

山豆根中生物碱类成分的毒性及机制研究进展

余登香, 王淑娜, 傅月朦, 杨丽雅, 邓中平*
(上海中医药大学创新中药研究院, 上海 201203)

[摘要] 山豆根是临床上常用的一味中药,具有清热解毒、消肿利咽的功效。近年来,有关服用山豆根出现中毒的临床报道逐渐增加,急性发作多以神经损伤和肝脏损伤为主,治疗及时预后较好,但长期或大剂量服用者会引起不可逆的损伤,因此,山豆根临床使用的安全性应该被重视起来。山豆根中化学成分主要有生物碱类、黄酮类、三萜及三萜皂苷类、多糖类,还有少量蛋白质、有机酸、微量元素等。其中,生物碱类化合物是山豆根发挥药效的重要物质基础,也是引起不良反应的主要物质。山豆根及其生物碱类成分产生的不良反应主要有神经损伤、肝脏损伤、心血管损伤、肾脏损伤、生殖损伤和胃肠道反应,其不良反应物质基础主要是喹诺里西啶类生物碱,包括苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐定碱、槐胺碱和莱曼碱等。国内外对山豆根不同提取物和生物碱成分的不良反进行了许多研究,但有关山豆根生物碱类成分的不良反机制未见全面详细的报道,山豆根作为传统中药材应用广泛,明确其引起不良反的物质基础和作用机制,如何减轻不良反以更好地投入临床应用是目前亟待解决的问题。现将有关山豆根生物碱的组成成分、山豆根提取物及生物碱类成分的不良反及机制进行综述,以期对山豆根的深入研究开发和临床安全有效应用提供依据。

[关键词] 山豆根; 生物碱; 成分; 不良反; 机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0262-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220523

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211224.1346.004.html>

[网络出版日期] 2021-12-27 11:55

Toxicity and Mechanism of Alkaloids in *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*: A Review

YU Deng-xiang, WANG Shu-na, FU Yue-meng, YANG Li-ya, DENG Zhong-ping*
(*Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China*)

[Abstract] *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma* (STRER) is a commonly used Chinese medicine in clinical practice, which has the effects of clearing heat, removing the toxin, alleviating edema, and relieving sore throat. In recent years, the clinical reports of STRER-induced poisoning have gradually increased, with neurotoxicity and hepatotoxicity as the main characteristics of the acute attack. Timely treatment will lead to the good prognosis, but long-term or high-dose administration will cause irreversible damage. Therefore, the safety of clinical use of STRER should be highlighted. The chemical components in STRER mainly include alkaloids, flavonoids, triterpenoids, triterpenoid saponins, and polysaccharides, as well as small amounts of proteins, organic acids, and trace elements, where alkaloids both serve as the important material basis for the pharmacodynamic action and the main substances causing toxicity. The adverse events induced by STRER and its alkaloids include nerve injury, Hepatic injury, cardiovascular injury, kidney injury and reproductive injury, and gastrointestinal reaction. Quinolizidine alkaloids are the main toxic components, mainly including matrine, oxymatrine, cytisine, sophocarpine, oxysophocarpine, sophoridine, sophoramine, and lehmannine. Many

[收稿日期] 2021-10-15

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-002-002)

[第一作者] 余登香,在读硕士,从事中药肝脏毒性研究,E-mail:yudengxiang0126@163.com

[通信作者] * 邓中平,博士生导师,从事中药肝脏毒性与毒代动力学研究,E-mail:dengzpcn@163.com

studies have been carried out on the toxicity of different extracts and alkaloids of STRER in China and abroad, but there are no comprehensive and detailed reports on the toxicity mechanism of alkaloids in STRER. As a Chinese medicine, STRER is widely used. It's an urgent problem to clarify the material basis and mechanism of toxicity caused by STRER and reduce the toxicity for good clinical application. The present study reviewed the components of alkaloids, toxicity, and toxic mechanism of extracts and alkaloids in STRER to provide the basis for further development and clinical safe and effective application of STRER.

[Keywords] Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma; alkaloids; component; adverse reaction; mechanism

山豆根,又名广豆根,主产于广西的西南、西北和中部各县域石灰岩山地,是豆科槐属植物越南槐 *Sophora tonkinensis* 的干燥根和根茎,味苦、性寒,有毒^[1]。中医临床上常用于火毒蕴结、乳蛾喉痹、咽喉肿痛、齿龈肿痛、口舌生疮,是治疗咽喉肿痛的要药。作为一味传统的中药材,山豆根具有良好的药用价值。现代药理研究表明,山豆根具有良好的抗炎、抗氧化、抗菌抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、保肝、心血管活性等药理作用。但是,药效-不良反应是药物作用的双重性质,古时认为凡治病之药皆为毒。宋《开宝本草》首次记载山豆根的药用功效,味甘、寒、无毒。1980年《广西民族药简编》首次记载其不良反应,有小毒。《中华人民共和国药典》1985年版首次将山豆根明确为有毒,此后,山豆根的有毒记载一直延续至今。临床上发现,山豆根成人平均使用剂量超过6g,儿童服用4g就会出现毒性反应^[2-3]。山豆根在临床上常见的不良反应主要表现为头晕、恶心、呕吐、肢体麻木,严重者可见呼吸急促、步态不稳、四肢抽搐,继而因昏迷、呼吸衰竭而死亡^[3-4]。对山豆根物质基础的研究发现,生物碱类成分在山豆根的主要活性成分,也是毒性物质基础之一,在药材中的质量分数为1.72%^[5],其中苦参碱和氧化苦参碱质量分数在0.65%~1.62%,是山豆根饮片的质量指标成分^[6]。山豆根中黄酮类成分也具有一定的不良反应,但是黄酮类成分在山豆根中含量较生物碱低,为0.57%^[7-8]。临床上使用山豆根常为水煎,因为黄酮类成分水溶性较差,且口服后生物利用度低,所以山豆根黄酮类成分口服产生的不良反应较生物碱类低^[9]。目前研究多认为生物碱类成分在山豆根产生毒性的主要物质基础,其中苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、槐果碱、槐定碱是主要毒性成分,毒性反应涉及神经损伤、肝脏损伤、心血管损伤、肾脏损伤、生殖损伤和发育毒性^[10-14]。本文通过对山豆根生物碱类成分的组成、毒性和作用机制的研究进行梳理总结,以期如山豆根进一步明确

