

本文引用:杨磊,刘梦娇,吴萍,戴冰,张志国.基于肝毒性探讨何首乌临床合理应用[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):280-283.

基于肝毒性探讨何首乌临床合理应用

杨磊¹,刘梦娇²,吴萍³,戴冰¹,张志国^{1*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,全国名老中医药专家张志国传承工作室,湖南长沙410007;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208;3.常德市第一人民医院,湖南常德415700)

[摘要] **目的** 促进临床合理使用何首乌,降低肝毒性不良反应发生率。**方法** 通过查阅文献及相关实验数据分析,探索何首乌肝毒性发生的潜在因素,并针对因素提出临床合理使用建议和用药监护。**结果** 何首乌肝毒性的发生与炮制方法、炮制程度、化学成分、特异体质等因素有关,临床使用时应注重药品质量,辨证用药,对易感人群加强监护。**结论** 合理使用何首乌,可降低肝毒性不良反应发生率。

[关键词] 何首乌;肝毒性;合理用药

[中图分类号]R285 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.012

Reasonable Clinical Application of Polygoni Multiflori Radix Based on Hepatotoxicity

YANG Lei¹, LIU Mengjiao², WU Ping³, DAI Bing¹, ZHANG Zhiguo^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Chinese Medicine Experts Zhang Zhiguo Heritage Studio, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First People's Hospital of Changde, Changde, Hunan 415700, China)

[Abstract] **Objective** To promote rational use of Polygoni Multiflori Radix (Heshouwu) in clinic, to reduce the incidence rate of adverse effects of hepatotoxicity. **Methods** The potential factors of hepatotoxicity in polygonum multiflorum thub through consulting document and analysing related experimental data were explored, and then the reasonable clinical use suggestion and the medication guardianship according to the factors were put forward. **Results** The occurrence of hepatotoxicity of Polygoni Multiflori Radix were related to these factors, such as processing method, processing degree, chemical constituents, idiosyncrasy. The quality of drugs, dialectical medication and intensive care for susceptible people should be paid more attention. **Conclusion** Rational use of Polygoni Multiflori Radix could reduce the incidence rate of hepatotoxicity adverse reactions.

[Keywords] Polygoni Multiflori Radix; hepatotoxicity; rational drug use

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* (Thunb.)Harald 的块根,生品能解毒消痈、截疟、润肠通便;炮制品能补肝肾、益精血、乌须发^[1],为中医

临床常用药物。自1996年香港报道1例由首乌片导致的肝损害病例以来,国内外陆续出现了大量关于何首乌导致肝损害的报道,国家不良反应中心收

[收稿日期]2017-11-21

[基金项目]湖南省自然科学基金(2017JJ3247);湖南省发改委基金([2016]518)。

[作者简介]杨磊,女,博士,副主任药师,主要从事中药炮制与中药有效物质基础研究。

[通讯作者]* 张志国,男,主任药师,E-mail:34998306@qq.com。

到的有关何首乌及其制剂的不良反应报告(以肝损害为主)超过1万份^[2]。加拿大、英国、澳大利亚、中国等国药品监管部门相继出台了何首乌及含何首乌的制剂进行监管甚至限用的政策,何首乌肝毒性问题已经引起国内外研究学者及药监部门的高度关注。本文从加工炮制、化学成分、特异体质等多方面探讨何首乌肝毒性形成原因,并提出临床合理使用建议和用药监护,为临床安全有效的使用何首乌提供参考。

1 何首乌肝毒性不良反应概况

何首乌在我国应用历史悠久,古籍文献少有毒性记载,对历代收载何首乌的本草进行检索,共检索到《开宝本草》、《本草图经》等42部,42部本草文献中,19部未提及何首乌毒性,20部认为无毒,3部记载了何首乌毒性^[3],表明古人在应用何首乌时极少出现不良反应。但近年来由何首乌引起的肝毒性不良反应报道增多,通过查阅中国期刊全文数据库药物致肝损伤的文献报道,筛选出26种194例中成药致肝损伤的文献报道,其中涉及何首乌致肝损伤有100例,占51.6%^[4]。通过何首乌肝损伤不良反应分析,发现何首乌引发肝损伤几率与发病人群的性别、年龄无明显相关,肝损伤发生的临床症状主要为黄疸和肝功能异常,停药后可逆,服用含有何首乌的中成药、何首乌饮片生品或炮制品无论常规剂量和超剂量均可引起肝损伤,多数案例用药时间不超过60d即发生肝损伤症状,也有仅用药一次即发生肝损伤,用药1个月内发生肝损伤的占84.9%,其中15d内发生肝损伤的占61.6%^[5]。

