

中药肝毒性成分研究进展

陈若鱼 苏腾伟 司马城 陈冠宜^(通讯作者)

南昌医学院 江西 南昌 330052

【摘要】：中药肝损伤是制约中药现代化与国际化发展的关键瓶颈，明确肝毒性成分是实现中药安全可控的核心前提。本文系统综述了中药肝毒性成分的物质基础，重点阐述各类毒性成分的结构特征与肝损伤关联性，深入剖析了毒性成分诱导肝损伤的核心机制，探讨了肝毒性成分的防控策略，提出加强复杂体系毒性成分识别、深化机制研究的整体性与精准性、推动防控技术的临床转化，为中药肝毒性的科学防控与中药产业的健康发展提供参考。

【关键词】：中药；肝毒性成分；毒性机制；防控策略

DOI:10.12417/2982-3676.25.04.005

中药作为中华民族传统医药的重要组成部分，具有深厚的文化底蕴和独特的理论体系，在维护人类健康方面发挥着重要作用。近年来，中药相关肝损伤（Herb-induced Liver Injury, HILI）的报道逐年增多，已成为中药安全性评价领域的研究热点与难点。肝脏作为药物代谢的核心器官，是中药成分发挥毒性作用的主要靶器官，而明确肝毒性成分的物质基础、阐明其毒性机制、建立精准的检测与防控技术，是破解 HILI 难题、保障中药临床安全应用的关键环节。本文从肝毒性成分的物质基础分类、毒性作用机制及防控策略三个维度，系统梳理最新研究进展，剖析当前研究存在的不足，提出未来研究方向，为中药肝毒性的科学评价与防控提供理论支撑。

1 中药肝毒性成分的物质基础

中药肝毒性成分来源复杂，可分为内源性的药源性成分与外源性的非药源性成分两大类，其中药源性成分是 HILI 的主要物质基础，其结构特征直接决定毒性强度与作用机制。

1.1 药源性肝毒性成分

药源性肝毒性成分主要包括生物碱类、萜类、蒽醌类、苯丙素类等，各类成分具有典型的结构-毒性关联特征。

生物碱类。生物碱类是中药中最主要的肝毒性成分类型之一，根据结构可分为吡咯里西啶生物碱（PA）、吲哚类生物碱、乌头类生物碱等亚类。其中，具有 C-1, C-2 不饱和双键结构的 PA 肝毒性最强，常见于千里光、菊三七、款冬等中药中，其天然形式通常无毒，但在肝脏 CYP3A4 酶的催化下生成脱氢吡咯代谢物，该代谢物可以通过共价键与 DNA、蛋白质等生物大分子结合，进而损伤肝窦内皮细胞，引发肝窦阻塞综合征。千里光碱、阿多尼弗林碱等均属于典型的肝毒性 PA，且其水溶性与基因毒性呈正相关。吲哚类生物碱中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱是吴茱萸肝毒性的主要物质基础，可通过代谢活化后抑

制肝药酶活性，诱导肝细胞损伤；马钱子中的士的宁、马钱子碱治疗剂量与中毒剂量接近，其肝毒性表现出明显的昼夜节律性，这与肝脏 CYP3A11 酶的节律波动相关。生物碱类肝毒性机制有：一是肝脏代谢活化后的氧化应激损伤。如千里光的 PAs 通过氧化应激，炎症和癌症等诸多相关通路及影响 TP53、TNF、EGFR 和 BCL2 等靶点导致肝损伤。二是造成肝窦阻塞综合征。如野百合碱会被肝脏中的细胞色素 P450 酶代谢活化为脱氢野百合碱，并迅速与细胞大分子（蛋白质）形成吡咯蛋白加合物引发肝毒性，典型症状是肝静脉阻塞综合征^[1]。

萜类。萜类化合物中，二萜类与三萜类是主要的肝毒性成分，广泛存在于雷公藤、黄药子、栀子等中药中。雷公藤中的雷公藤甲素既是药效成分也是毒性成分。雷公藤甲素肝毒性极强，可导致肝细胞坏死、胆汁淤积，临床表现为转氨酶显著升高、皮肤黄染，长期使用可能引发肝纤维化。雷公藤甲素可通过激活 TLR4-MYD88-NF- κ B 通路、诱发氧化应激、破坏线粒体功能及紊乱肠道菌群等多途径诱导肝损伤。栀子中的环烯醚萜苷类成分栀子苷（京尼平苷）具有双重作用，低剂量时可保肝，高剂量时经 β -葡萄糖苷酶水解生成京尼平，通过氧化应激介导的线粒体损伤诱导肝损伤。栀子苷剂量的增大，胆管反应逐渐明显，且高剂量栀子苷可引起肝脏发生较显著的胆管反应^[2]。此外，黄药子中的黄毒素 B 具有剂量依赖型肝毒性，是黄药子肝损伤的核心物质基础；柴胡中的柴胡皂苷 A、D 也被证实能够造成一定的肝损伤。