其毒性成分和不良反应机制的研究提供参考,为增效减毒和创新药物的开发提供研究方向。

1 山豆根生物碱的组成

目前,在山豆根中已经发现了60余种生物碱。其中主要为喹诺里西啶类、吡啶类、吡咯类、 β -卡波林类。其中喹诺里西啶类生物碱最多,包括苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐定碱、槐胺碱、莱曼碱等。山豆根生物碱成分见表1。

2 山豆根生物碱的毒性

有关山豆根生物碱类成分毒性研究的报道多集中于苦参碱、氧化苦参碱,少量报道有关金雀花碱、槐果碱、槐定碱等引起的毒性。山豆根主要成分中同时具有神经损伤、肝脏损伤和心脏损伤的物质有苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、槐果碱、槐定碱;能引起肾脏损伤的有苦参碱、槐定碱;引起生殖损伤的有苦参碱、氧化苦参碱;具有发育毒性的有苦参碱、槐果碱。

2.1 神经损伤 临床上山豆根急性中毒表现为眩晕、意识障碍、共济失调、肌张力障碍及反复癫痫样抽搐等药物性帕金森氏综合征,严重可出现呼吸抑制等中枢神经系统损害表现。山豆根引起的中枢神经系统毒性有两个方面的特征,一是具有显著的影像学特征,大部分为基底节对称性损害(特异性累及豆状核、齿状核),少数发生在小脑损伤^[27];二是存在时间-剂量-毒性关系:随着剂量与服用时间的加大,神经损伤越严重^[2]。

山豆根水煎液和生物碱成分可诱导大、小鼠神经行为学发生改变,大脑海马区为主要受损部位,神经系统中神经元细胞、神经胶质细胞发生病变。小鼠单次尾静脉注射金雀花碱、*N*-甲基金雀花碱、苦参碱、槐果碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱的半数致死量(LD₅₀)分别是1.52、24.84、83.21、63.94、214.22、250.37 mg·kg⁻¹,中毒时中枢神经过度兴奋引起癫痫样发作,表现为全身肌肉颤动、抽搐、痉挛和剧烈跳

表1 山豆根中的生物碱类成分

Table 1 Alkaloids in Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma

编号	英文名	中文名	分子式	文献	编号	英文名	中文名	分子式	文献
1	matrine	苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	[15]	32	5α-hydroxyoxysophocarpine	5α-羟基氧化槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	[16]
2	5α-hydroxymatrine	5α-羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[15]	33	12β-hydroxyoxysophocarpine	12β-羟基氧化槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	[16]
3	9α-hydroxymatrine	9α-羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[16]	34	sophoridine	槐定碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	[19]
4	13α-hydroxymatrine	13α-羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[17]	35	12,13-dehydrosophoridine	12,13-去氢槐定碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[17]
5	13β-hydroxymatrine	13β-羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[17]	36	cytisine	金雀花碱	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	[22]
6	14α-hydroxymatrine	14α-羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[18]	37	N-methylcytisine	N-甲基金雀花碱	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	[23]
7	14β-hydroxymatrine	14β-羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[18]	38	N-formylcytisine	N-甲酰基金雀花碱	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	[23]
8	5α,9α-dihydroxymatrine	5α,9α-二羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	[19]	39	N-ethylcytisine	N-乙基金雀花碱	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	[23]
9	5α,14β-dihydroxymatrine	5α,14β-二羟基苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	[15]	40	N-acetylcytisine	N-乙酰基金雀花碱	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	[23]
10	14α-acetylmatine	14α-乙酰基苦参碱	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃	[18]	41	N-propionylcytisine	N-丙酰基金雀花碱	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	[23]
11	14β-acetylmatine	14β-乙酰基苦参碱	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃	[18]	42	N-hexanoylcytisine	N-己酰基金雀花碱	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	[23]
12	7,11-dehydromatrine	7,11-去氢苦参碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[6]	43	anagryne	臭豆碱	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	[15]
13	11,12-dehydromatrine	11,12-去氢苦参碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[20]	44	thermopsine	黄华碱	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	[15]
14	lemannine	莱蔓碱;12,13-去氢苦参碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[6]	45	baptifoline	胍酰叶碱	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	[17]
15	5α-hydroxylemannine	5α-羟基莱蔓碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	[16]	46	harmine	去氢骆驼蓬碱	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	[20]
16	oxymatrine	氧化苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[15]	47	perlyryne	川芎嗪	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	[20]
17	5α-hydroxyoxymatrine	5α-羟基氧化苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	[15]	48	nicotinic acid	烟酸	C ₆ H ₅ NO ₂	[24]
18	14β-hydroxyoxymatrine	14β-羟基氧化苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	[15]	49	cyclo(prolylprolyl)	环(脯氨酸-脯氨酸)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	[24]
19	allomatrine	别苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	[14]	50	17-oxo-α-isosparteine	17-羰基-α-异鹰爪豆碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	[6]
20	11,12-dehydroallomatrine	11,12-去氢别苦参碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[20]	51	tonkinensines A		C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₆	[25]
21	sophoranol	槐醇	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[21]	52	tonkinensines B		C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₆	[25]
22	sophoranol N-oxide	氧化槐醇	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	[19]	53	tonkinensine C		C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	[20]
23	Sophoramine	槐胺	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	[16]	54	jussiaeiiine A		C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	[26]
24	7β-sophoramine	7β-槐胺碱	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	[15]	55	jussiaeiiine B		C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	[26]
25	sophocarpine	槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[15]	56	senepodine G		C ₁₁ H ₂₀ N	[26]
26	5α-hydroxysophocarpine	5α-羟基槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	[16]	57	senepodine H		C ₁₄ H ₂₆ NO	[26]
27	9α-hydroxysophocarpine	9α-羟基槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	[16]	58	lanatine A		C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃	[26]
28	12α-hydroxysophocarpine	12α-羟基槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	[16]	59	lamprolobine		C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	[6]
29	12β-hydroxysophocarpine	12β-羟基槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	[16]	60	(-)-clathrotopine		C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₃	[26]
30	13,14-dehydrosophoridine; isosophocarpine	13,14-去氢槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	[17]	61	1-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-α]imidazol-3-yl)ethanone		C ₈ H ₁₀ N ₂ O	[24]
31	oxysophocarpine	氧化槐果碱	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	[14]	62	3-(4-hydroxyphenyl)-4-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydroquinolizidine		C ₂₂ H ₂₅ NO ₃	[26]

动,严重可导致呼吸麻痹致死^[28-30]。山豆根水煎液(生药量2 g·kg⁻¹)连续灌胃大鼠3~7 d,大鼠发生肌张力障碍,大鼠纹状体、海马及中脑神经元细胞数减少,尤以海马体为著^[31]。槐定碱也对大鼠海马区

