

中药肝毒性与四气、五味及归经的相关性

禄保平^{1*}, 贾睿²

(1. 河南中医学院肝病研究所, 郑州 450008; 2. 郑州市中小学卫生保健站, 郑州 450000)

[摘要] 研究中药肝毒性与四气、五味及归经的关系。以文献和专著中报道的肝毒性中药为研究对象,以《中药大辞典》记载的药性理论内容为主要依据,统计分析肝毒性中药在四气、五味及归经方面的分布规律,并分析其相关性。①肝毒性中药和一般中药在四气归属方面均有明显差别($P < 0.05$),由高到低排序均为寒、温、平、凉和热性。二者在四气归属上有相似分布规律,中药肝毒性与四气归属无相关性;②肝毒性中药在五味归属方面有明显差别($P < 0.05$),由高到低排序为苦、辛、甘、酸、涩、咸和淡味;一般中药在五味归属方面亦有明显差别($P < 0.05$),由高到低排序为苦、甘、辛、咸、涩、酸和淡味。中药肝毒性与五味归属有一定相关性($P < 0.05, r_p = 0.137$)。③肝毒性中药和一般中药在归经方面均有明显差别($P < 0.05$),由高到低排序均为肝、肺、胃、脾、肾、心、大肠、膀胱、胆、小肠、心包和三焦经。二者在归经上有相似分布规律,中药肝毒性与归经无相关性。肝毒性中药在四气、五味归属和归经方面有明显差别,但与一般中药比较,中药肝毒性与四气归属和归经无相关性,与五味归属则有一定相关性,但为弱相关。

[关键词] 中药; 肝毒性; 四气; 五味; 归经

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)04-0268-04

Correlations between Hepatotoxicity and Four Properties, Five Tastes, Meridian Entry of Chinese Materia Medica

LU Bao-ping^{1*}, JIA Rui²

(1. Institute of Liver Diseases, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;
2. Zhengzhou Primary and Secondary Health Care Station, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] To analyze the correlations between hepatotoxicity and four properties, five tastes, meridian entry of Chinese materia medica. Chinese herbs with hepatotoxicity were regarded as the research objects, which were collected from published reports and monographs. The property theory of Chinese materia medica were referred to < Dictionary of Chinese Materia Medica >. The regularities of four properties, five tastes, and meridian entry of Chinese herbs with hepatotoxicity, and the correlations between hepatotoxicity and property theory of Chinese materia medica were analyzed. ① The differences in terms of four properties of Chinese herbs with hepatotoxicity or general Chinese herbs were obvious ($P < 0.05$), and the order from high to low was cold, warm, neutral, cool and hot, which was similar between two kinds of Chinese herbs. There was no correlation between hepatotoxicity and four properties; ② The difference in terms of five tastes of Chinese herbs with hepatotoxicity was obvious ($P < 0.05$), and the order from high to low was bitter, acrid, sweet, sour, astringent, salty and bland. The difference in terms of five tastes of of general Chinese herbs was also obvious ($P < 0.05$), and the order from high to low was bitter, sweet, acrid, salty, astringent, sour and bland. There existed some correlation between hepatotoxicity and five tastes ($P < 0.05, r_p = 0.137$); ③ The differences in terms of meridian entry of Chinese herbs with hepatotoxicity or general Chinese herbs were obvious ($P < 0.05$), and the order from high to low was liver, lung,

[收稿日期] 20111012(006)

[基金项目] 河南省高校科技创新人才支持计划项目(2009HASTIT009)

[通讯作者] * 禄保平, 副教授, 医学博士, 硕士生导师, 从事中医药防治消化系统疾病的研究

stomach, spleen, kidney, heart, large intestine, bladder, gallbladder, small intestine, pericardium and triple energizer meridian, which was similar between two kinds of Chinese herbs. There was no correlation between hepatotoxicity and meridian entry. The differences in terms of four properties, five tastes and meridian entry of Chinese herbs with hepatotoxicity are obvious. Compared with general Chinese herbs, there is no correlation between hepatotoxicity and four properties or meridian entry, while there is some weak correlation between hepatotoxicity and five tastes.

