

从古今文献效/毒记载演变探讨补骨脂安全性与安全合理用药对策

许颖杰^{1,2,3}, 湛小燕^{1,2}, 柏兆方^{1,2*}, 肖小河^{1,2,3*}

(1. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 全军中医药研究所, 北京 100039; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 肝病医学部, 北京 100039; 3. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

摘要: 补骨脂来源于豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥果实, 具有补肾壮阳、温脾止泻等功效, 用于治疗肾虚阳痿、腰酸冷痛、骨质疏松等多种疾病, 是我国中医临床常用的补益类中药。然而, 近年来补骨脂及相关制剂临床不良反应报道日益增多, 尤其是肝毒性问题成为制约补骨脂及相关制剂临床应用的瓶颈问题。古代典籍较少记载补骨脂安全性问题, 但现代临床和基础研究表明补骨脂不仅具有直接毒性, 还具有免疫特异质毒性。为此, 本文综合分析了古文献中关于补骨脂效/毒记载演变, 并结合现代药理毒理学研究进展, 对补骨脂肝毒性的临床特点、成因机制以及风险因素进行了深入探讨。在此基础上, 基于笔者团队提出的中药安全风险“人-药-用”三维精准防控策略, 研究制定了补骨脂及相关制剂安全风险防控措施, 旨在指导补骨脂及相关制剂的临床安全合理用药, 推动补骨脂相关产业的健康可持续发展。

关键词: 补骨脂; 安全性; 肝毒性; 成因机制; 安全合理用药对策

中图分类号: R93 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)02-0314-09

Exploring the safety and the countermeasures of rational use of *Psoraleae Fructus* based on the evolution of efficacy/toxicity records in ancient and modern literature

XU Ying-jie^{1,2,3}, ZHAN Xiao-yan^{1,2}, BAI Zhao-fang^{1,2*}, XIAO Xiao-he^{1,2,3*}

(1. China Military Institute of Chinese Medicine, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: *Psoraleae Fructus* is derived from the dried fruit of the *Psoralea corylifolia* L. It has the effects of tonifying the kidney, strengthening the Yang, warming the spleen and stopping diarrhea, and is used for the treatment of kidney deficiency and impotence, lumbar soreness and cold pain, osteoporosis and other diseases, and it is a commonly used tonic traditional Chinese medicine in Chinese medicine clinics in China. However, in recent years, the clinical adverse reactions of *Psoraleae Fructus* (PF) and related preparations have been increasingly reported, especially hepatotoxicity, which has become a bottleneck in the clinical application of PF and associated preparations. The safety of PF was rarely recorded in ancient texts, but modern clinical and experimental research has shown that PF not only has direct toxicity but also has immune-idiosyncratic toxicity. For this reason, this study comprehensively analyzes the evolution of PF effect/toxicity records in ancient and modern canonical literature, and combines with the progress of modern pharmacology and toxicology research, to conduct an in-

收稿日期: 2024-08-23; 修回日期: 2024-11-28.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (U23A20519, 82230118, 81930110); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzdxk-2023309); 中医药服务能力培育与提升专项计划面上项目 (2023ZY047).

*通讯作者 Tel: 86-10-66933314, E-mail: pharmacy_302@126.com;

Tel: 86-10-66933325, E-mail: baizf2008@hotmail.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0818

depth discussion on the clinical characteristics, causative mechanisms and risk factors of PF hepatotoxicity. On this basis, based on the three-dimensional "human-medicine-use" precise prevention and control strategy for the safety risk of traditional Chinese medicine proposed by the author's team, safety risk prevention and control measures for PF and related preparations were developed, aiming at guiding the safe and rational use of PF and related preparations in the clinic and promoting the healthy and sustainable development of PF-related industries.

Key words: Psoraleae Fructus; security; hepatotoxicity; genetic mechanism; safe and rational drug use countermeasure

补骨脂 (Psoraleae Fructus) 来源于豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥果实, 首载于《雷公炮炙论》:“性本大燥, 毒”, 历代医家也普遍认为补骨脂性“大温而燥”, 并指出“阴虚火旺者忌服”。补骨脂主产于四川、河南等地, 由其产地不同又名“川故子”“怀故子”, 性温、味辛、气苦, 入脾、肾二经, 具有补肾壮阳、温脾止泻等功效, 用于治疗肾虚阳痿、腰酸冷痛、骨质疏松等多种疾病^[1], 是我国中医临床常用中药。然而, 随着人类体质谱、疾病谱和用药行为的变化, 中药不合理使用现象陡增, 导致中药安全性问题频发, 补骨脂引起身体毒性事件屡见报道。国家不良反应中心也先后多次通报壮骨关节丸等含补骨脂制剂的肝损害风险, 为其临床安全合理用药带来极大挑战。本文梳理了补骨脂效/毒的古今文献记述, 并结合现代药理毒理学研究, 旨在深入探讨其肝毒性成因机制, 总结其风险因素并提出针对性的风险防控对策, 以期补骨脂临床安全用药提供科学依据。

1 古今文献对补骨脂效/毒的记述

古本草对补骨脂的形态产地有较为细致的记载, 明《本草纲目》^[2]记载补骨脂“今岭外山间多有之, 四川合州亦有, 皆不及番舶者佳。茎高三四尺, 叶小似薄荷, 花微紫色, 实如麻子, 圆扁而黑, 九月采”。可见, 古本草中补骨脂与今补骨脂为同一物。通过追溯补骨脂在古文献中的记载, 发现补骨脂自古就被广泛应用。五代《日华子本草》^[3]提到“补骨脂兴阳事, 治冷劳, 明耳目”。元《御药方》^[4]中认为“肾虚牙痛日久”时, 用补骨脂三两, 青盐一两。共炒匀为末, 每服二钱, 丸、散、汤三法随用。明《本草纲目》^[2]中记载补骨脂治肾泄, 通命门, 暖丹田, 敛精神。清《玉楸药解》^[5]言其“温暖水土, 消化饮食, 升达脾胃, 收敛滑泄、遗精、带下、潮多、便滑诸证。”综上, 古籍大多记载补骨脂有治疗肾阳不足、肾虚作喘的作用。补骨脂毒性相关记述首载于南北朝雷教《雷公炮炙论》^[6], 其中记载补骨脂“性本大燥, 毒”, 并在书中对其毒性进行了修治“用酒浸一宿后, 漉出, 却用东流水浸三日夜, 却, 蒸, 从巳至申, 出, 日干用”。后世本草均未提及补骨脂具有毒性, 多记载其“燥”性, 如《本草新编》^[7]记载补骨脂为“大温而燥,

