

附子心脏毒性及配伍减毒增效机制研究进展

姜波, 常晶晶, 张春蕾, 靳星, 徐敬娅, 李宝龙*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 附子来源于毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx., 最主要的毒性反应表现为心脏毒性和神经毒性, 其中心脏是主要的靶器官之一。目前普遍认为附子所致心脏毒性是由双酯型二萜生物碱直接或间接作用于心脏的结果, 其毒性机制与 Ca^{2+} 超载、脂质过氧化反应、细胞凋亡以及迷走神经兴奋性增高有关。研究发现附子与其他传统中草药配伍能通过影响体内代谢过程、抗 Ca^{2+} 超载、抗氧化应激、抗凋亡等机制发挥减毒增效作用。就近年来国内外对附子心脏毒性及配伍减毒增效相关机制的研究进展进行综述, 以期对附子的深入研究和临床安全用药提供参考。

关键词: 附子; 乌头; 心脏毒性; 配伍; 减毒增效; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 06-1346-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.033

Research progress on aconite-induced cardiotoxicity and mechanism of attenuation and synergy of compatibility

JIANG Bo, CHANG Jingjing, ZHANG Chunlei, JIN Xing, XU Jingya, LI Baolong

Heilongjiang University of Tradition Chinese Medicine, Haerbin 150040, China

Abstract: Aconite is from *Aconitum carmichaeli*, the main toxic reactions of aconite are cardiotoxicity and neurotoxicity, among which the heart is one of the most important target organs. At present, it is generally believed that the aconite-induced cardiotoxicity is caused by the direct or indirect action of diester diterpenoid alkaloids on the heart, and the toxic mechanism may be related to Ca^{2+} overload, lipid peroxidation, cell apoptosis and increased vagus nerve excitability. It is found that the compatibility of aconite with other traditional Chinese herbal medicines can play a role in attenuation and synergy by influencing the metabolic *in vivo*, decrease of intracellular Ca^{2+} overload, antioxidative stress, anti-apoptotic. In this paper, the research progress on cardiotoxicity of aconite and related mechanisms of attenuation and synergy of compatibility at home and abroad were reviewed in recent years, providing reference for further study and clinical safe medication of aconite.

Key words: aconite; *Aconitum carmichaeli*; cardiotoxicity; compatibility; attenuation and synergy; mechanism

附子为毛茛科多年生草本植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根加工品, 最早记载于《神农本草经》列于下品, 其性味辛甘、大热, 归心、脾、肾经, 能温一身之阳, 具有“回阳救逆第一品药”“乱世之良将”等美称, 中医理论认为附子“通行十二经”, 可用于脾肾阳衰、心阳虚衰、寒湿内盛、水肿、肢体冰冷、心冷腹痛、心悸气短、寒湿痹痛等病症的治

疗^[1]。但附子大辛大热有毒, 为“最有用, 但亦最难用之药”, 其毒性反应主要表现在心血管、神经、消化、呼吸、胚胎及肾脏等方面^[2], 其中最突出的是心脏和神经毒性反应^[3]。心脏是附子最主要和毒性反应最严重的靶器官之一, 在动物心脏组织中可以观测到血管扩张、炎性浸润、水肿、细胞核大小不一的表现^[4], 快速性或缓慢性心律失常是附子心脏毒性

收稿日期: 2020-12-22

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(H2015017); 哈尔滨市科技创新人才研究专项基金项目(2016RAQYJ186); 黑龙江省教育厅面上项目(12521510)

第一作者: 姜波(1979—), 女, 医学博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为药物毒理学及中药抗衰老的药物作用机制。

Tel: 13936627922 E-mail: jbhzf8224099@163.com

*通信作者: 李宝龙(1973—), 男, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中药及植物提取物抗衰老研究。Tel: 13804519725

E-mail: 1831056359@qq.com

的主要表现之一,给药后30~120 min即可观察到心律失常^[5]。

近年来,附子的临床应用越来越广泛,但由于其本身的毒性反应和不恰当的炮制、配伍、煎煮、用法用量等,关于附子中毒事件的报道屡见不鲜^[6-7]。目前关于中药附子在化学成分、毒理机制、药理作用、减毒炮制及配伍、质量控制等方面的研究有了显著进展^[8-9],然而对于其产生心脏毒性的具体机制及与其他中药配伍发挥减毒增效作用机制的研究报道并不多见。为了深入挖掘附子的临床应用潜力,确保用药安全,发挥传统中药优势,本文对近十年来有关附子减毒增效研究的文献进行了综述。