具有损伤作用,大鼠腹腔注射47.83 mg·kg⁻¹槐定碱8 min左右可致大鼠癫痫发作,电镜观察病理切片发现海马区CA1和CA3区严重损伤、神经细胞坏死、微血管扩张、内皮细胞变性^[32]。苦参碱高剂量可引

起小鼠神经兴奋,低剂量长期给药可导致中枢抑制,神经系统发生退行性病变。急性毒性实验中,120.05 mg·kg⁻¹苦参碱灌胃小鼠后2 h内出现轻微神经损伤症状,171.5~350 mg·kg⁻¹组小鼠3~5 min均肌肉抽搐、乱跑乱跳、痉挛,500 mg·kg⁻¹灌胃后小鼠抽搐倒地,全身震颤,5 min后全部死亡^[33]。亚急性毒性实验中,24.7 mg·kg⁻¹苦参碱连续灌胃小鼠20 d后,小鼠活动减少,反应性下降,30 d后病理显示小鼠局部大脑神经细胞变性、坏死,尼氏小体消失,小胶质细胞侵入,血管周围孔隙增大^[34]。山豆根的中毒症状较早表现在神经系统损伤方面,且存在慢性蓄积中毒,所以低剂量给药中毒早期发现后停药治疗可恢复,高剂量或长期给药后造成的神经损伤预后较差,严重者可呈植物状态^[35-36]。

2.2 肝脏损伤 肝脏是药物的主要代谢器官,容易由于药物代谢或蓄积造成损伤,药物性肝损伤是药物研发及临床使用中最具挑战性的难题。近年来,山豆根及其生物碱被发现使用超过一定剂量、一定时间会产生肝脏损伤,其肝脏损伤程度具有时间、剂量依赖性。肝脏特征生化指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)水平发生变化。病理损伤表现为肝细胞肿大、脂肪变性、气球样变或嗜酸性变;点状、灶性、片状坏死,可伴有炎症浸润。

体内研究发现,山豆根对大、小鼠和斑马鱼可产生较强的肝脏损伤。单次灌胃小鼠山豆根水煎液的LD₅₀为4.3 g·kg⁻¹,血清胆碱酯酶(CHE)和ALT、AST水平和肝脏组织学损伤的严重程度以剂量依赖方式增加,14 d后存活小鼠门静脉周围肝细胞出现轻度微泡化(磷脂病)。1.0、2.5 g·kg⁻¹山豆根水提物连续灌胃小鼠90 d后病理结果显示小叶中心性肝细胞肥大,呈剂量依赖性^[37]。16 g·kg⁻¹山豆根水煎液连续灌胃大鼠14 d后可致明显肝损伤,大鼠肝脏指数升高,肝小叶细胞肿大,并伴有炎症浸润;血清ALT、ALP、TBA水平升高^[38]。山豆根水提组分的肝脏损伤大于醇提组分,水提组分中苦参碱和氧化苦参碱的含量分别为0.35%、0.06%,醇提组分中两者的含量分别为0.29%、0.72%,提示山豆根致肝脏损伤的主要成分可能是苦参碱^[39]。LIU等^[40]研究山豆根不同提取部位对斑马鱼的肝脏损伤发现,山豆根水煎液引起的肝脏损伤程度较山豆根二氯甲烷提取物的大,提示可能还有其他毒性成分。山豆根正丁基乙醇提取物引起的肝脏损伤次于二

氯甲烷提取物,其主要含有黄酮类成分,说明山豆根黄酮类成分引起的肝脏损伤程度虽然低于生物碱类成分,但可能在山豆根肝脏损伤中起协同作用。

山豆根中主要生物碱成分苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、槐果碱、槐定碱在体内或体外具有肝脏损伤作用,主要作用特点是肝细胞性损伤,具有时间和剂量依赖性。苦参碱和氧化苦参碱是主要肝脏损伤成分,且存在蓄积中毒。苦参碱和氧化苦参碱等剂量(200 mg·kg⁻¹)单次灌胃小鼠都能引起肝损伤,苦参碱产生的肝脏损伤明显强于氧化苦参碱。与氧化苦参碱组比较,苦参碱组小鼠死亡率和血清酶ALT、AST和ALP含量明显升高,肝脏病变程度更严重^[41]。苦参碱和氧化苦参碱联合用药能加重肝损伤,且长期给药产生的肝脏损伤更强。单独或同时服用氧化苦参碱(40.5 mg·kg⁻¹)、苦参碱(69.1 mg·kg⁻¹)可诱导肝脏损伤,连续灌胃小鼠90 d,氧化苦参碱和苦参碱组观察到肝脏轻度小叶中心肥大,联合用药组出现中度小叶中心肥大。体外实验证明苦参碱与氧化苦参碱联合可能在肝脏损伤中起协同作用,苦参碱、苦参碱+氧化苦参碱以剂量依赖的方式抑制小鼠正常肝细胞AML12的增殖,其作用24 h的半抑制浓度(IC₅₀)分别为18.98、16.51 mmol·L⁻¹^[10]。金雀花碱对AML12细胞作用24 h的IC₅₀是15.17 mmol·L⁻¹^[11]。槐果碱对人正常肝细胞L02和肝癌细胞SMMC-7721的增殖抑制能力相似,对SMMC-7721细胞作用48 h的IC₅₀是0.536 g·L⁻¹,提示槐果碱在抑制肝癌细胞的同时有着不可避免的肝细胞增殖抑制^[42]。槐定碱(12~45 mg·kg⁻¹)连续腹腔注射小鼠30 d可引起肝脏损伤,出现炎细胞浸润和细胞坏死,血清AST升高,肝损伤具有剂量依赖性,但目前未见槐定碱口服给药的肝脏损伤报道^[43]。山豆根生物碱类成分具有良好的药理活性,但同时可能引起肝细胞损伤和蓄积中毒,其损伤是否可逆和减轻肝损伤的机制都还有待于进一步研究。

2.3 心血管损伤 山豆根生物碱能通过影响电生理和离子通道而产生心脏损伤,高剂量给药表现为交感神经兴奋,心动过速;低剂量长期给药会引起心肌细胞损伤,心脏功能受损,心率减慢。山豆根二氯甲烷提取物主要含生物碱类成分,能诱导斑马鱼心包水肿、心房和心室畸形以及内皮细胞和心肌细胞数量减少,减缓血液循环,且能以剂量依赖性方式导致心跳减慢^[40]。苦参碱和槐果碱即使在最

