·综述·

15 味有毒中药的心血管毒性作用研究进展

陈昭颖,张　勇

(黑龙江省生物医药重点实验室,省部共建国家重点实验室培育基地,哈尔滨医科大学药学院药理教研室,哈尔滨医科大学中俄医学研究中心代谢疾病研究所,哈尔滨 150081)

[摘要] 随着中药应用的不断增加,其所具备的对因治疗、满足个体化用药需求的特点得以体现,在现代药理学对中药有效成分和药理活性的研究推动下,中药的国际地位不断提升。然而,随着中医药的发展和临床应用的普及,其毒性与临床不良反应逐渐引起人们重视。大多数中药材均具有心血管系统毒性,且临床预后较差,这也是多种中药过量使用导致中毒死亡的主要因素。因此,深入研究中药材的心血管毒性,寻求有效防治手段,对于中医药现代化应用具有重要意义。在《医疗用毒性药品管理办法》中,将洋金花、生附子、砒霜、生天仙子、红粉、生草乌、生马钱子、蟾酥、生千金子、雪上一枝蒿、生川乌、雄黄、轻粉、水银、斑蝥定义为毒性中药。本文就这 15 味中药的心血管系统毒性以及解毒方法的研究现状进行综述,为后期该毒性中药的安全应用和临床有效治疗提供参考。

[关键词] 中药;心血管毒性;毒理机制;中毒解救

[中图分类号] R994.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)14-1282-07

Research progress in the cardiovascular toxicity of 15 toxic Chinese materia medica

CHEN Zhao-ying, ZHANG Yong

(*Bio-pharmaceutical Key Laboratory of Heilongjiang Province-Incubator of State Key Laboratory, Department of Pharmacology of College of Pharmacy, Institute of Metabolic Diseases of Medical Research Center Between China and Russia, Harbin Medical University, Harbin* 150081, *China*)

[**Abstract**] The international status of traditional Chinese medicines is constantly improving, and the research of modern pharmacology on their active ingredients and pharmacological activities promotes the development and clinical application. However, with the increasing application of traditional Chinese medicines, more attention should be paid to their toxicity and clinical side effects. Most Chinese medicinal materials have cardiovascular toxicity and poor clinical prognosis, which is also the main factor of death caused by excessive use. Therefore, it is vital to explore the cardiotoxicity of traditional Chinese medicines applied in clinic, seek efficient preventive measures and look for treatment methods. In "the measures for the management of toxicity for medical use", *Datura metel* L, *Aconitum carmichaeli* Debx, *Realgar*, *Hyoscyamus niger* L, *Hydrargyri oxydum* Rubrum, *Aconitum vilmorinianum* Kom, *Strychnos nux-vomica* L, *Toad venom*, *Euphorbia Lathyris* L, *Aconitum brachypodun* Diels, *Radix Aconiti*, *Realgar*, *Calomelas*, *Hydrargyrum and Mylabris phalerata* Pallas are defined as toxic herbs. In this paper, the existing literature is reviewed to summarize the toxic and side effects of toxic traditional Chinese medicines on cardiovascular system, as well as the detoxification methods, so as to provide references for the clinically effective treatment of toxic traditional Chinese medicines.

[**Key words**] traditional Chinese medicine;cardiovascular system toxicity;toxic mechanism;poisoning rescue

[基金项目] 国家重点研发计划中医药现代化研究项目(2017YFC1702003);国家自然科学基金面上项目(81773735)

[作者简介] 陈昭颖,女,本科在读生,研究方向:中药心脏毒性研究。E-mail: 31651194@qq.com。

[通讯作者] 张勇,男,教授,博士生导师,研究方向:心血管药理学。联系电话:(0451)86671354,E-mail:hmuzhangyong@hotmail.com。

目前中医药的临床治疗在国际医疗领域逐渐被认可和接受,尤其在抗新型冠状病毒肺炎过程中,中医药发挥了巨大的作用。有 10 种中药汤剂、12 种中成药被纳入《新冠肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,作为不同阶段新型冠状病毒肺炎患者的治疗用药。随着中医药疗法的不断推广,中药材及其制剂的不良反应也被频繁报道,其使用安全性引起注意,因此进一步确认中药材毒性成分和毒理机制有助于指导中药的临床应用。

