

苍耳子药理作用及毒性研究进展

刘传梦，陈海鹏，谭柳萍，杨柯，曾春晖*
(广西中医药大学，南宁 530001)

[摘要] 苍耳子是历代治疗鼻渊及头痛的要药之一。临床常用于治疗风湿性关节炎、慢性鼻炎、急性鼻炎、过敏性鼻炎、皮肤病等与免疫异常相关的疾病,具有较高的药用价值。现代药理学研究显示苍耳子有广泛的药理作用,但由于长期或过量服用,药材炮制不当等原因,导致毒性反应情况时有发生。毒理学研究表明苍耳子中毒可引起肝脏、心脏和肾脏等实质性脏器损伤,尤其是对肝脏损伤严重。该文通过系统地查阅和整理国内外关于苍耳子研究的相关文献,对苍耳子的药理作用、毒性物质、肝毒性机制等进行综述。总结出苍耳子具有降血压、抗过敏、抑菌、抗炎、镇痛、抗肿瘤和降血脂等药理作用。毒性成分主要为苍术苷、羧基苍术苷和 4'-去磺基苍术苷。苍耳子导致肝脏毒性机制与脂质过氧化损伤、胆汁淤积及肝细胞能量代谢机理密切相关。与此同时,肝毒性新型生物标志物的发现,如 miRNA-122,也为医药学提供新的研究手段。毒性类中药是中药的重要组成部分,配伍或炮制后入药可以降低或消除毒性并保存或增加疗效。目前为止,关于苍耳子炮制减毒原理研究报道较少,笔者建议要进一步加强苍耳子炮制减毒原理研究,充分发挥苍耳子特有疗效,开发其更大的药用价值。

[关键词] 苍耳子; 药理作用; 毒性物质; 毒理机制; 生物标志物
[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)09-0207-07
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190928
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190117.0855.004.html>
[网络出版时间] 2019-01-17 16:51

Pharmacological Effect and Toxicity of Xanthii Fructus

LIU Chuan-meng, CHEN Hai-peng, TAN Liu-ping, YANG Ke, ZENG Chun-hui*
(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] Xanthii Fructus (XF) is one of important drugs for the treatment of sinusitis and headache. It is commonly used in the treatment of diseases relating to immune abnormalities, such as rheumatoid arthritis, acute and chronic rhinitis, allergic rhinitis, and skin diseases, with a high medicinal value. Modern pharmacological studies have showed a wide range of pharmacological effect and a high medicinal value in XF. However, due to long-term or excessive intake, and improper processing of medicinal materials, toxic reactions have often occurred. Toxicological studies have shown that XF poisoning can cause substantial damage to organs, such as the liver, heart and kidney, especially to liver. This paper reviews the pharmacological action, toxic substances and hepatotoxicity mechanism of XF by systematically reviewing and summarizing relevant literatures on XF both at home and abroad. It is concluded that XF has anti-hypertension, anti-allergic, anti-bacterial, anti-inflammatory, analgesic, anti-tumor and lipid-decreasing effects. The toxic components are mainly atractyloside, carboxy atractyloside and 4'-desulphate-atractyloside. The mechanism of hepatotoxicity induced by XF is closely related to lipid peroxidation, bile cholestasis and hepatocyte energy metabolism. Meanwhile, the discovery of novel biomarkers of hepatotoxicity, such as miRNA-122, also provides new ideals for medical research. Toxic traditional Chinese medicine (TCM) is

[收稿日期] 20190109(006)
[基金项目] 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSZ2018015);广西中医药大学校级青年创新研究团队项目(2016QT002);广西研究生教育创新计划学位与研究生教育改革课题研究项目(JGY2014086)
[第一作者] 刘传梦,在读硕士,从事抗菌中药药理及中药炮制药理研究,E-mail: 745718490@qq.com
[通信作者] *曾春晖,博士,教授,从事中药炮制与药理研究,E-mail: chhzeng@163.com

an important part of TCM. Compatibility or processing can reduce or eliminate toxicity and preserve or increase efficacy. At present, there are few reports on the principle of attenuating the production of XF. The author suggests further strengthening the study on the principle of attenuation of XF, giving full play to the unique curative effect of XF and developing its greater medicinal value.

