

## 中药心脏毒性及临床评价方法的思考

于 瑞, 李 彬, 王永霞, 朱明军\*

河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

**摘 要:** 中医药发展有数千年的历史, 临床应用有独特的优势。临床普遍认为中药毒副作用少、服用安全, 但是随着近几年中药肝毒性、肾毒性、心脏毒性等临床病例及基础研究报道逐渐增多, 中药毒性备受关注。心脏毒性评价是药物临床试验前必须考量的重要指标, 对中药新药研发、中医药的临床安全规范应用也有着至关重要的作用。如何识别中药心脏毒性, 掌握其临床特点、检测指标、评价方法、诊断要素是目前面临的主要问题。就近年来中药心脏毒性的研究及临床前评价技术进行总结, 并对中药心脏毒性的临床评价方法进行探讨与思考。

**关键词:** 中药; 心脏毒性; 临床评价; 因果关系评估; 新药研发

**中图分类号:** R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2019)18-4485-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.031

## Consideration on cardiotoxicity and clinical safety evaluation method of Chinese materia medica

YU Rui, LI Bin, WANG Yong-xia, ZHU Ming-jun

The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

**Abstract:** Traditional Chinese medicine has developed for thousands of years, and its clinical application has unique advantages. It is generally believed that Chinese medicine (CM) has few toxic and side effects and it is safe. However, in recent years, more and more clinical cases and basic research reports about hepatotoxicity, nephrotoxicity, and cardiotoxicity of CM have been reported. Therefore, we also increasingly concerned about the toxicity of Chinese materia medica (CMM). Cardiotoxicity assessment is an important index that must be considered before clinical trials of drugs. It also plays an important role in the research and development of new Chinese medicines and the standardized application of clinical safety of CM. Then, how to identify the cardiotoxicity of CMM, grasp the clinical characteristics, detection indicators, evaluation methods, and diagnostic elements are the main problems we are facing. In this paper, we summarized many researches and pre-clinical evaluation techniques of cardiotoxicity of CMM in recent years, and discussed and considered the clinical evaluation methods of cardiotoxicity of CMM.

**Key words:** Chinese materia medica; cardiotoxicity; clinical evaluation; causal relationship assessment; research and development of new drug

中药的临床应用有数千年的历史, 对人类的健康有着巨大的作用。近年来, 随着国家对中医药发展的大力扶持, 中医药的规范应用及风险评估、安全性评价也越来越引起重视。中药一直被认为毒副作用少、服用安全, 但是近年来有关中药引起的不良反应或药源性疾病的文献报道日趋增多, 心脏是药物毒性的靶器官之一<sup>[1]</sup>。

心脏毒性<sup>[2]</sup>是指在相对小的剂量和相对短的时间内, 药物本身及其代谢产物导致的急性、亚急

性或慢性心肌细胞损伤或心脏功能紊乱。心脏毒性评价是各类药物进入临床试验前必须考量的重要指标, 也是导致药物研发失败、上市后撤市的原因之一<sup>[3]</sup>。我国上市后的中药大部分疗效确切、安全方便, 但仍有部分药物存在一定的毒副作用和安全隐患<sup>[4]</sup>, 尤其是强心类、活血类中药引起的心肌损伤较常见<sup>[5-6]</sup>。因此, 掌握心脏毒性的临床前筛选技术和临床后评价方法, 熟悉药物心脏毒性的检测指标, 建立符合中药特点的心脏毒性评价体系, 提

收稿日期: 2019-02-20

基金项目: 河南省高校科技创新团队支持计划 (13IRTSTHN012); 河南省科技厅中医药防治心血管疾病创新型科技团队 (C20130050); 国家自然科学基金面上项目 (81774049)

\*通信作者 朱明军, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治心血管疾病的基础和临床研究。E-mail: zhumingjun317@163.com

高中药心脏毒性的诊断率,是目前亟待解决的关键问题。

## 1 常见中药所致心脏毒性

笔者查阅大量国内外文献发现,目前中药心脏毒性的研究仍较少。中药成分复杂、大多组方用药,目前心脏毒性研究主要集中在单味中药或活性成分,包括常用于治疗心血管疾病的药物(如附子、香加皮、夹竹桃、蟾蜍等)和一些非治疗心血管疾病的药物(如乌头、雷公藤、关木通、汉防己、马钱子等)。这些药物所致的心肌损伤大

