

基于心脏电生理探讨中药诱导心脏毒性机制及预防措施

王选阳^{1,2}, 高原^{1,3*}, 李彬^{1,3}, 于瑞^{1,3}, 谢世阳^{1,3}, 周璐焯^{1,2}, 孙雨蝶^{1,2}, 朱明军^{1,3}

1. 河南中医药大学第一附属医院 心脏中心, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000

3. 河南中医药大学第一附属医院 河南省中药安全评价与风险防控工程研究中心, 河南 郑州 450000

摘要: 中医药在疾病的治疗与预防方面有数千年历史, 为中华民族繁衍生息作出突出贡献, 中药的安全性问题却面临重大质疑。心脏毒性对于中药临床毒副作用研究以及创新药物研发至关重要, 目前关于心脏毒性的相关研究日益增多, 大部分研究主要集中在中药减轻肿瘤化疗后所诱导心脏毒性和其他药物所致心脏不良反应, 中药自身所发生的心脏毒性机制及安全用药方面研究相对匮乏。心脏电生理现象作为心脏细胞的基本生命活动特性之一, 心肌细胞正常的电生理活动保障心脏功能的有效运转。为了深入研究中药自身成分中的心脏毒性与作用机制, 提高中药临床应用的安全性, 基于钾离子通道、钠离子通道、钙离子通道的心脏电生理特性, 总结中药单体与复方诱导心脏毒性的机理机制。同时借助计算机虚拟模型、人诱导多能干细胞分化的心肌细胞(hiPSC-CMs)和心脏类器官(hCO)、膜片钳技术等国际公认的药物心脏毒性评价技术创建中药心脏毒性安全评价平台, 运用中医传统理论为中药在临床应用时所诱导心脏毒性提供相应的预防措施, 为鉴定中药心脏毒性以及中药临床应用所致心脏不良反应提供科学依据, 为中药新药研发开辟新的研究方向。

关键词: 中药; 心脏毒性; 电生理; 离子通道; 安全性评价; 预防措施

中图分类号: R992 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0256-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.025

Based on “cardiac electrophysiology” to explore induction of cardiotoxicity by Chinese medicines and preventive measures

WANG Xuanyang^{1,2}, GAO Yuan^{1,3}, LI Bin^{1,3}, YU Rui^{1,3}, XIE Shiyang^{1,3}, ZHOU Luyue^{1,2}, SUN Yudie^{1,2}, ZHU Mingjun^{1,3}

1. Heart Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Henan Engineering Research Center of Chinese Medicine Safety Evaluation and Risk Prevention and Control, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Chinese medicine has a history of thousands of years in the treatment and prevention of diseases and has made outstanding contributions to the prosperity of the Chinese nation, while the safety of Chinese medicine has faced major questions. Cardiotoxicity is crucial to the study of clinical toxicity and innovative drug development of Chinese medicine. Currently, there is an increasing number of cardiotoxicity studies, but most of them focus on the mitigation of cardiotoxicity induced by tumor chemotherapy and the treatment of cardiac adverse reactions caused by other drugs, while the cardiotoxicity mechanism of Chinese medicine and the safe use of Chinese medicine have been studied relatively little. Cardiac electrophysiological phenomena, as one of the fundamental life activity characteristics of cardiac cells, ensure the effective functioning of the heart through the normal electrophysiological activities of cardiomyocytes. In order to study the cardiotoxicity and mechanism of action of the components of traditional Chinese medicines and to improve the safety of clinical application of traditional Chinese medicines, this paper summarizes the mechanism of cardiotoxicity

收稿日期: 2024-06-27

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82030120); 国家自然科学基金青年基金项目(81503435); 国家自然科学基金项目(82074226); 河南省中管局国家中医临床研究基地科研专项(2018JDZX058); 河南省高等学校重点科研项目计划(21A360011); 河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY2009); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200090); 河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(212102310759, 212102311079, 242102310554, 222301420086); 横向课题(XZ2022013); 华通国康医学科研专项(2023HT034)

作者简介: 王选阳, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治心血管疾病。E-mail: 18624710766@163.com

***通信作者:** 高原, 女, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中医药防治心血管疾病的基础与临床研究。E-mail: cleanstory@163.com

induced by traditional Chinese medicines in monomers and combinations based on the cardiac electrophysiological properties of potassium ion channels, sodium ion channels and calcium ion channels. At the same time, with the help of computer virtual model, human induced pluripotent stem cell differentiated cardiomyocytes (hiPSC-CMs) and heart-like organ (hCO), membrane clamp technology and other internationally recognized drug cardiotoxicity evaluation techniques, we created a platform for the safe evaluation of cardiotoxicity of Chinese medicine, and provided corresponding preventive measures for the cardiotoxicity induced by traditional Chinese medicine theories in the clinical application of Chinese medicine, so as to help to identify the cardiotoxicity and the adverse cardiac effects caused by the clinical application of Chinese medicine. It will provide scientific basis for the identification of cardiotoxicity and adverse cardiac reactions caused by clinical application of traditional Chinese medicine, and open up a new research direction for the research and development of new traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicines; cardiotoxicity; electrophysiology; ion channel; safety assessment; preventive measures

中医药是中华文明的瑰宝，几个世纪以来，传统中医药一直被用于治疗各种疾病，中药所含的活性成分为治疗各种疾病的重要物质基础，同时在医学领域研究中备受关注^[1]。在世界范围内，中医药的使用越来越广泛，据统计 2016—2017 年，我国出口到“一带一路”沿线国家的中药及中药相关产品总额达 2.95 亿美元^[2]。此外，世界卫生组织在其有影响力的全球医学纲要中认可了中医学，进一步助力中医药发展实现全球化^[3]。中药存在的潜在毒性与临床风险问题却成为中医药走向世界的难题，中药广泛应用时可能带来的安全性问题仍需要大量临床对照试验证据与实验性研究来发现和阐述^[4-5]，进而找到限制和避免中药毒性的措施。

中药的心脏毒性通常表现为胸闷气短、心慌、口唇及四肢末梢发绀等，中药所引起的药源性心脏毒性是其临床应用中最严重的不良反应^[6]。中药在体外的心脏毒性评价可以借助心脏电生理功能相关指标的测定，通过药物对心脏电生理特性的影响准确模拟药物诱导的心脏毒性^[7-8]。电生理现象为心肌细胞的基本生命活动特性之一，心肌细胞正常的电生理活动保障心脏功能的有效运转。基于心脏电生理特性对常见中药与复方诱导的心脏毒性及毒性机制进行总结与分析，为中药心脏毒性的深入研究提供新思路，为中药非临床安全性评价技术规范与中药临床安全应用提供参考，同时总结构建中药心脏毒性评价平台、运用中医传统理论与现代多学科技术相结合、合理预防中药心脏毒性的发生措施，为中药临床大规模应用提供保障。

1 药物引发心脏毒性及其评价现状

心脏毒性是由药物对心血管系统所造成的多种复杂的病理生理损害，导致心律失常、传导阻滞、心肌肥大和心力衰竭等一系列心脏器质性和功能性的改变，其中以各种类型的心律失常及传导阻滞

最为常见^[9]。药物所引起的心脏毒性已成为最常见和最有害的健康问题之一，对于已上市的药物，心脏毒性的发生率达到 15%~35%，市场上有近 2 000 种药物被发现与心血管不良反应相关，对公共卫生和药物资源造成重大影响^[10]。同时，心脏安全问题使多种药物退出市场，包括抗组胺药、抗抑郁药、化疗药物和止痛药等，这些药物的退市与具有使患者产生尖端扭转型室性心动过速（TdP）的倾向有关^[11]。TdP 在大多数情况下是由药物诱发的一种多形性室性心动过速，与心室复极异常延迟（QT 间期延长）密切相关，临床上多表现为头晕和晕厥，严重时导致心源性猝死^[12-13]。同时，药物所诱导 QT 间期延长是通过阻断快速型延迟整流钾电流（ I_{Kr} ）来增加复极持续时间，而 I_{Kr} 由人类 ether-a-go-go 相关基因（hERG）钾离子通道调控，因此，阻断 hERG 钾离子通道是 QT 间期延长最重要的机制^[14]。

为解决药物导致心脏安全问题，人用药品注册技术国际协调会（ICH）在 2005 年颁布了《非抗心律失常药物潜在导致 QT/QTc 间期延长和心律失常的临床评价指南》（E14）^[15]与《人用药物延迟心室复极化（QT 间期延长）潜在作用的非临床评价指南》（S7B）^[16]，在 S7B 中明确规定新药在进入临床前必须进行动物的在体和离体心脏安全性评估，使得一些在临床已经使用的药物因其致心律失常的安全性问题被陆续召回^[17]，E14 与 S7B 的颁布为新药研发过程中心脏安全性评估提供指导。心脏复极化离子电流 I_{Kr} 的减少和 QT 间期的延长是 S7B 和 E14 心脏安全性评价的 2 个中心生物标志物，自采用其作为心脏安全性预批准评估以来，没有一种具有潜在 TdP 风险的药物进入市场^[18]。研究发现 I_{Kr} 和 QT 间期对识别可引起 TdP 的药物很敏感，但特异性较低，据统计多达 60%具有开发前景的药物因检测出 I_{Kr} 阻断呈阳性被放弃，直接导致许多可能

没有实际 TdP 风险的药物的开发被取消或排除^[19]。同时 hERG 离子通道对心律失常的预测具有明显的局限性,检测也存在假阴性结果^[20]。所以美国食品药品监督管理局(FDA)、心脏安全研究联盟(CSRC)与健康与环境科学研究所(HESI)共同制定了“综合性离体致心律失常风险评估(CiPA)”作为新的心脏安全评价策略,CiPA 建议从多离子通道作用评估药物心脏毒性机制,除了 I_{Kr} 之外应重点关注峰值钠电流(I_{Na})、晚期钠电流(I_{NaL})与 L 型钙电流(I_{CaL})^[18,19,21]。CiPA 还将体外多离子通道药理学数据整合到计算机中的人心肌细胞模型中,用于促心律失常风险评估,更加准确地评估药物所诱发 TdP 的风险,为药物诱导心脏毒性的风险辨识提供更可靠的依据^[19,22]。