[Key words] Xanthii Fructus; pharmacological effect; toxic substance; toxicological mechanism; biomarker

苍耳子为菊科植物苍耳 *Xanthium sibiricum* 干燥成熟带总苞的果实,始载于《神农本草经》,名“藟耳实”^[1],味辛、苦,性温,有毒,归肺经,具有散风寒,通鼻窍,祛风湿的功能,主要用于风寒头痛,鼻渊流涕,鼻衄,风疹瘙痒,湿痹拘挛,常规用量 3 ~ 10 g^[2]。历版《中国药典》均有收录。苍耳子资源丰富,全球约有 30 种苍耳属植物,我国有 4 种 2 变种,供药用的主要是苍耳、蒙古苍耳和刺苍耳^[3]。苍耳子是治疗鼻渊、鼻衄之良药,被广泛的应用于临床。其新剂型药品研发广泛,根据《新编国家中成药》收录关于治疗鼻炎、鼻窦炎等中成药有 38 种,其中含有苍耳子达到 26 种,占总数的 68%,例如鼻通丸、苍耳子鼻炎胶囊、鼻渊通窍颗粒、鼻炎康片、鼻通滴鼻剂等药^[4]。苍耳子有小毒生品可外用治疗皮肤病,如扁平疣、荨麻疹^[5-6]。炮制后可减轻毒性,主要用于鼻渊、外感头疼、风湿痹通。由于长期或过量服用及药材炮制不当等原因,产生的不良反应事件屡有报道,引起学者们的重视并深入研究。苍耳子药用引起的不良反应主要累及消化系统、呼吸系统、心血管系统、泌尿系统等,表现为急性腹痛、恶心呕吐、嗜睡、出汗,严重者可出现心悸、呼吸困难,甚至发生实质性脏器损伤,尤其是对肝脏损伤严重^[7-9]。近年来,苍耳子在药理作用、毒性物质、肝毒性机制及肝毒性生物标志物等方面取得了一定的成果。本文对此相关研究进行综述,为后期研究苍耳子炮制减毒、增效提供依据。

1 苍耳子药理作用

苍耳子具有免疫抑制作用,在鼻科、皮肤科、风湿病科应用广泛,常用于治疗风湿性关节炎、皮肤病、慢性鼻窦炎、过敏性鼻炎等疾病^[10-14]。

1.1 降血糖 张梅等^[15]研究苍耳子水提物对高血糖模型小鼠的影响,小鼠连续给药 10 d 后,取血浆利用葡萄糖酶氧化法检测血糖值。结果显示苍耳子各剂量组均能降低高血糖模型小鼠的血糖,并具有改善糖耐量的作用。Hwang 等^[16]研究发现 3,5-甲基咖啡酰奎宁酸是苍耳子降血糖活性成分。SONG 等^[17]研究发现苍耳子可通过抑制核转录因子-κB

(NF-κB)活化,防止细胞因子诱导胰岛 β 细胞损伤,修复胰岛 β 细胞功能,促进胰岛 β 细胞损伤的再生,达到降低血糖作用。

1.2 抗过敏 邵海峰等^[18]用系统溶媒和水提醇沉的方法对苍耳子提取,进行抗致敏豚鼠回肠肌过敏性收缩反应和磷酸组胺对豚鼠过敏休克实验,结果表明苍耳子 70% 乙醇提取物是抗过敏的有效部位。戴岳等^[19]研究发现苍耳子 70% 醇提物能抑制 compound 48/80 引起小鼠过敏性休克和卵白蛋白引起皮肤过敏。其抗过敏作用机制可通过稳定肥大细胞膜,抑制细胞内钙离子 (Ca²⁺) 摄入和环磷酸腺苷 (cAMP) 含量增加有关。

1.3 抑菌 刘环香等^[20]研究表明复方苍耳子散提取物具有显著的抗菌作用,对大肠埃希菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌等多种细菌均有一定的抑制作用,且抗菌谱广,抗菌作用强。赵传胜^[21]利用苍耳子及其炮制品中脂肪油进行抗菌实验,发现其对金黄色葡萄球菌和肺炎双球菌均具有显著抗菌作用。

