

马钱子药理毒理作用及减毒机理研究进展

吴攀锋¹ 方居正²

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南郑州 450046; 2. 平顶山市中医医院, 河南平顶山 467099)

摘要 马钱子为临床常用中药之一, 具有通络止痛、散结消肿之功, 其主要化学成分为生物碱、环烯醚萜苷、黄酮类苷和类固醇等。马钱子具有镇痛抗炎、促进骨折愈合及软骨损伤修复、兴奋神经、保护心脏、抗肿瘤、抑制微生物生长和免疫调节等多种药理作用, 但也不可忽视其严重的生物毒性, 包括肾脏毒性、肝脏毒性、心脏毒性、神经毒性等, 可通过炮制、配伍等方法达到减毒的目的。目前关于马钱子药理、毒理机制及作用靶点的研究还不够深入, 未来可通过蛋白质组学、代谢组学、网络药理学及网络毒理学等多种方法对马钱子进行全面、系统的研究, 并依靠现代技术开发更加安全高效的减毒方法, 为马钱子临床应用和新药研发提供科学依据。

关键词 马钱子; 马钱子碱; 土的宁; 药理; 毒理; 减毒; 机制研究; 综述

基金项目 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目 (STG-ZYX01-202104); 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2290); 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2288)

马钱子别名番木鳖, 为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子, 味苦性温, 有大毒, 具有通络止痛、散结消肿之功, 多用于治疗跌打骨折、咽喉肿痛、风湿顽痹、麻木瘫痪等病症^[1]。《本草纲目》^[2]载: “彼人言治一百二十种病, 每证各有汤引。”《医学衷中参西录》^[3]言: “其毒甚烈……开通经络, 透达关节之力, 实远胜于它药也。”药理学方面, 马钱子已被验证能对炎症、微生物感染、神经系统、骨骼细胞、心血管系统、癌症等产生作用。但因其对中枢神经、肝脏、肾脏及心脏可造成毒性, 临床多通过炮制和配伍以达到减毒治病的效果。笔者从药理、毒理及减毒机理三个方面对马钱子的研究进展进行了分析和总结, 介绍如下。

1 药理作用机制

1.1 镇痛抗炎 马钱子碱是马钱子的主要成分之一, 具有明显的镇痛抗炎作用。马钱子碱可通过减少钠离子 (Na^+) 通道的电流来减轻小鼠的神经性疼痛, 在急性疼痛模型中, 马钱子碱能显著抑制小鼠痛觉性热和机械刺激诱导的反应, 同时还可减轻慢性收缩损伤小鼠的热过敏和机械异常痛^[4]。李永丰等^[5]使用机械缩足反应阈值和热缩足潜伏期来检测大鼠的疼痛行为, 结果马钱子碱能通过钾离子 (K^+) 通道调节外周疼痛。马钱子碱和马钱子碱氮氧化物能通过抑制炎症组织中前列腺素E2的释放, 降低血液中白细胞介素 (IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α

以及5-羟色胺 (5-HT) 的含量, 增加5-羟基吲哚-3-乙酸的含量从而发挥抗炎功能^[6]。一种含有马钱子碱的新型凝胶渗透材料可抑制大鼠辅助关节炎 (CIA) 模型中的CIA症状和滑膜细胞增殖, 表明其对类风湿关节炎具有疗效; 在小鼠耳肿胀试验中显著缓解了二甲苯诱导的耳水肿, 在福尔马林实验中缓解了福尔马林注射的疼痛, 表现了其抗炎镇痛的特性^[7]。

马钱子抗炎镇痛的特性有助于治疗许多疾病引起的疼痛, 如CIA、腰肌劳损、神经性疼痛和痛经等。但目前关于其抗炎镇痛的研究主要集中于马钱子碱, 其他成分研究不足, 下一步应加大对于马钱子其他化合物的研究。

1.2 促进骨折愈合及软骨损伤修复 实验观察发现, 马钱子粉能显著提升骨折家兔血清中碱性磷酸酶和微量元素的浓度, 并且给药组表现出更快的骨折愈合速度和更好的愈合效果, 这表明马钱子粉具有促进骨折愈合的作用, 这种作用可能是通过改善骨折处局部的血液供应、增强钙盐沉积、加快骨痂形成而实现的^[8]。修复受损的软骨是治疗骨关节炎 (OA) 的主要方法, 一项关于马钱子防治OA作用机制的实验表明, 马钱子总碱可能是通过抑制脂质过氧化反应, 增加超氧化物歧化酶 (SOD) 表达而促进自由基的清除, 最终导致自由基减少而抑制软骨细胞凋亡, 起到保护和修复软

