

- 药杂志, 2011, 17(5): 28-31.
- [8] 赵 钰, 周启明, 梁华龙. 国内外传统医学的异同[J]. 河南中医, 2012, 32(9): 1241-1244.
- [9] 安建博, 张瑞娟. 低剂量汞毒性与人体健康[J]. 国外医学(医学地理分册), 2007, 28(1): 39-42.
- [10] 熊 昊. 20例职业性慢性轻度汞中毒的中药治疗作用观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1692-1693.
- [11] 郑 徽, 金银龙. 汞的毒性效应及作用机制研究进展[J]. 卫生研究, 2006, 35(5): 663-666.
- [12] 特木其. 汞及其化合物在蒙药中的应用[J]. 中药通报, 1988(5): 58-60.
- [13] 丁 通, 骆骄阳, 韩 旭, 等. 朱砂毒性的研究进展及配伍必要性分析[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4533-4540.

代谢组学在药物性肝损伤研究中的应用

徐 榛, 邓中平*, 孙嘉彬
(上海中医药大学药物安全评价研究中心, 上海 201203)

摘要: 药物性肝损伤是临床常见的药物不良反应, 也是导致药物终止开发甚至退市的重要原因之一, 它会导致内源性代谢物成分和含有量的异常。通过代谢组学技术对内源性代谢产物的整体系统分析, 为寻找早期药物性肝损伤生物标志物、毒性机制的探索等方面提供新的技术方法。故本文对近年来代谢组学在药物性肝损伤标志物筛选、肝损伤机制及损伤修复等方面的应用进展进行了综述。

关键词: 药物性肝损伤; 代谢组学; 研究进展

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)02-0384-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.02.028

肝脏作为机体物质代谢的最主要器官, 也是药物损伤的主要靶点, 药物性肝损伤是指药物在使用过程中因药物本身或其代谢产物所导致的肝脏损伤, 轻者停药后即可恢复, 严重者可造成不可逆的肝损伤甚至死亡, 随着新药的广泛应用和人们对传统中药的不断重视, 该疾病越来越受到重视。Suk 等^[1]发现, 每 10 万人中有 13.9~24 人患有药物性肝损伤; Björnsson 等^[2]报道, 每 10 万个普通居民中即有 19.1 人患病, 为冰岛发病率最高的疾病之一。另外, 个体差异同样对药物性肝损伤的预测和诊断造成很大影响, 以老年人及女性更敏感, 肝病史、肥胖、吸烟、饮酒也均可提高患病风险^[3-5]。

传统的肝脏损伤研究主要采用体内与体外评价体系, 在敏感性和特异性方面存在明显不足。代谢组学技术作为系统生物学的重要组成部分, 在药物毒性或安全性评价等方面表现出巨大的应用潜力, 它主要以生命活动的下游小分子代谢产物 ($M_w < 1\ 000$) 为研究对象, 以特异敏感、高通量检测方法为基础, 主要包括核磁共振 (NMR)、气相色谱-质谱 (GC-MS)、液相色谱-质谱 (LC-MS) 技术, 常

用于研究药物代谢规律、寻找差异代谢物、考察作用靶点及机制等方面^[6]。因此, 本文对近年来代谢组学在药物性肝损伤标志物筛选、肝损伤机制及损伤修复等方面的应用进展进行综述。

1 药物性肝损伤诊断标志物筛选

药物性肝损伤症状可能类似于各种肝脏疾病, 目前对其诊断尚无灵敏、特异的方法。国际上主要以 RUCAM 法, 即通过 Hy's 法则及危险因素计分表排除法进行判断, 其中前者以血清中谷丙转氨酶和碱性磷酸酶升高作为诊断标准, 但敏感性较差, 而药物性肝损伤病情复杂预后性差, 待确诊时往往肝损伤已经较为严重难以恢复, 甚至导致死亡, 故寻找准确敏感的生物标志物为大家所关注。

随着对药物性肝损伤研究的不断深入, 发现因果关系及 Hy's 法则有很大的局限性和不准确性^[7]。Teschke 等^[8]回顾文献发现, 分别有 14%、11% 的案例由于替代原因及诊断未成立而未能纳入药物性肝损伤范畴。RUCAM 法虽然准确性较高, 但诊断较繁琐, 标准界定模糊, 难以推广, 至 2017 年我国仅有 13.4% 的文献采用该方法, 同时其实际