低实验质量浓度(分别是 $50, 30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)可导致斑马鱼胚胎心脏水肿,剂量依赖性降低心率^[44]。体外研究发现,苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱和槐果碱($2\sim 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对人诱导多能干细胞衍生心肌细胞 hiPSC-CMs 具有明显的心肌损伤,且具有剂量依赖性。苦参碱和槐果碱影响心肌细胞的收缩,并导致阻抗和胞外场电位(EFP)的振幅随浓度依赖性下降,氧化苦参碱和金雀花碱对EFP振幅影响较大。苦参碱具有正性肌力和负性频率的作用,高浓度的苦参碱可导致QT间期延长,诱导尖端扭转型室性心动过速的心律失常。槐果碱致心脏损伤快,但持续时间短,随给药时间延长不良反应变小^[45]。

2.4 肾脏损伤 山豆根生物碱中苦参碱和槐定碱被研究发现具有肾脏损伤作用,可引起组织病变。山豆根水提物可引起小鼠血尿素氮(BUN)显著增加,表明山豆根水提物可能具有潜在的肾损伤^[37]。苦参碱 $24.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续灌胃30 d可致小鼠肾脏部分区域出血、坏死,肾小球肿大,肾小管壁增厚,部分上皮细胞坏死、脱落^[34]。槐定碱致肾脏损伤的病理损伤表现出剂量依赖性,小鼠肾小管上皮细胞破裂,核消失及肾间质出血,且高剂量组($45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)槐定碱可致小鼠肾脏严重受损,血清肌酐(SCr)含量显著上升。停止给药30 d后实质器官损伤逐渐恢复,小鼠血清生化指标恢复正常^[43]。氧化苦参碱虽未见肾脏损伤报道,但氧化苦参碱在体内可以通过肝药酶或肠道细菌转化为苦参碱,最终由肾脏排泄,所以在使用含有氧化苦参碱的药物时需考虑用量,防止出现肾脏损伤。

2.5 生殖和发育毒性 苦参碱和氧化苦参碱对精子具有杀伤作用,被研究作为体外杀精药达到抗生育的目的。苦参碱和槐果碱被发现具有发育毒性,对斑马鱼的胚胎具有弱致畸效应。苦参碱($1\sim 50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)连续腹腔注射小鼠30 d,能显著抑制精子的总运动力、前进运动力、线速度、获能和顶体反应,但对睾丸发育和产生精子无毒性^[46]。氧化苦参碱可能通过破坏精子膜对人、大鼠精子起到抑制作用,体外给药后观察20 s内精子全部失活的质量浓度分别是 $800, 400 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。此外,氧化苦参碱对雌性大鼠具有抗生育损伤作用,氧化苦参碱 $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 单次阴道注射给药对雌性大鼠的妊娠抑制率可达100%^[47]。高剂量苦参碱($250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)和槐果碱($180 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)可诱导斑马鱼胚胎发育严重畸形,如心源性水肿、生长迟缓、尾部和脊索畸形,几乎所有胚胎在受精后96 h出现尾部弯曲、活动能力丧失和

孵化不足。在致畸和致死效应上,苦参碱和槐果碱对斑马鱼胚胎的半最大效应浓度(EC_{50})分别为 $145, 81.7 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,半致死浓度(LC_{50})分别为 $240, 166 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[44]。然而,山豆根生物碱类成分对哺乳动物的致畸作用尚未见报道。

2.6 其他毒性 除以上不良反应之外,山豆根生物碱还有胃肠道反应、过敏反应、骨髓抑制等不良反应。山豆根水煎液 $12.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续灌胃10 d可使大鼠胃肠道功能损伤,血与胃中前列腺素 E_2 (PGE_2)有下降趋势,胃泌素(GAS)含量增加^[48-49]。患者服用一剂含有15 g山豆根的复方水煎剂后面部和手部出现浮肿,面部出现红色丘疹,查找过敏原发现涂山豆根细粉的地方有灼烧感及痒感^[50]。小鼠连续腹腔注射 $45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 槐定碱30 d后可能会产生不可逆的骨髓抑制作用,白细胞数、淋巴细胞数和单核细胞数降低^[43]。

3 山豆根生物碱的不良反机制

3.1 诱导氧化应激 活性氧(ROS)是生物体正常细胞的代谢产物,在低中浓度时,在细胞生理过程中发挥积极作用,但在高浓度时,对细胞成分如脂质、蛋白质和DNA结构进行不利的修饰,诱导产生促炎和抗炎细胞因子,发生氧化应激反应。氧化应激会导致许多病理和疾病的发生,包括癌症、神经障碍、动脉粥样硬化、高血压、缺血/灌注^[51-52]。苦参碱类生物碱低剂量能抑制过量ROS的产生,超过一定剂量时,反而会刺激细胞产生过多ROS,诱导氧化应激。山豆根中苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱和槐果碱在体外可使 hiPSC-CMs 心肌细胞内ROS和脂质过氧化产物丙二醛(MDA)水平增加,具有抗氧化作用的物质超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)活性下降,呈现剂量-效应关系,诱导氧化应激^[45]。

氧化还原敏感蛋白Keap1(Keap1)/核转录因子 E_2 相关因子2(Nrf2)途径被认为是抗氧化应激的主要调节机制,在正常生理条件下,Nrf2与Keap1在细胞质中共存。大量的ROS激活Nrf2与Keap1的解离,Nrf2结合抗氧化反应元件(ARE)并激活氧化还原酶如 γ -谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)、蛋白血红素氧合酶-1(HO-1)和磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸醌氧化还原酶-1(NQO-1)的表达,表现出抗氧化作用。研究发现苦参碱可显著下调人正常肝细胞HL-7702内Nrf2的表达,靶向增加Keap1/Nrf2复合物的形成,抑制下游蛋白HO-1和NQO-1的表达;细胞内ROS水平上升,SOD活性和

GSH水平降低。给予抗氧化剂*N*-乙酰半胱氨酸(NAC)后,可部分阻断苦参碱诱导的细胞凋亡^[53]。提示苦参碱的肝细胞损伤可能是通过抑制Nrf2途径降低细胞抗氧化能力诱导氧化损伤。

