

## 中药致心脏不良事件的风险信号挖掘与警戒研究

鲁程锦, 丁雪丽, 张晓滕\*, 甘若愚, 王 雨, 张 冰, 林志健\*

北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

**摘要:** **目的** 基于 FAERS 数据库, 采用多种方法挖掘中药相关心脏不良事件信号, 识别其心脏安全性风险, 旨在为临床用药提供参考, 探讨构建中药心脏风险警戒系统。**方法** 筛选 FAERS 数据库中心脏相关不良事件中“主要怀疑”和“次要怀疑”报告, 通过查阅资料、专家咨询、名称规约等确定中药信息。对患者结局和不良事件信息进行分级筛选和归纳统计, 运用报告比值比法 (ROR)、比例报告比法 (PRR)、综合标准法 (MHRA)、贝叶斯置信传播神经网络法 (BCPNN) 4 种方法检测风险信号。**结果** 共纳入 582 份中药致心脏不良事件报告, 涉及 659 条记录。分析发现, 银杏叶、番泻叶、人参、莨菪碱等与心脏不良事件关联显著, 临床表现以心率及心律紊乱 (58.45%) 为主, 严重结局包括死亡、住院治疗等。共发现 9 种具有心脏风险信号的中药、提取物及其制剂, 包括银杏叶、人参、莨菪类等, 其中海藻制品、丹参和莨菪类成分的的心脏风险信号最强。**结论** 研究结果为临床安全用药提供了重要依据, 建议进一步构建“识毒-用毒-防毒-解毒”中药心脏安全性警戒体系, 加强监测与机制研究。

**关键词:** FAERS 数据库; 中药; 心脏不良事件; 风险信号挖掘; 药物警戒

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)12-3674-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.022

## Signal mining of risk of adverse cardiac reactions caused by Chinese herbal medicines based on FAERS database

LU Chengjin, DING Xueli, ZHANG Xiaomeng, GAN Ruoyu, WANG Yu, ZHANG Bing, LIN Zhijian

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

**Abstract:** **Objective** The FAERS database was used to mine signals of cardiac adverse events associated with Chinese herbal medicine (CHM) through multiple analytical methods, aiming to identify potential cardiac safety risks and provide clinical reference. Additionally, it explores the construction of a CHM cardiac risk vigilance system. **Methods** Screen the cardiac-related adverse events in the FAERS database, focusing on reports classified as primary suspect and secondary suspect. Identify CHM information through literature review, expert consultation, and name standardization. Perform hierarchical screening and statistical summarization of patient outcomes and adverse event data. Detect risk signals using four disproportionality analysis methods: Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) method, and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). **Results** A total of 582 reports of CHM-induced cardiac adverse events were included, involving 659 records. Analysis revealed that *Ginkgo biloba*, senna leaves, ginseng, and hyoscyamine were significantly associated with cardiac adverse events, with clinical manifestations predominantly involving heart rate and rhythm disorders (58.45%). Severe outcomes included death and hospitalization. Nine CHMs, extracts, and their preparations with potential cardiac risk signals were identified, including *G. biloba*, ginseng, and anthraquinones, among which seaweed products, *Salvia miltiorrhiza* (Danshen), and anthraquinone derivatives exhibited the strongest cardiac risk signals. **Conclusion** The research findings provide crucial evidence for clinical medication safety. It is recommended to further establish a "toxicity identification-application-prevention-detoxification" CHM cardiac safety vigilance system, with enhanced monitoring and mechanistic research.

**Key words:** FAERS database; Chinese herbal medicine; cardiac adverse events; risk signal mining; pharmacovigilance

收稿日期: 2025-05-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274117); 国家中医药管理局高水平重点学科建设项目-临床中药学 (zyyzdxk-2023257)

作者简介: 鲁程锦, 硕士研究生, 从事中医药防治代谢性疾病研究、中药合理用药研究。E-mail: lcj14736852302@163.com

\*通信作者: 林志健, 博士, 教授, 执业药师, 从事中医药防治代谢性疾病研究、中药合理用药研究。E-mail: linzhijian@bucm.edu.cn

张晓滕, 博士, 讲师, 研究方向为中药药物警戒与合理用药。E-mail: zhangxm0320@163.com

近年来有关中药引起的不良反应（ADR）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，且心脏毒性评价作为各类药物进入临床试验前必须考量的重要指标，是导致药物研发失败、上市后撤市的原因之一<sup>[1]</sup>。因此，中药心脏毒性已成为我国中药新药研发、临床用药领域内较为关注的安全性问题。

目前，国际上对药物安全性监测主要依赖于自发报告系统，如美国食品药品监督管理局（FDA）的不良事件报告系统（FAERS），这些系统为药物不良事件（ADE）的信号挖掘和风险预警提供了宝贵的数据支持<sup>[2]</sup>。然而，针对中药心脏安全性的系统性研究仍较为缺乏。

因此，本研究以 FAERS 数据库为基础，全面筛选出中药导致的心脏 ADE 报告，并采用多种方法相结合的方式风险信号挖掘，以识别那些具

有心脏安全性风险的中药。本研究旨在为临床安全用药提供参考，并进一步提出关于构建中药心脏安全性风险警戒系统的相关思考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从 FAERS 数据库中提取 2004 年 1 月—2023 年 6 月共 78 个季度的原始记录，每个季度的原始数据都包含 7 张表，即：人口学信息（DEMO）表、药物使用记录（DRUG）表、诊断（INDI）表、治疗结果记录（OUTC）表、不良事件记录（REAC）表、报告来源（RPSR）表、治疗时间（THER）表。

1.2 数据清洗

1.2.1 数据纳入 FAERS 7 个文件中均包含 primaryid 列并以 primaryid 键为连接键匹配信息，各文件包含信息全面且存在重复性信息，本研究提取的主要变量和含义见表 1。

