

基于“回阳救逆”功效附子对小鼠心电图影响的 “效一毒”关联评价

王 懿^{1,2} 孙 蓉¹

(1 山东省中医药研究院, 济南, 250014; 2 山东中医药大学, 济南, 250355)

摘要 目的: 基于“回阳救逆”功效研究附子对小鼠心电图的影响, 探讨附子药效和毒性的关联性。方法: 灌胃给予小鼠不同剂量的附子各组分后, 观察小鼠的心电图变化, 检测血清中 AST、LDH、cTn-I 的含量以及心体比值变化。结果: 附子各组分引起心电图 QRS 间期延长和 S-T 段抬高, 血清 AST、LDH、cTn-I 的含量依剂量呈现不同程度的升高, 以醇提组分的升高幅度显著, 从药效剂量的 9 g 开始呈现出一定毒副作用。结论: 附子药效剂量会引起小鼠心电图室早的改变和心肌损伤, 缺血的血清心肌酶含量升高, 必须重视附子药效剂量下毒副作用的监测工作, 研究在“回阳救逆”功效下的药效作用发挥和毒性作用表达的关联性, 使药效作用发挥达到最优话, 毒副作用产生降到最低值, 使附子的临床应用更具安全性和有效性。

关键词 回阳救逆; 附子; 心电图; 效一毒; 关联评价

Efficacy-Toxicity Relevancy of Fuzi regarding its Effect of Restoring Yang and Saving from Collapse

Wang Yi^{1,2}, Sun Rong¹

(1 Shandong Research Academy of TCM, Jinan 250014, China; 2 Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract Objective: To evaluate the impact of Fuzi on ECG result of mice to explore the relevancy between efficacy and toxicity of Fuzi regarding its effect of restoring yang and saving from collapse. **Methods:** Different doses of Fuzi were given to mice by gavage, then observed the changes of ECG, measured AST, LDH, cTn-I and the change of heart body ratio. **Results:** Various Fuzi extract can lengthen interphase of QRS, elevate the segment of S-T, and increase AST, LDH and cTn-I according to the doses. alcohol extracts raised most significantly, and presented side effects at dose of 9 g. **Conclusion:** Fuzi's efficacy dose will cause ECG changes and myocardial injury, so monitoring toxicity below the efficacy doses should be paid attention to. To research the relevancy between efficacy and toxicity regarding the “Restoring yang and saving from collapse” effect can minimize toxicity and give full play to efficacy, so that Fuzi has better safety and efficacy.

Key Words Restoring yang and saving from collapse; Fuzi; Electrocardiogram; Efficacy-toxicity; Relevance evaluation

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.02.007

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 子根的加工品, 是温里药中常用药物之一, 早在《神农本草经》中就有记载, 称其为“百药之长”^[1]。附子为“通行十二经纯阳之要药”, 又为“回阳救逆第一品药”^[2], 故在我国传统医学中被广泛应用。历代医家将其做为亡阳虚脱证的首选药物, 更有扶阳派医家兴起了中医独具特色的“火神派”, 广泛推广附子“回阳救逆”之功。在现代临床应用中, 附子主要用于救治急性心肌梗死所致的休克状态, 具有强心、抗心律失常、抗心肌缺血等药理作用。与此同时, 应用附子后的临床不良反应报道也与日俱增, 主要表现在对心脏和神经的损害, 且发病急, 病情重, 对心脏的直接损害作用显著, 引起心律失常, 更有严重者发展为室颤危及生命。附子既能强心, 增强心功能; 又能对心肌细胞造成

损害, 引起一系列的心律失常, 归其原因是附子中的主要成分乌头碱, 其既是发挥药效的物质基础也是产生毒性的主要成分。中药的毒性具有一些固有特点, 有毒中药的毒性应当放在功效中进行综合的评价和科学的认知, 不能孤立地“就毒性论毒性”。因此, 在临床使用附子时应如何保证其疗效, 又科学评判其毒性, 建立一个“功效一毒性”相关联的评价体系就显得尤为重要。所以, 本次研究将基于附子“回阳救逆”功效, 以心电图变化和心脏毒性指标为依据, 探讨附子“效一毒”关联性, 进而合理阐释中医理论中“药以治病, 因毒为能”的合理性与科学性。

