

大毒药材毒性风险控制及现代研究进展

邓露露, 赵志高, 吴妹谕, 贾磊, 谭睿*

西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

摘要: 中药的毒性与四气五味、升降浮沉、归经同属药性理论范畴, 共同构成指导中医临床用药的基本原则。然而, 大毒药材成分复杂, 其毒性成分与作用机制难以完全阐明; 加之临床用药方案多样及个体差异显著, 亦为相关研究带来诸多挑战。基于大毒药材的特性, 系统梳理了《中国药典》2025 年版所收录的大毒药材。通过本草典籍溯源与现代药理研究相结合的研究路径, 从共性毒性成分与通路、毒-效双向规律及减毒存效策略等多维度进行深入分析, 综述了现代分析检测技术在大毒药材质量控制中的应用现状, 并对其可能存在的其他有毒物质及其风险管控策略进行了阐述, 为促进大毒药材临床安全合理应用及加强毒性风险防控提供参考依据。

关键词: 大毒药材; 共性毒性成分与通路; 毒-效双向规律; 减毒存效; 质量控制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)16-6647-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.034

Advances in toxicity risk control and modern research of highly toxic traditional Chinese medicinal materials

DENG Lulu, ZHAO Zhigao, WU Shuyu, JIA Lei, TAN Rui

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Abstract: The toxicity of traditional Chinese medicines (TCMs), along with the four natures and five flavors, ascending, descending, floating, and sinking, and channel tropism, belongs to the category of pharmacological theory and together constitutes the fundamental principles guiding clinical TCM practices. However, the complex composition of highly toxic medicinal materials makes it difficult to fully elucidate their toxic components and mechanisms of action. Additionally, the diversity of clinical medication regimens and significant individual differences pose considerable challenges to related research. Based on the characteristics of highly toxic medicinal materials, this study systematically reviews the highly toxic medicinal materials included in the 2025 edition of the *Chinese Pharmacopoeia*. By integrating herbal textual research with modern pharmacological studies, this paper provides an in-depth analysis from multiple perspectives, including common toxic components and pathways, the bidirectional relationship between toxicity and efficacy, and strategies for reducing toxicity while preserving efficacy. Furthermore, it reviews the current application of modern analytical detection techniques in the quality control of these medicinal materials and discusses other potentially toxic substances in TCMs along with risk management strategies. This review aims to serve as a reference for promoting safe and rational clinical use of highly toxic medicinal materials and strengthening the prevention and control of toxicity risks.

Key words: highly toxic traditional Chinese medicinal materials; common toxic components and pathways; bidirectional relationship between toxicity and efficacy; reducing toxicity while preserving efficacy; quality control

中药作为中国传统医学的重要组成部分, 其理论体系早在《神农本草经》《黄帝内经》及《伤寒杂病论》等典籍中便已形成, 并逐步建立起以“辨证论治”为核心的独特诊疗体系。在长期临床实践

中, 人们对药物毒性的认识不断深化, 形成了具有特色的毒性分级方法。其中, 李时珍在《本草纲目》中构建的“大毒、中毒、小毒、微毒”4 级分类, 与《中国药典》2025 年版所采用的“大毒、有毒、

收稿日期: 2026-03-31

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术专项 (2024zd033); 四川省中医药管理局中医药科研专项 (25ZDAZX012)

作者简介: 邓露露, 硕士研究生, 研究方向为药物分析。E-mail: 1523438846@qq.com

*通信作者: 谭睿, 教授, 从事藏药经典方用于神经保护的药效作用机制研究。E-mail: tanrui@swjtu.edu.cn

小毒”3 级分类具有明显的继承关系。尤为值得关注的是“大毒”药材因其治疗窗狭窄，治疗剂量与中毒剂量极为接近，易引发多器官功能衰竭甚至死亡，因而是临床用药风险管控的关键^[1]。

随着现代科学的发展，多学科交叉的研究手段极大加深了人们对大毒药材的认识。在毒性物质基础方面，高效液相色谱-质谱联用（high performance liquid chromatography-mass spectrometry, HPLC-MS）等先进分析技术的应用，为毒性成分的定性定量分析提供有力工具，目前已成功构建多种大毒药材的毒性成分指纹图谱，并识别出乌头类生物碱、马钱子碱等 50 余种高毒性成分^[2-3]。在毒性机制层面，基于细胞凋亡信号通路和代谢组学的研究模型逐步揭示了“双相毒性效应”等复杂毒性表现^[4]。为降低临床用药风险，传统炮制减毒^[5-6]与配伍拮抗^[7-8]方法也得到进一步的科学验证与工艺优化，如通过精确控制炮制条件促进毒性生物碱的转化，从而有效降低药材毒性。然而，目前大毒药材研究仍面临重要挑战，尤其是“成分-毒性”关联尚未完全明确，导致临床用药剂量范围受限，潜在风险较高，制约了其进一步的临床应用^[9-10]。

鉴于此，本文系统梳理大毒药材的现代研究进展与风险控制策略。以《中国药典》2025 年版收载大毒药材为依据，重点围绕其核心毒性成分、现代毒理机制、毒-效关系及关键减毒技术（炮制与配伍等）展开综述，以期为其质量标准的深化研究与临床安全合理用药提供有价值的科学参考。

1 《中国药典》大毒药材梳理

《中国药典》2025 年版所收载的大毒药材以植物药为主。为保障临床用药安全，药典对此类药材制定了严格的应用规范，具体涵盖剂型、妊娠禁忌、配伍禁忌、用法用量及特殊人群禁忌等关键信息，见表 1。通过本草考证可见，药典对大毒药材的界定与古代本草记载之间存在明确的源流关系，且药材毒性认知随时代变迁有所演变，不同时期文献对同一药材的毒性分级可能不一，如川乌在《吴普本草》中记为“有毒”，而在《名医别录》与《药性论》中则被列为“大毒”。此外，该类药材的药物基原考证亦随学术发展日趋精细。以乌头类药材为例，自南北朝至唐宋，相关文献如《本草经集注》《证类本草》等多以“乌头”统称，直至南宋《宝庆本草折衷》将川乌与草乌分别列条。这些变化表明，对中药毒性的认知是一个基于长期临床实践与文

献积累而不断深化、逐步完善的过程。

2 共毒性成分与通路

《中国药典》2025 年版所载大毒药材的毒性作用与其所含的特定化学物质密切相关。这些毒性成分多为小分子天然产物，其官能团、立体构型及物化性质共同决定了其毒理活性。基于对双酯型生物碱（乌头碱、新乌头碱、次乌头碱）、吲哚类生物碱（马钱子碱）、萜类（闹羊花毒素）、酸酐类（斑蝥素）、托烷类生物碱（莨菪碱、东莨菪碱）、酯类（佛波醇酯）及重金属（红粉中 Hg^{2+} ）等代表性成分的系统分析，对大毒药材共性的毒性通路与结构特征进行阐述。

2.1 共毒性通路

2.1.1 离子通道与受体干扰 离子通道功能紊乱与受体干扰是心脏及神经急性毒性的核心启动环节，也是大毒药材引起速效性毒性反应的最直接机制。乌头碱类双酯型生物碱是离子通路受扰最典型的代表，能引起强烈的胆碱能功能障碍及兴奋性氨基酸毒性通路异常等全身性反应的神经毒性与心脏毒性^[27]。Zhang 等^[28]研究显示，乌头碱能促使神经元释放过量谷氨酸等兴奋性氨基酸，引起 Ca^{2+} 内流，并抑制 Ca^{2+} -三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）酶活性，导致细胞内活性氧水平上升，同时还还原型谷胱甘肽（reduced glutathione, GSH）含量与超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性下降，氧化防御系统受损，最终通过激活 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2 associated X protein/B-cell lymphoma-2, Bax/Bcl-2）通路诱导神经元凋亡。Yoda 等^[29]研究发现乌头碱通过持续激活神经细胞上的钠通道，干扰脑干呼吸中枢，并抑制脊髓运动神经元和部分髓质神经元，导致呼吸快而浅。同时乌头碱能持久激活心肌电压门控钠通道，引起钠离子持续内流与膜去极化，进而通过钠钙交换体间接引发钙离子内流，产生室性早搏、室性心动过速甚至心室颤动等恶性心律失常^[30]。

受体干扰包括缝隙连接破坏受体及竞争性阻断两大作用体系。张韶华等^[31]研究发现乌头碱致心律失常的始动环节可能并非直接作用于普通心肌工作细胞，而是优先靶向心脏传导系统中的起搏细胞（如浦肯野细胞），通过增强其自律性而触发心律失常。李志勇^[32]进一步发现，次乌头碱能通过肌浆网雷诺丁受体促进钙离子异常释放，并下调心肌缝

表 1 《中国药典》2025 年版大毒药材相关记载

Table 1 Records of highly toxic traditional Chinese medicinal materials in Chinese Pharmacopoeia 2025 edition