中药材的心血管系统毒性是大部分中药应用过程中预后差及致死的主要原因。国务院令规定:砒石(红砒、白砒)、生附子、闹羊花、生千金子、生藤黄、斑蝥、白降丹、生马钱子、红粉、洋金花、红娘虫、青娘虫、生天仙子、雄黄、生南星、水银、生白附子、生半夏、蟾酥、砒霜、生川乌、红升丹、生草乌、生狼毒、生甘遂、生巴豆、雪上一枝蒿、轻粉为毒性中药。其中砒霜、水银、雪上一枝蒿未被收入《中华人民共和国药典》,已知具有心血管毒性的中药共 15 味,包括:砒霜、生天仙子、洋金花、红粉、生草乌、生马钱子、蟾酥、千金子、雪上一枝蒿、生川乌、雄黄、生附子、轻粉、水银、斑蝥。本文就这 15 种具有心血管毒性的有毒中药进行综述,具体见表 1。

表 1 心血管毒性症状及其对应的毒性中药

心血管毒性症状	毒性中药
心悸	洋金花[2]、蟾酥[43]、斑蝥[40]、雄黄[30]、千金子[23]
快速性心律失常	蟾酥[43]、砒霜[35]、马钱子[19]、斑蝥[40]、雄黄[30]
缓慢性心律失常	川乌[9]、草乌[9]、附子[9]、雪上一枝蒿[9]、蟾酥[43]、砒霜[35]、马钱子[19]、斑蝥[40]、雄黄[30]
血压下降	洋金花[2]、蟾酥[44]、天仙子[15]、斑蝥[40]、雄黄[35-36]、千金子[23]
血压升高	洋金花[2]、红粉[27]、轻粉[27]、汞[27]、马钱子[19]
心动过速	洋金花[2]、川乌[10]、草乌[10]、附子[10]、雪上一枝蒿[10]、砒霜[35]、天仙子[15]、马钱子[19]
心动过缓	蟾酥[44]、斑蝥[40]、马钱子[19]
心脏骤停	马钱子[19]
心内膜出血	斑蝥[40]
心肌细胞坏死	川乌[12]、草乌[12]、附子[12]、雪上一枝蒿[2]、蟾酥[44]、砒霜[35]、天仙子[15]
心肌水肿	蟾酥[44]
心肌缺血	雄黄[31-32]
心脏灶性炎症	马钱子[19]、斑蝥[40]
心电图异常	斑蝥[40]、蟾酥[44]
血管扩张和充血	砒霜[36]、天仙子[15]、红粉[27]、轻粉[27]、汞[27]、马钱子[19]、斑蝥[40]、雄黄[31-32]
血管水肿和出血	蟾酥[44]、红粉[32]、轻粉[32]、汞[32]、雄黄[31-32]
血管内皮损伤	川乌[12]、草乌[12]、附子[12]、雪上一枝蒿[12]、砒霜[36]、斑蝥[40]
凝血功能异常	蟾酥[44]、斑蝥[40]

1 植物类

1.1 洋金花

洋金花是白花曼陀罗属植物,多用于治疗哮喘、痹痛、脘腹冷痛、风湿、咳嗽、小儿慢惊等症。现阶段洋金花多入丸剂、散剂、膏剂,也可与红花、当归配伍制作成温经活血酒,外用可消肿活络。因其含有莨菪烷类和酰胺类生物碱,在治疗过程中可能出现眼压增高、视力模糊、胃肠道蠕动减慢、汗腺分泌减少、毛细血管扩张、面色潮红、脉搏频快等不良反应,妊娠期妇女、青光眼、高血压及心动过速的患者禁用[1]。

1.1.1 洋金花心血管毒性 莨菪烷类生物碱是洋金花的主要成分,其对中枢神经系统作用广泛。蒋一帆等[2]报道,洋金花中毒患者中,轻者表现为心悸、心率过快,重者可表现出心律不齐、血压升高或下降等症状,其原因与较高浓度洋金花可使中枢 M 受体阻抑有关,迷走神经的调控能力减弱,交感神经调控能力增强,从而导致心动过速、心律失常等。摄入中毒剂量的洋金花时可收缩血管,根据剂量不同可引发患者血压升高或下降。

1.1.2 洋金花中毒解救 针对洋金花在常规治疗中出现的不良反应,临床多采取住院观察、暂停用药和对症治疗的措施,如静卧休息、局部热敷等[3]。

洋金花中毒可按照阿托品中毒进行解救和对症治疗,保护消化系统,前期使用高锰酸钾和硫酸镁洗胃、导泻、补液利尿,使用普洛色林缓解临床症状。针对躁狂、惊厥等表现酌情使用镇静药物[4]。经救治,中毒患者多数转归较好,少数患者因中毒剂量过大、中毒时间过长或基础疾病过于严重导致死亡。

