

• 循证医学 •

中药益母草致肝肾毒性:基于动物模型的 meta 分析*

王 芳¹, 阎星旭¹, 赫俊杰¹, 李 霞¹, 王 玥¹, 韩利文², 李遇伯^{1△}(1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617; 2. 山东第一医科大学/山东省医学科学院
药学与制药科学学院, 山东 济南 250000)

[摘要] **目的** 基于动物模型系统评价益母草的毒性作用。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Web of Science 数据库, 收集益母草毒性的动物实验研究, 检索时间从数据库建立至 2022 年 7 月 9 日。2 名研究人员分别对文献进行筛选和提取, 采用 SYRCLE 风险偏倚评估工具评价纳入研究的偏倚风险, 使用 RevMan5.4 软件进行 meta 分析。通过对给药时间、给药剂量及益母草提取方式进行亚组分析, 以探索异质性来源, 并根据敏感性分析来检验 meta 分析结果的稳定性。**结果** 共纳入 18 篇文献。meta 分析显示: 益母草超剂量使用能使干预组动物血中肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]、肾功能指标[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)]水平均高于对照组, 差异均有统计学意义[SMD=1.01、1.05、1.72、1.46, 95%CI(0.54, 1.48)、(0.59, 1.52)、(1.06, 2.38)、(0.89, 2.03), $P<0.001$]。亚组分析结果显示, 给药时间对 ALT、Cr 和 BUN 的异质性水平影响不大, 但可能是 AST 异质性的潜在来源; 给药剂量对 ALT、AST、Cr 和 BUN 的异质性无显著影响; 益母草提取方式对 Cr 的异质性水平影响不大, 可能会影响 ALT、AST 和 BUN 的异质性水平。**结论** 动物实验证据表明, 益母草超剂量使用有造成肝肾功能损伤的风险。受研究数量和质量限制, 上述结论尚需更多的高质量研究予以验证。

[关键词] 益母草; 肝毒性; 肾毒性; meta 分析; 动物模型

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.018

中图法分类号: R285

文章编号: 1009-5519(2023)24-4225-07

文献标识码: A

Hepato-renal toxicity induced by Leonurus heterophyllum: meta-analysis based on animal models*

WANG Fang¹, YAN Xingxu¹, HE Junjie¹, LI Xia¹, WANG Yue¹, HAN Liwen², LI Yubo^{1△}

(1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the toxic effects of Leonurus heterophyllum based on animal models. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, PubMed and Web of Science databases were searched by computer to collect animal experimental studies on the toxicity of Leonurus heterophyllum. The search time was from the establishment of the database to July 9, 2022. Two researchers screened and extracted the literature respectively. The SYRCLE risk bias assessment tool was used to evaluate the risk of bias of the included studies, and RevMan5.4 software was used for meta-analysis. Subgroup analysis was performed on the time of administration, the dose of administration and the extraction method of Leonurus heterophyllum to explore the sources of heterogeneity, and the stability of the meta-analysis results was tested according to the sensitivity analysis. **Results** A total of 18 articles were included. Meta-analysis showed that the levels of alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), creatinine(Cr) and urea nitrogen(BUN) in the intervention group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant [SMD=1.01, 1.05, 1.72, 1.46, 95%CI(0.54, 1.48), (0.59, 1.52), (1.06, 2.38), (0.89, 2.03), $P<0.001$]. The results of subgroup analysis showed that administration time had little effect on the heterogeneity levels of ALT, Cr, and BUN, but it may be a potential source of AST heterogeneity. The dosage has no significant effect on the heterogeneity of ALT, AST, Cr, and BUN. The extraction method of leonurus heterophyllum has little effect on the heterogeneity level of Cr, and may affect the heterogeneity level of ALT, AST, and BUN.