不可轻用”, 《得配本草》^[8]又记载补骨脂“阴虚下陷, 内热烦渴, 眩晕气虚, 怀妊, 心胞热、二便结者, 禁用”。除此之外, 历代本草对补骨脂配伍禁忌也有记载, 如明《本草纲目》^[2]中记载补骨脂“忌诸血, 得胡桃、胡麻良”。清《本经逢原》^[9]记载“忌羊肉”。可见, 历代医家在临床应用补骨脂过程中均考虑了其温燥之性, 阴虚火旺者忌用补骨脂。

现阶段, 越来越多的研究发现补骨脂具有抗肿瘤、治疗骨质疏松、抗氧化、雌激素样作用等药理活性, 已广泛应用于治疗原发性骨质疏松症、银屑病、白癜风等疾病。然而近年来, 补骨脂及其相关制剂 (驱白巴布期片、壮骨关节丸、仙灵骨葆胶囊、骨康胶囊、白蚀丸等) 相关不良反应/事件频发, 国家不良反应中心先后多次通报壮骨关节丸、白蚀丸、骨康胶囊、仙灵骨葆胶囊等含补骨脂制剂肝损害风险, 1988年至2005年6月, 国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中, 有关白蚀丸的病例报告共8例, 其中严重病例报告有肝损害7例。2001年11月, 国家药品不良反应监测中心首次通报壮骨关节丸引起肝损害等不良反应情况。此后, 该中心继续收到与壮骨关节丸相关的病例报告, 其肝损害问题依然存在。2008年5月, 国家药品不良反应监测中心再次通报壮骨关节丸引起肝损害问题。2016年12月, 提示关注仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤不良反应, 提醒医务人员和患者注意肝损伤风险。2018年5月, 国家药品监督管理局决定对骨康胶囊说明书的不良反应、禁忌、注意事项等项进行修订。

除上述国家药品监督管理局通告外, 我国以及韩国、德国、印度等国家均有补骨脂相关制剂造成肝损伤的病例报道^[10-13], 印度报道称1名男性自行服用盐补骨脂、鸡蛋和龙骨水煎液15 d, 检查肝功能异常, 诊断为药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI)^[13]。2020年有文献^[14]报道1名患者服用补肺活血胶囊联合其他制剂肝功能异常, 在停用其他3种药监测的谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 并无下降, 反而呈现上升趋势, 而停用补肺活血胶囊后ALT、门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 迅速下降, 在10 d内从正常值上限约10倍下降至2倍以内, 推测补

肺活血胶囊导致DILI可能性较大。有文献^[15]报道1名患者因高胆固醇血症自2020年10月服用荷丹胶囊,2021年4月检查肝功能指标异常随即住院,降酶保肝治疗,肝功能复查各项指标有下降趋势后出院,1月后复查肝功能基本正常,经分析后发现可能是盐炒补骨脂导致DILI。也有研究报道1名37岁女性因骨折口服中药协定方修复1号14剂(内含补骨脂),1月后因恶心到医院检查为肝功能生化指标异常,经过治疗肝功能正常予以出院,经查阅发现该协定方中补骨脂超过药典规定剂量^[16]。另外,有文献汇总分析有关于补骨脂及其制剂的DILI个案报道,发现补骨脂致肝损伤病例中服用补骨脂单味药2例;服用含补骨脂中药处方8例;服用含补骨脂偏方1例;服用补骨脂有效成分制剂5-甲氧基补骨脂素1例;服用含补骨脂中成药43例^[17]。这引发国内外相关学者与公众的广泛关注。可见,补骨脂诱发肝损伤的风险已不容忽视,有必要对其肝毒性机制深入解析,并提出有效的风险防控对策,规避其不合理使用。

2 补骨脂肝毒性成因机制解析

现代研究表明,补骨脂及其相关制剂以肝毒性为主,还存在肾毒性、胚胎毒性、光敏皮炎毒性、过敏反应等潜在毒性^[18]。上千年来,中药毒性分为大毒、有毒、小毒、无毒,太笼统。近年来笔者团队突破中药传统毒性认知,根据毒性成因机制及特点,首创中药毒性三种类型^[19],即固有型毒性(*intrinsic toxicity*),特异质型毒性(*idiosyncratic toxicity*)、间接型毒性(*indirect toxicity*),在此基础上提出混合型毒性(*mixed toxicity*),从而形成了中药毒性四类型模式^[20]。补骨脂毒性机制极为复杂,近年来多个团队通过不同手段深入挖掘其毒性机制,取得较大进展。

2.1 补骨脂固有型毒性研究

药物固有型毒性(*intrinsic toxicity*),也称药物直接毒性(*direct toxicity*),指由药物固有性物质成分造成的直接损伤,具有剂量依赖性、可预测等特点,在正常动物上可以复制出毒性反应^[19]。补骨脂肝毒性现代毒理学机制研究显示补骨脂相关制剂及其成分具有直接毒性的特征(图1)。补骨脂相关制剂致肝损伤机制可能涉及胆汁代谢、氧化应激、线粒体损伤、内质网应激、脂质代谢、能量代谢等途径。Xu等^[21]连续14 d给予大鼠相当于人类推荐剂量6倍的补骨脂醇提物,结果发现长期使用大剂量补骨脂醇提物可引起大鼠肝肾毒性,且对大鼠的磷脂代谢、氨基酸代谢、嘌呤代谢及抗氧化系统活性均有影响。Zhou等^[22]给予大鼠剂量为 $2.10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 补骨脂水提物12周,发现大鼠肝脏增大、肝脏系数显著升高。有研究报道连续4周对小鼠进行补骨脂水提物灌胃,随

着剂量的增加,肝功能指标的水平呈现出明显剂量依赖性上升,同时肝组织观察到显著的损伤迹象,进一步研究其机制发现补骨脂水提物可以下调呼吸链复合物的表达,导致线粒体结构重塑和功能障碍导致肝损伤^[23]。Ao等^[24]建立斑马鱼模型,以低、中、高浓度补骨脂水煎液连续喂养成年斑马鱼21 d,研究结果发现随着补骨脂药物浓度的增加斑马鱼体重下降更加明显,ALT、AST含量也呈剂量依赖性升高,进一步探究其机制发现补骨脂主要肝毒性成分介导的脂质和能量代谢相关蛋白的表达异常。

