

中药心脏毒性及其减毒措施研究进展^{*}

李春锋¹ 平静² 姚鹏宇^{3,4**} 杨晓妮⁵ 程广清⁵

(1. 淄博市中心医院, 山东 淄博 255000; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 3. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所山东工程技术研究室, 山东 济南 250102; 4. 济南国科医工科技发展有限公司, 山东 济南 250102; 5. 山东第一医科大学第一附属医院, 山东 济南 250014)

摘要: 中药心脏毒性是药源性心血管疾病的重要因素, 直接影响了中药的临床使用。相对于肝毒性、肾毒性的高关注度, 中药心脏毒性未引起足够重视。通过综述近 10 年来关于附子等 12 味中药心脏毒性相关研究, 梳理分析中药心脏毒性成分及其作用机制特点, 对中药减毒措施进行整理与发掘, 以期中药临床安全有效地应用提供借鉴。

关键词: 中药; 心脏毒性; 毒性成分; 药理机制; 减毒措施

中图分类号: R282.77 **文献标识码:** A

文章编号: 1672-0571(2023)02-0013-07

DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2023.02.003

药物心脏毒性是临床常见的药物毒副作用, 是指药物对心脏的正常生理功能产生影响或损害的药效反应^[1]。美国癌症研究所将心脏毒性定义为“影响心脏的毒性”^[2-3]。心脏毒性已经成为制约药物临床应用的一大桎梏, 如蒽环类药物、HER2/ErbB2 抑制剂、免疫检查点抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂等抗肿瘤药物心脏毒性问题已引起广泛关注^[4]。中药毒性认识伴随中药应用伊始便存在, 中药之毒有三重含义: 一是古代药毒不分, 所谓“药者, 毒也”; 二是中药的偏性, 指药物作用强烈、峻猛; 三是中药毒副作用, 与现代医学毒副作用相当^[5]。关于中药心脏副作用及不良反应的认识, 早在《本草纲目》即有“伤心气”“损心气”“损心胞”等的记载。但传统中药的毒性认识是在应用观察和临床实践基础上积累的经验理论, 具有经验性、抽象性等特点, 与现代的毒理学认识存在一定差距。成分的复杂性和药物相互作用的不可预测性是中药毒性研究的难点^[6]。相较于中药肝毒性、肾毒性的高关注度和密集研究, 中药的心脏毒性未引起学界足够重视, 中药心脏安全性研

究的滞后性成为了限制中药发展的短板。因此, 关注中药心脏毒性, 明确心脏毒性物质基础, 以附子等 12 味中药心脏毒性相关研究为切入点, 探究其相关作用机制, 发掘减毒措施, 对于中药安全使用具有重要意义。

1 附子、川乌、草乌

乌头类中药药用历史悠久, 临床应用广泛, 毛茛科乌头属植物在我国约有 167 种, 常用乌头属植物药材有 40 余种。2020 年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 收录的乌头类药材有川乌、制川乌、附子、草乌、制草乌、草乌叶 5 种。乌头类中药也是临床报道较多心脏不良反应的一类具有心脏毒性的中药, 其中的代表就是附子、川乌和草乌。毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的干燥母根为川乌, 子根即附子, 草乌为毛茛科植物北乌头 *Aconitum kusnezoffii* Reichb. 的干燥块根。乌头类中药毒理学认识历史久远, 早在《神农本草经》中就对乌头类中药毒性有所记载, “乌头”一节载: “其汁煎之、名射周, 杀禽兽。”附子、川乌和草乌等乌头类中药偏性大, 功效显著,

^{*} 基金项目: 山东省自然科学基金联合基金项目(ZR2021LZY028); 山东省名老中医药专家传承工作室建设计划项目(2018-5)

