



中国中药杂志  
China Journal of Chinese Materia Medica  
ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

## 《中国中药杂志》网络首发论文

题目: 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒的机制预测  
作者: 何健, 吴萍, 董宇, 高蕊  
DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20181205.003  
收稿日期: 2018-08-28  
网络首发日期: 2018-12-06  
引用格式: 何健, 吴萍, 董宇, 高蕊. 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒的机制预测[J/OL]. 中国中药杂志.  
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20181205.003>



**网络首发:** 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认:** 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒的机制预测

何健<sup>1</sup>, 吴萍<sup>1</sup>, 董宇<sup>1</sup>, 高蕊<sup>2</sup>✉

(1. 中国中医科学院 广安门医院 药物临床试验机构办公室, 北京 100053; 2. 中国中医科学院 西苑医院 临床药理研究所, 北京 100091)

✉通信作者 高蕊, 首席研究员, 博士生导师, 研究方向为临床药理、中医内科(内分泌), E-mail: ruigao@126.com

**摘要** 该文通过文献分析附子在临床应用中产生不良反应的特点, 为其临床安全使用提供借鉴, 同时应用网络药理学技术预测其产生心脏毒性的机制, 为有毒中药的毒性机制研究提供思路。通过检索附子不良反应的文献, 建立数据库汇总附子产生的不良反应, 分析发现临床使用附子产生不良反应主要原因在于超剂量使用、煎煮时间较短、食用药酒/药膳, 另外还有外用及误服等。故临床中应严格规范附子用量, 详细告知患者其煎煮方法, 避免服用附子所泡药酒及药膳, 以最大可能避免不良反应发生, 使临床应用中尽其效而避其毒。同时基于文献汇总结果, 应用网络药理学的技术方法, 对附子产生心脏毒进行网络构建及可视化分析, 结果显示附子可作用于心肌细胞动作电位、心脏传导相关的细胞信号传导、心肌细胞收缩、参与收缩心肌细胞的动作电位、心房心肌细胞到房室结细胞的信号传导等 8 个生物进程及 SCN5A, GJA1, GJA5 等 3 个基因靶点, 预测附子可能通过作用于 SCN5A, GJA1, GJA5 等 3 个基因靶点, 调控钠离子通道蛋白、心脏缝隙连接蛋白的表达, 影响心肌细胞除极及细胞间信息传递及物质交换, 从而影响心脏节律及其结构和功能, 产生心脏毒性。

**关键词** 附子; 不良反应; 文献分析; 网络药理学; 心脏毒性

## Analysis of adverse reactions of Aconiti Lateralis Radix Praeparata and prediction of cardiac toxicity by network pharmacology

HE Jian<sup>1</sup>, WU Ping<sup>1</sup>, DONG Yu<sup>1</sup>, GAO Rui<sup>2</sup>✉

(1. Office of Drug Clinical Trial Institution, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract** In this paper, through the retrieval of literatures about adverse reactions of aconite, a database is established to summarize the adverse reactions of aconite. Based on the results of literature review, the network construction and visual analysis of the cardiac toxicity of aconite are conducted by applying the technical methods of network pharmacology. The result shows that the main causes of adverse reactions in clinical use of aconite are overdose use, short cooking time, consumption of medicinal liquor/medicinal diet, external use and misuse and so on. Network pharmacology analysis shows that aconite can be applied to eight biological processes (lateral root of aconite myocardial cell action potential, cardiac conduction related cell signal transduction, myocardial cell shrinkage, shrinkage action potential of the myocardial cells, atrial myocardial cells to atrioventricular node cell signal transduction and so on) and three target genes (SCN5A, GJA1, GJA5). Therefore, during clinical use, the dosage of aconite should be strictly regulated, and the decoction method should be informed to the patient in detail, so as to avoid the adverse reactions that may occur. At the same time, network pharmacology method is applied to predict possible by acting on lateral root of aconite three target genes: SCN5A, GJA1, GJA5, by

收稿日期: 2018-08-28

作者简介: 何健, 主治医师, 研究方向为中医内科(心血管), E-mail: akilahejian@126.com

网络首发时间: 2018-12-06 13:02:37 网络首发地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20181205.1524.006.html>

regulating the sodium channel protein and the expression of gap junction protein, influence of myocardial cells in addition to the information and material exchange between pole and cells, thus affecting heart rhythm and its structure and function, then causes cardiac toxicity.

**Key words** Aconiti Lateralis Radix Praeparata ; adverse reactions ; literature analysis ; network pharmacology ; cardiac toxicity

附子为毛茛科植物乌头的旁生块根，始载于《神农本草经》，味辛、甘，性大热，有毒，入心、脾、肾经，有回阳救逆、助阳补火、散寒止痛之功，有“回阳救逆第一要药”“中药四维”等美誉。现代药理研究表明，附子具有止痛、抗炎、局部麻醉、强心、退热等作用，临床上可用于治疗风湿痹痛、风湿性关节炎、跌打损伤、神经性疼痛、心血管疾病、慢性肾病等疾病。但附子属有毒中药材，主要成分二萜类生物碱中的双酯型生物碱有较强毒性，其中乌头碱毒性最大，在临床使用过程中出现较多严重的不良反应，涉及心血管、神经、消化、呼吸等多个系统，尤以心脏毒性最为突出，临床以心律失常为主要表现，可见多源性室性早搏、二联律、三联律、房颤、室速、房室传导阻滞等各类型心律失常，重者可出现室颤、心源性休克、循环衰竭甚至死亡。

