

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.002

中药的动物发育毒性系统评价*

谢小芳¹, 王 轶², 李文武³, 秦 博⁴, 路文柯², 周 迷², 杨 勇^{2,3,Δ}

(1. 四川省内江市第一人民医院药剂科, 四川 内江 641000; 2. 四川省人民医院个体化药物治疗四川省重点实验室, 四川 成都 610072; 3. 四川省资阳市人民医院药学部, 四川 资阳 641300; 4. 四川省妇幼保健院药学部, 四川 成都 610045)

摘要:目的 系统评价中药的体内发育毒性,为妊娠期用药的安全性提供依据。方法 在中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普期刊全文数据库、PubMed、Embase、Toxent 数据库中检索自建库至2019年12月31日公开发表的中药对动物发育的毒性研究,系统分析中药对母体妊娠结局和胎仔的致畸性。结果 共纳入29篇文献,中药组雌性动物的受孕率与对照组无显著差异[RR=0.98,95% CI(0.92,1.06),P=0.64],而中药组妊娠动物的活胎数显著少于对照组[MD=-0.6,95% CI(-1.00,-0.20),P=0.03];中药组出生胎仔体质量[MD=-0.01,95% CI(-0.08,0.05),P=0.68]、胎仔体长[MD=-0.04,95% CI(-0.24,0.16),P=0.68]与对照组无显著差异,中药组妊娠期母体体质量增加量显著低于对照组[MD=-12.89,95% CI(-21.03,-4.75),P=0.02]。结论 目前,中药对动物发育的毒性方面研究缺少高质量文献,需要长期、大规模的临床研究为妊娠期用药指导提供参考。

关键词: 中药;动物实验;发育毒性;系统评价

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)16-0005-09

Developmental Toxicity of Traditional Chinese Medicine on Animals: A Systematic Review

XIE Xiaofang¹, WANG Yi², LI Wenwu³, QIN Bo⁴, LU Wenke², ZHOU Mi², YANG Yong^{2,3}

(1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Neijiang, Neijiang, Sichuan, China 641000; 2. Sichuan Key Laboratory of Individualized Drug Treatment, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072; 3. Department of Pharmacy, Ziyang People's Hospital, Ziyang, Sichuan, China 641300; 4. Department of Pharmacy, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610045)

Abstract: Objective To systematically review the developmental toxicity of traditional Chinese medicine (TCM) *in vivo*, and to provide a basis for the medication safety during pregnancy. **Methods** The studies about the developmental toxicity of TCM on the animals were

*基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[19PJ307]。

第一作者:谢小芳,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)1655537283@qq.com。

Δ通信作者:杨勇,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)028-87771932(电子信箱)yyxpower@163.com。

- [28] MANGO D, WEISZ F, NISTICO R. Ginkgolic acid protects against Aβ-induced synaptic dysfunction in the hippocampus[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7:401.
- [29] VIJAYAKUMARAN S, NAKAMURA Y, JEREMY M, et al. Ginkgolic acid promotes autophagy-dependent clearance of intracellular alpha-synuclein aggregates[J]. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2019, 101:103416.
- [30] WU L, JIANG XG, SHEN YJ, et al. Efficacy of ginkgolic acids against *Cryptosporidium andersoni* in cell culture[J]. *Parasitol Res*, 2011, 109:1475-1479.
- [31] CHIDIEBERE EU, JIANG YY, WU L, et al. In vitro screening of ginkgolic acids for antiparasitic activity against *Cryptosporidium andersoni*[J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(4):300-303.
- [32] YOON SY, LEE JH, KWON SJ, et al. Ginkgolic acid as a dual-targeting inhibitor for protein tyrosine phosphatases relevant to insulin resistance[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2018, 81:264-269.
- [33] CHHUNCHHA B, SINGH P, SINGH DP, et al. Ginkgolic acid rescues lens epithelial cells from injury caused by redox regulated-aberrant sumoylation signaling by reviving prdx6 and sp1 expression and activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:3520.
- [34] MALEEVA G, BULDAKOVA S, BREGESTOVSKI P. Selective potentiation of alpha 1 glycine receptors by ginkgolic acid[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2015, 8:64.
- [35] LIU HD, LI JS, LU D, et al. Ginkgolic acid, a sumoylation inhibitor, promotes adipocyte commitment but suppresses adipocyte terminal differentiation of mouse bone marrow stromal cells[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8:2545.
- [36] BORENSTEIN R, HANSON BA, MARKOSYAN RM, et al. Ginkgolic acid inhibits fusion of enveloped viruses[J]. *Scientific Report*, 2020, 10:4746.
- [37] KELLERMANN AJ, PHARM D, KLOFT C. Is there a risk bleeding associated with standardized *Ginkgo biloba* Extract therapy? A systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(5):490-502.
- [38] 马诗瑜, 于丽君, 王培珍, 等. 银杏达莫注射液联合用药情况分析[J]. *中成药*, 2020, 42(4):1092-1096.
- [39] YIN OQ, TOMLINSON B, WAYE MM, et al. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(12):841-850.

(收稿日期:2021-01-28)

searched from CNKI, CBM, WanFang, VIP, PubMed, Embase, Toxent databases from the inception of the database to December 31th, 2019. The teratogenicity of TCM on maternal pregnancy outcome and fetus were systematically analyzed. **Results** A total of 29 studies were included. There was no significant difference in the pregnancy rate between the TCM group and the control group [$RR=0.98, 95\% CI(0.92, 1.06), P=0.64$], while the number of live births in the TCM group was significantly less than that in the control group [$MD=-0.6, 95\% CI(-1.00, -0.20), P=0.02$]. There was no significant difference in fetal body weight [$MD=-0.01, 95\% CI(-0.08, 0.05), P=0.68$] and fetal body length [$MD=-0.04, 95\% CI(-0.24, 0.16), P=0.68$] between the TCM group and the control group, while the weight gain of maternal body during pregnancy in the TCM group was significantly lower than that in the control group [$MD=-12.89, 95\% CI(-21.03, 4.75), P=0.02$]. **Conclusion** Currently, there is a lack of high-quality studies on the developmental toxicity of TCM in animals. Long-term and large-scale clinical studies are needed to provide a reference for medication guidance during pregnancy.