^{**} 通讯作者: 姚鹏宇, 住院医师。E-mail: yaopy@sibet.ac.cn

虽有强心救逆之功,然而其治疗剂量与中毒剂量接近,故稍有不慎,救病之药反成害人之毒,临床使用中,不良反应和中毒事件频频发生,限制了这类中药的应用。

1.1 毒性成分及作用机制 《外科证治全书·中附子毒》有言:“凡服附子中毒,头肿、面裂、血流,或见内热诸证。”因热致毒,川乌、草乌、附子的心脏毒性可归属于热毒范畴。附子、川乌、草乌等乌头类中药毒副作用多是由其生物碱成分中毒引起,其主要毒性成分为二萜类生物碱,据报道心血管与中枢神经系统是其毒性作用的主要靶器官。附子、川乌、草乌等乌头类中药的心脏毒性表现为毒-量和毒-时正相关性,早期以心率加速等亢奋性表现为主,随着时间延长、剂量增加呈现心率缓慢,甚至死亡。乌头类药物所含主要二萜类生物碱成分乌头碱、新乌头碱和次乌头碱等药理活性显著,是其关键药效物质基础,也是主要毒性成分^[7]。离子通道改变和心肌细胞损伤是附子、川乌和草乌等中药心脏毒性的关键机制。乌头碱干预 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道,损伤心肌细胞膜,抑制心肌细胞自发性搏动,导致心律失常^[8-9]。发现乌头碱通过线粒体途径可诱导 H9C2 心肌细胞凋亡^[10]。新乌头碱、次乌头碱对心脏毒性也是通过激活心肌细胞的 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道,从而引起心律失常^[11-12]。上述三种生物碱毒性依次为新乌头碱 > 乌头碱 ≥ 次乌头碱,次乌头碱心脏毒性最弱^[13]。

1.2 减毒措施 早在古代关于乌附之药应用,古人就总结出了系统的经验,如《太平圣惠方》中就载有“防风杀附子毒”;《炮炙大法》言:“此物(附子)性太烈古方用火炮不若用童便煮透尤良。”随着对川乌、草乌和附子等乌头类中药毒性认识的深入,相关减毒措施日渐丰富,主要包括炮制、限量、煎煮和配伍等方式。研究发现乌头碱、次乌头碱等生物碱成分化学性质不稳定,遇水和加热易发生水解。浸泡、加热和漂洗等炮制方式,可促进生物碱水解,降低乌头类中药毒性,常用减毒炮制法有煨制法、加压加热法、微波法和浓缩干燥制粒法等^[14]。量毒相关,研究报道 508 例附子不良反应病例中用药剂量明确记载的 45 例中超药典用量记载的患者占 51.02%^[15]。遵循《中国药典》用量

规范,限制超剂量使用,是避免其心脏毒性的关键,但在规范用量下依然存在发生心脏毒性的可能。乌头类中药的煎煮方法有着严格的要求,“煮透”一般认为是消除附子等乌头类中药毒性的关键,煎煮时间要依据附子种类、用量而异,常规剂量煎煮 1~2 h 即可,若剂量达到 200 g 以上,应煎煮 2~3 h^[16]。

配伍制毒是传统的乌头类中药减毒方法,一直沿用至今。《证类本草·附子》载:“俗方每用附子,皆须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也。”常用的配伍减毒中药有甘草、防风、远志、黑豆、干姜、大黄、白芍、人参和童便等。上述配伍方式经过长期临床实践得到验证,此外一些新的减毒中药被发现,如湖北海棠等^[17]。基于传统配伍形式,芍药苷、苦参总碱、甘草次酸和甘草苷等^[18-20] 中药化学成分减轻乌头碱心脏毒性的作用也被阐明,为减轻乌头类中药心脏毒性提供新的参考。

2 蟾酥

蟾酥为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo garzians* Cantor 或黑眶蟾蜍 *Bufo melanostictus* Schneider 的干燥分泌物。蟾酥是临床常用的动物类中药,具有解毒、止痛和开窍醒神的显著功效,蟾酥系有毒之物,古人有“能烂人肌肉”“赤肿欲盲”等副作用的介绍。

