

泽泻毒性的古今认识和减毒策略的研究进展

张淑敏, 仇慧鑫, 舒乐新*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 泽泻作为利尿渗湿类传统中药, 在临床上应用十分广泛, 近年来随着泽泻毒性的有关报道不断增多, 其安全性也成为人们关注的热点。通过查阅历代医药典籍并结合国内外研究, 对泽泻的毒性历史沿革、现代研究、影响因素以及减毒策略进行了整理归纳, 以期为泽泻的临床应用提供参考。

关键词: 泽泻; 毒性; 毒性成分; 24-乙酰泽泻醇 A; 泽泻醇 C; 毒性反应与机制; 影响因素; 减毒策略

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)04-1407-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.04.033

Research progress on ancient and modern understanding of toxicity of *Alismatis Rhizoma* and detoxification strategies

ZHANG Shumin, QIU Huixin, SHU Lexin, LI Yubo

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

Abstract: As a traditional Chinese medicine for inducing diuresis and excreting dampness, *Alismatis Rhizoma* is widely used in clinical practice. In recent years, with the increasing number of reports on its toxicity, its safety has become a hot topic of concern. In this paper, the toxicity history, modern research, influencing factors and detoxification strategies of *Alismatis Rhizoma* were summarized by referring to medical classics of the past dynasties and combining with domestic and foreign studies, in order to provide reference for the clinical application of *Alismatis Rhizoma*.

Key words: *Alismatis Rhizoma*; toxicity; toxic ingredient; 24-acetyl alisol A; alisol C; toxic reaction and mechanism; influencing factor; detoxification strategy

泽泻是泽泻科植物东方泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep. 或泽泻 *A. plantago aquatica* Linn. 的干燥块茎, 为多年生水生或沼生草本, 主产于福建、四川和江西, 其中建泽泻为道地药材, 品质最优^[1]。泽泻味甘、淡, 性寒, 归肾、膀胱经, 有利水渗湿、泄热、化浊降脂的功效, 可用于治疗高脂血症、糖尿病、细菌感染、水肿、少尿、腹泻、头晕和某些炎症性疾病^[2-3]。泽泻药理作用诸多, 具有利尿、抗草酸钙结石、抗肾炎和保肝等作用, 并且在治疗乳腺癌、结肠癌、胃癌疾病方面有很大潜力^[4-7]。

泽泻又名水泽、一枝花、天鹅蛋、车苦菜等, 自古便可作药食两用, 食用历史久远且药食种类多样、功效独特, 是绝佳的食物保健品种^[8]。作为一种药用植物, 泽泻被广泛用于制剂和处方中, 《中国药典》

2020 年版中共收载含有泽泻的成方制剂 95 种, 全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《方剂学》中共有 451 首方剂, 其中配伍泽泻的方剂有 27 首, 约占总方数量的 6%。近年来, 随着临床的广泛应用, 有关泽泻的研究逐渐增多, 泽泻的毒性也日益受到关注。本文通过查阅泽泻毒性相关研究, 总结归纳了泽泻的毒性历史沿革、现代毒性研究、毒性影响因素及减毒策略, 便于临床更加科学合理用药。

1 毒性的历史沿革

泽泻作为我国的传统中药, 始载于《神农本草经》, 被列为上品。历代医家与药家对于泽泻的毒性认识有不同的见解。有些古籍记载泽泻无毒, 如《开宝本草》载: “味甘、咸, 寒, 无毒”^[9]。《药性解》

收稿日期: 2023-08-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204799); 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 张淑敏 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析与毒理。E-mail: shumin1220@163.com