骨的作用^[9]。中药外治跌打损伤历史悠久,效果显著,马钱子通络止痛、消肿散结的功效使其成为肌肉骨骼系统疾病的常用外治用药,尤其随着现代外用制剂水平的发展,马钱子在肌肉骨骼系统疾病中的应用将更加广泛。

1.3 兴奋神经 马钱子碱和土的宁是马钱子中主要的生物碱,二者都能兴奋神经中枢。研究表明,土的宁可以提高脊髓的兴奋性,刺激脊髓反射功能,改善大脑皮层感觉中枢功能,加快急性脊髓炎患者神经功能的恢复;并能刺激延髓,提高血管运动中枢和呼吸中枢的兴奋性;此外,还能刺激大脑皮层,唤醒处于抑制状态的患者,改善患者的听觉、视觉、味觉、触觉等受体功能^[10-11]。

马钱子碱能通过血脑屏障进入中枢神经系统,并对中枢神经产生作用,尤其是脊髓的前角细胞,导致反射兴奋性显著增加^[12]。此外,马钱子碱增强了乙酰胆碱(ACh)与毒蕈碱M1受体的结合,使其成为开发针对帕金森病(PD)和阿尔茨海默病等神经退行性疾病药物的良好候选者^[13]。已有报道指出,马钱子碱对PD、肌肉强直、三叉神经痛和癫痫具有潜在治疗作用^[14]。

鉴于马钱子碱和土的宁等对神经系统的作用,马钱子可用于治疗面瘫、癫痫、PD、缺血性卒中、重症肌无力等多种神经系统疾病。

1.4 保护心脏 LIU B等^[15]通过检测实验模型大鼠心肌梗死面积、血清心脏标志酶、内源性抗氧化剂、炎症介质和组织病理学分析等评估马钱子碱的心脏保护特性,结果马钱子碱通过增加内源性抗氧化剂,降低脂质过氧化标记酶的状态,有效恢复梗死面积,改善组织病理学损伤,揭示马钱子碱对心肌保护作用可能与TNF- α 、IL-6信号分子的激活有关。

李明华等^[16]考察了马钱子碱对豚鼠心脏乳头肌动作电位和收缩力的影响,结果表明马钱子碱通过阻断心肌钙离子(Ca^{2+})通道,降低 Ca^{2+} 含量,减少心肌的耗氧量,达到抗心律失常作用。马钱子碱还可降低豚鼠心室肌细胞钠电流和延迟整流钾电流幅值,显示出与Ⅰ类、Ⅲ类抗心律失常药相同的作用机制^[17]。由此可见,马钱子抗心律失常的作用机制可能与其阻滞心室肌细胞 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道电流有关。

临床中,马钱子常被当作活血化瘀药使用,但目前关于马钱子对心血管作用方面的实验研究相对较少,相关药理作用机制还有待完善。

1.5 抗肿瘤 马钱子碱在各种类型癌症中都具有强大的抗肿瘤活性,包括胃癌、结肠腺癌、肝细胞癌、神

经胶质瘤和多发性骨髓瘤等,其抗肿瘤作用机制与诱导细胞凋亡、抑制血管生成、逆转肿瘤多药耐药以及抑制肿瘤细胞迁移和转移有关^[18-19]。

马钱子碱可在体外抑制人肝癌HepG2细胞的增殖,机制可能是马钱子碱首先作用于丝裂原活化蛋白激酶激酶7(MKK7)基因,MKK7激酶激活了c-Jun氨基末端激酶(JNK)基因,引起了脂肪酸合成酶(Fas)和Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)基因变化的途径以诱导肿瘤细胞凋亡^[20]。结直肠癌的发病与Wnt信号通路联系紧密,马钱子碱参与Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路的调节,通过调控Wnt/ β -catenin分子AXIN1和p- β -catenin,在体内外均可诱导结直肠癌细胞凋亡,抑制癌细胞的生长和迁移。索明珠等^[21]发现马钱子碱不仅可以抑制乳腺癌细胞系MDA-MB-231增殖,诱导其凋亡,还能抑制MDA-MB-231细胞在体外形成的血管生成拟态结构,其机制可能与马钱子碱处理后血管生成拟态标志蛋白(VEGF/VE-cadherin/EphA2/MMP-9/MMP-2)的表达水平下调有关。梁虹等^[22]研究表明,马钱子碱通过抑制人慢性白血病细胞系K562/A02细胞多药耐药基因MDR1 mRNA及其编码产物P-糖蛋白(P-gp)的表达,降低化疗药物自细胞内溢出,从而部分逆转K562/A02细胞的耐药性。