* 基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(2021-07)

作者简介: 王芳(1997—), 硕士研究生, 主要从事药物分析学的研究。△ 通信作者, E-mail: yuboli1@163.com。

Conclusion The current animal experimental evidence shows that the excessive use of *Leonurus heterophyllus* has the risk of causing liver and kidney function damage. Due to the limitation of the quantity and quality of the current research, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

[Key words] *Leonurus heterophyllus*; Hepatotoxicity; Nephrotoxicity; Meta-analysis; Animal model

益母草为唇形科植物。益母草的新鲜或干燥地上部分,具有活血调经、利尿消肿、清热解毒的功效,可用于治疗月经不调、痛经经闭、恶露不尽、水肿尿少、疮疡肿毒^[1],其具有对子宫双向调节^[2]、抗炎镇痛^[3-4]、抗氧化^[5-7]、心肌保护^[8]、肾脏保护^[9-10]、抑菌^[11]等多种药理作用^[12-13]。益母草始载于《神农本草经》“茺蔚子”条下,列为上品,被称为“血家圣药、经产良药”,被认为是安全无毒的常用中药。近年来,已有关于益母草致服用者发生不良反应的临床报道,一些动物实验研究的结果证实了益母草能致肝、肾等脏器毒性^[14-15]。本研究收集并纳入相关动物模型研究的文献,利用循证医学方法对中药益母草的毒性研究进行荟萃分析,为科研工作的开展和临床合理使用益母草提供循证医学证据支持。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 检索策略 利用计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Web of Science 数据库,中文检索词为“益母草”“茺蔚”“坤草”“红花艾”“苦草”“毒性”。英文检索词为“*leonurus*”“*motherwort*”“*mother-worts*”“*toxicity*”“*toxic potential*”“*margin of safety*”。检索时间为各数据库建立至 2022 年 7 月 9 日。

1.1.2 纳入与排除标准

1.1.2.1 纳入标准 (1)动物实验;(2)有明确结局量化指标;(3)益母草的制剂、化学成分或提取物给药;(4)空白对照组给予等体积蒸馏水或生理盐水,实验组给予益母草制剂、化学成分或提取物。

1.1.2.2 排除标准 (1)综述类文献;(2)重复发表的文献;(3)益母草其他方面的文献(治疗作用、药物动力学研究、机制研究);(4)无法获取全文的文献;(5)数据缺失的文献;(6)主题不符的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献资料提取 由 2 名研究者分别进行文献检索,由 Endnote 文献管理器管理,根据研究者拟定的纳入和排除标准对文献内容进行筛选和相关数据的提取,最后进行交叉核对,如有异议,可通过讨论或由第 3 名研究者决定。资料提取内容包括:作者、出版年份、动物种属、动物样本量、给药时间、给药剂量、益母草提取方式、结局指标。选取谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)为结局指标。在提取数据的过程中,部分研究中根据药物剂量的不同会出现多个实验组,所以在提取和录入数据时需要对其进行数据转化,本文的数据为连续型变量,则根据以下公式进行计算:设实验组 1

的样本量为 N_1 ,均数为 M_1 ,标准差为 SD_1 ;实验组 2 的样本量为 N_2 ,均数为 M_2 ,标准差为 SD_2 ,合并后的样本量为 $n=N_1+N_2$ 。

$$\text{均数为 } M = \frac{N_1M_1 + N_2M_2}{N_1 + N_2}$$

标准差为

$$SD = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1 + N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$$

若有多个实验组的数据需要合并,则可按照上述公式,先将其中 2 个亚组的数据进行合并,再将得到的数据与第 3 个亚组进行合并,以此类推。

1.2.2 文献质量评价 由 2 名研究者采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具对纳入的文献进行独立评价^[16]。对评价结果进行交叉核对,如遇分歧,则进行讨论或由第三方解决,偏倚风险评价结果以“是”(Y)、“否”(N)和“不确定”(U)分别代表低偏倚风险、高偏倚风险和不确定偏倚风险。

1.3 统计学处理 使用 Cochrane Library 协作网提供的 Rev Man5.4 软件进行数据分析。纳入的结局指标均为连续性变量,效应量采用标准均数差(SMD)表示,并计算其 95%置信区间(95%CI)。通过计算 I^2 值来判断纳入数据的异质性,若 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$,认为各研究间不存在显著异质性,采用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$,认为各研究间存在显著异质性,采用随机效应模型分析;当异质性较高时,采用亚组分析探讨异质性的来源,进行敏感性分析时,对其进行剔除后再评价结果的稳定性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初步检索获得文献 456 篇,最终纳入文献 18 篇^[17-34],文献筛选流程见图 1。

