

·文献综述·

大黄毒性及其合理应用研究进展

赵盼盼¹, 佟继铭¹, 张树峰^{1*}, 王 丹²

(1. 河北省中药研究与开发重点实验室/承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000;

2. 承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

[摘要] 大黄为临床常用药物, 可用于多种疾病的治疗, 也常被用于降脂减肥、延缓衰老等, 但随着大黄的广泛应用, 其不良反应报道日渐增多。如何更好地发挥大黄的防病治病疗效, 避免和减少其毒副作用, 趋利避害, 越来越受到人们的关注。本文主要从大黄的肝肾毒性、遗传毒性、致癌性、生殖与胚胎毒性及合理应用减毒等几个方面对近5年有关大黄毒性及其物质基础的研究进行了总结分析, 从而较为客观地理解大黄毒性的含义, 探讨大黄不良反应发生的原因, 以期为大黄的进一步研究与临床安全应用提供参考。

[关键词] 大黄; 毒性作用; 物质基础; 合理应用

[中图分类号] R285

[文献标识码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.09.025

Progress on Toxic Effect of Rhubarb and its Reasonable Use

ZHAO Panpan¹, TONG Jiming¹, ZHANG Shufeng^{1*}, WANG Dan²

(1. Hebei Key Laboratory of Research and Exploitation of Traditional Chinese Medicine/Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] Rhubarb is a common clinical drugs and can be used to the treatment of various diseases. In addition, rhubarb is often used to lipid-lowering diet, anti-aging and so on. But with the extensive application of rhubarb, its adverse reactions is increasingly recorded. More and more attentions are given to that how to better prevent and treat diseases, and avoid and minimise the toxic side effects of rhubarb. This paper analyze and summarize the study of rhubarb toxicity and its material basis during the nealy five years mainly from hepatorenal toxicity, genetic toxicity, carcinogenicity, reproductive and embryo toxicity, as well as reasonable application. Thus we can understand the meaning of rhubarb toxicity more objectively and explore the causes of rhubarb adverse reactions, in order to provide proper reference for its further research and clinical safe use.

[Keywords] rhubarb; toxicity; material basis; reasonable use

大黄始载于《神农本草经》, 为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎, 具有泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经等功效^[1], 几千年来在多种疾病的治疗中起着重要作用。据不完全统计, 国家标准中含有大黄的复方中成

药有 801 种, 多种治疗肝、肾、胃肠疾病及降脂减肥、排毒养颜类的中药复方中均有大黄。大黄的传统用法为: 煎服 5~15 g; 泻下通便, 宜后下或用开水泡渍后取汁饮; 也可研末, 或入丸、散。外用适量, 研末调敷或煎水洗、涂; 煎液亦可作灌肠用。但凡表证未罢, 血虚气弱, 脾胃虚寒, 无实热、积滞、瘀结, 以及胎前、

[收稿日期] 2016-04-26

[基金项目] 河北省教育厅科研计划项目(2009301)。

[作者简介] 赵盼盼, 女, 在读硕士研究生, 主要从事中药药理与毒理学研究工作。

[通讯作者] * 张树峰, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: cdyxyzsf@163.com。

产后者,均应慎服。凡遵循大黄用法用量及用药禁忌者,均能收到良好的治疗作用。但近年来随着大黄的广泛应用,滥用、误用情况时常出现,尤其是不合理地用药、疗程过长,关于大黄不良反应的报道屡见不鲜。本文就近5年有关大黄毒性作用及其毒性物质基础的最新研究进行综述,旨在结合中医用药原则总结出合理应用大黄并使其达到减毒增效之功的方法,为进一步安全、有效应用大黄提供依据。