1 附子的心脏毒性机制

关于附子的心脏毒性机制研究包括物质基础、毒性机制2个方面。

1.1 物质基础

目前关于附子致心脏毒性的物质基础研究主要集中于生物碱。附子生品主要含双酯型生物碱,经煎煮或炮制后可水解转化单酯型生物碱,后者可进一步水解为醇胺型生物碱,其中酯键的数量决定了附子的毒性,其毒性从大到小依次为双酯型>单酯型>醇胺型。双酯型C₁₉二萜生物碱中的乌头碱是附子的主要有效成分之一,也是引起心脏毒性的主要成分。

半数致死量(LD₅₀)是常用的附子毒性评价指标,张意涵等^[10]研究发现双酯型乌头碱中的乌头碱(aconitine, AC)、次乌头碱(hypaconitine, HC)和新乌头碱(mesaconitine, MC)对小鼠的LD₅₀分别为1.8、5.8、1.9 mg/kg。体外实验表明乌头碱会破坏心肌细胞膜,抑制心肌细胞自发性搏动,调控钙离子内流导致离体牛蛙心脏出现室性心动过速,产生明显的细胞毒性和心脏毒性^[11],且乌头碱诱发的心律失常往往是2~3种不同类型同时出现^[12]。体内及临床研究同样发现乌头碱会导致心悸、心律不齐、心律失常,甚至循环衰竭、心脏骤停的发生^[13-14]。

1.2 毒性机制

附子的心脏毒性机制包括细胞内Ca²⁺超载、脂质过氧化反应、细胞凋亡、间接兴奋迷走神经。

1.2.1 细胞内Ca²⁺超载 目前普遍认为附子致心律失常与乌头碱兴奋钠通道,Na⁺内流增多导致心肌细胞膜去极化,L-型钙通道(LTCC)异常开放和钠钙交换体(NCX)活性增强导致的钙促钙释放密切相关,钙调蛋白(CaM)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMKII)、兰尼碱受体2(RyR2)、缝隙连接蛋白

43(Cx43)等蛋白表达异常增高,诱导Ca²⁺自发性释放,使细胞内Ca²⁺增多,导致心肌细胞钙超载^[15-16]。Zhou等^[17]证实1 μmol/L乌头碱加速了大鼠心肌细胞L型钙通道电流(I_{Ca-L})的活化,延迟I_{Ca-L}失活,并提高NCX表达水平,促进Ca²⁺内流,5、10 μmol/L乌头碱会诱导触发活动和迟后除极(DAD)引起大鼠心室细胞心律失常。此外,乌头碱还可以上调钠离子通道基因(SCN5A)表达,促进Na⁺通道电流(INa)和内向整流K⁺电流(IK₁),延长动作电位时程,引起折返冲动,易致快速性心律失常。由此可认为附子致心脏毒性主要与双酯型生物碱影响心肌细胞离子通道、电活动及信号转导,进而导致细胞内钙超载密切相关。

1.2.2 脂质过氧化反应 有研究显示附子乌头类生物碱能够降低超氧化物歧化酶(SOD)含量,导致自由基清除能力减弱,心肌细胞中氧自由基(ROS)蓄积,损伤细胞膜和线粒体膜,导致脂质过氧化反应,最终引起细胞能量代谢障碍从而产生细胞毒性^[18]。此外,当心肌细胞能量供应不足时,三磷酸腺苷(ATP)降解产物在体内代谢过程中会产生大量ROS,导致过氧化反应的恶性循环。赵佳伟等^[19]使用25 g/L附子水提物处理心肌H9c2细胞24 h,结果显示线粒体内超氧化物和ROS水平升高,线粒体膜电位、ATP、过氧化物酶体增殖活化受体共激活因子-1α(Pgc-1α)降低,可能是通过激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)信号级联反应导致的线粒体损伤^[20],进而引起心脏毒性。附子所致心脏毒性模型中的血清中乳酸脱氢酶(LDH)、谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)水平显著升高,SOD和一氧化氮(NO)水平明显下降,故附子心脏毒性的机制与脂质过氧化反应有关。

1.2.3 细胞凋亡 细胞形态学证实乌头碱会引起心肌H9c2细胞核收缩和染色质浓缩,导致细胞破坏并产生大量凋亡小体,由此可证实附子能诱导心肌细胞凋亡而表现出心脏毒性。细胞凋亡是受线粒体途径介导的I型程序性死亡,Gao等^[21]用0、100、200 μmol/L乌头碱处理大鼠胚胎心室肌H9c2细胞24 h,发现200 μmol/L乌头碱显著降低Pgc-1α的表达,诱导线粒体功能障碍,并上调细胞色素C(Cyt C)、促凋亡蛋白Bax和Caspase-3蛋白表达,下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达,表明乌头碱可能通过线粒体途径介导心肌细胞凋亡。此外,附子还可以通过调节转化生长因子β(TNF-β)信号传导途径,并激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/哺乳动

