

虎杖生品及其3种炮制品的肝毒性比较研究[△]

李佳鑫*,王世伟[#](山西省中医药研究院/山西省中医院药剂科,太原 030012)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3060-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.08



摘要 目的 比较虎杖生品及其醋、姜、酒炙3种炮制品对小鼠肝毒性的差异。**方法** 采用最大耐受剂量法进行急性毒性实验。将雄性昆明小鼠随机分为空白组、生品组、醋炙组、姜炙组和酒炙组,每组16只。各药物组小鼠按192 g/kg的总剂量灌胃相应药液(单次灌胃体积为40 mL/kg,共3次,每次间隔5 h)。实验期间,观察各组小鼠的死亡情况和一般状态;分别于末次给药后48 h和14 d处死各组小鼠8只,比较其脏器系数、血清生化指标及肝组织病变情况。**结果** 实验期间,各组小鼠均无死亡。末次给药后4 h,各药物组小鼠尿液、粪便有不同程度改变,但均在末次给药后14 d时恢复正常;且各药物组小鼠各时间点体重、平均摄食量比较,均无统计学意义($P>0.05$)。末次给药后48 h,各药物组小鼠均出现不同程度的肝组织损伤,以酒炙组最严重,生品组次之,醋炙组最轻;酒炙组小鼠的肝脏系数,生品组、酒炙组小鼠的血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶水平,以及姜炙组小鼠的血清总胆红素、碱性磷酸酶水平均较空白组显著升高($P<0.05$);末次给药后14 d,各药物组小鼠肝组织病变及各定量指标均有所恢复,其血清肝功能指标整体水平均较48 h时显著降低($P<0.05$)。**结论** 虎杖生品及其炮制品均有一定的肝毒性,且其肝毒性与炮制方法密切相关,毒性强弱依次为酒炙品>生品>姜炙品>醋炙品。

关键词 虎杖;生品;炮制品;肝毒性

Comparative study on the hepatotoxicity of *Polygonum cuspidatum* and its three processed products

LI Jiaxin, WANG Shiwei(Department of Pharmacy, Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine/Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To compare the hepatotoxicity of raw *Polygonum cuspidatum* and its vinegar-processed, ginger-processed, and wine-processed products in mice. **METHODS** Acute toxicity was assessed using the maximum tolerated dose approach. Male Kunming mice were randomly assigned to blank group, raw drug group, vinegar-processed group, ginger-processed group and wine-processed group, with 16 mice in each group. Mice in the treatment groups received oral gavage of the corresponding preparation at a total dose of 192 g/kg (single gavage volume of 40 mL/kg, administered three times at 5-hour interval). During the experiment, the mortality and general condition of mice in each group were observed. Eight mice from each group were sacrificed at 48 hours, and the remaining eight at 14 days after the last administration. Organ coefficients, serum biochemical indices and liver histopathology were compared among the groups. **RESULTS** No mortality was observed in any group throughout the study. At 4 hours after the last administration, mice in all treatment groups exhibited transient alterations in urine and feces, which resolved at 14 days after the last administration. No significant differences in body weight or average food intake were observed among groups at any time point ($P>0.05$). At 48 hours after the last administration, all treatment groups showed varying degrees of liver injury, most severe in the wine-processed group, followed by the raw drug group, and mildest in the vinegar-processed group. Compared with the blank group, liver coefficients were significantly elevated in the wine-processed group, while serum levels of alanine transaminase, aspartate transaminase, total bilirubin (TBil) and alkaline phosphatase (ALP) were significantly increased in the raw drug and wine-processed groups. Additionally, the serum levels of TBil and ALP were significantly elevated in the ginger-processed group ($P<0.05$). At 14 days after the last administration, liver histopathology and all quantitative indicators showed partial recovery. Serum levels of liver function parameters were markedly reduced compared with 48 hours after the last administration ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Both raw and processed *P. cuspidatum* exhibit hepatotoxicity, which is closely associated with the processing method, and the severity of hepatotoxicity follows the order: wine-processed product>raw product>ginger-processed product>vinegar-processed product.