1.4 抗炎和镇痛 研究发现蒙古苍耳子和苍耳子具有较强的镇痛和抗炎作用,乙醚提取部位和正丁醇萃取部位效果最佳,且炮制品抗炎效果优于生品^[22-24]。孙延萍等^[25]证明苍耳子正丁醇部位对小鼠腹腔毛细管通透性增加具有显著降低现象,具有明显的抗炎作用;通过小鼠扭体实验,观察到苍耳子能明显降低醋酸引起的扭体次数,具有镇痛作用。Yeom 等^[26]研究表明苍耳子通过阻断 NF-κB 活化,调节丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号系统中 c-junN 末端激酶 (JNK), p38 蛋白活性的表达,降低 MAPK 活性,增强巨噬细胞中血红素加氧酶-1 (HO-1) 表达,抑制脂多糖诱导的炎症反应。

1.5 抗肿瘤 俞发荣等^[27]研究苍耳子药物血清对人脑神经胶质瘤细胞 (H4 细胞) 生长和凋亡的影响,为 H4 细胞给予苍耳子药物血清 (低、中、高浓度) 和 5-氟尿嘧啶培养 48 h。噻唑蓝 (MTT) 比色法测定细胞抑制率分别为 43.21%, 49.38%, 69.13%, 61.72%, 流式细胞仪测得凋亡率为 15.1%, 22.6%, 25.4%, 23.3%。结果表明苍耳子

药物血清对 H4 细胞具有细胞毒性和抑制作用。潘菊花等^[28]研究苍耳子提取物对 S180 荷瘤小鼠肿瘤生长的影响,结果表明苍耳子提取物对 S180 肉瘤具有明显的毒性和抑制作用,且抑瘤率与给药浓度呈正相关关系

1.6 降血脂 LI 等^[29]通过给大鼠喂养高脂饲料诱导肝脏脂肪变性,连续 6 周监测体质量和血糖,进行

表 1 苍耳子药理作用及作用机制

Table 1 Pharmacological action and mechanism of Xanthii Fructus

药理作用	受试对象	受试物	作用机制	文献
降血糖	大鼠胰岛素瘤细胞系 (RIN-m5F)	苍耳子水提物	抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路	[17]
抗过敏	大鼠	苍耳子甲醇提取物	抑制肥大细胞内 Ca^{2+} 摄入及环磷酸腺苷 (cAMP) 量的增加	[19]
抑菌	金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、乙型链球菌	苍耳子脂肪油和水煎液	抑制细菌繁殖	[21]
抗炎和镇痛	小鼠巨噬细胞系 (RAW 264.7)	苍耳子水提物	阻断 NF- κ B 活化,调节 JNK/p38 蛋白活性的表达,降低丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 活性,增强巨噬细胞中血红素加氧酶-1 (HO-1) 表达	[26]
抗肿瘤	H4 细胞和 S180 荷瘤小鼠	苍耳子药物血清和苍耳子水提物	细胞毒性和抑制作用	[27-28]
降血脂	大鼠	苍耳子水提物	降低脂肪生成基因的表达,增加脂肪分解基因的表达式,改善脂质积累	[29]

2 苍耳子毒物质

苍耳子化学成分复杂多样,目前研究出的成分主要为酚酸及其衍生物、噻嗪类、木脂素类、挥发油等^[30-34]。苍耳的根部还具有香豆素类成分^[35]。关于苍耳子毒物质研究众说纷纭,国内外学者们通过对苍耳子毒性的研究,初步确定其毒性成分主要是毒蛋白、倍半萜内酯类和水溶性苷类^[36-38]。

2.1 毒蛋白 苍耳子毒蛋白为其毒性之一,经水浸泡或加热后使脂肪油所含的毒蛋白变性,凝固在细胞中不被溶出,而达到去毒目的^[36]。

2.2 倍半萜内酯类化合物 倍半萜内酯为菊科植物特征性成分,含有 α,β 不饱和碳基 γ 内酯结构片段,该类结构具有双重性,既有很好的生物活性又有毒性作用。倍半萜内酯具有抗肿瘤和细胞毒活性,对微生物生长还具有抑制作用,但可导致脊椎动物中毒及植物生长抑制(植物毒性)^[39]。