物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,诱导心肌细胞炎症反应而促进细胞凋亡,产生心脏毒性^[22]。

1.2.4 间接兴奋迷走神经 除直接作用于心肌细胞导致心脏毒性外,附子还可以通过间接兴奋迷走神经诱导心律失常。研究显示乌头碱可以增加迷走神经兴奋性,进而刺激神经纤维释放大乙酰胆碱(Ach),阻断神经-肌肉传导,降低窦房结、房室结等的自律性和传导性,使心房、心室内异位起搏点兴奋性增高,从而产生各种心律失常。此外,过量的Ach会加速K⁺外流Ca²⁺内流,K⁺外流会减慢心肌细胞自动除极速度,加快复极速度,有效缩短不应期,诱发室性早搏;Ca²⁺内流使得房室结传导减慢,导致房室传导阻滞^[23-24]。

2 配伍作用

传统医学常用的减毒方法有依法炮制、控制剂量、改变剂型、延长煎煮、合理配伍等。其中药对配伍是中医药遣方用药特色之一,可调偏性制毒性,合理配伍既能起到1+1>2的效果,又可减少或消除药物毒性,增加用药安全。人参、炙甘草、薏苡仁、黄芩、干姜等对附子所致的毒性作用均具有减毒效果,且人参附子配伍效果最佳,能显著降低LD₅₀^[25]。

2.1 配伍减毒

2.1.1 与相关代谢酶有关 细胞色素P450(CYP450)酶是重要的I相代谢酶系,参与了超过90%的药物代谢,肝脏内最多的CYP450代谢亚型酶是CYP3A,其参与了45%~60%的药物代谢,双酯型乌头类生物碱可在CYP3A4/5的作用下通过去甲基化、N-去乙基化、脱氢和羟基化等一系列过程代谢为毒副作用较小的单酯型生物碱。乌头碱既不诱导也不抑制大鼠CYP3A的活性^[26],郭艳丽等^[27]和李秋红等^[28]也得出同样结论,并在此基础上采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)技术研究芍药和干地黄与附子配伍对大鼠肝微粒体中CYP1A2和CYP3A4的调控作用,按照附子1.35 g/kg、芍药2.43 g/kg和干地黄10.8 g/kg配伍,连续ig给药7 d,结果显示附子与芍药合用可诱导CYP1A2酶活性,与干地黄配伍可上调CYP1A2和CYP3A4的蛋白含量和基因表达,加快毒性成分代谢。

He等^[29]研究显示浓度0.1 μmol/L的甘草苷对大鼠CYP3A4和CYP2B6的诱导作用最强,并通过激活外排转运蛋白(P-gp)将生物碱转运至细胞外,延缓吸收促进排泄,发挥配伍减毒作用。但也有体外实验显示人参会抑制双酯型生物碱的代谢,降低

孕烷X受体(PXR)和CYP3A4蛋白表达,抑制CYP3A4酶活性^[30]。此外,动物及细胞实验均显示人参、甘草还可上调心脏氧化酶CYP2B1、CYP2J3 mRNA的表达,抑制心脏羟化酶CYP4A3、CYP4F5、CYP4F6、CYP4F11的转录,促进花生四烯酸代谢生成环氧二十碳三烯酸(EETs),并抑制20-羟二十烷四烯酸(20-HETE)生成,保护心肌细胞,降低天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)和LDH含量,减轻附子导致的心脏毒性^[31-32]。

2.1.2 与钙超载有关 Fu等^[33]发现1 μmol/L乌头碱所导致的大鼠心肌细胞内钙离子浓度异常能被0.05 μmol/L钙离子抑制剂钆红拮抗,从而减轻大鼠心肌细胞毒性,故认为Ca²⁺转运失调是乌头碱心肌细胞毒性的主要机制之一。人参皂苷Re能够降低乌头碱引起的CaMKII磷酸化水平,下调RyR2蛋白表达,降低钙瞬变频率,改善钙瞬变幅度,稳定心肌细胞钙离子浓度,阻断由钙Ca²⁺超载引起的触发性心律失常^[34]。此外,人参皂苷Re还可以通过钙调神经磷酸酶(CaN)/活化T细胞核因子(NFAT)信号通路抑制乌头碱导致的心衰作用^[35]。甘草苷、甘草次酸可以下调缝隙连接通道的Cx43基因转录水平,降低钠离子通道关键蛋白SCN5A基因表达,拮抗次乌头碱对心肌细胞的损伤^[36]。