1 材料

1.1 药材 附子药材购自北京同仁堂(亳州)饮片有限责任公司(批号: 201232732-S), 经山东省中医药研

基金项目: 国家 973 计划中医基础理论专项课题(编号: 2009CB322802)

作者简介: 王懿, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药理与毒理

通信作者: 孙蓉, 女, 研究员, 博导, 博士, 研究方向: 中药药理与毒理, 电话: (0531) 82949843, E-mail: sunrong107@163.com

究院林惠彬研究员鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品,按 2010 年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)附子项下检查,符合各项规定。

1.2 动物 KM 小鼠,雌雄各半,体重 18~22 g,适龄、健康,共 190 只,购自山东大学实验动物中心,动物合格证号:scxk(鲁)2009001。

1.3 仪器与试剂 AL104 电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司),UV2100 型紫外分光光度计(上海尤尼柯公司),HH-S 恒温水浴锅(江苏金坛市医疗仪器厂),GL-20G-II 型高速离心机(上海安亭仪器厂),BL-420s 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);AST 试剂盒(批号:20120819),LDH 试剂盒(批号:20120321),cTN-I 试剂盒(批号:20120711)均购自南京建成生物工程研究所。

2 方法

2.1 样品及制备方法 附子水提组分:称取附子药材 1000 g,加 10 倍量水浸泡,加热回流提取 2 次,每次 1.5 h,16 层纱布过滤,取药液浓缩至实验所需浓度。批号:20120628。

附子醇提组分:称取附子药材 1000 g 分别用 4 倍量 85% 乙醇加热回流提取 4 次,每次 2h,过滤、合并滤液,减压回收乙醇,浓缩至实验所需浓度。批号:20120627。

附子全组分:称取附子药材 100 g,粉碎,过 80 目筛。临用时加水配制成所需浓度。批号:20120628。

2.2 实验动物分组 取 KM 小鼠 160 只,雌雄各半,按体重随机分为 16 组,即正常对照组、附子水提组分 5 个剂量组、附子醇提组分 5 个剂量组、附子全组分 5 个剂量组,每组 10 只。

2.3 实验剂量设计 根据 2010 版《中国药典》记载的附子用量为 3~15 g,以 3 g 为剂量区间,每个组分分别设置 5 个剂量组。水提组分按生药量计算为 1.95、1.56、1.17、0.78、0.39 g·kg⁻¹(分别相当于 15、12、9、6、3 g 附子生药材),标记为 FS-1 组,FS-2 组,FS-3 组,FS-4 组,FS-5 组;醇提组分按生药量计算为 1.95、1.56、1.17、0.78、0.39 g·kg⁻¹(分别相当于 15、12、9、6、3 g 附子生药材),标记为 FC-1 组,FC-2 组,FC-3 组,FC-4 组,FC-5 组;全组分按生药量计算为 1.95、1.56、1.17、0.78、0.39 g·kg⁻¹(分别相当于 15、12、9、6、3 g 附子生药材),标记为 FQ-1 组,FQ-2 组,FQ-3 组,FQ-4 组,FQ-5 组;均按 25 mL·kg⁻¹ 鼠重体积灌胃,正常对照组灌服等体积蒸馏水。

2.4 实验方法 取 KM 小鼠,按 5 mL·kg⁻¹ 的体积腹

腔注射 10% 水合氯醛麻醉,采用 BL-420s 生物机能实验系统对小鼠进行心电测量,描述正常 ECG 后,按 25 mL·kg⁻¹ 灌胃给予不同剂量附子,分别于药后 5、10、30、60、90、120 min 观测心电图,记录 P 波时间、QRS 间期、PR 间期、QT 间期变化及 ST 段的偏移值。待小鼠清醒后,继续按 25 mL·kg⁻¹ 灌胃给予不同剂量附子 2d,于末次药后 60 min,眼眶静脉丛取血,3000r/min 离心 10 min,取血清,测定血清中 AST、LDH、cTN-I 含量。处死动物,取脏器,计算脏器比值。

2.5 统计学方法 数据用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.5 统计软件对各组参数进行单因素方差分析,进行组间比较, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