多表现为心肌炎、心肌病、心律失常、心脏瓣膜损害、心肌缺血及心力衰竭等心脏功能和器质性改变,常见临床症状有胸闷、心悸、呼吸困难、头晕呕吐、口舌发麻等,严重者可出现四肢潮湿、烦躁不安、血压下降、脉缓无力等心源性休克甚至危及生命。现有研究提示其致毒机制主要是心肌细胞形态和功能异常、细胞内环境稳态失衡、离子通道转运相关 ATP 酶及细胞能量代谢降低等导致心肌出现损伤。常见单味中药所致心脏毒性的研究情况见表 1<sup>[7-17]</sup>。

表 1 常见单味中药所致心脏毒性

Table 1 Cardiotoxicity caused by common single CMM or active ingredients

| 中药    | 毒性成分                                                                   | 临床主要表现                                                                                             | 中毒剂量                                                                                               |
|-------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 附子、乌头 | 毒性成分主要为乌头碱、中乌头碱、次乌头碱等双酯型二萜类生物碱,乌头碱毒性最强                                 | 口舌发麻、恶心呕吐、胸闷、呼吸困难、血压下降、昏迷等;心电图可见多源性室早,伴室速等;轻度中毒患者可表现窦性心动过缓、房室传导阻滞、ST-T 改变及 QT 间期延长等                | 川乌 3~30 g, 附子 15~60 g, 乌头碱口服 0.2 mg 可出现中毒, 3~4 mg 即可致人死亡                                           |
| 雷公藤   | 主要成分为二萜类、三萜类及生物碱类等,二萜类为主要活性和毒性成分                                       | 胸闷、心悸,可表现为心动过缓、房室传导阻滞,甚至心源性休克而危及生命                                                                 | 雷公藤生药剂量为 40 g·d <sup>-1</sup> 即可出现毒性反应                                                             |
| 蟾蜍    | 含有多重活性成分(蟾毒配基、蟾毒素、蟾毒色胺类等),前两者含乙型强心苷元结构,有强心、降低动作电位幅值、缩短有效不应期等作用,可诱发心律失常 | 胸闷心悸、脉缓无力、头晕呕吐、烦躁、休克等临床症状,甚至心脏骤停引发死亡                                                               | 蟾酥的大鼠半数致死量为 0.359 mg·kg <sup>-1</sup> ,内服量为 3~5 mg·d <sup>-1</sup> ,最大量不能超过 135 mg·d <sup>-1</sup> |
| 香加皮   | 杠柳毒苷和杠柳苷元是其产生心脏毒性作用的主要成分,是强心苷母核的化合物                                    | 恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状及心率减慢、早搏、房室传导阻滞等                                                                     | 未检索到                                                                                               |
| 夹竹桃   | 有强心利尿、发汗催吐、镇痛作用,效果与洋地黄类似,为慢性强心苷类药物                                     | 胸闷心悸、憋气头晕、烦躁不安、四肢潮湿等;动物实验提示其可引起细胞内 Ca <sup>2+</sup> 超载, K <sup>+</sup> 缺乏,致心肌细胞自律性增高或传导减慢,诱发各类心律失常 | 全株有毒,内服汤剂量为 0.3~0.9 g                                                                              |
| 马钱子   | 土的宁和马钱子碱是其毒性成分,前者占总生物碱的 35%~50%                                        | 马钱子碱的浓度大于或等于 1×10 <sup>-5</sup> mol·L <sup>-1</sup> 可阻断心肌钠离子、钾离子、钙离子通道等导致心肌损伤,且心脏损伤不可逆             | 常用剂量为 0.3~0.6 g,一般不超过 0.9 g,单次摄入量超过 7 g 即可致死                                                       |

