

# 艾叶的毒性探讨及其研究进展

梅全喜\*,高玉桥,董鹏鹏(广州中医药大学附属中山医院药学部,广东 中山 528401)

中图分类号 R961.1;R994.13 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2289-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.38

**摘要** 目的:对艾叶毒性进行系统的分析探讨,为临床应用提供参考。方法:通过对中国知网、万方、维普等数据库1970—2015年以“艾叶”“蕪艾”“中毒”“毒性”等为关键词的文献检索,并通过人工检索古今的本草书籍和中药专著及1953年版至2015年版《中国药典》中的有关记载,对艾叶毒性进行总结、归纳和分析。结果与结论:共检索到艾叶中毒的临床文献2篇,艾叶毒性研究文献16篇。虽然古今对艾叶的毒性认识和研究结论不一致,但在临床应用时仍要引起重视。考察艾叶毒性时不能单纯采用现代的研究方法,不能孤立地“就毒性论毒性”,而应综合考虑中医药临床用药的炮制、配伍等特点和中医药食疗的配制方法及应用特色,将其放在功效(适应证)和中医的“证候”中间进行综合评价和科学认知,得出的结论才能为临床用药提供准确的参考。

**关键词** 艾叶;毒性;探讨

艾叶,为菊科植物艾(*Atemisia argyi* Levl. et Vant.)的干燥叶,产于全国各地<sup>[1]</sup>。艾叶是我国劳动人民认识和使用较早的植物。《诗经》载:“彼采艾兮,一日不见,如三岁兮”,至战国时期艾已经成为较为常用的药物,药用历史3 000余年<sup>[2]</sup>。对于艾叶的毒性,古代本草有不同的认识,现代临床不良反应报道艾叶使用不当可致中毒甚至引起黄疸性肝炎乃至死亡。有研究证明,艾叶挥发油是艾叶的主要有效成分,但同时也是其主要毒性成分<sup>[3]</sup>。目前,国内对艾叶的毒性研究除了涉及急性毒性和长期毒性外,还有对其遗传毒性、肝肾毒性、“量-时-毒”关系等的研究。本文通过对中国知网、万方、维普等数据库1970—2015年以“艾叶”“蕪艾”“中毒”“毒性”等为关键词的文献检索,并通过人工检索古今的本草书籍和中药专著及1953年版至2015年版《中国药典》中的有关记载,对艾叶毒性进行总结、归纳和分析。结果,共检索到艾叶中毒的临床文献2篇,艾叶毒性研究文献16篇。现就艾叶古今本草记载的毒性问题及近年开展的艾叶毒性的实验研究进展进行综述,并提出自己的认识,以期为其临床应用提供参考。

## 1 古今对艾叶毒性的认识

对于艾叶的有毒与无毒,古代已有争议,纵观历代本草书籍记载多认为其无毒。最早记载艾叶的本草专著《名医别录》将艾叶列为中品,载其“味苦,微温,无毒”<sup>[4]</sup>;其后,唐代的《新修本草》《食疗本草》,宋代的《证类本草》,元代的《食物本草》,明代的《本草纲目》《本草蒙荃》《本草品汇精要》《本草乘雅半偈》,清代的《本草易读》《本草择要纲目》,均明确载其“无毒”<sup>[1]</sup>。另有一些本草著作,如《本草备要》《本草从新》《本草述钩元》等均未注明艾叶的毒性,此种情况一般认为艾叶是无毒的。可见,古代基本上认为艾叶是“无毒”的。

但古代也有认为艾叶是有一定毒性的记载,如宋《本草图经》载:“(艾叶)然亦有有毒,其毒发则热气上冲,狂躁不能禁,至攻眼有疮出血者,诚不可妄服也”<sup>[5]</sup>。

对此,李时珍进行了驳斥,他指出:“苏颂言其有毒……见其热气上冲,遂谓其……有毒,误也。盖不知……热因久服致火上冲之故尔。夫药以治病,中病则止。若素有虚寒痼冷、妇人湿郁滞漏之人,以艾和归、附诸药治共病,夫何不可?而乃妄意求嗣,服艾不辍,助以辛热,药性久偏,致使火躁,是谁之咎欤,于艾何尤?”<sup>[6]</sup>李时珍所述,不无道理,一个具有偏性的药

