

508 例附子不良反应文献分析

杨雪^{1,2} 夏东胜^{3*} 田春华³ 李岚³ 孙毅⁴ (¹西北高原生物研究所, 青海 西宁 810000 ; ²中国科学院大学, 北京 100049 ; ³国家食品药品监督管理总局药品评价中心, 北京 100045 ; ⁴云南省玉溪市药品不良反应与药物滥用监测中心, 云南 玉溪 653100)

摘要 :目的 探讨附子临床毒性特点及安全风险因素 ,为其安全使用提供文献依据。方法 检索 1953 年 1 月至 2017 年 5 月附子不良反应相关文献 ,在建立数据库并进行分项统计与分析的基础上 ,提取附子毒性特点及安全性影响因素。结果 附子口服和外用均可致不良反应。口服附子所致不良反应可累及多个系统 - 器官 ,以神经系统损害、消化系统损害和心血管系统损害为主 ,此外也包括呼吸系统损害、泌尿系统损害、视觉损害、全身性损害和皮肤及其附件损害等 ,外用可致皮肤及其附件损害。附子不良反应的主要风险因素有 :生品用药、超剂量用药、煎煮不当、偏方 / 药膳使用、误服等。结论 应重视附子毒性 ,控制其风险因素 ,严防误用并有效防止不良反应的发生。

关键词 :附子 ;不良反应 ;文献分析

Literature Analysis of 508 Cases Reports of Adverse Reactions Induced by *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*
YANG Xue^{1,2} XIA Dong-sheng^{3*} TIAN Chun-hua³ LI Lan³ Sun Yi⁴ (¹Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Science, Qinghai Xining 810001, China; ²University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; ³Center for Drug Reevaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100045, China; ⁴Center for Yuxi Drug Adverse Reaction and Drug Abuse Monitoring, Yunnan Yuxi 653100, China)

Abstract: Objective To explore the clinical toxic characteristics and risk factors of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*, in order to offer literature basis for clinical safety medication. **Methods** The adverse reactions of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* on literatures between January 1st, 1953 to May 1st, 2017 were summarized, and analyzed the toxicity characteristics and risk factors for clinical use. **Results** Both oral and external use of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* can lead to the adverse reactions. Oral use of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* causes multiple organ damage, the main injuries are nervous system injury, digestive system injury and cardiovascular system injury. And other damages are respiratory system injury, urinary system injury, visual impairment, systemic lesions and skin and its accessories damage. External use can cause skin and its accessories damage. The main risk factors of adverse reactions of *Radix Aconite Lateral* are raw product use, drug overdosage, improper decoction, using of folk prescription/medicined diet and drug misuse. **Conclusion** Toxicity of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* should be paid attention to in the clinical use, control the risk factors and prevent the happening of the adverse drug reaction.

Key words: *aconiti lateralis radix praeparata* ; adverse reactions; literature analysis

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品。附子始载于《神农本草经》,列为下品,记载其有毒^[1]。现行《中国药典》(2015 年版)(一部)对附子的记载为“辛、甘、大热、有毒”^[2]。附子具有回阳救逆,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。现代药理研究表明附子具有强心、扩张血管、抗炎、镇痛等作用,临床常用于治疗胃寒、风湿痹痛、肾虚及心血管疾病等。但因其毒性,附子在临床使用过程中易出现严重的不良反应或毒副作用。本研究对国内附子所致不良反应的文献报道进行汇总与分析,以期探讨附子的毒性特点及其安全性影响因素,为其安全使用提供文献依据。

1 资料来源

检索中国知网(CNKI)中国期刊全文数据库、维普

基金资助 :中医药行业科研专项(201507004) 临床常用中药配伍减毒作用研究。

作者简介 杨雪,女,在读硕士,天然药物化学和药物警戒。

*通讯作者 夏东胜,女,主任药师,药品不良反应监测与评价。

E-mail:xiadongsheng@cdr-adr.org.cn

资讯网中文科技期刊数据库及万方数据库关于附子不良反应相关文献报道。中文数据库以篇名检索,检索词为“附子”,时间为1953年1月至2017年5月,共检索附子相关文献4698篇,其中涉及附子不良反应的文献75篇^[3-7],涉及不良反应508例。

