

附子神经毒性研究进展

潘校琦 彭 成

(成都中医药大学药学院,成都,611137)

摘要 传统中药的安全性是指导其临床应用的坚实基础。附子为“百药之长”,具有多种功效,但对机体也表现出明显的神经毒性。附子以酯型生物碱为主要毒性物质基础,可作用于中枢神经系统和周围神经系统,其毒作用机制主要涉及离子通道、神经递质、信号转导和能量代谢等。为提高附子临床应用的安全性,降低神经不良反应,本文基于临床研究和动物实验,从附子毒性物质基础、神经毒作用靶器官和神经毒作用机制 3 个方面具体阐述附子神经毒性的研究现状。

关键词 附子;酯型生物碱;神经毒性

Research Progress on Neurotoxicity of Radix Aconiti Lateralis Praeparata

Pan Xiaoqi, Peng Cheng

(College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract The safety of Chinese materia medica is a solid foundation for guiding the clinical application of it. Radix Aconiti Lateralis Praeparata, the head of Chinese materia medica, has a variety of pharmacological function, but Radix Aconiti Lateralis Praeparata also showed significant neurotoxicity on humans. Ester type alkaloid is the main toxic substance of Radix Aconiti Lateralis Praeparata. The central nervous system and peripheral nervous system are the target organs of aconite neurotoxicity. The underlying mechanism of Radix Aconiti Lateralis Praeparata neurotoxicity is mainly involving in ion channel, neurotransmitter, energy metabolism, and signal transduction. In order to enhance the safety of clinical application of Radix Aconiti Lateralis Praeparata and reduce the neurotoxicity, this study was based on clinical researches and animal experiments. The neurotoxicity of Radix Aconiti Lateralis Praeparata was summarized from the three aspects of neurotoxic material base, neurotoxic target organs and the specific mechanism.

Key Words Radix Aconiti Lateralis Praeparata; Ester type alkaloid; Neurotoxicity

中图分类号:R285.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.002

川产道地药材附子取自毛茛科植物乌头的子根,辛、甘,性大热;归心、肾、脾经,中医临床应用普遍,具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛之功效^[1-2]。现代药理研究也表明附子具有强心、升压、扩管、抗炎、抗心律失常、镇痛等作用^[3]。然而,在临床应用中,由于用量过大、辨证不准、疗程过长、炮制不当、配伍失宜等,附子表现出明显的毒性^[4]。人只要口服乌头碱 0.2 mg 即可中毒,3~5 mg 可致死,国内外均由此发生过多起附子中毒事件,这极大地限制了附子的临床使用^[5-8]。炮制与配伍是中医临床应用附子减毒的重要途径^[9-11],也是附子中毒预防的关键措施^[12]。然而,这些方法在降低附子毒性成分含量的同时,也会引起药效成分的大量流失^[13]。因此,如何保证附子临床应用的安全、有效、可控是亟待解决的问题。现代毒理学研究表明,通过选择性干预药物毒性生物分子信号是药物减毒增效的关

键^[14]。

临床研究和动物实验均证实,附子的毒性主要表现在神经系统、心血管系统和消化系统^[3]。目前,对附子的心脏毒性及其作用机制进行了大量研究,表明附子可促使心肌细胞 Na^+ 通道开放,加速 Na^+ 内流,促使细胞去极化,从而导致心律失常^[15-16]。而针对附子神经毒性的研究并不多,本文就其神经毒性可能的机制进行综述。在附子发挥功效作用过程中,研究附子的神经毒性表达,明确毒性物质基础及其在体内的作用机制,对提高附子临床应用的安全性具有十分重要的意义^[17]。

1 临床表现

附子临床应用越来越普遍,但与此同时有关其中毒的报道也越来越多^[18]。乌头类药物中毒症状一般在服药后 15~20 min 即可出现,轻者口舌发麻、四肢麻木、皮肤感觉先减退后消失,并伴有头晕、

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81630101);国家发改委标准化项目(ZYBZH-C-SC-51);国家自然科学基金国家基础科学人才培养基金(J1310034);四川省中医药管理局“川产道地药材综合开发与区域发展”项目(2016ZY008)

