

山豆根不合理使用致中枢神经毒性的研究进展[△]

刘甜甜*, 张彦丽, 马丽娜, 毛柳英, 何 婷, 曹俊岭[#](北京中医药大学东方医院药学部, 北京 100078)

中图分类号 R932;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)09-1149-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.028

摘要 山豆根为临床常用中药,具有抑菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、保肝及调节免疫等多种药理作用,在临床被用于治疗肿瘤、咽喉炎症和肝炎等疾病。但其不良反应时有报道。毒理学研究发现,山豆根服用剂量过大可对消化系统、神经系统、呼吸系统、血液系统、心血管系统和肝胆系统等产生毒性反应。其中以神经毒性最严重,危害最大。本文主要对山豆根致中毒性脑病的化学成分、影像学表现、不合理使用(超剂量、超疗程、煎煮时间长以及不合理配伍)致神经毒性发生、潜在作用机制、中毒预防措施及中毒后救治方法进行综述,为进一步深入探究山豆根的药理毒理机制和临床合理使用、避免毒性发生提供参考。

关键词 山豆根;不合理用药;神经毒性;中毒性脑病;研究进展

Progress of Neurotoxicity Induced by Irrational Use of *Sophorae tonkinensis* Radix et Rhizoma[△]

LIU Tiantian, ZHANG Yanli, MA Lina, MAO Liuying, HE Ting, CAO Junling (Dept. of Pharmacy, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

ABSTRACT *Sophorae tonkinensis* Radix et Rhizoma is a commonly used traditional Chinese medicine in clinic. It has various pharmacological effects such as antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor, anti-viral, liver protection and immune regulation. It is clinically used to treat tumors, pharyngeal inflammation, hepatitis and other diseases. However, the adverse drug reactions are commonly reported. Toxicological studies have found that excessive dosage of *Sophorae tonkinensis* Radix et Rhizoma can bring toxic reactions to digestive system, nervous system, respiratory system, blood system, cardiovascular system and hepatobiliary system, etc. Among them, neurotoxicity is the most severe and harmful. This paper mainly reviews the chemical composition, imaging manifestations, neurotoxicity induced by irrational use (off-label dose, off-label course of treatment, long decoction time and irrational compatibility), potential mechanism of action, poisoning prevention measures and post poisoning treatment methods, so as to provide reference for further exploring the pharmacological and toxicological mechanism, clinical rational use and avoiding toxicity of *Sophorae tonkinensis* Radix et Rhizoma.

KEYWORDS *Sophorae tonkinensis* Radix et Rhizoma; Irrational drug use; Neurotoxicity; Toxication encephalopathy; Research progress

山豆根味苦、性寒,为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep. 的干燥根和根茎,是一味有毒中药。山豆根具有消肿利咽、清热解暑的功效,常被用于治疗火毒蕴结、乳蛾喉痹、齿龈肿痛和口舌生疮等。因其富含生物碱、黄酮类、萜醌类、甾醇类、酚酸类、多糖类和皂苷类等成分,具有广泛的抗炎、抗肿瘤、抗病毒、降血糖、降血脂、降血压,以及提高免疫功能等作用^[1-4]。但山豆根临床不合理应用会导致一系列的安全问题^[5]。如过量应用时会引起胃肠道不适、神经毒性、肝毒性、

呼吸肌麻痹、肺水肿、心率加快和血压下降等不良事件^[6-8]。其中,神经毒性产生的危害较大。临床上山豆根的神经毒性反应被称为山豆根中毒性脑病,患者常有头昏、眼花、乏力、嗜睡和言语障碍等表现,严重者可出现意识模糊、视觉障碍、四肢颤抖、肌肉痉挛、抽搐和惊厥,甚至呼吸衰竭、死亡。临床上很多中药处方都包含山豆根,为规范山豆根的临床应用、减少山豆根中毒性脑病的发生,本文对山豆根中毒性脑病的研究进展进行综述。

1 山豆根中毒性脑病的临床和影像学表现

临床上,山豆根中毒性脑病一般表现为恶心、呕吐、头痛、烦躁、抽搐、谵妄、昏迷、肌张力障碍、扭转痉挛和共济失调等锥体外系反应。头颅磁共振成像检查表现为小脑齿状核、脑干背侧、小脑蚓部、双侧豆状核对称性异常信号影,停药后该

△ 基金项目:中国毒理学会临床毒理专项研究课题(No. CST9CT103)

* 药师。研究方向:中药治疗心脑血管病的作用及机制。E-mail: liutiantian008@126.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:中药的安全性和合理用药。E-mail: caojunling72@163.com