3.2 诱导线粒体途径的细胞凋亡 线粒体在细胞的生存和死亡中占据核心地位,在能量代谢、细胞信号传导、离子稳态、衰老和凋亡中发挥着至关重要的作用^[54]。药物诱导的线粒体损伤可能是由于活性氧增加、线粒体膜通透性改变、线粒体呼吸功能受损、线粒体DNA损伤或脂肪酸 β 氧化被抑制,在临床上可能表现为肝脏损伤、肠病、骨髓抑制、脂肪营养不良综合征或神经损伤等^[55]。细胞凋亡主要由线粒体、内质网、死亡受体途径发生,细胞在受到外来刺激后,通过膜受体启动凋亡信号、释放细胞色素C(Cyt C)和激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)诱导细胞凋亡。

山豆根水提物和苦参碱能使大鼠肝脏线粒体的ROS生成速率增加,线粒体膜电位(MMP)下降,氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)升高,提示线粒体受到损伤,线粒体功能障碍。检测到Caspase-8、Caspase-9的mRNA表达上调,B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2升高^[56]。腹腔注射大剂量槐定碱(47.83 mg·kg⁻¹)能诱导大鼠海马神经元细胞线粒体损伤,诱发大鼠癫痫,电镜观察到线粒体嵴断裂,空泡样变性^[32]。提示山豆根及其生物碱可能通过氧化应激导致线粒体损伤,诱导线粒体功能障碍引起肝脏损伤和神经损伤。当线粒体受到损伤,线粒体膜通透性改变后,会释放Cyt C激活下游Caspase途径凋亡。苦参碱和槐果碱能浓度依赖性降低人正常肝细胞MMP,显著增加Cyt C的释放,激活下游Caspase相关蛋白的表达,上调Bax/Bcl-2,有明显的抑生长和促凋亡作用。苦参碱能显著上调死亡受体Fas,促进DNA修复酶(PARP)的剪切,诱导细胞凋亡^[12,53]。还能通过延长线粒体通透性转换孔(mPTP)开放时间,影响MMP及细胞内外的离子平衡,促进Cyt C的释放。WEI等^[57]通过免疫荧光分析发现苦参碱促进了Cyt C渗漏到细胞核中,蛋白质印迹法进一步验证线粒体Cyt C水平降低,细胞质Cyt C表达增加,Caspase-9表达增强,Bax/Bcl-2升高。此外,苦参碱通过下调人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)诱导的假定激酶1(Pink1)/E3泛素连接酶(Parkin)通路抑制人肝癌细胞HepG2线粒体自噬,导致细胞对受损线粒

体的降解能力下降,引起受损细胞器累积和细胞死亡。以上可以说明,山豆根及其生物碱可延长mPTP开放时间,降低MMP水平,导致线粒体膜通透性增加,促进Cyt C的释放激活下游Caspase及其他促凋亡相关蛋白的表达,也可通过激活Fas死亡受体介导的细胞凋亡引起毒性。

3.3 影响离子通道功能 生物体中离子通道参与神经与肌肉细胞的调控,维持细胞正常生理活动。山豆根中苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、槐果碱在高浓度下(50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可影响L-型钙离子通道的平衡,促进心肌细胞内Ca²⁺累积,导致钙超载,使心脏兴奋-收缩耦合功能受损,产生心脏损伤^[45]。槐果碱和槐定碱通过改变离子通道动力学阻滞人类ether-a-go-go相关基因(hERG)编码的钾通道,槐果碱可能对hERG钾通道失活状态具有更高的亲和力,槐定碱对开放状态具有更高的亲和力^[58]。氧化苦参碱在高温下(30 $^{\circ}\text{C}$)对人胚胎肾细胞HEK293上开放状态的hERG钾通道亲和力较高,以浓度依赖的方式阻断hERG电流,低温下(20 $^{\circ}\text{C}$)低浓度氧化苦参碱($\leq 100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)增加了hERG电流密度,高浓度($>100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)显著抑制hERG电流密度,导致hERG钾通道失去正常功能^[59]。hERG钾通道的抑制,会导致潜在的致命疾病——QT间期延长综合征,可以诱发尖端扭转型室性心动过速,与源性猝死密切相关^[60]。

此外,苦参碱能通过影响精子Ca²⁺浓度,抑制精子超活化,其作用机制是抑制精子Ca²⁺通道(CatSper)。LUO等^[61]首先对小鼠附睾尾部精子进行体外暴露给药,发现 $>100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苦参碱能降低精子Ca²⁺浓度和抑制细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)磷酸化,进而抑制小鼠精子功能包括精子运动、顶体反应和体外受精。体内研究发现,苦参碱1、10、50 mg·kg⁻¹腹腔注射小鼠30 d后,对睾丸发育和精子发生没有毒性,但小鼠附睾尾部释放出成熟精子的精子总活力、运动活力、线速度显著受到抑制。雄性小鼠在体内暴露于临床相关剂量的苦参碱,可下调CatSper基因表达,抑制CatSper通道,降低精子Ca²⁺浓度,抑制小鼠精子功能^[46]。提示山豆根生物碱可能通过影响钾离子和钙离子通道产生心脏损伤和生殖损伤。

3.4 诱导肝脏代谢酶的表达和提高酶活性 肝脏是人体最大的代谢器官,也是药物不良反应的主要靶器官。肝脏的细胞色素P450(CYP450)酶是最重要的酶系统,催化药物和其他外源物质的I相代

谢:氧化、还原和水解反应,CYP酶的抑制和诱导是引起药物相互作用的主要机制^[62]。负责药物代谢的酶通常来自CYP1、CYP2和CYP3家族,CYP2是最大的CYP家族^[63]。其中CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4与药物性肝损伤密切相关,药物性肝损伤是造成肝脏损伤的主要原因之一^[64]。

山豆根提取物能促进与药物性肝损伤相关CYP酶的表达,提高酶活性,在与肝脏损伤药物联合用药时容易诱发肝损伤,此外,CYP450与药物作用后产生的亲电子或氧自由基代谢产物可诱导氧化应激,导致肝损伤。研究发现山豆根水提物可提高大鼠肝脏中CYP3A4、CYP2C9、CYP2D6的活性,与酶底物药物尤其是CYP3A4底物药物合用时很可能由于药物相互作用产生增效或增毒的作用^[65]。山豆根生物碱部位可以显著升高小鼠肝脏CYP1A2、CYP2E1 mRNA转录水平,促进CYP2E1的蛋白表达,诱导氧化应激引起肝损伤^[66]。氧化苦参碱(100 mg·kg⁻¹)可显著提高小鼠肝脏中CYP2B10 mRNA和蛋白表达,提高CYP2B10酶活性,与环磷酰胺(200 mg·kg⁻¹)联合用药后增强药物代谢产生毒性产物,导致肝脏损伤增强^[67]。