作者简介:潘校琦(1987.09—),男,博士,讲师,研究方向:中药毒理学研究,E-mail:xiaoqippan0913@163.com

通信作者:彭成(1964.03—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药毒效的系统评价与整合研究,E-mail:pengchengchengdu@126.com

头痛、烦躁等症状;严重者全身僵硬、四肢抽搐、语言及神志不清、呼吸先加快后减慢,直至衰竭等异样的神经感觉和运动改变,这些毒性表现可简单概括为麻、颤、乱、竭四大特点,而且这些症状往往混合出现^[4]。

附子临床中毒问题一般与使用剂量过大有关,短期内一次性大量服用可使机体出现明显中毒症状。此外,因长期低剂量应用附子而致蓄积中毒的现象也时有报道,且这种慢性中毒的症状易被忽视。附子中毒还存在炮制煎煮不当、误用滥用、个体差异等诸多因素^[19]。

2 动物实验

正如附子临床应用中表现出的神经毒性,动物实验也证实了这一结论。有研究表明,附子的不同组分(醇提组分、水提组分和全组分)灌胃可致小鼠神经行为学改变,神经元特异性烯醇化酶含量升高,造成一定程度的神经损伤,且神经毒性发生时间较早,呈现一定的“时-毒”关系^[20]。严光焰等^[21]研究表明 27.6 g 生药/kg 生川乌对小鼠在 Morris 水迷宫试验中的逃避潜伏期以及自发活动有显著影响,提示生川乌引发小鼠神经行为异常。但王冲等^[22]亦通过自发活动、爬杆、Morris 水迷宫试验观察盐附子对小鼠神经系统的影响,未发现盐附子的急性毒性作用,这可能与给药周期短以及用量偏小有关。

3 附子神经毒性物质基础

附子在化学组成上,已发现数百种化合物,包括多种有效成分和有毒成分。20 世纪 60 年代,我国学者首先对附子的化学成分进行了研究,附子的化学成分主要是生物碱类、多糖类和脂类物质等^[23]。彭成等^[24]对附子子根的化学成分进行研究,发现了众多新化合物,如烟酰胺、次黄嘌呤、腺苷、尿苷、5-羟甲基-吡咯-2-甲醛、马齿苋酰胺、葡萄糖苷等。尽管附子成分复杂,但其主要的有效成分和毒性成分是生物碱类物质。运用现代科学方法已从附子中分离鉴定出的生物碱有 90 多种,按其化学结构可分为 C-19 型二萜类、C-20 型二萜类、酰胺类、季铵盐类、阿朴啡类等生物碱,其中 C-19 型二萜类生物碱有 70 种^[25],除生物碱以外,还含有黄酮、多糖、甾醇、有机酸等成分^[26]。附子生物碱又可分为脂溶性和水溶性成分,脂溶性生物碱包括乌头碱、新乌头碱、次乌头碱等 23 种;水溶性生物碱有新江油乌头碱和消旋去甲乌头碱等 6 种^[24,27,28]。酯型二萜类生物碱最为常见,且毒性最大,包括乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等双酯型生物碱,以及苯甲酰乌头原碱和苯甲酰次

乌头原碱等单酯型生物碱。

临床应用中,通常以总生物碱的含量来衡量附子功效,但不能以此来评价其毒性的表达。因为不同生物碱类别的毒性差异极大,即使含量相同,毒性也不相同。附子类中药中双酯型生物碱既是发挥药理作用的有效成分,同时又是其毒性的主要物质基础。因此,双酯型生物碱的含量不仅与附子药效的强弱有关,而且与其毒性的大小关系密切。通过测定不同附子炮制品中酯型生物碱的含量可一定程度地反映其毒性大小,呈现较好的“量-毒”关系^[29]。运用现代毒理学技术明确双酯型生物碱含量与其毒性的关系,对规范附子应用有着重要的指导意义^[17]。