病变可恢复,当症状较重时出现基底节病变;豆状核对称性异常信号即虎眼征,是山豆根中毒性脑病的影像学特异性表现之一^[9-11]。当患者服用含山豆根的中药后,出现头晕、恶心和呕吐等胆碱能自主神经系统兴奋症状,随后出现言语障碍、意识不清,头部磁共振成像检查提示双侧豆状核、小脑蚓部、脑干背侧、齿状核对称性异常信号影,符合山豆根中毒性脑病影像学表现,再结合临床表现,即可诊断为山豆根中毒性脑病。

2 山豆根中毒性脑病的原因

临床上,山豆根中毒性脑病最主要的原因因为山豆根的不合理使用,包括剂量过大、疗程过长、煎煮时间过长和配伍不当。

2.1 剂量过大

剂量过大是造成山豆根中毒最常见的原因,也是引起神经毒性的主要原因。《中华人民共和国药典:一部》(2020版)规定,山豆根煎剂使用量应控制在6g以内,一般为3~6g/d,临床常用的安全剂量为9g/d,使用剂量超过10g就会出现相应的中毒症状。临床为追求疗效,加大处方用量,易出现毒性反应。王均宇等^[12]报道,山豆根用量3~5g基本不引起毒性反应,用量6~9g发生中毒的比例为4.7%,用量12~15g发生中毒的比例为17.6%。聂安政等^[5]通过统计有明确记载山豆根剂量的382例患者信息,发现山豆根用量<5g未见不良反应,用量5g发生中毒反应的有7例,用量6~10g发生中毒反应的有190例,用量>10g发生中毒反应的有177例。山豆根引起的不良反应常累及多个器官和系统,主要为消化系统和神经系统损害(分别占山豆根致不良反应总例次的32.21%和31.46%)^[13]。通过统计病历资料,发现因服用山豆根引起的严重神经毒性反应(小脑白质脱髓鞘、大脑基底神经核坏死或变性改变以及双侧基底神经核呈楔状坏死等)甚至死亡,均为超剂量服用所致^[14-17]。

牛焕红等^[18]收集了10例山豆根中毒患儿的临床资料进行分析,发现10例患儿均出现神经系统中毒表现,其中7例患儿出现步态不稳,2例患儿出现肢体活动障碍,2例患儿出现失语,1例患儿出现抽搐,1例患儿出现视物不清,4例患儿出现意识障碍(嗜睡或昏迷),1例患儿深度昏迷后出现呼吸骤停;头颅磁共振成像检查提示,5例患儿双侧小脑齿状核出现对称性异常信号,1例患儿表现为小脑半球蚓部椭圆形异常信号。李小丽等^[19]对15例山豆根中毒致神经系统损害患儿的临床资料进行分析,发现除6例患儿服用剂量不详外,9例患儿的日剂量均>6g,认为患儿发生中毒反应均为超剂量服用所致。说明儿童大剂量使用山豆根中毒者亦不在少数,低龄患儿应慎用含山豆根的中药汤剂。

2.2 疗程过长

治疗过程中如多次服用山豆根,造成一定的药量积累,也会出现山豆根中毒^[20]。山豆根中毒反应常于首次服药后十几分钟至数小时发生,也可发生于连续服药后数日,最长可在连续服药2周甚至4周后出现。杨雪等^[21]对578例山豆根致不良反应的文献进行分析,发现患者口服含山豆根汤剂约

30min后即可出现上腹部不适、剧烈呕吐,而服用山豆根复方后23d还可出现迟发的神经系统不良反应症状;该研究统计发现,服用山豆根复方汤剂后0~3h出现不良反应的有247例(占42.73%),1~3d出现不良反应的有7例(占1.21%),4~7d出现不良反应的有21例(占3.63%),≥7d出现不良反应的有7例(占1.21%),不良反应发生时间不详的有296例(占51.21%)。以上结果表明,长疗程服用山豆根可出现蓄积神经毒性反应,因此,临床应用时要严控疗程,中病即止。

2.3 煎煮时间长

一般情况下,解表药、清热药宜短时武火煎,煮沸后再煎3~5min即可^[22]。山豆根入药多与清热药、解表药同用同煎,以水煎服为主,沸后再煮几分钟,不应长时间煎煮。但在毒性相关研究中,发现山豆根水煎液的制备都经过了0.5~1h的长时间和多次煎煮^[23]。山豆根的毒性大小与煎煮时间长短紧密相关,煎煮时间越长,毒性越大。有研究认为,氧化苦参碱结构中的氮氧配位键在与含有醛基、酚羟基或醇羟基、双键的中药化合物共煎时,会被还原为苦参碱^[24]。由于山豆根中的黄酮类物质在水中的溶解度增大,在水煎液中氧化苦参碱会更多地转化为苦参碱,随着煎煮时间延长,造成氧化苦参碱含量减少,而苦参碱含量逐渐增多,苦参碱比氧化苦参碱毒性大,极易引起山豆根中苦参碱累积的神经毒性反应^[12]。因此,煎药过程中应避免久煎。

