壮骨关节丸与肝损伤的关联性较强, 主要表现为胆汁瘀积型肝炎^[6]。本文通过查阅国内外相关文献, 对淫羊藿及其 2 种制剂的化学成分及肝损伤研究进行全面归纳总结, 为淫羊藿及其相关制剂的安全性研究提供参考, 同时为其临床安全用药提供思路和支持。

收稿日期: 2023-04-25

基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 张悦 (1998—), 硕士研究生, 研究方向为中药分析。E-mail: zy18749313836@163.com

*通信作者: 宋丽丽, 副教授, 硕士生导师, 从事代谢组学和中药分析研究。E-mail: sl0204@163.com

李遇伯, 教授, 博士生导师, 从事代谢组学及毒性评价研究。E-mail: yuboli1@163.com

1 淫羊藿及其制剂化学成分

1.1 淫羊藿中主要的活性成分

黄酮类成分是淫羊藿的主要活性成分^[7],《中国药典》2020 年版以朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 和淫羊藿苷 4 种成分的总含量作为质量控制标准^[2]。淫羊藿中黄酮类化合物主要可以分为 2 类:(1) 含有异戊烯基取代的黄酮类成分,其中 A 环中 C-8 位为简单异戊烯基取代是最常见的类型;(2) 不含异戊烯基取代的黄酮类成分。近年来从淫羊藿

中分离得到黄酮类化学成分见表 1 和图 1。

最新的研究表明,多糖也是淫羊藿活性物质基础的主要组分之一^[8]。淫羊藿多糖作为一种复合型多糖,主要由果糖、甘露糖、核糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖和岩藻糖等单糖组成,具有抗肿瘤、抗病毒、延缓衰老和调节免疫等多种药理作用^[9]。

1.2 含淫羊藿制剂的化学成分

淫羊藿作为临床常用的骨伤科用药,目前已被

表 1 淫羊藿中黄酮类化学成分

Table1 Chemical components of flavonoids in *Epimedium Folium*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	朝藿定 A	10	34	朝藿素 B	11
2	朝藿定 B	10	35	朝藿素 D	11
3	朝藿定 C	10	36	朝藿苷 D	11
4	淫羊藿苷	10	37	朝藿苷 F	11
5	淫羊藿次苷 I	10	38	粗毛淫羊藿素	11
6	宝藿苷 I	10	39	β -anhydrocicaritin	11
7	去水淫羊藿黄素	10	40	巫山淫羊藿苷 A	11
8	箭藿苷 A	10	41	巫藿苷	11
9	箭藿苷 B	10	42	箭叶淫羊藿素 C	11
10	箭藿苷 C	10	43	箭叶淫羊藿素 E	11
11	hexandraside E	10	44	朝藿苷丙	11
12	淫羊藿新苷 A	10	45	淫羊藿新苷 C	11
13	宝藿苷 II	10	46	双藿苷 A	11
14	双藿苷 B	10	47	芹菜素	11
15	大花淫羊藿苷 B	10	48	苜蓿素	11
16	宝藿苷 VII	10	49	三叶豆苷	11
17	紫云英苷	10	50	hexandraside D	11
18	山柰苷	10	51	柔藿苷	11
19	木犀草素	10	52	粗毛淫羊藿苷	11
20	宝藿素	10	53	去甲淫羊藿素	11
21	朝藿苷乙	11	54	朝藿苷甲	11
22	朝藿苷 A	11	55	2"-鼠李糖基淫羊藿次苷 II	12
23	朝藿苷 B	11	56	淫羊藿新苷 E	13
24	朝藿苷 C	11	57	粗藿苷	14
25	朝藿苷 E	11	58	箭叶淫羊藿素 F	14
26	淫羊藿新苷 D	11	59	箭叶淫羊藿素 G	14
27	宝藿苷 III	11	60	箭叶淫羊藿素 H	14
28	宝藿苷 IV	11	61	槲皮素	15
29	宝藿苷 V	11	62	茂藿苷 A	16
30	宝藿苷 VI	11	63	去甲银杏双黄酮	16
31	大花淫羊藿苷 F	11	64	银杏双黄酮	16
32	柯厄醇	11	65	异银杏双黄酮	16
33	异槲皮苷	11	66	金丝桃苷	17