3 结果

3.1 附子对小鼠心电图的影响

3.1.1 对 P 波时间的影响 给药前,各个剂量组 P 波时间均在正常值范围内。给药后,水提组分和全组分各个剂量组在不同时间点均未出现明显的延长,与给药前比较没有统计学意义;醇提组分的 1.95 g·kg⁻¹ 组在 120 min 内 P 波时间先延长后缩短,1.56 g·kg⁻¹ 组持续增高,分别与给药前比较有不同的统计学意义,其余剂量组较给药前自身也有一定变化,但没有统计学意义。P 波是心房除极波,其延长说明其除极缓慢,预示着心房出现问题,其缩短提示可能 QRS 波的提前掩盖了部分 P 波;因此,附子的醇提组分在高剂量时会心房的的活动产生一定影响。结果见图 1。

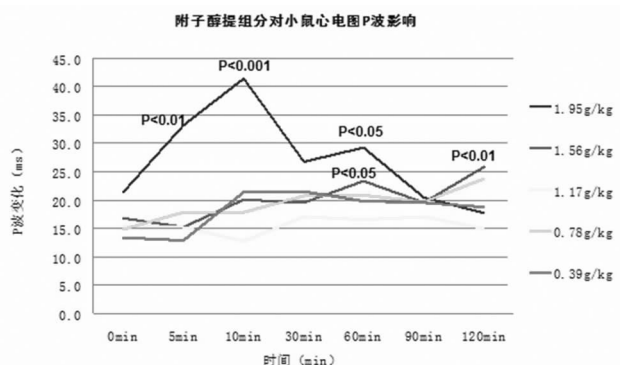


图 1 附子醇提组分对小鼠心电图 P 波的影响

3.1.2 对 QRS 间期的影响 给药前,各个剂量组 QRS 间期均在正常值范围内。给药后,水提组分和全组分各个剂量组在不同时间点变化不明显,没有出现明显的延长改变。但醇提组分的 1.95、1.56 和 1.17 g·kg⁻¹ 组在 120 min 内出现了 QRS 间期延长的改变,与给药前自身间期比较有统计学意义。在临床上,QRS 波群代表了心室的除极全过程,出现宽大畸形的改变时提示室早的发生,在心电图上表现为间期的延长。从实验结果看,附子醇提组分在药效剂量 9 g 及

以上的等效剂量下,小鼠心电图出现室早现象。结果见图 2。

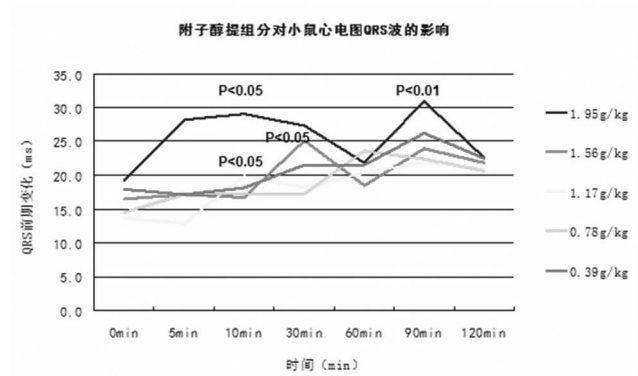


图 2 附子醇提组分对小鼠心电图 QRS 间期的影响

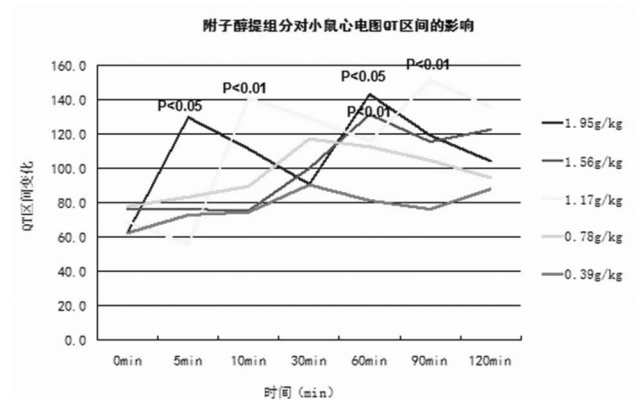


图 3 附子醇提组分对小鼠心电图 QT 间期的影响

3.1.3 对 PR 间期的影响 给药前,各个剂量组 PR 间期均在正常值范围内。给药后,水提组分和全组分各个剂量组在不同时间点变化不明显,120 min 内没有出现明显延长。醇提组分的附子各个组分 PR 间期起伏变化,其中醇提组分的变化幅度最为显著,但三个组