表 1 FAERS 提取的主要变量  
Table 1 Main variables extracted by FAERS

| 提取变量             | 含义             | 提取变量     | 含义       |
|------------------|----------------|----------|----------|
| primarid         | 个人安全报告编码       | drugname | 药品名称     |
| caseid           | 病历号            | prod_ai  | 产品活性成分   |
| fda_dt           | FDA 收录报告的最新时间  | route    | 用药途径     |
| event_dt         | ADE 发生或开始的日期   | dose_vbm | 剂量，频率和路线 |
| age              | 患者年龄           | dechal   | 挑战码      |
| age_cod          | 年龄单位           | Rechal   | 再次激发代码   |
| sex              | 患者性别           | PT       | ADR/ADE  |
| Wt               | 患者体质量          | outc_cod | 用药患者医疗结局 |
| wt_cod           | 体质量单位          | rpsr_cod | 报告最初来源   |
| occp_cod         | 最初报告者职业        | start_dt | ADE 开始时期 |
| reporter_country | 最新版本案件中记者所在的国家 | end_dt   | ADE 结束日期 |
| drug_seq         | 鉴别某药品的唯一标识     | indi_pt  | 药物适应证    |
| role_cod         | 药物怀疑程度         |          |          |

1.2.2 数据清洗 根据官方文件提供的 ADE 报告去重建议，对于“caseid”号相同的报告，选取“fda\_dt”值（上报日期）最新；对于“caseid”号和“fda\_dt”均相同的 ADE 报告，选取“primarid”值最大的报告。

1.2.3 数据标准化 本研究采用《国际医学科学组织理事会国际医学用语词典》药物 ADE 术语集的首选术语（PT）和系统器官分类（SOC）对纳入的 ADE 报告进行标准化、汉化及分类。

1.2.4 数据聚合 将 DRUG 信息文件中的

drugname 列全部转换成大写格式，同时将中药的拼音、英文、拉丁学名全部转换为大写格式，与 drugname 列进行模糊匹配，得到中药 ADR DRUG 文件。将 DRUG 文件以 primaryid 列匹配 rpsr 文件、outc 文件、REAC 文件；以 primaryid 和 drug\_seq 列匹配 ther 文件、indi 文件；以 primaryid 和 caseid 列匹配 demo 文件。将 7 个文件合并，合并时保留原始 drug 数据框的所有行，并将未匹配到的值设为缺失。得到完整的 ADR 报告信息。

1.2.5 数据筛选 选择 SOC 分类为心脏器官系统

(soc="10007541")的报告,提取怀疑程度为“主要怀疑(role\_cod=PS)”“次要怀疑(role\_cod=SS)”的报告,在此基础上通过“查阅资料”“专家咨询”“名称规约”“活性成分(“prod\_ai”列)辅助判断”等步骤检索药品信息,与活性成分对比确定,严格筛选纳入中药致心脏 ADR 且被定义为主要/次要怀疑药物的 ADR 报告。

### 1.3 数据挖掘预处理

将中药致心脏药品 ADR/ADE 且怀疑程度为怀疑的报告筛选提取后,对患者结局(OUTC)信息进行分级筛选纳入,同时对 REAC 信息进行归纳统计处理。

**1.3.1 分级处理(患者结局)** 将每 1 个 primaryid 对应的所有结局(outc\_cod)合并到 1 行中,转换成为新的数据框,并将结果进行存储;然后,根据条件筛选,将患者结局进行分级,保留严重程度等级最高的结局,分级标准见表 2。

表 2 患者结局分级标准

Table 2 Patient outcome classification criteria

| outc_cod | 结局     | 严重程度排名 |
|----------|--------|--------|
| DE       | 死亡     | 1      |
| LT       | 危及生命   | 2      |
| DS       | 伤残     | 3      |
| HO       | 住院治疗   | 4      |
| CA       | 先天性异常  | 5      |
| RI       | 需要医疗干预 | 6      |
| OT       | 其他严重事件 | 7      |

表 3 风险信号计算方法

Table 3 Risk signal calculation method

| 方法    | 计算公式   | 信号满足条件                             |
|-------|--|------------------------------------|
| ROR   | $ROR = \frac{(a/c)}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95CI\% = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$  | 信号生成满足条件: 95%CI 下限 > 1; $a \geq 3$ |
| PRR   | $PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a/(c+d)}{c(a+b)}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)})}}$ $\chi^2 = \frac{( ad - bc  - \frac{n}{2})^2 n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$ | 信号生成满足条件: 95%CI 下限 > 1; $a \geq 3$ |
| MHRA  | 同 PRR 法  | $PRR > 2; a \geq 3; \chi^2 \geq 4$ |
| BCPNN | $IC = \log_2 \frac{p(y/x)}{p(y)} = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}$   | $IC > 0$                           |

**1.3.2 规约处理** (1) 中药名称: 本研究经过药物制剂说明书活性成分核查,将药物名称统一归纳整理为规范的中药/活性成分中文名称,并依据中药的数量分类为单味药、联用(2 味药及以上)、中成药、外用报告。

(2) ADE: 本研究将每 1 个标识号对应的所有药物(drug)和所有 ADE(pt)合并为一个单元格,数据之间以“,”隔开,确保每个标识符代表的 ADE 报告唯一;为了方便后续的风险信号计算以及数据挖掘,同时将数据格式处理为每 1 种药物对应所有 ADE,比如,1 个“primarid”可能有 2 种药物和 3 种 ADE,那么此报告对应 2 条记录。

