

异补骨脂素的药理作用和肝肾损伤机制研究进展[△]

杨 阔^{1,2*}, 高 茸¹, 申宝德¹, 杭凌宇^{1,2}, 马亚中^{1#}, 袁海龙¹ (1. 空军特色医学中心药剂科, 北京 100142; 2. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2021)11-1399-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.027

摘 要 补骨脂是临床常用中药,具有补肾壮阳、固精缩尿的功效。伴随中药补骨脂及其复方制剂使用过程中引起肝脏不良反应的报道日益增多,补骨脂的肝毒性物质基础问题也受到学者的广泛关注。异补骨脂素是中药补骨脂中的主要药效成分和毒性成分。本文主要从药理作用和肝肾毒性2个方面,对2010年至今国内外学者关于异补骨脂素的研究进行综述,为异补骨脂素的新药研究和安全用药提供理论依据。

关键词 异补骨脂素;药理作用;肝毒性;肾毒性;作用机制

Progress of Pharmacological Effects and Mechanism of Hepatic and Renal Damage of Isopsoralen[△]

YANG Kuo^{1,2}, GAO Rong¹, SHEN Baode¹, HANG Lingyu^{1,2}, MA Yazhong¹, YUAN Hailong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Air Force Medical Center of PLA, Beijing 100142, China; 2. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi Nanchang 330004, China)

ABSTRACT Psoralea corylifolia is a kind of commonly used traditional Chinese medicine in clinic, which has the effects of tonifying kidney and strengthening Yang, securing essence and reducing urination. Along with the increasing reports of hepatic adverse drug reactions induced by the use of traditional Chinese medicine isopsoralen and its compound preparations, the issue of hepatotoxic substance basis of isopsoralen has also been widely concerned by scholars. Isopsoralen is the main active and toxic component of psoralea corylifolia. This thesis mainly reviews the research on isopsoralen by domestic and foreign scholars from 2010 to now, so as to provide theoretical basis for new drug research and safe use of isopsoralen.

KEYWORDS Isopsoralen; Pharmacological effects; Hepatotoxicity; Nephrotoxicity; Mechanism

中药补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实。异补骨脂素是从补骨脂中提取得到的香豆素成分,也存在于北沙参、羌活和防风等植物中^[1-3]。异补骨脂素是补骨脂吸收入血的主要活性成分,也是补骨脂发挥药效的主要物质基础和毒性成分,具有抗骨质疏松、抗炎、抗肿瘤和神经保护等药理作用,但是长期、大剂量使用异补骨脂素会诱导机体肝肾损伤,极大地限制了异补骨脂素的药物研发和补骨脂的临床扩大应用^[4]。本文对2010年至今关于异补骨脂素的药理毒理作用研究进行总结综述,为异补骨脂素深入研究和中药补骨脂的合理应用提供参考。

△ 基金项目: 国家新药创制重大专项项目(No. 2016ZX09101073);军队后勤重点项目(No. BKJ15J005)

* 硕士。研究方向: 中药药理。E-mail: 15270805390@163.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: mayazhong8094@sina.com

1 异补骨脂素的药理作用及机制

目前用于治疗骨质疏松症的补骨脂复方制剂,如仙灵骨葆胶囊、四神丸、乳没接骨丸等,均以异补骨脂素作为复方制剂中补骨脂质量评定的指标成分。在现代药理研究中,异补骨脂素表现出较强的抗骨质疏松活性。此外,异补骨脂素还具有抗氧化、抗肿瘤、神经保护和抗皮肤老化等药理作用。

1.1 抗骨质疏松

骨质疏松症是以骨量降低、骨显微结构被破坏为特征的全身性骨骼疾病,主要表现为体内成骨细胞和破骨细胞动态平衡被破坏,形成骨吸收大于骨形成的局面^[5]。药理研究结果显示,异补骨脂素对于治疗雌激素降低、维生素A缺乏、氧化应激反应和糖尿病引发的骨质疏松症均有较好的应用潜力,其作用原理与靶向转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)/Smad、骨形态发生蛋白2(bone

morphogenetic protein 2, BMP-2)/Smad、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)/Wnt 通路来促进成骨分化、抑制成脂分化密切相关。

