

川乌心血管系统毒性的研究进展

简思刚¹, 刘鑫², 张勇^{2*} (1. 哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081; 2. 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: 川乌为乌头的母根, 化学成分复杂, 具有多种功效, 但毒性较强, 心脏毒性是其主要毒性之一。乌头碱作为主要致毒成分, 通过强烈兴奋迷走神经和引起心肌细胞内钙离子浓度的急剧变化, 进一步引起细胞膜通透性增加、细胞器变性、DNA 损伤、心肌细胞凋亡等, 最终引起心脏损伤。此外, 乌头碱也可损伤血管内皮细胞。临床上可通过采用及时并彻底清除毒物, 使用抗心律失常药物, 血液净化等措施来治疗川乌中毒。了解川乌心血管系统毒性, 毒理机制及应对策略对于川乌的临床应用有较大的意义。

关键词: 川乌; 心血管系统毒性; 毒理机制; 应对策略

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)14-1850-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.14.026

引用本文: 简思刚, 刘鑫, 张勇. 川乌心血管系统毒性的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1850-1855.

Advances in Research on Cardiovascular Toxicity of Radix Aconiti

JIAN Sigang¹, LIU Xin², ZHANG Yong^{2*} (1. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2. 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: Radix Aconiti is the mother root of Aconitum aconitum, which has complex chemical composition and various effects, but its toxicity is also strong. Cardiotoxicity is one of the main toxicities. Aconitine is the main toxic component, its toxicological mechanisms involve strong excitation of the vagus nerve and the rapid changes of calcium concentration in cardiomyocytes, which further results in increased cell membrane permeability, organelle degeneration, DNA damage, cardiomyocyte apoptosis and eventually causes heart damage. In addition, aconitine can also damage vascular endothelial cells. Clinically, Radix Aconiti poisoning is usually treated by removal of poisons, using of antiarrhythmic drugs, and blood purification. Understanding the cardiovascular toxicity, toxicological mechanism and preventive solution of Radix Aconiti has great significance for the clinical application of Radix Aconiti.

KEYWORDS: Radix Aconiti; cardiovascular system toxicity; toxic mechanism; preventive solution

川乌为毛茛科植物乌头属乌头(*Aconitum carmichaelii* Debx)的母根, 由于四川所产的乌头个头大、质量优质, 故称为川乌^[1]。川乌具有多种功效, 可用于治疗晕厥、癫痫、类风湿性关节炎、心衰、肿瘤、腹泻、水肿、支气管哮喘以及月经不调等疾病^[2-5]。随着川乌及其相关制品在临床的使用增加, 逐渐发现川乌在发挥治疗作用的同时也会产生不良反应, 如中枢毒性、心血管毒性、肝脏毒性等, 具体表现为面部麻木、四肢无力、心律失常、低血压等^[3,6-8]。因此了解川乌的心血管系统毒性、毒理机制以及如何预防和治疗川乌中毒(图 1), 对于临床更好地使用川乌具有积极作用。

1 化学成分

川乌的化学成分复杂, 含有多种类型的生物

碱, 其中双酯型二萜类生物碱为其主要的活性化合物, 也是其主要的毒性化合物, 包括乌头碱、新乌头碱(中乌头碱)、次乌头碱等。中国药典 2015 年版要求采用 HPLC 测定其化学成分, 乌头碱、新乌头碱、次乌头碱三者的总量应为 0.05%~0.17%^[1], 此类化合物加热可水解。王蕾等^[9]通过运用 UPLC-MSn 比较生川乌和生附片的化学成分发现, 两者均有各自的特有成分, 已指认生川乌有 9 种特有成分, 如黄草乌碱丁、10-羟基焦乌头碱、异翠雀碱; 生附片中有 4 种特有成分, 如 14-苯甲酰尼奥灵、14-*O*-cinnamoylneoline、8-nonanedioic^[9]。川乌在中药中属下品, 毒性大, 不可直接药用, 因此多利用炮制来达到“增效减毒”的效果。在炮制过程中, 双酯型二萜生物碱

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究项目(2017YFC1702003)

作者简介: 简思刚, 男 Tel: 18845145935 E-mail: 2171213015@qq.com
E-mail: hmuzhangyong@hotmail.com

