

何首乌的临床应用及其相关肝损伤的研究进展

陶丽宇¹,高月求¹,王建茹²,周昕²

- (1. 上海中医药大学附属曙光医院,上海,201203;
2. 上海中医药大学附属龙华医院,上海,200032)

[关键词] 何首乌;临床应用;肝损伤;不良反应;综述;学术性

[中图分类号] R282.7 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.11.085

何首乌为蓼科植物何首乌的干燥块根,最早记载于《开宝本草》。何首乌依据炮制方法的不同分为生何首乌和制何首乌,两者虽同出一物但疗效各异,生何首乌可通便、消痈肿、解疮毒;制何首乌可补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨。何首乌作为传统的中药材,已有悠久的药用历史。现代研究表明,何首乌含有多种化学成分,具有降血脂、抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤等作用^[1]。目前,何首乌在中药处方及非处方药物制剂、保健食品、洗护发用品等方面

已被广泛地应用^[2]。近年来,由于多种原因导致何首乌及其复方制剂不良反应频繁发生,尤其是药物性肝损害备受关注。因此,评估和分析何首乌及其复方制剂的肝损伤风险,对提高其临床用药安全具有重要的意义。笔者就何首乌的临床应用及其相关性肝损伤的研究进展综述如下。

1 临床应用

1.1 心脑血管系统疾病 何首乌在临床上报道较多的是其在高脂血症方面的作用。丁丽^[3]对56例高脂血症患者

[8] 姚军,武广义,王红杰,等. 兔膝关节炎模型直线偏光近红外线照射后关节软骨的病理观察[J]. 实用疼痛学杂志,2007,3(1):4-10.

[9] 江彬,侯小琦,唐占英. 温针灸治疗膝关节炎性骨性关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2013,11(21):18-21.

[10] 王济伟,史炜镔,杜宁,等. 手法治疗实验性膝骨关节炎的血流动力学研究[J]. 中国骨伤,1997,10(6):13-15.

[11] 朱汉章. 针刀医学原理[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:686.

[12] 杨薇. 钩针为主治疗膝关节炎性骨性关节炎的临床观察[J]. 浙江中医杂志,2009(5):359.

[13] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[S]. 中华风湿病学杂志,2010,14(6):416-419.

[14] Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2005, 42(6):1364-1372.

[15] 博文辉,张梅秀. 硫酸氨基葡萄糖联合塞来昔布治疗骨关节炎疗效分析[J]. 海峡药学,2016,28(2):184-185.

[16] Armagan O, Serin DK, Calisir C, et al. Inhalation therapy of calcitonin relieves osteoarthritis of the knee[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11):1405-1410.

[17] Riddle DL, Moxley G, Dumenci L. Response to comments in: Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study by Clockaerts et al [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(6):12.

[18] Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intrarticular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal [J]. Ann

Rheum Dis, 2001, 60(5):518-520.

[19] Wisnieski HG, Naime D, Hua JG, et al. TSG26, a glycoprotein associated with arthritis, and its ligand hyaluronan exert opposite effect in a murine model of inflammation[J]. Pflugers Arch, 1996, 431(6Suppl2):R225-R226.

[20] Marshall KW. Viscosupplementation for osteoarthritis. Current status unresolved, and future direction[J]. Rheumatol, 1998, 25(1):2056-2058.

[21] 苗贵强,谭文成,吴昊,等. 玻璃酸钠治疗中度膝关节炎性骨性关节炎的远期疗效[J]. 暨南大学学报,2011,32(2):219-220.

[22] 刘庆春,董广卫. 补肾健骨汤配合手法治疗增生性膝关节炎115例[J]. 中国实用医药,2011,6(24):165.

[23] 凌云,谭前前,曹冬珍. 止痛四物汤治疗骨性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2010,18(7):57-60.

[24] 李孟,徐鹏飞,朱长庚. 八味膏治疗膝骨性关节炎80例[J]. 陕西中医,2009,30(8):1007-1008.