2.1 毒性成分及作用机制 蟾酥的心脏毒性作用明显,主要临床表现为室上性早搏、室上性心动过速、室性早搏、室性心动过速、室颤和室性心动过缓等^[21]。作为一种动物类中药,蟾酥化学成分复杂,其主要含有的活性成分为 II 型强心甙类成分,即蟾毒甙烯类(又称蟾蜍二烯内酯)成分^[22]。蟾毒甙烯具有强心苷样作用,使用不规范易造成心脏毒性作用。蟾蜍甙烯类物质中蟾毒灵、华蟾酥毒基和脂蟾毒配基是 3 种结构明确的蟾毒甙烯活性单体。其中蟾酥毒基与蟾毒灵等均能显示出类似洋地黄类强心苷样毒性作用^[23]。而其作用机制可能是蟾蜍二烯内酯类物质(如蟾毒灵、脂蟾毒配基和华蟾毒精)均为 Na^+/K^+ -ATP 酶抑制剂,能够干预 SpragueDawley (SD) 大鼠心脏离子通道,而产生心肌细胞毒性^[24]。

2.2 减毒措施 限量和配伍是蟾酥减毒的关键。

清代名医王旭高云：“惟蟾酥大毒走窜之品，每日服分余，未知可否。减半则稳当矣。”指出蟾酥减量应用安全性更高。蟾酥依据病症特点存差异性的人体等效剂量范畴，炎症治疗用量较小为 $9.76 \sim 39.02 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，接近甚至低于《中国药典》推荐用量。抗肿瘤用量为 $53.7 \sim 104.7 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，接近毒性反应的人体等效剂量（ $162 \sim 585.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ）^[25]。临床应用需根据病证特点，严格规范蟾酥用量，避免导致心脏毒性。配伍减毒是降低蟾酥心脏毒性的关键，研究证实实际中药黄芪、牛黄和生脉饮等，苯妥英钠对抗蟾酥诱导心律失常的作用也十分显著^[21,26]。

3 雷公藤

雷公藤来源于为卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根或木质部，系临床常用的祛风湿类中药。然而，雷公藤的副作用也十分显著，易损伤肝、肾、心等器官，临床屡见报道，2015 年版《中国药典》将雷公藤除名。

3.1 毒性成分及作用机制 雷公藤的心脏毒性是限制雷公藤临床使用的重要方面，可出现胸闷、心悸、心动过缓、心律失常等症状表现，严重损伤心脏功能和结构，甚者危及生命^[27-28]。雷公藤甲素是雷公藤中活性最高的环氧化二萜内酯化合物，也是其心脏毒性的主要物质基础。细胞程序性死亡是雷公藤甲素的主要作用机制，雷公藤甲素能够诱导心肌细胞凋亡和自噬，导致心肌损伤^[29]。雷公藤红素是一种萜类化合物，也是其毒性成分之一，能诱导内质网应激及抑制心肌细胞 K^+ 通道，这也是其心脏毒性的潜在机制^[30-31]。

3.2 减毒措施 有效的雷公藤炮制工艺是其减毒的关键，研究发现蒸制炮制法在降低雷公藤毒性方面疗效显著^[32]。此外煎煮方法对于减少雷公藤心脏毒性至关重要，在长期临床实践中，形成了独特的煎煮经验，国医大师张志远指出雷公藤用药需单味先煎 1 h 祛毒存性，再与余药共煎^[33]。剂量与毒性正相关，雷公藤给药量越大，心肌损伤越显著^[34]。严格用量控制，可低剂量启用，逐步增量，在遵循安全用量范畴原则下，寻求最佳用量。药有个性之长，方具合群之妙，针对雷公藤减毒的常用配伍中药，包括甘草、黄芪^[35]。此外改变剂型

和给药途径，也是雷公藤减毒方法之一，结合现代制药工艺，涌现了双层片、纳米乳、微乳凝胶剂、定时释药凝胶微丸、胃漂浮缓释制剂等新剂型^[36]。

4 砒霜

砒霜是一种特殊的矿物类中药，为砒石经升华而得的精制品，主要成分是三氧化二砷（ As_2O_3 ）。砒霜具“大毒”之性，从古至今屡见论述，记载丰富，《本草经疏》言：“其气则大热，性有大毒也。”