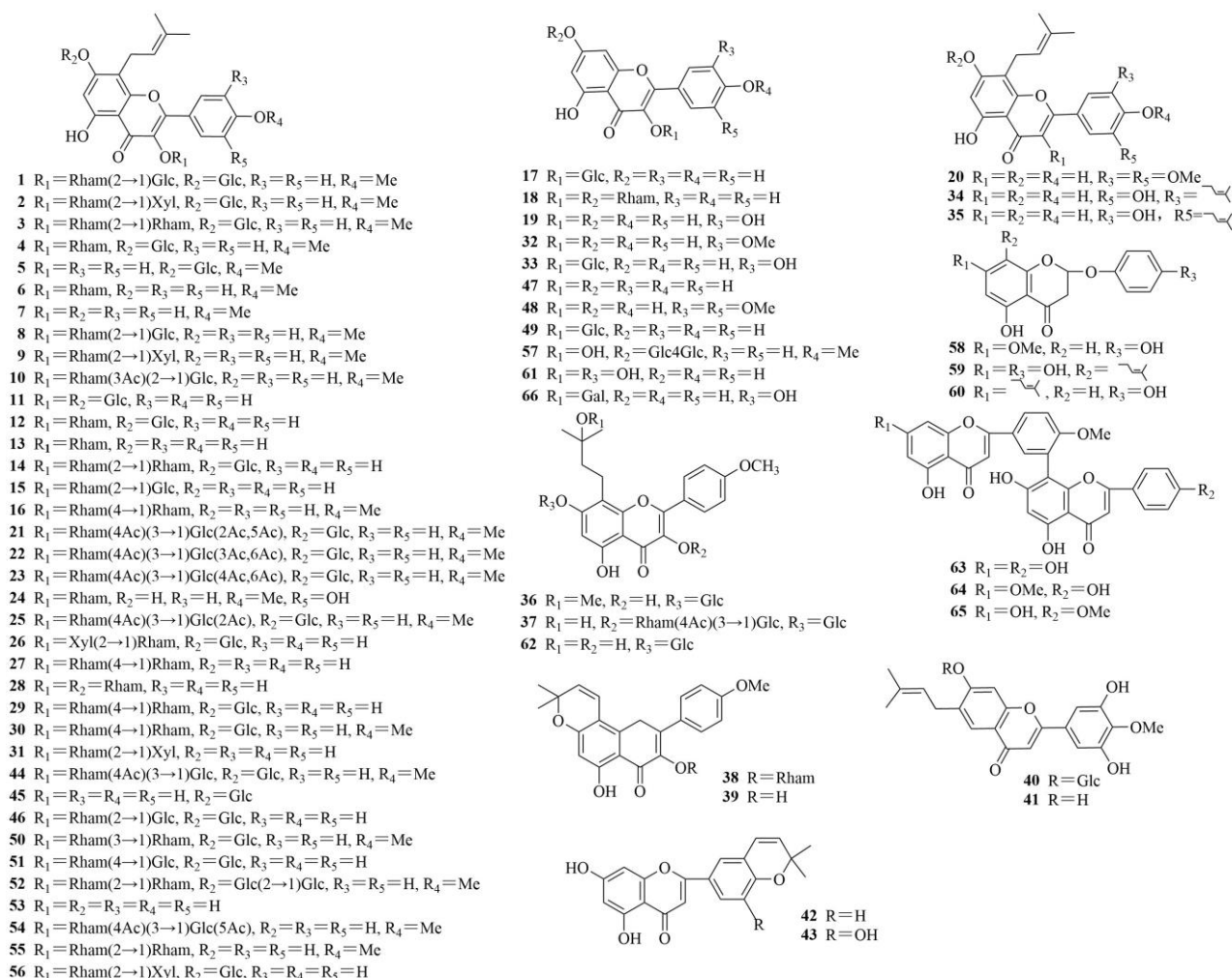


图 1 淫羊藿中黄酮类成分母核结构

Fig. 1 Parent nucleus structure of flavonoids in *Epimedii Folium*

开发成上百种中药制剂。近年来，大量实验研究及临床报道发现，含有淫羊藿药材的壮骨关节丸及仙灵骨葆胶囊 2 种复方制剂可引发肝损伤^[18-19]。仙灵骨葆胶囊以淫羊藿苷、丹酚酸 B、补骨脂素、川续断皂苷 VI、毛蕊花糖苷和知母皂苷 BII 作为含量测定的指标成分^[20-21]。壮骨关节丸多以柚皮苷、淫羊藿苷、补骨脂素、异补骨脂素、槲皮素等多种化合物作为代表性成分^[22-23]。中药复方由多种中药组成，化学成分的种类和数量也十分复杂^[24-25]。《中国药典》2020 年版收录含淫羊藿的中药复方制剂共 54 种，通过该类制剂中主要化学成分进行归纳总结，为含淫羊藿的中药复方制剂的质量控制和药效物质基础研究奠定基础，见表 2。

2 淫羊藿及其制剂致肝毒性研究

2.1 淫羊藿致肝毒性研究

2.1.1 淫羊藿致肝毒性的潜在毒性成分 当前对淫

羊藿毒性成分的研究集中于黄酮类成分，但由于淫羊藿中黄酮类成分种类繁多，同一化合物可对应多种毒性机制，不同化合物亦可对应同一类型机制，因此通过对淫羊藿中可能具有潜在致毒作用的化学成分及其作用机制进行归纳总结。在淫羊藿中共发现 6 种具有肝毒性或可导致特异性肝损伤的黄酮类成分，见图 2。

由毒性成分所引发的肝损伤机制可分为 3 类，（1）通过增加氧化应激和细胞凋亡而引发的肝损伤，主要包括 2"-鼠李糖基淫羊藿次苷 II、宝藿苷 I、宝藿苷 II、箭藿苷 A、淫羊藿素和淫羊藿次苷 I^[26-28]；（2）基于免疫应激模型，由淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 通过特异性增强 ATP 和 nigericin 介导的 NOD 样受体家族的吡啶结构域 3（NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）炎症小体活化引发的特异性肝损伤^[29-30]；

表 2 《中国药典》2020 年版收录的含淫羊藿中药制剂及其主要化学成分

Table 2 Chinese herbal preparations containing *Epimedium Folium* and their main chemical components included in 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*

