

能量代谢在中药安全性评价中的研究进展

王 雪¹, 翟玉静¹, 田锁燕¹, 赫俊杰¹, 孙 璐³, 刘传鑫^{2*}, 许妍妍^{1*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 河南省卫生健康委遗传罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

3. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619

摘 要: 中药通过独特的药理作用影响机体的能量代谢过程, 在安全性评价中发挥着关键作用。中药能纠正能量代谢失衡, 在临床实践中具有重要的治疗价值, 然而, 其不良反应会导致能量代谢紊乱。聚焦于能量代谢在中药安全性评价中的研究进展, 深入探讨外源性、内源性因素如何影响能量代谢, 旨在为中药安全性评估与能量代谢的关联提供科学依据。

关键词: 能量代谢; 中药; 安全性评价; 中药毒性; 体质毒理学; 药物警戒

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)05-1840-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.05.032

Research progress of energy metabolism in safety evaluation of traditional Chinese medicine

WANG Xue¹, ZHAI Yujing¹, TIAN Suoyan¹, HE Junjie¹, SU Lu³, LIU Chuanxin¹, XU Yanyan¹

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

2. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Health Commission of Henan Province, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

3. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) influences the body's energy metabolism process through its unique pharmacological actions, which plays a key role in safety evaluation. TCM can correct the imbalance of energy metabolism and has important therapeutic value in clinical practice. However, its adverse reactions may lead to energy metabolism disorders. This article focuses on the research progress of energy metabolism in the safety evaluation of TCM, deeply explores how exogenous and endogenous factors affect energy metabolism, and aims to provide a scientific basis for the association between TCM safety assessment and energy metabolism.

Key words: energy metabolism; traditional Chinese medicine; safety evaluation; toxicity of traditional Chinese medicine; constitution-based toxicology; pharmacovigilance

中药作为传统医学的重要组成部分, 在临床应用中展现出独特的治疗效果和广泛的应用前景。因其化学成分的复杂性、作用靶点的多样性, 中药在应对诸如心血管疾病、类风湿性关节炎和肿瘤等复杂病症时, 发挥了十分重要的作用^[1-3]。然而, 随着

中药应用的日益广泛, 其安全性问题也日益凸显。中药成分的复杂性导致其药效物质基础不明确、作用机制复杂、质量控制标准不统一和配伍不当等问题, 这些均影响中药的临床安全性^[4]。此外, 中药的不良反应、药物的相互作用以及其他配伍不当^[5]

收稿日期: 2024-11-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82004093); 国家自然科学基金项目 (81873194); 国家自然科学基金项目 (82204938); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20240427)

作者简介: 王 雪 (1998—), 女, 研究方向为分析毒理学。E-mail: wang19863349232@163.com

*通信作者: 刘传鑫, 主管药师, 硕士生导师, 研究方向为体质毒理学与个体化药学监护。E-mail: 15222003775@163.com

许妍妍, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药安全性评价。E-mail: xyytjutc@163.com

等问题也亟待解决。因此，在推动中药现代化和国际化的同时，必须加强对中药临床应用的安全性评价和监管，确保其在保证患者健康的同时，发挥最大的治疗效果。中药可通过调节机体的能量代谢来发挥其治疗作用^[6]，本文拟通过总结和梳理能量代谢在中药安全性评价中的应用，探讨能量代谢在中药安全性评价中的关键作用，通过分析能量代谢和中药安全性之间的相互作用，为中药安全性评估提供新的视角和科学依据，努力推动中药安全性研究的深入和中药临床应用的逐步优化。

1 能量代谢的在疾病中的应用进展

能量代谢是生物体内一系列复杂的生化过程，其可分为 3 个主要阶段：糖酵解、三羧酸循环和电子传递链^[7]。这些过程不仅为细胞提供必需能量，还参与细胞生长、分化和维持稳态的调控（图 1）。保持这些代谢活动处于一种平衡状态，即能量代谢平衡，这对生物体的正常生理功能和整体健康至关重要。能量代谢在疾病中的作用是一个多层面、跨学科的研究领域，其与神经退行性疾病^[8]、心血管疾病^[9]、代谢性疾病^[10]、癌症^[11]和生殖疾病^[12-13]紧密相关。研究表明，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种与大脑能量代谢紊乱密切相关的神经退行性疾病，AD 患者早期阶段就出现葡萄糖利用不足，导致特定脑区能量代谢失衡^[8]。心脏作为代谢活跃的器官，其泵功能依赖于能量代谢，能量代谢的严重紊乱是心力衰竭发病机制的核心^[9]。此外，研究报道 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）患者中，能量代谢相关基因的改变影响了糖酵解、三羧酸循环和电子传递过程^[10]。另外，能量代谢与癌症之间的关系体现在肿瘤细胞独特的代谢方式上，肿瘤细胞通过 Warburg 效应，即在有氧条件下仍依赖糖酵解产生 ATP 并产生乳酸，以支持其快速增殖和生物合成需求，在此过程中，肿瘤细胞的葡萄糖摄取和糖酵解酶表达增加，同时线粒体氧化磷酸化功能受到抑制^[11]。最新研究发现，溶质载体家族 22 成员 14（solute carrier family 22 member 14, SLC22A14）作为精子细胞特异性的转运蛋白，可以通过转运核黄素调节长链脂肪酸 β -氧化，从而维持精子内的能量稳态，其表达缺陷参与雄性不育疾病的发生^[12]，同样，随着女性年龄的生长，能量供应不足可能会影响卵母细胞的质量^[13]。因此，能量代谢作为生命体生命活动的核心，其重要性不言而喻。

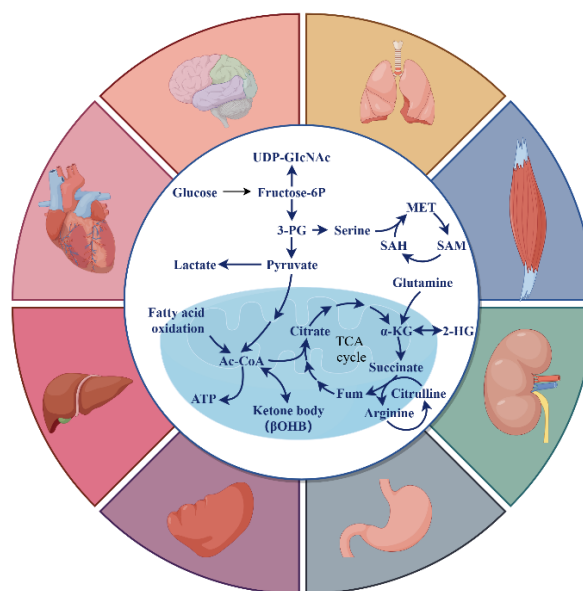


图 1 能量代谢通路图 (由 Figdraw 绘制)

