

马钱子靶器官毒性和减毒增效机制的研究进展

陈思越, 马宁, 许妍妍*, 李遇伯*

天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: 马钱子为马钱科植物马钱的干燥成熟种子, 毒性较大, 致死量较低, 治疗窗窄。马钱子具有靶器官毒性, 包括中枢神经系统毒性、肝毒性、心脏毒性和肾毒性。马钱子的毒性反应主要与其含有的马钱子碱、士的宁等活性成分有关。配伍和炮制是马钱子常见的、重要的解毒措施。配伍可降低马钱子毒性成分的溶出、抑制毒性成分的吸收、影响相关代谢酶、降低氧化应激反应; 炮制也可降低马钱子中毒性成分。对马钱子的各个器官毒性和减毒增效机制的研究进展进行综述, 以期为马钱子的深入研究和临床安全用药提供参考。

关键词: 马钱子; 马钱子碱; 士的宁; 靶器官毒性; 配伍; 炮制; 减毒增效

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)03-0725-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.042

Research progress on target organ toxicity and attenuation and synergistic mechanism of *Strychni Semen*

CHEN Si-yue, MA Ning, XU Yan-yan, LI Yu-bo

School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: *Strychni Semen* is the dry and mature seed of *Strychnos nux-vomica* L., which has high toxicity, low lethal dose, and narrow treatment window. *Strychni Semen* has target organ toxicity, including central nervous system toxicity, hepatotoxicity, cardiac toxicity, and nephrotoxicity. The toxic reaction of *Strychni Semen* is mainly related to its active components, such as strychnine and strychnine. Compatibility and detoxification were common and important detoxification measures of *Strychni Semen*. Compatibility can reduce the dissolution of toxic components, inhibit the absorption of toxic components, affect related metabolic enzymes, and reduce oxidative stress reaction. Toxic components were decreased after processing. In this paper, research progress of target organ toxicity and attenuation and synergistic mechanism of *Strychni Semen* was reviewed, in order to provide a reference for the in-depth study and clinical safe use of *Strychni Semen*.

Key words: *Strychni Semen*; brucine; strychnine; target organ toxicity; compatibility; processing; attenuation and synergistic

马钱子又名番木鳖、马前, 是马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子, 最早记载于《本草纲目》, 味苦、性温, 有大毒, 归肝、脾经^[1], 具有通络止痛、散结消肿的功效, 可用于跌打损伤、骨折肿痛、风湿顽痹、麻木瘫痪、咽喉肿痛^[2]。马钱子毒性较大, 致死量较低, 治疗窗窄, 故临床应用少^[3]。马钱子的毒性反应主要表现在中枢神经系统、心血管系统、消化系统、泌尿系统^[4-6]。马钱子毒性主要有安全剂量范围窄、吸收快, 中毒潜伏期短、病情急重、预后较差等特点, 最常见的不

良反应主要涉及神经系统, 临床表现为局部或全身痉挛、肌肉震颤、头晕、失眠等, 其次还涉及消化系统、心血管系统, 临床表现为恶心、呕吐、心跳加速^[7]。马钱子具有靶器官毒性, 包括中枢神经系统毒性、肝毒性、心脏毒性和肾毒性。近年来对马钱子引起的不良反应和中毒案例的报道屡见不鲜。齐宏^[8]收集了 2006—2013 年其所属医院收治的马钱子中毒致心律失常患者, 经回顾性分析发现马钱子中毒致心律失常具有多样性和易变性, 室上性心动过速、频发室性早搏和室性心动过速最多见, 若

收稿日期: 2022-12-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81873194, 82004093); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 陈思越 (2000—), 女, 在读硕士研究生, 药物分析学专业。E-mail: chensiyue2022@163.com

*通信作者: 李遇伯, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为代谢组学、毒性评价。E-mail: yuboli1@163.com

许妍妍, 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药分析与代谢组学。E-mail: xyytjtc@163.com

