

· 综述 ·

何首乌制剂不良反应研究进展与成因分析

徐男¹, 时海燕², 李晓宇¹, 张乐林¹, 孙蓉^{1*}

(1. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 2. 山东省千佛山医院, 济南 250014)

〔摘要〕 通过研究何首乌制剂不良反应研究进展与成因分析,为从制备工艺影响毒性表达的角度开展后续研究,提供研究思路。查阅近年来国内外相关文献,对含何首乌制剂的化学成分、炮制减毒、复方配伍、制备工艺、不良反应及其毒副作用机制等方面的研究进行归纳、总结,并进行成因分析。从成分方面,何首乌主要含有二苯乙烯类、卵磷脂、蒽醌类、鞣质、微量元素等成分,二苯乙烯苷及蒽醌类为其主要活性成分,提出何首乌毒性的可能物质基础;从炮制方面,炮制工艺影响何首乌的成分组成,何首乌炮制前后的血药含量图谱有显著不同,致大鼠肝物质代谢途径的作用机制不同。从剂量、用法等方面,长期大量摄入何首乌可致可逆性肝损伤,主要表现为血清肝功能指标异常。在复方配伍方面,不同配伍是否会造成何首乌不良反应尚未达成共识。何首乌制剂临床不良反应提示,其对肝脏有不可忽视的毒副作用,现代制备工艺可能也是其不良反应的原因之一,但其发生肝毒性的规律特点、作用机制、物质基础均尚不清楚。在何首乌的化学成分及其炮制减毒机制方面研究基础上,应积极探索药学制备工艺对何首乌肝毒性的影响;在加强何首乌制剂安全性评价基础上,积极开展药学制备、复方配伍、药物相互作用对肝毒性的影响;探索临床合理用药模式,尽量避免患者因服用何首乌制剂导致的不良反应。

〔关键词〕 何首乌制剂; 不良反应; 成因分析

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2017)04-0208-07

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040208

〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161129.1049.014.html>

〔网络出版时间〕 2016-11-29 10:49

Progress and Cause Analysis on Causes of Adverse Reactions of Polygoni Multiflori Radix Preparations

XU Nan¹, SHI Hai-yan², LI Xiao-yu¹, ZHANG Le-lin¹, SUN Rong^{1*}

(1. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;

2. Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250014, China)

〔Abstract〕 Progress and cause analysis of adverse reactions of Polygoni Multiflori Radix preparations were studied to conduct follow-up researches from the perspective of the effect of preparations in toxic expression and provide research ideas. Relevant literatures in recent years were consulted to study Polygoni Multiflori Radix preparations for their adverse reactions and toxicity mechanism and other aspects, in order to summarize and analyze the causes. In terms of components, Polygoni Multiflori Radix mainly containing stilbene, lecithin, anthraquinones, tannins, trace elements and other ingredients, with stilbene glucoside and anthraquinone class as its main active ingredients, which indicated the possible material basis of Polygoni Multiflori Radix toxicity; with respect to processing, processing methods had effects on the chemical composition of Polygoni Multiflori Radix, as

〔收稿日期〕 20160503(002)

〔基金项目〕 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(国科发财[2009]193 号,国科发财[2011]116 号,2009CB522802);山东省科技
发展计划项目(2008GG2NS02021);山东省自主创新及成果转化专项(2014ZZCX02104)

〔第一作者〕 徐男,博士,助理研究员,从事中药新药开发与药效物质研究,Tel:18615208870,E-mail:93679706@qq.com

〔通讯作者〕 *孙蓉,博士,研究员,从事中药药理与毒理研究,Tel:13605311799,E-mail:sunrong107@163.com

evidenced by significant differences in *Polygoni Multiflori Radix* blood profiles before and after processing, which caused different liver substance metabolic mechanisms in rats. By dosage and usage, long-term intake of high-dose *Polygoni Multiflori Radix* can cause reversible liver damage, which was mainly reflected in liver function abnormalities. In terms of compound compatibility, it was still uncertain whether different combinations would result in *Polygoni Multiflori Radix* adverse reactions. Clinical adverse reactions of *Polygoni Multiflori Radix* preparations suggest toxic and side effects that cannot be ignored on liver. Modern preparation process may be one of the causes for the adverse reactions, but its regularity characteristics causing liver toxicity, mechanism of action and material basis were still unclear yet. In addition to the chemical constituents in *Polygoni Multiflori Radix* and the attenuating mechanism of processing, efforts shall be made to actively explore the impact of the effect of pharmaceutical process of *Polygoni Multiflori Radix* on its hepatotoxicity. In addition to strengthening safety evaluation of *Polygoni Multiflori Radix* preparations, efforts shall be made to actively study the effect of pharmaceutical processing, compound compatibility and drug interactions on hepatotoxic effects and explore rational clinical drug use patterns, in order to minimize the adverse reactions caused by taking of *Polygoni Multiflori Radix* preparations.