*通信作者: 舒乐新, 实验师, 从事中药分析与毒理研究。E-mail: shulexin@tjutc.edu.cn

李遇伯, 教授, 博士生导师, 从事中药安全性与合理用药研究。E-mail: yuboli1@163.com

载：“泽泻，味甘咸，性寒，无毒”^[10]。《本草经解》载：“气寒，味甘，无毒”^[11]。而有些本草典籍则记载了泽泻的不良反应和毒副作用。如魏晋时期《名医别录》云：“泽泻叶及实，强阴气，久服令人无子”^[12]。说明泽泻久服会产生不良反应。在明代《本草蒙筌》中也提到：“泽泻多服，可致目昏”^[13]。揭示了过量服用泽泻可产生不良反应。明清时期医药典籍开始指出泽泻的服用禁忌，如明代《药鉴》有：“淋渴水肿，因肾虚所致者，皆不可用”^[14]。明代《本草经疏》中也提到：“病人无湿无饮而阴虚，及肾气乏绝，阳衰精自流出，肾气不固精滑，目痛，虚寒作泄等候，法咸忌之”^[15]。清代《本草分经》中写到“泽泻，能损目”^[16]。清代《本草新编》中记载：“惟肾气乏绝，阳衰流精，肾气不固，精滑目痛，不可单服泽泻，以虚其虚，若入于群补肾药中，又正无害也”^[17]。表示有此症状者不可单服泽泻，应与其他药物配伍使用。现代药典典籍中明确了泽泻的毒性，如《常用中药与不良反应》中记录：长期服用会导致水电解质紊乱，并且对肝肾造成损害^[18]。《南方有毒植物及其中毒的处理》中记录：本品全株有毒，且地下根头较毒，食用后中毒症状为“腹痛、腹泻等消化道症状”^[19]。据上述古代医药典籍记载泽泻产生的不良反应及毒性主要有令人无子、损目，主要表现为多服久服后产生的不孕及眼睛视物模糊的病证。泽泻的禁忌人群主要为肾虚滑精、无湿热者。现代药典典籍中表明泽泻会对肝肾或胃肠道产生不良反应，表现为水电解质紊乱或呕吐、腹泻等不良反应。综上，历代著作对泽泻毒性的认识有所不同，大多不良反应和毒性是由于服药剂量过大和用药时间过长产生的，说明泽泻用药不当会增加临床应用风险。因此，在服用泽泻时应掌握好服用时间和剂量，谨遵用药禁忌，合理用药。

2 毒性现代研究

2.1 毒性物质基础

泽泻含有多种化学成分，主要成分为三萜类，三萜类成分主要包括 23-乙酰泽泻醇 B、23-乙酰泽泻醇 C、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 A 和泽泻醇 B 等^[20]。其次是倍半萜类和二萜类，此外，泽泻药材中还含有胆碱、氨基酸、硬脂酸、黄酮、维生素、大量淀粉及一些金属元素等成分^[21]。其中，23-乙酰泽泻醇 B 为泽泻中含量最高的成分，且 24-乙酰泽泻醇 A 是 23-乙酰泽泻醇 B 在 24,25-环氧键开环后生成的^[22]。

有关泽泻毒性成分的研究最早是由张伯礼院士等^[23]通过荧光素二乙酸盐（fluorescein diacetate, FDA）荧光标记和噻唑蓝（methyl thiazolyl tetrazolium, MTT）比色法 2 种方法筛查肾毒性组分，发现泽泻醇 C、16,23-环氧泽泻醇 B 和泽泻醇 O 可能是泽泻引起肾毒性的成分。汪春飞等^[24]通过研究泽泻萜类组分对人肾小管上皮 HK-2 细胞的毒性，发现不同剂量给药组中细胞的簇集蛋白（clusterin, CLU）、肾损伤分子-1（kidney injury molecule-1, Kim-1）、三叶因子 3 蛋白和 mRNA 水平明显升高，表明萜类是泽泻的主要毒性物质基础。张宏达等^[25]通过体外细胞实验，发现 24-乙酰泽泻醇 A 对大鼠肾小球系膜细胞增殖作用影响最大，表明 24-乙酰泽泻醇 A 是泽泻肾毒性的主要成分，且其毒性作用与含量成正相关。俞悦^[26]基于大鼠尿液、血清代谢组学方法，对泽泻水煎液致肾毒性的部位进行筛选并鉴定，确定了致肾毒性作用的化学物质基础，均为原萜烷型四环三萜类化合物，分别为泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 A、24-乙酰泽泻醇 A、13,17-环氧泽泻醇 A、16-氧代泽泻醇 A、泽泻醇 C、23-乙酰泽泻醇 C、泽泻醇 L、泽泻醇 M 和泽泻酮 C23 乙酸酯。

2.2 毒性反应与机制

泽泻含有刺激性物质，内服可引起胃肠炎，贴于皮肤引起发泡，中毒表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、血尿、严重时引起呼吸麻痹^[27-28]。目前研究表明，泽泻的主要毒性是肾毒性^[29]。泽泻的肝毒性在临床上有报道，但仍存在争议。

2.2.1 肾毒性 泽泻属于利水渗湿类中药，性寒能泻肾火，久服可造成肾虚体弱^[18]。泽泻肾毒性的临床表现为水-电解质失衡及血尿，甚至发生肾小管酸中毒，病理表现为肾间质炎症、细胞浸润和肾小管损伤^[30]。目前有关泽泻的肾毒性研究主要集中在实验研究。

姜淋洁^[31]通过泽泻不同提取物对小鼠肾毒性的研究，观察肾脏显微结构发现分散的淋巴细胞浸润和肾小管上皮细胞死亡，表明泽泻提取物对小鼠会产生肾毒性。祝建辉等^[32]研究泽泻水煎剂对大鼠的毒性作用，发现给予不同剂量和疗程的泽泻水煎液会使肾切除 1/2 的大鼠残肾间质炎症细胞浸润和小管损害。表明泽泻肾损伤的机制可能是通过抑制肾脏 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶，干扰水钠的重吸收和上皮细胞的能量代谢，使细胞内外环境失衡，从而引起上

