

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

陈 园, 刘慧敏, 钱文秀, 马 宁, 宋丽丽*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘 要: **目的** 基于中药系统毒理学数据库分析探讨中药致心脏毒性的作用特点及规律, 为中药增效减毒和临床应用提供一定依据。**方法** 检索中药系统毒理学数据库收录的 252 味中药, 汇总数据库中收录的文献, 研究探讨中药致心脏毒性的作用特点, 采用频数算法分析致心脏毒性中药的功效、四气五味、归经、毒性等级及毒性成分, 总结分布规律。**结果** 筛选并纳入致心脏毒性药物共 74 味, 同时具有其他脏器毒性的中药共 65 味, 其中兼有肝毒性的中药最多, 肾毒性、神经系统毒性次之。祛风湿药占比最高(除其他类), 活血化瘀药、外用药次之; 药味以苦为主, 辛、甘次之; 药性以温为主, 寒、平次之; 归经主入肝、肺、脾经; 毒性以中毒为主。致心脏毒性的活性成分主要为生物碱类, 其次为甾体类、萜类。**结论** 中药致心脏毒性临床病理表现主要为心肌细胞损伤; 临床毒性表现主要为心律失常、心力衰竭、心肌梗死等; 机制研究多以细胞能量代谢、离子通道为主; 减毒方法包括炮制、配伍、针刺等; 致心脏毒性中药多性温, 味苦, 归肝、肺、脾经, 毒性等级多为中毒; 心脏毒性物质基础以生物碱类成分为主。

关键词: 中药系统毒理学数据库; 心脏毒性; 功效分类; 四气五味; 归经; 毒性等级; 心肌细胞损伤; 心律失常; 心力衰竭; 心肌梗死; 细胞能量代谢; 离子通道

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)07-2332-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.019

Exploration of characteristics and regularity of cardiotoxicity induced by traditional Chinese medicine based on TCMSTD

CHEN Yuan, LIU Huimin, QIAN Wenxiu, MA Ning, SONG Lili, LI Yubo

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

Abstract: Objective To analyze the characteristics and regularity of cardiotoxicity induced by traditional Chinese medicine based on Traditional Chinese Medicine System Toxicology Database (TCMSTD), and to provide a certain basis for the enhancing the efficacy and reducing toxicity of traditional Chinese medicine and its clinical application. **Methods** A total of 252 traditional Chinese medicines included in the TCMSTD were searched to gather the literature included in the database and study the characteristics of cardiotoxicity induced by traditional Chinese medicine, and the frequency algorithm was used to discuss the efficacy, four natures and five flavors, meridian tropism, toxic grades and toxic components of cardiotoxic traditional Chinese medicine, and summarize the distribution pattern. **Results** A total of 74 cardiotoxic drugs were screened and included, of which 65 were also toxic to other organs. Among them, traditional Chinese medicine with hepatotoxicity is the most, followed by nephrotoxicity and neurotoxicity. Dispel wind dampness drugs accounted for the highest proportion (except other categories), followed by blood circulation and blood stasis drugs and external drugs. The flavor of drugs was mainly bitter, followed by pungent and sweet; The property of drugs was mainly warm, and others were cold and flat; The liver, lung and spleen meridians were in majority; The toxicity is mainly middle. The cardiotoxic drugs components were mainly alkaloids, followed by steroids and terpenoids. **Conclusion** The clinical pathological manifestations of cardiotoxicity caused by traditional Chinese medicine are mainly cardiomyocyte damage; The clinical toxicity is mainly arrhythmia, heart failure and myocardial infarction; The mechanism studies mainly include cell energy metabolism and ion channel; The methods of reducing toxicity include preparation, compatibility, acupuncture, etc; Traditional Chinese medicine that causes cardiac toxicity is

收稿日期: 2023-09-10

基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者项目

作者简介: 陈 园 (2003—), 女, 本科生, 研究方向为中药学。E-mail: 2721196575@qq.com

*通信作者: 宋丽丽, 副教授, 硕士生导师, 博士, 从事中药分析及代谢组学研究。E-mail: sl0204@163.com

李遇伯, 教授, 博士生导师, 从事中药安全新评价及风险防控研究。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

often warm, bitter in taste, and belongs to the liver, lung, and spleen meridians; and the toxicity is mainly middle; The cardiotoxic substance base is mainly composed of alkaloid components.

Key words: Traditional Chinese Medicine System Toxicology Database; cardiotoxicity; efficacy classification; four natures and five flavors; channel tropism; toxicity grade; myocardial cell injury; arrhythmia; heart failure; myocardial infarction; cell energy metabolism; ion channel

心脏毒性是药物在临床应用中常见的不良反应,指在相对时间短和剂量小的情况下,药物本身及其代谢产物对心脏正常生理功能产生影响或损害的药效反应^[1-2]。机体常出现心肌收缩力减弱、心律失常、心脏瓣膜损害及心力衰竭等变化,轻则头晕呕吐、心悸胸闷,重则出现心源性休克、心脏骤停等临床症状,甚至有生命危险^[3]。此类毒副作用的存在,对人体的身体健康造成较大危害,同时在一定程度上限制了药物在临床上的使用及新药的研发。近年来关于中药致心脏毒性的文献报道与相关研究逐渐增多,但由于作用机制复杂、毒性反应多样,当前仍然存在中药心脏安全性研究滞后、特异性评价指标缺乏等问题^[4-5],因此亟需开展中药致心脏毒性的作用特点与规律研究。

中药系统毒理学数据库 (Traditional Chinese Medicine System Toxicology Database, TCMSTD)^[6-7]是首个以系统毒理学为中心构建的中药数据库,主要包括有毒中药、不良反应制剂、化学成分、毒性成分、毒性靶标这 5 部分信息,本研究以 TCMSTD 为依托,检索纳入 74 味致心脏毒性药物,探讨中药致心脏毒性的作用特点和规律,分析药物的毒性物质基础,以功效、四气五味、归经等性质为切入点,以期为后续研究中中药致心脏毒性的作用机制,建立完善的心脏毒性评价体系,探索增效减毒等方面提供一定的依据。