患者有心脏病史,则会出现头晕、乏力、呼吸困难、心绞痛的症状。马钱子的毒性反应主要与其含有的马钱子碱、土的宁等活性成分有关。Tong 等^[9]回顾了香港医院管理局毒理学参考实验室在 2008 年 5 月至 2015 年 5 月确认的所有土的宁中毒病例,共记录了土的宁中毒 12 例,全部来源于马钱子,10 例患者出现肌肉痉挛,4 例患者出现典型的意识抽搐,2 例患者严重中毒,3 例中毒,8 例轻度中毒。配伍和炮制是马钱子常见的、重要的解毒措施,其中可以与马钱子配伍的常见中药主要有甘草、芍药、白术等,配伍可降低毒性成分的溶出、抑制毒性成分的吸收、影响相关代谢酶、降低氧化应激反应;炮制也可降低马钱子中毒性成分,主要是通过加热或加入辅料的方式减少有毒生物碱含量,起到减毒作用^[10-11]。为了深入挖掘马钱子的临床应用潜力,确保用药安全,发挥传统中药优势,本文对马钱子的靶器官毒性和减毒增效机制的研究进展进行了综述,以期对马钱子的深入研究和临床安全用药提供参考。

1 靶器官毒性

马钱子毒性较大,可作用于多个靶器官,主要包括对中枢神经系统、泌尿系统、消化系统、免疫系统、心血管等方面的毒性。Zhao 等^[12]为评价马钱子的急性器官毒性,建立斑马鱼模型,用 5 个质量浓度的马钱子处理斑马鱼 24 h,评价马钱子对形态学、心脏功能、中枢神经系统、肝、肾和器官特异性细胞死亡的影响,研究结果发现斑马鱼对毒性敏感性强,低浓度的马钱子即对斑马鱼各器官有不良影响。

1.1 中枢神经系统毒性

马钱子中马钱子碱、土的宁对中枢神经系统具有兴奋作用。研究证明,土的宁可穿透血脑屏障到达脑,从而对中枢产生作用,中毒剂量的马钱子会抑制呼吸中枢致呼吸肌痉挛,最终发生窒息^[13]。作用机制主要在于土的宁与甘氨酸竞争神经受体,破坏脊髓交互抑制过程^[14]。Jiang 等^[15]为探究土的宁的神经毒性作用、土的宁神经毒性易感机制,采用单剂量土的宁对大鼠进行急性毒性实验,通过测定海马、纹状体和皮层组织中活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平和组织病理学分析评价土的宁的神经毒性,结果显示纹状体和皮层中 ROS、MDA、SOD、GSH 水平均升高,而在海马中氧化应激水平没有明显变

化,可见土的宁的毒性靶点是纹状体和皮层;细胞色素 P450 是参与药物代谢最关键的蛋白家族,通过蛋白质组学检测其表达,验证了细胞色素 P450 中 CYP3A1 在大鼠体内的表达,结果表明 CYP3A4 蛋白可作为土的宁诱导神经毒性的易感标记蛋白,但其主要在肝脏而非大脑中表达。

Dai 等^[16]利用网络毒理学方法评价马钱子中活性化合物的毒性作用机制,并探索潜在致病靶点,结果获得 5 个土的宁相关毒性成分和 40 个基因集,表明土的宁通过 G 蛋白偶联受体信号通路作用于中枢神经系统,CHRM1 被认为是土的宁毒性关键基因,是一个潜在的神经毒性靶点。CHRM1 是中枢神经系统中 1 种重要的功能性毒蕈碱受体,在纹状体细胞中诱导细胞内 Ca^{2+} 信号以响应乙酰胆碱。

综上所述,马钱子的神经毒性主要作用在纹状体和皮层,其中纹状体的受体是 CHRM1,通过 G 蛋白偶联受体信号通路作用于中枢神经系统,但皮层的受体还未知,需要进一步研究。