皮细胞损伤^[33]。

汪春飞等^[34]研究表明泽泻醇提物长期大剂量服用会使雌性大鼠产生肾毒性,连续给药 6 个月大鼠肾脏间质炎性细胞浸润,肾小管上皮细胞水肿且形态发生变化,大鼠肾脏调节蛋白表达和 Kim-1、CLU、脂质运载蛋白 2 (lipocalin 2, LCN2), 骨桥蛋白、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 蛋白及 mRNA 水平均显著升高,而铜蓝蛋白和 mRNA 水平则降低。表明肾毒性机制可能与调节 Kim-1、ceruloplasmin、CLU、LCN2、osteopontin 和 TIMP-1 等蛋白的表达有关。汪春飞等^[35]研究还发现 23-乙酰泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A 可显著提高微管相关蛋白 1 轻链 3II (microtubule-associated protein1 light chain 3II, LC3II) /LC3I 的值、自噬效应蛋白-1 (Beclin-1) 表达及 LC3 和 Beclin-1 的 mRNA 水平,诱导 HK-2 细胞自噬,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路。因此,推测这种损伤可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激发 HK-2 细胞的自噬。另外,有学者研究发现,在萜类化合物不同结构优化对 HK-2 细胞中水通道蛋白-2 和 Kim-1 表达的影响结果可以得出,肾毒性表现为 Kim-1 蛋白表达显著增强^[36]。

有文献报道长期大剂量 ig 大鼠泽泻水煎液 60 d,实验组大鼠尿 γ -谷氨转移酶活性和 γ -谷氨酰转肽酶活性升高且血尿素氮有升高的趋势^[37]。乐智勇等^[38]通过泽泻水提物对肾脏的慢性毒性研究,发现给药 10 周后的小鼠与正常组相比,血清尿素氮、肌酐、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶的水平均有显著升高。俞悦^[26]研究中也发现大剂量 ig 180 d,实验组大鼠肌酐/体重值和尿素氮值均显著升高,肾组织出现明显病理改变。由此推断肾脏可能是泽泻毒性作用的靶器官^[39]。除此之外,俞悦等^[40]研究泽泻根对大鼠的肾毒性,发现马尿酸、苯乙尿酸、肌酐以及胆酸等生物标志物的水平发生变化,结果表明肾损伤的机制可能与脂质代谢、氨基酸代谢、鞘氨醇代谢和肠道菌群代谢等一系列代谢途径紊乱、肝肠功能异常和氧化应激反应等有关。邓红等^[41]在中药毒性机制与肠道菌群间关系的研究中也提到泽泻导致的肾毒性可能与肠道菌群紊乱有关。肠道菌群可能是

有毒中药的一个潜在“靶点”,有毒中药能够通过改变肠道菌群的结构、组成、功能和代谢产物来发挥毒性作用^[42]。目前,泽泻肾毒性与肠道菌群的关系还有待进一步研究。

泽泻肾毒性的有关报道,揭示了长期大剂量服用泽泻会产生肾毒性,为后续的临床用药提供了指导。因此,在临床应用上应注意控制疗程和剂量。泽泻致肾损伤的毒性机制可能与肾脏 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、调节蛋白表达以及肠道菌群代谢等途径有关。

2.2.2 肝毒性 有学者认为泽泻会产生肝毒性,大剂量服用会出现恶心、呕吐、腹痛,大便次数增多,肝功能异常^[18, 43-44]。临床报道有一例 59 岁患者在服用含泽泻的复方制剂后出现肝脏生化紊乱的情况,对肝脏造成严重损害,推测可能是泽泻的肝毒性所致^[45]。

然而,肝毒性的动物实验研究表明泽泻会使肝脏出现肿胀或变性等现象,但还不足以造成肝毒性^[29]。Huang 等^[46]研究泽泻三萜类提取物的亚急性毒性,雌性和雄性 SD 大鼠分别 ig 0、360、720、1.440 g/kg 泽泻三萜类提取物 90 d 后,发现中等剂量雌性的相对肝脏质量增加,雄性或其他剂量的肝脏质量无增加,但不具备肝损伤或肝毒性伴有的血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 活性升高现象,因此口服 1.440 g/kg 剂量下的泽泻三萜类提取物不会产生不良反应和毒性。有学者在大鼠亚急性毒性试验^[42]研究中发现大鼠摄入泽泻浸膏粉 1、2 g/kg 3 个月后健康状况良好,体质量增长、血清谷丙转氨酶活性及血红蛋白含量与对照组相比差异均无显著性,但病理检查发现肝脏有不同程度的混浊肿胀及玻璃样变性,表明泽泻会使肝脏出现一定程度的变性^[47]。陈小青等^[48]通过研究泽泻提取物毒性研究发现泽泻所致死亡的动物肝脏有明显充血和淤血症状,推测可能对肝脏有一定的毒性,但泽泻提取物的半数致死量水平属于无毒级。Lee 等^[49]研究泽泻水提取物对大鼠口服毒性,发现大鼠 90 d 重复口服泽泻根水提物对大鼠没有明显毒性作用,且观察到的不良反应水平为 2.0 g/(kg·d),表明泽泻不会对肝脏及其他器官产生毒性作用。