名称	药材基原	功能主治	用法用量	注意事项	指标性成分	主要活性成分	最早毒性记载	文献
川乌	毛茛科植物乌头 <i>Aconitum carmichaelii</i> Debeaux 的干燥母根	祛风除湿，温经止痛；用于风寒湿痹、关节疼痛、心腹冷痛、寒疝作痛及麻醉止痛	一般炮制后用	生品内服宜慎；孕妇禁用；不宜与半夏、瓜蒌、瓜蒌子、瓜蒌皮、天花粉、川贝母、浙贝母、平贝母、伊贝母、湖北贝母、白薇、白及同用	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱	乌头碱、次乌头碱	《神农本草经》	3-6,10-14
马钱子	马钱科植物马钱 <i>Strychnos nux-vomica</i> L.的干燥成熟种子	通络止痛，散结消肿；用于跌打损伤、骨折肿痛、风湿顽痹、麻木瘫痪、痈疽疮毒、咽喉肿痛	0.3~0.6 g，炮制后入丸散用	孕妇禁用；不宜多服久服及生用；运动员慎用；有毒成分能经皮肤吸收，外用不宜大面积涂敷	士的宁、马士的宁、马钱子碱	士的宁、马钱子碱	《本草纲目》	7,10,11,14-20
马钱子粉	马钱子的炮制加工品	通络止痛，散结消肿；用于跌打损伤、骨折肿痛、风湿顽痹、麻木瘫痪、痈疽疮毒、咽喉肿痛	0.3~0.6 g，入丸散用	孕妇禁用；不宜多服久服及生用；运动员慎用；有毒成分能经皮肤吸收，外用不宜大面积涂敷	士的宁、马士的宁、马钱子碱	士的宁、马钱子碱	《本草纲目》	10-11,14-21
天仙子	茄科植物莨菪 <i>Hyoscyamus niger</i> L.的干燥成熟种子	解痉止痛，平喘，安神；用于胃脘疼痛、咳嗽、癫狂	0.06~0.6 g	心脏病、心动过速、青光眼患者及孕妇禁用	氢溴酸东莨菪碱、硫酸阿托品	托烷类生物碱、非生物碱	《神农本草经》《本草图经》	10-11,14, 22
巴豆	大戟科植物巴豆 <i>Croton tiglium</i> L.的干燥成熟果实	外用蚀疮，用于恶疮疥癣、疣痣	外用适量，研末涂患处，或捣烂以纱布包擦患处	孕妇禁用；不宜与牵牛子同用	巴豆苷	巴豆油、巴豆毒蛋白	《本草经集注》	10-11,14, 23
巴豆霜	巴豆的炮制加工品	峻下冷积，逐水退肿，豁痰利咽；外用蚀疮；用于寒积便秘、乳食停滞、腹水腹胀、二便不通、喉风、喉痹；外治痈肿脓成不溃、疥癣恶疮、疣痣	0.1~0.3 g，多入丸散用，外用适量	孕妇禁用；不宜与牵牛子同用	巴豆苷	巴豆油、巴豆毒蛋白	《苏沈良方》	10-11,14, 24
红粉	红氧化汞 (HgO)	拔毒，除脓，去腐，生肌；用于痈疽疔疮、梅毒下疳、一切恶疮、肉暗紫黑、腐肉不去、道瘻管、脓水淋漓、久不收口	外用适量，研极细粉单用或与他药味配成散剂或制成药捻	本品有毒，只可外用，不可内服；外用亦不宜久用；孕妇禁用	氧化汞	氧化汞	《外科图书》	10-11,14
闹羊花	杜鹃花科植物羊躑躅 <i>Rhododendron molle</i> (Blume) G. Don 的干燥花	祛风除湿，散瘀定痛；用于风湿痹痛、偏正头痛、跌扑肿痛、顽痹	0.6~1.5 g，浸酒或入丸散；外用适量，煎水洗	不宜多服、久服；体虚者及孕妇禁用	——	二萜黄酮类、三萜类	《神农本草经》	10-11,14
草乌	毛茛科植物北乌头 <i>Aconitum kusnezoffii</i> Rehder 的干燥块根	祛风除湿，温经止痛；用于风寒湿痹、关节疼痛、心腹冷痛、寒疝作痛及麻醉止痛	一般炮制后用	生品内服宜慎；孕妇禁用；不宜与半夏、瓜蒌、瓜蒌子、瓜蒌皮、天花粉、川贝母、浙贝母、平贝母、伊贝母、湖北贝母、白薇、白及同用	新乌头碱、次乌头碱、乌头碱	新乌头碱、次乌头碱	《神农本草经》	3,6,10-11, 14,25-26
斑蝥	芫青科昆虫南方大斑蝥 <i>Mylabris phalerata</i> Pallas 或黄黑小斑蝥 <i>Mylabris cichorii</i> Linn.的干燥体	破血逐瘀，散结消癥，攻毒蚀疮；用于癰疽、经闭、顽癣、瘰癧、赘疣、痈疽不溃、恶疮死肌	0.03~0.06 g，炮制后多入丸散用，外用适量，研末或浸酒醋，或制油膏涂敷患处，不宜大面积用	本品有大毒，内服慎用；孕妇禁用	斑蝥素	斑蝥素	《神农本草经》	10-11,14

隙连接蛋白 (connexin-43, Cx43) 的表达水平, 破坏心肌电偶联, 导致兴奋传导延缓或阻滞, 增加折返性心律失常的发生风险。该机制进一步放大了钠通道和钙通道异常引起的心律失常效应。天仙子有效成分莨菪碱与东莨菪碱代表了受体水平干扰的另一类机制。莨菪碱与东莨菪碱分子含托品环与酯键结构, 可竞争性结合 M 型乙酰胆碱受体, 阻断乙酰胆碱在该受体的正常结合与信号传导, 其中东莨菪碱因高脂溶性易透过血脑屏障, 初期削弱中枢抑制性神经元功能导致短暂兴奋, 随剂量累积转为全面抑制, 发展为中枢抗胆碱能综合征^[33]。

2.1.2 氧化应激与线粒体损伤 氧化应激与线粒体损伤是贯穿肝、肾、心、神经等多器官毒性的共有下游事件, 也是多数大毒药材引起细胞不可逆损伤前的关键节点。乌头碱通过耗竭亚精胺 (spermidine, Spd) 破坏 GSH 代谢诱发氧化应激, 导致血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平升高与膜通透性增加, 引发肝毒性^[34]。Zhao 等^[35]通过建立斑马鱼模型, 发现其 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性降低, 脂质过氧化产物丙二醛含量升高, 表明抗氧化防御系统受损、氧化产物堆积; 代谢组学显示, 马钱子代谢物可下调肝细胞中脯氨酸、丙氨酸等氨基酸代谢, 上调花生酸的代谢引起能量代谢障碍, 同时上调黄嘌呤和尿酸的代谢产生氧化应激反应, 从而引发肝毒性; 同时, SOD1、谷胱甘肽 S-转移酶 Pi 2 (glutathione S-transferase Pi 2, Gstp2)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (磷酸): 醌氧化还原酶 1 [nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate): quinone oxidoreductase 1, Nqo1] 等抗氧化基因的表达下调进一步证实氧化应激是马钱子肝毒性的核心环节。王晓烨等^[36]研究揭示红粉肾毒性的双重途径: 一方面抑制肾脏谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx), 诱发脂质过氧化, 导致过氧化物堆积, 攻击膜脂质不饱和脂肪酸, 造成膜结构损伤; 另一方面在肾小管上皮蓄积破坏超微结构。

线粒体是氧化应激的主要靶细胞器, 也是细胞能量代谢的中枢。马钱子碱等活性成分可激活延髓血管运动中枢的 α 受体, 引起肾血管收缩, 肾血流量下降, 导致肾小管上皮细胞缺血缺氧, 线粒体膜电位降低, ATP 合成受阻, 最终引发急性肾损伤^[37]。

Xu 等^[38]利用三维心脏模型发现, 乌头碱可引起乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 外漏与 Ca^{2+} 超载, 干扰三羧酸 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 循环, 抑制线粒体呼吸链复合体功能, 造成能量代谢障碍与氧化损伤, 最终导致细胞凋亡。

2.1.3 酶抑制与蛋白共价修饰 酶抑制与蛋白共价修饰体现了一类高反应活性成分对靶蛋白的直接攻击特征, 此类毒性通常不可逆, 且不依赖代谢激活。斑蝥素分子中的五元含氧杂环酸酐具有较高的亲电反应活性, 可强烈抑制蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的活性, 使靶蛋白的磷酸化水平异常升高, 引起肝细胞损伤^[39]。闹羊花毒素 III 分子的高张力氧环易与心肌蛋白上的亲核基团 (如巯基、氨基、羟基) 等生物大分子共价结合, 构成其心脏毒性的结构基础, 这种不可逆的共价修饰改变了靶蛋白的构象与功能, 实现了浓度相关性的心脏功能双向调控的特点; 同时非靶向代谢组学研究结果显示, 闹羊花致肝毒性的代谢物主要富集于丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸等代谢途径, 且其水平呈剂量相关性升高^[40]。Guan 等^[41]发现红粉中 Hg^{2+} 能调控有机阴离子转运蛋白 1 (organic anion transporter 1, OAT1) 或 OAT3 的表达, 促进其在肾脏富集并激活凋亡程序, 加剧肾小管损伤。