2.3 水溶性苷类化合物 苍耳子水溶性苷类主要指苍术苷与羧基苍术苷。早在 20 世纪 60 年代初,宋振玉等^[40]已经从苍耳子中分离出黄白色结晶状具有苷类性质化合物 AA₂,经研究发现 AA₂ 和苍耳子水浸剂的毒性作用性质一致,被认为可能是苍耳

葡萄糖和胰岛素耐量实验。结果显示苍耳子改善高脂饲料大鼠的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。降低脂肪生成基因的表达,增加脂肪分解基因的表达,改善脂质积累,降低总肝脏甘油三酯含量,从而减弱高脂饲料诱导的肝脂肪变性,降低了脂肪生成并增加了肝脏中的脂质氧化。现代药理学研究发现,苍耳子具有广泛药理作用(表 1)。

子的主要毒性成分。Macleod 等^[41]从辛辣苍耳 *X. pungens* 的刺果中提取得到了两种水溶性有毒的贝壳杉烯糖苷类成分,并鉴定其结构为羧基苍术苷的衍生物。邱玉玲等^[42]从苍耳子乙醇提取物进行化学成分研究,黄色针晶中分离并鉴定羧基苍术苷,其分子式为 C₃₁H₄₈O₂₄S₂。WANG 等^[43]从苍耳中分离出两种主要毒性成分羧基苍术苷和苍术苷对小鼠有明显的急性肝损伤的毒性作用。XUE 等^[44]利用色谱分离,通过细胞毒效应研究发现其中苍术苷、羧基苍术苷和 4'-去磺基苍术苷对肝细胞有毒性作用。苍耳子毒性机制可能与水溶性苷类可抑制体内 ADP/ATP 载体蛋白 (AACP) 对蛋白的转运,表现为抑制线粒体中腺嘌呤核苷载体从而阻断氧化磷酸化,导致体内呼吸异常、恶心、昏迷等情况^[45]。Obatomi 等^[46]对苍术苷和羧基苍术苷的化学结构进行了详细的总结,二者化学结构式(图 1)。

3 苍耳子致肝毒性机制

中药引起肝损伤的机制较复杂,已明确的机制主要包括①脂质过氧化损伤反应;②肝细胞能量代谢;③胆汁淤积型肝损伤;④炎症反应;⑤免疫性损伤;⑥细胞色素 P450 酶系统代谢异常;⑦线粒体

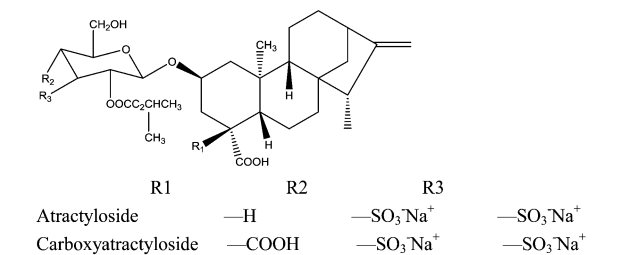


图 1 苍术苷和羧基苍术苷的化学结构

Fig.1 Chemical structure of atractyloside and carboxyatractyloside

功能障碍;⑧ Ca²⁺ 浓度失衡^[47]。苍耳子导致肝脏毒性机制并非单一,而是各机制相互作用、相互影响互为因果。

3.1 脂质过氧化损伤 WANG 等^[43]通过测定血清转氨酶,组织病理学观察和肝组织生化参数,研究苍术苷和羧基苍术苷诱导的毒性,结果显示给药后引起血清中丙二醛 (malondialdehyde, MDA),丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT),天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartat aminotransferase, AST),碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性显着升高,肝组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD),过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 降低。姚珠星^[48]研究表明苍耳子致小鼠的肝毒性机制,可能与肝脏出现氧化应激相关,表现为体内产生大量自由基,破坏了肝脏内氧化系统与抗氧化系统的平衡,降低白蛋白 (albumin, ALB),血清总蛋白 (total protein, TP) 水平了,抑制谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GSTs) 活性,增加 MDA, ALT 和 AST 水平增加,

