

导致颈部肌肉疲劳,颈椎损伤而发病。所以改善工作环境、保持良好坐姿、加强体育锻炼等无疑对降低颈椎病的发病率有一定的作用。随着医疗技术的不断进步,各种治疗方法也日益丰富,特别是一些特色治疗手段为治疗颈椎病开拓了一片新天地。本文中介绍的针刀疗法是把针刺疗法的针和手术疗法的刀熔为一体,它展现了针刀特色。其疗效明显、痛苦较小、见效极快、费用又低,易被患者接受。笔者相信不久的将来颈椎病的发病率将得到有效控制,治疗手段也会更加完善。

参考文献

[1]马泉今·舒椎汤合西比灵治疗椎动脉型颈椎病 35例[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(1):32.
[2]刘建卫,陈志华,黄培祥,等·乌药散药熨法治疗颈型和神经根型颈椎病疗效观察[J].中医正骨,2008,20(2):41.
[3]彭冬青,刘云霞,董玉喜,等·贺氏针灸三通法治疗神经根型颈椎病的临床研究[J].北京中医药,2009,28(1):36.
[4]张天生,李新华,牛庆强,等·新九针治疗颈椎病探析[J].光明中医,2009,24(3):489.
[5]刘兴勤·T型针刀松懈术为主治疗颈椎病 30例[J].中国康复,2008,23(5):347.
[6]马军光,刘海潮·针刀垂直浅刺法治疗椎动脉型颈椎病[J].针灸临床杂志,2008,24(11):19.
[7]魏林·针罐结合治疗颈型颈椎病[J].山东中医杂志,

2009,28(2):84.
[8]孙云廷,周建新,张连同,等·注射针刀治疗颈椎病 66例临床研究[J].针灸临床杂志,2007,23(2):14.
[9]葛喜贵·手法对针刀治疗颈椎病 384例[J].光明中医,2009,24(3):498.
[10]李明钊,李立·针刀加埋线治疗神经根型颈椎病 133例[J].现代中西医结合杂志,2008,17(10):1535.
[11]刘方铭,梁江久,王寿兰,等·针刀松解颈周腧穴治疗神经根型颈椎病的临床研究[J].山东中医杂志,2009,28(2):106.
[12]刘振华·小针刀配合痛点阻滞疗法治疗颈椎病 50例临床观察[J].河南中医学院学报,2008,5(3):62.
[13]张俊,郭明阳,罗勇,等·针刀加手法治疗椎动脉型颈椎病 63例疗效分析[J].西南军医,2008,10(1):55.
[14]王泽显,关勇健,徐应乐·牵引、手法、针刀三联治疗神经根型颈椎病疗效观察[J].颈腰痛杂志,2008,29(6):564.
[15]刘星,王柏阳,邵继满,等·针刀治疗神经根型颈椎病 30例临床疗效及影像学变化观察[J].江西中医学院学报,2008,20(2):54.

* 天津市河北区建昌医院(300240)

芦荟保健食品的潜在安全隐患分析

李启虔^{1,2} 李军生¹ 阎柳娟¹ 路 燕¹

芦荟(Aloe)系百合科多年生常绿肉质草本植物,其含有芦荟苷、芦荟多糖等多种对人体有益的物质元素,具有多种药用价值、药理作用和治疗作用,近年来已广泛应用于食品、医药和化妆品工业。但其蒽醌类物质的潜在毒性往往容易被忽视,对于芦荟毒副作用的报道较少。值得警惕的是,在一些广告的盲目夸大下,不断涌向市场的各种芦荟制品被人们作为保健品长期超量服用,造成安全隐患。故本文通过DNA嵌入药物理论对芦荟的潜在毒副作用进行分析,并列举相关临床资料,建议对芦荟进行系统的安全毒理学评价并建立芦荟提取物的质量标准体系,确保芦荟保健食品的安全性。

1 芦荟与芦荟保健食品概况

芦荟(Aloe)系百合科多年生常绿肉质草本植物,中国药典记载芦荟性寒、味苦,归肝、胃、大肠经,有清肝热、通便等功效^[1]。芦荟含有芦荟苷、芦荟多糖等多种对人体有益的物质元素,具有多种药用价值、药理作用和治疗作用,近年来已作为原料或添加剂被广泛应用于保健食品中。芦荟保健食品是利用芦荟增强肠蠕功能、增强免疫力等功效开发生产的产品,有口服液、软胶囊、硬胶囊、片剂等^[2]。国家食品药品监督管理局正式公布的保健食品目录中有41种含有芦荟的保健食品,其中中国产保健食品有36种,进口保健食品为5种。