2 方法

通过逐篇阅读摘要进行人工筛选,同一临床不良反应报告按同一项处理,筛选出附子不良反应相关文献75篇,涉及附子不良反应共508例。查找原文献阅读全文,筛选不良反应案例中患者性别、年龄、用药原因、患者用药史及过敏史,附子的配伍、煎煮方法、用药途径、用量、用药时间,病例中不良反应出现时间、不良反应表现及累及系统、严重程度、不良反应转归等内容,建立相关数据库,利用数据库对其进行分类统计与分析。

3 结果

3.1 患者情况

508例病例中,文献报道中患者性别记载明确的有439例,男性患者占61.22%,女性患者占25.20%(表1)。不良反应患者多集中在15~65岁之间,出现不良反应年龄在5~14岁之间的患者仅1例,65岁以上患者有10例(表2)。因文献报道中有集体中毒或附子中毒病例汇总报道,故本研究纳入的不良反报道中包括患者性别及年龄不详的情况。

表1 性别汇总

性别	例数/n	构成比/%
男	311	61.22
女	128	25.20
不详	69	13.58
合计	508	100.00

表2 不良反应病例年龄性别汇总

年龄/y	例数/n	构成比/%
5~14	1	0.20
15~65	426	83.86
>65	10	1.97
不详	71	13.98
合计	508	100.00

3.2 用药情况

3.2.1 用药原因 508例病例中,患者使用附子多为口服使用。用药原因不详者占总病例数的63.23%(337例);偏方、药膳用药占总病例数的22.33%(119例);其次用药原因相对较多的有:附子用于治疗四肢关节疼痛、关

节冷痛、足跟痛、左侧肢体功能障碍、类风湿性关节炎等症最多(4.32%);治疗胃腹冷痛、腕腹胀痛、腹泻、胁痛、纳差等症(2.81%);治疗小便频数、少尿、多尿、便溏、慢性肾炎、尿毒症、早泄等(1.31%)。此外,附子还用于治疗头昏、头痛、心悸怔忡、冠心病、贫血、胸闷气短等(表3)。

3.2.2 附子用量 2015年版《中国药典》规定附子口服的参考日用量为3~15g。508例病例中用药剂量有明确记载的为245例,其中用药剂量超过药典记载的患者占51.02%(表4)。

表3 用药原因汇总

用药原因	用药途径	频次/n	构成比/%
四肢关节疼痛(8)、腰痛(5)、类风湿性关节炎(2)、关节冷痛(1)、足跟痛(1)、左侧肢体功能障碍(1)	口服	29	4.87
肠炎(3)、胃寒(2)、腕腹胀痛(1)、腹泻(1)、胁痛(1)、纳差(1)、消化不良(1)、痛经(1)	口服	17	2.85
浮肿(3)、多尿(2)、小便频数(1)、少尿(1)、便溏(1)、慢性肾炎(1)、尿毒症(1)、早泄(1)	口服	10	1.68
头晕(3)、头痛(2)、头昏(1)、神经衰弱(1)、语言不清(1)	口服	6	1.01
心悸怔忡(1)、冠心病(1)、心阳不振(1)、心脉瘀阻(1)、贫血(1)	口服	5	0.84
感冒(2)	口服	2	0.34
皮肤瘙痒(1)、红疹(1)	外用	2	0.34
咳嗽(1)、咯痰(1)	口服	2	0.34
胸闷气短(1)、支气管哮喘(1)	口服	2	0.34
脾肾阳虚(1)	口服	1	0.17
流行性出血热(1)	口服	1	0.17
肝炎(1)	口服	1	0.17
瑞尔氏黑变病(1)	口服	1	0.17
偏方(24)、药膳(156)	口服	180	30.20
不详		337	56.54
合计		596	100.00

表4 附子用法用量

用法	日用量/g	例数/n	构成比/%
口服	3~15	86	16.93
	16~30	53	10.43
	31~45	13	2.56
	>45	59	11.61
	不详	256	50.39
外用	3~15	34	6.69
	不详	7	1.38
合计		508	100.00

3.2.3 附子用药时间 本研究纳入的附子不良反应病例中,对患者用药时间有详细记载的病例有 202 例,其中 95.54%的患者用药时间为 1~3 天,长期用药超过 10 天的患者有 7 例(表 5)。

