

# 泽泻毒性现代研究进展

范稹

**【摘要】** 泽泻为常用中药,一般认为其无毒。但部分书籍载其有毒,临床也有其致肝毒性的报道。目前对泽泻的水提物、醇提物等的毒性研究结果不一致,有的表明其总属无毒,有的表明其有一定肝毒性和肾毒性。而对其毒性成分的研究表明可能与其中的泽泻醇 C、16,23-环氧泽泻醇 B 和泽泻醇 O 等有关。整体看来,目前对于泽泻可能毒性的相关研究较少。

**【关键词】** 泽泻; 泽泻水提物; 肝毒性; 肾毒性

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.02.024

**Modern research progress of toxicity of Alismatis Rhizoma** FAN Zhen. Department of Blood Internal, First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China

Corresponding author: FAN Zhen, E-mail: fanz426.student@sina.com

**【Abstract】** Alisma is commonly used in traditional Chinese medicine, and it is generally believed non-toxic. However, it is recorded toxic in some books, and there were also some hepatotoxicity report about it. Current toxicity research result of water extract and alcohol extract of Alismatis Rhizoma tis showed different results. Some showed they are non-toxic, while some others showed certain hepatotoxicity and nephrotoxicity. Toxic ingredient research showed that the toxic components might be its alisma alcohol C, 16, 23 - epoxy alisma alcohol B and alisma alcohol O. From an overall point of view, researches on the toxicity of Alisma are few.

**【Key words】** Alisma; Water extract of Alisma; Hepatotoxicity; Nephrotoxicity

泽泻是泽泻科植物泽泻 *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎,其性味甘、淡、寒,归肾、膀胱经,作用利水渗湿,泄热,化浊降脂,主要用于治疗小便不利、水肿胀满、泄泻尿少、痰饮眩晕、热淋涩痛、高血脂等。临床单味用药的情况较少,多与其它药物配伍成方使用。中药中对其毒性描述较少,历代相关描述均显示泽泻无毒,如《神农本草经》云其“味甘,寒,无毒”,又如《中华人民共和国药典》亦认为其无毒。但《南方主要有毒植物及其中毒的处理》一书中描述本品全株有毒,以地下根头较毒<sup>[1]</sup>。中毒症状表现为皮肤触之可发痒、发红、起泡,食后产生腹痛、腹泻等消化道症状,还能引起麻痹。此外有临床使用泽泻造成过敏反应的报道<sup>[2]</sup>。《中草药不良反应及防治》一书谓其“大剂量或长期应用,可致水电介质失衡以及血尿,甚至发生酸中毒,并能

引起恶心、呕吐、腹痛及肝功能损害”,此处明确提出了其肝毒性<sup>[3]</sup>。临床也偶有泽泻致肝毒性的报道。因此,有部分学者对泽泻的可能毒性进行了相关研究,现就目前有关泽泻的可能毒性的研究做一概述。

## 1 肝毒性相关研究

有观点认为泽泻可能引起药源性肝损害、肝细胞型损害。对于已有慢性药物性肝病患者,口服泽泻可能引起胆红素代谢紊乱而发生黄疸。

陈小青等<sup>[4]</sup>就泽泻水提物的肝毒性做了相关研究。以小鼠作为观察对象,根据霍恩氏法,以 21.50、10.0、4.64 和 2.15 g/kg 4 个不同剂量经口给予泽泻提取物进行试验。染毒后,部分小鼠表现为精神状态不佳,活动减少,出现程度不等的腹泻症状,以高剂量组为重。有少数动物表现出了兴奋和不安,部分动物死亡,且以雌性动物为主。由此可见泽泻提取物可能有一定的毒性,并且可能对雌性动物更为敏感。对泽泻所致死亡动物进行解剖,