1.2 肝毒性

马钱子毒性较大,主要通过肝肾代谢,因此会对肝功能造成一定损害。Zhao 等^[17]以斑马鱼为研究对象,通过非靶向代谢组学对马钱子代谢产物进行了分析,结果发现马钱子引起的肝损伤与氨基酸、脂肪酸代谢下调以及其他一些脂肪酸和嘌呤的代谢上调有关,说明马钱子的肝毒性是由代谢紊乱途径引起的,包括参与能量、嘌呤、脂类和氨基酸代谢的小分子。

赵霞等^[18]用斑马鱼模型分析马钱子肝毒性,并探讨其毒性机制,以一系列浓度梯度的马钱子处理斑马鱼,以肝脏表型、肝脏功能、生理指标评价马钱子的肝脏毒性,并从转录水平对基因的表达进行分析来探究毒性机制,结果显示马钱子 200 $\mu\text{g/mL}$ 处理 24 h 后可致斑马鱼全部死亡,80 $\mu\text{g/mL}$ 以下暴露斑马鱼的死亡率接近 0,马钱子可以导致斑马鱼过氧化氢酶(CAT)和 SOD 活性下降,MDA 水平升高,说明细胞受到了氧化应激损伤,并且马钱子处理组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平明显升高,说明肝损伤严重;对相关基因的检测结果表明抗氧化酶和解毒酶基因表达显著降低,说明马钱子的肝毒性部分是由于抗氧化活性紊乱导致,rbp4 基因和 tgf- β 1 基因表达水平呈浓度相关性增加,而 hmgcr 基因表达水平下降,说明肝毒性可能是由脂肪变性、纤维化-凋

亡途径介导的。

Zhou 等^[19]测定了不同昼夜时间点对马钱子碱肝毒性的影响,研究代谢对马钱子碱时间毒性的作用,确定 CYP3A11 在马钱子碱代谢中的作用,结果发现马钱子对小鼠肝毒性光期比暗期更严重,CYP3A11 是马钱子碱代谢的主要作用者,小鼠肝脏中 CYP3A11 的 mRNA、蛋白活性表现出明显的昼夜节律波动,说明马钱子碱肝毒性的时间差异是由 CYP3A11 代谢的昼夜变化决定的,这对通过优化给药时间来降低马钱子毒性有一定参考价值。

1.3 心脏毒性

张颖丽等^[20]通过人诱导干细胞分化的心肌细胞评价模型观察马钱子中马钱子碱对心肌细胞的毒性,结果显示马钱子碱具有明显的心脏毒性,可在一定浓度范围内浓度相关性抑制心肌细胞搏动,并引起线粒体膜电位下降,毒性作用具有可逆性,48 h 基本恢复正常。心脏毒性是心脏电生理功能障碍或肌肉损伤导致的,前者表现为药物性心律失常,后者表现为心肌细胞结构改变。Wang 等^[21]建立并应用了一个固定在自动膜片钳系统上的集成平台来评估土的宁对的体外心脏毒性,发现土的宁的心脏毒性主要是针对 hERG 通道的,土的宁被鉴定为 hERG 通道抑制剂,在不降低心肌细胞活力、改变细胞核和线粒体形态、细胞内钙浓度的情况下,通过阻断 hERG 通道和延长 QT 间期来产生心脏毒性。hERG 主要表达于心脏和脑组织,在心脏复极中起着至关重要的作用,hERG 的突变可引起长 QT 综合征,产生恶性心律失常,反复发作性晕厥、心脏骤停甚至猝死等不良事件^[22]。