[**Key words**] *Polygoni Multiflori Radix* preparation; adverse reactions; cause analysis

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* 的块根,始载于宋代《开宝本草》,具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨等功效,现代研究认为其具有抗衰老、增强机体免疫、降低胆固醇、改善造血和心血管功能等方面作用^[1-2]。2015 年版《中国药典》收载生品和炮制品制何首乌,收载含何首乌成方制剂 47 个。

何首乌自古作为补益药应用,中医药古籍极少记载其毒性。近年来有关何首乌及其制剂引起毒副作用的临床案例逐年增多,其安全性尤其是肝损伤问题引起临床医生、药品监管部门、研究机构等的高度关注,部分已经上市的含何首乌制剂可能存在潜在的不良反应隐患的问题,但其毒性反应物质基础及毒性反应发生机制尚不清楚,迫切需要开展毒性相关基础研究和何首乌制剂上市后再评价研究。本文查阅近年来国内外相关文献,对含何首乌制剂的化学成分、炮制减毒、复方配伍、制备工艺、不良反应及其毒副作用机制等方面的研究进行归纳总结,并进行了成因分析,为何首乌制剂致不良反应的深入研究提供参考,为何首乌制剂的生产工艺和质量标准的制定提供依据。

1 何首乌制剂不良反应概况

从最早记载何首乌的《开宝本草》开始,绝大多数本草古籍对何首乌毒性的描述都是无毒的,很少被与毒性相关联。自 2006 年英国药品与健康产品管理局(MHRA)首次通报何首乌制剂的肝损害案例并指出其具有安全性问题以来,加拿大、英国、澳大利亚等国家的药品监管部门相继加强了对含何首乌制剂的监管,并出台了限用的政策。何首乌的用药

安全性问题才逐渐引起人们的重视。近年来我国由何首乌单味或复方制剂导致肝损害的问题屡见报道^[3-7]。潘力^[8]查阅《中国学术期刊网络出版总库》(CAJD)(2001—2010 年)药物致肝损害的文献报道,筛选出中成药致肝损害的文献报道,并排除文章报道相同病例,引起药物性肝损害的中成药共计 26 种 194 例,其中涉及何首乌的 100 例,占 51.6%。

我国国家食品药品监督管理总局陆续出台了相关规定加强了对含何首乌制剂的监管。2013 年规定,以何首乌为主要成分且含量较高的白蚀丸、养血生发胶囊、首乌丸等转为处方药,明确肝功能不全者禁止使用,并要求企业修改产品说明书。2014 年 7 月,下调了保健食品中何首乌用量,规定生何首乌每日用量不得超过 1.5 g,制何首乌每日用量不得超过 3.0 g,规定保健功能包括“对化学性肝损伤有辅助保护功能”的含何首乌的保健食品,取消该保健功能或在配方中去除何首乌。受制于目前何首乌制剂的药物不良反应信息不全面,相关基础研究薄弱,出台的政策仅能从用法用量上予以规范,无法针对性的制定不良反应的风险控制措施。

2 何首乌制剂不良反应发生原因

2.1 化学成分导致不良反应 何首乌中可能存在对肝细胞有直接毒性或在肝脏中可转化为有毒的化学成分。黄伟等^[9]分别制备何首乌全组分、水提组分、醇提组分,按照经典小鼠急性毒性试验方法,测定何首乌不同组分小鼠口服半数致死量(LD₅₀),最大耐受量(MTD),最大给药量(MLD),连续观察 14 d,观察其急性毒性症状谱,记录累积死亡数及小鼠体重变化,结果显示何首乌药材具有一定的毒性。

黄伟等^[10]还研究了何首乌不同组分单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系的影响,发现小鼠灌胃较高剂量何首乌水提组分后,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活力在 4 h 达到高峰,持续时间均约达 24 h,给药 4 h 后小鼠出现肝脏明显肿大,肝指数升高,其中 4~6 h 肝脏指数升高较为明显。小鼠灌胃较高剂量何首乌醇提组分后,血清 ALT,AST 活力在 2 h 达到高峰,持续时间均约达 48 h;给药 2 h 后小鼠出现肝脏明显肿大,肝指数升高,其中 2~4 h 肝脏指数升高较为明显。何首乌水提组分剂量在 5.5~30.75 g·kg⁻¹,醇提组分在 8.5~24.5 g·kg⁻¹对肝组织产生明显损伤,且随着剂量增大,ALT,AST 升高显著,表明小鼠单次灌胃给予一定剂量的何首乌水提组分或醇提组分可造成急性肝损伤,并呈现一定的“量-时-毒”关系。