Fig. 1 Energy metabolism pathway diagram (By Figdraw)

2 能量代谢与中药外源性有害物质

中药来源于自然界的植物、动物和矿物，具有丰富的化学成分和多样的药理作用。随着医学和技术的进步，以及对自然医学科学的深入理解，人们对中医药的兴趣和接受度不断增长。中医药在治疗某些疑难杂症方面有着悠久的历史，疗效显著，成本相对较低，不良反应较少，其在健康领域的作用已得到全球广泛认可^[14]。中医药国际化的推进，不仅意味着中药产品在全球范围内的广泛流通与应用，更是中医理论、诊疗方法及健康养生观念的传播与普及。然而，面对中医药国际化的广阔前景，需要清醒地认识到面临的挑战与问题，尤其外源性有害物质（表 1），如重金属及有害元素、农药残留、黄曲霉毒素等，这严重影响到药材的质量和安

2.1 中药材中重金属及有害元素的残留对能量代谢的影响

药用植物在生长过程中，容易从土壤、水源和空气中吸收重金属，导致药材受到污染^[19]。这种现象并非偶然，而是一种普遍存在的风险。特别是铅、镉、汞和砷等重金属，它们不仅有隐蔽性和蓄积毒性^[20]，而且在非常低的浓度也能产生基因突变和细胞损伤。一旦这些重金属进入人体，它们便倾向于

表 1 中药外源性有害物质对能量代谢的影响
Table 1 Impact of exogenous harmful substances in traditional Chinese medicine on energy metabolism

代表类别	代表物质	对能量代谢的影响	文献
重金属及有害物质	铅	干扰细胞的氧气供应和能量产生	15-22
	铬	产生活性氧和引发 DNA 损伤	23-27
农药残留	—	肝脏/脂质代谢紊乱	28-35
黄曲霉毒素	—	氧化应激和线粒体损伤	36-39

与细胞内的关键生物分子，包括酶和蛋白质，形成难以分解的复合物^[21]。Mense 等^[22]研究报道，人体铅中毒后通过抑制铁螯合酶和 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶（5-aminolevulinic acid dehydratase, ALAD），减少血红素的合成，进而影响血红蛋白的功能，这种影响干扰细胞的氧气供应和能量的产生，最终引发贫血。此外，重金属的生物积累会对各种身体组织和器官产生多种毒性作用^[23]，从而引发一系列的健康问题。最近研究表明和荟萃分析表明^[24-27]，铬的毒性主要通过产生活性氧（reactive oxygen species, ROS）和引发 DNA 损伤来影响细胞功能，尤其是影响能量代谢过程。铬中毒引发的氧化应激会损害线粒体—细胞内负责产生能量的器官，导致能量供应受阻。同时，为了修复 DNA 损伤和抵御氧化压力，细胞必须消耗更多能量，这进一步加重了能量代谢的负担。因此，为保障用药安全和公众健康，对中药材中残留的重金属进行严格监测和管理是至关重要的。通过科学的监测和控制措施，可以有效地减少中药材中重金属的污染，为人们提供更加安全、可靠的药用资源。

2.2 中药材中农药残留对能量代谢的影响

中药材种植已成为发展特色农业的重要产业，但农药滥用导致的农药残留问题已成为影响中药材质量的重要因素之一^[28]。这种农药残留不仅在药用植物中普遍存在，而且由于食物链富集效应，有时会在人类尿液或血液样本中发现农药残留^[29-30]。营养物质在肠道细胞吸收后，会直接通过门静脉输送至肝脏，而由于农药的使用会增加或减少肠道对营养物质的吸收，从而导致肝脏产生代谢紊乱，比如非酒精性脂肪性肝病和肝硬化^[31-32]。此外，临床和实验数据表明，农药因其有机可溶特性，在肝脏中积累^[33]，进而诱导细胞损伤^[34]。农药不仅会对能

量储存产生影响，也会对能量结果产生干扰，Xiao 等^[35]研究表明某些农药通过提高三酰甘油、磷脂和极低密度脂蛋白胆固醇的水平，从而引发脂质代谢紊乱，进而增加人类肥胖的风险。由此得知，评估中药材中的农药残留对能量代谢的影响具有重要意义。通过深入研究，可以更好地理解农药残留如何干扰代谢过程，从而为合理使用中药材提供科学依据。

2.3 中药材中黄曲霉毒素污染对能量代谢的影响

中药在作为药品使用前，需要经过严格的加工、储存和运输等环节，而这些环节在实际进行过程中容易受到真菌污染，进而产生真菌毒素。真菌产生的一种最常见的真菌毒素是黄曲霉毒素^[36-37]。由于黄曲霉毒素在中药中的高发生率和毒性，以及黄曲霉毒素在水和有机试剂中的溶解性差异，Nian 等^[38]检测其在人用生草药和煎剂中的含量和转移率，结果表明黄曲霉毒素 G2（aflatoxin G2, AFG2）、黄曲霉毒素 B1（aflatoxin B1, AFB1）和黄曲霉毒素 B2（aflatoxin B2, AFB2）转移率比较高，而 AFG2 的转移率高达 115.36%。此外，研究发现 AFB1 暴露后，PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬被抑制，导致受损线粒体无法及时清除，进而加剧氧化应激和线粒体损伤^[39]。线粒体损伤导致其能量转换效率低，进而 ATP 的生成速率下降，这影响了细胞的能量供应。这些研究强调了持续监测中药材中黄曲霉毒素含量的重要性，确保中药的安全性和质量。

3 能量代谢与中药内源性有害物质

3.1 中药单体成分对能量代谢的影响

中药因其广泛的应用和多样的临床疗效而受到重视，但诸如“马兜铃”“何首乌”和“中药注射液不良反应”等事件引发中药安全性的高度关注^[40]，特别是中药内源性有毒成分，这些成分是药用植物或动物在其生长发育过程中通过生物代谢形成的具有毒性作用的物质，含有多种化学成分（表 2）。具体来说，它们分为生物碱、苷类、有毒蛋白质、萜类和内酯类等^[41]。这些化学成分进入生物体内，可能会通过不同的机制产生毒性作用，进而对细胞的能量代谢产生影响。深入了解这些内源性毒性成分对能量代谢的影响对于评估中药安全性具有重要意义，这可以更好地理解它们在治疗中的潜在风险和益处，为合理用药和药物开发提供依据。