山豆根主要成分之一氧化苦参碱口服生物利用度较低,因其具有肠道低渗透性和高首过效应,氧化苦参碱在肠道和肝脏能被CYP3A4、CYP3A2代谢成毒性更强的苦参碱,增强山豆根的毒性效应。研究发现口服氧化苦参碱的绝对生物利用度很低,大鼠灌胃山豆根提取物和氧化苦参碱后检测到血中有大量苦参碱。通过比较氧化苦参碱在人肝脏与肠道微粒体中的代谢,发现其在肝脏中的代谢速率是肠道中的3倍,清除率是肠道中的2倍^[68-69]。提示氧化苦参碱在肠道和肝脏都能发生代谢转化,主要发生在肝脏。大鼠肝微粒体酶和重组CYP450酶的体外代谢实验证实,CYP3A4是氧化苦参碱代谢生成苦参碱的主要酶^[70],CYP3A2抑制剂也能浓度依赖性抑制氧化苦参碱代谢^[71]。提示CYP3A4和CYP3A2能直接影响口服山豆根后氧化苦参碱的转化和生物利用度,改变其药效和毒性。

3.5 抑制神经系统相关酶活性 胆碱酯酶(ChE)是生物体神经传递所必需的酶,主要有两大类,乙酰胆碱酯酶(AChE)是脊椎动物胆碱能通路(包括大脑、骨骼肌和自主神经系统)中调节神经传递的最重要或唯一的酶。丁酰胆碱酯酶(BuChE)表现出

比AChE更广泛的底物特异性,可水解丁酰胆碱和乙酰胆碱,在调节生长素代谢中具有重要意义。目前,临床上应用胆碱酯酶抑制剂作为阿尔兹海默病的有效治疗药物,但抑制效应过强时可能伴随着神经损伤的发生。当AChE活性被抑制时,乙酰胆碱在突触间隙大量堆积,胆碱能受体持续激活导致肌肉收缩、胃肠道紊乱、失禁和副交感神经张力增加导致心跳速率和力度降低。BuChE含量过低会导致摄入酯的清除率下降,减缓酯基药物的代谢,从而可能产生毒性^[72]。

王增绘等^[73]首次发现山豆根乙醇提取部位能抑制人血浆中BuChE活性,采用UPLC-Q-TOF-MS鉴定其主要化学成分为苦参碱类生物碱,包含槐醇、苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、9 α -羟基苦参碱、14 β -羟基氧化苦参碱,lamprolobine。氧化苦参碱、槐定碱、金雀花碱对豆蚜AChE有较强的抑制作用,20 h抑制率达45%,苦参碱和槐果碱抑制作用相对较低,抑制率为37.79%和34.39%^[74]。苦参碱、氧化苦参碱和金雀花碱(100 mmol·L⁻¹)在体外对大鼠来源的AChE和BuChE有抑制作用,抑制率大小依次为苦参碱>氧化苦参碱>金雀花碱^[37]。提示胆碱酯酶可能是山豆根生物碱的作用靶标之一,且对不同物种胆碱酯酶的作用不同。

此外,苦参碱、槐果碱、金雀花碱能抑制Na⁺,K⁺-ATP酶和Ca²⁺,Mg²⁺-ATP酶活性,升高谷氨酸(Glu)和 γ -氨基丁酸(GABA)含量,破坏豆蚜神经传导行为。Na⁺,K⁺-ATP酶和Ca²⁺,Mg²⁺-ATP酶对神经系统、能量代谢和维持细胞膜稳态具有重要意义;Glu和GABA分别为大脑中兴奋性和抑制性神经递质,苦参碱干扰Glu、GABA的代谢调控,导致细胞膜Cl⁻通透性增加,持续产生抑制性突触后电位,诱导豆蚜持续麻痹后死亡^[75]。提示山豆根生物碱还可能通过调控与神经递质相关的酶或受体,产生神经损伤。

3.6 诱导细胞周期阻滞 细胞周期由细胞周期蛋白(cyclin)、周期蛋白依赖性激酶(CDK)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CKI)控制。HL-7702细胞暴露于苦参碱48 h后,S期细胞明显增加,G₀/G₁期和G₂/M期细胞减少。苦参碱(2~4 g·L⁻¹)能浓度依赖性地上调HL-7702细胞中p53、p-p53、p21、cyclin E,下调CDK2和cyclin A的表达,使细胞周期阻滞在S期^[53]。p53可通过调节凋亡相关蛋白如Bcl-2和Bax的表达触发凋亡,还能激活下游p21,抑制cyclin A和CDK的表达,阻止细胞周期从S期进

展到G₂/M期。提示山豆根主要生物碱成分苦参碱可能通过激活p53的表达而将细胞周期阻滞在S期,产生肝细胞损伤,这可能也是山豆根肝脏损伤的机制之一。

4 结语与展望

山豆根在中医临床上使用广泛,其主要活性成分生物碱类具有良好的药理活性,因其抗肿瘤作用显著,未来可能开发成为新型抗肿瘤药物或者作为联合用药共同使用。近年来有关山豆根及其生物碱的不良反应常见报道,但目前关于山豆根生物碱毒性及机制的研究仍不够深入,多是对山豆根不同组分和生物碱单体成分的研究,然而对山豆根不同组分中的生物碱组成及含量并不明确,未能将发挥毒性的主要成分及发挥协同作用的成分区分开来,对其共同作用的机制研究尚不够深入。山豆根生物碱不良反应机制可能具有关联性,如生物碱诱导的氧化应激可以通过诱导线粒体功能障碍导致细胞凋亡,而线粒体功能障碍使线粒体内积聚更多活性氧,导致更多损伤,如此恶性循环、互为因果。此外,山豆根生物碱成分的药代动力学显示,氧化苦参碱的生物利用度较低,经过肝脏和肠道代谢后转化为苦参碱发挥作用,而且在山豆根饮片煎煮过程中受到温度的影响,氧化苦参碱也部分转换成苦参碱,其他结构不稳定的生物碱也可能发生不同程度的变化,因此,在研究山豆根毒性时还需要关注山豆根从饮片转化为制剂过程中的成分变化,以及吸收入血后的代谢特点。

中药具有多成分、多靶点的特点,其药效及不良反应都是多成分、多靶点共同作用的结果,在研究过程中应从多角度、多机制综合考虑。所以,需在明确山豆根生物碱复杂组成的基础上,结合其化合物的结构性质及代谢特征,寻找多靶点、多通路,明确其不良反应机制,以期在山豆根生物碱在深入研发和临床使用中提供更大的安全性保障。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:28-29.
[2] 汪琼,史艳平,梁蓬勃. 儿童山豆根中毒17例临床报道及分析[J]. 时珍国医国药,2020,31(8):1934-1936.
[3] 张红燕,丁天红,李军. 山豆根临床应用及毒性反应概述[J]. 西部中医药,2013,26(3):121-124.
[4] 聂安政,赵雪睿,高梅梅,等. 山豆根安全问题探讨与合理用药思考[J]. 中草药,2018,49(17):4152-4161.