*通信作者: 张勇, 男, 博士, 教授 Tel: (0451)86671354

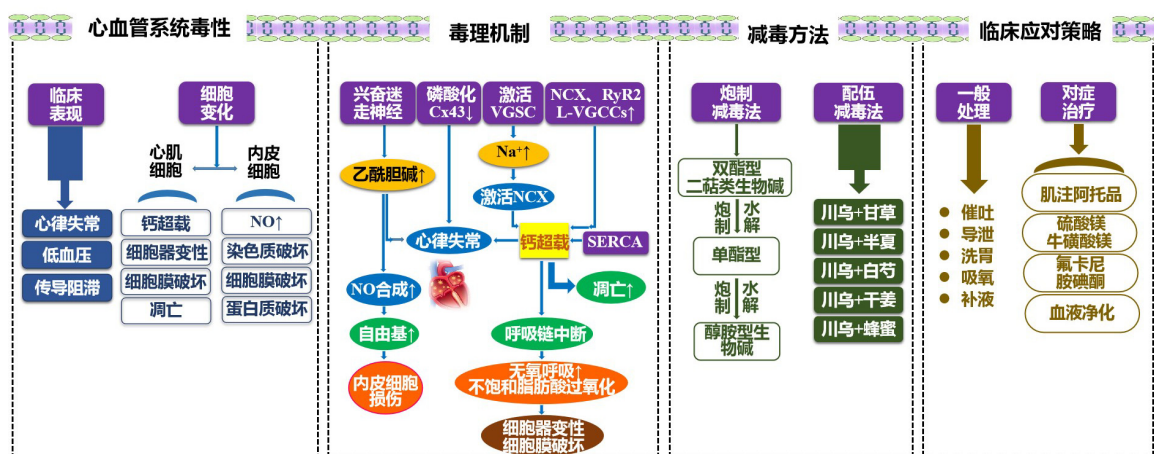


图1 川乌心血管系统毒性的研究进展

NO—一氧化氮; Cx43—缝隙连接蛋白 43; VGSC—电压门控型钠离子通道; Na^+ —钠离子; NCX—钠钙交换体; RyR2—兰尼碱 2 型受体; L-VGCCs—L 型电压门控钙通道; SERCA—肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶。

Fig. 1 Advances in research on cardiovascular toxicity of Radix Aconiti

NO—nitric oxide; Cx43—connexin 43; VGSC—voltage-gated sodium channels; Na^+ —sodium ion; NCX— $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger; RyR2—ryanodine receptor 2; L-VGCCs—L-type voltage-gated calcium channels; SERCA—sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase.

逐渐水解为毒性更低的化合物，以减弱毒性^[3]。对于炮制后新出现的焦乌头碱，由于其生成过程不需要水，故推测可能是由于川乌中的某种成分因受热发生的热解反应所产生^[10]，随着不断地深入研究，川乌所含的化学成分不断被发现，也需要更多的研究对川乌的药理毒理机制进一步阐明^[11]。

2 心血管系统毒性

2.1 心脏毒性

2.1.1 心电图特点 川乌中的乌头碱能够引起多种中毒症状，心脏毒性是乌头碱中毒的主要特征，可导致心律失常、传导阻滞、心肌损伤等。通过观察乌头碱中毒患者心电图后，发现乌头碱可导致窦性心律失常、室上性心动过速、室性早搏、心房扑动、尖端扭转性室性心动过速等多种心律失常，而且乌头碱引起的心律失常往往是以 2~3 种类型同时出现^[12-13]；除此之外，在心电图上也可以观察到川乌所造成的心动过缓^[14]。

2.1.2 心肌细胞变化 乌头碱能够导致心肌细胞的死亡，王衍堂等^[15]研究发现，乌头碱能够使得细胞中的丙二醛含量增加，这表明心肌细胞膜遭到破坏，细胞通透性增加，导致心肌细胞活力降低；除此之外，乌头碱能够导致细胞内出现空泡，钙离子浓度显著增高，诱发钙超载，并且能够显著上调促凋亡蛋白的表达^[16-17]；乌头碱还能够使乳酸脱氢酶的活性增强，破坏线粒体等细胞器，导致心肌细胞发生能量代谢障碍^[18]。