编号	制剂	主要成分
1	津力达颗粒	人参皂苷 Rb ₁ 、人参皂苷 Rb ₃ 、人参皂苷 Rd、3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B ₁ 、苍术素醇、白术内酯II、苍术素
2	养心氏片	毛蕊异黄酮葡萄糖苷、黄芪甲苷、葛根素、盐酸小檗碱、阿魏酸、丹酚酸 B、淫羊藿苷、延胡索乙素、人参皂苷 Rg ₁ 、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb ₁
3	穿龙骨刺片	焦地黄苯乙醇苷 A ₁ 、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B ₁ 、杯苋甾酮、淫羊藿苷、宝藿苷I、原薯蓣皂苷、甲基原薯蓣皂苷、伪原薯蓣皂苷、薯蓣皂苷
4	乳核散结片	洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、阿魏酸松柏酯、藁本内酯、欧当归内酯 A、淫羊藿苷、宝藿苷 I、双去甲氧基姜黄素、去甲氧基姜黄素、姜黄素
5	健脑安神片	5-羟甲基糠醛、远志酮III、毛蕊花糖苷、3,6'-二芥子酰基蔗糖、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷、淫羊藿次苷 I、宝藿苷 I
6	软脉灵口服液	毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B ₁ 、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷、虎杖苷
7	乳增宁胶囊	淫羊藿苷、宝藿苷I、土贝母苷甲、土贝母苷乙、土贝母苷丙、棕矢车菊素、异泽兰黄素、柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d
8	心通口服液	阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮II _A 、辛弗林
9	丹膝颗粒	丹酚酸 B、丹参酮II _A 、人参皂苷 Ro、梔子苷、没食子酸、丹皮酚、淫羊藿苷、橙黄决明素
10	固本统血颗粒	水晶兰苷、去乙酰基车叶草苷酸、车叶草苷酸、朝藿定 A、淫羊藿苷、宝藿苷I、东莨菪苷
11	芪冬颐心颗粒	毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、朝藿定 A、淫羊藿苷、宝藿苷 I、去氢土莫酸、茯苓酸
12	附桂骨痛胶囊	芍药苷内酯、芍药苷、阿魏酸、蒿苯内酯、淫羊藿苷、党参炔苷、桂皮酸、桂皮醛
13	乳疾灵颗粒	柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d、淫羊藿苷、淫羊藿次苷I、宝藿苷I、香附烯酮、α-香附酮
14	骨质疏松颗粒/骨质疏松胶囊	淫羊藿苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、丹参酮II _A 、柚皮苷、黄芪甲苷、毛蕊花糖苷
15	活力苏口服液	迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、淫羊藿苷、宝藿苷 I、二苯乙烯苷、虎杖苷
16	甜梦合剂	刺五加苷 B、绿原酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、橙皮苷、淫羊藿苷
17	古汉养生精口服液	淫羊藿苷、黄芪甲苷、人参皂苷 Rb ₁ 、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg ₁
18	前列舒丸	大车前苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、朝藿定 C、淫羊藿苷
19	益气养血口服液	淫羊藿苷、黄芪甲苷、黄芪皂苷II、五味子醇甲、麦冬皂苷 D
20	壮骨伸筋胶囊	葛根素、松果菊苷、柚皮苷、淫羊藿苷、土的宁
21	老年咳喘片	黄芪甲苷、淫羊藿苷、补骨脂素、异补骨脂素
22	肾宝合剂	淫羊藿苷、补骨脂素、异补骨脂素、蛇床子素
23	益肾灵颗粒	特女贞苷、淫羊藿苷、补骨脂素、异补骨脂素
24	肾宝糖浆	黄芪甲苷、人参皂苷 Rg ₁ 、大黄酒、蛇床子素
25	抗骨增生丸	松果菊苷、毛蕊花糖苷、柚皮苷、淫羊藿苷
26	抗骨增生胶囊	松果菊苷、毛蕊花糖苷、柚皮苷、淫羊藿苷
27	龟鹿补肾丸	二苯乙烯苷、橙皮苷、朝藿定 B、淫羊藿苷
28	甜梦胶囊	黄芪甲苷、淫羊藿苷、土的宁、紫丁香苷
29	糖脉康颗粒	黄芪甲苷、芍药苷、淫羊藿苷、葛根素
30	安神补脑液	二苯乙烯苷、淫羊藿苷、维生素 B ₁
31	微达康口服液	特女贞苷、紫丁香苷、淫羊藿苷
32	尕痹片	芍药苷、原儿茶醛、马钱苷酸
33	尕痹颗粒	桂皮醛、淫羊藿苷、柚皮苷
34	羊藿三七胶囊	朝藿定 C、淫羊藿苷
35	芪冬颐心口服液	绿原酸、毛蕊花糖苷