导致肝脏发生脂质过氧化,进而表现出肝毒性。曾瑾等^[49-50]通过给正常大鼠重复给予苍耳子,分别于 3,10,20,30 d 4 个流动时间段检测各给药组血清中肝毒性生物标志物。在给药期间传统生物标志物无明显变化,血清肝毒性敏感生物标志物谷氨酸脱氢酶 (glutamic dehydrogenase, GLDH),大鼠精氨酸酶-I (rat arginase-I, Arg-I),α-谷胱甘肽 S 转移酶 (α-glutathione S-transferase, α-GST) 和 miRNA-122 明显升高。透视电镜下观察到肝组织线粒体或内质网等超微结构发生轻微改变,肝细胞发生脂肪变。其肝毒性机制与肝脏脂质过氧化损伤有关。

3.2 线粒体功能障碍 汪洋^[51]利用代谢组学技探讨苍耳子的毒性作用机制,研究发现大鼠尿液中柠檬酸盐、乳酸、异戊二酸、丙酮含量均升高,柠檬酸盐是三羧酸循环的中间产物,主要在肝细胞线粒体中代谢,乳酸、异戊二酸、丙酮参与三羧酸循环。这些成分的变化影响肝细胞线粒体功能障碍。

3.3 胆汁淤积损伤 金勇^[52]用乙酸乙酯、正丁醇、和水对苍耳子 65% 醇提液进行萃取,检查大鼠体质量、肝脏指数、血清生化指标。结果表明 ALT,AST,AKP 水平显著升高,总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 和结合胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 水平略有增加。胆汁酸是甘氨酸和牛磺酸的结合物,是胆汁的主要成分。血浆中胆汁酸主要有胆碱,甘氨胆碱和牛胆碱,是肝损伤的敏感标记物。甘氨胆碱是甘氨酸和胆碱的结合物,给药后血浆中甘氨胆碱降低,说明胆碱增高。提示苍耳子致肝毒性可能与胆汁淤积有关^[51]。

目前关于苍耳子肝毒性机制研究集中在前 3 点 (表 2)。

表 2 苍耳子肝毒性机制分类

Table 2 Hepatic toxicity mechanism of Xanthii Fructus

机制分类	受试对象	生化指标	其他症状	文献
脂质过氧化损伤	小鼠	ALT, AST, ALP, MDA ↑; SOD, CAT, GSH ↓	肝细胞变性和坏死,脂肪变化,炎性细胞浸润,充血,细胞质空泡化,大量脂肪变性和细胞边界的丧失	[43]
脂质过氧化损伤	小鼠	ALT, AST, MDA ↑; TP, GSH-PX, GST, ALB ↓	体质量增长减慢,肝脏指数增加,不同程度肝细胞坏死,炎细胞浸润,间质水肿等	[48]
脂质过氧化损伤	大鼠	GLDH, Arg-I, α-GST, miRNA-122 ↑	肝组织线粒体或内质网等超微结构发生轻微改变,肝细胞发生脂肪变	[49-50]
线粒体功能障碍	大鼠	柠檬酸盐,乳酸,异戊二酸,丙酮 ↑; 琥珀酸盐 ↓	-	[51]
胆汁淤积	大鼠	ALT, AST, AKP, TBIL, DBIL ↑	被毛枯黄,摄食量降低,少动喜卧,体质量加减慢; 肝细胞溶解成空泡状,细胞核不规整,脂肪变性,炎细胞浸润	[52]

注:↑. 升高;↓. 降低。

4 苍耳子致肝毒性生物标志物

传统的肝毒性研究方法通常以生化指标和组织病理结果作为毒性检测的依据,如测定 ALP,MDA,AST 和 ALT 等,这些常规的生物标志物灵敏性差、不稳定性和特异性较差,无法成为肝毒性早期诊断的标准。因此寻找灵敏度高和特异性强的生物标志物显得尤为重要。目前,在代谢组学及基因组学方面取得一定的研究成果,为肝毒性早期诊断提供可靠依据。