2.1.4 炎症通路激活与细胞凋亡 炎症通路激活与细胞凋亡是初始损伤的放大机制, 决定了慢性毒性结局和多器官病变的严重程度。斑蝥素分子在肾脏排泄过程中可激活蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 通路, 上调多种炎症因子 [如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)] 的表达, 诱发炎症反应, 表现为血管壁纤维化、淋巴细胞浸润及肾上皮细胞玻璃样变^[42]; 同时上调 N-油酰乙醇胺 (N-oleoylethanolamine, NOE) 上游酶 N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶 D (N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D, NAPE-PLD) 的表达, 激活氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α) 的表达, 促进炎症反应, 引起肾毒性^[43]。Tian 等^[44]报道马钱子碱可通过肿瘤坏死因子受体 1 型相关死亡结构域蛋白 (tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein, TRADD) 调节丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κB 信号通路, 从而促进肾脏炎症因

子释放,加剧细胞凋亡与炎性损伤。乌头碱可激活 IL-17、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)及 MAPK 信号通路,导致炎症反应与细胞凋亡,最终引发肝毒性^[34]。

在凋亡执行层面,Bax/Bcl-2 的变化是关键调控节点。Lei 等^[45]研究显示马钱子碱可通过抑制 PPAR γ ,提高 Bax/Bcl-2 水平并激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartate protease, Caspase-3),进而诱导神经细胞凋亡。

2.2 共性结构特征

2.2.1 酯键结构 酯键结构是增强毒性成分脂溶性、促进其穿透生物膜的关键化学特征。乌头碱的高毒性源于其 C-8 位的乙酰基和 C-14 位的苯甲酰基构成的双酯结构,其中 C-14 位苯甲酰基是产生心脏毒性的必需基团^[46];巴豆油的主要毒性成分是佛波醇酯,属于大戟二萜醇酯类化合物,其毒性主要源于 C-12 和 C-13 位上的 2 个酯键结构^[47];天仙子中的化学成分的托品环与酯键结构,均显著增强了这些成分的脂溶性。脂溶性提高意味着成分更易以被动扩散方式跨越细胞膜的脂质双层,从而快速分布至心、脑、肝、肾等血供丰富且脂质含量较高的靶器官,这一特征决定了药物的组织分布模式和毒性反应的起效速度和靶器官选择。值得注意的是,炮制过程中酯键的水解[如乌头类药材中二萜类生物碱 C-8 位的乙酰氧基(-OCOCH₃)和 C-14 位芳香酯基(-OCOC₆H₅)的逐步去除]可显著降低脂溶性和毒性,这为中药减毒提供了化学依据^[48]。

2.2.2 含氧杂环或环氧环 含氧杂环或环氧环提供了共价反应活性,是毒性持久性和不可逆性的结构基础。斑蝥素分子的五元含氧杂环酸酐与闹羊花毒素 III 的高张力环氧环均具有较高的环张力,能驱动开环反应,使其与生物大分子(蛋白质、酶、核酸)上的亲核基团(-SH、-NH₂、-OH)发生共价结合,共价修饰导致的靶蛋白功能丧失通常不可逆,其毒性效应可持续至被修饰蛋白被新合成蛋白替代之后,因此在停药后仍可能残留毒性^[39-40]。

2.2.3 重金属离子 重金属离子对巯基的高亲和力以红粉为代表。红粉成分氧化汞释放的汞离子(Hg²⁺)对巯醇基(-SH)具有高亲和力,可不可逆结合形成 Hg-S 复合物,抑制含-SH 蛋白、酶的功能;人体组织对 Hg²⁺具有高度亲和力,同时 Hg²⁺清除速率慢易蓄积,以肝脏和肾脏的蓄积浓度最高^[49]。

2.3 基于网络毒理学的多靶点机制预测

网络毒理学从化合物、靶点、通路的网络层面揭示了大毒药材的多靶点毒性特征。萨日娜等^[50]研究显示草乌可能通过神经活性配体-受体相互作用、钙信号、癌症相关通路、癌症中央碳代谢、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路,诱导心肌细胞的凋亡、能量代谢障碍及心律失常。马钱子的网络分析则指出,其毒性靶点主要集中于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, 通常简称为 SRC)、蛋白激酶 B α (protein kinase B α , PKB α)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1(heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1)、转录因子 AP-1 亚基(transcription factor AP-1 subunit, JUN)等;同时 PI3K-Akt、MAPK 及晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE)等多种通路参与马钱子碱诱导神经毒性^[51]。闹羊花中的毒性成分(如闹羊花毒素 II、V、VI、VII)则通过作用于雄激素受体(androgen receptor, AR)、白蛋白、雌激素受体 2 等 12 个关键靶点,干扰氨基丁酸、雌三醇等 5 种内源性代谢物,进而影响氨基酸代谢及类固醇激素生物合成,从而引发神经、肝脏及心脏毒性^[52]。同时将代谢组学与网络毒理学联合使用,从内源性代谢物实际变化的角度,对网络毒理学所预测的关键通路进行独立验证,如通过检测氨基酸、激素等代谢产物的浓度波动,直接反映出草乌诱导的能量代谢障碍或闹羊花引发的类固醇激素合成紊乱,从而将化合物、靶点、通路网络中的推测性关联转化为可测量的代谢证据。这种验证策略有助于排除单纯依赖网络预测产生的假阳性通路,增强毒性机制解析的实证基础与结论可信度。

2.4 小结

综上,大毒药材的毒性不是靠单一途径产生的,而是从离子通道和受体干扰开始,逐步叠加氧化应激、线粒体损伤、酶蛋白共价修饰、炎症激活和细胞凋亡等多个事件,最终在器官层面呈现出来(图 1)。从化学结构上看,酯键增强了成分脂溶性和组织分布能力,含氧杂环或环氧环带来了共价结合活性,重金属离子则容易在体内蓄积造成持久损伤。网络毒理学能够从化合物、靶点、通路的整体

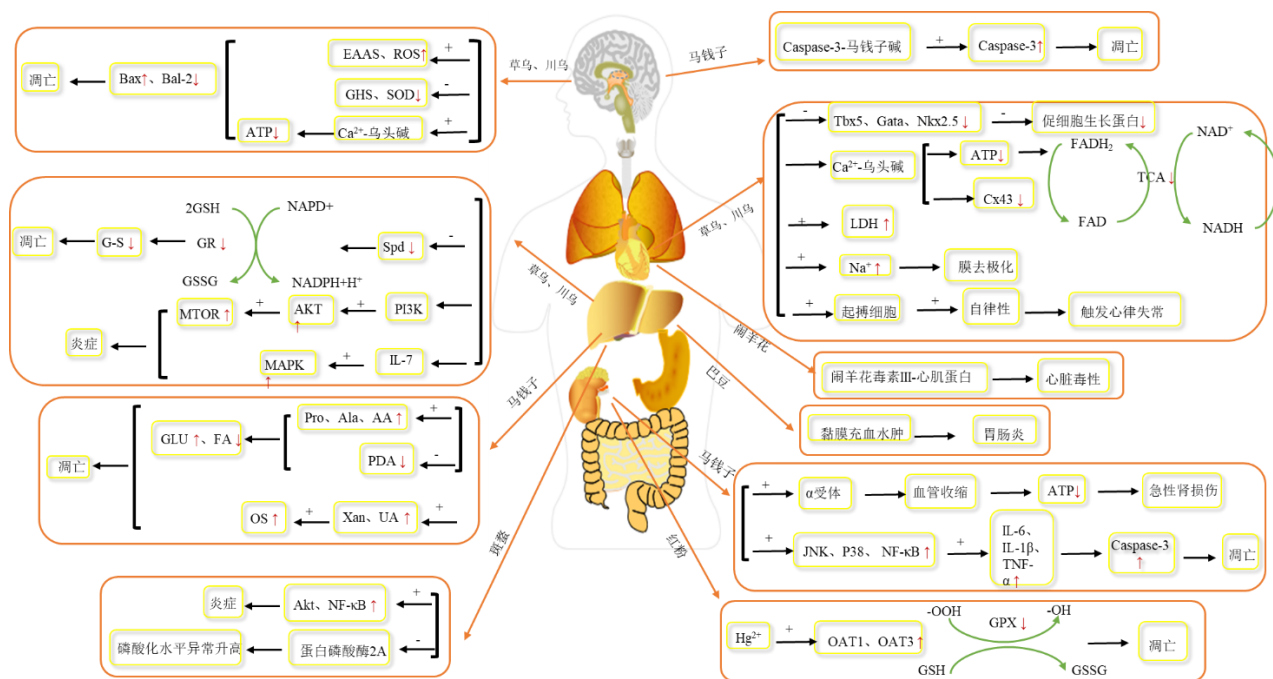


图1 大毒药材核心毒性作用机制

Fig. 1 Core toxic mechanisms associated with highly toxic traditional Chinese medicinal materials

