

补骨脂主要不良反应的研究与思考

穆国华 石 玥 申萌萌 吴丽婷 赵青竹 刘雁峰

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 本文对补骨脂的历史沿革及其主要成分做了回顾;对现代研究中补骨脂的肝、肾以及其生殖毒性进行了综述,并将其和其他中药配伍后毒性的改变进行了总结;最后由对补骨脂的认识引发对中草药及其复方用药的安全思索,以期中医药能够更加规范化、安全化的应用。

关键词 补骨脂;主要成分;肝毒性;肾毒性;生殖毒性;综述;中草药;中药复方

Overview and Thoughts on the Main Side Effects of Fructus Psoraleae

Mu Guohua, Shi Yue, Shen Mengmeng, Wu Liting, Zhao Qingzhu, Liu Yanfeng

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract In this paper, the history of Fructus Psoraleae and its main components were reviewed. The liver, kidney and reproductive toxicity of Fructus Psoraleae in modern research were reviewed and the changes of toxicity after compatibility with other Chinese medicines were summarized. Finally, the understanding of Fructus Psoraleae raised the thoughts on safety of Chinese herbal medicine and its compound medication, looking forward that the Chinese medicine can be more standardized in safe application.

Key Words Fructus Psoraleae; Main components; Liver toxicity; Kidney toxicity; Reproductive toxicity; Review; Chinese herbal medicine; Chinese herbal compound

中图分类号:R284 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.058

近年来,随着国家对中医药事业的大力支持和人们对中医药的逐渐深入了解和认识,中医药在治疗疾病中所起的作用越来越受到重视,与此同时,部分中药的不良反应也被推到了风口浪尖,引起了国外医学界的强烈反响,甚至一部分医学者认为应该抵制有毒中草药在临床中的应用。补骨脂作为一味在临床中常用的药物,我们对其主要成分及其不良反应的认识也由来已久。补骨脂在临床的辨证用药中也遭到一部分医师的抵制。我们将补骨脂的历史沿革、主要成分及不良反应的研究概述如下。

1 补骨脂历史沿革、主要功用及主要成分

1.1 历史沿革 补骨脂始记于《雷公炮制论》。补骨脂是豆科植物补骨脂干燥成熟的果实,《开宝本草》中有云:“生广南诸州及波斯国”。补骨脂,乃梵语“Vakuci”的音译名。

1.2 主要功用 本草有曰:“补骨脂,有名破故纸,补骨脂言其功也。其性味辛,大温,主治五劳七伤,风虚冷,骨髓伤败,肾冷精流,及妇人血气堕胎”。其炮制法也始载于《雷公炮制论》,曰:“凡使,性本大燥毒,用酒浸一宿,漉出,却用东流水浸三日夜,却蒸从巳至申出,日干用”。补骨脂药性:苦、辛,温。归

肾、脾经。功效:补肾壮阳,固精缩尿,温脾止泻,纳气平喘^[1]。临床应用注意事项:《本草经疏》曰:“凡病阴虚火动,梦遗,尿血,小便短涩及目亦口苦舌干,大便燥结,内热作渴,火升目赤,易饥嘈杂,湿热成痿,以致骨乏无力者,皆不宜服”。《得配本草》曰:“阴虚下陷,内热烦渴,眩晕气虚,怀孕心胞热,二便结者禁用”。现代药理学研究发现,补骨脂的主要活性成分具有显著的抑制细菌生长、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、抗炎性反应,甚至可以抗丝虫活性,抗抑郁,抗真菌以及皮肤真菌活性,抗糖尿病活性等^[2]。不同的提纯法提取的补骨脂的有效成分,其功用也不尽相同^[3],在普遍采用的醇提法对补骨脂的有效成分进行提纯的研究中发现,用75%乙醇提取物和95%乙醇提取物具有明显雌激素样作用,而水提物雌激素样作用不明显。