4.1 代谢组学生物标志物 曹敏等^[53]研究苍耳子对大鼠尿液代谢轮廓、整体表征和血液生化指标等影响,给药 28 d,收集尿液,用超高效液相色谱/飞行时间质谱检测大鼠尿液代谢轮廓和整体表征。结果表明苍耳子高剂量灌胃第 7 天尿液代谢物表征的聚类分布均偏离正常组,此时已存在潜在毒性。而大鼠血液生化指标第 21 天时 ALT,AST 水平才升高,说明代谢组学的方法更灵敏且优于传统的毒性评价方法。在正负离子检测模式下,鉴定出苯丙氨酸和花生四烯酸可作为苍耳子肝脏毒性生物标志物。汪洋^[51]发现灌胃苍耳子水提物后大鼠尿液中柠檬酸盐、马尿酸盐、色氨酸;血浆中的胆碱、甘氨酸胆碱及牛胆碱均有明显变化,与肝脏受损密切相关,可作为苍耳子毒性生物标志物。

4.2 基因组学生物标志物 曾瑾等^[49-50]在研究苍耳子对正常大鼠重复给药的肝毒性效应及其机制研究时发现,给药 30 d 后检测血清肝毒性敏感生物标志物 GLDH,Arg-I, α -GST 和 microRNA(miRNAs)中 miRNA-122 水平,于第 10 天起明显升高,其中 miRNA-122 在肝脏中表达丰富,以其特异性、稳定性、可预测性和灵敏度极高的优势具有较高的应用价。这些新生物标志物发现,为医药学研究提供新的研究手段,与传统生物标志物相比具有灵敏度高、特异性强的优点。

5 总结与展望

随着研究深入,苍耳子药理作用、毒性物质、肝毒性机制等方面的研究已经取得一定的成果。本文总结出苍耳子具有降血压、抗过敏、抑菌、抗炎、镇痛、抗肿瘤和降血脂广泛的药理作用,毒性物质主要为苍术苷、羧基苍术苷和 4'-去磺基苍术苷,其致肝毒性机制与脂质过氧化损伤、胆汁淤积及肝细胞能量代谢机理密切相关。早期肝毒性生物标志物发现,为检测苍耳子致肝脏毒性提供了特异性的指标。这些研究成果为苍耳子临床用药的安全性提供依据,为后期研究苍耳子炮制减毒提供研究手段。

毒性类中药作为中药的重要组成部分,在我国有上千年的使用历史。利用复方配伍和炮制后入药的中医用药特点,毒性中药可以降低或消除毒性并保存或增加疗效,保证临床使用安全有效。苍耳子的现代炮制方法有净制、炒制^[2]。古代炮制方法既有炒法还有炙法,如南北朝刘宋《雷公炮炙论》中提出黄精同蒸法^[54];明代《本草乘雅半偈》中记载酒拌蒸法^[55];唐代《备急千金要方》有烧灰的方法;宋代《太平圣惠方》有烧灰、微炒;《重修政和经史证类备用本草》则有炒香去刺等法。古法除炒法有实用价值外,酒制也值得研究。酒制既能引药上行,治疗风寒头疼,又能活血通痹,增强苍耳子治风湿痹痛的作用。研究发现苍耳子炮制后羧基苍术苷含量显著降低,苍术苷含量先升高后降低^[56]。提示炮制后苍耳子的毒性明显降低,但是其炮制减毒机制未见相关报道。笔者建议首先要规范临床用药,控制用法用量,加强宣传,避免患者轻信偏方误用或滥用未经炮制的药材。同时要进一步加强苍耳子炮制研究,充分发挥苍耳子特有疗效,开发其更大的药用价值。

[参考文献]

[1] 吴普述,孙星衍,孙冯冀. 神农本草经[M]. 北京:人民卫生出版社,1986: 62.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015: 162.

[3] 欧丽红,秦路平. 苍耳属药用植物资源及其化学成分和生物活性(摘要)[J]. 药学实践杂志,2000, 18(5): 346.

[4] 宋民宪,郭维加主编. 新编国家中成药[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 1-1138.

[5] 侯爱莲,李爱云,张小丽. 苍耳子酊治疗寻常疣扁平疣[J]. 中国民间疗法,2003, 11(12): 63-64.