网络角度揭示多靶点毒性特征,而联合代谢组学则可以通过检测内源性代谢物的实际变化,对预测出的通路进行独立验证,减少假阳性。总的来说,大毒药材的毒性本质上是化学结构赋予的反应活性与机体靶点网络相互作用的结果,这对减毒研究和安全性评价具有基础性的参考价值。

3 毒-效双向规律

在中药理论体系中,“毒性”并非单纯的负面属性,而是与四气、五味、归经等共同构成药性理论的核心要素,是其偏性特征的具体体现。传统中医所言的“药毒即药效”与“以毒攻毒”的治疗原则是大毒药材发挥疗效的关键。现代毒理学将其解释成“毒-效”转换,即同一活性成分,在不同剂量条件下或不同机体状态下,可呈现治疗效应与毒性反应的动态转化。这种双重属性决定了对大毒药材的研究与应用必须严谨结合药性、病证和剂量3方面进行整体判断,任何单一维度的评价均可能导致偏误。对中药药性与归经分布的宏观分析为此提供了佐证。研究表明,在纳入分析的毒性药材中,药性记录总频次为463次,因多数药材兼入多经,归经总频次达541次;从药性分布看,中药数量依次为温、寒、平、凉、热;有毒中药主集中在温、平2类;小毒药材则以温、寒为主;而大毒药材数量虽

最少,但仍以温、寒2类居多。从归经看,有毒中药主要作用于肝、肺、脾、胃4经,其中大毒药材以脾、肝为主,其次为心、胃、大肠与肺经^[53]。这一分布揭示了大毒药材的“毒-效”特性与其药性、归经的内在统一性:其偏性(大寒或大温)峻烈,构成了“毒”的物质基础;而归经特点(尤其肝、脾、心等关键脏腑)则指明了其“效”与毒性反应的主要作用靶点。因此,大毒药材的毒性机制、治疗靶点与现代研究所揭示的脏器损伤均与其传统药性理论高度契合,共同构成了一个需系统阐释的“毒-效”科学体系。

3.1 草乌、川乌

乌头类药材的药效与毒性均源自其所含的生物碱类成分。在治疗剂量范围内,对衰弱心脏具有轻度兴奋作用,表现为一定的强心效应;对感觉神经的适度抑制可产生镇痛效果。然而,超剂量使用(口服纯乌头碱0.2 mg即可中毒,3~5 mg可致死)时,同一成分转而兴奋迷走神经,抑制窦房结及传导系统,或直接作用于心肌细胞,诱发心室异位起搏点兴奋性增高,形成折返激动。心律失常是乌头碱中毒的主要临床表现,也是常见致死原因^[54]。由此可见,乌头类药材的毒与效并非割裂的2种属性,而是其“入心经”药性在剂量维度上的双向展开。

治疗剂量下,药性循经而走,产生强心之效;超剂量时,药性峻烈失控,沿同一经络路径转化为心脏毒性。这一特征从靶器官层面印证了传统归经理论对药物作用趋向的概括,具有跨越“毒-效”边界的稳定性,也提示药性的本质是对药物双向效应的经验性凝练。

3.2 马钱子、马钱子粉

因马钱子毒性较大,现代多以炮制品入丸散使用,同时规定成人日用量为0.3~0.6 g,主要用于治疗中风偏瘫、腰痛病、损伤痿软麻木病及痹证。马钱子碱的有效剂量与中毒剂量极为接近,稍有过量其兴奋作用便失控,导致全身强直性惊厥,甚至因呼吸肌痉挛而死亡^[55]。由此可见,马钱子的药效与毒性均源于“入肝经”后对“筋”的强烈作用:治疗剂量下通络开窍以治痿痹,超剂量时则引动“肝风”而致强直抽搐。这表明马钱子的毒性反应是峻烈药性在失去剂量约束后,沿归经路径走向极端的必然结果。

3.3 闹羊花

闹羊花毒素 III 对心血管系统具有典型的浓度相关性双向调节作用。在亚毒性剂量(0.1 $\mu\text{g/mL}$)下可增强心肌收缩力,体现出正性肌力的治疗潜能;达到毒性阈值(1 $\mu\text{g/mL}$)时,则抑制心脏兴奋性,诱发心律失常与血压骤降^[56]。这种低浓度促进高浓度抑制的量效关系,其“温”性恰与低浓度下增强心力的兴奋效应相呼应;其“入心经”的归经定位,则精准锚定了从治疗到中毒全过程的作用靶点——心脏。

3.4 斑蝥、红粉

斑蝥、红粉等药材主治攻毒蚀疮、拔毒生肌等,本质上是对局部细胞毒性的利用,通常以外用为主,炮制后亦可入丸散或作药捻,《中国药典》2025年版规定斑蝥用量为0.03~0.06 g。当体表外用时,其强烈的细胞毒性可腐蚀疣痣、祛腐排脓;一旦通过内服或经皮大面积吸收,则同一毒性将攻击肾、肝、神经等正常组织,引发系统性中毒^[14]。斑蝥的“毒-效”边界由给药途径和吸收范围决定。“外用为效、内收为毒”的特征印证了“入肝、肾经”的传统归经判定:本质上这是药性突破局部约束后循经扩散所导致的病理化结果。

3.5 巴豆、巴豆霜

现代研究证实,巴豆所含脂肪油既是致皮肤和肠道强烈炎症的有毒成分,也是其泻下药效的物质

基础。通过制霜控制剂量(0.1~0.3 g)并用于寒积便秘患者时,其刺激性可促使肠道排出积滞,实现治疗性导泻;剂量过大或用于正常个体时,则同一刺激性将腐蚀胃肠黏膜,导致出血性胃肠炎^[57]。巴豆的上述特征表明其毒与效转换本质上由剂量划定边界:治疗剂量温通肠道;超剂量时转为腐蚀黏膜、引发出血性炎症之“毒”。这表明传统药性中的四气与归经,同一药性突破剂量约束后的病理化延伸。

4 减毒存效策略

大毒药材因其独特的药理活性在临床治疗中占有重要地位,然而其潜在的毒性风险始终是制约其安全应用、亟待攻克的关键问题。在此背景下,系统梳理并深入研究其减毒策略,对推动合理、安全用药具有重要意义。目前,针对大毒药材的减毒方法包括炮制、配伍以及制剂等多种技术手段,旨在拓宽治疗窗,为临床安全用药提供支撑。

4.1 炮制

炮制是大毒药材实现“减毒存效”的核心手段,其机制主要基于毒性成分与药效成分在理化性质上的差异,通过规范化处理选择性调控成分组成。现代研究中仅表明闹羊花存在酒蒸及炒制方式^[58];天仙子通过醋制、炒制及酒制^[59];红粉常采用水飞法^[60],但目前相关研究仍较匮乏,其他资料显示炮制减毒的核心机制主要涉及两大途径:结构优化(基于水解、氧化等化学转化的毒性分子结构修饰)与药效成分的定向保留。

4.1.1 结构优化 在炮制过程中,结构优化是通过水解、氧化等化学转化实现毒性成分定向修饰的关键途径。对于川乌、草乌等乌头类药材,采用水火共制或蜜制可使其主要毒性成分双酯型生物碱逐步水解为低毒的单酯型生物碱乃至近无毒的醇胺型衍生物,实现减毒存效。研究表明,常压蒸制能平衡乌头碱保留率与半数致死量(median lethal dose, LD_{50}),同时维持抗炎半数有效量(median effective dose, ED_{50});煮制工艺因与水热接触充分能快速提升反应效率而被视为优选工艺;而蜂蜜的加入不仅促进生物碱水解,其糖类成分还可与之形成难吸收的超分子聚集体,协同增强减毒效果^[61-63]。马钱子及其炮制品经砂烫、膨化红栓菌发酵等炮制方法处理后,其毒性成分士的宁与马钱子碱的醚键发生断裂开环,部分转化为相应的氮氧化物及异构体,在保留或增强镇痛抗炎作用的同时

毒性显著降低^[64]。斑蝥现代炮制多采用净制与米炒法,通过高温处理促使部分斑蝥素升华或分解,降低其在药材中的总含量。然而,米炒法中辅料对炮制效果的影响尚待深入探讨^[65]。

以草乌为例,现代炮制工艺已逐步走向规范。据《中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)》记载,采用诃子汤浸泡法:草乌于诃子汤中,室温浸泡 3~5 d,每日翻动 3~5 次,口尝有轻微麻舌感时取出,低温干燥。《内蒙古蒙成药标准》则收录了甘草汤泡法、烘制法、童尿制、诃子汤泡制以及发酵草乌等多种方法。同时借助 HPLC 及 HPLC-MS 等现代检测手段分析发现,诃子汤炮制后双酯型生物碱的含量变化明显小于其他炮制方法,说明该方法在控制毒性成分方面具有一定优势。但目前关于蒙药草乌的炮制减毒机制、工艺标准化以及工业化生产应用,仍是有待解决的研究课题^[66]。