1.3 补骨脂主要成分 人们对补骨脂成分的研究由来已久。补骨脂的成分包括黄酮类、苯并呋喃类、香豆素类、单萜类、部分微量元素以及其他有机化合物。呋喃香豆素类、二氢黄酮类、异黄酮类补骨脂酚等是补骨脂的主要成分。其他有机化合物包括:豆甾醇、 β -谷甾醇-D-葡萄糖苷、三十烷、葡萄糖、棉子

基金项目:国家自然科学基金项目(81273789,81473721);2014年北京中医药大学薪火传承项目

作者简介:穆国华(1989.03—),男,2015级在读硕士,研究方向:女性不孕症的中医药防治,E-mail:mgh16love@163.com

通信作者:刘雁峰(1963.02—),女,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药对妇科疾病的诊治,E-mail:liuyaf8888@sina.com

糖等。其中补骨脂还包含大量人体所需要的微量元素如 Zn、Mg、Fe、Ca 等^[4]。

2 补骨脂肾毒性的研究概述

其不良反应可追溯至《雷公炮灸论》一书,书中曾这样记载:“此药辛温,大燥,毒性峻猛,需用酒浸泡一夜后再用潺潺流水浸泡三日,随后置于干出晾晒,晾晒的时间尾巳时至申时,待药物干燥后便可使用”。现代研究也证实,长期服用含有补骨脂的药物,有可能引起肾脏的毒性。

2.1 补骨脂酚对肾脏作用的研究 张玉顺等^[5]从补骨脂中提取出补骨脂酚,并对该药物的毒性进行了分析试验,结果证实该成分有明确的肾毒性。实验动物选用昆明种小鼠,分 4 个剂量组灌胃给药,给药一周之后,所有剂量组(包括最低剂量组,每千克体重 0.125 mL)的小鼠肾脏均出现轻度的病理改变,且停药 28 d 后小鼠的肾脏病变并未出现好转。也有研究指出肾小球毛细血管中的间质细胞核及内皮细胞的增大与补骨脂生品以及补骨脂炮制品有关,其中毒性最弱的是酒制品。另外,补骨脂酚对早孕小鼠的肾脏亦可造成损伤^[6]。单味补骨脂对肾脏的毒性已非常明确,此外在临床中对怀孕女性的中药应用中也该避免。

2.2 与甘草配伍及炮制后对肾脏不良反应研究 补骨脂在与甘草配伍后,并没能够有效的减少其对肾脏的损害^[7]。研究表明,N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)是一种酸性水解酶,其中尿 NAG 的活性会因肾脏近曲小管的受损而明显增高,与其他酶比较,尿 NAG 会提前出现变化。研究人员将小鼠分为 2 组,一组灌服补骨脂-甘草配伍,另一组灌服补骨脂,实验发现 NAG 明显提高,大鼠肾小管因补骨脂剂量的提高产生一定的毒性,对 2 组实验结果进行比较分析发现,补骨脂-甘草配伍组小鼠增加的 NAG 更多,但差异无统计学意义。经分析发现,可能与大鼠体内产生的毒代动力学的变化有关,对补骨脂酚能够有更好的吸收,同时对补骨脂酚的代谢有抑制作用,因此大鼠体内的补骨脂酚量增大。研究还发现,补骨脂酚的代谢与大鼠的性别也有关系。补骨脂重复连续给药 28 d 可引起大鼠肝、肾功能损伤,停药后可恢复至正常水平。补骨脂-甘草配伍并未增强或减弱补骨脂酚所引起的肝、肾毒性^[8]。

另外,食用盐腌制过后可以使补骨脂的肾脏毒性作用变强^[9],怀疑可能与食用盐和其某些相关活性物质发生作用,或者渗透性增高后,增加了胃肠道对补骨脂某些成分的吸收功能,补骨脂味辛、苦,性