4 附子神经毒作用靶器官

4.1 中枢神经系统 中枢神经系统是最易受外源化学物作用的靶部位,其损伤可表现为器质性或功能性改变,以致行为学异常,是附子毒作用的重要靶部位^[30]。目前,大多认为附子的毒性作用机制是对中枢神经系统先兴奋后抑制,严重的还能引起休克^[31]。海马在中枢神经系统中是与学习记忆密切相关的脑区,对缺氧、毒物等外刺激极其敏感。有研究表明附子生物碱可诱导大鼠海马兴奋性抑制^[32]。韩灿等^[33]研究发现生川乌、生草乌及生附子均能显著抑制大鼠海马神经元的活力,表现出直接的神经细胞毒作用。不同浓度的乌头碱(0.1、0.5、1、5、10、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$)作用 48 h 对中脑多巴胺神经元细胞的生长有明显抑制作用^[34]。饶朝龙^[35,36]等研究发现 0.5% 乌头碱生物碱显著抑制了视网膜神经细胞增殖活动,且其神经毒性可能与 Bcl-2、ras 基因表达调控有关。彭成等^[37]研究表明乌头碱对大脑皮质神经元具有神经毒性效应,可影响神经元的结构和功能。

4.2 周围神经系统 周围神经系统损伤往往表现为四肢的感觉异常,出现麻木、痛感、感觉迟钝、肌肉运动痉挛等症状^[38]。鉴于大多数中药对神经系统的低选择性,中药对中枢神经和周围神经的毒性往往同时存在。乌头类中药除了有中枢神经毒性外,对周围神经系统也具有一定的毒性,中毒患者可表现为神经末梢先兴奋后麻痹,出现唇周麻木、四肢发麻等神经感觉异常及运动障碍^[39]。有报道称服用附子理中丸后出现了口舌发麻、咽喉不适的周围神经毒性症状^[40]。由于血脑屏障和其他生理屏障作用,中药复方对周围神经系统的毒性可能比中枢神经系统更大。尽管从临床中毒症状表现来看,周围

神经系统也可能是附子毒作用的另一靶部位,但在整体动物或细胞水平针对附子对周围神经系统毒性作用的研究还很匮乏。

5 附子神经毒作用机制

5.1 离子通道 离子通道的开放与关闭关系着神经传导和神经系统的调控功能。早期研究表明乌头类生物碱的镇痛功效和毒性作用均与电压门控 Na^+ 通道的激活与抑制有关联^[41],而后研究发现乌头类生物碱神经中毒可能是由于 Na^+ 通道的持续开放和激活^[30,42]。离子通道的异常开放或失活可破坏离子在通道内外的平衡,从而引发严重的细胞毒性结局。亦有研究证实,附子神经毒作用可通过抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活力,进而影响细胞内 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 稳态,最终致使神经元结构破坏和功能损伤^[37]。张仲林等^[43]运用基因表达谱技术对乌头类中药的毒性及作用机制进行研究,结果表明乌头碱可破坏 Ca^{2+} 通道转运 ATP 酶,造成 Ca^{2+} 运输障碍,使神经冲动传递过程中神经递质积累过多;也影响了 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 等 ATP 酶的表达,导致能量代谢抑制、神经冲动传递抑制及神经元损伤甚至死亡。

5.2 神经递质 神经递质在神经系统突触传递中担当“信使”的角色,可传递神经兴奋或抑制。乌头类中药中毒主要表现为身体麻木甚至麻痹,以及从四肢到身体进行性皮肤感觉寒冷^[44]。亦有研究表明,乌头碱的典型神经毒性症状为不自主震颤和渐进性运动障碍^[45]。多巴胺能神经元中儿茶酚胺类神经递质多巴胺释放可调控机体感觉与运动功能。可见黑质纹状体多巴胺能通路的退行性改变在附子神经毒性中发挥着重要作用。以 PC12 细胞为模型,研究乌头对中枢多巴胺神经元的影响,结果发现乌头可诱导多巴胺过度释放^[46]。这些研究均提示多巴胺神经递质可能是附子神经毒性的重要靶点。强啡肽 A 可由下丘脑、纹状体和海马等脑组织部位的神经元、星形胶质细胞和小神经胶质细胞分泌,属于内源性阿片类神经递质。强啡肽 A 过度表达与乌头碱的急性神经毒性密切相关^[47]。此外,对大鼠进行乌头碱腹腔注射,大脑皮质中乙酰胆碱释放显著增加,这可能与 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活力抑制, Ca^{2+} 超载以及细胞膜通透性增加有关^[48]。