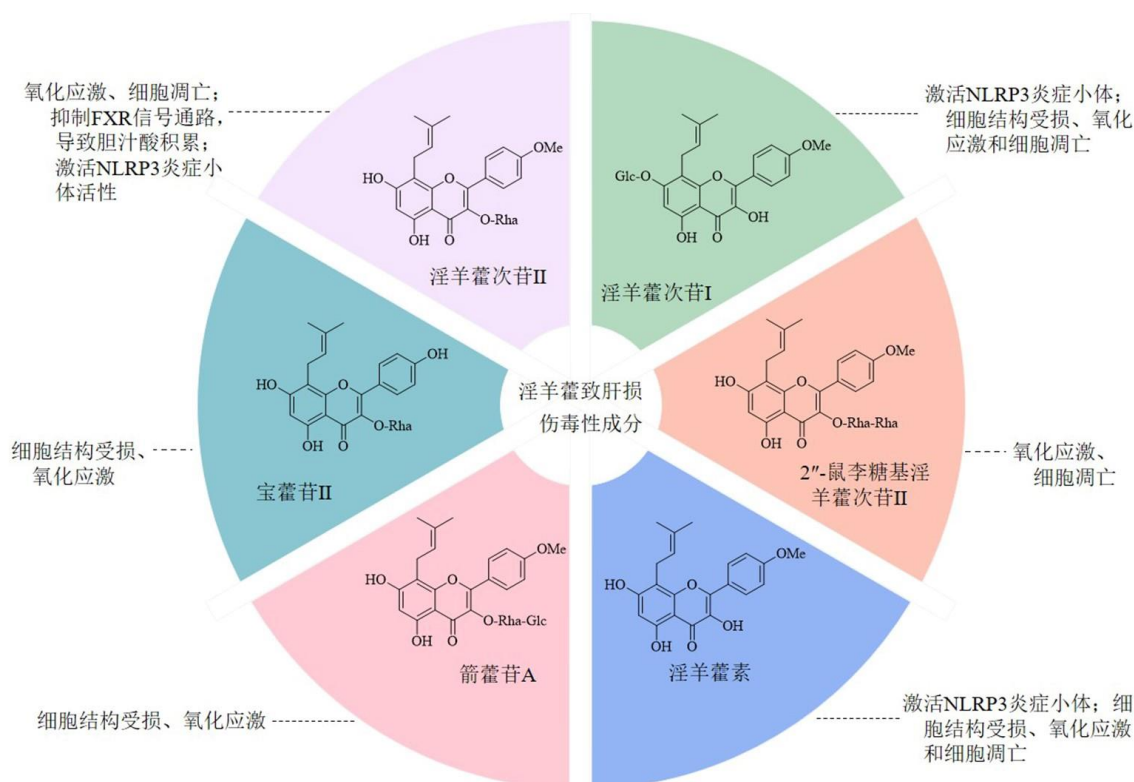


图 2 淫羊藿肝毒性物质基础及其作用机制

Fig. 2 Hepatotoxic material basis and mechanism of *Epimedium Folium*

(3) 宝藿苷 I 通过靶向雌激素受体 α 抑制法尼醇 X 受体介导的信号通路, 导致胆汁酸的积累, 进而导致肝损伤^[31]。

2.1.2 淫羊藿致肝毒性“量-毒”关系研究 根据药物作用机制, 可将药物性肝损伤分为 2 类: 固有型和特异质肝损伤。固有型肝损伤与服药时间和剂量密切相关, 而特异质型肝损伤包括免疫特异质和遗传特异质 2 种^[32]。

已有大量研究对淫羊藿的给药剂量、用药时间与肝脏损伤间的关系进行研究, 为更好的明确淫羊藿安全用药剂量。李冬梅等^[33]通过对淫羊藿总黄酮进行安全性评价, 发现小鼠口服淫羊藿总黄酮最大耐受量为 36 g/kg。王琴等^[34]为评价淫羊藿不同提取物的长期毒性, 分别设置淫羊藿醇提物和水提物不同剂量组, 给药 8 周后, 小鼠的脏器系数、血常规指标、血清生化指标均显著降低, 提示长时间给予大剂量淫羊藿提取物对小鼠有一定的不良反应。Zhao 等^[35]发现淫羊藿长期给药导致胆汁淤积性肝损伤, 其作用机制与胆汁酸代谢和运输受到破坏有关。张林等^[36]采用均匀设计结合多元回归分析方法, 考察与淫羊藿潜在毒性密切相关多个因素

(基原、剂量、疗程等), 发现朝鲜淫羊藿和巫山淫羊藿肝毒性较强, 淫羊藿对大鼠肝脏毒性随着剂量增加和疗程延长而增强。

随着研究的深入, 有部分研究发现淫羊藿及其制剂可诱发免疫特异质肝损伤。Gao 等^[37]以脂多糖诱导的免疫应激模型大鼠和正常大鼠为研究对象, 给予淫羊藿后, 脂多糖诱导的免疫应激模型大鼠丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平显著升高, 肝脏组织病理切片表现出更严重的肝细胞局灶性坏死和广泛炎症细胞浸润, 课题组前期通过检测大鼠血浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等炎症因子水平, 发现脂多糖可以诱导大鼠体内炎症因子水平升高, 表明非肝毒性剂量的脂多糖引发的轻微炎症反应, 降低了淫羊藿致的肝毒性阈值, 导致炎症细胞浸润和肝细胞凋亡增加。淫羊藿中的淫羊藿次苷 I 及淫羊藿次苷 II 已被证明可通过增强 NLRP3 炎症小体活化, 诱导特异质肝毒性^[29,38]。

2.2 含淫羊藿药材的复方制剂致肝毒性研究

2.2.1 壮骨关节丸致肝毒性 壮骨关节丸由淫羊藿、补骨脂、狗脊、独活、骨碎补、续断等 12 味中药组成^[2]，临床上可用来治疗风湿骨病，防治骨质疏松^[39]。由壮骨关节丸引起的不良反应中，以肝损害病例报道数量最多^[40-42]，多发于老年人，患者肝脏生化指标 ALT、AST、谷氨酰氨基转移酶等显著升高，且相应的病理改变主要是胆汁淤积^[43-45]。