目前,对于泽泻是否会有肝毒性仍存在争议。临床上报道可能会产生肝毒性,但实验研究表明泽泻在一定剂量内对肝脏没有明显毒性作用,这可能和实验时间与实验剂量有关。综上,泽泻是否会对

肝脏产生毒性仍需要大量的实验研究来验证。同时,泽泻可能会造成肝损伤的机制尚不明确,还有待进一步研究。

3 毒性的影响因素

3.1 产地

泽泻在我国多个地区均有分布,不同地区的泽泻成分含量存在差异,其中毒性物质基础 24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 C 等成分差异明显,说明不同地区药材含有的化学成分组成会不同,这些组成结构的不同导致的肾毒性也存在差别^[30]。赵晓梅^[50]采用超高效液相色谱法测定不同产地泽泻成分,发现其存在显著差异,如广泽泻与建泽泻、川泽泻相比几乎不含泽泻醇 B、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 C、23-乙酰泽泻醇 C;但在泽泻醇 A 和 24-乙酰泽泻醇 A 的含量上则比建泽泻、川泽泻高。川泽泻中的泽泻醇 B、泽泻醇 C、23-乙酰泽泻醇 C、泽泻烯醇和环氧泽泻烯含量都显著高于建泽泻,其中,泽泻醇 B 和泽泻醇 C 平均含量约为“建泽泻”的 6 倍以上。邵艳妮等^[51]通过一测多评法对不同产地泽泻药材中 7 个萜类成分的含量进行了测定,发现泽泻萜类成分有明显的地域性差异。汪春飞^[52]基于组分结构理论,研究泽泻萜类组分“效-毒-谱”关系,通过改变萜类组分中 3 个主要成分的量比关系降低毒性,最终确定出 24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 B 和 23-乙酰泽泻醇 B 最优结构比为 5.38:14.34:11.31,与道地泽泻组成结构特征最接近。表明不同产地泽泻含萜类组成结构的差异会造成毒性的不同。

3.2 栽培与采收

泽泻的毒性与化学组分量比关系存在一定的关联^[52]。栽培、生长以及采收时期均能影响泽泻有效成分的含量变化,当 24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 B 和 23-乙酰泽泻醇 B 3 种成分某一含量发生变化时会引起泽泻萜类组分量比关系的变化,从而可能影响毒性的变化。因此,推测不同栽培、采收及生长时期可能与泽泻毒性大小相关。

不同栽培时期泽泻的主要成分含量不同。石峰等^[53]研究移栽期、排水期、采收期组合对泽泻块茎产量的影响,发现当泽泻块茎产量在 6 750 kg/hm² 及以上时,移栽期、排水期、采收期的组合最佳,其中 23-乙酰泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A 的含量会随着移栽期和排水期的推迟而先增加后降低,并且会随着采收期推迟不断增加。刘红昌等^[54]以 23-乙酰泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A 为指标成分研究

不同育苗期、移栽期和采收期川泽泻质量变化,发现 9 月 10 日为泽泻的最佳移栽期,移栽时间过晚会使泽泻生育期缩短,严重影响其质量。

不同生长时期泽泻的主要成分含量不同。Tai 等^[55]研究表明在泽泻的生长初期,泽泻醇 B、泽泻素 B23 醋酸盐、11 脱氧山梨醇 B 和 11 脱氧山梨醇 B23 醋酸酯代谢物的含量较低。随后,在 90% 萎蔫状态下含量上升至最高,在萎蔫、芽再生阶段时含量又下降。对于泽泻醇 A 和 24-乙酰泽泻醇 A,50% 枯萎期含量最高,之后含量下降。对于泽泻醇 C 和 23-乙酰泽泻醇 C,变化趋势几乎与泽泻醇 B 相反,即 90% 枯萎状态的含量达到最低水平。结果表明,90% 枯萎期的采样时间的总化合物含量最高。

不同采收时期同样会影响泽泻的主要成分含量。刘红昌等^[56]以 23-乙酰泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A 为指标,研究发现采收时间以 12 月下旬为主,采收期过早或者过晚都会对泽泻的质量产生影响。刘德文等^[57]通过比较不同地区泽泻采收情况也发现泽泻的最佳采收时期为 12 月下旬,此时泽泻中的各成分含量达到最大值。