1.4 肾毒性

临床上曾报道过马钱子碱中毒并发急性肾功能衰竭和横纹肌溶解的病例,调查显示患者肌酸磷酸激酶升高,血尿素和血清肌酐升高,经血液透析治疗后逐渐恢复^[23]。目前关于马钱子肾毒性机制的研究主要是基于对内源性标志物的探索。Gu 等^[24]提出了肾毒性细胞模型中酪氨酸和酪胺可能受马钱子生物碱积累的影响的假设,采用 HILIC-ESI-MS/MS 的方法检测细胞裂解液中马钱子碱、土的宁、酪氨酸、酪胺变化,结果发现随着马钱子碱和土的宁水平升高,酪氨酸和酪胺水平降低,提示暴露马钱子后,肾脏中马钱子生物碱的积累可能会引起酪氨酸代谢紊乱。Luo 等^[25]检测了马钱子和雷公藤提取物给药后的内源性代谢物,并筛选了生物标

志物,结果在马钱子组筛出 15 个肾毒性标志物,在雷公藤组筛出 17 个肾毒性标志物,两种药物的毒性标志物类型存在一定差异,但这些差异并不影响主要代谢途径,二者都主要通过影响苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成途径,苯丙氨酸和色氨酸的代谢途径影响机体肾毒性的。高璐等^[26-27]为评价马钱子肾毒性和神经毒性的时辰相关性,在不同时间点分别对野生型小鼠和 Bmal1 敲除鼠进行 ig 给药,分析血浆肌酐、肌酐磷酸激酶变化情况,结果发现马钱子相关药物代谢酶如 CYP3A11 等主要受时钟蛋白 BMAL1 调控,表达白天强夜间弱,使马钱子疗效和毒性在白天高,夜间低,因此说明马钱子疗效与毒性的昼夜节律变化,昼夜外排转运和代谢差异有关。

2 马钱子减毒增效机制

2.1 配伍减毒机制

药对配伍是中药遣方用药的特色之一,有毒中药通过配伍既可以增加药物疗效,又可以减轻或消除药物毒性。中药配伍减毒机制主要从毒性物质基础、体内代谢、拮抗毒性作用等途径进行探讨^[28]。甘草、白术、芍药、苏木、生地黄、熟地黄对马钱子的毒性均有减毒效果,均可使马钱子碱和土的宁含量下降^[29-32]。

2.1.1 配伍降低毒性成分的溶出 郭玉岩等^[33]对比研究了马钱子与甘草配伍前后的指纹图谱,将马钱子单煎液和马钱子-甘草共煎液拆分为 4 个不同相态,包括溶液相态、胶体相态、混悬相态和沉积物相态,对比两种制剂的不同相态中马钱子碱和土的宁含量差别,结果发现配伍后沉积物组毒性成分含量较大,但由于其吸附作用,毒性成分释放缓慢,可维持血药浓度平衡,从而实现减毒增效的作用,而马钱子单煎液主要毒性成分在溶液组释放较快,更易中毒,这可能是甘草配伍马钱子实现减毒的机制之一。郭玉岩等^[34]后来又研究了马钱子与甘草配伍后沉积相态的释放行为,结果发现甘草-马钱子沉积相态的毒性成分呈现难溶性骨架材料缓释制剂的释放特性,证明了前面的观点,马钱子配伍后毒性成分以沉积共聚体的形式存在,在体内缓慢释放来达到减毒的效果。闫静等^[35]探究了配伍延胡索对马钱子毒性的影响,选取马钱子、延胡索 3 种配伍比例 1:1、1:2、1:3 进行毒理学实验,并分析主要生物碱成分变化,发现马钱子与延胡索的合煎液中马钱子碱和土的宁的溶出率较生品低,随着延

胡索的增加, 马钱子碱和土的宁含量继续下降, 但合煎液的毒性增加, 这可能是因为马钱子与延胡索配伍后产生了新的毒性成分。由此可见, 马钱子配伍后毒性降低的机制之一是降低了毒性成分的溶出, 但这并不是决定性因素。