1 方法

1.1 数据来源

TCMSTD 收录的 252 味有毒中药。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)《有毒中药现代研究与合理应用》^[8]、《常用中草药毒副反应与合理应用》^[9]等中药权威著作中明确标明具有心脏毒性的中药。(2)已有相关临床案例明确表明服用后出现心脏毒性症状及病理表现的中药,如恶心头晕、心悸、心房传导阻滞、心律失常等。(3)已有相关临床案例明确表明心脏疾病患者服用后出现心律紊乱、心力衰竭等病理表现的中药。(4)已有相关实验证明其提取物、水煎液等会造成心肌细胞损伤、心肌能量代谢

异常等病理表现的中药。(5)相关综述论文中明确表明会产生心脏毒性的中药。

1.2.2 排除标准 临床案例中尚未明确判断为致心脏毒性来源的中药。

1.3 检索方法

进入 TCMSTD (<https://www.bic.ac.cn/TCMSTD/>),点击“药材”模块,根据右侧“毒性表现”扇形图及下方图标进行致心脏毒性药物检索。

1.4 数据录入

检索完毕后将符合要求的中药名称及对应的毒性表现、作用机制、功效类别、药味、药性、归经、毒性成分、相关参考文献录入 Excel 表格。

1.5 数据分析

运用 Office Excel 2019 整理数据库中收录的有关心脏毒性的文献,总结中药致心脏毒性的作用特点,采用频数算法对 TCMSTD 中致心脏毒性药物的功效、四气五味、归经及毒性成分进行统计分析。

2 结果

2.1 中药致心脏毒性作用特点

经数据库检索,共纳入致心脏毒性药物 74 味。中药的化学成分复杂多样,因此单味药可能会对心脏、肾脏等多个器官造成损害。经统计研究,在 74 味致心脏毒性药物中,存在 65 味中药具有多种毒性表现,即除心脏毒性外,该药物对机体其他脏器也会产生一定危害,包括呼吸系统、消化系统、神经系统等。故在纳入的致心脏毒性药物中,统计同时具有其他毒性表现的出现频次,发现排名前 3 位的分别为肝毒性 45 次 (60.81%)、肾毒性 44 次 (59.46%)、神经系统毒性 30 次 (40.54%),其中同时具有心脏毒性和肝毒性的中药最多,共 45 味,其次为肾毒性和神经系统毒性,分别为 44 味和 30 味 (表 1);而当前研究显示仅具有心脏毒性的中药共 9 味,包括附子、石菖蒲、铃兰、蟾蜍、黄花夹竹桃、角茴香、露蕊乌头、桂竹糖芥及披麻草根,其对应的毒性成分包括生物碱类 (乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、玉红介芬胺、次乌头碱、异玉红芥芬胺、新乌头碱)、苷类 (铃兰毒苷)。

2.1.1 中药致心脏毒性病理表现 中药的毒性作

表 1 74 味致心脏毒性中药同时兼有其他毒性的关联统计

Table 1 Correlation statistics of 74 traditional Chinese medicines with cardiotoxicity and other toxicities			
序号	关联毒性	频数/次	药物名称
1	心脏毒性-肝毒性	45	威灵仙、半夏、槟榔、细辛、三七、蜈蚣、香加皮、马钱子、朱砂、博落回、金铁索、藜芦、轻粉、红升丹、蓖麻子、八角莲、重楼、苦豆子、蜂毒、木鳖子、石榴皮、藤黄、狼毒、钩吻、仙茅、羊蹄叶、闹羊花、蟾酥、砒霜、苍耳子、黄草乌、老瓜头、麻疯树、夹竹桃、曼陀罗子、鲛鱼胆、蟾皮、屈头鸡、青鱼胆、羊躑躅根、狗舌草、合欢皮、曼陀罗叶、野槟榔、雷公藤
2	心脏毒性-肾毒性	44	威灵仙、半夏、草乌、延胡索、细辛、三七、蜈蚣、香加皮、鸦胆子、马钱子、朱砂、博落回、金铁索、藜芦、轻粉、鸦片、红升丹、蓖麻子、商陆、八角莲、苦豆子、蜂毒、木鳖子、石榴皮、藤黄、狼毒、钩吻、仙茅、羊蹄叶、闹羊花、蟾酥、砒霜、苍耳子、老瓜头、麻疯树、曼陀罗子、鲛鱼胆、蟾皮、屈头鸡、青鱼胆、狗舌草、合欢皮、马兜铃、雷公藤
3	心脏毒性-神经系统毒性	30	川乌、草乌、延胡索、细辛、三七、蜈蚣、鸦胆子、马钱子、麻黄、朱砂、轻粉、鸦片、蓖麻子、商陆、八角莲、重楼、苦豆子、蜂毒、钩吻、闹羊花、铁树果、老瓜头、夹竹桃、曼陀罗子、雪上一枝蒿、狗舌草、合欢皮、曼陀罗叶、丁香、洋地黄
4	心脏毒性-生殖毒性	13	半夏、槟榔、三七、蜈蚣、朱砂、鸦片、商陆、狼毒、仙茅、砒霜、苍耳子、合欢皮、雷公藤
5	心脏毒性-发育毒性	11	半夏、川乌、草乌、马钱子、朱砂、鹤虱、苍耳子、麻疯树、合欢皮、马兜铃、雷公藤
6	心脏毒性-呼吸系统毒性	11	槟榔、细辛、蜈蚣、朱砂、金铁索、苦豆子、木鳖子、藤黄、钩吻、鲛鱼胆、雷公藤
7	心脏毒性-遗传毒性	9	半夏、槟榔、细辛、朱砂、商陆、藤黄、狼毒、仙茅、曼陀罗子
8	心脏毒性-消化系统毒性	8	商陆、木鳖子、狼毒、钩吻、闹羊花、夹竹桃、曼陀罗子、鲛鱼胆