中药多成分-多靶点的药理特性，不同于化药单成分-单靶点，其作用机制相对复杂。网络药理学从药物、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性出发，采用复杂网络模型表达和分析研究对象的药理学性质，适用于阐释中药的多成分-多靶点作用关系。因此，本研究拟通过对已报道的附子所致的不良反应、毒副作用的相关文献进行汇总分析，运用网络药理学方法预测附子主要毒性成分导致心脏不良反应的作用靶点，探索其潜在的分子机制，以期研究中药不良反应的机制提供思路。

## 1 材料

通过检索中国知网（CNKI）中国期刊全文数据库、万方数据库及维普资讯网中文科技期刊数据库关于附子的不良反应相关文献报道，汇总附子不良反应，检索词为“附子”“不良反应”“副作用”“中毒”，时间不限，共检索相关文献 1 269 篇，其中涉及附子不良反应的文献 89 篇，共计 1 585 例患者。纳入附子心脏不良反应相关文献 83 篇，共计 1 448 例患者（表 1）。

表1 附子心脏不良反应统计  
Table1 Adverse cardiac reactions of aconite

临床表现	例次
各类型心律失常	1 245
心悸	561
心率下降	45
心率加速	78
心脏骤停	25
血压降低	234
血压升高	35
循环衰竭	68

## 2 方法

### 2.1 数据提取

对检索出的相关文献逐一阅读摘要进行人工筛选，删除重复报道、综述类文献，共纳入文献 89 篇，涉及 1 585 例患者。逐一阅读原文献全文，汇总不良反应报道的地域分布、患者性别、用药原因、用药剂型、用药剂量、煎煮时间、不良反应出现时间、不良反应表现、就诊时间、转归等内容，进行数据分析。

### 2.2 附子心脏不良反应相关基因靶点网络构建

美国比较毒理基因组学数据库<sup>[1]</sup>(Comparative Toxicogenomics Database, CTD)(<http://ctdbase.org>)

提供化合物影响人类健康的数据信息及多种毒理学信息，包括不同类型分子的毒理学数据以及来自各种生物体的毒理学数据等。本研究针对文献检索结果中附子导致的心脏不良反应，运用 CTD 检索关键词“arrhythmia”“cardiac arrest”“circulatory failure”，获得与附子导致心脏不良反应相关联的基因，建立附子心脏不良反应相关基因靶点网络。

2.3 附子毒性成分基因靶点网络构建

Genecards 人类基因组注释数据库 (<https://www.genecards.org/>) 是由以色列的 Weizmann 研究所基因组研究中心开发的一个包含了全面的人类基因数据库和分析工具的网上智能检索系统。本研究运用 Genecards 检索关键词“aconitine”“hypoaconitine”“mesaconitine”，获得与附子主要毒性成分相关联的基因，建立附子毒性成分基因靶点网络。

2.4 附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络构建及生物进程分析

运用 Cytoscape 3.6.0 软件进行网络构建、分析及可视化工作，使用 merge 功能将附子心脏不良反应相关基因靶点网络与附子毒性成分基因靶点网络合并，获得交集基因，建立附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络。利用 ClueGO 插件，进行生物进程 (biological process) 分析，以  $P<0.05$  作为筛选标准，筛选出显著富集的生物进程进行分析。

3 结果

3.1 地域分布情况

1 585 例患者分布于 27 个省、市、自治区，其中云南地区不良反应报道次数和涉及患者数量最多，约占 1/3 (表 2)，可能与当地有服食附子、附片、草乌等习惯有关，且用量大、喜服药酒，尤喜附片煮肉同服。

表2 附子不良反应的地域分布情况  
Table 2 Geographical distribution of adverse reactions of aconite

地域	报道次数	例数
云南省	9	513
河南省	5	223
浙江省	8	119
广东省	7	91
广西壮族自治区	6	89
四川省	2	71
湖南省	5	66
甘肃省	4	64
陕西省	3	61
重庆市	2	40
山西省	4	33
新疆维吾尔自治区	3	31
吉林省	2	28
海南省	1	27
北京市	3	23
江西省	2	23
内蒙古自治区	4	22
辽宁省	2	22
湖北省	1	10
河北省	4	12
贵州省	1	5

山东省	3	3
江苏省	2	2
福建省	2	2
青海省	2	2
安徽省	1	2
黑龙江省	1	1

3.2 患者性别、年龄、用药原因

文献中有明确性别报道的有 1 422 例，男性占 59.80%，女性占 29.90%，性别不详者占 10.30%。文献报道年龄多集中在 19~75 岁，少数年龄分布在 10~18 岁、76~84 岁。文献中大多数未提及用药原因，明确提及用药原因的有 223 例，主要是风湿关节炎、腰腿痛、寒湿痹阻型疾病（表 3）。

表3 附子的用药原因分布  
Table 3 Cause distribution of aconite

用药原因	例数
风湿关节炎，寒湿痹阻型疾病	167
腰腿痛	46
冠心病	4
肩部疼痛、肩周炎	2
类风湿性关节炎	1
四肢关节疼痛	1
头昏	1
上腹部疼痛,手足发凉	1
不详	1 362
合计	1 585

