

动物类中药安全性分析现代研究方法进展与展望

杨逸春, 朱泽仁, 韩煦, 张钰, 苏琪*

(西安交通大学药学院, 西安 710061)

摘要: 外源性有害物质残留和内源性有毒成分是动物类中药安全性分析的主要内容, 本文归纳了外源性有害物质检查方法, 梳理了内源性有毒成分毒性作用和机制研究方法, 探讨了有毒动物类中药增效减毒及质量控制策略, 并展望了动物类中药安全性分析的发展趋势。动物类中药外源性有害物质检测中, 原子吸收光谱法和电感耦合等离子体质谱法等传统方法广泛应用, 高分辨质谱和生物化学分析等新方法不断发展; 内源性有毒成分研究中, 通过化学成分分析、毒性试验和多组学技术揭示了斑蝥素、蟾酥等部分动物类中药毒性成分和机制, 并基于此提出一些增效减毒措施。未来需强化多学科融合创新检测技术, 明确毒性机制以实现增效减毒, 完善生物安全研究体系, 从而提升动物类中药质量安全, 推动中医药国际化进程。

关键词: 动物类中药; 安全性分析; 外源性有害物质; 内源性有毒成分

中图分类号: R 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2026)01-0021-07

doi: 10.19778/j.chp.2026.01.004

Progress and prospect of modern research methods for safety analysis of animal traditional Chinese medicine

YANG Yichun, ZHU Zeren, HAN Xu, ZHANG Yu, SU Qi*

(Xi'an Jiaotong University, School of Pharmacy, Xi'an 710061, China)

Abstract: Exogenous harmful residues and endogenous toxic components are the main contents of safety analysis for animal traditional Chinese medicine. This review summarizes the inspection methods for exogenous harmful residues, as well as the research methods for the toxic effects and mechanisms of endogenous toxic components. The strategies for enhancing efficacy and reducing toxicity of toxic animal drugs and quality control, and prospects the development trend of safety analysis for animal drugs were also discussed. In the detection of exogenous harmful residues in animal drugs, traditional methods such as atomic absorption spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry are widely used, and new methods such as high-resolution mass spectrometry and biochemical analysis are continuously developing. In the study of endogenous toxic components, the toxic components and mechanisms of some animal drugs including cantharidin and toad venom have been revealed through chemical composition analysis, toxicity tests and multiomics technologies, and some strategies for enhancing efficacy and reducing toxicity have been proposed based on this. In the future, it is necessary to strengthen multidisciplinary integration to innovate detection technologies, clarify toxic mechanisms to achieve efficacy enhancement and toxicity reduction, and improve the biosafety research system, so as to enhance the quality and safety of traditional Chinese medicine animal drugs and promote the internationalization process of traditional Chinese medicine.

Key words: animal traditional Chinese medicine; safety analysis; exogenous harmful residues; endogenous toxic components

第一作者简介: 杨逸春, 硕士研究生; 研究方向: 中药物质基础和作用机制。Tel: 18799166291; E-mail: 343789546@qq.com

* 通信作者简介: 苏琪, 副教授; 研究方向: 中药物质基础和作用机制。Tel: 18202924277; E-mail: suqi201803@xjtu.edu.cn

动物类中药来源于动物全体、器官、组织、生理或病理产物、提取物或加工品,中医视其为“血肉有情之品”,具“行走通窜之功”。从《神农本草经》到2025年版《中国药典》,其记载与应用历史悠久^[1]。动物类中药资源分布广泛、疗效显著,在中医临床与制药行业中具有不可替代的地位。然而其质量问题不仅关乎患者生命健康,也对我国提高中药出口以及在国际市场上的竞争力具有重要意义。

动物类中药的安全性分析涵盖外源性有害物质残留和内源性有毒成分两方面。在其全产业链过程中可能会受到外源性有害物污染,包括重金属及有害元素、农药残留、真菌毒素等。市场上的动物类中药药材质量参差不齐,控制方法与评价体系亟待建立。另一方面,随着毒理学研究技术发展,内源性有毒物质的作用和机制研究也受到关注。但与植物药相比,动物类中药的毒性机制研究较为薄弱,毒性机制研究与生物安全评估亦需提升。《中国药典》将动物类中药分为大毒、有毒和小毒,包括含斑蝥素的大毒动物类中药斑蝥,含神经毒素的有毒动物类中药蕲蛇、金钱白花蛇和蟾蜍等,此外,石决明、珍珠母、蝉蜕、蜂房等小毒动物类中药过量使用可能会引起胃肠道不适,桑螵蛸、海螵蛸、鸡内金、蛇蜕等小毒动物类中药,可能由于来源不明或未经严格检验存在安全隐患。由此可见,外源性有害物质和内源性有毒成分均影响中药品质和用药安全、中药的应用前景及中医药事业健康发展^[2]。此外,动物类中药资源保护产生新品种或替代品种的临床应用安全性再评价体系亟待建立。本文通过梳理动物类中药外源性有害物质和内源性有毒成分检测技术进展、总结毒性机制研究方法,为动物类中药安全性分析技术发展提供参考。