2.1.3 与氧化应激有关 附子致心脏毒性与脂质过氧化反应相关,甘草苷、甘草次酸具有很强的抗氧化作用,可增强机体清除自由基的能力,降低氧化损伤^[37]。通过分析大鼠血清和尿液中代谢产物,发现人参附子配伍能够降低GSH、柠檬酸含量,升高抗坏血酸、尿酸水平,说明人参抑制附子生物碱的吸收,缓解附子心肌细胞线粒体毒性,改善线粒体能量代谢,发挥抗氧化作用^[38]。王晓丽等^[39]给大鼠ig 1:0、1:0.25、1:0.5、1:2附子-人参水煎液,连续给药7 d后取血,制备载药血清,并在原代培养6 d的心肌细胞中分别加入上述比例的血清后观察到,附子人参配伍比为1:0.5时,人参可以显著增强心肌细胞活力,升高SOD活性,降低MDA、NO含量和LDH释放率。因此,人参、甘草可以通过线粒体保护途径和调节抗氧化系统抑制附子的心肌细胞毒性作用。

2.1.4 与细胞凋亡有关 心肌细胞凋亡在心血管疾病的病理变化过程中发挥重要作用,与心脏的正常生理功能息息相关,而乌头类生物碱导致的心肌细胞大量凋亡可能是其心脏毒性机制之一。芍药苷对乌头碱所致H9c2细胞毒性具有明显的抑制作

用,该作用可能与芍药苷抑制Caspase-3活化,上调Bcl-2/Bax值,减轻乌头碱所致的P53蛋白表达抑制,从而减轻心肌细胞凋亡有关^[40]。此外,人参和甘草次酸还可以上调抗凋亡蛋白Bcl-2蛋白表达,下调Fas-l、Fas和促凋亡蛋白Bax表达水平,并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素1- β (IL-1 β)含量,减轻心肌组织炎症活动和心肌细胞凋亡水平,从而发挥心肌细胞保护作用^[41-42]。

2.2 配伍增效

配伍增效包括影响体内代谢过程、抗Ca²⁺超载、保护线粒体、减轻炎症反应4个方面。

2.2.1 影响体内代谢过程 研究显示附子干姜配伍可促进乌头类生物碱溶出,并抑制双酯型生物碱中的乌头碱、次乌头碱向心脏转运和在体内吸收,促进单酯型生物碱苯甲酰乌头原碱(BAC)、苯甲酰次乌头原碱(BHA)和苯甲酰新乌头原碱(BMA)向心脏转运和在体内吸收,延缓消除^[43],这可能是附子配伍干姜增效减毒的机制之一。

2.2.2 抗Ca²⁺超载 张雪^[44]通过在乳鼠原代心肌细胞中加入0.8%戊巴比妥钠建立心力衰竭模型,并确定10 μ mol/L为乌头碱和人参皂苷Rb₁的有效浓度,比较1:1、1:2、2:1人参皂苷Rb₁配乌头碱对心衰细胞作用后发现,2:1组能降低K⁺浓度,增强Na⁺、Ca²⁺-ATP酶活性和电压门控性钾通道蛋白Kv4.2、NaV1.5的mRNA表达,改善心肌细胞内钙超载。

2.2.3 保护线粒体与抗氧化应激 Lu等^[45]在盐酸普罗帕酮诱导的大鼠急性心力衰竭后,ig 18.0、9.0、1.8 g/kg附子-干姜水煎剂连续6 d,结果显示附子干姜配伍可呈剂量相关上调大鼠沉默信息调节因子1(Sirt1)、Pgc-1 α 和核呼吸因子1(NRF1)的表达,并降低CK、LDH、脑钠肽(BNP)和心肌肌钙蛋白(cTnT)含量,通过Sirt1/Pgc-1 α 途径增强心肌线粒体生物合成,减轻心肌损失。此外,附子配干姜可通过抗氧化作用升高SOD含量,保护受损的心肌细胞^[46]。

2.2.4 减轻炎症反应、抗心肌细胞凋亡 万嘉洋等^[47]通过对戊巴比妥钠诱导急性心衰大鼠模型的研究,20 gm/kg甘草苷、25 mg/kg甘草次酸与2 mg/kg次乌头碱配伍后可呈时间-效应关系改善急性心衰大鼠左心室舒张压、左心室舒张末期压、左室内压变化速率,在10~30 min时强心效果明显优于次乌头碱组,其潜在机制可能与心肌细胞凋亡的减弱相关^[48]。甘草与附子配伍还可通过Toll样受体4(TLR₄)/核因子- κ B(NF- κ B)通路改善心力衰竭小