2.1.3 毒理机制

2.1.3.1 钙超载 乌头碱主要通过强烈兴奋迷走神经和引起心肌细胞内钙超载而影响心脏。心肌细胞中的钙循环主要可分为钙离子的释放、回收、储存等 3 个过程。正常情况下，心肌细胞接受电信号去极化激活 L 型电压门控钙通道，少量钙离子内流，通过激活肌浆网上的兰尼碱 2 型受体 (ryanodine receptor 2, RyR2)，导致大量钙离子从肌浆网释放，进而引起心肌纤维的收缩；当心肌纤维舒张时，一方面，可通过肌浆网上的 Ca^{2+} -ATP 酶 (sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA) 回收钙离子，另一方面，利用心肌细胞膜上的钠钙交换体将钙离子排出，从而将胞质内钙离子浓度恢复至静息水平^[19-21]。

当乌头碱作用于心肌细胞时，由于乌头碱具有与电压门控型钠离子通道高度结合的亲和力，从而导致钠离子的持续内流，进一步引起钠离子超载，另外川乌中的新乌头碱也具有相同的作用^[17]。细胞内增加的钠离子能够通过细胞膜上的钠钙交换体排出，从而将钙离子泵入细胞内，引起细胞内钙离子浓度的增加。乌头碱能够增加钠钙交换体和 RyR2 通道蛋白的 mRNA 转录水平和蛋白表达，使泵入细胞内钙离子数量和肌浆网释放钙离子的速度均增加，从而导致胞质内钙离子浓度在短时间内急剧上升，诱发钙超载^[17,22]；乌头碱也能够增加 L 型电压门控钙通道蛋白的数量，增加胞质内钙离子浓度，而且乌头碱也能够抑制

SERCA 蛋白的表达,从而减少舒张时钙离子的回收,维持钙超载的状态^[23]。综上所述,乌头碱能够通过增加钠钙交换体、RyR2 通道蛋白、L 型电压门控钙通道蛋白的表达,减少 SERCA 蛋白的表达等途径,导致心肌细胞发生钙超载,进而引起一系列变化。

乌头碱引发的钙超载可引起线粒体呼吸链发生中断,导致心肌细胞的能量供应发生障碍,无氧代谢增加,以及引起细胞膜上的不饱和脂肪酸发生过氧化,从而破坏细胞膜,导致细胞器的变性^[15,18]。另一方面,乌头碱作用于心肌细胞后可同时引起细胞质内和细胞核内钙离子浓度的急剧变化^[24],细胞核内钙离子浓度的急剧变化可导致凋亡途径的活化,最终引起心肌细胞的凋亡^[16]。

2.1.3.2 致心律失常 川乌可导致心律失常,机制可能为:①乌头碱可通过引起迷走神经的异常兴奋,进而降低和抑制窦房结、房室结的兴奋性,增加异位起搏点的兴奋性,最终导致心脏发生多种类型的心律失常^[25-26];②心肌细胞间存在着缝隙连接,而缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)是主要的缝隙连接蛋白,是心肌细胞间电耦联的结构基础,故它的功能状态会影响心肌细胞间的电耦联。乌头碱可使蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α)自身的磷酸化减少,从而导致 Cx43 蛋白处于磷酸化状态的数量减少,从而影响心肌细胞缝隙连接,导致心律失常^[18,27-28];③胞质内钙离子和钠离子浓度的增加也能够诱导心律失常^[23];④乌头碱在通过影响钠钙交换体、RyR2 通道蛋白等生物膜蛋白的表达水平来影响心肌细胞的生理功能的同时,也可能通过激活细胞膜上对乙酰胆碱敏感的 K⁺通道来引起心房颤动^[29]。

2.2 血管毒性

乌头碱可通过诱发血管内皮细胞的凋亡,损伤血管的内皮。血管内皮细胞是各种类型血管内腔表面的一层连续扁平细胞,不仅具有简单的屏障功能,而且还参与到血管的收缩-舒张、凝血-抗凝血、血管新生等多个复杂的过程^[30]。生理状态下,血管内皮细胞在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的作用下可合成 NO,促使血管舒张^[31],已有研究发现,NO 不仅可由精氨酸在 NOS 催化下产生,而且还可由硝酸根和亚硝酸根的转化而来^[32]。在心血管系统中,少量的 NO 行使正常的生理功能,舒张血管,但大量的 NO 可损伤内皮细胞^[33-34]。