分的变化在 120 min 内与给药前自身比较均没有统计学意义。PR 间期是心房除极开始至心室开始除极的一段时间间隔,其时间延长可见于房室传导阻滞,但从结果看,各个剂量下的变化没有明显的统计学意义,提示在该药效剂量下未出现房室传导阻滞的毒副作用。

3.1.4 对 QT 间期的影响 给药前,各个剂量组 QT 间期均在正常值范围内。给药后,水提组分和全组分各个剂量组 QT 间期没有显著延长;醇提组分 1.17 g · kg⁻¹ 组的延长程度最大,持续到药后 120 min,其次 1.95、1.56 g · kg⁻¹ 组在不同时间点也出现延长趋势,分别与给药前自身比较有不同的统计学意义。QT 间期作为临床上判断恶性心律失常是否发生的关键指标,反应了心室整个活动,因此醇提组分 9 ~ 12 g 药效剂量范围内可能有心律失常的毒副作用出现。结果见图 3。

3.1.5 对 S-T 段的影响 给药前,各个剂量组 S-T 段均在正常值范围内。给药后,较给药前自身比较,水提组分和全组分的 S-T 段抬高不明显,醇提组分 9 ~ 15 g 剂量出现了 S-T 段的抬高,其中 1.95 g · kg⁻¹ 组从药后 5 min 开始有统计学意义 (P < 0.05),持续到药后 120 min;1.56 g · kg⁻¹ 组药后 10 min 出现统计学意义 (P < 0.05),120 min 时基本回到给药前水平;1.17 g · kg⁻¹ 组在药后 30 ~ 60 min 内也有一定统计学意义。心电图 S-T 段改变是反映心肌缺血性损伤程度较可靠的指标,其升高或者降低的幅度直接反应了心肌缺血的严重程度,在剂量为 1.17 g · kg⁻¹ 时发现了 S-T 段的抬高,说明该剂量下附子醇提组分开始引起小鼠心肌缺血。数据见表 1。

表 1 附子醇提组分对正常小鼠心电图 S-T 段的影响 (mv, $\bar{x} \pm s$, n = 10)

组别	给药前	给药后					
		5 min	10 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1.95 g · kg ⁻¹	0.087 ± 0.030	0.172 ± 0.027 *	0.195 ± 0.032 *	0.299 ± 0.056 **	0.324 ± 0.033 ***	0.216 ± 0.061 **	0.164 ± 0.044 *
1.56 g · kg ⁻¹	0.092 ± 0.031	0.112 ± 0.043	0.213 ± 0.034 *	0.222 ± 0.057 **	0.245 ± 0.051 **	0.148 ± 0.043 *	0.100 ± 0.031
1.17 g · kg ⁻¹	0.108 ± 0.024	0.113 ± 0.027	0.176 ± 0.033	0.243 ± 0.041 **	0.207 ± 0.021 *	0.182 ± 0.027	0.113 ± 0.019
0.78 g · kg ⁻¹	0.088 ± 0.027	0.098 ± 0.045	0.105 ± 0.022	0.122 ± 0.034	0.108 ± 0.031	0.109 ± 0.023	0.093 ± 0.031
0.39 g · kg ⁻¹	0.091 ± 0.022	0.103 ± 0.031	0.097 ± 0.027	0.105 ± 0.031	0.115 ± 0.044	0.103 ± 0.051	0.089 ± 0.063

注:与自身给药前比较,* P < 0.05,** P < 0.01,*** P < 0.001。

3.2 附子不同组分对正常小鼠心脏毒性生化指标影响

3.2.1 水提组分对正常小鼠心脏毒性生化指标 水对照组 AST、LDH、cTn-I 指标水平均在正常范围内。给药后,各剂量组小鼠血清 AST、LDH、cTn-I 值均有不同程度的升高,与水对照组比较,最高剂量组的 AST 和 LDH 含量升高具有统计学意义 (P < 0.05),提示在高剂量下附子水提组分会损伤心肌细胞,使胞浆中的