[Key words] Chinese herbs; hepatotoxicity; four properties; five tastes; meridian entry

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由于药物或/和其代谢产物的毒性作用,或机体对药物产生过敏反应而引起的肝脏损害。文献分析表明,中药导致的DILI占第二位^[1],甚至一些常用药物也有引起肝脏损害的报道^[2-3]。研究中草药肝毒性与药性之间的关系,进一步寻找肝毒性中药的内部规律,有利于推进中药的研究开发和指导临床应用。基于此,课题组开展了中药肝毒性与四气、五味和归经的相关性研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象来源 应用文献研究方法,以国内学术期刊(参考1994~2010年《中国知识资源总库》、1989~2010年《维普医药信息资源系统》)及《中国药典》(2005年版)、《中华人民共和国有毒中药大辞典有毒中药药性药理及临床应用实用手册》^[5]、《毒药本草》^[6]、《毒药本草》^[7]、《有毒中草药大辞典》^[8]、《实用急性中毒全书》^[9]等专著中报道的具有明显肝毒性的中药为研究对象;药性理论内容以《中药大辞典》^[10]的记载为准,适当参考其他典籍;无药性记载者不作统计;一般中药来源于《中医学》^[11]。

1.2 判定方法

1.2.1 肝毒性的判定 凡文献报告中记载服药后有肝区不适,黄疸,肝功能异常,肝肿大、缩小,肝指数改变,肝硬化,肝淤血,肝细胞变性、坏死,致癌,肝昏迷等,综合分析后判为肝毒性中药。

1.2.2 肝毒性与药性相关性的判定 中药四气分寒、凉、温、热、平5种,五味分酸、苦、甘、辛、咸、淡、涩7种,归经以十二经为基础。一药多味、多归经者,每味、每经各统计1次。分别统计肝毒性中药与一般中药四气、五味、归经的分布规律,并分析中药肝毒性与药性的相关性。

1.3 统计学分析 采用SPSS 16.0软件包进行统计。统计检验采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 被认为所检验的差别有统计学意义。计数资料采用频数进行统计描述,运用 χ^2 检验和计数资料两变量关联性分析。

2 结果

2.1 肝毒性中药与一般中药的搜集情况 搜集有完整性味记载的肝毒性中药245味,其中67味无归经记载,即分析四气、五味的有245味,分析归经的有178味;搜集有完整药性记载的一般中药474味。

2.2 中药肝毒性与四气归属的相关性 245味肝毒性中药和474味一般中药的四气归属总体构成比之间均有明显差

别($P < 0.05$),四气归属由高到低排序均为寒、温、平、凉、热性(表1)。

表1 肝毒性中药与一般中药四气归属 味

四气	肝毒性中药			一般中药		
	归属本气者	未归属本气者	合计	归属本气者	未归属本气者	合计
寒	92	153	245	175	299	474
凉	28	217	245	30	444	474
温	67	178	245	155	319	474
热	13	232	245	15	459	474
平	45	200	245	99	375	474
合计	245	980	1 225	474	1 896	2 370

注:肝毒性中药四气比较, $P = 0.000$;一般中药四气比较, $P = 0.000$ 。

对表1肝毒性中药与一般中药四气之间两两比较需分别进行10次 χ^2 检验, $\alpha = 0.05$ 时,两两比较的检验水准调整为 $\alpha' = 0.05/10 = 0.005$ 。经统计学检验,肝毒性中药四气归属构成比之间两两比较,在总 $\alpha = 0.05$ 水准上,寒性与凉、热、平性,温性与凉、热性,平性与热性之间的差别有统计学意义($P < 0.005$),四气归属寒性者明显偏多,其次依次为温、平、凉、热性;一般中药四气归属构成比之间两两比较,在总 $\alpha = 0.05$ 水准上,寒性与凉、热、平性,温性与凉、热、平性,平性与凉、热性之间的差别有统计学意义($P < 0.005$),四气归属寒、温性者明显偏多,其次依次为平、凉、热性。

根据搜集到的245味肝毒性中药与474味一般中药的统计分析,中药肝毒性与四气归属无相关性。肝毒性中药与一般中药在四气归属上有相似的分布规律,由高到低排序均为寒、温、平、凉、热性,四气归属于寒性者偏多(表2)。

表2 中药肝毒性与四气归属的相关性 味

类别	四气归属					合计
	寒	凉	温	热	平	
肝毒性中药	92	28	67	13	45	245
一般中药	175	30	155	15	99	474
合计	267	58	222	28	144	719

注: $\chi^2 = 9.14$, $P = 0.058$ 。

2.3 中药肝毒性与五味归属的相关性 245味肝毒性中药

五味归属总体构成比之间有明显差别 ($P < 0.05$), 五味归属由高到低排序为苦、辛、甘、酸、涩、咸、淡味; 474 味一般中药五味归属总体构成比之间亦有明显差别 ($P < 0.05$), 五味归属由高到低排序为苦、甘、辛、咸、涩、酸、淡味 (表 3)。

表 3 肝毒性中药与一般中药五味归属 味

四气	肝毒性中药			一般中药		
	归属本气者	未归属本气者	合计	归属本气者	未归属本气者	合计
酸	18	370	388	30	706	736
苦	148	240	388	227	509	736
甘	69	319	388	196	540	736
辛	118	270	388	183	553	736
咸	13	375	388	47	689	736
淡	7	381	388	12	724	736
涩	15	373	388	41	695	736
合计	388	2 328	2 716	736	4 416	5 152