温,归肾、脾经,而盐又入肾,可能改变了小鼠肾脏的功能,使其代谢出现紊乱等原因有关。

3 补骨脂肝毒性的研究概述

3.1 补骨脂素对肾脏的影响研究 补骨脂具有很好的抗肿瘤作用^[10-13],尤其是其有效活性成分补骨脂素,研究证实,补骨脂素具有很好的抗肿瘤作用,补骨脂素能够上调乳腺癌干细胞拓扑异构酶基因和蛋白的表达,增加药物的作用靶点,逆转乳腺癌干细胞对阿霉素的耐药^[14]。但与此同时,补骨脂素对肝脏的功能也会产生一定的影响,且对雌性大鼠的肝脏损伤更加明显^[15]。根据有关报道,1978—2005 年,中国大陆地区有 11 例白癜风患者在接受含补骨脂的白蚀丸后,出现不同程度的肝脏病理性损伤。Bjellerup 等^[16]对补骨脂素对生化水平的影响进行了研究,数据表明用补骨脂素加紫外线照射法治疗 3 次后可以影响肝脏功能,提高丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)水平,其中肝细胞受损与损伤类型密切相关,损伤的发生不可预见。这种不良反应目前还仅限于试验中,在临床上还没有详细的统计。研究证实,补骨脂中的有效活性成分香豆素可以通过影响肝微粒体,从而影响肝细胞的正常功能,引起机体内转氨酶的升高^[17]。

3.2 补骨脂水提物对肝脏的影响 补骨脂水提物可以影响胆汁酸的代谢和转运。连续给予大鼠补骨脂水提物,可以使大鼠肝脏造成病理性损伤^[18]。

实验表明,大剂量,多次使用补骨脂水提物可以影响小鼠体重,造成小鼠体重下降。小鼠肝脏中的 NTCP 和 BSEP 蛋白水平会在补骨脂水提物的作用下明显下降,从而导致肝细胞吸收和排泄胆汁酸的能力下降,由此可见,肝细胞排出胆汁酸的能力降低是胆汁酸转运体受补骨脂水提物影响的主要原因,由于胆汁酸排出功能紊乱可能会导致肝细胞中胆汁酸的浓度提升^[19]。肝细胞中的胆汁酸浓度过高会引起细胞损伤,因此肝损伤可在补骨脂水提物的作用下形成^[20]。此外,给予正常大鼠补骨脂水提物也可以引起大鼠肝脏的脂肪变性,从而对肝细胞造成损害^[21]。补骨脂水提物亦可以导致大鼠肝损害,补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素有肝毒性^[22]。

3.3 不同剂量对肝脏毒性作用的影响 补骨脂的毒性作用与剂量及具有一定相关性,试验中补骨脂剂量越大,肝损伤程度越明显^[23-25]。在研究补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚对小鼠肝脏损害的实验中,补骨脂素可使小鼠肝脏出现散在局灶性坏死,而

异补骨脂素仅出现部分肝脏细胞变性,补骨脂酚对小鼠肝脏的影响较前2组较轻^[26]。此实验证实,在补骨脂的单个提取物中,补骨脂酚的毒性作用相对较低,补骨脂素与异补骨脂素有可能是补骨脂导致肝脏损伤的主要活性成分。

补骨脂中的香豆素类是促进骨骼发育的主要活性成分^[27],补骨脂水煎液(WD)和醇提物(EE)有显著促进骨骼发育的效果,但其毒性也非常大,提示补骨脂起效或致毒的关键成分有可能是其脂溶性特征性成分^[28]。

3.4 补骨脂对肝脏线粒体的影响 实验研究发现,补骨脂对小鼠肝细胞形态及线粒体膜电位也有影响。选用昆明种小鼠,实验结果表明对小鼠连续28 d补骨脂灌胃后,小鼠肝细胞出现肿胀和坏死的症状,且血清中的IL-6、AST、ALT、TNF- α 的活性变高;随着给药剂量的增加肝细胞线粒体膜的明显降低^[29]。因此小鼠肝脏出现的损伤与连续服用补骨脂密切相关。