郭胜亚等^[46]基于斑马鱼评价壮骨关节丸的肝脏毒性，结果表明壮骨关节丸导致斑马鱼卵黄囊吸收延迟，诱发斑马鱼肝脏毒性。时克等^[47]用斑马鱼毒/效同步法评价壮骨关节丸对健康鱼和骨质疏松模型鱼的毒性作用，结果显示，壮骨关节丸对模型斑马鱼的毒性更强。

根据壮骨关节丸的组方特点，结合文献研究及临床病例，唐进法等^[48-49]通过免疫应激模型阐明了壮骨关节丸所导致的肝损伤为特异性肝损伤，L-鸟氨酸、肌苷等 9 种代谢物可作为壮骨关节丸致特异质肝损伤易感生物标志物，涉及亚油酸代谢、花生四烯酸代谢等多条代谢通路。荆生龙等^[50]以正常大鼠、骨性关节炎及肾虚型骨性关节炎大鼠为研究对象，发现壮骨关节丸引发的肝损伤与疾病的症候类型相关。

2.2.2 仙灵骨葆胶囊致肝毒性 继壮骨关节丸可引起特异质肝损伤报道后，国家药品监督管理局发布了仙灵骨葆胶囊引起肝损伤的通告。据统计，2004—2016 年共有不良反应报告 2665 例，主要包括肝胆系统、胃肠道系统等多系统损害^[5]，临床表现为肝功能指标异常、呕吐、皮疹、恶心等^[51]。目前已有多家医院报道了由仙灵骨葆引起的肝损伤^[52-55]。章轶立等^[56]对仙灵骨葆胶囊临床应用的安全性进行评估，发现仙灵骨葆胶囊引发肝损伤及其他不良反应与药物成分、不规范用药和联合用药有关。

研究发现，长期服用仙灵骨葆胶囊可引发肝损伤。丁海虎等^[57]以仙灵骨葆不同剂量 ig 于大鼠 2 周，病理切片显示仙灵骨葆可呈剂量相关性损伤大鼠肝细胞，肝细胞排列紊乱且有炎症浸润。丁雁南等^[58]连续 ig 仙灵骨葆药物 27 周于小鼠，发现小鼠肝组织炎细胞浸润，出现肝损伤现象。以上动物实验证明，仙灵骨葆胶囊对大鼠或小鼠均具有一定的肝损伤作用。

黄迎等^[59]基于免疫应激模型，对仙灵骨葆处方进行拆方实验研究，分为仙灵骨葆全方组、淫羊藿

和补骨脂组联用、全方剩余药味组，结果发现，淫羊藿和补骨脂是引起肝损伤的相关药味，全方的肝损伤严重程度弱于淫羊藿和补骨脂联用组，方中的其他 4 味药具有减轻淫羊藿和补骨脂所致肝损伤作用，其中与丹参的配伍减毒效果最好。Wu 等^[60]认为仙灵骨葆引起免疫特异性肝损伤的机制与脂质代谢、细胞凋亡和氧化应激相关蛋白的表达有关。吴文晓^[61]以氧化应激为中心，从免疫应激、活性氧化酶、药肝酶的角度研究脂多糖联合仙灵骨葆致肝损伤的作用机制，结果表明脂多糖协同仙灵骨葆诱发肝脏内产生大量自由基，发生蛋白硝基化、脂质过氧化，导致肝细胞凋亡和坏死。

3 淫羊藿及其制剂致肝毒性机制

多项研究证明，淫羊藿、壮骨关节丸和仙灵骨葆胶囊长时间大量给药后，可引发肝损伤^[34,57,62-63]，其相关的毒性机制可能与胆汁酸代谢受阻、肝细胞凋亡及铁死亡、细胞结构受损，氧化应激增加等生物学过程相关^[35,64]。并且有多项研究表明，淫羊藿中黄酮类成分朝藿定 C 的代谢产物为箭藿苷 C，箭藿苷 C 的动态增加与淫羊藿毒性产生密切相关^[65-66]。除固有成分引发肝损伤外，以激活 NLRP3 炎症小体活性的淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 还可以诱发特异质肝损伤。研究表明，脂多糖可刺激机体产生免疫反应，在免疫激活的状态下，淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 可促进 NLRP3 炎症小体活化，导致促炎因子的释放、细胞焦亡的发生，从而诱发特异质肝损伤^[59-60,67-68]。

为减少肝损伤事件的发生，使淫羊藿及其制剂更合理、更安全的应用于临床，进一步对以上 2 种形式的肝损伤进行总结，见图 3。首先需要警惕由长期、大剂量用药造成的固有肝毒性。其次，处于免疫应激状态下的患者，为淫羊藿及其制剂致肝毒性的主要易感人群，此类患者应尽量避免使用淫羊藿及其制剂，降低特异质肝毒性发生的风险。

4 结语与展望

目前由淫羊藿及其制剂所引发的肝损伤问题已经引起了广泛关注，随着研究的深入，大量的文献就毒性成分及其作用机制进行论述。然而值得注意的是，在可能引发肝损伤的潜在毒性成分中，有些毒性成分的作用机制尚不明确，以箭藿苷 B 为例，目前的研究表明，箭藿苷 B 可导致斑马鱼胚胎卵黄囊肿胀和吸收延迟，存在发育毒性，并且在低浓度的条件下仍可引起成年斑马鱼细胞坏死，中度水肿