4.1 毒性成分及作用机制 砒霜毒性效应复杂，在疾病治疗中心脏毒性是其常见的副作用^[37]。 As_2O_3 是其功效物质基础，也是其主要毒性成分，通过对 52 例经常规剂量 As_2O_3 治疗成人急性早幼粒细胞白血病患者 146 次治疗的症状观察发现，轻者如 QTc 延长，ST-T 改变，心动过速，重者可出现尖端扭转型室性心动过速，并最终死亡^[38]。关于砒霜心脏毒性机制尚未完全阐明，细胞凋亡是其中一方面，作用机制与 Caspase-3 的激活有关^[39]。此外，活性氧自由基是 As_2O_3 诱导的心脏损伤机制的一个重要作用点^[40]。

4.2 减毒措施 炮制减毒是砒霜应用历史最久的减毒工艺，《增广和剂局方药性总论·砒霜》载：“凡入药以醋煮杀毒乃用。”醋制减毒的方法一直沿用至今。砒霜过量应用易致毒，《本草衍义·砒霜》记载：“疰家或用，才过剂，则吐泻兼作。”常规治疗剂量的砒剂相对安全，但在临床中仍会出现不良反应，研究发现累积用药达 1000 mg 时是心脏副作用的发生高峰^[39]。配伍减毒是减轻砒霜心脏毒性的研究热点，白藜芦醇、广枣总黄酮、西红花酸、青蒿素和粉防己碱等^[41-45] 中药有效成分及黄芪甘草汤等^[46] 方剂与砒霜联合应用，能够减少心脏毒性，降低副作用。

5 马钱子

马钱子为马钱科马钱子属植物马钱 *Strychnos nuxvomica* L. 的干燥成熟种子。虽然马钱子药理作用广泛，但其毒性亦大，属大毒之品。

5.1 毒性成分及作用机制 马钱子毒性剧烈，成人口服马钱子生药 7 g 可致死。马钱子的生物碱成分是其毒性作用的关键，土的宁和马钱子碱二者约占生物碱的 70%。通过对人诱导干细胞分化

的心肌细胞体外评价,发现马钱子碱具有明确的
心脏毒性,可抑制心肌搏动并影响线粒体膜电位,
在一定浓度内作用具有可逆性^[47-48]。土的宁含量
虽与马钱子碱相当,但毒性为马钱子碱的 20 倍。
马钱子碱的浓度大于或等于 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 可
阻断心肌 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道等导致心肌损伤,且
心脏损伤不可逆^[49]。

5.2 减毒措施 马钱子治疗量与中毒量仅毫厘
之差,常用剂量为 0.3 ~ 0.6 g,一般不超过 0.9 g。
马钱子有多种炮制方法,如砂炒法、油炸法、爆压
法及微波法等均能提高马钱子的安全性。马钱子
与甘草、白术、生地黄、白芍、赤芍、生姜等同用可
以降低毒性^[50-51]。此外一些现代制备工艺被用于
马钱子减毒,土的宁的抗炎镇痛效果偏弱而毒性
偏强,总生物碱优化法,去除马钱子中的土的宁,
有利于其减毒增效^[52]。

6 香加皮

香加皮为萝藦科植物杠柳 *Periploca sepium*
Bge. 的干燥根皮。香加皮为《中国药典》规定的有
毒之品,长期、超剂量及不规范使用皆可引起副作
用,甚者可致死。

6.1 毒性成分及作用机制 心脏毒性是香加皮
副作用的主要方面,毒性反应主要为强心苷中毒,
治疗剂量下可出现心动过缓,剂量过大出现心室
颤动、房室传导阻滞等^[53]。香加皮毒效关系密切,
杠柳毒苷是香加皮的强心物质基础,而且是香加
皮的主要毒性成分,采用离体组织(豚鼠乳突肌和
兔浦肯野纤维)实验发现,其能够影响心肌细胞的
电生理活动并有诱导心律失常的风险,香加皮心
脏毒性作用机制与杠柳毒苷抑制心肌细胞膜 Na^+ -
 K^+ -ATP 酶有关^[54-56]。

