

## 汉防己甲素的毒性研究进展

梁梦婷<sup>1,2</sup>, 唐瑞婷<sup>1</sup>, 贺璐璐<sup>1</sup>, 白庆云<sup>2\*</sup>, 李泽运<sup>1\*</sup>

(1. 郑州大学第一附属医院, 药学部, 河南 郑州 450052; 2. 宜春学院 药学院, 江西 宜春 336000)

**摘要:** 汉防己甲素(tetrandrine, TET)作为一种双苄基异喹啉类生物碱,已在多种疾病治疗中得到应用,然而,TET的毒性问题也逐渐受到关注。本文作者通过梳理1989—2024年间PubMed和中国知网等数据库中以TET为主题的相关文献,从体内毒性、体外毒性和分子机制方面系统总结TET的毒性研究进展。研究表明,TET可在剂量依赖性和细胞类型特异性基础上诱导细胞凋亡、氧化应激、线粒体功能障碍及自噬等,进而引发肝、肾、肺、眼损伤和遗传毒性。既往研究通过网络药理学和分子对接技术初步预测TET的潜在作用靶点,但具体靶蛋白尚需进一步验证。TET的毒性机制复杂,仍需深入探究,以期临床安全性应用提供理论依据和研究基础。

**关键词:** 汉防己甲素; 体内毒性; 体外毒性; 毒性机制; 潜在靶蛋白

**中图分类号:** R 96 **文献标志码:** A

**引用本文:** 梁梦婷,唐瑞婷,贺璐璐,等.汉防己甲素的毒性研究进展[J].沈阳药科大学学报,2026,43(4):318-327.

**Cite this article as:** LIANG Mengting, TANG Ruiting, HE Lulu, et al. Research progress on the toxicity of tetrandrine[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2026, 43(4): 318-327.

汉防己甲素(tetrandrine, TET),又称为粉防己碱,是防己科植物粉防己的块根中分离得到的一种双苄基异喹啉生物碱类化合物<sup>[1]</sup>。大量的研究表明,TET在治疗矽肺、高血压、关节炎等疾病中具有潜在疗效<sup>[2]</sup>。目前,汉防己甲素片已经上市,用于关节痛、风湿痛、各期煤硅肺及肿瘤的辅助治疗;然而长期用药会导致面部皮肤出现色素沉着,停药后通常逐渐消退,长期使用需要检测肝肾功能,避免累计毒性<sup>[3]</sup>;同时已有研究报道TET会造成肝、肾、肺等多器官的损伤<sup>[4]</sup>。目前,关于TET的研究主要集中在药理作用和应用前景方面,对TET的毒性数据及作用机制的深入探究较为有限。为更全面了解其安全性,本综述从细胞毒性、器官毒性及分子机制等方面综述其毒性研究进展。

### 1 汉防己甲素的毒性

为全面评估TET的毒性,本综述共收集并整理了1989—2024年间收录于PubMed、中国知网等数据库的230篇关于TET在体内和体外毒性研究的相关文献,系统分析TET的体内和体外毒性,为其安全性评价及后续研究提供参考依据。

#### 1.1 体外毒性

多项研究一致显示TET对多种细胞具有显著的剂量和时间依赖性毒性作用。其对肿瘤细胞的敏感性普遍高于正常细胞,且在不同细胞类型中的毒性浓度存在明显差异,为进一步机制研究提供了参考依据(表1)。TET的细胞毒性已经在多项研究中得到证实,Li等<sup>[5]</sup>研究发现TET可以诱导骨髓巨噬细胞凋亡,当TET浓度超过 $2.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,骨髓巨噬细胞的活力显著降低,表明TET以剂量依赖性方式显著抑制骨髓巨噬细胞的形成。Qin等<sup>[6]</sup>发现人胃癌细胞BGC-823暴露于TET( $2\sim 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )时能够明显诱导细胞凋亡,并呈现出剂量与时间依赖性的抑制作用。Jin等<sup>[7]</sup>发现 $40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的TET作用于人肺细胞株(NL-20和WI-38)24 h后,细胞活力下降60%,浓度为 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力下降40%。TET对原代细胞也具有一定的毒性,Yuan等<sup>[8]</sup>通过将犬肾细胞MDCK暴露于TET( $0\sim 8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )24和48 h,显示TET以浓度依赖性方式抑制MDCK细胞的增殖,经TET处理后,细胞凋亡率显著增加。Yan等<sup>[9]</sup>将大鼠原代肝细胞作用于TET( $1\sim 200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )8 h,发现TET能

收稿日期:2025-06-18

基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(23A310014);河南省科技研发计划联合基金(优势学科培育类,232301420098)

作者简介:梁梦婷(2000-),女,硕士研究生,E-mail 2857681181@qq.com; \*通信作者:白庆云(1977-),女,教授,博士,主要从事肝脏药理学、蛋白质代谢组学临床安全用药研究,E-mail 695182426@qq.com;李泽运(1985-),男,副主任药师,博士,主要从事临床药理、药物分析研究,E-mail lizeyun2006@163.com。

够有效诱导大鼠原代肝细胞的凋亡,并呈剂量和时间依赖性,同时伴有细胞形态改变、染色质断裂和半胱氨酸蛋白酶(caspase)激活。综合表1可见,TET在大多数人源肿瘤细胞中 $IC_{50}$ 普遍低于 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,提示其潜在的抗肿瘤作用;而在人源正常细胞和非人源正常细胞中,TET的 $IC_{50}$ 值多集中在 $20 \sim 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 内,显示出相对较高的安全窗口。这种“靶向毒性”特征为TET的抗

癌潜力提供了支持,但亦需关注其在非靶细胞上的积累性损伤风险,尤其是在高浓度或长期应用情境下。不同细胞对TET的响应差异(图1)提示其细胞毒性作用具有细胞特异性,可能受细胞代谢状态、凋亡敏感性及膜转运机制等多因素调控,表明TET潜在毒性机制复杂多元,有待进一步机制研究。