酶溢出到细胞外,引起相应酶含量的升高。数据见表 2。

3.2.2 醇提组分对正常小鼠心脏毒性生化指标 水对照组 AST、LDH、cTn-I 指标水平均在正常范围内。给药后,各剂量组小鼠血清 AST、LDH、cTn-I 值均有不同程度的升高,且从 FC-4 组 (相当于人日用量 9 g) 开始,三个指标的升高显著,与水对照组比较按剂量均具有统计学意义 (P < 0.001、P < 0.01、P < 0.05),

呈现剂量依赖性升高,cTn-I指标的升高提示了此时的心肌细胞出现不可逆的损伤,发生心肌梗死的可能性增大。数据见表3。

表2 附子水提组分对正常小鼠心脏毒性生化指标($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
剂量	AST 活性(U/L)	LDH 浓度(U/L)	cTn-I 浓度(pg/mL)
水对照组	45.40 ± 12.05	442.94 ± 89.74	349.31 ± 115.83
FS-1 组	61.24 ± 11.57 *	534.78 ± 90.51 *	432.69 ± 100.11
FS-2 组	58.75 ± 13.63	523.24 ± 97.02	421.27 ± 106.45
FS-3 组	50.43 ± 12.41	502.53 ± 101.23	413.94 ± 118.83
FS-4 组	48.62 ± 10.01	483.24 ± 99.56	401.27 ± 116.45
FS-5 组	48.13 ± 12.92	470.90 ± 119.36	399.02 ± 105.25

注:与水对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

表3 附子醇提组分对正常小鼠心脏毒性生化指标($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
剂量	AST 活性(U/L)	LDH 浓度(U/L)	cTn-I 浓度(pg/mL)
水对照组	45.40 ± 12.05	442.94 ± 89.74	349.31 ± 115.83
FC-1 组	71.32 ± 16.24 ***	525.00 ± 76.76 ***	758.35 ± 127.34 ***
FC-2 组	61.02 ± 23.46 **	518.04 ± 136.76 **	656.00 ± 165.01 ***
FC-3 组	54.96 ± 10.06 *	475.54 ± 88.51 *	632.91 ± 95.49 **
FC-4 组	44.17 ± 8.01	462.24 ± 60.88	550.94 ± 151.87 *
FC-5 组	47.99 ± 11.80	452.32 ± 130.80	538.97 ± 160.11 *

注:与水对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

3.2.3 全组分对正常小鼠心脏毒性生化指标 水对照组 AST、LDH、cTn-I 指标水平均在正常范围内。给药后,各剂量组小鼠血清 AST、LDH、cTn-I 值均有不同程度的升高,与水对照组比较,FQ-1 组和 FQ-2 组血清 AST、LDH 含量升高显著,均有统计学意义($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$),说明该剂量下附子会引起细胞膜通透性增加,使胞浆中的酶透出到血液中引起血清中酶含量的升高。数据见表4。

表4 附子全组分对正常小鼠心脏毒性生化指标($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
剂量	AST 活性(U/L)	LDH 浓度(U/L)	cTn-I 浓度(pg/mL)
水对照组	45.40 ± 12.05	442.94 ± 89.74	349.31 ± 115.83
FQ-1 组	52.33 ± 7.24 **	488.23 ± 77.60 **	572.42 ± 70.21 *
FQ-2 组	49.28 ± 9.41 *	475.24 ± 61.03 *	564.32 ± 66.72
FQ-3 组	48.04 ± 9.33	457.30 ± 77.97	532.81 ± 75.45
FQ-4 组	48.06 ± 5.50	452.99 ± 66.39	398.82 ± 82.68
FQ-5 组	47.91 ± 9.19	447.21 ± 64.72	344.10 ± 71.96

注:与水对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3.3 附子不同组分对正常小鼠心体比值的影响 水对照组的心体比值在正常值范围内,给药后,水提组分的心体比值虽有升高,但与水对照组比较没有统计学意义;醇提组分的心体比值升高明显,与水对照组比较,从1.17 g·kg⁻¹(相当于人用量9 g)开始向高剂量呈现剂量依赖性;全组分仅1.95 g·kg⁻¹下出现显著升高,与水对照组比较有统计学意义($P < 0.05$)。提