1 大黄毒性作用及其物质基础

1.1 肝毒性

大黄在临床上常用于慢性肝病的长期治疗,研究发现,大黄具有保护肝脏与肝毒性的双向量-效/毒作用,高剂量(40 g/kg)大黄可导致正常大鼠肝损伤;低、中剂量(2, 5.4 g/kg)熟大黄却对肝损伤模型(CCl_4 造模)大鼠有治疗作用,但随着熟大黄剂量的增加,其治疗作用下降,大剂量(40.0 g/kg)反而表现为肝损伤作用,血清HA(透明质酸)、LN(层黏蛋白)四氯化碳CLO元素和TGF- β_1 (转化生长因子)呈增高趋势^[2],而这些指标与肝纤维化高度相关^[3]。大黄对肝脏的毒性作用与年龄有相关性,老年大鼠对高剂量大黄的毒性作用较幼年大鼠更为敏感,这提示老年人应用大黄时需严格控制用量和时间^[4]。

研究发现,大黄鞣质部位具有潜在的肝脏毒性,可使小鼠肝脏指标上升^[5],进一步研究发现缩合鞣质对肝脏有保护作用,水解鞣质对肝脏有损害作用,大黄同时含有此两种鞣质^[6]。提示大黄具有对肝脏保护和损伤的双向作用,其鞣质部位尤其是水解鞣质则对肝脏有一定的损害作用。

1.2 肾毒性

大黄是临床上治疗慢性肾炎、肾间质纤维化、慢性肾功能衰竭的常用中药,疗效显著。动物实验证明,大黄素可通过IL-1 β 途径及丝裂原激活的蛋白激酶p38抑制肾小球系膜细胞增生及细胞外基质积聚^[7-8],从而防止粘连发生、缓解粘连形成。但近期研究发现,长期灌胃生、熟大黄总提物,可使大鼠肾小球滤过率相关指标BUN(尿素氮)、Crea(肌酐)、Cys-c(半胱氨酸抑制素)和 β_2 -MG(β_2 微球蛋白)升高,致肾小球滤过率降低,存在潜在的肾毒性^[9]。

研究发现,大黄蒽醌尤其是游离蒽醌可使小鼠血清中BUN显著升高^[5],且游离蒽醌中的大黄素、大

黄酸和大黄素甲醚均能抑制HK-2(肾小管上皮细胞)的增殖,促使其凋亡^[10]。但王伽伯等^[11]通过典型相关分析发现,大黄总结合蒽醌和总鞣质含量与肝肾生化指标值呈正相关,具有比游离蒽醌更大的肝肾毒性,而大黄素和大黄酚呈负相关,表现出保护肝肾功能作用,这表明,大黄肾毒性的物质基础尚有待进一步研究确定。另外,研究发现,相关血清生化指标出现差异的多是雄性小鼠,而雌性小鼠并无差异,因此推测大黄肾毒性可能与实验动物的性别有关^[5]。

1.3 遗传毒性

体外研究发现,在代谢活化条件下,大黄酸350 $\mu\text{g/mL}$ 可使小鼠淋巴瘤L5178Y细胞TK基因突变率增加^[12];在加有肝微粒体酶制剂的情况下,大黄素能够引起鼠伤寒杆菌TA100的回复突变^[10],且一定剂量的大黄酸和大黄素均可使人类淋巴母细胞WTK1 TK基因突变频率增高^[13]。也有实验证明芦荟大黄素可通过嵌入DNA分子,阻断或影响基因的复制或表达,具有潜在的基因毒性^[14]。由此可见,大黄的遗传毒性主要表现在大黄游离蒽醌的致基因突变作用上。