用靶器官包括心脏、肾、肝、神经系统等，单味中药致脏器毒性的复杂性在一定程度上决定了临床病理表现的多样性。当前诊断心脏毒性主要以病史、临床表现为主，结合心肌酶谱、超声心动图等指标为辅，但特异性指标的缺乏易造成误诊与漏诊，进而导致其具有一定的局限性^[10]，因此明确致心脏毒性的病理表现与评价指标，是中药临床用药安全风险防控的关键。杨波等^[11]应用代谢组学方法，探究附子的毒性及甘草缓解附子毒性的作用机制，在大鼠给药 6 个月后于光镜下观察组织病理学变化，发现心脏病理变化明显，主要表现包括心肌萎缩、周围炎性细胞浸润、水肿、心肌纤维断裂、溶解等；游姣娥^[12]选用常规生化病理指标（血常规、心脏脏器系数、心电图等）与核磁共振技术相结合分析细辛致心脏毒性的影响，结果显示心肌内线粒体略肿胀、嵴排列稍紊乱，若剂量加大可明显观察到线粒体变性、坏死，嵴膜发生空洞状破坏。Li 等^[13]为建立和完善科学有效的香加皮心脏毒性评价体系，采

取追踪和筛选心脏毒性生物标志物的方法，过程中观察病理切片发现心脏组织中发生部分肌纤维嗜酸性变性和细胞侵入现象。除此之外，致心脏毒性中药还可导致心肌细胞灶性肥大、乳头肌心肌纤维灶性断裂^[14]、心外膜出血、细胞透明变形和颗粒变性^[15]等病理变化。

2.1.2 中药致心脏毒性的疾病表现 中药的心脏毒性作用于机体可分为（亚）急性心脏毒性和慢性心脏毒性，前者常常出现心律不齐、急性心力衰竭、心室复极期延长等症状，后者多以扩张型心肌病等无症状变化为主，重则发生心源性猝死^[16]。

（1）心律失常：心律失常是指由于窦房结激动产生于窦房结以外或激动异常，导致激动传导缓慢、阻滞或激动传导通道异常，可归于中医研究领域“心悸”证候范畴的一类疾病^[17]，是心血管系统常见疾病之一，主要表现为心冲动的节律、频率、起源部位、激动次序或传导速度等方面的异常^[18]，也是一种常见的中药致心毒性的临床表现。已有研究显示，

附子含有的乌头碱成分与心肌细胞间的作用及其本身具有的抗胆碱和阻断迷走神经特性在一定程度上能够导致心律失常^[19]。另有研究表明,麻黄在煎煮过程中掠去的“上沫”中所含有的活性物质麻黄碱能够产生心悸等不良反应^[20]。除此之外,蟾酥所含化学成分蟾蜍甾烯也可以诱导机体心律失常,且该物质被认为是蟾酥具有心脏毒性的主要原因^[21]。

(2) 心力衰竭:心力衰竭是指在各种致病因素的作用下,心脏收缩功能发生障碍,使心脏排血量绝对或相对减少,以致无法满足机体代谢需求的病理生理过程,也是各种心血管疾病的终末期表现^[22]。相关研究表明,砒霜具有多种毒性表现,其中心脏毒性最为严重,其中(亚)急性心脏毒性可导致机体出现急性心力衰竭等症状^[16]。雷公藤通过损伤平滑肌和横纹肌,进而导致中毒性心肌炎,心肌传导出现障碍,情况严重时会出现心力衰竭与心源性休克,危及生命^[23]。

(3) 心肌梗死:心肌梗死是指在冠状动脉阻塞的病理基础上,心肌组织供血出现障碍,继而发生持续性的缺血缺氧导致的心肌坏死性病变^[24-25],临床上常常引起恶性心律失常、心脏破裂、心力衰竭等其他疾病表现^[26]。已有研究表明致心脏毒性药物蜈蚣可通过阻碍心肌电信号传导进而导致急性心肌梗死^[27]。

2.1.3 中药致心脏毒性机制研究 已有研究表明,中药致心脏毒性的机制主要为心肌细胞功能异常、离子通道紊乱、细胞能量代谢降低等导致心肌损伤^[28],但目前研究大多为单味药及化学成分,且中药的心脏毒性并未获得太多关注,因此相关作用机制探讨尚未深入,相较于致肾毒性、肝毒性等药物的安全性研究存在一定的滞后性^[7]。

Su 等^[29]从代谢组学角度分析半夏所诱导的毒性机制及加工前后毒性的变化,最终发现生半夏对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的抑制作用和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路的激活作用可能是其产生心脏毒性的根本原因。杨柳^[30]通过实验研究,推测石菖蒲水煎液能调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)蛋白的表达,导致心肌细胞线粒体凋亡,进而引发心脏毒性。Machado Botelho 等^[31]发现夹竹桃可以通过抑制 Na^+/K^+ 泵、线粒体肿胀和调节肌(内)质 Ca^{2+} -三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶而不干扰自主神经系统,导致心脏机电紊乱。另有研究

表明,部分致心脏毒性中药(如蟾酥、博落回)可以通过影响 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 与琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性,增加细胞内 Na^+ 和钙超载,进一步诱导细胞凋亡^[32-33]。

2.1.4 中药致心脏毒性的减毒措施 药物不良反应的存在使其既无法发挥良好的药效,也对机体产生一定损伤,因此在临床应用过程中,合理安全用药,以中医药理论为指导进行有效的控毒和减毒是至关重要的一部分。然而中药复杂的化学成分与药物之间无法预测的相互作用在一定程度上决定了中药毒性研究的难度^[34],因此如何实现致心脏毒性中药的控毒减毒是当前理论与实践探索亟需解决的问题。