绝经后骨质疏松症的主要病理改变为雌激素的耗竭引起骨胶原丢失,进一步诱导骨质疏松症的发生。异补骨脂素是治疗绝经后骨质疏松症的潜在靶点。刘锐等^[6]的实验研究结果发现,异补骨脂素能增加去卵巢大鼠血清中骨钙素(osteocalcin, OCN)、抗酒石酸酸性磷酸酶的含量,增加骨密度,改善骨微结构。有研究通过去卵巢骨质疏松模型和体外细胞实验,进一步完善了相关作用机制,发现异补骨脂素可剂量依赖性下调 PPAR- γ 的 mRNA 表达,上调核心结合蛋白因子 2(runt-related transcription factor-2, RUNX2)的 mRNA 表达,来抑制骨髓腔中脂肪细胞的成熟分化,给药浓度为 20 μ mol/L 的效果最好^[7-8]。此外,异补骨脂素还可以通过靶向 PPAR- γ /Wnt 途径来抑制绝经后骨质疏松症大鼠的氧化应激反应,降低骨质疏松症大鼠的丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,上调碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨桥蛋白和 OCN 的 mRNA 表达^[9-10]。

体外实验结果证实,异补骨脂素(1 μ mol/L)可通过上调成骨细胞 OB-6 中 OCN 和 RUNX2 的 mRNA 表达,促进细胞内钙积累;抑制活性氧,保护氧化应激下 OB-6 细胞的线粒体功能;通过 Wnt/ β -catenin 信号通路,减轻 H_2O_2 诱导的成骨细胞损伤^[11];作用于 BMP-2/Smad 信号通路,促进成骨细胞 MC3T3-E1 增殖^[12];通过激活 BMP-2 或丝裂原激活蛋白激酶信号通路,剂量依赖性刺激 ATDC5 细胞内软骨结节堆积,时间依赖性增强 II 型胶原、OCN、Smad4 和 Sox9 等成骨标志基因的 mRNA 表达^[13];通过芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)/雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)轴来促进成骨细胞 MC3T3-E1 分化,提高钙结节水平和 ALP 活性,上调成骨细胞标志物 RUNX2 和 I 型胶原 α 1 链的 mRNA 表达^[14]。此外,异补骨脂素(10~8 mol/ml)还可通过刺激骨髓间充质干细胞分泌的外泌体中的 circ-8604 靶向 miR-26b-3p/ER α 来调控成骨细胞 MC3T3-E1 的增殖和分化,进而调控骨代谢^[15]。

体内实验结果证实,异补骨脂素可通过 TGF- β 1/Smad 通路上调同源盒基因 D3(homeobox D3, HOXD3)的 mRNA 表达,抑制先天性枕颈部骨骼的畸形发育^[12];上调胚胎 HOXD3 基因的 mRNA 表达,减缓维生素 A 缺乏诱导的胎鼠脊椎异常发育的程度^[16];下调叉头框蛋白 O3a 信号通路,并激活 Wnt 信号通路,发挥抗骨质疏松作用^[17];通过 Wnt/ β -catenin 信号通路,改善 1 型糖尿病骨质疏松模型大鼠骨小梁数量和骨密度^[18];通过调节 PPAR- γ /Wnt 途径,抑制骨质疏松大鼠的氧化应激,显著降低骨质疏松大鼠的 MDA 活性,提高 SOD、GSH 和 GSH-Px 活性^[9]。

1.2 抗肿瘤

目前,关于异补骨脂素抗肿瘤的实验研究多停留在细胞水平上。体外实验结果证实,异补骨脂素对于人急性髓系白血病、人神经母细胞瘤、肾癌、肝癌和肺癌等肿瘤细胞均有较好的抑制作用,其作用原理与肿瘤细胞增殖、凋亡和转移等环节密切相关。