目前,关于马钱子抗肿瘤测试多在体外进行,较容易控制和操作,为了更准确地评估其抗肿瘤作用,还需要进行更多的体内试验。

1.6 抑制微生物生长和免疫调节 一种由马钱子生物合成的马钱子-ZnO复合材料,在10~12 nm范围内的浓度为100~200 $\mu\text{g/mL}$ 时,对多重耐药性(MDR)-金黄色葡萄球菌、MDR-大肠杆菌、MDR-铜绿假单胞菌、MDR-鲍曼不动杆菌表现出显著的杀菌能力^[23]。

马钱子碱可有效抑制T淋巴细胞增殖,减轻小鼠耳廓肿胀程度,提示马钱子碱具有细胞免疫抑制作用^[11]。邹莹等^[24]研究发现,炙马钱子能通过降低自身免疫性重症肌无力大鼠ACh受体抗体(AChR-ab)含量,调节血清中转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平,进而抑制T、B淋巴细胞的活化。上述研究证明,马钱子在治疗自身免疫性疾病中可能具有临床价值。

1.7 其他 马钱子碱对不同浓度的 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用,与二甲双胍治疗组相比,马钱子以时间和剂量依赖性的方式降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的血糖水平^[25]。此外,马钱子还具有改善酒精依赖、促进小肠运动、抗氧化等多种作用^[26]。

2 毒理作用机制

2.1 肾脏毒性 连续管饲马钱子提取溶液7 d后,实验大鼠表现出不同程度的肾细胞间质松弛和炎性细胞浸润,近端和远端小管表现萎缩扩张,肾盂有轻微扩张,从而揭示存在肾毒性,进一步研究发现马钱子是通过影响苯丙氨酸和色氨酸(TRP)的生成及代谢来影响机体肾毒性的^[27]。张美玉等^[28]研究发现,马钱子总生物碱是马钱子致大鼠肾损伤的作用部位,能够引起大鼠肾小管上皮水肿、肾小球肿大水肿等病理变化。

2.2 肝脏毒性 赵霞等^[29]为探讨马钱子的肝毒性机制,将斑马鱼幼鱼暴露于不同浓度马钱子溶液中,结果马钱子导致了斑马鱼幼鱼谷丙转氨酶和谷草转氨酶活性增加,过氧化氢酶及SOD活性降低,丙二醛含量增加,说明肝损伤严重,且细胞受到氧化应激损伤;实时聚合酶链反应(PCR)结果显示抗氧化酶和解毒酶基因表达降低,视黄醇结合蛋白4(RBP4)基因和TGF- β 1基因表达水平呈浓度相关性增加,而3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(hmgcr)基因表达水平下降;由此认为,马钱子的肝毒性与氧化应激损伤和脂肪代谢失衡有关。另一项研究发现,马钱子对嘌呤代谢、氨基酸和胺类代谢、脂肪酸和脂质代谢、糖类和糖醇代谢均有显著影响,其肝损伤机制与脂肪酸、氨基酸代谢的下调以及其他脂肪酸和嘌呤代谢的上调有关^[30]。

2.3 心脏毒性 安全剂量下马钱子具有保护心肌、抗心律失常等作用,但用量不当亦可诱发心脏毒性。吴小娟等^[31]将马钱子生物碱提取物制备成凝胶膏剂进行试验,结果发现1.98 mg/cm²(以马钱子碱计)连续皮肤给药6个月,家兔心脏出现微灶性炎症和血管充血现象,且部分家兔在停药4周后仍未好转,提示马钱子生物碱可能会导致不可逆转的心脏病理学变化。长-QT综合征是心脏毒性的重要表现之一,有研究指出,土的宁在不改变心肌细胞形态、活力及钙浓度的情况下,通过阻断人eag相关基因(hERG)通道和延长QT间期来产生心脏毒性^[32]。