3.3 受试对象

不同的实验对象可能也会对实验结果产生不同的影响。有研究发现泽泻水煎剂对正常大鼠无明显毒性作用,但对肾切除 1/2 的大鼠有明显的肾毒性作用。这可能是由于肾切除大鼠代谢能力降低导致代谢物蓄积超过正常承受范围而产生的肾毒性^[32]。除不同动物模型外,不同性别可能会出现不同实验现象。在泽泻提取物急性毒性实验中发现有部分动物死亡且以雌性动物死亡为主,提示泽泻提取物可能存在一定的毒性,并且可能对雌性动物更为敏感^[48]。此外,有学者发现泽泻水提物[0.720 和 1.440 g/(kg·d)]会使雌性大鼠 ALT、AST 和总胆红素水平显著降低,然而,对于给予相同剂量处理的雄性大鼠血清 ALT、AST、碱性磷酸酯酶(alkaline phosphatase, ALP)或总胆红素却没有显著变化^[46]。这些指标的变化虽不能判定泽泻水提物会致肝毒性,但仍体现出性别差异可能会影响药物代谢。因此,在实验研究中,一般选择不同性别的动物各半作为实验对象,避免因性别差异而造成实验误差。

4 减毒策略

4.1 炮制减毒

历代典籍记载,泽泻主要的炮制方法有盐炙、炒制和酒炙等^[58]。常用的炮制方法为盐炙,炮制后

其毒性降低^[59]。对于泽泻炮制引起的成分变化,目前研究较多。泽泻盐炙后化学成分变化最明显,23-乙酰泽泻醇 B 会转化生成泽泻醇 A 类化合物,使 24-乙酰泽泻醇 A 含量增加,且 24-乙酰泽泻醇 A 的含量在一定条件下与加热温度和时间呈正相关,但随着加热时间延长,40 min 后,浓度会迅速下降^[60-63]。除盐炙法外,麸炒、酒炙也可以使 24-乙酰泽泻醇 A 的含量增加^[64]。不同的炮制方法都会一定程度上影响化学成分的变化,其中毒性物质基础 24-乙酰泽泻醇 A 的含量在盐炙温度过高时会降低,说明了炮制对泽泻毒性可能会产生影响。除传统炮制工艺外,许枏等^[65]发明了一种新型炮制工艺,9 度食醋:陈皮煎汁为 10 kg:(1~1.5) L:1 L 的量混合,将混合物进行闷润 2 h 后,加入含有与泽泻生品饮片质量比为 5:1~3:1 麦麸的炒药锅中,在 150~160 °C 的温度下,炒制 10~15 min,取出,筛去麦麸,即得炮制品。这种方法可以显著降低 24-乙酰泽泻醇 A 的含量,明确了炮制可以减毒。

利用代谢组学的方法来研究泽泻炮制后代谢物的变化,发现大鼠肾脏损害程度制品较生品轻,且尿液中的马尿酸、A-酮戊二酸、柠檬酸、异柠檬酸和乌头酸等代谢物有不同程度的下降;肌酸酐、丙酮、乙酸、肌酸、烟酸和 5-羟基吡啶-3-乙酸等代谢物在尿液中的含量显著升高^[66]。表明了炮制可以使泽泻毒性降低。

4.2 配伍减毒

配伍是影响毒性产生的重要因素,也是降低药物毒性的重要方法之一。研究表明,泽泻配伍其他药物后化学成分有显著变化。李小艳等^[67]研究发现泽泻-吴茱萸共同煎煮相比单煎 23-乙酰泽泻醇 B 发生明显变化。其他学者也有同样发现,袁晓旭等^[68]研究熟地黄-泽泻-郁金合煎液成分变化,发现泽泻配伍郁金和熟地黄的 23-乙酰泽泻醇 B 煎出量大于单味泽泻。23-乙酰泽泻醇 A 是由 23-乙酰泽泻醇 B 衍生而来^[69]。因此,23-乙酰泽泻醇 A 的含量可能会随 23-乙酰泽泻醇 B 的含量变化而变化,从而可以推测配伍可能在一定程度上影响毒性的大小。此外,泽泻配伍其他药物后肾毒性发生率会降低。利用大数据技术统计临床真实用药情况可知,泽泻的肾毒性发生率分别为 1.51%,而泽泻在与细辛、补骨脂和威灵仙配伍的情况下,肾毒性发生率为 1.32%,且肾毒性发生率与患者年龄呈正相关^[70-71]。

4.3 控制服药剂量与用药周期

《中国药典》2020 年版规定泽泻用量为 6~10 g,杨泽等^[72]总结了泽泻服用剂量:汤剂中临床用量为 4~90 g,常用剂量为 15~30 g,散剂中临床用量为 2.8~6.2 g,丸剂用量为 1.8~10.4 g,常用剂量为 6.2~10.4 g。现代毒性实验研究发现,高剂量组易产生毒性,表明减毒的方法之一是严格控制药物服用剂量。