3.3 用药剂型、剂量

共 1 409 例提及用药剂型，主要用于中药配方，约占 40.06%，其中饮用药酒及药膳不在少数，总共约 40.7%（表 4）。2015 年版《中国药典》推荐附子使用剂量为 3~15 g，临床应用中往往超过该剂量，大剂量使用比比皆是，其中使用剂量 3~15 g 仅占 5.40%（表 5）。

表4 附子的用药剂型分布  
Table 4 Dosage form distribution of aconite

用药剂型	例数	占比/%
含附子配方	635	40.06
乌头类泡酒	452	28.52
误服单药	88	5.55
外用	41	2.59
药膳	193	12.18
不详	176	11.10
合计	1 585	100

表5 附子的使用剂量  
Table 5 Dosage distribution of aconite

用法	用量	例数	占比/%
口服汤药	3~15 g	86	5.40
	16~30 g	170	10.70
	31~60 g	38	2.40
	大于 60 g	163	10.30
饮用药酒	10~50 mL	50	3.20
	50~250 mL	117	7.40
	不详	961	60.60
合计		1 585	100

3.4 煎煮时间

所有报道中提及“先煎”的仅有 88 例，先煎时间集中在 10~60 min，提及“煎煮总时间”的仅有 137 例，煎煮总时间集中在 30~90 min（表 6）。

表6 附子不良反应的煎煮时间  
Table 6 Decoction time distribution of adverse reactions of aconite

煎煮方式	时间	例数	占比/%
先煎	5~10 min	1	0.06
	11~30 min	8	0.50
	31~60 min	78	4.94
	61~90 min	1	0.06
	未提及	1 497	94.44
煎煮总时间	10~30 min	5	0.32
	31~60 min	13	0.82
	61~90 min	118	7.44
	大于 91 min	1	0.06
	未提及	1 448	91.36

3.5 不良反应出现时间

1 585 例患者中，对于出现不良反应的时间有详细记录的有 933 例，其中主要时间段为用药后 5 min~3 h（53.06%），也有服用后立即出现不良反应的情况（表 7）。

表7 附子不良反应出现时间分布  
Table 7 Time distribution of adverse reactions of aconite

不良反应出现时间	例数	占比/%
服药后立即	10	0.63
5~30 min	200	12.62
30 min~1 h	331	20.88
1~3 h	310	19.56
3~8 h	77	4.86
大于 8 h	5	0.31
不详	652	41.14
合计	1 585	100



3.6 就诊时间及转归

所纳入报道中提及就诊时间的有 385 例，皆于出现不良反应后 12 h 内就诊（24.29%）（表 8）。所有报道 1 585 例患者中有 13 例死亡，多为出现恶性心律失常、室颤，抢救无效死亡。其余患者通过抢救及对症治疗后皆好转，未留后遗症。

表8 附子不良反应出现后就诊时间分布  
Table 8 Distribution of clinical time after adverse reaction of aconite

就诊时间	例数	占比/%
5~30 min	44	2.78
30 min~2 h	187	11.80
2~6 h	88	5.55
6~12 h	58	3.66
12 h 以上	8	0.50
不详	1 200	75.71
合计	1 585	100

3.7 不良反应累及系统

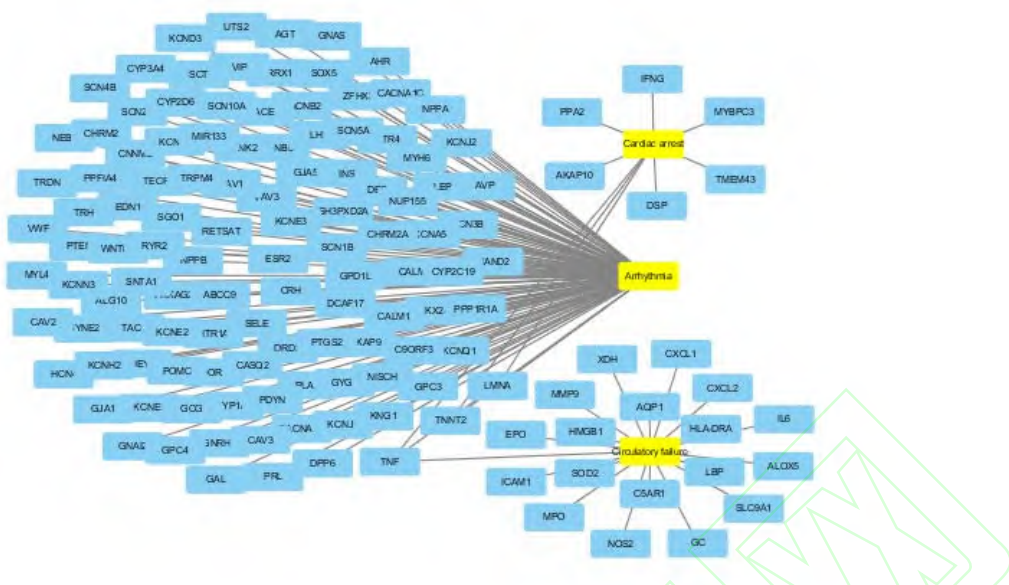
对 1 585 例患者的临床表现进行分析，附子不良反应累及多个系统，合计 14 421 例，包括神经系统、消化系统、心血管系统、呼吸系统等，尤以神经、消化、心血管损害较为显著（表 9）。