2 DNA嵌入剂及其毒性

早在1961年,Leman^[3]对于DNA与平面芳香化合物的作用进行了大量的研究,提出了一个平面芳香稠环结构的分子能以嵌插方式与DNA相结合的模式,这个结合模式已经被大量的多环芳香分子所证实^[4]。也就是说平面刚性芳香族分子被发现有能力嵌入DNA相邻的两个碱基对之间,有的DNA嵌入剂可以垂直插入DNA而不形成共价键,而有的嵌入剂例如三苯

氧胺^[4]、N乙酰氧基-N丁氧基苯甲酰胺^[5]和其他相似的分子,可以和DNA形成共价的加合物。在生物高分子体系里,芳香族化合物或碱基都存在着分子间的 $\pi-\pi$ 作用,其中碱基互补堆积力对DNA双螺旋结构的稳定起着重要作用,所以通过 $\pi-\pi$ 作用方式可以引导药物嵌入DNA分子^[6-7]。此外,分子间的疏水相互作用、氢键作用也是嵌入结合作用力的来源^[8]。嵌入剂跟DNA的结合,使DNA其自身双螺旋结构发生解旋或拉长,这样的结构改变可能会导致DNA的转录和复制受到阻碍或抑制,可能会具有毒性和导致突变^[9]。这种毒性体现在DNA嵌入剂抑制了拓扑异构酶Ⅱ的活性,影响了DNA的复制^[10-13]。核酸的拓扑结构是指核酸分子结构的空问关系,在DNA的复制、重组、转录和装配等过程中,无不涉及其拓扑结构的改变。拓扑异构酶Ⅱ分布在染色质骨架蛋白和核基质部位,其作用是使DNA的两条链同时发生断裂和再连接,同复制有关^[14]。当DNA嵌入剂嵌插进入核酸分子后,会形成稳定的DNA嵌入剂、核酸和拓扑异构酶三元混合体系,抑制了拓扑异构酶Ⅱ的重接作用。这种三元复合物会被细胞作为受损部分检测出来,触发一系列反应,其中最重要的是会引入可以诱导细胞凋亡的p53蛋白,导致体内DNA双链断裂^[15-17]。

3 芦荟内蒽醌类物质作为DNA嵌入剂及其毒性

3.1 芦荟内蒽醌类物质的主要成分

芦荟叶中成分分为两部分,一部分是叶片切口渗出的黄色叶汁,另一部分是黄色叶汁剩下的凝胶。蒽醌类物质是芦荟叶渗出物的主要化学成分,在渗出液的干燥物中约占15%~40%^[18]。芦荟中常见的蒽醌类化合物有芦荟大黄素苷、芦荟大黄素、高那特芦荟素、芦荟大黄酚、蒽酚、芦荟苦素、芦荟宁

等^[19]。它们在芦荟的药理作用方面,起着很大作用。芦荟蒽醌类化合物中的芦荟大黄素苷、芦荟苦素等成分具有抗菌消炎能力,芦荟的杀菌作用与抗生素的功能相同,并具有抗生素不具有的功能:清除细菌感染时释放出来的有毒代谢物以及细菌被杀死后菌体留下的内毒素^[20]。芦荟蒽醌类衍生物对动物肿瘤细胞和人类肿瘤细胞均有很强的杀伤作用,芦荟大黄素能选择性抑制外胚层来源的肿瘤细胞增殖^[21]。芦荟苷在人体内氧化为芦荟大黄素时,不但其苦味增加,而且致泻功能也明显增强。其作用机制是通过蒽醌泻素抑制肠黏膜 Na^+/K^+ 泵和氯化物通道,使肠腔内水份大量增加,同时刺激肠肌丛内神经节,促进大肠蠕动,有通便泻下作用^[22-23]。芦荟素、芦荟泻素具有高效的健胃、整肠作用,并且能提高新陈代谢的速度,使人的肌肤保持美丽^[22]。正是因为这些功效,大部分芦荟保健食品把芦荟苷含量作为标志性成分予以注明。