6.2 减毒措施 香加皮存在常规剂量中毒情况,
严于用量采取试探性用量是避免其心脏毒性的关
键。国医大师张伯礼教授临证注重用药效毒关系
的平衡,初次多始于 4 g,剂量以衰其大半病邪而不
伤正为度,若机体状态整体稳定时可逐渐增至
6 g^[57]。配伍减毒是降低香加皮心脏毒性的另一有
效方法,研究证实三七、人参与其有效部位三七总
皂苷、人参皂苷配伍均可降低杠柳毒苷毒副作用,
减少香加皮心脏毒性发生可能性^[58-59]。

7 吴茱萸

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa*
(Juss.) Benth.、石虎 *Euodia rutaecarpa* (Juss.)
Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸
Euodia rutaecarpa (Juss.) Benth. var. *bodinieri*
(Dode) Huang 的干燥近成熟果实。《中国药典》记
载吴茱萸具小毒,由于使用不当造成不良反应时
有发生。中药潜在毒性研究是中药新药研发面临
的一大难题,既往吴茱萸碱潜在的毒性作用,多集
中于肝毒性与肾毒性等,但近年来其心脏毒性逐
渐被发现。

7.1 毒性成分及作用机制 生物碱类成分是吴
茱萸的主要活性成分,其含量与吴茱萸的疗效呈
正相关^[60]。吴茱萸碱是从中药吴茱萸中提取的生
物碱有效成分,研究发现吴茱萸碱处理后的心肌
细胞乳酸脱氢酶释放,超氧化物歧化酶活性降低。
此外动物实验发现吴茱萸碱处理后斑马鱼心率和
血液循环出现显著变化,心包出现畸形,同时诱发
心脏功能衰竭^[61]。采用原代培养 SD 乳鼠心肌细
胞研究发现,吴茱萸碱的心脏毒性,可能与氧化应
激有关^[62]。但关于吴茱萸心脏毒性的研究尚需深
入,关于潜在毒性成分应进一步明确筛查。

7.2 减毒措施 控制药量、炮制陈放、辨证配伍
是降低吴茱萸毒性的主要形式,研究证实甘草制
和盐制可有效降低吴茱萸肝毒性^[63],但目前尚无
降低吴茱萸心脏毒性的炮制相关研究。遵循“陈
久者良”的用药原则,似乎可降低吴茱萸心脏毒
性,长期放置吴茱萸样品中柠檬苦素、吴茱萸碱、
新绿原酸、绿原酸、金丝桃苷的平均含量均低于短
期放置^[64]。甘草、生姜等配伍,可减少吴茱萸毒
性作用,研究证实吴茱萸配伍生姜后,随着生姜用
量的增大而吴茱萸碱含量逐渐减小^[65]。

8 其他

乳香为橄榄科植物乳香树 *Bosivellia carterii*
Birdw. 及同属植物 *Bosivellia bhaiv-dajiana* Birdw. 树
皮渗出的树脂。临床上对于乳香副作用多因生用
气味辛烈,对胃的刺激较强,易引起呕吐,需加以
关注^[66]。心脏毒性是近年来乳香临床使用的研究
热点,研究发现乳香对斑马鱼胚胎发育具有一定
毒性作用,心脏为可能的毒性靶器官/组织,其心

脏毒性与诱导心肌细胞凋亡有关。11-羰基- β -乙酰乳香酸是乳香的有效成分之一,动物实验发现其可引起斑马鱼胚胎心包水肿、心率降低、心包面积增加、血流速度减少^[67-68]。目前尚无关于乳香心脏毒性的临床报道。

藤黄为藤黄科植物藤黄 *Garcinia hanburyi* Hook. F. 分泌的树脂。《本经逢原·藤黄》记载:“藤黄性毒……毒能损骨,伤肾。”可知古人对藤黄肾毒性有着深入的认识,但心脏毒性未有文献提及。研究发现藤黄酸是藤黄主要有效成分,其能促使 H9C2 心肌细胞凋亡,诱发心脏毒性^[69]。但现代制备工艺如纳米胶束、纳米粒、脂质体等,为降低藤黄酸毒性提供了可能^[70]。