Key words: traditional Chinese medicine; animal experiment; developmental toxicity; systematic review

中药用于临床已有数千年历史,但近年来中药不良反应事件报道增多,中药毒性受到广泛关注。妊娠期是胚胎或胎儿在母体内发育的特殊生理时期,妊娠期安全用药是优生优育的重要一环^[1]。目前,我国孕期中药及中成药的用药比例为52.38%,中药已成为我国妊娠期妇女常用药物^[2]。古代医家通过临床经验已总结出妊娠期禁用中药,但有一定局限性^[3]。发育毒性是中药临床前毒性研究的重要组成部分,其主要研究父亲或母亲接触外源理化物质引起子代在到达成年前出现的胚胎畸形、器官功能障碍、生长迟缓,甚至胚胎死亡^[4]。发育毒性研究方法包括体内动物实验和体外替代实验^[5-6]。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)将体内发育毒性实验分为生育力与早期胚胎毒性(I段生殖毒性)实验、胚胎-胎仔毒性(II段生殖毒性)实验和出生前后毒性(III段生殖毒性)实验^[7]。体内发育毒性能对雌性和雄性生殖系统、母体受胎能力、胚胎发育的潜在不良影响进行评价,且能更好地模拟药物在妊娠状态下对母体和胎儿的影响,故在一定程度上能预测药物对妊娠结局的影响。本研究中收集相关文献,利用循证医学方法对中药的动物发育毒性进行系统评价,为科研工作的开展和临床指导妊娠期合理使用中药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索

利用计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普期刊全文数据库、PubMed、Embase、TOXENT数据库自建库起至2019年12月31日的文献。中文检索词为“中药”“中药单体”“中药提取物”“中成药”“发育毒性”“胚胎毒性”“生殖毒性”“致畸”;英文检索词为“traditional Chinese medicine”“Chinese traditional medicine”“Chinese herb”“Chinese herbal extract”“Chinese herbal compound”“reproductive toxicity”“developmental toxicity”“embryotoxicity”“teratogenicity”“teratogenesis”。并对重要参考文献题录进行人工补充检索。

1.2 文献纳入标准与排除标准

纳入标准:中药发育毒性动物实验;随机对照研究;语言限定为中文和英文;研究动物为成年健康成熟未生育的大鼠、小鼠或家兔,每组不同性别鼠均不少于15只、家兔均不少于12只,不限动物种属及亚种;实验组为中药组,包括中药饮片、中药提取物、中药单体或中药制剂,对照组为蒸馏水或溶剂对照;给药时间为交配前2~4周到交配期(雄性动物),交配期直至胚胎着床前(雌性动物)(I期生殖毒性实验)、胚胎着床开始到硬腭闭合结束(II期生殖毒性实验)和胚胎硬腭闭合至哺乳结束(III期生殖毒性实验)3个时段,不限定给药方式和给药剂量;结局指标:主要结局指标为受孕率、平均活胎数、窝均胎仔体质量、窝均胎仔体长、母体妊娠期体质量增加量,次要结局指标为胎仔外观、内脏和骨骼的畸形情况。

排除标准:重复和实验数据重复发表的文献;文体类型为综述、药物机制、科普、专家述评、会议摘要等。

1.3 文献筛选

采用Noteexpress软件对检索出的文献题录进行对比并剔除,2名研究员通过初步阅读文题和摘要,排除不相关及文献类型不符的文献。再通过仔细阅读全文,根据纳入与排除标准确定最终纳入文献,并进行交叉核对,如遇分歧,则进行讨论协商或由第三方裁定。

1.4 文献提取

由2名研究者根据已设计好的Excel表格独立进行文献信息提取。提取资料:文献基本信息,文题、第一作者、发表时间;研究对象特征,动物品系、体质量、雌性与雄性动物交配比例、受孕动物数;干预措施,干预措施名称、干预措施剂量、干预时间;结局指标,名称、数量及结果。

1.5 纳入研究的偏倚风险评估

由2名研究者采用SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具对纳入文献进行独立评价^[8],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,偏倚风险评估结果以“√”“×”“?”分别代表低、高和不确定。

1.6 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。连续型变量资料以加权均数差(WMD)及其95%置信区间(95% CI)表示;二分类变量以相对危险度(RR)及其95% CI表示;纳入研究间的异质性行 χ^2 检验,若异质性检验结果为 $P > 0.1$,且 $I^2 \leq 50\%$,则采用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$,则采用随机效应模型分析,若异质性过大或结局指标难统计,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

通过计算机共检索到文献833篇,手工补充检索到81篇。通过阅读文题和摘要初步排除不相关和文题类型不符的文献,获得并阅读全文文献189篇,依据纳入标准,最终纳入文献29篇^[19-37]。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入29篇文献35组研究数据,研究发表年份为2003年至2019年,中位发表时间为2012年。纳入研究中包括5组I段生殖毒性实验,28组II段生殖毒性实验及2组III段生殖毒性实验。干预药物包括中药饮片(盐附子、雄黄、朱砂、虎乳灵芝),中药提取物(黄芩提取物、连翘提取物、千里光提取物、续断水煎液),中药单体(汉黄芩素、环维黄杨星D、千里光总碱、黄芪甲苷、甲磺酸胺银杏内酯),中药制剂(红花如意丸、寿胎丸、滋肾养胎丸、妇科千金胶囊、坤泰胶囊、疏风解毒胶囊、云南白药、复方千里光片、生血宁片、产虚屏颗粒、参麦注射液、牛蒡子注射液),其中妊娠期禁用中药包括朱砂、雄黄、云南白药、妇科千金胶囊、参麦注射液。动物种属包括SD大鼠、Wistar大鼠、KM小鼠、新西兰白兔和普通家兔(见表1)。本研究中均采用中药高剂量组与阴性对照组的发育毒性进行分析。

2.3 纳入研究偏倚风险评估

29篇文献中,对于分配序列的产生或应用,1篇由计算机分配,3篇由随机化数字表分配,12篇文献按动物体质量进行交替分配,6篇按受孕顺序进行交替分配,余未描述具体分配方式。动物基线从动物年龄和体质量考虑,24篇文献的各组动物基线基本相同,且有27篇不同实验组的动物饲养条件相同,但纳入文章的分配隐藏方式不正确或不充分。29篇文献均纳入全部研究动物进行结果评价,且对照组和实验组使用相同的结果评价方法,但均未描述是否对研究者采取盲法。此外,3篇未充分报告不完整的数据,6篇具有选择性结果高偏倚风险。详见表2和图1。

2.4 Meta分析

妊娠结局:15组研究报道了动物的受孕率,中药组受孕动物364例,对照组受孕动物359例,各研究间无

异质性($P = 0.81$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。分析结果显示,中药组和对照组受孕率的合并效应量与无效线相交,因此两组动物受孕率无显著差异[$RR = 0.98$, 95% CI(0.92, 1.06), $P = 0.64$]。此外,妊娠期非禁用中药和妊娠期禁用中药的受孕率均与阴性对照组无显著差异($P > 0.05$)。详见图2。20组研究报道了妊娠动物生产的平均活胎数,中药组受孕动物383例,对照组受孕动物386例,各研究间存在中度异质性($P < 0.01$, $I^2 = 49\%$),采用固定效应模型分析。分析结果显示,中药组平均活胎数显著少于对照组[$MD = -0.60$, 95% CI(-1.00, -0.20), $P = 0.03$]。亚组分析结果显示,妊娠期非禁用中药的平均活胎数显著少于对照组($MD = -1.00$, $P < 0.0001$)。妊娠期禁用中药的平均活胎数和对照组无显著差异。详见图3。