[6] 张跃传. 明矾合苍耳子水煎洗治疗荨麻疹[J]. 中医外治杂志,1995, 4(3): 40-42.

[7] 胡燕,王景霞,张力,等. 苍耳子综合评价与风险控制措施的探讨[J]. 中国中药杂志,2017, 42(21): 4079-4085.

[8] 杨雪,夏东胜,高建超,等. 193 例苍耳子不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2016,13(11): 691-696.

[9] 赵胜乾,吴敏. 苍耳子中毒致急性肾功能衰竭及肝损伤 1 例[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2004, 18(6): 514.

[10] 喻建平. 苍耳子外用治疗类风湿性关节炎 30 例疗效观察[J]. 江西中医药,2005,36(2): 31.

[11] 袁海洲. 苍耳子散汤剂经鼻雾化吸入治疗小儿慢性

鼻炎 70 例临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(23): 144-148.

[12] 杨艳平. 基于数据挖掘的中医治疗湿疹处方用药规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[13] ZHUANG Y, QIN K, YU B, et al. A metabolomics research based on UHPLC-ESI-Q-TOF-MS coupled with metabolic pathway analysis: treatment effects of stir-frying *Xanthii Fructus* on allergic rhinitis in mice model[J]. *Chromatogr B*, 2018, doi:10. 1002/bmc. 4352.

[14] 王涂路, 冯娟. 苍耳子散加减内服及薰鼻对慢性鼻窦炎内窥镜术后的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 291-292.

[15] 张梅, 吴越, 慕春海, 等. 苍耳子对小鼠血糖影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 669-671.

[16] Hwang S H, WANG Z, Yoon H N, et al. *Xanthium strumarium* as an inhibitor of α -glucosidase, protein tyrosine phosphatase 1 β , protein glycation and ABTS⁺ for diabetic and its complication[J]. *Molecules*, 2016, doi:10. 3390/molecules21091241.

[17] SONG M Y, Kim E K, Lee H J, et al. *Fructus Xanthii* extract protects against cytokine-induced damage in pancreatic beta-cells through suppression of NF-kappaB activation[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(4): 547-553.

[18] 邵海峰, 胡晓梅, 柴天川, 等. 苍耳子抗过敏有效部位的实验研究[J]. 四川中医, 2006, 24(8): 25-26.

[19] 戴岳, 毕培曦, 陈耀邦. 苍耳子对速发型过敏反应的抑制作用[J]. 中国野生植物资源, 2002, 26(6): 61-64.

[20] 刘环香, 傅道珍, 张倩, 等. 复方苍耳子散提取物的体外抗菌作用研究[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(6): 347-348.

[21] 赵传胜. 苍耳子及其炮制品抗菌作用实验研究[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(9): 522.

[22] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究 IV. 镇痛作用[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(4): 1-4.

[23] 付小梅, 孙艳朝, 刘婧, 等. 蒙古苍耳子和苍耳子的抗炎镇痛作用比较[J]. 医药导报, 2014, 33(5): 555-557.

[24] SU T, CHENG B C, FU X Q, et al. Comparison of the toxicities, activities and chemical profiles of raw and processed *Xanthii Fructus*[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(24): 1-8.

[25] 孙延萍, 郑立运, 李晓红. 苍耳子抗炎活性部位的筛选[J]. 今日科苑, 2009(16): 281.

[26] Yeom M, Kim J H, Min J H, et al. *Xanthii Fructus* inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated RAW 264. 7 macrophages through suppressing NF- κ B and JNK/p38 MAPK[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176(11): 394-401.

[27] 俞发荣, 谢明仁, 张琛, 等. 苍耳子药物血清对 H4 细胞毒性作用的实验研究[J]. 中国临床研究, 2013, 26(3): 209-210, 220.

[28] 潘菊花, 王玉琳, 谢明仁, 等. 苍耳子提取物对 S180 荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制及免疫功能的影响[J]. 中国临床研究, 2013, 26(4): 317-319.

[29] LI I, YANG M, LI Z, et al. *Fructus Xanthii* improves lipid homeostasis in the epididymal adipose tissue of rats fed a high-fat diet[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 787-795.