蒽醌类。蒽醌类成分主要存在于何首乌、大黄、虎杖等蓼科中药中，具有 9, 10-二氧杂蒽核结构，按羟基位置可分为大黄素型与茜草素型。何首乌引起的肝损伤已成为临床关注的焦点，其蒽醌类成分如芦荟大黄素、大黄酸、大黄素-8-甲醚等被证实是主要肝毒性物质，可抑制人肝细胞 CYP2D6 酶表达与活

作者简介：陈若鱼，女（2004—），南昌医学院学生。

通讯作者：陈冠宜，男（1989—），南昌医学院教师，博士研究生。

基金项目：江西省大学生创新训练项目（编号：S2025134370153）；江西省中医药科技计划项目（项目编号：2024B0961）。

性,诱导肝细胞凋亡。研究表明,大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷、大黄素等成分对大鼠原代肝微组织增殖具有显著抑制作用,且毒性呈梯度递增。ShigangLin 等^[3]曾就大黄酸与线粒体之间的关系做过相关的实验,其实验也证实线粒体膜电位缺失,细胞色素从线粒体上解离,以及活性氧(ROS)增殖等途径最终导致 HL-60 细胞系细胞凋亡是大黄酸引起的。芦荟中的芦荟大黄素可抑制斑马鱼 CYP3A4 酶活性,上调 Caspase-3 表达,诱导肝细胞凋亡,提示蒽醌类成分的肝毒性可能与代谢酶抑制相关^[4]。

其他药源性成分。简单苯丙素黄樟醚是细辛的主要毒性成分,具有潜在致肝癌风险,其毒性与血清 ALT、AST 水平升高呈正相关。吴茱萸中的挥发油类成分(主要为有机烯类)也被证实具有肝毒性,古籍记载的“滚汤泡去苦烈汁”解毒方法,推测其作用机制即为去除部分挥发油成分。此外,部分中药中的黄酮类、多糖类成分在高剂量或特定条件下也可能表现出肝毒性。

1.2 非药源性肝毒性成分

非药源性成分是指中药在种植、加工、储存等环节引入的外源毒性物质,主要包括重金属与真菌毒素。重金属污染主要源于种植环境(土壤、水源、农药),如砷、铅、汞等,可在肝脏中蓄积,通过诱导氧化应激、破坏 DNA 完整性引发肝损伤。真菌毒素则多因储存不当产生,如黄曲霉毒素、赭曲霉毒素等,其中黄曲霉毒素 B1 具有强肝毒性与致癌性,可诱导肝细胞癌变。此类成分虽非中药固有成分,但对中药安全性的影响不可忽视,是中药质量控制的重要指标。

2 中药肝毒性成分的作用机制

中药肝毒性成分的作用机制复杂,多通过多靶点、多通路协同诱导肝损伤,目前已明确的核心机制包括氧化应激、炎症反应、线粒体损伤、细胞凋亡及代谢酶紊乱等,且各机制间存在密切关联。

2.1 氧化应激

氧化应激是多数中药肝毒性成分的共性作用机制。毒性成分可通过抑制抗氧化系统功能,或诱导活性氧(ROS)过量生成,打破机体氧化-抗氧化平衡,导致肝细胞损伤。例如,吴茱萸水提物与挥发油可显著降低小鼠肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,升高丙二醛(MDA)含量^[5],通过氧化应激途径诱导肝损伤。雷公藤甲素、京尼平等成分也可通过诱导 ROS 蓄积,引发脂质过氧化,破坏肝细胞膜完整性,最终导致肝细胞坏死。

2.2 炎症反应

炎症反应是肝损伤的重要放大机制。毒性成分可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等炎症信号通路,促进白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的释放,招募炎症细胞

浸润肝脏,加剧肝细胞损伤。研究发现,吴茱萸次碱可通过激活 MAPK、JAKs-STATs 与 NF- κ B 信号通路的协同反应,诱导 HepG2 细胞损伤与凋亡;雷公藤甲素则通过激活 TLR4-MYD88-NF- κ B 通路,促进 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体过度活化,释放大量 IL-1 β ,加重肝损伤。