物,使用得当,不仅对人体无害,而且还会发挥很好的治疗作用;但若使用不当或长期过量使用,亦会对人体产生毒害作用。所有具有偏性的治疗药物均具有这一特性。因此,对于一般药物(毒性特别大的例外)来说其有毒与无毒只是一个相对概念。

近现代对于艾叶的毒性记载也不一致。《中国医学大辞典》记载的与“艾”相关条目如艾、艾叶、艾实、艾绒及其艾叶制剂等达16条之多,该书记载:“(艾叶)生温,熟热,苦,无毒”<sup>[7]</sup>。现代出版的最为重要的几部中药专著对艾叶的毒性记载也不一致,《中药大辞典》载其“性味:苦辛,温”<sup>[8]</sup>,《中华本草》载“性味:味辛,苦,性温”<sup>[9]</sup>,该二书收载有毒药物一般都会在性味项下标明“有毒”“有小毒”等,没有标明的表示该药为无毒品种。《中药学》载艾叶为“苦辛,温,有小毒”<sup>[10]</sup>。地方性中草药志如《湖北中草药志》也记载艾叶“性味苦、辛,温”<sup>[11]</sup>。

《全国中草药汇编》载“(艾叶)性味:辛、苦,温,有小毒”,并在“备注”栏收载了艾叶中毒的例子<sup>[12]</sup>。《中华本草》虽然把艾叶列入无毒中药类,但在“艾叶”项下“毒性”栏对其毒性有“口服干艾叶3~5 g可增进食欲,但大剂量可引起胃肠道急性炎症,产生恶心、呕吐,若大量吸收后可引起中枢神经系统过度兴奋,出现谵妄、惊厥及肝损害等。由于神经反射性的变化,以及血管壁本身受损,可招致子宫充血、出血,妊娠时甚至流产”记载。可见,近现代对艾叶毒性的记载也是较混乱的。

为什么会这样呢?笔者查询了很多的资料,力求找出个中原因,最终在《毒药本草》中找到了答案。《毒药本草》收载了艾叶,但该书收载的“毒药”品种太多,达903种,如三七、延胡索、麻黄、鱼腥草等常用的无毒中药都作为有毒药物收载,在该书的“凡例”中有这样的记载:“对古代认为无毒、现代有中毒报道、经过毒性试验证实确有有毒性者,皆予以收录,以提请注意或更进一步研究,如人参、何首乌、大黄、肉豆蔻、艾叶等”,在艾叶项下“按语”栏目中作者有这样的描述:“艾叶,古人未言其有毒,近人发现使用不当可致中毒甚至引起黄疸性肝炎乃至死亡,可见其有一定毒性,可归入有毒范畴”<sup>[13]</sup>。该书还收载了艾叶中毒致死的典型案例:“1例患者口服艾叶煎剂500 ml,服后30 min出现中毒症状,干渴、腹痛、恶心、呕吐,继而全身无力、头晕、耳鸣、谵妄、四肢痉挛,严重者致瘫痪,病情迁延则有肝脏肿大及黄疸,最后死亡”<sup>[13]</sup>。可见,近代关于艾叶毒性问题认识变化是与艾叶中毒致死事件有密切关系的。这一点从《中国药典》的记载变化中也可以看到。

\*教授,主任中药师,硕士生导师。研究方向:中药临床药学、中药研究与开发、药学史。电话:0760-89980306。E-mail:meiquanxi@163.com

1953年版《中国药典》没有记载艾叶<sup>[14]</sup>;1963年版《中国药典》分第一、二部,一部记载中医常用的中药材446种和中药成方制剂197种,其中就有艾叶,载其性味:“苦、辛,温”<sup>[15]</sup>;1977年版《中国药典》(一部)记载艾叶性味是“苦、辛,温,有小毒”<sup>[16]</sup>;之后,1985、2000、2005、2010、2015年版《中国药典》(一部)均载艾叶“有小毒”。1963年版《中国药典》(一部)是参考历代本草对艾叶性味的记载而载其无毒的,当时虽已有艾叶中毒致死的报道,但并未引起重视;至1977年版《中国药典》(一部)编写时才关注到艾叶中毒致死的案例报道,故将其列为“有小毒”药物范畴。