5.3 信号转导 细胞间信号传递可通过相邻细胞的直接接触或间隙连接来实现。信号转导分子的基因突变或表达调控失常、毒素抑制信号转导分子的功能等均可导致细胞对外界信号反应的失控^[49-50]。张仲林等^[51-52]应用 Cluster、GO 和 Pathway 等生物信

息学技术寻找生草乌、生川乌的毒性基因,结果发现生草乌可能通过影响 MAPK 通路的关键基因而引起毒性;而生川乌明显影响了小鼠黏着斑(Focal Adhesion)信号通路中的黏附素(ECM)、局部黏附激酶(FAK)和 GTP 结合蛋白(Cdc42)等关键基因表达。通过体外培养大鼠视网膜神经细胞,饶朝龙等^[35]发现乌头碱、新乌头碱和次乌头碱分别作用下,细胞增殖活动均被抑制,ras 基因表达量均显著下降,提示 ras 基因及 Ras/Raf/MEK/MAPK 信号级联通路可能是乌头类中药作用的重要靶点。

5.4 能量代谢 神经系统对能量的需求极其敏感,能量代谢的缺乏会严重影响神经调控功能。彭成等^[53]研究发现 2% 乌头碱可使星形间质细胞的细胞膜完整性受到破坏,从而导致细胞内 Ca^{2+} 溢出,离子紊乱造成细胞呼吸链中断,使无氧呼吸增加,糖原大量分解,最终致使细胞能量代谢阻塞。王世军等^[54]研究表明热性中药附子可通过调控代谢相关基因的表达,影响糖、脂肪和氨基酸代谢过程。此外,乌头碱暴露会损伤线粒体、内质网、核糖体等细胞器结构,从而影响细胞器的通讯功能,引起蛋白质合成和能量供应障碍^[37]。

6 小结

附子的神经毒性集中表现在临床应用中,对其毒性及其机制进行深入研究,从不同角度阐明毒作用机制,揭示有毒中药的现代科学内涵,对于提高附子应用的安全性至关重要^[55]。本文围绕附子“毒性物质基础-毒作用靶器官-毒作用机制”这一研究主线,对其神经毒性研究现状进行了详细地阐述。尽管目前有研究表明附子神经毒性与离子通道、神经递质、信号转导和能量代谢等有关,但仍然未能明确有哪些可控的毒作用靶点,更缺乏有效的减毒或解毒干预措施。在新的分子干预与基因编辑技术火热的当下,具体分子信号靶点的明确将会为附子临床安全应用带来更加广阔的天地。

参考文献

- [1] 李可. 中国附子[M]. 北京:中国中医药出版社,2013:1-314.
- [2] 彭成. 中华地道药材[M]. 北京:中国中医药出版社,2013:1319-1393.
- [3] 黎明. 附子的毒性与临床应用[J]. 中国医药指南,2011,9(14):116-117.
- [4] 彭成. 中药毒理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:80.
- [5] Nyiririgabo E, Xu Y, Li Y, et al. A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of Aconitum[J]. J Pharm Pharmacol, 2015,67(1):1-19.
- [6] Sheth S, Tan EC, Tan HH, et al. Herb-induced cardiotoxicity from accidental aconitine overdose[J]. Singapore Med J, 2015,56(7):e116-