作者单位:448000 湖北省荆门市第一人民医院血液内科

作者简介:范稹(1981-),女,硕士,住院医师。研究方向:生物工程。E-mail: fanz426.student@sina.com

发现对消化系统脏器有所影响,肝脏有明显充血和瘀血症状,有一定的肝毒性。死亡动物胃内和小肠内均有大量气泡,提示大剂量给予泽泻后,在体内会大量产气。但整体看来,其半数致死量(LD<sub>50</sub>)均大于 21.50 g/kg 体重,毒性级别应该归属于无毒级。

段雪英等<sup>[5]</sup>采用大鼠研究泽泻水煎液亚慢性毒性。采用大鼠 60 天喂养的方法,经口灌胃给予泽泻水煎液低、中、高剂量(分别为 8.3、16.7 和 33.3 g/kg)。虽然与对照组相比,体重和食物利用率组间的差异无显著性,但中、高剂量组大鼠尿  $\gamma$ -谷氨酰转移酶活性高于对照组,差异有显著性( $P < 0.05$ ),血、尿常规及生化指标没有异常变化;高剂量组大鼠肝体比值和肾体比值高于对照组,但病理组织学检查结果表明各实验组大鼠肝脏、肾脏、脾和睾丸均无明显的病理性损伤。表明在该实验条件下,泽泻中、高剂量组大鼠尿  $\gamma$ -谷氨酰转移酶指标有异常改变,但病理组织学检查未见明显病理性损伤。

有研究表明以泽泻浸膏粉 1 g/kg 和 2 g/kg(相当于临床剂量 20 及 40 倍)拌于饲料中喂养大鼠 3 个月,动物一般健康状况良好,体重增长,虽血清谷丙转氨酶活性及血红蛋白量等无明显改变,但病理检查发现肝细胞和肾近曲小管细胞有不同程度的浊肿和变性,且高剂量组比低剂量组明显<sup>[6]</sup>。

对泽泻的慢性毒性研究表明,不同剂量(分别为 0、360、720、1440 mg/kg·d)泽泻提取物灌服大鼠 90 天后,没有动物死亡,没有观测到与治疗相关的临床症状、血液学、尿液检查、宏观或微观的指标变化,体重、摄食量、器官体重指数等与对照组亦无明显差别,1440 mg/kg·d(高剂量)泽泻在不同性别大鼠中均无不良反应,是在研究中观测到的最大无毒性作用剂量<sup>[7]</sup>。

以上研究显示高剂量泽泻喂养大鼠,可见某些指标的病理性改变,但总的来说,却不足以支持“泽泻具有肝毒性”这样的结论。

## 2 肾毒性相关研究

由于马兜铃肾病的出现,中药肾毒性受到广大的重视。有研究表明泽泻也可能存在一定的肾毒性。

乐智勇等<sup>[8]</sup>分别给予昆明小鼠泽泻水提物 13.75 g/kg·d 和 8.25 g/kg·d 灌胃,连续 10 周。

结果表明与正常雌、雄组小鼠相比,给予泽泻提取物的组别小鼠均呈现不同程度的慢性肾毒性症状,如体重减轻、肾脏系数降低,血清中尿素氮、肌酐、N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶水平显著升高。雌性与雄性小鼠之间没有显著性差异。表明长期大剂量服用泽泻水提物可导致小鼠慢性肾毒性,这种毒性不存在性别差异。

祝建辉等<sup>[9]</sup>研究发现 1/2 肾切除鼠、1/2 肾切除鼠泽泻水煎剂 20 g/kg·d 灌胃 2 个月、1/2 肾切除鼠泽泻水煎剂 50 g/kg·d 灌胃 1 周大鼠肾重/体重比值均较正常鼠、正常鼠泽泻水煎剂 20 g/kg·d 灌胃 2 个月、正常鼠泽泻水煎剂 50 g/kg·d 灌胃 1 周组显著增加。1/2 肾切除鼠泽泻水煎剂 50 g/kg·d 灌胃 1 周后和 1/2 肾切除鼠泽泻水煎剂 20 g/kg·d 灌胃 2 个月后肾组织光镜下可见肾间质炎性细胞浸润及肾小管内管型,而正常鼠、正常鼠泽泻水煎剂 20 g/kg·d 灌胃 2 月、正常鼠泽泻水煎剂 50 g/kg·d 灌胃 1 周、1/2 肾切除鼠均无明显改变。表明泽泻水煎剂对正常大鼠肾脏并无明显毒性作用,但对一侧肾切除大鼠有一定的肾毒性,可导致其肾间质炎症细胞浸润和小管损害。