出生胎仔的体质量和体长:18组研究报道了出生胎仔的窝均体质量,纳入中药组的受孕动物330例,对照组受孕动物410例,各研究间无异质性($P = 0.57$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。分析结果显示,中药组的窝均胎仔体质量与对照组无显著差异[$MD = -0.01$, 95% CI(-0.08, 0.05), $P = 0.68$]。亚组分析结果显示,妊娠期非禁用中药和妊娠期禁用中药与对照组的窝均胎仔体质量无显著差异($P > 0.05$)。详见图4。21组研究报道了出生胎仔的窝均胎仔体长,纳入中药组的受孕动物380例,对照组受孕动物394例,各研究间无异质性($P = 0.50$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。结果显示,中药组的窝均胎仔体长与对照组无显著差异[$MD = -0.04$, 95% CI(-0.24, 0.16), $P = 0.68$]。亚组分析结果显示,妊娠期非禁用中药和妊娠期禁用中药的窝均胎仔体长无显著差异($P > 0.05$)。详见图5。

母体妊娠期体质量:16组研究报道了SD孕鼠的妊娠期体质量增加量(G0-G20),中药组的受孕鼠309例,对照组受孕鼠308例,各研究间存在重度异质性($P < 0.01$, $I^2 = 70\%$),采用随机效应模型分析。分析结果显示,中药组孕鼠的体质量增加量显著低于对照组[$MD = -12.89$, 95% CI(-21.03, -4.75), $P = 0.02$]。亚组分析结果显示,妊娠期非禁用中药组的孕鼠体质量增加量显著少于对照组[$MD = -13.29$, 95% CI(-22.05, -4.52), $P = 0.03$],而妊娠期禁用中药的母体妊娠期体质量增加量与对照组无显著差异[$MD = -10.62$, 95% CI(-41.19, -19.95), $P = 0.50$]。详见图6。

2.5 定性分析

5篇文献报道了生育力与早期胚胎毒性实验。周莉等^[31]研究发现,大剂量(15 g/kg)的藏红花如意丸可延长大鼠的成功交配时间和动情间期,且可升高动物体内黄体生成素和睾酮水平,降低雌二醇和孕酮水平。谷颖

表1 纳入文献基本资料
Tab. 1 Basic data of included studies

文献	动物类型	体质量(g)	动物交配比例 (♀:♂)	干预措施	阴性对照组	干预时段
JHOU 2017 ^[9]	SD大鼠		1:1	虎乳灵芝3400 mg/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
LI 2018 ^[10]	SD大鼠	♀:210~230;♂:255~280	2:1	甲磺酸胺银杏内酯B注射液100 mg/kg,每日1次,尾静脉注射	0.9%氯化钠溶液	雌鼠:GD ₆₋₁₅
	新西兰大白兔	♀:3000~4300	人工授精	甲磺酸胺银杏内酯B注射液60 mg/kg,每日1次,静脉注射	0.9%氯化钠溶液	雌兔:GD ₆₋₁₈
蔡鸣 2009 ^[11]	SD大鼠	♀:255~280;♂:210~230	2:1	环维黄杨星D注射液2 mg/kg,每日1次,尾静脉注射	0.9%氯化钠溶液	雌鼠:GD ₇₋₁₇
崇立明 2017 ^[12]	新西兰兔			滋肾胎育丸6 g/kg,每日1次,灌胃	纯化水	雌兔:GD ₆₋₁₈
邹琦 2017 ^[13]	SD大鼠			滋肾胎育丸24 g/kg,每日2次,灌胃	纯化水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
龚立 2012 ^[14]	SD大鼠		2:1	坤泰胶囊10 g/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
谷颖敏 2011 ^[15]	SD大鼠	♀:210~230;♂:255~280	1:1	朱砂1 g/kg,每日1次,灌胃	0.5%羧甲基纤维素钠	雌鼠:交配前6周至交配结束; 雌鼠:交配前2周至GD ₆
谷颖敏 2013 ^[16]	SD大鼠	♀:180~230;♂:300~350	2:1	雄黄550 mg/kg,每日1次,灌胃	0.5%羧甲基纤维素	雌鼠:GD ₆₋₁₅
	新西兰兔	♀:≥2500		雄黄125 mg/kg,每日1次,灌胃	0.5%羧甲基纤维素	雌兔:GD ₆₋₁₈
李咏梅 2012 ^[17]	SD大鼠	♀:160~178;♂:181~197	1:1	雄黄250 mg/kg,每日1次,灌胃	0.5%羧甲基纤维素	雌鼠:交配前6周至交配结束; 雌鼠:交配前2周至GD ₆
李学敏 2019 ^[18]	Wistar大鼠		1:1	连翘叶提取物4167 mg/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
刘丹卓 2009 ^[19]	SD大鼠	♀:200~220;♂:350~380	1:1	寿胎丸50 g/kg,每日2次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
刘妍 2018 ^[20]	SD大鼠	♀:174~216;♂:294~329	1:1	疏风解毒胶囊37.37 g/kg,每日1次,灌胃	去离子水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
赵新广 2009 ^[21]	大白兔	♀:2000~3500		寿胎丸2.5,10,40 g/kg,每日2次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₈
朱金霞 2011 ^[22]	SD大鼠	♀:200~230;♂:300~350	2:1	朱砂1 g/kg,每日1次,灌胃	0.5%羧甲基纤维素钠	雌鼠:GD ₆₋₁₅
周国亮 2014 ^[23]	SD大鼠	♀:180~219;♂:78~102	1:1	云南白药4 g/kg,每日1次,灌胃	超纯水	雌鼠:交配前4周至交配结束; 雌鼠:交配前2周至GD ₆
宋翼升 2014 ^[24]	SD大鼠	♀:180~200;♂:300~350	1:1	云南白药4 g/kg,每日1次,灌胃	超纯水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
王恩力 2017 ^[25]	SD大鼠	♀:200~260;♂:300~360	1:1	牛蒡子注射液64 mg/kg,每日1次,尾静脉注射	溶剂	雌鼠:GD ₆₋₁₅
	普通级家兔	♀:2500~3500;♂:3500~4500	2:1	牛蒡子注射液25 mg/kg,每日1次,静脉注射	溶剂	雌兔:GD ₆₋₁₈
肖凯 2005 ^[26]	SD大鼠	♀:240~280;♂:320~360	1:1	盐附子10.3 g生药/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₇₋₁₆
杨丽萍 2003 ^[27]	SD大鼠		1:1	黄芩提取物5 g/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₇₋₁₆
赵新广 2011 ^[28]	大白兔	♀:2000~3500		妇科千金胶囊6.0 g/kg,每日2次,灌胃	蒸馏水	雌兔:GD ₆₋₁₈
赵雅 2010 ^[29]	Wistar大鼠	♀:250~300;♂:300~400	2:1	分别给予千里光提取物、复方千里光、千里光总碱30 g/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
钟美英 2008 ^[30]	SD大鼠	♀:220~260;♂:300~340	1:1	接骨木煎液28 g/kg,每日2次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
周莉 2017 ^[31]	SD大鼠			红花如意丸15 g/kg,每日2次,灌胃	纯化水	雌鼠:交配前2周至GD ₇
周莉 2017 ^[32]	SD大鼠			红花如意丸15 g/kg,每日2次,灌胃	纯化水	雌鼠:GD ₆₋₁₅
朱荣 2015 ^[33]	SD大鼠	♀:220~280;♂:280~340	1:1	参麦注射液1.2 g/kg,每日1次,尾静脉注射	5%葡萄糖溶液	雌鼠:交配前4周至交配成功 雌鼠:交配前2周至GD ₇
	SD大鼠	♀:240~300;♂:400~500	1:1	参麦注射液1.2 g/kg,每日1次,尾静脉注射	5%葡萄糖溶液	雌鼠:GD ₆₋₁₅
朱玉平 2010 ^[34]	SD大鼠		1:1	黄芪甲苷溶液1 mg/kg,每日1次,尾静脉注射	溶剂	雌鼠:GD ₆₋₁₅
宗卫峰 2010 ^[35]	SD大鼠	♀:220~280;♂:320~380	2:1	汉黄芩素40 mg/kg,每日1次,尾静脉注射	0.9%氯化钠溶液	雌鼠:GD ₆₋₁₅
潘淑贤 2007 ^[36]	SD大鼠	♀:220~260;♂:280~320	2:1	产虚屏颗粒45 g生药/kg,每日1次,灌胃	0.5%羧甲基纤维素钠	雌鼠:妊娠15 d至分娩28 d
吴瑜 2008 ^[37]	KM小鼠	22~28	2:1	生血宁480 mg/kg,每日1次,灌胃	蒸馏水	雌鼠:妊娠15 d至分娩21 d