表9 附子不良反应的临床表现  
Table 9 Clinical manifestation distribution of adverse reactions of aconite

累及系统	临床表现（例次）	总例次	占比/%
神经	四肢发麻（986）、口舌发麻（1 021）、全身发麻（267）、抽搐（583）、烦躁（670）、头晕（793）、头昏（547）、头痛（162）、发热（6）、寒战（7）、面色苍白（45）、面部肌肉痉挛（4）、眼前发黑（6）、光反射迟钝或消失（7）、全身发冷（5）、手脚发凉（7）、四肢厥冷（21）、牙关紧闭（28）、四肢震颤（5）、四肢乏力（8）、口唇紫绀（16）、全身紧束（17）、肌肉强直（39）、肌肉紧束（7）、痛觉减退（5）、运动障碍（5）、语言障碍（478）、困倦（23）、嗜睡（27）、狂证（3）、意识模糊（26）、神志不清（14）、精神紊乱（19）、精神萎靡（6）、精神障碍（5）、步态不稳（11）、昏迷（37）、昏厥（13）、晕厥（15）、意识丧失（8）、瞳孔散大（5）、二便失禁（6）	5 963	41.35
消化	恶心（992）、呕吐（1 224）、腹痛（893）、腹胀（16）、胃部不适（54）、胃部烧灼感（6）、上腹不适（8）、腹泻（193）、口腔和咽喉黏膜烧灼感（6）、干呕（4）、食欲不振（4）、口干（4）、咽痛（8）、流涎（107）、肝功能损害（29）、急性胰腺炎（3）、应激性溃疡（3）	3 554	24.64
心血管	各类型心律失常（1 245）、心悸（561）、心率下降（45）、心率加速（78）、心脏骤停（25）、血压降低（234）、血压升高（35）、循环衰竭（68）	2 291	15.89
呼吸	呼吸困难（269）、喘息（6）、气短（257）、呼吸急促（81）、呼吸不规则（7）、呼吸骤停（9）、呼吸衰竭（28）、胸闷（578）、胸部不适（53）、鼻干（8）、肺水肿（16）	1 312	9.10
其他	乏力（684）、汗出（84）、休克（61）、耳鸣（142）、视物模糊（149）、视物不清（81）、目赤（3）、尿频（57）、肾功能损害（18）、瘙痒（5）、皮疹（4）、荨麻疹（4）、手足心热（6）、口舌生疮（3）	1 301	9.02

3.8 附子心脏不良反应相关基因靶点网络构建

CTD 共检索出与心律失常相关联的基因 318 591 个，与心脏停搏相关联的基因 26 006 个，与循环衰竭相关联的基因 82 760 个，删除重复及治疗作用的基因，最终得到 113 个与导致心律失常相关联的基因，9 个与心脏停搏相关联的基因，19 个与循环衰竭相关联的基因，建立附子心脏不良反应相关基因靶点网络，导入 Cytoscape 3.6.0 软件进行可视化分析（图 1）。



黄色节点为附子所致心脏不良反应；蓝色节点为导致心脏不良反应的相关基因靶点。

图1 附子心脏不良反应相关基因靶点网络  
Fig.1 Network of genetic targets related to adverse cardiac reactions of aconite