3.1.1 生物碱对能量代谢的影响 生物碱是一类来自中药的天然成分，以其多样化的结构和广泛的生

表 2 中药单体成分对能量代谢的影响

Table 2 Impact of TCM monomer components on energy metabolism

代表类型	代表物质	对能量代谢的影响	文献
生物碱	乌头碱及其衍生物	线粒体功能障碍	41-51
	马钱子碱和土的宁	细胞功能受损和细胞凋亡	52-54
	苦参碱	激活线粒体裂变、促进线粒体功能障碍	55-56
	小檗碱	增强线粒体功能障碍和氧化应激	57-58
马兜铃酸类	—	诱导线粒体凋亡、线粒体损伤	59-62
倍半萜类	青蒿素	诱导肿瘤细胞中 caspase3 的凋亡、对正常细胞具有低毒性	63-69
	青蒿琥酯	诱导细胞周期阻滞抑制细胞生长，并通过凋亡、铁下垂、自噬导致肿瘤细胞死亡	70
二萜类	双氢青蒿素	降低氧化磷酸化和糖酵解速率的 ATP 合成率、诱导铁死亡	71
	雷公藤甲素	促进肿瘤细胞凋亡	72-74
	蓖麻二萜	促进细胞凋亡	75-77
三萜类	雷公藤红素	引发氧化应激和激活 TNF 信号通路	78-80
	川楝素	脂质代谢紊乱	81-82
皂苷类	柴胡皂苷 A、B	抗氧化作用、调节炎症和免疫反应	83
	夹竹桃苷	氧化应激反应，ROS 增加	84-85
木脂素	鬼臼毒素	葡萄糖氧化减少，糖酵解和酮体氧化增加	86-88

物活性而著称。它们能够通过多种机制发挥治疗作用，包括抑制细胞增殖、改变细胞形态、促进细胞凋亡和自噬等^[42-43]。从中药到生物碱，可以看到一条由复杂天然混合物到特定活性成分的转化路径。根据 Olofinson 等^[44]的研究，生物碱具有一些独特的化学特性，使其成为药物应用的有趣候选物。在碱性状态下，它们在酸性条件下可溶，而在失去质子后呈中性时则变得可透过脂质膜。由于这些特性，生物碱已用于植物和人类疾病治疗的各种应用。然而，这些化合物在具有治疗作用的同时，也具有潜在的毒性。

(1) 乌头碱及其衍生物：乌头作为一种传统中药材，具有抗炎、抗癌、抗病毒和免疫调节等多重药理作用^[45]，然而，过量使用含有乌头碱的中药很容易中毒，尤其是在中国和亚洲其他地区^[46-48]。这些中药中含有的乌头碱、中乌头碱、次乌头碱等单酯类生物碱，具有高度的心脏毒性、中枢神经系统毒性和心血管毒性等^[49]。体内研究表明乌头碱可通过提高线粒体钙单向转运体（mitochondrial calcium uniporter, MCU）的表达水平和触发线粒体钙离子超载，扰乱了大鼠海马神经元的线粒体能量代谢，导致 ATP 产生减少和细胞凋亡率上升，从而引发显著的线粒体功能障碍^[50]。而且，Yang 等^[51]研究表明乌头碱可抑制 AMPK 信号通路，进而破坏线粒体动力学平衡，引发 SH-SY5Y 细胞线粒体能量代谢功

能障碍，这表现为 ATP 产生抑制和线粒体吸收功能异常。此外，乌头碱对线粒体动力学的干扰，包括促进线粒体裂变和抑制融合过程，可能是导致线粒体能量代谢功能障碍的重要机制。因此，乌头碱通过干扰能量代谢，对细胞功能和生存能力产生负面影响，这强调临床用药时要格外谨慎。

(2) 马钱子碱和土的宁：马钱子活性成分主要是马钱子碱和土的宁，具有镇痛、抗炎和抗肿瘤等药理作用，其中土的宁对机体具有中枢神经毒性、肾毒性和肝毒性^[52-53]。而且，研究表明土的宁相较于马钱子碱有更强的细胞毒性，它可导致细胞功能受损和细胞死亡，这直接影响细胞的能量产生和代谢活动^[54]。

(3) 苦参碱：苦参碱是从苦参中提取的一种活性化合物，在中药中应用于广泛疾病。Cao 等^[55]研究表明，苦参碱能够降低 HepG2 细胞的活力并增加其凋亡率，同时减弱细胞的迁移能力和增殖能力。在分子层面，苦参碱通过激活线粒体裂变和促进线粒体功能障碍，引起细胞氧化应激，干扰细胞能量代谢，并触发细胞凋亡途径。此外，苦参碱可通过充分维持线粒体的能量功能和能量代谢水平，抑制肿瘤的能量代谢，显著降低了胰腺癌的体内和体外生长^[56]。

(4) 小檗碱 (berberine, BBR)：BBR 是一种从黄连中提取出来的植物性生物碱，具有抗高血糖、

抗肥胖和抗炎等多种药理作用。BBR 主要通过两种机制影响能量代谢,直接作用于肠道菌群以促进丁酸盐的产生,以及通过抑制细菌 ATP 的合成和调节能量代谢相关基因的表达,增强线粒体功能障碍和氧化应激,从而扰乱细胞能量代谢并激活细胞凋亡途径。这些作用不仅有助于降低血脂和血糖水平,还可能在抗癌活性中发挥作用^[57-58]。

3.1.2 马兜铃酸 (aristolochic acid, AA): AA 是一种硝基菲类有机酸类化合物,其天然存在于细辛属和马兜铃属植物中。自 1993 年比利时报道了马兜铃酸肾病群体事件之后,国际社会对含马兜铃酸中药的安全性问题给予高度关注^[59]。大多数含 AA 的中药多用于治疗湿疹、肺炎、中风、肝炎、蛇咬伤、痛风和关节炎等各种疾病^[60],而含有 AA 及相关中药制剂具有肾毒性、肝毒性和致癌性,这极大地限制了其临床应用。体内研究表明,AA 引发氧化应激,进而诱导线粒体凋亡、激活线粒体凋亡途径,这扰乱了大鼠肝脏的能量代谢,最终导致肝脏功能受损和结构改变^[61]。此外, Xu 等^[62]的研究也报道了马兜铃酸诱导肝毒性的机制与氧化应激介导的细胞凋亡和线粒体损伤有关。因此,马兜铃酸的肝毒性机制与能量代谢密切相关,同时通过观察线粒体功能和 ATP 水平等指标,可监测能量代谢变化以评估马兜铃酸是否引起肝毒性。

3.1.3 萜烯对能量代谢的影响 在中药的复杂化学组成中,萜类化合物以其异戊二烯单元的多样性和可变性构成了中药疗效的重要分子基础。这些萜类化合物不仅在植物生长发育、对环境的反应和生理过程中发挥着关键作用,还具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等药理作用^[63]。根据异戊二烯单元的数量,萜类化合物可分为单萜、倍半萜、二萜、三萜和四萜等^[64],每一类萜类化合物具有独特的化学性质和生物活性,这为中药的治疗效果提供多样化的作用途径。研究报道萜类化合物诱导细胞死亡的主要机制是细胞凋亡^[65-66],细胞凋亡是一种高度调控的细胞死亡过程,对于维持组织稳态和消除损伤或老化细胞至关重要。萜类化合物能够通过影响能量代谢的多个环节,进而触发细胞凋亡的机制,这为深入理解细胞凋亡的调控机制以及开发新的治疗手段提供了重要信息。