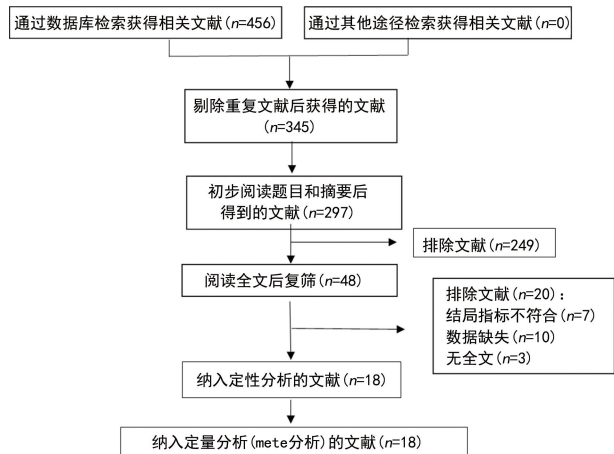


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献基本资料 纳入的所有文献均为随机对照文献动物实验,其中 16 篇中文文献,2 篇英文文献,总样本量为 1 112 只,其中干预组 852 只,对照组 260 只;发表于 2000—2019 年;动物为大鼠或小鼠;所

有文献动物的给药剂量均高于临床用药剂量;17 篇文献[17-33]证明了益母草的毒性作用,1 篇文献[34]显示短期大剂量的益母草对大鼠未见明显的肾脏不良反应,纳入文献基本资料见表 1。

表 1 纳入文献基本资料

文献(年份)	动物种属	动物样本量(n)		给药时间(d)	给药剂量(g/mL)	提取方式	结局指标
		干预组	对照组				
蔡浙毅等 ^[17] (2000 年)	SD 大鼠	30	9	60、45、30	0.27、0.53、1.07(0.62)	水提	①②③④
蔡浙毅等 ^[18] (2002 年)	SD 大鼠	30	9	60、45、30	0.27、0.53、1.07(0.62)	水提	①②③④
卢晓静等 ^[19] (2019 年)	Wistar 大鼠	24	24	63	2.67	醇提	③④
吕丽莉等 ^[20] (2009 年)	Wistar 大鼠	90	30	90	12、6、3(7)	醇提	③④
孙蓉等 ^[21] (2005 年)	Wistar 大鼠	60	30	90	4.5、1.5(3)	水提	①②③④
罗毅等 ^[22] (2010 年)	昆明小鼠	20	10	15	5、10(7.5)	水提	①②③④
吕莉莉等 ^[23] (2015 年)	昆明小鼠	180	30	14	6.243.41 ~ 3.416.24 (4.39)	醇提	①②③④
罗毅等 ^[24] (2009 年)	SD 大鼠	6	6	15	4	水提	③④
罗毅等 ^[25] (2008 年)	SD 大鼠	12	6	15	4	石油醚提	①②③④
罗毅等 ^[26] (2009 年)	SD 大鼠	12	6	15	4	氯仿提	①②③④
宋哲平等 ^[27] (2017 年)	Wistar 大鼠	24	8	28	4、2、0.4(2.13)	水提	①②③④
孙蓉等 ^[28] (2005 年)	Wistar 大鼠	60	30	90	4.5、1.5(3)	水提	①②③④
孙玲等 ^[29] (2015 年)	昆明小鼠	60	10	14	3.41 ~ 6.24(4.39)	醇提	①②③④
孙晓倩等 ^[30] (2015 年)	昆明小鼠	20	10	14	2.747、4.688(3.72)	水提	①②③④
孙晓倩等 ^[31] (2017 年)	Wistar 大鼠	150	30	21	0.090 2 ~ 0.028 5 (0.055)	水提	③④
MAPHOSA 等 ^[32] (2008 年)	Wistar 大鼠	15	5	14	0.2、0.4、0.8(0.7)	水提	①②
OYEDEMI 等 ^[33] (2010 年)	Wistar 大鼠	15	5	21	0.25、0.5、1(0.58)	水提	①②③
谢敏妍等 ^[34] (2012 年)	SD 大鼠	14	14	14	10	水提	③④