1.2 川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿

乌头属植物约有 167 种,我国现有入药的约 40 余种。川乌具有祛风除湿、温经止痛的作用,临床常用于风寒湿痹、关节疼痛、心腹冷痛、寒疝作痛的治疗,也可用作麻醉止痛[5]。川乌可内服,也可制作药酒,临床将川乌与麝香、朱砂、蝉蜕、独活等多种中药材研磨入药,制成川乌头丸,用于治疗关节疼痛。草乌为北乌头的干燥块根,附子为乌头子根的加工品,其功效与川乌相同[6],草乌可与甘遂等药材制成草乌膏,外用治疗行路脚部疼痛。雪上一枝蒿为毛茛科乌头属植物短柄乌头的干燥块根,具有祛风、止痛、散瘀、活血、除湿的作用[7],雪上一枝蒿可与人参、三七等中药制成三七伤科散,外用可舒筋止痛。此外,附子可与人参、干姜、甘草、白术等中药制成附子理中汤,用以温中补虚。但在临床使用过程中可能出现恶心、腹泻、乏力、出汗、心悸、心律失常、血压下降等不良反应[8]。

1.2.1 毛茛科乌头属植物心血管毒性 毛茛科乌头属植物的主要成分是乌头碱,在常规治疗中可出现多种不良反应,轻者表现为消化系统症状,重者可出现心悸、心律失常、血压下降等心血管症状。重者可诱发心律失常、心肌细胞坏死等,并引起循环系统缺血缺氧。通过观察中毒患者心电图可发现窦房结自律性降低、房室传导阻滞等不良表现[9]。毒理学研究表明,乌头碱可以兴奋迷走神经,引发细胞膜上 Na^+,K^+,Ca^{2+} 离子通道数目改变,引起钙离子大量内流导致钠钙失衡,或直接作用于心脏心肌各部位,诱发心律失常[10]。实验证实,过量乌头碱可诱导心肌细胞膜上的磷酸化蛋白 Cx43 发生去磷酸化,使缝隙连接通道开放数目增多,导致电信号传导异常[11]。误食中毒剂量乌头碱的患者迷走神经异常兴奋,血浆中代谢产生的一氧化氮(NO)浓度明显上升,细胞色素 C 氧化酶活性被抑制,可诱发产生大量自由基,进而损伤血管内皮细胞,导致循环和呼吸系统供血不足及组织缺氧等症状,并降低大鼠心肌细胞(H9C2)活性,诱发心肌细胞死亡[12]。

1.2.2 毛茛科乌头属植物中毒解救 针对乌头类植物中毒,临床现阶段解救措施主要包括:使用阿托品、利多卡因等药物进行救治,对患者进行心电监测并进行洗胃、导泻、补液、扩血容量、纠正电解质失衡等治疗。同时,乌头碱具有一定的亲脂性,临床也可以使用活性炭洗胃清除毒素。大多数患者经及时抢救均转归良好,少数患者因严重的心血管毒性死亡[13]。

1.3 天仙子

《中华人民共和国药典》中记载本品有大毒,临床用于胃痉挛、喘咳、癫狂症、消炎、解热、镇痛和肿瘤的治疗。天仙子可煎汤内服,也可外用,常与蝉蜕、牡荆油、野马追合用制成安喘片,起到止咳平喘的作用。其含有莨菪碱、东莨菪碱、阿托品等生物碱,故心脏病、心动过速、青光眼患者及孕妇禁用[14]。在使用天仙子治疗疾病的过程中可出现口干、头痛躁动、呼吸深快、皮肤潮红、心悸等症状[15]。

1.3.1 天仙子心血管毒性 由于天仙子治疗窗窄,过量服用易导致心动过速,部分患者伴发血压下降,严重者可死亡。目前研究发现,莨菪碱和阿托品等生物碱能够解除副交感神经对心脏的抑制作用,从而诱发心动过速。有研究表明,天仙子能够抑制细胞内外的 Ca^{2+} 交换,诱发血压下降,甚至呼吸衰竭导致死亡[16]。天仙子家兔中毒实验证实,天仙子可抑制主动脉血管平滑肌增殖、抑制血管扩张和组织充血,这可能与东莨菪碱对 Ca^{2+} 的调节作用有关[17]。

1.3.2 天仙子中毒解救 天仙子在常规治疗过程中出现不良反应多与阿托品等生物碱有关,需平稳患者情绪,嘱咐患者卧床休息,针对排尿困难的男性患者可局部热敷,严重时可插管引流[3]。临床常用的解毒方法包括洗胃、吸氧、补液、利尿、监测心电、对症治疗等。也可用新斯的明、苯巴比妥对抗相应的外周和神经症状,缓解中毒症状[17]。