近年来补骨脂诱发直接毒性的物质基础和机制研究也取得系列进展,其中研究表明补骨脂二氢黄酮(*bavachin*)可触发内质网应激诱导人肝癌细胞凋亡^[25]。此外,补骨脂二氢黄酮可通过Wnt/ β -catenin信号通路激活动态相关蛋白1介导的过量线粒体裂变和内质网应激导致肝细胞凋亡^[26]。补骨脂二氢黄酮甲醚(*bavachinin*)亦可通过引起活性氧(*reactive oxygen species*, ROS)异常增加和脂质合成代谢紊乱诱发肝细胞凋亡和坏死^[27]。异补骨脂查尔酮(*isobavachalcone*)、补骨脂定(*psoralidin*)和补骨脂酚(*bakuchiol*)可显著降低线粒体膜电位,升高线粒体氧化应激水平,产生肝毒性^[28]。补骨脂素(*psoralen*)和异补骨脂素(*isopsoralen*)可能通过干扰线粒体功能、DNA和ROS水平导致肝毒性^[29]。补骨脂素可直接与CYP2D6、CYP3A4、GST- α 和GST- μ 结合并抑制其活性,导致体内谷胱甘肽(*glutathione*, GSH)耗竭,进而诱导肝损伤,从而导致药物代谢紊乱^[30]。异补骨脂素可通过抑制MRP2、MRP3等mRNA水平表达进而影响胆汁酸合成转运诱发肝脏损伤^[31]。有研究对小鼠进行皮下注射补骨脂酚14 d,小鼠钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(NTCP)显著升高,影响小鼠肝脏内胆汁酸转运体的表达,导致肝细胞内胆汁酸浓度过高^[32]。Meng等^[33]探究补骨脂素和异补骨脂素对小鼠肝脏CYP450、UGT、SULT酶mRNA水平的影响,结果发现补骨脂素显著诱导雌性小鼠肝脏中CYP2A4、CYP2C29、UGT1A6的表达,以及雄性小鼠肝脏中CYP1A1、CYP2A4等表达;而异补骨脂素显著诱导雌性小鼠CYP2A4、CYP2C29等表达,并下调CYP1A1的表达。Shen等^[34]利用单细胞测序等技术在无症状期探索补骨脂二氢黄酮导致肝损伤潜在分子机制,结果显示在急性肝细胞损伤出现之前,硬脂酰辅酶a去饱和酶1(*Scd1*)升高,引起脂质积累和肝细胞脂肪变性。

随着对补骨脂“毒性”问题的深入研究,临床上补骨脂及其制剂壮骨关节丸、仙灵骨葆等毒性反应并不具有药物剂量依赖性及其可预测性,且在少数人群中发

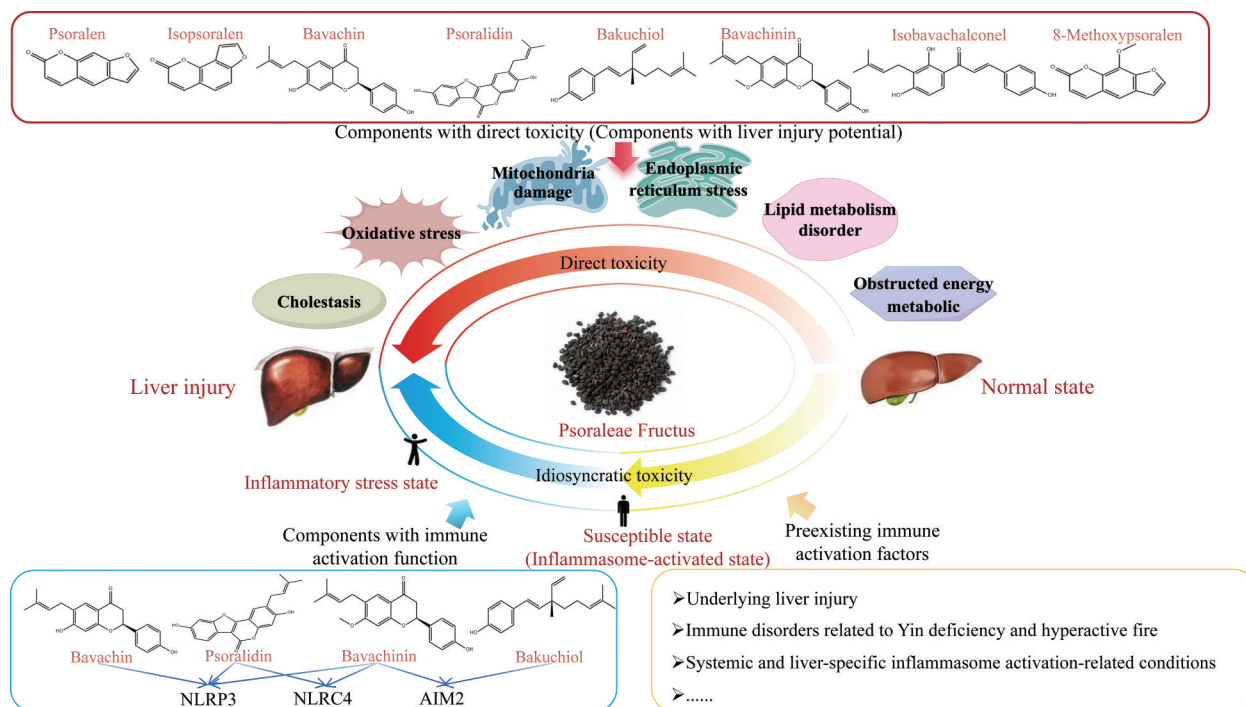


Figure 1 Mechanisms of Psoraleae Fructus hepatotoxicity

生^[35]。可见, 药物固有毒性研究已不能全面系统认识中药毒性。

2.2 补骨脂免疫特异质毒性研究 药物特异质型毒性 (idiosyncratic toxicity), 其发生主要与患者的遗传、代谢或免疫的特异体质相关, 缺少剂量依赖关系、具有个体差异极大、难以预测的特点, 在正常动物上无法复制^[19]。课题组前期考虑机体病证等因素的影响, 在病证毒理学的指导下, 将临床实际用药环境和肝损伤特点相结合, 基于国家不良反应上报中心数据研究发现补骨脂相关制剂具有免疫特异质毒性属性^[36] (图1), 可能受患者机体状态 (病证、体质) 的影响, 与服药剂量、疗程缺乏明显对应关系。