[25] 孙超,冯俊奇,孙军强,等. 中药离子导入治疗膝骨性关节炎75例[J]. 人民军医,2009,52(6):378.

[26] 袁普卫,殷继超,楚向东,等. 中药热敷散治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报,2009,18(24):115.

[27] 孙磊,罗永忠,宁志杰. 膝关节骨性关节炎的关节镜手术治疗[J]. 中国矫形外科杂志,2002,13(9):908-910.

[28] Lyu SR, Hsu CC, Lin CW. Arthroscopic cartilage regeneration facilitating procedure for osteoarthritic knee[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2012(13):226.

[29] 蔺军田,李红,李军,等. 钻孔减压法治疗膝关节炎性骨性关节炎60例[J]. 山东中医杂志,2005,24(4):218-219.

(收稿日期:2017-11-15)

基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(编号:2017[5])

第一作者:陶丽宇,女,医学硕士,医师,研究方向:中医药治疗慢性肝病

通讯作者:高月求,男,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗慢性肝病,E-mail:gaoyueqiu@hotmail.com

的临床资料进行回顾性研究,结果显示何首乌可有效地降低患者的胆固醇和三酰甘油。多项研究均显示^[4-6],以何首乌为主的方药对胆固醇和甘油三酯均有降低作用,能够预防动脉粥样硬化、冠心病的形成与发展,疗效肯定,且无不良反应。武继涛等^[7]发现含蒸何首乌的中药复方补肾活血方对脑卒中高危人群的颈动脉粥样硬化斑块有较好的治疗效果。此外,何首乌用于治疗高血压病也有较多报道,此类研究多在辨证论治的基础上应用何首乌及其复方制剂。田军彪等^[8]研究显示,含何首乌的复方中药补肾活血冲剂能明显改善肾虚血瘀证高血压病老年患者的临床症状,逆转左室肥厚,阻止血栓形成,减少高血压引发的心脑血管并发症,表明何首乌具有一定的降血压作用,尤其能有效地改善高血压患者的临床症状。

1.2 消化系统疾病 脂肪肝是以肝脏弥漫性肝细胞脂肪变性为主要改变的临床病理综合征。许佳年等^[9]查阅总结 2008~2015 年脂肪肝的相关文献,发现何首乌是用于治疗脂肪肝使用频次较高的中药之一。李晓华^[10]观察含何首乌的复方制剂降脂平肝汤联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝病的临床疗效,结果发现两者联合用药效果优于单用多烯磷脂酰胆碱胶囊。殷明华等^[11]使用含何首乌的复方补虚泻实汤治疗肝郁气滞型非酒精性脂肪性肝炎 3 个月,结果效果显著。以上两项临床研究表明,何首乌制剂治疗非酒精性脂肪肝的效果显著。国贵州当地素有使用生何首乌治疗急性腹泻的习惯,当地居民称使用鲜何首乌洗净并刮成细末后吞服疗效显著^[12]。曾钟德等^[12]对毕节市金沙县、黔西县使用生何首乌治疗急性腹泻的患者进行了随访,结果发现生何首乌治疗急性腹泻疗效显著,同时,认为生何首乌治疗急性腹泻可能与其性苦、甘、涩,功能温固收涩有关。

1.3 皮肤病 何首乌具有补肝肾、益精血、乌须发等功效,自古以来就被用于治疗脱发、白发、白癜风等皮肤疾病。《积善堂方》中用于治疗须发早白、脱发的七宝美髯丹就含有制何首乌。汤勇军等^[13]研究发现七宝美髯丹结合梅花针叩刺脱发部位治疗肝肾不足型斑秃效果显著。白癜风是临床上常见的色素脱失性皮肤病,何首乌外用内服对白癜风均表现出了一定的治疗效果。路建伟等^[14]采用三乌方(含制何首乌)内服外用治疗白癜风,结果总有效率为 79.6%,痊愈率为 43.3%,停药 6 个月后随访无患者复发。此外,刘钟等^[15]总结润燥止痒胶囊的临床应用情况,发现其常单用或联合其他药物用于老年性皮肤瘙痒症、慢性荨麻疹、痤疮、银屑病等皮肤疾病的治疗效果显著,能明显降低疾病的复发率,并且不良反应小。