1.4 马钱子

根据记录,马钱子具有止痛、抗肿瘤、消炎的作用,常用以治疗摔伤擦伤、运动损伤出血、风湿酸痛麻木、瘫痪、骨折脱臼、喉咙肿痛、痈疽疮毒[18]。马钱子多入丸、散剂内服,也可制酒外用,用于化瘀止痛、治疗类风湿关节炎,如七味马钱子丸、追风酒等。马钱子所含毒性化学物质为马钱子碱等,在口服或外用治疗疾病的过程中可出现恶心呕吐、头晕心悸、四肢麻木、肌肉痉挛、心率加快等不良反应[19]。

1.4.1 马钱子心血管毒性 马钱子治疗浓度范围小,患者常因误食或外用不当导致中毒。通过心电

图观察发现,过量服用可诱发心动过速、心脏骤停。研究证实,马钱子能够调节细胞膜上的钠离子、钙离子和钾离子通道的活性。摄入浓度较高时,慢反应细胞的电生理活动时程变短,在低浓度时电位则有延长的现象[20]。有研究表明,在马钱子经长时间皮肤给药后具有较强的心血管毒性,实验中部分家兔血管出现充血症状,心脏也表现出微灶性的炎症征象,停药数周后病变未消失[21]。

1.4.2 马钱子中毒解救 马钱子中毒患者常因呼吸抑制死亡,临床主要针对抽搐和窒息进行抢救,及时给予地西泮、苯巴比妥等镇静药物,并进行洗胃和对症治疗缓解中毒症状。也可使用甘草、肉桂煎汤内服解毒。因马钱子吸收快、毒性大、毒素代谢慢等特点,部分中毒患者经救治后留有肝功能损伤、肾功能异常、癫痫等严重后遗症[19]。

1.5 千金子

《中华人民共和国药典》记载千金子疔癣蚀疣,也治疗二便不通、痰饮、水肿、淤血阻滞等病症[22],也可用于肿瘤及白血病的治疗。千金子可制霜入药,与马蹄香、钩藤等药物制成癫痫宁片,内服可息风安神,也可泡皮癣酒治疗顽癣。其毒性成分为固醇和棕榈酸酯等,该类活性成分对胃肠道刺激作用较强,使用过程中可导致恶心、腹痛、呕吐等不良反应[23]。

1.5.1 千金子心血管毒性 临床病例显示,多服或误服千金子的患者初期表现出头晕、出冷汗、心悸等症状,剂量过大时可出现中枢异常、呼吸浅快、血压下降。此外,千金子具有一定细胞毒作用,其心血管系统毒性仅在临床中毒事件中偶有出现,具体机制和表现有待进一步研究[23]。

1.5.2 千金子中毒解救 临床多采取洗胃、导泻、静滴葡萄糖等,针对胃肠道反应严重的中毒患者可适当补充血容量,临床针对神经症状有使用镇静剂的案例[23]。

2 矿物类

2.1 红粉、轻粉、水银

《中华人民共和国药典》中收录有红粉、轻粉2种矿物药物,水银未被收录其中。根据记载,红粉即为红氧化汞,临床研究表明其具有抗菌能力,且抗菌谱很广,但因其毒性较大,只能外用。因其可拔毒、生肌,多用于痈疽疔疮、梅毒下疳等的治疗[24]。轻粉主要成分为氯化亚汞,可用于杀虫、攻毒、抗菌,也可内服缓解食物积滞、祛痰、泻下逐水,常用于治疗疮癣、梅毒、湿疹、痰涎积滞、水肿、二便不通等疾病[24]。红粉、轻粉一同入药制成拔毒膏,可以解毒消肿。在临床使用过程中常引起胃肠道不适和肾功能异常等不良反应,严重者可出现腐蚀性胃肠炎和不可逆的肾损伤[25]。

2.1.1 红粉、轻粉、水银的心血管毒性 3味药物的主要毒性成分为汞,其中有机汞毒性最大,通过消化系统、呼吸系统黏膜和皮肤吸收进入体内后,以高亲和力潴留在多种组织器官中且清除困难,对人体有很大损伤[26]。研究表明,矿物类中药导致的心血管系统不良反应主要表现为心动过速,偶有血压升高的症状。有研究指出,汞中毒导致的心血管毒性可能与自由基和磷酸化代谢异常有关,但其具体机制有待进一步研究。对大鼠破损皮肤连续14 d外敷含汞药物,结果显示大鼠皮肤出现出血、充血和炎症反应,并可以观察到大鼠真皮网织层及其深部血管出现损伤现象,并有炎症细胞浸润[27]。