2.3 线粒体损伤

线粒体是肝细胞能量代谢的核心,也是毒性成分的重要作用靶点。毒性成分可通过破坏线粒体膜完整性、降低线粒体膜电位、抑制线粒体呼吸链功能,导致三磷酸腺苷(ATP)耗竭,最终引发肝细胞凋亡或坏死。研究发现,吴茱萸水提物可导致大鼠肝线粒体出现空泡变性、肿胀,线粒体膜通透性增加,膜电位降低,证实线粒体损伤是其肝毒性的重要机制。

2.4 细胞凋亡

细胞凋亡是毒性成分诱导肝细胞死亡的重要形式,主要通过线粒体介导的内源性通路与死亡受体介导的外源性通路实现。毒性成分可通过上调 Bax、p53 等促凋亡蛋白表达,下调 Bcl-2 等抗凋亡蛋白表达,激活 Caspase 家族蛋白酶,最终诱导肝细胞凋亡。例如,吴茱萸成分可通过上调 Bax 和 p53 表达,降低线粒体膜电位,影响 ERK1/2、Stat3 等凋亡信号分子,诱导肝脏毒性。

2.5 代谢酶紊乱

肝脏细胞色素 P450(CYP450)酶系是药物代谢的核心酶系,中药肝毒性成分可通过抑制或诱导 CYP450 酶活性,影响自身或其他药物的代谢,导致毒性成分蓄积或生成毒性代谢产物。例如,吡咯里西啶生物碱在 CYP3A4 酶催化下生成的脱氢吡咯代谢物具有强毒性;吴茱萸次碱可通过代谢活化后共价结合 CYP450 酶的催化位点,抑制酶活性;芦荟大黄素、大黄素等蒽醌类成分可抑制 CYP2D6、CYP3A4 等酶活性,增加药物相互作用风险。此外,遗传因素导致的代谢酶多态性也可能影响个体对肝毒性成分的敏感性,如 HLA-B*35:01 基因可作为何首乌肝损伤易感人群的生物标志物^[6]。

3 重要肝毒性预防及治疗措施

基于肝毒性成分的物质基础与作用机制,应建立“源头控制—过程干预—临床监测”的全链条防控思路,为降低 HILI 发生风险提供了有效支撑。

3.1 源头质量控制

源头控制是防控肝毒性的基础,核心在于规范中药种植、加工与储存环节。对于基原与产地影响毒性成分含量的中药(如吴茱萸、何首乌),应明确道地产区,制定规范化种植标准(SOP),控制土壤、水分等环境因素对毒性成分积累的影响。通过 DNA 条形码等分子鉴定技术,可有效区分中药基原与混伪品,避免混伪品导致的毒性风险。在加工环节,优化炮制工艺可显著降低毒性成分含量,如何首乌黑豆汁蒸制后二苯

乙烯苷含量下降 62.3%，吴茱萸醋炙后黄药子素 B 含量降低 58.7%；储存环节应严格控制温湿度，防止真菌污染与毒素生成。此外，群众与医者需认识到，中药是“药”而非普通食品，其化学成分复杂，具有明确的作用靶点和潜在毒性。像何首乌、雷公藤、土三七、黄药子等已知有潜在肝毒性的药材，应尤其警惕。加强中医药科普，使“辨证施治、中病即止”等核心安全理念深入人心。

3.2 过程干预与减毒

配伍解毒。中药配伍是传统医学减毒增效的核心手段，通过配伍可降低毒性成分的吸收或促进其代谢。例如，何首乌与甘草配伍后，二苯乙烯苷在体外代谢体系中的转化率提升 35.2%，代谢产物毒性显著降低，其机制与甘草中甘草酸促进毒性成分代谢有关。在辨病辨证的基础上，临床常用的雷公藤减毒配伍有甘草、白芍、凤尾草、金钱草、五味子、女贞子、生地黄、三七等^[7]。

炮制解毒。炮制能有效降低何首乌对大鼠肝脏的毒性，与生首乌相比制首乌造成损伤需要的时间更长，造成肝脏损伤程度更轻。李晓菲等^[8]基于内毒素特异质模型比较何首乌炮制前后对大鼠肝脏损伤作用的差异，发现生首乌在接近临床等效剂量的情况下即可表现出肝损伤作用，而制首乌表现出肝损伤的剂量需要扩大 4 倍。