3.5 补骨脂对肝脏损害的相关报道 据相关病例报道显示,2005年发生过一起因泡茶饮用补骨脂导致急性肝损害的案例,经临床分析发现患者的胆汁浓度与ALP明显上升^[30],对补骨脂的作用成分分析发现,多种成分具有雌激素一样的效用^[31-32],而肝脏损害与雌激素过量也有关系^[33-34],因此在补骨脂的作用下对肝脏中代谢酶水平具有显著影响^[35]。补骨脂注射液可以出现起皮疹、水泡等过敏反应,这些症状怀疑和补骨脂中具有扩血管作用的活性成分黄酮有关^[36]。

4 补骨脂生殖毒性分析

通过对小鼠进行补骨脂素服用试验中,用治疗剂量的补骨脂素给雌性小鼠长期服用后,小鼠出现卵巢功能低下、排卵数变少、雌激素水平下降、子宫质量下降的症状^[37]。此外,在补骨脂提取物的作用下,大鼠的雄性激素分泌被抑制,导致大鼠睾丸和附睾出现质量下降的症状^[38]。

5 不同炮制法、配伍及新旧品毒性的比较

实验研究证实,补骨脂经盐炙法炮制后(LD₅₀)有所下降,说明其毒性有所下降。根据不同补骨脂制品对肾小球毛线血管丛产生的毒性作用研究发现,酒制的补骨脂毒性作用最弱,且对肾曲管上皮的毒性作用也是所有制品中最弱的,但作用差异不大。另外,补骨脂对雄性小鼠生殖器的影响:生品>清炒品>雷公法品>盐蒸品,其中生品和清炒品组的小鼠睾丸重量显著降低^[39]。在对生品、老品、新品的

半数致死量(LD₅₀)比较的实验中提示,在3种试品中,新品的毒性最小,老品次之,生品的毒性最大^[40]。不同炮制后的补骨脂不良反应随着补骨脂素与异补骨脂素含量的增多而增大,补骨脂的毒性与其含量呈正相关。补骨脂有效活性单体种类繁多,确定其毒性物质基础还需要做很多的工作。

经过炮制后的补骨脂或者与其他中药配伍后再一定程度上可以降低其对肝脏的损害。应用不同炮制法炮制后的补骨脂,其疗效均有不同程度的增加,在临床治疗中,选择不同方法炮制过补骨脂可能增强其对不同疾病的治疗效果^[41-42]。补骨脂盐炙后可缓解药物对肾阳虚大鼠肝肾功能的不不良反应;同时缓解生品的燥性,盐炙对药物燥性有缓解作用^[43-44]。

补骨脂配伍不同性味的中药可以达到减毒或者增效的目的,而配伍不当也可能会增强补骨脂的毒性作用。从中药性味的角度配伍,可以在补骨脂的配伍用药方面寻找一定的规律,如减毒配伍包括寒-温并用、辛-酸相制。增效配伍有温-热通用、辛-温配合、甘-温合用等。目前补骨脂相关不良反应的研究仅限于对其主要活性成分的单体部分,忽略了补骨脂不同成分之间是否存在相互的影响,具有一定的片面性^[45]。补骨脂在人体内的吸收及转换和其安全性和有效性密切相关,也是药理作用研究的基础,在以后的研究中,可以结合其在机体内的药代动力学进行研究,可能会有更多的不同的发现。

6 对补骨脂的认识和思索

随着中医药的不断发展和科学技术的不断进步,人们对中药的机理机制研究也日渐地深入和完善。补骨脂作为一味临床的常用药物,其临床的治疗范围和治疗功效均日渐突出,尤其在治疗不孕不育、女性雌激素水平下降以及抗肿瘤等方面的相关疾病中,补骨脂有着不可替代的重要位置。但是,随着人们对其认识的深入,补骨脂的一些弊端,即目前基于实验研究方面的补骨脂的毒性,也时刻困扰着医师和患者,至于补骨脂在其治疗疾病的同时,到底会不会给人体带来不可逆转的伤害,到底是其功大于过,还是过大于功,有待于进一步的研究和探讨。