(1) 倍半萜类: 倍半萜是一类含有 15 个碳原子的萜类化合物,在植物、动物、海洋生物及微生物中分布广泛,尤其在菊科植物中分布最多,具有抗

肿瘤细胞毒活性、抗菌、抗炎、抗病毒、抗氧化等多种生物活性,也具有保护肝脏、保护神经、预防和治疗糖尿病及提高免疫抑制功能等作用^[67]。青蒿素是一种倍半萜内酯,最早由诺贝尔得主屠呦呦从青蒿中分离得到,它在体内体外都具有活性,可诱导肿瘤细胞中 caspase3 的凋亡,同时对正常细胞具有低毒性^[68-69]。最近,研究报道青蒿琥酯通过诱导细胞周期阻滞抑制细胞生长,并通过凋亡、铁下垂和自噬导致肿瘤细胞死亡^[70]。此外, Cui 等^[71]研究表明双氢青蒿素通过降低氧化磷酸化和糖酵解速率的 ATP 合成率来显著抑制细胞能量代谢,并通过增加脂质活性氧 (lipid reactive oxygen species, L-ROS)、不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 以及丙二醛的水平来诱导铁死亡并降低 HepG2 细胞中谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平,进而抑制肿瘤细胞的能量代谢。

(2) 二萜类: 雷公藤甲素是从雷公藤植物中分离得到的二萜类化合物,在治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病方面表现出较好的效果,并且对胰腺癌、肺癌等多种癌症也显示出潜在的治疗作用^[72]。研究表明,雷公藤甲素不仅可抑制癌细胞的增殖,还诱导癌细胞凋亡和自噬,阻断细胞周期,抑制癌细胞迁移和侵袭,甚至逆转多药耐药性等多种机制发挥抗肿瘤作用^[73]。这些作用机制表明,雷公藤甲素能够干扰癌细胞的能量代谢过程,从而发挥治疗作用。体内研究发现雷公藤甲素在糖尿病性心肌病模型显示出改善心脏能量代谢的能力,通过提高 ATP 和磷脂肌酸 (phosphocreatine, pCr) 的浓度,有效改善心脏的能量供应状况。研究还指出雷公藤甲素可能通过激活 p38 MAPK 信号通路,促进心脏能量代谢^[74]。此外,从大戟中分离出来的蓖麻二萜对小肠上皮细胞 6 (intestinal epithelial cell line No. 6, IEC-6) 具有显著的细胞毒性,它还能通过线粒体和死亡受体途径促进细胞凋亡,并且体内大鼠血浆中的毒代动力学行为表明,二萜的毒性可能迅速发生并在组织和器官中积累^[75-76]。斑马鱼实验结果表明,甘蓝大戟在非致死剂量下也会引起肝损伤。这些影响可能包括肝脏细胞结构的损伤、功能的变化、基因和蛋白质表达的调节,并可能干扰能量代谢^[77]。

(3) 三萜类: 雷公藤的肝毒性在单一草药致肝损伤中排名第一^[78],除二萜类化合物雷公藤甲素外,主要有毒成分还有雷公藤红素。研究表明雷公

藤红素通过激活热休克因子 1 (heat shock factor 1, HSF1) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α), 参与机体的能量平衡状态与代谢稳态^[79]。最近, Liu 等^[80]研究还发现雷公藤红素通过影响血浆中棕榈酸的水平, 进而引发氧化应激和激活 TNF 信号通路, 最终通过 caspase 家族介导的细胞凋亡过程影响心脏的能量代谢。川楝素是从中药川楝树皮中提取的四环三萜化合物, 具有多种药理活性, 但也有明显的肝毒性。在对大鼠原代肝细胞的研究中发现, 川楝素可导致细胞内 ATP 水平降低, 直接影响了细胞的能量供应; 进一步研究发现其还会影响线粒体的正常功能, 增加 ROS 的生成, 进而造成肝细胞氧化损伤, 这与能量代谢紊乱息息相关^[81]。此外, 川楝素通过降低脂肪酸转运和合成, 以及抑制关键的脂质代谢信号通路肝脏 X 受体 α /脂蛋白磷酸酶 1/固醇调节元件结合蛋白 1 (liver X receptor α /lipin1/Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1, LXR α /Lipin1/SREBP1), 导致肝细胞内脂质代谢紊乱。这种紊乱不仅影响了能量的正常供应, 还可能通过血清脂质水平的异常降低反映全身能量代谢的干扰^[82]。

3.1.4 皂苷类对能量代谢的影响 皂苷是一类具有表面活性的植物次生代谢物, 广泛存在于多种植物中, 在中药中, 许多药材含有皂苷, 比如人参、柴胡、西洋参和甘草等。而皂苷的毒性与其结构相关, 研究发现柴胡皂苷具有抗氧化作用, 能够有效保护线粒体功能, 维持能量代谢的正常运行。此外, 柴胡皂苷还可通过调节炎症和免疫反应, 间接影响能量代谢过程^[83]。体内实验证明, 低剂量的夹竹桃苷虽然没有引起心律失常, 但对心脏组织造成了明显的损伤, 并引发氧化应激反应, 导致 ROS 增加, 进而影响能量代谢过程^[84]。此外, 研究表明皂苷在肠道中的代谢对其能量代谢影响具有重要意义。由于皂苷原形成分的生物利用度低, 其在肠道中经过水解和吸收入血的代谢产物是皂苷发挥作用的主要形式。而肠道菌群在这一过程中起到关键作用, 它们通过催化皂苷水解, 改变皂苷的生物利用度和生物活性, 更重要的是, 这些代谢物往往具有更高的生物利用度或更强的生物活性, 从而对能量代谢产生深远影响^[85]。综上, 毒性皂苷可通过直接干扰线粒体功能和影响肠道代谢过程来影响能量代谢, 这些作用可能会导致器官毒性, 在使用时需要谨慎