注: 肝毒性中药五味比较, $P = 0.000$; 一般中药五味比较, $P = 0.000$ 。

对表 3 肝毒性中药与一般中药五味之间两两比较需分别进行 21 次 χ^2 检验, $\alpha = 0.05$ 时, 两两比较的检验水准调整为 $\alpha' = 0.05/21 = 0.002$ 。经统计学检验, 肝毒性中药五味归属构成比之间两两比较, 在总 $\alpha = 0.05$ 水准上, 苦味与酸、甘、咸、淡、涩味, 辛味与酸、甘、咸、淡、涩味, 甘味与酸、咸、淡、涩味之间的差别有统计学意义 ($P < 0.002$), 五味归属于苦、辛味者明显偏多, 其次依次为甘、酸、涩、咸、淡味; 一般中药五味归属构成比之间两两比较, 在总 $\alpha = 0.05$ 水准上, 苦味与酸、咸、淡、涩味, 甘味与酸、咸、淡、涩味, 辛味与酸、咸、淡、涩味, 咸味与淡味, 涩味与淡味之间的差别有统计学意义 ($P < 0.002$), 五味归属于苦、甘、辛味者明显偏多, 其次依次为咸、涩、酸、淡味。

根据搜集到的 245 味肝毒性中药与 474 味一般中药的统计分析, 中药肝毒性与五味归属有一定相关性 ($P < 0.05$), 但关联度不高 (表 4)。

表 4 中药肝毒性与五味归属的相关性 味

类别	五味							合计
	酸	苦	甘	辛	咸	淡	涩	
肝毒性中药	18	148	69	118	13	7	15	388
一般中药	30	227	196	183	47	12	41	736
合计	48	375	265	301	60	19	56	1 124

注: $\chi^2 = 21.52, P = 0.001; r_p = 0.137, P = 0.001$ 。

2.4 中药肝毒性与归经的相关性 178 味肝毒性中药和 474 味一般中药的归经总体构成比之间均有明显差别 ($P < 0.05$), 归经由高到低排序均为肝、肺、胃、脾、肾、心、大肠、膀胱、胆、小肠、心包、三焦经 (表 5)。

表 5 肝毒性中药与一般中药归经 味

归经	肝毒性中药			一般中药		
	归属本气者	未归属本气者	合计	归属本气者	未归属本气者	合计
肺经	67	375	442	177	937	1 114
大肠经	36	406	442	86	1 028	1 114
胃经	59	383	442	158	956	1 114
脾经	54	388	442	131	983	1 114
心经	41	401	442	100	1 014	1 114
小肠经	3	439	442	22	1 092	1 114
膀胱经	10	432	442	36	1 078	1 114
肾经	48	394	442	123	991	1 114
心包经	2	440	442	6	1 108	1 114
三焦经	1	441	442	3	1 111	1 114
胆经	9	433	442	24	1 090	1 114
肝经	112	330	442	248	866	1 114
合计	442	4 862	5 304	1 114	12 254	13 368

注: 肝毒性中药归经比较, $P = 0.000$; 一般中药归经比较, $P = 0.000$ 。

对表 5 肝毒性中药与一般中药归经之间两两比较需分别进行 66 次 χ^2 检验, $\alpha = 0.05$ 时, 两两比较的检验水准调整为 $\alpha' = 0.05/66 = 0.0008$ 。经统计学检验, 肝毒性中药归经构成比之间两两比较, 在总 $\alpha = 0.05$ 水准上, 肝经与肺、大肠、胃、脾、心、小肠、膀胱、肾、心包、三焦、胆经, 肺经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 胃经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 脾经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 肾经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 心经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 大肠经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经之间的差别有统计学意义 ($P < 0.0008$), 归于肝经者明显偏多, 其次依次为肺、胃、脾、肾、心、大肠、膀胱、胆、小肠、心包、三焦经; 一般中药归经构成比之间两两比较, 在总 $\alpha = 0.05$ 水准上, 肝经与肺、大肠、胃、脾、心、小肠、膀胱、肾、心包、三焦、胆经, 肺经与大肠、心、小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 胃经与大肠、心、小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 脾经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 肾经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 心经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经, 大肠经与小肠、膀胱、心包、三焦、胆经之间的差别有统计学意义 ($P < 0.0008$), 归于肝经者明显偏多, 其次依次为肺、胃、脾、肾、心、大肠、膀胱、胆、小肠、心包、三焦经。

根据搜集到的 178 味有归经记载的肝毒性中药与 474 味一般中药的统计分析, 中药肝毒性与归经无相关性 ($P > 0.05$)。肝毒性中药与一般中药在归经上有相似分布规律, 由高到低排序均为肝、肺、胃、脾、肾、心、大肠、膀胱、胆、小肠、心包、三焦经, 归于肝经者明显偏多 (表 6)。