收稿日期: 2018-01-15

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX09505001-002, 2015ZX09501004-002-002)

作者简介: 徐 榛 (1993—), 女, 硕士生, 从事毒理学与毒代动力学研究。Tel: (021) 51323053, E-mail: 562192407@qq.com

* 通信作者: 邓中平 (1965—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药肝脏毒性与毒代动力学研究。Tel: (021) 51322401,

E-mail: dzp@shutcm.edu.cn

网络出版日期: 2018-09-03

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20180830.1110.002.html>

应用中诊断标准多、主观性强也影响了病情治疗和恢复^[9]。目前,关于药物性肝损伤的诊断仍有较多困惑:①关于药物性肝损伤仍缺乏特异生物标志物,给确诊带来极大困难,近年来人们在寻找新型标志物上取得了很多成果,如谷氨酸脱氢酶、miRNA-122、结合型胆汁酸等,但仍处于研究阶段,其普遍适用性等问题尚未得到临床确证^[10-11];②药物性肝损伤患者可能同时服用多种成分复杂的药物,导致病因难以确认,故在临床中涉及常见易致药物性肝损伤药物(如抗结核药、抗生素等)时应同时联合护肝药物以更密切关注肝脏情况^[12-13];③由于个体差异,导致易致药物性肝损伤药物在不同患者使用后反应差异大,并且在病情出现之前鉴别出哪些患者易感的难度非常大,故在诊治老年人、有肝病史等易感人群时要更密切关注肝脏情况,尽量避免使用可能有损伤的药物。徐曾丽^[14]等对药物性肝损伤患者临床分型与病理学检查进行对应研究,发现两者并没有明显相关性,故应将精力集中于发展因果关系和利用各种技术与组学,寻找新型生物标志物来代替现有指标^[15]。

通过代谢组学技术对肝损伤不同阶段和类型的差异代谢物进行分析,从而寻找可能的早期生物标志物和代谢异常,可为药物性肝损伤诊断提供新视角^[16-17]。Mattes等^[18]取苯妥英、氟他胺、丙硫氧嘧啶、拉米夫定、甲氨蝶呤、卡托普利、奈法唑酮、奈韦拉平、丙戊酸9种已知潜在有肝脏毒性的药物,以及齐多夫定、阿托品、甘露醇、新霉素、链霉素和万古霉素6种无肝脏毒性的药物对大鼠血清进行代谢组学分析,发现代谢物分析方法可对大鼠潜在药物性肝损伤进行信号探测;盛云华等^[19]对黄药子肝脏毒性研究时发现,给予大鼠5 g/kg乙醇提取物后血清脂质、谷氨酸、磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱等6种早期潜在生物标志物较传统生物标志物[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]可在尚未出现肝脏病理变化时即出现异常,同时何首乌以40 g/kg剂量给药大鼠1周后,血清PCA分析即出现分离,油酰胺、溶血性磷脂胆碱、白三烯、双氢皮层醇等代谢产物出现明显变化,较传统指标更为敏感^[20],此外临床药物性肝损伤患者代谢谱较正常人也出现明显变化;安卓玲、李小芬等^[21-22]分别通过比较药物性肝损伤患者与健康受试者代谢图谱建议,应着重关注溶血卵磷脂、胆汁酸、氨基酸类成分的变化;Kim等^[23]在对临床上对乙酰氨基酚肝脏毒性进行研究时发现,人体内代谢组学技术较传统血清生化检测可更敏感地指征肝脏损伤,受到不同药物导致的肝损伤机制复杂、个体差异及环境因素影响,不同实验报道的生物标志物缺乏一致性和可重复性,难以直接应用到临床。目前,通过研究新的软件及建立稳定可靠的标志物筛选模型成为研究热点,Xia等^[24]引用ROCET工具协助进行ROC曲线分析,对发现的差异代谢物进行筛选;Chen等^[25]通过对不同分类模型进行对比分析,优选随机森林法可用于建立生物标志物模型,提示代谢组学技术可辅助临床药物性肝损伤诊断和研究,具有良好的应用