泽泻具有利尿作用,其利尿作用与剂量密切相关。Feng 等^[73]研究泽泻乙醇和水提取物对大鼠的利尿作用,证明泽泻乙醇提取物对肾功能具有双重作用,低剂量促进利尿活性,高剂量抑制利尿活性,说明泽泻的不同剂量会产生不同的作用。另外,Chen 等^[74]研究泽泻不同部位对大鼠的利尿作用,结果也表明泽泻对大鼠利尿作用具有双重作用。因此,服药剂量应在临床应用中给予更多关注。张建英等^[75]研究表明过量服用泽泻会使肾功能评价指标(血清肌酐、尿素氮)升高,造成肾损伤。并且泽泻中含许多钾盐,大量摄入会影响钾及酸的排泄而使肾功能严重损害,因此,在服用泽泻时,首先要严格控制剂量,其次还应注意慢性肾功能不全者慎用。

《儒门事亲》中载“凡药有毒也,非止大毒小毒谓之毒,甘草、苦参不可不谓之毒,久服必有偏胜”^[76]。说明药物服用时间长易产生毒性,应控制用药周期。并且在动物实验中也多表现为长时间服用泽泻才会产生肾毒性。因此,控制用药周期是非常重要的减毒策略。

5 结语

泽泻在我国已有上千年的历史,药用价值高,药材资源丰富。在临床应用中,泽泻的毒性逐渐成为人们关注的热点。泽泻的古籍中便有泽泻不良反应的记载,如“造成不孕、损目”,但这些不良反应在现代毒理学中并未得到具体的证实。其中泽泻“致目昏”被多次提到,虽然现代毒理学中并未发现有关泽泻对眼睛产生不良反应的研究,但在中医理论中认为“肝开窍于目”,肝脏与眼睛密切相关,肝的病变可能会通过眼睛表现出来。现代研究中有学者认为泽泻会对肝脏产生损害,由此推测,泽泻致目昏的原因可能同肝毒性相关。对此,未来可进行深入研究。现代毒理学研究表明泽泻的肾毒性是泽泻主要的毒性反应。毒性成分可能主要包括 24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 C、16, 23-环氧泽泻醇 B 和泽泻

醇 O。目前,对于泽泻毒性研究主要集中在实验研究,临床研究较少,因此,泽泻的毒性物质基础,毒性反应和毒性机制还需要更多的研究来阐明。

从泽泻毒性的古今认识中可以发现其毒性产生的原因与多服、久服等因素密切相关。对于泽泻产生毒性的其他因素也有待进一步考证,如泽泻的产地、栽培和采收等因素与毒性的量-毒关系需要更加深入、全面、系统的研究。泽泻应用于泽泻汤、六味地黄丸和五苓散等制剂中,未见产生毒性作用,表明配伍减毒是非常有效的减毒策略,因此,有必要在中医药理论指导下深入挖掘泽泻配伍减毒方面的机制,为更加科学合理用药奠定基础。此外,还可以开发新剂型或从炮制减毒的角度出发研究量效关系,以便于降低泽泻的毒性,提高用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 戴梦翔,金姝娜,宋成武,等.泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J].中草药,2023,54(5):1620-1635.
- [2] 中国药典[S].一部.2020:239.
- [3] Bailly C. Pharmacological properties and molecular targets of alisol triterpenoids from *Alismatis Rhizoma* [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1945.
- [4] 黄春丽,冯光维,许义红,等.泽泻化学成分及药理作用研究进展[J].广东化工,2021,48(10):106-108.
- [5] Lou C H, Xu X T, Chen Y, et al. Alisol A suppresses proliferation, migration, and invasion in human breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3651.
- [6] Han W W, Xing W J, Wang K C, et al. AlisolA attenuates malignant phenotypes of colorectal cancer cells by inactivating PI3K/Akt signaling [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2): 249.
- [7] Kwon M J, Kim J N, Park J, et al. *Alisma canaliculatum* extract affects AGS gastric cancer cells by inducing apoptosis [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(10): 2155-2161.
- [8] 蓝梦柳,杨利利,严桂杰,等.泽泻不同部位药食功能成分分析比较[J].食品科学,2020,41(20):167-174.
- [9] 卢多逊.开宝本草[M].尚志钧辑校.合肥:安徽科学技术出版社,1998:152.
- [10] 李士材.雷公炮制药性解[M].上海:上海科学技术出版社,1958:39.
- [11] 叶桂.本草经解:四卷,附余一卷[M].新1版.上海:上海卫生出版社,195:58.
- [12] 陶弘景.名医别录[M].尚志钧辑校,尚元胜,尚元藕,黄自冲整理.北京:中国中医药出版社,2013:22.
- [13] 陈嘉谟.本草蒙筌[M].王淑民等点校.北京:人民卫生出版社,1988:116.
- [14] 杜文燮.药鉴[M].上海:上海人民出版社,1975:98.
- [15] 缪希雍撰.夏魁周,赵瑗校注.神农本草经疏[M].北京:中国中医药出版社,1997:96.
- [16] 陈耀.本草分经[M].上海:上海科学技术出版社,1989:134.
- [17] 陈士铎著.柳璇,宋白杨校注.本草新编[M].北京:中国医药科技出版社,2011:132.
- [18] 陈达理,周立红.常用中药与不良反应[M].北京:军事医学科学出版社,1998:74.
- [19] 罗深秋,俞守义.南方有毒植物及其中毒的处理[M].上海:第二军医大学出版社,2000:275.
- [20] 顾云龙,李兆健.泽泻功用的本草考证及现代研究进展[J].中医药导报,2021,27(11):137-141.
- [21] 张维君,韩东卫,李冀.泽泻的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(12):98-102.
- [22] 朱玉岚,彭国平.泽泻的萜类化学成分研究进展[J].天然产物研究与开发,2006,18(2):348-351.
- [23] 赵筱萍,陆琳,张玉峰,等.泽泻中肾毒性成分的辨析研究[J].中国中药杂志,2011,36(6):758-761.
- [24] 汪春飞,马良,封亮,等.基于 HK-2 细胞的泽泻萜类组分体外肾毒性评价及其诱导细胞凋亡作用的探究[J].中国中药杂志,2016,41(3):490-497.
- [25] 张宏达,谢雪,陈昱竹,等.泽泻毒性作用研究[A]//中华中医药学会中药炮制分会 2011 年学术年会论文集[C].贵阳:中华中医药学会,2011:515-517.
- [26] 俞悦.泽泻肾毒性代谢组学与其特征成分泽泻醇 A 的药动力学研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2012.
- [27] 焦万田.中药不良反应与治疗[M].北京:人民军医出版社,1996:80.
- [28] 国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草.8[M].上海:上海科学技术出版社,1999:5.
- [29] 范稹.泽泻毒性现代研究进展[J].环球中医药,2014,7(2):155-157.
- [30] 戴梦翔,金姝娜,宋成武,等.泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J].中草药,2023,54(5):1620-1635.
- [31] 姜淋洁.泽泻不同提取物对小鼠肾毒性的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2012.
- [32] 祝建辉,鲍晓荣,何华平,等.泽泻肾毒性研究[J].中药药理与临床,2007,23(3):60-62.
- [33] 商海涛,庞欣欣,张晴晴,等.中草药致肾损伤及其相关成分毒性机制研究进展[J].医药导报,2021,40(9):1210-1215.
- [34] 汪春飞,马良,侯雪峰,等.泽泻醇提取物对大鼠肾毒性及其分子机制的探究实验[J].中国中药杂志,2016,