3.9 附子毒性成分基因靶点网络构建

共检索出 42 个与附子主要毒性成分相关联的基因，建立附子毒性成分基因靶点网络，导入 Cytoscape 3.6.0 软件进行可视化分析（图 2）。

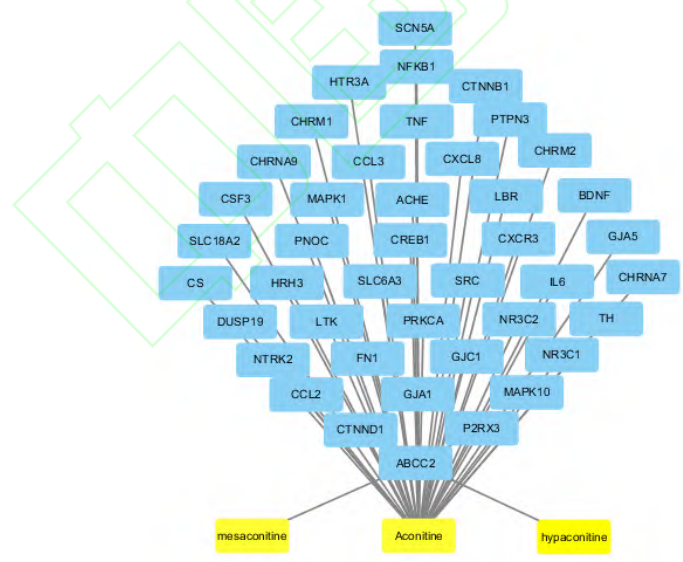


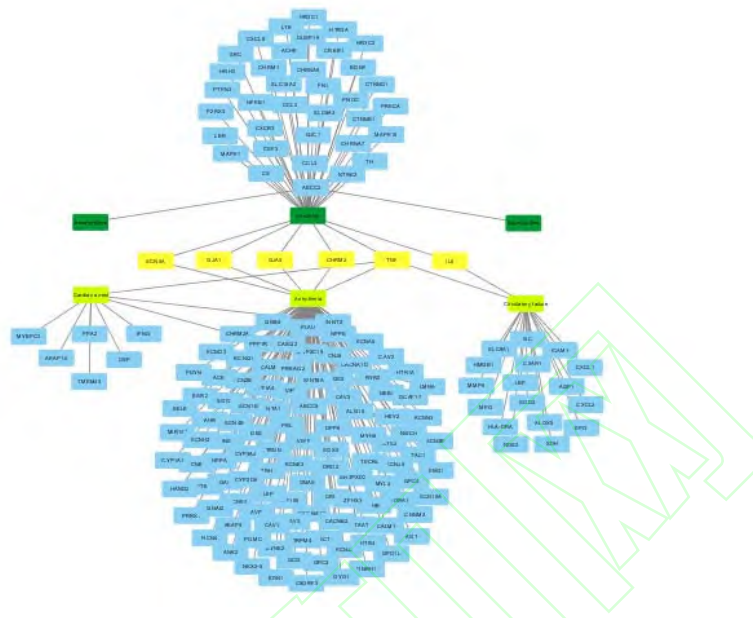
图2 附子毒性成分基因靶点网络  
Fig.2 Network of genetic targets related to toxic components of aconite

3.10 附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络

运用 Cytoscape 3.6.0 软件将附子心脏不良反应相关基因靶点网络与附子毒性成分基因靶点网络合并，获得交集基因，建立附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络（图 3）。发现附子的毒性成分可作用于 6 个导致心脏不良反应的基因靶点，分别为编码钠通道蛋白相关基因（SCN5A）、缝隙



连接蛋白基因 (GJA1)、缝隙连接蛋白基因 (GJA5)、毒蕈碱型胆碱受体 (CHRM2)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL-6)，上述基因靶点可通过影响钠离子通道、细胞除极、细胞膜稳定性以及兴奋副交感神经、释放炎症因子等方面导致心脏不良反应的发生。



深绿色节点为附子毒性成分乌头碱、次乌头碱和新乌头碱；浅绿色节点为附子所致心脏不良反应；黄色节点为交集基因靶点。

图3 附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络

Fig.3 Network of genetic targets related to adverse cardiac reactions caused by toxic components of aconite

### 3.11 生物进程及相关靶点基因分析

利用 ClueGO 插件，共筛选出 8 个显著富集的生物进程，分别为心肌细胞动作电位 (cardiac muscle cell action potential)、心脏传导相关的细胞信号传导 (cell-cell signaling involved in cardiac conduction)、心肌细胞收缩 (cardiac muscle cell contraction)、参与收缩心肌细胞的动作电位 (cardiac muscle cell action potential involved in contraction)、心房心肌细胞到房室结细胞的信号传导 (atrial cardiac muscle cell to AV node cell signaling) 等，皆可影响心肌细胞信号传导及收缩功能，从而诱发心脏不良反应。

8 个生物进程皆涉及 SCN5A, GJA1, GJA5 等 3 个基因。目前已证实 SCN5A 基因与心血管疾病的发生密切相关，它是负责编码钠通道蛋白的  $\alpha$  亚单位 (Nav1.5) 的基因，钠通道在心肌细胞兴奋性中扮演重要角色，它建立除极与复极电流的精细平衡，从而决定动作电位间期。Nav1.5 除影响到钠内流和细胞除极外，还和诸多的心肌细胞骨架蛋白、肌节蛋白相互联系，因而，SCN5A 基因突变不但会引起心脏节律的异常，还可导致心脏结构的异常。研究表明 SCN5A 基因是遗传性心律失常-长 QT 综合征 (LQTS) 的 2 种相关基因之一<sup>[2]</sup>，LQTS 产生的机制主要是通过 SCN5A 基因突变而产生的晚期持续性钠电流<sup>[3]</sup>。SCN5A 的单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性 (SNPs) 不仅是遗传性心律失常综合征的危险因素，也是获得性心律失常的危险因素<sup>[4-6]</sup>。同时，研究证明在 Brugada 综合征 (BrS)，心脏传导缺陷，病态窦房结综合征，扩张型心肌病和房颤 (AF) 患者中发现 SCN5A 基因突变<sup>[7-10]</sup>。

GJA1, GJA5 是缝隙连接蛋白的调控基因，心肌细胞之间的信息传递、物质交换皆是通过缝隙连接通道完成，而缝隙连接蛋白是连接通道的最小功能单位。其中，GJA1 调控 connexin 43(CX43)蛋白的表达，CX43 是主要的心脏缝隙连接蛋白，作为一种蛋白亚基构成缝隙连接通道，为离子与代谢物之间的细胞间通信提供重要途径，使心肌细胞的心电耦合功能得以发挥，其下调常与心律失常、扩张型心肌病(DCM)和心力衰竭有关<sup>[11]</sup>。Wang P 等<sup>[12]</sup>分析发现在欧洲、日本及中国汉族人群中，GJA1