- 119.
- [7] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子毒性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1126-1129.
- [8] 张兰芳. 附子中毒 10 例分析[J]. 中医临床研究, 2013, 5(18): 82-83.
- [9] 张斐斐, 魏飞跃. 浅析历代医家对附子配伍的临床应用[J]. 河南中医, 2017, 37(9): 1662-1666.
- [10] 张广平, 朱晓光, 杨海润, 等. 药性理论指导的附子配伍减毒试验研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(2): 129-131.
- [11] 孙晓波, 陈荣昌, 孙桂波, 等. 附子炮制减毒的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 237-241.
- [12] 师常喜, 秦泰星. 浅谈附子中毒的预防[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(5): 95.
- [13] 李志勇, 张硕峰, 畅洪昇, 等. 不同炮制时间附子饮片双酯型生物碱含量变化与饮片安全的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(9): 1086-1089.
- [14] Ahmadi M, Roy R. AMPK acts as a molecular trigger to coordinate glutamatergic signals and adaptive behaviours during acute starvation[J]. *Elife*, 2016, 5.
- [15] 谢晓芳. 附子心脏毒作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [16] 赵津璋, 王环宇, 张明亮, 等. 急性乌头碱中毒所致心律失常患者的临床特点及救治分析[J]. 临床研究, 2016, 24(10): 158-159.
- [17] 刘帅, 李妍, 李卫飞, 等. 乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(22): 4095-4102.
- [18] Li H, Liu L, Zhu S, et al. Case reports of aconite poisoning in mainland China from 2004 to 2015: A retrospective analysis[J]. *J Forensic Leg Med*, 2016, 42: 68-73.
- [19] 王洪章. 浅谈附子之毒[J]. 天津中医药, 2003, 20(6): 64-65.
- [20] 王懿, 孙蓉. 附子不同组分单次给药对小鼠神经毒性的“时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2014, (6): 321-324.
- [21] 严光焰, 何晓娟, 王冲, 等. 生川乌对小鼠神经行为的影响[J]. 现代预防医学, 2008, 35(11): 2026-2027, 2031.
- [22] 王冲, 严光焰, 何晓娟, 等. 盐附子对小鼠的急性神经毒性作用[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(3): 300-301.
- [23] 周远鹏. 附子及其主要成分的药理作用和毒性[J]. 药学报, 1983, 18(5): 394-400.
- [24] 李小红, 何成军, 周勤梅, 等. 附子化学成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 86-89.
- [25] 徐硕, 梁晓丽, 李琼, 等. 中药附子的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(2): 248-252, 封3, 封4.
- [26] 唐梅, 赵立春, 徐敏, 等. 附子化学成分和药理作用研究进展[EB/OL]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/45.1134.Q.20170728.1532.006.html>.
- [27] 吴克红, 唐力英, 王祝举, 等. 附子的化学和生物活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 212-20.
- [28] 雷崎方, 孙桂波, 沈寿茂, 等. 附子的化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(6): 655-659.
- [29] 张硕峰. 附子中 3 种双酯型生物碱的心脏毒效关系及甘草苷的干预作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [30] Ameri A. The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 1998, 56(2): 211-135.
- [31] 彭成. 中药药理学[M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 201-204.
- [32] Ameri A. Inhibition of rat hippocampal excitability by the Aconitum alkaloid, 1-benzoylnapelline, but not by napelline[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 335(2-3): 145-152.
- [33] 韩岫, 吕雷, 王汉蓉, 等. 3 种乌头类中药在大鼠体内外的神经毒性[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(3): 286-288.
- [34] 严妍, 杨茂, Rausch W, 等. 乌头碱对胎鼠中脑多巴胺能神经元的神经毒性作用[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2013, 23(3): 212-215.
- [35] 饶朝龙, 彭成. 乌头类生物碱对 ras 基因表达影响及其抗肿瘤分子机制研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(6): 1098-1100, 1103.
- [36] 饶朝龙, 彭成. 乌头类生物碱对 Bcl-2 基因表达的影响[J]. 毒理学杂志, 2010, 24(2): 94-96.
- [37] Peng C, Zheng T, Yang F, et al. Study of neurotoxic effects and underlying mechanisms of aconitine on cerebral cortex neuron cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(11): 1533-1543.
- [38] 赵超英, 姜允申. 神经系统毒理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 91-192.
- [39] 徐新华, 李伟荣, 泌穗卿, 等. 中药神经毒性研究概述[J]. 中国药物警戒, 2011, 08(11): 678-680.
- [40] 李克洲. 附子理中丸中毒致舌卷缩一例报告[J]. 中国中药杂志, 1981, 6(6): 37.
- [41] Friese J, Gleitz J, Gutser UT, et al. Aconitum sp. alkaloids: the modulation of voltage-dependent Na⁺ channels, toxicity and antinociceptive properties[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 337(2-3): 165-174.
- [42] Fu M, Wu M, Qiao Y, et al. Toxicological mechanisms of Aconitum alkaloids[J]. *Pharmazie*, 2006, 61(9): 735-741.
- [43] 张仲林, 彭成. 乌头类有毒中药的毒性基因研究[J]. 中国药理通讯, 2009, 26(2): 81.
- [44] 王彦河. 对乌头类药物毒性反应的探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(1): 36-37.
- [45] Lin CC, Chan TY, Deng JF. Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning[J]. *Ann Emerg Med*, 2004, 43(5): 574-579.
- [46] Zhao Y, Bu Q, Zhou Y, et al. Mechanism study of Aconitum-induced neurotoxicity in PC12 cells: involvement of dopamine release and oxidative damage[J]. *Neurotoxicology*, 2010, 31(6): 752-757.
- [47] Li TF, Gong N, Wang YX. Ester Hydrolysis Differentially Reduces Aconitine-Induced Anti-hypersensitivity and Acute Neurotoxicity: Involvement of Spinal Microglial Dynorphin Expression and Implications for Aconitum Processing[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 367.
- [48] Kimura I, Takada M, Nojima H, et al. Aconitine, a main component of aconite, increases spontaneous acetylcholine release from the frontal cerebral cortex of freely moving rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(11): 1440-1442.
- [49] Modis K., Wolanska K., Vozdek R. Hydrogen sulfide in cell signaling, signal transduction, cellular bioenergetics and physiology in *C. elegans*[J]. *General physiology and biophysics*, 2013, 32(1): 1-22.
- [50] RamaRao G, Bhattacharya BK. Multiple signal transduction pathways alterations during nerve agent toxicity[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 208(1): 16-22.
- [51] 张仲林, 彭成, 刘宏伟. 生川乌对小鼠 Focal adhesion 信号通路毒性影响的实验研究[J]. 中草药, 2009, 40(1): 75-78.
- [52] 张仲林, 钟玲, 彭成, 等. 生草乌对小鼠 MAPK 信号通路毒性影响的研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 45-47.