1.4 致癌

TNF- α (肿瘤坏死因子- α)是具有多种生物学效应的细胞因子,机体内适量的TNF- α 可起到抵抗病原菌和防御肿瘤的作用,但当其超过一定量时,TNF- α 反而可与其他炎性因子一起促进癌症的发生发展^[15]。研究表明,以8g/(Kg·d)剂量大黄连续灌胃小鼠,可致其肝脏TNF- α mRNA表达升高,且随大黄剂量的增加而升高^[2],推测长期大量服用大黄有致癌作用。有报道连续口服大黄制剂两年以上,可致肾小管腺瘤发生率增加^[16]。大黄中的大黄素可引起肝脏微粒体CYP450(细胞色素P450)含量升高,CYP1A1/2和CYP2B酶活性也明显升高^[10],而CYP1A1/2是多种致癌物的活化酶,因此推断长期使用大黄可能会产生一定的致癌作用,且大黄素可能为其主要的致癌成分。

1.5 生殖毒性

随着大黄被广泛应用到各种降脂减肥、排毒养颜类的中成药中,其在生殖方面的不良反应表现得越来越突出。长期灌胃大黄水提物可致雌、雄大鼠生殖器官萎缩,睾丸间质细胞凋亡^[17-18],卵巢各级卵泡数减少、闭锁卵泡增多,血清性激素水平下降,下丘

脑-垂体-性腺轴功能紊乱^[19-20],其毒性程度与给药时间和给药剂量呈明显的依赖关系^[17-19]。且长期灌胃大黄可引起雌鼠性周期紊乱,易造成早期吸收胎,对孕鼠生殖功能有一定的影响^[21]。国外研究发现,大黄素可引起小鼠生殖细胞生成不足、嗜酸性变和凋亡,对小鼠睾丸基因表达具有一定的毒性作用^[22]。

可见,大黄长期不合理应用可产生一定的生殖毒性,大黄素可能为其毒性物质成分。

1.6 胚胎发育毒性

朱淑珍等^[23]体外研究发现,酒大黄、生大黄、熟大黄均可引起斑马鱼胚胎心率减慢、心包水肿、卵黄囊扩大、腹部出血和血液循环缺失,这与国外文献报道大黄对斑马鱼胚胎具有抗血管生成作用的结果一致^[24]。Chang等^[25]运用胚胎移植技术检测到大黄素在囊胚期及体内植入之前阶段表现出一定的胚胎毒性。何秋霞等^[26]研究也表明,芦荟大黄素对未成熟斑马鱼胚胎具有致死作用,对发育相对成熟的胚胎则无明显毒性,且孕前长期灌服大黄未见明显胚胎毒性^[21]。由此推断,在孕前或怀孕后期合理应用大黄一般不会引发胚胎毒性,但在致畸敏感期服用则可产生毒性。大黄素和芦荟大黄素可能是引起大黄胚胎毒性的一类物质成分。

2 大黄合理应用可减毒增效

自古以来大黄从未被列为有毒药物,而在当前国家药物评价体系下,大黄被发现具有胃肠道、肝脏、肾脏、遗传、致癌、生殖与胚胎等多方面毒性,其临床应用受到很大限制。但发现药物的毒副作用只是安全性评价的起点,更重要的是找到减毒增效的合理用药方法。中医古籍中有很多关于大黄用法的记载,如《本草正》:大黄,欲速者生用,泡汤便吞;欲缓者熟用,和药煎服。气虚同以人参,名黄龙汤;血虚同以当归,名玉烛散。佐以甘草、桔梗,可缓其行,佐以芒硝、厚朴,益助其锐。用之多寡,酌人实虚,假实误用,与鸩相类。又如《本草拾遗》:大黄,用之当分别其力,若取和厚深沉能攻病者,可用蜀中似牛舌片紧硬者。若取泻泄骏快,推陈去热,当取河西锦文者。凡有蒸,有生,有熟,不得一概用之。由此可见,大黄使用得当,则可取其非凡之功,但若用之不当,则与鸩相类。现根据历代医家临床经验和现代科学研究,总结概括出大黄合理用药及减毒增效方法如下。