相关位点的突变与 AF 的发生密切相关。Wittlieb-Weber C A 等<sup>[13]</sup>研究发现 GJA1 突变可引起扩张型心肌病和心律失常的发生。另外 GJA1 基因变异可能与潜在的致命心律失常有关,并增加心脏猝死的风险。一些研究证实 GJA1 基因变异与婴儿猝死综合征(SIDS)和心脏猝死的关系<sup>[14-15]</sup>。GJA5 调控 connexin 40(CX40)蛋白的表达, CX40 是主要的心房肌缝隙连接蛋白,它选择性地表达于心房细胞并介导心房的电活动的协调。在房颤时 CX40 表达减少,其分布及磷酸化状态发生变化,影响心房细胞间的连接和传导,从而促进房颤的发生与维持<sup>[16-23]</sup>。

## 4 讨论

附子为有毒中药,2015 年版《中国药典》(一部)记载附子有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效。用于亡阳虚脱,肢冷脉微,心阳不足,胸痹心痛,虚寒吐泻,脘腹冷痛,肾阳虚衰,阳痿宫冷,阴寒水肿,阳虚外感,寒湿痹痛,建议用量 3~15 g,宜先煎,久煎。

### 4.1 附子毒性成分

附子主要活性成分为乌头类生物碱,其中二萜类双酯型生物碱是其主要毒性物质,包括乌头碱、次乌头碱和新乌头碱<sup>[24]</sup>。其中乌头碱口服 0.2 mg 即可中毒,口服 3~4 mg 可致死。李志勇<sup>[25]</sup>通过对大鼠十二指肠给予附子饮片观察心脏毒性,发现次乌头碱可引起心肌细胞内钙超载,并导致心肌细胞内钙调控蛋白 L-钙通道,Na 通道 SCN5A 亚基,NCX, CaM, RyR2 mRNA 转录水平表达增强,引起心脏毒性。王相冲<sup>[26]</sup>通过乌头碱和新乌头碱对豚鼠及其心肌细胞作用的研究,发现两者皆诱发心律失常,均能浓度依赖性的抑制  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  泵及兴奋  $\text{Na}^+$  通道电流而影响动作电位,同一浓度下,新乌头碱较乌头碱更容易诱发心肌细胞的电生理活动异常。

### 4.2 附子不良反应特点分析及救治

本研究纳入文献显示,临床试用附子的地域分布广泛,全国涉及 27 个省、市、自治区,其主要的用药原因是风湿关节炎、腰腿痛、寒湿痹阻型疾病,用法多样,包括中药配方、药酒、外用以及药膳,服用中药配方及药酒占大多数,其中食用药膳也不在少数。临床使用剂量往往超过药典推荐剂量,且提及“先煎”的病例较少,“先煎时间”及“煎煮总时间”较短。

附子不良反应发作时间较短,绝大多数于 3 h 之内发作。不良反应累及神经、消化、心血管、呼吸等多个系统。神经系统主要表现为四肢、口舌及全身发麻,抽搐,烦躁,头晕,头昏等,严重者可见意识模糊、神志不清、精神紊乱、意识丧失、昏迷;消化系统主要表现为恶心、呕吐、胃部不适、腹痛、腹胀、腹泻等,尚可出现肝功能损害、急性胰腺炎、应激性溃疡等;心血管系统主要表现为各类型心律失常、心悸、心率下降、心率加速、血压降低、血压升高,严重者出现心脏骤停、恶性心律失常、循环衰竭;呼吸系统主要表现为呼吸困难、气短、呼吸急促、胸闷,严重者可见肺水肿、呼吸骤停、呼吸衰竭。另外,还可出现乏力、汗出、耳鸣、视物模糊、瘙痒、皮疹、荨麻疹、尿频、肾功能损害,甚至休克等重症。报道中有 13 例患者死亡,多为出现恶性心律失常、室颤,其余通过抢救及对症治疗预后良好。

临床使用附子若产生不良反应,应立即停止使用。早期催吐,并立即用高锰酸钾溶液或绿豆甘草煎汁反复洗胃,导泻。保持呼吸道通畅,予高流量吸氧。迅速建立两条以上的静脉通道,输入高渗葡萄糖注射液,促进毒物的排泄。心电监护,密切监测生命体征变化。若出现心律失常,及时应用抗心律失常药物,必要时行胸外按压、电除颤、临时起搏等。心律失常可使用阿托品、利多卡因、地塞米松、胺碘酮等救治,也可使用绿豆、生姜、甘草、蜂蜜等传统解毒中药,以及生脉注射液、参麦注射液、参芪扶正注射液等中药制剂。

### 4.3 附子不良反应影响因素分析

#### 4.3.1 超剂量使用

在服用中药汤剂的 457 例患者中,超过推荐剂量的有 371 例患者,处方中大于 60 g 的有 163 例。1 例女性中医爱好者,受凉后腹泻,自认为阳虚,遂自拟药方含制附片 60 g,先煎 1.5 h,入群药

再煎 1 h, 服用约 7 min 后, 自觉胸中有团火, 15 min 后后眼睑下垂, 不能抬起, 口唇及面部肌肉痉挛, 心慌, 胸闷, 呼吸困难, 全身肌肉发紧, 四肢抽搐, 并出现多源性室性期前收缩<sup>[27]</sup>。1 例女中医, 平素畏寒肢冷, 下肢沉重, 耳鸣梦多, 腰酸等症, 辨证为虚寒之证, 初服含黑附子 60 g 汤剂, 未见不适, 后逐渐加量至 100 g, 半小时后出现心慌胸闷, 唇舌发麻, 发木, 视物模糊, 四肢麻酥刺痛, 心电图示: 窦性心率, 房室分离, 频发多源室性早搏, 部分成对, 短阵室速, 室性融合波<sup>[28]</sup>。