2.1.2 红粉、轻粉、水银的中毒解救 针对需要使用含汞矿物药的患者,可通过口服苯巴比妥减轻不良反应[25]。临床上常出现的中毒现象多为误食,可用中药进行治疗,但西药救治居多。临床常使用二巯丙磺钠等特效药物进行解救[28]。口服中毒的患者可用2%碳酸氢钠溶液洗胃,并给予高蛋白质含量的药物进行胃肠黏膜保护,根据病情及尿汞测定结果,可用磷酸钠还原汞离子降低其毒性。

2.2 雄黄

《中华人民共和国药典》记载雄黄可以治疗蛇虫咬伤、疟疾和惊厥,随着对其治疗作用研究的加深,已有研究表明雄黄能防治冠心病,提高机体免疫力[29]。雄黄现已广泛应用于临床,多用于清热解毒、消积通便。雄黄的毒性成分为砷,临床上雄黄中毒的患者常表现为皮肤瘙痒、药疹、恶心、腹泻、皮肤潮红等[30]。

2.2.1 雄黄的心血管毒性 雄黄主要成分为二硫化二砷,毒性成分主要为可吸收的砷元素,毒性强弱与砷在体内的无机离子价态和有机结合的化学基团有关,砷盐对人体的中枢、心血管、造血等多系统及组织器官以及新陈代谢均可造成一定的破坏。临床上心血管的不良反应主要表现为:皮肤潮红和轻微的房室传导阻滞,而在临床中毒事件中,心血管毒性多表现为胸闷心慌、血压下降、心力衰竭的症状。从心电图可以观察到患者出现心动过速、房室传导阻滞、心肌缺血等症状[30],解剖可发现心血管系统中

毒患者心脏有脂肪浸润。研究证明,雄黄可以与细胞内起抗氧化作用的丙酮酸氧化酶结合[31-32],使酶失活。当代谢自由基的能力减弱或丧失时,由磷脂等构成的细胞膜基础结构发生氧化,不能正常代谢,影响细胞生长,诱导细胞凋亡,在中毒浓度较高时能加速细胞膜过氧化反应,出现血管损伤、扩张、水肿和出血等现象。

2.2.2 雄黄的中毒解救 在中毒解救中,通常使用特效解救药二巯丙磺钠,并使用活性炭或其他药液尽快洗胃催吐,检测尿砷含量,确保肝肾功能正常,对患者相应症状进行救治。针对神经系统损伤可使用神经营养药物改善症状,经过多疗程驱砷治疗,患者转归良好,少数患者因误食砷盐剂量过大,错过最佳抢救时间死亡[33]。

2.3 砒霜

砒霜主要成分为三氧化二砷(As_2O_3),大毒,《开宝本草》等记载其主诸疟,风痰在胸膈,可作吐药。现代医学研究显示,As_2O_3 可用于治疗急性早幼粒细胞白血病,对淋巴瘤、骨髓瘤等恶性肿瘤的治疗也取得了显著成效。在临床通过静脉注射 As_2O_3 用于疾病的治疗,主要不良反应多集中于心血管系统,还伴有下肢轻度水肿、腹胀、食欲不振等症状[34]。

2.3.1 砒霜的心血管毒性 砒霜大量误食进入人体后毒性强烈,能呈浓度依赖性破坏细胞呼吸酶,患者会因呼吸停滞、循环衰竭而亡,超过半数患者出现血压下降、心动过速的症状,严重者可并发多器官充血和中毒性心肌病。As_2O_3 可诱发心律失常,低浓度 As_2O_3 可以诱导心肌细胞、肝细胞等多脏器细胞凋亡,而高浓度的 As_2O_3 则会导致细胞坏死,As_2O_3 呈浓度依赖性破坏呼吸酶、改变不同离子通道之间的比例和活性、激活氧化应激反应。实验表明,As_2O_3 能够导致心肌细胞钾通道减少,钙通道增多,炎性小体数目增加。此外,As_2O_3 还可以降低蛋白激酶 Cε(PKC-ε)和小鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)的表达[35]。通过 H9C2 细胞体外实验证明,经 As_2O_3 处理后的细胞中有大量活性氧自由基产生,活性氧影响细胞信息物质传递和代谢活动,损伤胞内生物大分子,诱发细胞凋亡,As_2O_3 可使细胞质内游离 Ca^{2+} 浓度明显上升,导致血管内皮损伤[36]。