△基金项目 山西省中医药管理局科研课题(No.2024ZYYB007)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:临床中药学及中药质量控制。E-mail:lijx00215@163.com

#通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床中药学及中药质量评价。E-mail:w2224@qq.com

KEYWORDS *Polygonum cuspidatum*; raw drug; processed products; hepatotoxicity

虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和根, 始载于《名医别录》, 具有清热解毒、活血化瘀、利湿退黄、止咳化痰等多种功效^[1], 被广泛用于黄疸型肝炎、肺炎、痛风、慢性前列腺炎、痤疮及代谢类疾病等的临床治疗^[2]。《本草纲目》曰其多于“暑月以根与甘草同煎为饮”, 一定程度上体现了虎杖在民间传统应用中的广泛性。在现代中医临床实践中, 虎杖常作为君、臣药入方, 其配伍茵陈蒿汤可增强退黄之效, 联合茵陈、木香可消炎利胆, 与金钱草、冬葵子合用可溶石排石, 与降香、郁金同用可清泻肝胆之火、调畅肝脾以缓解由肝胆疾病所致胁痛、口苦等症状。同时, 含虎杖的中成药品种(如胆宁片、肝康宁片、肝爽颗粒等)日益增多, 在肝胆系统疾病的临床治疗领域应用广泛。药智网数据显示, 目前获批的虎杖相关中成药已超过160种。

虎杖味微苦、性微寒, 含有丰富的蒽醌类化合物(如大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚等)。研究指出, 虎杖及其相关制剂的不良反应报道呈逐年上升趋势, 且集中于肝功能损害等不良反应^[3]。刘博等^[4]通过检索中国知网等数据库, 对虎杖致相关不良反应的案例报道进行了汇总分析, 结果显示, 长期或大剂量使用虎杖易引起肝肾功能异常、恶心、腹泻、腹痛等不良反应, 其中肝毒性尤为突出。可见, 明确虎杖的肝毒性特点具有重要的临床意义。山西省中医院近3年的虎杖使用数据表明, 其饮片、炮制品及相关中成药的用量逐年增加, 主要涉及肝病科、肾病科、皮肤科、内分泌科等科室, 存在一定的安全风险。目前, 2020年版《中国药典》(一部)仅载有虎杖净制饮片(生品)^[1]; 相关文献载有醋炙、姜炙、酒炙、盐炙、土炒等炮制品, 以醋炙、姜炙、酒炙较为常见, 具有一定的代表性^[4]。基于此, 本研究拟以虎杖生品为对照, 以醋炙、姜炙、酒炙3种炮制品为对象, 采用最大耐受剂量法进行急性毒性实验, 探讨虎杖生品及不同炮制品的肝毒性差异, 以期为临床安全用药提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 Olympus Au640型全自动生化分析仪、BX51/DP72/IPE型万能显微镜荧光成像系统(日本Olympus公司), Excelsior型全自动脱水机、SN型切片机、Shandon Clearvue型自动封片机(美国Thermo Fisher Scientific公司), TKY-BMB型组织包埋机(北京弘泰嘉业科技股份有限公司), TKY-KFA型摊片/烤片机(山西瑞博翔科技有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

虎杖饮片(批号230701)由山西省中医院药剂科提供, 经该院周秀梅主任药师鉴定, 确认符合2020年版《中

国药典》(一部)相关标准。

天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)试剂盒(批号分别为20240510、20240510、20240418、20240426、20240410)均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 实验动物

SPF级健康雄性昆明小鼠80只, 体重(20±2)g, 由北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 生产许可证号为SCXK(京)2019-0008。所有小鼠均自由摄食、饮水, 饲养于山西省中医药研究院实验动物中心[环境温度为(23±3)℃, 相对湿度为(50±10)%, 每12 h昼夜交替]。所有实验均遵循《实验动物管理条例》及相关伦理规范, 相关实验方案经该院医学伦理委员会审批通过(编号SZYLY2025KY-0363)。

2 方法

2.1 虎杖及其炮制品水煎液制备

2.1.1 生品及炮制品

参考2020年版《中国药典》(四部)“0213炮制通则”, 以虎杖饮片为原料, 分别进行以下处理——(1)生品: 称取虎杖饮片600 g, 备用。(2)醋炙品: 称取虎杖饮片600 g, 加入米醋120 mL, 室温焖润90 min, 随后转移至铁锅中, 于220~270℃范围内炒制约10 min, 至色泽均匀、微有香气时取出, 自然冷却, 备用。(3)姜炙品: 称取虎杖饮片600 g, 取生姜60 g, 洗净后捣碎, 加适量清水分两次榨取姜汁, 合并后调节姜汁与生姜质量比为1:1; 将姜汁与虎杖饮片混合, 室温下焖润90 min, 之后用铁锅于220~270℃范围内炒制约10 min, 至表面色泽加深、略带姜香时取出, 自然冷却, 备用。(4)酒炙品: 称取虎杖饮片600 g, 加入黄酒90 mL, 焖润90 min后转入铁锅, 于220~270℃范围内炒制约10 min, 至微有焦香时取出, 自然冷却, 备用。上述各样品处理/炮制结束后, 分别于60℃下恒温干燥至质量恒定, 冷却后密封保存于干燥器中, 备用。