文献报道,异补骨脂素可体外抑制人急性髓系白血病 HL-60 细胞的 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的 mRNA 表达,上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)表达,抑制细胞增殖^[19];通过胱天蛋白酶(Caspase)介导的内源性途径,剂量依赖性地下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、B 淋巴细胞瘤-XL 和髓样白血病细胞序列 1 的表达,上调 Caspase-9 和 Caspase-3 的表达,诱导人 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞凋亡^[20];通过上调 Caspase3 的表达,下调细胞型 Fas 相关死亡区域蛋白样白介素 1 β 转换酶抑制蛋白的表达,增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱导的肾癌 Caki 细胞凋亡^[21];通过下调抗凋亡蛋白凋亡调节因子 Bcl-2,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路,通过线粒体途径诱导 Huh-7 肝癌细胞凋亡^[22];阻滞细胞周期于 G₂/M 期,通过调节 c-Jun 氨基末端激酶和细胞外信号调节激酶信号通路,抑制人肺癌 A549 细胞的生长和迁移^[23]。

1.3 抗氧化

氧化损伤可通过诱导晶状体活性氧自由基的积聚来进一步诱发白内障的形成。文献报道,异补骨脂素可以保护 H_2O_2 诱导的胰腺 β 细胞凋亡,保护人晶状体上皮细胞中线粒体超微结构的完整性,剂量依赖性上调晶状体上皮细胞内 ER α 、ER β 的表达,下调核因子 κ B 表达,达到抗氧化损伤的效果^[24-26]。

1.4 其他

此外,学者还发现异补骨脂素具有神经保护、抗皮肤光老化、抗白癜风和保护肝损伤的药理作用。李孝明^[27]通过脊髓损伤小鼠模型探究发现,异补骨脂素可改善模型组小鼠的四肢运动能力和平衡能力;上调 ER α 表达,促进运动神经元细胞恢复;上调 PI3K 和 Akt 磷酸化水平,上调 Bcl-2 的 mRNA 表达,下调 Bax 的表达,抑制神经细胞继发性坏死。杨柳等^[28]研究了异补骨脂素对人皮肤角质形成细胞(HaCaT 细胞)模型的影响,发现异补骨脂素可抑制细胞外信号调节激酶磷酸化,抑制白细胞介素 1 α 、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子的分泌;上调 GSH 抗氧化酶活性,降低乳酸脱氢酶活性和 MDA 含量,发挥对 HaCaT 细胞的保护作用。庞建云等^[29]的研究结果发现,异补骨脂素可促进小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞增殖,提高酪氨酸酶活性,促进黑色素形成。周姗姗等^[30]通过 LO2 细胞非酒精性脂肪肝模型实验发现,异补骨脂素可通过抑制核因子 κ B 活性来抑制炎症因子分泌,并下调 TGF- β 1 的蛋白表达,改善细胞的脂肪变性。

2 异补骨脂素的肝毒性及作用机制

近年来,学者通过以大鼠、小鼠和斑马鱼等不同种属动物

为实验模型,给予异补骨脂素溶液后进行体内外行为观察,发现异补骨脂素引起的机体肝毒性与给药剂量和给药时间存在一定的相关性,且毒性损伤的性别差异和种属差异较为明显。异补骨脂素产生的肝损伤早期是可逆的,停止给药一段时间后,肝损伤症状消失^[4]。异补骨脂素肝毒性作用机制复杂,目前已初步证实其肝毒性与造成机体胆汁淤积、氧化应激反应和抑制氧化酶活性相关。