基于补骨脂致免疫特异质肝损伤特点, Chen等^[37]利用脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 介导的药物特异质型肝损伤 (idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI) 易感性评价模型对补骨脂及相关制剂进行研究, 结果表明免疫应激状态下补骨脂相当于临床等效剂量2倍时即可诱发肝损伤。补骨脂可激活免疫应激状态大鼠体内 RhoA 等促炎基因的表达, 进一步加剧炎症因子释放, 促使肝细胞及肝内胆管组织发生炎症反应, 导致胆汁酸外排受阻, 引发 IDILI^[38]。Gao等^[39]利用 LPS 易感模型并结合重点制剂拆分研究表明, 淫羊藿配伍补骨脂较两者单独应用所致肝损伤更严重, 由此提出“淫羊藿与补骨脂”为一对新的中药配伍禁忌组合并阐释了其产生的病证基础。课题组前期进一步

研究发现补骨脂中不仅多个成分均具有一定的直接毒性, 同时补骨脂二氢黄酮、补骨脂酚、补骨脂定、补骨脂二氢黄酮甲醚等成分亦可通过直接或特异性增强多种类型炎症小体活性诱发免疫 IDILI^[40-43], 由此课题组提出补骨脂免疫特异质肝损伤“三因致毒”机制假说^[44], 即当机体处于免疫炎症异常活化状态 (炎症小体活化状态) 时, 活化炎症小体的成分 (补骨脂二氢黄酮、补骨脂定、补骨脂酚、补骨脂二氢黄酮甲醚等) 协同直接毒性成分 (补骨脂素、异补骨脂素、异补骨脂查尔酮等) 诱发持续的炎症小体活化及级联反应, 增强机体免疫炎症反应, 从而诱发 IDILI。

基于“三因致毒”机制假说, 本课题组研究还证实淫羊藿及其多个成分亦可通过活化 NLRP3 炎症小体诱发免疫特异质肝损伤, 并由此总结提出淫羊藿配伍补骨脂诱导 IDILI 的成因机制, 即当机体处于特定因素诱导的 NLRP3 炎症小体活化状态时, 淫羊藿和补骨脂中活化 NLRP3 炎症小体成分协同直接毒性成分诱发持续的 NLRP3 炎症小体活化及级联反应, 从而导致广泛免疫炎症反应和肝实质细胞损伤, 最终导致 IDILI 发生^[19,44]。此外, 李春雨团队建立免疫应激小鼠模型, 并借助拟靶向代谢组学技术和多元统计分析方法, 研究发现朝藿定 B 联合补骨脂二氢黄酮协同导致的 IDILI 可能与烟酸盐和烟酰胺代谢及亚油酸代谢通路有关^[45]。另一结果显示淫羊藿苷协同补骨脂二氢黄酮导致 IDILI 的潜在机制可能与甘油磷脂、花生四烯酸

和亚油酸代谢通路有关^[46]。淫羊藿次苷II联合补骨脂二氢黄酮也可增加肝损伤的风险, 差异表达代谢物主要富集于鞘脂代谢、鞘脂信号通路和坏死性凋亡等代谢通路^[47]。因此, 避免淫羊藿配伍补骨脂使用或可有效降低肝损伤发生风险。

此外, 本课题组前期提出基于成分靶标效应互作的中药配伍减毒新策略新方法, 针对诱发损害的靶标通路进行直接干预, 可阻断毒性反应的发生。在此基础上, 本课题组研究发现多个抑制NLRP3炎症小体的临床常用中药及相关单体成分, 由此开展了基于靶向炎症小体的淫羊藿和补骨脂配伍减毒研究, 通过评估肝功能指标和肝脏组织病理改变以及炎症小体相关通路活性变化, 明确女贞子可以通过阻断炎症小体活性减轻淫羊藿诱导的IDILI^[48], 白芍则可以通过抑制补骨脂引起的炎症小体活化从而降低补骨脂肝毒性^[49], 由此成功运用基于共性靶标机制的中药配伍减毒策略和方法^[50]。

3 补骨脂相关制剂肝毒性的临床表现与分型

补骨脂及相关制剂肝损伤与大部分DILI比较, 并无特异性的临床指标与病理特征。临床上观察到的补骨脂相关制剂导致肝损伤病例, 患者年龄主要分布在20~60岁之间, 女性高于男性, 且大多伴有白癜风、骨关节炎、骨折、骨质疏松等基础疾病, 多于服药后数周/月乃至一年内发生组织脏器损害。补骨脂相关制剂所致脏器损害主要以肝为主, 还存在光敏皮炎毒性、过敏反应等^[51]。肝损伤多为急性肝损伤, 以轻、中度为主。并且补骨脂相关制剂所致肝损伤临床分型主要为肝细胞型, 也有胆汁淤积型和混合型的报道, 大多数患者预后良好, 也有少数严重者发展为肝衰竭甚至死亡。补骨脂相关制剂肝损伤患者临床表现个体差异较大^[17], 有患者仅表现为无症状的肝脏生化指标异常; 有患者表现出乏力、纳差、食欲不振、尿黄等症状, 并伴有不同程度的皮肤及巩膜黄染症状。少数患者出现头晕、头痛、心悸、寒战和呕吐等症状。极少数患者发现服用补骨脂制剂后视网膜具有毒性。极个别患者会发生急性严重肝衰竭^[52]。

4 补骨脂肝毒性风险因素分析

4.1 机体因素 本课题组前期依托国家不良反应监测系统, 收集了2012年1月至2016年12月上报为DILI的相关药物不良反应报告, 通过整合证据链法, 发现补骨脂肝损伤患者普遍存在白癜风、银屑病、斑秃、骨关节炎、骨质疏松等自身免疫性或机体免疫异常活化相关的基础疾病^[53]。另外, 有研究对2005~2017年北京友谊医院收治诊断为DILI患者临床病理特征和临床病程进行回顾性分析, 发现40例补骨脂相关制剂