注:♀为雌性,♂为雄性;GD为妊娠天数。

Note: ♀ is for female, ♂ is for male. GD is short for gestation day.

敏等^[15]对朱砂进行I段生育毒性实验发现,大剂量的朱砂可使雄性睾丸、前列腺和精囊质量减轻,脏器系数减小,且呈一定的量效关系,同时高剂量组动物子宫连胎儿质量和子宫质量显著低于阴性对照组。长期给予大剂量的朱砂可抑制造血功能和诱导肝功能损伤。周国亮等^[23]的研究表明,高剂量的云南白药也可使雄性大

鼠的睾丸、附睾、前列腺的质量降低。李咏梅等^[17]的研究表明,给予雄性和雌性大鼠大剂量的雄黄可增加其肝脏和肾脏的质量及升高脏器系数,也可使雌大鼠出现肝细胞微空泡化、肝细胞脂肪变性,肾间质灶性成纤维细胞增生伴淋巴细胞浸润等病理损伤。

26组胚胎-胎儿发育毒性实验均对中药组和对照

表2 纳入研究偏倚风险评价结果
Tab. 2 Bias risk assessment of included studies

文献	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	文献	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
JHOU 2017 ^[9]	?	x	?	√	?	√	√	√	√	?	吴瑜 2008 ^[37]	x	√	?	√	?	√	√	√	x	?
LI 2018 ^[10]	?	√	?	√	?	√	√	√	√	?	肖凯 2005 ^[26]	x	√	?	√	?	√	√	√	√	?
蔡鸣 2009 ^[11]	?	√	?	√	?	√	√	x	√	?	杨丽萍 2003 ^[27]	x	√	?	√	?	√	√	√	√	?
崇立明 2017 ^[38]	x	√	?	√	?	√	√	√	√	?	赵新广 2009 ^[21]	√	√	x	√	?	√	√	√	x	?
龚立 2012 ^[14]	x	x	x	√	?	√	√	√	√	?	赵新广 2011 ^[28]	√	√	x	√	?	√	√	√	x	?
谷颖敏 2011 ^[15]	x	√	x	√	?	√	√	√	√	?	赵雅 2010 ^[39]	x	√	?	√	?	√	√	x	√	?
谷颖敏 2013 ^[16]	x	√	x	√	?	√	√	√	√	?	钟美英 2008 ^[30]	√	√	?	√	?	√	√	√	√	?
李学敏 2019 ^[18]	?	x	?	√	?	√	√	x	√	?	周国亮 2014 ^[23]	?	√	?	√	?	√	√	√	√	?
李咏梅 2012 ^[17]	x	√	x	√	?	√	√	√	√	?	周莉 2017(1) ^[31]	x	√	?	√	?	√	√	√	√	?
刘丹卓 2009 ^[19]	x	√	?	√	?	√	√	√	√	?	周莉 2017(2) ^[32]	x	√	?	√	?	√	√	√	√	?
刘妍 2018 ^[20]	x	?	x	√	?	√	√	√	x	?	朱荣 2015 ^[33]	x	√	?	√	?	x	√	√	√	?
朱金霞 2011 ^[22]	x	√	x	√	?	√	√	√	√	?	朱玉平 2010 ^[34]	?	?	?	?	?	?	?	√	√	?
潘淑贤 2007 ^[36]	x	√	?	?	?	√	√	√	√	?	宗卫峰 2010 ^[35]	?	√	?	√	?	√	√	√	x	?
宋翼升 2014 ^[24]	√	√	?	√	?	√	√	√	√	?	邹琦 2017 ^[13]	x	√	x	√	?	√	√	√	√	?
王恩力 2017 ^[25]	x	√	?	√	?	√	√	√	x	?											

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分配;⑤为是否对研究者施采用盲法;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取盲法;⑧为不完整数据是否被报道;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。√为是;x为否;?为不确定。

Note:① refers to whether the generation or application of allocation sequence is sufficient;② refers to whether the baseline of each group is the same;③ refers to whether the concealment for allocation is sufficient;④ refers to whether the animals were randomly placed during the experiment;⑤ refers to whether blind method is adopted for the researcher;⑥ refers to whether the animals in the result evaluation have been randomly selected;⑦ refers to whether blind method is adopted for the reviewer;⑧ refers to whether incomplete data is reported;⑨ refers to whether the research report is irrelevant to the selective result report;⑩ refers to whether there is no other bias.√ refers to yes;x refers to no;? refers to uncertain.