2.4 配伍不当

山豆根单用毒性较大,常与各类中药配伍入药^[25]。张良等^[26]对2017年某医院含山豆根中药处方的用药及配伍合理性进行分析,发现山豆根与清热药配伍频次最高,达40次,频率为17.98%;与解表药配伍达22次,频率为9.79%;而与单味中药甘草、黄芩、射干、桔梗和玄参的配伍频次较高,分别为572、461、412、375和369次,频率分别为6.19%、5.12%、4.51%、4.11%和4.05%。山豆根配伍桔梗、甘草、射干、板蓝根和玄参等为治疗咽喉肿痛的有效组合^[27]。但山豆根与大黄、神曲和马兜铃配伍会导致毒性增强。肖辉良^[28]报道,使用大黄配伍山豆根后3例患者出现头昏眼花、手指颤抖、足软无力。其次,山豆根与神曲配伍可兴奋胆碱能自主呼吸系统,麻痹中枢神经系统,患者进而出现头昏、呕吐、出汗和惊厥等症状^[29]。张顺湧^[30]报道,山豆根与神曲同煎服用的5例患者均出现恶心、呕吐、心慌、出汗和乏力。此外,马兜铃与山豆根配伍时,可致患者发生严重呕吐、胆汁反流^[31]。由此可见,不合理配伍是山豆根引发神经毒性的另一主要因素,在临床应用时需注意配伍禁忌。

3 山豆根中毒性脑病可能的发病机制

研究结果证实,山豆根富含200余种活性成分,黄酮类、生物碱类和三萜类为主要化合物,其中生物碱为山豆根的重要活性成分^[4];苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱和槐果碱是其中的主要生物碱,也是山豆根药效和神经毒性的物质基础,苦参碱、氧化苦参碱是引起山豆根毒性反应的主要化学成分^[32]。

苦参碱、氧化苦参碱过量服用会抑制体内乙酰胆碱酯酶活性,诱发头晕、恶心、呕吐、腹泻、吞咽困难、肌肉痉挛和抽搐等乙酰胆碱样症状,还能引起神经元内钙离子稳态失调及重要基因水平异常,造成神经细胞坏死、凋亡,导致神经进行性病变^[33-34]。通过测定山豆根神经中毒的小鼠脑内多巴胺和乙酰胆碱含量,发现山豆根中毒并不会减少多巴胺含量,但会引起乙酰胆碱含量降低,小鼠迅速出现全身颤抖、步态不稳和抽搐等症状,推测山豆根生物碱可能抑制多巴胺受体^[35]。山豆根还会抑制大鼠突触前神经递质释放乙酰胆碱,损伤基底神经节,诱发大鼠全身肌张力障碍,出现神经行为改变,运动协调能力降低^[36]。目前,关于山豆根中枢神经毒性反应的机制研究较少,后续还需进一步深入挖掘。

4 山豆根中毒性脑病的防治

鉴于山豆根的神经毒性反应,预防山豆根中毒需重点关注以下几个方面:(1)煎药前避免长时间浸泡。研究发现,山豆根泡水冲服可出现毒性反应,由于山豆根生物碱可经温水浸泡溶出,故煎煮前不宜长时间浸泡,以免毒性增加。(2)不宜久煎。山豆根长时间煎煮会使氧化苦参碱更多地转化为苦参碱致毒性增加,煎煮时间越长,其毒性越大,为减轻毒性,应避免久煎且煎煮中宜后下。(3)避免与酒同服。山豆根毒性成分可溶于乙醇,使毒性累积,故服药时不宜与酒同服。(4)避免空腹服用。山豆根苦寒,易伤脾胃,用量过大易出现恶心、呕吐和腹泻等胃肠道反应,餐后服用可减少胃肠道刺激^[5]。

山豆根中毒急性期无特殊拮抗药物,主要以促进排毒和对症支持治疗(大量补液、营养神经、激素冲击、改善循环)为原则,对扭转痉挛的患者按照继发性肌张力障碍予以苯二氮䓬类药物治疗。中医治法各异,多为对症治疗,配伍是中医用药特色,通过配伍可显著发挥减毒解毒的作用。依据中医理论,山豆根苦燥降泄,久服伤阴,配伍甘润阴柔之品可调和山豆根的燥性,与甘草配伍可调和山豆根的苦寒之性,降低毒性,可用生姜煎服止呕,还可应用绿豆粥、归脾汤、参苓白术散、补中益气汤合阿胶补血膏救治山豆根中毒患者^[23]。