1.4 其他疾病 何首乌具有补肝肾、益精血之功,临床上除了用于上述系统疾病外,还可用于治疗眼科疾病^[16]、畸形精子症^[17]、多囊卵巢综合征^[18]、血管性头痛^[19]、不孕症^[20]、阳痿^[21]、小儿神经性尿频等^[22]疾病。

2 何首乌致肝损伤的概况

历代中医古籍文献关于何首乌毒性的描述鲜见。宋海波等^[23]对记载何首乌的历代中医药古籍进行了检索,结果发现 42 部古籍中 19 部未提及何首乌的毒性,20 部认为何首乌无毒,仅 3 部描述了何首乌的毒性,说明古人在临床应用何首乌时不良反应发生率较低。1996 年报道了第 1 例由何首乌导致的肝损伤病例,其后澳大利亚、意大利、荷兰等国家相继出现了因何首乌所导致的肝损伤的报道。肖秀英等^[24]对 169 例中草药致药物性肝损伤的文献进行归纳分析,结果发现明确有 14 种中草药具有潜在的肝毒性,其中何首乌引起药物性肝损伤的例数最多。肖小河团队对 2009 年 1 月至 2014 年 1 月解放军第 302 医院收治的何首乌及其制剂导致药物性肝损伤患者进行回顾性分析,认为何首乌肝毒性的临床诊断需谨慎确定^[25]。学者们对近几年来何首乌及其复方制剂引起的不良反应报道进行了整理归纳,发现其不良反应包括肝损伤、过敏反应、胃肠道反应、精神症状等,其中以肝损伤为主,其余不良反应多为个案报道,不具有普遍性^[26-27]。国家食品药品监督管理总局(CFDA)多次出台相关规定加强对何首乌及其复方制剂的使用监管,要求医务人员使用何首乌及其制剂之前了解其用药风险,何首乌的肝损害的公众关注度也越来越多。目前,基于何首乌及其复方制剂不良反应信息不全面及相关基础研究不足,制定具有针对性的不良反应风险控制措施还比较困难。

3 何首乌致肝损伤的可能原因

3.1 炮制方法 炮制是指药物在应用或制成各种剂型前,根据医疗、调制、制剂等的需要,而进行相应的加工处理的过程,又称修事、修制、炮制等。由于临床需要的不同,中药的炮制方法也各有所异。炮制不仅能改变中药的四性五味及功能,还可以消除或减少某些中药的毒副作用,若炮制不得法,不仅会降低中药的临床疗效还有可能增加其不良反应。东汉《华氏中藏经》首次记载用河水浸的方法对何首乌进行炮制,而后出现了蒸、煮等简易的炮制方法,宋朝后出现了九蒸九曝的经典炮制方法,现代炮制方法多采用清蒸制、黑豆汁制等方法,其中黑豆汁制为现代何首乌主要的炮制方法^[28]。多项研究结果均表明,何首乌的炮制与其不良反应的发生具有密切的关系。杨磊等^[29]探索何首乌经典“九蒸九晒”与“药典”炮制方法(黑豆汁拌蒸)对其主要化学成分二苯乙烯苷、游离蒽醌、结合蒽醌含量的影响,结果发现“药典”方法炮制的何首乌各指标成分含量与经典炮制方法的四蒸四晒品接近,说明不同的炮制方法,会影响何首乌成分含量的变化。潘雪梅等^[30]归纳总结何首乌的炮制与其所导致的肝毒性之间的关系,发现炮制时间和工艺均可影响何首乌的肝毒性,适当的炮制可以减少甚至消除何首乌的肝损伤,不同的炮制方法会引起何首乌内在成分含量或结构的变化,进而导致肝毒性也存在不同程度的差别。综上所述,何首乌炮制的差异及由繁化简的炮制技术可能是其临床应用出现不良反应尤其是肝毒性的重要因素之一。