目前,我国在中药心脏安全性评价方面尚处于起步阶段,相较于国外心脏毒性相关研究的发展,国内在药物致心脏毒性评价方面还处于起步阶段,我国目前尚未建立中药药源性心脏毒性相应的评价平台。2014 年 5 月 13 日中国食品药品监督管理局(CFDA)颁布《药物安全药理学研究技术指导原则》用以指导我国的中药、天然药物以及化学药物的安全药理学和 QT 间期延长风险非临床研究和风险评价^[23]。所以,在国家相关法规与技术要求指导下,立足中医药自身的中医传统理论与实践特色,结合现代多科学技术,构建中药心脏毒性安全评价平台对发展中医药、促进中医药与国际药学相互接轨具有重要意义。为了建立快速、准确、先进的心脏毒性评价平台,河南省中药安全评价与风险防控工程研究中心构建中药心脏毒性安全评价平台,做好中药上市前后心脏毒性的非临床评价和机制研究,同时相关项目《中药致 QT 间期延长及潜在致心律失常作用非临床安全性评价技术规范》已经正式通过立项。

2 中药诱导的心脏毒性电生理表现

2.1 基于心电图(ECG)记录的中药诱导的心脏毒性事件

ECG 是记录整个心脏兴奋的产生、传导和兴奋恢复过程中的生物电变化,是心脏电生理活动规律最基本、最实用的常规诊断方法,ECG 作为心血管疾病临床诊断的基本工具,同时也是诊断心律失常的金标准^[24]。Yagi^[25]利用 ECG 中检测到左心室射血分数降低的人工智能模型(AI-EF 模型)揭示左心室的病理生理学,同时进一步开发 AI-癌症治疗

相关心功能障碍(CTRCD)模型来预测蒽环类药物诱发 CTRCD 的心脏毒性问题。因此,ECG 是监测药物诱导心脏毒性的最常用技术^[26],各种心律失常、室性心房肥厚、心肌梗死、心肌缺血均可通过 ECG 监护识别,ECG 在中药诱导心脏毒性评价中具有非常重要的作用。

中药复方是中医药在临床实践中的主要载体,在“理、法、方、药”等中医传统理论与文化精髓的指导下,利用现代科学技术研究开发的中药新药,为中药的创新发展与深度开发中药药用价值提供新的思路^[27-28]。中药复方临床疗效显著,但其不良反应也不容忽视,非临床安全性评价对中药复方新药的临床前安全性评价具有重要意义^[29]。研究表明,一些中药复方制剂存在心脏毒性,通过对四逆汤方药不同组合配伍的大鼠心脏毒性研究,发现生附组和生附+干姜组大鼠给药后 ECG 发生明显异常,2 组均发生明显的心脏毒性,生附+干姜组引发心脏毒性的剂量较小^[30]。抗支糖浆由麻杏石甘汤加减而成,对于治疗支原体肺炎、哮喘疗效显著,但是研究发现中剂量抗支糖浆组的 ECG 即出现 T 波异常变化,高剂量组出现心律失常、心率加快等^[31]。由丹参、降香提取物组成的复方丹参注射液,可以用于冠心病、心绞痛、脑梗死等多种疾病的治疗,随着其在临床广泛应用,以心血管系统为主要不良反应类型之一的报道逐渐增多^[32-33]。虽然目前关于中药复方的毒性研究寥寥无几,其引起的毒性事件却时有报道,对于已经发生毒性事件的中药复方进行追加的安全药理学研究至关重要。同时,加强完善中药复方制剂安全评价体系,针对中药复方制剂新药上市前进行规范化、体系化的安全药理学实验,特别重视中药复方制剂中含有的毒性中药,全面保障中药复方质量的安全性,引领中医药产业高质量发展。代表性中药及复方制剂诱导心脏毒性 ECG 具体表现见表 1。

2.2 中药及复方诱导心脏毒性机制

2.2.1 抑制/阻断 hERG 钾离子通道延长 QT 间期 QT 间期是从 QRS 波开始到 T 波结束,代表心室去极化和复极化所需要的时间,心率与 QT 间期呈负相关,QT/QTc 间期是心肌梗死患者猝死风险的指标,同时可以用于评估与检验药物的心脏安全性^[41-43]。E14 与 S7B 主要聚焦在药物对 QT 间期的影响,用以指导新药研发过程中心脏毒性的评估^[44]。hERG 在调节心肌细胞静息电位和动作电位(AP)的交换中

表 1 致心脏毒性的中药及复方制剂引起 ECG 异常表现

Table 1 ECG abnormal performance of cardiotoxic Chinese medicines and compound preparations

中药及复方制剂	毒性药材或成分	ECG 表现
四逆汤 ^[30]	生附、干姜	心率加快, 阵发性室性早搏, QRS 波群宽大畸形, QT 间期明显延长、PR 间期明显缩短等
抗支糖浆 ^[31]	麻黄	中剂量组 T 波幅度下降, 高剂量组 T 波幅度和 QRS 时间均增加
华蟾素胶囊 ^[34]	蟾酥	中剂量组有明显 S 波压低, 提示心肌缺血的症状; 高剂量组 ST 段抬高明显, 提示可能有心肌梗死的症状, 同时伴有心律失常
华蟾素注射液 ^[35]	蟾酥	室性心动过速型心律失常
砒霜 ^[36]	As ₂ O ₃	心率加快和 ST-T 改变、QT 间期延长
小活络丹 ^[37]	川乌、草乌	窦性心动过缓、完全性左束支传导阻滞、频发室性早搏
草乌、川乌、附子 ^[38]	乌头碱	室性心动过速、频发室性早搏二联律、房颤等
雷公藤 ^[39]	二萜类、生物碱类、三萜类等	窦性心动过速、室性早搏、临界性肢导低电压、临界性前侧壁导联 ST-T 段抬高等
洋地黄 ^[40]	地高辛	缓慢型心房纤颤、三度房室传导阻滞、室性期前收缩二联律、鱼钩形 ST-T 改变、QT 间期缩短等

起关键作用, 控制心肌细胞中钾离子的外排^[45-46]。在心脏 AP 的复极化阶段, 这种离子外排对于 I_{Kr} 至关重要, $hERG/I_{Kr}$ 在 AP 持续时间的 3 相复极化中起重要作用, 抑制或阻断 $hERG/I_{Kr}$ 可以延长心脏复极化, 使 QT 间期延长。当药物引起心室复极化延迟和 QT 间期延长, 患者发生室性快速心律失常包括 TdP、晕厥和猝死的风险就会增加^[47]。心律失常是药物诱发的主要心脏毒性表现, 大多数药物诱导的心脏毒性是由于 $hERG$ 通道的抑制, 越来越多的证据表明 $hERG$ 钾离子通道与 QT 间期延长相互作用已成为药物心脏毒性的标志物, $hERG$ -HEK293 细胞是体外研究药物心脏毒性细胞模型的金标准, 特别在药物开发的早期阶段, $hERG$ 结合测定已成为标准的安全筛选要求^[14,48]。

小檗碱是从中药黄连和黄柏中提取的异喹啉类生物碱, 又名黄连素, 具有抗炎、抗肿瘤、调脂及免疫抑制等作用^[49]。Yan 等^[50]研究表明小檗碱通过干扰小窝蛋白-1 (cav-1) 来降低膜上 $hERG$ 的表达, 进而引起长 QT 综合征 (LQTS) 导致心脏毒性发生。同时小檗碱在与他汀类药物联合使用时通过加速 $hERG$ 钾通道的失活, 减少 I_{Kr} , 导致心脏毒性增强^[51-52]。三氧化二砷 (As₂O₃) 是中药砒霜的主要有效成分, As₂O₃ 对复发或难治性急性早幼粒细胞白血病治疗非常有效, 但在治疗期间患者可能发生 QT 间期延长和室性心动过速的心脏毒性事件^[53]。孙宏丽等^[54]研究表明 As₂O₃ 通过对 $I_{Kr}/hERG$ 过强的抑制作用使 QTc 明显延长, 进而诱发 LQTS。中

药马钱子中提取出的 2 种主要单体士的宁和马钱子碱能够抗结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤, 并且主要通过阻断 $hERG$ 通道, 阻止癌细胞的增殖^[55]。士的宁作为马钱子最主要的有效成分, 对巴比妥类药物中毒、血液病以及链霉素的毒性反应等疗效显著, 但其也是马钱子的主要毒性成分^[56]。Wang^[57]研究表明, 士的宁通过抑制 $hERG$ 钾通道的活性, 延长 QT 间期, 引起心脏毒性。雷公藤红素 (Cel) 是中药雷公藤的主要成分, 具有抗炎、抗肿瘤、神经保护等多种药理活性^[58]。雷公藤是一种具有心脏毒性的中药, 雷公藤红素是雷公藤中的一种强毒性成分, 通过结合通道孔隙区域直接阻断 $hERG$ 钾通道来诱发心脏毒性^[59]。蜈蚣具有息风止痉、通络止痛、攻毒散结等功效, 被广泛用于肝风内动、痉挛抽搐、小儿惊风与半身不遂等疾病治疗^[60]。蜈蚣在中药古籍中记载均有毒性, 多肽毒素是蜈蚣的主要毒性物质, 可以激活或抑制离子通道活性, Luo^[61]通过研究表明蜈蚣毒液中的肽毒素 SsTx 通过阻断心肌细胞电压门控钾通道 (KCNQ), 造成高血压、心肌缺血、血管痉挛和抽搐等毒性症状, 同时可引发 LQTS。

2.2.2 抑制钠离子通道 (I_{Na-F}/I_{Na-L}) 心脏钠离子通道是位于心房和心室肌细胞肌膜和浦肯野纤维中的跨膜蛋白, 在心脏 AP 期间 (0 期) 使大量钠离子流入, 心肌细胞 AP 的上升支就是随着快钠电流 (I_{Na-F}) 大量内流产生, 是 AP 产生和传播的基础, 并决定心脏的兴奋性和电刺激传导速度^[62]。基因 *SCN5A* 编码的心脏钠通道 Nav1.5 是心肌细胞内最重要的钠