致肝损伤患者中用于治疗骨病占比为82.5%^[54]。为进一步证实补骨脂肝毒性与机体状态(病证特征)关系, 笔者团队在“有故无殒, 亦无殒也”的理论指导下, 基于中医临床辨证用药原则, 构建阴/阳虚动物模型, 发现临床等效剂量补骨脂即可诱导肾阴虚模型大鼠ALT、AST表达显著升高, 肝脏组织细胞也明显出现肿大、坏死、炎症浸润现象, 而同等剂量补骨脂则可显著降低肾阳虚模型大鼠肝脏功能指标, 表现为明显的肝保护作用, 提示补骨脂引发的IDILI与机体病证状态密切相关^[55]。研究表明阴虚动物模型存在免疫炎症细胞浸润现象, 说明补骨脂引发的IDILI可能与机体的免疫特异质异常活化密切相关, 与前期免疫易感性评价模型研究结果相一致, 可见阴虚火旺证型伴免疫异常活化人群可能是补骨脂相关制剂肝损伤主要易感人群特征, 故应慎用上述人群。

4.2 剂量和疗程问题 Chen等^[17]检索中英文文献, 对1962年1月1日至2021年12月31日涉及补骨脂及其制剂的肝损伤个案报道进行统计分析, 在55例报道的患者中, 有38例用药剂量符合药典推荐(6~10 g), 而7例用药剂量超出了药典标准。除此之外, 患者用药周期从少于15个月到超过6个月不等。针对补骨脂固有型毒性, 用药剂量过大, 周期过长是其导致肝损伤的重要风险因素。故尽量不同时服用含有补骨脂的不同制剂或汤剂。应根据病情需要, 合理规划用药剂量以及周期, 并定期监测肝功能。针对补骨脂特异质毒性, 肝损伤程度与剂量和疗程无关, 着重关注机体状态。

4.3 炮制和制备工艺问题 药物通过炮制可引药入所, 缓和或改变药性, 解毒纠偏, 达到增效减毒的目的。明《寿世保元》^[56]中记载补骨脂“盐水洗, 微炒”。宋《局方》^[57]也记载了补骨脂“以盐同炒令香, 去盐用”。现代研究表明雷公法、盐炙法等炮制方法均能减弱补骨脂肝毒性^[58,59]。课题组前期传承和发展《雷公炮制论》修制工艺, 考察不同因素和水平筛选出最优修制减毒工艺, 创建了补骨脂减毒新方法——“酒浸水漂法”^[60]。现代研究表明^[61]生补骨脂和盐补骨脂两种炮制品对小鼠均具有急性毒性, 以生补骨脂水提组分急性毒性强度最大。进一步成分分析, 生补骨脂水提组分中补骨脂素及异补骨脂素含量大于盐炙品, 提示盐炙前后补骨脂中上述肝毒性成分含量有差异。有研究^[62]发现雷公法炮制过程中补骨脂毒性成分(异)补骨脂苷转化为活性成分(异)补骨脂素, 阐述了雷公炮制法减毒的科学内涵。高秀梅团队^[63]针对补骨脂及其中成药设计适宜的减毒工艺, 根据补骨脂果皮和种子中成分的分布特征, 设计了去除补骨脂种子, 保留果皮的工艺, 即“去核留皮”法^[64], 降低肝毒性风险; 针对壮骨关节丸等含

补骨脂中成打粉入药工艺,设计“除害留渣”法,即去除补骨脂中补骨脂苷、异补骨脂苷的水提取方法,以水提后的药渣入药的工艺,既降低肝毒性成分暴露又保留有效成分,经大鼠毒理试验证实降低了补骨脂的肝毒性风险。反之,不合理的提取工艺很可能会增加安全性风险,被通报肝毒性药物痔血胶囊组方在长期临床实践中以水煎汤剂使用并未出现不良反应,以85%乙醇回流提取研制的痔血胶囊则被报道具有肝毒性^[65]。有研究^[66]以不同提取工艺为考察因素,探究补骨脂不同提取物毒性大小,发现补骨脂70%醇提物肝毒性最大。

4.4 配伍和联合用药问题 中药配伍是中医临床用药的特色优势,通过合理的配伍,调其偏性、制其毒性,起到增效减毒的作用。宋《本草图经》^[67]记载破故纸今人多以胡桃合服,此法出于唐郑相国。明《本草纲目》^[2]记载“得胡桃、胡麻良。”现阶段,Zhang等^[68]探究了五味子配伍补骨脂可减轻补骨脂对L02肝细胞的氧化损伤及内质网应激。Wu等^[69]利用代谢组学发现赤芍主要通过调节花生四烯酸代谢和甘油磷脂代谢等降低补骨脂肝毒性。Gao等^[70]采用斑马鱼多模态评价了杜仲与其配伍对补骨脂香豆素提取物及其代表成分的代谢与毒/效作用的影响,发现与杜仲配伍能减慢毒性代谢物的产生,达到配伍增效效果。笔者团队则基于提出的成分靶标效应互动中药配伍减毒策略开展了补骨脂配伍减毒研究,证实与白芍、甘草、丹参等寒凉性质的保肝药物配伍使用,能直接通过阻断补骨脂介导的炎症小体激活达到减毒作用^[49,50]。另外,课题组前期研究发现卡马西平、氟西汀等西药可以通过活化炎症小体导致IDILI^[71,72],基于成分靶标效应互动策略,非必要尽量避免与淫羊藿以及卡马西平等活化炎症小体的中药配伍或联合用药,若必需配伍或联合用药时,应符合用药规范,并注意观察患者变化,适时监测

患者肝脏功能变化。

5 补骨脂风险防控对策

补骨脂相关制剂安全风险因素主要涉及机体因素(免疫、代谢、体质等)与药物因素(品种混淆、炮制配伍、制备工艺、剂量疗程等)两大方面。结合上述原因,如何把补骨脂相关制剂从“安全用药隐患”变成“精准用药典范”,是保障临床安全精准用药关键所在。为此,基于补骨脂安全风险特点及成因机制,并结合笔者团队提出的中药安全风险“人-药-用”三维精准防控策略(图2),提出了补骨脂安全风险防控对策及建议。

5.1 基于机体因素的风险防控对策 中医辨证属阴虚火旺、湿热内蕴者,如白癜风、银屑病、斑秃、骨关节炎、骨质疏松等疾病患者,建议慎用补骨脂;建议补骨脂慎用于基础性肝病、全身性和肝脏特异性炎症小体活化相关病证人群。