何首乌主要含有二苯乙烯苷类、蒽醌类、类磷脂类、鞣质和微量元素等多种化学成分,但迄今尚未明确引起不良反应的毒性成分。其中二苯乙烯苷类、蒽醌类及鞣质在何首乌成分中所占比例较大,成为毒性成分首要考虑对象。此外,何首乌中还含有丰富的磷脂成分,如卵磷脂、肌醇磷脂、乙醇胺磷脂、磷脂酸、心磷脂等,均与何首乌的补益作用有关^[11]。

二苯乙烯苷(2,3,5,4’-四羟基二苯乙烯-2-*O*- β -D-葡萄糖苷)是何首乌特有的生物活性成分,具有显著减轻超氧自由基氧化损伤的能力^[12-13],降血脂及抗动脉粥样硬化作用^[14-16],抑制肿瘤新生毛细血管网的生成^[17],提高记忆功能、抗衰老等作用^[18-19],是何首乌药材的专属性指标。2015 年版《中国药典》规定何首乌含二苯乙烯苷不得少于 1.0%。

何首乌中蒽醌类化合物主要包括大黄素、大黄

酸、大黄素甲醚、大黄酚及芦荟大黄素等。蒽醌类成分的药理活性和毒性已经进行了广泛深入的研究^[20],普遍具有泻下、抗菌、抗病毒、抗癌、保肝利胆等。服用过量可刺激胃肠,出现腹泻、腹痛、肠鸣、恶心、呕吐等证,重者可出现阵发性强直性痉挛、抽搐、躁动不安,甚至发生呼吸麻痹,严重者可因呼吸痉挛而死亡^[21]。张斌等^[22]初步研究大黄素可以致药物性肝损伤,其损伤可能与机体氧化应激有关。2015 年版《中国药典》规定何首乌中结合蒽醌作为何首乌的第 2 个指标性成分,结合蒽醌以大黄素和大黄素甲醚的总量计,不得少于 0.10%。何首乌中蒽醌类成分是否是何首乌中主要的毒性成分,毒性机制及体内毒性过程均有待于进一步研究。

何首乌中鞣质的含量最高可达 15.7%^[23],鞣质一直以来是作为何首乌有效成分提取过程中的残余物而未被重视,忽略了对何首乌功效和毒性作用的影响。随着鞣质药理作用的日益凸显,其毒理学研究也就开始受到重视。现代研究发现鞣质是中药导致隐性肝损伤的重要原因^[24]。因此也成为何首乌肝毒性成分研究不可忽略的一部分。

在前人化学成分研究的基础上,本课题组正在开展何首乌多成分(包括何首乌中单体成分、主要活性成分部位群)与药效、毒性间的相关性研究,明确何首乌药效与毒性物质基础,寻求建立何首乌的效-毒关联的质量控制体系。

2.2 炮制不规范导致不良反应 2015 年版《中国药典》中收录的三宝胶囊、通乐颗粒、脂脉康胶囊、产复康颗粒、心通口服液和天麻首乌片使用的是生何首乌,平肝舒络丸、养血荣筋丸使用的是黑豆酒炙何首乌,其余均使用制何首乌。见表 1。

表 1 何首乌制剂中饮片入药情况

Table 1 Herbal pieces in Polygoni Multiflori Radix preparations

饮片规格	药品名
何首乌(生)	三宝胶囊、通乐颗粒、脂脉康胶囊、产复康颗粒、心通口服液、天麻首乌片
制何首乌	乙肝宁颗粒、乙肝养阴活血颗粒、七宝美髯颗粒、儿康宁糖浆、心脑血管胶囊、生血宝颗粒、白蚀丸、乐儿康糖浆、安神补脑液、安神胶囊、利脑心胶囊、软脉灵口服液、活力苏口服液、益气养血口服液、醒脑再造胶囊、人参首乌胶囊、更年安片、降脂灵片、参乌健脑胶囊、通脉养心口服液、再造丸、再造生血片、血脂宁丸、血脂灵片、龟鹿补肾丸、保心片、养血生发胶囊、首乌丸、益血生胶囊、益脑宁片、通脉养心丸、斑秃丸
何首乌(黑豆酒炙)	平肝舒络丸、养血荣筋丸

何首乌炮制后毒性降低^[25],但养血生发胶囊、安神补脑液、润燥止痒胶囊、七宝美发丸等制剂均使用制何首乌,但临床上仍有肝损伤报道^[26],提示炮制不规范可能造成何首乌毒性增加,或者是目前仅以二苯乙烯苷和游离蒽醌等成分为控制指标的炮制