制剂改良。可减少毒性成分的溶出或靶向递送药效成分，降低肝毒性风险。例如，采用微囊、脂质体等载体技术，可提高药物靶向性，减少肝脏暴露量。在临床应用高风险中药时，联用谷胱甘肽、水飞蓟宾等肝保护剂，可通过增强机体抗氧化能力、抑制炎症反应，减轻肝毒性损伤。此外，应严格遵守药典规定和经典方剂用量，杜绝超量、长期服用。需要长期用药时（如某些慢性病），应制定科学的用药周期，或采用间断服药、配伍减毒等方法，并且按时去检查肝功能，防止肝脏病变。

3.3 临床监测与风险预警

建立精准的临床监测体系是及时发现 HILI 的关键。通过

LC-MS/MS 等技术检测血清中标志性毒性成分（如吡咯里西啶生物碱、雷公藤甲素）的含量，可实现用药过程中的实时监测。结合生物标志物（如 HLA-B*35:01 基因、血清 miRNA），可构建 HILI 风险预警模型，筛选易感人群，实现个体化用药。此外，规范临床用药剂量与疗程，避免长期大剂量使用高风险中药，也是降低毒性风险的重要措施。一旦发现肝毒性应立即停用可疑药物，这是首要且最关键的措施，需第一时间停用导致肝损伤的可疑中药，同时停用所有肝毒性叠加药物（如对乙酰氨基酚、抗结核药、酒精类制品），避免毒性成分持续蓄积，阻止肝细胞损伤进一步加重，为后续修复创造基础条件。其次，清除体内残留毒素，轻度至中度损伤者，可通过静脉补液、补充维生素 C 等方式，促进肾脏排泄毒性代谢产物；若短期大剂量服用有毒中药（如误服生黄药子），可在中毒 4—6 小时内采用洗胃、活性炭吸附等方式，减少胃肠道内未吸收的毒性成分，降低肝脏代谢负担。遇到重度肝损伤或急性肝衰竭时，可采取人工肝支持治疗，常用血浆置换、血液透析滤过等方式，快速清除体内蓄积的中药毒性成分、炎症因子及代谢废物，替代肝脏部分解毒与代谢功能，降低肝性脑病、多器官衰竭。

4 结语

尽管中药肝毒性成分研究已取得显著进展，但仍存在复杂体系毒性成分识别不全面、毒性机制研究碎片化、防控技术临床转化不足、个体差异影响因素未完全阐明等诸多挑战。未来应聚焦发展多维联用技术与大数据分析技术，结合系统生物学技术（基因组学、蛋白组学、代谢组学），系统解析毒性成分的网络调控机制，揭示个体差异的核心影响因素，推动检测技术的微型化与快速化，建立多中心 HILI 数据库，推动毒性成分与生物标志物的临床验证，实现风险的精准预警与个体化防控。总之，中药肝毒性成分研究是保障中药安全应用的核心科学问题，随着分析技术与毒理学研究的深入，有望实现从“被动应对”到“主动防控”的转变，为中药现代化与国际化发展奠定坚实基础。

参考文献：

- [1] 王蔚倩,叶铨玲,陈岩,等.野百合碱对人肝窦内皮细胞的毒性机制研究[J].中国药理学通报,2020,36(6):833-839.
- [2] 刘毓,张聪聪,胡永红,等.栀子苷对大鼠肝损伤及血清、肝脏、粪便中胆汁酸的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(11):63-75.
- [3] Shi G L,Makoto Fuji,De X H.Rhein induces apoptosis in HL-60 cells via reactive oxygen species-independent mitochondrial death pathway[J].Archives of Biophysics,2003,(418):99-107.
- [4] 刘艺,王瑞昕,游龙泰,董晓旭,芦荟大黄素诱导斑马鱼肝毒性及作用机制研究[J].环球中医药,2020,v.13(01):18-22.
- [5] 张俊立,扈晓宇.天然药物相关肝损伤毒理学研究进展[J].亚太传统医药,2020,16(06):167-174.
- [6] 刘雪莹,师荟荟,王浩文,等.中草药相关肝损伤的物质基础及其毒性机制[J].临床肝胆病杂志,2024,40(08):1512-1518.
- [7] 张林落.雷公藤减毒方法及机制研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2025,23(12):170-173.
- [8] 李晓菲,李娜,涂灿,等.基于内毒素特异质模型的生首乌与制首乌肝毒性比较研究[J].中草药,2015,46(10):1481-1486.