## 2 心脏毒性临床前预测与评价技术

中药药源性心脏毒性的检测手段很多,但至今仍然没有研究证实哪一种检测方法可以作为“金标准”。近年来,随着网络药理学、代谢组学、超声影像学等评价技术日趋成熟,其在中药心脏毒性领域活性成分筛查和指标检测上也凸显出独特的优势。但不同评价

技术各有其优势和局限性,在实际操作中需根据中药的不同特点和靶点选择最佳的评价方法。

### 2.1 网络毒理学评价

网络毒理学可通过构建特定的网络模型,描绘研究对象(可疑心脏毒性中药)的毒理学性质,应用网络剖析和预测毒性,了解药物对机体的毒副作

用并预测药物的毒性成分,也为后续的毒性实验提供优先导向,在中药毒性预测与风险评估方面发挥重要作用<sup>[18]</sup>。有研究通过构建定量构效关系模型,从数据库中收集乌头碱、中乌头碱、次乌头碱等在内的 1 109 个具有心脏毒性的化合物和 789 个不具有心脏毒性的化合物,应用网络毒理学毒性预测软件 ADMET Predictor 计算,评价定量构效关系模型对于中药心脏毒性化学成分预测的适用性,结果显示该方法具有很好的灵敏度和预测准确率,适用于中药心脏毒性化学成分的预测<sup>[19]</sup>。

## 2.2 心脏毒性评价模型及相关检测技术的应用

**2.2.1 心肌细胞体外心脏毒性评价模型** 心肌细胞体外心脏毒性评价模型具有成本低、操作简便、可行性强等特点,故该模型广泛应用于体外药物心脏毒性的评价和有毒成分的筛选。目前,离体细胞水平研究主要在哺乳动物原代心肌细胞、异源表达人基因的哺乳动物细胞、人胚胎干细胞、诱导多功能干细胞分化的心肌细胞等模型基础上。采用 hERG 稳定转染的 HEK293 细胞系评价药物对心脏电生理特性的影响,是体外研究药物心脏毒性细胞模型的金标准<sup>[20-21]</sup>。

**2.2.2 膜片钳技术** 膜片钳是一种以记录通过离子通道的离子电流来反映细胞膜上单一或多数的离子通道分子活动的技术。它可标记心脏电生理功能变化,而动作电位离子通道电流异常与心律失常、心衰和心肌缺血等心血管疾病密切相关。心脏电生理功能指标测定也是中药体外心脏毒性评价的首要指标,故该技术可对中药复方、单体或有效成分的有效性和安全性进行预测和筛选<sup>[22]</sup>。孙宏丽等<sup>[23]</sup>利用膜片钳技术探讨钾离子电流的变化研究砒霜对心脏毒性的作用机制,证明砒霜导致 QT 间期延长的可能机制是其破坏了心肌细胞离子通道的平衡。基于全自动膜片钳平台的中药体外心脏毒性评价方法,Wang 等<sup>[24]</sup>对 1 036 个中药提取物进行心脏毒性筛选和评价,进一步证明集成的高通量 hERG 膜片钳和高含量多参数成像心脏毒性筛选方法可用于复杂中药的大规模临床前评估。陈中<sup>[25]</sup>观察雷公藤红素对原代心肌细胞动作电位的影响,通过电生理改变揭示了雷公藤红素抑制原代心肌细胞的离子通道和破坏正常电信号的潜在机制。

**2.2.3 代谢组学技术** 代谢组学主要研究的是作为各种代谢路径的底物和产物的小分子代谢物(相对分子质量 < 1 000),主要技术手段是核磁共振

(NMR)、质谱(MS)、色谱(HPLC、GC)及色谱质谱联用技术<sup>[26-27]</sup>。已有研究者利用代谢组学方法对川乌的化学毒性进行分析与预测,用 5-羟基-6-甲氧基嘌呤葡萄糖苷酸、4,6-二羟基喹啉、甘氨酸等 17 个相关的生物标志物来确定川乌的毒性<sup>[28-29]</sup>。

**2.2.4 实时 xCELLigence 细胞分析系统(RTCA)** RTCA 是一种基于电子阻抗的实时细胞监测技术,在近似生理条件下,通过细胞与底部整合有微电极细胞传感器芯片的检测板相互作用,非标记性、非侵入性、实时动态的可连续数日至数周的记录细胞的增殖、毒性及形态变化,可以在早期敏感和精确地监测出药物潜在的的心脏毒性<sup>[30]</sup>。