前景,同时,如何整合和建立准确可靠的差异代谢组,使其更好更快应用于临床也将成为关注的热点。

胆汁酸代谢作为肝脏代谢中的重要途径,可反映肝损伤程度,有利于提高诊断灵敏性。药物性肝损伤发生时,可在血液、尿液、肝脏中检测到胆汁酸代谢异常,而且在低剂量和早期即有明显变化,成为病情潜在生物标志物和机制的热点^[26-27]。例如,给予90、180 mg/kg利福平可使小鼠胆固醇7 α -羟化酶基因的表达增加,并抑制胆盐输出泵表达,从而造成胆汁淤积型肝损伤,以180 mg/kg剂量更明显,具有量效关系^[28];通过对胆汁酸代谢网络进行分析发现,64 mg/kg黄毒素B可使牛磺酸结合型胆汁酸迅速提高,较传统指标能更好地表征黄药子所致肝脏毒性^[29];给予小鼠临床剂量非诺贝特后,可通过上调Cyp7a1来加速胆固醇代谢调节血糖和血脂,同时可导致去氧胆酸的急剧升高,从而引起肝脏损伤^[30];课题组前期对山豆根造成肝脏毒性机制探索中发现,给药可使胆酸、去氧胆酸等升高,并降低牛磺酸结合型胆酸含量。

目前,在临床前肝脏生物标志物研究中主要通过制造肝毒性动物模型,然后对其差异代谢物进行分析,主要通过差异代谢物及代谢通路异常的途径,与其他研究方法相互印证的方法寻找肝脏的特异标志物。通过代谢组学技术探索生物标志物不仅可弥补现有诊断方法不足,还能预测其发生风险,对药物性肝损伤进行病情评估等具有重要意义。但代谢组学技术筛选特异性生物标志物的过程繁琐复杂,尤其在代谢通路分析及标志物验证过程中对现有代谢物数据库要求高,由于代谢物受环境、个体差异等因素的影响较多,故难以找到稳定可靠的共有生物标志物,目前发现的药物性肝损伤生物标志物尚处在实验研究阶段。因此,建立与药物性肝损伤密切相关的通用标准数据库将是今后代谢组学技术研究相关生物标志物的重要内容之一。

2 药物性肝损伤机制研究

根据Hy's法则,目前药物性肝损伤主要分为肝细胞型、胆汁淤积型、混合型,其损伤机制复杂多样,为诊断和治疗带来困难。代谢组学技术可通过对代谢物变化的分析探究肝损伤作用机制和靶点,为考察其肝损伤机制和影响的代谢通路提供新的方向。

阿霉素通过影响苯丙氨酸等代谢产物的合成和代谢,扰乱氨基酸、脂质、嘌呤代谢、能量代谢、生物转化等代谢过程,从而造成肝损伤^[31];他莫昔芬造成肝细胞氧化应激,导致糖代谢和能量代谢异常,使脂肪酸重新在肝内转换淤积而造成肝损伤;氟他胺通过使细胞氧化应激,导致体内产生过量胆红素而造成黄疸^[32];氯丙嗪使线粒体、内质网功能降低,肝脏抗氧化应激受损,继而导致糖酵解和三羧酸循环的改变等造成胆汁淤积,75 mg/kg剂量较37.5、53 mg/kg剂量可使代谢成分明显分开,其结果与病理及蛋白质组学结论一致,为阐明该药物肝毒性机制提供线索^[33]。