5.2 基于药物使用的风险防控建议 结合成分靶标效应互动,实现补骨脂精准配伍减毒控毒:慎与活化炎症小体的药物联合使用,建议与靶向抑制炎症小体的中药(如甘草、丹参、白芍等)配伍使用;建议避免同时摄入含有补骨脂的不同制剂或中药汤剂;建议不与其他导致肝损害的中西药联用或配伍使用;建议遵循《中国药典》剂量规定范围使用,按照规定疗程用药;补骨脂相关制剂长期服用时注意监测肝脏功能。生补骨脂、盐补骨脂在药性、功效和毒性方面有较大差异,避免两者混淆使用;注意避免补骨脂与曼陀罗子等伪品种混淆使用。

5.3 基于药物质量的风险防控建议 建议采用雷公炮制法、盐炙法、“酒浸水漂法”等炮制方法;建议使用科学合理的提取工艺,70%补骨脂醇提物肝毒性最大,避免泡酒服用;在含补骨脂制剂的新药研发过程中,严格控制农药残留、微生物、重金属等外来有害物质污染;防止补骨脂在贮运过程中发生霉变。

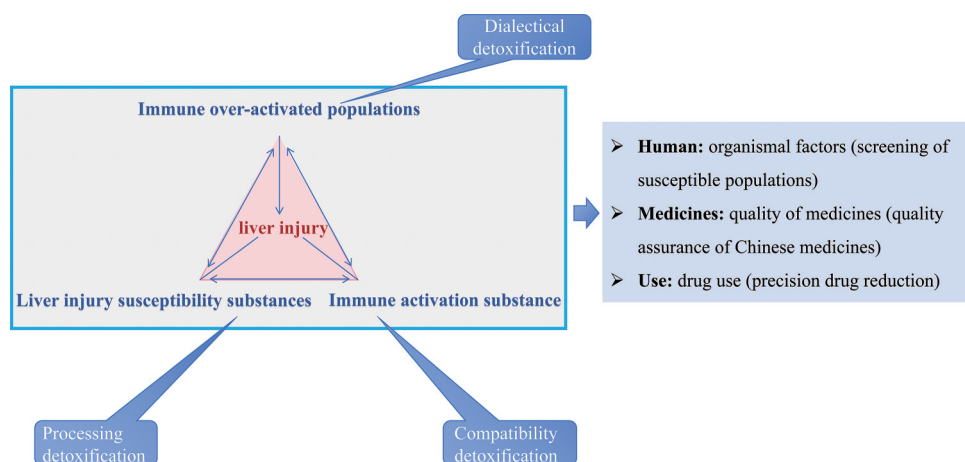


Figure 2 Risk prevention and control countermeasures for Psoraleae Fructus-induced liver injury

6 小结与展望

中药安全性是中药临床药学关注和研究的首要问题。作为临床常用补益类中药,补骨脂相关制剂不良反应/事件严重挑战了人们对中药毒性与安全性的传统认识与信任。虽然中药安全性存在的问题和挑战不少,但是总的来说,中药安全性形势是可稳可控的,并且呈现向上向好之势,大众应该客观理性地看待和分析中药安全性问题,既不要轻视,也不要夸大。重视包括补骨脂在内的中药肝损伤问题,并不是对中药价值的否定,而是为了确保中药能够被更安全、更有效地应用于临床实践。在人们对美好生活需求不断增加的新形势下,科学认知补骨脂肝毒性的成因机制以及临床特点,厘清补骨脂肝毒性相关风险因素,构建补骨脂安全风险防控对策和技术方案,为中医药事业“科学护航”。

由于研究理论、思路和模式的局限,以及中药自身的复杂性,补骨脂致肝损伤的机制尚未完全清楚,未来还需要在以下几方面加强研究。一是要加强补骨脂相关制剂上市后监测、不良反应上报,以便及时发现并评估潜在的肝损伤风险因素;二是基于补骨脂肝损伤机制极为复杂,研究易感人群(如免疫代谢标志物、肝损伤易感基因物、肠道菌群等)对补骨脂相关制剂肝损伤的易感性,以便更好地进行风险评估和预防;三是开发和优化补骨脂配伍炮制工艺,寻找有效的减毒方法,包括新的炮制技术、配伍禁忌的规避等,为补骨脂相关制剂的临床合理用药提供科学依据。

作者贡献: 许颖杰和湛小燕是本综述的主要撰写人,完成文献资料的收集、分析、论文撰写;柏兆方和肖小河为综述负责人,负责综述构思和写作框架,指导论文写作修改。全体作者都阅读并同意最终文本发表。