姜淋洁<sup>[10]</sup>给予健康昆明小鼠泽泻总提物(水提物)13.75 g/kg·d、8.25 g/kg·d,泽泻组份 1 提取物 5.5 g/kg·d、3.2 g/kg·d,泽泻组份 2 提取物 5.64 g/kg·d、3.4 g/kg·d。结果表明组份 1 高剂量、总提物高剂量均能很明显的升高两性小鼠尿素氮、肌酐、N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶等的含量,组份 2 高剂量只能显著升高两性小鼠肌酐及 N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶的含量,并且能显著性降低骨形态发生蛋白-7 的表达量,同时升高单核细胞趋化蛋白-1 的表达量。组份 1 高剂量组对小鼠的肾脏损伤最严重。但其论文中并未表明组分 1 和组分 2 具体是什么成分。韩志武<sup>[11]</sup>也做过类似研究。曹正国等<sup>[12]</sup>研究了泽泻不同溶剂提取物对大鼠尿草酸钙结石形成的影响。

段雪英等<sup>[5]</sup>的研究也显示喂服泽泻提取物大鼠尿素氮有升高的趋势,尤其高剂量组升高明显,与对照组相比,差异有显著性( $P < 0.05$ ),但均未超出正常范围,且高剂量组大鼠肾体比值高于对照组,但病理组织学肾脏、睾丸无明显损伤。也有研究表明以泽泻浸膏粉 1 g/kg 和 2 g/kg(相当于临床剂量 20 及 40 倍)能导致肾近曲小管细胞有不同程度的浊肿和变性,且高剂量组比低剂量组明显<sup>[6]</sup>。

以上研究结果表明,关于泽泻肾毒性的研究结果不一致,有的认为长期大剂量服用泽泻水提取物对于小鼠有慢性肾毒性,而有的研究表明泽泻对肾脏相关指标有一定影响,但仍未达到有毒的水平。

### 3 可能毒性成分研究

如果泽泻存在着肝肾毒性,其具体的毒性成分是什么,这是一个需要关注的问题。目前也有部分相关的研究,如赵筱萍等<sup>[13]</sup>使用高压制备色谱分离和制备泽泻化学组分样品,基于猪肾小管上皮细胞模型,用荧光素双醋酸酯荧光标记和 MTT 2 种方法筛查肾毒性组分,并对毒性最明显的化学组分进行液-质联用定性分析。结果表明泽泻呈最明显的毒性的组分,经液-质联用分析鉴定为泽泻醇 C, 16,23-环氧泽泻醇 B 和泽泻醇 O。张宏达等<sup>[14]</sup>通过体外细胞实验,比较泽泻中成分对大鼠肾小球系膜细胞增殖作用的影响,结果表明增殖作用最大即肾毒性最大的是 24-乙酰泽泻醇 A,其毒性作用与其含量成正相关,其次是 24-乙酰泽泻醇 A 转化物,但明显比前者低,而 23-乙酰泽泻醇 B 则几乎没有增殖作用。韩国生物科学和生物技术研究所在鉴定了泽泻甲醇提取物中分离出的四种成分,分别为:23-乙酰泽泻醇 B,23-乙酰泽泻醇 C,泽泻醇 B,24-乙酰泽泻醇 A,其中,泽泻醇 B 显示出了明显的细胞毒性,对抗人卵巢癌细胞 SK-OV3,黑色素瘤细胞 B16-F10,及人纤维素瘤细胞 HT1080 三种癌症细胞系,其半数有效量值分别为 7.5,7.5,4.9 mg/ml<sup>[15]</sup>。对癌症细胞具有毒性作用,这是有利的,可能有助于治疗癌症方面的药物开发等研究。