## 2 现代对艾叶的毒性研究

现代对于艾叶毒性的研究也有不少文章报道,山东省中医药研究院研究员孙蓉等承担的国家重点基础研究发展计划(973)中医基础理论专项资助项目对艾叶的毒性进行了系统研究<sup>[17]</sup>,比较艾叶不同组分(艾叶水提组分、挥发油、醇提组分和全组分)的小鼠急性毒性,采用经典的急性毒性实验方法进行艾叶不同组分对小鼠的急性毒性比较研究。结果表明,艾叶水提组分、挥发油半数致死浓度(LD<sub>50</sub>)分别为80.2 g/(kg·d)、1.67 ml/(kg·d);醇提组分最大耐受浓度(MTD)为75.6 g/(kg·d),全组分最大给药浓度(MLD)为24.0 g/(kg·d),分别相当于临床成人日剂量的588.0、186.7倍。主要的急性毒性症状为急动、恶心、抽搐、四肢麻痹、俯卧不动。艾叶不同组分对小鼠急性毒性强度为:挥发油>水提组分>醇提组分>全组分,但各组分毒性物质基础、体内毒性过程、毒性作用特点、毒性作用机制尚不完全明确。

龚彦胜等<sup>[18]</sup>观察连续给予艾叶不同组分导致大鼠慢性毒性的损伤表现、程度及可逆性。结果显示,连续21 d灌胃给予艾叶水提组分[按含生药量计算分别为3.3~16.5 g/(kg·d),相当于成人日剂量的25.7~128.4倍]和挥发油组分样品[0.015~0.15 ml/(kg·d),折算艾叶药材相当于1.88~18.75 g/(kg·d),相当于成人日剂量的14.6~145.9倍]均可导致大鼠体质量下降,饮食、饮水不佳,血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TPC)增高,白蛋白(ALB)、清蛋白/球蛋白(A/G)比值降低,肝脏系数增加,病理检查可见不同程度的肝脏病理组织损伤;对血常规、肾功能的影响则不明显;肝毒性损伤程度与给药剂量呈现一定的剂量依赖性;经过20 d恢复期观察,上述部分病变不可逆。结果表明,艾叶水提组分、挥发油组分对大鼠给药21 d导致的长期毒性表现主要是肝损伤,尤其以挥发油对肝的损伤最大,且部分病变为不可逆性损伤。

黄伟等<sup>[19]</sup>研究了艾叶水提组分和挥发油组分对小鼠单次肝毒性的“量-时-毒”关系。小鼠单次灌服8.0 g/kg的艾叶水提组分和0.34 ml/kg的艾叶挥发油组分后,血清ALT、AST值随时间不同造成肝损害程度不同:艾叶水提组分小鼠ALT、AST均在给药后2 h达到高峰,毒性持续时间约达72 h;艾叶挥发油组分小鼠ALT在给药后4 h、AST在给药后6 h达到高峰,毒性持续时间约72 h;均可导致肝脏系数明显增加。艾叶水提组分在1.33、1.9、2.74、3.92、5.6、8.0 g/kg剂量范围内、艾叶挥发油组分在0.13、0.15、0.19、0.23、0.27、0.34 ml/kg剂量范围内,对肝组织产生明显损伤,且随剂量的增大,ALT、AST升高显著。该课题组同时研究了艾叶水提组分和挥发油组分对小鼠连续灌胃7 d肝毒性的“量-时-毒”关系<sup>[20]</sup>。结果,ALT、AST在给药后1 d即有明显升高,3 d肝毒性明显,可持续到7 d。与正常组比较,给药后7 d之内,艾叶水提组分在1.17~9.0 g/(kg·d)、

挥发油在0.13~0.25 ml/(kg·d)剂量范围之内,均可造成明显的肝毒性损伤,表现为ALT、AST、ALP升高,ALB降低,肝脏系数增加,呈现明显的量效和时效关系;肝毒性作用程度挥发油组分>水提组分。这提示小鼠单次或多次灌服艾叶不同组分均可造成肝损伤,且呈现肝毒性“量-时-毒”关系。

香港中文大学Chi Chiu Wang等在*Human Reproduction*上发表了一篇文章“Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice”,通过一项给怀孕小鼠喂养多种中草药的实验,评估常用中药药物在小鼠怀孕期间的安全性。他们的结论是艾叶有一定的生殖毒性,但他们的研究结论不仅仅只是艾叶有毒性问题,而是很多我们中医药界常用的无毒药物都有毒性问题,如熟地黄、丹参、砂仁、川芎等都有生殖毒性<sup>[21]</sup>。这样的研究结果对于中医临床用药有多大的指导意义就很难说了。