### 1.4 数据挖掘软件及方法

利用 R 语言的 dplyr 和 tidyverse 包,参照文献方法<sup>[3-4]</sup>,结合报告比值比法(ROR)、比例报告比法(PRR)、综合标准法(MHRA)、贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN)4 种方法,对具有心脏 ADE 的中药进行风险信号计算(表 3)。满足这 4 种方法的条件,认为中药具有心脏风险,筛选出潜在风险中药,并确定信号强度。

## 2 结果

### 2.1 中药致心脏 ADE 报告的总体情况

**2.1.1 中药致心脏 ADE 报告筛选与纳入报告结果** 对美国 FDA 官方发布 2004 年 1 月至 2023 年 6 月共 78 个季度的数据文件进行分类汇总得到中药所有 REAC697 651 条,最终纳入中药以及中药联用导致

心脏 ADE 并被判断为主要怀疑和次要怀疑程度的报告 582 份,记录 659 条。数据筛选及纳入流程见图 1。

**2.1.2 案例报告来源情况** 本研究包括 582 份 ADE 报告,522 份标明了国家信息,60 份未标明。报告覆盖 21 个国家和地区,美国报告最多。在 506 份含提交人员信息的报告中,76 份未注明提交者,其中由药师提交的报告数量最多,达到 178 份,详细数据见图 2、3。

## 2.2 中药致心脏 ADE 报告的具体信息

**2.2.1 患者信息** 在 451 份有性别信息的中药 ADE 报告中,男性占 39.7%、女性占 37.8%;131 份报告未标明性别。340 份报告提供年龄信息,242 份未提供。患者多为 55 岁以上,最小不到 1 岁,最大 95 岁,75~84 岁男性患者心脏事件发生率高(图 4)。582 份报告中,381 份(65.46%)药物适应证项缺

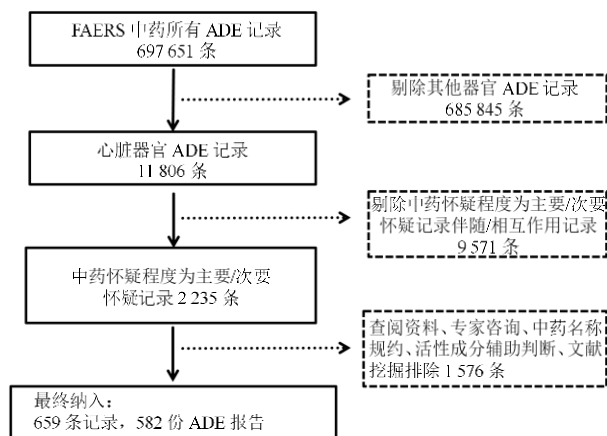


图 1 FAERS 报告筛选及纳入结果流程图

Fig. 1 Flow chart of screening and inclusion results in FAERS report

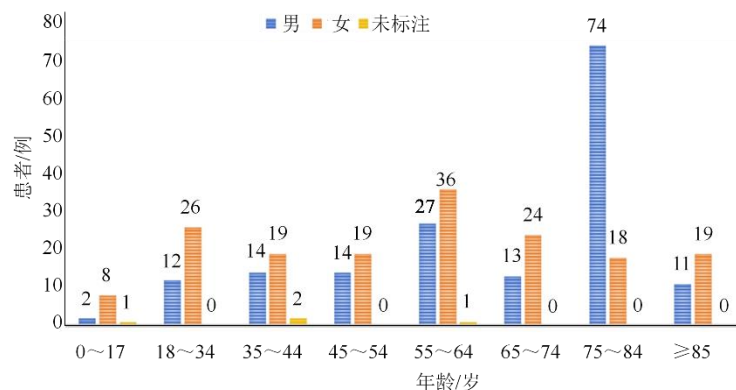


图 4 患者性别与年龄分布

Fig. 4 Distribution of patients by gender and age

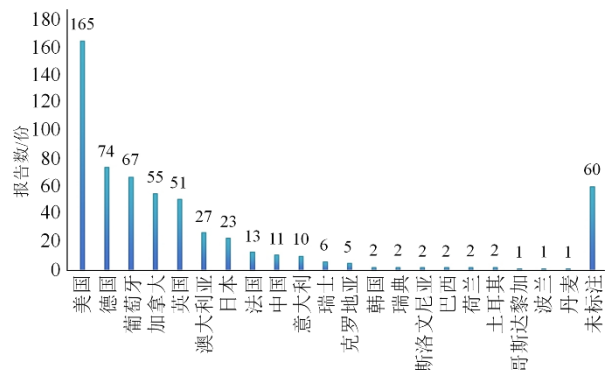


图 2 案例报告来源地区分布情况

Fig. 2 Distribution of source areas in case reports

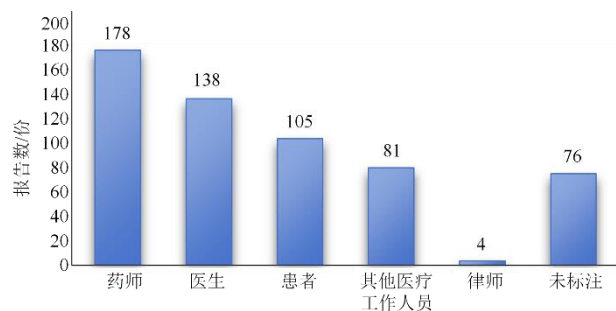


图 3 报告者职业来源分布

Fig. 3 Occupational distribution of reporters

失或注明未明确适应证,201 份(34.54%)有明确适应证。

**2.2.2 药物信息** 研究中包括 45 种单味中药、中药提取物、中药茶和中药活性成分;10 种联用制剂和中药,如芦荟/藤黄、番泻叶/二甲双胍等;2 种中成药,包括双黄连和复方黄黛片。记录 $\geq 5$  条的中药/活性成分主要有银杏叶、番泻叶、人参、莨菪碱等。见表 4。