鼠炎症反应,提高其存活率^[49]。

2.3 不同配伍比例的减毒增效

王楚盈等^[50]通过ip阿霉素建立大鼠慢性心力衰竭模型,ig给予附子-人参2:1、1:1、1:2的水煎剂,8周后观察到2:1组能够显著抑制心肌组织中血管紧张素I型受体(AT₁)mRNA表达,从而降低血浆中血管紧张素II(AngII)、AT₁的含量,拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活,逆转心室重构,改善心衰大鼠血流动力学。相关研究显示人参皂苷Rg₁与乌头碱配伍既能减轻高浓度乌头碱对心肌细胞毒性作用,又可以增强低浓度乌头碱对心力衰竭心肌细胞的保护作用^[51]。甘草与附子配伍时也具有类似作用,当附子甘草1:1配伍时,甘草对小剂量附子的作用主要以增效为主,而对大剂量附子则起减毒作用^[52]。

3 结语

附子在中国的临床应用已有2 000多年,但毒副作用明显,其毒性含义有2个方面:一为附子辛热燥烈之偏性,二为毒性峻猛,服用不当可出现口舌唇周发麻、流涎、恶心呕吐、手足抽搐、肌肉痉挛等中毒表现,严重时可引起死亡,极大地限制了其临床应用。药对或有效成分的配伍使用在很大程度上解决了附子的毒性安全问题,但配伍解毒机制研究不够深入,如贾欢欢等^[53]研究发现附子与山茱萸配伍可能通过提高心肌细胞Na⁺、K⁺-ATP酶活性,改善慢性心力衰竭的心肌能量代谢障碍,提高心力衰竭的心肌活性,起到增效减毒作用。其在体内经过一系列代谢后化学成分会发生何种变化尚有待深入研究,以后的研究中应该更加注重中药有效成分与附子的配伍及其对乌头类生物碱在体内吸收、分布、代谢、排泄的影响,以便进一步阐明中药配伍减毒增效机制。

药物配伍比例变化也是中医药特色之一,相同药味配伍的比例不同,其作用效果也不相同。附子总生物碱具有强心作用,双酯型生物碱则会造成心脏毒性,而水溶性生物碱又可以对抗双酯型生物碱的心脏毒性,因此不同比例的中药配伍不同浓度的乌头类生物碱会起不同、甚至相反的作用效果,但其作用机制也未完全阐明。故笔者建议今后对附子减毒研究应该从配伍比例入手深入探讨其减毒机制。为利用附子的生物活性、发挥其药理作用,同时减轻或避免其明显的毒副作用,使附子更加安全、有效、广泛地应用于临床,应深入研究其毒性机制及增效减毒机制,建立更加全面、实用的附子配