也有不少的研究发现,艾叶的毒性很小甚至是没有毒性的。如刘红杰等<sup>[22]</sup>研究发现,艾叶挥发油的毒性是与提取方法有密切关系的,石油醚超声提取法和石油醚微波提取法制备的艾叶挥发油是没有毒性的,超临界CO<sub>2</sub>萃取和水蒸气蒸馏提取的挥发油对肝脏有一定的毒性作用,尤以水蒸气蒸馏法制备的挥发油毒性最大。万军梅等<sup>[23]</sup>观察了艾叶挥发油每日0.10、0.50、2.50 ml/kg雾化吸入对大鼠的长期毒性,给药周期为6个月。结果大鼠始终活动正常,未发现任何中毒症状或死亡;血液学、血液生化及病理学检查等结果表明,艾叶挥发油连续给药3个月后各组ALB含量明显升高,其他指标与对照组相比差异无统计学意义;连续给药6个月及停药1个月后,给药组各项检测指标与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。这提示艾叶挥发油长期雾化吸入给药无明显毒性。

兰美兵等<sup>[24]</sup>探讨了艾叶挥发油[0.5、1、2 ml/(kg·d)]是否对小鼠胚胎骨骼发育有毒性作用,并以环磷酰胺(12.5 mg/kg)作阳性对照。艾叶挥发油组[0.5、1、2 ml/(kg·d)]和阴性对照组(给予花生油)自孕第12天开始灌胃给药,连续5 d;阳性对照组于孕第13天腹腔注射环磷酰胺1次(12.5 mg/kg)。各组孕鼠均于孕第16天处死后取出胎鼠测量身长和尾长,每窝随机取一半数量胎鼠行阿利新蓝和茜素红骨骼双染,对前肢芽进行Neubert评分,观察胎鼠主要骨骼骨化点的发育。结果显示,与阴性对照组比较,艾叶挥发油各剂量组胎鼠的身长、尾长、前肢芽Neubert评分和主要骨骼骨化点出现的数量差异均无统计学意义( $P>0.05$ );而阳性对照组胎鼠身长、尾长与阴性对照组比较分别缩短了21%和23%( $P<0.05$ ),前肢芽Neubert评分和主要骨骼骨化点出现的数量也显著低于艾叶挥发油组( $P<0.05$ )。因此认为0.5、1、2 ml/(kg·d)艾叶挥发油对胎鼠肢芽和骨骼发育无毒性作用。而甘肃产艾叶挥发油低剂量[0.5 ml/(kg·d)]灌胃时对胚胎肝微核率、骨髓微核率、精子畸形率均无影响,高剂量[2.0 ml/(kg·d)]灌胃时可使孕鼠和雄鼠诱发的胚胎肝微核率、骨髓微核率和精子畸形率均较阴性对照组显著升高( $P<0.05$ ),表明一定剂量(1~2 ml/kg)的艾叶挥发油对小鼠具有潜在的遗传毒性<sup>[25]</sup>。

蒋涵等<sup>[26]</sup>对蕲艾挥发油进行初步毒理学研究,结果小鼠灌胃给药的LD<sub>50</sub>为3.74 ml/kg;进行的6项毒性实验结果表明,蕲艾挥发油灌胃于小鼠,外用于日本大耳白兔正常及破损皮肤、日本大耳白兔眼结膜、日本大耳白兔耳廓,对动物均没有明显的毒性及皮肤刺激性;该药皮下注射于小鼠无过敏反应。

杨朝令等<sup>[27]</sup>研究表明,艾叶多糖还有预防对乙酰氨基酚肝中毒的作用,其机制可能是艾叶多糖升高了血糖浓度,导致肝

脏细胞的能量增加、提供还原型辅酶Ⅱ、增加还原型谷胱甘肽的数量,从而使肝组织细胞免受损伤。

从以上内容可以看出,一些实验结果表明艾叶是有一定的肝毒性的,尤其是艾叶挥发油;而另外一些实验结果表明艾叶是无毒的,甚至还有预防其他药物所致肝毒性的作用。有毒的实验中所用的艾叶都是用生药单味给药,且用量是临床常用量的10多倍至200多倍。而中医临床上所用艾叶都是要炮制、要配伍,中医食疗上所用艾叶都要进行预处理(除毒性及刺激性成分)、制成食品后还要蒸煮煎炸(能除去毒性成分),且用量是有限的。因此,考察艾叶毒性不能单纯采用现代的研究方法,不能孤立地“就毒性论毒性”而应综合考虑中医药临床和中医药食疗的配制方法及应用特色,将其放在功效(适应证)和中医的“证候”中间进行综合评价和科学认知,这样的研究结果才具有说服力。