表 5 附子用药时间汇总

用药时间 /d	例数 /n	构成比 /%
1~3	193	37.99
4~6	1	0.20
7~9	1	0.20
10~12	1	0.20
13~15	1	0.20
16 以上	5	0.98
不详	306	60.24
合计	508	100.00

3.2.4 附子用药配伍 本研究纳入的 508 例附子不良反应病例中,用药配伍有详细记载的有 220 例,其中 51.91%的患者为单用附子,49.09%的患者为复方使用。(表 6)。

表 6 附子用药配伍汇总

配伍	频数 /n	构成比 /%
单方	112	22.05
复方	108	21.26
不详	288	56.69
合计	508	100.00

3.2.5 附子生品 / 炮制品的使用 本研究纳入的病例中,对附子生品 / 炮制品的使用记载详细的有 154 例,其中使用生品的患者占 74.03%(表 7)。

表 7 附子生品/炮制品的使用

生品 / 炮制品	例数 /n	构成比 /%
生品	114	22.44
炮制品	40	7.87
不详	354	69.69
合计	508	100.00

3.2.6 附子的煎煮方法 附子为毒性药物,其入药需先煎。在文章纳入的 508 例不良反应病例中,其中对附子煎煮情况有详细记载的有 195 例,其中 7.18%的患者先煎附子后入药(表 8)。

表 8 附子煎煮情况

	例数 /n	构成比 /%
先煎	14	2.76
未先煎	181	35.63
不详	313	61.61
合计	508	100.00

3.3 不良反应情况

3.3.1 附子发生不良反应的时间分布 本研究纳入的 508 例病例中,对不良反应发生时间有详细记载的有 417 例,附子不良反应发生多在用药后 3 h(94.48%)出现。最快发生不良反应的是在患者口服含附子复方汤剂约 10 min 后,出现上腹胀痛、恶心、呕吐、汗出、四肢乏力、头晕等症(表 9)。

表 9 附子不良反应发生时间汇总

不良反应发生时间	例数 /n	构成比 /%
0~30 min	110	21.65
30~60 min	17	3.35
1~3 h	267	52.56
4 h~1 d	17	3.35
1~3 d	1	0.20
3~7 d	0	0.00
7~14 d	2	0.39
14 d 以上	3	0.59
不详	91	17.91
合计	508	100.00

3.3.2 附子所致不良反应累及系统 - 器官与临床表现 附子所致不良反应可涉及多个系统,表现为神经系统损害、消化系统损害、心血管系统损害、呼吸系统损害、全身性损害、视觉损害、泌尿系统损害等。其中神经系统损害、消化系统损害、心血管系统损害较多(表 10)。

3.3.3 附子不良反应转归 本研究检索的附子不良反应案例大多预后良好。508 例病例中明确记载不良反应转归信息的病例有 479 例,其中 98.54%经治疗后痊愈;严重不良反应可致死亡。本研究纳入的病例中有 3 例死亡病单次用药量均超过 50g,均因出现严重神经系统(全身麻木、昏迷)、呼吸系统(呼吸急促)、心血管系统症状(心慌、心律失常)、抢救无效死亡(表 11)。

4 讨论

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx.