3.2 芦荟内蒽醌类物质作为 DNA 嵌入剂的潜在毒性

芦荟内所含的蒽醌类物质是典型的平面芳香稠环分子,它们易于与 DNA 分子进行契合^[24]。Mueller^[25]等研究发现,芦荟大黄素与典型的非共价 DNA 嵌入剂苯胺吡啶作用相仿,均可跟荧光染料双苯甲亚胺竞争与 DNA 非共价结合的位点和抑制 DNA 拓扑异构酶 II 的催化能力,造成哺乳动物细胞染色体丢失。抑制拓扑异构酶的催化能力是芦荟大黄素这样的蒽醌类化合物产生致突变性和基因毒性的原因。Eric^[26]通过对芦荟素诱导 Jurkat 细胞凋亡的研究表明,它使细胞尺寸变小,危害细胞膜的完整,而且对线粒体膜消失也有潜在的可能性。另外,实验表明芦荟素导致细胞周期的改变,尤其是对 G_2/M 期的阻碍作用,被认作是一种线粒体依赖途径导致的芦荟素诱导细胞凋亡。万金志^[27]等通过微核实验对芦荟的遗传毒性进行研究,表明芦荟提取物能明显诱导小鼠骨髓细胞微核率增加,芦荟中所含的蒽醌类物质具有遗传毒性。Hong-ZinLee^[28]等人在芦荟大黄素诱导 H460 细胞凋亡中发现芦荟大黄素可以造成对 DNA 的损伤。其中一种主要的 DNA 损伤形式是生成 8-oxodG,它是一种腺嘌呤在 DNA 复制中错误配对的结果,使 G-T 发生颠换。Avila^[29]通过人中性粒细胞和化学发光试验证明芦荟叶凝胶具有细胞毒性。Strickland^[30]等报道从库拉索芦荟中提取的芦荟大黄素结合紫外线照射可以导致小鼠皮肤黑色素沉积癌变。上述报道皆表明芦荟内蒽醌物质作为中药材的活性成分存在潜在细胞毒性或遗传毒性,从 DNA 嵌入剂的角度考虑,也是芦荟内蒽醌物质存在潜在危害的原因之一。

3.3 芦荟内蒽醌类物质的毒副作用

芦荟内蒽醌物质具有很高的药用价值,近年来引起了越来越多的关注。但是在国内外含芦荟药物的临床使用当中,均出现了不良反应的报道。临床资料显示,体质虚弱者和儿童食用易出现过敏,孕妇食用易引发出血、流产,过量服用可出现腹痛、腹泻,肾病患者食用可加重其症状,出现蛋白尿、血尿,肾功能障碍,长期食用引起结肠黑变病、泻素依赖等不良反应。张爱霞等报道在威海某医院,一位 35 岁女性患者因腹胀按医嘱服用 2 粒 3h 后,出现皮肤瘙痒、腹痛、寒颤、意识模糊、出冷汗、伴恶心呕吐等症状,诊断为复方芦荟胶囊所至过敏性休克。浙江省望江山疗养院的邵伟彪等报道在 1995 年 10 月~1997 年 9 月期间在他们医院共检出因长期服用复方芦荟胶囊所致的大肠黑变病 14 例,镜检后发现大肠黏膜呈灰褐色,虎斑样改变,表面尚光滑,但反光较差。所有病例黏膜活检,病理报告提示固有层有数目不等的含色素颗粒的单核巨噬细胞,铁染色阳性,其中 4 例合并大肠小息肉,病理报告为管状腺瘤 I~II 级。