2.1 胆汁淤积

胆汁酸是由胆固醇在肝细胞中合成的一系列胆甾烷类内源性物质,高浓度的胆汁酸可引起细胞凋亡,进一步引发肝损伤。目前,学者通过大小鼠和体外细胞实验探究发现,异补骨脂素能够造成胆汁合成、排泄和转化过程紊乱,引起胆汁淤积,进而导致肝损伤。

黄菊阳等^[31]灌胃给予大鼠异补骨脂素溶液(60 mg/kg)建立急性肝损伤模型的实验发现,给药1 d后,大鼠血清中丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和甘油三酯(triglyceride, TG)等水平显著升高;给药3 d后,大鼠血清中ALT、AST和总胆汁酸水平持续升高,提示肝损伤进一步加重;给药7 d后,肝损伤持续存在,但没有加重趋势,提示异补骨脂素引起的大鼠肝毒性具有时间相关性。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)结果显示,给药1、3和7 d内,异补骨脂素均可抑制胆汁酸转运相关蛋白胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、钠牛磺胆酸共转运多肽的mRNA表达,降低多药耐药蛋白2(multidrug resistance protein 2, MRP2)、多药耐药基因1、有机溶质转运体 α 、ATP结合盒转运体G8和ATP结合盒转运体G5的mRNA水平,抑制肝细胞中胆汁酸的外排,造成胆汁淤积。周昆等^[32]研究了异补骨脂素对HepG2细胞毒性和胞内胆汁酸浓度的影响,噻唑蓝法检测结果显示,随着异补骨脂素浓度的增加,细胞存活率剂量依赖性降低,给药剂量为25 $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞内胆汁酸转运蛋白MRP2、多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MRP3)的mRNA水平显著降低;当剂量增至100 $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞内MRP2、MRP3的mRNA水平持续降低,胆汁酸较对照组升高了5倍,提示异补骨脂素导致肝毒性具有剂量相关性。

另有研究结果证实,腹腔注射异补骨脂素可引起小鼠肝细胞肿胀变性、肝局灶性坏死,作用原理涉及抑制BSEP、钠牛磺胆酸共转运多肽的mRNA表达,抑制胆汁酸排出;上调低密度脂蛋白受体的表达,增强低密度脂蛋白运输胆固醇进入肝细胞合成胆汁酸的能力^[33-34]。Wang等^[35]研究了异补骨脂素对大鼠肝毒性的影响,通过血清生化和组织病理学检查发现,异补骨脂素可引起大鼠胆汁淤积性肝损伤,作用机制涉及下调BSEP、MRP2和MRP3的mRNA表达,抑制胆汁酸排泄;抑制体内解毒胆汁酸的主要代谢酶磺基转移酶2A1的表达,抑制胆汁酸转化,引起细胞内胆汁酸淤积。

2.2 氧化应激

当活性氧的形成超过了细胞抗氧化能力时,易诱发机体氧化应激状态,形成系列脂质过氧化物,引起细胞毒性损伤。

肝型脂肪酸结合蛋白是肝细胞中的长链和支链脂肪酸转运载体,在氧化应激反应中作为内源性抗氧化剂负责脂肪酸的转运。谷胱甘肽S-转移酶和SOD是体内重要的抗氧化酶和氧自由基清除剂,对维持体内活性氧水平和细胞抗氧化能力平衡起着重要作用^[36]。Zhang等^[37]探究了不同剂量异补骨脂素(25、50和100 $\mu\text{mol/L}$)对斑马鱼肝脏的影响,结果发现异补骨脂素导致斑马鱼畸形发育,血清ALT、AST水平呈剂量依赖性升高,肝脏荧光强度减弱;病理组织学检查结果显示,异补骨脂素高剂量组仔鱼肝脏出现大量空泡结构;PCR结果显示,与抗氧化能力有关的基因肝型脂肪酸结合蛋白、谷胱甘肽S-转移酶P2和SOD1的mRNA水平显著降低,表明异补骨脂素可显著降低抗氧化酶活性,降低斑马鱼幼鱼肝脏抗氧化能力,引起肝脏氧化损伤。