注:给药剂量为合并剂量;各组给药剂量的平均值;①ALT;②AST;③Cr;④BUN。

2.3 纳入文献偏倚风险评价 将纳入文献根据 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具进行评价,18 篇文献中,对于分配序列的产生或应用,7 篇文献提及按体重和性别随机,其余均提及随机字样未描述具体分配方式。动物基线从动物年龄和体重考虑,18 篇文献的各组动物基线基本相同。6 篇文献

[17-18,24-26,34]对用于结果评价的动物进行随机选择。所有文献均无不完整数据报告。分配隐藏、动物安置随机化、是否对动物饲养者、研究者和结果评价者实施盲法、选择性结果报告和其他偏倚来源没有充足的证据证明是否符合评估标准,故不明确其存在的风险偏倚。见表 2。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

文献(时间)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
蔡浙毅等 ^[17] (2000 年)	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U
蔡浙毅等 ^[18] (2002 年)	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U
卢晓静等 ^[19] (2019 年)	U	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
吕丽莉等 ^[20] (2009 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
孙蓉等 ^[21] (2005 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
罗毅等 ^[22] (2010 年)	U	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
吕莉莉等 ^[23] (2015 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U

续表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

文献(时间)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
罗毅等 ^[24] (2005 年)	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U
罗毅等 ^[25] (2008 年)	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U
罗毅等 ^[26] (2009 年)	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U
宋哲平等 ^[27] (2017)	U	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
孙蓉等 ^[28] (2005 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
孙玲等 ^[29] (2015 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
孙晓倩等 ^[30] (2015 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
孙晓倩 ^[31] (2017 年)	Y	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
MAPHOSA 等 ^[32] (2008 年)	U	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
OYEDEMI 等 ^[33] (2010 年)	U	Y	U	U	U	U	U	Y	U	U
谢敏妍等 ^[34] (2012 年)	U	Y	U	U	U	Y	U	Y	U	U

注:①为分配序列产生或应用是否充分;②为各组基线是否相同;③为分配隐藏是否充分;④为实验过程中动物是否被随机安置;⑤为是否对研究者施盲;⑥为结果评价中动物是否经过随机选择;⑦为是否对结果评价者采用盲法;⑧为不完整的数据是否被报告;⑨为研究报告是否与选择性结果报告无关;⑩为是否不存在其他偏倚。Y 为是;N 为否;U 为不确定。

2.4 meta 分析结果

2.4.1 ALT 13 个研究记录 ALT^[17-18,21-23,25-30,32-33], 干预组动物 538 例,对照组动物 168 例,各研究间存在异质性($P<0.001, I^2=80\%$),故采用随机效应模型。分析结果显示:提取资料总的合并效应量 $SMD=1.01, 95\%CI$ 为(0.54, 1.48),对总的模型进行检验得出差异有统计学意义($Z=4.22, P<0.001$),因此提示益母草干预组动物的 ALT 水平显著升高。

2.4.2 AST 13 个研究记录 AST^[17-18,21-23,25-30,32-33], 干预组动物 538 例,对照组动物 168 例,各研究间存在异质性($P<0.001, I^2=80\%$),故采用随机效应模型。分析结果显示:提取资料总的合并效应量 $SMD=1.05, 95\%CI$ 为(0.59, 1.52),对总的模型进行检验得出差异有统计学意义($Z=4.43, P<0.001$),因此提示益母草干预组动物的 AST 水平显著升高。

2.4.3 Cr 17 个研究记录 Cr^[17-31,33-34], 干预组动物 807 例,对照组动物 267 例,各研究间存在异质性($P<0.001, I^2=93\%$),故采用随机效应模型。分析结果显示:提取资料总的合并效应量 $SMD=1.72, 95\%CI$ 为(1.06, 2.38),对总的模型进行检验得出差异有统计学意义($Z=5.12, P<0.001$),因此提示益母草干预组动物的 Cr 水平显著升高。