表 4 引起心脏 ADE 报告的中药/活性成分名称及分类（记录数≥5）

Table 4 Names of Chinese herbal medicines/active ingredients that cause reports of cardiac adverse events and their classification (number of records ≥5)

| 名称        | 来源  | 药物类别  | 记录数 |
|-----------|-----|-------|-----|
| 银杏叶       |     | 中药    | 140 |
| 番泻叶       |     | 中药    | 57  |
| 人参        |     | 中药    | 57  |
| 莨菪碱       | —   | 活性成分  | 52  |
| 番泻叶苷      | 番泻叶 | 中药提取物 | 45  |
| 芦荟        |     | 中药    | 30  |
| 番泻叶苷/多库脂钠 | 番泻叶 | 联用    | 27  |
| 红花        |     | 中药    | 26  |
| 银杏叶提取物    | 银杏叶 | 中药提取物 | 25  |
| 硫酸莨菪碱     | —   | 活性成分  | 24  |
| 姜黄        |     | 中药    | 14  |
| 贯叶连翘      |     | 中药    | 14  |
| 甘草        |     | 中药    | 9   |
| 麻黄        |     | 中药    | 8   |
| 薄荷醇/百里香酚  | —   | 联用    | 6   |
| 麻黄茶       | 麻黄  | 中药    | 6   |
| 车前草/番泻叶   |     | 联用    | 5   |
| 海带制品      | 海带  | 中药    | 5   |
| 硫黄        |     | 中药    | 5   |
| 番泻叶提取物    | 番泻叶 | 中药提取物 | 5   |

**2.2.3 中药致心脏 ADE 的临床表现** 本研究参考梅奥医学中心和《内科学》人民卫生出版社第 9 版教材的心脏病分类，将心脏 ADE 相关临床表现分为心脏功能异常、心肌损害、心脏瓣膜损害、心脏血管损害、心包损害 5 类<sup>[5]</sup>。

在 582 份报告中，心脏 ADE 临床表现共 941 频次，其中心率及心律紊乱频次最高，达 550 次（58.45%），主要表现为心动过速（95 次）、心跳呼吸骤停（91 次）、心房纤颤（83 次）和心室纤颤（62 次）。心肌损害等其他临床表现共 213 次，详细频次见表 5。

**2.2.4 中药致心脏 ADE 报告的患者结局** 报告中显示，死亡和其他严重事件、住院治疗的患者比例较高。见图 5。死亡结局的患者中，有 77 例使用了银杏叶，36 例使用莨菪碱类成分，3 例使用颠茄，16 例患者为红花/芦荟/人参注射剂合并用药情况，明确静脉注射给药途径的包括银杏叶、丹参、人参注射剂，其患者结局均为死亡；此外，使用马钱子碱的 4 例报告结局均为死亡。

**2.3 FAERS 数据库中具有心脏风险信号的中药**  
采用 4 种方法计算风险信号（表 6），识别出 9

种心脏风险中药。ROR 和 IC 值越高，表明风险信号越强，海带制品、丹参和蒽醌类成分风险信号最强。

3 讨论

3.1 中药致心脏 ADE 的风险挖掘

在数据分布方面，基于 21 个国家地区的数据显示，美国报告数量最多，其他国家报告较少且分布不均。这种地区差异可能与中药使用普及程度、监管力度、ADE 监测体系完善程度以及医疗文化和用药习惯等多种因素有关。从报告来源看，药师报告占比最大，这可能是因为他们在药物调配和用药指导过程中更易发现 ADE。这一现象也表明，其他医疗人员和患者对中药 ADE 报告的参与度有待提升，应加强相关培训与宣传，提高各方对中药 ADE 报告的重视程度。

年龄和性别因素分析表明，75~84 岁老年男性更易发生中药引起的心脏 ADE，年龄增长是主要风险因素。随着年龄增加，身体功能下降，肝肾功能不全以及多种慢性疾病的存在，导致药物代谢减慢，血中游离药物增多，药效增强，进而使老年人更易出现严重 ADE<sup>[6]</sup>。

表 5 FAERS 中药致心脏 ADE 临床表现频次统计  
Table 5 Frequency statistics of clinical manifestations of cardiac ADE caused by Chinese herbal medicine in FAERS

| ADR 临床表现<br>分类 | ADR 临床表现                                     | 频次  | ADR 临床表现分<br>类 | ADR 临床表现         | 频次 |
|----------------|--|-----|----------------|------------------|----|
| 心脏功能异常         | 心动过速、室性心动过速、室上性心动过速，房性心动过速，窦性心动过速，尖端扭转室性心动过速 | 147 | 心肌损害           | 心绞痛              | 30 |
|                | 心房纤颤、心室纤颤                                    | 147 |                | 充血性心肌病、急性心肌病、心肌病 | 14 |
|                | 心脏骤停、心肺骤停                                    | 142 |                | 心肌梗死、心肌梗死        | 13 |
|                | 心脏疾病   | 66  |                | 心脏肥大             | 5  |
|                | 心源性休克  | 54  |                | 高血压性心脏病          | 4  |
|                | 心慌   | 41  |                | 心肌缺血             | 3  |
|                | 心力衰竭、充血性心力衰竭、急性心力衰竭、慢性心力衰竭                   | 37  |                | 心肌炎              | 3  |
|                | 心动过缓，窦性心动过缓                                  | 33  |                | 心间隔肥厚、心室肥厚、左心室肥厚 | 3  |
|                | 传导障碍、房室传导阻滞、窦房传导阻滞、右束支传导阻滞                   | 22  |                | 心肌坏死             | 1  |
|                | 心律失常、结性心律失常、室性心律失常、室上性心律失常、心室性心律失常           | 21  |                | 心肌纤维化            | 1  |
|                | 心悸   | 16  | 心脏瓣膜损害         | 二尖瓣功能不全          | 6  |
|                | 心室期外收缩                                       | 8   |                | 心瓣膜功能不全          | 5  |
|                | 心脏扑动、心房扑动                                    | 7   |                | 三尖瓣功能不全          | 4  |
|                | 左心室功能不全                                      | 7   |                | 主动脉瓣功能不全         | 3  |
|                | 长 Q-T 间期综合征                                  | 3   |                | 二尖瓣狭窄            | 2  |
|                | 期外收缩   | 2   | 心脏血管损害         | 心脏瓣膜功能不全         | 1  |
|                | 舒张功能不全                                       | 2   |                | 心脏瓣膜疾病           | 1  |
|                | 无脉性电活动                                       | 2   |                | 冠状动脉疾病           | 72 |
|                | 肝-颈静脉返流（右心衰）                                 | 1   |                | 心内血栓             | 2  |
|                | 室上性早搏  | 1   |                | 动脉痉挛             | 1  |
|                | 室性早搏   | 1   |                | 心血管疾病            | 1  |
|                | 心脏毒性   | 1   |                | 冠状动脉剥离术          | 1  |
|                |  |     | 心包损害           | 心包出血、心包填塞、心包积液   | 4  |