3.2 临床辨证配伍及服用方法 辨证论治是中医学的基本特点之一,若辨证准确,药证相符,充分发挥药物的“偏性”,以偏纠偏,才能达到治疗疾病的目的。虽然一些文献报道了何首乌的诸多不良反应,但是在何首乌所主治的病证内,其不良反应的发生率甚至没有^[27]。学者们分析以上现象,认为何首乌所主治的病证的报道是在研究者严格限定何首乌的应用指征以及正确的辨证论治的基础上进行的,而何首乌不良反应的相关报道相当一部分存在用药不规范的情况,研究者仅阐述了何首乌治疗的西医疾病,并未对其中医证型进行说明,因此,若用药对证何首乌发挥其治疗作用,否则就出现不良反应^[27]。王虹等^[31]推测若临床辨证失误,错将制何首乌用于肾阳虚证,可能会导致线粒体能量代谢水平下降,引起制何首乌中的毒性成分无法正常代谢,从而诱发肝损伤。中药配伍是指在临床上依据辨证论治的结果,按照病情的不同需要及药物的不同特点,有选择性地 2 种以上的中药组合在一起应用。临床上,何首乌单独入药的使用频率较低,大多数为复方配伍应用,通过合理的组合配伍,调其偏性,增其功效,制其毒性,使用药更加安全可靠。多部古籍本草记载何首乌与莱菔子相恶,忌与天雄、乌附等燥热之品同用,与茯苓、朱砂、白芷等配伍具有增效减毒之功。庞晶瑶等^[32]从动物和细胞水平研究何首乌与茯苓、甘草配伍的减毒作用,结果发现与茯苓配伍减毒作用最明显。卢崑等^[33]发现何首乌与不同剂量黑豆配伍,能够缓解肝内胆汁淤积型药物性肝损伤大鼠的病情。因此,临床上,不恰当的辨证论治,不合理的药物配伍也能增加何首乌肝损伤的风险。

制何首乌为滋补肝肾之品,临床多用于治疗肝肾阴虚或精血亏虚证者,此类人群需长期服药,加之大众普遍看重其补益功效而忽视其毒性,导致何首乌及其制剂用药剂量过大,用药周期过长。报道显示,何首乌及其制剂相关药物性肝损伤,大多因使用剂量过大、疗程过长,导致药物蓄积而成,也就是说何首乌肝损伤与其剂量、用药周期呈正相关^[34]。因此,超剂量以及过长周期的用药可能是何首乌肝损伤产生的重要诱发因素。

3.3 体质易感性 何首乌在临床应用的过程中所诱发的肝损伤具有明显个体差异性的特点,这表明何首乌导致的肝损伤可能存在某些易感性因素,其中遗传易感性的可能性尤为突出^[31,35]。药物特异质肝损伤是一种与药物的药理效应及临床用药剂量无关的不良反应,仅发生于少数人群中,其发生机制主要包括代谢特异质(与代谢酶的基因多态性有关)和炎症特异质(与人的免疫应激状态相关)2 种类型^[36]。

I 相和 II 相代谢酶基因在药物性肝损伤的发生发展过程中发挥着重要的作用,何首乌相关肝损伤的遗传易感性可能与 I 相、II 相代谢酶个体差异具有相关性^[31,37]。肝脏代谢酶遗传多态性或患者遗传性肝脏代谢酶缺陷,能够引起何首乌在代谢及生物转化过程中所产生的活性成分在体