**Table 1 Summary of toxic concentration ranges of tetrandrine in different cell types**

**表1 汉防己甲素对不同细胞的毒性浓度范围汇总**

细胞来源分类	细胞系	TET 剂量/ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	作用时间/ h	作用浓度及 抑制效应	参考文献
人源正常细胞	骨髓巨噬细胞	0.15625, 0.3125、 0.625、1.25、2.5、 5、10	48 96	浓度超过 $2.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞活力显著降低	[5]
	人肺细胞系 WI-38、 NL-20	5、10、20、40	24	$20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力降低 40% $40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力低于 40%	[7]
	人肝细胞系 HepG2	1、3、5、10、20	48	$IC_{50} = (5 \pm 0.6) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[10]
	人正常肝细胞	0.39、0.78、1.56、 3.125、6.25、12.5、 25、50	24	$50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力降低 HSC- T6; $IC_{50} = 23.09 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[11]
	人正常前列腺细胞 PWR-1E	2.5、5、7.5、10、15、 20、30、40、50、60、80	12 24 48	PWR-1E 在 $30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力开始降低	[12]
人源肿瘤细胞	人胃癌细胞系 BGC-823	2、4、6、8、10	24 48 72	24 h: $IC_{50} = (6.104 \pm 0.786) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [6] 48 h: $IC_{50} = (4.471 \pm 0.650) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 72 h: $IC_{50} = (3.744 \pm 0.573) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[6]
	恶性脂肪肉瘤细胞 SW872	1、5、10	24	$10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力显著受到抑制	[13]
	胰腺癌细胞 SW1990 PANC-1 BxPC-3	2.5 ~ 200	24	SW1990; $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时抑制率达 80% PANC-1; $2.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力降低 BxPC-3; $2.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力降低	[14]
	人神经母细胞瘤 SH-SY5hY	10、15、20、25、30、35、 40、50、60、80	24 72	24 h: $IC_{50} = 30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 48 h: $IC_{50} = 25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 72 h: $IC_{50} = 25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[15]
	人结肠癌细胞 SW620	1、2、4	24 48 72	$1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时显著抑制细胞的增殖	[16]
	胰腺癌细胞 BxPC-3 MiaPaCa2 PANC-1	5、10、20、40、80	24 48 72	$20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时显著抑制细胞的增殖	[17]
	人前列腺癌细胞 PC3 DU145	2.5、5、7.5、10、15、 20、30、40、50、60、80	12 24 48	PC3 和 DU145 细胞的亚致死剂量在浓 度 $< 15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, $> 30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时 细胞凋亡	[12]

Continued table 1

细胞来源分类	细胞系	TET 剂量/ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	作用时间/ h	作用浓度及 抑制效应	参考 文献
人源正常细胞	人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 MDA-MB-468	1,2,3,4	24 48 72 96	TET 浓度超过 $2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞活力显著降低	[18]
	人子宫内膜癌细胞 Ishikawa HEC-1-B	5,10,20,40,80	24 48 72	$20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力显著降低	[19]
	人肝癌细胞 SMMC7721 PLC8024	2.5,5,10,20,40,80	24 48	SMMC7721;24 h; $\text{IC}_{50} = 31.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 48 h; $\text{IC}_{50} = 22.5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PLC8024;24 h; $\text{IC}_{50} = 25\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 48 h; $\text{IC}_{50} = 18.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[20]
	人结肠癌细胞 HCT116	1,2,3,4,5,6	24 48 72	$3\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力开始降低	[21]
	鼠足细胞 MPC5	0.1,0.5,1,2.5,5,10,20,40	24 48	24 h; $\text{IC}_{50} = (10.1 \pm 0.2)\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 48 h; $\text{IC}_{50} = (7.4 \pm 0.9)\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[8]
	大鼠原代肝细胞	1,2.5,10,25,50,200	8	$\text{IC}_{50} = (55.16 \pm 8.37)\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[9]
	小鼠腹腔巨噬细胞 (MPMs)	0.1,0.5,1,5,10,20,40,60	24	TET 浓度超过 $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞活力开始降低	[22]
	大鼠肝星状细胞 HSC-T6	0.39,0.78,1.56,3.125,6.25,12.5,25,50	24	$50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞活力降低 HSC-T6; $\text{IC}_{50} = 23.09\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[11]
	小鼠乳腺癌细胞 4T1	1,2,3,4	24 48 72 96	TET 浓度超过 $2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞活力显著降低	[18]

