

细辛在呼吸系统中药理及毒理作用研究进展[△]

张瑞航^{1*}, 李梦翔¹, 张流畅¹, 贾东冬¹, 秦晓彬², 周远航¹(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)12-1530-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.023



摘要 细辛在中医学中有十分广泛的临床应用,在中医理论中多用于风寒表证、痰饮喘咳等病的治疗。其中,挥发油类为其发挥疗效的最重要的化学成分,有抗炎、止痛等多种药理作用。本文通过中国知网和 PubMed 查阅近年来的文献,对细辛中的主要药效成分研究进行归纳整理和分析,归纳其在呼吸系统临床诊治过程中发挥的重要效应。同时,针对其用药过程中出现的不良反应,总结其对于呼吸系统的双向效应,以期细辛应用于变应性鼻炎、哮喘等呼吸系统疾病提供参考。

关键词 细辛; 化学成分; 呼吸系统; 药理作用; 毒理作用

Research Progress on Pharmacological and Toxicological Effects of Asarum in Respiratory System[△]

ZHANG Ruihang¹, LI Mengxiang¹, ZHANG Liuchang¹, JIA Dongdong¹, QIN Xiaobin², ZHOU Yuanhang¹(1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT Asarum has a wide range of clinical applications in traditional Chinese medicine, and is mostly used in the treatment of exterior wind-cold syndrome, asthmatic cough caused by phlegm and retained fluid and other diseases in the theory of traditional Chinese medicine. Among them, the chemical constituents of volatile oils are the most important ingredients for their curative effects, and have various pharmacological effects such as anti-inflammatory and analgesic. Through CNKI and PubMed, the literature in the recent years are reviewed; the researches on the main medicinal components of Asarum are summarized and analyzed, and its important effects in the clinical diagnosis and treatment of respiratory system are summarized. At the same time, its two-way effects on the respiratory system are summarized in view of the adverse drug reactions during the drug use in order to provide a reference for the application of Asarum in respiratory diseases such as allergic rhinitis and asthma.

KEYWORDS Asarum; Chemical constituents; Respiratory system; Pharmacological effects; Toxicological effects

细辛是一种在世界各地普遍分布和应用的中草药,在医药应用的发展过程中,北细辛和汉城细辛经常被通称为华细辛^[1]。细辛性温、味辛,归肺、心、肾经,在中医学辨证论治的诊治模式中,具备极优的药用价值,如止痛、温肺等,还能产生解表、散寒、通窍等多项效用,多用于风寒感冒等表证的治疗,对痰饮喘咳也有良好疗效,擅温肺化饮,治外寒里饮之咳逆,更是治疗鼻炎的要药^[2-3]。实践领域中,应当精确把握细辛的用法与用量。“细辛不过钱,过钱命相连”的俗语证明古人对细辛的毒性具备了初步的认识^[4]。中药的肺毒性在临床实践中较为罕见,但多项案例表明,使用过量细辛将引起

呼吸系统毒性,细辛对于呼吸系统的影响具有显著性、双向性的特点。本文以细辛用量的争议为切入点,对其在呼吸系统中药理作用和毒理作用进行分析,从分子水平探究其作用机制,以期细辛在临床实践中的合理、低毒、高效应用提供有效参考。

1 细辛用量沿革

千百年的用药实践过程中,细辛的不良反应确为一个不可忽略的要点。各年代对于细辛用量的争议多集中于呼吸系统疾病的诊治中。中医药中关于细辛毒性和用量的认识,主要经历了以下阶段^[5]。唐代以前的医家们普遍持单叶细辛天然无毒的看法,东汉时期的《神农本草经》更将其作为“多服久服不伤人”的上品药材。唐代至明代,继承了前人认知的同时,发现细辛“过半钱单服”会导致“气闭塞不通者死”的后果,

△ 基金项目:2020 年省级大学生创新创业训练计划项目 (No. S202010471059)

* 在读本科生。研究方向:中西医结合治疗呼吸系统疾病。
E-mail:zyzr2018@126.com

《证类本草》中对此进行了详细的记录。清代及以后的医家对细辛毒性的了解逐渐趋于完备,汪昂在《本草备要》中对细辛有“味浓辛烈不能过用”的描述。现代药典规定细辛入煎剂不超过 3 g,而现代学者对大量名家经方医案进行整理,发现多项用量>3 g 的案例^[4]。

2 细辛的化学成分

2.1 挥发油

挥发性油类物质在细辛的化学成分中占有主要地位,是产生药效作用的主要有效成分,包含芳香族、脂肪族的物质和萜类。王红梅等^[6]运用超临界 CO₂ 萃取技术获取北细辛的挥发油,经气相色谱-质谱联用仪鉴定得出 β -蒎烯、优香芹酮、甲基丁香酚和榄香脂素等 8 种含量占绝对优势的化合物成分。