### 3 对艾叶毒性的探讨

艾叶毒性引起人们重视的是前面已提及过的1955年王炳森医师在《中华内科杂志》12期上报道的1例过量服用艾叶煎液致死事件。此后1988年江苏建湖县公安局董金和<sup>[20]</sup>报道了另1例服用陈艾6根(含艾叶和艾茎,共约80g)煎煮成350ml浓汁,服用后10min出现中毒症状,经给予葡萄糖静滴、肌注阿托品救治无效1h内死亡的病例。这种剂量的艾叶、如此之快的死亡,就连报告者也觉得奇怪,并认为是否与陈艾理化特性发生改变,或是茎中的艾叶油含量大所造成。董金和应该是法医,对中药的特性并不了解,实际上的情况恰恰与他的认识是相反的,陈艾的挥发油含量应该更低,艾叶茎的挥发油含量比叶要低很多,更不会出现中毒反应。这2例致死的病例因当时的记载不全、时间久远而很难有说服力。

除此之外我们极少看到艾叶引起毒性的,尤其是肝毒性的报道。笔者等人也曾专门致信我国专门收治中草药致肝毒性疾病的解放军302医院,在他们建立的数据库内有众多的因服用中草药致肝毒性的病例,但未见因服用艾叶所致的肝毒性的住院病例。在我国的药物不良反应数据库中也极少见到因服用艾叶致中毒或肝毒性的报告。笔者2016年1月在中国知网上以“艾叶”“蕲艾”为关键词搜到相关文章623篇,仅有1篇与临床应用艾叶中毒有关:患者,女,39岁。因双眼红肿,自认为是民间的“风气病”,于1991年6月26日傍晚取洗尽干燥艾叶约30g、干辣蓼约30g、干枫球子约50g,加水1000ml煎至100ml口服,另煎水洗澡。服汤后半小时出现恶心呕吐、大汗淋漓、面色苍白,即于当晚送入该院。体检:体温36℃,脉搏68次/min,呼吸16次/min,血压14/8kPa。神志清楚,面色苍白,皮肤湿冷,面部、四肢肌束震颤,瞳孔两侧对称、针尖大小,呼出气无异味,肺心无异常发现。实验室检查:血、尿大便常规正常,肝肾功能正常,血清胆碱酯酶活性15U(该院正常值30~80U)。入院后立即行输液、利尿及静脉注射阿托品救治,3d后出院。报告者认为患者服上药后半小时出现类似于有机磷农药中毒的M样和N样作用症状,经核实患者无农药接触史,故其中毒与用药过量有关(本例患者用量超过限量3倍),或是复方汤剂中产生了具有抑制胆碱酯酶活性的物质所致<sup>[29]</sup>。从这例中毒患者的情况看应该是与艾叶无关的,报告者的假说“复方汤剂中产生了具有抑制胆碱酯酶活性的物质所致”也是不可能的,而且患者的肝肾功能均正常,可见该例中毒反应与艾叶是无关系的。同时又在万方、维普上搜索到“艾叶”相关文章700多篇,除了上面提到的10多篇关于艾叶毒性的实验研究文章外,没有见到临床报道中有其

他的艾叶中毒或毒副作用的文章。

### 4 结语

综上所述,关于艾叶毒性的实验研究已经不仅仅局限于常规的急性毒性、亚急性毒性或慢性毒性研究,国内学者对于艾叶引起的肝、肾毒性、胚胎毒性、遗传毒性都有相关深入的研究,研究对象也不仅限于整体动物,也有延伸到细胞水平,并且对于艾叶一些毒性的内在机制、“量-时-毒”关系、发挥效用的安全范围等都作了一定的探讨。这是值得我们临床用药时应该注意的。但是艾叶的成分复杂、作用途径多样,现有的实验研究多未能体现中药毒性的特点,既缺乏艾叶毒性作用特点、体内过程、内在机制、毒性靶点等方面的研究,也缺乏炮制、配伍对艾叶毒性的减毒研究。因此,在研究艾叶毒性时,应多考虑艾叶毒性作用特点和艾叶临床应用的习惯,从而提出切合艾叶临床使用过程中的不良反应预警方案和早期诊疗措施,进而形成安全标准,为临床正确地使用艾叶提供依据。