- 41(18): 3432-3438.
- [35] Wang C F, Feng L A, Ma L A, *et al.* Alisol A 24-acetate and alisol B₂₃-acetate induced autophagy mediates apoptosis and nephrotoxicity in human renal proximal tubular cells [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 172.
- [36] Li R, Li Z L, Chen Y P, *et al.* The structural composition of components contributes to the superiority of the geoherb *Alisma orientale* for “diuresis and diffusing dampness” [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(65): 39385-39395.
- [37] 段雪英, 王军波, 尹喜玲, 等. 泽泻 60 天大鼠喂养试验研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2004, 16(2): 108-111.
- [38] 乐智勇, 宋成武, 姜淋洁, 等. 泽泻水提物对不同性别小鼠肾脏的慢性毒性研究 [J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(7): 22-23.
- [39] Boudonck K J, Mitchell M W, Nemet L, *et al.* Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity [J]. *Toxicol Pathol*, 2009, 37(3): 280-292.
- [40] Yu Y E, Ma C, Bi K S, *et al.* A metabonomic analysis of urine from rats treated with *Rhizoma Alismatis* using ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25(18): 2633-2640.
- [41] 邓红, 吴纯启, 江涛, 等. 肠道微生物组及其在中药药理毒理研究中的应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(9): 975-982.
- [42] 高欢, 王文晓, 乐世俊, 等. 有毒中药与肠道菌群相互作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6595-6598.
- [43] 寇晓彤, 李琦, 陈畅. 药物诱导的肝损伤研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2981-2984.
- [44] 刘新爱, 乔靖怡, 金若敏. 中药肝毒性及评价技术方法研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 120-124.
- [45] Yuen M F, Tam S, Fung J, *et al.* Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: A 1-year prospective study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(8): 1179-1186.
- [46] Huang M Q, Xu W, Wu S S, *et al.* A 90-day subchronic oral toxicity study of triterpene-enriched extract from *Alismatis Rhizoma* in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 318-323.
- [47] 浙江人民卫生实验院药物研究所. 泽泻降血脂的药理研究 [J]. 中草药, 1976, 7(7): 26-30.
- [48] 陈小青, 虞维娜, 马中春, 等. 泽泻、葛根等 6 种中药提取物的急性毒性效应观察 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(11): 848-849.
- [49] Lee M J, Jung H K, Lee K H, *et al.* A 90-day repeated oral dose toxicity study of *Alismatis Rhizoma* aqueous extract in rats [J]. *Toxicol Res*, 2019, 35(2): 191-200.
- [50] 赵晓梅. 泽泻质量标准及吴茱萸汤组方药材的质量评价研究 [D]. 晋中: 山西中医药大学, 2020.
- [51] 邵艳妮, 翁艳鸿, 张苏萍, 等. 一测多评法测定不同等级泽泻药材中 7 个萜类成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2292-2307.
- [52] 汪春飞. 基于“组分结构”理论的制剂单元泽泻萜类组分“效-毒-谱”关联性及机理研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [53] 石峰, 窦明明, 马留辉, 等. 栽培制度优化对泽泻产量的影响 [J]. 中药材, 2017, 40(3): 518-522.
- [54] 刘红昌, 杨文钰, 陈兴福. 不同育苗期、移栽期和采收期川泽泻质量变化研究 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 754-758.
- [55] Tai Y N, Zou F X, Zhang Q R, *et al.* Quantitative analysis of eight triterpenoids and two sesquiterpenoids in *Rhizoma Alismatis* by using UPLC-ESI/APCI-MS/MS and its application to optimisation of best harvest time and crude processing temperature [J]. *J Anal Meth Chem*, 2019, 2019: 1-13.
- [56] 刘红昌, 杨文钰, 陈兴福. 不同采收期泽泻化学成分动态变化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1807-1809.
- [57] 刘德文, 龚千锋, 刘强, 等. 泽泻的采收、产地加工、炮制及质量评价研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 203-211.
- [58] 张立强, 李媛媛, 鞠成国. 泽泻的炮制历史沿革研究 [J]. 药学研究, 2022, 41(2): 96-99.
- [59] 喻慧, 徐斌权, 贺支支, 等. 常用中药的肾毒性研究概况 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(8): 89-92.
- [60] 曹宁宁, 杨文静, 林映仙, 等. 经典名方泽泻汤的 HPLC 指纹图谱及多指标含量测定研究 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2773-2780.
- [61] 严桂杰, 蓝梦柳, 丘建芳, 等. 泽泻炮制前后化学成分及其利尿作用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 59-65.
- [62] Dai M X, Li S, Shi Q X, *et al.* Changes in triterpenes in *Alismatis Rhizoma* after processing based on targeted metabolomics using UHPLC-QTOF-MS/MS [J]. *Molecules*, 2021, 27(1): 185.
- [63] 文霞, 宋丽, 何茂桃. 基于 HPLC 指纹图谱研究清炒和盐炙对泽泻中化学成分的影响 [J]. 环球中医药, 2018, 11(6): 831-836.
- [64] 魏玮, 相芳, 许诺, 等. 泽泻不同炮制品中 7 个化学成分的含量测定 [J]. 中国药师, 2021, 24(12): 2284-2288.
- [65] 许枬, 贾天柱, 张宏达, 李岚. 一种降低泽泻肾脏毒性的炮制新工艺: 中国 CN103623150A [P]. 2015-06-03.
- [66] 韩伟健, 林晓彤, 郭娜, 等. 基于代谢组学的泽泻炮制前后毒性研究 [A]//2015 年全国中药炮制学术年会暨