2.3 抑制肝药酶活性

细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP450)主要存在于肝微粒中,是药物在肝脏中进行氧化、水解和还原等代谢反应的主要酶系,其活性直接影响药物的体内代谢速率及进程^[38]。异补骨脂素在肝脏中主要经CYP450酶进行代谢,毒理研究结果表明,异补骨脂素可体内抑制CYP450酶活性,降低CYP450酶对其代谢能力,引起肝脏中异补骨脂素药物蓄积。此外,异补骨脂素在大鼠和人肝微粒体中的CYP450酶促动力学存在种属差异,由动物结果外推至人时应注意该差异带来的影响^[39]。

Song等^[40]通过从肝组织中提取RNA,利用cDNA芯片和生物信息学分析发现,异补骨脂素组与对照组之间存在884个差异表达基因,其中CYP1A1、CYP1A2、谷胱甘肽S-转移酶M1和醛-酮还原酶家族7成员A3是肝毒性的关键基因,外源性CYP450酶代谢是差异表达基因揭示的最显著的富集途径,提示异补骨脂素主要通过外源性CYP450酶代谢引起肝毒性。

Liu等^[41]探究了异补骨脂素对HepRG细胞和HuH-7细胞中CYP450酶主要亚型表达的影响,发现异补骨脂素可浓度依赖性抑制CYP3A4的活性。Wang等^[42]灌胃给予雄性小鼠40 mg/kg异补骨脂素28 d后,小鼠体重降低,血清ALT、AST和ALP水平升高,表明小鼠已发生实质性肝损伤;与对照组相比,异补骨脂素组小鼠肝组织中CYP2E1的活性和蛋白表达均显著降低,提示异补骨脂素导致小鼠肝损伤与影响代谢酶表达有关。

钟玉环等^[43]将人肝微粒或鼠肝微粒与异补骨脂素共同孵育后,加入CYP特异性探针底物共孵育1 h,采用高效液相色谱-串联质谱法检测相应代谢产物的生成量,以评价CYP1A的活性。结果发现,异补骨脂素对大鼠和人肝微粒体的CYP1A2活性均表现出较强的抑制作用,半数抑制浓度均<0.5 $\mu\text{mol/L}$,且对人肝微粒体中CYP1A2的抑制作用高于大鼠。此外,异补骨脂素对CYP2D6和CYP2C19的活性也有一定的抑制作用。

2.4 引起机体代谢功能紊乱

代谢组学技术是从整体角度出发,观察药物引发机体毒

性反应后的整体变化,利用高通量分析检测技术系统地筛选得到氨基酸、磷脂等代谢差异物,这些数据既可作为毒性反应过程中的生物标志物,也可体现肝毒性发生过程中生物学途径的改变^[44]。目前,代谢组学技术的应用在异补骨脂素的肝毒性机制探究中已取得一定的成果,氨基酸代谢、脂肪酸代谢和能量代谢途径紊乱已被证实存在于异补骨脂素引起的肝损伤中。

张玥等^[45]发现,异补骨脂素可引起大鼠体内氨基酸代谢紊乱。在连续 7 d 灌胃给予大鼠异补骨脂素(60 mg/kg)后,异补骨脂素组大鼠血清 AST、TG 和尿素氮水平显著升高,肝细胞出现空泡性变性。采用核磁共振氢谱代谢组学技术检测大鼠血清中内源性代谢物变化情况,结合主成分分析和偏最小二乘法判别分析筛选得到丙酮、异丙醇等 14 个代谢差异物发生显著改变,主要涉及 D-谷氨酰胺和谷氨酸代