马致洁^[34]通过对何首乌患者血清进行代谢分析,寻找

到40个差异代谢物,其机制主要是由于氧化应激及影响胆汁酸的分泌而造成的肝损伤和胆汁淤积,同时用大鼠血清和L-02细胞进行了验证,为解释该药材造成肝毒性的机制和类型提供动物和分子水平的依据。通过给予大鼠临床等效及20倍剂量雷公藤,可引起肝内免疫介导肝毒性及脂质过氧化损失,导致6-磷酸葡萄糖胺、溶血磷脂、色氨酸、肌基乙酸、3-吡啶丙酸、可的松和泛醌等代谢物异常,造成氨基酸代谢等途径发生紊乱^[35]。苍耳子可引起小鼠肝脏严重脂质过氧化,其损伤机制主要与其影响肝细胞能量代谢有关^[36]。给予小鼠1.35、0.15 g/kg雄黄后,其血清和尿液代谢PCA谱均有明显区分,并具有剂量效应关系,差异代谢物显示毒性机制主要与其干扰能量代谢和氨基酸代谢相关,结果与生化检测分析一致^[37]。重楼皂苷作为临床抗癌和抗炎的有效药物,其副作用和肝脏毒性也被报道,然而传统指标对其并未有灵敏的指示。Man等^[38-39]基于GC-MS对其代谢谱分析研究,发现在350 mg/kg剂量下重楼皂苷可降低线粒体氧化还原能力及CYP1A2、CYP2E1、UGTs mRNA水平,从而抑制糖酵解、脂肪酸氧化及三羧酸循环,同时导致肝脂肪变性的产生。首次验证了其肝脏毒性并对其机制进行了探索。

目前,药物性肝损伤损伤机制主要有①通过影响肝细胞进而造成代谢通路紊乱及代谢物异常;②通过影响肝内代谢通路造成代谢异常,进而造成肝脏损伤;③通过导致肝细胞或肝功能损伤而致使代谢物失调,代谢物淤积进一步造成肝脏损伤几种途径,两者往往相互影响,从而加重对肝脏的损伤。代谢组学技术可为探索药物性肝损伤的机制提供了新的思路和方向,它以内源性小分子为目标化合物来研究药物致肝损伤作用特点和规律,与基因组学和蛋白质组学相比更能描述药物引起的毒性机制及毒性时间的相关性,并能为药物的安全性评价提供数据参考。但目前对药物性肝损伤的研究主要停留在个别药物中,由于损伤机制差别等原因难以找到共同差异代谢物,而对于共同生物标志物的筛选及代谢物组的考察也逐渐成为研究热点。

3 减毒及肝损伤修复作用研究

随着代谢组学技术在医药研究领域的不断发展和深入,它在联合用药、增效减毒方面也有一些应用。通过代谢组学研究发现,清络通痹方中等效剂量的生地黄和三七可分别通过调控甘氨酸胆酸和硫酸素等代谢产物来减轻雷公藤的肝脏毒性;占雷公藤剂量1/3的甘草主要通过影响甘油磷脂代谢,从而达到配伍减毒雷公藤的功效^[40-41]。

对乙酰氨基酚作为最常用的解热镇痛药,其肝毒性也同样被广泛关注。Fukuhara等^[42]通过¹H-NMR对大鼠血清和尿液进行内源性代谢物谱监测,验证苯巴比妥可诱发和加重对乙酰氨基酚的肝脏毒性,其氧化应激可明显影响N-乙酰基-对苯醌的代谢;Kyriakides等^[17]通过对乙酰氨基酚和其毒性较小的同分异构体glutathionyl进行代谢组学分析和病理观察,证实乙酰氨基酚主要通过干扰氨基酸代谢的扰乱来影响线粒体和糖代谢,导致能量中断,从而造成肝损

伤,而glutathionyl未产生变化,证明它对乙酰氨基酚有减毒作用,可作为其替代药物,另外给予9、36 g生药/kg的柴胡均可通过调节糖代谢、脂质代谢和能量代谢的可以改善500 mg/kg对乙酰氨基酚的肝脏损伤^[43]。

代谢组学技术在药物保肝作用机制研究方面也有所应用。例如,1.6 g/kg岩黄连可恢复30 mg/kg四氯化碳所致的丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢、甘油三酯代谢的异常^[44];联苯双酯可将马兜铃酸、大黄素等造成肝损伤的代谢异常恢复到正常水平^[45];王小娟^[46]对川楝子及其主要提取部位与白芍配伍后的肝脏毒性进行NMR技术分析后发现,该药材主要毒性部位为乙酸乙酯提取物,它与白芍按1:2比例配伍时能在一定程度上减轻其肝脏毒性。

目前,基于单味中药肝脏毒性的研究较多。利用代谢组学技术,以复方制剂为研究对象,从整体上阐释中药所致肝损伤及中医药减毒保肝机制,可为中药临床配伍及剂量使用提供科学参考,对中药现代化具有积极意义。