### 参考文献

- [1] 梅全喜.艾叶的研究与应用[M].北京:中国中医药出版社,2013:1.
- [2] 梅全喜.艾叶[M].北京:中国中医药出版社,1999:1.
- [3] 李慧.艾叶的药理研究进展及开发应用[J].基层中药杂志,2002,16(3):51.
- [4] 梁·陶弘景.名医别录[M].尚志钧,辑校.北京:人民卫生出版社,1986:155.
- [5] 宋·苏颂.本草图经[M].尚志钧,辑校.合肥:安徽科学技术出版社,1994:639.
- [6] 明·李时珍.本草纲目:校点本[M].北京:人民卫生出版社,1987:530.
- [7] 谢观.中国医学大辞典[M].樊正伦,张年顺,整理.北京:中国中医药出版社,1994:322.
- [8] 江苏新医学院.中药大辞典:上册[M].上海:上海科学技术出版社,1985:559-561.
- [9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草:第7分册[M].上海:上海科学技术出版社,1999:668-675.
- [10] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007:307.
- [11] 湖北省卫生局.湖北中草药志[M].武汉:湖北人民出版社,1982:343.
- [12] 《全国中草药汇编》编写组.全国中草药汇编[M].北京:人民卫生出版社,1986:271.
- [13] 杨仓良.毒药本草[M].北京:中国中医药出版社,1993:694.
- [14] 卫生部.中华人民共和国药典[S].1953年版.上海:商务印书馆,1953:1.
- [15] 卫生部药典委员会.中华人民共和国药典[S].1963年版.北京:人民卫生出版社,1963:64-65.
- [16] 卫生部药典委员会.中华人民共和国药典[S].1977年版.北京:人民卫生出版社,1977:134-135.
- [17] 孙蓉,王会,黄伟,等.艾叶不同组分对小鼠急性毒性实验比较研究[J].中国药物警戒,2010,7(7):392.
- [18] 龚彦胜,黄伟,钱晓路,等.艾叶不同组分对正常大鼠长期毒性实验研究[J].中国药物警戒,2011,8(7):401.
- [19] 黄伟,张亚囡,王会,等.艾叶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(7):392.
- [20] 黄伟,张亚囡,王会,等.艾叶不同组分多次给药对小鼠肝

# 黄体酮在妇产科外领域的研究及临床应用进展

郑新<sup>1\*</sup>, 秦小莲<sup>2</sup>, 王缉义<sup>1</sup>, 刘福<sup>1</sup>, 卢安妮<sup>1</sup> (1. 玉林市妇幼保健院药剂科, 广西玉林 537000; 2. 玉林市妇幼保健院医务科, 广西玉林 537000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2292-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.39

**摘要** 目的: 为黄体酮在妇产科外领域的临床应用提供参考。方法: 以“黄体酮”“神经”“呼吸”“消化”“心血管”“泌尿”“男性生殖”“Progesterone”“Nerve”“Respiration”“Gastrointestinal”“Cardiovascular”“Urinary”“Male reproduction”为关键词, 组合检索2000年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献, 按不同的治疗领域, 对黄体酮在妇产科以外领域的研究及临床应用进行综述。结果: 共检索到中文文献491篇、英文文献674篇, 最终有效参考文献共34篇。黄体酮治疗肾绞痛和尿路结石被临床广泛应用; 对神经保护作用的研究进入临床Ⅲ期试验; 对呼吸、消化、心血管、泌尿及男性生殖等系统的积极作用在动物或体外模型研究中得到发展。黄体酮作用于孕酮受体(PR), 通过多种分子生物学机制共同发挥多效神经保护和促进再生的作用; 通过抑制血管细胞间黏附分子1(VCAM-1)的表达、减少血栓素的释放和增加一氧化氮(NO)的合成, 对心血管起保护作用。黄体酮具有β受体激动药活性, 能松弛气道及输尿管平滑肌, 改善呼吸障碍及治疗肾绞痛; 具有拮抗醛固酮及溶质性利尿作用, 有利于腹水或结石的排出。黄体酮是哺乳动物精子生理性激动药, 能促进Ca<sup>2+</sup>内流, 增强精子活力。此外, 黄体酮还在尿路造影、留置导尿管等局部应用。结论: 国内外在“中枢神经系统和男性生殖”方面均较为重视黄体酮应用, 国内还侧重于“泌尿系统”的应用, 而国外则在“心血管系统”方面研究取得进展。目前黄体酮在妇产科外领域的研究, 除治疗肾绞痛和尿路结石得到了临床广泛应用, 以及围绕神经保护作用进行临床Ⅲ期试验外, 其他作用仍处于动物或体外模型阶段。