2.4 神经毒性 土的宁作为极强的中枢兴奋剂,对脊髓有高度的兴奋作用,高剂量的土的宁可诱发中枢或外周兴奋性反应,如感觉多动、呼吸困难、强直性抽搐等,最终因呼吸困难或脊髓麻痹或心脏骤停而死亡^[33]。土的宁具有强大的甘氨酸受体拮抗功能,不仅可阻断抑制性神经递质甘氨酸的突触后受体,还可抑制脊髓和运动神经元中抑制性神经递质

的释放,由此造成神经兴奋性递质不受约束,出现视觉、听觉、感觉器官异常兴奋、运动障碍和肌张力增高等表现^[34]。SUN L J等^[35]通过检测大鼠脑组织及血液中神经递质的含量,发现马钱子总生物碱可导致大鼠脑组织及血液中多巴胺及酪氨酸含量显著降低,谷氨酸、5-HT及TRP水平显著升高,提示马钱子总生物碱造成的神经兴奋性损伤除了土的宁强大的甘氨酸拮抗功能外,还可能与机体内神经递质紊乱有关。

马钱子毒性剧烈,除了对中枢神经、肝脏、肾脏、心脏产生毒性外,对生殖胚胎、脑、皮肤等方面的毒性作用也需要我们在临床使用中密切关注。

3 减毒机理

3.1 炮制减毒 炮制是降低中药毒性的常见方法。马钱子常用的炮制方法有油炸法、烘烤法、奶制法、醋炙法及砂烫法等。高温条件下马钱子碱和土的宁碱醚键发生断裂,氧化分解为氮氧化物,而新生成的氮氧化物药性更高、更持久,且毒性更低^[36]。

卢军等^[37]对马钱子生品、牛奶炮制品、砂烫炮制品中马钱子碱和土的宁含量进行测定,结果砂烫炮制品和牛奶炮制品中马钱子碱和土的宁含量均降低;通过小鼠急性毒性试验发现牛奶炮制品和砂烫炮制品按最大给药剂量给药,小鼠仍未出现死亡情况,可见炮制能有效降低马钱子毒性。JIANG X等^[38]研究发现,砂烫炮制后马钱子碱、土的宁、番木鳖次碱均有显著下降,同时在砂烫炮制后土的宁及马钱子碱的氮氧化物含量显著增加。马恩耀等^[39]考察了醋马钱子炮制前、中、后高效液相色谱(HPLC)指纹图谱的差异,结果马钱子生品醋制后,2种色谱峰含量明显降低;继续经砂炒后新增2个色谱峰,并消失1个色谱峰,由此推测炮制导致马钱子中某些生物碱成分下降,同时某些生物碱转化成了其他物质,这可能与炮制减毒的机理有关。

上述研究表明,炮制马钱子可通过降低生物碱含量、转变化学结构、增加有效成分等机制达到减毒增效目的,但对炮制后有关化学成分的变化以及这些变化对毒效影响的研究还需深入。

3.2 配伍减毒 配伍是减轻中药毒性的又一特色方法。马钱子毒性猛,发作快,临床可与甘草、白术、芍药、苏木、肉桂、桂枝等配伍以减轻毒性。

梁晓东^[40]采用HPLC法对马钱子与白术以1:4比例配伍煎剂前后马钱子碱和土的宁的含量进行测定,结果发现与马钱子单煎剂比较,马钱子碱和土的

宁分别下降23.5%和8.5%；马钱子与白术以1:6比例配伍煎剂后，马钱子碱和土的宁分别降低29.0%和16.6%。表明马钱子与白术配伍可有效降低马钱子毒性，且减毒最佳配伍比为1:6。马钱子中活性成分主要由CYP3A4酶代谢，与马钱子相比，白术与药物代谢酶结合的能力更强，且白术能部分诱导CYP3A4酶活性，使CYP3A4酶对白术的代谢增多，对马钱子代谢减少，这可能是白术降低马钱子毒性机制之一^[41]。闫静等^[42]应用电喷雾质谱法对马钱子与延胡索配伍后主要生物碱的变化进行测定，结果发现延胡索等量配伍马钱子后，与马钱子生品单煎剂相比，土的宁和马钱子碱的溶出率分别下降了46.27%和57.58%；并随着延胡索用量的增加，土的宁和马钱子碱的含量继续下降。由此推测马钱子与延胡索合煎后，延胡索中生物成分能减缓马钱子生物碱的溶出。胡亚^[43]通过药理实验表明，马钱子碱、土的宁的吸收受P-gp抑制剂维拉帕米的影响，芍药苷、芍药内酯苷可抑制马钱子碱、土的宁的吸收，使马钱子碱和土的宁在细胞内蓄积减少，进而起到减毒作用。