2.1.2 配伍抑制毒性成分的吸收 胡亚^[36]为探究马钱子碱、土的宁与芍药苷、芍药内酯苷配伍前后在细胞模型的转运机制, 采用 Western blotting 法研究其配伍前后对 P-糖蛋白 (P-gp) 的表达的影响, 结果发现芍药苷、芍药内酯苷可以减少马钱子碱、土的宁的吸收, 并且配伍后会上调 P-gp 的表达, 增强 P-gp 的外排作用, 增加外排率, 使马钱子碱和土的宁在细胞内的蓄积减少, 从而起到减毒的作用, 可见这从单一成分配伍的角度阐明了马钱子配伍白芍实现减毒的机制之一。Lü 等^[37]采用外翻肠囊模型和肠灌注模型研究白术对马钱子碱和土的宁吸收的影响, 测定了肝门静脉血中马钱子碱和土的宁的浓度, 并检测 Caco-2 细胞系中 P-gp 的表达, 结果发现马钱子碱和土的宁的转运机制是被动转运, 白术提取物可以抑制马钱子碱和土的宁的肠道吸收, 增强 P-gp 的表达, 此结果与胡亚^[35]研究基本一致。Zhang 等^[38]探讨了甘草水提物对马钱子碱药动学的影响, 发现高剂量的甘草水提物激活了 P-gp 在囊泡转运试验中的活性, 在肠囊外翻模型中, 高剂量甘草水提物降低了马钱子碱的肠吸收。以上结果均说明马钱子配伍实现减毒的机制之一是减少了毒性成分的吸收, 增强了 P-gp 的表达, 增加外排作用, 减少毒性成分蓄积。

2.1.3 配伍影响相关代谢酶 细胞色素 P450 酶 (CYP450) 也称混合功能氧化酶或单加氧酶, 主要存在于肝脏微粒体中, 在外源性化合物的生物转化中起着至关重要的作用, P450 酶系是在肝脏中氧化代谢最主要的酶, 主要亚型有 6 种, 分别是 CYP1A2、CYP2A9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP2E1, 含量占 P450 酶系的 80% 左右^[39]。荆盼盼等^[40]将高剂量马钱子碱和甘草次酸 (25 mg/kg)、甘草苷 (20 mg/kg) 配伍, 对 Wistar 大鼠 ig 给药 7 d, 与单纯给药马钱子碱低、中、高 (3、15、60 mg/kg) 剂量对比, 考察不同给药组对 CYP3A、CYP1A2、CYP2E1 和 CYP2C 的酶活性和 mRNA 表达的影响, 结果发现甘草苷对马钱子碱诱导的 CYP450 酶的异常有拮抗作用, 甘草次酸对 CYP2E1、CYP1A2 活性有抑制作用, 这说明了甘草降低马钱子碱毒性的

机制之一, CYP2E1 和 CYP1A2 参与致癌物质的代谢过程, 抑制 CYP2E1 和 CYP1A2 的活性可以抑制马钱子生物碱的生物转化, 进而抑制其肝毒性和致癌性。

黄国勇^[41]在探索白术内酯 II 对马钱子在肝微粒体 I 相代谢机制时发现, 马钱子中活性成分主要由 CYP3A4 酶代谢, 而白术中白术内酯 II 会与马钱子竞争 CYP3A4 酶代谢, 在白术与马钱子竞争代谢过程中, 白术与酶的结合能力强于马钱子, 从而使 CYP3A4 对白术代谢增多, 减少马钱子的代谢, 这减弱马钱子碱和土的宁在代谢过程中转化为前致癌物质或毒物的可能, 从而降低马钱子毒性。宋云燕等^[42-43]通过比较白术与马钱子配伍前后药动学参数发现, 在安全用药范围内, 白术可以增加马钱子血药浓度, 从而增加疗效, 后又探究了白术内酯 I 在肝微粒体中的代谢表型和对 CYP450 酶的影响, 推测白术增加马钱子血药浓度机制为白术通过竞争 CYP3A4 酶来抑制马钱子活性成分代谢量; 白术对 CYP3A4 酶的结合力大于马钱子, 使酶对白术代谢活性增加, 而对马钱子代谢减少, 这解释了白术增加马钱子疗效的机制。