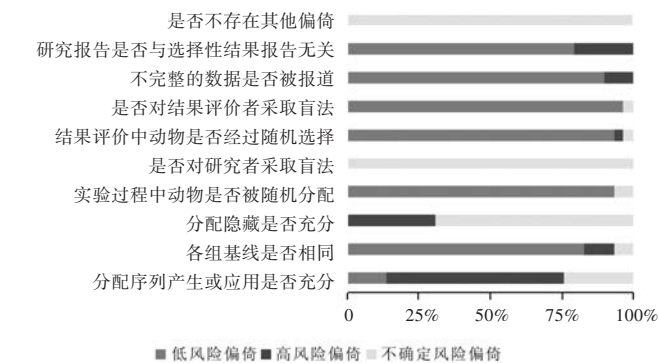


图1 纳入研究偏倚风险评估

Fig. 1 Bias risk assessment of included studies

组出生胎仔的外观、内脏和骨骼畸形进行了报道。由于不同实验组观察的胚胎畸形差异性较大,发生率较低,本研究中总结了中药组和阴性对照出生胎仔的外观畸形、内脏畸形、骨骼畸形。详见表3至表5。

2篇文献报道了围生期的发育毒性。吴瑜等^[37]在雌性小鼠妊娠第15天至分娩后第21天给予生血宁后,发现高剂量组小鼠的产仔率稍低,但与对照组相比无显著差异,且生理发育指标、神经反射功能、行为活动及生育能力与对照组相比无显著差异。潘淑贤等^[36]进行产虚屏颗粒的围产期毒性研究表明,各剂量组母体的生育

力、胚胎发育和子代的生长发育、运动行为、学习记忆和生育能力与阴性对照组相比无显著差异。

3 讨论

中药组成成分较多,作用机制较复杂,成分间相互作用也难以预测,且缺少妊娠期用药安全性依据,增加了妊娠期妇女的用药顾虑。中药的发育毒性试验不仅关注妊娠期禁忌药的药理毒性,同时还延伸到生殖发育毒性和遗传毒性领域^[6]。从中药对动物发育毒性的Meta分析可知,中药可能会降低母体的体质量和增加流产的风险。由于外观和内脏畸形发生率较低,难以判定中药是否会导致动物畸形的发生。但部分具有保胎活性的中药(如黄芩、汉黄芩素、滋育养胎丸),可使动物胎仔的骨骼发育延缓或骨化不全^[13,27,35,38]。此外,值得注意的是,药物对不同种族妊娠状态下母体和胎儿的毒性不尽相同,如“沙利度胺事件”,沙利度胺在动物毒性实验阶段未发现胎仔畸形,而作用于人体时可出现肢体的畸形。有研究表明,中药雄黄对孕兔的母体毒性比对孕鼠的母体毒性更明显,可下降孕兔的活胎率和增加晚期胚胎流失增加,但未发现明显的致畸作用^[16],因此对中药的致畸风险毒性的评价,需更多临床妊娠期用药数据的支持。妊娠期不同胎龄用药影响也不尽相同,如在妊娠前

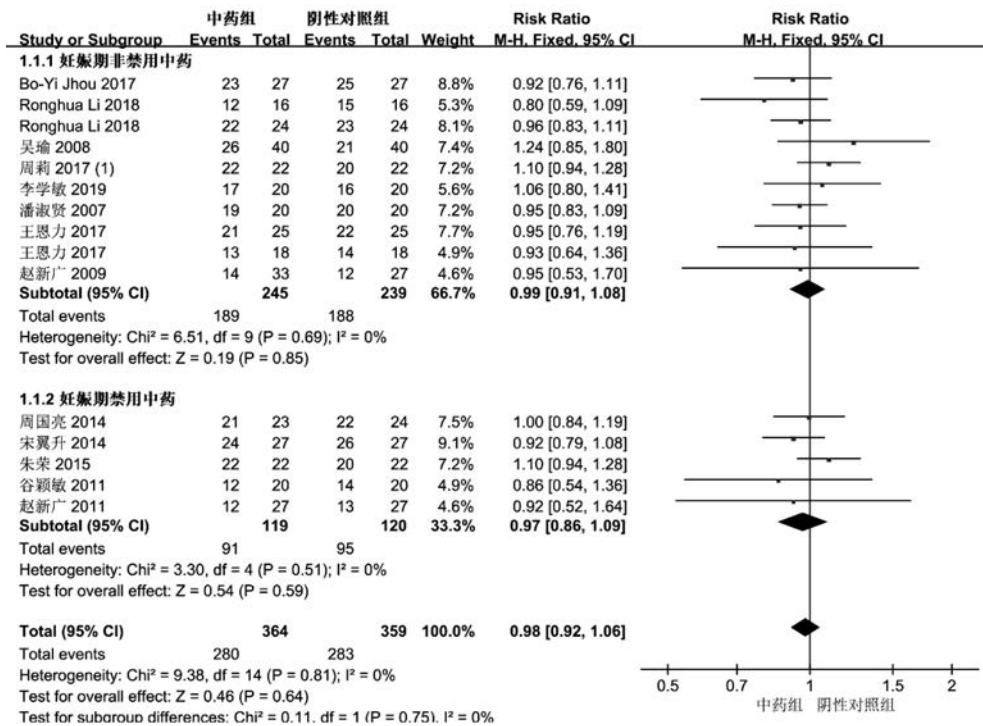


图2 两组动物受孕率 Meta 分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis: Comparison of conception rate between the two groups

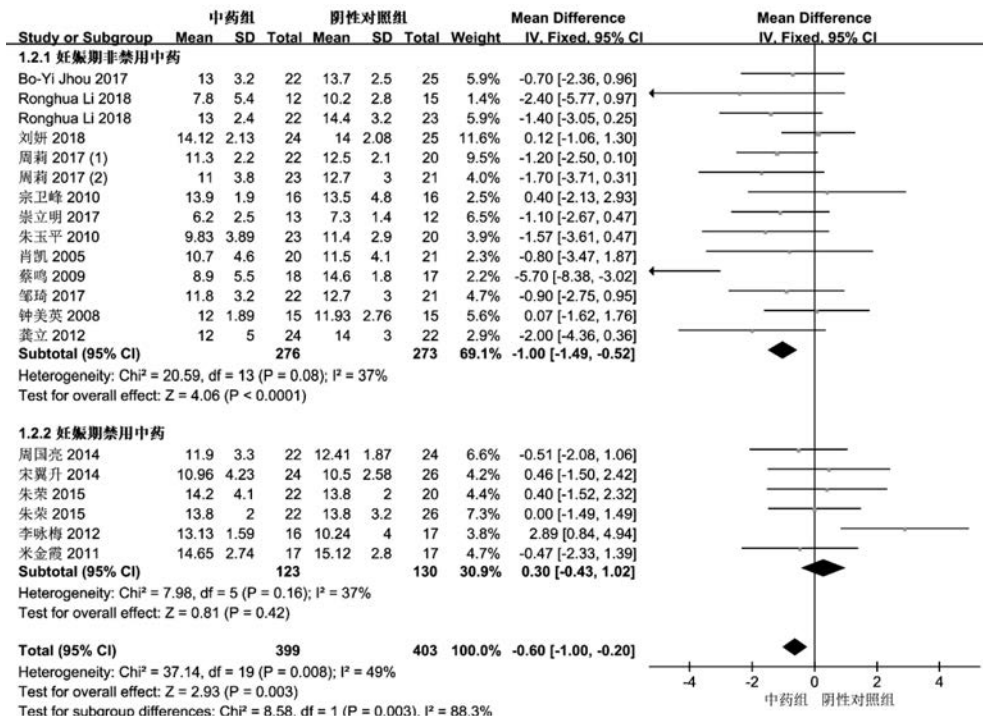


图3 两组动物活胎数 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis: Comparison of live births between the two groups