2.2 醛、酮类等含氧化合物

细辛中含有多种含氧化合物,主要包括脂肪酸、黄酮类和黄酮醇类。胡坤等^[7]对几种大孔树脂的分离纯化效果进行了比较,针对肾叶细辛分离提取总黄酮的效果做出推断。

2.3 非挥发性成分

温晓茵等^[8]对 1 份北细辛溶液进行 70%乙醇热回流萃取后,采用 Agilent SB-C₁₈ 色谱柱、乙腈-水梯度洗脱,对其未挥发性部分进行含量计算和聚类分析,检出其非挥发性组分主要为细辛脂素、卡枯醇和芝麻脂素等。

3 细辛对呼吸系统疾病的药理作用

3.1 变应性鼻炎 (AR)

AR 的发病过程与免疫球蛋白 E(IgE)介导的介质密切相关,同时受到具有特定免疫活性的细胞因子影响,以鼻痒、流涕、打喷嚏和鼻塞为诊断特征,严重影响患者的工作和日常生活^[9]。目前,考虑到多种免疫原与介质的关联,对于 AR 尚无确切的治愈方法。临床上常使用药物对其进行治疗,包括口服、鼻内或眼内用药,多为 H1 抗组胺药、鼻内皮质类固醇等^[10]。细辛对于 AR 的缓解与治疗有着重要的临床价值,能够针对 AR 这一病理类型起到多项效应,如抗炎、抗菌作用,并在小鼠过敏反应模型中对过敏症状和 IgE 的产生发挥重要效应。

3.1.1 抗炎作用:NO 的产生,与机体出现的氧化应激和炎症状态有关,可被多种细胞促炎因子触发,如脂多糖和白细胞介素 6 等,炎症信号传递进一步诱导炎症介质的产生,故能够观察到前列腺素 E2 含量上调^[11]。

3.1.2 抗病毒、抗菌作用:杨佳等^[12]提取细辛多糖,验证其抗病毒的病理作用如何起效,通过 RNA 病毒检测试剂盒,测定了肺细胞内 H1N1 流感病毒 M 基因的表达水平,并测定了多种炎症细胞因子的遗传表现。该实验结果表明,细辛多糖在体外环境中能达到对 H1N1 流感病毒活动的控制,减少肺部细胞内的病毒载量,并使动物肺部细胞内抗病毒因子 γ 干扰素的浓度明显提高,减少肺部细胞的炎症破坏,控制炎症细胞因子的表达。值得关注的是细辛的成分对于耐药菌的抗菌能力。Veeraraghavan 等^[13]为验证细辛的抗菌活性,对多种实验方案进行考察,选用双倍连续稀释法,时间杀伤实验、微量肉汤稀释和琼脂稀释等多项结果证实,细辛中具备抗菌活性的

单体化合物;各项成分中,马兜铃内酰胺 I、9-甲氧基马兜铃 I、左旋芝麻脂素、3,4-二甲氧基桂皮醇和草蒿脑自身具备优秀的抗菌能力,其抗菌活性的对应:草蒿脑对应部分细菌和真菌(尤其是耐喹诺酮类金黄色葡萄球菌),马兜铃内酰胺 I 对应耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,3,4-二甲氧基桂皮醇对应大肠杆菌。

3.1.3 抗过敏作用:肥大细胞的活化和脱颗粒在过敏反应中发挥重要效应,是引起全身或局部过敏的主要病理机制之一^[14]。上皮细胞首先在恶劣环境中接触到病原体和过敏原,随后呈现杯状细胞肥大的特征。Choi 等^[15]使用高碘酸希夫染色分析了细辛成分处理前后 AR 小鼠鼻组织切片中的杯状细胞数量,结果显示,上皮细胞中杯状细胞的数量及嗜酸性粒细胞趋化因子 3 水平均降低,说明细辛成分通过调节杯状细胞和上皮细胞的改变来控制鼻黏膜内的炎症表现。