#### 4.3.2 煎煮时间较短

1 585 例患者中提及“先煎”的仅有 88 例, 先煎时间多在 0.5~1 h, 提及“煎煮总时间”的有 137 例, 绝大多数未提及煎煮时间。《中国药典》建议附子宜先煎、久煎, 经先煎、久煎后, 毒性较大的双酯型生物碱水解为单酯型生物碱, 其毒性为双酯型生物碱的 1/200~1/500, 再进一步水解为氨基醇类乌头原碱, 其毒性仅为双酯型生物碱的 1/2 000~1/4 000, 极大地降低中毒风险。而患者对于附子的毒性及煎煮时间不甚了解, 极易出现煎煮时间不够导致中毒。

#### 4.3.3 食用药酒/药膳

共有 645 例患者因食用药酒/药膳中毒。饮用药酒中毒者, 多为生附子、生乌头所泡药酒, 含药量 10~100 g, 服药酒量 10~250 mL。未经炮制的附子生品毒性巨大, 且所含双酯型乌头碱易溶于酒精, 药酒中含量较高, 极易产生中毒反应。食用药膳的病例中, 附子用量 50~500 g, 用于炖鸡、炖猪手、炖肉等, 以云南等地为最, 当地素有服食附子、附片、草乌等习惯, 且用量大。26 例患者因外伤、风湿性关节炎、腰腿痛口服含乌头碱类药酒 40~60 mL, 饮酒后 30~80 min 出现舌唇及四肢麻木、心悸、胸闷、恶心呕吐、烦躁、晕厥、抽搐、意识障碍等症<sup>[29]</sup>。156 例患者以单味附子当药膳服用, 用量 50~500 g, 服药后 30 min~2 h, 出现头晕、乏力, 口舌、颜面、四肢甚至全身发麻, 腹部疼痛, 恶心、呕吐, 胸闷、心悸, 烦躁不安, 呼吸困难, 休克等症状, 心电图示各类型心律失常<sup>[30]</sup>。

#### 4.3.4 外用及误服

其中外用 41 例, 误服 88 例。外用包括附子药酒外用和附子饼艾灸, 误服包括生乌头、附子、附片或外用药酒。

综上所述, 附子属有毒中药材, 临床中应严格规范用量, 详细告知患者其煎煮方法, 避免服用附子所泡药酒及药膳, 以最大可能避免不良反应发生, 使临床应用中尽其效而避其毒。

同时, 本研究通过文献检索附子所导致的心脏不良反应, 应用网络药理学的相关技术手段, 建立了附子心脏不良反应相关基因靶点网络、附子毒性成分基因靶点网络、附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络, 探索附子毒性成分导致心脏不良反应潜在的分子机制。结果表明, 附子可能通过影响钠离子通道、细胞除极、细胞膜稳定性以及兴奋副交感神经、释放炎症因子等方面的作用来影响心肌细胞信号传导及收缩功能, 从而诱发心脏不良反应。

网络药理学采用复查网络模型表达和分析中药的药理学性质, 从药物、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性出发, 揭示中药及复方的药理作用及作用机制, 目前广泛用于中药靶点预测<sup>[31-36]</sup>、多成分相互作用分析<sup>[37]</sup>、中医“病-证-效”结合、中药毒理学研究等多个方面。

本研究通过网络药理学方法预测了附子毒性成分导致心脏不良反应的相关基因靶点 SCN5A, GJA1, GJA5。目前研究证实 SCN5A 通过调控钠离子通道蛋白的表达, 影响心肌细胞除极, 对于心脏节律及结构的稳定发挥重要作用。GJA1, GJA5 通过调控心脏缝隙连接蛋白的表达, 维持心肌细胞信息传递及物质交换, 发挥心肌细胞的心电耦合功能。三者与心血管疾病的发生密切相关。这提示我们中药附子可能是通过作用于 SCN5A, GJA1, GJA5 等 3 个心脏靶点基因而引起心脏不良反应的发生。同时, 该研究结果仍需通过进一步试验进行验证, 从而为探索中药不良反应的分子机制研究提供思路。

#### [参考文献]

- [1] Allan Peter Davis, Benjamin L King, Susan Mockus, et al. The comparative toxicogenomics database: update 2011[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 39(1): 1067.
- [2] Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, et al. SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities[J]. Int J Cardiol, 2013, 165: e21.