2.1.2 水煎液

分别取“2.1.1”项下经干燥的虎杖生品及3种炮制品, 加入8倍量水, 浸泡30 min后加热煎煮(加热至沸腾后调小火, 保持微沸状态继续煎煮1 h), 过滤; 药渣加入6倍量水, 煎煮40 min后, 过滤; 合并两次滤液, 浓缩至1.6 g/mL(以生药量计, 下同), 即为虎杖生品及3种炮制品的水煎液, 备用。

2.2 分组、造模与给药

将小鼠随机分为空白组、生品组、醋炙组、姜炙组、酒炙组,每组16只。待适应性饲养7 d后,禁食、不禁水24 h,各药物组小鼠按192 g/kg的总剂量[参考预实验结果,该剂量为最大不致死剂量,可致小鼠肝组织发生明显病理学改变明显,且血清AST、ALT水平较空白组显著升高]灌胃相应水煎药液,空白组小鼠灌胃等体积水;单次灌胃体积为40 mL/kg,共3次,每次间隔5 h,于1 d内完成灌胃。

2.3 一般情况观察

实验期间,持续观察各组小鼠的一般状态及死亡情况,定期评估其生理状态(体重、摄食量等),重点观察可能出现的毒性反应,包括但不限于活动异常、呼吸困难、毛发变化、排便及排尿异常等情况。

2.4 取材与处理

末次给药后,恢复各组小鼠正常饮食,并于末次给药后48 h、14 d分别处死各组小鼠8只,以摘眼球法采血,血样于室温下静置1 h后,再于4 °C下以3 000 r/min离心15 min,分离上层血清,备测。采血后,采用颈椎脱臼法处死各组小鼠,剖取其主要脏器(心、肝、脾、肺、肾),用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,以滤纸吸干表面水分后称重,备测。

2.5 相关指标检测

2.5.1 脏器观察及脏器系数计算

取各组小鼠的主要脏器,对其外观进行观察,评估其颜色、形态、质地及表面结构,并计算脏器系数:脏器系数=脏器质量(g)/体重(g)×100%。

2.5.2 血清生化指标检测

取各组小鼠的血清样品,使用全自动生化分析仪检测其肝功能指标,包括AST、ALT、TBil、ALP、GGT水平。

2.5.3 肝组织病理学观察

取各组小鼠的肝组织适量,经固定、脱水、包埋、切片后,进行苏木精-伊红(HE)染色,并使用显微镜观察其肝组织病理学变化。

2.6 统计学方法

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。由于本研究采用多组别、双时间点的实验设计,故选用双因素方差分析,分别考察因素A(炮制方法)与因素B(处死时间)的主效应及交互作用。若交互作用显著,则进一步进行简单效应分析;若交互作用不显著但主效应显著,则采用事后多重比较(LSD-t检验或Bonferroni检验)分析不同炮制方法间的差异;若主效应及交互作用均不显著,则分别进行单因素方差分析。由于因素B仅包含两个水平,组间比较采用独立样本t检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 一般情况比较

实验期间,各组小鼠均无死亡。空白组小鼠行为正常,无明显异常反应。生品组及各炮制品组小鼠进食、活动正常,毛色光泽,但在给药后不同时间点出现尿液及粪便颜色的改变:末次给药后4 h,各药物组小鼠的尿液颜色均发生变化,生品组小鼠的粪便颜色加深且呈稀便状,各炮制品组小鼠的粪便颜色加深但未见稀便;给药后8 h,各药物组小鼠的粪便颜色加深现象更明显,其中生品组的变化尤为显著。末次给药后14 d,各组小鼠的尿液、粪便颜色均恢复正常,且未见持续性异常。

各药物组小鼠给药当天的体重均较给药前短暂下降,随后逐渐恢复并呈上升趋势,各时间点各组小鼠体重组间比较的差异均无统计学意义($P>0.05$)。此外,生品组小鼠各时间点的平均摄食量虽略低于其余组别,但组间比较的差异亦无统计学意义($P>0.05$)。结果见图1。