工艺可能存在不合理性。

炮制不规范可能造成何首乌毒性增加。《本草汇言》中记载:“(何首乌)制非九次,勿寝其毒。非黑豆,勿杀其势”。而炮制不得法,接触铁器可增加何首乌的毒性,“(何首乌)一近铁器,其毒愈

酷”^[27]。《医学入门》：“何首乌忌铁器，用竹刀铜刀切之，犯铁必患三消^[28]。”现代研究表明，何首乌炮制前后的血药含量图谱有显著不同^[29]，致大鼠肝物质代谢途径的作用机制有所不同^[30]，炮制可以降低何首乌的肝毒性^[31]，血清综合胆红素（DBIL），总胆红素（TBIL）含量可早期反映出何首乌引起的肝损伤^[32]。炮制过程中何首乌内部成分处于动态变化，经炮制后结合蒽醌被水解成游离蒽醌毒，泻下作用降低^[33]；何首乌生品中二苯乙烯苷含量显著高于制何首乌，随着炮制时间的延长，其含量呈下降趋势^[34]；何首乌在炮制过程中单糖和双糖含量不断变化^[35]；鞣质含量随炮制时间延长而逐渐下降^[36]；随蒸制时间、蒸制温度的增加；制何首乌中磷脂减少^[37]。

炮制参数会直接影响何首乌成分的组成及含量。炮制工艺不同何首乌中二苯乙烯苷类的含量各异^[38]。2015 年版《中国药典》规定的何首乌法定炮制方法：取何首乌片或块，照炖法（附录Ⅱ D）用黑豆汁拌匀，置非铁质的适宜容器内，炖至汁液吸尽；或照蒸法（附录Ⅱ D），清蒸或用黑豆汁拌匀后蒸，蒸至内外均呈棕褐色，或晒至半干，切片，干燥。对炮制时间、温度等工艺参数均未做出明确规定。只要严格控制和规范何首乌炮制过程，才能保证制品质量稳定性，保障临床药效，减少不良反应^[39]。

在目前何首乌药效成分和毒性成分不明确的情况下，采用生物效价和毒价作为控制指标是既能保证何首乌功效又控制其毒性的唯一方法。本课题组以传统的成分指标结合药效和毒性指标优选出何首乌的最佳炮制工艺参数，有利于提高药效降低毒副作用，保证临床用药有效性和安全性。

2.3 用药剂量过大、用药周期过长导致不良反应发生 一般来说，药物毒性反应与剂量呈正比关系，与用药周期呈正比关系。长期以来人们对何首乌毒副作用了解很少，甚至错误地认为没有毒副作用。宋海波等^[40]对历代收载何首乌的本草文献进行检索，共检得 42 种，其中 19 部未提及何首乌的毒性，20 部认为何首乌无毒，仅《神农本草经读》，《本草汇言》，《冷庐医话》中记载了何首乌的毒性。在《神农本草经读》^[41]中，陈修园解释了历代医家忽视何首乌毒性的原因。“涩滞如首乌，何以能滋？苦劣如首乌，何以能补？今之医辈竟奉为补药上品者，盖惑于李时珍《本草纲目》不寒不燥，功居地黄之上之说也。余二十年来，目击受害者比比。以医为苍生之司命，不敢避好辨之名也”。

人们长期以来偏重何首乌的补益作用，忽视其毒性，造成临床使用过程中用药剂量过大、用药周期过长。李浩等^[42]对大鼠连续灌胃不同剂量的何首乌水提物，发现大鼠肝脏 CYP2E1，CYP1A2 酶活性和 mRNA 的表达均受到明显抑制。李晓宇等^[43]研究含何首乌制剂养血生发胶囊致小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系，发现小鼠灌胃较高剂量养血生发胶囊后，血清 ALT，AST 活力在 2 h 达到高峰，持续时间约达 8 h；给药后 12 h 肝脏指数升至最高，药后 48 h 可恢复至正常值。养血生发胶囊剂量在 2.50 ~ 12.00 g·kg⁻¹对肝组织产生明显损伤，且随着剂量增大，ALT，AST，创伤性脑损伤（TBI）升高显著。结果表明小鼠单次灌胃给予一定剂量的养血生发胶囊可造成急性肝损伤，并呈现一定的“量-时-毒”关系。虽然不良反应的发生可能是由于个体差异^[44]，但超剂量用药以及用药周期过长是何首乌制剂肝损害发生的重要危险因素^[45]。