- [3] Dumaine R, Wang Q, Keating M T, et al. Multiple mechanisms of Na<sup>+</sup> channel-linked long-QT syndrome[J]. Circ Res,1996,78:916.
- [4] Gouas L, Nicaud V, Berthet M, et al. Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population[J]. Eur J Hum Genet,2005,13(11):1213.
- [5] Bezzina C R, Shimizu W, Yang P, et al. Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction[J]. Circulation,2006,113(3):338.
- [6] Makita N, Tsutsui H. Genetic polymorphisms and arrhythmia susceptibility[J]. Circ J,2007,71(Suppl A):A54.
- [7] Herren A W, Bers D M, Grandi E. Post-translational modifications of the cardiac Na channel: contribution of CaMKII-dependent phosphorylation to acquired arrhythmias[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2013,305:H431.
- [8] Modell S M, Lehmann M H. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review[J]. Genet Med.2006;8:143.
- [9] Hedley P L, Jørgensen P, Schlamowitz S, et al. The genetic basis of Brugada syndrome:a mutation update[J]. Hum Mutat,2009,30:1256.
- [10] van Hoesen D A, Blom M T, Tan H L. Cardiac sodium channels and inherited electrophysiological disorders: an update on the pharmacotherapy[J]. Expert Opin Pharmacother,2014,15:1875.
- [11] Chang K T, Cheng C F, King P C, et al. CELF1 mediates connexin 43 mRNA degradation in dilated cardiomyopathy[J]. Circ Res,2017,121(10):1140.
- [12] Wang P, Qin W, Wang P, et al. Genomic variants in NEURL, GJA1 and CUX2 significantly increase genetic susceptibility to atrial fibrillation[J]. Sci Rep,2018,8(1):3297.
- [13] Wittlieb-Weber C A, Haude K M, Fong C T, et al. A novel GJA1 mutation causing familial oculodentodigital dysplasia with dilated cardiomyopathy and arrhythmia[J]. Heart Rhythm Case Rep,2015,2(1):32.
- [14] D W van Norstrand, A Asimaki, C Rubinos, et al. Connexin43 mutation causes heterogeneous gap junction loss and sudden infant death[J]. Circulation, 2012,125:474.
- [15] Xue Y, Zhao R, Du S H, et al. Decreased mRNA levels of cardiac Cx43 and ZO1 in sudden cardiac death related to coronary atherosclerosis:a pilot study[J]. Int J Legal Med, 2016, 130(4):915.
- [16] Hsieh M H, Lin Y J, Wang H H, et al. Functional characterization of atrial electrograms in a pacing-induced heart failure model of atrial fibrillation:importance of regional atrial connexin40 remodeling[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2013,24(5):573.
- [17] Chaldoupi S M, Loh P, Hauer R N. The role of connexin40 in atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res,2009,84(1):15.
- [18] Dupays L, Mazurais D, Rücker-Martin C. Genomic organization and alternative transcripts of the human connexin40 gene[J]. Gene,2003,305(1):79.
- [19] Bagwe S, Berenfeld O, Vaidya D, et al. Altered right atrial excitation and propagation in connexin 40 knockout mice[J]. Circulation,2005,112:2245.
- [20] Rosenberg M A, Das S, Pinzon P Q, et al. A novel transgenic mouse model of cardiac hypertrophy and atrial fibrillation[J]. J Atr Fibrillation,2012,2(9):1.
- [21] Zhou S H, He X Z, Liu Q M, et al. Study on the spatial distribution pattern of Cx40 gap junctions in the atria of patients with coronary heart disease[J]. Cardiol J,2008,15(1):50.
- [22] Li J Y, Lai Y J, Yeh H I, et al. Atrial gap junctions, NF-kappaB and fibrosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: the relationship with postoperative atrial fibrillation[J]. Cardiology,2009,112(2):81.
- [23] Noureldin M, Chen H, Bai D. Functional characterization of novel atrial fibrillation-linked GJA5 (Cx40) mutants[J]. Int J Mol Sci,2018,19(4):977.
- [24] Jaiswal Y, Liang Z, Ho A, et al. Distribution of toxic alkaloids in tissues from three herbal medicine *Aconitum* species using laser micro-dissection, UHPLC-QTOF MS and LC-MS/MS techniques[J]. Phytochemistry,2014,107:155.
- [25] 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.
- [26] 王相冲. 乌头碱和新乌头碱致心律失常作用比较及其细胞学机制[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [27] 黄兆玉. 中药附子中毒一例报告[J]. 青海医药杂志, 2007 (11): 13.
- [28] 高雪英, 张丽芬. 附子中毒报告 1 例[J]. 光明中医, 2010, 25 (11): 2109.
- [29] 黄爱珍, 黄永锋. 急性乌头碱类药物中毒的急救及护理[J]. 医学理论与实践, 2004 (6): 720.
- [30] 蔡吉芬, 杨云贵, 周丽琼, 等. 附子中毒 156 例临床分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32 (2): 131.
- [31] 刘楠, 姜云耀, 黄婷婷, 等. 基于网络药理学方法研究补阳还五汤治疗脑梗死的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (11): 2190.
- [32] 范文涛, 王倩. 基于网络药理学的石菖蒲-郁金药对治疗抑郁症作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (12): 2607.
- [33] 师帅, 胡元会, 吴华芹, 等. “丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (18): 192.
- [34] 张轶雯, 钟里科, 楼倩雯, 等. 基于 GEO 数据库的 HPV 阳性口咽癌特征基因生物信息学研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35 (5): 638.
- [35] 吴亚军, 苏洁, 黄浦俊, 托. 蒙花苷对 TNF- $\alpha$  诱导的血管内皮细胞炎症损伤及 TLR4/I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34 (5): 637.
- [36] 李文畅, 马晓倩, 李玉璟, 等. 1-磷酸鞘氨醇对心肌缺血再灌注损伤所致细胞凋亡的影响及其与 PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  通路的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34 (2): 151.
- [37] 肖东, 庄改改, 李元杰, 等. 苦豆子中黄酮类成分的网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (16): 3353.