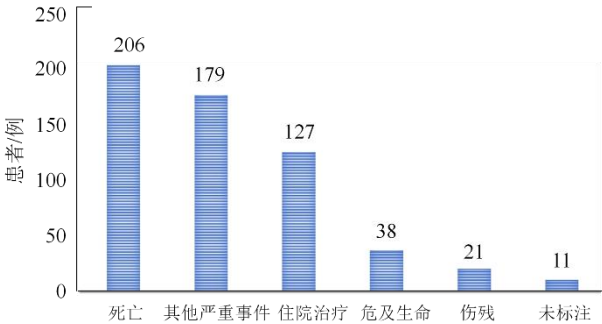


图 5 患者结局  
Fig. 5 Patient outcomes

在中药种类方面，研究发现银杏叶、番泻叶、人参等中药与心脏 ADE 高发有关，可能与这些中药使用频率较高相关。具体来看，人参具有多离子通道阻滞作用，还能调节自主神经等<sup>[7]</sup>。临床报道显示，健康患者过量服用人参可致 QT 延长伴室性心动过速、高血压；慢性肾病患者使用后可能出现房颤伴缓慢心室率<sup>[8-13]</sup>。银杏叶提取物可作用于瞬时外向钾通道（Kto）<sup>[14]</sup>，有报道发现其可引发心悸和心律失常<sup>[15-16]</sup>。麻黄中的麻黄碱通过激动肾上腺素受体，导致心率加快、血压升高<sup>[17]</sup>。番泻叶不合理

表 6 FAERS 数据库具有心脏 ADR/ADE 风险的中药  
Table 6 Chinese herbal medicines with cardiac ADR/ADE risk in FAERS database

| 中药     | 记录数 | ROR (95%CI)           | IC (95%CI)        | 信号 |
|--------|-----|-----------------------|-------------------|----|
| 银杏叶    | 363 | 1.77 (1.59, 197)      | 0.79 (0.62, 0.92) | +  |
| 人参     | 108 | 2.07 (1.71, 2.51)     | 1.00 (0.68, 1.23) | +  |
| 莨菪碱    | 57  | 1.39 (1.07, 1.81)     | 0.46 (0.02, 0.77) | +  |
| 红花     | 43  | 1.48 (1.09, 2.01)     | 0.54 (0.03, 0.90) | +  |
| 麻黄     | 14  | 2.71 (1.57, 4.67)     | 1.30 (0.39, 1.92) | +  |
| 番泻叶提取物 | 7   | 3.93 (1.80, 8.60)     | 1.63 (0.33, 2.48) | +  |
| 蒽醌类    | 6   | 5.45 (2.31, 12.88)    | 1.91 (0.49, 2.82) | +  |
| 海带制品   | 5   | 35.43 (10.26, 122.40) | 2.83 (1.27, 3.81) | +  |
| 丹参     | 4   | 10.12 (3.33, 30.76)   | 2.18 (0.41, 3.26) | +  |

表中数据为同时满足全部 4 种判定方法阳性标准的交集结果；仅当 4 种方法均检出阳性信号，才判定该药物存在潜在风险；符号“+”代表此交集阳性（即 4 种方法一致阳性）。

Data in the table are the intersection results of all four positive criteria. Only when the four methods all detect positive signals, it is determined that the drug has potential risks. The symbol "+" represents the intersection positive (that is, the four methods are consistent positive).

使用会引起低血钾，表现为胸闷、心悸<sup>[18-19]</sup>。丹参具有清除自由基、改善离子通道、调节 NO 的释放等作用<sup>[20]</sup>，文献回顾表明其可引发窦性心动过缓或过速<sup>[21]</sup>。洋金花和天仙子所含莨菪碱类成分可降低迷走神经对心脏的抑制作用，从而产生心动过速、心律不齐等<sup>[22-24]</sup>。蒽醌类成分亦与心悸、心律失常等心血管 ADR 相关<sup>[25]</sup>。对于海带制品，其信号强度高，但报告例数仅为 5 例。这一现象可能受多种因素影响：一方面，海带制品在日常生活中的使用相对较少，导致 ADR 报告数量有限；另一方面，可能存在报告偏倚，即实际发生的 ADE 未被充分记录。尽管如此，海带制品仍有可能因碘过量诱发甲亢相关的快速性心律失常<sup>[26]</sup>。后续研究需进一步补充相关证据，并通过更大规模的研究来明确其心脏风险。