2.1 炮制减毒

大黄的炮制最早见于东汉张仲景的《金匮玉函经》:“……皆去黑皮、或炮或生……”,经过一千多年的发展,已有二十余种炮制方法,近现代主要以生大黄、熟大黄、酒大黄、大黄炭、醋大黄等炮制品最为常用。生大黄性苦寒,泻下峻烈,易伤正气,而经炮制后所得熟大黄、酒大黄、醋大黄,不仅其苦寒之性及泻下的副作用大大减轻,活血化瘀、泻火解毒之功也大大增强,大黄炭泻下作用极弱,但其收敛、止血、生肌之功力捷。

大黄各炮制品的毒副作用较生品均有不同程度的降低,尤以熟大黄和大黄炭的减毒效果最为显著,所以大黄经炮制后可明显降低其毒副作用,其减毒机制主要是降低了结合蒽醌和鞣质成分含量^[27]。

2.2 配伍减毒增效

减毒增效是中医配伍用药的精髓。药物的配伍应用是中医临证组方用药的主要形式。古代医家常用大黄与温里药、清热药、活血药、化湿药、理气药、解表药等配伍治疗各种疾病^[28]。现代研究发现,大黄与姜黄配合使用有调节降低血脂的作用^[29];大黄与土茯苓配伍治疗慢性肾衰竭,既可增强降浊利湿之效用,亦可缓解大黄峻猛之性,驱邪而不伤正^[30];大黄与甘草、黄连配伍后及在泻心汤中均比大黄直接应用时肝肾毒性低^[31],推测可能与配伍后蒽醌类成分含量降低有关^[32],而蒽醌类可能是大黄产生肝肾毒性的主要物质成分^[5]。但大黄的药效或毒副作用并不是简单地与蒽醌类成分的溶出量有关,还与复方中与其配伍的药物的种类、用量以及煎煮条件等有关。

2.3 辨证用药减毒

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,常用的辨证方法有八纲辨证、脏腑辨证、六经辨证、三焦辨证、气血津液辨证、病因辨证和经络辨证,临床可根据辨证的结果,确立相应的治疗方法,合理用药。有是证用是药。《医法圆通》有云:“药若对症,附子、砒霜可谓良药;药不对症,人参、甘草皆可砒霜也。”临床上合理地辨证用药不但能充分发挥大黄的有效作用,还能降低或避免其毒副作用的发生。如王灵台在辨证论治原则指导下,以大黄为主药,据其通降、逐瘀、泄壅、止血等功效与其他药物合理配伍,治疗不同证型的慢性肝病,疗效显著^[33]。

2.4 用量合理

大黄不同的使用剂量会产生不同的药理作用,小剂量可收敛止泻;用于泻下其常用剂量为每次6~15 g 顿服;大剂量30~60 g 顿服,常用于治疗急性、重症感染^[34],在用药时必须遵说明书或者遵医嘱,选择适合机体状态的剂量和疗程服用。研究发现,0.9 g/(kg·d)生大黄可加速胃肠肿瘤病人术后胃肠道功能的恢复,并不增加术后并发症,当剂量达到1.2 g/(kg·d)时,病人腹泻次数明显增加^[35]。低、中剂量熟大黄对肝损伤模型大鼠具有显著的治疗作用,但高剂量时反而加重了模型大鼠肝损伤^[2]。所以,临床应用大黄时,只要在中医辨证论治原则指导下,合理制定用药剂量和疗程,便可产生良好的治疗效果,同时也可避免或减小其毒副作用。

2.5 鉴别使用

大黄是典型的“一药多源”中药,2015版《中华人民共和国药典》记载了掌叶大黄、唐古特大黄和药用大黄3个植物基源,称为正品大黄。除此之外,市场上还有藏边大黄、河套大黄、华北大黄、土大黄等,这些品种未入《中华人民共和国药典》,被称为伪品大黄。不仅伪品大黄与正品大黄在功能、效用、毒性方面有很大区别^[36],而且三种正品大黄的泻下作用也差异较大^[37],但临床上却时常出现以伪品代替正品、正伪品混用和三种正品大黄混用现象。另外,临床上使用的大黄也经常被发现农药残留多、以次充好、以假乱真、药渣再入药以及非道地药材入药等情况。这些都不免会降低或影响临床疗效,甚至产生毒副作用,所以临床调剂时,一定要注意鉴别入药大黄的来源、种属及质量优劣,以保证用药的安全、有效。