表 10 附子不良反应累及系统-器官与临床表现

累及系统-器官	频数*	构成比 %	临床表现 /n	例次 #	构成比 %
神经系统损害	479	0.26	四肢发麻(349)、抽搐(344)、口舌发麻(341)、烦躁(265)、头晕(224)、语言障碍(185)、全身发麻(84)、头昏(80)、头痛(49)、面色苍白(13)、肌肉强直(12)、昏迷(11)、麻木(10)、意识模糊(9)、牙关紧闭(8)、全身紧束(6)、神志不清(5)、步态不稳(4)、四肢厥冷(4)、精神紊乱(4)、昏厥(3)、四肢乏力(2)、口唇紫绀(2)、光反射迟钝或消失(2)、嗜睡(2)、狂证(精神失常)(2)、全身发冷(1)、面部肌肉痉挛(1)、晕厥(1)、精神障碍(1)、发热(1)、关紧闭(1)、四肢震颤(1)、眼前发黑(1)、肌肉紧束(1)、神志不清(1)、手脚发凉(1)、意识丧失(1)、精神萎靡(1)、瞳孔散大(1)、晕厥(1)、寒战(1)、二便失禁(1)、意识丧失(1)、痛觉减退(1)、运动障碍(1)	2 040	0.40
消化系统损害	390	0.21	呕吐(487)、恶心(381)、腹痛(374)、腹泻(61)、流涎(31)、胃部不适(16)、肝功能损害(6)、腹胀(4)、上腹不适(2)、口干(1)、口腔和咽喉黏膜烧灼感(1)、胃部烧灼感(1)、干呕(1)、食欲不振(1)、急性胰腺炎(1)、应激性溃疡(1)	1 363	0.27
心血管系统损害	359	0.19	心律失常(379)、心悸(220)、血压降低(74)、血压升高(18)、心慌(19)、循环衰竭(9)、心率下降(7)、心脏骤停(4)、心率加速(3)、中毒性心肌炎(1)	725	0.14
呼吸系统损害	258	0.14	胸闷(152)、呼吸困难(80)、气短(78)、咽痛(33)、呼吸急促(24)、胸部不适(16)、呼吸衰竭(8)、肺水肿(4)、呼吸不规则(1)、呼吸骤停(1)、喘息(1)	594	0.12
全身性损害	241	0.13	乏力(218)、休克(14)、四肢乏力(3)	235	0.05
视觉损害	39	0.02	视物模糊(39)、视物不清(26)	65	0.01
泌尿系统损害	32	0.02	汗出(26)、尿频(16)、肾功能损害(6)	48	0.01
皮肤及其附件损害	4	0.00 ^{Δ1}	瘙痒(2)、皮疹(1)、荨麻疹(1)	4	0.00 ^{Δ2}
五官	31	0.02	耳鸣(43)	43	0.01
不详	10	0.01	-	-	-
合计	1 843	1.00	-	5 117	1.00

注: * 为不良反应损害系统频次统计, 为该系统损害在所有病例中出现的频次总和, # 为不良反应症状例次统计, 为出现该系统损害所涉及的各不良反应表现的例次总和, ^{Δ1} 实际数据为 0.002, ^{Δ2} 实际数据为 0.001。

表 11 附子不良反应转归

转归	例数 /n	构成比 %
治愈	472	92.91
自愈	4	0.79
死亡	3	0.59
不详	29	5.71
合计	508	100.00

的子根的加工品。附子为“有毒”药材,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,腕腹冷痛,肾阳虚衰,阳痿宫冷,阴寒水肿,阳虚外感,寒湿痹痛。近年来,随着对附子基础研究的深入、临床应用的广泛以及误服的文献报道,对其安全性的认识也不断深入。

4.1 附子的毒性

附子为毒性药材,现代研究认为附子中乌头碱是其功效和毒性的主要物质基础,附子毒性成分可能的靶器

官主要累及神经系统、消化系统、心血管系统。毒理研究发现附子具有以下几个方面的毒性:①心血管系统毒性。研究表明附子诱发心律失常的原因在于乌头碱既可以诱导乳鼠心肌细胞间隙蛋白 Cx43 和蛋白激酶 PKCα 的去磷酸化,又改变细胞内 Ca²⁺ 振动模式^[78]。乌头碱也可以通过作用于心肌细胞肌浆网 Ca²⁺ 通道 ryanodine 受体(Ry R2),从而破坏细胞内 Ca²⁺ 稳态,从而引起心律失常^[79]。②神经系统毒性。毒理研究表明生附子对体外培养的大鼠海马神经元的生存有抑制作用^[80]。③泌尿系统毒性。研究表明乌头碱可干扰肾小管机能^[81]。此外,也有文献报道附子具有胃肠毒性、肝毒性、呼吸系统毒性、刺激性毒性等。

4.2 附子所致不良反应主要特点

本研究检索的不良反应文献报道显示,附子用药途径包括口服与外用给药,其中以口服用药为多,单用、复方、偏方使用均有。附子口服可用于治疗关节冷痛、胃寒、腰膝酸软、小便频数、头晕、冠心病等,外用可用于皮