谢,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,以及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢 4 条代谢通路。Yu 等^[4]利用代谢组学等技术探究得出异补骨脂素可引起雌性大鼠体内谷氨酸代谢紊乱,采集停止给药 4 周的恢复期大鼠血清进行生化分析发现,ALT、总胆红素、TG 和肌酐等指标水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示异补骨脂素致大鼠肝损伤具有可逆性。Zhang 等^[46]发现,异补骨脂素肝毒性存在性别差异,相同剂量给药组雌雄大鼠体重变化、血清生化和组织病理学变化趋势存在差异,其中雌性大鼠肝损伤更为明显;利用气质联用代谢组学等方法分析发现,雌性、雄性大鼠血浆中分别有 19、28 种代谢物发生显著变化,其中,脂肪酸代谢是雌性大鼠的主要影响途径,能量代谢是雄性大鼠的主要影响途径。

基于代谢组学技术的异补骨脂素肝毒性作用机制见表 1。

表 1 基于代谢组学技术的异补骨脂素肝毒性作用机制

Tab 1 Hepatotoxicity mechanism of isopsoralen based on metabolomics technique				
样本类型	应用方法	代谢差异物	涉及通路	可能机制
雌雄大鼠血清	核磁共振氢谱	丙酮↓;O-胆碱磷酸↓;琥珀酸↓;异丙醇↓;葡萄糖↑;谷氨酸↓;胆碱↓;异亮氨酸↓;天冬氨酸↓;丙酮酸↑;氮氨酸↓;2-羟基丁酸↓;胞苷↑;甘氨酸↑	D-谷氨酰胺和谷氨酸代谢;缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸代谢;丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢	干扰氨基酸代谢 ^[45]
雌性大鼠血清	气质联用	丙酮酸↑;L-乳酸↑;2-酮丁酸↑;草酸↓;D-苏氨酸醇↑;L-谷氨酸↑;果糖↑;L-赖氨酸↑;酪氨酸↑;5-羟色酸↑;L-亮氨酸↓;L-丝氨酸↓;棕榈酸↓;七烷酸↓;硬脂酸↓;亚油酸↓;胆固醇↓	氨酰生物合成;缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成;丙酮酸代谢;丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢;亚油酸代谢	干扰脂肪酸代谢 ^[46]
雄性大鼠血清	气质联用	吡啶甲酸↓;丙酮酸↑;羧基乙酸↑;乙酰氧脂肪酸↑;2-羟基丁酸↑;草酸↑;N-甲基丙氨酸↑;2-酮异丙酸↑;乙醇胺↑;辛酸↑;甘油↑;磷酸↑;甘氨酸↑;甘油酸↑;富马酸↑;酒石酸↑;L-甲硫氨酸↑;β-丙氨酸↑;D-苹果酸↑;苯丙氨酸↑;焦谷氨酸↑;亚牛磺酸↑;L-岩藻糖↑;邻磷酸胺↑;柠檬酸↑;葡萄糖酸↑;粘酸↑;肌醇↑	乙醛酸和二羧酸代谢;柠檬酸循环;甘油酯代谢;半胱氨酸和蛋氨酸代谢	干扰能量代谢 ^[46]

注:“↑”为上调,“↓”为下调
Note: “↑”indicates upward adjustment, “↓”indicates downward adjustment

3 异补骨脂素的肾毒性

肾脏是机体主要的排泄器官,由于其自身血流量丰富,药物吸收入血进入体循环后可迅速到达肾脏,相比于其他脏器,肾脏更易受到药物损伤。其次,由于肾小球的重吸收功能,使肾脏暴露于高浓度的药物环境中,增加药物性肾损伤风险^[47]。大鼠研究结果显示,肾脏是异补骨脂素在体内的主要排泄器官,静脉注射给药后,56.25%的异补骨脂素以原型药形式从尿液排出^[48]。有研究灌胃给予异补骨脂素后发现,大鼠体重降低,肾脏系数增加,血清中尿素氮含量显著升高,病理切片观察到肾脏远曲小管皮质发生空泡变性,表明异补骨脂素可引起大鼠肾毒性^[4,45]。