表6 中药肝毒性与归经的相关性

味

类别	归经												合计
	肺经	大肠经	胃经	脾经	心经	小肠经	膀胱经	肾经	心包经	三焦经	胆经	肝经	
肝毒性中药	67	36	59	54	41	3	10	48	2	1	9	112	442
一般中药	177	86	158	131	100	22	36	123	6	3	24	248	1 114
合计	244	122	217	185	141	25	46	171	8	4	33	360	1 556

注: $\chi^2 = 6.13, P = 0.864$ 。

3 讨论

近年来,中药致 DILI 事件频频发生,研究肝毒性中药的潜在共性,探索其规律,成为肝毒性中药研究的一个方向。目前关于中药肝毒性与药性理论关系的研究较少。宋秉智对 55 味肝毒性中药统计归类分析后发现,肝毒性主要集中在寒、热类,苦、辛类,归肝、脾、肾经类和有效成分中含碱、苷类药物中,提示中药药性理论及有效成分均与肝毒性有一定关系^[12]。林小琪等对 144 味肝毒性中药进行统计归类分析研究,发现肝毒性中药与一般中药在四气、五味、归经方面分布趋势大致相同,认为中药肝毒性与药性理论无相关性^[13]。

笔者认为,这两项研究所得出的相互矛盾的 2 个结论,与其搜集的肝毒性中药不全面或没有设立对照组有关。为系统研究中药肝毒性与四气、五味和归经之间的关系,使研究结果更为客观、准确,课题组收集了近年国内学术期刊和相关专著中有完整性味记载的肝毒性中药 245 种,其中有归经记载者 178 种,较之前的相关研究所涉及的对象更为全面;为提高研究的科学性、严谨性,课题组以全国统编教材中有完整药性记载的 474 味一般中药为对照开展研究,增强了研究结果的可信度和参考价值。

本文统计分析结果显示,肝毒性中药在四气归属和归经方面有显著差异,且与一般中药有相似分布规律;在五味归属方面亦有显著差异,但与一般中药分布规律不同。课题组认为,中药肝毒性与四气归属、归经无明显相关性,与五味归属则呈一定相关性。事实上,影响中药毒性的因素有很多,除药物本身的特性外,其他如临床用法、用药剂量、配伍禁忌以及患者自身因素的影响等均不可忽视。因此,在临床应用肝毒性中药时,除应重视其本身的毒性之外,更要做到扬长避短,合理用药,尤其是要坚持中医理论指导下的辨证用药,以避免肝毒作用的发生。

虽然研究提示中药肝毒性仅与五味呈一定相关性,但本研究仍具有一定的应用价值。如近年来,课题组开展了应用中药或其有效成分建立肝损伤模型的研究,其中肝毒性中药的筛选即以本研究结果为参考依据。笔者认为,适合建立肝损伤模型较为理想的中药应符合以下特点:①归于肝经(可同时归属它经);②四气偏于寒或凉性;③文献记载有毒性;④五味以苦、辛为主,最好苦辛兼具。如雷公藤归肝、肾经,性凉,有大毒,味苦、辛;黄药子归肝、肺经,性凉,有小毒,味苦、辛。课题组已成功应用雷公藤建立了肝损伤模型^[6],应

用黄药子建立肝损伤模型也取得了阶段性成果,从而为药物性肝损伤的基础研究奠定了良好基础。

[参考文献]

- [1] 吴晓宁,尤红,贾继东. 2003—2007 国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析[J]. 肝脏, 2008, 13(6):463.
- [2] 周绮,张茜,金若敏. 吴茱萸致小鼠肝毒性时效、量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9):232.
- [3] 李峰杰,姚涛,金若敏,等. 山豆根致大鼠肝毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18):190,197.
- [4] 中国药典. 一部[S]. 2005.
- [5] 孙小侠. 中华人民共和国有毒中药大辞典[M]. 北京:当代中国音像出版社,2006.
- [6] 杨仓良. 毒药本草[M]. 北京:中国中医药出版社,1993.
- [7] 邵晖. 毒药本草[M]. 北京:中国医药科技出版社,2004.
- [8] 郭晓庄. 有毒中草药大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [9] 任引津,张寿林,倪为民,等. 实用急性中毒全书[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [10] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海科技出版社,1977.
- [11] 高学敏. 中药学[M]. 7 版. 北京:中国医药出版社,2004.
- [12] 宋秉智,施怀生. 肝毒性中药及其与药性和有效成分的关系——对 55 种中药肝毒性文献资料的分析报告[J]. 山西中医学院学报, 2001, 2(1):18.
- [13] 林小琪,靳洪涛. 肝毒性中药与中药药性的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(1):57.
- [14] 禄保平,苗明三,杨晓娜. 应用雷公藤多苷灌胃建立小鼠急性肝损伤模型的研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2):75.

[责任编辑 邹晓翠]