[5] 杨欣欣,包永睿,王帅,等. 星点设计——响应面法优化山豆根总生物碱提取工艺研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(8):1822-1824.
[6] 程钱. 山豆根指纹图谱、含量测定及成分分析研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
[7] 邹玉龙,张颖,徐丹,等. 山豆根中总黄酮的含量测定[J]. 中国民族民间医药,2016,25(9):13.
[8] 袁文琳,黄峥蕊,肖思佳,等. 山豆根黄酮类成分对斑马鱼的急性毒性研究[J]. 中草药,2021,52(10):2978-2986.
[9] 黄峥蕊. 基于有效性和安全性的中药山豆根质量控制方法研究[D]. 西安:西安理工大学,2021.
[10] GU Y M, LU J Y, SUN W, et al. Oxymatrine and its metabolite matrine contribute to the hepatotoxicity induced by radix *Sophorae tonkinensis* in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4):2519-2528.
[11] 樊海艇,谷颖敏,孙伟,等. 金雀花碱在山豆根肝毒性中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(15):176-181.
[12] 王庆华. 槐果碱对肝癌细胞SMMC-7721和肝细胞L-02生长的影响[D]. 江苏:江苏大学,2018.
[13] QIU M N, SHI F Y, DAI F, et al. A reactive oxygen species activation mechanism contributes to sophoridine-induced apoptosis in rat liver BRL-3A cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.jep.2017.10.030.
[14] 韩馥蔓. 山豆根单煎汤剂及其复方汤剂的化学成分、急性毒性及抗炎活性比较[D]. 北京:中国中医科学院,2017.
[15] HE L J, LIU J S, LUO D, et al. Quinolizidine alkaloids from *Sophora tonkinensis* and their anti-inflammatory activities [J]. *Fitoterapia*, 2019, doi: 10.1016/j.fitote.2019.104391.
[16] 潘其明. 山豆根化学成分及生物活性的研究[D]. 南宁:广西师范大学,2016.
[17] TANG Q, LUO D, LIN D C, et al. Five matrine-type alkaloids from *Sophora tonkinensis* [J]. *J Nat Med*, 2021,75(3):682-687.
[18] XIAO P, KUBO H, KOMIYA H, et al. (-)-14β-acetoxymatrine and (+)-14α-acetoxymatrine, two new matrine-type lupin alkaloids from the leaves of *Sophora tonkinensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(3):448-450.
[19] 曾祖平,郭智,彭冰,等. 山豆根和苦参生物碱类成分UPLC/Q-TOF MSE比较研究[J]. 天然产物研究与开发,2015,27(5):804-808.
[20] WU C, HE L J, YI X, et al. Three new alkaloids from the roots of *Sophora tonkinensis* [J]. *J Nat Med*, 2019,

- 73(3):667-671.
- [21] 邓银华,孙丽,章为,等. 山豆根细胞毒活性成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2006,18(3):408-410.
- [22] ZHOU S Y, WU X H, HUANG Y X, et al. Microwave-assisted aqueous two-phase extraction of alkaloids from Radix Sophorae Tonkinensis with an ethanol/Na₂HPO₄ system: Process optimization, composition identification and quantification analysis[J]. Ind Crops Prod, 2018, doi: 10.1016/j.indcrop.2018.06.004.
- [23] PAN Q M, ZHANG G J, HUANG R Z, et al. Cytisine-type alkaloids and flavonoids from the rhizomes of *Sophora tonkinensis*[J]. J Asian Nat Prod Res,2016,18(5):429-435.
- [24] 潘其明,黄日镇,潘英明,等. 山豆根的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(1):96-100.
- [25] LI X N, LU Z Q, QIN S, et al. Tonkinensines A and B, two novel alkaloids from *Sophora tonkinensis*[J]. Tetrahedron Lett,2008,49(23):3797-3801.
- [26] 张艳,胡文忠,陈效忠,等. 山豆根中具有生物活性的喹诺里西啶类生物碱研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(12):2261-2266.
- [27] LI X L, ZHAO H T, HAN J M, et al. Toxic encephalopathy induced by radix *Sophorae tonkinensis* [J]. Acta Neurol Belg, 2021, doi: 10.1007/s13760-020-01587-w.
- [28] 戴五好,钱利武,王丽丽,等. 苦参碱、氧化苦参碱对小鼠的毒性研究[J]. 安徽医药,2012,16(7):904-905.
- [29] 钱利武,戴五好,周国勤,等. 金雀花型生物碱对小鼠的急性毒性研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(9):2158-2160.
- [30] 钱利武,戴五好,王丽丽,等. 槐果碱及氧化槐果碱对小鼠的急性毒性[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13):256-258.
- [31] 董伟,常鹏飞,左焕琮. 山豆根对大鼠神经行为的影响[J]. 中华神经医学杂志,2010,9(10):1027-1032.
- [32] 陈晓霞,张琳娜,段慧云,等. 槐定碱对大鼠海马组织CA3区神经元组织形态学和超微结构的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(11):2736-2738.
- [33] 吴海港,张梦瑶,胡玉妍,等. 苦参碱急性毒性试验及对小鼠血液生理生化指标影响[J]. 中国饲料,2020,doi:10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2021.10.015.
- [34] 赵清梅,邓晓娟,顾俊杰,等. 苦参碱对小鼠的亚急性毒性试验[J]. 黑龙江畜牧兽医,2015(5):152-154.
- [35] 杜丽虹. 山豆根中毒的临床与脑电图1例报告[J]. 临床神经电生理学杂志,2003,12(3):137.
- [36] 范芳,何金孝,牛焕红,等. 5例山豆根中毒儿童的诊治报道及临床体会[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(7):26-28.
- [37] WANG L P, LU J Y, SUN W, et al. Hepatotoxicity induced by radix *Sophorae tonkinensis* in mice and increased serum cholinesterase as a potential supplemental biomarker for liver injury [J]. Exp Toxicol Pathol,2017,69(4):193-202.
- [38] 陈龙,吴谦,耿娅,等. 山豆根水煎液致大鼠亚急性肝脏毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):293-297.
- [39] 李素君. 山豆根毒性与物质基础相关性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2011.
- [40] LIU H, ZHU X, CHEN J, et al. Toxicity comparison of different active fractions extracted from radix *Sophorae tonkinensis* in zebrafish[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2017,18(9):757-769.
- [41] 郭秋平,金若敏. 苦参碱和氧化苦参碱致小鼠肝毒性比较[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2016,30(7):736-740.
- [42] 王庆华,韩玮,陈达飞,等. 槐果碱对肝癌细胞SMMC-7721和肝细胞L-O2生长的影响[J]. 中医药导报,2018,24(17):31-35,49.
- [43] 史芳芸,冯平,苏永霞,等. 槐定碱急性与亚急性毒性研究[J]. 动物医学进展,2020,41(5):44-50.
- [44] LU Z G, LI M H, WANG J S, et al. Developmental toxicity and neurotoxicity of two matrine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae [J]. Reprod Toxicol, 2014, doi:10.1016/j.reprotox.2014.05.015.
- [45] WANG R Y, WANG M, WANG S, et al. An integrated characterization of contractile, electrophysiological, and structural cardiotoxicity of *Sophora tonkinensis* Gapnep. in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. Stem Cell Res Ther,2019,doi:10.1186/s13287-018-1126-4.
- [46] LUO T, ZOU Q X, HE Y Q, et al. Matrine compromises mouse sperm functions by a [Ca²⁺] i-related mechanism [J]. Reprod Toxicol, 2016, doi: 10.1016/j.reprotox.2016.02.003.
- [47] 张彦玲,田姝薇,张涓. 苦豆碱、氧化苦参碱对精子的制动作用、膜功能及其凋亡的影响[J]. 中药药理与临床,2020,36(1):73-80.
- [48] 李飞艳,邱赛红,尹健康,等. 常用苦寒药对大鼠胃肠激素影响的研究[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(1):9-11.
- [49] 邱赛红,孙必强,李磊,等. 常用苦寒药过量使用对胃黏膜屏障功能影响的实验研究[J]. 中国医药导刊,2007,9(2):140-142.