2.4.4 BUN 16 个研究记录 BUN^[17-31,34], 干预组动物 844 例,对照组动物 284 例,各研究间存在异质性($P<0.001, I^2=92\%$),故采用随机效应模型。分析结果显示:提取资料总的合并效应量 $SMD=1.46, 95\%CI$ 为(0.89, 2.03),对总的模型进行检验得出差异有统计学意义($Z=5.02, P<0.001$),因此提示益

母草干预组动物的 BUN 水平明显升高。以上 meta 分析的结果显示,干预组动物的 ALT、AST、BUN 和 Cr 水平均显著高于对照组,且本研究所纳入的文献给药剂量均高于临床上用药剂量。由此说明,益母草的超剂量使用有一定的毒性作用,这与以往益母草毒性的研究结果基本一致。

2.5 敏感性分析 为检验 meta 分析结果是否稳定可靠和探索异质性来源,分别进行益母草对 ALT、AST、BUN 和 Cr 水平影响的敏感性分析。将纳入的文献每次剔除 1 个研究,再将其他文献进行合并,逐一剔除其他文献后仍具有显著差异,说明研究结果比较稳定。ALT、AST、BUN 和 Cr 的敏感性分析结果表明逐一剔除任意文献后未见异质性明显变化,益母草干预组 ALT、AST、BUN 和 Cr 水平与对照组仍有显著性的差异,说明研究结果均较为稳定可靠。

2.6 亚组分析 鉴于益母草对结局指标结果的研究间存在较大的异质性,根据纳入文献基本情况,作者推测其异质性可能与给药时间、给药剂量和益母草提取方式等因素有关。本研究将根据给药剂量、给药时间和益母草提取方式对 ALT、AST、Cr 和 BUN 进行亚组分析,探索可能的异质性来源。

2.6.1 ALT 的亚组分析 根据给药时间、给药剂量(给药的高低剂量分界值为所有研究的给药剂量的均值)和益母草提取方式不同对 13 个记录 ALT 的研究^[17-18,21-23,25-30,32-33]进行亚组分析,给药时间和给药剂量亚组分析结果显示,ALT 的水平在任意一个给药时间和给药剂量的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,推测给药时间、给药剂量对 ALT 的异质性水平影响较小。提取方式的亚组分析

结果显示,ALT 的水平在水提和其他方式提取的亚组中均能维持显著差异,并且异质性也未发生明显变化,但在醇提的亚组中异质性显著降低($I^2=0\%$),提示益母草提取方式可能会影响 ALT 的异质性水平。

2.6.2 AST 的亚组分析 根据给药时间、给药剂量和益母草提取方式不同对 13 个记录 AST 的研究^[17-18,21-23,25-30,32-33]进行亚组分析,给药时间亚组分析结果显示,AST 的水平在任意一个给药时间的亚组中均能维持显著差异,但是在给药 15 d 以上的亚组其异质性大大降低($I^2=0\%$),推测给药时间可能是 AST 异质性的潜在来源。给药剂量亚组分析结果显示,AST 的水平在任意一个给药剂量的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,推测给药剂量对 AST 的异质性水平影响不大,其异质性可能由其他因素影响。提取方式亚组分析结果显示,AST 的水平在水提和其他方式提取的亚组中均能维持显著差异,并且异质性也未发生明显变化,但在醇提的亚组中异质性显著降低($I^2=0\%$),推测益母草提取方式可能会影响 AST 的异质性水平。

2.6.3 Cr 的亚组分析 根据给药时间、给药剂量和益母草提取方式不同对 17 个记录 Cr 的研究^[17-31,33-34]进行亚组分析,亚组分析结果显示,Cr 的水平在任意一个时间、剂量和提取方式的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,推测给药时间、给药剂量及提取方式对 Cr 的异质性水平影响不大,其异质性可能由其他因素影响。

2.6.4 BUN 的亚组分析 根据给药时间、给药剂量和益母草提取方式不同对 16 个记录 BUN 的研究^[17-31,34]进行亚组分析,给药时间和给药剂量亚组分析结果显示,BUN 的水平在短时间、长时间给药和任一给药剂量的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,作者推测给药时间和给药剂量对 BUN 的异质性水平影响不大,其异质性可能由其他因素影响。亚组分析结果显示,BUN 的水平在水提和醇提的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,但在其他方式提取的亚组中异质性显著降低($I^2=47\%<50\%$),推测益母草提取方式可能会影响 BUN 的异质性水平。