中药可以通过炮制、配伍等经典方法减毒。炮制减毒包括酒炙^[35]、煮^[36-37]、醋制^[38]、蜜制^[39]、发酵^[40]等;配伍减毒指 2 味或 2 味以上药物通过配合使用发挥协同增效和/或拮抗减毒作用^[41]。姚敏等^[42]通过急性中毒实验发现闹羊花具有心血管系统毒性,而梔子与闹羊花配伍能够减轻心脏的过氧化损伤,达到解毒的效果。韩舒等^[43]从 H9c2 心肌细胞的线粒体膜点位、钙离子水平等方面探究草乌与诃子配伍减轻心脏毒性的机制,实验结果显示诃子中的酸性成分和草乌中的生物碱协同作用于瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通路可能是二者配伍减毒的机制。已有研究表明,维生素 E 与中药饮片(如藜芦)配合使用也可达到改善心肌细胞肥大、减轻心脏毒性的效果,这可能与药物生物碱成分与维生素 E 之间的拮抗氧化应激反应有关^[44]。另有研究显示,中药可与相关药物成分配伍减轻心脏毒性,包括人参皂苷、黄芪甲苷、芍药苷等^[45-46]。

除此之外,马淑骅等^[47]推测针刺能够通过改善心肌细胞肌浆网 Ca^{2+} 的回摄功能,提高肌钙蛋白与 Ca^{2+} 的亲合力,促进二者结合,增强心肌收缩能力,在一定程度上提高了洋地黄毒性的起效浓度,进而避免心脏不良反应的发生,因此,部分药物还可通过针刺等方法减轻心脏毒性。见表 2。

2.2 致心脏毒性中药药性规律研究

2.2.1 致心脏毒性中药功效类别 对引起心脏毒性的 74 味中药进行分类,除其他类别之外,出现频次居前 4 位的中药总累计频率为 44.59%,其中祛风湿药 10 次(13.51%)、外用药 8 次(10.81%)、活血化瘀药 8 次(10.81%)、清热药 7 次(9.46%)。见表 3 及图 1-A。

表 2 致心脏毒性中药减毒方法统计

Table 2 Statistics of cardiotoxic traditional Chinese medicine attenuated methods

序号	药物	减毒方法	配伍减毒
1	威灵仙	酒炙	
2	川乌	黑豆汁制、醋制	白芍、防己、甘草根
3	草乌	煎煮、蒸、醋制、豆腐制法、酒炙、盐水制 法、烘制法、制丸剂	诃子、甘草、金银花、法半夏
4	马钱子	砂烫法、甘草制法、烘烤法、油炸法、奶制 法、醋制、爆压法、微波法、麻黄炙、发 酵、改变剂型	甘草、白芍、飞燕草、黑胡椒、延胡索、白术、苏木、生姜、地 龙、桂枝、肉桂、地黄、洋金花、赤芍、甘草酸、甘草甜素
5	钩吻	炒、固体发酵	玉叶金花
6	闹羊花	清蒸、醋蒸、酒蒸	梔子、京尼平苷
7	黄草乌	煮、蒸	
8	雪上一枝蒿	煮、甘草制法、油制法、童尿制法、改变剂 型、改变给药途径	金不换、黄芩苷、甘草次酸
9	雷公藤	发酵、煨制、醋制、金钱草煎汤炙、蒸、 酒炙、甘草制、羊血制、改变剂型、结 构修饰	地黄、金钱草、女贞子、凤尾草、肉苁蓉、黄芪、菟丝子、枸杞子、 淫羊藿、金银花、绿豆、白芍、甘草、莱菔子、苍术、莫诺苷、 槲皮素、黄芪总皂苷、白芍总苷、阿魏酸、芍药苷、甘草酸
10	半夏	煮、浸泡、醇制、发酵、蒸制	干姜、麦冬、人参、蜂蜜、甘草、生姜、甘草酸
11	附子	发酵、煨制、制颗粒	甘草、干姜、大黄、木通、白芍、人参、黄芩、干地黄、防风、 远志、黄连、粳米、蜂蜜、浙贝母、黄芪、山茱萸、人参、姜 辣素、芍药苷、汉防己甲素
12	蜈蚣	烘焙法	大黄
13	朱砂	水飞法	黄连、甘草、郁金、槲皮素、阿魏酸、甘草酸、甘草次酸、甘草 苷、姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素
14	藜芦	醋制	维生素 E
15	干漆	煅法	
16	蓖麻子	姜制	
17	商陆	醋制、蒸	
18	木鳖子	砂炒、制霜	淫羊藿
19	藤黄	山羊血制、豆腐制、荷叶制、清水制、改变剂型	
20	狼毒	醋炙、奶制、酒炙、诃子汤制	
21	仙茅	酒炙	淫羊藿
22	蟾酥	酒炙	牛黄、胆红素、胆汁酸、牛磺酸、黄芪甲苷、人参皂苷
23	苍耳子	炒、净制、砂烫	辛夷、黄芪
24	麻疯树	热碱处理法、溶剂浸出法、溶剂浸出-热碱处 理法、微生物发酵法	
25	曼陀罗子	盐水炒	
26	蟾皮	砂炒	
27	老瓜头	醋炙	
28	马兜铃	蜜炙、盐炙、姜炙、炒焦、醋制	地黄
29	洋地黄	针刺	
30	细辛	炒焦、碱制、蜜制	白芍、附子、五味子、芍药、人参、黄芪、当归、白术、甘草、 大黄、黄连、黄芩、黄柏、麦冬
31	鸦胆子	环糊精包合	龙眼肉、果糖、葡萄糖、蔗糖、磷脂、腺苷、腺嘌呤、尿苷
32	八角莲	结构修饰	甘草、甘草酸

表 3 致心脏毒性中药功效类别

Table 3 Efficacy categories of traditional Chinese medicines with cardiotoxicity

序号	功效	频数/次	频率/%	药物名称
1	其他类	22	29.73	槟榔、附子、三七、蜈蚣、石菖蒲、藜芦、鹤虱、鸦片、朱砂、使君子、蟾蜍、石榴皮、羊蹄叶、铁树果、鲛鱼胆、角茴香、露蕊乌头、狗舌草、合欢皮、丁香、野槟榔、洋地黄
2	祛风湿药	10	13.51	威灵仙、川乌、草乌、蜂毒、金钱白花蛇、闹羊花、黄草乌、羊躑躅根、雷公藤、雪上一枝蒿
3	活血化瘀药	8	10.81	延胡索、马钱子、博落回、金铁索、干漆、老瓜头、麻风树、披麻草根
4	外用药	8	10.81	轻粉、木鳖子、蟾酥、红升丹、见血封喉、飞机草、蟾皮、砒霜
5	清热药	7	9.46	鸦胆子、重楼、苦豆子、藤黄、钩吻、青鱼胆、八角莲
6	化痰止咳平喘药	6	8.11	半夏、曼陀罗子、屈头鸡、马兜铃、海胆、曼陀罗叶
7	利湿药	6	8.11	黄花夹竹桃、香加皮、铃兰、冰凉花、桂竹糖芥、夹竹桃
8	解表药	3	4.06	细辛、麻黄、苍耳子
9	泻下药	3	4.05	蓖麻子、商陆、狼毒
10	补虚药	1	1.35	仙茅