在给药途径方面，报告数据显示，在明确采用 iv 给药途径的死亡病例中，涉及的中药注射剂主要包括银杏叶、丹参和人参注射剂。这些病例报告来自中国、德国、加拿大和美国，提示 iv 可能是导致死亡的重要因素。iv 使药物直接进入血液循环，迅速到达心脏等器官，可能增加药物对心脏的直接毒性作用，且往往病情较为严重。多项统计表明，在中药治疗的 ADR 案例中，注射剂常占有较高的比例<sup>[27-30]</sup>。然而，在分析注射剂与死亡的关联时，必须谨慎考虑患者是否本身患有心脏基础疾病等因素。这些基础疾病可能会增加患者对药物 ADR 的敏感性，从而影响研究结果的准确解读。未来的研

究需进一步排除这些因素的干扰，以便更精确地评估注射剂的心脏风险。

特别需要强调的是马钱子碱。因其报告例数不足 5 例而未被列入表 4 中，但值得注意的是，4 例马钱子碱相关报告的结局均为死亡。鉴于病例数有限，这一信号可能受到报告偏倚的影响。然而，已有研究表明，马钱子碱在一定浓度范围内能够呈浓度相关性地抑制心肌细胞搏动，并导致线粒体膜电位下降，这明确提示其具有显著的心脏毒性潜能<sup>[31]</sup>。此外，马钱子碱与土的宁同属马钱子的主要毒性成分，文献研究报道马钱子碱可致患者出现心律失常等 ADR<sup>[32]</sup>。因此，尽管目前数据有限，仍需高度警惕其潜在心脏风险。基于上述证据，建议严格限制马钱子碱的临床使用范围，特别是在缺乏严密监测条件下的超剂量或误服情形，以最大限度保障患者用药安全。

3.2 中药心脏安全警戒措施

针对中药心脏安全性风险警戒研究尚不充分的现状<sup>[33]</sup>，提出构建“识毒-用毒-防毒-解毒”四位一体的中药心脏 ADE 警戒措施。见图 6。

FAERS 数据库由 FDA 建立，是一个全球性的上市后药品及生物制品 ADR 自发报告系统。该系统凭借其样本量大、实时性强的特点，成为药物安全性信号挖掘的重要来源。然而，该系统主要收录化学药，对中药品种的收录较为有限，尤其是附子、乌头等在临床已知可致心脏毒性的中药报告数量不足，这可能会影响风险

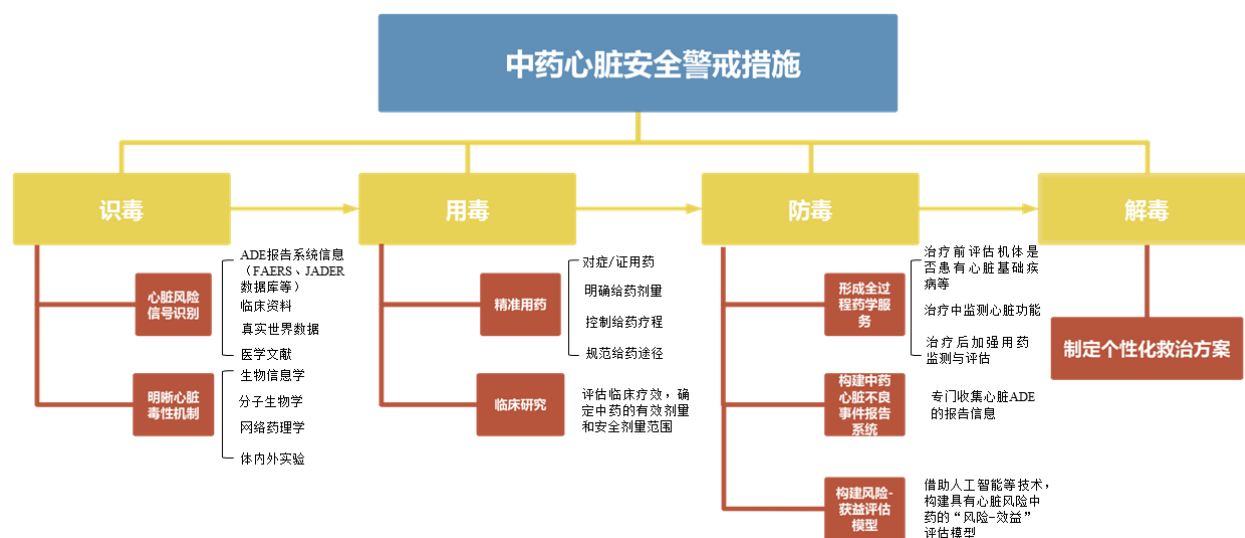


图 6 中药心脏安全警戒措施

Fig. 6 Cardiac safety alert measures for Chinese herbal medicine

识别的完整性。因此, 建议联合采用 Vigibase、EudraVigilance 等国际数据库, 以及中国药监部门 ADR 监测中心的数据、医院信息系统 (HIS) 的回顾性研究、病例系列报道、医学文献等多源中药心脏安全性数据。通过运用贝叶斯网络、神经网络、决策树等算法识别风险信号, 并结合生物信息学、分子生物学和毒理学技术, 从基因、靶点、通路等不同层面阐明毒性机制, 为中药心脏风险提供科学依据<sup>[34]</sup>。基于风险强度、临床表现及预后指标等构建中药心脏安全性风险分级标准, 实现精准用药, 同时, 开展高质量的临床研究, 以评估具有潜在心脏风险的中药的临床疗效。临床使用前需评估患者心脏基础疾病和肝肾功能, 治疗中定期进行心电图监测、电解质检查、超声心动图、血清学标志物等, 例如蒽醌类中药需监测血钾<sup>[34-35]</sup>, 治疗后, 加强用药监测与评估, 完善药学服务, 使药师参与全程用药指导。建立中药心脏 ADE 报告系统, 全面收集心脏 ADE 的报告信息, 结合高质量的临床研究结果, 利用人工智能等技术构建风险-获益评估模型, 借助模型减少中药致心脏 ADE 风险。针对中药心脏 ADE, 如心律失常、心源性休克等, 制定个性化救治方案, 例如患者服用番泻叶后表现出血钾水平的明显下降, 通过补给 0.9% 氯化钾溶液避免发生心律失常等<sup>[36]</sup>, 旨在稳定生命体征、缓解症状, 并注重心脏功能恢复。通过多学科协作和全过程监管, 实现中药心脏安全警戒体系的构建。