离子通道, 钠离子通道功能障碍相关的获得性疾病(心肌缺血、心力衰竭)与继发于基因 *SCN5A* 突变的遗传性疾病均与危及生命的心律失常有关^[63-64]。此外, 心律失常抑制实验(CAST 实验)表明 *I_c* 类抗心律失常药物 *I_{Na-F}* 阻滞剂由于其强烈的使用依赖性, 可导致心律失常的严重心脏不良事件发生^[65-66]。*I_{Na}* 分为快钠电流(*I_{Na-F}*)与晚钠电流(*I_{Na-L}*), 其中大量一过性的 *I_{Na-F}* 构成动作电位的上升支, 在 AP 上升支形成后的平台期内钠离子通道开放很少, 但少量 Na^+ 仍会持续进入心肌细胞产生微小而持续内向电流 *I_{Na-L}*^[67]。*I_{Na-L}* 被认为是 LQT3 发病研究中的主要机制, *I_{Na-L}* 增加会通过钠钙交换体(NCX)反向交换 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 电流使细胞内 Ca^{2+} 超载, 延长 AP 来诱发早后除极(EAD)与 TdP 的发生^[68-69]。因此, *I_{Na-F}* 与 *I_{Na-L}* 是研究药物心脏毒性的关键指标。

中药蟾酥的活性单体蟾毒灵(bufoalin)通过多靶点诱导各种实体瘤及白血病肿瘤细胞分化和凋亡, 蟾酥注射液、华蟾素注射液等蟾酥类中药复方制剂在抗肿瘤中广泛应用^[70]。Li^[71]研究发现蟾毒灵诱导的心脏毒性主要机制是由于增强 *I_{Na-L}* 所引起。青蒿素及其衍生物(ARTs)是从黄花蒿中提取出来的, 青蒿素与蒿甲醚、青蒿琥酯和蒿乙醚等衍生物是临床中广泛应用的一线抗疟药, 同时 ARTs 具有免疫调节、抗病毒、抑制肿瘤细胞生长的功能, 但 ARTs 在使用中会出现潜在的肝脏毒性安全性问题^[72-73]。Moreira 等^[74]通过实验证明蒿甲醚通过增强 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换导致 QTc 延长, 增加心律失常风险。双黄连注射剂是由金银花、黄芪、连翘的提取物制成的中药复方制剂, 具有广谱抗菌、抗呼吸道合胞病毒与抗流感病毒的功效, 但罗卓卡^[75]通过实验表明双黄连注射剂对 Na^+ 通道强抑制作用导致房室传导阻滞, 具有引发缓慢型心律失常的心脏不良反应。同时在张惠霞等^[76]报道的 3 414 例中药注射剂不良反应中, 双黄连注射液发生的不良反应最多(638 例), 存在严重心脏安全问题。

2.2.3 促进/抑制钙离子通道 钙离子流(*I_{Ca}*)是维持心肌细胞 AP 平台期的主要内向电流, 心肌细胞通过 L 型 Ca^{2+} 通道和 T 型 Ca^{2+} 通道来运送 Ca^{2+} 内流, 其中 L 型 Ca^{2+} 通道(LTCC)主导心肌的功能活动, 对心肌细胞的电生理活动至关重要, 还用于新药开发的安全性评估^[77]。LTCC 失活的主要机制是 Ca^{2+} 的依赖性, 与 QT 综合征、Brugada 综合征与 Timothy 综合征等疾病密切相关, LTCC 调节失

衡会导致心源性猝死等致命性心脏疾病的风险增加^[78]。LTCC 电流(*I_{CaL}*)是心肌细胞 AP 去极化和复极化过程的重要离子电流, *I_{CaL}* 内流增多会导致心肌细胞的自律性提高、后除极(DAD)增多及有效不应期缩短, 最终形成折返激动而诱发心律失常^[79]。此外, 心房颤动(AF)以促进心律失常发生和维持的方式改变心房电生理特性, AF 的发生与缩短动作电位持续时间(APD)和心房复极反应率降低密切相关, 而 *I_{CaL}* 的减少可以缩短 APD 和降低 APD 对速率的适应性^[80-81]。

乌头碱是草乌、川乌、附子等乌头属类中药的活性及毒性成分, 乌头属类中药药效显著, 在临床中主要用于抗肿瘤、镇痛、祛风湿、消炎等^[82]。Zhou 等^[83]发现乌头碱对 L 型 Ca^{2+} 通道的特异性抑制作用是其引起心律失常毒性的关键机制。麻黄碱是中药麻黄中的一种主要生物碱, 又名麻黄素, 具有升高血压、扩张冠状血管、增强心肌收缩力和增加心输出量功效。侯平等^[84]发现麻黄碱通过促进细胞膜电压依赖性的 Ca^{2+} 通道开放使 Ca^{2+} 大量内流, 引起心肌细胞兴奋, 但心肌细胞过度兴奋可能导致心律失常。同时 Nagele 等^[85]发现围手术期不同药物对术后 QTc 间期持续时间的影响不同, 其中 49% 的非心脏手术患者接受麻黄碱治疗后 QTc 间期延长 > 30 ms, 并且 QTc 间期持续时间每增加 10 ms, 发生 TdP 的风险就会增加 5%~7%。

中药单体与复方对心肌细胞 AP 影响机制见图 1。

3 中药心脏毒性预防措施

3.1 构建中药心脏毒性安全评价平台

目前, 中医药传承创新发展已经上升为国家战略, 迎来了前所未有的发展机遇, 频繁发生的中药安全性问题/事件却牵制中医药的发展与国际化进程^[86-87]。中药药源性心脏毒性是临床中最严重的不良反应之一, 提高中药心脏毒性早期检测准确度尤为重要。因此, 应用计算机模型、人诱导多能干细胞(hiPSCs)和类器官、膜片钳技术等国际公认的药物心脏毒性评价技术, 从器官-组织-细胞层面, 探讨中药致心律失常等心脏毒性相关机制, 以此构建中药心脏毒性评价平台, 为中药新药研发和上市后再评价提供指导意见, 降低中药新药及复方制剂上市后退市风险。

3.1.1 计算机虚拟模型为中药心脏毒性研究提供新的平台与方向 2013 年, FDA、CSRC 与 HESI 提出了一种新的心脏安全范式—CiPA, CiPA 的主

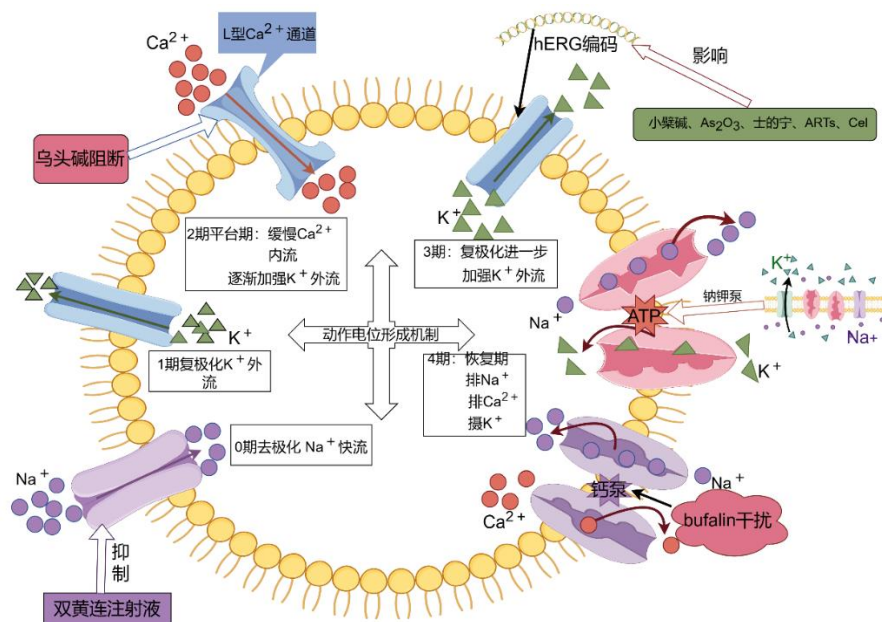


图 1 中药单体与复方对心肌细胞 AP 的影响机制

Fig. 1 Effects on mechanistic of Chinese herbal medicine monomers and complexes on cardiomyocyte action potentials

要支柱之一就是促进药物效应的计算机虚拟模拟, 将体外多离子通道药理学数据整合到计算机中的人心肌细胞模型中, 用于促心律失常风险评估, 以改善致心律失常性预测^[19,88]。Zhou 等^[89]基于体外离子通道数据, 并通过盲法计算机模拟药物实验, 证明了利用优化的人心内膜心室细胞模型群体的计算机模拟是 TdP 风险预测的有效工具。Lancaster^[90]将药物对动力学的影响模拟与统计分析和机器学习相结合, 进一步改进药物诱发的 TdP 预测。同时, 研究发现在某些特定情况下, 基于体外测定数据的模型在预测人类毒性方面可能比动物毒性研究表现更好^[91]。计算机虚拟模型在研究心脏疾病的作用机制中表现出巨大优势及前景, 在评估药品的开发方面具有重要的应用价值^[92]。总之, 计算机模拟方法在药物开发的不同阶段预测药物诱导的 TdP 受到广泛关注, 为中药心脏毒性研究提供新的平台与方向。

3.1.2 hiPSC-CMs 和 hCO 助力中药心脏毒性评价 hiPSC-CMs 来源于人诱导多能干细胞 (hiPSCs) 分化的心肌细胞, hiPSC-CMs 表达与人的心肌细胞离子通道相似, 具有相同的电生理特性, 其在药物筛选中具有巨大的潜力^[8,93]。研究表明 hiPSC-CMs 能够成功检测出多类药物所诱导急性与慢性心脏毒性的不同机制, 有助于在药物开发过程早期更及时地检测心脏毒性, 同时降低开发成本^[94]。此外, 诱