- [21] 刘颖,纪超. 附子多糖对 SD 乳鼠缺氧/复氧心肌细胞的保护作用及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(5):504-507.
- [22] 韩公羽,梁华清,张卫东,等. 四川江油附子生物碱和新的强心成分研究[J]. 天然产物研究与开始,1997,9(3):30-34.
- [23] 王桂玲. 附子有效成分分离鉴定及药理作用研究[D]. 延吉:延边大学,2005.
- [24] 冯群,李晓宇,栾永福,等. 附子水提物单次给药对小鼠心脏“量-时-毒”关系研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):927-932.
- [25] 唐恬,赵婷,赵晖,等. 附子及其炮制品对大鼠心脏毒性的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(12):2286-2289,2315.
- [26] 杨龙坡,孙桂波,陈荣昌,等. 附子总碱及其模拟炮制品对大鼠离体心脏的毒性作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):86-90.
- [27] 王苗伉,彭成,徐菲飞. 乌头碱致 SD 乳鼠心肌细胞心律失常模型的研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(3):751-753.
- [28] 孟琼华. 乌头碱对心肌细胞毒作用机制的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2006.
- [29] Yi M, Peng W, Chen X, et al. Effect of hyaconitine combined with liquiritin on the expression of calmodulin and connexin43 in rat cardiac muscle in vivo[J]. J Pharm Pharmacol,2012,64(11):1654-1658.
- [30] 王艳美. 乌头类有毒中药毒性成分对心肌细胞膜受体作用机制的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2007.
- [31] 王传,荆蓉,王斌. HPLC 法测定通心络颗粒剂中人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 Re 和人参皂苷 Rb₁ 的含量[J]. 中国医药导报,2014,26(2):77-78.
- [32] 赵佳伟,何家乐,马增春,等. 附子对 H9c2 心肌细胞系线粒体的毒性作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,29(5):816-824.
- [33] 王胜林,董耀荣. 附子水煎液对心梗后心力衰竭大鼠心室重构的影响[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(S1):243-245.
- [34] Chen L, Ma C, Cai BC, Lu YM, Wu H. Single channel analysis of aconitine blockade of calcium channels in rat myocardiocytes[J]. 药学报,1995,30(3):168-171.
- [35] Yuhong Zhou, Xianmei Piao, Xue Liu, Haihai Liang, Leimin Wang, Xuehui Xiong, Lu Wang, Yanjie Lu, Hongli Shan. Arrhythmogenesis toxicity of aconitine is related to intracellular Ca²⁺ + signals[J]. Int. J. Med. Sci.,2013,10(9):1242-1249.
- [36] Nilius B, Benndorf K, Markwardt F. Modified gating behaviour of aconitine treated single sodium channels from adult cardiac myocytes[J]. Pflugers Arch,1986,407(6):691-693.
- [37] Ono T, Hayashida M, Tezuka A, et al. Antagonistic effects of tetrodotoxin on aconitine-induced cardiac toxicity[J]. J Nippon Med Sch,2013,80(5):350-361.
- [38] Yajean Wang, Bingshuo Chen, Mingwei Lin, Anan Lin, Hsung Peng, Ruey J, Sung, Shengnan Wu. Timedependent block of ultrarapid-delayed rectifier K⁺ currents by aconitine, a potent cardiotoxin, in heart-derived H9c2 myoblasts and in neonatal rat ventricular myocytes[J]. Toxicological sciences,2008,106(2):454-463.