**2.2.5 高内涵细胞影像分析技术** 高内涵细胞影像分析技术是以细胞为单位,通过荧光标记物在高分辨率的荧光显微镜下高速、灵敏地获得细胞生长过程中受外因作用改变或未改变的相关图像及量化后的参数。该技术广泛应用于药物筛选,因其比现有的方法更灵敏、通量更高、成本更低、结果更准确和可靠,有效提高了中药“毒性”的筛选效率。有研究者采用 RTCA 和高内涵分析技术监测黄连中 9 种生物碱在心肌细胞(CMs)治疗中的作用,利用荧光酶偶联三磷酸腺苷(ATP)检测细胞活力,首次对 9 种生物碱的心脏毒性进行了评价,阐明黄连中的心脏毒性成分<sup>[31]</sup>。

## 3 中药心脏毒性临床评价的思考

关于药物心脏毒性,目前我国仅有 2013 年发布的《蒽环类药物心脏毒性防治指南》,但指南也仅仅针对化学药。中药应用影响因素众多、毒性机制复杂、毒效应表现多样,而心脏毒性又缺乏特异性诊断指标,给中药心脏毒性的诊断、防治及监管带来很大的困难。查阅大量文献,目前并无确切的中药心脏毒性的诊断标准,主要是排他性诊断。中药大多处方用药,出现心脏毒性很难鉴定是复方中的哪一种成分,一般通过分析服药史、结合已有单味中药或主要活体成分的毒性研究,标注可疑心脏毒性中药,借助网络药理学、网络毒理学、代谢组学、蛋白组学等技术等进行明确。查阅文献及结合临床经验,中药心脏毒性的诊断首先要明确心脏毒性的发生,并排除其他非中药药物因素,临床医生可采用因果关系评估方法进一步明确中药和心脏毒性的相关性。

### 3.1 心脏毒性诊断的思考

依据患者出现的心肌损害的症状、体征及相关

实验室检测,结合既往史和服药史明确心脏毒性的诊断,且可排除原发疾病的自然进程、疾病加重等非药物性的心脏损伤情况。心脏毒性临床症状可表现为胸闷心悸,临床各项指标检测包括:心电图 ST-T 异常、各种心律失常(频发室早、房室传导阻滞等)、QT/QTc 间期延长(一般 QTc>450 ms 或较基线增加>30 ms 为异常标准)、心肌酶学改变[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌钙蛋白 I(cTnI)或 cTn 升高等,必要时可检测脑钠肽(BNP)或 N 末端脑钠肽(NT-proBNP)明确心肌损伤]、心脏超声或心肌核磁提示心功能障碍。

### 3.2 因果关系评估

如果要进一步明确中药和心脏毒性的相关性,可采用中药药源性心脏毒性风险防控的因果关系评估方法。目前现有的评价因果关系评价方法有专家判断或全面内省法(expert judgement or global introspection)、计分推算法(algorithms)、概率法或贝叶斯法等(probabilistic or Bayesian approaches)。临床使用最多是积分推算中的 Naranjo 法,其临床使用方便、简捷,具体方法见表 2。判定办法是对 10 个项目内容的“是、否、不清”,按照 0、1、2、-1、-2 分别予以计分,然后根据得出的总分分为 4 级:①总分值≥9 分,肯定有关;②总分值 5~8 分为很可能有关;③总分值 1~4 分为可能有关;④总分值≤0 分为可能。