考虑其潜在的毒性对能量代谢的影响。

3.1.5 木脂素对能量代谢的影响 木脂素为植物多酚类化合物, 由 2 个或多个苯丙素单位的氧化二聚产生, 具有相对较高的天然丰度, 以及高效和多样化的生物活性^[86]。尽管木脂素展现出广泛的活性, 但仍可能具有潜在的毒性。鬼臼毒素是来源于鬼臼属植物的芳基萜类木脂素化合物, 它具有强烈的细胞毒性^[87]。Jiang 等^[88]研究表明鬼臼毒素 (podophyllotoxin, PPT) 引起的心脏毒性与能量代谢紊乱相关, PPT 暴露后心脏中的三羧酸循环燃料减少, NADH 水平异常升高, 这反映出线粒体功能的潜在损伤, 尽管糖酵解途径的代谢物水平未显著变化, 但葡萄糖氧化减少, 糖酵解和酮体氧化增加。此外, PPAR 通路的抑制加剧了能量代谢的紊乱。同时, PPT 还能引发炎症反应, 激活 NF- κ B 信号通路, 对能量代谢产生负面影响。因此, 在考虑其药用价值的同时需要对其毒性成分进行严格的控制和监测, 通过深入研究毒性成分对能量代谢的影响, 可以更好地理解毒性机制, 并为预防和治疗相关毒性效应提供科学依据。此外, 这些研究结果指导研究者发现新的治疗靶点, 开发出新的器官保护策略和药物, 以减轻毒性成分对器官功能的损害。

3.2 能量代谢与中药药源性物质

能量代谢对于保持人体生理功能的平衡至关重要, 然而中药药源性有害物质会干扰这一平衡, 进而对健康产生不利影响。附子是一种临床广泛使用的中药, 具有强心、镇痛和抗炎等作用, 用于治疗心力衰竭、类风湿性关节炎和肠胃炎等^[89]。尽管附子使用频率高且治疗效果显著, 但临床实践中, 心脏毒性^[90]和神经毒性^[91]的问题不断报道, 最近, Zhang 等^[92]研究肝毒性机制时发现附子通过调节蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL2)、F2 型前列腺素 (F2-isoprostanes, F2)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GSR)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等相关靶点, 影响 Th17 细胞分化、Jak-STAT 信号通路、谷胱甘肽代谢等相关通路, 诱导氧化应激、代谢紊乱、细胞凋亡、免疫应答、炎症因子过度释放, 最终诱导大鼠肝损伤。且研究还表明附子的心脏毒性通过影响离子通道、氧化应激、细胞凋亡和代谢紊乱等多个机制, 对心脏的能量代谢产生负面影响, 可能导致心脏功能障碍和细胞损伤^[93-94]。同样, 商陆是一种临

床使用中可能引发问题的中药^[95-96]，尽管研究相对较少，但肝毒性、肾毒性是需要特别关注的。商陆属于泻下药物^[97]，使用后可能会导致大量脱水和体液丢失，在这种情况下，心脏需要代偿性地增加工作以维持循环稳定，从而扰动能量代谢。研究表明^[98]，大剂量使用时，商陆通过促进炎症发生、调控肝纤维进程和诱导干细胞凋亡途径，进而导致肝毒性。此外，商陆还激动 NF- κ B 信号通路和炎症因子的过表达，导致氧化应激增加、代谢途径紊乱和细胞功能障碍，导致肾毒性^[99]。八角莲是少数民族常用的

药材，具有抗炎、抗增殖和抗病毒药理作用。其治疗剂量和中毒剂量较为接近，但目前的开发利用仍主要局限于民间及少数民族的应用。尽管有大量临床中毒案例，并且存在群体性中毒的危险^[100]，但对其系统的认知仍然不足。研究表明^[101-102]八角莲可通过激活多条信号通路引发炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等机制，对肝毒性产生作用。因此，中药作为复杂的药物体系，其药源性有害物质可能通过多种机制综合影响能量代谢(表 3)。深入研究中药如何影响能量代谢，并由此引发不同器官的毒性反应，显得尤为重要。

表 3 中药药源性有害物质对能量代谢的影响

Table 3 Impact of medicinally derived harmful substances on energy metabolism

代表中药	基于能量代谢的毒理学	对能量代谢的影响	文献
附子	肝毒性	诱导氧化应激、代谢紊乱、细胞凋亡、免疫应答、炎症因子过度释放	92
	心脏毒性	细胞内 Ca^{2+} 超载、脂质过氧化、细胞凋亡	93-94
商陆	肝毒性	促进炎症发生、调控肝纤维进程和诱导肝细胞凋亡途径	98
	肾毒性	氧化应激增加、代谢途径紊乱和细胞功能障碍	99
八角莲	肝毒性	引发炎症反应、氧化应激和细胞凋亡	101-102

3.3 能量代谢与中药食源性物质

中药食疗的应用历史悠久，早在《黄帝内经》就有记载，强调“医食同源”“寓医于食”的理念。中药食疗作为一种独特的治疗方法，强调整体调理和个体差异，基于药食同源的原则，对不同患者的病情和体质特点提供个性化的治疗方案^[103]。体质毒理学是中药安全性评价的一个重要方向，尤其关注个体体质差异如何影响药物的毒性反应，且由于不同体质对药物的耐受程度不同，食源性中药的潜在损伤往往难以预测^[104]。在中华人民共和国国家卫生健康委员会公布的药食同源目录^[105]中，选择了几种具有代表性且现代药理学中不良反应的药材进行总结(表 4)。传统观点认为人参和枸杞是无

毒的，但现代研究显示它们对糖代谢、能量代谢和脂质代谢产生明显扰动^[106-108]。人参作为一种常见的补益药材，能够增强免疫力和改善能量代谢，然而，过量食用人参会导致失眠、抑郁、头痛和体重减轻等中毒症状^[109-110]。同样，枸杞具有抗氧化、抗细胞毒性、抗脂肪酸毒性和神经保护等作用，但高剂量会导致过度肥胖和胰岛素抵抗^[111-112]。紫苏目前研究较少，但有报道表明它可诱导产生过敏反应^[113]，这与体质毒理学密切相关^[114-115]。肉豆蔻和花椒作为常见的香料，在烹饪中广泛应用。肉豆蔻具有潜在的肝毒性^[116]，而花椒^[117]可能会因体质差异产生不良反应。因此，药食同源并不意味着可以无节制的食用或滥用中药，必须基于个人体质和健

表 4 中药食源性物质与能量代谢的关系

Table 4 Relationship between medicinal food sources and energy metabolism

代表中药	个体差异	对能量代谢的影响	文献
人参	失眠、抑郁、头痛、体质量减轻、心悸、血压升高	调控脂代谢、糖代谢，激活线粒体功能	105-110
枸杞	过度肥胖和胰岛素抵抗	影响激素和代谢物：瘦素、胰岛素、皮质醇、甲状腺激素和葡萄糖	111-112
紫苏	过敏反应	刺激新陈代谢、调节血糖水平和发挥抗炎作用等	113-115
肉豆蔻	焦虑、震颤、恶心、心动过速等	肝功能指标 AST 及 ALT 水平的显著升高	116
花椒	呕吐、腹泻、烦躁；过敏反应	肝细胞损伤和脂质代谢紊乱	117