- [39] 付敏. 乌头碱致心律失常的细胞分子机制的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [40] 张宏,彭成,展海霞,等. 一种大鼠急性心力衰竭动物模型的建立方法[J]. 四川动物,2008,27(2):296-298.
- [41] 唐劲松. 附子、干姜组分配伍治疗心力衰竭作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2008.
- [42] 展海霞,彭成. 附子与干姜配伍对心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(1):42-44.
- [43] 展海霞,彭成. 附子与干姜配伍对心阳虚衰大鼠血浆肾上腺素、血管紧张素 II、醛固酮及 ANP、NT 的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(2):12-14.
- [44] 曾代文,彭成,余成浩,等. 附子与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中药药理与临床,2011,27(4):5-7.
- [45] 吴美平,董耀荣,熊旭东,等. 不同剂量附子对心衰大鼠心室重构作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(16):187-190.
- [46] 张俊平,杨卫平. 附子对慢性充血性心力衰竭模型大鼠 NO、TNF-α 水平的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(1):38-39,42.
- [47] 王胜林,董耀荣. 附子水煎液对心梗后心力衰竭大鼠心室重构的影响[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(S1):243-245.
- [48] 卢志强,张艳军,庄朋伟,等. 附子对急性心力衰竭大鼠血流动力学影响及其机制研究[J]. 中草药,2015,46(21):3223-3227.
- [49] 赵庆华,孙蓉. 基于血压调节的附子“效-毒”关联评价研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.
- [50] 董艳红,谢晓芳,李雪梅,等. 人参皂苷 Rg₁ 配伍乌头碱对体外培养心衰模型心肌细胞的保护作用[J]. 中国药房,2017,28(4):472-475.
- [51] 郭雄,李妙龄,刘兴隆,等. 附子含药血清对大鼠心室肌细胞 L 型钙通道的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(11):111-115.
- [52] 彭成. 中药毒理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:82.
- [53] 贾雪岩,林华,沈玉巧,等. 附子新型炮制品中乌头类生物碱测定及其强心作用研究[J]. 药物评价研究,2016,39(2):224-229.
- [54] 彭成. 有毒中药附子、川乌、草乌的安全性评价与应用[M]. 成都:四川科学技术出版社,2014:291-391.
- [55] 马瑜红,李玲,阮耀,等. 附子与瓜蒌配伍对大鼠心、肝、肾脏的毒性作用[J]. 中国老年学杂志,2011,31(22):4399-4401.
- [56] 张广平,解素花,朱晓光,等. 附子相杀、相畏配伍减毒实验研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(15):2215-2218.
- [57] Li M, Wang J, Xie HH, et al. The susceptibility of ventricular arrhythmia to aconitine in conscious Lyon hypertensive rats[J]. Acta Pharmacol Sin,2007,28(2):211-215.
- [58] 张宏. 附子、川乌、草乌、草乌叶时间、剂量与药效的相关性研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.

(2017-10-09 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2554 页)

- [53] Peng C, Wang L, Wang YH, et al. The toxicity of aconitine, emodin on ICC cell and the antagonist effect of the compatibility[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet,2009,34(3-4):213-320.
- [54] 于华芸,季旭明,吴智春,等. 附子对大鼠能量代谢及相关基因

表达的影响[J]. 中国中药杂志,2011,(18):2535-3538.

- [55] 彭成,王昌恩,林娜. 有毒中药毒效相关性基础研究的意义与实践[J]. 中药药理与临床,2008,24(1):71-73.

(2017-10-09 收稿 责任编辑:王明)