3.2 哮喘

作为一种临床中常见的慢性气道疾病,哮喘具有气流受限、气道反应过度 and 气道壁增厚、杯状细胞化生等特征,以目前城市化和工业化带来的污染估算其增长速度,学者预计 2025 年将有 4 亿人受到哮喘影响^[16]。可吸入颗粒物(PM10)的吸入是哮喘发生的重要诱因,其可促进呼吸道炎症、免疫反应、氧化应激和气道重塑等一系列过程,并诱导产生促炎因子。Han 等^[17]基于网络药理学探索了细辛挥发油这一“芳香疗法”对于哮喘的潜在作用机制,细辛根挥发油(AEO)中的甲基丁香酚(ME)靶基因与哮喘致病基因高度匹配,对经卵白蛋白和 PM10 处理的哮喘小鼠模型进行肺和气管组织的苏木精-伊红染色,结果证实了气道重塑过程。AEO 降低了哮喘病程中转生长因子 β 的表达,抑制钙粘蛋白转换,以减轻肺中胶原蛋白的沉积,即参与了肺纤维化的抑制过程。Han 等推测 ME 降低了哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中炎症细胞的数量、血清中 IgE 和 IgG-a 水平,建议将 AEO 雾化作为哮喘治疗的替代方案之一。

4 细辛中的毒性物质

细辛的化学成分复杂,目前获得的化合物大多为酚酸的衍生物,针对其毒性问题,多项药学研究探明了其毒性成分。另外,细辛挥发油所产生的不良反应也基于各项成分及一定的比例。文献证实的细辛成分的药理、毒理作用总结见表 1。

5 细辛的肺毒性

临床过程中对于中药毒性的研究常集中在肝脏和肾脏,对于呼吸系统的毒性效应报道较为少见。而细辛是一种既能对于呼吸系统疾病起到治疗作用,又能对呼吸系统产生针对性负面影响的中药。目前缺乏对于细辛在呼吸系统疾病诊治过程中发挥双向效应的系统研究。

临床曾出现关于细辛的肺毒性案例:患者在一次性服用过量细辛后随即表现出呼吸困难,后续陷入深昏迷,表现为呼吸中枢麻痹等状况。李亚敏^[29]为查明细辛的肺毒性效应,使用网络药理学方法对细辛的成分及作用机制进行预测,结合毒理基因组学和代谢组学来预测其对于肺部的毒性机制。结果显示,高剂量细辛能够使大鼠出现肺泡壁增宽、瘀血的现象,进而导致肺泡扩张及肺泡间隔断裂。细辛能够通过影响

表 1 文献证实的细辛成分的药理、毒理作用总结

Tab 1 Summary of the pharmacological and toxicological effects of Asarum confirmed in the literature

类别	化合物名称	研究对象	药理、毒理作用	参考文献
致突变作用	黄樟醚	小鼠	影响人肝药酶 CYP, 尤其是 CYP1A1、CYP1A2 和 CYP3A4, 增加细胞毒性, 产生致癌效应	[18]
	α -细辛醚	小鼠	诱发基因毒性和畸形, 对肝癌的进展产生影响	[19]
镇静、抗惊厥作用	α -细辛醚	耐药性癫痫大鼠	应用高剂量 α -细辛醚对戊四氮所致耐药性癫痫模型大鼠进行实验, 结果显示, 高剂量 α -细辛醚可以使得海马皮层中的 P 糖蛋白 (P-gp) 减少, 从而改善 P-gp 介导的癫痫耐药性	[20]
	桉树油	癫痫小鼠	桉树油的效应包括降低动物运动性, 增加戊巴比妥和乙醚的麻醉时间, 减少氯胺酮诱发的多动倾向, 延长戊二烯四唑诱导抽搐过程中的死亡潜伏时间, 从而产生催眠镇静作用	[21]
抗抑郁作用	挥发油	小鼠	通过提高 5-羟色胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸等脑内神经递质的含量, 在强迫游泳实验和小鼠悬尾模型中展示出抗抑郁效应	[22]
抗焦虑作用	甲基丁香酚	大鼠	甲基丁香酚能够抑制焦虑大鼠沉默信息调节因子 2 相关酶 1 及单胺氧化酶的表达	[23]
抗肿瘤作用	α -细辛醚	人食管癌 Eca109 细胞	线粒体的凋亡过程受多个基因的调控, 其中主要包括 Cyt-c 的表达, 以及途径相关基因 Smac 及胱天蛋白酶 3 (Caspase 3), Eca109 细胞的凋亡过程就是在上述基因表达中实现的	[24]
急性毒性	总挥发油	小鼠	呼吸系统——因呼吸中枢抑制致死	[25]
	黄樟醚	人肝微粒系统	肝毒性: 黄樟醚中间体对 CYP1A2 人肝微粒体酶产生抑制作用	[26]
	肉豆蔻醚	人肝微粒系统	肝毒性: 肉豆蔻中间体参与竞争, 抢先与 CYP1A2 酶进行结合	[26]
	细辛	大鼠	肺毒性: 细辛可以上调腺苷酸活化蛋白激酶 (Ampk)、Caspase 3、白细胞介素 1、白细胞介素 20、膜型丝氨酸蛋白酶 2 抗体、核因子 κ B (NF- κ B) 和重组活化基因 (Rag) 2 的表达, 并下调 B 淋巴细胞瘤 (Bel) 2 在肺中的表达, 使得炎症反应趋于活跃	[27]
免疫激活作用	β -细辛醚	大鼠	β -细辛醚处理使 HCT-116 人结直肠癌移植裸鼠脾脏巨噬细胞数目增多, 外周细胞集落刺激因子水平升高	[28]