1 动物类中药外源性有害物质检查方法进展

动物类中药中的外源性有害物质除重金属、真菌毒素、农药等传统污染物外,还包括危害生态环境或人体健康的新污染物。2025年版《中国药典》对动物类中药外源性有害残留物的检查方法和限量标准进一步完善,反映了对中药质量安全的高度重视^[3-5]。原子吸收光谱法(AAS)、原子发射光谱法(AES)、原子荧光光谱法(AFS)和电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)、液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)、气相色谱串联质谱法(GC-MS/MS)等传统仪器检测方法仍是外源性有害物质检测的主流,但开发灵敏度高、选择性好、适用于现场分析的快速检查方法也是

目前的主要研究方向,包括高分辨质谱、电化学分析、生物化学分析和微流控芯片技术等^[6](表1)。

1.1 动物类中药外源性有害物质检查方法

1.1.1 高分辨质谱法 高分辨质谱技术通过样品消解、液液萃取、固相萃取、QuEChERS法等预处理,利用电喷雾电离(ESI)、ICP-MS等技术将分子离子化后,根据精确测定质荷比对一种或多种外源性有害物质离子进行分离和检测^[7]。例如,采用LC-MS^[8]和GC-MS^[9]检测蜂蜜中农药残留^[3];采用微波消解法联合LC-ICP-MS法同步测定水蛭药材中11种重金属元素^[10];通过胃-肠两步模拟消化联合ICP-MS法对乌梢蛇中铅和砷的生物可给性进行考察,并结合靶器官毒性剂量法实现其重金属累计风险评估^[11]。

高分辨质谱还可区分具有相似质量但结构不同的重金属化合物,用于动物类中药重金属元素形态的定性和定量分析^[12]。例如,采用LC-ICP-MS对中药材中的砷化合物进行分离和检测,准确分析无机砷、有机砷等不同形态、价态砷的含量^[13,14]。

高分辨质谱也可用于真菌毒素、药物残留和其他新型污染物的检查。例如,LC-MS和GC-MS法实现对蜂蜜中肝毒性吡咯里西啶类生物碱含量检测^[15];QuEChERS EMR-Lipid净化结合同位素稀释UPLC-MS/MS法同时测定10种真菌毒素的方法,用于蜂房及其制剂的检测^[16];UPLC-MS/MS法同时检测全蝎中29种抗感染药物^[17];UPLC-Q Orbitrap MS法同时测定43个新型污染物,可用于动物类中药地龙和基质相似中药材的日常监测和质量控制^[18]。此外,基于高分辨质谱数据综合运用计算机软件和语言可用于如全蝎等动物类中药中外源性有害物质的含量与其产地关联性分析^[19]。

1.1.2 电化学分析法 电化学分析法基于物质溶液浓度与电化学信号之间的某种特定关系,依据电活性物质在电极界面上引起不同电化学信号的变化进行定性定量分析。具有检测成本低、响应速度快、操作简便、适用于现场在线分析等优势,同时,通过电极的修饰可进一步提高检测灵敏度和选择性,特别是在重金属快速检测领域具有很大的潜在应用价值,包括溶出伏安法、电位溶出法、极谱分析法、电化学传感器法等。例如,采用示差脉冲伏安法实现动物类中药僵蚕基质中 Hg^{2+} 的痕量检测^[20]。

1.1.3 生物化学检测法 生物化学检测法以生物化学技术为基础,融合纳米技术与传感技术等交叉学科,是外源性有害物质检测的一个新方向,具有操作简便等优点,包括酶分析法、免疫分析法、生物化

学传感器法和微生物检测法等。

酶分析法利用重金属离子与酶活性位点上的巯基或者甲巯基结合后引起酶结构和活性改变,建立重金属浓度与酶系统变化之间的定量关系。目前应用在重金属检测中的酶有脲酶、过氧化氢酶、胆碱酯酶、氧化酶等^[21]。

免疫分析法依赖样品中的重金属离子与固定载体上抗体的特异性结合,通过标记有信号分子的二抗与结合在固相载体上的抗体-重金属复合物进行反应,再通过检测信号分子的强度来定量分析样品中的重金属含量。根据标记物不同可分为酶联免疫法(ELISA)、胶体金免疫层析试纸法、化学发光免疫分析法等。在制备特异性识别抗体的基础上,ELISA也可用于真菌毒素、农残检测^[22]。免疫分析法检测有害物质的关键在于制备特异性抗体,但单克隆抗体制备困难、价格昂贵,一定程度上降低了该方法的实用性^[23]。