补骨脂单味药的不良反应研究到目前为止已经非常明了。不过,中医药临床辨证用药中很少有用单味的补骨脂来治疗疾病,很多时候都是用补骨脂复方来治疗临床上的一些疾病。中药中有许多有毒的药物,但是在其合理的用药范围内是安全的,相关规定补骨脂的临床用量范围是6~9 g不会出现不良反应。中药毒性在中医中分为广义和狭义2种解

释,广义毒性是指药物具备的特性和功能,狭义上指的是药物的不良反应。

中医临床用组方讲究的是君、臣、佐、使相辅相成。其中佐药中又有佐制药,即消除或减轻君、臣的毒性或制约其峻烈之性的药物。所以,许多药物的毒性在复方中药中得到了抑制甚至消除。目前没有足够的实验或临床研究表明复方补骨脂的毒性是否依然影响其临床中的使用。另外,中药之间亦有有相须、相使、相杀、相畏等,两味中药之间的相互毒性可以得到消除或抑制,实验研究表明,补骨脂和甘草配伍,并没有增强或减弱其不良反应,但是和其他药物的配伍呢?有没有可以增强或者降低甚至消除补骨脂的毒性的中药呢?

根据中医理论,中药毒性是在临床辨证用药的过程中,通过其临床的治疗功效研究发现和认知的。中药的功效、不良反应以及证候 3 者之间密切相关,不可单独地割裂开来。对其毒性的研究应置于适应证、证候之中,综合、科学地评判整体治疗效果,而不能独立地认为其有毒性就不加以应用而“就毒性论毒性”,因噎废食,当然,也不可以无视单味中药本身的毒性而盲目的使用。