2.3.2 砒霜的中毒解救 临床针对口服砒霜中毒的患者必要时需及时进行洗胃、催吐,清除消化道内残留毒物,使用二巯丙磺钠静脉注射或肌内注射,及时对症治疗,检测患者体征,积极救治因胃肠道毒性和神经系统毒性造成的其他并发症。经救治后患者转归良好,后期通过对患者随访,发现部分患者出现四肢麻木,少数伴有末梢神经炎[37]。

3 动物类

3.1 斑蝥

根据《中华人民共和国药典》记载斑蝥具有破血逐瘀、散结消癥、攻毒蚀疮的功效[38]。在常规剂量使用过程中,斑蝥引起的不良反应主要发生在消化系统与泌尿系统,如恶心、腹泻、尿频、尿痛等,也可见心悸、胸闷、脉搏加快、血压下降等循环系统症状[39]。

3.1.1 斑蝥的心血管毒性 在临床中毒事件中,患者中毒现象与斑蝥素的误食剂量有直接关系,毒性与浓度成正比,但毒理机制尚不明确,少数患者出现死亡等严重中毒现象。临床中毒案例中,大多数患者都会出现胸闷、心悸、血压下降,严重时可有心律失常、休克等症状,部分患者出现中毒性心肌炎和心肌血管破裂。并且患者体内有血栓形成[40],其肺部和肾脏毛细血管出现扩张充血,部分毛细血管壁细胞出现坏死。

3.1.2 斑蝥的中毒解救 误食斑蝥中毒后,需根据患者状态进行催吐、洗胃、导泻等毒物清理,观察患者心电图,监测血压,对失血者应尽快补充血容量。也可使用黄连、甘草等中药进行辅助解毒治疗[41]。经救治患者转归良好,部分患者因多脏器衰竭死亡。

3.2 蟾酥

《中华人民共和国药典》记载蟾酥是中华大蟾蜍或黑框蟾蜍的干燥皮肤分泌物[42]。随着蟾酥药理作用进一步深入研究,发现其可用于咽喉肿痛、神昏昏厥、呕吐腹泻腹痛等,还具有心脏正性肌力、改善心肌缺血、提高免疫力、抗病毒、破坏肿瘤细胞的作用。现今蟾酥的应用基本成熟,丸剂、散剂、膏剂与注射液均已上市并投入临床使用,如复方蟾酥丸、蟾酥镇痛膏、蟾酥注射液等,均具有清热、镇痛、解毒等诸多功效。其主要毒性成分为蟾酥甾烯,在临床使用过程中其心血管不良反应频发,主要表现为心悸、脉搏加快,也有头晕、四肢麻木、发汗等不良反应[43]。

3.2.1 蟾酥的心血管毒性 患者误食蟾酥,导致中毒时常有胸闷、心悸的症状,循环系统毒性主要表现为血压下降、心动过速或过缓等症状。通过解剖死亡患者心脏组织可以发现心肌细胞肿胀、水分蓄积和少量出血。蟾酥甾烯类物质诱发心律失常的机制

与强心苷类药物类似，蟾酥可以降低钠泵活性，导致膜两侧 K^+，Na^+，Ca^{2+} 离子分布异常。研究证实，蟾酥可通过促进大量花生四烯酸的产生，使 Fe^{2+} 被氧化为 Fe^{3+}，造成心肌细胞的凋亡和坏死，导致心肌梗死和心绞痛，影响心肌正常功能[44]。

3.2.2 蟾酥的中毒解救　误食蟾酥中毒的临床抢救要求及时洗胃清除残留毒物，静脉注射利多卡因、阿托品等药物纠正心律失常，监测患者生命体征，确保患者肝肾功能及心电图正常，根据需要也可检查血常规、心肌酶、血凝系列，经救治多数患者转归良好，少数因多脏器衰竭死亡。

以上所述心血管毒性症状及其对应的毒性中药见表 1。

4　讨论

《中华人民共和国药典》指出：毒性中药使用不当会造成严重后果，因此，在使用前需进行炮制，并注意使用方式和剂量。中药材的规范管理和合理临床用药问题一直是阻遏中药材进一步扩大市场的主要原因，药品品质参差不齐，市场销售管理混乱，用药原则因医师经验不同而差异巨大，治疗过程中的主要有效成分冗杂不明，配伍禁忌较多，不良反应严重且不易救治等客观问题都急需攻克。