肤瘙痒、红疹等。附子不良反应多为急性毒性反应,可在用药后0~3 h内发生。

附子不良反应累及神经系统、消化系统、心血管系统、呼吸系统、全身性损害、视觉损害、泌尿系统和皮肤及其附件等。在上述附子的不良反应/事件中,口服使用以心血管系统损害最为突出,患者常相继或同时出现胃肠系统损害、神经系统损害,外用以局部皮疹为主。神经系统损害主要表现为四肢发麻、口舌发麻、抽搐、烦躁、头晕、语言障碍等,严重可致精神紊乱、意识模糊、昏迷;消化系统损害主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃脘不适等症状;心血管系统损害主要表现为心律失常、心悸、血压下降、血压升高、心慌等,严重可致心脏骤停;呼吸系统损害主要表现为胸闷、呼吸困难、气短、呼吸急促等,严重可致呼吸骤停;全身性损害主要表现为乏力,严重可致休克;视觉损害主要表现为视物模糊;泌尿系统损害主要表现为尿频、肾功能损害。附子亦可引起循环系统损害(循环衰竭)、肝胆系统损害(肝功能损害)、皮肤及其附件损害(皮肤瘙痒、皮疹、荨麻疹)等。附子典型不良反应症状主要有四肢发麻、口舌发麻、心律失常等,大多数患者及时治疗预后良好。

4.3 附子风险因素分析

附子不良反应主要存在附子生品用药、超剂量用药、煎煮不当、偏方/药膳使用、误服等问题。由附子中毒文献报道看,生品使用、超剂量使用、煎煮时间不足也是引起附子中毒的最常见原因。亦与配伍、患者体质差异等有关。民间的附子泡酒和炖汤服用以及外用附子艾灸饼等,也是导致中毒的因素。有地区习惯将附子作为食补进食,如附子炖羊肉汤或附子泡酒服用等可导致中毒;此外,还需重视民间附子饼艾灸不当造成的全身危害。

4.3.1 生品用药 附子为毒性药材,临床多用其炮制品。在本研究纳入的病例中,附子生品使用达22.24%,其中84例自用患者中55.95%的患者使用附子生品。附子自用多用于治疗头痛、头晕、关节疼痛等相关病症,用量10~60 g不等。在使用附子生品的113例病例中,其中50.44%的患者在30 min内出现药物不良反应,其中10例患者自用后10 min内出现不良反应症状,不良反应主要为神经系统和心血管系统损害,严重者出现昏迷、严重心率失常、休克。附子为毒性药材,炮附子毒性较生附子毒性小,入药多使用炮制品,由于患者对附子毒性了解不详,因此附子使用时应在医师指导下正确应用。

4.3.2 超剂量用药 附子508例不良反应病例中用药剂

量有明确记载的为245例,其中超过药典剂量的患者占51.02%,超药典用量较大可达约200~400 g。超大剂量(>50g/次)用药多为患者自购用于偏方,不良反应症状表现为神经系统、心血管系统损害等。超大剂量(>50g/次)用药患者共有78例,其中出现全身性损害的患者较多,高达53例。如文献病例报道有患者使用200~400 g附子炖鸡汤或煎服,以抗寒抗风湿^[31];又如1例48岁女性患者因畏寒肢冷、下肢沉重等虚寒之症,自用附子单次用量从60 g至100 g不等,后出现心慌胸闷、唇舌发麻、视物模糊等症^[33]。又如1例25岁男性患者因疲乏、小便频数自购附片2~3两(约150 g)蒸后服下,约1 h后出现眩晕无力、全身发麻、心慌,后陷入昏迷^[34]。

4.3.3 煎煮不当 2015版《中国药典》规定,附子需先煎、久煎,在文章纳入的508例不良反应病例中,其中对附子煎煮情况有详细记载的有195例,其中92.82%的患者附子未先煎或久煎。因此,煎煮不当是附子应用风险因素之一。久煎、先煎能减小附子毒性,使附子应用更加安全有效。

4.3.4 偏方/药膳使用 附子不良反应文献报道中,偏方、药膳使用多为附子泡酒、附子蒸服、附子炖鸡等。文献报道不良反应病例中,有3例患者酒泡附子后服用出现不良反应^[56]。附子炖鸡服时,其用量多为30~35 g,用于头痛、头晕,服用后约1~2 h出现不良反应,表现为心悸、胸闷、寒战、面色苍白、四肢厥冷、血压降低、心律失常等^[42]。