2 何首乌肝毒性不良反应产生原因

2.1 何首乌炮制方法对肝毒性影响

何首乌及其炮制方法最早见于东汉《华氏中藏

经》,此后,历代医籍逐步丰富,大体分为三个阶段:宋以前以净制、煮、蒸等较为简易方法炮制何首乌。宋代开始提出九蒸九曝何首乌经典炮制方法。到明清时期,九蒸九曝成为何首乌炮制的主流方法^[6]。其中《本草汇言》记载:“(何首乌)生用气寒,性敛有毒。制熟气温,无毒^[7]。”这表明古人已经认识到通过炮制可改变何首乌性质,降低毒性。另则,明代《雷公炮制药性解》:“何首乌大能补益,全在蒸晒如法^[8]。”也提示古人认为何首乌生熟异治,性质的改变全在如法炮制。相较于繁琐的传统炮制方法而言,何首乌的现代炮制方法略显简单,2015版《中华人民共和国药典》记载何首乌炮制方法为炖法或蒸法,且蒸晒仅一次。随着何首乌肝毒性报道频频出现,越来越多的学者展开对何首乌的炮制方法的研究,探讨何首乌炮制减毒的影响因素与关键问题。研究表明,何首乌炮制品的毒性随着炮制时间的增加而显著降低,其中用黑豆汁蒸的毒性要明显低于清蒸,提示不同的炮制方法和炮制程度对何首乌肝毒性有显著的影响^[9]。有研究表明古法的九蒸九晒方法可以将何首乌的有害成分降低到最低^[9]。基于以上文献调查,本课题组将“九蒸九晒”与“药典”两种炮制方法及炮制过程中的主要化学成分进行对比研究,发现“药典”方法炮制的何首乌各化学成分含量仅相当于“九蒸九晒”方法的“五蒸五晒”(见表1),由此推测何首乌炮制方法的简化可能是其临床毒副反应发生的重大因素之一。

2.2 何首乌中化学成分与肝毒性关系

何首乌含有多种化学成分,包括二苯乙烯苷、白藜芦醇、云杉新苷类、蒽醌类(主要为大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素甲酸、芦荟大黄素及大黄酚醌等)、鞣质类(主要含没食子酸、儿茶素等)、原花青素、脂类及多种微量元素等^[10]。有研究认为何首乌蒽醌类、二苯乙烯苷、鞣质等成分可能与其肝损害作用相

表1 何首乌两种炮制方法及过程中主要成分含量测定结果

(n=3)

成分/mg·g ⁻¹	组分										
	生何首乌	一蒸一晒品	二蒸二晒品	三蒸二晒品	四蒸四晒品	五蒸五晒品	六蒸六晒品	七蒸七晒品	八蒸八晒品	九蒸九晒品	药典法制何首乌
没食子酸	1.012	1.952	2.293	2.364	2.343	2.350	2.347	2.329	2.344	2.408	2.327
二苯乙烯苷	17.421	7.685	5.569	3.782	2.537	2.064	1.826	1.439	1.159	0.976	1.961
大黄素	2.079	2.106	2.918	2.267	2.359	2.460	2.854	3.067	3.179	3.346	2.539
大黄素甲醚	0.618	0.684	0.709	0.719	0.721	0.734	0.795	0.859	0.899	0.955	0.743

关。Lin等^[11]经化合物与细胞毒性实验相关性分析共找出10个化合物可能与何首乌的肝毒性相关,其中有7个化合物为蒽醌或蒽醌苷类化合物,此7个化合物中又有5个是大黄素及大黄素的衍生物。Tu等^[12]对大黄素肝毒性的研究中显示,高中低三个剂量的大黄素都可以引起炎症应激的肝损伤,该研究显示何首乌中蒽醌类成分可能是潜在的肝毒性物质基础。Lv等^[13]在给SD大鼠口服二苯乙烯苷后,发现大鼠具有一定的肝损伤病症。胡锡琴等^[14]的研究表明何首乌中鞣质对大鼠肝脏有一定损伤作用,并与二苯乙烯苷有协同作用,因此何首乌中多种化学成分被指明与肝细胞损伤有关。

2.3 特异性体质在何首乌肝损伤中的作用

何首乌肝损伤的问题早已引起国内外广泛关注,众多研究学者在物质基础和损伤机制方面进行了大量研究,其中解放军302医院肖小河研究员团队根据国家不良反应中心数据,以及302医院药物性肝损伤临床数据库的统计,发现何首乌肝损伤的总体发病率较低,可能存在高危人群,推测何首乌肝损伤可能类似于特异质肝损伤^[15]。并以内毒素制造特异质肝损伤动物模型,以何首乌为评价药物,考察何首乌对大鼠肝脏的损伤作用,研究结果为对于普通正常大鼠单次灌胃给药超大剂量($75.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)的何首乌无明显肝损伤作用;而在内毒素致特异质肝损伤模型上,临床2倍等效剂量($1.08\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)的何首乌即可造成实验大鼠肝功能损伤,表明可能存在特异体质人群对何首乌肝毒性敏感^[15]。另外,也有一些临床案例研究表明何首乌肝损伤有显著的家族性特点^[16],推测可能因为患者体内遗传性肝脏代谢酶缺失,导致代谢异常,造成药物积蓄中毒反应,也有可能由于患者的免疫损伤,发生超敏反应而损伤肝细胞。