动物机体能量代谢平衡途径来发挥毒性效应, 出现如出血、肿胀及其他包含炎症信息的表现, 继而呈现出肺毒性相关表现。其作用途径除了与能量代谢途径相关外, 还对脂质代谢途径产生影响, 涉及 NF- κ B、PI3K-Akt 信号通路、Toll 样受体等。

Li 等^[27]应用微阵列测定研究基因表达图谱, 对细辛给药进行分析, 检测各基因的差异化表达, 通过蛋白质印迹法和免疫组化法验证了肺中 Ampk、Bel、Caspase 3、NF- κ B 和 Rag 在蛋白质水平上的变化, 证实了炎症因子在细辛引起的肺毒性中发挥的作用。

6 结语与展望

作为中医学中广泛使用的中药, 细辛在实践过程中常被用于鼻炎、哮喘、肺炎等呼吸系统疾病的治疗, 发挥解表、散寒、通窍和温肺等效应。然而, 临床上关于细辛的争议颇多, 由于细辛对于呼吸系统的双向效应, 小剂量使用无法取得明显的临床效果, 而大剂量则会导致毒性反应。现实环境中, 对细辛临床应用安全性方面的检验较少开展, 具有一定的发展潜力和比较重要的现实意义。为此, 笔者为未来细辛用于呼吸系统疾病诊治过程的发展简述自己的见解: (1) 临床工作中应重视细辛的肺毒性效应。当前对于中药材的毒性研究多集中于肝肾毒性, 临床上能够产生肺毒性的中药较罕见, 有报道证实细辛具有肺毒性, 而细辛又常被用于呼吸系统疾病的诊治。因此, 在疾病诊治过程的各个阶段, 应严格重视细辛的用法与用量, 观察患者在治疗过程中的病情变化, 并对药物反应与毒性反应进行有效区分。除了加强对患者的用药后观察外, 还应通过多种途径, 结合炮制方式、煎药时间、组方配伍差异等因素, 规范其有效药量及中毒药量, 为细辛产生的毒性作用制定更为清晰的判断指南, 开展细辛临床应用中的安全性检验, 为安全用药争取更大的空间。(2) 关于细辛的用量争论。随着学者对于细辛毒性的进一步探索, 古人所说“细辛不过钱”的说法, 其实是表明细辛研末使用时, 若其剂量超过“一钱”, 则容易引发急性毒

性反应——呼吸抑制。而当细辛经过长时间煎煮, 其中主要毒性成分含量会随着细辛挥发油的大量减少而降低。因此, 实际研究过程中应当“尊古而不泥古”, 对古代医家的记载进行深刻理解和领悟。

参考文献

[1] 李瑞林. 浅议细辛的用量问题[J]. 新疆中医药, 2021, 39(2): 62-64.

[2] 吴昊, 温晓茵, 颜鹏, 等. 细辛的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 186-195.

[3] 沈晓敏, 袁红霞. 《神农本草经》与经方应用之细辛篇[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(2): 143-147.

[4] 郭浩浩, 谢海波. 细辛在经方中的用量研究与现代临床实践[J]. 中医临床研究, 2022, 14(13): 43-45.

[5] 王莉, 吴波, 王绍印. 正确认识“细辛不过钱”[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(5): 366-368.

[6] 王红梅, 张琳. 蒸馏法与超临界 CO₂ 萃取法提取细辛挥发油的成分比较[J]. 安徽农业科学, 2020, 48(11): 205-206, 212.

[7] 胡坤, 李鑫, 张晨, 等. 肾叶细辛总黄酮的分离纯化工艺研究[J]. 科教文汇(中旬刊), 2020(4): 98-99, 104.

[8] 温晓茵, 吴昊, 颜鹏, 等. RP-HPLC 对不同北细辛商品药材中 3 种非挥发性成分的含量同时测定及指纹图谱的比较研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(7): 578-583.

[9] CASALE T B, ONDER R F, BERKOWITZ R B, et al. Nasal carbon dioxide used as needed in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(1): 183-189.

[10] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 95.

[11] LI T G, GAO D X, DU M, et al. Casein glycomacropeptide hydrolysates inhibit PGE₂ production and COX2 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophage cells via Akt mediated NF- κ B and MAPK pathways[J]. Food Funct, 2018, 9(4): 2524-2532.

(下转第 1536 页)