内蓄积进而造成药源性肝损伤^[38]。黄春连等^[39]发现制何首乌水提物均可下调大鼠肝组织 P450 酶 5 种亚型 mRNA 的表达,并且下调程度与何首乌的剂量具有一定的剂量依赖性关系,其中高剂量的制何首乌水提物能够明显抑制大鼠肝 CYP1A2 和 CYP2E1 mRNA 的表达。另外,其他研究者也发现何首乌可以抑制大鼠肝 CYP450 的表达^[40-41]。临床研究显示^[42],CYP1A2 的遗传多态性在正常人群和何首乌导致的肝损伤患者之间存在一定的差异,主要表现为显著的 CYP1A2 * 1C 比例升高,这说明何首乌诱发的肝损伤患者 CYP1A2 酶的活性偏低。因此,推测何首乌诱发的肝毒性的作用机制可能与 CYP450 的遗传多态性有关。有学者^[43]采用药物代谢酶抑制剂改变肝脏的代谢能力,研究反式二苯乙烯苷(何首乌的主要成份)对易感性模型肝损伤的影响,结果发现抑制药物 II 相代谢酶可增加反式二苯乙烯苷诱导的大鼠肝损伤,说明何首乌对 II 相代谢酶基因多态性差异或功能低下的患者可能存在一定的肝损伤作用。

肖小河团队依据相关数据库的信息推测何首乌导致的肝损伤的总体发病率较低,可能有高危人群的存在,并认为何首乌肝损伤可能类似于特异质肝损伤。该团队利用内毒素脂多糖构建特异质肝损伤的大鼠模型,观察何首乌对肝脏的损伤作用,结果发现,正常对照组大鼠未出现明显的肝损伤,而模型组大鼠在临床 2 倍等效剂量的何首乌干预后出现了明显的肝损伤,证明何首乌导致的肝损伤为免疫性特异质肝损伤^[44]。随后,该团队又发现何首乌免疫性特异质肝损伤的发生与 PPAR- γ 通路异常抑制以及相关炎症因子过表达有关,吡格列酮(PPAR- γ 激动剂)可逆转何首乌特异质肝损伤,因此,可以从 PPAR- γ 激动剂的角度研究何首乌配伍减毒的可能中药及其减毒机制^[45]。

综上所述,肝脏代谢酶遗传多态性、代谢酶缺陷以及不同个体的免疫应激状态与何首乌诱发的肝损伤密切相关。

3.4 相关化学成份的毒性 何首乌相关肝损伤机制目前仍不清楚,引起肝损伤的物质基础亦不明确。何首乌不同方式的提取物(水提、醇提)均可导致肝脏受损,且存在“量-时-毒”的关系,其中醇提取物的毒性明显强于水提取物^[46]。目前已发现的何首乌的成份主要含有蒽醌类、二苯乙烯类、磷脂类、鞣质类、酚类等化合物等^[1]。2015 版《中国药典》指出蒽醌、二苯乙烯苷为何首乌的主要质控指标。汪祺等^[47-48]以胆红素代谢过程中的 UGT1A1 酶为切入点,从代谢酶的角度评价何首乌化学成份致肝毒性的机制,发现大黄素型蒽醌类成份能够选择性地抑制 UGT1A1 酶的活性,并且具有构效关系,另外,二蒽酮及蒽酮糖苷类成份也具有抑制 UGT1A1 酶活性的作用,推测该抑制作用可能是何首乌中蒽醌类化合物肝毒性的作用机制。大黄酸、大黄素、大黄酚是何首乌中蒽醌类化合物的主要成份,所表现出的肝毒性与其增加总胆红素和转氨酶的含量、诱导肝组织炎症、肝细胞凋亡以及机体的氧化应激有关^[30]。目前,有关二苯乙烯苷诱发肝损伤的相关研究报道比较少见。Lv G 等^[49]用二