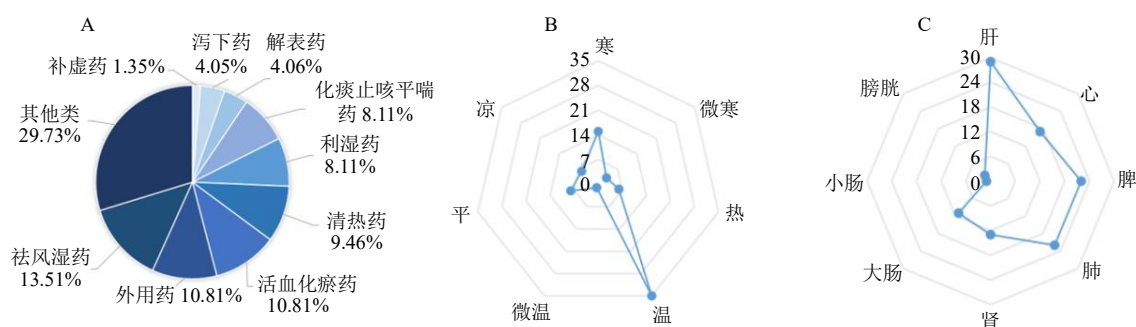


图 1 致心脏毒性中药功效分类 (A)、药性 (B)、归经 (C) 分布

Fig. 1 Distribution of traditional Chinese medicines with cardiotoxicity in terms of efficacy category (A), drug property (B), and meridian tropism (C)

2.2.2 致心脏毒性中药的药味 药味分为酸、微苦、苦、微甘、甘、微辛、辛、咸 8 种，1 味中药可对应多种药性，在纳入的致心脏毒性药物中，苦味药、辛味药和甘味药出现的频次排前 3 位，其中苦味药 45 次 (60.81%) 最多，辛味药 41 次 (55.41%) 和甘味药 10 次 (13.51%) 次之。见表 4。

2.2.3 致心脏毒性中药药性 药性分为寒、微寒、热、平、温、微温、凉 7 种，1 味中药对应 1 种药性，经统计温性药、寒性药和平性药的出现频次排前 3 位，总累计频率达到 78.38%，其中温性药 35 次 (47.30%)、寒性药 15 次 (20.27%)、平性药 8 次 (10.81%)，温性药最多，寒性、平性次之。见表 5 及图 1-B。

2.2.4 致心脏毒性中药归经 中药归经包括肝、心、

脾、肺、肾、小肠、大肠、膀胱 8 种，1 味中药可对应多种归经，在纳入的致心脏毒性药物中，出现频次排前 3 位的分别为归肝经 (29 次，39.19%)、肺经 (22 次，29.73%)、脾经 (22 次，29.73%)，归肝经的药物最多，肺经、脾经次之。见表 6 及图 1-C。

2.2.5 致心脏毒性中药等级 毒性预警指标分为致毒剂量、致死剂量、半数中毒剂量、半数致死量等，对致心脏毒性的 74 味中药的毒性等级进行划分，包括大毒、有毒、中毒、小毒，出现频次由高到低依次为中毒 (32 次，43.24%)、大毒 (15 次，20.27%)、小毒 (14 次，18.92%) 和有毒 (13 次，17.57%)，其中明确标有致毒剂量的中药共 19 味，见表 7。

2.2.6 致心脏毒性中药成分 致心脏毒性成分包括生物碱类、甾体类、萜类、苷类、苯丙素类、黄酮

表 4 致心脏毒性中药药味分析

Table 4 Analysis of flavors of traditional Chinese medicines with cardiotoxicity

序号	药味	频数/次	药物名称
1	苦	45	槟榔、附子、八角莲、川乌、香加皮、鸦胆子、石菖蒲、博落回、金铁索、藜芦、鹤虱、鸦片、铃兰、商陆、重楼、苦豆子、蜂毒、木鳖子、黄花夹竹桃、苍耳子、铁树果、见血封喉、老瓜头、草乌、麻疯树、夹竹桃、曼陀罗子、鲛鱼胆、蟾皮、屈头鸡、角茴香、冰凉花、青鱼胆、狗舌草、马钱子、桂竹糖芥、曼陀罗叶、披麻草根、马兜铃、野槟榔、洋地黄、雷公藤、延胡索、钩吻、雪上一枝蒿
2	辛	41	威灵仙、蓖麻子、半夏、槟榔、川乌、草乌、延胡索、蜈蚣、香加皮、石菖蒲、麻黄、博落回、金铁索、藜芦、轻粉、鹤虱、红升丹、八角莲、蟾蜍、蜂毒、钩吻、黄花夹竹桃、仙茅、闹羊花、蟾酥、砒霜、苍耳子、黄草乌、曼陀罗子、角茴香、露蕊乌头、狼毒、羊躑躅根、桂竹糖芥、曼陀罗叶、丁香、雷公藤、细辛、干漆、雪上一枝蒿
3	甘	10	附子、使君子、三七、朱砂、铃兰、蓖麻子、羊蹄叶、屈头鸡、合欢皮、金钱白花蛇
4	酸	4	石榴皮、藤黄、砒霜、铁树果
5	咸	3	威灵仙、金钱白花蛇、海胆
6	微苦	2	三七、麻黄
7	微甘	1	木鳖子
8	微辛	1	飞机草