表 2 Naranjo 法  
Table 2 Naranjo method

| 序号 | 项目                        | 是  | 否  | 不清 |
|----|---------------------------|----|----|----|
| 1  | 该反应既往是否有结论性报告             | +1 | 0  | 0  |
| 2  | 该反应是否是在应用可疑药物后            | +2 | -1 | 0  |
| 3  | 当停药或给予特定的拮抗剂后,该反应是否获得改善   | +1 | 0  | 0  |
| 4  | 当再次给予该药,该反应是否再次出现         | +2 | -1 | 0  |
| 5  | 是否有其他的原因可以单独引起该反应         | -1 | +2 | 0  |
| 6  | 给予安慰剂后,该反应是否出现            | -1 | +1 | 0  |
| 7  | 在血液或其他体液内是否可以检测到引起毒性的该药浓度 | +1 | 0  | 0  |
| 8  | 当药物剂量增加或减少是否该反应也加重或减轻     | +1 | 0  | 0  |
| 9  | 当患者过去暴露于相同或类似的药物是否有类似的反应  | +1 | 0  | 0  |
| 10 | 该不良事件是否有任何客观的证据证实         | +1 | 0  | 0  |

### 3.3 合理炮制和药物配伍可增效减毒

中药产生心脏毒性的因素有很多,有药物因素、机体因素和用药因素。药物因素是影响中药产生心脏毒性的首要因素,药物中所含生物活性成分更是核心要素。中药的品种、产地、炮制及药性等也对心脏毒性产生直接的影响。一般常见的导致中药心脏毒性的原因排除药材质量问题和处方差错外可归纳为使用剂量过大、煎煮方法不规范、配伍不当等。

适宜的炮制和合理的配伍是降低、改变或消除药物毒性的重要方法,其可以较好规避毒性,起到减毒增效的作用。有研究者证实合理炮制后附子毒性可降低 70%~80%,将具有强烈毒性的乌头碱经过热处理可使其水解为毒性较小的单酯型苯甲酰乌头胺,进一步分解为无酯键、毒性极低的乌头胺<sup>[32-33]</sup>。《神农本草经集注》中提出“俗方每用附子,皆须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也。”《伤寒杂病论》中附子亦多配伍生姜、甘草、人参或干姜、大黄。四逆汤中附子与干姜、甘草配伍后,其毒性较单用附子降低 4 倍;相反如配伍或炮制不当,会导致毒性增强甚或出现与单味中药毒性无关的其他毒性作用,如附子与贝母合煎液较附子单煎中乌头碱等有毒成分的含量显著升高。

### 4 结语

中药的毒性有广义的毒性和狭义的毒性。广义的毒性即是药物本身含有毒性成分,狭义的毒性是指中药本性的药物偏性,中药的“毒”在一定程度上也是“效”。所以,要正视中药的毒性,不能以偏概全,不能因具有毒性就完全摒弃,也不能因无毒性而大剂量滥用。临床医生要正确规范使用中药,并熟悉常见的具有可致心脏毒性的单味中药或活性成分,了解心脏毒性的临床表现,掌握一般处理原则,才可以有效规避中药用药风险,提高中药心脏毒性的诊断率。

基于此,在开展中医药的临床循证研究和机制研究的同时,中药的毒性研究也是中药现代化研究的重要部分。心脏毒性评价是各类药物进入临床试验前必须考量的重要终点,如何利用现代化科学技术预测与评估中药复方、单体或有效成分的有效性和毒性,了解药物心脏毒性的评价技术,掌握药物心脏毒性的检测指标,建立符合中药特点的心脏毒性安全性评价体系,构建中药心脏毒性临床指导原则,提高中药心脏毒性的诊断率,是目前亟待解决的关键问题,也是工作的重点。