4.1.2 药效成分保留 净制作为巴豆毒性控制的首要环节,通过物理分离实现毒性控制与剂量精准化。采用 3 级分离体系:去除含巴豆毒素的种皮、含巴豆苷的心芽、保留含脂肪油的种仁,从而在降低致泻、致吐毒性的同时提高脂肪油得率,为巴豆霜的制备建立质量控制基础^[23]。

4.2 配伍

中药配伍基于“七情和合”中的“相杀、相畏”理论。“相畏”指一种药物的毒性或不良反应可被另一种药物所抑制;“相杀”则指一种药物能消除另一种药物的毒性或不良反应。两者实为同一药性相互作用的不同表述,其核心在于通过药物间的制约关系实现减毒,从而扩大治疗窗、增强用药安全。现代研究对天仙子、斑蝥及闹羊花配伍机制探讨尚不充分,但对其他大毒药材的研究表明,其配伍减毒机制主要包括化学结构转化、代谢调节、物理化学作用及多靶点调节等途径。

4.2.1 化学结构转化 化学结构转化是实现减毒存效的重要配伍机制。制草乌与诃子的配伍使用比例通常在 1:0.3~1:2,但目前缺乏该配伍的最优配比阈值或量效关系曲线。研究采用先以诃子炮制草乌再共同入药的双重处理方式,其中诃子的鞣质成分可与乌头碱结合形成鞣酸乌头碱盐沉淀,减少毒性成分吸收,同时还能调节机体对双酯型生物碱的代谢耐受能力,减轻其对心脏、神经等靶器官的损伤,从而实现双重减毒调控^[66]。蜂蜜在炮制与配伍中常用于缓和药性、降低毒性,与乌头属药材配

伍则通过选择性作用于毒性成分,其中糖类、有机酸等活性物质可与双酯型乌头碱特异性结合,经由氢键作用与酶促反应促进其降解,而对具药效活性的单酯型生物碱影响较小,达到精准减毒的目的^[67]。此外,川乌与地榆配伍虽研究尚不充分,仅考察 1:2 单一比例,缺乏完整的“比例-效应”量化模型与最优配伍阈值,但根据地榆富含鞣质的特点,推测其可能通过结合反应减少乌头类生物碱的溶出与吸收,且水煎液中鞣质的高溶出率可能更有利于减毒作用的发挥^[68]。

4.2.2 代谢调节 细胞色素 P450 酶系(cytochrome P450, CYP450)如 CYP1A2、CYP2C11 是人体代谢药物和外来毒素的关键酶系统,中药的部分配伍应用通过影响 CYP450 酶的活性等来达到减毒的效果。甘草、诃子、白芍与乌头属配伍是中医治疗的传统药对。甘草与制草乌合用可显著减轻制草乌诱导的肝损伤与心脏毒性:制草乌可抑制肝脏及心肌 CYP 酶系的表达,阻碍乌头碱类成分的代谢转化;甘草与诃子能逆转此抑制效应,上调代谢酶表达,促进毒性成分的排泄与转化,减少体内蓄积。以 CYP2J3 为例,配伍组较单用组 mRNA 和蛋白表达提升约 1.8 倍和 2.17 倍,呈现协同上调作用;效应层面,甘草能拮抗制草乌所致肝毒性(肝酶指标显著下降),并使升高约 48%的肌酸激酶(creatine kinase, CK)及 13%的 LDH 回落至近正常范围,证实了配伍对心脏损伤的拮抗效果^[69-70]。白芍与乌头配伍则具有双重作用:能促使双酯型生物碱转化为低毒的单酯型生物碱;能逆转抑制效应,上调代谢酶表达,促进毒性成分的转化与排泄,减少体内蓄积。川乌与白芍(1:2)配伍后,急性毒性 LD₅₀从单用的 163.76 g/kg 升至 250.38 g/kg,体现出明确的减毒作用;转运体调控层面,白芍能使大鼠海马区 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达显著回升,促进毒性成分外排;效应层面,白芍对川乌所致急性毒性具有明确拮抗,其中 1:2 比例减毒效果最佳;同时该配伍在抗炎药效上优于单味药,呈现协同增效作用^[71]。此外,白术与马钱子配伍后,其关键成分白术内酯 II(atractylenolide II)可下调 TRADD、氨基末端激酶(jun kinase, JNK)及 Caspase-8 等凋亡相关蛋白的表达,增强肾细胞的自我修复与抵抗能力;调节乳酸、谷氨酸、琥珀酸等内源性代谢物恢复至正常范围,实现对肾细胞毒性的保护效应^[72]。李瑶等^[73]通过设定固定大枣剂量(9.75

g/kg)、改变巴豆霜剂量的实验模式,证明大枣能通过上调血清免疫因子 IL-2、IL-6 及胃肠激素胃泌素、生长抑素,并对抗巴豆霜引起的快速利尿效应而减轻毒性。

4.2.3 物理化学作用 在中药配伍中,不同药材组合通过特定机制实现减毒目的。分子之间的络合作用是马钱子配伍减毒原理的重要因素之一,当延胡索与马钱子配伍时其延胡索中的生物碱成分可与马钱子的毒性生物碱形成溶解度较低的分子络合物,减少其在胃肠道的溶出与吸收^[74];甘草与马钱子配伍属“相杀”范畴,合煎后土的宁与甘草酸含量显著降低,并在汤液中形成难溶性沉积共聚体,使毒性成分由溶液相转入沉积相态,呈现缓释特征,这种沉积与缓释机制可延缓吸收、降低血药峰浓度,从而实现减毒^[75-76]。目前研究虽明确了沉积相态与缓释特征,但尚缺乏不同配比下毒性成分转移率、沉积结合常数及沉积占比与减毒幅度之间的系统量化数据。药动学揭示芍药的减毒机制在于吸收环节的阻断,白芍与马钱子配伍是利用其活性成分芍药苷和芍药内酯苷竞争性抑制土的宁与肠道 P-gp 的结合,降低其生物利用度,从吸收环节阻断毒性^[77]。王淑静等^[78]研究表明根据制马钱子配伍赤芍桂枝汤后 LD₅₀ 显著提升(高剂量组达 9 335.06 mg/kg),该复方通过多种药物协同配伍可大幅降低马钱子的急性毒性反应;同时在药效方面,仅 13.41%马钱子组能明显增强抗炎作用。

4.2.4 多靶点调节 在多靶点调节的配伍应用中,甘草与巴豆的协同作用表现为巴豆苷与异甘草素可共同调控 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 信号通路,在提升抗肿瘤与抗炎活性的同时降低毒性,实现“减毒增效”的统一目标^[79]。李瑶等^[73]研究证明大枣可显著降低巴豆霜引起的致病菌属、改善肠道菌群结构失调,并减轻小肠组织病理损伤。同时炉甘石与红粉配伍时,炉甘石中的碳酸锌能够与红粉溶出的汞离子发生螯合,生成稳定的汞-锌复合物,从而减少汞离子进入血液循环的量,降低其全身毒性;同时激活机体的抗氧化系统,促进 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶的活性,增强机体清除自由基的能力,减轻汞离子引发的氧化应激损伤,降低红粉对肾脏的蓄积性损伤^[80]。

4.3 小结

综上所述,针对大毒药材的配伍减毒研究,在七情和合方面,不同药对体现出相畏、相杀、相使

等多种关系,如诃子、蜂蜜、地榆等直接制约乌头或红粉的毒性,甘草、大枣、白芍等则通过上调代谢酶等多环节降低巴豆、马钱子的毒性负荷。在炮制方面,“先炮制后共入药”“甘草合煎致沉”“枣制巴豆”等传统经验正逐步获得现代数据的支撑,相关研究已尝试用化学结合常数、沉积相态参数及酶活性变化等指标,使“以药制药”的传统经验获得科学化表达。在减毒方面,其最终目的始终是兼顾疗效与安全,上述配伍只有在“寒湿痹阻”等特定证候下才能真正实现减毒存效。需要指出的是,目前多数研究仍停留在机制验证层面,缺少基于证候-比例的量效关系曲线与最优阈值模型,未来需结合临床真实证候开展量化配伍研究,为大毒药材的精准用药提供更可靠的支撑。

5 减毒机制与新工艺现代研究

5.1 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)

乌头碱所引发的神经毒性作用与细胞内 α -syn 表达水平的上升以及 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路被激活密切相关。Liu 等^[81]报道通过免疫沉淀与质谱分析(immunoprecipitation coupled with mass spectrometry, IP/MS)技术,发现核仁素可能通过 2 种途径发挥神经保护作用:一方面,核仁素能够增强自噬-溶酶体通路的功能,从而加速清除体内已堆积或异常聚集的 α -syn;另一方面,可能通过激活 SOD 和 GSH-Px 等关键抗氧化酶,协助细胞清除过多的活性氧与氮,维持细胞氧化还原状态的稳定,进而减轻由 α -syn 异常聚集所引起的神经损伤。该研究为乌头碱的蓄积中毒的临床干预提供了新的视角和途径。