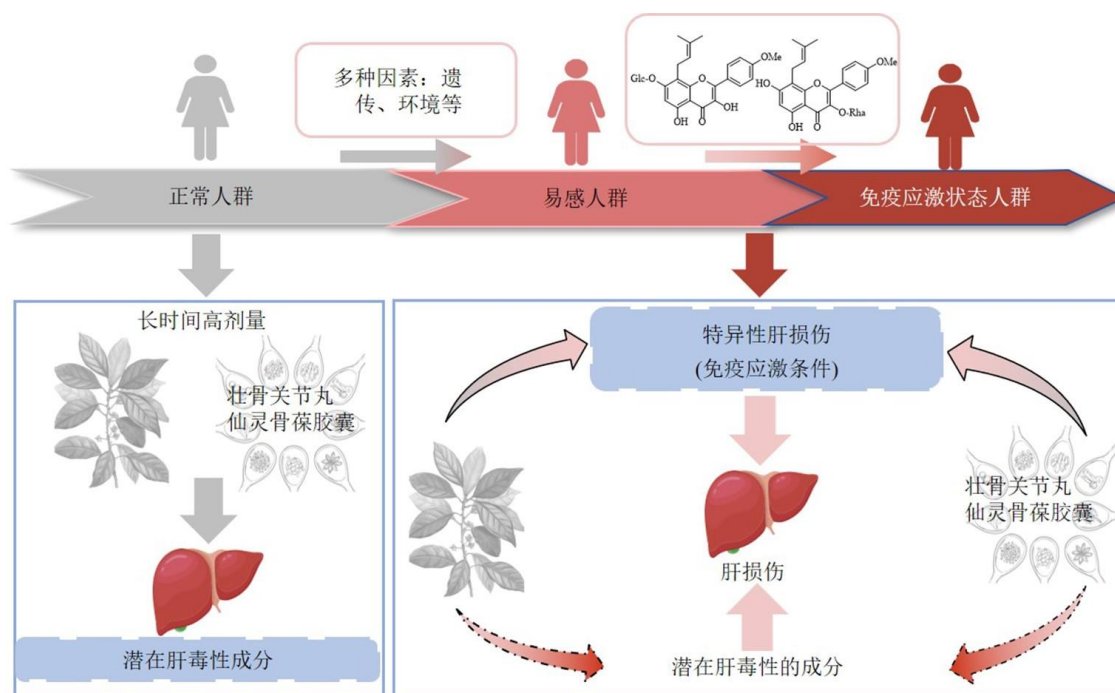


图 3 淫羊藿及其复方制剂引起肝损伤推断图

Fig. 3 Inference diagram of liver injury caused by *Epimedii Folium* and its compound preparations

及轻度空泡改变^[69],但是对于其毒性作用的机制还未有研究进行详细的阐明。由淫羊藿制剂引发的肝毒性问题,前期研究主要集中于作用机制的阐释,但更为重要的是,临床应用的复方制剂,具有成分多样、有效炮制、中药配伍等特点,因此为确保临床用药安全,对含淫羊藿药材的其他制剂进行二次评价意义重大。

近年来,特异质肝损伤发生的概率逐步上升,由中药引起的相关肝损伤问题也备受关注^[70]。由于不良反应的发生与药物本身毒性、患者机体状态、用药周期、疗程等多种因素相关,使得毒性形成的机制更为复杂^[71-72]。作为潜在毒性中药,在应用淫羊藿及复方制剂时,一方面应警惕淫羊藿的潜在肝毒性问题,另一方面要加强服药期间肝脏功能指标的监测力度,建立系统的临床评价机制,确保用药安全性和有效性。同时建议相关部门加快建立更加科学合理的中药安全性评价方法,为其临床安全用药及含淫羊藿的中药新药研发提供有益借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 许婷,黄萌萌,李瑞云,等.多基原淫羊藿不同部位质量评价研究[J].中草药,2020,51(1):190-196.
- [2] 中国药典[S].一部.2020:340.

- [3] 李远栋,王世坤,杨东元,等.淫羊藿苷防治膝骨性关节炎作用机制的研究进展[J].中草药,2023,54(8):2652-2658.
- [4] 乔韬,许栋,陈映冰,等.基于文献计量的淫羊藿苷研究热点和未来趋势分析[J].中草药,2021,52(23):7293-7301.
- [5] 国家药品监督管理局.药品不良反应信息通报(第72期)警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险[EB/OL]. [2016-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjsh/ypblfytb/20161208170501622.html>.
- [6] 国家药品监督管理局.药品不良反应信息通报(第16期)警惕壮骨关节丸引起的肝损害[EB/OL]. [2008-08-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjsh/ypblfytb/20080809162301345.html>
- [7] Lu Y, Luo Q L, Jia X B, et al. Multidisciplinary strategies to enhance therapeutic effects of flavonoids from *Epimedii Folium*: Integration of herbal medicine, enzyme engineering, and nanotechnology[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(3): 239-254.
- [8] 李畅.淫羊藿多糖对其难溶性黄酮苷的增溶作用及机制初探[D].南京:南京中医药大学,2022.
- [9] 陈亮,郝梦超,安超娜,等.淫羊藿多糖提取工艺及其药理活性研究进展[J].江苏调味副食品,2023,40(1):5-8.
- [10] 马文娟,姚广哲,贾琪,等.UPLC-Q-TOF-MS/MS法定性分析淫羊藿中的化学成分[J].中药材,2019,42(7):