4 总结与展望

代谢组学技术由于其研究特点和优势,经过多年的探索和应用被广泛用于药物研发、毒性评价、临床疾病诊断等领域。在药物性肝损伤的早期预警及防治方面,代谢组学具备更好的可靠性、预见性,又能在疾病的早期发现、机制研究及药物安全性评价等方面发挥重要作用^[21]。但目前代谢组学仍有很多需要完善的地方,如建立一个较完整的代谢物库仍需要一定时间,而个体差异、环境等外在因素很容易影响代谢物的变化和差异。另外,由于药物性肝损伤类型复杂多样,所找到的差异代谢物也各有不同,难以仅通过1个或几个代谢物作为潜在生物标志物进行诊断。因此,如何建立差异代谢组以更好地适应临床治疗和药物开发仍是研究热点。

目前,代谢组学技术在药物性肝损伤的应用仍主要集中在临床前研究,尚无法用于临床诊断和治疗,但已逐渐向临床研究和应用转移,故可尝试通过该技术为相关研究提供帮助。由于药物性肝损伤机制复杂,如何利用代谢组学技术将其类型合理分类,分析其主要潜在差异代谢物和毒性机制,将成为今后相关研究的重点。随着质谱技术、大数据分析、代谢数据库等的不断完善,代谢组学技术在药物性肝损伤诊断、毒性机制及治疗中的应用也将会有突破性进展。

参考文献:

- [1] Suk K T, Kim D J. Drug-induced liver injury: present and future[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(3): 249-257.
- [2] Björnsson E S, Bergmann O M, Björnsson H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
- [3] 李兰花,王利丽. 100例药物性肝损伤用药史、危险因素及临床特点探讨[J]. *肝脏*, 2017, 22(10): 922-924.
- [4] 陈露. 115例药物性肝损伤的回顾性研究[D]. 武汉:

- 湖北中医药大学, 2016.
- [5] 刘永英. 43 药物性肝损伤的诊治体会[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 584-585.
- [6] 高玉桥, 苏 丹. 毒性中药的代谢组学研究进展[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 3044-3045.
- [7] Regev A, Seeff L B, Merz M, *et al.* Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(Suppl 1): S47-S56.
- [8] Teschke R, Frenzel C, Wolff A, *et al.* Drug induced liver injury: accuracy of diagnosis in published reports[J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(2): 248-255.
- [9] 张 冬, 张 涛, 伍玉南, 等. 基于文献分析我国药物性肝损伤诊断标准的使用情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 919-923.
- [10] 贺蕾艳, 郭瑶雪, 李 春, 等. 药物性肝损伤生物标志物研究进展[J]. 药学学报, 2015, 50(8): 959-965.
- [11] 邵 珍, 邓中平. 药物性肝损伤新型生物标志物的研究进展[J]. 药学服务与研究, 2017, 17(5): 321-325.
- [12] 许 新, 纪莉莎, 陈丽丽, 等. 药物性肝损伤的临床特征及影响因素分析[J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2016, 8(1): 49-52.
- [13] 刘庆琼. 复方甘草酸苷治疗药物性肝炎的疗效分析[J]. 大家健康 (学术版), 2015, 9(7): 31.
- [14] 徐曾丽, 高 敏, 郭春霞, 等. 药物性肝损伤临床分型特点及其与肝组织学改变的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 924-927.
- [15] Lewis J H. Drug-induced liver injury throughout the drug development life cycle: where we have been, where we are now, and where we are headed-perspectives of a clinical hepatologist[J]. *Pharmaceut Med*, 2013, 27(3): 165-191.
- [16] Beyoglu D, Idle J R. The metabolomic window into hepatobiliary disease[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 842-858.
- [17] Kyriakides M, Maitre L, Stamper B D, *et al.* Comparative metabolomic analysis of hepatotoxicity induced by acetaminophen and its less toxic meta-isomer[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(12): 3073-3085.
- [18] Mattes W, Davis K, Fabian E, *et al.* Detection of hepatotoxicity potential with metabolite profiling (metabolomics) of rat plasma. [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 230(3): 467-478.
- [19] 盛云华, 乔靖怡, 金若敏, 等. 基于¹H-核磁共振代谢组学研究黄药子乙醇提取物致肝损伤的潜在生物标志物[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(4): 306-316.
- [20] 马致洁, 李 奇, 赵奎君, 等. 何首乌致肝损伤大鼠的动态血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 152-156.
- [21] 安卓玲, 史 忱, 赵 瑞, 等. 基于超高效液相色谱-质谱的药物性肝损伤患者血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(9): 1408-1414.
- [22] 李小芬, 连江山, 王银银, 等. 基于超高效液相色谱-质谱的药物性肝损伤患者血清代谢组学研究[J]. 中国微生物学杂志, 2013, 25(6): 625-629, 638.
- [23] Kim J W, Ryu S H, Kim S, *et al.* Pattern recognition analysis for hepatotoxicity induced by acetaminophen using plasma and urinary ¹H NMR-based metabolomics in humans [J]. *Anal Chem*, 2013, 85(23): 11326-11334.
- [24] Xia J G, Broadhurst D I, Wilson M, *et al.* Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial[J]. *Metabolomics*, 2013, 9(2): 280-299.
- [25] Chen T L, Cao Y, Zhang Y N, *et al.* Random forest in clinical metabolomics for phenotypic discrimination and biomarker selection [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 298183.
- [26] 雷名禄. 总胆汁酸与血清总胆固醇检测对肝病诊断的价值分析[J]. 中国医学工程, 2015, 23(6): 27, 29.
- [27] Yamazaki M, Miyake M, Sato H, *et al.* Perturbation of bile acid homeostasis is an early pathogenesis event of drug induced liver injury in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268(1): 79-89.
- [28] 徐永吉, 李文楷, 刘 杰, 等. 利福平对小鼠的肝毒性及胆酸代谢基因的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(6): 841-845.
- [29] 徐 英, 陈崇崇, 杨 莉, 等. 基于胆汁酸代谢网络分析中药黄药子的肝毒性[J]. 药学学报, 2011, 46(1): 39-44.
- [30] 何芋岐, 吴 迪, 凌 蕾, 等. 非诺贝特对胆汁酸代谢通路的作用机制研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(19): 2334-2339.
- [31] 牛倩芸, 刘月涛, 李震宇, 等. 基于核磁代谢组学技术的阿霉素肝毒性研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(6): 708-713.
- [32] 金亚超. 他莫昔芬和氟他胺肝毒性的整合代谢组学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [33] 杨红莲. 氯丙嗪致大鼠胆汁淤积效应及其作用机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [34] 马致洁. 何首乌肝毒性客观性、临床标志物及损伤机制的初步研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [35] 赵小梅, 刘歆颖, 续 畅, 等. 基于 LC-MS 代谢组学的雷公藤多苷致肝毒性生物标志物的初步筛查[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3851-3858.
- [36] 汪 洋. 中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [37] Huo T G, Fang Y, Zhao L S, *et al.* ¹H NMR-based metabolomic study of sub-chronic hepatotoxicity induced by realgar [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 1-9.
- [38] 何含杰, 章怀云, 陈丽莉, 等. 重楼皂苷的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中药材, 2014, 37(3): 527-530.
- [39] Man S L, Qiu P Y, Li J, *et al.* Global metabolic profiling for the study of *Rhizoma Paridis* saponins-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(1): 99-108.
- [40] 谢 彤, 李 桓, 陆 艳, 等. 基于代谢组学探讨清络通痹方配伍生地黄和三七对雷公藤肝毒性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3462-3467.
- [41] 马致洁, 章从恩, 唐进法, 等. 雷公藤配伍甘草降低肝毒

- 性的代谢通路探讨[J]. 药学学报, 2017, 52(7): 1077-1084.
- [42] Fukuhara K, Ohno A, Ando Y, et al. A ¹H NMR-based metabolomics approach for mechanistic insight into acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 26(4): 399-406.
- [43] 汪玉馨, 吴 骁, 杨芳秀, 等. 基于代谢组学的柴胡及正柴胡饮对乙酰氨基酚肝损伤保护作用的研究 [C] // 2015年(第五届)药物毒理学年会论文集. 海口: 2015年(第五届)药物毒理学年会, 2015.
- [44] Liang Y H, Tang C L, Lu S Y, et al. Serum metabolomics study of the hepatoprotective effect of *Corydalis saxicola* Bunting on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats by (1) H NMR analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 129: 70-79.
- [45] 刘晓燕, 刘艳秋, 程孟春, 等. 超高效液相色谱-质谱联用技术在药物肝损伤代谢组学研究中的应用[J]. 色谱, 2015, 33(7): 683-690.
- [46] 王小娟. 川楝子毒性及配伍减毒的代谢组学研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.