2.4 复方配伍对不良反应的影响 何首乌在古方中多与温补、酸敛、滋润等药配伍使用，与补益肝肾药配伍的应用最多^[46]，治疗血瘀、中风、目病、须发不荣以及妇产科诸证^[47]。高璐等^[48]研究发现何首乌有效成分二苯乙烯苷与淫羊藿、补骨脂、女贞子的有效成分淫羊藿苷、补骨脂素、齐墩果酸配伍能促进骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞，其机制可能与上调 Bmp2，Smad1，Smad4 mRNA 表达量及 Bmp2 的活性及含量有关，证实何首乌配伍使用的合理性。

目前，复方配伍对于何首乌不良反应有何影响、不同配伍是否会造成何首乌不良反应降低或增加尚未取得一致性的意见，需要进行深入的研究探讨。一方面，吴荣才等^[49]取二至丸加味组成代表方剂，比较了不同复方配伍对何首乌中蒽醌类成分的溶出率，结果显示全方剂中的溶出率与单味制何首乌的溶出率基本一致。林飞等^[50]通过灌服大鼠何首乌、制何首乌以及分别配伍不同剂量茯苓浸膏，发现茯苓配伍首乌其解毒作用统计学意义不显著，茯苓配伍何首乌对何首乌致肝损伤没有显著的解毒作用。另一方面，李娅琳等^[51]通过研究陕产野生何首乌配伍茯苓对大鼠肾脏以及股骨的影响，发现何首乌、制何首乌配茯苓可能具有改善肾脏功能，增强股骨的抗骨折和压碎的作用。庞晶瑶等^[52]采用高内涵分析技术，检测何首乌与不同浓度的茯苓、甘草、三七配伍对肝窦内皮细胞都有显著的减毒作用，且呈剂量依赖性。何首乌配伍茯苓减毒的效果较好，甘草次之，三七稍差。卢崑等^[53]研究发现何首乌与不同

剂量黑豆配伍,对肝内胆汁淤积型药物性肝损伤(主要影响胆红素、碱性磷酸酶等的代谢或排泄)有一定的减轻作用。

2.5 现代制备工艺可造成何首乌制剂产生不良反应

2.5.1 现代提取工艺可造成不良反应 传统用药是水煎煮,提取物中包含了大量的蛋白质、氨基酸、多糖等成分,而现代中药制剂在提取过程中,一般采用乙醇为溶媒进行提取。而采用水煎煮和乙醇提取

表 2 何首乌制剂制备工艺表
Table 2 Process of Polygoni Multiflori Radix preparations

制备工艺	药品名称
水煎煮	三宝胶囊、通乐颗粒、脂脉康胶囊、产复康颗粒、心通口服液、乙肝宁颗粒、乙肝养阴活血颗粒、七宝美髯颗粒、儿康宁糖浆、心脑康胶囊、生血宝颗粒、白蚀丸、乐儿康糖浆、安神补脑液、安神胶囊、利脑心胶囊、软脉灵口服液、活力苏口服液、益气养血口服液、醒脑再造胶囊
乙醇提取	正心降脂片、降脂灵片、参乌健脑胶囊
乙醇渗漉	人参首乌胶囊、更年安片、通脉养心口服液
粉碎	天麻首乌片、再造丸、再造生血片、血脂宁丸、血脂灵片、龟鹿补肾丸、保心片、养血生发胶囊、首乌丸、益血生胶囊、益脑宁片、通脉养心丸、斑秃丸、平肝舒络丸、养血荣筋丸

LIANG 等^[54]比较了生首乌醇提物、水提物,制首乌醇提物、水提物对大鼠产生的肝毒性的差异,发现肝毒性可能主要集中的醇提物中。吕旻等^[55]以 CCK-8 法检测人肝细胞(L02 细胞)抑制率为评价指标,发现 50% 乙醇提取物毒性最强。Lva 等^[56]发现乙醇提取物比水提物肝毒性更强,乙醇提取物中大黄素 8-*O*-*D*-吡喃葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-*D*-吡喃葡萄糖苷,大黄素和大黄素甲醚含量显著高于水提取物,而以上成分有可能是何首乌的肝毒性成分。黄小梅等^[57]采用超声波辅助法提取何首乌中蒽醌类物质,通过正交试验确定最佳提取工艺条件,忽视了蒽醌类物质可能是何首乌的毒性成分^[58],因此,采用新的提取工艺代替传统水提工艺可能会造成何首乌制剂不良反应发生。何首乌配方颗粒^[59]以含二苯乙烯苷类化合物、蒽醌类化合物及聚合原花青素 3 类有效成分作为指标,在临床使用过程中可能产生的不良反应,需要引起足够的重视。