为了最大限度降低山豆根的中枢神经毒性,临床应用该药时,需严格掌握剂量,避免超剂量、超疗程使用,合理配伍,不宜久煎和浸泡,煎煮时宜后下,餐后服用,避免中毒反应发生。服药过程中出现恶心、呕吐、头晕、头痛、行走不稳、四肢无力和言语障碍等毒性反应时,应立即停药,并尽快就医诊治,避免毒素加剧造成不可逆脑损伤。今后还需深入研究山豆根致神经毒性的“量-时-效”关系及药理机制、配伍减毒机制,建立其安全有效的治疗窗口,从而更好地保障山豆根的疗效和用药安全性。

参考文献

[1] 李曦,高健美,龚其海.山豆根药理作用及毒性研究进展[J].世界中医药,2022,17(5):743-747,752.
[2] HE L J, LIU J S, LUO D, et al. Quinolizidine alkaloids from *Sophora tonkinensis* and their anti-inflammatory activities [J].

Fitoterapia, 2019, 139: 104391.
[3] NING X, LIU Y, JIA M D, et al. Pectic polysaccharides from radix *Sophorae Tonkinensis* exhibit significant antioxidant effects [J]. Carbohydr Polym, 2021, 262: 117925.
[4] 周思雨,陈金鹏,刘志东,等.山豆根的化学成分和药理作用的研究进展[J].中草药,2021,52(5):1510-1521.
[5] 聂安政,赵雪睿,高梅梅,等.山豆根安全问题探讨与合理用药思考[J].中草药,2018,49(17):4152-4161.
[6] ZHANG S N, LI X Z, TAN L Y, et al. A review of pharmacological and toxicological effects of *Sophora tonkinensis* with bioinformatics prediction [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(2): 359-389.
[7] ZHANG S N, LI H M, LI X Z, et al. Integrated omics and bioinformatics analyses for the toxic mechanism and material basis of *Sophorae Tonkinensis* radix et rhizome-induced hepatotoxicity [J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 198: 113994.
[8] ZHANG S N, LI X Z, YANG W D, et al. *Sophorae tonkinensis* radix et rhizome-induced pulmonary toxicity: a study on the toxic mechanism and material basis based on integrated omics and bioinformatics analyses [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2021, 1179: 122868.
[9] 屈涛,周军.山豆根中毒致豆状核、小脑齿状核损害1例报道[J].卒中与神经疾病,2017,24(5):468-469.
[10] 赵丹,王海萍.山豆根中毒性脑病1例报告及相关文献复习[J].神经损伤与功能重建,2020,15(6):371-372.
[11] 宋爽,周毅,孙雅菲,等.山豆根中毒性脑病一例[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(11):665-668.
[12] 王均宁,张成博,杨雅西,等.山豆根中毒及预防的研究分析[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(8):9-11.
[13] 张晗玲,华碧春.111例山豆根及其制剂致不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2015,12(2):99-101.
[14] 赵彩云,张震中.山豆根中毒致双侧小脑齿状核病变1例[J].新中医,2019,51(11):344-346.
[15] 董高宏,张衍国,韩跃东,等.含过量山豆根中药煎剂致中毒性脑病[J].药物不良反应杂志,2012,14(3):165-166.
[16] 余登香,王淑娜,傅月朦,等.山豆根中生物碱类成分的毒性及机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(6):262-271.
[17] 王晓平,陈聚涛,肖倩,等.中药山豆根的神经毒性:从人到动物[J].自然杂志,2002,24(5):286-289.
[18] 牛焕红,范芳.山豆根中毒致儿童中枢神经系统损害10例[J].发育医学电子杂志,2017,5(1):25-27.
[19] 李小丽,张晓莉,甘玲,等.山豆根中毒致儿童中枢神经系统损害15例临床分析并文献复习[J].中国小儿急救医学,2019,26(12):952-954.
[20] 任腊梅,高春燕,王萌,等.山豆根中毒性脑病1例[J].世界最新医学信息文摘,2021,21(53):293-294.
[21] 杨雪,夏东胜,高建超,等.578例山豆根不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2017,14(4):235-241.
[22] 高学敏,钟赣生.中药学:上册[M].2版.北京:人民卫生出版社,2013:173-303.
[23] 陈丹,高学敏,张力,等.山豆根的安全性评价与风险控制措