示,醇提组分对心肌细胞产生一定损害。数据见表5。

表5 附子不同组分对正常小鼠心体比值的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
剂量	水提组分	醇提组分	全组分
水对照组	0.491 ± 0.052	0.491 ± 0.052	0.491 ± 0.052
1.95 g·kg ⁻¹ 组	0.515 ± 0.039	0.558 ± 0.077 **	0.524 ± 0.076 *
1.56 g·kg ⁻¹ 组	0.501 ± 0.040	0.541 ± 0.096 *	0.518 ± 0.065
1.17 g·kg ⁻¹ 组	0.498 ± 0.043	0.512 ± 0.062 *	0.518 ± 0.089
0.78 g·kg ⁻¹ 组	0.493 ± 0.037	0.489 ± 0.047	0.516 ± 0.061
0.39 g·kg ⁻¹ 组	0.481 ± 0.057	0.488 ± 0.034	0.491 ± 0.042

注:与水对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

4 讨论

心电图(ECG)记录了心脏在每个心动周期中生物电变化,能够即时反应患者心脏功能,因此是临床中用于各种心脏疾病诊断的重要指标,尤其是对多种心律失常的判断具有十分重要的参考意义,例如心房波P波,当其间期增大,则提示心房内可能出现传导阻滞;心室波QRS波群,其延长改变提示室内传导阻滞或者室性期前收缩;T波的高耸和S-T段的改变则更进一步的提示心肌缺血和梗死的改变。这些指标的病理改变为临床治疗提供切实可靠的依据,同时在结合相应的其他检测结果可以做成最好的治疗方案,为临床患者减轻痛苦。从本次实验结果中,醇提组分对小鼠心电图的P波时间、QRS间期、PR间期、QT间期以及S-T段出现了不同程度延长改变,尤其以1.17~1.95 g·kg⁻¹剂量之间影响显著,并且以QRS间期延长和S-T段的抬高为最主要的改变,说明在药效剂量9~15 g之间,发挥“回阳救逆”功效的同时,对小鼠的心脏产生一定毒副作用,表现为室早发生时心电图QRS间期宽大畸形和心肌梗死出现早期S-T段的显著抬高。查阅相关附子毒性实验研究报道,发现附子对心脏的毒性主要表现在引起心律失常,也是以频发性的室早为最常见^[3-7]。因此,应用有毒中药附子治疗疾病的同时要关注早期心电图各波形的改变,关注药效剂量下毒副作用的表达,才能更好的监测附子不良反应的发生,找到功效和毒性的关联性,合理应用药物为临床治疗疾病服务。

心肌酶是心肌细胞内的酶类物质,具有催化心肌细胞代谢和调节心肌细胞电活动的作用。心肌酶的释放量是心肌损害的主要标志,在一定程度上反映心肌病变程度。天冬氨酸氨基转移酶(Aspartateaminotransferase,AST)主要分布在心肌上,当心肌细胞损伤时,细胞膜的完整性遭到破坏,大量的酶释放入血,使得血清中AST含量明显升高。LDH作为胞浆中的酶,也是只有在细胞受损时才可能大量溢出到胞外,LDH的增

(下接第165页)

杀人无过,大黄救人无功”则是割裂了“毒-效-证”之间的关系,忽略辨证而孤立地评价药物。附子在不同证候模型上体现的功效与毒性有一定的差异,附子毒性的研究不能离开机体病“证”去孤立地研究药物的毒性,而应该充分考虑药物和机体之间的关系,因此附子的功效与毒性应当以中医理论为指导的前提下放在证候的背景下进行合理评价和科学认知,正确理解毒性、功效和证候及三者之间的关系,合理辨证用药才能达到减毒增效的效果。

本实验只考察了附子水提物对脾肾阳虚证大鼠的功效以及心脏毒性作用,其毒性作用机制、作用特点以及附子其他组分的相关作用则尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 化学工业出版社, 2010; 315-316.
- [2] 邵峰, 李赛雷, 刘荣华, 等. 附子对脾阳虚小鼠的抗寒泻作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 176-178.