本研究基于美国 FDA FAERS 数据库, 识别出具有潜在心脏安全性风险的中药, 并分析相关安全影响因素, 提出警戒措施, 旨在为临床安全用药提供科学依据。未来研究可采用多源数据联合分析方法, 深入探讨中药心脏安全性问题, 并进一步采用生物信息学联合实验研究等手段验证心脏毒性机制。此外, 针对识别出的心脏安全性风险中药, 建议从精准用药、风险防控、以及个性化救治方案等方面, 制定具体的警戒措施。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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. Reflections on cardiotoxicity of traditional Chinese medicine and its clinical evaluation methods [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(18): 4485-4489.
- [2] 李宗阳, 敬赞鑫, 李彩霞, 等. 国外典型药物警戒数据库研究及经验借鉴 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(4): 265-273.  
Li Z Y, Jing Y X, Li C X, et al. Study on typical foreign pharmacovigilance databases and their implications [J]. China Drug Eval, 2021, 38(4): 265-273.
- [3] 龙霞, 干小红, 曾晓欢. 瑞戈非尼的安全警戒信号检测与评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(15): 1573-1577.  
Long X, Gan X H, Zeng X H. Safety signal detection and evaluation of regorafenib [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019,



- 39(15): 1573-1577.
- [4] 李文萍, 袁宾彬, 王爱兰. 基于 FAERS 数据库两性霉素 B 脱氧胆酸盐与脂质体不良事件信号挖掘研究 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(5): 1308-1313.  
Li W P, Yuan B B, Wang A L. Signal mining of adverse events associated with amphotericin B deoxycholate and liposomal formulations based on the FAERS database [J]. Drugs Clin, 2024, 39(5): 1308-1313.
- [5] 葛均波, 王建安. 内科学-心血管内科分册 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 163-328.  
Ge J B, Wang J A. *Internal Medicine-Cardiovascular Medicine Volume* [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022: 163-328.
- [6] 刘春莎. 老年人常见药物不良反应及合理用药的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(14): 198-199.  
Liu C S. Clinical analysis of common adverse drug reactions and rational medication use in the elderly [J]. Guide China Med, 2019, 17(14): 198-199.
- [7] 曹瑀莹, 李劭恒, 袁硕, 等. 人参抗心律失常作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 3157-3166.  
Cao Y Y, Li S H, Yuan S, et al. Research progress on mechanism of antiarrhythmic action of *Panax ginseng* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(10): 3157-3166.
- [8] Paik D J, Lee C H. Review of cases of patient risk associated with ginseng abuse and misuse [J]. J Ginseng Res, 2015, 39(2): 89-93.
- [9] Torbey E, Abi Rafeh N, Khouciry G, et al. Ginseng: A potential cause of long QT [J]. J Electrocardiol, 2011, 44(3): 357-358.
- [10] Martínez-Mir I, Rubio E, Morales-Olivas F J, et al. Transient ischemic attack secondary to hypertensive crisis related to *Panax ginseng* [J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(11): 1970.
- [11] Shaito A, Thuan D T B, Phu H T, et al. Herbal medicine for cardiovascular diseases: Efficacy, mechanisms, and safety [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 422.
- [12] 崔云惠, 鞠正国. 老年人口服人参致室性心律失常二例 [J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(3): 231.  
Cui Y H, Ju Z G. Two cases of ventricular arrhythmia induced by oral ginseng in the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2000, 19(3): 231.
- [13] Liao W I, Lin Y Y, Chu S J, et al. Bradyarrhythmia caused by ginseng in a patient with chronic kidney disease [J]. Am J Emerg Med, 2010, 28(4): 538.e5-538.e6.
- [14] 王慈, 曹雅雯, 张璇, 等. 作用于钾离子通道的抗心律失常中药活性成分研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7): 1792-1799.  
Wang C, Cao Y W, Zhang X, et al. Research progress on active constituents from traditional Chinese medicine targeting potassium channels for anti-arrhythmic therapy [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(7): 1792-1799.
- [15] Cianfrocca C, Pelliccia F, Auriti A, et al. *Ginkgo biloba*-induced frequent ventricular arrhythmia [J]. Ital Heart J, 2002, 3(11): 689-691.
- [16] Russo V, Rago A, Russo G M, et al. *Ginkgo biloba*: An ancient tree with new arrhythmic side effects [J]. J Postgrad Med, 2011, 57(3): 221.
- [17] 马一青, 苏静, 厉青, 等. 麻黄的临床应用及作用机制的研究进展 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(1): 75-79.  
Ma Y Q, Su J, Li Q, et al. Research progress on clinical application and mechanism of action of *Ephedrae Herba* [J]. China J Drug Abuse Prev Treat, 2024, 30(1): 75-79.
- [18] 罗超杰, 肖琼林. 交感风暴一例 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(5): 376.  
Luo C J, Xiao Q L. A case of sympathetic storm [J]. Chin Circ J, 2014, 29(5): 376.
- [19] 刘顺良, 周月彩, 李建新, 等. 番泻叶的化学成分毒性及用药安全性研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(11): 693-694.  
Liu S L, Zhou Y C, Li J X, et al. Study on chemical constituents, toxicity and medication safety of *Sennae Folium* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2002, 13(11): 693-694.
- [20] 曹珣, 荣婉琦, 周亚滨, 等. 中医药治疗缓慢性心律失常的研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(11): 110-115.  
Cao X, Rong W Q, Zhou Y B, et al. Research progress on the treatment of bradyarrhythmia with traditional Chinese medicine [J]. Acta Chin Med Pharm, 2023, 51(11): 110-115.
- [21] 余雄杰, 王林霞, 刘生友. 87 例丹参及其制剂所致不良反应文献分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(1): 74-76.  
Yu X J, Wang L X, Liu S Y. Literature analysis of 87 adverse drug reactions caused by *Salvia miltiorrhiza* and its preparations [J]. Eval Anal Drug-Use in Hosp China, 2009, 9(1): 74-76.
- [22] 吕顺新, 焦华琛. 常见中药的心脏毒理机制研究进展 [J]. 中医药信息, 2024, 41(06): 82-88.  
Lü S X, Jiao Huachen. Research progress on cardiotoxic mechanisms of common traditional Chinese medicines [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(06): 82-88.
- [23] 王金华, 李莉, 杜冠华. 中药天仙子的历史认识与评价 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 163-165.  
Wang J H, Li L, Du G H. Historical understanding and