京大戟为大戟科植物大戟 *Euphorbia peginensis* Rupr. 的干燥根,为有毒中药,其毒性主要表现为肝毒性、肾毒性及肠细胞毒性^[71]。研究发现京大戟对斑马鱼胚胎亦具有心脏毒性,但醋制后其毒性降低^[72]。

9 讨论

随着中药的广泛应用,中药用药安全性逐渐受到了各界的重视。近年来中药不良反应的相关报道逐渐增多,中药毒性相关研究备受关注。但关于中药毒性多集中于肝脏、肾脏研究领域,缺乏对于中药心脏毒性的研究。中药心脏毒性重视度不够,作用机制复杂,毒性成分模糊,减毒措施有限等成为阻碍中药临床安全应用的桎梏,系统概括中药心脏毒性成分及作用机制对中药安全应用具有重要意义。随着中药毒理学研究的发展,一些中药潜在心脏毒性被发现,如吴茱萸、乳香等,为这些药物的安全使用提供了参考。而已明确具有心脏毒性的中药其物质基础与机制不断明晰,也为其减毒措施提供了助力。目前针对中药心脏毒性减毒措施主要集中在现代工艺与传统方法相结合的模式,包括炮制、控量、煎服、配伍、剂型、成分优化等。未来除了毒性成分及机制探索外,对于传统中医配伍方法进一步发掘,寻找减毒配伍形式与开发成分优化及新剂型新工艺是中药减毒研究的两大主流方向。深入研究中药心脏毒性机制,构建系统的中药心脏毒性诊断、分析和减毒体系,对指导临床用药和新药研发具有重要意义。

参考文献

[1] 张鲁,崔海燕,朱明宇. 药物的心脏毒性及其评价方法的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36 (11): 2441-2447.

[2] Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs; the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2010, 102(1): 14-25.

[3] Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2015, 309(9): H1453-H1467.

[4] Markman TM, Markman M. Cardio-oncology: management of cardiovascular toxicity [J]. F1000Research, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-F1000 Faculty 120.

[5] 柏兆方,王伽伯,肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2557-2564.

[6] 彭朋,元唯安. 中药药源性肝毒性的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1783-1792.

[7] 王守宝,龔宁波,段昌令,等. 乌头类中药毒的历史认识与现代研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 149-151.

[8] 姜波,常晶晶,张春蕾,等. 附子心脏毒性及配伍减毒增效机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1346-1353.

[9] 张舒涵,李晋奇. 乌头碱心脏毒性作用机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1366-1370.

[10] 高香亭. 乌头碱通过线粒体途径诱导心肌细胞凋亡的相关机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.

[11] 余丞浩,于友华,孙明杰,等. 乌头碱、新乌头碱及次乌头碱对心肌细胞钙释放的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(6): 517-523.

[12] Hsu SS, Lin YS, Liang WZ. Mechanism of action of a diterpene alkaloid hypanonitine on cytotoxicity and inhibitory effect of BAPTA-AM in HCN-2 neuronal cells[J]. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 2021, 48(5): 801-810.

[13] Ye Q, Liu HM, Fang CX, et al. Cardiotoxicity evaluation and comparison of diterpene alkaloids on zebrafish[J]. Drug and Chemical Toxicology, 2021, 44(3): 294-301.

[14] 强小娟,朱智慧,姜黎,等. 附子减毒方式与药效浅析[J]. 中医药导报, 2018, 24(1): 34-36.