已有诸多从动物、细胞、分子水平研究阐释乌头碱、蟾酥甾烯、重金属等中药主要毒性物质的中毒症状和机制。通过小鼠、大鼠、家兔、斑马鱼等动物实验研究中药的毒性靶器官[45-46]。误食或过量使用毒性中药的表现在众多系统中均有体现，每味毒性中药中毒表现并不单一，在心血管方面的毒性多为胸闷、心悸、心律失常、传导阻滞、心肌缺血、血压下降、周围循环系统衰竭、血管壁细胞坏死、血管通透性改变、出血水肿等。

中药中毒时，因化学物质复杂，与血细胞、组织细胞结合力强，吸收快，中毒症状潜伏期短，救治较为被动，目前临床中毒症状的解毒主要为及时洗胃、利尿、毒物中和、纠正酸解失衡、调节心律失常等。针对其他系统症状应及时进行对症治疗，对于砷中毒和汞中毒可以使用特效解救药物直接救治；针对斑蝥、马钱子等特殊毒性中药，可选用中西医结合的解毒治疗方法；剧烈腹痛者或其他部位和脏器出现严重疼痛的患者可酌情皮下注射哌替啶（杜冷丁）或给予其他镇痛麻醉药物；针对中枢中毒出现的焦虑、烦躁不安、肌肉痉挛等症状，及时给予中枢抑制性药物。

现阶段降低中药毒性的常用方法有：① 炮制减毒：炒、炙、煅、煨、蒸煮、发酵等传统炮制方法均可在保证药物有效成分不变的情况下，减少或去除毒性物质，例如马钱子在经炒制后其毒性成分马钱子碱受热分解，毒性降低后方可入药。② 配伍减毒：根据药性特点，有选择性地将多种药物配合使用可中和药物毒性、提高主药的功效。甘草、生姜、白矾、生石灰等中药常与毒性中药配伍减毒，例如白矾可使乌头类药物中乌头碱成分沉淀，进而减低毒性。③ 剂型多样化：随着制药工艺的精进，中药除“丸、散、膏、丹”等传统剂型，气雾剂、注射剂也相继上市，减轻了中药胃肠道毒性，且药物起效快、靶向性强、疗效显著，例如云南白药气雾剂、丹参注射液、银杏内酯注射液等。④ 其他：随着基础研究的完善，部分中药有效成分基本明确，除提取分离外，可通过化学方法直接人工合成，从而避免了因原料品质不同、提纯技术各异而引发的不良反应和药效差异。

[参 考 文 献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京：中国医药科技出版社，2020：200-201.

[2] 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.

[3] 姜文燕，马小春. 洋金花研究进展[J]. 现代医药卫生，2012，28(16)：2500-2503.

[4] 肖珊，王平. 17 例阿托品试验不良反应分析及护理对策[J]. 医疗装备，2015，28(11)：177.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京：中国医药科技出版社，2020：40.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京：中国医药科技出版社，2020：247.

[7] 韩东铁. 雪上一枝蒿的化学成分与药理作用研究概况[J]. 延边大学医学学报，2007(3)：223-224.

[8] 廖丽锦，黄霞，劳光生，等. 乌头碱的不良反应与治疗 1 例[J]. 新中医，2012，44(7)：231-232.

[9] LIU M，DEPARTMENT E. Characteristics and significances of ECG and clinical laboratory examination results in 43 patients with acute aconitine poisoning[J]. *Int J Lab Med*，2014，35(17)：2296-2297，2300.

[10] 张舒涵，李晋奇. 乌头碱心脏毒性作用机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2018，16(10)：1366-1370.

[11] YE K，HAN YD，MAO PJ，*et al*，Comparative Study on Toxicity of Aconiti Kusnezoffii Radix Cocta Formula Granule and Decoctum on H9c2 Myocardial Cell[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*，2019，36(13)：1622-1626.

[12] KEHRER JP，KLOTZ LO. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease：implications for health[J]. *Crit Rev Toxicol*，2015，45(9)：765-798.

[13] 胡稀，韦凤，邝俊健. 110 例雪上一枝蒿中毒不良事件文献分析[J]. 中国药物应用与监测，2017，14(4)：224-227.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京：中国医药科技出版社，2020：56.

[15] BEGUM S，SAXENA B，GOYAL M，*et al*. Study of anti-inflammatory，analgesic and antipyretic activities of seeds of Hyoscyamus niger and isolation of a new coumarinolignan[J]. *Fitoterapia*，2010，81(3)：178-184.