生物化学传感器法是利用特定的生物识别元件与重金属或污染物结合,通过信号转换器将生物识别的变化转变为光电信号对重金属元素进行定性和定量。常用的生物传感器包括酶生物传感器、微生物传感器、DNA传感器等^[24]。化学传感器包括电化学传感器、荧光传感器、光纤传感器等。例如,一种荧光传感器和一种光电化学传感器用于冬虫夏草中 Cu^{2+} 和草甘膦的检测^[25,26]。

微生物检测法是利用微生物种群结构、生理代谢和生物量对环境重金属的胁迫变化测定重金属含量的方法。目前发光细菌法应用最广泛,通过检测有毒成分对发光细菌产生的发光抑制率从而测定待测物质含量。例如,基于微毒技术创制的一种检测环境

中有毒有害物质的生物毒性检测方法和技术装备^[27]。

外源性有害物质残留的生物化学方法多具有携带方便、检测速度快、自动化程度高、高通量等特点,目前多应用于水质、土壤和环境等检测,在动物类中药外源性有害物质的检测中应用较少^[28]。动物类中药中多种药材的基源动物与土壤和水源(河流、海洋)接触密切,如全体类动物类中药海龙、海马,贝壳类动物类中药牡蛎、石决明、瓦楞子、珍珠母、蛤壳和海螺蛳,动物分泌物珍珠,以及植物类海洋中药海藻、昆布。因此,生物化学方法在动物类中药外源性有害物质检测中具有良好的应用前景。

1.1.4 微流控芯片技术 微流控芯片技术通过微纳加工技术集成样品处理与检测功能^[29],可结合免疫分析、酶抑制法或色谱分离实现农残与重金属检测。在检测农残时,可将免疫分析与微流控芯片结合,将针对特定农药的抗体固定在微流控芯片的特定区域,通过荧光标记、酶联免疫等方法对与抗体发生特异性结合的农药进行检测^[30];可基于胆碱酯酶抑制法和光电比色法的原理与微流控芯片结合,通过测量样品中有机磷或氨基甲酸酯类农药对酶的抑制作用判断农药残留量^[31]。检测重金属时,可利用重金属离子与特定光学试剂发生反应所产生的光学信号变化,或基于重金属离子在电极表面发生氧化还原反应所产生的电流或电位信号变化,或将色谱与微流控芯片联用,实现对动物类中药中药物残留和重金属等有害物质的检测^[32-34]。

微流控芯片具有高通量、高灵敏度、可集成化、微型化与便携性等特点,可模拟真实人体中细胞-细胞相互作用、细胞-微环境相互作用及各种微环境条件,但其存在成本较高、动物类中药样品基质干扰等问题。

表1 动物类中药外源性有害物质检测方法

Tab. 1 Methods for detecting exogenous harmful substances in animal traditional Chinese medicine

有害物质	药材名	《中国药典》检测规定	其他方法	
传统污染物	农药残留	蜂蜜	无	LC-MS ^[8] 、GC-MS ^[9]
	重金属及有害元素	水蛭	AAS、ICP-MS	LC-ICP-MS ^[10]
		乌梢蛇	无	ICP-MS ^[11]
		地龙	炽灼残渣法	HPLC-ICP-MS ^[12]
		五灵脂	无	ICP-MS ^[13]
		僵蚕	无	DNA 电化学传感器 ^[24]
		冬虫夏草	AAS、ICP-MS	荧光传感器 ^[25] 、生物传感器 ^[26]
真菌毒素	僵蚕、水蛭、土鳖虫、地龙、全蝎、蜈蚣、九香虫、蜂房、斑蝥	HPLC、HPLC-MS、ELISA	QuEChERS EMR-Lipid 净化结合同位素稀释-UPLC-MS/MS ^[16]	
新型污染物	抗感染药	全蝎	无	UPLC-MS/MS ^[17]
	吡咯里西啶类生物碱	蜂蜜	无	LC-MS、GC-MS ^[15]
	全/多氟烷基类化合物	地龙	无	UPLC-Q Orbitrap MS ^[18]

1.2 动物类中药外源性有害物质检查方法展望

近年来,随着纳米材料与传感等技术进步,新型快速检测方法不断涌现,例如将新型功能化金属有机骨架 MOF 材料用于电极的修饰,建立了一系列多种重金属离子同时检测的电化学分析法^[35];基于适配体识别-酶催化显色原理,将适配体探针与石墨烯/四氧化三铁/纳米金复合纳米酶相结合的方式,构建了用于伏马毒素 B1、玉米赤霉烯酮、重金属镉和铅检测的分析体系^[36]。未来需依托多学科交叉,开发灵敏度高、现场适用的检测技术,以实现动物类中药从培育采收到药物制剂全过程的实时质量监控。