伍减毒增效体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 唐梅, 赵立春, 徐敏, 等. 附子化学成分和药理作用研究进展 [J]. 广西植物, 2017, 37(12): 1614-1627.
Tang M, Zhao L C, Xu M, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* [J]. Guihaia, 2017, 37(12): 1614-1627.
- [2] 陈雨, 徐国良, 刘红宁, 等. 参附汤不同配伍比例及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 220-225.
Chen Y, Xu G L, Liu H N, et al. Different Compatibility Ratio and Clinical Application of Shenfutang [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(3): 220-225.
- [3] Huang G, Yang L, Zhang Z, et al. Human PXR-mediated transcriptional activation of CYP3A4 by 'Fuzi' extracts [J]. Toxicol Mech Methods, 2019, 29(3): 155-164.
- [4] Yang M, Ji X, Zuo Z. Relationships between the Toxicities of *Radix Aconiti Lateralis Preparata* (Fuzi) and the toxicokinetics of its main diester-diterpenoid alkaloids [J]. Toxins, 2018. doi: 10.3390/toxins10100391.
- [5] Cai Y, Gao Y, Tan G, et al. Myocardial lipidomics profiling delineate the toxicity of traditional Chinese medicine *Aconiti Lateralis Radix praeparata* [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(2): 349-356.
- [6] Chan T Y. Causes and prevention of herb-induced aconite poisonings in Asia [J]. Hum Exp Toxicol, 2011, 30(12): 2023-2026.
- [7] 陈芙蓉, 邹大江, 闪仁龙, 等. 近10年含乌头碱类植物中毒原因及解毒办法文献分析 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3116-3118.
Chen F R, Zou D J, Shan R L, et al. Literature analysis of poisoning causes and detoxification methods of aconitine-containing plants in recent 10 years [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(12): 3116-3118.
- [8] 杨洋, 杨光义, 冯光军, 等. 附子炮制前后化学成分及药效毒理学研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2724-2727.
Yang Y, Yang G Y, Feng G J, et al. Study on chemical constituents and pharmacodynamic toxicology of *Aconitum carmichaeli* before and after processing [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(11): 2724-2727.
- [9] 魏旭雅, 邱子栋, 陈金龙, 等. 有毒乌头类中药炮制与配伍减毒机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3695-3704.
Wei X Y, Qiu Z D, Chen J L, et al. Research advancement in mechanisms of processing and compatibility for detoxication of *Aconitums* [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(17): 3695-3704.
- [10] 张意涵, 杨昌林, 黄志芳, 等. 附子煎煮过程中13种生物碱含量的动态变化规律研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(1): 16-23.
Zhang Y H, Yang C L, Huang Z F, et al. Study on dynamic variation patterns of 13 alkaloids in *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* during decocting process [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35(1): 16-23.
- [11] 谭婉莹, 夏勇, 李艳苹, 等. 附子心脏毒-效物质基础及相关作用机理研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 95-101.
Tan W Y, Xia Y, Li Y P, et al. Study on the effect of the toxic and active ingredients of aconite on the isolated frog heart and its related mechanism [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(03): 95-101.
- [12] 刘明艳. 43例急性乌头碱中毒的心电图及临床检验分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17): 2296-2297, 2300.
Liu M Y. Characteristics and significances of ECG and clinical laboratory examination results in 43 patients with acute aconitine poisoning [J]. Int J Lab Med, 2014, 35(17): 2296-2297, 2300.
- [13] Zhang P, Kong D, Du Q, et al. A conscious rat model involving bradycardia and hypotension after oral administration: a toxicokinetic study of aconitine [J]. Xenobiotica, 2017, 47(6): 515-525.
- [14] 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.
Yang X, Xia D S, Tian C H, et al. Literature analysis of 508 cases reports of adverse reactions induced by *aconiti lateral radix praeparata* [J]. Chin J Pharm Acovig, 2017, 14(10): 615-621.
- [15] Zhang Y, Yu L, Jin W, et al. Reducing toxicity and increasing efficiency: aconitine with liquiritin and glycyrrhetic acid regulate calcium regulatory proteins in rat myocardial cell [J]. Afr J Tradit Complem, 2017, 14(4): 69-79.
- [16] Li M, Xie X, Chen H, et al. Aconitine induces cardiotoxicity through regulation of calcium signaling pathway in zebrafish embryos and in H9c2 cells [J]. J Appl Toxicol, 2020, 40(6): 780-793.
- [17] Zhou Y H, Piao X M, Liu X, et al. Arrhythmogenesis toxicity of aconitine is related to intracellular Ca^{2+} signals [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(9): 1242-1249.
- [18] Ma L Q, Yu Y, Chen H, et al. Sweroside alleviated aconitine-induced cardiac toxicity in H9c2 cardiomyoblast cell line [J]. Front Pharmacol, 2018. doi: 10.3389/fphar.2018.01138.