导多能干细胞 (iPSC) 与组织工程技术相结合, 为三维 (3D) 类器官的发展提供了独特的机会, 人心脏类器官 (hCO) 是类似于体内心脏的 3D 细胞结构, hCO 具有产生自发和诱导 AP 的能力, 并且它们具有比二维模型更高的传导速度^[95-96]。目前, hCO 作为研究心律失常的疾病模型, 能有效地模拟心脏发育情况和病理过程, 并检测药物所引起的心脏毒性。所以, hiPSC-CMs 和 hCO 有助于评估中药的心脏毒性, 提高中药心脏安全性评价的准确性和效率。

3.1.3 膜片钳技术在中药心脏毒性现代研究中优势显著 药物诱发的心脏毒性通常是由其对 AP 重要的离子通道产生影响引起的, 离子通道可以改变心肌细胞的电生理特性, 并增加心律失常风险^[97]。目前, 离子通道是评估药物心脏毒性可靠手段, 膜片钳技术作为离子通道研究的黄金标准在电生理学领域广泛应用, 使中药在离子通道的功能和调控等相关研究日趋成熟^[22]。膜片钳技术通过记录心肌细胞电流或单个离子通道的离子电流来反映整个细胞或细胞膜上单一离子通道的电活动, 借助膜片钳技术对离子通道的检测可以对中药抗心律失常的有效性和中药心脏毒性进行有效的预测和筛选^[98-99]。因此, 膜片钳技术在中药心脏毒性机制研究中优势显著。

3.2 运用中医传统理论减轻中药心脏毒性

中药药性理论作为中医传统理论体系的重要组成部分,是中药理论的核心内容,主要研究中药的性质、性能,并揭示中药运用规律,包涵中药的四气、五味、归经、升降沉浮、有毒无毒等^[100]。在《伤寒论》中记载张仲景通过中药炮制方法、剂量控制、药物配伍剂型的选择、煎煮服用方法、甚至药后的调护等方面来多方位减轻中药毒性,发挥中药功效^[101]。刘红杰等运用中医传统理论建立中药肾毒性 Logistic 回归预测模型,发现苦味、热性是中药致肾毒性的危险因素,甘味、平性则是中药肾毒性的保护因素^[102]。同时,中药配伍及配伍禁忌研究与中药安全及有效性密切相关,是中药临床合理用药的重要内涵,配伍的根本目的是增效减毒^[103]。“十八反”与“十九畏”是中药配伍禁忌,王迪等^[104]通过 CiteSpace 知识图谱对中药“十八反”“十九畏”的配伍现状及发展进行分析,为临床中药合理配伍减轻毒副作用及中药复方制剂规范配伍提供参考。有研究表明^[105]运用组方配伍减毒理论,牛黄中的牛磺酸和胆红素可显著减轻蟾酥对豚鼠的心脏毒性,降低心脏房室传导阻滞、室性心动过速和室颤的发生率。熊永爱^[30]通过不同中药组合配伍发现生附组、生附十干姜组出现频发性室性早搏的心脏毒性反应,而炙甘草与干姜、附子则对心脏无毒性反应。此外,现代科学研究技术发现中药含有的活性成分通过信号通路来减轻其所诱导的心脏毒性,为中药心脏毒性的预防提供新的方向。Hu 等^[106]借助斑马鱼模型来评价马兜铃酸所致的心脏毒性,实验表明马兜铃酸引发心力衰竭等心脏毒性反应,同时异喹啉生物碱(PAL)通过上调表皮生长因子受体(EGFR)信号通路来促进心肌能量代谢,降低马兜铃酸诱导的心脏毒性。PAL^[107]普遍存在于各种传统中药材中,其药理学作用包括抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病和抗菌等。同时,相关研究发现^[108]藏红花素通过调节 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路转导,抑制 TLR4/NF- κ B 信号蛋白表达来改善异丙肾上腺素诱导的心脏毒性。因此,将古代医家在临床实践中积累的中药毒性减毒经验同现代科学技术研究相结合,对减轻中药的心脏毒性具有重要意义。

4 结语与展望

中药单体与复方通过不同方式造成离子通道的异常而诱发心律失常等心脏毒性,中药所诱导心

脏毒性应从多离子通道机制的电生理特性来开展研究。由于我国尚未建立起规范化、系统化的中药药源性心脏毒性评价平台,关于中药单体及复方制剂的心脏毒性研究仍匮乏。因此,加快构建中药心脏毒性安全评价平台能够推动我国中医药事业进一步发展,同时随着中药单体和复方所诱导的心脏毒性机制不断清晰,中药毒性的预防措施也不断升级。目前,中药减毒措施主要依据中医传统理论,通过对毒性中药的炮制、给药剂量的调整、不同的配伍剂型、煎煮服用等方式来减毒,但是中医传统理论的减毒机制、减毒后的药物疗效及配伍后其功效是否发生改变等类似问题仍需要进一步深入研究。

未来,基于心脏电生理机制,利用国际公认的药物心脏毒性评价技术搭建中药心脏毒性评价平台,提高我国中药安全评价的整体水平,为中医药的发展提供技术保障与技术支持。同时,将中医传统理论现代多学科技术相结合,深入研究中药心脏毒性的减毒机制,为中药传统理论减毒提供事实依据,进而构建全面的中药心脏毒性鉴定、分析和减毒系统,为中药临床大规模应用提供全面保障,具有较好的经济和社会效益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Qiu C, Zhang J Z, Wu B, et al. Advanced application of nanotechnology in active constituents of traditional Chinese medicines [J]. J Nanobiotechnol, 2023, 21(1): 456.
- [2] Ma Z, Fan Y Q, Wu Y M, et al. Traditional Chinese medicine-combination therapies utilizing nanotechnology-based targeted delivery systems: A new strategy for antitumor treatment [J]. Int J Nanomed, 2019, 14: 2029-2053.
- [3] Cyranoski D. Why Chinese medicine is heading for clinics around the world [J]. Nature, 2018, 561(7724): 448-450.
- [4] 孔一帆,卫晓红,张迪,等. 基于 CiteSpace 对中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6400-6412.
Kong Y F, Wei X H, Zhang D, et al. Traditional Chinese medicine in treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity: A bibliometric analysis via CiteSpace [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(19): 6400-6412.
- [5] Yang Y, Islam M S, Wang J, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): A review and

- perspective [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10): 1708-1717.
- [6] 于瑞, 朱明军, 王永霞, 等. 中药药源性心脏毒性因果关系的评价策略和方法 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(9): 5051-5054.
- Yu R, Zhu M J, Wang Y X, et al. Evaluation strategy and method of causality of cardiotoxicity induced by Chinese medicine [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(9): 5051-5054.
- [7] 于瑞, 李彬, 王永霞, 等. 中药心脏毒性及临床评价方法的思考 [J]. *中草药*, 2019, 50(18): 4485-4489.
- Yu R, Li B, Wang Y X, et al. Consideration on cardiotoxicity and clinical safety evaluation method of Chinese materia Medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(18): 4485-4489.
- [8] 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.
- [9] 高月. 中药安全性研究基础与方法 [M]. 北京: 军事医学出版社, 2017, 112-114.
- Gao Y. *Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicine: Foundations and Methods* [M]. Beijing: Military Medical Press, 2017, 112-114.
- [10] Bo Y M, Zhao X, Li L L. Cardiotoxic effects of common and emerging drugs: Role of cannabinoid receptors [J]. *Clin Sci*, 2024, 138(6): 413-434.
- [11] Fogli Iseppe A, Ni H B, Zhu S C, et al. Sex-specific classification of drug-induced torsade de pointes susceptibility using cardiac simulations and machine learning [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2): 380-391.
- [12] Napolitano C, Priori S G, Schwartz P J. Torsade de pointes: Mechanisms and management [J]. *Drugs*, 1994, 47(1): 51-65.
- [13] Monahan B P, Ferguson C L, Killeavy E S, et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use [J]. *JAMA*, 1990, 264(21): 2788-2790.
- [14] Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, et al. QT prolongation through hERG K⁽⁺⁾ channel blockade: Current knowledge and strategies for the early prediction during drug development [J]. *Med Res Rev*, 2005, 25(2): 133-166.
- [15] International Conference on Harmonisation. Guidance on E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; availability. Notice [J]. *Fed Regist*, 2005, 70(202): 61134-5.
- [16] International Conference on Harmonisation. Guidance on S7B nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals; availability. Notice [J]. *Fed Regist*, 2005, 70(202): 61133-4.
- [17] 陈龙, 杨琳, 吕强, 等. ICH 对药物临床前心脏安全性评价的技术要求 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(18): 1642-1647.
- Chen L, Yang L, Lu Q, et al. Technical requirements from ICH for preclinical cardiac safety evaluation of pharmaceuticals [J]. *Chin J New Drugs*, 2010, 19(18): 1642-1647.
- [18] Turner J R, Karnad D R, Cabell C H, et al. Recent developments in the science of proarrhythmic cardiac safety of new drugs [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2017, 3(2): 118-124.
- [19] Li Z H, Ridder B J, Han X M, et al. Assessment of an in silico mechanistic model for proarrhythmia risk prediction under the CiPA initiative [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(2): 466-475.
- [20] 胡晓敏, 张子腾, 宗英, 等. 心脏安全药理学评价新策略: CiPA [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(17): 1939-1945.
- Hu X M, Zhang Z T, Zong Y, et al. A new strategy for pharmacological evaluation of cardiac safety—CiPA [J]. *Chin J New Drugs*, 2016, 25(17): 1939-1945.
- [21] Kramer J, Obejero-Paz C A, Myatt G, et al. MICE models: Superior to the HERG model in predicting Torsade de Pointes [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2100.
- [22] 孙昊堃, 高原, 朱明军, 等. 人诱导多能干细胞与类器官: 用于优化中药的致心律失常风险预测 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(20): 5404-5409.
- Sun H K, Gao Y, Zhu M J, et al. hiPSCs and organoids: Prediction of arrhythmogenic risks for optimized traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(20): 5404-5409.
- [23] 刘美, 田心. 《药物安全药理学研究技术指导原则》和《药物 QT 间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》与 ICH S7A/S7B 的对比研究及实施建议 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(10): 2745-2748.
- Liu M, Tian X. Comparison and suggestion for implementation of “Safety pharmacology studies guideline for human pharmaceuticals” and “the non-clinical evaluation guideline of the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals” with ICH S7A/S7B guidel [J]. *Drugs Clin*, 2018, 33(10): 2745-2748.
- [24] 彭健. 心血管疾病常用诊断技术的应用及评价: 心电图的合理应用及诊断限度与发展前景 [J]. *中国实用内科杂志*, 2001, 21(5): 257-259.
- Peng J. Application and evaluation of common diagnostic techniques for cardiovascular diseases: Rational application, diagnostic limit and development prospect of