5.2 人参皂苷 Rb₁、Rg₁

钙过载、细胞萎缩和细胞焦亡是治疗乌头碱心脏毒性的主要靶点。Wang 等^[82]通过体外和体内实验表明,人参皂苷 Rb₁ 能抑制钙过载和减少细胞萎缩和细胞焦亡显著降低乌头碱诱导的心脏毒性,因此人参皂苷 Rb₁ 可能是一种潜在的乌头碱解毒方法,以确保乌头碱在临床应用中的安全性。Xu 等^[83]等通过探究人参皂苷 Rg₁ 和乌头碱共同作用于正常新生大鼠心肌细胞(neonatal rat cardiomyocytes, NRCMs)和戊巴比妥钠(pentobarbital sodium, PS)诱导的受损心肌细胞的作用机制,结果显示人参皂苷 Rg₁ 通过调节钠、钾及钙离子通道通路,抑制乌头碱的心脏毒性并增强其强心作用。

5.3 剂型

随着现代药物制剂技术的发展, 出现很多新型中药制剂。李艳等^[84]报道利用壳聚糖、凝胶、脂质体等载体将马钱子制备成涂膜剂、喷雾剂、纳米粒、凝胶剂、微囊、贴膏剂等新剂型, 能增加对马钱子碱的吸收率及相对生物利用率, 减缓药物的释放和代谢速度, 从而延长药物作用时间, 起到缓释长效的作用; 同时增强药物的靶向性及安全性, 提高靶向部位的药物浓度, 从而减少给药量, 降低马钱子对机体的毒性, 达到减毒增效的目的。

5.4 发酵

生物解毒机制主要涉及一种关键的加工技术, 称为生物发酵和微生物降解。在现代中药实践中, 发酵解毒通常采用固态或液体发酵方法。马钱子毒性可以通过与各种真菌的固体发酵即在低水分条件下发酵固体底物, 从而显著降低马钱子碱水平。同时液体发酵中川乌、草乌中的有毒生物碱通过失去一分子乙酸转化为毒性较小的化合物产生微生物驱动的解毒作用^[85]。

6 质量控制与风险防控

6.1 提高毒性成分控制标准

《中国药典》2025 年版对多数大毒药材设有明确的毒性成分限量及检测方法, 如采用 HPLC 测定川乌、草乌中的双酯型生物碱, 马钱子中的土的宁, 天仙子中的莨菪碱及东莨菪碱以及斑蝥中的斑蝥素; 采用索氏提取法测定巴豆中的巴豆油^[23]。针对红粉和闹羊花 2 种特殊药材, 药典未明确规定其毒性成分限量标准, 但已有研究采用特定方法进行检测红粉中的汞盐^[86]以及闹羊花中的闹羊花素 III^[87]。

当前大毒药材的质量控制仍存在标准不均衡的问题。为此, 本文建议在《中国药典》2025 年版标准基础上, 进一步强化对红粉、闹羊花等尚未设定限量标准的药材的毒性成分研究, 推动其检测方法纳入药典规范, 以完善质量控制体系; 此外, 对于已设定限量标准的药材, 可结合现代毒理学研究数据, 持续优化其含量限度范围, 使质量控制更具科学性与临床适应性。

值得注意的是, 上述以毒性成分作为核心控制指标的策略, 与中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的理论框架高度一致。该理论强调将毒性明确、结构清晰且可定量检测的化学成分作为质量控制的关键指标, 这正是《中国药典》2025 年版针对川乌、马钱子、斑蝥等药材所采用的逻辑 (如

斑蝥素限量 0.35%~0.65%)^[25], 也是红粉与闹羊花等研究探索的技术方向。因此, 将上述毒性成分确立为 Q-Marker, 不仅使“以毒控毒”理念获得具体的质量控制抓手, 也为构建更具科学依据与临床安全边界的药典标准提供了直接可行的技术路径。

6.2 控制中药中有毒物质的潜在风险

除了大毒药材中存在的乌头类生物碱、马钱子碱等内源性毒性成分外, 随着现代分析技术和毒理学研究的深入, 一些以往未被充分认知的有毒成分以及外源性有害物质对药材安全性的影响日益凸显, 使得中药的风险控制面临更为复杂的挑战。

6.2.1 新型毒性成分及其预警标志物 除了传统认知的毒性成分外, 现代研究还揭示了一些具有显著毒理活性的内源性物质, 如马兜铃酸类、吡咯里西啶类生物碱及雷公藤内酯类成分, 尽管这三类物质在来源与结构上各异, 但其毒性特征均呈现出原型、代谢或激活、效应的共性规律, 为探索毒性预警标志物提供了重要切入点。马兜铃酸及其衍生物是典型的肾毒性及致癌物质, 其肾损伤机制主要涉及细胞死亡、氧化应激与炎症反应, 而酶促生物激活是其致癌作用的必要前提^[88]。吡咯里西啶类生物碱本身毒性较低, 但在肝脏中代谢后可转化为高毒性吡咯衍生物, 导致肝窦阻塞综合征 (hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS) 甚至肝衰竭; 其致病过程可能与肌成纤维细胞激活、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) / Smad3 (small mothers against decapentaplegic)、Akt 信号通路的调控, 以及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP-9) 与组织抑制剂金属蛋白酶-1 (tissue inhibitor metalloproteinase-1, TIMP-1) 比例失衡等间接机制相关^[89]。雷公藤内酯类成分 (如雷公藤甲素) 虽兼具强效免疫抑制与抗炎活性, 但可引发生殖、肝脏和肾脏等多系统毒性。Han 等^[90]通过整合网络药理学、分子对接与动力学模拟等方法, 发现 Caspase-3 是雷公藤甲素诱导肝损伤的关键靶点, 其通过介导细胞焦亡及相关炎症反应, 进而导致急性肝损伤。

尽管 3 类物质的毒性靶器官与分子机制各不相同, 但均涌现出可供早期识别的效应分子——马兜铃酸的活性代谢产物^[88]、吡咯里西啶类生物碱的吡咯衍生物^[89], 以及雷公藤甲素作用通路中的 Caspase-3^[90], 这些分子均出现于毒性发生的早期阶段, 具备作为预警标志物的理论潜力。将上述效应

分子纳入中药临床前安全性评价体系,有望实现不同毒性通路的早期识别与风险分层,为中药安全性控制提供更具前瞻性的技术路径与科学依据。

6.2.2 外源性有害物质 在中药材的种植、加工、储存及流通环节中,可能引入多种外源性有害物质,它们不仅可能成为独立的毒性来源,还可与药材固有成分产生协同作用,进一步增加用药风险。具体而言,铅、镉等重金属在体内蓄积后可对神经、造血及肾脏等系统造成慢性损害,若药材本身已具肝肾毒性,其污染将显著加剧器官损伤风险,且药材中重金属含量与种植土壤中的重金属质量分数呈正相关^[91]。在种植过程中为防治病虫害所使用的有机磷等农药与药材中某些化学成分(如特定重金属)存在显著正相关,这种共存方式可能导致毒性效应的叠加或协同增强^[92]。此外,若在生产与储运过程中管理不当,易导致药材霉变并受曲霉属、青霉属等产毒真菌及其毒素污染,进而引发肾、肝、皮肤和神经系统等多种疾病,尤其对易霉变的根茎类和种子类药材而言,真菌毒素污染已成为一类隐蔽而高风险的安全性问题^[93]。

因此,当前中药安全性控制已不能仅局限于传统认知的内源性毒性成分,而应系统整合现代毒理学发现的外源性污染物及新确认的有毒天然产物,建立覆盖药材全链条的多维质量评价体系。建议在《中国药典》2025 年版等标准中逐步引入马兜铃酸、吡咯里西啶类生物碱等新型毒性指标,并结合重金属、农药残留及真菌毒素的协同风险,完善以风险为导向的质量控制策略,从而提升中药安全性管控的科学性与完整性。

7 结语与展望

从本草典籍溯源到现代围绕乌头、马钱子等代表性大毒药材,已积累大量成分分离、毒理机制及炮制工艺等层面的数据基础。然而,现有质量控制与安全性评价体系在临床转化中仍面临 4 个核心问题:(1)动物模型与人体差异显著,啮齿类模型(大鼠等)在代谢酶谱及靶器官敏感性等方面与人体存在系统性差异,导致依赖 CYP450 代谢活化或解毒的乌头碱、马钱子碱等成分的安全阈值外推到临床的参考价值有限;(2)构效关系模糊,如乌头在结构修饰、增效减毒及药效临床验证等方面仍需进一步深入,以提高其安全性和有效性^[94];(3)多成分协同毒性不明,大毒药材是复杂的化学成分体系,单一成分的安全阈值不能等效于全药材的毒性风

险,但现有毒理评价仍以单成分或简化混合物为研究对象,对多成分协同增毒、相加效应或条件依赖性转化缺乏有效解析方法;(4)临床证据薄弱,临床中毒病例以个案或小样本回顾性分析为主,缺乏系统收集、标准化评价及与实验室研究的验证,导致基础研究发现的毒性生物标志物难以在临床样本中得到确认。