2.1.4 配伍降低氧化应激反应 Zhang 等^[44]为评价甘草对马钱子碱肾毒性的保护作用, 测定了配伍前后 SD 大鼠血尿素氮、血清肌酐含量, 肾组织超氧化物歧化酶活性以及谷胱甘肽、丙二醛含量, 结果发现甘草提取物降低了血尿素氮和血清肌酐含量, 从而减轻马钱子碱对肾的病理损害, 甘草提取物通过提高谷胱甘肽含量, 增加了超氧化物歧化酶活性, 降低丙二醛含量来修复氧化应激的失衡, 此外, 甘草提取物逆转了马钱子对细胞凋亡相关蛋白的影响和 STAT3 的激活, 这些结果说明甘草可能通过抑制氧化应激和造成线粒体介导的凋亡途径的失活来减轻马钱子碱诱导的肾毒性。Li 等^[45]评价马钱子生物碱对神经毒性的影响以及芍药总苷的预保护作用, 发现芍药总苷可以改善马钱子生物碱引起的氧化应激反应, 并且可以减少大脑对马钱子中有毒生物碱的吸收, 从而达到对神经的保护作用。以上结果表明, 甘草和芍药均可以通过改善马钱子生物碱引起的氧化应激反应来达到减轻马钱子毒性的作用。

2.2 炮制减毒机制

炮制是有毒中药实现减毒的常见方法。马钱子在炮制时, 土的宁和马钱子碱在加热过程中醚键发

生断裂,生成氮氧化物和异型架构,从而降低毒性成分含量,实现减毒^[46-47]。Jiang等^[48]采用高效液相色谱-质谱联用技术对马钱子炮制前后10种二氢吡啶类生物碱进行定量分析,发现除马钱子碱和土的宁含量降低外,番木鳖次碱和马钱子新碱含量也降低,而19-N-甲基土的宁和2,3-二甲氧基-19-N-甲基土的宁含量显著升高,但并未说明这两种生物碱升高对马钱子毒性有何影响。卢军等^[49]采用高效液相色谱法分别测定马钱子生品、砂烫炮制品、牛奶炮制品中马钱子碱和土的宁,并通过小鼠急性毒性试验测定三者半数致死量,结果发现砂烫炮制品和牛奶炮制品中马钱子碱和土的宁含量均降低,且以最大给药量给药时小鼠均未死亡,说明炮制后马钱子毒性降低。综上所述,马钱子炮制后毒性成分降低,从而起到减毒作用。