3 讨 论

本研究发现,干预组动物的 ALT、AST、Cr 和 BUN 4 个指标水平均显著高于对照组,且本研究所纳入的文献给药剂量均高于临床上用药剂量,由此进一步说明益母草超剂量使用有一定的毒性作用。

本研究进行了给药时间的亚组分析,结果发现在 ALT、Cr 和 BUN 的给药时间亚组分析中,3 个结局

指标的水平在任意一个给药时间的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,推测给药时间对 ALT、Cr 和 BUN 的异质性水平影响不大。但在 AST 的给药时间亚组分析中,给药 15 d 以上的亚组其异质性大大降低($I^2=0\%$),推测给药时间可能是 AST 异质性的潜在来源。本研究还进行了给药剂量的亚组分析,结果发现在 ALT、AST、Cr 和 BUN 的亚组分析中,4 个结局指标的水平在任意一个给药时间的亚组中均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,推测给药剂量对 ALT、AST、Cr 和 BUN 的异质性无显著影响。此外,本研究也对益母草提取方式进行了亚组分析,结果发现在 Cr 的亚组中其指标水平均能维持显著差异并且异质性也未发生明显变化,推测益母草提取方式对 Cr 的异质性水平影响不大。但在 ALT 和 AST 提取方式的亚组分析中,ALT 和 AST 的水平在水提和其他方式提取的亚组中显著性和异质性未发生明显变化,而在醇提的亚组中异质性均显著降低($I^2=0\%$),因此推测益母草提取方式可能会影响 ALT 和 AST 的异质性水平。BUN 提取方式的亚组分析结果显示,BUN 的水平在水提和醇提的亚组中显著性和异质性无显著影响,但在其他方式提取的亚组中异质性显著降低($I^2=47\%<50\%$),因此推测益母草提取方式可能会影响 BUN 的异质性水平。综上所述,目前亚组分析结果表明给药时间和益母草的提取方式可能影响结局指标的异质性,因此益母草毒性与其给药时间及提取方式存在一定的相关性,其中给药剂量对异质性无显著影响的原因,作者推测,可能是所纳入文献的给药剂量本来就相当于临床给药的 20~160 倍剂量,亚组中的高低剂量组也是相当于衡量超剂量给药的程度,所以给药剂量可能不是影响异质性的主要因素。由于本次 meta 分析纳入研究中的干预组均包含多个剂量组,为了最大限度地纳入更具有代表性的数据,作者使用公式对提取的各剂量组结局指标的 M 和 SD 进行整合,并使用各组剂量的平均值作为每个研究的合并剂量。因此,由于给药剂量的不同所导致的数据整合与变换,可能也是异质性来源之一。

有研究表明,益母草可能造成肾脏损伤,然而也有文献报道益母草及含有益母草的制剂可能具有保护肾脏的功效^[35-37]。2020 年版《中国药典》规定益母草的用药剂量为 9~30 g,其鲜品服用量为 12~40 g,因而对药典剂量范围内益母草的安全性问题进行深入研究就显得尤为迫切。本研究结果提示,控制服用时间、使用合适的提取方式及控制用量是预防益母草中毒的关键,作者的分析结果有助于提升临床上用药

安全性,有效控制不良反应和风险事件的发生。

本次 meta 分析的局限性包括以下几点:(1)纳入的研究均未提及并说明分配隐藏动物安置是否服从随机化、对动物饲养者、研究者和结果评价者是否实施盲法、是否存在选择性结果报告和其他偏倚来源,且文献质量整体偏低,对 meta 分析结果可能会产生一定的影响。(2)实验动物种属、给药方式、实验人员的操作手法等因素在纳入的各项研究的原文中存在一定差异,可能造成 meta 分析的结果存在异质性,进而影响其可信度。(3)纳入样本量较小、部分数据质量不高、有一定偏倚风险等,可能在一定程度上影响 meta 分析结果的可靠性。(4)纳入的研究为动物实验而不是临床研究,其原因是临床研究中一般为病例及不良反应报道,其符合 meta 分析的可纳入的文献量不如动物实验多。以上不足会给本研究结果带来偏倚风险。