- 1554-1559.
- [11] 孟宁, 孔凯, 李师翁. 淫羊藿属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. 西北植物学报, 2010, 30(5): 1063-1073.
- [12] 吕磊, 张海, 赵亮, 等. RRLC-TOF/MS 快速鉴别中药淫羊藿中 43 种化学成分 [J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(3): 306-310.
- [13] 于雪娥, 秦建平, 李家春, 等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS/MS 技术快速分析淫羊藿总黄酮胶囊中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4587-4597.
- [14] 栗金柳. 反相二维色谱分离制备淫羊藿黄酮化学成分研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2019.
- [15] 李明雨, 孙娥, 徐凤娟, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 分析淫羊藿炮制前后黄酮组分的变化规律 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2900-2907.
- [16] 韩笋. 不同品种淫羊藿药材质量综合评价 [D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- [17] 甘井山, 马艳, 王宗艳, 等. 淫羊藿中化学成分的分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 349-352.
- [18] 熊殷, 吴嘉瑞, 张程亮. 壮骨关节丸致肝损伤的研究进展 [J]. 中南药学, 2019, 17(12): 2084-2087.
- [19] 杜倩, 王哲, 运乃茹, 等. 仙灵骨葆胶囊致不良反应 185 例文献分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(27): 3785-3787.
- [20] 黄春跃, 周靖, 欧阳丹薇, 等. 基于 HILIC 技术的仙灵骨葆胶囊中间体及成品 HPLC-ELSD 指纹图谱 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(1): 108-112.
- [21] 姚志红, 郑远茹, 周先强, 等. 基于 HPLC-UVD-ELSD 指纹图谱结合主要代表成分同时定量的仙灵骨葆整体质控研究 [J]. 中国药学杂志, 2018, 53(17): 1504-1510.
- [22] 孙秀川. HPLC 测定壮骨关节丸中柚皮苷的含量 [J]. 内蒙古医学杂志, 2014, 46(4): 463-464.
- [23] 颜冬梅, 王跃飞, 刘亚男, 等. 紫外波长切换高效液相色谱法同时测定壮骨关节丸中 7 种有效成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(4): 637-640.
- [24] Meng N, LYU Y, Zhang X Y, *et al.* The exciting and magical journey of components from compound formulae to where they fight [J]. *Acupunct Herb Med*, 2022, 2(4): 240-252.
- [25] Liu C X. Quality study needs innovation [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(1): 1.
- [26] Zhang L, Wang T, Zhao B S, *et al.* Effect of 2"-O-rhamnosyl icariside II, baohuoside I and baohuoside II in herba epimedii on cytotoxicity indices in HL-7702 and HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1263.
- [27] Zhang L, Xu A L, Yang S, *et al.* *In vitro* screening and toxic mechanism exploring of leading components with potential hepatotoxicity of *Herba Epimedii* extracts [J]. *Toxicol Vitro*, 2020, 62: 104660.
- [28] 赵祯, 王俏蕾, 杜金法, 等. 整合“谱-毒”关系和网络毒理学发现淫羊藿致肝损伤的潜在毒性成分 [A] // 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集 [C]. 合肥: 中国毒理学会, 2023: 1.
- [29] Gao Y, Xu G, Ma L, *et al.* Icariside I specifically facilitates ATP or nigericin-induced NLRP3 inflammasome activation and causes idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 13.
- [30] 张龙. 靶向炎症小体的淫羊藿炮制减毒的质量评价研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [31] Zhao Z, Yang L L, Wang Q L, *et al.* Baohuoside I inhibits FXR signaling pathway to interfere with bile acid homeostasis via targeting ER α degradation [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4): 1215-1235.
- [32] 杨燕, 葛斐林, 黄倩, 等. 中药相关肝损伤的风险因素 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1183-1187.
- [33] 李冬梅, 尹晓飞, 蔡大伟. 淫羊藿总黄酮急性毒性试验研究 [J]. 中国药师, 2007, 10(10): 1011-1012.
- [34] 王琴, 张盼阳, 袁晓美, 等. 淫羊藿不同提取物的小鼠长期毒性研究 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(2): 65-69.
- [35] Zhao J Q, Zhao Z, Zhang C, *et al.* Long-term oral administration of *Epimedii Folium* induced cholestasis in mice by interfering with bile acid transport [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115254.
- [36] 张林, 张晶璇, 范琼尹, 等. 均匀设计结合多元回归分析用于淫羊藿对大鼠肝毒性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 189-197.
- [37] Gao Y, Wang Z L, Tang J F, *et al.* New incompatible pair of TCM: *Epimedii Folium* combined with *Psoraleae Fructus* induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions [J]. *Front Med*, 2020, 14(1): 68-80.
- [38] Wang Z L, Xu G, Wang H B, *et al.* Icariside II, a main compound in *Epimedii Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1619-1633.
- [39] 宋蕾, 袁晓美, 毕亚男, 等. 壮骨关节丸对去势所致雌性小鼠骨质疏松的治疗作用 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 307-310.
- [40] 宋晓静. 壮骨关节丸致肝损害一例 [J]. 中外医疗, 2009, 28(18): 181.
- [41] 江晓静, 葛娅, 靳桂敏. 壮骨关节丸致药物性肝损害 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 1994, 14(5): 1431.
- [42] 邓培媛, 蔡皓东, 程经华, 等. 壮骨关节丸致肝损害 30