目前我们对中药的研究还比较倾向于对单味中药的成分及药理作用的机制研究,而对中药复方的研究尚且缺乏,因此对多味中药配伍的开发及研究,科学地阐明更多中药之间的相互影响,对中医药事业的进步发展、对人类的健康及幸福都是必不可少的。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:174.
- [2] 林桂涛,李荣伟,耿子凯,等. 补骨脂水及乙醇提取物雌激素样作用的比较[J]. 中成药,2016,38(12):2688-2691.
- [3] 陈莹,吴玥,宋金春. 补骨脂化学成分及生物活性研究进展[J]. 实用药物与临床,2016,19(9):1184-1188.
- [4] 颜冬梅,高秀梅. 补骨脂化学成分研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(9):96-99.
- [5] 张玉顺,刘玉琦,吴子伦,等. 补骨脂酚对小鼠肾脏毒害作用的研究[J]. 中药通报,1981,6(3):30-32.
- [6] 赵庆华,孙蓉. 基于功效和物质基础的补骨脂毒性研究进展[J]. 中国药物警戒,2014,11(8):482-484.
- [7] 赵子婧,巩政,史少泽,等. 补骨脂及其与甘草配伍单次给药大鼠的毒代动力学及肝肾毒性初探[J]. 中国中药杂志,2015,40(11):2221-2226.
- [8] 赵子婧,巩政,史少泽,等. 补骨脂及其与甘草配伍单次给药大鼠的毒代动力学及肝肾毒性初探[J]. 中国中药杂志,2015,40(11):2221-2226.
- [9] 蔡涛涛,黄娜娜,王亮,等. 补骨脂不同炮制方式对正常小鼠急性毒性实验比较研究[J]. 中国药物警戒,2017,14(12):730-736.
- [10] 张彬,张小东,赵佳. 补骨脂抗肿瘤作用的研究现状[J]. 中外医疗,2017,36(7):193-195.
- [11] 祝天慧,李裕鑫,游松. 铂类抗肿瘤药物的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2016,33(6):512-518.
- [12] 孙阳,周钱梅,苏武兵. 中药配伍对癌症治疗的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(10):1476-1480.
- [13] 狄文,宋柯琦. 化疗对年轻恶性肿瘤患者卵巢功能的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(9):908-910.
- [14] 许乘风,王晓红,花义同,等. 补骨脂素对乳腺癌干细胞拓扑异构酶 II α 表达的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2017,38(5):744-748.
- [15] Wang J, Jiang Z, Ji J, et al. Evaluation of hepatotoxicity and cholestasis in rats treated with EtOH extract of Fructus Psoraleae[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(1):73-81.
- [16] Bjellerup M, Bruze M, Hansson A, et al. Liver injury following administration of 8-methoxypsoralen during PUVA therapy[J]. Acta Derm Venereol, 1979, 59(4):371-2.
- [17] Wang XX, Lv X, Li SY, et al. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in Fructus Psoraleae (Bu-gu-zhi)[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 289(1):70-8.
- [18] 田文杨,兰姗,张力,等. 补骨脂的安全性评价与风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4059-4066.
- [19] 毕亚男,李震,卢国彦,等. 补骨脂水提物对小鼠的肝毒性及胆汁酸转运的影响[J]. 药物评价研究,2015,38(3):267-270.
- [20] Palmeira CM, Rolo AP. Mitochondrially-mediated toxicity of bile acids[J]. Toxicology, 2004, 203(1-3):1-15.
- [21] Wang X, Lou YJ, Wang MX, et al. Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice[J]. Toxicol Lett, 2012, 209(1):67-77.
- [22] 周昆,代志,柳占彪,等. 补骨脂水提物引起的大鼠肝损害[J]. 天津中医药大学学报,2013,32(4):221-224.
- [23] Gao Q, Xu Z, Zhao G, et al. Simultaneous quantification of 5 main components of Psoralea corylifolia L. in rats' plasma by utilizing ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1011:128-35.
- [24] 尤力都孜·买买提,艾西木江·热甫卡提,阿布都吉力力·阿布都艾尼,等. 补骨脂水提取物小鼠灌胃急性毒性及亚急性毒性试验研究[J]. 中国药理学通报,2017,33(1):147-148.
- [25] 阿卜杜米吉提·阿卜力孜,阿布都吉力力·阿布都艾尼,艾西木江·热甫卡提,等. 补骨脂乙醇提取物小鼠灌胃急性及亚急性毒性试验研究[J]. 中国医药导报,2016,13(31):20-24.
- [26] 周昆,王安红,柴丽娟,等. 补骨脂酚对 HepG2 的细胞毒性及 BSEP、NTCP、FXR、CYP7A1 的影响[J]. 毒理学杂志,2015,29(3):193-196.
- [27] Zhang X, Zhao W, Wang Y, et al. The Chemical Constituents and Bioactivities of Psoralea corylifolia Linn.: A Review[J]. Am J Chin