利益冲突: 所有作者均声明无相关利益冲突。

References

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Part I. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 201.
- [2] Li SZ. Compendium of Materia Medica (本草纲目) [M]. Nanchang: 21st Century Publishing Press, 2017: 81-82.
- [3] Ri HZ. Ri Hua Zi Ben Cao (日华子本草) [M]. Wuhu: Scientific Research Department of Wannan Medical College, 1983: 49.
- [4] Xu GZ. Collated by Wang SM and Guan X. Imperial Pharmacy Prescriptions (御药院方) [M]. Beijing: People's Medical Publishing Press, 1992: 70.
- [5] Huang YY. Yu Qiu Yao Jie (玉楸药解) [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2017: 4-5.
- [6] Lei G. Lei Gong Pao Zhi Lun (雷公炮炙论) [M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 1983: 56-57.
- [7] Chen SD. Ben Cao Xin Bian (本草新编) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2011: 51-52.
- [8] Yan XT, Shi DN, Hong JA. De Pei Ben Cao (得配本草) [M]. Shanghai: Science and Health Press, 1958: 45-46.
- [9] Zhang L. Ben Jing Feng Yuan (本经逢原) [M]. Beijing: Traditional Chinese Medicine Ancient Book Publishing Press, 1996: 244-246.
- [10] Pei DP, Cao YZ. A case of acute drug-induced liver injury caused by Xianling Bone-Plough capsule [J]. Chin Hepatol (肝脏), 2009, 14: 457.
- [11] Nam SW, Baek JT, Lee DS, et al. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* (Boh-Gol-Zhee) [J]. Clin Toxicol, 2005, 43: 589-591.
- [12] Gandhi HJ, Chandnani S, Jena A, et al. A rare cause of acute on chronic liver failure (ACLF): Bakuchi-induced liver injury [J]. J Clin Exp Hepatol, 2024, 14: 101267.
- [13] Teschke R, Bahre R. Severe hepatotoxicity by Indian Ayurvedic herbal products: a structured causality assessment [J]. Ann Hepatol, 2009, 8: 258-266.
- [14] Zhong ZB, Shi L, Liu L, et al. A case of liver damage caused by Chinese medicine capsules (Bufeihuoxue) and literature review. [J]. Occup Health Emerg Resue (职业卫生与应急救援), 2020, 38: 667-669.
- [15] Wu LQ, Xu ZG, Lin SY, et al. One case of drug-induced liver injury caused by Hedon capsules [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2023, 35: 94-96.
- [16] Wang SS, Fang GD. A case of drug-induced liver injury caused by orthopedic herbal formula [J]. Chin J Rural Med Pharm (中国乡村医药), 2024, 31: 40-41.
- [17] Chen C, Zhu L, Liu YH, et al. Characteristics of *Psoralea corylifolia* induced liver injury [J]. Chin J Pharmacovigil (中国药物警戒), 2023, 20: 449-453.
- [18] Shi Z, Gao J, Pan JC, et al. A systematic review on the safety of *Psoraleae Fructus*: potential risks, toxic characteristics, underlying mechanisms and detoxification methods [J]. Chin J Nat Med, 2022, 20: 805-813.
- [19] Bai ZF, Wang JB, Xiao XH. Cognition innovation of toxicity of Chinese medicine and safe and precise medication [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2022, 47: 2557-2564.
- [20] He TT, Bai ZF, Wang JB, et al. Phenotypic characteristics and toxicological mechanisms of herb-induced liver injury [J]. J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志), 2024, 40: 1525-1532.
- [21] Xu LL, Tang XL, Hao FR, et al. Hepatotoxicity and nephrotoxicity assessment on ethanol extract of *Fructus Psoraleae* in Sprague Dawley rats using a UPLC-Q-TOF-MS analysis of serum metabolomics [J]. Biomed Chromatogr, 2021, 35: e5064.
- [22] Zhou K, Dai Z, Liu ZB, et al. Aqueous extract of *Psoralea corylifolia* induced liver injury in rats [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med (天津中医药大学学报), 2013, 32: 221-224.

- [23] Shang HY, Liu X, Pan JC, et al. Exploring the mechanism and phytochemicals in Psoraleae Fructus-induced hepatotoxicity based on RNA-seq, *in vitro* screening and molecular docking [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 1696.
- [24] Ao T, Wang NN, Zhou L, et al. Clinical characterization and mechanism exploration of Fructus Psoraleae-induced hepatotoxicity in zebrafish [J]. *Chin J Pharmacovigil (中国药物警戒)*, 2024, 21: 611-616.
- [25] Yang Y, Tang XL, Hao FR, et al. Bavachin induces apoptosis through mitochondrial regulated ER stress pathway in HepG2 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41: 198-207.
- [26] Yang Y, Zhou W, Wang YH, et al. Bavachin induces liver injury and cell apoptosis by targeting Wnt/ β -catenin/DRP1 signaling pathway mediated mitochondrial dysfunction [J]. *Toxicol Lett*, 2023, 387: 1-13.
- [27] Wang S, Wang M, Wang M, et al. Bavachinin induces oxidative damage in HepaRG cells through p38/JNK MAPK pathways [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10: 154.
- [28] Shang HY, Wei X, Cheng HB, et al. Hepatotoxic components in Psoraleae Fructus based on high-content screening technology [J]. *Chin J Pharmacovigil (中国药物警戒)*, 2024, 21: 74-82.
- [29] Liu BY, Fang SM, Zhou K, et al. Unveiling hepatotoxicity distinction of coumarin-related compounds from glycosides to aglycones in Fructus Psoraleae by integrating UPLC-Q-TOF-MS and high content analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116664.
- [30] Jiang M, Wang XY, Lv B, et al. Psoralen induces hepatotoxicity by covalently binding to glutathione-S-transferases and the hepatic cytochrome P450 [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154165.
- [31] Zhou K, Bi YN, Shi H. Psoralen induced bile acid accumulation and cytotoxicity by inhibiting MRP2 and MRP3 in HepG2 cells [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2015, 31: 1112-1116.
- [32] Bi YN, Li Z, Zhou K, et al. Influence of Bakuchiol on liver function and bile acid transporters BSEP and NTCP in mouse [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med (天津中医药大学学报)*, 2015, 34: 222-225.
- [33] Meng ZJ, Wang ZX, Zhai YX, et al. Effects of psoralen and isopsoralen on mRNA of CYP450s, UGTs and SULTs in female and male mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药)*, 2023, 34: 1329-1333.
- [34] Shen P, Bai ZJ, Zhou L, et al. A Scd1-mediated metabolic alteration participates in liver responses to low-dose bavachin [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13: 806-816.
- [35] Gao Y, Wang JB, Xiao ZH, et al. Exploring the safe and rational use of Epimedium Folium based on the evolution of efficacy/toxicity records in ancient and modern literature [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2023, 58: 246-257.
- [36] Liu YL, Ge FL, Zhu JX, et al. Re-evaluation of liver injury associated with Buguzhi Preparations based on passive monitoring data and hospital cases [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2019, 44: 4272-4276.
- [37] Chen XF, Wang XY, Li WX, et al. Buguzhi (补骨脂) alcohol extract induces idiosyncratic liver injury in rat model of immune stress [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床)*, 2023, 39: 65-71.
- [38] Gao SY, Malikam M, Wang C, et al. Effects of Fructus Psoraleae on specific hepatotoxicity in a state of immune stress [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2022, 38: 1860-1868.
- [39] Gao Y, Wang ZL, Tang JF, et al. New incompatible pair of TCM: Epimedium Folium combined with Psoraleae Fructus induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions [J]. *Front Med*, 2020, 14: 68-80.
- [40] Qin N, Xu G, Wang Y, et al. Bavachin enhances NLRP3 inflammasome activation induced by ATP or nigericin and causes idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Front Med*, 2021, 15: 594-607.
- [41] Wang Y, Xu G, Wang ZL, et al. Psoralidin, a major component of Psoraleae Fructus, induces inflammasome activation and idiosyncratic liver injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107352.
- [42] Shi W, Gao Y, Yang HJ, et al. Bavachinin, a main compound of Psoraleae Fructus, facilitates GSDMD-mediated pyroptosis and causes hepatotoxicity in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 400: 111133.
- [43] Liu TT, Xu G, Li YR, et al. Discovery of bakuchiol as an AIM2 inflammasome activator and cause of hepatotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115593.
- [44] Bai ZF, Gao Y, Wang JB, et al. Evaluation and risk control of idiosyncratic liver injury caused by traditional Chinese medicine [J]. *Prog Pharm Sci (药学进展)*, 2020, 44: 724-729.
- [45] Lin MM, Li YY, Cao B, et al. Pseudo-targeted metabolomics study of immune stress-mediated idiosyncratic liver injury induced by synergistic effects of bavachin and epimedin B [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2024, 49: 443-452.
- [46] Li YY, Lin MM, Cao B, et al. Investigation of synergistic induction of idiosyncratic drug-induced liver injury by bavachin and icariin under immunological stress conditions using pseudotargeted metabolomics [J]. *Chin Sci Bull (科学通报)*, 2023, 68: 4570-4584.
- [47] Cao B, Li YY, Lin MM, et al. Integrated analysis of metabolomic and gut microbiota reveals idiosyncratic drug-induced liver injury resulting from the combined administration of bavachin and icarisside II [J]. *Acupunct Herb Med*, 2024, 4: 222-223.
- [48] Zhao XM, Wu ZX, Wang Y, et al. Compatibility with Fructus Ligustri Lucidi effectively mitigates idiosyncratic liver injury of Epimedium Folium by modulating NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome activation [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2024, 10: 159-170.
- [49] Xu YJ, Wang XL, Wang Y, et al. New compatible pair of TCM: Paoniae Radix Alba effectively alleviate Psoraleae Fructus-induced liver injury by suppressing NLRP3 inflammasome acti-