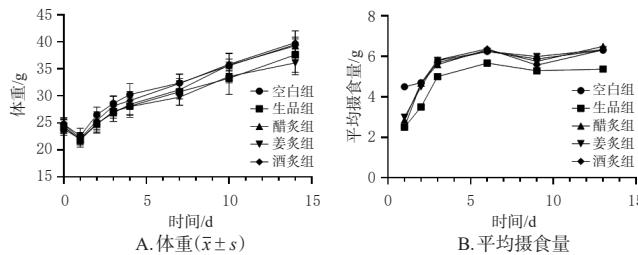


图1 各组小鼠体重和平均摄食量的变化趋势($n=8$)

3.2 脏器观察及脏器系数比较

脏器观察发现,各组小鼠主要脏器外观正常,结构完整,质地均匀,未见异常肿大、出血、坏死或其他明显病理性异常。

各组小鼠脏器系数比较结果见表1(根据取材质量,本研究最终纳入统计的各组样本量为6,下同)。双因素方差分析结果显示,炮制方法和处死时间对肝脏系数、脾脏系数、肾脏系数的主效应及交互作用均无统计学意义($P>0.05$)。单因素方差分析结果表明,末次给药后48 h,酒炙组小鼠的肝脏系数较空白组显著升高($P<0.05$);末次给药后14 d,各药物组小鼠的各脏器系数与空白组比较的差异均无统计学意义($P>0.05$)。心脏系数、肺脏系数在时间因素上的差异有统计学意义($P<0.05$),即与48 h时相比,14 d时各组小鼠心脏系数的整体水平显著升高,肺脏系数的整体水平显著降低($P<0.05$)。

3.3 血清生化指标比较

小鼠血清肝功能相关指标结果见表2。双因素分析结果显示,ALT、AST、TBil水平受炮制方法和处死时间的影响显著,且两因素之间存在显著的交互作用($P<0.05$)。简单效应分析结果显示,末次给药后48 h,生品

表1 各组小鼠不同时间点的脏器系数比较($\bar{x} \pm s, n=6, \%$)

时间点	组别	心脏系数 ^a	肝脏系数	脾脏系数	肺脏系数 ^a	肾脏系数
末次给药后48 h	空白组	0.51±0.06	4.28±0.20	0.24±0.04	0.72±0.05	0.58±0.05
	生品组	0.52±0.07	4.46±0.43	0.23±0.04	0.70±0.07	0.58±0.07
	醋炙组	0.53±0.06	4.35±0.36	0.22±0.03	0.69±0.05	0.57±0.06
	姜炙组	0.52±0.07	4.47±0.26	0.23±0.05	0.72±0.09	0.59±0.03
	酒炙组	0.53±0.05	4.69±0.39 ^b	0.24±0.03	0.72±0.06	0.58±0.06
末次给药后14 d	空白组	0.58±0.09	4.63±0.45	0.22±0.03	0.66±0.06	0.59±0.05
	生品组	0.57±0.04	4.72±0.51	0.23±0.02	0.65±0.06	0.59±0.05
	醋炙组	0.57±0.07	4.44±0.36	0.23±0.03	0.63±0.04	0.58±0.07
	姜炙组	0.57±0.08	4.35±0.46	0.23±0.03	0.62±0.05	0.56±0.05
	酒炙组	0.58±0.06	4.48±0.61	0.24±0.04	0.64±0.04	0.58±0.06

a: 末次给药后14 d与末次给药后48 h的整体水平相比, $P<0.05$;

b: 与空白组相比, $P<0.05$ 。

组、酒炙组小鼠ALT、AST、TBil水平和姜炙组小鼠TBil水平均显著高于空白组($P<0.05$);末次给药后14 d,上述指标的整体水平均较48 h时显著降低($P<0.05$)。ALP水平受炮制方法和处死时间的主效应影响显著($P<0.05$),但交互作用无统计学意义($P>0.05$)。事后多重比较结果显示,末次给药后48 h,生品组、姜炙组、酒炙组ALP水平均较空白组显著升高($P<0.05$);末次给药后14 d,各组小鼠ALP的整体水平较48 h时显著降低($P<0.05$)。此外,各组小鼠GGT水平相比,差异均无统计学意义($P>0.05$),其炮制方法和处死时间之间也不存在交互作用($P>0.05$)。