此外,动物类中药存在基原动物携带病原微生物的风险,但目前动物类中药的生物安全研究尚处起步阶段,质量标准多缺乏生物安全风险控制。因此,结合药材采集、加工、储存、运输、炮制和服用方法等因素,运用荧光 PCR 等技术,对常用动物类中药建立动物病毒(特别是人畜共患病病毒)的检测,制订检疫和生物安全风险防控技术指导原则,也是动物类中药外源性有害物质的研究方向之一^[37]。

2 动物类中药内源性有毒成分毒性作用和机制研究进展

动物类中药的内源性有毒成分是指在药用动物生长发育过程中经生物代谢形成的一类有毒性作用的物质。中药内源性有毒成分检测方法是确保中药安全性的重要手段,其检测方法多样,涵盖从化学成分分析、毒性试验,到侧重于阐明药物毒性机制的网络药理学、多组学研究等多个方面(表 2)。

2.1 动物类中药内源性有毒成分毒性作用和机制研究方法

2.1.1 化学成分分析 动物类中药毒性成分分析是检测毒性反应的基础,常用的方法包括色谱法(毛细管电泳法、薄层色谱法、GC、LC)、光谱法(紫外分光光度法)等^[38,39]。近年来,LC-MS 和 GC-MS 被广泛应用于中药材毒性成分的检测,高分辨质谱实现了动物类中药中的多成分鉴定,如采用 LC-QTOF-MS 分析蟾蜍中的蟾蜍二烯内酯^[40]。

2.1.2 毒性试验 毒性试验可分为关注药物本身毒性作用的急性或长期毒性试验等,以及通过药物对细胞或组织产生毒性的生理变化,阐明药物对机体毒性作用机制的细胞试验等。

急性毒性试验通过观察动物一次或 24 h 内多次接受一定剂量受试物后一定时间内出现的毒性反应,初步评估药物的毒性大小和可能的毒性靶器

官^[41]。常用指标包括最大给药量、最大无毒剂量、最大耐受量和致死量等。同时,长期毒性试验则用于评估动物重复接受中药后,观察受试物的毒性作用,包括对器官的损害、生理功能的变化等。长期毒性试验的结果有助于预测动物类中药的临床不良反应,为剂量设定提供科学依据^[42]。急性或长期毒性试验多将药物(如动物类中药提取物)视作一个外源性暴露整体,关注其对机体的直接毒性作用。

细胞毒性试验一方面可评估动物类中药本身对细胞生长的影响,例如通过显微镜观察细胞形态、MTT 法测定细胞存活率及乳酸脱氢酶(LDH)法检测细胞损伤或死亡,具有周期短、成本低、高通量等特点;另一方面可关注动物类中药内源性成分(如动物类中药中的多肽)的独立毒性机制,例如,通过观察肝正常细胞系或人肾小管上皮细胞系细胞形态变化、存活率等指标,评估其肝肾毒性;流式细胞术检测荧光探针标记的细胞凋亡,蛋白印迹法检测相关指标等方法,研究药物内源性成分对细胞的体外毒性^[43];或通过全细胞膜片钳实验,研究动物内源性成分作用后的细胞电生理活动,分析药物对离子通道的作用机制,进而揭示其神经或心血管毒性机制^[44]。基于细胞的高通量检测与筛选进一步提高了中药毒理学的检测效率,包括离子通道筛选模型、受体筛选模型、报告基因筛选模型等^[45]。此外,除了传统的 2D 细胞模型外,3D 细胞模型、类器官和 Organ-on-chip 等新型毒性评价模型是未来中药毒性试验的重要研究方向^[46]。

2.1.3 网络毒理学 网络毒理学基于“毒性成分-靶点-通路-疾病”相互作用网络来解析动物类中药复杂系统中的有毒成分和毒性机制^[47],在整合化学成分数据库(TCMSP、PubChem、TCMID)后,通过 ADME(吸收、分布、代谢、排泄)参数筛选潜在有毒成分,再将成分输入靶点预测工具(PharmMapper、SwissTargetPrediction),将预测的成分靶点与毒性相关数据库(GeneCards、CTD、TOXNET)预测的毒性靶点,使用 Cytoscape 构建“成分-靶点-通路”网络,结合 STRING 数据库分析蛋白质相互作用,结合 GO/KEGG 富集分析识别核心毒性机制(如凋亡、氧化应激),最终通过体外实验(细胞活性/凋亡检测)和体内实验(动物模型生化及病理分析)进行验证。该方法已成功应用于斑蝥素毒性^[48]等研究。

2.1.4 多组学 多组学技术整合基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和脂质组学等多维数据体系,已为动物类中药毒性作用和机制研究开辟了新的研究视角^[49]。例如,利用基于质谱的蛋白组学靶标