[16] JIANG YF, GAO JH, TIAN CH, *et al*. Literature Review and Risk Assessment of Hyoscymi Semen[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2016, 13(3): 165 - 168,172.
[17] 张明志, 陈锦明, 纵艳艳, 等. 阿托品, 东莨菪碱和山莨菪碱对家兔主动脉平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1992,6(2): 155 - 156.
[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:52.
[19] SONG HB, DU XX. Literature Study on Adverse Reactions of Strychni Semen and Analysis of Risk Factors[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2015, 12(7): 411 - 416.
[20] NAIK BS, CHAKRAPANI M. A rare case of brucine poisoning complicated by rhabdomyolysis and acute renal failure[J]. *Malays J Pathol*, 2009, 31(1): 67 - 69.
[21] 吴小娟, 马凤森, 郑高利, 等. 马钱子吲哚类生物碱毒性研究进展[J]. 中药药理与临床, 2016,32(6): 231 - 235.
[22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:36.
[23] 刘玉婷, 杨洋, 弓佩含, 等. 千金子化学成分研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(13): 220 - 225.
[24] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:161.
[25] 刘德军. 含汞矿物药的毒性及使用注意[J]. 时珍国药研究, 1991,2(4): 192.
[26] WANG XY, LIN RC, DONG SF, *et al*. Toxicity of mineral Chinese medicines containing mercury element[J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(7): 1258 - 1264.
[27] HE R, PENG B, LU YL, *et al*. Observation on effect of Badu Shengji San and its decomposed recipes on morphological changes of injured skin tissues in rats[J]. *China J Chin Mater Med*, 2012, 37(6): 715 - 718.
[28] 陈惠珍, 杨筱敏. VSD 术在静脉注射水银致急性汞中毒治疗过程的 1 例护理分析[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 28(3): 76.
[29] 刘嵘, 濮德敏. 雄黄的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(4): 982 - 984.
[30] 陈路遥, 余蓉, 马佳燕, 等. 雄黄的临床不良反应分析[J]. 中医药信息, 2018,35(6): 17 - 20.
[31] 李玉娟, 王月华, 杜冠华. 中药雄黄毒的历史认识与现代研究[J]. 中药药理与临床, 2018,34(4): 196 - 198.
[32] HUANG Y, TIAN Y, LI G, *et al*. Discovery of safety biomarkers for realgar in rat urine using UFLC-IT-TOF/MS and 1H NMR based metabolomics[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(14): 4811 - 4822.
[33] 陈美祥, 林丽颖, 林淑华, 等. 雄黄引起急性中毒原因探讨[J]. 海峡预防医学杂志, 2010,16(3): 83 - 84.
[34] 刘丽霞, 骆学永. 砒霜的毒性表现及对心、肝、生殖器等的影响[J]. 海峡药学, 2014,26(11): 161 - 162.
[35] 范玉华, 杭鹏洲, 杜智敏. 三氧化二砷诱导心肌细胞凋亡对 PKC-ε 的影响[J]. 中国药理学通报, 2013,29(6): 782 - 786.
[36] 邵建伟, 华尔铨, 吴宗贵, 等. 三氧化二砷诱导大鼠血管平滑肌细胞凋亡的实验研究[J]. 中国药学杂志, 2002,37(12): 32 - 35.
[37] 黄斌英, 刘华. 批量急性三氧化二砷中毒患者的抢救与护理[J]. 中华护理杂志, 2010,45(3): 247 - 248.
[38] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:345.
[39] YU HL, YU DM. Literature Review of Adverse Drug Reactions Induced by Mylabris[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2019, 16(1): 47 - 51.
[40] ALZOUBI K, EGLER J, BRIGLIA M, *et al*. Induction of suicidal erythrocyte death by cantharidin[J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(8): 2822 - 2834.
[41] 杨以超, 赵翠丽, 王华政. 急性斑蝥中毒的临床表现及救治(附 6 例分析)[J]. 世界科技研究与发展, 2008,30(1): 76 - 77.
[42] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:401.
[43] LI M, LI H, WANG XJ, *et al*. Progress of experimental research on cardiotoxicity of Chansu[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2016, 30(5): 605 - 610.
[44] 杨爱文, 范雪梅, 李雪, 等. 基因芯片研究蟾酥急性毒性及配伍减毒机制[J]. 高等学校化学学报, 2011,32(5): 1058 - 1064.
[45] 张勇, 郭胜亚, 邓中平, 等. 斑马鱼在中药毒性靶器官研究中的进展[J]. 中国新药杂志, 2016,25(12): 1343 - 1347.
[46] 赵白云,袁园,王超璇,等.返魂草素Ⅱ对 SD 大鼠连续灌胃 4 周的重复给药毒性研究[J]. 中国现代应用药学,2018,35(2):209 - 213.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 12 - 14