综上所述,大黄既有一定的毒性作用,又有很好的治疗作用,大黄中的毒性成分同时又是其药效成分,关键在于其是否在中医药理论指导下进行合理应用。目前关于大黄毒性作用研究多囿于动物实验,而动物实验与临床应用之间尚有很大差异性,所以我们应该客观看待大黄毒性的现代研究结果,全面深刻地理解中医“药之效,毒为之”理论,同时还应该根据中医学自身独有的特点,在中医理论指导下,探讨适合中药自身的安全性评价体系,把炮制减毒、配伍减毒和辨证论治减毒增效等宝贵的经验和理论融入进去,而不是简单地照搬西药评价模式和方法。

参考文献:

- [1] 李广峰. 大黄的药理作用及临床应用分析 [J]. 中国医药指南, 2013,11(16):317-318.
- [2] 王艳辉,赵海平,王伽伯,等.基于“有故无殒”思想的熟大黄对肝脏量-毒/效关系研究[J].中国中药杂志,2014,39(15):2918-2923.
- [3] Miele L, Forgione A, La Torre G, et al. Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor -1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Transl Res, 2009, 154(4): 194-201.
- [4] Wang JB, Kong WJ, Wang HJ, et al. Toxic effects caused by rhubarb (*Rheum palmatum* L.) are reversed on immature and aged rats [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 134(2): 216-220.
- [5] 王建平. 大黄有毒物质基础的研究[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(24):63-64.
- [6] 黄浩,巢启荣. 大黄鞣质及相关物的研究概况[J]. 中草药, 1998, 29(3):199-202.
- [7] Wang I, Huang H, Liu P, et al. Inhibition of phosphorylation of p38MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 553(1/3): 297-303.
- [8] Wang R, Wan Q, Zhang Y, et al. Emodin suppresses interleukin-1 beta induced mesangial cells proliferation and extracellular matrix production via inhibiting P38 MAPK [J]. Life Sci, 2007, 80(26): 2481-2488.
- [9] 赵玲,胡昌江,潘新,等.长期服用生大黄、熟大黄对大鼠肝功能影响的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2015,35(15):1384-1387.
- [10] 王青秀. 大黄及其主要成份的毒性毒理研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [11] 王伽伯,马永刚,张萍,等.炮制对大黄化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J]. 药学学报, 2009,44(8):885-890.
- [12] 笪红远,曾文,江振洲,等.大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因的致突变作用[J]. 中草药, 2008,39(12):1858-1860.
- [13] 朱钦翥,陈维,张立实,等.大黄素和大黄酸的体外遗传毒性评价[J]. 癌变·畸变·突变, 2011,23(1):65-67.
- [14] 李启度,李军生,路燕,等.光谱学手段对芦荟大黄素潜在毒副作用的研究[J]. 毒理学杂志, 2010,24(4):285-287.
- [15] 向春艳,何小燕,李逐波,等. TNF- α 在癌症中的作用研究进展[J]. 生命科学, 2012,24(3):250-254.
- [16] Müller SQ, Eckert I, Lutz WK, et al. Genotoxicity of the laxative drug components emodin, aloe-emodin and danthron in mammalian cells: topoisomerase II mediated? [J]. Mutat Res, 1996, 371(3/4): 165-173.
- [17] 胡晓丞. 大黄对雄性大鼠的生殖毒性研究[D]. 承德:承德医学院, 2012.
- [18] 郭建恩,胡晓丞,佟继铭,等. 大黄提取物对雄性未成年大鼠生殖毒性的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2013,47(12):82-86.