[30] 杨柳, 吴金雄, 许舜军, 等. 苍耳子中酚酸类化合物的鉴别及绿原酸的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 85-88.

[31] 姜海, 杨柳, 邢绪东, 等. 苍耳子中木脂素类化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2097-2103.

[32] HAN T, LI H L, ZHANG Q Y, et al. Bioactivity-guided fractionation for anti-inflammatory and analgesic properties and constituents of *Xanthium strumarium* L. [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(12): 825-829.

[33] YIN R H, BAI X, FENG T, et al. Two new compounds from *Xanthium strumarium*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(4): 354-359.

[34] WANG L, WANG J, LI F, et al. Cytotoxic sesquiterpene lactones from aerial parts of *Xanthium sibiricum*[J]. *Planta Med*, 2013, 79(8): 661-665.

[35] KAN S, CHEN G, HAN C, et al. Chemical constituents from the roots of *Xanthium sibiricum*[J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(13): 1243-1249.

[36] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 117-118.

[37] Rodriguez E, Towers G H N, Mitchell J C. Biological activities of sesquiterpene lactones[J]. *Phytochemistry*, 1976, 15(11): 1573-1580.

[38] 符彬, 郭欢欢, 邓惠, 等. 苍耳子中毒性成分总苍术苷的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 124-125.

[39] 刘鹏, 刘玉红, 刘云华, 等. 离子色谱法测定苍耳子中毒性成分羧基苍术苷和苍术苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 61-64.

[40] 宋振玉, 张凌云, 谢明智, 等. 苍耳子的有毒成分及其药理作用[J]. 药学报, 1962, 1(11): 678-684.

[41] Macleod J K, Moeller P D, Franke F P. Two toxic kaurene glycosides from the burrs of *Xanthium pungens* [J]. *J Nat Prod*, 1990, 53(2): 451-455.

[42] 邱玉玲, 代英辉, 王东, 等. 苍耳子的化学成分[J]. 中国药物化学杂志, 2010, 20(3): 214-216, 225.

[43] WANG Y, HAN T, XUE L M, et al. Hepatotoxicity of kaurene glycosides from *Xanthium strumarium* L. fruits in mice[J]. Pharmazie, 2011, 66(6):445-449.

[44] XUE L M, ZHANG Q Y, HAN P, et al. Hepatotoxic constituents and toxicological mechanism of *Xanthium strumarium* L. fruits[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(2):272-282.

[45] YU J, SONG M Z, WANG J, et al. *In vitro* cytotoxicity and *In vivo* acute and chronic toxicity of Xanthii Fructus and its processed product[J]. Biomed Res Int, 2013, doi:10.1155/2013/403591.

[46] Obatomi D K, Bach P H. Biochemistry and toxicology of the diterpenoid glycoside atractyloside [J]. Food Chem Toxicol, 1998, 36(4):335-346.

[47] 陈宇征,吕文良. 中药导致药物性肝损伤的机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21 (11): 1476-1478.

[48] 姚珠星. 苍耳子的肝脏毒性及配伍减毒机理研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2006.

[49] 曾瑾,唐绍微,刘云华,等. 基于敏感生物标志物的苍耳子生品与炒品肝毒性实验研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(3):122-125.

[50] 曾瑾,唐绍微,刘云华,等. 苍耳子对正常大鼠重复给药的肝毒性效应及其机制研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(2):79-82.

[51] 汪洋. 中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2010.

[52] 金勇. 苍耳子毒性部位筛选及其量时毒关系的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2010.

[53] 曹敏,武斌,马丁,等. 苍耳子对大鼠肝脏毒性作用的代谢组学研究[J]. 药物不良反应杂志,2011,13(5):287-293.

[54] 雷公著. 雷公炮炙论[M]. 芜湖:皖南医学院科研科,1983:52

[55] (明)卢之颐撰;冷方南,王齐南,校点. 本草乘雅半偈[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:240

[56] 安靖,王耀登,盛昌翠,等. 苍耳子炮制前后羧基苍术苷和苍术苷的含量比较[J]. 药物分析杂志,2013,33(11):1910-1913.

[责任编辑 张丰丰]

• 213 •