[15] 杨雪,夏东胜,田春华,等. 508 例附子不良反应文献分

- 析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 615-621.
- [16] 王乐义. 附子临床应用安全性观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(10): 84-85.
- [17] 刘兰庆. 海棠茶对乌头中毒的解救作用研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2020.
- [18] 张舒涵. 芍药苷减轻乌头碱心脏毒性的机制研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2018.
- [19] 林玥, 丁涛, 陈革, 等. 苦参总碱对乌头碱诱发心肌细胞凋亡的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 32-37.
- [20] 万嘉洋, 付楠, 曹雪滨, 等. 次乌头碱和甘草苷及甘草次酸配伍对急性心力衰竭大鼠的动态保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 746-750.
- [21] 陆文娟. 蟾酥的心脏毒性评价和减毒药物筛选[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [22] 马骁驰, 张宝琛, 邓卅, 等. 中药蟾酥中蟾蜍甾烯类成分研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(18): 3519-3522.
- [23] 应金琴, 杨明, 张普照, 等. 蟾酥的炮制历史沿革、化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3529-3539.
- [24] 李旻, 黄黎华, 邵姝鸣, 等. 华蟾素注射液心脏毒性评价[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(13): 1485-1494.
- [25] 马宏跃, 段金廛, 周婧, 等. 基于人体等效剂量的蟾酥量-效关系探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 655-658.
- [26] 周婧, 何溶溶, 蒋洁君, 等. 中药配伍减毒研究思路与方法: 以蟾酥、牛黄为例[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 330-333.
- [27] 高丽, 白贇, 柴智, 等. 雷公藤毒性反应研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(4): 107-110.
- [28] 王茜, 黄光照, 郑娜, 等. 雷公藤甲素急性中毒对大鼠心肌的损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(6): 460-465.
- [29] 刘斌, 樊丹平, 舒海洋, 等. 雷公藤甲素毒性作用及减毒研究的整合探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 181-190.
- [30] 陈中. 雷公藤红素致心脏毒性的分子机制研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2012.
- [31] Zhao W, Xiao LP, Pan LY, et al. Cardiac toxicity of Tripterygium wilfordii Hook F. may correlate with its inhibition to hERG channel [J]. Heliyon, 2019, 5(10): e02527.
- [32] 陈绮娴. 不同炮制方法对雷公藤毒性成分含量的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(29): 103-104.
- [33] 李崧, 刘桂荣. 国医大师张志远运用麻黄经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2056-2058.
- [34] 白静, 姜妍, 孙效, 等. 雷公藤提取物对大鼠心脏急性损伤的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 89-93.
- [35] 李波, 金伶佳, 吴美兰. 雷公藤临床应用、毒性及减毒增效研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3539-3541.
- [36] 李云鹃, 罗花, 黄丽贞, 等. 雷公藤的毒性机理及减毒方法研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2612-2614.
- [37] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. Nature Reviews Cardiology, 2020, 17(8): 474-502.
- [38] 杨琪玫, 李娟, 罗绍凯, 等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病心脏副作用临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(2): 134-137.
- [39] 牛一民, 樱井微郎, 孙晖, 等. 三氧化二砷的代谢途径及毒理机制综述[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011, 13(2): 367-373.
- [40] 王林姪, 郑胡镛. 活性氧自由基参与三氧化二砷心脏毒性的机制研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(5): 329-333.
- [41] 吴梦婷, 张文君, 张国锋, 等. 白藜芦醇保护三氧化二砷的心脏毒性研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1840-1844.
- [42] 杨秀华, 智慧, 艾丹, 等. 广枣总黄酮对三氧化二砷诱导心肌细胞损伤的作用[J]. 中国医药导报, 2021, 18(20): 25-29.
- [43] 赵志峰, 王红芳, 张建平, 等. 西红花酸对三氧化二砷诱导大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(1): 58-63.
- [44] 杨森. 青蒿素增强三氧化二砷的抗肿瘤作用并降低其心脏毒性的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2015.
- [45] 陈悠然. 粉防己碱增强三氧化二砷的抗肿瘤作用并降低其心脏毒性的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2014.
- [46] 徐兰, 苏敬, 刘小凤, 等. 黄芪甘草汤调控 SIRT1/FOXO1 通路抑制三氧化二砷诱导心肌细胞凋亡的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 752.
- [47] 张颖丽, 苏丹, 石茜茜, 等. 人诱导干细胞分化的心肌细胞体外评价马钱子碱心脏毒性[C]//第三届(2017年)中国安全药理学学术年会暨第六届安全药理学国