- electrocardiogram [J]. Chin J Pract Intern Med, 2001, 21(5): 257-259.
- [25] Yagi R, Goto S, Himeno Y, et al. Artificial intelligence-enabled prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity from baseline electrocardiograms [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2536.
- [26] Zhou J, Peng F, Cao X Y, et al. Risk compounds, preclinical toxicity evaluation, and potential mechanisms of Chinese materia medica-induced cardiotoxicity [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 578796.
- [27] 郭静, 玄振玉, 谢燕. 中药复方新药药学研究中的问题与思考 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2267-2272.
- Guo J, Xuan Z Y, Xie Y. Problems and considerations in pharmaceutical researches of new traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(8): 2267-2272.
- [28] 龙江兰, 王爱婷, 杨智睿, 等. 关联临床疗效的中药复方质量评价思路探讨 [J]. 药学学报, 2021, 56(12): 3414-3420.
- Long J L, Wang A T, Yang Z R, et al. Quality evaluation of compound Chinese medicines as related to clinical efficacy [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(12): 3414-3420.
- [29] 黄芳华, 王庆利. 古代经典名方中药复方制剂毒理学研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6529-6532.
- Huang F H, Wang Q L. Toxicology studies for compound preparations of traditional Chinese medicine in ancient classic prescriptions [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(23): 6529-6532.
- [30] 熊永爱, 黄勤挽, 杨明. 四逆汤及其拆方心脏毒性研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(23): 2035-2038.
- Xiong Y A, Huang Q W, Yang M. The cardiac toxicity of Sini Decoction and its disassembled prescriptions [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(23): 2035-2038.
- [31] 许贵军, 王雪松, 齐威, 等. 抗支糖浆心脏毒性的安全性评价 [J]. 中国药师, 2019, 22(4): 609-613.
- Xu G J, Wang X S, Qi W, et al. Safety evaluation of Kangzhi syrup in cardiac toxicity [J]. China Pharm, 2019, 22(4): 609-613.
- [32] 吴嘉瑞, 张冰. 复方丹参注射液不良反应病案数据库建立及流行病学特点研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(2): 152-154, 172.
- Wu J R, Zhang B. Medical records database and epidemiological characteristics of adverse reaction caused by compound salviae miltiorrhizae injection [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2007, 18(2): 152-154, 172.
- [33] 李佰玲. 复方丹参注射液不良反应的回顾性研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1184-1185.
- Li B L. A retrospective study of adverse reaction of compound Danshen injection [J]. China J Chin Med, 2014, 29(8): 1184-1185.
- [34] Fan Q Q, Zhai B T, Qiao J X, et al. Study on the underlying mechanism of Huachansu Capsule induced cardiotoxicity of normal rat by integrating transcriptomics, metabolomics and network toxicology [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 336: 118751.
- [35] 李旻. 华蟾素注射液及其单体成分蟾毒灵心脏毒性及其机制研究 [D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2020.
- Li M. Study on the cardiotoxicity and mechanism of Huachansu Injection and its monomeric component bufalin [D]. Shanghai: China Pharmaceutical Industry Research Institute, 2020.
- [36] 周晋, 孟然, 吕成芳, 等. 三氧化二砷心脏不良反应机制的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(11): 53-55, 59.
- Zhou J, Meng R, Lv C F, et al. Study on cardiac side effects of arsenic trioxide intravenous infusion on APL therapy [J]. Chin J Clin Oncol, 2003, 30(11): 53-55, 59.
- [37] 黄述德. 小活络丹引心律失常 4 例 [J]. 新中医, 1988, 20(12): 37.
- Huang S D. Four cases of arrhythmia induced by Xiaohuoluo Dan [J]. New J Tradit Chin Med, 1988, 20(12): 37.
- [38] 韩爱玲, 袁剑萍. 乌头碱中毒致严重心律失常 32 例临床分析 [J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11): 64.
- Han A L, Yuan J P. Clinical analysis of 32 cases of severe arrhythmia caused by aconitine poisoning [J]. Chin J Hosp Pharm, 1999, 19(11): 64.
- [39] 王建雄, 赖燕蔚. 同时同量服用雷公藤中毒 2 例分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(1): 99-100.
- Wang J X, Lai Y W. Analysis of 2 cases of poisoning caused by taking the same amount of *Tripterygium wilfordii* at the same time [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2007, 34(1): 99-100.
- [40] 祝丽萍, 唐宜耀, 杜军, 等. 洋地黄中毒典型心电图表现一例 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(12): 146-147.
- Zhu L P, Tang Y Y, Du J, et al. A case of typical electrocardiogram manifestations of digitalis poisoning [J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis, 2013, 21(12): 146-147.
- [41] 李凌艳, 赵敏, 孙鹤. 全面 QT 研究的临床试验设计 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(9): 716-720.
- Li L Y, Zhao M, Sun H. Clinical design of thorough QT study [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2011, 30(9): 716-720.
- [42] 余飞, 李海燕. 药物心脏安全性评估与全面 QT/QTc 研

- 究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(3): 232-235.
- She F, Li H Y. Cardiac safety evaluation of pharmaceuticals and thorough QT/QTc study [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2011, 27(3): 232-235.
- [43] Schwartz P J, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction [J]. Circulation, 1978, 57(6): 1074-1077.
- [44] 李美凤, 李艳芬, 王瑞华, 等. 中药新药心脏毒性评价与全面 QT/QTc 研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(11): 2151-2156.
- Li M F, Li Y F, Wang R H, et al. Cardiotoxicity evaluation and QT/QTc study of new Chinese medicines [J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(11): 2151-2156.
- [45] Kalyaanamoorthy S, Barakat K H. Development of safe drugs: The hERG challenge [J]. Med Res Rev, 2018, 38(2): 525-555.
- [46] Kratz J M, Grienke U, Scheel O, et al. Natural products modulating the hERG channel: Heartaches and hope [J]. Nat Prod Rep, 2017, 34(8): 957-980.
- [47] Hyltén-Cavallius L, Iepson E W, Wewer Albrechtsen N J, et al. Patients with long-QT syndrome caused by impaired hERG-encoded Kv11.1 potassium channel have exaggerated endocrine pancreatic and incretin function associated with reactive hypoglycemia [J]. Circulation, 2017, 135(18): 1705-1719.
- [48] Sanguinetti M C, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia [J]. Nature, 2006, 440(7083): 463-469.
- [49] 邢宇, 刘鑫, 林园, 等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 491-502.
- Xing Y, Liu X, Lin Y, et al. Progress in pharmacological effects and clinical applications of berberine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2017, 31(6): 491-502.
- [50] Yan M, Zhang K P, Shi Y H, et al. Mechanism and pharmacological rescue of berberine-induced hERG channel deficiency [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 5737-5747.
- [51] Feng P F, Zhao L, Guo F F, et al. The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibition of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins [J]. Chem Biol Interact, 2018, 293: 115-123.
- [52] 张国翠, 丰攀峰, 战歌, 等. 小檗碱类联合用药的心脏安全性评价 [J]. 药学学报, 2019, 54(11): 1895-1902.
- Zhang G C, Feng P F, Zhan G, et al. Cardiac safety evaluation of berberine combining with berberine-derived medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(11): 1895-1902.
- [53] Barbey J T, Soignet S. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia [J]. Ann Intern Med, 2001, 135(9): 842-843.
- [54] 孙宏丽, 王赫, 孟然, 等. 三氧化二砷诱导 QT 间期延长及其离子靶点的实验研究 [J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(5): 20-22.
- Sun H L, Wang H, Meng R, et al. The study on arsenic trioxide-induced QT interval prolongation and underlying ionic targets [J]. Chin J Endem, 2005, 24(5): 20-22.
- [55] 曾纤, 周颖, 殷雅楠, 等. hERG 钾通道介导马钱子碱和土的宁对癌细胞的增殖抑制作用 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(6): 684-691.
- Zeng X, Zhou Y, Yin Y N, et al. hERG potassium channels mediate the anti-proliferative effects of brucine and strychnine on cancer cells [J]. Chin J Clin Anat, 2023, 41(6): 684-691.
- [56] 屈艳格, 陈军, 蔡宝昌. 土的宁的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 247-251.
- Qu Y G, Chen J, Cai B C. Advances on studies of strychnine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(24): 247-251.
- [57] Wang T Y, Chen X N, Yu J H, 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.
- [58] 陈佩佩, 袁晓焯, 张鑫, 等. 雷公藤红素及其衍生物的体外神经保护作用与机制研究 [J]. 中国药房, 2024, 35(5): 536-541.
- Chen P P, Yuan X X, Zhang X, et al. Neuroprotective effect and mechanism of celastrol and its derivatives *in vitro* [J]. China Pharm, 2024, 35(5): 536-541.
- [59] Zhao W, Xiao L P, Pan L Y, et al. Cardiac toxicity of *Tripterygium wilfordii* Hook F. may correlate with its inhibition to hERG channel [J]. Heliyon, 2019, 5(10): e02527.
- [60] 强桂芬, 方莲花, 杜冠华. 中药蜈蚣毒的历史认识与研究现状 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 151-154.
- Qiang G F, Fang L H, Du G H. The historical cognition and evaluation of Centipedetoxicity [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(2): 151-154.
- [61] Luo L, Li B W, Wang S, et al. Centipedes subdue giant prey by blocking KCNQ channels [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(7): 1646-1651.
- [62] Amin A S, Asghari-Roodsari A, Tan H L. Cardiac sodium channelopathies [J]. Pflugers Arch, 2010, 460(2): 223-237.
- [63] Remme C A. SCN5A channelopathy: Arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2023, 378(1879): 20220164.