4.3.5 误服 附子因误服出现不良反应的较少,本研究纳入的508例不良反应病例中,仅有2例为误服附子引起的不良反应。两患者均为误服50 g附子汤剂,用药后1~2 h出现不良反应,表现为恶心、呕吐、心悸、头晕、口舌发麻、四肢发麻、心律失常、视物模糊等^[46]。

总之,附子作为临床常用药材,在发挥其疾病治疗意义的同时,还应重视其毒性,避免相关安全风险因素,防止使用不当导致的中毒发生。

参考文献:

- [1] 张金莲,曾昭君,张冰,等.附子临床不良反应分析[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(18):228-231.
- [2] 国家药典委员会.中国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:191.
- [3] 郭效建,刘安述,楮体云.半夏,附子配伍中毒2例报告[J].山东医药,2004,44(25):75.
- [4] 王若华,张灵梅,王若新.贝母,附子同用致狂证1例[J].中国中

- 药杂志, 1997, 22(8): 505.
- [5] 余道生, 曾广宙. 草乌, 附子中毒致心律失常3例[J]. 新医学, 1992, 23(10): 532.
- [6] 张渊. 常用量附子中毒一例[J]. 内蒙古中医药, 1989, 3:21.
- [7] 谢力群. 成功抢救1例中药附子中毒致多器官衰竭的护理体会[J]. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23(13): 2172-2173.
- [8] 潘文谦, 刘兰英, 吴淑平. 从2例附子中毒谈应用体会[J]. 江西中医药, 2014,45(5): 18-20.
- [9] 张琳. 单味附子煎剂引起嗜睡, 耳聋一例报告[J]. 安徽中医学院学报, 1989, 4: 21.
- [10] 何忠文, 何平文. 附子, 川乌, 草乌中毒12例辨析[J]. 江西中医学院学报, 2000, 12(2): 54-54.
- [11] 叶祖光, 张志军. 附子, 乌头中毒病例分析[J]. 国外医学: 中医中药分册, 2000, 22(3): 148-150.
- [12] 马彦玲, 牛武国. 附子, 乌头中毒致心律失常9例救治体会[J]. 河北中医, 2007,10: 951.
- [13] 张建中. 附子饼灸与乌头砒中毒[J]. 针灸临床杂志, 1992, 5: 25.
- [14] 庄会江. 附子急性中毒16例救治体会[J]. 中国实用医药, 2009, 4(21): 185-186.
- [15] 吴秋枫. 附子酒致心律失常1例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(1): 9.
- [16] 吴春林. 附子配伍吴茱萸致中毒1例[J]. 山西中医, 1996, 12(2): 27.
- [17] 朱钰. 附子外用引起接触性皮炎一例[J]. 中医杂志, 1963, 10: 9.
- [18] 陈勇. 附子威灵仙联用易中毒[J]. 四川中医, 1997, 15(1): 39.
- [19] 王新月. 附子蓄积中毒例析[J]. 中华中医药学刊, 1997, (2): 13.
- [20] 杜焱, 于顺义. 附子引起中毒性精神失常1例[J]. 潍坊医学院学报, 1999, 3: 28.
- [21] 俞豪民. 附子引起中毒性精神失常一例报告[J]. 云南医药, 1985, 6:18.
- [22] 卢卫. 附子致高血压头痛1例[J]. 陕西中医, 1992, 12: 549.
- [23] 林松招. 附子中毒(附一例报告)[J]. 铁道医学, 1992, 4: 34.
- [24] 何永田. 附子中毒[J]. 宁夏医药通讯, 1982, 23: 55-57.
- [25] 唐春荣, 张新. 附子中毒1例[J]. 中国中药杂志, 2002,27(12):954.
- [26] 杨钿梅. 附子中毒1例[J]. 福建中医药, 1991, 3: 007.
- [27] 曹昌雪. 附子中毒1例报道[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(8): 705.
- [28] 张艳利. 附子中毒1例之反思[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2013,15(5): 272.
- [29] 李文敏, 曹善平. 附子中毒2例报告[J]. 实用中医内科杂志, 1991, 1: 42.