溶质载体家族 22 A 有机阳离子/肉碱转运体(organic cation/carnitine transporters,OCT/OCTN)(请补充英文全称)和有机阴离子转运体(organic anion transporter,OAT)可直接影响组织中有有机离子或药物的分布和排泄,进而影响肾脏中药物的蓄积状态,进一步引发不良反应。Wang 等^[42]通过逆转录聚合酶链反应和蛋白质印迹法检测分析得出,异补骨脂素能够下调小鼠肾脏中 mOCT1、mOCTN1 和 mOAT3 的 mRNA 表达,上调 mOAT1 的 mRNA 表达,降低 mOCTN2 的蛋白水平,表明异补骨脂素的肾毒性可能与其引起肾脏有机离子转运

系统功能紊乱相关。

4 总结与展望

异补骨脂素是中药补骨脂的主要药效成分和主要毒性成分,现代研究结果已证实异补骨脂素和中药补骨脂具有抗骨质疏松、抗肿瘤和消炎等药理作用。此外,补骨脂入脾、肾经,除具有补肾助阳的药用功效外,还具有温脾止泻、纳气平喘的治疗效果。由中药自身功效出发来探究其主要成分的药效作用,对于挖掘成分的潜在药理活性具有重要意义。目前关于异补骨脂素药理作用的研究还不深入,其是否具有治疗脾胃虚弱、消化不良及呼吸道疾病等作用尚待挖掘发现。

异补骨脂素在肝脏疾病的治疗方面是一把“双刃剑”,其既可抑制炎症和氧化应激反应来保护肝损伤,又可引起肝脏组织病变诱发肝损伤。目前关于异补骨脂素肝毒性的研究暂不深入,异补骨脂素“量-毒-效”关联机制尚不明确,如何正确定位异补骨脂素在肝脏中的作用还需结合大量的研究证明来进行阐述。除异补骨脂素外,补骨脂中的主要药效成分补骨脂素也具有肝毒性。虽然,目前已有学者通过毒理实验得出异补骨脂素的急性毒性强于补骨脂素^[49-50];但是,二者肝损伤毒性强弱暂不清晰,明确二者肝损伤毒性强弱对于补骨脂炮制减毒措施的评价具有重要意义。

肾脏是异补骨脂素体内的主要排泄器官,且异补骨脂素在肾组织中的暴露量仅次于肝脏,远高于其他组织^[51]。本文总结发现,现关于异补骨脂素不良反应的探究多集中在肝脏,有关其肾毒性的研究较为单一,肾损伤机制暂不明确。药物毒性程度与毒性成分的体内吸收、分布以及各器官中的贮藏量密切相关,异补骨脂素引发的肾损伤也应引起重视。建议加强异补骨脂素肝肾毒性相关基础研究,进一步明确其毒性损伤机制,为后续减毒增效措施奠定基础。

参考文献

[1] 李彩峰,伊乐泰,李曼辉.北沙参化学成分及影响因素研究进展[J].中药材,2019,42(7):1697-1701.

[2] 柏桂顺,王成功,李江勇,等.中药防风活性成分及生理作用研究进展[J].中国民间疗法,2020,28(12):116-117.

[3] 吴秀稳,杨秀伟.羌活中的香豆素类成分及其抑制脂多糖诱导的RAW 264.7细胞NO生成活性的研究[J].中草药,2020,51(13):3383-3392.

[4] Yu Y, Wang P, Yu R, et al. Long-term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats[J]. Metabolites, 2019, 9(11):263.

[5] 张志宏,邢娜,彭东辉,等.中药抗骨质疏松作用及机制的研究进展[J].中国药房,2021,32(3):374-379.

[6] 刘锐,杨小杰,李鑫,等.异补骨脂素对去卵巢大鼠骨代谢的影响研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):807-811.

[7] 王剑.异补骨脂素对小鼠骨髓脂代谢影响及其机制的相关研究[D].广州:南方医科大学,2014.