- 例报告 [J]. 中国新药杂志, 1996, 5(3): 212-214.
- [43] 孙功惠, 尹宏怡. 壮骨关节丸致肝内胆汁瘀滞 1 例 [J]. 安徽中医学院学报, 1995, 14(1): 45.
- [44] 刘丽萍, 刘峰群. 口服壮骨关节丸发现肝内胆汁郁积型肝损害 3 例 [J]. 新药与临床, 1995, 14(2): 120.
- [45] 刘丽萍. 壮骨关节丸引起药物性肝内胆汁淤积型肝炎 1 例 [J]. 药学情报通讯, 1993, 11(1): 28.
- [46] 郭胜亚, 朱晓宇, 廖文瀚, 等. 斑马鱼模型评价 5 种中药肝毒性 [J]. 实验动物科学, 2016, 33(5): 21-27.
- [47] 时克, 王莱, 景莉君, 等. 基于斑马鱼毒/效同步评价的壮骨关节丸促骨骼发育作用与初步安全性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 164-167.
- [48] 唐进法, 王晓艳, 杨伟, 等. 基于统计建模的壮骨关节丸诱发特异质肝损伤相关易感性细胞因子分析 [J]. 药理学学报, 2018, 53(4): 574-584.
- [49] 唐进法, 王晓艳, 李伟霞, 等. 基于相关可视化的壮骨关节丸特异质肝损伤与 27 种细胞因子的相关性分析 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1624-1633.
- [50] 荆生龙, 徐彭, 赵宏艳, 等. 壮骨关节丸对肾虚型骨性关节炎大鼠脏器系数及总胆红素的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1087-1089.
- [51] 高欢欢, 章轶立, 谢雁鸣, 等. 仙灵骨葆口服制剂的不良反应信号挖掘研究 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 284-289.
- [52] 朱春雾, 王海南, 张亚蕾, 等. 仙灵骨葆胶囊导致肝损伤 [J]. 肝脏, 2018, 23(12): 1090-1093.
- [53] 欧阳燕婷, 何杏仪, 陈丽敏, 等. 仙灵骨葆胶囊使用后肝功能异常的相关影响因素分析 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(5): 851-853.
- [54] 杨毅恒, 周艳莉. 仙灵骨葆胶囊致肝功能异常 2 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(3): 214-215.
- [55] 杨良芹, 彭官良. 仙灵骨葆胶囊致重度肝损害 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 62.
- [56] 章轶立, 廖星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2845-2856.
- [57] 丁海虎, 倪虹, 王元元, 等. 仙灵骨葆胶囊对大鼠肝损伤的作用及机制研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(4): 12-15.
- [58] 丁雁南, 马红红, 石富国, 等. 仙灵骨葆单独及与奥美拉唑联合应用的肝毒性研究 [J]. 遵义医学院学报, 2019, 42(3): 265-271.
- [59] 黄迎, 刘亚蕾, 马润然, 等. 仙灵骨葆相关肝损伤的临床病例分析及拆方实验研究 [J]. 药科学报, 2021, 56(1): 266-273.
- [60] Wu W X, Wang T, Sun B, et al. Xian-Ling-Gu-Bao induced inflammatory stress rat liver injury: Inflammatory and oxidative stress playing important roles [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 239: 111910.
- [61] 吴文晓. 仙灵骨葆致大鼠药物性肝损伤及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [62] 陈颖, 王莱, 景莉君, 等. 基于斑马鱼模型筛选壮骨关节丸毒性药味高效筛选 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 133-141.
- [63] 隋海霞, 高凡, 徐海滨. 淫羊藿水提取物的食用安全性研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2006, 18(6): 439-442.
- [64] Li P, Zhang L, Guo Z J, et al. *Epimedium koreanum* nakai-induced liver injury—A mechanistic study using untargeted metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 934057.
- [65] 陈颖. 抗骨接生软膏药学研究及斑马鱼评价 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [66] 葛静, 凌洁, 宁青, 等. 基于斑马鱼 M-Act/Tox 联合评价箭叶淫羊藿的代谢-效/毒作用 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1614-1620.
- [67] 王智磊. 基于 NLRP3 炎症小体的淫羊藿致免疫特异质肝损伤易感成分及作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [68] 唐进法, 李伟霞, 王晓艳, 等. 基于代谢组学的壮骨关节丸致特异质肝损伤相关易感生物标志物筛查 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4336-4340.
- [69] Zhong R L, Chen Y, Ling J, et al. The toxicity and metabolism properties of *Herba Epimedium* flavonoids on Laval and adult zebrafish [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3745051.
- [70] He S B, Zhang C Y, Zhou P, et al. Herb-induced liver injury: Phylogenetic relationship, structure-toxicity relationship, and herb-ingredient network analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3633.
- [71] Jing J, Teschke R. Traditional Chinese medicine and herb-induced liver injury: Comparison with drug-induced liver injury [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1): 1-12.
- [72] Yang Y, Ge F L, Tang J F, et al. A review of herb-induced liver injury in mainland China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 813073.

[责任编辑 赵慧亮]