表 5 致心脏毒性中药药性分析

Table 5 Analysis of drug properties of traditional Chinese medicines with cardiotoxicity

序号	药性	频数/次	频率/%	药物名称
1	温	35	47.30	威灵仙、半夏、槟榔、延胡索、蜈蚣、香加皮、马钱子、石菖蒲、金铁索、干漆、鸦片、铃兰、使君子、金钱白花蛇、钩吻、闹羊花、蟾酥、苍耳子、黄草乌、石榴皮、见血封喉、老瓜头、曼陀罗子、飞机草、露蕊乌头、羊躑躅根、曼陀罗叶、丁香、野槟榔、洋地黄、细辛、三七、麻黄、黄花夹竹桃、雪上一枝蒿
2	寒	15	20.27	鸦胆子、博落回、藜芦、轻粉、商陆、苦豆子、羊蹄叶、麻风树、夹竹桃、鲛鱼胆、青鱼胆、狗舌草、桂竹糖芥、披麻草根、八角莲
3	平	8	10.81	蓖麻子、鹤虱、蜂毒、狼毒、铁树果、冰凉花、海胆、合欢皮
4	热	6	8.11	附子、红升丹、仙茅、草乌、砒霜、川乌
5	凉	6	8.11	木鳖子、蟾蜍、藤黄、蟾皮、角茴香、雷公藤
6	微寒	3	4.05	朱砂、重楼、马兜铃
7	微温	1	1.35	屈头鸡

类 6 种，1 种药物可具有多种毒性成分，在纳入的致心脏毒性药物中，数量排名前 4 位的分别为生物碱类（12 个）、甾体类（9 个）、萜类（3 个）、苷类（2 个），生物碱类致心脏毒性成分最多，甾体类、萜类次之。见表 8。

3 讨论

本研究对 TCMSTD 收录的致心脏毒性中药进行统计，总结中药致心脏毒性的作用特点，发现同时具有心脏毒性和肝毒性的中药最多，肾毒性和神

经系统毒性次之，临床病理表现多为心肌细胞损伤及心电图、心脏脏器指数等常规生化病理指标异常，进而出现心律失常、心衰、心肌梗死等疾病表现。相关通路研究多以细胞能量代谢和离子通道为主，分析中药引起心脏毒性的作用机制，由于当前关于 2 种及 2 种以上毒性关联性的统计及研究较少，故心脏毒性与其他脏器毒性之间的临床表现、作用机制与增效减毒的方法是否存在相似性与共通性尚未可知。针对当前具有心脏毒性的中药，近年来除传

表 6 致心脏毒性中药归经分析

Table 6 Analysis of meridian tropism of traditional Chinese medicines with cardiotoxicity

序号	归经	频数/次	药物名称
1	肝	29	川乌、三七、蜈蚣、香加皮、鸦胆子、马钱子、金铁索、藜芦、干漆、八角莲、重楼、蟾蜍、蜂毒、草乌、木鳖子、藤黄、金钱白花蛇、狼毒、仙茅、闹羊花、曼陀罗子、雪上一枝蒿、鲛鱼胆、角茴香、青鱼胆、合欢皮、海胆、雷公藤、延胡索
2	脾	22	半夏、附子、川乌、延胡索、马钱子、干漆、鹤虱、红升丹、铃兰、商陆、使君子、蟾蜍、木鳖子、狼毒、仙茅、砒霜、曼陀罗子、蟾皮、露蕊乌头、羊躑躅根、桂竹糖芥、丁香
3	肺	22	半夏、草乌、细辛、麻黄、藜芦、鸦片、红升丹、蓖麻子、商陆、八角莲、蟾蜍、苦豆子、蜂毒、藤黄、砒霜、苍耳子、蟾皮、角茴香、露蕊乌头、合欢皮、马兜铃、丁香
4	心	17	附子、川乌、草乌、细辛、香加皮、石菖蒲、朱砂、铃兰、蟾蜍、苦豆子、黄花夹竹桃、蟾酥、夹竹桃、蟾皮、桂竹糖芥、合欢皮、洋地黄
5	肾	13	附子、川乌、草乌、细辛、香加皮、鸦片、商陆、仙茅、鲛鱼胆、露蕊乌头、丁香、海胆、雷公藤
6	大肠	11	槟榔、鸦胆子、轻粉、鸦片、蓖麻子、商陆、石榴皮、砒霜、蟾皮、角茴香、马兜铃
7	膀胱	2	威灵仙、麻黄
8	小肠	1	轻粉

表 7 致心脏毒性中药剂量分析

Table 7 Analysis of dose of traditional Chinese medicine with cardiotoxicity

序号	药物名称	毒性	用法用量	致毒剂量
1	川乌	大毒	一般炮制后用	3~4.5 g
2	草乌	大毒	一般炮制后用	3~4.5 g
3	马钱子	大毒	0.3~0.6 g, 炮制后入丸散用	用马钱子治疗白喉, 总剂量达 50.54 mg 时引起中毒; 服马钱子生药 7 g 可致死
4	博落回	大毒	外用: 适量, 捣敷, 或煎水熏洗, 或研末调敷	服用博落回根水煎液 100 g, 10 min 后出现中毒现象
5	黄花夹竹桃	大毒	口服: 煎剂, 剂量 0.3~0.9 g; 外用: 将黄夹竹桃鲜叶捣成糊状, 与蜂蜜拌匀, 包裹患处, 1 d 更换 2~3 次	8~10 粒种子
6	闹羊花	大毒	0.6~1.5 g, 浸酒或入丸散。外用适量, 煎水洗	闹羊花 100 g 与鸡蛋同时煎煮, 吃鸡蛋后 0.5 h 后出现中毒症状; 中药汤剂含 24 g 闹羊花, 服用 20 min 后出现中毒症状
7	夹竹桃	大毒	内服: 煎汤, 0.3~0.9 g; 研末, 0.05~0.1 g; 外用: 适量, 捣敷或制成酊剂外涂	夹竹桃叶对患者的致死剂量约为 4 g
8	雪上一枝蒿	大毒	内服: 研末, 每次不超过 0.02 g, 1 d 量不超过 0.04 g; 外用: 适量, 浸酒涂擦; 或研末调敷; 或煎汤熏洗	一般为 0.5~3 g
9	雷公藤	大毒	内服: 煎汤, 去皮根木质部分 15~25 g, 带皮根 10~12 g, 均需文火煎 1~2 h, 也可制成糖浆、浸膏片等; 若研粉装胶囊服, 每次 0.5~1.5 g, 3 次/d; 外用: 适量, 研粉或捣烂敷; 或制成酊剂、软膏涂擦	雷公藤嫩叶 2~3 片即可中毒
10	半夏	中毒	内服: 一般炮制后使用, 3~9 g; 外用: 适量, 磨汁涂或研末以酒调敷患处	食用生半夏 0.1~1.8 g; 成人口服每次生药 3~12 g