随着研究的不断深入,发现 NO 能够调节细胞的能量代谢和细胞的死亡;细胞色素 C 氧化酶是线粒体氧化磷酸化途径中的末端酶,通过与氧分子结合将氧分子还原成水,NO 能竞争性与细胞色素 C 氧化酶结合,而且细胞色素 C 氧化酶对 NO 的亲合力大于对氧的亲合力^[34]。生理条件下,NO 与细胞色素 C 氧化酶的结合是可逆的,但大量的 NO 将会严重地抑制细胞的呼吸过程,并且不可逆,进而引起大量超氧阴离子,羟自由基等自由基的产生,破坏蛋白质、染色体等细胞内重要的物质和结构,进而导致内皮细胞的损伤和凋亡^[34-37];乙酰胆碱是 NOS 的激活剂之一,由于乌头碱可强烈兴奋迷走神经,引起乙酰胆碱的大量释放,故导致大量 NO 的产生,进而破坏血管内皮细胞,戴江平等^[38]测量发现,乌头碱中毒患者血浆中 NO 和 NOS 均明显高于正常人。

3 减毒方法

3.1 炮制减毒法

双酯类二萜类生物碱为川乌毒性最强的一类化合物,为了预防川乌中毒事件的发生,使用时多采用炮制的方法减轻毒性。在加工过程中,毒性最强的双酯型二萜类生物碱可通过不断水解,生成毒性更弱的化合物,例如:乌头碱初步水解转化为毒性更弱的苯甲酰乌头碱,苯甲酰乌头碱进一步可转化为几乎无毒的乌头原碱^[39]。而且随着炮制时间的延长,转化的量更多,转化更彻底,故在炮制过程中也可通过适当延长炮制时间减弱其毒性。除了通过延长炮制时间来减弱毒性外,也可通过升高炮制温度以减弱毒性。由于普通的炮制方法——煮法,导致炮制后的川乌有效成分达不到质量要求,所以蒸制是目前较常采用的炮制方法;马玲等^[40]通过运用 HPLC 分别对 100 °C 和 110 °C 蒸制温度的条件下进行分析,发现在 110 °C 蒸制条件下,川乌所含的成分转化更充分,并且可以缩短加工时间。经过不断研究发现,可采用压力蒸汽炮制法对川乌进行炮制,将粗草药和纯净水放入高压灭菌器中,然后在 127 °C 高压(0.15 MPa)下蒸煮药物;采用该法既可以保持川乌的功效,又可以减弱毒性^[33]。

3.2 配伍减毒法

3.2.1 川乌与甘草配伍 在使用过程中也可以采用配伍的方法来降低川乌毒性。甘草俗称“和事佬”,具有多种生理活性成分和多重功效。甘草次酸和甘草素是从甘草中提取的重要成分,而且前

者是后者的水解产物^[41]。研究发现,甘草次酸和甘草素具有肝脏保护作用,可用于治疗糖尿病^[42]。川乌与甘草配伍可减弱其毒性,研究证明其机制如下:甘草素和甘草次酸抑制乌头碱诱导的 RyR2 高表达,而且可通过增加钠钙交换体的正向运输,促进钙离子的排泄来降低细胞内钙离子的浓度,从而防止细胞内钙超载从而保护心肌细胞^[22,43]。

3.2.2 川乌与半夏配伍 半夏也是中药资源中的重要一员,具有治疗咳嗽、感染,镇静催眠等作用^[44]。中药的联合使用中存在“十八反,十九畏”之说,其中“半蒺贝菰芩攻乌”,半夏和瓜蒌皆不能与川乌配伍。但是川乌与半夏配伍时,一方面,可减轻川乌对于心脏的毒性,而且在一定范围内,对心脏的毒性随着半夏的比例增加而减弱,临床上川乌与半夏配伍在治疗骨伤疾病上也取得了较好的疗效^[45-47];另一方面,半夏可显著降低川乌对肝药酶活性的抑制作用,从而减轻川乌对肝脏的毒性,并且减轻川乌对其他药物代谢特征的影响^[48]。从上述例子表明“十八反,十九畏”对中药的使用具有参考价值,但并不绝对,仍需要不断实践才能准确而充分地利用我国丰富的中药资源。

3.2.3 其他配伍方法 白芍本身具有抗炎、保肝、抗焦虑等作用^[49-51],主要活性成分是白芍苷。川乌与白芍配伍后,在保证川乌镇痛效果的情况下,可降低川乌的毒性;此外,即使川乌的用量减少,镇痛作用仍强于或者等同于单味川乌的镇痛作用,可达到良好的协同效应和减毒效果^[52-53]。干姜可通过影响川乌在体内的毒性代谢物水平来减弱川乌的毒性^[54];川乌与蜂蜜配伍也可达到减毒目的^[55];另外,防己与川乌配伍能够通过抑制炎症因子的产生,从而增强川乌的抗炎作用^[56]。