- [3] 孙锋, 叶柏川, 陈辉, 等. 肾气丸治疗脾肾阳虚型胃溃疡动物模型的实验研究[J]. 新中医, 2012, 44(8): 168-170.
- [4] 张永华, 姚念宏, 王春银, 等. 脾肾阳虚证动物模型造型初步家验观察[J]. 山东医药科学实验临床报道, 1982(2): 1-4.
- [5] Hayashi T, Stetler-stevenson WG, Fleming MV. et al. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Pathol, 1996, 149(4): 1241.
- [6] 罗慰慈. 现代呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 119.
- [7] 姜莉, 陈佰义, 侯显明. 肺纤维化大鼠细胞外基质蛋白的变[J]. 中国医科大学学报, 1998, 27(1): 26.
- [8] 谢晓芳. 附子心脏毒性作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [9] 吕生源, 陈素红, 李立文, 等. 黄芪生脉饮有效部位对心肌缺血大鼠血清 CK、LDH、AST 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(2): 208-210.

(2014-01-06 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 158 页)

加反映细胞膜损伤的同时,也是心肌缺血的早期诊断指标^[8]。从实验结果中分析得出:附子 15 g 等效量下,均对心肌细胞产生一定的毒副作用,表现在 AST 的升高,其中醇提组分的损伤最为明显,不仅表现在 AST 和 LDH 的升高,还表现 cTn-I 含量的显著性升高,并且毒性剂量从 9 g 等效量发生。说明在药效的高剂量下,应用附子有可能引起心肌缺血的毒副作用,所以临床应用有毒药物附子时要早期检测这些毒性指标的改变,尽早调整用量,使附子的药效得到最大程度的发挥为患者减轻痛苦。

有毒中药的毒性具有一些固有的特点,中药毒性及其评价与功效密切相关,其毒性可以被认知、控制和驾驭,才可以被安全、有效地在临床中正确使用^[9]。本次实验中,依据有毒中药附子的药典记载安全用药范围进行“药效-毒性”相关性研究,结果证明附子醇提组分的毒副作用显著,会引起心肌缺血和梗死的心电图和心肌酶谱的改变。因此,建立基于附子有效物质基础和毒性物质基础的“毒性-功效”的相关性研究模式,不孤立地评价毒性,而是放在功效的背景下综合评价,平衡利弊才是有毒中药科学应用的关键。本次实验对附子“回阳救逆”功效下的“毒性-功效”的关联性评价研究中,还没有结合模型去探讨,是我们下一步研究的重点

和方向;同时,在中药安全性评价中积极引进毒理学先进技术和手段,并建立符合中医药特点的中药毒性评价的新思路、新方法,也是研究中需重视的技术方法^[10]。只有这样,像附子这样的有毒中药的毒性才可以被认知、被控制和驾驭,有毒中药在临床实践中才可以更加安全、更加合理、更具疗效的应用。

参考文献

- [1] 神农本草经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [2] 杨芬明, 鲁利纯. 实用毒性中药学[M]. 北京: 科技文献出版社, 1992.
- [3] 朱林平. 附子毒性研究概况[J]. 江西中医药, 2004, 35(258): 53-55.
- [4] 陈学习, 彭成. 对附子毒性的再认识[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(6): 7-8.
- [5] 梁汝圣, 徐宗佩, 任永丽, 等. 附子毒性辩证研究[J]. 吉林中医药, 2008, 28(7): 526-527.
- [6] 张延军, 王景超. 急性乌头碱中毒 20 例[J]. 陕西中医, 2007, 25(2): 217-219.
- [7] 尚翠香, 乔丽红, 王晓红, 等. 综合措施救治附子中毒致心跳呼吸骤停 1 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1396.
- [8] 李美平, 孙国杰, 尤行宏. 头针对心肌缺血再灌注损伤大鼠的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(3): 3-5.
- [9] 孙蓉, 黄伟, 张亚囡, 等. 基于“药性-功效-毒性”相关性的柴胡历代文献挖掘研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(11): 641-643.
- [10] 王荣梅, 吕丽莉, 黄伟, 等. 柴胡总皂苷的大鼠肝毒性机制与能量代谢异常的关系研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2557-2561.

(2014-01-06 收稿 责任编辑: 洪志强)