表 7 (续)

序号	药物名称	毒性	用法用量	致毒剂量
11	轻粉	中毒	内服：每次 0.1~0.2 g，1~2 次/d，多入丸剂或装胶囊服，服后漱口；外用：适量，研末掺敷患处	口服轻粉 10 g 1 次后，出现呕吐、腹泻、口腔溃疡、心、肝、肾功能损害等汞中毒的典型表现
12	蓖麻子	中毒	外用：适量，捣敷或调敷；内服：入丸剂 1~5 g，生研或炒食	8 粒蓖麻子可以杀死 1 个成年人，4~6 粒可使儿童致命
13	蜂毒	中毒	活蜂蛰刺法：每次 1~5 只；蜂毒注射方法：每疗程共注射 200~300 单位蜂毒	通常将 500~1 000 只蜜蜂螫伤所注入人体的蜂毒量当作致死量
14	蟾酥	中毒	0.015~0.03 g，多入丸散用；外用适量	加水冲服 1.5 g
15	砒霜	中毒	内服：入丸、散，1~5 mg；外用：研末撒或调敷，或入膏药中贴之	中毒剂量为 0.005~0.05 g；致死量为 0.1~0.2 g
16	曼陀罗子	中毒	内服：煎汤，0.15~0.3 g；或浸酒；外用：适量，煎水洗；或浸酒涂擦	20~30 粒种子
17	重楼	小毒	3~9 g；外用适量，研末调敷	服用七叶一枝花药酒 10~20 mL，2 h 后出现中毒
18	铁树果	小毒	内服：煎汤，6~9 g；研末，1~1.5 g	儿童服用 2~3 枚就会中毒
19	海胆	小毒	内服：煎汤，3~9 g；研末，2 g	超过 15 根海胆刺可以引起全身毒性

表 8 致心脏毒性中药成分分析

Table 8 Analysis of cardiotoxic components caused by traditional Chinese medicine

序号	毒性成分类型	数量	毒性成分名称
1	生物碱类	12	乌头碱、血根碱、原藜芦碱 A、藜芦定、槐果碱、槐定碱、滇乌头碱、次乌头碱、异玉红芥芬胺、3-乙酰乌头碱、玉红介芬胺、新乌头碱
2	甾体类	9	杠柳毒苷、远华蟾蜍精、蟾蜍它里定、华蟾毒灵、酯蟾毒配基、蟾毒它灵、沙蟾毒精、日蟾毒它灵、蟾毒灵
3	萜类	3	雷公藤甲素、木藜芦毒素 III、雷公藤红素
4	苷类	2	铃兰毒苷、夹竹桃苷
5	苯丙素类	1	α -细辛脑
6	黄酮类	1	藤黄酸

统的炮制减毒与配伍减毒外，针刺等减毒方法的研究也逐渐深入，但此类方法的体系建设并不完整，因此目前临床应用较少。

除此之外，本研究通过频数算法挖掘中药致心脏毒性的物质基础，系统总结了具有心脏毒性的药物在功效、药性、药味、归经及毒性等级等方面的规律，发现致心脏毒性药物多性温，味苦，归肝、肺、脾经，毒性等级以中毒为主，祛风湿药和外用药居多（除其他类），但由于部分中药的归经（如博落回、钩吻、羊蹄叶等）及毒性成分（如仙茅、飞机草等）尚不明确，数据库中并未录入相关信息，因此统计结果并不完全。后期可着重研究总结这类

药物致心毒性的作用机制及临床用药规律，以弥补当前数据的缺陷与不足，同时尝试寻找心脏毒性与其他脏器毒性之间的关联，包括病理表现、判定指标、毒性成分作用靶点等。

综上，本研究基于 TCMSTD 探讨中药致心脏毒性的作用特点及规律，为该类中药在临床应用中毒性的预防提供了一定的理论依据，但筛选范围只限于数据库中纳入的 252 味有毒中药，即最终结论仅来源于 TCMSTD 1 个数据库，并未与其他相关数据库的内容相结合，因此本研究具有一定的局限性。未来可尝试扩大数据挖掘范围，开展多角度分析与比较，从更深层次探讨中药致心脏毒性的规律，进一步