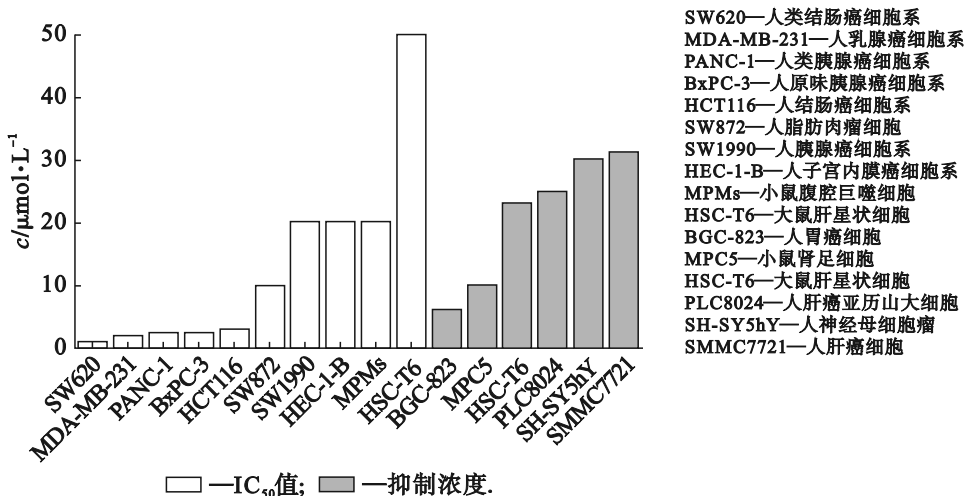


Fig. 1 Toxic concentrations of tetradrine on cell lines

图1 汉防己甲素对细胞系的毒性浓度

## 1.2 体内毒性

TET 作为具有多种药理活性的生物碱,在临床应用中存在潜在的体内毒性,涉及多个器官系统,本

综述从肾脏、肝脏、遗传等方面分析 TET 的体内毒性(表2)。

Table 2 Toxic doses of tetrandrine on internal organs *in vivo*

表2 汉防己甲素对体内脏器的毒性剂量

毒性类别*	动物模型	给药剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	作用 时间	作用剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	不良 反应	给药 途径	参考 文献
急性毒性	CD-1 小鼠	50、100、150	24 h	150	肺泡出血	腹腔注射	[7]
	雄性 ICR 小鼠	10、30、100	单次给药(24 h 内完成), 给药后观察 7 d	100	肝小叶形态异常和肝细胞坏死	腹腔注射	[23]
	PF 级 雄性 ICR 小鼠	低剂量组:125 1 次/d, 连续 中剂量组:250 2 d末次给药后 高剂量组: 24 h 处死动物 500		125、250、500	未出现呈剂量关系的微核率上升	灌胃	[24]
	SD 大鼠	1 400、1 050、 788、590、443	灌胃后连续观察 7 d	LD <sub>50</sub> = 646.004 8	观察期间陆续有动物死, 解剖后裸眼下心、肝、脾、肺、肾、脑未见明显异常	灌胃	[25]
	雄性 CD <sub>1</sub> 小鼠	50、100、200	24 h	100、200	小鼠经 100 mg·kg <sup>-1</sup> 体重剂量处理后, 脾细胞的姐妹染色单体交换 (SCE) 频率显著增加; 200 mg·kg <sup>-1</sup> 体重剂量处理时, SCE 频率进一步显著升高	腹腔注射	[26]
亚急性毒性	SD 大鼠	22. 52	连续给药四周	22. 52	给药初期, 造成大鼠 ALT 和 AST 下降, 以对 AST 影响更为严重, 随着给药时间的延长, 使 ALT 和 AST 活性升高, 随着给药时间延长, 升高幅度更加明显, 且停药后无法恢复	灌胃	[27]
	Sprague-Dawley 大鼠	57、100	8 d	57、100	57 和 100 mg·kg <sup>-1</sup> 肝脏细胞出现不同程度的凋	灌胃	[9]
亚慢性毒性	c3 h/HeN 小鼠	1、10、50	每周 5 天, 连续给药 3 个月	50	肾小管(主要在远端和集合小管)和肾小球囊上皮周围的水肿变性	腹腔注射	[8]

\* 急性全身毒性: 在 24 h 内一次、多次或持续接触试验样品后在任何时间发生的不良作用; 亚急性全身毒性: 在 24 h ~ 28 d 内多次或持续接触试验样品后在任何时间发生的不良作用; 亚慢性全身毒性: 啮齿动物亚慢性毒性研究一般为 90 d; 慢性全身毒性: 慢性毒性研究一般为 6 ~ 12 个月(参考 GB/T16886. 11-2011 医疗器械生物学评价第 11 部分: 全身毒性试验)。

### 1.2.1 汉防己甲素的肾毒性

肾脏作为人体重要的排泄器官, 在药物代谢和排泄过程中起着关键的作用, 同时也很容易遭到毒性中药的损害, 成为毒性中药作用的靶器官之一。

Yuan 等<sup>[8]</sup>探讨 TET 对小鼠肾脏的影响, 分别以 1、10、50 mg·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射小鼠, 观察发现

注射 1 和 10 mg·kg<sup>-1</sup> 的小鼠存活率为 100%, 注射 50 mg·kg<sup>-1</sup> 的小鼠死亡率为 50%, 小鼠肾脏病理学检查发现, 50 mg·kg<sup>-1</sup> 的 TET 在肾小管和肾小球囊上皮周围表现出急性肿胀和水肿变性的病变。张元元等<sup>[28]</sup>通过构建矽肺大鼠模型, 探讨 TET 对大鼠的治疗作用及对肾功能的影响, 检测发现, TET 组(30 mg·kg<sup>-1</sup>)的尿素氮和肌酐水平

均高于对照组,但在组织学上未发现肾脏出现病理学改变,TET虽可能损伤砂肺大鼠肾功能,但其毒性不足以引起肾脏发生病理改变。Shi等<sup>[29]</sup>对小鼠静脉注射 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的TET,进行组织病理学检查,发现 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的TET引起肾脏组织轻微的病理学改变,肾脏皮质及肾小管腔结构异常浅,副皮质区肾小管发生肿胀变形;血液生化指标显示尿素氮水平轻微升高,血肌酐保持正常水平。在高剂量急性毒性下,TET会造成肾脏组织发生病理学改变,在低剂量慢性毒性下,TET对肾功能的影响尚不明确,但不能因此说明其毒性较小,需要进一步关注TET对肾脏毒性的作用机制及安全剂量范围。目前关于TET肾毒性的研究仍较有限,但已有研究提示TET具有引发肾脏损伤的潜在风险,因此需加强对TET肾毒性的系统评估,以明确安全剂量范围及肾毒性的作用机制。

#### 1.2.2 汉防己甲素的肝毒性

肝脏是人体内最复杂的代谢器官,承担着物质代谢、解毒、合成、分泌等核心功能,长期或大剂量服用治疗药物,可能会引起大范围的肝脏损伤<sup>[30]</sup>。

TET的毒性会对肝脏造成损伤,引发一系列的安全问题。Shi等<sup>[29]</sup>将TET以 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射给小鼠,组织学检查发现, $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的TET引起肝水肿变形,肝细胞水疱和肝坏死,作为肝损伤生化指标的血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平显著升高, $\gamma$ -谷氨酰转氨酶和乳酸脱氢酶也显著高于对照组和其他给药组。在体质量方面也有显著变化,给药 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的小鼠在给药后第14天和第21天体质量增加呈剂量依赖性下降。Chun等<sup>[23]</sup>建立TET诱导的肝损伤模型,观察TET的毒性,对小鼠进行腹腔注射TET,高剂量( $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组中观察到肝小叶形态异常和肝细胞坏死,血清水平中ALT和AST含量明显高于对照组,表明 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的TET可引起肝毒性。蔡燕<sup>[31]</sup>将TET设置3个剂量( $33$ 、 $57$ 、 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )对大鼠进行灌胃,通过检测特异性酶,线粒体功能和凋亡的相关指标来判断TET是否对大鼠肝脏具有毒性,发现 $57\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的TET可引起大鼠肝脏细胞的凋亡,组织染色发现肝脏细胞发生明显的凋亡,并且凋亡率随剂量的增大而上升,同时血清中的ALT和AST含量和对照组相