- 炮制分会换届选举会议论文集 [C]. 大连: 中华中医药学会, 2015: 54-54.
- [67] 李小艳, 张秋萍, 吴水生, 等. 泽泻与吴茱萸配伍前后的指标性化学成分变化研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 147-149.
- [68] 袁晓旭, 缪红, 李洪波, 等. 熟地黄泽泻郁金合煎液中 2 种成分煎出量的变化 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2130-2134.
- [69] 张慧娟, 龚苏晓, 许浚, 等. 泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4741-4751.
- [70] 冯晓明. 含肾毒性中药材中成药应用的安全性问题探讨 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(24): 11-12.
- [71] 张令悦, 董亮, 苏励. 常用抗风湿中草药肾毒性调查 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(6): 801-805.
- [72] 杨泽, 韦宇, 卫若楠, 等. 泽泻的临床应用及其用量探究 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(6): 805-808.
- [73] Feng Y L, Chen H, Tian T, *et al.* Diuretic and anti-diuretic activities of the ethanol and aqueous extracts of *Alismatis Rhizoma* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 386-390.
- [74] Chen D Q, Feng Y L, Tian T, *et al.* Diuretic and anti-diuretic activities of fractions of *Alismatis Rhizoma* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 157: 114-118.
- [75] 张建英, 刘玉洁. 泽泻的药性及其在肾脏病中的应用 [J]. 武警医学, 2016, 27(5): 519-520.
- [76] 张子和. 儒门事亲 [M]. 邓铁涛, 赖峙, 吴伟整理. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 78.

[责任编辑 时圣明]