- 施的探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4086-4092.
- [24] 崔健, 耿惠, 刘淑杰, 等. 山豆根在复方中化学成分变化的研究[J]. 中草药, 2001, 32(7): 613-614.
- [25] 庄国康, 刘瓦利. 中药中毒与解救[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 28-30.
- [26] 张良, 唐敏, 何洁. 某院 2017 年山豆根中药处方用药及配伍合理性分析[J]. 中国药业, 2020, 29(6): 97-99.
- [27] 韩馥蔓. 山豆根单煎汤剂及其复方汤剂的化学成分、急性毒性及抗炎活性比较[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [28] 肖辉良. 山豆根与大黄配伍后毒性反应 3 例[J]. 江西中医药, 1991, 22(5): 59.
- [29] 杜丽华, 胡慧菁. 山豆根与神曲配伍临床毒副反应 1 例报道[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(13): 98.
- [30] 张顺湧. 山豆根与神曲配伍不良反应[J]. 山西中医, 2009, 25(6): 32.
- [31] 王震宇. 马兜铃配伍山豆根配伍导致不良反应的病例报告[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(21): 74.
- [32] 周沁阳, 马克坚, 宋娜丽, 等. 山豆根毒性认知及炮制减毒思考[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(5): 93-94.
- [33] ZHANG C, DU F, SHI M, et al. Ginsenoside Rd protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity by inhibiting Ca^{2+} influx[J]. Cell Mol Neurobiol, 2012, 32(1): 121-128.
- [34] LU Z G, LI M H, WANG J S, et al. Developmental toxicity and neurotoxicity of two matrine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae[J]. Reprod Toxicol, 2014, 47: 33-41.
- [35] 谷建刚. 山豆根毒效规律及靶器官毒性机制研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2010.
- [36] 常鹏飞, 董伟, 左煥琮. 山豆根中毒致全身肌张力障碍的临床和实验证据: 新的肌张力障碍模型[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2010, 23(5): 278-283.

(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-07-01)

(上接第 1148 页)

- [6] KEARNS G L, ABDEL-RAHMAN S M, ALANDER S W, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children[J]. N Engl J Med, 2003, 349(12): 1157-1167.
- [7] WICKENS K, BEASLEY R, TOWN I, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort [J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(3): 399-406.
- [8] FOLIAKI S, PEARCE N, BJÖRKSTÉN B, et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: international study of asthma and allergies in childhood phase III [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(5): 982-989.
- [9] BÁRZAGA ARENCIBIA Z, CHOONARA I. Balancing the risks and benefits of the use of over-the-counter pain medications in children [J]. Drug Saf, 2012, 35(12): 1119-1125.
- [10] SOLOMON D H, HUSNI M E, LIBBY P A, et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial[J]. Am J Med, 2017, 130(12): 1415-1422. e4.
- [11] MCCRAE J C, MORRISON E E, MACINTYRE I M, et al. Long-term adverse effects of paracetamol—a review [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(10): 2218-2230.
- [12] KAYSEROVA J, SISMOVA K, ZENTSOVA-JARESOVA I, et al. A prospective study in children with a severe form of atopic dermatitis: clinical outcome in relation to cytokine gene polymorphisms [J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2012, 22(2): 92-101.
- [13] BARBER D, VILLASEÑOR A, ESCRIBESE M M. Metabolomics strategies to discover new biomarkers associated to severe allergic phenotypes[J]. Asia Pac Allergy, 2019, 9(4): e37.
- [14] DAVIDSON D G, EASTHAM W N. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol[J]. Br Med J, 1966, 2(5512): 497-499.
- [15] BERNAL W, LEE W M, WENDON J, et al. Acute liver failure: a curable disease by 2024? [J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S112-S120.
- [16] BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure[J]. N Engl J Med, 2013, 369(26): 2525-2534.
- [17] LEE W M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—isn't it time for APAP to go away? [J]. J Hepatol, 2017, 67(6): 1324-1331.
- [18] CHAO X J, WANG H, JAESCHKE H, et al. Role and mechanisms of autophagy in acetaminophen-induced liver injury [J]. Liver Int, 2018, 38(8): 1363-1374.
- [19] GARCIA-CORTES M, ROBLES-DIAZ M, STEPHENS C, et al. Drug induced liver injury: an update[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(10): 3381-3407.
- [20] JAESCHKE H, XIE Y C, MCGILL M R. Acetaminophen-induced liver injury: from animal models to humans [J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(3): 153-161.
- [21] BHUSHAN B, APTE U. Liver regeneration after acetaminophen hepatotoxicity: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Am J Pathol, 2019, 189(4): 719-729.

(收稿日期:2021-10-08 修回日期:2021-11-22)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