比显著升高,肝脏线粒体体积也发生了改变,该数据表明TET可导致肝脏损伤,引发肝组织线粒体功能紊乱。

#### 1.2.3 汉防己甲素的遗传毒性

遗传毒性是改变遗传物质的结构、功能或细胞遗传过程的毒性效应的总称。遗传毒性包括诱导基因突变以及结构(染色体)DNA变化和对维持基因组调控保真度至关重要的过程的不利影响,具有遗传毒性的药物可能导致患者出现基因突变和染色体损伤,增加患癌风险等<sup>[32]</sup>。研究发现TET是一种具有强效遗传毒性的增强剂药物<sup>[33]</sup>。金焕荣等<sup>[34]</sup>通过小鼠精子畸形试验、微核试验及姐妹染色单体交换试验,研究TET对小鼠的遗传毒性,结果发现,TET能够增加精子畸形率的发生,干扰正常精子的正常生长和成熟的过程,表明TET对雄性小鼠的生殖细胞有损伤。曹易懿等<sup>[24]</sup>采用体外试验碱性彗星试验、微核试验、Tk基因突变试验以及小鼠体内试验骨髓细胞微核试验共同对TET的遗传毒性进行评价,将TK6细胞(人B淋巴母细胞样细胞系)暴露于TET中来探讨TET的遗传毒性,结果表明,TET可导致DNA链发生断裂,说明TET具有潜在的遗传毒性。TET具备一定的遗传毒性风险,在其使用过程中应重视对遗传安全性的系统评估。

#### 1.2.4 其他毒性

TET常被用来治疗砂肺,具有很大的临床应用潜力,然而动物研究发现,较高剂量下会加重肺纤维化。Jin等<sup>[7]</sup>对TET的肺毒性进行了评价,观察TET对小鼠肺组织的损伤,结果显示,单次腹腔注射TET( $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )可引起肺泡出血,支气管肺泡灌洗液中乳酸脱氢酶活性升高3倍以上,肺泡管和终末细支气管均充满出血和嗜酸性渗出物,表明高剂量的TET对肺组织有严重的毒性和不良反应,此项研究为TET引起急性肺损伤提供了明确的证据。

TET在眼科治疗中具有一定潜力,Du等<sup>[35]</sup>研究发现TET能抑制角膜上皮下雾状混浊形成,并且不会引起眼压升高,有望取代激素类药物,但其眼毒性也需引起重视。Huang等<sup>[36]</sup>运用描述性毒理学,对TET在兔眼部的毒性和不良反应进行了初步探讨,结果显示,中、高剂量组对兔眼有毒性和不良反应,浓度越高炎症出现的时间越早,症状会越来越严重,导致眼组织结构的不同程度损伤,表明TET对眼损伤会随着时间和作用浓度的递

增而增加。TET 在眼科方面展现出对多种疾病的抑制作用,如能够抑制结膜成纤维细胞的增生,然而在抑制结膜成纤维细胞的增生时要考虑对结膜成纤维细胞是否有毒性和不良反应,以及玻璃体腔内注射后对视网膜是否有毒性作用, Qin 等<sup>[37]</sup>利用兔眼进行实验,发现高质量浓度( $4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )的 TET 可引起溶酶体结构改变,高剂量( $600\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )的 TET 长期作用可导致视网膜功能损伤。TET 在眼科方面具有潜在治疗作用,但 TET 的毒性与浓度和作用时间呈正相关,需警惕 TET 对眼组织的损伤风险。

临床报道<sup>[38]</sup> TET 在治疗高血压和重度高血压危象方面有很好的效果,但剂量过大容易出现死亡的情况。刘月盈等<sup>[39]</sup>采用不同剂量( $10$ 、 $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )对家兔进行静脉注射,给药  $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的家兔血压明显下降,无死亡情况,而  $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  剂量则在给药后  $15\text{ min}$  内诱发心电图异常; $30\text{ min}$  内可出现自主心律、抽搐、惊厥甚至死亡,死亡率高达  $88.9\%$ ;小鼠模型中,静脉注射 TET 超过  $45\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  亦可迅速诱导兴奋、惊厥和呼吸困难;而  $35\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  以下虽可出现短暂症状但多可恢复。由此可见, TET 的治疗剂量与致死剂量之间间距较窄,具有较强心血管毒性风险,临床应用中应严格控制剂量,防范毒性和不良反应的发生。

## 2 汉防己甲素毒性分子机制

TET 的毒性分子机制涉及多个方面,主要包括细胞的凋亡、自噬、氧化应激与线粒体功能障碍等多个方面(图 2),不同细胞类型中的具体机制亦存在差异。本节将从四个方面系统论述 TET 毒性的分子机制。

### 2.1 细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是维持机体内环境稳态的重要细胞程序性死亡方式<sup>[40]</sup>,研究发现 TET 在多种肿瘤细胞中展现出明显的细胞毒性,能够有效抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡<sup>[24]</sup>。TET 诱导凋亡的机制涉及多条信号通路。Tan 等<sup>[41]</sup>发现 TET 可以诱导细胞核 DNA 损伤并产生大量胞质 dsDNA,使 TET 有效激活 STING/TBK1/IRF3 通路,促进 NSCLC 中的肿瘤免疫微环境,从而增强程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)免疫治疗的效果。TET 还通过调控 Bcl-2 家族蛋白,导致促凋亡蛋白 Bax 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 之间的比例失衡,从而引发线粒体膜电位丧失,促使细胞色素 c