综上，马钱子配伍主要通过减少生物碱含量、影响相关代谢酶、抑制毒性成分溶出与吸收等机制达到减毒目的，但其配伍后的物质基础变化、内在机制等仍不明确，应为接下来的研究重点。

4 结语

马钱子具有抗炎镇痛、保护心脏、兴奋神经、抗肿瘤、促进骨折愈合、抑制微生物生长、调节免疫等多方面功效，但严重的生物毒性限制了其临床应用，因此在利用炮制、配伍手段减毒的同时，也应加快对新剂型、新工艺等的研究来实现马钱子的减毒增效。当前抗癌药物需求迫切，马钱子抗肿瘤效果显著，在临床上得到广泛关注。因此，为全面了解马钱子抗肿瘤作用以及其他潜在的药理机制和作用靶点，未来可通过蛋白质组学、代谢组学、网络药理学及网络毒理学等多种方法对马钱子的有效成分、药理活性、毒理作用进行全面、系统的研究，充分发挥马钱子的药用价值。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 二部：2020年版[M].北京：中国医药科技出版社，2020：52.
- [2] 李时珍，编纂.本草纲目（新校注本）[M].刘衡如，刘山永，校注.北京：华夏出版社，1998：854.
- [3] 张锡纯，著.医学衷中参西录[M].石家庄：河北人民出版社，1974：119.
- [4] YU G, QIAN L N, YU J J, et al. Brucine alleviates neuropathic pain in mice via reducing the current of the sodium channel[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233 : 56.
- [5] 李永丰，任维.马钱子碱通过钾离子通道调节外周镇痛[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25 (2) : 94.
- [6] ZHANG M, DENG Y, WANG C, et al. An LC-MS/MS method for determination of bioactive components of liquorice and Semen Strychni in rat plasma : application to a pharmacokinetics study[J]. *Drug Test Anal*, 2018, 10 (2) : 262.
- [7] WU P, LIANG Q, FENG P, et al. A novel brucine gel transdermal delivery system designed for anti-inflammatory and analgesic activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (4) : 757.
- [8] 李长雷，马宝苗，柳威，等.马钱子对家兔骨折愈合的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19 (11) : 1647.
- [9] 洪振强，高弘建，苏友新，等.马钱子总碱对兔膝关节炎模型软骨损伤修复作用及机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38 (8) : 991.
- [10] 李晓宇，祁冬冬，谢立科，等.马钱子临床应用探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46 (2) : 263.
- [11] 谢阳，伍淳操，杨宗发，等.马钱子药理和毒性机制的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2022, 37 (1) : 102.
- [12] DAI T Y, CHEN C C, HONG L L, et al. Effect evaluation of *Strychnos nux-vomica* L. with integrative methods for bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients : a self-controlled clinical trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27 (2) : 131.
- [13] RAZZAQ A, HUSSAIN G, RASUL A, et al. *Strychnos nux-vomica* L. seed preparation promotes functional recovery and attenuates oxidative stress in a mouse model of sciatic nerve crush injury[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20 (1) : 181.
- [14] LU L, HUANG R, WU Y, et al. Brucine : a review of phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 : 377.
- [15] LIU B, ZHANG Y Q, WU Q K, et al. Alleviation of isoprenaline hydrochloride induced myocardial ischemia injury by brucine through the inhibition of $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{--} \text{ATPase}$ [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 149 : 111332. doi : 10.1016/j.exger.2021.111332.
- [16] 李明华，张贵卿，赵德华.马钱子碱对豚鼠心脏乳头肌慢反应动作电位的影响[J]. *中药药理与临床*, 1997 (4) : 19.
- [17] 曹玉凤.马钱子碱对豚鼠乳头肌动作电位及钠、钾通道的影响[D].长春：吉林大学，2008.
- [18] 赵引利.马钱子碱及其制剂研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29 (11) : 784.
- [19] LI M, LI P, ZHANG M, et al. Brucine suppresses breast cancer metastasis via inhibiting epithelial mesenchymal