- [30] 张兰芳. 附子中毒10例分析[J]. 中医临床研究, 2013, 5(18): 82-83.
- [31] 崔周燮. 附子中毒27例临床分析[J]. 中国初级卫生保健, 1987, 9: 27.
- [32] 张宽民, 任文生, 王彩玲. 附子中毒38例临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2005, 11(4): 187-188.
- [33] 高雪英, 张丽芬. 附子中毒报告1例[J]. 光明中医, 2010,25(11): 2109-2110.
- [34] 周吉祥. 附子中毒二例[J]. 中国医刊, 1965, 2:4.
- [35] 吴子亚. 附子中毒六例报告[J]. 吉首大学学报(自然科学版), 1981, 2: 20-24.
- [36] 佟润国, 胡晓梅. 附子中毒前后心电图及心室晚电位检测分析[J]. 心功能杂志, 1995, 7(2): 131-131.
- [37] 沙丽君. 附子中毒三例报告[J]. 云南医药, 1959, 1: 34.
- [38] 凌玲. 附子中毒一例报告[J]. 广西中医药, 1991, 6: 265.
- [39] 田文芬, 廖琼玉, 罗秋莲, 刁小惠, 李强. 附子中毒引起严重心律失常2例心电图分析[J]. 福建医药杂志, 2002,2:128.
- [40] 邵瑞玲. 附子中毒与晕眩反应的急诊鉴别[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012,33(11): 1486.
- [41] 罗显田, 凌龙, 谢潮鑫, 等. 附子中毒致恶性心律失常, 心脏骤停1例报道[J]. 海军医学杂志, 2000, 2: 183-184.
- [42] 宋友湘, 姚碧云, 陈南群. 附子中毒致恶性心律失常分析[J]. 国际医药卫生导报, 2005,12: 111-112.
- [43] 张京梅, 严洲, 陈德明, 等. 附子中毒致非阵发性室性心动过速一例[J]. 兰州医学院学报, 1995, 2: 8.
- [44] 李俊, 郭亚萍. 附子中毒致心电图阶梯现象1例报告[J]. 中国中医急症, 2006,15(12): 1318.
- [45] 李永哲, 秦孝智. 附子中毒致严重心律失常1例[J]. 医学理论与实践, 2010,23(6): 760.
- [46] 王宁波, 张学臻. 附子中毒致严重心律失常1例[J]. 医学文选, 1999, 6: 137.
- [47] 李惠君, 徐桂萍, 邓重信. 附子中毒致严重心律失常2例[J]. 中国实用内科杂志, 2003,23(6): 322.
- [48] 曹国栋, 牛惠英. 附子中毒致严重心律失常的临床诊治[J]. 山西中医学院学报, 2004,5(2): 40-41.
- [49] 侯静. 急救1例附子中毒病人后的护理体会[M]. 江西省第八次中西医结合危重病, 急救医学学术研讨会论文集, 2013.
- [50] 吴鹏起. 急性附子中毒20例救治体会[J]. 吉林医学, 2012, 33(9): 1942-1943.
- [51] 梁小坤. 急性附子中毒23例临床分析[J]. 临床医药实践, 2010 (12): 745-746.
- [52] 乐永宏. 急性附子中毒伴胆碱酯酶活性抑制1例[J]. 中国误诊学杂志, 2001,1: 137.
- [53] 张维玲, 黄书通, 王会秋. 煎药时间不足致附子中毒1例[J]. 河北医学, 1998,10:87.
- [54] 王义臣, 王尽关. 口服中药附子煎剂致严重中毒1例[J]. 中国医学创新, 2009,6(30): 50.
- [55] 张明创. 内服制附子导致心律失常一例报告[J]. 广西中医药, 1990, 4: 20.
- [56] 周长锦, 黄健. 抢救急性附子中毒8例临床报告[J]. 新中医, 1991, 23(12): 39-40.

[57] 崔静. 抢救一例附子中毒的体会[J]. 中国疗养医学, 1994, 3(4): 73- 74.

[58] 祁开平. 肉桂治附子中毒[J]. 新中医, 1987, 5:37.

[59] 马红珍, 李学铭. 肾功能不全患者常规量附子中毒 2 例[J]. 浙江医学, 1996, 18(4): 253.

[60] 时英菊, 石晓华, 陈会娟. 生附子中毒急救 1 例护理体会[J]. 河北中医, 2011,33(11): 1731.

[61] 蒋志青. 乌头, 附子引起急性中毒反应 1 例临床探讨[J]. 黑龙江中医药, 2014,43(4):16.