释放至胞质,与凋亡蛋白酶激活因子 Apaf-1 结合形成凋亡小体,进而依次激活 caspase-9 和 caspase-3,最终触发细胞凋亡。Qin 等<sup>[6]</sup>在胃癌 BGC-823 细胞中证实了该机制,且 TET 对 caspases 的激活作用可被泛半胱天冬酶抑制剂 z-VAD-fmk 显著抑制,进一步证明其通过线粒体途径诱导细胞凋亡。TET 对人恶性脂肪肉瘤细胞和骨肉瘤细胞也表现出广泛的促凋亡作用。Samsuzzaman 等<sup>[13]</sup>在人恶性脂肪肉瘤细胞中发现 TET 极大地抑制了生长并诱导其凋亡,TET 通过激活内源性 caspase 途径、下调 XIAP 和 STAT-3 以及触发 ER 应激来介导从而表现出强大的细胞诱导凋亡和抑制生长的作用。Wang 等<sup>[42]</sup>在体内和体外分析 TET 对骨肉瘤细胞生长的影响和具体机制,结果表明 TET 可能通过调控 MAPK/ERK、PI3K/AKT、JUK 和 Wnt 等多种信号通路发挥其抗肿瘤活性,同时在体内实验中也证明了 TET 对骨肉瘤细胞及相关信号通路的调节作用,表明 TET 对骨肉瘤的抗癌作用可能是通过介导多种信号通路使其凋亡。

### 2.2 氧化应激和线粒体功能障碍

活性氧(reactive oxygen species, ROS)在生理和病理过程中扮演双重角色:低浓度时作为信号分子参与调控,高浓度时则导致氧化应激和细胞损伤<sup>[43]</sup>。Qi 等<sup>[44]</sup>发现 TET 可以诱导大鼠肝细胞中 ROS 的产生并导致线粒体功能障碍,而 ROS 清除剂可以显著降低 TET 诱导的细胞毒性,表明氧化应激是其肝毒性的核心机制,进一步研究表明,TET 的肝毒性主要由 CYP450 酶介导,通过催化产生过量 ROS,导致线粒体膜电位丧失、线粒体通透性转换(MPT)开放及 ATP 耗竭等多维度损伤。Shan 等<sup>[45]</sup>发现高浓度的 TET ( $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )能够引起肌肉组织和肌管萎缩,将肌管细胞暴露于 TET 中,发现孵育  $8\text{ h}$  后显著诱导肌管细胞中 ROS 的产生,使用 ROS 清除剂后,肌管细胞的萎缩明显减轻,同时线粒体膜电位也有所降低,表明 TET 触发的线粒体功能障碍和萎缩变化与肌肉细胞中 ROS 的产生有关。

### 2.3 细胞自噬

细胞自噬是细胞在外界环境因素的影响下,利用溶酶体降解自身受损、变性或衰老的大分子物质以及细胞器的自我消化过程,它是细胞的一种自我保护机制,在调节细胞生存和死亡的过程中起着重要的作用<sup>[46-47]</sup>。Wang 等<sup>[48]</sup>发现 TET

在体内和体外都表现出对鼻咽癌的抑制作用,体外最大非毒性剂量(50 mg·kg<sup>-1</sup>)的 TET 显著抑制肿瘤生长,在体内能够增加细胞的凋亡,引起鼻咽癌细胞发生自噬, TET 通过抑制 MEK/ERK-AMPK-ULK1 通路诱导自噬体形成,协同放疗增强肿瘤细胞对损伤的敏感性,为“非细胞毒性增敏”提供了新机制。Zhang 等<sup>[49]</sup>发现 TET 通过抑制自噬依赖性 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和 MTA1 信号传导来抑制 HCC 细胞侵袭和迁移,达到抑制肝癌

细胞生长的作用。

Wang 等<sup>[50]</sup>发现,在 TET 抑制癌细胞的过程中,自噬、凋亡和活性氧三者之间存在关联性, TET 通过抑制 AKT/mTOR 信号通路、促进 ATG7 转录激活胰腺癌细胞自噬,同时促进癌细胞中的活性氧产生促进自噬和凋亡;抑制 TET 诱导的自噬导致 ROS 在细胞中积累,显著增强体内和体外的细胞凋亡。

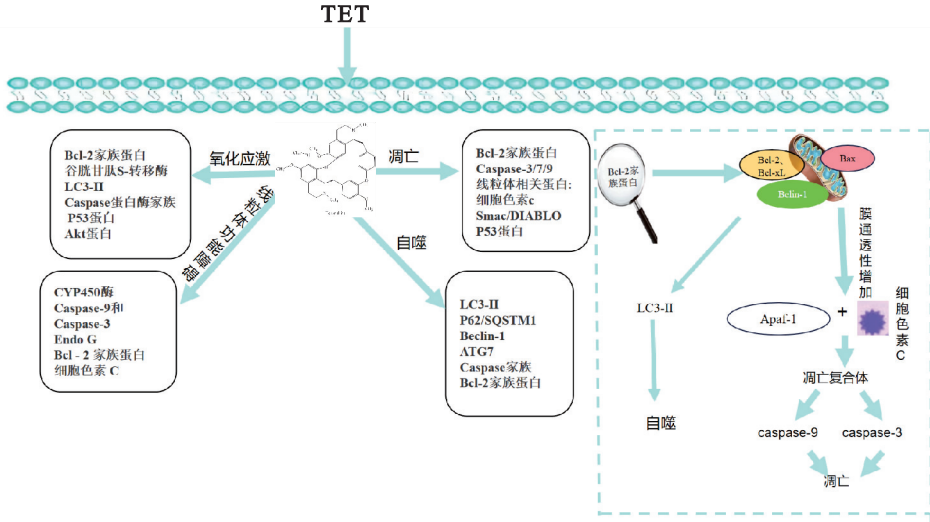


Fig. 2 Molecular mechanisms of tetrandrine toxicity

图2 汉防己甲素毒性分子机制

2.4 潜在靶蛋白

分析潜在靶点可以更好地了解药物的作用机制,目前大多利用网络药理学和分子对接等方法来寻找靶蛋白,但这种方法只是对靶蛋白进行预测,明确靶蛋白还需要进行进一步的验证<sup>[51]</sup>