- [64] 杨玉凌, 丁晶, 汪昕. 钠离子通道病研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2024, 41(1): 69-72.
Yang Y L, Ding J, Wang X. Research progress on sodium channel diseases [J]. J Clin Intern Med, 2024, 41(1): 69-72.
- [65] Investigators C A S T. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 1989, 321(6): 406-412.
- [66] 高原, 宋歌, 赵文萍, 等. 基于兔心室楔形组织块模型研究 3 种中药单体对心肌电生理特性和心脏安全性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2304-2310.
Gao Y, Song G, Zhao W P, et al. Determination of electrophysiological effects and cardiac safety of three Chinese herb monomers by using the isolated rabbit ventricular wedge model [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 2304-2310.
- [67] 王梁, 李晶洁. 晚钠电流及其速率依赖性在急性心肌梗死后心律失常发生机制中的作用 [J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3): 409-412.
Wang L, Li J J. The relationship between rate dependence of late sodium current and genetic arrhythmias after acute myocardial infarction [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2018, 39(3): 409-412.
- [68] 苟志平, 孙玉真, 张存泰, 等. 晚钠电流在兔心力衰竭模型室性心律失常中的作用 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2013, 42(2): 152-155.
Gou Z P, Sun Y Z, Zhang C T, et al. Role of late sodium current in ventricular arrhythmia in rabbit models of heart failure [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2013, 42(2): 152-155.
- [69] Zaytseva A K, Kulichik O E, Kostareva A A, et al. Biophysical mechanisms of myocardium sodium channelopathies [J]. Pflugers Arch, 2024, 476(5): 735-753.
- [70] 许颖, 陈美, 金雪锋, 等. 蟾毒灵体内抗肿瘤作用及制剂研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2829-2833.
Xu Y, Chen M, Jin X F, et al. Research progress of in vitro and in vivo anti-tumor effects and formulation of bufalin [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(15): 2829-2833.
- [71] Li M, Wang X J, Zhao Q, et al. Bufalin-induced cardiotoxicity: New findings into mechanisms [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(7): 550-560.
- [72] 尹纪业, 王和枚, 丁日高. 青蒿素及其衍生物毒理学研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(2): 309-314.
Yin J Y, Wang H M, Ding R G. Artemisinin and its derivatives: Progress in toxicology [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2014, 28(2): 309-314.
- [73] 张世闯, 郭源辉, 刘婕, 等. 青蒿素及其衍生物的药物安全性研究进展与减毒对策分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7): 2549-2560.
Zhang S C, Guo Y H, Liu J, et al. Research progress on drug safety of artemisinin and its derivatives and analysis of its detoxification countermeasures [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(7): 2549-2560.
- [74] Moreira Souza A C, Grabe-Guimarães A, Cruz J D S, et al. Mechanisms of artemether toxicity on single cardiomyocytes and protective effect of nanoencapsulation [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(19): 4448-4463.
- [75] 罗卓卡. 异丙嗪加重双黄连中药注射剂致心律失常作用的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
Luo Z K. Study on the exacerbating effect of promethazine on arrhythmia induced by Shuanghuanglian Injection [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2013.
- [76] 张惠霞, 陈建玉, 宋成. 3414 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2006, 3(4): 232-235.
Zhang H X, Chen J Y, Song C. Analysis of 3 414 ADR reports associated with Traditional Chinese Medicine injections [J]. Chin J Pharmacovigil, 2006, 3(4): 232-235.
- [77] Kowalska M, Nowaczyk J, Nowaczyk A. KV11.1, NaV1.5, and CaV1.2 transporter proteins as antitarget for drug cardiotoxicity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8099.
- [78] 孙宇, 胡慧媛, 郝丽英. 心肌 L 型钙通道钙依赖性调节研究新进展 [J]. 生理科学进展, 2013, 44(5): 372-376.
Sun Y, Hu H Y, Hao L Y. New progress in calcium dependent regulation of L-type calcium channels in myocardium [J]. Prog Physiol Sci, 2013, 44(5): 372-376.
- [79] 郭晓纲, 陈君柱, 张雄, 等. 葛根素对大鼠心肌细胞 L 型钙离子通道的影响 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 60-63.
Guo X G, Chen J Z, Zhang X, et al. Effect of puerarin on L-type calcium channel in isolated rat ventricular myocytes [J]. China J Chin Mater Med, 2004, 29(3): 60-63.
- [80] Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: Underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Res, 1999, 42(2): 298-308.
- [81] Bosch R F, Zeng X, Grammer J B, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Res, 1999, 44(1): 121-131.
- [82] 张珊, 杨涵, 陈顺琴, 等. 乌头属中药的毒性及毒代动力学研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(8): 232-236.

- Zhang S, Yang H, Chen S Q, et al. Research progression toxicity and toxicokinetics of Chinese drugs of Aconitum [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024,42(8): 232-236.
- [83] Zhou W, Liu H, Qiu L Z, et al. Cardiac efficacy and toxicity of aconitine: A new frontier for the ancient poison [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1798-1811.
- [84] 侯平, 杨丽, 刘宁, 等. 麻黄碱、 β -细辛醚和去甲乌药碱对大鼠心肌细胞钙离子浓度和细胞膜钙通道的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(03): 201-203, 216.
- Hou P, Yang L, Liu N, et al. Effects of ephedrine, β -asarone and higenamine on calcium concentration and cell membrane calcium channels in rat ventricular myocytes [J]. *J China Med Univ*, 2013, 42(03): 201-203, 216.
- [85] Nagele P, Pal S, Brown F, et al. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(2): 321-328.
- [86] 柏兆方, 王伽伯, 肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(10): 2557-2564.
- Bai Z F, Wang J B, Xiao X H. Cognition innovation of toxicity of Chinese medicine and safe and precise medication [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(10): 2557-2564.
- [87] 肖小河, 赵旭, 柏兆方, 等. 中药新安全观及实践 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(10): 2557-2564.
- Xiao X H, Zhao X, Bai Z F, et al. New outlook on safety of traditional Chinese medicine: Concept and practice [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(10): 2557-2564.
- [88] Llopis-Lorente J, Baroudi S, Koloskoff K, et al. Combining pharmacokinetic and electrophysiological models for early prediction of drug-induced arrhythmogenicity [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 242: 107860.
- [89] Zhou X, Qu Y S, Passini E, et al. Blinded In silico drug trial reveals the minimum set of ion channels for torsades de pointes risk assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1643.
- [90] Lancaster M C, Sobie E A. Improved prediction of drug-induced torsades de pointes through simulations of dynamics and machine learning algorithms [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(4): 371-379.
- [91] Pognan F, Beilmann M, Boonen H C M, et al. The evolving role of investigative toxicology in the pharmaceutical industry [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(4): 317-335.
- [92] Li Qince, Zhou Lufang. 计算机模型和仿真在心脏病研究中的应用(待续) [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(9): 705-707.
- Li Q C, Zhou L F. Application of computer models and simulations in heart disease research (to be continued) [J]. *Chin J Hypertens*, 2013, 21(9): 705-707.
- [93] Navarrete E G, Liang P, Lan F, et al. Screening drug-induced arrhythmia[corrected]using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and low-impedance microelectrode arrays [J]. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1): S3-S13.
- [94] Altrocchi C, van Ammel K, Steemans M, et al. Evaluation of chronic drug-induced electrophysiological and cytotoxic effects using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1229960.
- [95] Hulot J S. Modeling cardiac arrhythmias With Organoids [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.076.
- [96] Zhao D D, Lei W, Hu S J. Cardiac organoid—a promising perspective of preclinical model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 272.
- [97] Yang Y, Liu A F, Tsai C T, et al. Cardiotoxicity drug screening based on whole-panel intracellular recording [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 216: 114617.
- [98] 文思怡, 杨念, 罗芬兰, 等. 膜片钳技术在医学本科生实验课程中的教学实践探索 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(28): 76-79, 87.
- Wen S Y, Yang N, Luo F L, et al. Exploration of teaching practice of patch-clamp technique in medical undergraduate experimental course [J]. *China Med Her*, 2022, 19(28): 76-79, 87.
- [99] 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.
- Li J, Fu Q, Hu X Y, et al. Application of patch clamp technology in traditional Chinese medicine research [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2018, 46(2): 129-131.
- [100] 李文兰, 张秀丽, 隋峰, 等. 中药性味理论的现代研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(12): 227-230.
- Li W L, Zhang X L, Sui F, et al. Study progress on natures and tastes of Chinese herbs [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2015, 21(12): 227-230.
- [101] 刘丹彤, 陶晓华, 赵占领, 等. 《伤寒论》运用毒性中药的原则 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(19): 1701-1703.
- Liu D T, Tao X H, Zhao Z L, et al. The principle of using toxic traditional Chinese medicine in "Treatise on Cold Damage" [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 58(19): 1701-1703.
- [102] 刘红杰, 陈亮, 李天昊, 等. 基于中医传统理论建立中药肾毒性的 Logistic 回归预测模型 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(4): 571-577.
- Liu H J, Chen L, Li T H, et al. Establishment of logistic regression prediction model for nephrotoxicity of Chinese

- herbal medicine based on traditional Chinese medical theory [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2016, 27(4): 571-577.
- [103] 刘佳宁, 李遇伯, 王玉丽, 等. 基于配伍相互作用的中药合理用药研究进展及监管思考 [J]. *中草药*, 2023, 54(2): 375-385.
- Liu J N, Li Y B, Wang Y L, et al. Research progress and supervision considerations of rational medication of traditional Chinese medicine based on compatibility and interactions [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(2): 375-385.
- [104] 王迪, 何庆勇, 但文超, 等. 基于 CiteSpace 的中药“十八反”“十九畏”配伍的可视化分析 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(11): 4149-4159.
- Wang D, He Q Y, Dan W C, et al. Mapping knowledge domain analysis on TCM treatment for edema [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(11): 4149-4159.
- [105] 周婧, 何溶溶, 蒋洁君, 等. 中药配伍减毒研究思路与方法: 以蟾酥、牛黄为例 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4): 330-333.
- Zhou J, He R R, Jiang J J, et al. Approaches to investigate the compatibility for reducing toxicity using a case of bezoar and toad venom [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2018, 34(4): 330-333.
- [106] Hu Y, Chen L X, Wu Y L, et al. Palmatine reverse aristolochic acid-induced heart failure through activating EGFR pathway via upregulating IKBKB [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117100.
- [107] Tarabasz D, Kukula-Koch W. Palmatine: A review of pharmacological properties and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 33-50.
- [108] Su X, Yuan C, Wang L, et al. The beneficial effects of saffron extract on potential oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6699821.6699821.