- [19] 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(05): 816-824.
Zhao J W, He J L, Ma Z C, et al. Mitochondrial toxicity effect of *Radix Aconiti Lateralis Praeparata* on H9c2 cardiomyocyte [J]. Chin J Pharm Toxicol, 2015, 29(05): 816-824.
- [20] Deng X H, Liu J J, Sun X J, et al. Benzoylaconine induces mitochondrial biogenesis in mice via activating AMPK signaling cascade [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(5): 658-665.
- [21] Gao X, Zhang X, Hu J, et al. Aconitine induces apoptosis in H9c2 cardiac cells via mitochondria-mediated pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 284-292.
- [22] Huang G, Yang L, Zhou W, et al. Study on cardiotoxicity and mechanism of "Fuzi" extracts based on metabonomics [J]. Int J Mol Sci, 2018. doi: 10.3390/ijms19113506.
- [23] 简思刚, 刘鑫, 张勇. 川乌心血管系统毒性的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1850-1855.
Jian S G, Liu X, Zhang Y. Advances in research on cardiovascular toxicity of *Radix Aconiti* [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(14): 1850-1855.
- [24] 周远鹏. 附子致心律失常和抗心律失常作用研究的综述及其思考(四)[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 153-158.
Zhou Y P. Review and thinking on arrhythmia induced by *Aconite carmichaeli* and its anti-arrhythmia effect (IV) [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2015, 31(5): 153-158.
- [25] 孙佳, 李晗, 张广平, 等. 人参炙甘草附子配伍对小鼠急性毒性的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 96-101.
Sun J, Li H, Zhang G P, et al. Combination of ginseng, roasted liquorice and radix aconiti chamichaeli and their effect on the mice acute toxicity [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(2): 96-101.
- [26] Zhu L, Yang X, Zhou J, et al. The exposure of highly toxic aconitine does not significantly impact the activity and expression of cytochrome P450 3A in rats determined by a novel ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method of a specific probe buspirone [J]. Food Chem Toxicol, 2012. doi: 10.1016/j.fct.2012.10.008.
- [27] 郭艳丽, 鞠爱霞, 孙爽, 等. 基于肝药代谢酶的附子配伍芍药减毒机制研究[J]. 化学工程师, 2019, 33(6): 83-88.
Guo Y L, Ju A X, Sun X, et al. Study on the detoxication mechanism of Fuzi with Penoy based on liver enzymes [J]. Chem Eng, 2019, 33(6): 83-88.
- [28] 李秋红, 单万亭, 鞠爱霞, 等. 基于肝脏药物代谢酶研究附子配伍干地黄的减毒机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3961-3966.
Li Q H, Shan W T, Ju A X, et al. Detoxification mechanism of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* combined with dried *Rehmanniae Radix* based on metabolic enzymes in liver [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(16): 3961-3966.
- [29] He Y, Wei Z, Ci X, et al. Effects of liquorice on pharmacokinetics of aconitine in rats [J]. Xenobiotica, 2019, 49(12): 1485-1493.
- [30] Yang L, Wang Y, Xu H, et al. *Panax ginseng* inhibits metabolism of diester alkaloids by downregulating CYP3A4 enzyme activity via the pregnane X receptor [J]. Evid-Based Compl Alt, 2019. doi: 10.1155/2019/3508658.
- [31] 孙佳, 张广平, 苏萍, 等. 人参附子及其有效成分配伍对心脏表氧化酶 CYP2J3、羟化酶 CYP4A3 和 CYP4F11 mRNA 表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2081-2088.
Sun J, Zhang G P, Su P, et al. Effects of ginseng aconite and its effective components combination on the mRNA's expression of oxidase CYP2J3 hydroxylase, CYP4A3 and CYP4F11 [J]. China J New Drugs, 2019, 28(17): 2081-2088.
- [32] 李晗, 张广平, 马梦, 等. 心脏药代酶的附子-甘草配伍减毒机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 59-64.
Li H, Zhang G P, Ma M, et al. Attenuation mechanism of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* combined with *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* based on heart CYP450 isozymes [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(01): 59-64.
- [33] Fu M, Wu M, Wang J F, et al. Disruption of the intracellular Ca^{2+} homeostasis in the cardiac excitation-contraction coupling is a crucial mechanism of arrhythmic toxicity in aconition-induced cardiomyocytes [J]. Biochem Bioph Res Co, 2007. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.01.082.
- [34] 赵佳伟. 参附配伍对心肌细胞减毒作用的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016:34-52.
Zhao J W. Mechanism of the effect of shenfu compatibility attenuation on cardiomyocytes [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2016:34-52.
- [35] 李明. 从CaN-NFAT3通路研究参附配伍减毒的作用机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018: 47-55.
Li M. Study on the mechanism of anti-toxicity of ginseng and accessory compatibility from CaN-NF-AT3 pathway