(表3)。侯文蓉等<sup>[52]</sup>借助网络药理学、分子对接技术和体外实验,深入探究了 TET 在治疗胰腺癌方面的潜在作用靶点,经过研究,确定了 AKT1、EGFR、SRC、TP53、ESR1、CCND1、JAK2、HSP90AA1 及 PI3K 等为核心靶点,分子对接技

Table 3 Reports on target proteins related to tetrandrine

表3 汉防己甲素相关靶蛋白的报道

疾病	靶蛋白	参考文献
胰腺癌	网络药理学分析获得核心潜在靶点 AKT1、EGFR、SRC、TP53、ESR1、CCND1、JAK2、HSP90AA1、PI3K 等	[52]
重症急性胰腺炎	网络药理学分析获得 AKT1、ERBB2、SRC、MTOR、PIK3CA、CXCR4、JAK2 等核心潜在靶点	[53]
肝癌	蛋白质组学分析鉴定由 TET 治疗差异调节的靶特异性蛋白质,得到 6 种差异蛋白,对 6 种差异蛋白进行蛋白质免疫印迹验证	[10]
肝癌	分析构建肝癌和 TET 之间的 PPI 网络,获得核心潜在靶点 CCND1、TP53、EGFR、MTOR 和 SRC	[20]
乳腺癌	经网络药理学分析显示,主要潜在靶点包括:p53、MYC、JUN、MAPK、RAS 等	[54]
肿瘤	网络药理学研究结果表明, AKT1、TNF、MMP9、MMP2、PAK1、MAPK3、MAPK1、SRC 等是 TET 发挥抗肿瘤作用的核心潜在靶点	[55]

术进一步揭示了这些核心靶点与 TET 之间存在着良好的结合活性,为更好地治疗胰腺癌提供了进一步的研究发现。段丽芳等<sup>[53]</sup>通过网络药理学和动物实验探讨 TET 治疗重症急性胰腺炎的作用靶点,分析得到治疗重症急性胰腺炎的潜在作用靶点 24 个,其中 AKT1、ERBB2、SRC、MTOR、PIK3CA、CXCR4、JAK2 等为关键靶点,在炎症调控、细胞信号传导中起核心作用,为 TET 治疗重症胰腺炎提供了实验依据和理论支持。Cheng 等<sup>[10]</sup>通过蛋白质组学分析来鉴定 TET 作用于肝癌细胞的蛋白质,发现有 39 种蛋白质表达发生显著改变,选取 10 个差异蛋白点进行鉴定,成功鉴定出 6 种蛋白质,其中 5 种表达下调,1 种表达上调,并对 PA28 $\gamma$  蛋白进行了初步验证,这些靶蛋白仅通过网络药理学和分子对接技术进行推测,缺乏实验验证,属于潜在靶蛋白。

### 3 结论与展望

既往研究已系统地披露 TET 的体内、体外毒性及其分子机制,发现 TET 以剂量依赖性方式显著抑制肿瘤细胞的生长,对肝、肾、肺、眼等器官具有毒性,同时表现出遗传毒性,并通过网络药理学和分子对接方法入手分析关键潜在靶蛋白。然而既往研究具有一定的局限性,以往数据大多仅限于常见的肿瘤细胞,对于正常细胞系以及不同组织来源、不同种属的细胞研究较少,可能导致对 TET 细胞毒性的评估不够全面,无法准确反映其在多种细胞类型中的作用差异;多数毒性数据基于常见动物模型,对其他动物种属研究较少,并且研究毒性周期较短,可能无法发现 TET 在长期给药情况下潜在的慢性毒性作用;毒性机制尚未完全阐明,具体的靶通路和靶蛋白尚未具体明确,TET 的毒性机制仍需进一步探索。近年来对 TET 脂质体<sup>[56]</sup>、纳米微球<sup>[57]</sup>等载药体系及其安全性研究的不断深入,为 TET 在临床应用方面提供了有力的保障,合适的递药载体不仅可减少对肝肾等器官的蓄积性毒性,也有望改善其药代动力学行为,提升临床应用的安全性及有效性。TET 在临床转化中的安全问题需要加以重视,应进一步明确其剂量-反应关系,优化剂量控制策略,并探索与化疗药物或抗炎药物等的联合用药模式,以期在保证疗效的同时降低毒性风险。未来研究应结合多种组学技术,明确关键靶通路和靶蛋白,为其安全性评价及临床应用提供更为坚