4 川乌中毒的临床应对策略

4.1 一般处理

民间导致乌头碱中毒大多数是因为服用了含有川乌、草乌等的药酒,对于这样的患者,首先会采用催吐、洗胃、补液、吸氧、建立静脉通路、导泄等一系列基础治疗。由于乌头碱能够导致严重的心脏毒性,故有必要对心脏功能相关指标进行检测,比如心肌酶等,并且实施心电监护,同时也有必要进行肝肾功能和电解质的相关检查^[12]。洗胃过程中要以反复彻底,洗胃液量充足为原则,补液具有促进机体恢复至正常的电解质状态,以及相关毒物的排泄,恢复血压等治疗效果^[57]。

4.2 对症治疗

目前,对于川乌等乌头属类药材所引起的乌头碱中毒没有专门的药物,一般将上述的一般处理与对症治疗相结合。治疗中,几乎都会采用肌注阿托品,直至阿托品化,以消除乌头碱强烈兴奋迷走神经所产生的影响。临床上可联合阿托品与抗心律失常药物,对川乌所导致的心律失常进行治疗,钱小丽等^[58]发现在急性乌头碱中毒导致的恶性室性心律失常的治疗中,胺碘酮在起效时间、症状缓解、不良反应,以及治疗效果方面均明显优于利多卡因。另外孔令竹^[59]发现,对于室性心律失常患者而言,将阿托品与硫酸镁联合使用,可取得显著的效果,其机制为阿托品可通过抑制迷走神经来减少异位心律,使得窦房结本身的自律性得到增强;镁离子具有激活细胞膜上三磷酸腺苷酶而使复极均匀化、改善心肌代谢、减少内向离子流、缩短电位等作用。除硫酸镁外,牛磺酸镁也可改善由川乌等乌头属类药物所引起的心律失常^[60]。已有临床证据显示,除胺碘酮可作为治疗乌头碱中毒的一线药物外,氟卡尼也可作为一线药物^[25]。

虽然在乌头碱导致心律失常的过程中,可出现迷走神经强烈兴奋的现象,但田真等通过实验证明此过程中也有交感神经的异常兴奋,可能是由于迷走神经的强烈兴奋导致的血压降低,以及一源性或多源性异位节律的产生等因素所引起的,该现象可以较好地解释对于乌头碱中毒所引起心律失常的部分患者,应用艾司洛尔有较好的治疗效果^[26]。另外,对乌头碱中毒患者进行血液净化治疗,可以更快速缓解相应症状,而且可以减少不良反应的出现,大大提高了抢救急性乌头碱中毒患者的成功率^[61-62]。对于出现心源性休克和室性心律失常的患者,如果不能治愈,可能需要及时进行体外循环^[63]。综上所述,乌头碱中毒的治疗措施包括:及时并彻底清除毒物,联合应用阿托品和抗心律失常药物,进行血液净化等措施,当然,如果出现其他症状,则需要采取适当的治疗措施。

5 展望

众所周知,我国中药资源种类丰富,川乌作为我国中药资源中的重要一员,在许多疾病的治疗过程中发挥着重要作用。在民间存在着许多含有川乌的治疗药方,对这些方案的深入研究,将有利于更好地使用中药资源。随着对川乌的深入研究,对于川乌在体内的代谢情况,以及作用靶

点有了更多的了解。近年来研究发现,乌头碱可以促进乳腺癌耐药蛋白、*P*-糖蛋白等外排转运蛋白的表达,从而改变其他药物的吸收、分布和排泄特征,这提示川乌和其他药物合用时,需要注意药物的用量^[64-65]。