[8] Wang J, Li SF, Wang T, et al. Isopsoralen-mediated suppression of bone marrow adiposity and attenuation of the adipogenic commitment of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(3):527-538.

[9] Wang J, Wang G, Gong L, et al. Isopsoralen regulates PPAR- γ /WNT to inhibit oxidative stress in osteoporosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1):1125-1131.

[10] Yuan X, Bi Y, Yan Z, et al. Psoralen and isopsoralen ameliorate sex hormone deficiency-induced osteoporosis in female and male mice[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:6869452.

[11] Li YP, Wu B, Liang J, et al. Isopsoralen ameliorates H₂O₂-induced damage in osteoblasts via activating the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3):1899-1906.

[12] 刘楚吟.异补骨脂素对先天性枕颈部畸形及 TGF- β /Smads 信号通路影响的实验研究[D].北京:北京中医药大学,2017.

[13] Li L, Eun JS, Nepal M, et al. Isopsoralen induces differentiation of prechondrogenic ATDC5 cells via activation of MAP kinases and BMP-2 signaling pathways[J]. Biomol Ther(Seoul), 2012, 20(3):299-305.

[14] Ge L, Cui Y, Cheng K, et al. Isopsoralen enhanced osteogenesis by targeting AhR/ER α [J]. Molecules, 2018, 23(10):2600.

[15] 郭招娣.异补骨脂素干预后 BMSCs 源性外泌体调控 MC3T3-E1 成骨分化的研究[D].广州:广州中医药大学,2019.

[16] 麻昊宁,刘楚吟,朱宝,等.异补骨脂素对维生素 A 缺乏大鼠胚胎上颈椎发育异常的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(1):4-8.

[17] 王军,王剑,鲁敏,等.异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松大鼠模型的作用及机制[J].疑难病杂志,2019,18(9):940-944.

[18] 常培学,李海波,方其超,等.异补骨脂素联合锌治疗对 1 型糖尿病大鼠骨量、骨密度及骨强度的影响[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(10):1470-1474.

[19] 袁小芬,孙亚梅,张之勇,等.异补骨脂素对 HL-60 细胞增殖和凋亡影响及其机制探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(21):1675-1679,1687.

[20] Rahman MA, Kim NH, Yang H, et al. Angelicin induces apoptosis through intrinsic caspase-dependent pathway in human SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 369(1/2):95-104.

[21] Min KJ, Um HJ, Seo SU, et al. Angelicin potentiates TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma Caki cells through activation of caspase 3 and down-regulation of c-FLIP expression[J]. Drug Dev Res, 2018, 79(1):3-10.

[22] Wang F, Li J, Li R, et al. Angelicin inhibits liver cancer growth in vitro and in vivo[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):5441-5449.

[23] Li G, He Y, Yao J, et al. Angelicin inhibits human lung carcinoma A549 cell growth and migration through regulating JNK and ERK pathways[J]. Oncol Rep, 2016, 36(6):3504-3512.

[24] 冯春燕,黄秀榕,祁明信,等.异补骨脂素对 H₂O₂ 诱导氧化损伤的人晶状体上皮细胞 NF- κ B 表达的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(4):835-837.

(下转第 1408 页)

(上接第 1398 页)

[13] 李蓉,谭小武.安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性评估[J].现代医药卫生,2019,35(18):2815-2817.

[14] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南 2018 年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.

[15] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,非小细胞肺癌专家委员会,非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组.晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2019 版)[J].中国肺癌杂志,2019,22(7):401-412.

[16] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会.高血压合理用药指南[J].中国医学前沿杂志:电子版,2015,7(6):22-64.

[17] 徐伟佳,高勇,吴雪.临床药师对 3 例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的药学监护[J].中国药房,2019,30(19):2727-2731.

[18] 张超,陶莹,高文仓.抗血管生成药物相关蛋白尿研究进展[J].实用药物与临床,2020,23(5):471-475.

(收稿日期:2021-04-12)