或妊娠早期给予孕鼠朱砂,可升高孕鼠的体内汞蓄积量,可增加流产率和吸收胎率,在妊娠中晚期给予孕鼠朱砂,胚胎对朱砂的敏感性降低,而对胚胎发育的影响较小^[39]。因此,妊娠期中药对胎儿的致畸风险仍需考虑母体的疾病状态、中药的特性、中药的剂量、中药的暴露时间、药物和受体的亲和力、用药时的胎龄

等因素^[40]。

本系统评价所纳入研究中,干预措施存在较大差异,其中纳入研究的干预中药包括清热药、保胎药、扶正剂、活血药、补气养血药等,其药理活性、临床应用及妊娠期用药安全性存在较大差异。干预中药的剂型包括饮片、单体、提取液及中药制剂,存在较大差异。此外,纳入

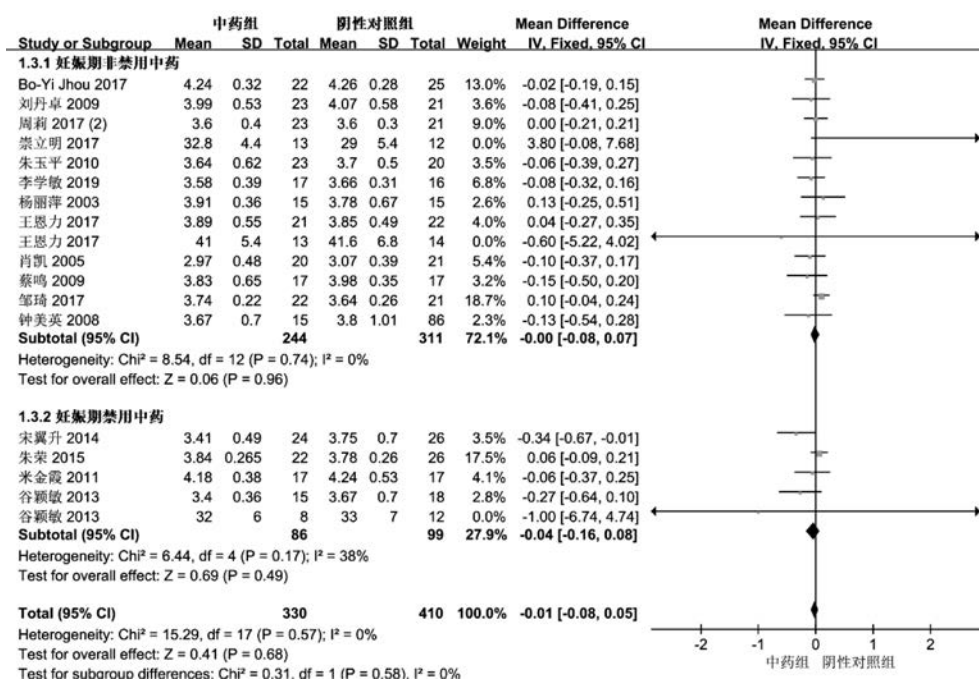


图 4 两组动物窝均胎仔体重 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis: Comparison of average fetal body weight between the two groups

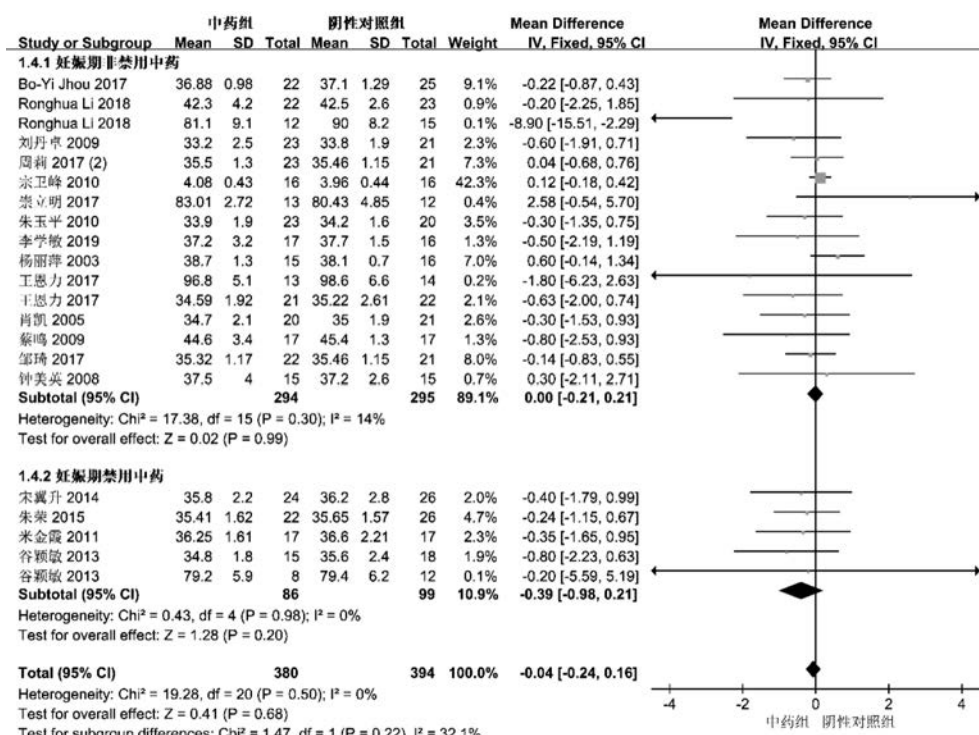


图 5 两组动物窝均胎仔体长 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis: Comparison of average fetal body length between the two groups

研究的质量较低,对于动物随机对照实验,多数研究未按国际及国内《药物生殖毒性研究技术指导原则》标准进行,各研究结果间的报告亦存在较大差异。

本研究由于检索词范围较广,部分中药可能检索不全。纳入研究均为已发表在核心期刊的中文和英文文献,缺乏未发表的文献和难以获取的临床前药物毒性实验的数据。纳入研究动物样本量较小,研究文献的质量

较低。由于目前对于妊娠期禁用中药的发育生殖毒性的研究不足,纳入的 30 篇文章中,仅 8 篇属妊娠期禁用中药,使最终的报告结果存在发表偏倚。各研究存在中药种类、中药剂型、动物种属、干预措施和干预时段不同,可增加各研究间的异质性。因此,限于纳入研究的质量和数量,该系统研究的结果仍需更多大样本、高质量的不同种类中药动物发育毒性实验验证。