3.4 肝组织病理学比较

肝组织切片(HE染色)观察结果见图2、图3。空白组小鼠肝细胞结构完整、排列规则、形态正常,未见炎症细胞浸润及坏死等病理变化。末次给药后48 h,各药物组小鼠均出现不同程度的肝组织损伤,其中酒炙组最严重、生品组次之,主要表现为肝细胞排列紊乱、细胞边界模糊,并伴有空泡变性、肝细胞坏死、肝窦扩张及明显的

表2 各组小鼠不同时间点的血清生化指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

时间点	组别	ALT ^a (U/L)	AST ^a (U/L)	TBil ^a (μmol/L)	ALP ^a (U/L)	GGT(U/L)
末次给药后48 h	空白组	42.92±4.88	132.00±10.30	14.72±1.50	274.74±17.86	0.69±0.10
	生品组	57.25±5.84 ^b	155.41±12.64 ^b	16.89±1.24 ^b	314.23±14.67 ^b	0.73±0.08
	醋炙组	45.94±4.88	143.71±13.25	13.29±0.96	284.45±20.68	0.65±0.08
	姜炙组	48.27±3.10	146.74±15.08	16.63±1.18 ^b	308.39±23.90 ^b	0.64±0.07
	酒炙组	58.48±5.80 ^b	158.59±13.94 ^b	18.07±2.04 ^b	320.87±22.53 ^b	0.68±0.08
末次给药后14 d	空白组	37.23±6.76	124.14±11.35	14.49±1.29	227.21±16.67	0.70±0.08
	生品组	38.31±6.20	127.96±11.17	14.00±2.87	242.36±24.80	0.72±0.05
	醋炙组	36.55±7.61	122.36±12.90	15.68±1.44	231.34±19.91	0.66±0.05
	姜炙组	38.31±4.12	131.10±17.19	15.58±1.97	239.34±24.66	0.67±0.05
	酒炙组	40.56±4.84	128.53±14.27	16.07±1.39	243.11±18.27	0.66±0.05

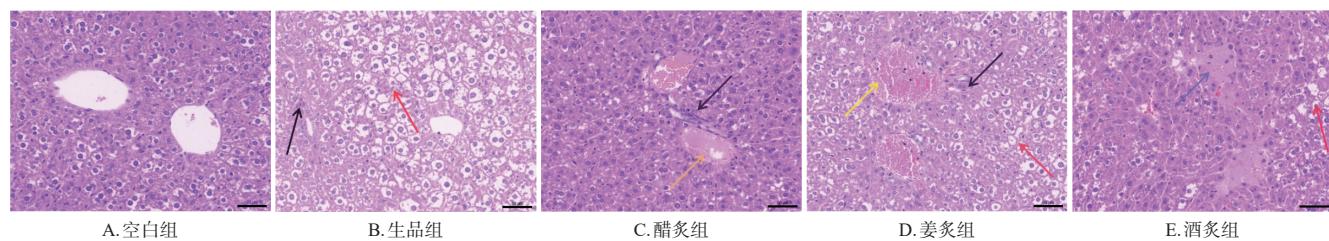
a: 末次给药后14 d与末次给药后48 h的整体水平相比, $P<0.05$;
b: 与空白组相比, $P<0.05$ 。

炎症细胞浸润;姜炙组、醋炙组肝损伤程度相对较轻,以醋炙组最轻,主要表现为轻度空泡变性及充血、轻微的肝窦扩张及散在的炎症细胞浸润。末次给药后14 d,各药物组小鼠的肝组织病变均明显减轻,空泡变性及炎症细胞浸润程度均有所减轻,肝细胞结构及其排列逐渐恢复正常。