康状况进行审慎考虑,以预防使用不当引发不良反应和能量代谢的失衡,同时需要认识到个体体质差异对中药的耐药性和反应性存在差异,从而确保中药食疗的安全有效性。

4 总结与展望

能量代谢在中药安全性评价中的应用是一个不断发展的领域,利用不同技术可以评估中药对生物体能量代谢的影响,从而预测和解释中药的安全性和潜在毒性。研究人员通过不断探索中药对细胞线粒体能量代谢的影响,以及如何通过改善能量代谢治疗各种疾病。随着技术的进步,能量代谢在中药安全性评价中的应用将更加广泛和深入,中药安全性评价也将更加注意个体差异和临床实际应用,为中药的临床合理使用提供更加科学的指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨烁. 江苏大学药学院资格副教授屠言贝聚焦健康诠释中药治疗复杂疾病的科学内涵 [J]. 中国高新科技, 2022(19): 40-41.
- [2] 杨洪军, 张晶晶, 郭娜, 等. 中药治疗心脑血管疾病复杂作用机制解析研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(6): 859-872.
- [3] 王璐, 刘洋, 王海峰, 等. 中药调节铁死亡抑制肿瘤的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41 (23): 3329-3340.
- [4] 张艳平. 中药临床应用的安全性问题及应对策略 [J]. 系统医学, 2020, 5(1): 150-152.
- [5] 王彩虹. 中药多成分药代动力学的新方法和策略研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [6] 郭园园, 郑琴, 胡鹏翼, 等. 中药调控能量代谢治疗神经退行性疾病的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1384-1388.
- [7] Jafri M S, Dudycha S J, O'Rourke B. Cardiac energy metabolism: Models of cellular respiration [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2001, 3: 57-81.
- [8] Allan Butterfield D, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160.
- [9] Chen C, Wang J, Zhu X Y, *et al*. Energy metabolism and redox balance: How phytochemicals influence heart failure treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116136.
- [10] Wang M, Wang X C, Zhao L, *et al*. Oligonucleotide microarray analysis reveals dysregulation of energy-related metabolism in insulin-sensitive tissues of type 2 diabetes patients [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 4494-4504.
- [11] 张宝月, 刘艾林, 杜冠华. 能量代谢紊乱对疾病的影响及其潜在药物靶点 [J]. 药学报, 2019, 54(8): 1372-1381.
- [12] Kuang W H, Zhang J, Lan Z, *et al*. SLC22A14 is a mitochondrial riboflavin transporter required for sperm oxidative phosphorylation and male fertility [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(3): 109025.
- [13] Cecchino G N, Pacheco A, García-Velasco J A. Reproductive senescence and energetic metabolism of human luteinized granulosa cells: Is it all about ATP? A prospective cohort and critical view [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(6): 523-527.
- [14] 张鹤鸣, 王宁生, 郑梁元. 加入 WTO 对 21 世纪中药现代化进程的影响 [J]. 中国药房, 2000, 36(2): 3-5.
- [15] 王静. 中药外源性有害物质分析与研究 [J]. 天津药学, 2023, 35(4): 73-78.
- [16] 李得运, 于志斌. 2020 年上半年中药材进出口贸易分析 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(10): 1592-1595.
- [17] 隋鸣, 孔丹丹, 丁淑敏, 等. 中药中外源性污染物的健康风险评估研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5593-5599.
- [18] 阎晓悦, 刘炜. 中药对线粒体能量代谢的影响 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(9): 192-193.
- [19] Shaban N S, Abdou K A, Hassan N E Y. Impact of toxic heavy metals and pesticide residues in herbal products [J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2016, 5(1): 102-106.
- [20] 窦亚洁, 刘慧, 李晓萌, 等. 中药中外源性有害物的残留现状及风险评估的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 396-407.
- [21] Jin D J, Li L, Dong W J, *et al*. Research on transfer rate of heavy metals and harmful elements in traditional Chinese medicine extraction and refining processes and product health risk assessment [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(4): 1956-1964.
- [22] Mense S M, Zhang L. Heme: A versatile signaling molecule controlling the activities of diverse regulators ranging from transcription factors to MAP kinases [J]. *Cell Res*, 2006, 16(8): 681-692.
- [23] Fu Z S, Xi S H. The effects of heavy metals on human metabolism [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2020, 30(3): 167-176.
- [24] Pavesi T, Moreira J C. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans [J]. *J Appl Toxicol*, 2020, 40(9): 1183-1197.
- [25] Bokare A D, Choi W. Advanced oxidation process based