3 结语

马钱子毒性较大,作用于多个靶器官,可引起神经毒性、肝肾毒性、心脏毒性等,毒性机制主要与诱导相关酶活性、引起代谢紊乱、发生氧化应激反应、抑制hERG通道有关,目前对毒性机制的研究还不深入,不能归纳出靶器官毒性机制的共同点,药物毒性化学成分在体内经过一系列代谢后会发生何种变化尚有待深入研究。针对马钱子毒性作用机制,可以通过与甘草、白术、芍药配伍或炮制的方法减毒增效,以后应更加注重中药有效成分与马钱子的配伍及其对马钱子生物碱在体内吸收、分布、代谢、排泄的影响,以便进一步阐明配伍对马钱子的影响。此外,由于一些实验证明马钱子的毒性具有时间节律性,因此给药时间是马钱子毒性的关键因素,在临床应用时应综合考虑好马钱子给药时间对毒性和药效的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 史磊,李永吉,裴丽,等. 马钱子的本草考证 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(6): 6-10.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1120.
- [3] 赵引利,何燕宁,杨宇杰,等. 马钱子及其制剂药理学研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1710-1714.
- [4] 张文华. 马钱子临床应用浅谈 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(6): 76-77.
- [5] 丁国胜,黄幼玲,彭树刚,等. 马钱子风湿丸联合热敏灸治疗肝肾阳虚型腰椎间盘突出症的临床效果 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2448-2451.
- [6] 刘若轩. 马钱子碱抗肝癌镇痛作用药效及药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [7] 宋海波,杜晓曦. 马钱子不良反应的文献研究及其危险因素分析 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(7): 411-416.
- [8] 齐宏. 急诊76例马钱子中毒致心律失常的诊治分析 [J]. 青海医药杂志, 2015, 45(8): 34-36.
- [9] Tong H F, Chan C Y, Ng S W, et al. Strychnine poisoning due to traditional Chinese medicine: A case series [J]. *F1000Res*, 2021, 10: 9-24.
- [10] 陈谢谢,刘丽丽,朱卫丰,等. 中药马钱子减毒增效方法研究进展 [J]. 江西中医药, 2018, 49(8): 63-67.
- [11] 杨世雷,杨扬. 毒性中药马钱子的减毒方法探讨 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(1): 43-44.
- [12] Zhao C, Tian J, Wang J, et al. Zebrafish model for assessing induced organ toxicity by *Strychnos nux-vomica* [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(4): 522-529.
- [13] 苏晓纯. 毒性成分马钱子碱和土的宁大鼠体内代谢动力学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [14] 杨玉琴,李琦,张宏桂. 马钱子药理学和毒理学的研究进展 [A] // 2016年(第六届)全国药物毒理学会论文集 [C]. 重庆: 中国毒理学会遗传毒理专业委员会, 2016: 448-453.
- [15] Jiang Y, Qin L, Lu A, et al. CYP3A1 metabolism-based neurotoxicity of strychnine in rat [J]. *Toxicology*, 2022, 471: 153-156.
- [16] Dai J, Liu J, Zhang M, et al. Network toxicology and molecular docking analyses on strychnine indicate CHRM1 is a potential neurotoxic target [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 273.
- [17] Zhao C, Li E, Wang Z, et al. Nux vomica exposure triggered liver injury and metabolic disturbance in zebrafish larvae [J]. *Zebrafish*, 2018, 15(6): 610-628.
- [18] 赵霞,赵崇军,魏紫樱,等. 马钱子对斑马鱼幼鱼肝脏毒性的初步研究 [J]. 环球中医药, 2020, 13(4): 546-554.
- [19] Zhou Z, Lin Y, Gao L, et al. Cyp3a11 metabolism-based chronotoxicity of brucine in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 313: 188-195.
- [20] 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 [A] // 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 [C]. 成都: 中国药理学学会安全药理学专业委员会, 2017: 103-104.
- [21] Wang T, Chen X, Yu J, et al. High-throughput electrophysiology screen revealed cardiotoxicity of strychnine by selectively targeting hERG channel [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(8): 1825-1840.
- [22] He S, Moutaoufik M T, Islam S, et al. HERG channel and cancer: A mechanistic review of carcinogenic processes