捕获技术,描绘出全蝎中离子通道毒素图谱,结合细胞和动物实验评价其免疫调节活性,为全蝎神经毒性机制的阐明提供数据^[50]。代谢组学技术通过分析生物体液中的代谢物,揭示中药的毒性机制和药物代谢模式。其中非靶向代谢组学可用于生物样本中代谢物的全面检测,而靶向代谢组学则针对特定代谢物进行分析,为毒性机制研究提供精准数据。例如,采用基于 UPLC-Q-TOF/MS 的代谢组学方法,结合血液生化分析、组织病理学检查和细胞凋亡检测探究斑蝥素诱导肝毒性的机制,鉴定出显著变化的代谢物和代谢途径,证明了斑蝥素可以通过系统的代谢诱导肝毒性^[51];利用基于¹H-NMR 代谢组学检测蟾酥诱导的大鼠体内代谢物变化,鉴定出与蟾酥心脏毒性相关的内源性代谢物,揭示了蟾酥心脏毒性的作用机制涉及氧化应激、脂质代谢障碍等^[52]。

单细胞转录组学、蛋白质修饰组学、空间转录组学、空间代谢组学等前沿组学技术实现了从“分子-

细胞-组织-器官系统-整体”不同层面识别中药毒性成分和揭示毒性机制的目标。单细胞转录组测序技术可揭示单个细胞的基因结构和基因表达动态,蛋白质修饰组学可高效鉴定特异性表达差异蛋白确定毒性标志物,空间代谢组学的成像技术实现了毒素组织分布的精准定位和动态追踪。例如,采用脂质组学结合空间代谢组学分析脂质紊乱及脂质代谢物的肾脏空间分布,并通过靶向含量测定及 CCK-8 法等对关键脂质进行生物学功能验证,揭示了斑蝥素可通过激活肾皮质和肾髓质甘油磷脂代谢及抑制鞘脂代谢导致肾损伤^[53]。

将多组学动态数据与基础毒性数据、化合物结构特征及临床实验数据进行整合的多模态框架,机器学习驱动的预测模型通过深度学习(如图卷积网络、DeepTox、Transformer 模型),以及利用公共数据库(如 ChEMBL、Tox21)预训练模型迁移学习,显著提升了药物毒性评估的效率与科学性^[54]。

表 2 动物类中药内源性有毒成分的作用和毒性机制研究

Tab. 2 Research on the effects and toxic mechanisms of endogenous toxic components in animal traditional Chinese medicine

中药	临床功效	有毒成分	药理活性	中毒部位及表现	毒性作用研究	毒性机制研究进展
斑蝥	攻毒蚀疮、逐瘀散结	斑蝥素、去甲基斑蝥素、甲基斑蝥胺	抗癌、抗炎、免疫调节和促进血液循环	消化系统:消化道出血和肝功能衰竭;循环系统:心肌缺血、炎症、低血容量休克;呼吸系统:支气管肺炎、肺胸膜下出血;泌尿系统:急性肾功能衰竭、膀胱炎;神经系统:头晕头痛、抽搐、意识障碍;皮肤和黏膜:红肿、水疱、糜烂	血液尿液检测:HPLC 或 GC-MS 检测斑蝥素及其代谢产物浓度;肝肾功能检查;血液生化检测、组织病理学检测	基于 UPLC-Q-TOF/MS 代谢组学分析斑蝥素肝毒机制,发现显著变化代谢物和代谢途径 ^[51] ;脂质组学结合空间代谢组学分析斑蝥素肾毒性机制,揭示斑蝥素可通过激活肾皮质和肾髓质甘油磷脂代谢及抑制鞘脂代谢导致肾损伤 ^[53]
蟾酥	解毒、止痛、开窍醒神	蟾毒内酯类、蟾毒色胺类	抗肿瘤、强心、升压、抗炎	心血管系统:头晕头痛、恶心呕吐、心悸、四肢麻木冰冷;消化系统:呕吐、腹痛、腹泻、脱水、酸中毒;皮肤系统:瘙痒、皮疹	心脏毒性评价:心跳频次计数、心包水肿、血流、出血及死亡情况、心电图、组织病理学检查	细胞毒性实验揭示蟾毒灵诱发内质网应激,引起细胞凋亡,产生心脏毒性 ^[43] ;基于 ¹ H NMR 代谢组学检测蟾酥诱导的大鼠体内代谢物变化,鉴定出相关内源性代谢物,揭示蟾酥心脏毒性机制 ^[52]
全蝎	息风镇痉、通络止痛、攻毒散结	蝎毒素	抗菌、抗肿瘤、抗癫痫、镇痛	神经和呼吸系统:头晕、恶心、呼吸困难、神志恍惚、四肢无力;皮肤系统:皮疹、瘙痒、风团	急性毒性评价:动物活动方式、精神状态、毛色光泽、摄食饮水、大小便情况、死亡情况等	基于质谱的蛋白质组学鉴定全蝎中离子通道毒素,结合细胞和动物实验评价其免疫调节活性 ^[50]
蜈蚣	息风镇痉、通络止痛、攻毒散结	组织胺样质、多肽毒素	抗肿瘤、抗肿瘤、镇痛、抗炎、抗菌	呼吸系统:呼吸困难;消化系统:恶心、呕吐、腹痛、腹泻;血液循环系统:溶血、毛细血管扩张及通透性增加、体温及血压下降;神经系统:强直性痉挛、抽搐;肝脏肾脏:肝肾功能损伤	薄层色谱法检测组胺;动物系统解剖、组织病理学检查、血液学指标检查、血液生化指标检测	全细胞膜片钳实验揭示蜈蚣毒液中特异性钾离子通道阻断剂 ^[44]