- on the Cr(III)/Cr(VI) redox cycle [J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(21): 9332-9338.
- [26] Wise S S, Wise J P Sr. Chromium and genomic stability [J]. *Mutat Res*, 2012, 733(1/2): 78-82.
- [27] Yao H, Guo L, Jiang B H, *et al.* Oxidative stress and chromium(VI) carcinogenesis [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2008, 27(2): 77-88.
- [28] 彭彬, 谢月亮, 尹丽. 中药材农药残留检测技术现状与前景 [J]. *农业工程*, 2024, 14(5): 108-115.
- [29] Chen S, Gu S, Wang Y, *et al.* Exposure to pyrethroid pesticides and the risk of childhood brain tumors in East China [J]. *Environ Pollut*, 2016, 218: 1128-1134.
- [30] Wang Y W, Zhang Y, Ji L, *et al.* Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China [J]. *Environ Int*, 2017, 108: 119-126.
- [31] Yang J S, Park Y. Insecticide exposure and development of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(39): 10132-10138.
- [32] He B N, Ni Y H, Jin Y X, *et al.* Pesticides-induced energy metabolic disorders [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 729: 139033.
- [33] Liu Q, Wang Q H, Xu C, *et al.* Organochloride pesticides impaired mitochondrial function in hepatocytes and aggravated disorders of fatty acid metabolism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46339.
- [34] Yang Y, Gao J F, Zhang Y, *et al.* Natural pyrethrins induce autophagy of HepG2 cells through the activation of AMPK/mTOR pathway [J]. *Environ Pollut*, 2018, 241: 1091-1097.
- [35] Xiao X, Clark J M, Park Y. Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 105: 456-474.
- [36] Zhao S P, Zhang D, Tan L H, *et al.* Analysis of aflatoxins in traditional Chinese medicines: Classification of analytical method on the basis of matrix variations [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30822.
- [37] Chen S R, Qiu H C, Hu Y, *et al.* Herbal medicine offered as an initiative therapeutic option for the management of hepatocellular carcinoma [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(6): 863-877.
- [38] Nian Y J, Wang H W, Ying G Y, *et al.* Transfer rates of aflatoxins from herbal medicines to decoctions determined by an optimized high-performance liquid chromatography with fluorescence detection method [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(2): 278-288.
- [39] Wang Y X, Long L, Luo Q, *et al.* Aflatoxin B1 induces ROS-dependent mitophagy by modulating the PINK1/Parkin pathway in HepG2 cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2024, 135(2): 195-209.
- [40] Cyranoski D. Why Chinese medicine is heading for clinics around the world [J]. *Nature*, 2018, 561(7724): 448-450.
- [41] Palmer C M, Guerinot M L. Facing the challenges of Cu, Fe and Zn homeostasis in plants [J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(5): 333-340.
- [42] Liu C Y, Yang S S, Wang K L, *et al.* Alkaloids from traditional Chinese medicine against hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109543.
- [43] Ziegler J, Facchini P J. Alkaloid biosynthesis: Metabolism and trafficking [J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2008, 59: 735-769.
- [44] Olofinson K, Abrahamse H, George B P. Therapeutic role of alkaloids and alkaloid derivatives in cancer management [J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5578.
- [45] Gao Y B, Fan H, Nie A Z, *et al.* Aconitine: A review of its pharmacokinetics, pharmacology, toxicology and detoxification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115270.
- [46] Chan T Y K. Causes and prevention of herb-induced aconite poisonings in Asia [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30(12): 2023-2026.
- [47] Lin C C, Chan T Y K, Deng J F. Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning [J]. *Ann Emerg Med*, 2004, 43(5): 574-579.
- [48] Singhuber J, Zhu M, Prinz S, *et al.* Aconitum in traditional Chinese medicine: A valuable drug or an unpredictable risk? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(1): 18-30.
- [49] Csopor D, Borcsa B, Heydel B, *et al.* Comparison of a specific HPLC determination of toxic aconite alkaloids in processed *Radix aconiti* with a titration method of total alkaloids [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(10): 1097-1101.
- [50] Jiang C, Shen J, Wang C, *et al.* Mechanism of aconitine mediated neuronal apoptosis induced by mitochondrial calcium overload caused by MCU [J]. *Toxicol Lett*, 2023, 384: 86-95.
- [51] Yang L, Chen Y, Zhou J, *et al.* Aconitine induces mitochondrial energy metabolism dysfunction through inhibition of AMPK signaling and interference with mitochondrial dynamics in SH-SY5Y cells [J]. *Toxicol Lett*, 2021, 347: 36-44.
- [52] Guo R X, Wang T, Zhou G H, *et al.* Botany, phytochemistry, pharmacology and toxicity of *Strychnos nux-vomica* L.: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(1): 1-23.
- [53] Wang S P, Hu Y Y, Tan W, *et al.* Compatibility art of

- traditional Chinese medicine: From the perspective of herb pairs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(2): 412-423.
- [54] Liu F, Wang X L, Han X, *et al*. Cytotoxicity and DNA interaction of brucine and strychnine-Two alkaloids of *Semen strychni* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 77: 92-98.
- [55] Cao J, Wei R J, Yao S K. Matrine has pro-apoptotic effects on liver cancer by triggering mitochondrial fission and activating Mst1-JNK signalling pathways [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(2): 185-198.
- [56] Cho Y R, Lee J H, Kim J H, *et al*. Matrine suppresses KRAS-driven pancreatic cancer growth by inhibiting autophagy-mediated energy metabolism [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(7): 1203-1215.
- [57] Wang Y, Shou J W, Li X Y, *et al*. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.
- [58] Wang S J, Xu Z, Cai B C, *et al*. Berberine as a potential multi-target agent for metabolic diseases: A review of investigations for berberine [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(6): 971-979.
- [59] Fan Y, Li Z M, Xi J. Recent developments in detoxication techniques for aristolochic acid-containing traditional Chinese medicines [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(3): 1410-1425.
- [60] Han J Y, Xian Z, Zhang Y S, *et al*. Systematic overview of aristolochic acids: Nephrotoxicity, carcinogenicity, and underlying mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 648.
- [61] Wang Y, Ma X L, Zhou C, *et al*. Aristolochic acid induces mitochondrial apoptosis through oxidative stress in rats, leading to liver damage [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 31(8): 609-618.
- [62] Xu D, Yin L, Lin J, *et al*. Aristolochic Acid I-Induced Hepatotoxicity in Tianfu Broilers Is Associated with Oxidative-Stress-Mediated Apoptosis and Mitochondrial Damage [J]. *Animals (Basel)*, 2021, 11(12): 3437.
- [63] Yang W Q, Chen X, Li Y L, *et al*. Advances in pharmacological activities of terpenoids [J]. *Nat Prod Commun*, 2020, 15(3): 1934578X20903555.
- [64] Yao P Y, Liu Y J. Terpenoids: Natural compounds for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) therapy [J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 272.
- [65] Yang H J, Ping Dou Q. Targeting apoptosis pathway with natural terpenoids: Implications for treatment of breast and prostate cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(6): 733-744.
- [66] Kuttan G, Pratheeshkumar P, Manu K A, *et al*. Inhibition of tumor progression by naturally occurring terpenoids [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(10): 995-1007.
- [67] 李富欣, 孙丹丹. 倍半萜类化合物生物活性研究进展 [J]. 河南中医, 2024, 44(5): 797-803.
- [68] Klayman D L. Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China [J]. *Science*, 1985, 228(4703): 1049-1055.
- [69] Hou J M, Wang D S, Zhang R W, *et al*. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: *in vitro* and *in vivo* activity, chemosensitization, and mechanisms of action [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(17): 5519-5530.
- [70] El-Baba C, Baassiri A, Kiriako G, *et al*. Terpenoids' anti-cancer effects: Focus on autophagy [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(9/10): 491-511.
- [71] Cui Z, Wang H J, Li S, *et al*. Dihydroartemisinin enhances the inhibitory effect of sorafenib on HepG2 cells by inducing ferroptosis and inhibiting energy metabolism [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(1): 73-85.
- [72] Tu L C, Su P, Zhang Z R, *et al*. Genome of *Tripterygium wilfordii* and identification of cytochrome P450 involved in triptolide biosynthesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 971.
- [73] 石金峰, 罗宇宇, 李佳欣, 等. 雷公藤甲素抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3391-3398.
- [74] Liang Z S, Leo S, Wen H L, *et al*. Triptolide improves systolic function and myocardial energy metabolism of diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 42.
- [75] Cao Y D, Cheng F F, Yao W F, *et al*. Toxicity of pekinenin C from *Euphorbia pekinensis Radix* on rat small intestinal crypt epithelial cell and its apoptotic mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 850.
- [76] Zhang Y Y, Liu Z Y, Zhang R W, *et al*. Nephrotoxicity evaluation of a new cembrane diterpene from *Euphorbia pekinensis Radix* with HEK 293T cells and the toxicokinetics study in rats using a sensitive and reliable UFLC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 119: 159-165.
- [77] Zhao C J, Jia Z, Li E W, *et al*. Hepatotoxicity evaluation of *Euphorbia kansui* on zebrafish larvae *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152959.
- [78] Ru Y, Luo Y, Zhou Y Q, *et al*. Adverse events associated with treatment of *Tripterygium wilfordii* hook F: A quantitative evidence synthesis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1250.
- [79] 杨晓宁, 郑瑞茂. HSF1-PGC1 α 介导雷公藤红素代谢调