- and therapeutic potential [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188355
- [23] Naik B S, Chakrapani M. A rare case of brucine poisoning complicated by rhabdomyolysis and acute renal failure [J]. *Malays J Pathol*, 2009, 31(1): 67-69.
- [24] Gu L, Hou P, Zhang R, et al. An analytical strategy to investigate *Semen Strychni* nephrotoxicity based on simultaneous HILIC-ESI-MS/MS detection of *Semen Strychni* alkaloids, tyrosine and tyramine in HEK 293t cell lysates [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1033-1034: 157-165.
- [25] Luo H, Gu C, Liu C, et al. Plasma metabolic profiling analysis of *Strychnos nux-vomica* Linn. and *Tripterygium wilfordii* Hook F-induced renal toxicity using metabolomics coupled with UPLC/Q-TOF-MS [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2018, 7(6): 1153-1163.
- [26] 高璐. 基于药代动力学的中药马钱子时辰毒性和时辰药效研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2021.
- [27] Gao L, Lin Y, Wang S, et al. Chronotoxicity of *Semen Strychni* is associated with circadian metabolism and transport in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(3): 398-409.
- [28] 尹利顺, 张丽娜, 张红, 等. 中药配伍减毒的现代研究进展与思考 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(9): 1-5.
- [29] 任佳佳, 张学顺, 褚志杰. 马钱子减毒增效研究进展 [J]. 辽宁, 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1): 221-224.
- [30] 刘丽丽, 殷玉婷, 陈谢谢, 等. 基于组分配伍的马钱子碱与芍药苷经皮给药大鼠体内药代动力学及脑组织分布研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6684-6689.
- [31] 王淑静, 姜玉钤. 制马钱子配伍赤芍桂枝汤的抗炎镇痛实验研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(5): 6-9.
- [32] 吕邵娃, 马文保, 肖洪彬, 等. 马钱子中毒机制及与配伍甘草减毒作用的研究进展 [J]. 河北中医药学报, 2018, 33(2): 59-64.
- [33] 郭玉岩, 李春成, 孙爽, 等. “甘草-马钱子”配伍前后及其拆分相态指纹图谱对比研究 [J]. 中医药学报, 2020, 48(10): 1-6.
- [34] 郭玉岩, 高滔, 李春城, 等. 酸碱药对甘草-马钱子配伍汤液沉积相态释放特性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3000-3005.
- [35] 闫静, 甄晓宇, 刘志强, 等. 配伍延胡索对马钱子毒性影响的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3690-3694.
- [36] 胡亚. 基于 MDCK-MDR1 细胞模型的马钱子活性成分配伍白芍活性成分的转运机制研究及对 P-糖蛋白表达的影响 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [37] Lü D, Jiang Q, Zhang J, et al. Effect of Baizhu (*Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*) extract on intestinal absorption of brucine and strychnine *in vitro* and *in situ* [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(4): 562-570.
- [38] Zhang M, Wang C, Ou Z L, et al. Effects of licorice extracts on the pharmacokinetics of brucine in rats and its possible mechanism [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(5): 1995-2002.
- [39] 侯健, 孙娥, 宋捷, 等. 肝脏药物代谢酶 CYP450 与中药肝毒性的关系 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2774-2780.
- [40] Xing P P, Wu W H, Du P, et al. Effects of brucine combined with glycyrrhetinic acid or liquiritin on rat hepatic cytochrome P450 activities *in vivo* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46(5): 573-580.
- [41] 黄国勇. 白术对马钱子在肝微粒体 I 相代谢的影响机理研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [42] 宋云燕. 白术对马钱子的药代动力学影响及影响机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [43] 宋云燕, 蒋且英, 陈绪龙, 等. 白术提取物对马钱子生物碱药代动力学的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3847-3850.
- [44] Zhang M, Wang C, Cai H L, et al. Licorice extracts attenuate nephrotoxicity induced by brucine through suppression of mitochondria apoptotic pathway and STAT3 activation [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(6): 890-898.
- [45] Li S, Chu Y, Zhang R, et al. Prophylactic neuroprotection of total glucosides of *Paeoniae Radix Alba* against *Semen Strychni*-induced neurotoxicity in rats: Suppressing oxidative stress and reducing the absorption of toxic components [J]. *Nutrients*, 2018, 10(4): 514.
- [46] 武天元. 中药毒性药材炮制研究进展 [J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 170-173.
- [47] 杨世雷, 杨扬. 毒性中药马钱子的减毒方法探讨 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(1): 43-44.
- [48] Jiang X, Tian J X, Wang M, et al. Analysis of dihydroindole-type alkaloids in *Strychnos nux-vomica* unprocessed and processed seeds by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection and mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(22): 3395-3402.
- [49] 卢军, 刘兆龙, 赵翡翠, 等. 马钱子生品、炮制品中马钱子碱和土的宁的含量测定及毒性实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(4): 506-509.

[责任编辑 解学星]