2.2 基于毒性作用和机制研究的有毒动物类中药增效减毒

中药化学成分组成十分复杂,有毒动物类中药的有效成分常兼具毒性。从中医理论来讲,中药毒性是

中药药性的重要组成部分,是中药药效的主要基础,所以对中药的毒性评价需要进行多角度分析,立足于中药化学成分的研究,以及有效成分和毒性成分关系的阐明。往往动物类中药中的有效成分即为毒性成

分,通过解析其产生毒性作用机制,探索出应用何种方法可以减少或避免不良反应的发生或者达到增效减毒的作用,是减少药物不良反应和保障患者用药安全的有效手段。例如,蟾酥的主要毒性物质为蟾毒内酯类和蟾毒色胺类,但蟾蜍内酯类化合物就是主要的抗肿瘤、强心活性成分^[55],利用基因芯片技术探索蟾酥对大鼠心脏毒性后,就能发现其组方成麝香保心丸后的配伍减毒机制^[56]。又如,斑蝥素是斑蝥具有抗肿瘤活性的成分,也是其主要毒性成分,采用网络药理学和实验验证相结合的方法,探究了人参皂苷 Rb1 对斑蝥素诱导肝毒性的保护作用,提示斑蝥配伍人参可起到减毒的作用^[57]。明确有毒动物类中药的毒性作用和机制,进而采取有效的增效减毒措施,如通过炮制、配伍和制剂优化等方式,可使有毒动物类中药更好地发挥其治疗作用,提高临床治疗效果,为疾病的治疗提供更有有效的药物选择。同时,也为有毒动物类中药的合理应用和开发提供科学依据,推动中药在现代医学中的应用和发展。

值得注意的是,有毒动物类中药的毒性作用机制研究容易与有毒动物的毒性作用机制研究产生混淆^[58],如蛇类药材不等同于蛇毒,被蜈蚣咬伤的毒性反应也不等同于蜈蚣药材的毒性反应。虽如蜈蚣毒液等也具有一定的药用价值,但其毒性强,一般不直接作为药材使用,目前仅用于抗肿瘤等方向的新药研发。往往有毒动物经过加工、储藏、炮制后,在作为药材使用时其毒性已经大大降低。

3 总结与展望

动物类中药安全性研究需在外源性有害物质残留检测、内源性毒性机制解析与质量控制技术创新等方面协同推进。外源性有害物质检测中,常用 AAS、ICP-MS 等传统方法,高分辨质谱法、电化学分析法、生物化学检测法、微流控芯片技术等不断发展,新型快速检测方法也在涌现;内源性有毒成分研究通过化学成分分析、毒性试验、网络药理学、多组学等方法,揭示毒性作用和机制,助力有毒动物类中药增效减毒。

未来动物类中药安全性研究需加强多学科技术融合,实现检测技术创新,开发更灵敏、更具选择性且适用于现场分析的快速检测方法。例如,将人工智能技术与现有的检测技术相结合,通过机器学习算法对大量的检测数据进行分析 and 处理,提高检测的准确性和效率,实现对动物类中药从培育采收到药物制剂全过程的实时、精准质量监控。同时,明确有毒动物类中药的毒性作用和机制,采取有效的增

效减毒措施,不仅能提高临床治疗效果,还可为中药走向国际化提供科学依据。此外,完善生物安全研究体系,建立科学的检疫和风险控制原则,可通过融合蛋白质组学与分子生物学鉴定技术,制订科学合理的动物类中药检疫和生物安全风险防控技术指导原则,为中医药现代化与国际化奠定基础。