虽然川乌具有抗炎、镇痛、抗肿瘤等多种治疗作用,但由于其不良反应较严重,限制了它的使用。近年来较多研究发现对先导化合物进行结构改造或修饰可以降低毒性、提高药效,但目前还未见有关对乌头碱、新乌头碱等进行结构改造的研究;另外,针对川乌等乌头属植物的解毒药研究也少有报道。因此继续探究乌头碱等活性物质的结构及功能,寻求有效的解毒药物,将为川乌的临床应用提供新的可能性。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 39-40.
- [2] GAO T T, BI H T, MA S, et al. The antitumor and immunostimulating activities of water soluble polysaccharides from Radix Aconiti, Radix Aconiti Lateralis and Radix Aconiti Kusnezoffii [J]. Nat Prod Commun, 2010, 5(3): 447-455.
- [3] 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.
- [4] WANG L Y, ZHAND D, QU X B, et al. Experimental research on cardiotoxic effect of active compound from raw and processing aconite roots [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(5): 596-599.
- [5] YANG Z, LU Z Q, ZHANG Y J, et al. Looking for agonists of β_2 adrenergic receptor from Fuzi and Chuanwu by virtual screening and dual-luciferase reporter assay [J]. J Asian Nat Prod Res, 2016, 18(6): 550-561.
- [6] WANG X J, WANG H Y, ZHANG A H, et al. Metabolomics study on the toxicity of aconite root and its processed products using ultraperformance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry coupled with pattern recognition approach and ingenuity pathways analysis [J]. J Proteome Res, 2012, 11(2): 1284-1301.
- [7] SUN A M, GAO B, DING X Q, et al. Quantitative and qualitative analysis of Aconitum alkaloids in raw and processed chuanwu and caowu by HPLC in combination with automated analytical system and ESI/MS/MS [J]. J Anal Methods Chem, 2012(2012): 936131. Doi: 10.1155/2012/936131.
- [8] CHAN T Y. Aconite poisoning presenting as hypotension and bradycardia [J]. Hum Exp Toxicol, 2009, 28(12): 795-797.
- [9] WANG L, ZHANG X L, WANG X, et al. Comparative study on unprocessed aconiti radix and unprocessed aconiti Lateralis radix by UPLC-MSn [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2017, 37(9): 1640-1647.
- [10] LIN H Y, SU C, DUAN T X, et al. Changes of chemical constituents in radix aconiti preparata before and after heating based on HPLC/ESI-MS [J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2015, 17(3): 208-211.
- [11] LI Y, GAO F, ZHANG J F, et al. Four new diterpenoid alkaloids from the roots of *Aconitum carmichaelii* [J]. Chem Biodivers, 2018, 15(7): e1800147. Doi: 10. 1002/cbdv. 201800147.
- [12] 蒋小花, 何柳平, 杨仕福, 等. 急性乌头碱中毒致心律失常 36 例临床分析[J]. 蛇志, 2017, 29(1): 102-103.
- [13] LIU M Y. Characteristics and significances of ECG and clinical laboratory examination results in 43 patients with acute aconitine poisoning [J]. Int J Lab Med(国际检验医学杂志), 2014, 35(17): 2296-2297, 2300.
- [14] CHAN T Y. Aconitum alkaloid poisoning related to the culinary uses of aconite roots [J]. Toxins(Basel), 2014, 6(9): 2605-2611.
- [15] WANG Y T, LI H X. Toxicity effects of aconitine on neonatal rat cardiomyocytes [J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志), 2007, 22(1): 4-6.
- [16] SUN G B, SUN H, MENG X B, et al. Aconitine-induced Ca^{2+} overload causes arrhythmia and triggers apoptosis through p38 MAPK signaling pathway in rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 279(1): 8-22.
- [17] FRIESE J, GLEITZ J, GUTSER U T, et al. *Aconitum* sp. alkaloids: the modulation of voltage-dependent Na^+ channels, toxicity and antinociceptive properties [J]. Eur J Pharmacol, 1997, 337(2/3): 165-174.
- [18] LIU Y, ZHANG S W, ZHOU L, et al. The toxicity of aconitum alkaloids on cardiocytes and the progress of its research using the methods of molecular toxicology [J]. Chin J Forensic Med(中国法医学杂志), 2009, 24(6): 398-401.
- [19] JAYASINGHE I, CROSSMAN D J, SOELLER C, et al. Comparison of the organization of T-tubules, sarcoplasmic reticulum and ryanodine receptors in rat and human ventricular myocardium [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012, 39(5): 469-476.
- [20] ICHIKAWA H, KIM H J, SHUPRISHA A, et al. Voltage-dependent sodium channels and calcium-activated potassium channels in human odontoblasts *in vitro* [J]. J Endod, 2012, 38(10): 1355-1362.
- [21] CINGOLANI E, RAMIREZ CORREA G A, KIZANA E, et al. Gene therapy to inhibit the calcium channel beta subunit: physiological consequences and pathophysiological effects in models of cardiac hypertrophy [J]. Circ Res, 2007, 101(2): 166-175.
- [22] FU M, WU M, WANG J F, et al. Disruption of the intracellular Ca^{2+} homeostasis in the cardiac excitation-contraction coupling is a crucial mechanism of arrhythmic toxicity in aconitine-induced cardiomyocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 354(4): 929-936.
- [23] ZHOU Y H, PIAO X M, LIU X, et al. Arrhythmogenesis toxicity of aconitine is related to intracellular $Ca(2+)$ signals [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(9): 1242-1249.
- [24] LIU Y, ZHANG S W, LIANG M, et al. Effects of aconitine on $[Ca^{2+}]$ oscillation in cultured myocytes of neonatal rats [J]. J Huazhong Univ Sci Technol(Med Sci), 2008, 28(5): 499-503.
- [25] CHAN T Y. Aconite poisoning [J]. Clin Toxicol(Phila), 2009, 47(4): 279-285.
- [26] 田真, 马丕勇, 杨春燕, 等. 乌头碱诱发大鼠心律失常的研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(9): 1447-1448.
- [27] CHEN C C, KUO C Y, CHEN R F. Role of CAPE on cardiomyocyte protection via connexin 43 regulation under hypoxia [J]. Int J Med Sci, 2016, 13(10): 754-758.
- [28] ZHANG S W, LIU Y, HUANG G Z, et al. Aconitine alters connexin43 phosphorylation status and $[Ca^{2+}]$ oscillation patterns in cultured ventricular myocytes of neonatal rats [J]. Toxicol In vitro, 2007, 21(8): 1476-1485.
- [29] SUZUKI K, MATSUMOTO A, NISHIDA H, et al. Termination of aconitine-induced atrial fibrillation by the