2.5.2 现代制剂工艺可造成不良反应 现代制剂工艺,比如生物吸附、大孔树脂柱、膜分离等,有效提高了有效成分的利用率,必然也会提高毒性成分的利用率;同时淀粉、糖类等大分子成分,虽然活性一般较小,但普遍具有缓和药性的作用,在制剂中往往具有解毒作用,由于相对分子质量较大而被除去,这些成分被除去可能导致不良反应增加。

陈伶俐等^[60]从浸泡法、渗漉法、回流法 3 种方法中选择最佳提取工艺,并进行提取工艺正交优

的化学成分是不一样。与前者相比,乙醇提取能将脂肪酸类成分提取出来,活性成分谱发生了较大变化,因此可能造成药物的不良反应增加。

2015 年版《中国药典》收录的何首乌成方制剂的制备工艺包括水煎煮、乙醇提取或渗漉和粉碎后直接入药三种方法,见表 2。其中人参首乌胶囊、保心片、通脉养心口服液等采用渗漉工艺,虽然渗漉工艺有利于提取遇热不稳定的有效成分,但也会改变了原来处方的化学成分组成,可能导致发生不良反应。

化。从活性炭吸附法、冷冻法、微孔膜法 3 种方法中选择除浊工艺,并进行除浊工艺正交实验,优化得到何首乌保健酒制备工艺方案。韦晓华^[61]采用大孔吸附树脂富集何首乌中二苯乙烯苷类成分作为缓释微囊的囊芯。这相当于增加单位制剂内目标成分的含量,增加了药物的临床用药剂量,在何首乌药效毒性成分不明确的情况下,可能会增加不良反应发生率。

3 讨论

明确何首乌引起肝损伤的相关物质基础和毒性反应发生机制是制定何首乌制剂不良反应的风险控制措施的前提条件。近年来,何首乌毒性反应物质基础及毒性机制尽管取得了一些成果,但尚不足以支撑从效毒两个方面重新制定新的质量控制标准。2015 年版《中国药典》中以二苯乙烯苷和结合蒽醌的含量作为生何首乌的质量标准,以二苯乙烯苷和游离蒽醌的含量作为制何首乌的质量标准。只有明确何首乌引起肝损伤的相关物质基础和毒性反应发生机制,增加对毒性成分的限量控制,才能有助于指导临床用药,针对性的制定何首乌制剂不良反应的风险控制措施,在充分发挥疗效的同时有效消除安全隐患。同时也应注意到何首乌成方制剂大多数是由多味中药组成,需要搞清楚发生不良反应是由于何首乌本身毒性,还是处方中其他组成中药等原因造成的,以免得出错误的结论。

建立何首乌不良反应评价标准,包括不良反应早期诊断参数和评价指标,有利于早期发现和停用

致病药物,阻断急性药物性肝损伤的进一步发展。由于目前缺乏针对何首乌肝脏不良反应的系统性研究,没有针对何首乌肝脏不良反应的早期诊断参数和不良反应评价指标,制约了对何首乌制剂安全性进行科学监管。在用药过程中,患者出现肝损伤症状或肝脏血清生化检测异常时继续用药,导致急性重症药物性肝损伤。若能早期发现并停用含何首乌制剂,可以阻断急性药物性肝损伤的进一步发展,可以将发生急性药物性肝损伤的危险性降到最低。随着何首乌制剂引起的不良反应报道逐渐增多,制定何首乌肝毒性早期诊断参数和评价指标已迫在眉睫。

优先选择《中国药典》收载品种为研究对象,开展何首乌制剂现代制剂工艺的合理性研究并进行何首乌制剂上市后再评价。很多包含何首乌的经典名方被开发为中成药,传统汤剂成为胶囊剂、颗粒剂等易于服用的口服剂型,制剂工艺的不同,改变了生产工艺和传统剂型,导致药物所含成分变化,其疗效和安全性可能也有所改变。《中国药典》代表的是我国用药、制药以及监管的水平。因此,结合现代应用的实际,有必要加强对于含何首乌中成药的安全性、有效性的认识。针对收载的 47 个何首乌制剂品种,开展上市后的临床研究,建立相关安全性信息沟通与反馈机制、起草合理使用指南。

[参考文献]

[1] 龚彦胜,张亚囡,黄伟,等. 与功效、毒性相关的何首乌化学成分研究进展[J]. 中国药物警戒,2012,9(8):472-475.

[2] 顾惠,吕圭源,陈素红. 何首乌“补肝肾,益精血,强筋骨”功效相关的药理研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2008,10(2):58-62.

[3] 张力,杨晓晖,邓媛媛. 何首乌及其制剂国外安全性信息的评价与思考[J]. 中国中药杂志,2009,34(18):2414-2418.