4 讨论

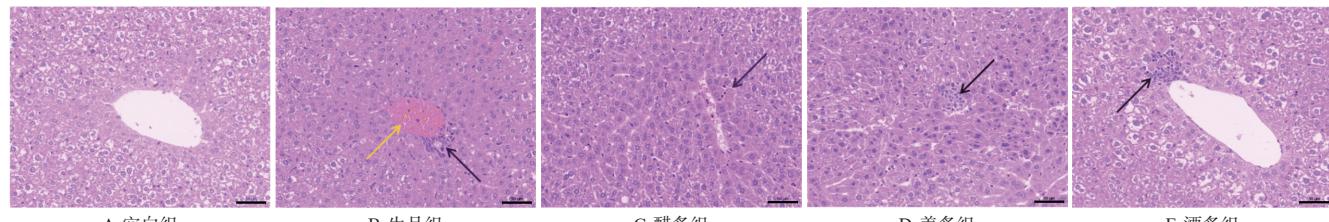
4.1 虎杖肝毒性的性别差异

正式实验前,本研究进行了为期7 d的虎杖生品长期给药预实验,以初步评估不同性别小鼠对药物的耐受情况。结果显示,雄性小鼠对高剂量更为敏感,毒性反应出现更早,程度也更严重。给药期间,雄性小鼠出现蜷缩、被毛竖立、活动减少等异常表现,部分个体疑似出现便血现象;雌性小鼠表现相对稳定,仅观察到少数个体粪便及尿液颜色变化,无明显行为学异常。给药第6天,2只雄性小鼠死亡,病理学检查发现其肝、肾组织结构受损,病变严重。上述结果提示,虎杖可能存在性别依赖性毒性反应。基于该结果,本研究在正式实验阶段



黑色箭头:炎症细胞浸润;红色箭头:空泡变性的细胞;黄色箭头:充血区域;蓝色箭头:坏死的细胞。

图2 各组小鼠末次给药后48 h时肝组织病理观察的显微图(HE染色, 标尺: 50 μm)



黑色箭头:炎细胞浸润区域;红色箭头:空泡变性的细胞;黄色箭头:充血区域。

图3 各组小鼠末次给药后14 d时肝组织病理观察的显微图(HE染色, 标尺: 50 μm)

仅纳入雄性小鼠,以保证实验的稳定性和重复性。考虑到虎杖肝毒性的上述潜在性别差异,本课题组后续将进一步引入雌性动物模型,系统探讨性别因素对虎杖药效与毒性的影响,以提升研究结果的外推价值。

4.2 炮制方法对虎杖肝毒性的影响

为确保实验结果的科学性与可比性,本研究按照2020年版《中国药典》(四部)“0213炮制通则”对虎杖饮片进行炮制,确保原料来源、炮制条件、辅料比例及加热时间等参数稳定、可控。炮制结束后,对生品及3种炮制品分别进行了性状、显微鉴别等,均符合《中国药典》相关标准,未检出其他异常。本研究结果显示,在192 g/kg这一最大耐受剂量下,虎杖生品及其炮制品虽对小鼠肝脏系数无明显影响,但对小鼠肝功能及肝组织病理形态的影响存在明显差异:末次给药后48 h,生品组、酒炙组小鼠血清ALT、AST、TBil、ALP水平均较空白组显著升高,其肝组织可见明显空泡变性、肝窦扩张及炎症细胞浸润等严重病理改变,以酒炙组最为严重;姜炙组小鼠血清TBil、ALP水平亦较空白组升高,但肝组织病理损伤较轻;醋炙组小鼠各项生化指标均接近于空白组,仅见轻微肝组织病理改变。末次给药后14 d,各药物组小鼠的各项生化指标及肝组织病理损伤均有不同程度恢复。综合可知,在上述剂量下,虎杖生品及其炮制品对小鼠肝毒性强弱依次为:酒炙品>生品>姜炙品>醋炙品。本研究中,酒炙组小鼠末次给药后48 h时肝脏系数较空白组显著升高,提示虎杖酒炙品有在短期内加重小鼠肝脏负担的可能;此外,各组小鼠心脏、肺脏系数的变化则主要与时间因素相关,提示在恢复期内,小鼠体内存在一定的生理性调整,并非炮制品直接导致的毒性反应。这说明不同炮制方法对心、肺等脏器的影响相对较小,其毒性差异主要体现在肝脏。笔者分析认为,酒炙处理可能增强蒽醌类等脂溶性成分的溶出效率,加速其体内吸收,增加肝脏代谢负荷,同时乙醇在代谢过程中产生的毒性产物也可能进一步加剧肝损伤^[5];醋炙处理可能通过酸性环境促使部分毒性成分转化或结合,从而降低生品在体内的毒性^[6];姜汁呈温性,可减弱药材寒凉之性,从而缓解生品对肝脏的刺激作用^[7]。该结果提示,不同的炮制方法可在一定程度上影响虎杖的肝毒性,其中醋炙处理可能在减轻肝毒性方面具有一定优势。

4.3 炮制过程中成分转化及毒性关联分析

虎杖的药效相关成分包括蒽醌类(如大黄素、大黄酚、大黄素甲醚等)、二苯乙烯类(如白藜芦醇、虎杖苷)等,部分成分在低剂量下表现出抗氧化、抗炎、抗纤维化及保肝活性^[8~10]。低剂量大黄素具有较强的抗炎作用^[11],可通过抑制核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路来减轻四氯化碳(CCl₄)诱导的炎症反

