其他

# 何首乌致药物性肝损伤作用机制分析

何首乌是一种被广泛认可的常见易得中药，临床上生首乌主要用于治疗风疹、疮痈、瘰疬等病症；制首乌则治疗血虚、须发早白、眩晕耳鸣等虚证。近年来，何首乌或含何首乌制剂导致患者出现药物性肝损伤等不良反应的事件逐渐增多，被越来越多中西医肝病专家、学者重视，其争论焦点在于何首乌本身是否可导致肝毒性。而目前较为明确的是，因何首乌导致的固有肝损伤与使用剂量具有明显相关性，但对于特异质肝损伤的机制现仍未完全阐明。炮制可引起何首乌内化学成分发生改变，生首乌（未经炮制）虽可解毒止痒、润肠通便，但亦可出现肝损伤不良反应，而有效炮制（制首乌）可降低其毒性，但相关炮制机制尚不能完全阐明，因此研究何首乌致药物性肝损伤作用机制的网络药理学及生物信息学十分重要。

大黄酸和大黄素为何首乌主要成分，大黄素浓度为 30 μmol/L 时可导致时间依赖性细胞凋亡，经其处理的细胞中也可观察到形态学改变。已有相关研究证明，大黄素和大黄酸可使人肾小管上皮细胞（HK-2 细胞）发生剂量和时间依赖性毒性，但大黄酸的肾毒性小于大黄素。另外，大黄素为 75、50 或 20 μmol/L 时均可诱发胚胎毒性，机制主要是通过内源性凋亡信号过程影响胚胎早期发育导致小鼠囊胚损伤，若达到大黄素 80 μg/ml、大黄酸 120 μg/ml，还可导致 TK 基因发生突变。

网络药理学每一个节点的度值为与该节点间相连的路线条数，而根据拓扑学性质得出，度值较大的节点可能为关键靶点或化合物，且在整个网络中可起枢纽作用。何首乌中的每个化合物与靶点间均存在相互作用，还存在一个或多个化合物与多个或一个靶点相互作用现象，说明何首乌中多成分、靶点间共同作用机制复杂。从化合物角度而言，度值前 4 位的分别为 MOL000475（大黄素）、MOL002077（麦黄酮）、MOL000479（大黄素甲醚）及 MOL006489（单甲醚），均分别与多个靶点蛋白相互作用。基于基因本体论（GO）分析结果，何首乌中活性成分主要参与的途径为白细胞介素 2&6 炎症信号转导、抗原呈递的免疫系统、瘦素信号转导、血管舒缓素 - 激肽炎症系统、脂质代谢中胆汁酸代谢调节和受体依赖的胆汁酸浓缩负向调节、抗原呈递的吞噬小体信号转导、线粒体细胞凋亡等途径。基于 Pathway 分析结果，何首乌中活性成分则主要参与免疫相关的唾液酸受体信号转导、主要组织相容性复合体（MHC）家族相关的抗原呈递、雄烯二酮和睾酮生物合成和代谢、Janus 激酶 - 信号转导子和转录激活子（JAK-STAT）通路中血小板生成素、脂质代谢中胆汁酸代谢调节和受体依赖的胆汁酸浓缩负向调节、第二信使介导的 CXCR4 信号、G 蛋白信号相关 Cdc42 激活、粒细胞发育的转录调节等途径。

在深入探究何首乌致药物性肝损伤的作用机制过程中，发现何首乌中大黄素、大黄酸均具有预防心血管、抗氧化及其相关疾病的治疗作用。与蛋白质相互作用的分析结果表明，UGT2B17 属尿苷二磷酸（UDP）葡萄糖醛酸转移酶，可参与胆红素的生成反应环节，为人体内重要的Ⅱ相反应酶。胆红素与阴离子结合蛋白形成水溶性的胆红素 - 配体蛋白复合体可进入滑面内质网，并与 UDP 葡萄糖醛酸形成结合胆红素，属肝细胞膜表面存在的特异性受体。KEGG 通路分析结果显示，共 49 条通路中有相关差异蛋白参与，且每条通路至少有 1 个差异蛋白参与，可见这些差异蛋白可影响多种免疫和代谢途径。通过 MetaCore 数据库对网络分布进行富集分析后发现，何首乌成分不仅与胆汁酸代谢调节有关，还与免疫相关信号、炎症系统传导通路等关联较大。

随着人们健康意识逐渐增强，临床对何首乌的安全性认知研究及进展报道层出不穷，由于何首乌成分复杂，其配伍减毒机制、致药物性肝损伤成分和炮制减轻肝损伤等风险研究现仍不明确。《药物毒理学》中给出了包括何首乌在内的药物配伍禁忌与脏器损伤机制研究结果，内容包括绪论、药物毒代动力学等 24 章。本书突出 2 个特点：一是结合临床用药实际进行编写；二是尽可能反映常用药物毒理学近期新研究成果。本书大多数章节由案例分析、毒理学机制、延伸阅读、要点总结、测试习题组成。阅读本书，可了解不同药物药理学与毒理学，对合理用药大有裨益。

李　贺，陈　任（安徽医科大学，安徽合肥 230000）