- KACH-channel blocker tertiapin: underlying electrophysiological mechanism [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 125(4): 406-414.
- [30] QIU Y. Functions and injury repair of vascular endothelial cells in atherosclerosis [J]. *J Clin Rehabil Tissue Engineer Res*, 2007, 11(10): 1927-1929.
- [31] ZETTERSTRÖM R. The 1998 Nobel Prize: discovery of the role of nitric oxide as a signalling molecule [J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(3): 593-599.
- [32] PANESAR N S. Downsides to the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8): 710.
- [33] MONCADA S, ERUSALIMSKY J D. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(3): 214-220.
- [34] MONCADA S, HIGGS E A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(Suppl 1): S193-S201.
- [35] TURRENS J F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species [J]. *J Physiol*, 2003, 552(2): 335-344.
- [36] KEHRER J P, KLOTZ L O. 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.
- [37] WARIS G, AHSAN H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions [J]. *J Carcinog*, 2006. Doi: 10.1186/1477-3165-5-14.
- [38] DAI J P, YUAN X, ZHANG J L. Clinical arrhythmia feature and the change of endothelium function in aconitine poisoning [J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneumal Vasc Dis(实用心脑血管病杂志)*, 2007, 15(5): 346-348.
- [39] WADA K, NIHIRA M, HAYAKAWA H, et al. Effects of long-term administrations of aconitine on electrocardiogram and tissue concentrations of aconitine and its metabolites in mice [J]. *Forensic Sci Int*, 2005, 148(1): 21-29.
- [40] 马玲, 朱涛, 岳显可, 等. HPLC 分析不同蒸制温度下川乌化学成分的变化[J]. *中国中医药科技*, 2017, 24(6): 743-747.
- [41] LI J, XU H E, KE X, et al. The anti-tumor performance of docetaxel liposomes surface-modified with glycyrrhetic acid [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(5): 467-473.
- [42] YANG R, WANG L Q, YUAN B C, et al. The pharmacological activities of licorice [J]. *Planta Med*, 2015, 81(18): 1654-1669.
- [43] ZHANG Y, YU L, JIN W, et al. Reducing toxicity and increasing efficiency: aconitine with liquiritin and glycyrrhetic acid regulate calcium regulatory proteins in rat myocardial cell [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(4): 69-79.
- [44] WU X Y, ZHAO J L, ZHANG M, et al. Sedative, hypnotic and anticonvulsant activities of the ethanol fraction from *Rhizoma Pinelliae Praeparatum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 325-329.
- [45] XU L, TONG J M, YANG H B, et al. Toxicity of raw chuanwu combined with raw banxia in different proportions on rat myocardium [J]. *J Tradit Chin Med(中医杂志)*, 2013, 54(12): 1043-1046.
- [46] YANG K B, YIN C J, TONG J M, et al. Impact on renal toxicity with the compatibility of different proportions of raw chuanwu(*Aconitum carmichaelii*) and raw banxia(*Pinellia ternata*) [J]. *J Tradit Chin Med(中医杂志)*, 2015, 56(2): 156-159.
- [47] 侯苏琳, 黄引红. 川乌与半夏的配伍及临床应用[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(5): 379.
- [48] WU J J, CHENG Z X, ZHU L J, et al. Coadministration of *Pinellia ternata* can significantly reduce *Aconitum carmichaelii* to inhibit CYP3A activity in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014(2014): 734867. Doi: 10.1155/2014/734867.