- vation [J]. Heliyon, 2024, 10: e34591.
- [50] Bai ZF, Shi W, Gao Y, et al. New strategies and methods in traditional Chinese medicine compatibility for detoxification: component-target-effect interaction [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2024. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20241025.601.
- [51] Hao XJ, Xu Q. Anaphylactic reaction to intramuscular injection of Psoraleae Fructus 1 case [J]. China Pharm (中国药业), 2015, 24: 133.
- [52] Yu D, Chi XW. Mechanism of *Psoralea corylifolia* Linn on liver injury based on bioinformatics [J]. J Pharm Pract (药学实践杂志), 2022, 40: 254-258.
- [53] Ge FL, Niu M, Han ZX, et al. Landscape of hepatobiliary adverse drug reactions related to preparations containing Psoraleae Fructus and its application in pharmacovigilance [J]. Chin J Integr Med, 2021, 27: 832-837.
- [54] Wang L, Wang Y, Wee A, et al. Clinicopathological features of Bu Gu Zhi-induced liver injury, a long-term follow-up cohort study [J]. Liver Int, 2020, 40: 571-580.
- [55] Zhang ML. Study on Toxicity-Efficacy Conversion and Precise Medication Strategy of *Psoralea corylifolia* Linn. Based on Disease Syndrome-Based Toxicology (基于病证毒理学的补骨脂毒—效转化与精准用药策略研究) [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [56] Gong TX. Shou Shi Bao Yuan (寿世保元) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 1993: 88.
- [57] Taiping Huimin Heji Ju. Tai Ping Hui Min He Ji Ju Fang (太平惠民和剂局方) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 1985: 145.
- [58] Malikam M, Gao SY, Nuermanati H, et al. Acute toxicity test of water extracts from unprocessed and different processed products of Psoraleae Fructus in mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2023, 40: 2617-2627.
- [59] Yao XZ, Shen H, Fu HY et al. Toxic studies on various processed products of Fructus Psoraleae [J]. J Chin Med Mater (中药材), 1997, 20: 182-184.
- [60] Song D, Chen SS, Li PY, et al. Attenuating the potential hepatotoxicity of Psoraleae Fructus by pre-processing: the alcohol soaking and water rinsing method [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 276-282.
- [61] Cai TT, Huang NN, Wang L, et al. Experimental comparison study on acute toxicity of different processing methods of Psoraleae Fructus on normal mice [J]. Chin J Pharmacovigil (中国药物警戒), 2017, 14: 730-736.
- [62] Lv B, Tan WX, Liu X, et al. Scientific connotation of attenuation of *Psoralea corylifolia* by "Leigong processing method" [J]. Tianjin J Tradit Chin Med (天津中医药), 2020, 37: 976-983.
- [63] Gao XM, Zhou K, Wang YF, et al. The invention discloses a processing method of Psoraleae Fructus, an extract of Psoraleae Fructus and its application: CN, 202010270116.2 [P]. 2020-08-28.
- [64] Gao XM, Yang JJ, Wang YF, et al. Psoraleae Fructus seed skin extract and its extraction method: CN, 201611203476.0 [P]. 2021-05-25.
- [65] Li P, Wang Q, Peng L, et al. Effect of water extract and ethanol extract of Zhixue Capsule on hepatotoxicity in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2017, 23: 154-159.
- [66] Guo ZJ, Zhang JX, Kang QJ, et al. Comparative study on hepatotoxicity of Psoraleae Fructus in rats and mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2020, 26: 16-25.
- [67] Su S. Bencao Tujing (本草图经) [M]. Hefei: Anhui Science and Technology Press, 1994: 238-239.
- [68] Zhang JQ, Yin J, Qu XL, et al. Effects of compatibility of *Schisandra chinensis* on *Psoralea corylifolia*-induced oxidative damage and endoplasmic reticulum stress in hepatocytes [J]. China Pharm (中国药房), 2022, 33: 1088-1093.
- [69] Wu WX, Guo S, Wu LP, et al. Paeoniae Rubra Radix decreases the hepatotoxicity of Psoraleae Fructus in an immunologically stressed rat model: a metabolic network analysis [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2021, 56: 1789-1796.
- [70] Gao YB, Li JY, Shi ZQ, et al. Evaluation of effects of *Eucommiae Cortex* combined with *Psoraleae Fructus* on metabolism and toxicity/efficacy of coumarin components based on zebrafish multimodal analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2023, 54: 1449-1460.
- [71] Wang ZL, Xu G, Zhan XY, et al. Carbamazepine promotes specific stimuli-induced NLRP3 inflammasome activation and causes idiosyncratic liver injury in mice [J]. Arch Toxicol, 2019, 93: 3585-3599.
- [72] Mu WQ, Xu G, Wei ZY, et al. The role of NLRP3 inflammasome in psychotropic drug-induced hepatotoxicity [J]. Cell Death Discov, 2022, 8: 313.