- Med, 2016, 44(1): 35-60.
- [28] 陈颖, 王荣, 宋捷, 等. 补骨脂水煎液和醇提物对斑马鱼骨骼发育的影响及其毒性作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 661-669.
- [29] 张秀娟, 曹慧琪, 邢志华, 等. 补骨脂对小鼠肝细胞形态、肝功能及线粒体膜电位的影响[J]. 中成药, 2014, 36(1): 160-162.
- [30] Nam SW, Baek JT, Lee DS, et al. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* (Boh-Gol-Zhee) [J]. Clin Toxicol (Phila), 2005, 43(6): 589-591.
- [31] Xin D, Wang H, Yang J, et al. Phytoestrogens from *Psoralea corylifolia* reveal estrogen receptor-subtype selectivity [J]. Phytomedicine, 2010, 17(2): 126-131.
- [32] 寿清耀, 杨荣平, 王宾豪, 等. 补骨脂雌激素样作用的有效成分研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 425-427.
- [33] 田小芸, 孙敬方, 潘震寰, 等. 雌激素和胆酸对大鼠肝胆功能影响的实验研究[J]. 江苏医药, 2001, 27(6): 420-422.
- [34] Hart J. Hepatotoxicity of the synthetic oestrogen hexoestrol in the female rat [J]. Arch Toxicol, 1986, 59(4): 216-220.
- [35] 宓穗卿, 黄天来, 欧卫平, 等. 补骨脂和补骨脂内酯对 NADPH-细胞色素 C 还原酶及血清肌酐的影响[J]. 中药新药与临床药理, 1998, 9(3): 19-22, 62.
- [36] Quayson E, Berman AJ, Regina AC, et al. Hepatotoxicity Associated with the Use of *Psoralea corylifolia* Used to Treat Vitiligo [J]. Clin Toxicol, 2015, 53(7): 741-741.
- [37] Diawara MM, Chavez KJ, Hoyer PB, et al. A novel group of ovarian toxicants; the psoralens [J]. J Biochem Mol Toxicol, 1999, 13(3-4): 195-203.
- [38] Takizawa T, Mitsumori K, Takagi H, et al. Sequential analysis of testicular lesions and serum hormone levels in rats treated with a *Psoralea corylifolia* extract [J]. Food Chem Toxicol, 2004, 42(1): 1-7.
- [39] 姚祥珍, 沈鸿, 富杭育, 等. 补骨脂主要炮制品的毒性比较 [J]. 中药材, 1997, 20(4): 182-184.
- [40] 姚祥珍, 吴子伦, 回连强. 补骨脂生品、老品及新品的药效和毒性比较 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(6): 21-23, 63.
- [41] 李颖君, 黄吟月. 补骨脂致药物性肝损伤一例 [J]. 上海医药, 2016, 37(24): 41-42.
- [42] 田文杨, 兰姗, 张力, 等. 补骨脂的安全性评价与风险控制措施探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4059-4066.
- [43] 梁灿璨, 吴诗华, 魏羽, 等. 补骨脂盐炙前后对肾阳虚大鼠肝肾功能及水通道蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4713-4718.
- [44] 夏亚楠, 余凌英, 王德键, 等. 补骨脂不同炮制品对肾阳虚、脾虚大鼠的影响研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(9): 5-7.
- [45] 郭文鹤, 李晓宇, 黄娜娜, 等. 基于中药性味理论的补骨脂配伍规律研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12): 737-741.

(2017-04-24 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

《世界中医药》杂志第三届编委会暨中医药 国际化发展论坛通知

《世界中医药》杂志在前两届编委专家的共同努力下, 期刊的学术水平有了很大提升, 综合影响力和品牌形象不断提升, 作为科技核心期刊, 2017 年核心影响因子分别为 0.697 (万方) 和 1.113 (知网), 在同类期刊中上升至第 4 名, 该刊 2016-2017 年连续两年进入知网期刊评价系统 Q1 区, 全文收录在《中国期刊全文数据库》《中文科技期刊数据库》《中国核心期刊数据库》《中文科技期刊综合评价数据库》等一系列检索系统。

现第二届编委会已届满, 根据编委会章程规定和杂志社前期准备工作, 杂志社将于 7 月 14 日

至 7 月 15 日在山东临沂召开第三届编委会, 届时将对第二届编委会的工作进行总结, 表彰和奖励在第二届编委会任职期间对杂志社做出贡献的编委专家, 并公布第三届编委会成员名单。会议同时讨论审议多项重要议题, 并且邀请张伯礼等知名院士、国医大师和中医药界学术带头人及专家做学术报告, 议程丰富精彩, 敬请各位编委务必准时参会。杂志社对编委专家们多年来的支持表示衷心感谢!

相约山东临沂, 《世界中医药》杂志欢迎业界各位同仁的鼎力支持和积极参与!