参考文献

- [1] 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025.
- [2] 王莹,刘芫汐,刘丽娜,等. 中药中外源性有害残留物标准现状与监管建议[J]. 中国现代中药,2023,25(5):943.
- [3] 王莹,申明睿,刘芫汐,等. 2025 年版《中国药典》中药中外源性有害残留物检测标准制修订解读与思考[J]. 中国药品标准,2025,26(1):83.
- [4] 洪小栩,宋宗华. 2025 年版《中国药典》制修订情况概述[J]. 中国药品标准,2025,26(1):1.
- [5] 徐昕怡,韦石凤,张启明,等. 2025 年版《中国药典》四部理化分析通用技术要求增修订概况[J]. 中国药品标准,2025,26(1):45.
- [6] 姚惠文. 中药中重金属检测方法的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2022,39(11):1399.
- [7] 张万青,刘芫汐,陈高翩,等. 不同前处理方法对 5 种中药农药残留量检测的影响[J]. 中国药品标准,2024,24(3):251.
- [8] GB/T 20771-2008,蜂蜜中 486 种农药及相关化学品残留量的测定液相色谱-串联质谱法[S]. 2009.
- [9] GB 23200. 7-2016,食品安全国家标准蜂蜜、果汁和果酒中 497 种农药及相关化学品残留量的测定气相色谱-质谱法[S]. 2017.
- [10] 林芳,周金彩,何蓉,等. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定水蛭药材中 11 种重金属元素[J]. 广州化工,2024,52(20):72.
- [11] 左甜甜,高飞,金红宇,等. 基于生物可给性和靶器官毒性剂量法的乌梢蛇中铅和砷联合暴露评估[J]. 药物评价研究,2022,45(12):2473.
- [12] 王书娟,胡军华,姚雪,等. 地龙药材及其处方制剂散寒化湿颗粒中总砷及砷形态研究[J]. 中草药,2024,55(5):1502.
- [13] 李耀磊,李海亮,管珂,等. 五灵脂中重金属及砷形态、价态的研究和安全性评价[J]. 药物评价研究,2023,46(11):2354.
- [14] 李耀磊,林志健,张冰,等. 虫草类药材中总砷及砷形态价态研究[J]. 中国药学杂志,2023,58(5):391.
- [15] WANG T, FRANSEN H, CHRISTIANSSON N, et al. Pyrrolizidine alkaloids in honey: Quantification with and without standards Quantification with and without standards[J]. Food Control,2019,98:227.
- [16] 胡珀,卜媛媛,金鹏,等. QuEChERS EMR-Lipid 净化结合同位素稀释-超高效液相色谱-串联质谱法同时测定蜂房及其制剂中 10 种真菌毒素[J]. 食品与药品,2024,26(4):316.
- [17] 任晓娜,郑磊. UPLC-MS/MS 法检测中药全蝎中 29 种抗感染药物的残留[J]. 中南药学,2023,21(4):1037.
- [18] 孙晶,唐丹瑞,强慧敏,等. UPLC-Q Orbitrap MS 法同时测定中药材地龙中 43 个全/多氟烷基类化合物[J]. 药物分析杂志,2024,44(10):1756.