海燕等也报道过因服用芦荟胶囊导致全结肠黏膜棕色呈蛇皮样改变的不良反应,她认为芦荟内的蒽醌类化合物容易沉着于肠黏膜,使肠黏膜黑变样改变。Luyckx 报道了一起服用芦荟导致急性肾功能衰竭的病例,他认为芦荟苦素和芦荟苦素苷很可能是种肾毒素,是导致患者急性肾功能衰竭的原因。Rabe 也报道过因服用芦荟凝胶干粉导致肝损伤的病例。Fragoso 在用芦荟治疗牛皮癣、高血脂的临床试验过程中发现,会伴随有低血糖、低钾血症、降低血小板聚集率等副作用。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005; 112—113.
- [2] 铁军, 白海艳, 赵芳芳. 芦荟的综合利用现状与发展趋势[J]. 中国野生植物资源, 2006, 25(4): 22—24.
- [3] Lerman LS. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines[J]. J Mol Biol 1961, (3): 18—30.
- [4] Snyder RD, Brown JE. Evidence for and role of the dimethylamino group in tamoxifen DNA intercalation in intact Chinese hamster V79 cells[J]. Drug and Chemical Toxicology 2002, 25(4): 473—479.
- [5] Bonin AM, Banks TM, Campbell JJ et al. Mutagenicity of electrophilic N-acyloxy-N-alkoxyamides[J]. Mutation Research 2001, 494: 115—134.
- [6] Hopcroft NH, Brogden AL, Searcey M, et al. X-ray crystallographic study of DNA duplex cross-linking simultaneous binding to two d(CGTACG)₂ molecules by a bis(9-aninoacridine-4-carboxamide) derivative[J]. Nucleic Acids Research 2006, 34(22): 6663—6672.
- [7] Hunter CA, Sanders JK M. The Nature of $\pi-\pi$ Interactions[J]. American Chemical Society 1990, 112: 5525—5534.
- [8] 陈勇, 李元宗, 常文保, 等. 核酸分子嵌入剂[J]. 分析科学学报, 1994, 10(1): 67—74.
- [9] Ferguson LR, Denny WA. Genotoxicity of non-covalent interactions: DNA intercalators[J]. Mutation Research 2007, 623: 14—23.
- [10] Esteves-Souza A, Pissinatti K, Nascimento MG, et al. Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapacholamine derivatives and interactions with DNA[J]. Braz J Med Biol Res 2007, 40: 1399—1402.
- [11] Meng LH, Zhang JS, Ding J. Salvicine: a novel DNA topoisomerase II inhibitor exerting its effects by trapping enzyme-DNA cleavage complexes[J]. Biochemical Pharmacology 2001, 62: 733—741.
- [12] Kamal A, Laxman E, Ramesh Khanna GB, et al. Design, synthesis, biological evaluation and QSAR studies of novel bisepipodophyllotoxins as cytotoxic agents[J]. Bioorganic Medicinal Chemistry 2004, 12: 4197—4209.
- [13] Snyder RD, Gillies PJ. Evaluation of the clastogenic DNA intercalative and topoisomerase II-interactive properties of bioflavonoids in Chinese hamster V79 cells[J]. Environ Mol Mutagen 2002, 40(4): 266—276.
- [14] 王镜岩, 朱圣庚, 徐长法. 生物化学[M]. 3版. 北京: 高等教育出版社, 2002; 419—421.
- [15] 张礼和. 以核酸为作用的靶的药物研究[M]. 北京: 科学出版社, 1997; 9—14.

[16] Martinez R, Chacon Garcia L. The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: What it Worked and What did not Work [J]. *Current Medicinal Chemistry* 2005, 12: 127—151.

[17] Tan JH, Zhang QX, Huang ZS et al. Synthesis, DNA binding and cytotoxicity of new pyrazole-emodin derivatives [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 41: 1041—1047.

[18] Bozzi A, Perrin C, Austin S et al. Quality and authenticity of commercial aloe vera gel powders [J]. *Food Chemistry* 2007, 103: 22—30.

[19] Steenkamp V, Stewart MJ. Medicinal Applications and Toxicological Activities of Aloe-Products [J]. *Pharmaceutical Biology* 2007, 45(5): 411—420.

[20] 何池义. 芦荟的药理作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(3): 261—264.

[21] 郭兰, 邓怀慈. 芦荟中的活性成分—蒽醌化合物抗肿瘤的研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 14(6): 757—759.

[22] 李天东. 芦荟的药理作用及其应用研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(23): 2881—2886.

[23] Choi S, Chung MH. A review on the relationship between Aloe vera components and their biologic effects [J]. *Seminars in integrative medicine* 2003, 1(1): 53—62.

[24] 韦欣煜, 梅文杰, 刘云军. 芦荟大黄素苷与 DNA 相互作用的研究 [J]. *广东药学院学报*, 2007, 23(5): 541—543.

[25] Mueller SO, Stopper H. Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells [J]. *Biochim Biophys Acta* 1999, 1428: 406—414.

[26] Buenz EJ. Aloin induces apoptosis in Jurkat cells [J]. *Toxicology in Vitro* 2008, 22: 422—429.

[27] 万金志, 徐新军, 罗璇, 等. 微核实验初步评论芦荟提取物的遗传毒性 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(11): 931—933.

[28] Lee HZ, Lin CJ, Yang WH, et al. Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells [J]. *Cancer Letter* 2006, 239: 55—63.

[29] Avila H, Rivero J, Herrera F, et al. Cytotoxicity of a low molecular weight fraction from aloe vera gel [J]. *Toxicol* 1997, 35(9): 1423—1430.

[30] Strickland FM, Muller HK, Stephens LC, et al. Induction of primary cutaneous melanomas in C3H mice by combined treatment with ultraviolet radiation, ethanol and aloe-emodin [J]. *Photochem Photobiol* 2000, 72: 407—414.