[4] 张书英,郭蓉,王玉慧,等. 养血生发胶囊致严重肝损害 1 例[J]. 药物流行病学杂志,2016,25(1):61-62.

[5] 童瑞敏. 何首乌及其制剂致药物性肝损伤 20 例分析[J]. 山东中医杂志,2015,34(12):928-929.

[6] 黄林军,钱雪琴,沈中良. 何首乌及其制剂致肝损伤 19 例临床分析[J]. 浙江中西医结合杂志,2015,25(4):407-408.

[7] 朱云,刘树红,王伽伯,等. 何首乌及其制剂导致药物性肝损伤的临床分析[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(12):1442-1446.

[8] 潘力. 中成药致肝损害 194 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(18):1979-1981.

[9] 黄伟,张亚囡,孙蓉. 何首乌不同组分对小鼠急性毒

性试验比较研究[J]. 中国药物警戒,2010,7(12):705-707.

[10] 黄伟,张亚囡,孙蓉. 何首乌不同组分单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒,2011,8(4):193-197.

[11] 廖海民,胡正海. 何首乌的生物学及化学成分研究进展[J]. 中草药,2005,36(2):311-314.

[12] 许爱霞,张振明,葛斌,等. 何首乌多糖对氧自由基及抗氧化酶活性的作用研究[J]. 中国药师,2005,8(11):900-902.

[13] 胡存华,赵立波,王晓敏,等. 二苯乙烯苷增强正常血管内皮细胞抗氧化作用研究[J]. 医药导报,2007,26(2):138-139.

[14] 高瑄,胡英杰,符林春. 何首乌二苯乙烯苷的调节血脂的作用[J]. 中国中药杂志,2007,32(4):323-324.

[15] 王亭,龚千锋. 何首乌炮制后化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(2):220-226.

[16] 方微,张慧信,王绿娅,等. 何首乌总苷抗氧化与实验性小鼠主动脉粥样硬化病变的形成[J]. 中国中药杂志,2007,32(13):1320-1322.

[17] 徐杰,周文聪,张媛英. 何首乌活性成分-二苯乙烯苷的研究进展[J]. 泰山医学院学报,2008,29(1):78-80.

[18] 谢文杰,李林,魏海峰,等. 二苯乙烯苷对 D-半乳糖拟痴呆小鼠海马基因表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2005,19(1):24-26.

[19] 刘丽,李林,赵玲,等. 二苯乙烯苷对慢性脑缺血大鼠学习记忆的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2008,22(2):108-110.

[20] Lina L F, Lina H M, Miao Z G, et al. A novel method to analyze hepatotoxic components in *Polygonum multiflorum* using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. J Hazard Mat,2015,299(1):249-259.

[21] 贺银丽,高虹. 含蒽醌类中药的毒性研究及其进展[J]. 中国医药导报,2014,11(35):160-163.

[22] 张斌,丁慎华,钱雪梅,等. 大剂量大黄素致大鼠肝损伤及其机制的初步研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(35):18-21.

[23] 刘振丽,宋志前,张玲. 不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响[J]. 中国中药杂志,2005,30(5):339-342.

[24] 陈成伟. 药物与中毒性肝病[M]. 上海:上海科学技术出版社,2002: 65.

[25] 李卫先,张琦,王国仁,等. 何首乌不同炮制品对肝损害的研究[J]. 湖南中医杂志,2011,27(5):129-130.

[26] 练祥,柯婷婷,胡爱荣,等. 何首乌及其制剂致药物性肝损伤 52 例临床分析[J]. 中华中医药学刊,2013,

31(5):1133-1134.

[27] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 郑金生,点校. 北京:中医古籍出版社,2006: 260.

[28] 周庆华,杨德强,张蕾,等. 何首乌炮制过程中磷脂含量的测定[J]. 中医药学报,2011,39(5):69-70.

[29] 陈绍文,刘贞,喻小明. 何首乌生品及炮制品的大鼠血药指纹图谱比较研究[J]. 湖北中医药大学学报,2016,18(1):36-39.

[30] 王文静,李娅琳. 生何首乌、制何首乌对大鼠肝微粒体 CYP450 的影响[J]. 现代中医药,2014,34(2):76-79.

[31] 杨艳菁,兰才武,贺定翔,等. 不同加工方法对何首乌饮片质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(15):31-34.

[32] 涂灿,蒋冰倩,赵艳玲,等. 何首乌炮制前后对大鼠肝脏的损伤比较及敏感指标筛选[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):654-660.

[33] 张志国,吕泰省,姚庆强. 炮制对何首乌主要化学成分含量的影响[J]. 中药材,2006,29(10):1017-1019.

[34] 陈庆堂,卓丽红,徐文,等. 何首乌炮制过程中 5 种化学成分的含量变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):66-71.