[62] 李德风, 朱隆海. 乌头, 附子中毒四例报告[J]. 山东医药, 1962, 11: 28- 29.

[63] 张唐颂, 陈家璇. 误服生附子中毒一例[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(12): 572.

[64] 马爱红, 吴红彦, 颜玉盛. 小剂量附子中毒反应一例 [J]. 中成药, 1996,(4):51.

[65] 张建民. 小剂量炮附子中毒引起交界性心律 1 例[J]. 心电学杂志, 1995, 2: 12.

[66] 杜焱, 于顺义. 由附子引起中毒性精神障碍 1 例报告[J]. 农垦医学, 1999, 4: 54.

[67] 秦婉玲, 施恒. 炙甘草汤治疗附子中毒一例[J]. 江西省中西医结合学会第九次活血化瘀学术研讨会活血化瘀临床应用新进展培训班论文集, 南昌: 江西省中西医结合学会, 2011:2.

[68] 周佳群, 来建琴, 王小燕. 中西医结合治疗附子中毒体会[J]. 江西中医药, 2010 (1): 55- 56.

[69] 林曦, 胡晓萍. 中药附子中毒的诊治体会[J]. 临床误诊误治, 2006, 19(12): 86- 87.

[70] 傅国强, 胡樱, 黎波. 中西医结合治疗急性附子中毒 9 例[J]. 江西中医药, 2013 (6): 25- 26.

[71] 侯胜福, 张湘兰, 林春. 中药附子急性中毒 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(14): 73.

[72] 黄兆玉. 中药附子中毒一例报告[J]. 青海医药杂志, 2008 (11): 13.

[73] 陈建宗, 黄晨, 高建苑, 等. 中药附子中毒引起心律失常 10 例[J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13(4): 223- 224.

[74] 余居芳. 中药乌头, 附子中毒病例报告[J]. 广东医学, 1992, 4: 030.

[75] 尚翠香, 乔丽红, 王晓红, 等. 综合措施救治附子中毒致心跳呼吸骤停 1 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1396.

[76] 王良馥, 陈自力. 综合抢救重度附子中毒 7 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(9): 86- 87.

[77] 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.

[78] Zhang Shi- Wei, Liu Yan, Huang Guang- zhao, et al. Aconitine alters connexin43 phosphorylation status and [Ca²⁺] oscillation- patterns in cultured ventricular myocytes of neonatal rats[J]. Toxicology in vitro, 2007, 21: 1476.

[79] Min Fu, Ru- Xin Li, Li Fan, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺- release channel ryanodine receptor (RyR2) plays a crucial role in aconitine- induced arrhythmias[J]. Biochempharmacol, 2008, 75: 2147.

[80] 韩岫, 吕雷, 王汉蓉, 等. 3 种乌头类中药在大鼠体内外的神经毒性[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(3): 286.

[81] Bo Sun, Ling Li, Shengming W, et al. Metabolomic analysis of biofluids from rats treated with aconitum alkaloids using nuclear magnetic resonance and gas chromatography/time- of- flight mass spectrometry[J]. AnalytBiochem, 2009, 395: 125.

(收稿日期: 编辑 范燕)

(上接第 614 页)

With a Chimeric Antigen Receptor Recognizing ERBB2[J]. Molecular Therapy the Journal of the American Society of Gene Therapy, 2010, 18(4):843.

[14] Porter D L, Hwang W T, Frey N V, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. Science Translational Medicine, 2015, 7(303):303ra139.

[15] Brudno J N, Somerville R P T, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti- CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B- Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem- Cell Transplantation Without Causing Graft- Versus- Host Disease[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016, 34(10):1112.

[16] Therese L, Noemi P J, David E. Lentiviral Vectors for Cancer Immunotherapy and Clinical Applications[J]. Cancers, 2013, 5(3): 815- 37.

[17] Lee D W, Kochenderfer J N, Stetlerstevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose- escalation trial[J]. Lancet, 2015, 385(9967):517.

[18] Ji Y, Wang S J. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3+3 design for practical phase I trials[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013, 31(14):1785.

[19] FDA. Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials- Observing Subjects for Delayed Adverse Events[EB/OL].(2006- 11)[2017- 07- 19]. <https://www.fdagov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Guidance- ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>

(收稿日期 2017- 08- 08 编辑 范燕)