基于以上核心问题,针对模型差异可引入人源化 CYP450 转基因小鼠并结合临床中毒数据对模型进行校正;针对构效关系不清,可建立结构-毒性预测模型,动态追踪炮制转化过程,筛选低毒高活性衍生物;针对协同毒性不明,可构建全成分-毒性关联网络并设计靶向减毒策略;针对临床证据不足,可建设多中心不良反应登记与生物样本库,开展生物标志物的临床队列验证,并结合临床样本进行机制反向验证。上述举措共同指向大毒药材从实验室到临床的安全转化目标,为精准质量控制标准与临床用药指南的制定提供科学支撑。

此外,个体遗传多态性、肠道菌群差异、基础疾病状态等因素显著影响中药毒性表现,表观遗传调控及器官代偿能力的个体差异也进一步加剧了毒性评估的复杂性。这些因素相互交织,使得传统的单一维度评价体系难以真实反映临床实际风险。因此,亟需构建涵盖“宿主因素-药物暴露-毒性响应”3 重维度的中药毒性风险综合评价模型^[95]。同时现代研究需通过系统毒理学、人工智能技术与中医药理论的深度交叉融合,结合传统用药经验,为中药安全性的精准评价奠定方法论基础。

本文基于《中国药典》2025 年版收载的川乌、草乌、马钱子及马钱子粉、天仙子、巴豆及巴豆霜、红粉、闹羊花、斑蝥共 10 种大毒药材,系统总结其毒性成分、致毒机制与减毒工艺。同时,由于大毒药材治疗窗狭窄、安全风险突出的特性,亟需系统开展研究深入揭示其毒性机制与四气、五味、归经等药性理论的相关性,明确毒效物质基础,从多维度解析药物、机体、生物效应的相互作用规律,建立差异化的毒效评价体系与成分限量标准,最终构建完善的质量标准。

综上,为实现中药的安全有效应用,有必要构建从源头到临床的全链条风险控制体系,加强基础研究以明确毒理机制与安全阈值;推行中药材标准化种植与加工,控制源头污染;临床严格遵循“辨证论治”原则,规范剂量与疗程。通过构建科学、

严谨、透明的质控与监管体系，为中药的合理应用提供坚实保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏湘萍, 白莉, 苗明三. 毒性中药分级变化的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2158-2161.
- [2] 邓德红, 胡菊. 狼毒药材 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 447-448.
- [3] 刘天宇, 宋歌, 杨瑞琴, 等. 乌头属植物中生物碱毒素检验方法及溯源研究进展 [J]. 药学学报, 2024, 59(4): 899-907.
- [4] 韩莹, 董辉, 孙晖, 等. 基于方证代谢组学的云南白药配伍环境中草乌活血化瘀作用的药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2678-2686.
- [5] 宋玲玲, 张天柱, 纪丽婕, 等. 熟地黄汁制法炮制降低雷公藤生殖毒的减毒作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(20): 5762-5770.
- [6] 邹利, 郑茜, 钟辉云, 等. 何首乌炮制减毒机制研究进展 [J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(12): 147-152.
- [7] 隋怡, 冯果, 刘刚, 等. 远志配伍对砂烫马钱子的减毒增效作用研究 [J]. 中国药房, 2025, 36(10): 1197-1201.
- [8] 李林, 李晗, 陈腾飞, 等. 诃子、甘草与制草乌配伍对小鼠急性毒性的影响 [J]. 世界中医药, 2024, 19(24): 3754-3760.
- [9] 徐麟, 颜冬梅, 聂鹤云, 等. 基于2020年版中国药典毒性药材标准现状对中药毒性分级标准的思考与探讨 [J]. 中药材, 2021, 44(5): 1041-1045.
- [10] 周跃华, 徐增莱, 路金才. 我国大毒药材质量标准的质控现状及相关问题探讨 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(21): 2425-2433.
- [11] 范建华. 《中国药典》2010 年版毒性药材对特殊人群使用说明书的归类分析 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(24): 708.
- [12] 李春巧. 植物生川乌的药用价值探究 [J]. 核农学报, 2020, 34(9): I0009.
- [13] 陈良妮, 程雪梅, 陈勇, 等. 川乌药理作用、毒性、质量控制方法研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 722-729.
- [14] 李宁, 苗明三, 白莉. 大毒中药临床毒性机制与解救措施 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 659-664.
- [15] 秦贝贝, 贾泽菲, 王佳莉, 等. 马钱子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5920-5933.
- [16] 田家璇, 谢义松, 李金颖, 等. 马钱子本草再考证及其功效和临床应用进展 [J]. 中药材, 2024, 47(6): 1566-1573.
- [17] 李艳, 高粉粉, 谈利红, 等. 马钱子减毒增效途径及机制研究进展 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(6): 39-42.
- [18] 戴晓雁, 柴艳冬, 许颖, 等. 《中国药典》2020 版收载含马钱子中成药质量标准分析 [J]. 甘肃医药, 2024, 43(2): 157-159.
- [19] 何石燕, 王孝勋. 马钱子研究进展 [J]. 壮瑶药研究, 2023(2): 325-328.
- [20] 李时珍. 本草纲目 (下) [M]. 北京: 中国文史出版社, 2003: 338.
- [21] 马钱子粉 [J]. 光明中医, 2016, 31(3): 432.
- [22] 张梦田, 王俊香, 梁晓东, 等. 天仙子化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(7): 2321-2326.
- [23] 商国懋, 卢文可. 剧毒良药: 巴豆 [J]. 首都食品与医药, 2017, 24(3): 54.
- [24] 单雪莲. 不同炮制方法制备巴豆霜对巴豆蛋白毒性的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [25] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 56.
- [26] 何佳, 金艳, 赵玉洋, 等. 有毒中草药炮制减毒方法研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(9): 1064-1070.
- [27] Chung J Y, Lee S J, Lee H J, et al. Aconitine neurotoxicity according to administration methods [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2149.
- [28] Zhang Y R, Chen S Y, Fan F F, et al. Neurotoxicity mechanism of aconitine in HT22 cells studied by microfluidic chip-mass spectrometry [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(1): 88-98.
- [29] Yoda S, Onimaru H, Izumizaki M. Effects of aconitine on the respiratory activity of brainstem-spinal cord preparations isolated from newborn rats [J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2023, 475(11): 1301-1314.
- [30] 孙凤姣, 张译丹, 吴锦, 等. 生川乌醇提物致心、脑毒性的表现及其对血管内皮的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1178-1182.
- [31] 张韶华, 牛家宽, 宋梦依, 等. 乌头碱诱发心律失常的新机制 [J]. 临床心血管病杂志, 2026, 42(3): 183-190.
- [32] 李志勇. 附子成分次乌头碱心脏毒性及中毒机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [33] 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.
- [34] Yin Y H, Qi Y P, Zhang K, et al. Integrating metabolomics and network toxicology to reveal the mechanism of hypoaconitine-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2024, 202: 105950.
- [35] Zhao C J, Li E W, Wang Z Y, et al. *Nux Vomica* exposure triggered liver injury and metabolic disturbance in zebrafish larvae [J]. *Zebrafish*, 2018, 15(6): 610-628.
- [36] 王晓烨, 林瑞超, 董世芬, 等. 含汞矿物药的毒性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1258-1264.
- [37] 张文平, 朱培芳, 马雅鸽, 等. 马钱子的毒理学及安全性研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(8): 53-