- [49] HENG Y, MAO W, YONG M, et al. Paeoniflorin attenuates LPS-induced inflammation in nucleus pulposus cells via Nrf2/HO-1/HMGB1/NF-κB pathway [J]. *Microb Pathog*, 2018. Doi: 10.1016/j.micpath.2018.08.009.
- [50] MA Z, CHU L, LIU H, et al. Paeoniflorin alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats: Involvement with the ROCK/NF-κB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016(38), 377-384.
- [51] QIU Z K, HE J L, LIU X, et al. Anxiolytic-like effects of paeoniflorin in an animal model of post traumatic stress disorder [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1175-1185.
- [52] 秦林, 彭欣, 李晓丽, 等. 川乌配伍白芍对实验性疼痛的影响[J]. *中国中药杂志*, 1999, 24(10): 629-632.
- [53] FAN Y F, XIE Y, LIU L, et al. Paeoniflorin reduced acute toxicity of aconitine in rats is associated with the pharmacokinetic alteration of aconitine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 701-708.
- [54] DONG H, YAN G L, HAN Y, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomic studies on the toxicity mechanisms of traditional Chinese medicine Chuanwu and the detoxification mechanisms of Gancao, Baishao, and Ganjiang [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(9): 687-698.
- [55] 唐迎雪. 谈乌头之合理应用[J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(9): 891-892.
- [56] QIN L, ZHANG S H, LI X L, et al. Effect of *Aconitum carmichaelii* combined with *stephania tetrandrae* on inflammatory factor and free radical in rats and mice [J]. *Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志)*, 2001, 21(S1): 147-149.
- [57] 银永革, 廖灿阳, 韦明忠, 等. 抢救草乌中毒的临床分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2002, 5(10): 1010.
- [58] 钱小丽, 何美娥, 孙丽, 等. 急性乌头碱中毒恶性室性心律失常的诊治[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(17): 114-115.
- [59] CLARA A, RAUCH S, ÜBERBACHER C A, et al. High-dose magnesium sulfate in the treatment of aconite poisoning [J]. *Anaesthesist*, 2015, 64(5): 381-384.
- [60] LOU J S, WU H, WANG L F, et al. Taurine-magnesium coordination compound, a potential anti-arrhythmic complex, improves aconitine-induced arrhythmias through regulation of multiple ion channels [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018(356): 182-190.
- [61] XU Y Y. Effect of blood purification treatment on cardioversion of arrhythmia in patients with acute aconitine poisoning [J]. *Chin J Mod Med(中国现代医学杂志)*, 2018, 28(2): 117-120.
- [62] 张映帆. 血液净化治疗急性乌头碱中毒效果观察[J]. *航空航天医学杂志*, 2015, 26(9): 1081-1083.
- [63] SHETH S, TAN E C, TAN H H, et al. Herb-induced cardiotoxicity from accidental aconitine overdose [J]. *Singapore Med J*, 2015, 56(7): e116-e119.
- [64] WU J J, ZHU Y F, GUO Z Z, et al. *Aconitum* alkaloids, the major components of *Aconitum* species, affect expression of multidrug resistance-associated protein 2 and breast cancer resistance protein by activating the Nrf2-mediated signalling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2018(44): 87-97.
- [65] WU J J, LIN N, LI F Y, et al. Induction of P-glycoprotein expression and activity by *Aconitum* alkaloids: Implication for clinical drug-drug interactions [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 25343. Doi: 10.1038/srep25343.

收稿日期: 2018-12-18

(本文责编: 沈倩)