[35] 刘振丽,巢志茂,李林福,等. HPLC-ELSD 测定何首乌炮制过程中单糖和双糖含量的变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(5):6-8.

[36] 刘振丽,宋志前,巢志茂,等. HPLC 测定何首乌中抗氧化有效成分没食子酸和儿茶素在炮制前后含量的变化[J]. 中成药,2009,31(9):1392-1394.

[37] 赵声兰,赵荣华,解奉江,等. 炮制工艺对制何首乌饮片磷脂和总糖的影响研究[J]. 云南中医中药杂志,2005,26(5):34-37.

[38] 卢吉燕,龙明. 不同炮制工艺对何首乌有效成分含量的影响[J]. 河南中医,2015,35(12):3190-3192.

[39] 孙彦敏,赵睿,徐凌川. 何首乌药材毒性分析[J]. 山东中医杂志,2015,34(4):292-293.

[40] 宋海波,杜晓曦,郭晓昕,等. 基于中医药古籍的何首乌安全性及风险因素分析[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):985-988.

[41] 陈修园. 神农本草经读[M]. 北京:人民卫生出版社,1959:97.

[42] 李浩,杨红莉,李登科,等. 何首乌水提物对大鼠肝脏 CYP1A1,CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达抑制作用研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(7):1370-1375.

[43] 李晓宇,孙蓉,吕莉莉. 养血生发胶囊对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒,2011,8(4):204-207.

[44] HE Y R, SONG M Z, WANG W G, et al. Chronic toxicity of both raw and processed Polygoni Multiflori Radix on rats [J]. J Chin Pharm Sci, 2016, 25(1):47-55.

[45] 张力,杨晓晖,孙震晓,等. 何首乌临床不良事件回顾性研究及风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志,2009,34(13):1724-1729.

[46] 杨丽娟. 从古方配伍探何首乌在乌发、生发中的应用[J]. 河南中医,2008,28(9):87-88.

[47] 刘燕,秦玉龙. 黄元御运用何首乌的经验[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(5):836-838.

[48] 高璐,郑洪新,陈谊敬,等. 淫羊藿苷、补骨脂素、齐墩果酸、二苯乙烯苷正交配伍调控 Bmp2、Smad1/4 诱导 BMSCs 成骨分化的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(5):1094-1112.

[49] 吴荣才,张成栓,孙受春,等. 制何首乌在复方汤剂中配伍变化对游离蒽醌溶出率的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1996,2(6):43-45.

[50] 林飞,胡锡琴,谢人明. 何首乌配伍茯苓解毒机理的研究[J]. 中药药理与临床,2010,26(5):79-80.

[51] 李娅琳,胡锡琴,林飞. 何首乌配伍茯苓对大鼠肾脏和股骨的影响[J]. 时珍国医国药,2009,20(10):2448-2449.

[52] 庞晶瑶,李雨萌,柏兆方,等. 基于高内涵分析的何首乌对肝窦内皮细胞损伤的配伍减毒研究[J]. 中国现代中药,2015,17(4):331-334.

[53] 卢崑,孙晓惠,陈庆堂,等. 何首乌配伍黑豆对大鼠肝脏的影响[J]. 时珍国医国药,2013,24(3):538-540.

[54] LIANG Z T, CHEN H B, YU Z L, et al. Comparison of raw and processed Radix Polygoni Multiflori (Heshouwu) by high performance liquid chromatography and mass spectrometry[J]. Chin Med, 2010, 5(29):29.

[55] 吕旻,王伽伯,嵇扬,等. 提取溶剂对何首乌肝细胞毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):268-272.

[56] Lva G P, Menga L Z, Hana D Q, et al. Effect of sample preparation on components and liver toxicity of Polygonum multiflorum [J]. J Pharm Bio Anal, 2015, 109:105-111.

[57] 黄小梅,邓祥,吴狄. 何首乌中蒽醌类物质的超声波提取工艺优化[J]. 化学研究,2015,26(2):166-169.

[58] 左启敏,冯艳果,吴婷婷,等. 何首乌中大黄素的研究进展[J]. 山东化工,2015,44(5):54-58.

[59] 胥爱丽,董玉娟,江洁怡,等. 何首乌配方颗粒的 UPLC 指纹图谱及化学成分归属[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(2):47-50.

[60] 陈泠伶,李荣,李维,等. 何首乌保健酒制备工艺[J]. 食品工艺,2016,37(2):99-104.

[61] 韦晓华. 何首乌中二苯乙烯苷的分离纯化及缓释微囊的制备[D]. 成都:西南交通大学,2010.

[责任编辑 邹晓翠]