苯乙烯苷对大鼠进行灌胃干预,发现大鼠出现了肝损伤的表现。同时,其他研究者用高中低剂量的二苯乙烯苷对大鼠连续灌胃 90d,观察肝脏酶及蛋白等指标的变化,发现给药期间各用药组球蛋白升高,白蛋白和球蛋白之比降低,ALT、AST 显著升高,停药 15d 后,除了 LDH 显著降低外,其他指标均无明显变化,这表明二苯乙烯苷长期使用可能会对肝脏造成一定的损伤,但停药后肝功能又可恢复至正常水平^[50]。鞣质类是何首乌的又一重要的活性化学成分。研究者发现何首乌的鞣质对肝脏具有一定的毒性作用;同时,鞣质与二苯乙烯苷按照不同的比例混合干预大鼠,均可导致大鼠不同程度的肝脏损伤,其机制可能与其降低胆碱酯酶的分泌有关,两者配伍使用可损伤肝实质细胞,表现出了一定的协同作用,并且这种协同损伤作用具有不可逆性^[30]。

4 小 结

近年来,国内外学者对何首乌的临床应用、药理和毒理作用的研究取得了诸多令人瞩目的成果。何首乌作为临床使用频率较高的中药,其当前的研究多集中于降脂、防治脂肪肝等领域,而在皮肤病、不孕不育等其他疾病中的应用仅限于其相关经验方的临床治疗实践,因此,何首乌在功效、适应证等方面的研究仍有不足之处,存在深入研究和探索的空间。何首乌组成成份复杂,其发挥临床疗效以及诱发不良反应的物质基础和机制仍需进一步深入探索。相信随着何首乌相关研究的展开和深入,必将推动其在临床应用领域等方面出现新的突破。

中药和西药均具有双重作用,即在治愈疾病的同时也会产生一定的不良反应。在对待中药肝毒性方面上既不能回避问题,过度强调中药的安全性,也不能盲目夸大中药的毒性。近年来,有关何首乌不良反应(尤其是肝损伤)的报道不断增多,引起了人们高度的关注。何首乌致肝损伤的影响因素众多,大致可以分为两大因素:第一,人源性因素,接受治疗的患者为特异质易感人群,患者未能按照医嘱严格执行而擅自超剂量长期服药等;第二,药源性因素,不合理的用药及配伍禁忌的存在。何首乌产地的差异、炮制方法不规范、复方制备工艺的不同等引起何首乌毒性化学成分含量增多,导致其诱发肝损伤,另外,何首乌的真伪也是重要的原因。基于以上的认识,我们应当承认何首乌及其复方制剂客观存在的不良反应(尤其是肝损伤)。针对人源性因素,研究者可以通过寻找快速灵敏且特异性强的何首乌肝损伤的生物标志物,来预测未来可能的药物风险,加强患者的依从性。针对药源性因素,积极探索何首乌配伍减毒及合理用药方面的研究;加强何首乌及其复方制剂的质量控制,探索更合理安全的质控方法和标准。另外,临床应用何首乌及其复方制剂时,要根据实际情况酌情给药,避免误用、滥用,注意药物的剂量和时间,同时向患者解释可能的不良反应,对需要长期服药者嘱其定期复查肝功能,发现异常后立即停药并及早治疗。