[责任编辑 刘东博]

《药物评价研究》杂志投稿须知

《药物评价研究》是由天津药物研究院和中国药学会主办的国家级药学科技学术性期刊,月刊,国内外公开发行人。本刊为**中文核心期刊**(中文核心期刊要目总览)、**中国科技核心期刊**(中国科技论文统计源期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊(A)、天津市一级期刊。已被荷兰 Scopus、波兰《哥白尼索引》

(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD)、美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)、英国国际农业与生物科学研究中心(CABI)、中国知网(CNKI)中国期刊全文数据库、万方数据库等多个数据库收录,并由中国知网独家全文发布和优先出版。

本刊以报道药物评价工作实践,推动药物评价方法研究,开展药物评价标准或技术探讨,促进药物评价与研究水平的提高,为广大药物研究人员提供交流平台为宗旨。报道内容涵盖了药物及其制剂的评价规范以及药物质量评价、安全性评价、药效学评价、药理学研究、药动学评价、临床评价、上市药物评价等,并分设专论、评价指南、审评规范、实验研究、临床评价、循证研究、综述等栏目。

1 投稿要求

1.1 投稿方式

本刊采用在线投稿、审稿、查询系统,作者可登录 www.tiprpress.com 或 www.中草药杂志社.中国 投递、查询稿件,不接受纸质投稿和邮箱投稿。**国家自然科学基金资助项目,国家、省、部级攻关或重点项目,开放实验室研究项目论文,实行绿色通道,优先发表。**

1.2 出版伦理规范

投稿作者须遵循本刊的出版伦理道德规范,具体内容详见中草药杂志社网站本刊网页。

1.3 版权转让协议

登录 www.tiprpress.com 或 www.中草药杂志社.中国 →《药物评价研究》杂志→下载专区→版权转让协议书。

2 文稿的撰写要求

2.1 文题

稿件要求提供中英文题名。中文题名应以简明、具体、确切的词语概括文章的要旨,符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选择关键词和分类号。题名中应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号以及结构式或公式。英文题名首字母大写,其他均小写,英文题名中不用冠词,并应与中文题名含义相一致。

2.2 作者及工作单位

作者署名在文题下按序排列,应限于参加研究工作并能解答有关问题及对文稿内容负责者,通信作者用“*”标出。对论文有贡献的其他人员如协助工作或提供资料、材料者可放在志谢项。作者姓氏的汉语拼音字母全部大写,复姓应连写;名的首字母大写。

工作单位名称使用全称,工作单位名称后写出所在省、市及邮政编码,并附单位的英文名称,应与中文单位名称对应,作者工作单位的英文名称还应在城市名称及邮政编码之后加列国名,其间以“,”分隔。作者如隶属多个单位,在署名右上角加阿拉伯序号注明。若投稿后第一作者或第一单位有变动,需要提供单位证明信。

文题和署名书写示例:

枸杞子功效主治、临床应用及现代药理作用研究进展

罗 群¹, 金红宇², 杨建波², 王 莹^{2*}, 马双成³, 魏 锋^{2*}

1. 沈阳药科大学 功能食品与葡萄酒学院, 辽宁 沈阳 117004

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629

3. 国家药典委员会, 北京 100061

Efficacy and main effects, clinical application and progress research on modern pharmacological action of *Lycium barbarum*

LUO Qun¹, JIN Hongyu², YANG Jianbo², WANG Ying², MA Shuangcheng³, WEI Feng²

1. Faculty of Functional Food and Wine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 117004, China

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

3. Chiness Pharmacopoeia Committee, Beijing 100061, China

2.3 摘要和关键词

稿件需附加中、英文摘要和关键词。中文摘要 300~400 字,关键词 5~8 个,关键词尽量选用《汉语主题词表》和《中医中药主题词表》中的规范词,主要的自由词和未被词表收录的新学科、新技术中的重要术语也可作为关键词标出,多个关键词之间用“;”分隔。研究性论文中、英文摘要均采用四要素结构式书写,即目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)。综述性论文需写出指示性摘要,中文 300 字以上。摘要、关键词作为标识词,其后应加冒号。

2.4 地脚

①收稿日期:由编辑部填写收稿的具体日期。②基金项目:基金项目应注明国家有关部门的正式基

金名称全称及合同编号;多个基金时,按照国家级、省部级、一般基金顺序排列,多个基金之间用“;”分割;项目合同或任务书电子扫描件需于投稿时作为附件上传,以便编辑部复核、存档。③第一作者简介:第一作者姓名(出生年—)、性别、民族(汉族可省略)、籍贯、学位、职称及研究方向,并提供详尽的联系方式(电话、E-mail等)。④通信作者:姓名、职称、研究方向及联系方式等。

地脚书写示例:

收稿日期: 2024-06-16

基金项目: 国家自然科学基金委青年基金项目(82204617);国家重点研发计划项目(2022YFC3501505)

第一作者: 罗群(2000—),女,硕士研究生,研究方向为中药质量控制和评价。E-mail: 3038729683@qq.com

*共同通信作者: 王莹(1986—),女,博士,副研究员,从事中药质量与安全研究。E-mail: wayi_1986@163.com
魏锋,男,博士,研究员,从事中药质量控制和评价研究。E-mail: weifeng@nifdc.org.cn

2.5 正文

一般应包括以下几个部分:①引言;②材料和方法;③结果;④讨论;⑤参考文献。正文应层次分明,在层次标码后,应拟定标题。尽量减少层次,不得多于3层,采用1, 1.1, 1.1.1方式。层次的数字序号顶格写,序号后要空1个汉字接排标题。

2.5.1 引言 概述本研究的理论依据、研究背景、思路、实验基础及国内外现状,并应明确提出论文研究的目的、意义和特点。

2.5.2 材料和方法 主要仪器设备应注明名称、生产厂商、型号。药品和化学试剂应注明必要的商品名称、来源、单位、规格、纯度、产品批号等。药名符合《中国药品通用名称》及《国际非专有药名》

(International Nonproprietary Names, INN),不用代号。复方制剂应提供起主要药理作用的药味名称和内在质量控制方法。动植物、微生物实验材料必须注明正确的拉丁学名,并提供鉴定人(姓名、职称)及其所在单位。实验动物应提供品种、品系及亚系的确切名称;性别、年龄、数量、体质量、来源单位及单位的实验动物生产许可证号;饲养环境和实验环境(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求),动物实验需说明研究方案符合的动物伦理原则,提供伦理审批号或登记号。进行药物人体临床试验时,需要提供患者的来源医疗机构、收治时间、病例数,以及性别组成、年龄、病程等一般资料。必须提供患者疾病诊断的纳入标准,必要时提供剔除标准。人体临床试验,作者需提供研究方案的伦理审查证明文件,同时提供伦理审批号或登记号,患者(受试者)应签订知情同意书。

实验方法尽量简洁明了,准确说明药物和化学品的使用方法、剂量、频次、时间、给药途径及仪器的使用步骤。凡文献已有记述的方法,一般可引用文献,对新的或有实质性改进的方法要详细介绍并对其限度加以评价。如是自己创新的方法,则宜详述,以便他人重复。

2.5.3 结果 结果的叙述应实事求是、简洁明了、数据准确,按照逻辑顺序在正文、表格和图中表述所得结果,文字叙述时,无需重复图表中的全部数据,只需强调或概括其重要发现。

2.5.4 讨论 简明扼要,重点突出,主要阐述论文的新发现及对结果的分析、实验不足之处,不重复引言及结果中已叙述的内容,避免不成熟的论断。

2.5.5 参考文献

为便于国际交流,原文为中文的参考文献必须补充英文对照。参考文献仅限作者亲自阅读过的最新文献(最好引用近5年的),内部资料、鉴定会资料、待发表文章、说明书和CA(可引用原期刊)等不可列为参考文献。参考文献按照在正文中出现的先后次序排列于正文后;参考文献的序号左顶格个位对齐,并用加方括号表示,如[1], [2], ..., 与正文中的指示序号格式一致。按照国家标准《文后参考文献著录规则》(GB/T 7714—2005)的规定书写。

根据GB/T 3469规定,以单字母式标识以下各种参考文献类型。常规文献类型标识有:普通图书(M)、学位论文(D)、期刊(J)、论文集(C)、标准(S)、报告(R)、专利(P)等。电子文献类型标识有:电子公告(EB)、数据库(DB)等。载体类型标识有:联机网络(OL)、光盘(CD)等。

a 普通图书和学位论文

[序号] 主要责任人. 文献题名[文献类型标识]. 出版地: 出版者, 出版年.

[1] 高天兵, 郑强. 药品GMP指南——原料药: 采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.

Gao T B, Zheng Q. Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug, Active Pharmaceutical Ingredients, Special requirements for the production of APIs using traditional fermentation processes[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2023.

[2] Xiao J B, Sarker S D, Asakawa Y. Handbook of Dietary Phytochemicals[M]. Singapore: Springer, 2021.

[3] 刘凯昕. 基于化学生物学的桂皮醛镇静作用机制研究[D]. 天津: 南开大学, 2022.

Liu K X. Study on the mechanism of cinnamaldehyde in sedative effect based on chemical biology[D]. Tianjin: Nankai University, 2022.