- [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018:47-55.
- [36] 刘巧云. 甘草苷、甘草次酸与次乌头碱配伍减毒作用的实验研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2013:20-30.
- Liu Q Y. Experimental study of compatibility of liquiritin, glycyrrhetic acid and hyaconitine on detoxicated effect [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2013:20-30.
- [37] 刘巧云, 张宇燕, 万海同, 等. 次乌头碱与甘草苷、甘草次酸配伍的减毒作用 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2601-2604.
- Liu Q Y, Zhang Y Y, Wang H T, et al. Detoxicated effect of compatibility of hyaconitine and liquiritin, glycyrrhetic acid [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(9): 2601-2604.
- [38] 何家乐. 参附配伍减毒的体内物质基础及作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015: 54-62.
- He J L. Material basis and mechanism of shenfu compatibility attenuation [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2015: 54-62.
- [39] 王晓丽, 李丽静, 李玉梅, 等. 附子与人参不同配伍对心肌细胞的减毒作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 153-158.
- Wang X L, Li L J, Li Y M, et al. Toxicity-reducing effect of compatibility of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* with different proportion of *Panax Ginseng* in neonatal rat cardiomyocytes [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(11): 153-158.
- [40] Li J, Zhang S H, He D, et al. Paeoniflorin reduced the cardiotoxicity of aconitine in h9c2 cells [J]. J Biol Reg Homeos Ag, 2019, 33(5): 1425-1436.
- [41] 王利勤, 张宇燕, 何昱, 等. 附子、甘草有效成分不同配伍比例对H9c2心肌细胞缺氧缺糖损伤的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1327-1331.
- Wang L Q, Zhang Y Y, He Y, et al. Effect of different compatibility proportion of active constituent of Fuzi (*Radix Aconiti Carmichaeli*) and Gancan (*Glycyrrhiza Uralensis*) on H9c2 myocardial cell with oxygen-glucose deprivation [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(15): 1327-1331.
- [42] 王晓丽. 附子人参配伍对大鼠心肌细胞保护作用的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2015:102-124.
- Wang X L. Protective Effect of different compatibility proportion of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and *Ginseng Radix et Rhizoma* in neonatal rats cardiomyocytes [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2015:102-124.
- [43] 彭稳稳. 干姜对附子成分溶出及其药动学的影响研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013: 38-53.
- Peng W W. Study on influence of Ganjiang on Fuzi of dissolution and pharmacokinetics of aconitum alkaloids [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2013: 38-53.
- [44] 张雪. 人参皂苷Rb₁配伍乌头碱增效减毒机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016: 40-43.
- Zhang X. Efficacy-enhancing and toxicity-reducing mechanism of compatibility of ginsenoside Rb₁ and aconitine [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2016: 40-43.
- [45] Lu X, Zhang L, Li P, et al. The protective effects of compatibility of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and *Zingiberis Rhizoma* on rats with heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis via Sirt1/PGC-1 α pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.117.
- [46] 耿珊, 葛华雯, 王新宇, 等. 附子及附子、干姜配伍对H₂O₂导致心肌细胞损伤的抗氧化作用 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2012-2013, 2020.
- Geng S, Ge H W, Wang X Y, et al. Antioxidant Effect of aconite and compatibility of aconite dried and ginger on neonatal rats' myocardial cells induced by H₂O₂ [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2014, 23(11): 2012-2013, 2020.
- [47] 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研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 746-750.
- Wan J Y, Fu N, Cao X B, et al. Dynamic protection of hyaconitine combined with glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on acute heart failure rats [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(2): 746-750.
- [48] Wang L, He Y, Zhang Y, et al. Effects of active components of Fuzi and Gancan compatibility on Bax, Bcl-2, and caspase-3 in chronic heart failure rats [J]. Evid-Based Compl Alt, 2016. doi: 10.1155/2016/7686045.
- [49] Yan P, Mao W, Jin L, et al. Crude *Radix Aconiti Lateralis Praeparata* (Fuzi) with *Glycyrrhiza* reduces inflammation and ventricular remodeling in mice through the TLR4/NF- κ B pathway [J]. Mediat Inflamm, 2020. doi: 10.1155/2020/5270508.
- [50] 王楚盈, 李玉梅, 刘畅, 等. 附子人参有效组分配伍对阿霉素致慢性心衰大鼠血流动力学的影响及其机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 39-43.
- Wang C Y, Li Y M, Liu C, et al. Effect and mechanism of active fraction of *Radix Aconiti Lateralis Praeparata* and *Radix Ginseng* on hemodynamics of rat chronic heart failure induced by adriamycin [J]. Tradit Chin Drug Res Pharmacol, 2015, 26(1): 39-43.
- [51] 董艳红. 人参皂苷Rg₁配伍不同浓度乌头碱治疗心力衰

- 竭心肌细胞的增效减毒机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017: 53-56.
- Dong Y H. Effect-enhancing and toxicity-reducing mechanism of ginsenoside Rg₁ compatibility with aconitine in different concentrations on heart failure [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2017:53-56.
- [52] 彭 兰. 附子配甘草对离体心脏的作用及其指纹图谱研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019: 3-17.
- Peng L. Effect of Aconite Matched Licorice on Isolated Heart and its Fingerprint [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2019: 3-17.
- [53] 贾欢欢, 曾业文, 李 航, 等. 附子与山茱萸配伍对慢性心力衰竭大鼠的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 418-422.
- Jia H H, Zeng Y W, Li H,, et al. Effect of compatibility of *Aconitum carmichaelii* and *Cornus officinalis* on chronic heart failure rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50 (2): 418-422.

[责任编辑 李红珠]