- 54.
- [38] Xu T, Wu Z N, Yao H R, *et al.* Evaluation of aconitine cardiotoxicity with a heart-on-a-particle prepared by a microfluidic device [J]. *Chem Commun*, 2024, 60(37): 4898-4901.
- [39] 段肖彤, 李晓飞, 张建永. 基于 PP2A 亚型探索斑蝥素致肝细胞毒性的作用机制研究 [A] // 中国毒理学会第十一次全国毒理学大会论文集 [C]. 苏州: 中国毒理学会, 2024: 61-62.
- [40] Ruyani A, Sinta B D, Emilia, *et al.* Preliminary studies on therapeutic effect of ethanolic extract of *Tylophora villosa* leaves against paracetamol-induced hepatotoxicity in mice [J]. *J Tradit Complement Med*, 2019, 9(4): 285-296.
- [41] Guan H F, Xu Y, Ma C, *et al.* Pharmacology, toxicology, and rational application of cinnabar, realgar, and their formulations [J]. *Evid Based Complement Altern Med ECAM*, 2022, 2022: 6369150.
- [42] 方莲花, 杜冠华. 中药斑蝥毒的历史认识与评价 [J]. *中药药理与临床*, 2018(5): 150-152.
- [43] 刘璟贤. 基于功能代谢组学的斑蝥素致肾毒性研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [44] Tian W Y, Li Y L, Liu F Z, *et al.* *Strychni Semen* and two alkaloidal components cause apoptosis in HK-2 cells through TRADD-MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Toxicon*, 2025, 256: 108224.
- [45] Lei Y Y, Hou F Q, Wu X Y, *et al.* Brucine-induced neurotoxicity by targeting Caspase 3: Involvement of PPAR γ /NF- κ B/apoptosis signaling pathway [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(6): 2117-2131.
- [46] 翟兴英, 杨文博, 李洋, 等. 乌头碱、新乌头碱和次乌头碱代谢产物研究进展 [J]. *江西中医药*, 2024, 55(6): 71-75.
- [47] 郭姿璇, 吕德彪, 万昌丽, 等. 巴豆药理和毒性研究进展 [J/OL]. *中华中医药学刊*, (2025-11-12) [2026-05-14]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20251112.1131.036>.
- [48] 叶日贵, 包勒朝鲁, 红梅, 等. 药用植物北乌头研究进展 [J]. *中国民族医药杂志*, 2026, 32(1): 112-116.
- [49] Clarkson T W, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2006, 36(8): 609-662.
- [50] 萨日娜, 美丽, 陈格歌, 等. 基于网络毒理学探讨草乌致心脏毒性的作用机制 [J]. *中国民族医药杂志*, 2026, 32(3): 105-109.
- [51] 古剑辉, 曾浩, 廖凌晨, 等. 基于网络毒理学与分子对接探析马钱子碱诱导神经毒性的作用机制 [J]. *亚太传统医药*, 2026, 22(8): 175-181.
- [52] 郭小红, 黄孟军, 王立娟, 等. 基于血清代谢组学和网络毒理学研究闹羊花毒性作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(7): 1932-1941.
- [53] 林芳花, 罗平静, 梁梦丹, 等. 有毒中草药的药性分析 [J]. *惠州学院学报*, 2017, 37(3): 56-60.
- [54] 陈双燕, 段恬筱, 翁健. 一起误饮川乌药酒致乌头碱中毒事件调查 [J]. *预防医学*, 2021, 33(11): 1170-1171.
- [55] 滑成龙, 陈颖, 米文静, 等. 重构本草: 马钱子 [J]. *长春中医药大学学报*, 2025, 41(7): 728-731.
- [56] 刘艾林, 张莉, 杜冠华. 闹羊花毒之历史认识与评价 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 161-163.
- [57] 孙立艳, 刘鹏辉, 窦国义, 等. 巴豆炮制历史沿革考证 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(32): 160-163.
- [58] 郭小红, 冯靖雯, 王耀登, 等. 闹羊花的本草考证及炮制历史沿革分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 172-180.
- [59] 蒋一帆, 高建超, 田春华, 等. 毒性药材天仙子的文献研究及风险探讨 [J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(3): 165-168.
- [60] 陈珺怡, 江科, 董梦婷, 等. 红升丹的医史文献研究与安全性思考 [J]. *中国民间疗法*, 2026, 34(6): 8-13.
- [61] 王芳静, 金传山, 张伟, 等. 产业化生产中川乌不同炮制品的“减毒-存效”研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(7): 1643-1646.
- [62] 黄琦, 韩秉辰, 陈丹丹, 等. 不同炮制方法对川乌毒性成分的影响及其质量评价 [J]. *中国民族民间医药*, 2023, 32(16): 25-32.
- [63] Zheng Y, Wei N N, Lu C, *et al.* Mechanistic insights into honey-boiled detoxification of Chuanwu: A study on alkaloid transformation and supramolecular aggregation [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(9): 101205.
- [64] 李艳, 高粉粉, 谈利红, 等. 马钱子减毒增效途径及机制研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2024, 14(6): 39-42.
- [65] 李永康, 陈智. 斑蝥的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(5): 202-209.
- [66] 张贵鑫, 宋凤瑞, 朱禹奇, 等. 蒙药草乌炮制减毒及质量标准的研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(6): 2418-2425.
- [67] Wu J F, Duan R, Deng H R, *et al.* The effect of compatibility of *Aconiti Radix* and honey on the pharmacokinetics of five *Aconitum* alkaloids in rat plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2022, 36(11): e5453.
- [68] 邵通芝, 陈桃香, 何席呈, 等. 川乌与地榆配伍减毒的长期毒性研究 [J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(3): 448-452.
- [69] 霍旺, 李晗, 李林, 等. 诃子、甘草与制草乌配伍调控 CYP450 系统减轻肝毒性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(6): 1618-1624.

- [70] 李晗, 宋玲, 高云航, 等. 诃子、甘草与制草乌合用调控心脏代谢酶 CYP2J3 减毒机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 88-95.
- [71] 董辉, 李太平, 孙晖. 川乌配伍白芍减毒增效作用研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(4): 32-35.
- [72] 刘蔚然. 白术内酯 II 缓解马钱子碱对 HK-2 细胞毒性的代谢组学及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [73] 李瑶, 郭盛, 陶伟伟, 等. 基于小鼠胃肠道系统毒性及利尿效应的大枣与巴豆霜配伍减毒机制研究 [J]. 药理学学报, 2019, 54(1): 95-103.
- [74] 闫静, 甄晓宇, 刘志强, 等. 配伍延胡索对马钱子毒性影响的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3690-3694.
- [75] 郭玉岩, 高滔, 李春城, 等. 酸碱药对甘草-马钱子配伍汤液沉积相态释放特性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3000-3005.
- [76] 郭玉岩, 李春成, 孙爽, 等. “甘草-马钱子”配伍前后及其拆分相态指纹图谱对比研究 [J]. 中医药学报, 2020, 48(10): 1-6.
- [77] 胡亚. 基于 MDCK-MDR1 细胞模型的马钱子活性成分配伍白芍活性成分的转运机制研究及对 P-糖蛋白表达的影响 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [78] 王淑静, 姜玉钤. 制马钱子配伍赤芍桂枝汤的抗炎镇痛实验研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(5): 6-9.
- [79] 郭传杰. 巴豆配伍甘草治疗急性髓系白血病的增效减毒作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [80] 徐启华, 彭博, 贺蓉, 等. 炉甘石对生肌散中红粉所致肾损伤的保护作用 [A] // 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第一次 (2016 年) 学术交流大会论文集 [C]. 北京: 中国中医科学院中药研究所, 2016: 71.
- [81] Liu G X, Zuo W Q, Zhang Z, *et al.* Nucleolin inhibits α -synuclein to attenuate aconitine's neurotoxicity [J]. *Phytomedicine*, 2025, 144: 156932.
- [82] Wang M, Wang R Y, Sun H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ ameliorates cardiotoxicity triggered by aconitine via inhibiting calcium overload and pyroptosis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153468.
- [83] Xu X, Xie X F, Dong Y H, *et al.* Ginsenoside Rg₁ reduces cardiotoxicity while increases cardiotonic effect of aconitine *in vitro* [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(8): 693-701.
- [84] 李艳, 高粉粉, 谈利红, 等. 马钱子减毒增效途径及机制研究进展 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(6): 39-42.
- [85] Shan Q Y, Yu W, Xu Q F, *et al.* Detoxification and underlying mechanisms towards toxic alkaloids by traditional Chinese medicine processing: A comprehensive review [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155623.
- [86] 戴冠苹, 符锋, 张梓豪, 等. 直接进样测汞法检测粮食中汞含量 [J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(3): 203-207.
- [87] 冯靖雯, 郭小红, 李丹, 等. HPLC-CAD 法测定不同产地和花期闹羊花中闹羊花毒素 II、III、V [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7624-7629.
- [88] Anger E E, Yu F, Li J. Aristolochic acid-induced nephrotoxicity: Molecular mechanisms and potential protective approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1157.
- [89] Chen X M, Ma J, He Y S, *et al.* Characterization of liver injury induced by a pyrrolizidine alkaloid in rats [J]. *Phytomedicine*, 2021, 89: 153595.
- [90] Han C Y, Pei H Y, Sheng Y J, *et al.* Toxicological mechanism of triptolide-induced liver injury: Caspase3-GSDME-mediated pyroptosis of Kupffer cell [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 258: 114963.
- [91] 杜选香, 王自梁, 杨碧娟, 等. 中药材重金属超标概况 [J]. 云南民族大学学报: 自然科学版, 2025, 34(3): 303-312.
- [92] Bratu M M, Birghila S, Birghila C, *et al.* Correlation between toxic elements and pesticide residues in medicinal herbs available in pharmaceutical market [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(12): 5848-5860.
- [93] Wei G F, Guo X T, Liang Y C, *et al.* Occurrence of fungi and mycotoxins in herbal medicines and rapid detection of toxin-producing fungi [J]. *Environ Pollut*, 2023, 333: 122082.
- [94] 叶日贵, 包勒朝鲁, 红梅, 等. 药用植物北乌头研究进展 [J]. 中国民族医药杂志, 2026, 32(1): 112-116.
- [95] 党文浩, 肖云峰, 吕玮等. 中药毒性风险的“三要素”框架: 化学成分异质性、机体特异性与用药可控性 [A] // 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第五次 (2025 年) 学术交流大会暨 2025 年 (第一届) 大湾区中药与天然药物产业创新发展论坛 [C]. 广州: 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会, 2025: 223-224.

[责任编辑 潘明佳]