### 4 总结与讨论

中药安全一直是一个不容忽视的问题,目前中药的临床前安全性评价问题已成为中国现代中药面临的重要问题,尤其对于常用中药,任何可能毒性都需要引起高度的重视。泽泻为常用中药,一般认为其无毒,但偶有报道其具有肝毒性和肾毒性,《南方有毒植物及其中毒的处理》一书中描述其为全株有毒,根部较毒。目前关于泽泻可能相关毒性的研究结果并不一致,有的表明其总属无毒,有的表明其有一定肝毒性和肾毒性。其毒性可能与其中的泽泻醇 C, 16,23-环氧泽泻醇 B 和泽泻醇 O 等

有关。纵观多年来对于泽泻可能毒性的研究,可发现相关研究仍然不够多,说明泽泻可能毒性现今已经引起了学术界的重视,相关研究正在进行,同时目前研究较少,也需要在日后进行更多以及更深入的研究。书中描述其全株有毒,可能因其为生用,用于临床的中药饮片多经各种方法炮制,对毒性的降低可能有一定的作用,但目前此方面的研究较少。泽泻毒性的引起大多数皆因大量使用引起,因此多少剂量为合适的,也是今后研究的方向之一。

### 参 考 文 献

- [1] 罗深秋,于守义. 南方有毒植物及其中毒的处理[M]. 上海: 第二军医大学出版社,2000:275.
- [2] 温水应. 中药泽泻过敏一例报告[J]. 中医药研究,1991,(1):43.
- [3] 丁涛. 中草药不良反应及防治[M]. 北京:中国中医药出版社,1993:24.
- [4] 陈小青,虞维娜,马中春,等. 泽泻、葛根等 6 种中药提取物的急性毒性效应观察[J]. 浙江中医杂志,2011,46(11):848-849.
- [5] 段雪英,王军波,尹喜玲,等. 泽泻 60 天大鼠喂养试验研究[J]. 中国食品卫生杂志,2004,16(2):108-111.
- [6] 浙江人民卫生实验院药物研究所. 泽泻降血脂的药理研究[J]. 中草药通讯,1976,(7):26.
- [7] Huang MQ, Xu W, Wu SS, et al. A 90-day subchronic oral toxicity study of triterpene-enriched extract from *Alismatis Rhizoma* in rats[J]. Food Chem Toxicol,2013,58:318-323.
- [8] 乐智勇,宋成武,姜淋洁,等. 泽泻水提取物对不同性别小鼠肾脏的慢性毒性研究[J]. 湖北中医杂志,2012,34(7):22-23.
- [9] 祝建辉,鲍晓荣,何华平,等. 泽泻肾毒性研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(3):60-62.
- [10] 姜淋洁. 泽泻不同提取物对小鼠肾毒性的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2012.
- [11] 韩志武. 泽泻肾毒性及其防治的实验研究[D]. 武汉:湖北中医学院,1997.
- [12] 曹正国,刘继红,吴继洲,等. 泽泻不同溶剂提取物对大鼠尿草酸钙结石形成的影响[J]. 中草药,2003,34(1):45.
- [13] 赵筱萍,陆琳,张玉峰,等. 泽泻中肾毒性成分的辨析研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):758-761.
- [14] 张宏达. 泽泻毒性作用研究[C]//中华中医药学会中药炮制分会 2011 年学术年会论文集,2011:504-506.
- [15] Lee S, Kho Y, Min B. Cytotoxic triterpenoids from *Alismatis Rhizoma*[J]. Arch Pharm Res,2001,24(6):524-526.

(收稿日期:2013-05-20)

(本文编辑:蒲晓田)