实的理论基础。

### 参考文献:

- [1] SCHÜTZ R, MEIXNER M, ANTES I, et al. A modular approach to the bisbenzylisoquinoline alkaloids tetrandrine and isotetrandrine[J]. *Org Biomol Chem*, 2020, 18(16):3047-3068.
- [2] CAI X, CHEN B, WANG S. Research advances on the pharmacological effects of tetrandrine[J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(6):473-480.
- [3] LIN Y K, WU D H, SU W M. Effects of tetrandrine tablets combined with montelukast sodium on respiratory function, inflammatory mediators and serum MMP-9 and bFGF levels in pneumoconiosis patients[J]. *Progress in Modern Biomedicine (现代生物医学进展)*, 2025, 25(15):2458-2464.
- [4] TAINLIN L, TINGYI H, CHANGQI Z, et al. Studies of the chronic toxicity of tetrandrine in dogs; an inhibitor of silicosis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1982, 6(6):528-534.
- [5] LI J, LI X, ZHOU S, et al. Tetrandrine inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by promoting the degradation of TRAIL[J]. *Mol Med (Camb Mass)*, 2022, 28(1):141.
- [6] QIN R, SHEN H, CAO Y, et al. Tetrandrine induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric cancer BGC-823 cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76486.
- [7] JIN H, LI L, ZHONG D F, et al. Pulmonary toxicity and metabolic activation of tetrandrine in CD-1 mice[J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(12):2142-2152.
- [8] YUAN S Y, ANG C R, CHENG C L, et al. Comparative nephrotoxicity of aristolochic acid and tetrandrine *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Toxicol*, 2011, 30(1):35-46.
- [9] YAN C, QI X M, LI K, et al. Tetrandrine-induced apoptosis in rat primary hepatocytes is initiated from mitochondria; caspases and endonuclease G (Endo G) pathway[J]. *Toxicology*, 2006, 218(1):1-12.
- [10] CHENG, Z X, WANG K M, WEI J, et al. Proteomic analysis of anti-tumor effects by tetrandrine treatment in HepG2 cells[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(13):1000-1005.
- [11] LI X, JIN Q, WU Y, et al. Tetrandrine regulates hepatic stellate cell activation via TAK1 and NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36:263-270.
- [12] CHAUDHARY P, VISHWANATHA J K. c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase-induced proteasomal degradation of c-FLIPL/S and Bcl2 sensitize prostate cancer cells to Fas- and mitochondria-mediated apoptosis by tetrandrine[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 91(4):457-473.
- [13] SAMSUZZAMAN M, JANG B C. Growth-suppressive and apoptosis-inducing effects of tetrandrine in SW872 human malignant liposarcoma cells via activation of caspase-9, down-regulation of XIAP and STAT-3, and ER stress[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6):843.
- [14] HOU W R, ZENG Y J, REN H Y, et al. Mechanism of tetrandrine against pancreatic cancer based on network pharmacology, molecular docking, and *in vitro* experiments[J]. *Drugs & Clinic (现代药物与临床)*, 2024, 39(12):3076-3085.
- [15] LI W Y, KANG Z F, XU J, et al. Effect of tetrandrine on proliferation and apoptosis of human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *Journal of Medical Research (医学研究杂志)*, 2018, 47(12):46-49.
- [16] ZHOU Y, MU L, LIU X L, et al. Tetrandrine inhibits prolifera-

- tion of colon cancer cells by BMP9/ PTEN/ PI3K/AKT signaling[J]. *Genes Dis*,2019,8(3):373-383.
- [17] SINGH K,DONG Q,TIMIRISHANMUGAM S, et al. Tetrandrine inhibits deregulated cell cycle in pancreatic cancer cells; differential regulation of p21Cip1/Waf1, p27Kip1 and cyclin D1[J]. *Cancer Lett*,2018,425:164-173.
- [18] LIU T,LI K,ZHANG Z, et al. Tetrandrine inhibits cancer stem cell characteristics and epithelial to mesenchymal transition in triple-negative breast cancer via SOD1/ROS signaling pathway[J]. *Am J Chin Med*,2023,51(2):425-444.
- [19] SHANG W Q,ZHANG J S,HAI B, et al. Mechanism of tetrandrine against endometrial cancer based on network pharmacology[J]. *Drug Des Devel Ther*,2021,15:2907-2919.
- [20] NIU B,WEI S D,SUN J J, et al. Deciphering the molecular mechanism of tetrandrine in inhibiting hepatocellular carcinoma and increasing sorafenib sensitivity by combining network pharmacology and experimental evaluation[J]. *Pharm Biol*,2022,60(1):75-86.
- [21] CHEN Q Z,LI Y SHAO, Y, et al. TGF- $\beta$ 1PTENPI3K signaling plays a critical role in the anti-proliferation effect of tetrandrine in human colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*,2017,50(3):1011-1021.
- [22] LI W,HUANG Z,LUO Y, et al. Tetrandrine alleviates atherosclerosis via inhibition of STING-TBK1 pathway and inflammation in macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*,2023,119:110139.
- [23] CHUN S L,YU J L,WEN J, et al. Ursolic acid alleviates tetrandrine-induced hepatotoxicity by competitively binding to the substrate-binding site of glutathione S-transferases[J]. *Phytomedicine*,2022,104:154325.
- [24] CAO Y Y,LUAN Y,REN J. Evaluation of the genetic toxicity of tetrandrine[J]. *Journal of Toxicology (毒理学杂志)*,2010,2(24):172-174.
- [25] CHEN Y W,CHEN M M,SUN C, et al. Acute toxicity of tetrandrine in male SD rats by gavage administration[J]. *The Journal of Practical Medicine(实用医学杂志)*,2011,27(1):24-25.
- [26] XING S G,SHI X C,WU Z L, et al. Effect of tetrandrine on micronucleus formation and sister-chromatid exchange in both *in vitro* and *in vivo* assays[J]. *Mutat Res*,1989,224(1):5-10.
- [27] YAN R H,WANG Y H,ZHANG J, et al. Preliminary study on the efficacy, toxicity and relationship of Stephania tetrandra and its main component tetrandrine[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical(中国实验方剂学杂志)*,2015,21(7):163-166.
- [28] ZHANG Y Y,BAI J,XU M Y, et al. Therapeutic effect of tetrandrine on silicosis rats and its hepatorenal toxicity[J]. *China Occupational Medicine(中国职业医学)*,2021,48(1):26-32.
- [29] SHI J,LI S,MA Z L, et al. Acute and sub-chronic toxicity of tetrandrine in intravenously exposed female BALB/c mice[J]. *Chin J Integr Med*,2016,22(12):925-931.
- [30] ZHANG C,WANG N,XU Y, et al. Molecular mechanisms involved in oxidative stress-associated liver injury induced by chinese herbal medicine: an experimental evidence-based literature review and network pharmacology study[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(9):2745.
- [31] CAI Y. Study on the mechanism of tetrandrine-induced hepatotoxicity (汉防己甲素肝毒性机理研究)[D]. Shanghai: Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences,2006.
- [32] WITT K L,VAN BENTHEM J,KOBETS T, et al. A proposed screening strategy for evaluating the genotoxicity potential of botanicals and botanical extracts[J]. *Food Chem Toxicol*,2025,197:115277.
- [33] WHONHG W Z,LU C H,STEWART J D, et al. Genotoxicity and genotoxic enhancing effect of tetrandrine in *Salmonella typhimurium*[J]. *Mutat Res*,1989,222(3):237-244.
- [34] JIN H R,DUAN Z W,ZHAO S, et al. Study on the genetic toxicity of tetrandrine in mice[J]. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis(癌变·畸变·突变)*,1999(2):94-95.
- [35] DU Z Y,ZHAO W X,HUANG Z, et al. Inhibition effect of tetrandrine on haze formation after Epi-LASIK surgery in rabbits[J]. *Curr Eye Res*,2011,36(8):699-705.
- [36] HUANG Z,DU Z Y,HUANG Y. Preliminary study on the toxic effects of tetrandrine in rabbit eyes[J]. *Recent Adv Ophthalmol*,2008,3(28):195-198.
- [37] QIN L W,GUO J W. Effects of tetrandrine on ultrastructure of conjunctival fibroblasts and intraocular tissues in rabbits[J]. *Recent Adv Ophthalmol*,2004,4(24):273-275.
- [38] LU Y S,WANG Z Q. Observation on the acute hypotensive effect of tetrandrine[J]. *Chinese Journal of Integrative Traditional and Western Medicine(中国中西医结合杂志)*,1992,12(1):19.
- [39] LIU Y Y,ZHANG X F,WANG J P, et al. Safety of tetrandrine[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy(中国医院药学杂志)*,1990(5):14-15.
- [40] XU J T,WANG Y,MA F, et al. Piperine promotes apoptosis of squamous cell carcinoma cells through the Keap1/Nrf2/ARE pathway[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学学报)*,2022,39(3):296-305.
- [41] TAN Y,ZHU Q C,YANG M L, et al. Tetrandrine activates STING/TBK1/IRF3 pathway to potentiate anti-PD-1 immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer[J]. *Pharmacol Res*,2024,207:107314.
- [42] WANG N,YANG S D,TAN T, et al. Tetrandrine suppresses the growth of human osteosarcoma cells by regulating multiple signaling pathways[J]. *Bioengineered*,2021,12(1):5870-5882.
- [43] CAI H,MENG Z Q,YU F J. The involvement of ROS-regulated programmed cell death in hepatocellular carcinoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2024,197:104361.
- [44] QI X M,MIAO L L,CAI Y, et al. ROS generated by CYP450, especially CYP2E1, mediate mitochondrial dysfunction induced by tetrandrine in rat hepatocytes[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2013,34(9):1229-1236.
- [45] SHAN X Q,ZHOU N,PEI C X, et al. Tetrandrine induces muscle atrophy involving ROS-mediated inhibition of Akt and FoxO3[J]. *Mol Med*,2024,30(1):218.
- [46] LEVINE B. Biological functions of autophagy genes a disease perspective[J]. *Cell*,2019,176(1/2):11-42.
- [47] ZHANG S D,LI R Q,ZHANG J Y, et al. Research progress on the regulation of mitophagy by traditional Chinese and Western medicine to prevent cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学学报)*,2024,41(8):966-977.
- [48] WANG J,YAO Z Z,LAI X P, et al. Tetrandrine sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to irradiation by inducing autophagy and inhibiting MEK/ERK pathway[J]. *Cancer Med*,2020,9(19):7268-7278.