综上所述,研究者当立足临床,从人源性因素、药源性

因素入手,才能确保何首乌及其复方制剂临床用药的安全性及有效性。

参考文献

- [1] Lin L, Ni B, Lin H, et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb; a review[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 15(159): 158–183.
- [2] 李春雨. 基于免疫应激的何首乌特异质肝损伤的初步研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [3] 丁丽. 用何首乌治疗高脂血症的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(21): 23.
- [4] 李婧. 何首乌降脂抗动脉粥样硬化的中医药机制研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(20): 150–151.
- [5] 薛玉峰. 降脂方联合辛伐他汀治疗高脂血症随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(9): 113–115.
- [6] 乔军华, 盖国海, 乔红曼, 等. 化浊通瘀汤联合辛伐他汀治疗急性脑梗死合并高脂血症 100 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(16): 105–106.
- [7] 武继涛, 王维峰, 王丹. 补肾活血方联合西药治疗脑卒中高危人群颈动脉粥样硬化斑块 30 例[J]. 中医研究, 2017, 30(9): 20–21.
- [8] 田军彪, 苗华为, 耿丽梅, 等. 补肾活血冲剂治疗老年高血压病肾虚血瘀证 90 例疗效观察[J]. 新中医, 2005, 37(4): 27–28.
- [9] 许佳年, 张毅明, 张琴, 等. 辨证治疗脂肪肝临床研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(21): 137–140.
- [10] 李晓华. 降脂平肝汤联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝 30 例[J]. 中医研究, 2015, 28(9): 20–21.
- [11] 殷明华, 杜郭义. 补虚泻实汤治疗肝郁气滞型非酒精性脂肪肝随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(1): 59–60.
- [12] 曾钟德, 徐飞, 曾紫薇, 等. 生首乌治疗急性腹泻 27 例临床报道[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(8): 3755.
- [13] 汤勇军, 钟卫红, 罗文峰, 等. 梅花针叩刺联合七宝美髯丹治疗肝肾不足型斑秃随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(11): 139–141.
- [14] 路建伟, 朱懿峰, 路风琴, 等. 三乌方为主综合治疗白癜风 1062 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(5): 75–77.
- [15] 刘钟, 李东升. 润燥止痒胶囊治疗几种常见皮肤疾病的现状[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2015, 32(6): 690–694.
- [16] 王珍, 梁丽娜, 白昱旸, 等. 浅析国医大师唐由之运用制首乌及黄精经验[J]. 中国中医眼科杂志, 2014, 24(3): 180–182.
- [17] 廖敦, 陈转良, 梁淑贞, 等. 中药药对升麻、栀子、何首乌治疗畸形精子症的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(8): 136–138.
- [18] 王利红, 王旭, 徐文婷. 首乌僵芪汤治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(8): 1146–1147.
- [19] 肖德华, 谭达全. 天麻首乌片治疗血管性头痛 60 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(12): 50–51.
- [20] 元慧, 宋殿荣. 韩冰妇科临床治疗不孕症常用药对拾萃[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(8): 1591–1592.