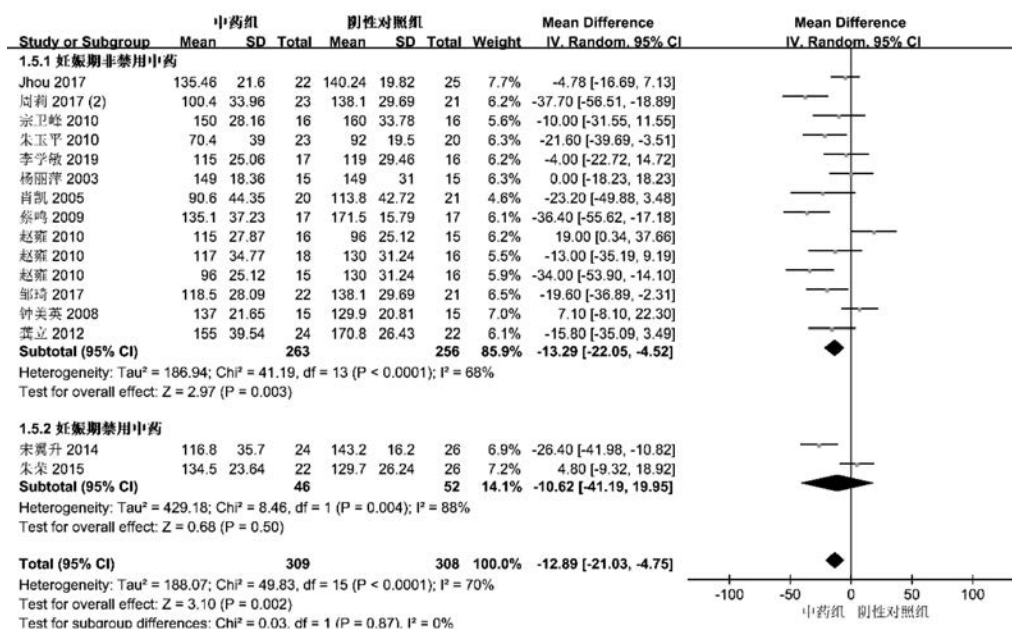


图6 两组动物妊娠期体重增加量 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis: Comparison of the weight gain during pregnancy between the two groups

表3 两组动物出生胎仔的外观畸形(对照组/中药组,例)

Tab. 3 The appearance deformities of animal fetus between the two groups(control group/TCM group, case)

文献	干预中药	外观畸形
LI 2018 ^[10]	甲磺酸银杏内酯B注射液(SD大鼠)	短尾鼠(0/1),足内翻(1/0)
	甲磺酸银杏内酯B注射液(新西兰大白兔)	肾盂扩张(0/1),短趾(1/2),短尾(0/1)
蔡鸣 2009 ^[11]	环维黄杨星D注射液	尾部畸形(0/1)
龚立 2012 ^[14]	坤泰胶囊	皮下淤血(2/1)
刘妍 2018 ^[20]	疏风解毒胶囊	小胎儿(0/2)
王恩力 2017 ^[25]	牛蒡子苷元	大鼠皮下出血(1/0)
赵雅 2011 ^[29]	千里光	各组胎仔皮下有出血点或出血斑
钟美英 2008 ^[30]	续断水煎液	背部淤血(3/4)
邹琦 2017 ^[13]	滋肾育胎丸	短尾胎仔(0/1)

表4 两组动物出生胎仔的内脏畸形(对照组/中药组,例)

Tab. 4 The visceral deformities of animal fetus between the two groups(control group/TCM group, case)

文献	干预中药	内脏畸形
JHOU 2017 ^[9]	虎乳灵芝	肾盂畸形(2/3),输尿管扩张(0/2),内脏反转(1/0)
LI 2018 ^[10]	甲磺酸银杏内酯B注射液(SD大鼠)	膈疝(0/1)
	甲磺酸银杏内酯B注射液(新西兰大白兔)	室中隔缺损(0/1)
龚立 2012 ^[14]	坤泰胶囊	胸腺残留(1/5),肾盂扩张(7/3),输尿管异常(13/13),脐动脉左行(0/3)
刘妍 2018 ^[20]	疏风解毒胶囊	肾盂扩张(13/16),肾乳头异常(13/16)
肖凯 2005 ^[26]	盐附子	中药组可见散在的胸腺颈部残留和肾盂积液
杨丽萍 2007 ^[27]	黄芩	小肾(0/2)
赵雅 2011 ^[29]	千里光	总碱中药组偶见脐疝
钟美英 2008 ^[30]	续断水煎液	心脏增大(0/1)
朱荣 2015 ^[33]	参麦注射液	肾盂扩张(23/9),无名动脉短(3/0),脐动脉位置异常(0/1)
邹琦 2017 ^[13]	滋肾育胎丸	肾皮质和髓质呈棕色(3/1)

参考文献

- [1] 张 巍,宋殿荣. 妊娠期应用中药安全性研究进展[J]. 中国医药导刊,2010,12(7):1229-1232.
- [2] 郭惠娟,刘建安,刘莉莉,等. 孕妇用药现状、需求及药学服务效果分析[J]. 中国药房,2010,21(26):2490-2492.
- [3] 游 云,黄芳华,韩 玲.《中华人民共和国药典》收录孕妇禁用和慎用中药材生殖毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(5):364-370.
- [4] 赵丽颖. 中药生殖发育及胚胎毒性试验研究进展[J]. 时珍国医国药,2015,26(3):697-698.
- [5] 闫丽伟,佟继铭,张树峰,等. 中药对胚胎发育影响的研究进展[J]. 承德医学院学报,2014,31(6):529-531.
- [6] 唐 欣,谢晓芳,饶朝龙,等. 中药发育毒性研究进展[J]. 中药与临床,2018,9(4):51-55.
- [7] BARROW PC. Recent updates ICH S5(R3) Guideline: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals[J]. Reproductive Toxicology,2019,88:12.
- [8] 陈匡阳,马 彬,王亚楠,等. SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具简介[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(10):1281-1285.
- [9] JHOU BY, LIU HH, YEH SH, et al. Oral reproductive and developmental toxicity of *Lignosus rhinocerotis* mycelium in rat[J]. J Ethnopharmacol,2017,208:66-71.
- [10] LI R, ZHANG T, QIN M, et al. An embryo-fetal development toxicity study with dimethylaminoethyl ginkgolide B in rats and rabbits[J]. Toxicol Res (Camb),2018,7(6):1225-1235.
- [11] 蔡 鸣,于飞龙,姚全胜. 环维黄杨星D对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的实验研究[J]. 江苏中医药,2009,41(11):73-74.
- [12] 崇立明,王忠辉,杨 阳,等. 滋肾育胎丸对兔胚胎-胎仔发育的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(1):84-90.