综上所述,现有益母草毒性研究的动物实验表明,益母草超剂量使用能使血液中肝肾功能指标 ALT、AST、Cr、BUN 水平均明显升高,造成一定的肝肾损伤。由于受纳入文献质量和数量的限制,本研究结论尚需要大样本、高质量、多中心的研究来予以证实。未来需要开展大样本、高质量的实验/试验,合理运用随机方法、分配隐藏、盲法等减少偏倚风险,规范操作手法,从多维度探讨益母草的安全性,进而使最终的评价结果能有效指导临床用药,提供可靠的循证依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:35-39.
- [2] 黄庆芳,冯承恩. 益母草对小鼠子宫平滑肌双向调节作用研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(14):11-13.
- [3] 樊江波,黄琳红. 益母草活性成分芫花素对小鼠凝血及抗炎作用的研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2019,40(1):158-161.
- [4] ISLAM M A, AHMED F, DAS A K, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of *leonurus sibiricus*[J]. *Fitoterapia*, 2005, 76(3):359-362.
- [5] 彭芳,熊亮,何育霖,等. 益母草化学成分及其抗氧化活性研究[J]. 中国药理学杂志,2020,55(21):1775-1779.
- [6] 王灿,李寒冰,齐向云,等. 益母草与芫蔚子体外抗氧化活性比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(12):179-181.
- [7] 熊莺,杨解人. 益母草碱对大鼠急性心肌缺血损伤血管舒缩功能及抗氧化作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(7):34-37.
- [8] CAO T T, CHEN H H. Stachydrine protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy by suppressing autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(1):103-114.
- [9] 张峻,周琼,张云,等. 益母草防治急性肾功能衰竭的试验[J]. 基层中药杂志,2000,31(2):12.
- [10] 王建芳. 环孢素 A 慢性肾毒性及益母草的保护作用[J]. 中国医学创新,2010,7(24):148-149.
- [11] XIONG L, PENG C, ZHOU Q M, et al. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from different parts of *leonurus japonicus* houtt[J]. *Molecules*, 2013, 18(1):963-973.
- [12] 乔晶晶,吴啟南,薛敏,等. 益母草化学成分与药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(23):5691-5704.
- [13] 王新雅,孙文松,张艳红,等. 益母草及其产品研究进展[J]. 辽宁农业科学,2022,64(2):48-53.
- [14] 罗毅,刘红燕,周本宏,等. 益母草毒性研究[J]. 吉林中医药,2018,38(9):1082-1086.
- [15] 冯群,赵红,孙蓉. 益母草临床应用和不良反应研究进展[J]. 中国药物警戒,2014,11(2):74-76.
- [16] KRAUTH D, WOODRUFF T J, BERO L. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: A systematic review [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(9):985-992.
- [17] 蔡浙毅,周锦明,葛缘仁. 益母草对肾功能及其组织形态影响的动物实验研究[J]. 上海中医药杂志,2000,34(11):37-39.
- [18] 蔡浙毅,周锦明,葛缘仁. 中药木通、防己、益母草对肾功能和肾组织形态影响的实验研究[C]//中国中西医结合学会. 全国第七届农村基层中西医结合学术暨工作交流会论文汇编集,2002:97-102.
- [19] 卢晓静,陈佳靓,赵丽杰,等. 标志物组合检测在益母草肾毒性评价中的应用[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(6):63-695.
- [20] 吕丽莉,黄伟,于晓,等. 益母草醇提取物对大鼠肾毒性损伤作用研究[J]. 中国药物警戒,2009,6(9):513-518.

[21] 孙蓉,孙玲,吴旭东,等. 复方配伍对益母草致大鼠肾毒性的减毒作用[J]. 中国药物警戒,2005,2(3):144-147.

[22] 罗毅,冯晓东,刘红燕,等. 益母草总生物碱对小鼠肝、肾的亚急性毒性作用[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(1):7-10.