花青素来源、结构特性和生理功能的研究进展

乔廷廷¹, 郭 玲^{2,3*}

(1. 大理大学药学与化学学院, 云南 大理 671000; 2. 云南省第三人民医院, 云南 昆明 650011; 3. 大理大学第二附属医院, 云南 昆明 650011)

摘要: 花青素为黄酮类多酚化合物, 主要被作为天然色素和抗衰老食品应用到食品染色、化妆品抗衰老、保健等方面。本文将阐述花青素来源、结构特性、药理作用、药代动力学、毒性等方面的研究进展, 以期为今后相关开发应用提供理论基础和实验依据。

关键词: 花青素; 来源; 结构特性; 药理作用; 药代动力学; 毒性

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)02-0388-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.02.029

花青素亦称花色素, 为黄酮类多酚化合物, 主要被作为天然色素和抗衰老食品应用到食品染色、化妆品抗衰老、保健等方面。前期相关研究主要集中于该成分结构的化学分析、颜色表达的成因等方面。本文将阐述花青素来源、结构特性、药理作用、药代动力学、毒性等方面的研究进展, 以期为今后相关开发利用提供参考。

1 来源及结构特性

1.1 来源 1947年法国科学家马斯魁勒首次发现花青素, 之后在葡萄、蓝莓、茶叶等植物中陆续被找到; 该成分与糖以糖苷键结合而成的一类化合物称为花色苷, 是 Marguier 于 1835 年首先提出来的^[1-2]。目前, 已知花青素有 20 多种, 其中天竺葵色素、矢车菊色素、飞燕草色素、芍药色素、牵牛花色素、锦葵色素是常见的可食用花青素, 以糖苷为主要存在形式^[3-4]。

1.2 结构特性 花青素由 1 个 2-苯基苯并吡喃环和环上不同的取代基组成^[4], 游离的花青素极少见, 通常以糖苷形式形成花色苷, 具有抗氧化、抗炎、保护视力、抗肿瘤等

作用^[5], 其稳定性差异大, 有些高度不稳定, 可能受 pH、温度、光度等影响^[4]。Woodward 等^[6]对天竺葵、矢车菊、飞燕草的体外实验结果显示, B 环羟基化增加与稳定性降低有关。作为天然染料, 花青素颜色随酸碱度变化而有所差异, 通常在酸性条件下呈红色, 碱性条件下呈蓝色^[7], 故可使花瓣、果实、叶子等植物器官呈现出红、蓝紫、橙等颜色。视觉功能的临床实验表明, 每天摄入 50 mg 花青素会有一些健康益处^[8], 故可通过定期摄入蓝莓、草莓、干豆、蓝粒大麦、谷类、红酒等获得大量该成分。花青素生物合成途径已在许多植物中得到研究, 并且鉴定出涉及该过程的大部分基因, Tanaka 等^[9-10]在拟南芥中编码了早期生物合成基因和晚期生物合成基因这 2 类花青素生物合成酶的基因。

2 药理作用

研究表明, 花青素具有抗衰老、抗过敏、心血管保护、抗炎、预防肥胖、抗氧化、清除自由基、改善视力、预防癌症等药理作用^[2,11-12]。除此之外, 花青素作为植物压力

收稿日期: 2018-01-23

基金项目: 国家自然科学基金地区基金(81760228); 云南省教育厅基金(2012Z093)

作者简介: 乔廷廷(1991—), 女, 硕士生, 从事药理学研究。Tel: 15969594753, E-mail: DLDXQTT@163.com

*通信作者: 郭 玲(1960—), 女, 博士, 教授, 从事神经退行性疾病发病机理研究和相关药物研发。Tel: 18314583375, E-mail: guoling133@qq.com