- [50] 邵炜. 山豆根致过敏1例[J]. 湖北中医杂志, 2003, 25(11):34.
- [51] DOSSENA S, MARINO A. Cellular oxidative stress [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(3):399.
- [52] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, doi:10.2147/CIA.S158513.
- [53] YOU L, YANG C, DU Y, et al. Matrine exerts hepatotoxic effects via the ROS-dependent mitochondrial apoptosis pathway and inhibition of Nrf2-mediated antioxidant response [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi:10.1155/2019/1045345.
- [54] JAVADOV S, KOZLOV A V, CAMARA A K S. Mitochondria in health and diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1177.
- [55] VUDA M, KAMATH A. Drug induced mitochondrial dysfunction: Mechanisms and adverse clinical consequences [J]. *Mitochondrion*, 2016, doi:10.1016/j.mito.2016.10.005.
- [56] 耿娅. 基于蛋白质组学的山豆根临床前肝毒性评价及其作用机制研究 [D]. 上海:上海中医药大学, 2017.
- [57] WEI R J, CAO J, YAO S K. Matrine promotes liver cancer cell apoptosis by inhibiting mitophagy and PINK1/Parkin pathways [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(6):1295-1309.
- [58] ZHAO X L, GU D F, QI Z P, et al. Comparative effects of sophocarpine and sophoridine on hERG K⁺ channel [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1/3):15-22.
- [59] HU M Q, DONG Z X, ZHAO W X, et al. The novel mechanism of oxymatrine affecting hERG currents at different temperatures [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(4-5):513-522.
- [60] 于大海, 吕浩. 药物影响HERG钾通道致长-QT综合征机制的研究进展 [J]. *产业科技创新*, 2019, 1(26):38-39.
- [61] LUO T, ZOU Q X, HE Y Q, et al. Matrine inhibits mouse sperm function by reducing sperm [Ca²⁺]_i and phospho-ERK1/2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(1):374-385.
- [62] HAKKOLA J, HUKKANEN J, TURPEINEN M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(11):3671-3722.
- [63] ZHAO M J, ZHAO H, LIN L M, et al. Nuclear receptor co-repressor RIP140 regulates diurnal expression of cytochrome P450 2b10 in mouse liver [J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(10):1139-1148.
- [64] 王巧玲, 邹正升. 细胞色素P450基因多态性与药物性肝损伤的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5):1150-1153.
- [65] 乔靖怡, 金若敏, 姚广涛, 等. 山豆根致大鼠肝损伤对肝细胞色素P450酶的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(18):170-173.
- [66] 陈影. 山豆根配伍减毒及毒性作用部位研究 [D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [67] 赵青, 黄镇林, 卫梦娟, 等. 氧化苦参碱协同增加环磷酸腺苷诱导小鼠肝毒性的研究 [J]. *药学学报*, 2020, 55(6):1193-1200.
- [68] 董玲娜. (氧化)苦参碱与去甲乌药碱药代动力学特征与代谢机理 [D]. 广州:南方医科大学, 2013.
- [69] 蔡丽云, 吴莉莉, 于小明, 等. 氧化苦参碱在大鼠肠道的吸收与代谢机制 [J]. *药学学报*, 2015, 50(10):1336-1341.
- [70] LIU W Q, SHI J, ZHU L J, et al. Reductive metabolism of oxymatrine is catalyzed by microsomal CYP3A4 [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, doi:10.2147/DDDT.S92276.
- [71] HUANG L H, ZHONG Y M, XIONG X H, et al. The disposition of oxymatrine in the vascularly perfused rat intestine-liver preparation and its metabolism in rat liver microsomes [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(2):897-903.
- [72] POPE C N, BRIMIJOIN S. Cholinesterases and the fine line between poison and remedy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, doi:10.1016/j.bcp.2018.01.044.
- [73] 王增绘, 王冬梅, 刘艾琳, 等. 山豆根抑制丁酰胆碱酯酶活性及活性部位UPLC-Q-TOF-MS分析 [J]. *中国现代中药*, 2015, 17(9):912-916.
- [74] 穆荣娟. 7种苦豆子生物碱对豆蚜 *Aphis Craccinora* Koch 几种酶系的影响 [D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2014.
- [75] 史晓玲. 三种苦参生物碱对豌豆蚜神经生理生化指标的比较 [D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2018.

[责任编辑 张丰丰]