基金项目: 广西自然科学基金 (2010GXNSF013134)

1 广西工学院生物与化学工程系 (545006)

2 广西大学化学化工学院

肝气虚理论的研究概况

张 慧 琴*

1 肝气虚的理论渊源

肝气, 即肝脏之气, 是肝进行生理功能活动的物质基础和动力。肝气充沛, 则肝的各种功能活动正常。若肝气不足, 则肝的各种功能皆见减退, 出现肝气虚的病变。有关肝气虚证早在《内经》就有记载,《素问·上古天真论》曰:“男子……七八, 肝气衰, 筋不能动。”《素问·方盛衰论》曰:“肝气虚则梦见菌香生草, 得其时则梦伏树下不敢起。”《灵枢·本神》:“肝藏血, 血舍魂, 肝气虚则恐。”《灵枢·天年》曰:“五十岁, 肝气始衰, 肝叶始薄, 胆汁始减, 目始不明。”此后在《中藏经》《脉经》《诸病源候论》等著作中, 均论及了肝气虚。近代名医张锡纯、秦伯末、蒲辅周、刘渡舟等在其著述或医案中也都提及肝气虚证。张锡纯对肝气虚治详有发挥^[1]。他谈到:“愚自临证以来, 凡遇肝气虚弱, 不能条达, 用一切补肝之药皆不效, 重用黄芪为主, 而少佐理气之品, 服之覆杯即见效验, 彼谓肝虚无补法者, 原非见道之言。”秦伯末明言^[2]:“在肝虚证上, 只重视血虚而不重视气虚, 显然是不全面的。”一般认为, 肝的生理为“体阴而用阳, ”病理特点是“肝阴肝血常不足, 肝气肝阳常有余, ”肝以血为体, 以气为用; 病理情况下, 既有肝体不足之血虚, 亦有肝用不及之气虚, 故而可以认为, 肝气虚是普遍和客观存在的。近年来不少学者也提出肝气虚的客观存在^[3-7]。因此对肝气虚进行分析及研究是十分必要的。

历代医家很少提及肝气虚, 一般教科书中, 也无肝气虚。陈氏^[8]认为究其原因, 一是由于肝脏的生理特性主乎动, 其性柔, 以疏泄为主, 以条达为贵。因此往往强调肝气为用的生理特性, 而忽视肝气不足的一面。二是由于病理上肝气易郁, 肝火易亢。临床上多见肝火上炎、肝胆湿热等, 但肝血不足, 肝肾阴虚等也较常见, 故不应忽视肝脏虚证尤其是肝气虚证的存在。

在。谭氏^[9]认为肝气虚未受重视可能与以下几点有关: ①肝气郁代替肝气虚, 因为两者都易导致肝气疏泄不及, 出现相似的临床表现, 如二者都有津血运行不畅, 情志失于条达, 脾胃运化功能障碍, 以及肝经循行部位的异常症状。故临床常将肝气虚与肝气郁混同, 但二者的病机在本质上是完全不同的, 肝气虚为“因虚致郁”, 而肝气郁为“因实致郁”。②肝气虚混同脾气虚, 因为两者在临床表现上有许多共同之处, 如神疲倦怠, 乏力, 懒言, 舌体淡胖, 脉虚无力等症。事实上, 如果仔细辨证, 它们仍有许多不同之处, 如肝气虚者多伴有津血运行不畅, 情志抑郁, 二便不调, 以及肝经循行部位的异常症状。脾气虚则以脾胃运化不良, 气血不足, 大便溏薄为特征。③“肝无补法”之误导, 由于后世对肝生理功能理解的片面性, 导致不少医家认为肝气为病当以疏调为主, 而不可补。无疑对肝气病变的论治起到很大误导作用。李氏等^[10]认为, 五脏病皆有气血阴阳之别, 气病亦有虚实之分, 而五脏气虚中的肝气虚, 却不为医家所熟识, 近代各种医籍中亦很少提及, 但肝气虚是客观存在的, 同时也是中医理论体系和临床实践中不可缺少的重要组成部分, 应当引起临床医家的重视。

2 肝气的生理功能

陈氏^[8]认为, 肝气的生理功能为主生发; 性喜条达而恶抑郁; 疏泄气机; 对血液的运行调节; 协助脾胃消化; 调畅情志; 通利冲任气血。林氏^[11]认为肝气的生理功能为: 主疏泄, 调畅气机; 促进胆汁的分泌和排泄; 协助脾胃之气的升降。同时提出肝气与他脏发生密切关系。谭氏^[9]将肝气的生理功能系统总结归纳为 5 个方面, 彼此互相影响, 构成完整的生理功能: ①调畅全身气机, 使气血津液的运行畅达, 脏腑功能和调; ②助脾胃之运化; ③调畅情志。情志由心所主, 而赖气血的健运, 肝气健