- [19] 梁瑞强, 颜子然, 曹进, 等. 基于 SPSS、R 语言和 C# 的全蝎中重金属及有害元素检测结果分析[J]. 中医药信息, 2023, 40(7):30.
- [20] 闫卉欣, 孔丹丹, 范卓文, 等. 特异性 DNA 电化学生物传感器快速检测动物药中痕量 Hg^{2+} [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(22):5530.
- [21] 谢俊平, 卢新. 酶抑制法快速检测食品中重金属研究进展[J]. 食品研究与开发, 2010, 31(8):220.
- [22] 许源升, 刘姣, 张恬, 等. 酶联免疫吸附测定法用于中药质量控制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4):12.
- [23] 郭常伟, 唐勇, 向军俭, 等. 重金属铜离子单克隆抗体的制备及其间接竞争 ELISA 检测方法的建立[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(6):720.
- [24] 党伟帆. 基于转录适配体的生物传感器用于尿酸和中药中污染物检测的研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2024.
- [25] 吴绵园, 喻艳超, 由君, 等. 铜离子介导的草甘膦荧光传感器的构建及应用[J]. 分析化学, 2023, 51(1):130.
- [26] 徐斌翔. 基于碳纳米材料构建的生物传感器实现对冬虫夏草的质量控制研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2023.
- [27] 华桦, 田韦韦, 鄢良春, 等. 基于 Microtox (微毒) 技术的中药微小生物活性发现与评价新方法研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(5):2.
- [28] 郑琪, 南铁贵, 詹志来, 等. 重金属快速检测技术在中药材质量控制中的应用[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11):1873.
- [29] 艾永建, 何梦崎, 梁琼麟. 基于微流控技术的药物分析新进展[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(10):1631.
- [30] 许晶冰, 蔡灵利. 农药残留快速检测技术的发展现状及微流控技术在农残快检中的应用前景[J]. 农业灾害研究, 2022, 12(3):161.
- [31] 杨宁, 李振, 毛罕平, 等. 基于纸基微流控芯片的农药残留光电检测方法[J]. 农业工程学报, 2017, 33(3):294.
- [32] 王小英, 王玄, 蔡济海. 荧光纸基微流控芯片在食品检测领域中的应用[J]. 林业工程学报, 2024, 9(4):1.
- [33] 刘欣星, 郑梦悦, 杨胜, 等. 基于微流控的痕量重金属离子电化学检测系统[J]. 微纳电子技术, 2024, 61(10):159.
- [34] 邱启全, 李美玲, 孙悦. 微流控芯片联用高效液相色谱-荧光检测器同时测定肉类食品中 4 种磺胺类药物残留[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(9):202.
- [35] 齐有啸. MOFs 材料在重金属离子检测中的应用[D]. 青岛:青岛科技大学, 2020.
- [36] 陶醉. 基于适配体识别-酶催化显色的真菌毒素和重金属检测方法研究[D]. 无锡:江南大学, 2020.
- [37] 咎珂, 王丹丹, 李耀磊, 等. 动物类中药材生物安全现状及风险防控分析[J]. 中国药事, 2020, 34(11):1275.
- [38] 段亚萍, 骆骄阳, 刘好, 等. 中药中内源性毒性成分分析方法研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24):4808.
- [39] 方红, 邓芳. 蜈蚣药材中毒性成分组织胺的含量测定[J]. 中草药, 1997, (8):472.
- [40] YE G, HUANG W, CHEN Z, et al. Tunable toxicity of bufadienolides is regulated through a configuration inversion catalyzed by a short-chain dehydrogenase/reductase[J]. Chem Bio Chem 2022, 23, e202200473.
- [41] 张有友. 急性斑蝥素中毒大鼠毒理病理学及心肌损伤分子生物学实验研究[D]. 华中科技大学, 2020.
- [42] 曹阳. 六神丸中蟾酥的安全性再评价[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2007.
- [43] 李振. 蟾毒灵通过内质网应激诱导心肌细胞凋亡致心脏毒性的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [44] CHEN M, LI J, ZHANG F, et al. Isolation and characterization of ssmTx-I, a specific Kv2. 1 blocker from the venom of the centipede Scolopendra Subspinipes Mutilans L. Koch[J]. J Pept Sci, 2014, 20:159.
- [45] 陈海媚, 谢晓芳, 彭成. 中药毒理学研究中体外细胞毒性的评价指标及检测方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22):202.
- [46] 邱宣, 周晓冰, 李波. 体外模型在药源性肾毒性评价中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(15):1792.
- [47] LI X, LIN L, PANG L, et al. Application and development trends of network toxicology in the safety assessment of traditional Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 2025, 343:119480.
- [48] LIU R, YANG C, YANG X, et al. Network toxicology, molecular docking technology, and experimental verification revealed the mechanism of cantharidin-induced testicular injury in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 486:116921.
- [49] 李丁, 王婉莹, 孙璐, 等. 组学新技术在中药毒性研究中的应用进展[J]. 中草药, 2025, 56(2):731.
- [50] YANG F, WANG D, TONG Y, et al. Thermostable potassium channel-inhibiting neurotoxins in processed scorpion medicinal material revealed by proteomic analysis: Implications of its pharmaceutical basis in traditional Chinese medicine [J]. J Proteomics, 2019, 30(206):103435.
- [51] ZHU S, LONG R, SONG T, et al. UPLC-Q-TOF/MS based metabolomics approach to study the hepatotoxicity of cantharidin on mice[J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32(11):2204.
- [52] DONG G, WEI D, WANG J, et al. Study of the cardiotoxicity of Venenum Bufonis in rats using an 1H NMR-based metabolomics approach[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0119515.
- [53] 张建永. 基于空间代谢组学的斑蝥素致小鼠肾脏原位肾损伤靶标及毒理机制[C]//中国毒理学会. 北京:中国毒理学会第十一次全国毒理学大会论文集, 2024:126.
- [54] BAI C, WU L, LI R, et al. Machine learning-enabled drug-induced toxicity prediction[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(16):e2413405.
- [55] 孙博. 蟾酥中蟾毒配基类化合物“毒-效”关联性评价及其生物合成途径初探[D]. 北京:中国中医科学院, 2023.
- [56] 杨爱文, 范雪梅, 李雪, 等. 基因芯片研究蟾酥急性毒性及配伍减毒机制[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(5):1058.
- [57] XIONG L, LIN K, HE T, et al. A novel approach combining network pharmacology and experimental validation to study the protective effect of ginsenoside Rb1 against cantharidin-induced hepatotoxicity in mice[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2024, 134(5):737.
- [58] 强桂芬, 方莲花, 杜冠华. 中药蜈蚣毒的历史认识与研究现状[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2):151.

(收稿日期:2025-06-01)