- transition and matrix metalloproteinases expressions[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24 (1): 40.
- [20] 梁小婷, 范国权, 任桦, 等. 马钱子碱经JNK-Fas途径诱导人肝癌HepG2细胞的凋亡[J]. 中国药物与临床, 2017, 17 (8): 1105.
- [21] 索明珠, 李平, 张梅, 等. 马钱子碱抑制乳腺癌细胞体外血管生成 拟态的形成及其可能机制研究[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28 (4): 241.
- [22] 梁虹, 茆俊卿, 张育, 等. 马钱子碱对白血病K562/A02细胞多药耐药性的逆转作用[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37 (7): 739.
- [23] STEFFY K, SHANTHI G, MAROKY A S, et al. Potential bactericidal activity of S.nux-vomica-ZnO nanocomposite against multidrug-resistant bacterial pathogens and wound-healing properties[J]. J Trace Elem Med Biol, 2018, 50: 229.
- [24] 邹莹, 袁涛, 杨峰. 炙马钱子对实验性自身免疫性重症肌无力大鼠免疫调节机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30 (8): 2994.
- [25] KHAN N U, QAZI N G, KHAN A U, et al. Anti-diabetic activity of brucine in streptozotocin-induced rats: In silico, in vitro, and in vivo studies[J]. ACS Omega, 2022, 7 (50): 46358. doi: 10.1021/acsomega.2c04977.
- [26] 陆燕华, 高宁阳. 马钱子药理作用及减毒增效方法研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53 (5): 93.
- [27] LUO H M, GU C Y, LIU C X, et al. Plasma metabolic profiling analysis of Strychnos nux-vomica Linn. and Tripterygium wilfordii Hook F-induced renal toxicity using metabolomics coupled with UPLC/Q-TOF-MS[J]. Toxicol Res, 2018, 7 (6): 1153.
- [28] 张美玉, 陈明明, 张克霞, 等. 马钱子致大鼠肾毒性作用部位的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35 (3): 193.
- [29] 赵霞, 赵崇军, 魏紫樱, 等. 马钱子对斑马鱼幼鱼肝脏毒性的初步研究[J]. 环球中医药, 2020, 13 (4): 546.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] WANG T Y, CHEN X N, YU J H, et al. High-throughput electrophysiology screen revealed cardiotoxicity of strychnine by selectively targeting hERG channel[J]. Am J Chin Med, 2018, 46 (8): 1825.
- [33] 周淑娟, 周红敏, 陈岩岩, 等. 接骨丸中不同剂量士的宁和马钱子碱对大鼠肝肾功能的影响[J]. 中医学报, 2018, 33 (7): 1302.
- [34] DAI J L, LIU J J, ZHANG M X, et al. Network toxicology and molecular docking analyses on strychnine indicate CHRM1 is a potential neurotoxic target[J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22 (1): 273.
- [35] SUN L J, CHEN Y, HOU C Z, et al. Neuroprotective effect of total glycosides from paeonies against neurotoxicity induced by strychnos alkaloids related to recovering the levels of neurotransmitters and neuroendocrine hormones in rat serum and brain[J]. RSC Adv, 2018, 8 (51): 29210. doi: 10.1039/c8ra05384g.
- [36] 武天元. 中药毒性药材炮制研究进展[J]. 中国中医药科技, 2022, 29 (1): 170.
- [37] 卢军, 刘兆龙, 赵翡翠, 等. 马钱子生品、炮制品中马钱子碱和士的宁的含量测定及毒性实验研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43 (4): 506.
- [38] JIANG X, TIAN J X, WANG M, et al. Analysis of dihydroindole-type alkaloids in Strychnos nux-vomica unprocessed and processed seeds by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection and mass spectrometry[J]. J Sep Sci, 2019, 42 (22): 3395.
- [39] 马恩耀, 高明, 蒋丽芸, 等. 岭南特色饮片醋马钱子炮制前后HPLC指纹图谱研究[J]. 中药材, 2017, 40 (1): 77.
- [40] 梁晓东. 马钱子配伍白术前后主要生物碱成分变化的HPLC测定[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 (6): 1377.
- [41] 黄国勇. 白术对马钱子在肝微粒体 I 相代谢的影响机理研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [42] 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.
- [43] 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, 2020.

第一作者: 吴攀锋 (1994—), 男, 硕士研究生在读, 中医内科学专业 (心血管疾病防治)。

通讯作者: 方居正, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。Fangjuzheng6215@163.com

收稿日期: 2023-09-03

编辑: 张硕秋