应^[12],从而降低血清肝酶水平,发挥一定的肝保护作用。研究显示,当何首乌中大黄素的含量约为0.16%时,其在体外原代人肝细胞实验中的半数抑制浓度(IC₅₀)为331.30 μg/mL,且可使细胞活力呈浓度依赖性下降,提示大黄素在较高浓度下可能存在一定的肝毒性^[13]。

本研究中,最大耐受剂量的虎杖(如生品)水煎液可导致小鼠血清肝酶水平明显升高,并造成明显的肝组织病理损伤,提示大黄素、大黄酸、大黄素甲醚等蒽醌类成分可能在体内蓄积,诱导代谢紊乱或氧化应激。有文献报道,含蒽醌类化合物(如大黄酚和大黄素)的巴天酸模乙醇提取物在高剂量(4 000 mg/kg)下可引发不可逆的肝肾病理改变,但较低剂量和水提取物则相对安全^[14]。

在炮制过程中,中药的化学成分常会发生显著变化,这些变化不仅影响其药理特性,也可能对有效成分的提取效率产生影响^[15]。大黄素、大黄酚等脂溶性较强,在水中的溶解度较低。炮制过程中经历加热、水分变化及辅料(如醋、酒、姜)作用,可能导致虎杖活性成分发生结构转化。张蕾等^[16]对虎杖多种炮制品中有效成分的含量进行了测定,其中虎杖苷的含量由高到低依次为盐制品>醋制品>酒制品,大黄素含量由高到低依次为酒制品>醋制品>盐制品,表明不同炮制辅料及方法对虎杖成分的含量具有显著影响。酒性辛散,具有活血通络之效,用其炮制可能增强虎杖的活血化瘀作用,酒炙虎杖中游离型蒽醌类成分的含量显著升高,这可能与酒炙品肝毒性增强相关^[17];醋常用于炮制具有疏肝、解郁、止痛和止血作用的中药,醋中的有机酸可通过酸化作用与药材中的部分毒性成分结合而使其毒性减弱、药效增强,同时醋炙可保留更多的抗炎、抗氧化活性成分(如虎杖苷、白藜芦醇),从而表现出一定的“减毒增效”效果^[18~19]。

4.4 肝损伤的可逆性与剂量依赖性分析

肝脏具备一定的再生和自我修复能力。本研究结果显示,以192 g/kg虎杖生品及其炮制品干预48 h后,各药物组小鼠肝脏出现不同程度的损伤;但至末次给药后14 d时,各药物组小鼠血清肝功能指标(ALT、AST、TBil、ALP)均趋于恢复,肝组织病理损伤明显减轻,提示虎杖生品及其炮制品导致的肝损伤在一定程度上可逆。同时,预实验结果表明,虎杖生品水煎液对小鼠肝脏的影响呈剂量依赖性:低剂量(12~24 g/kg)下,小鼠血清ALT、AST水平略有下降,生品表现出一定的肝保护作用;中高剂量(≥96 g/kg)下,小鼠可见轻度肝细胞炎症细胞浸润和肝窦充血等病理损伤;最大耐受剂量(192 g/kg)下,小鼠血清肝功能指标明显上升,肝组织坏死及炎症加剧。然而,即使在此最大耐受剂量下,小鼠仍未死亡,提示短期大剂量使用虎杖生品不会危及其生命。

综上,本研究结果表明,在一定剂量范围内,虎杖及其炮制品的肝毒性是可逆的,且存在可观察的剂量-毒性关系,但不同炮制品间肝毒性差异仍需进一步探讨。

4.5 临床用药与炮制优化方向建议

“减毒增效”是中医药治疗的核心理念之一,指在中医药理论指导下,通过合理应用中药,增强治疗效果并同时降低其潜在毒副作用。临床可通过“君臣佐使”的配伍、拆方、合方、药味与药量的调整及“性效相制相成”等方式来实现“增效减毒”^[20]。例如,可根据中药性味归经特点及中药间相互作用进行合理配伍,遵循“十八反”“十九畏”等传统配伍禁忌原则,避免中药间的不良反应^[21];对于常用有毒中药,可借助炒制法、辅料共制法、祛油制霜法等,达到“减毒”的目的^[19];在炮制过程中,可通过水解反应、氧化反应、美拉德反应等转化方式来降低中药毒性,从而实现有效“减毒”^[22]。