- [49] ZHANG Z X, LIU T, YU M, et al. The plant alkaloid tetrandrine inhibits metastasis *via* autophagy-dependent Wnt/ $\beta$ -catenin and metastatic tumor antigen 1 signaling in human liver cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):7.
- [50] WANG Y W, XU T, WANG H C, et al. Inhibition of autophagy induced by tetrandrine promotes the accumulation of reactive oxygen species and sensitizes efficacy of tetrandrine in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1):241.
- [51] ZHANG M, YANG J, ZHAO X, et al. Network pharmacology and molecular docking study on the active ingredients of qidengmingmu capsule for the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):16041.
- [52] HOU W R, ZENG Y J, REN H Y. Mechanism of tetrandrine against pancreatic cancer based on network pharmacology, molecular docking, and *in vitro* experiments [J]. *Drugs & Clinic (现代药物与临床)*, 2024, 39(12):3076–3085.
- [53] DUAN L F, FAN J W, XU X F. Molecular mechanism of tetrandrine in treating severe acute pancreatitis based on network pharmacology and animal experiments [J]. *Journal of New Chinese Medicine and Clinical Pharmacology (中药新药与临床药理)*, 2025, 36(4):576–583.
- [54] BHAGYA N. Network pharmacology based investigation on the mechanism of tetrandrine against breast cancer [J]. *Phytomed Plus*, 2023, 3(1):100381.
- [55] LIU C J, LI H X, ZHANG Y M, et al. Dissection of the antitumor mechanism of tetrandrine based on metabolite profiling and network pharmacology [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2024, 38(1):e9662.
- [56] WANG Y L. Preparation of tetrandrine liposomes (汉防己甲素脂质体的研制)[D]. Kaifeng: Henan University, 2008.
- [57] PENG Y, CAI X, WANG S, et al. Anisotropic growth method for constructing stimulus-responsive janus composite nanoparticles for dual-drug delivery in tumor therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2026, 259:115301.

## Research progress on the toxicity of tetrandrine

LIANG Mengting<sup>1,2</sup>, TANG Ruiting<sup>1</sup>, HE Lulu<sup>1</sup>, BAI Qingyun<sup>2\*</sup>, LI Zeyun<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. School of Pharmacy, Yichun University, Yichun 336000, China)

**Abstract:** Tetrandrine (TET), a bis-benzylisoquinoline alkaloid, has been used in the treatment of various diseases. However, the toxicity of TET has gradually attracted attention. This review systematically summarizes the research progress on the toxicity of TET by searching relevant literature on TET in PubMed, CNKI and other databases from 1989 to 2024, from the aspects of *in vivo* toxicity, *in vitro* toxicity and molecular mechanisms. Studies have shown that TET can induce apoptosis, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and autophagy in a dose-dependent and cell type-specific manner, thereby causing liver, kidney, lung, eye damage and genotoxicity. Previous studies have preliminarily predicted the potential targets of TET through network pharmacology and molecular docking techniques, but the specific target proteins still need further verification. The toxicity mechanism of TET is complex and still needs to be deeply explored to provide theoretical basis and research foundation for its clinical safe application.

**Key words:** tetrandrine; *in vivo* toxicity; *in vitro* toxicity; toxicity mechanisms; potential target protein