3 临床合理使用何首乌的建议和用药监护

临床使用何首乌有生首乌与制首乌之分,生首乌苦泄性平兼发散,功能解毒消痈、截疟、润肠,用于治疗疮痈肿痛、瘰疬、大便秘结等症,且有一定毒性,服之不慎易中毒。制首乌味甘而厚则入阴,增强滋阴补肾、养肝益血、乌须发、强筋骨的功能,同时消除

了生首乌滑肠致泄的作用和大大降低肝毒性,用于血虚萎黄,眩晕耳鸣,须发早白,腰膝酸软,久疟体虚,高血脂症的人群^[17]。如果误服生首乌或制首乌炮制不当,均会对胃肠产生刺激作用,出现腹泻、腹痛、肠鸣、恶心、呕吐等症状,严重的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;连续服用超过一定时间,则会发生可逆性的肝损害,症状主要为黄疸和肝功能指标异常。因此,临床在使用何首乌时要注意以下几点:(1)何首乌饮片或含何首乌制剂要在正规医院中医师的辨证下运用,不可自行盲目服用,更不可超范围使用。(2)用药前医师要详细询问清患者是否有肝病史、过敏史、家族史,对这三类情况的患者要慎重用药。(3)建议临床用药最好从小剂量开始,观察使用情况后再逐渐增加剂量,且服用一段时间后,要间断性停药,避免因药物积蓄引起不良反应。(4)对于需长时间服用何首乌及其制剂的患者,要做好肝功能监测工作,及时关注自身变化,一旦出现尿黄、厌油、乏力、纳差等情况及时停药就医。(5)必须在正规医院或凭处方在大型连锁药店购买何首乌及其制剂,方能保证药品质量。(6)忌铁器,忌与附子、乌头、葱、姜、蒜、桂等辛燥药物同用。(7)大便溏泄及湿痰较重者不宜使用。

4 讨论

何首乌是一味临床价值非常高的中药,近年来关于何首乌及其制剂致肝损伤的不良反报道频频出现,导致人们严重低估何首乌价值,其实古人早在明宋时期就已阐明了观点,《雷公炮制药性解》曰:“何首乌大能补益,全在蒸晒如法”,导致何首乌肝毒性的产生,很大程度上可能是因为炮制不当所致。现行药典的何首乌质量标准中对指标成分(二苯乙烯苷、游离蒽醌、结合蒽醌)的含量只设下限,没有上限,同时该3个成分均与肝细胞毒性相关^[18],存在较大的毒效差别,因此,建议《中华人民共和国药典》和炮制规范对何首乌质量标准中的毒性指标成分设定限量范围,中药饮片生产企业严格按照该范围制定炮制工艺,将很大程度上确保何首乌药品质量。只有在药品质量可控的前提下,加强临床合理用药和药学监护工作,才能有效的降低不良反应发生率。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].四部.北京:中国医药科技出版社,2015:175-176.
- [2] 王晓仙,鄢友娥.何首乌致肝损害相关文献回顾性分析及其预防措施初探[J].中国民族民间医药,2016,25(20):117-119.
- [3] 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(1):985-987.
- [4] 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.
- [5] 陈盛君.何首乌肝损伤不良反应信息分析及其毒性机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(7):573-577.
- [6] 顾衢,张毅.何首乌炮制方法古今研究[J].中医临床研究,2015,7(34):24-26.
- [7] 倪朱谟.本草汇言[M].郑金生点校.北京:中国古籍出版社,2006:260.
- [8] 李中梓.雷公炮制药性解[M].金芷君校注.北京:中国中医药出版社,1998:30.
- [9] 吕畅.基于肝细胞毒价检测的何首乌质量控制方法研究[D].北京:北京化工大学,2013.
- [10] LIN L, NI B, LIN H, et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015(159):158-183.
- [11] LIN L, LIN H, ZHANG M, et al. A novel method to analyze hepatotoxic components in *Polygonum multiflorum* using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015(299):249-259.
- [12] TU C, GAO D, LI X, et al. Inflammatory stress potentiates e-modin-induced liver injury in rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015,6(233):102-109.
- [13] LV G, LOU Z, CHEN S, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside from traditional Chinese medicine *Polygonum multiflorum* following oral administration to rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011,137(1):449-456.
- [14] 胡锡琴,李娅琳,王劲松.何首乌中二苯乙烯苷对大鼠肝酶及蛋白的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(5):988-990.
- [15] 李春雨,李晓菲,涂灿,等.基于内毒素模型的何首乌特异质肝损伤评价[J].药学报,2015,50(1):28-33.
- [16] 吴嘉瑞,马利彪,董玲,等.何首乌不良反应与安全性探讨[J].中医中药,2012,10(22):270-271.
- [17] 陈仁寿.新编临床中药学[M].北京:科学出版社,2011:424-425.
- [18] 宋婧,马致洁,王伽伯,等.何首乌及其主要成分对正常人 LO2 肝细胞损伤作用的研究[J].北京中医药,2016,35(7):694-697.

(本文编辑 李杰)