## 参考文献

- [1] Pereira G C, Silva A M, Diogo C V, *et al.* Drug-induced cardiacmitochondrial toxicity and protection: From doxorubicin to carve-dilol [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17: 2113-2129.
- [2] 陈一坚, 孔繁智. 中药心脏毒性的研究概况 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(8): 490-492.
- [3] 刘昕彦, 邵 瑞, 贺 爽, 等. 类器官和立体细胞模型在中药心脏毒性评价中的应用前景 [J]. 药学报, doi: 10.16438/j.0513-4870.2019-0105.
- [4] Rongzong L. Adverse reactions and preventive measures of oralchinese medicine [J]. *China Health Standard Manag*, 2017, 25(8): 92-93.
- [5] Gui C, Chen M H, Lin S, *et al.* Cytotoxicity effects of shikoninon rat cardiomyocytes *in vitro* [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med*, 2010, 26(6): 33-36.
- [6] 李 华, 王仁俊, 欧阳菲, 等. 蟾酥对蟾蜍心电活动的影响 [J]. 吉林师范大学学报: 自然科学版, 2014, 35(3): 142-144.
- [7] 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.
- [8] 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): 2286-2315.
- [9] 谢晓芳, 彭 成. 附子心脏毒效的多维评价和整合分析研究进展 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2555-2562.
- [10] 孟 甄, 丁 怡, 鲁 静, 等. 生、制乌头总生物碱对心脏功能及其毒性的比较 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(7): 801-804.
- [11] 赵庆桃. 乌头碱中毒 45 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(1): 121.
- [12] 李 华, 邱云良, 汤纳平, 等. 雷公藤的心脏毒性研究 [A] // 首届中国药物毒理学年会 2011 年暨国际药物非临床安全性评价研究论坛论文集 [D]. 上海: 中国毒理学会药物毒理与安全性评价专业委员会, 2011.
- [13] 李 华, 邱云良, 李 旻, 等. 雷公藤甲素对新生大鼠心肌细胞搏动的影响 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(12): 727-730.
- [14] 蒋洁君, 周 婧, 马宏跃, 等. 蟾酥对豚鼠心脏电生理的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3): 307-309.
- [15] 李 华, 王仁俊, 欧阳菲, 等. 蟾酥对蟾蜍心电活动的影响 [J]. 吉林师范大学学报: 自然科学版, 2014, 35(3): 142-144.
- [16] 王芦笛, 杨 维, 李鹰飞, 等. 香加皮的化学成分及主要毒性研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(6): 1067-1075.
- [17] 王丽苹, 沈志滨, 唐春萍. 中药有效成分对心肌细胞毒性作用机制的研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(2): 249-253.
- [18] 刘 睿, 李新宇, 李亚卓, 等. 网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 709-715.
- [19] 李雅秋, 王 旗. 构建用于预测中药化学成分心脏毒性的定量构效关系模型 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2017, 49(3): 551-556.
- [20] 葛 帅, 汪溪洁, 李 华, 等. 中药心脏毒性评价方法的研究进展 [A] // 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第一次 2016 年学术交流大会论文集 [D]. 天津: 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会, 2016.
- [21] Liang P, Lan F, Lee A S, *et al.* Drug screening using a library of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals disease-specific patterns of cardiotoxicity [J]. *Circulation*, 2013, 127(16): 1677-1691.
- [22] 李 冀, 付 强, 胡晓阳, 等. 中药研究中膜片钳技术的应用 [J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 129-131.
- [23] 孙宏丽, 董德利, 李 磊, 等. 三氧化二砷对豚鼠心室肌细胞钾电流的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(24): 1867-1870.
- [24] 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: 1825-1840.
- [25] 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.
- [26] Cui F, Zhu P, Ji J, *et al.* Gas chromatography-mass spectrometry metabolomic study of lipopolysaccharides toxicity on rat basophilic leukemia cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 281: 81-88.
- [27] Qiu P, Sun J, Man S, *et al.* Curcumin attenuates *N*-nitrosodiethylamine induced liver injury in mice by utilizing the method of metabonomics [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(9): 2000-2007.
- [28] 温艳清, 王 琳, 赵 楠, 等. 代谢组学技术在中药毒性机制及解毒机制研究中的应用 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(5): 280-285.
- [29] 汪溪洁, 马 璟. 药物安全性评价新技术和新方法研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(3): 341-350.
- [30] 王淑颜, 汪溪洁, 马 璟. 实时 xCELLigence 细胞分析系统在药物心脏毒性筛选中的应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 571-572.
- [31] Zhang M Y, Yu Y Y, Wang S F, *et al.* Cardiotoxicity evaluation of nine alkaloids from *Rhizoma Coptis* [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(2): 185-195.
- [32] 张云丽, 吴永佩, 刘丽婷. 乌头类中药炮制配伍减毒增效的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(32): 10-11.
- [33] 何 健, 吴 萍, 董 宇, 等. 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒性的机制预测 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1010-1018.