表5 两组动物出生胎仔的骨骼畸形(对照组/中药组,例)

Tab. 5 The skeletal deformities of animal fetus between the two groups(control group/TCM group, case)

文献	干预中药	骨骼畸形
JHOU 2017 ^[9]	虎乳灵芝	胸骨异常(72/41),肋骨异常(23/15)
LI 2018 ^[10]	甲磺酸银杏内酯B注射液(SD大鼠)	胸骨裂(3/12),肋骨缺失(1/1),掌骨缺失(5/5)
	甲磺酸银杏内酯B注射液(新西兰大白兔)	胸骨裂(5/8),肋骨异常(4/4),四肢骨异常(3/2)
蔡鸣 2009 ^[11]	环维黄杨星D注射液	枕骨骨化不全(0/1),胸骨骨化不全(0/2),肋骨骨化不全(0/2)
崇立明 2017 ^[38]	滋肾育胎丸	顶骨穿孔和双侧肋骨与胸骨连接处不对称(1/0);胸骨骨化点为6个的胎仔比例增多,骨化点4~5个的胎仔比例减少(中药组)
龚立 2012 ^[14]	坤泰胶囊	头骨骨化不全(2/3),胸骨骨化不全(23/20)
李学敏 2019 ^[18]	连翘提取物	胸骨骨化不全(7/6)
刘丹卓 2009 ^[19]	寿胎丸	胸骨畸形(1/1),肋骨畸形(0/1)
刘妍 2018 ^[20]	疏风解毒胶囊	颅骨骨化不全(94/72),颈椎骨化不全(0/1),胸骨骨化异常(98/110),腰椎骨化异常(30/39),肋骨骨化异常(12/14)
米金霞 2011 ^[22]	朱砂	中药组和对照组均出现骨骼畸形
宋翼升 2014 ^[24]	云南白药	中药组鼠/尾椎数量少于对照组
肖凯 2005 ^[26]	盐附子	中药组可出现波形肋
杨丽萍 2007 ^[27]	黄芩	第五胸骨缺失(4/1)
赵雍 2011 ^[29]	千里光	各组可见骨骼异常,多表现为胸门增大,顶骨,顶间骨,枕骨发育不全及枕骨缺失,少数胎仔的颈椎可发育不全和出现第14对肋骨
钟美英 2008 ^[30]	续断水煎液	中药组上枕骨、胸骨和椎骨发育与对照组无显著差异
周莉 2017 ^[32]	红花如意丸	中药组胸骨骨化点为6个的胎仔比例减少,骨化4~5个的胎仔比例增加,且骨化点小于3个胎仔数有增加的趋势,同时可见2个枕骨骨化异常,对照组检出1只双侧肋骨与胸骨连接不对称
朱荣 2015 ^[33]	参麦注射液	中药组第1~4胸骨骨化不全,第5~6胸骨骨化不全或未骨化,头顶部或顶间骨化不全,舌骨、胸椎或耻骨骨化不全
宗卫峰 2010 ^[35]	汉黄芩素	中药组胎鼠的头顶部、侧头骨和后头骨骨化不全,胸骨数、骶尾数、中手骨数、指骨总数、趾骨数等减少
邹琦 2017 ^[13]	滋肾育胎丸	中药组部分胎仔骨骼发育迟缓,主要表现为胸骨骨化点4~5个的胎仔数明显增加

[13] 邹琦,黄秋凌,崇立明,等. 滋肾育胎丸对SD大鼠胚胎-胎仔发育的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(3):330-336.
[14] 龚立,刘昆,张云,等. 坤泰胶囊对大鼠胚胎和胎仔的发育毒性研究[J]. 药物评价研究,2012,35(5):337-342.
[15] 谷颖敏,李咏梅,姜昕,等. 朱砂灌胃给药对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):226-231.
[16] 谷颖敏,吴韬奋,黄珍祯,等. 雄黄对大鼠和兔的胚胎/胎仔的发育毒性[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(6):1007-1013.
[17] 李咏梅,吴文斌,樊海艇,等. 雄黄灌胃给药对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性的研究[J]. 中国药理学杂志,2012,47(24):1990-1994.
[18] 李学敏,田若涛,张颖,等. 连翘叶提取物致畸和致突变作用的研究[J]. 山西医药杂志,2019,48(4):481-483.
[19] 刘丹卓,尤昭玲,赵新广. 寿胎丸对SD孕鼠胚胎-胎仔发育毒性的研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(12):2919-2920.

[20] 刘妍,温和,唐桂毅,等. 疏风解毒胶囊对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(12):5596-5600.
[21] 赵新广,尤昭玲,刘丹卓,等. 寿胎丸对大耳白孕兔生殖功能及其胚胎发育毒性的研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(12):2185-2187.
[22] 米金霞,吴文斌,谷颖敏,等. 朱砂对孕大鼠母体及胚胎-胎仔发育的毒性作用[J]. 上海中医药大学学报,2011,25(5):79-82.
[23] 周国亮,张立将,宋翼升,等. 云南白药对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(8):1886-1889.
[24] 宋翼升,张立将,周国亮,等. 云南白药对大鼠的胚胎-胎仔发育毒性的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(7):1609-1611.
[25] 王恩力,董方,刘忠,等. 牛蒡子苷元对大鼠和家兔的胚胎-胎仔发育毒性研究[J]. 药物评价研究,2017,40(3):345-350.
[26] 肖凯,李宏霞,王亚其,等. 乌头类中药的胚胎毒性及致畸性[J]. 中国药科大学学报,2005,36(6):567-571.
[27] 杨丽萍,杨幼明,杨钧,等. 黄芩对大鼠胚胎致畸作用的观察[J]. 中国比较医学杂志,2003,13(3):30-33.
[28] 赵新广,刘丹卓,尤昭玲,等. 妇科千金胶囊对大耳白孕兔生殖功能及其胚胎发育的影响[J]. 中医药临床杂志,2011,23(7):633-635.
[29] 赵雍,梁爱华,刘婷,等. 千里光、千柏鼻炎片和总生物碱大鼠胚胎毒性研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(3):373-377.
[30] 钟美英. 续断水煎液对SD孕鼠致畸感期母体及胚胎影响的实验研究[D]. 长沙:湖南省中医药研究院,湖南中医药大学,2008.
[31] 周莉,王蓉,马爱翠,等. 藏药红花如意丸对雌鼠生育力与早期胚胎发育的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(1):70-76.
[32] 周莉,崇立明,何强,等. 藏药红花如意丸对大鼠胚胎-胎仔发育的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(1):77-83.
[33] 朱荣. 参麦注射液非临床安全性再评价[D]. 成都:四川农业大学,2015.
[34] 朱玉平,张天宝,万旭英,等. 中药黄芪甲苷对SD大鼠致畸性的研究[J]. 中成药,2010,32(10):1783-1785.
[35] 宗卫峰,金卫红,孟长虹. 汉黄芩素对大鼠致畸敏感期的毒性试验[J]. 中国药师,2010,13(1):70-72.
[36] 潘淑贤,孙兰,胡小鹰. 产虚屏颗粒对大鼠围产期毒性的试验研究[J]. 长春中医药大学学报,2007,23(4):21-22.
[37] 吴瑜,王树荣,王根才,等. 生血宁的生殖毒理学试验研究Ⅲ——围产期毒性试验[J]. 广东药学院学报,2008,24(3):266-268.
[38] 崇立明,王忠辉,杨阳,等. 滋肾育胎丸对兔胚胎-胎仔发育的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(1):84-90.
[39] 梁爱华,李春英,刘婷,等. 朱砂的胚胎毒性研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2794-2798.
[40] 周晓玲,李根,高羽,等. 我院药学门诊妊娠期用药咨询分析[J]. 中国药业,2020,29(8):86-87.
(收稿日期:2020-09-04;修回日期:2021-01-26)