提高研究结果的准确性, 为建立科学完善的中药毒性评价体系开拓新思路, 促进新的临床药物的研发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张鲁, 崔海燕, 朱明宇. 药物的心脏毒性及其评价方法的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2441-2447.
- [2] 陈一坚, 孔繁智. 中药心脏毒性的研究概况 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(8): 490-492.
- [3] 于小刚, 辛二旦, 杨文媛, 等. 毒性中药的物质基础及作用机制研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(20): 141-145.
- [4] 潘校琦, 阎博华, 周杰, 等. 中药药源性心脏毒性研究进展 [J]. 药学进展, 2020, 44(10): 730-742.
- [5] 李春峰, 平静, 姚鹏宇, 等. 中药心脏毒性及其减毒措施研究进展 [J]. 现代中医药, 2023, 43(2): 13-19.
- [6] 聂嘉璇, 钱文秀, 王曼姝, 等. 中药毒性相关数据库的研究现状及对比研究 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7588-7596.
- [7] Song L, Qian W, Yin H, *et al*. TCMSTD 1.0: A systematic analysis of the traditional Chinese medicine system toxicology database [J]. *Sci China: Life Sci*, 2023, 66(9): 2189-2192.
- [8] 杜贵友, 方文贤. 有毒中药现代研究与合理应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 232-749.
- [9] 赖祥林, 赖昌生. 常见中草药毒副反应与合理应用 [M]. 第 2 版. 广州: 广东科技出版社, 2018: 30-421.
- [10] 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.
- [11] 杨波, 董辉, 孙晖, 等. 基于尿液代谢组学的附子配伍甘草减毒作用研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(7): 895-902.
- [12] 游姣娥. 细辛对 SD 大鼠心脏毒性的药理学及 NMR 代谢组学研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [13] Li Y, Liu C, Du J, *et al*. Plasma metabolic profiling analysis of Cortex Periplocae-induced cardiotoxicity based on UPLC/Q-TOF-MS [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(9): 4937-4945.
- [14] 王荣帅, 魏广, 屈国强, 等. 马钱子中毒致死 2 例 [J]. 法医学杂志, 2014, 30(3): 228-229.
- [15] 何永明, 钟钦卿, 王凯, 等. 麻黄对家兔心脏的毒性作用 [J]. 华中农业大学学报, 2010, 29(4): 484-488.
- [16] 吴梦婷, 张文君, 张国锋, 等. 白藜芦醇保护三氧化二砷的心脏毒性研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1840-1844.
- [17] 庞舜予, 张雅琪, 罗佳欣, 等. 中药单体抑制心律失常的离子通道机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4853-4861.
- [18] 张芳, 孙培养, 刘辉. 冠心病心律失常中医治疗概况 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(12): 47-49.
- [19] 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.
- [20] 丁禹洁, 高萍, 储全根. 麻黄治心悸与致心悸原理和机制探讨 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(8): 1430-1433.
- [21] 陆文娟. 蟾酥的心脏毒性评价和减毒药物筛选 [D]. 江苏: 南京中医药大学, 2012.
- [22] 周慧, 肖长江, 夏相宜, 等. 四磨汤对心力衰竭大鼠肠道菌群及氧化三甲胺的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(5): 790-798.
- [23] 贾春伶. 雷公藤不良反应的文献调查与分析 [J]. 北京中医, 2006(1): 45-48.
- [24] 张文强, 李慧, 朱芳红, 等. 丹参多酚酸盐通过 SIRT3/ β -catenin-PPAR γ 信号通路对心肌梗死大鼠的作用及机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1225-1230.
- [25] 张涛, 毛治尉, 豆倩云, 等. 基于 RhoA/ROCK 通路探讨芍药总苷对心肌梗死大鼠心肌凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1138-1142.
- [26] 周思远, 何浩强, 杨光, 等. 中药调控心肌梗死细胞自噬的研究现状 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6): 1014-1016.
- [27] 殷玉玲, 张晓滕, 张冰, 等. 中药的心脏效-毒双向作用机制探析与用药警戒思考 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5): 486-492.
- [28] 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.
- [29] Su T, Tan Y, Tsui M S, *et al*. Metabolomics reveals the mechanisms for the cardiotoxicity of *Pinelliae Rhizoma* and the toxicity-reducing effect of processing [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34692.
- [30] 杨柳. 从细胞凋亡途径探讨石菖蒲心脏毒性作用及机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [31] Machado Botelho A F, Santos-Miranda A, Joca H C, *et al*. Hydroalcoholic extract from *Nerium oleander* L. (Apocynaceae) elicits arrhythmogenic activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 170-177.
- [32] 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.
- [33] 吴茂旺, 朱建华, 张德雨, 等. 博落回对大鼠心肌 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase 与 SDH 活性的影响及超微结构观察 [J]. 中国法医学杂志, 2008, 23(3): 154-156.
- [34] 彭朋, 元唯安. 中药药源性肝毒性的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1783-1792.
- [35] 赵红岩, 刘建利, 刘竹兰. 威灵仙和仙茅酒炙前后整体

- 化学成分变化研究 [J]. 中成药, 2007, 29(10): 1469-1472.
- [36] 容艳芬, 刘先琼, 刘艳菊. 多指标综合加权评分研究姜半夏炮制工艺 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(2): 31-35.
- [37] 吴皓, 蔡宝昌, 史小良, 等. 半夏姜制对动物刺激性及毒性的影响 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(7): 408-410.
- [38] 吴刚刚, 章小菁, 梁泽华. 川乌炮制品减毒增效的实验研究 [J]. 绿色科技, 2011(6): 163-165.
- [39] 强小娟, 尹玎, 朱智慧. 细辛炮制历史沿革和研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 130-132.
- [40] 陈龙, 施铮, 曹亮, 等. 6 种真菌发酵对马钱子降毒保效作用的初步研究 [J]. 食品与生物技术学报, 2010, 29(3): 476-480.
- [41] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒增效的现代研究及思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 386-395.
- [42] 姚敏, 代文月, 金柳燕, 等. 栀子对闹羊花急性中毒解毒效应的动物实验研究 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(11): 1777-1779.
- [43] 韩舒, 包丽媛, 刘凯洋, 等. 基于 TRPV1 通道分析诃子制草乌减轻 H9c2 心肌细胞毒性的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 173-181.
- [44] 范玉洁. 维生素 E 对藜芦总碱降压活性与毒性的影响 [D]. 开封: 河南大学, 2019.
- [45] 陆文娟, 周婧, 马宏跃, 等. 黄芪甲苷、人参总皂苷和西洋参总皂苷对蟾酥致小鼠心律失常的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(1): 61-64.
- [46] 张舒涵. 芍药苷减轻乌头碱心脏毒性的机制研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2018.
- [47] 马淑骅, 高俊虹, 王玉敏, 等. 针刺对洋地黄类药物治疗心衰可能的增效减毒作用机制研究思路 [J]. 针刺研究, 2011, 36(3): 225-229.

[责任编辑 潘明佳]