- 节作用 [J]. 生理科学进展, 2015, 46(6): 442.
- [80] Liu C X, Zhang C N, Wang W X, *et al.* Integrated metabolomics and network toxicology to reveal molecular mechanism of celastrol induced cardiotoxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 383: 114785.
- [81] 张云海. 川楝素肝脏毒性机理研究 [D]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2008.
- [82] Chen S X, Ni J J, Luo L, *et al.* Toosendanin induces hepatotoxicity via disrupting LXR α /Lipin1/SREBP1 mediated lipid metabolism [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 187: 114631.
- [83] 杨晰雯, 胡文凯, 蒋鑫, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展 [J]. *药学前沿*, 2024, 28(11): 507-522.
- [84] Botelho A F M, Miranda A L S, Freitas T G, *et al.* Comparative cardiotoxicity of low doses of digoxin, ouabain, and oleandrin [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(6): 539-547.
- [85] 宋玮, 郑伟, 张洁, 等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展 [J]. *药学报*, 2018, 53(10): 1609-1619.
- [86] Barker D. Lignans [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): E1424.
- [87] 蒲香谷, 江丽洁, 陈籽亦, 等. 鬼臼毒素的生物合成及药理活性研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(11): 1557-1567.
- [88] Jiang T, Sun L, Wang Y M, *et al.* Podophyllotoxin via SIRT1/PPAR/NF- κ B axis induced cardiac injury in rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155655.
- [89] 陈静, 柴钰, 凌望, 等. 不同剂量附子水煎液对慢性心力衰竭小鼠的干预作用 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(10): 1399-1405.
- [90] Ye Q, Liu H M, Fang C X, *et al.* Cardiotoxicity evaluation and comparison of diterpene alkaloids on zebrafish [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2021, 44(3): 294-301.
- [91] Zhao Y L, Bu Q, Zhou Y, *et al.* Mechanism study of Aconitum-induced neurotoxicity in PC12 cells: Involvement of dopamine release and oxidative damage [J]. *Neurotoxicology*, 2010, 31(6): 752-757.
- [92] Zhang K, Liu C X, Yang T G, *et al.* Systematically explore the potential hepatotoxic material basis and molecular mechanism of *Radix Aconiti Lateralis* based on the concept of toxicological evidence chain (TEC) [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 205: 111342.
- [93] 姜波, 常晶晶, 张春蕾, 等. 附子心脏毒性及配伍减毒增效机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(6): 1346-1353.
- [94] Feng W W, Liu J, Zhang D D, *et al.* Revealing the efficacy-toxicity relationship of Fuzi in treating rheumatoid arthritis by systems pharmacology [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23083.
- [95] 许树萍, 黄凯伟, 蔡素琴, 等. 垂序商陆配方颗粒的 HPLC 指纹图谱研究与商陆皂苷甲含量测定 [J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(5): 66-73.
- [96] 张月苗, 应巧艳. 校园有毒植物资源调查分析: 以台州科技职业学院为例 [J]. *现代园艺*, 2024(1): 60-64.
- [97] 韩进庭, 崔丽娜. 中药用药禁忌研究 [J]. *中国药物经济学*, 2014, 9(S2): 77-78.
- [98] 郭秀欢, 雷艳, 黄宏威, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络毒理学的商陆致肝损伤潜在毒性成分及作用机制探讨 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(1): 37-49.
- [99] 杨雪, 刘传鑫, 袁付丽, 等. 基于网络毒理学商陆致大鼠肾损伤作用机制研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(20): 4974-4984.
- [100] 蒋向辉, 余朝文. 侗药八角莲药用民族植物学研究 [J]. *中国民族医药杂志*, 2011, 17(10): 44-46.
- [101] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 511-527.
- [102] Liu C X, Zhang C N, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110073.
- [103] 杨志勇, 贺斌. 中药食疗联合柴胡疏肝散治疗胃溃疡的临床效果及安全性分析 [J]. *北方药学*, 2023, 20(8): 179-181.
- [104] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(12): 3776-3784.
- [105] 石镇港, 姜德建. 药食同源中药安全性研究进展 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(6): 772-777.
- [106] Xiao H, Tan C, Yang G L, *et al.* The effect of red ginseng and ginseng leaves on the substance and energy metabolism in hypothyroidism rats [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 556-565.
- [107] Han N R, Kim K C, Kim J S, *et al.* A mixture of *Panax ginseng* and *Scrophularia buergeriana* improves immune function in an immunosuppressed murine model [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153984.
- [108] 陈大勇, 赵晓伟, 张勇, 等. 中医体质辨识与人参药膳的研究 [J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(22): 121-122.
- [109] Sun H Y, Yan Y J, Li Y H, *et al.* Reversing effects of ginsenosides on LPS-induced hepatic CYP3A11/3A4 dysfunction through the pregnane X receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 229: 246-255.

- [110] 府明棣, 叶进. 人参不良反应之探析 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1214-1215.
- [111] Chen P Y, Shih T H, Chang K C, *et al.* Potential of galled leaves of Goji (*Lycium chinense*) as functional food [J]. *BMC Nutr*, 2020, 6: 26.
- [112] Menchetti L, Curone G, Andoni E, *et al.* Impact of goji berries (*Lycium barbarum*) supplementation on the energy homeostasis of rabbit does: Uni- and multivariate approach [J]. *Animals*, 2020, 10(11): 2000.
- [113] Kanzaki T, Kimura S. Occupational allergic contact dermatitis from *Perilla frutescens* (shiso) [J]. *Contact Dermatitis*, 1992, 26(1): 55-56.
- [114] Pan C, Li Y X, Yang K L, *et al.* The molecular mechanism of perillaldehyde inducing cell death in *Aspergillus flavus* by inhibiting energy metabolism revealed by transcriptome sequencing [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1518.
- [115] 李紫薇, 车萍, 张颖颖, 等. 紫苏化学成分及药理作用研究进展 [J]. 山东化工, 2024, 53(3): 111-114.
- [116] Cao Z P, Xia W, Zhang X Y, *et al.* Hepatotoxicity of nutmeg: A pilot study based on metabolomics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110780.
- [117] Xiang Q W, Wen J Y, Zhou Z H, *et al.* Effect of hydroxy- α -sanshool on lipid metabolism in liver and hepatocytes based on AMPK signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155849.

[责任编辑 王文倩]