- evaluation of Chinese medicine *Hyoscyami Semen* [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2018, 34(5): 163-165.
- [24] 蒋一帆, 高建超, 田春华, 等. 165 例洋金花中毒不良事件的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 233-235, 239.
- Jiang Y F, Gao J C, Tian C H, et al. Literature analysis of 165 adverse events due to *Daturae Flos* poisoning [J]. China Pharm, 2016, 13(4): 233-235, 239.
- [25] 黄政凯, 张冰, 林志健, 等. 莨菪类中药的安全问题分析及合理应用思考 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 532-536.
- Huang Z K, Zhang B, Lin Z J, et al. Safety issues and rational use of anthraquinone-containing traditional Chinese medicines [J]. China Pharmacovigilance, 2021, 18(6): 532-536.
- [26] Henzen C, Buess M, Brander L. Iodine-induced hyperthyroidism (iodine-induced Basedow's disease): A current disease picture [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1999, 129(17): 658-664.
- [27] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告 (2023 年) [J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(3): 204-210.
- National Center for ADR Monitoring. National annual report on adverse drug reaction monitoring (2023) [J]. Chin J Viral Dis, 2024, 14(3): 204-210.
- [28] 王春晓, 王红娟, 张厚莉, 等. 对某三级甲等医院 159 例中成药不良反应回顾与分析 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(3): 219-222.
- Wang C X, Wang H J, Zhang H L, et al. Retrospective analysis of 159 cases of adverse reactions to Chinese patent medicines in a tertiary-grade A hospital [J]. J Taishan Med Coll, 2020, 41(3): 219-222.
- [29] 庞洋, 董海燕, 樊迪. 某院 2015~2018 年 441 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(1): 41-44.
- Pang Y, Dong H Y, Fan D. Analysis of 441 ADR reports in a hospital from 2015 to 2018 [J]. Chin J Drug Appl Monitor, 2020, 17(1): 41-44.
- [30] 孟祥云, 曹荣娟, 叶茜, 等. 256 例中药不良反应报告分析 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(10): 1853-1856.
- Meng X Y, Cao R J, Ye Q, et al. Analysis of 256 ADR reports related to traditional Chinese medicine [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2019, 31(10): 1853-1856.
- [31] 陈思越, 马宁, 许妍妍, 等. 马钱子靶器官毒性和减毒增效机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 725-730.
- Chen S Y, Ma N, Xu Y Y, et al. Research progress on target-organ toxicity and toxicity-reducing & efficacy-enhancing mechanisms of *Strychni Semen* [J]. Drugs Clin, 2023, 38(3): 725-730.
- [32] 赵新玉, 俎凌云, 李元艳. 马钱子碱中毒的急救与护理 7 例 [J]. 中国实用护理杂志, 2004, (S1): 29.
- Zhao X Y, Zu L Y, Li Y Y. Emergency treatment and nursing care of seven cases of brucine poisoning [J]. Chin J Pract Nurs, 2004, (S1): 29.
- [33] 陈丽雯, 凌望, 柴钰, 等. 中药药源性心脏毒性研究现状及应对策略 [J]. 海中医药大学学报, 2024, 38(3): 84-92.
- Chen L W, Ling W, Chai Y, et al. Research status and countermeasures of traditional Chinese medicine-induced cardiotoxicity [J]. J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2024, 38(3): 84-92.
- [34] 张丹, 吕锦涛, 张冰, 等. 中药药物警戒“四维联动”研究平台的构建与应用 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 416-421.
- Zhang D, Lü J T, Zhang B, et al. Construction and application of a “four-dimensional linkage” pharmacovigilance research platform for traditional Chinese medicine [J]. China Pharm, 2021, 18(5): 416-421.
- [35] 陈园, 刘慧敏, 钱文秀, 等. 基于中药系统毒理学数据库探讨中药致心脏毒性的作用特点及规律 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2332-2342.
- Chen Y, Liu H M, Qian W X, et al. Exploration of characteristics and regularity of cardiotoxicity induced by traditional Chinese medicine based on TCMSTD [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(7): 2332-2342.
- [36] 吴丹, 郑学宝. 番泻叶的研究概况 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(11): 151-153.
- Wu D, Zheng X B. Research progress on *Sennae Folium* [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2008, 4(11): 151-153.

[责任编辑 齐静雯]