合理控制给药剂量与治疗周期是其临床应用过程中需要重点考量的因素,过高剂量可能引发不可逆的肝损伤。因此,临床用药时应充分考虑患者的个体差异,并实施个体化治疗:对于长期用药或合并肝脏疾病的患者,应酌情减少剂量,减轻肝脏负担,给予患者充分的恢复时间;对于既往有肝病基础(如乙型肝炎、肝硬化等)的患者,应在医师专业指导下谨慎、规范使用虎杖及其相关制剂。治疗期间,临床应定期监测患者的肝功能相关指标,若出现肝功能异常,须及时调整剂量或暂停用药,若患者出现乏力、黄疸等肝损伤早期症状,应及时就诊并进行相关检查及对症处理。

综上所述,虎杖生品及其炮制品均有一定的肝毒性,且其肝毒性与炮制方法密切相关,生品及其炮制品的毒性强弱依次为酒炙品>生品>姜炙品>醋炙品。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:217.
- [2] KE J, LI M T, XU S Y, et al. Advances for pharmacological activities of *Polygonum cuspidatum*: a review[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1):177-188.
- [3] 童丽平. 口服虎杖煎剂致消化道不良反应1例[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(5):277.
- [4] 刘博, 阳洁, 宋海波, 等. 基于中医药古籍与现代文献的虎杖临床应用及不良反应情况分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(6):348-353.
- [5] 曹丽亚, 陈贤斌, 邓亚维. 酒炒虎杖的方法介绍[J]. 基层中药杂志, 2001, 15(6):36.
- [6] 刘保松, 白明, 彭孟凡, 等. 虎杖炮制历史沿革及现代研究[J]. 中医学报, 2018, 33(9):1741-1744.
- [7] 朱铠, 李国维, 金俊杰, 等. 星点设计-效应面法优化虎杖姜炙炮制工艺[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(1):43-47.
- [8] IZZO C, ANNUNZIATA M, MELARA G, et al. The role of resveratrol in liver disease: a comprehensive review from *in vitro* to clinical trials[J]. Nutrients, 2021, 13(3):933.
- [9] WEISKIRCHEN S, WEISKIRCHEN R. Resveratrol: is it really good for liver health?[J]. Hepat Mon, 2017, 17(8): e12074.
- [10] FAGHIZADEH F, HEKMATDOOST A, ADIBI P. Resveratrol and liver: a systematic review[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(8):797-810.
- [11] WANG X Y, YANG S J, LI Y J, et al. Role of emodin in atherosclerosis and other cardiovascular diseases: pharmacological effects, mechanisms, and potential therapeutic target as a phytochemical[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161:114539.
- [12] RUAN L Y, JIANG L, ZHAO W L, et al. Hepatotoxicity or hepatoprotection of emodin? Two sides of the same coin by ¹H-NMR metabolomics profiling[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 431:115734.
- [13] JIANG L L, ZHAO D S, FAN Y X, et al. Detection of emodin derived glutathione adduct in normal rats administered with large dosage of *Polygoni Multiflori Radix*[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:446.
- [14] AKKOL E K, TATLı İ İ, KARATOPRAK G S, et al. Is emodin with anticancer effects completely innocent? Two sides of the coin[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11):2733.
- [15] WU X, WANG S P, LU J R, et al. Seeing the unseen of Chinese herbal medicine processing(paozhi): advances in new perspectives[J]. Chin Med, 2018, 13:4.
- [16] 张蕾, 郭晏华, 黄婷, 等. 虎杖生品及不同炮制品中虎杖苷、白藜芦醇和大黄素含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(11):56-59.
- [17] 王敏, 韩婷, 李春帅, 等. 大黄炮制前后的化学成分变化及其减毒研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(22):3131-3138.
- [18] CHEN L L, VERPOORTE R, YEN H R, et al. Effects of processing adjuvants on traditional Chinese herbs[J]. J Food Drug Anal, 2018, 26(Suppl. 2):S96-S114.
- [19] 何佳, 金艳, 赵玉洋, 等. 有毒中草药炮制减毒方法研究进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(9):1064-1070.
- [20] 游雪娟, 李丽青, 冯珂, 等. 方剂有毒药物配伍“增效减毒”的现代研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(1): 105-108.
- [21] 翁树杰, 王凯, 李霖, 等. 药对配伍理论疏义[J]. 中医杂志, 2023, 64(17):1729-1733.
- [22] 李东辉, 吴红伟, 李国峰, 等. 中药炮制前后化学成分转化的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(1):106-114.

(收稿日期:2025-06-04 修回日期:2025-11-02)

(编辑:张元媛)