- [21] 吴强, 尤传静, 戴宁. 滋阴壮阳胶囊治疗 2 型糖尿病勃起功能障碍临床疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(11): 1601-1604.
- [22] 郭炜, 董文亮. 中医药治疗小儿神经性尿频研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(9): 158-160.
- [23] 宋海波, 杜晓曦, 郭晓昕, 等. 基于中医药古籍的何首乌安全性及风险因素分析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 985-988.
- [24] 肖秀英, 张弋. 169 例中草药致药物性肝损伤的文献分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 1022-1024.
- [25] 朱云, 刘树红, 王伽伯, 等. 何首乌及其制剂导致药物性肝损伤的临床分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1442-1447.
- [26] 杨倩, 李晓宇, 赵新妹, 等. 含何首乌的中成药不良反应系统分析[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1878-1887.
- [27] 吴成胜, 孙蓉. 何首乌临床研究进展与安全应用思考[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 259-264.
- [28] 崔鹤蓉, 柏兆方, 宋海波, 等. 从古今炮制方法演变探讨何首乌毒性的潜在影响因素[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 333-339.
- [29] 杨磊, 张曼华, 陈文明, 等. 基于经典与现代炮制方法对何首乌主要化学成分变化规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 770-772.
- [30] 潘雪梅, 房德敏. 制何首乌致肝损伤毒性的研究进展[J]. 天津药学, 2015, 27(6): 57-62.
- [31] 王虹, 高峰, 焦晨莉, 等. 何首乌致肝损伤发生的原因及机制分析[J]. 河北中医, 2018(2): 305-309.
- [32] 庞晶瑶, 李雨萌, 柏兆方, 等. 基于高内涵分析的何首乌对肝窦内皮细胞损伤的配伍减毒研究[J]. 中国现代中药, 2015, 17(4): 331-334.
- [33] 卢崑, 孙晓惠, 陈庆堂, 等. 何首乌配伍黑豆对大鼠肝脏的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 538-540.
- [34] Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of Polygonum multiflorum Thunb[J]. Gut Liver, 2011, 5(4): 493-499.
- [35] Zhu Y, Liu SH, Wang JB, et al. Clinical Analysis of Drug-induced Liver Injury Caused by Polygonum multiflorum and its Preparations[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine, 2015, 35(12): 1442-1447.
- [36] 汪刚, 刘莹, 侯雪峰, 等. 药物特异质肝损伤因素、机制及损伤病机探析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3036-3043.
- [37] 王书杰, 王沛, 李晓天, 等. 药物性肝损伤的代谢、遗传学机制[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 898-902.
- [38] 方文君, 谭兴起, 胡永胜, 等. 中药何首乌肝毒性物质基础及其毒性机制研究[J]. 海峡药学, 2015, 27(6): 41-43.
- [39] 黄春连, 范雪梅, 黎倩, 等. 制何首乌对大鼠肝脏 P450 酶 5 种亚型 mRNA 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 352-356.
- [40] Zhang Y, Ding T, Diao TT, et al. Effects of Polygonum multiflorum on the activity of cytochrome P450 isoforms in rats[J]. Pharmacazie, 2015, 70(1): 47-54.
- [41] 李浩, 杨红莉, 李登科, 等. 何首乌水提物对大鼠肝脏 CYP1A2, CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达抑制作用研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1370-1375.
- [42] Ma KF, Zhang XG, Jia HY. CYP1A2 polymorphism in Chinese patients with acute liver injury induced by Polygonum multiflorum[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3): 5637-5643.
- [43] 李娜, 宋捷, 李晓菲, 等. 药物代谢酶抑制剂对反式二苯乙烯苷所致肝损伤易感性的影响[J]. 药科学, 2017, 52(7): 1063-1068.
- [44] 李春雨, 李晓菲, 涂灿, 等. 基于内毒素模型的特异质肝损伤评价[J]. 药科学, 2015, 50(1): 28-33.
- [45] 贺兰芝, 尹萍, 孟雅坤, 等. PPAR- γ 依赖的特异质肝损伤机制研究[J]. 药科学, 2017, 52(7): 1027-1032.
- [46] 唐志芳, 马国, 梅全喜. 何首乌肝毒性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1722-1725.
- [47] 汪祺, 戴忠, 张玉杰, 等. 基于 UGT1A1 酶介导的胆红素代谢考察大黄素在肝微粒体体系中的肝毒性[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4424-4427.
- [48] 汪祺, 戴忠, 张玉杰, 等. 何首乌中二萜酮类成分肝毒性研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(2): 268-274.
- [49] Lv G, Lou Z, Chen S, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside from traditional Chinese medicine Polygonum multiflorum following oral administration to rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1): 449-456.
- [50] 胡锡琴, 嵇君, 李娅琳, 等. 何首乌中二苯乙烯苷对大鼠肝酶及蛋白的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 988-990.

(收稿日期: 2018-04-20)

桃泥酒酿羹

主料: 桃子 2 个, 酒酿 100g。做法: 将桃子去皮去核后, 用粉碎机榨出桃泥备用。将酒酿入锅煮熟。酒酿出锅后加入桃泥即可。酒酿性甘, 味辛、温, 归肺、脾、胃经, 具有补气、生津、活血等功效。对乳痈肿痛、头痛头风、头晕目眩、面色萎黄、少气乏力、中虚胃痛等有一定的食疗作用。酒酿营养丰富, 富含蛋白质、维生素和矿物质, 味道甘甜芳醇, 能增进食欲, 有助消化, 营养成分更易于人体吸收, 是中老年人、孕产妇和身体虚弱者补气养血之佳品。此道甜品, 酒酿与富含多种维生素的桃子同制作, 营养丰富, 口感香甜。桃泥细滑, 酒酿绵糯, 汤羹爽口。既可做早餐食用, 亦可为餐后甜品, 适合各类人群食用。

(http://www.cntcm.com.cn/yskp/2018-10/24/content_51545.htm)