**关键词** 黄体酮; 孕酮受体; 神经; 呼吸; 心血管; 消化; 泌尿; 男性生殖

黄体酮是女性卵巢黄体分泌的一种天然内源性孕激素, 1934年由妊烯醇酮氧化人工合成, 对女性经期及孕期起重要作用, 故上市至今主要用于妇产科的临床应用, 如月经失调、黄体功能不足、流产、经前期紧张综合征、更年期综合征和预防子宫内膜增生症<sup>[1]</sup>。近年来, 随着分子生物学的发展, 国内外其他领域的研究表明, 黄体酮在上述适应证外仍有较大的研究和临床应用价值。笔者以“黄体酮”“神经”“呼吸”“消化”“心血管”“泌尿”“男性生殖”“Progesterone”“Nerve”“Respiration”“Gastrointestinal”“Cardiovascular”“Urinary”“Male reproduction”为关键词, 组合检索2000年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方等数据库中相关文献。结果, 共检索到中文文献491篇、英文文献674篇, 最终有效参考文献共34篇。现按不同的治疗领域, 对黄体酮在妇产科以外的研究及临床应用进行综述, 以期对黄体酮在妇产科外的临床应用提供参考。

## 1 在神经系统的研究及应用

- 毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 397.
- [21] Wang CC, Li L, Tang LY, *et al.* Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice[J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(8): 2 448.
- [22] 刘红杰, 白杨, 洪燕龙, 等. 不同提取方法制备的艾叶挥发油化学成分分析与急性肝毒性比较[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1 439.
- [23] 万军梅, 郭群, 付杰. 艾叶油雾化吸入对大鼠的长期毒性研究[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 15.
- [24] 兰美兵, 李啸红, 江惠彩, 等. 艾叶油对小鼠胚胎骨骼发育

### 1.1 对颅脑损伤神经的保护作用

黄体酮不仅是由卵巢、肾上腺皮质激素、胎盘产生的常见的类固醇激素, 还是一种能在大脑和脊髓自身合成、有自身受体的神经活性甾体。黄体酮在妊娠时可保护胎儿中枢神经免受损害, 促进中枢神经系统的增殖和发育。这种神经保护作用同样也出现在成年人神经系统损伤修复过程中, 男性、女性大脑产生的黄体酮水平大致相当, 并且在前脑、边缘系统、下丘脑等部位均有孕酮受体(PR)<sup>[2]</sup>。黄体酮具有脂溶性, 易透过血脑屏障, 通过PR介导, 对由脊髓损伤、创伤性脑水肿、脑梗死、蛛网膜下腔出血等神经系统疾病导致的脑神经损伤细胞起营养和保护作用<sup>[3]</sup>, 是近年来国内外研究的热点。目前从黄体酮在脑损伤动物模型实验和临床Ⅱ期试验中得到证实, 黄体酮通过多种分子生物学机制共同发挥神经保护和促进再生的作用<sup>[4-9]</sup>: ①抑制缺血脑组织中紧密连接蛋白的表达下调, 稳定血脑屏障, 从而减轻脑水肿; ②保护线粒体功能, 减少神经元凋亡; ③促进神经营养因子和生长因子进行修复; ④可上调

毒性影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 628.

- [25] 刘茂生, 李啸红, 兰美兵, 等. 艾叶油对小鼠的遗传毒理学研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 85.
- [26] 蒋涵, 侯安继, 项志学, 等. 蕲艾挥发油的毒理学研究[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 43.
- [27] 杨朝令, 汪宏良, 喻昕, 等. 艾叶多糖预防对乙酰氨基酚肝中毒机理的研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2 540.
- [28] 董金和. 艾中毒死亡1例[J]. 刑事技术, 1988(2): 42.
- [29] 刘江玲, 卢慕舜. 1例服艾叶、辣蓼草、枫球子汤剂中毒的报告[J]. 江西中医药, 1992, 23(8): 37.

\* 主管药师。研究方向: 医院药学及临床药学。电话: 0775-2306215。E-mail: achircheng@sina.com

(收稿日期: 2016-02-15 修回日期: 2016-04-11)  
(编辑: 余庆华)