- 际学术研讨会论文集,2017:103-104.
- [48] 王一妃,龚莹,秦玲玲,等. 藏药植物药内源性生物碱类毒性成分的代谢转化及减毒特征研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2017,31(8):849-858.
- [49] 于瑞,李彬,王永霞,等. 中药心脏毒性及临床评价方法的思考[J]. 中草药,2019,50(18):4485-4489.
- [50] 陆燕华,高宁阳. 马钱子药理作用及减毒增效方法研究进展[J]. 上海中医药杂志,2019,53(5):93-97.
- [51] 谢阳,伍淳操,杨宗发,等. 马钱子药理和毒性机制的研究进展[J]. 华西药学杂志,2022,37(1):102-107.
- [52] 王冬月,陈军,董洁,等. 马钱子减毒总生物碱的制备及毒性[J]. 中成药,2015,37(1):168-173.
- [53] 杨雪,李梦雨,颜昌钰,等. 香加皮的化学成分与药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(12):2772-2783.
- [54] 毛鑫羽,黄宇虹,王保和.“有故无殒”理论对香加皮应用的启发[J]. 环球中医药,2021,14(2):261-263.
- [55] 毕波,周昆,胡利民. 香加皮及其主要毒性成分的研究进展[J]. 毒理学杂志,2010,24(1):73-75.
- [56] 李旻,顾晓峰,汪溪洁,等. 杠柳毒苷体外致心律失常风险评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(10):1437-1441.
- [57] 高宁,王凯,熊可,等. 张伯礼教授应用“治水和剂”香加皮经验撷英[J]. 天津中医药,2022,39(4):429-432.
- [58] 李丽,贾琪,姚广哲,等. 三七总皂苷对杠柳毒苷代谢产物杠柳次苷药代动力学的影响[J]. 天津中医药,2019,36(6):608-611.
- [59] 刘虹,刘芳,朱晓月,等. 香加皮产生毒副反应的原因及安全用药对策[J]. 中成药,2011,33(1):134-136.
- [60] 刘丽,张笑敏,许浚,等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药,2020,51(10):2689-2702.
- [61] 杨春启,连闻雨,王宇光,等. 吴茱萸碱药理与毒理研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(20):5218-5225.
- [62] 邓银华,陈丽,彭敏,等. 吴茱萸碱对心脏毒性的体内和体外实验研究[J]. 中国药师,2021,24(4):653-657.
- [63] 刘舒凌,张晟瑞,韦慧,等. 炮制降低吴茱萸肝毒性作用的初步研究[J]. 中药材,2018,41(3):570-575.
- [64] 温英丽,李捷,范天慈,等. 基于指纹图谱及含量测定的吴茱萸“陈久者良”实验研究[J]. 中药材,2021,44(4):842-847.
- [65] 张智华,韩晗,吴晓丰,等. 吴茱萸常用药对及其配伍增效减毒[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(3):51-54.
- [66] 王淑杰,陈生平. 炮制乳香、没药的新方法[J]. 现代中医药,2005,25(5):76.
- [67] 史永平,张友刚,孔浩天,等. 中药乳香对斑马鱼胚胎发育毒性研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(9):4606-4609.
- [68] 韩利文,史永平,羊兴爱,等. 中药乳香“孕妇慎服”的实验毒理学研究及发育毒性效应标志物的发现[C]//中国毒理学会第九次全国毒理学大会论文集,2019:49.
- [69] 祝婕,王萌,朱彦. 藤黄酸的心脏毒性及其基于细胞表型的多指标量化表征[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2017,31(1):73-79.
- [70] 赵广超,庄婕. 藤黄酸的制剂研究进展[J]. 中国药师,2020,23(7):1404-1408.
- [71] 王宝丽,邹迪新,程钱,等. 京大戟化学成分及药理作用研究概述[J]. 环球中医药,2016,9(7):896-900.
- [72] 曹雨诞,张楷承,姚芳,等. 京大戟醋制前后对斑马鱼胚胎心脏的毒性[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(24):73-77.

(修回日期:2022-11-21 编辑:宋蓓)