[4] Son S Y. Design principles and methodologies for reconfigurable machining systems [D]. Michigan: University of Michigan, 2000.

b 期刊

[序号] 主要责任人. 文献题名 [文献类型标识]. 刊名, 年,卷(期): 起止页码.

[5] 张贤睿, 王莹, 李耀磊, 等. 鲜竹沥化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 1026-1033.

Zhang X R, Wang Y, Li Y L, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effect of fresh bamboo juice and prediction of its quality marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 1026-1033.

[6] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

c 析出文献

[序号] 析出文献主要责任人. 析出文献题名 [文献类型标识] // (原文献主要责任人). 原文献题名 [文献类型标识]. 出版地: 出版者, 出版年.

[7] 王刚, 田培郡, 赵建新, 等. 短双歧杆菌 CCFM1025 可缓解由轻度慢性不可预知压力引起的抑郁症状和相关肠道菌群失调 [A] // 第十五届益生菌与健康国际研讨会摘要集[C]. 南京: 第十五届益生菌与健康国际研讨会摘要集, 2020.

Wang G, Tian P J, Zhao J X, et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis induced by chronic unpredictable mild stress [A]. Summary of the 15th International Symposium on Probiotics and Health [C] Nanjing: Summary Collection of the 15th International Symposium on Probiotics and Health, 2020.

[8] Snodin D J, Suitters A. Toxicology and Adverse Drug Reactions [A] // *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions* [M]. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons., Ltd., 2004.

d 国际、国家标准

[序号] 标准名称 [文献类型标识]. 发布时间.

[9] 中国药典 [S]. 一部. 2020.

Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.

[10] The United States Pharmacopeial Convention 47 [S]. 2024.

e 专利

[序号] 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号 [文献类型标识]. 公告日期或公开日期.

[11] 黄鹏, 常皓云, 汪电雷, 等. 紫檀芪丹皮酚查尔酮酰胺类衍生物、其制法及医药用途: 中国, CN202311399799.1 [P]. 2024-06-04.

[12] Orth W, Engel J. Process for the preparation of 2-amino-3-nitro-6-(4-fluorobenzylamino) pyridine and 2-amino-3-

carbethoxyamino-6-(4-fluorobenzylamino) pyridine: DE, 3608762 [P]. 1986-10-02.

f 电子文献

[序号] 主要责任人. 文献题名 [文献类型标识/文献载体标识]. 出版地: 出版者, 出版年(更新日期或修改日期) [引用日期]. 获取和访问路径.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则 (试行) [EB/OL]. (2023-03-21) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ffc29f22d3db455455f9178e188254d6>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Pharmaceutical Information Writing on Chemical Drug Instructions and Labels Guidance (Trial) [EB/OL]. (2023-03-21) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ffc29f22d3db455455f9178e188254d6>

[14] FDA. Content and Format of Composition Statement and Corresponding Statement of Ingredients in Labeling in NDAs and ANDAs Guidance for Industry [EB/OL]. (2024-04-29) [2024-07-09]. <https://www.fda.gov/media/178099/download>.

2.6 单位和符号

常用度量衡单位一律采用中华人民共和国法定计量单位, 并以单位的国际符号表示, 距数字空 1 个自然间空, 不加缩写点, 如长度单位 1 m、3 cm、4 mm 等; 时间单位 1 s、2 min、3 h、4 d 等; 土地面积的单位 km² (千米²)、hm² (公顷)、m² (米²); “亩”从 1992 年 1 月起停止使用。当量浓度(N)、体积克分子浓度(M)已不用, 用 mol·L⁻¹ 为浓度单位。1 M 硫酸为 1 mol·L⁻¹ 硫酸, 1 N 硫酸为 0.5 mol·L⁻¹ 硫酸。表示微量物质的量的 ppm 和 pphm 等已停用, 写成 1×10⁻⁶ 和 1×10⁻⁸。以往用来表示化学位移值的 ppm 也已弃用。旋转速度应为 r·min⁻¹。相对标准偏差(RSD)不用变异系数(cv)。吸光度(A)不用光密度(OD)。“比容”改为“质量体积”或“比体积”。静脉注射(iv)、肌肉注射(im)、腹腔注射(ip)、皮下注射(sc)、脑室内注射(icv)、动脉注射(ia)、口服(po)、灌胃(ig)可采用缩写。

为了减少排印错误, 英文大小写、上下角标、希文及斜体字均请在文中书写清晰。需要斜体的内容包括: 量符号, 如 *p* (压力)、*V* (体积); 生物学中属以下(含属)的拉丁学名, 如 *Valerian officinalis* L. var. *latifolia* Miq.; 化学中表示旋光性、构型、构象、取代基位置等的符号, 如 *d*- (右旋)、*dl*- (外消旋)、*o*- (邻位)、*p*- (对位)、*m*- (间位); 含双键化合物的空间结构, 如 *Z* (顺式)、*E* (反式); 手性化合物空间结构, 如 *R* (顺时针)、*S* (逆时针); 氨基酸、肽类、糖类等: *D* (取代基在右侧)、*L* (取代基在左侧); 取代位的元素, 如 *N*、*O*、*P*、*S*; 常数

k ; 一些统计学符号, 如样本数 n 、均值 $\bar{x}$ 、标准差 s 、 F 检验、 t 检验和概率 P ; 拉丁文字, 如 *in vivo*、*in vitro*。

2.7 数字

以《中华人民共和国国家标准 (GB/T 15835-1995)》出版物上数字用法的规定为准。

2.7.1 凡是可以使用阿拉伯数字且得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。

2.7.2 公历世纪、年代、年、月、日和时刻用阿拉伯数字。年份不能简写, 如 1999 年不能写成 99 年。

2.7.3 序数词和编号 包括引文标注中版次、卷次、页码 (除古籍应与所据版本一致外) 均用阿拉伯数字, 如鞍山西道 308 号, 第 7 卷, 第 2 页, 第 3 届。

2.7.4 阿拉伯数字使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行; ②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字; ③小数点前或后超过 4 位数 (含 4 位), 应从小数点起向左或向右每 3 位空出 1/4 个字距, 不用千分撇“’”; ④纯小数须写出小数点前用以定位的“0”; ⑤数值的增加可用倍数表示, 减少只能用分数或%表示, 例如增加 1 倍, 减少 1/4 或 25%。

2.7.5 数值的修约 任何一个数值只允许最后 1 位有误差, 因此, 必须正确地表达有效数字。在 1 组数据中, 通常以 s 的 1/3 来定位数, 例如 (7.324 ± 0.270) mm, 它的 $s/3 = 0.09$ mm, 达到小数点后第 2 位, 故平均数也应写到小数点后第 2 位, 即写成 (7.32 ± 0.27) mm。数值的修约应执行国家标准 GB3101-93 附录 B 的规定, 其简明口诀为“4 舍 6 入 5 看齐, 奇进偶不进”。

2.7.6 参数与偏差范围 ①数值范围: 5 至 10 应写成 $5 \sim 10$; $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$ 可写成 $(3 \sim 8) \times 10^3$, 但不能写成 $3 \sim 8 \times 10^3$; ②百分数范围: $10\% \sim 30\%$ 不能写成 $10 \sim 30\%$, $(30 \pm 5)\%$ 不能写成 $30 \pm 5\%$; ③具有相同单位的量值范围: $1.5 \sim 3.6$ mA 不必写成 $1.5 \text{ mA} \sim 3.6 \text{ mA}$; ④偏差范围: $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不能写成 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

2.8 表和图

凡用文字已能说明者尽量不用图表, 既有图又有表, 则去图留表。表和图应设计正确、合理、易懂, 要有序号, 只有 1 个表或 1 个图, 仍用“表 1”或“图 1”表示。表题与图题及说明 (表注和图注) 均以中、英文 2 种文字表示。表格左右两端不封闭, 采用三横线表, 栏头左上角不用斜线。上下行的数字要个位或小数点对齐。图片设计应美观, 线条应平滑清晰, 并请提供规范、清晰可编辑的图片。图中的量、单位表示方式应量符号在前, 单位符号在后, 如时间 t/min 。如有图注则应写在稿内图位的框线下, 图题之上标明, 如 1、2、3...或 A、B、C...。照片则必须清晰, 并提供放大倍数, 符号、文字说明等需放在照片的外面, 必要时“↑”标明上下方位。

2.9 统计学符号

按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定书写。常用: ①样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$; ②标准差用英文小写 s ; ③ t 检验用英文小写 t ; ④ F 检验用英文大写 F ; ⑤卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; ⑥相关系数用英文小写 r ; ⑦自由度用希腊文小写 ν ; ⑧概率用英文大写 P 。

2.10 统计结果的解释和表达

应写明所用统计分析方法的具体名称 (如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如 $t=3.45$, $F=6.79$, 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $*P<0.05$ 、 $**P<0.01$ 和 $***P<0.001$ 的表达方式。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。

3 注意事项

3.1 严禁剽窃、伪造、篡改、不当署名、一稿多投、重复发表、违背研究伦理等学术不端行为, 一经发现, 将被本刊列入黑名单, 并不再录用该作者稿件。

3.2 编辑部对稿件有修改权, 修改后的清样发给作者核校, 作者通过邮件回复核校意见。

3.3 稿件录用后, 请下载中国药学会主办期刊版权转让协议书, 全部作者签字、第一作者单位或通信作者单位加盖公章后寄至编辑部, 方可考虑论文发表。

3.4 本刊不收论文审稿费, 录用稿件收取版面费, 该费用由作者单位支付。

3.5 稿件刊登后酌付稿酬, 并寄样刊给第一作者或通信作者。

4 声明

为适应我国信息化建设需要, 扩大学术交流渠道, 本刊已加入《中国学术期刊 (光盘版)》和“中国期刊网”。如作者不同意将文章编入光盘及网络数据库, 请在来稿时声明, 本刊将作适当处理, 否则视为同意。本刊所付稿酬包含刊物内容编入数据库服务报酬。



《药物评价研究》编辑部

地址: 天津市滨海高新区滨海科技园惠仁道 306 号 (300462)

电话: (022)23006822

E-mail: der@tiprpress.com

网址: www.tiprpress.com