[23] 吕莉莉,赵红,李世民,等. 不同提取方式对益母草小鼠急性毒性及毒靶器官的影响[J]. 中国药物警戒,2015,12(12):705-710.

[24] 罗毅,刘红燕. 大剂量益母草对大鼠的亚急性毒性作用研究[C]//中华中医药学会. 中药药效提高与中药饮片质量控制交流研讨会论文集, 2009:44-47.

[25] 罗毅,刘红燕,马郁文,等. 大鼠口服益母草石油醚提取物的毒性研究[J]. 中国药学杂志,2008,43(7):499-502.

[26] 罗毅,鲁建武,周本宏,等. 益母草氯仿提取物对大鼠的肝肾毒性评价[J]. 山西医药杂志,2009,38(17):779-781.

[27] 宋哲平,姚广涛,饶潇潇. 长期给予不同剂量益母草水煎液对大鼠肾脏的毒性作用[J]. 中华中医药学刊,2017,35(4):1038-1040.

[28] 孙蓉,吴旭东,刘建伟,等. 雷公藤、关木通、益母草对大鼠肾毒性的比较研究[J]. 中药药理与临床,2005,21(2):26-28.

[29] 孙玲,李晓宇,孙晓倩,等. 水沉对益母草醇提物的小鼠急性毒性及毒靶器官的影响[J]. 中国药物警戒,2015,12(12):711-716.

[30] 孙晓倩,黄娜娜,尹立顺,等. 醇沉对益母草水提物的小鼠急性毒性及毒靶器官的影响[J]. 中国药物警戒,2015,12(12):717-721.

[31] 孙晓倩. 益母草总生物碱肾毒性研究与机制探讨[D]. 济南:山东中医药大学,2017.

[32] MAPHOSA V, MASIKA P, ADEDAPO A. Safety evaluation of the aqueous extract of leonotis leonurus shoots in rats[J]. Hum Exp Toxicol,2008,27(11):837-843.

[33] OYEDEMI S O, YAKUBU M T, AFOLAYAN A J. Effect of aqueous extract of leonotis leonurus(L.) R. Br. leaves in male wistar rats[J]. Hum Exp Toxicol,2010,29(5):377-384.

[34] 谢敏妍,杨柏雄. 短期大剂量益母草对大鼠肾脏的影响[J]. 中国医药指南,2012,10(19):8-9.

[35] 孙玉琦,马永刚,邢小燕,等. 论中药不良反应的客观真实性[J]. 中国中药杂志,2006,31(16):1381-1383.

[36] 冯群,赵红,孙蓉. 益母草临床应用和不良反应研究进展[J]. 中国药物警戒,2014,11(2):74-76.

[37] 邹春艳,王士忠,王明刚. 益母草在肾病综合征中的应用[J]. 中国现代药物应用,2007,1(1):54.

(收稿日期:2023-03-28 修回日期:2023-08-25)

(上接第 4224 页)

[58] 王思远,高敏,赵岳. 中文版慢性病治疗功能评估-疲劳量表在维持性血液透析患者中的信效度评定[J]. 中华护理杂志,2014,49(5):613-617.

[59] FLYTHE J E, HILLIARD T, LUMBY E, et al. Fostering innovation in symptom management among hemodialysis patients: Paths forward for insomnia, muscle cramps, and atigue [J]. Clin J Am Soc Nephrol,2019,14(1):150-160.

[60] 高思垚,吕万刚. 有氧运动对改善维持性血液透析患者生存质量有效性的 meta 分析[J]. 中国康复医学杂志,2019,34(4):453-459.

[61] 许丽璇,刘建璟,徐莹银,等. 八段锦运动对维持性血液透析患者睡眠质量改善有效性的 meta 分析[J]. 基层中医药,2022,1(1):57-63.

[62] 国家体育总局健身气功管理中心. 健身气功·八段锦[M]. 北京:人民体育出版社,2003:260-281

[63] 林基伟. 八段锦对腹膜透析患者临床疗效影响的非随机对照研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.

(收稿日期:2023-02-14 修回日期:2023-08-05)