

基于网络药理学和毒理学探讨附子治疗骨关节炎的效 - 毒作用机制

王梦月^{1,2}, 王梅梅³, 蒋俊杰³, 贝朝涌^{1,3,4*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 桂林市中医院, 广西 桂林 541001

3. 桂林医科大学, 广西 桂林 541001

4. 桂林医科大学附属医院 创伤骨科, 广西 桂林 541001

摘要: **目的** 采用网络药理学、毒理学及分子对接分析技术探究附子治疗骨关节炎的作用机制及其毒性反应。**方法** 运用 TCMSp、ETCM、GeneCards、OMIM、CTD 数据库, 获取附子的活性成分、作用靶点及产生毒性反应的核心靶点; 通过 Venny、Cytoscape 观察化合物与靶点的相互作用, 并运用 DAVID 数据库进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。最后结合 Autodock 软件进行分子对接以进一步验证。**结果** 共获得附子 22 种化合物、500 个作用靶点及 2 856 个附子诱导的毒性靶点。附子的主要活性成分可能作用于肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、蛋白激酶 B1(Akt1)、胱天蛋白酶-3(CASP3)等核心靶点, 主要涉及磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt、TNF 等信号通路调控骨关节炎及其毒性反应。分子对接预测关键活性成分与 TNF、IL-6 等靶蛋白均具有较好的结合亲和力。**结论** 附子可调节 PI3K/Akt、TNF 等信号通路干预炎症反应、细胞凋亡治疗骨关节炎, 同时在其治疗过程中体现了毒效双重性。

关键词: 附子; 骨关节炎; 网络药理学; 毒理学; 作用机制; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素-6

中图分类号: R285.5; R287.2 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2026)04 - 0935 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.008

Mechanism of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in treatment of osteoarthritis based on network pharmacology, toxicology and molecular docking

WANG Mengyue^{1,2}, WANG Meimei³, JIANG Junjie³, BEI Chaoyong^{1,3,4*}

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guilin Traditional Chinese Medicine Hospital, Guilin 541001, China

3. Guilin Medical University, Guilin 541001, China

4. Department of Trauma Orthopedics, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic mechanism of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in treatment of osteoarthritis, and its concomitant toxic reactions based on network pharmacology, toxicology, and molecular docking techniques. **Methods** To identify active components of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*, and its therapeutic and core toxicity targets by TCMSp, ETCM, GeneCards, OMIM, and CTD. Compound-target interactions were visualized using Venny 2.1.0 and Cytoscape 3.9.1. The intersecting targets were further analyzed by GO and KEGG pathway enrichment using DAVID database, and finally molecular docking was verified with Autodock software. **Results** A total of 22 active compounds, 500 therapeutic targets, and 2 856 toxicity-related targets of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* were identified. The primary active components of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* may target key entities such as TNF, IL-6, Akt1, and CASP3. These interactions predominantly involve the regulation of osteoarthritis and its toxic responses through signaling pathways including the PI3K/Akt pathway, TNF pathway. Molecular docking revealed that key active components possess good binding affinity with the TNF and IL-6 target proteins. **Conclusion** *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* can regulate the PI3K/Akt and TNF signaling pathways to intervene in inflammatory responses and cell apoptosis, thereby treating osteoarthritis. At the same time, during its treatment process, it exhibits the dual characteristics of toxicity and efficacy.

Key words: *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; osteoarthritis; network pharmacology; toxicology; mechanism of action; TNF; IL-6

收稿日期: 2025-11-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160416)

作者简介: 王梦月, 女, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床骨伤。E-mail: wmy021068@163.com

*通信作者: 贝朝涌, 男, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为骨创伤、骨组织工程。E-mail: beichy2008@126.com

骨关节炎是一种慢性关节退行性疾病，临床表现为关节疼痛、肿胀、畸形和运动障碍，是引起疼痛和致残的最常见原因^[1-3]。骨关节炎多见于 65 岁以上的老年人，且衰老、女性、肥胖和关节损伤是其危险因素^[4-5]。研究表明，全球患有骨关节炎的人数呈上升趋势，尤其在女性中更常见，预计未来 25 年内将增加 60% 以上。值得关注的是随着现代人饮食和生活方式的改变，骨关节炎的发病率呈现年轻化^[6]。目前，对于早期骨关节炎患者治疗方法侧重于缓解症状及减轻疼痛。关节置换术被认为是晚期骨关节炎的一种有效治疗方法^[7]。然而，在接受关节置换术的患者中，术后 1 年仍存在疼痛和残疾的比例高达 25%^[8]。因此，开发一种安全、高效的抗骨关节炎治疗药物势在必行。

中医认为骨关节炎属“痹证”的范畴，治以补肝肾益肾、活血祛瘀、散寒止痛为法。附子性味辛甘，有毒，有大热之性，归属于心、肾、脾经，具有补火助阳、祛风除湿、散寒止痛等功效，多用于寒湿痹痛、类风湿性关节炎、肿瘤、创伤、骨折及关节痛等疾病^[9-11]。附子及其复方在骨关节炎治疗中具有广泛的应用基础。如王姣等^[12]对 2 507 张含附子门诊处方的回顾性研究显示含附子的复方在“痹症”类疾病占比最高，以及经典方剂如《金匱要略》中以附子为君药的桂枝附子汤、甘草附子汤均对风寒湿痹阻型骨关节炎疗效确切^[13-14]。附子为“效毒同源”的中药，而毒性和疗效是其本身所具备的两面性。尽管附子在抗骨关节炎疾病显示出广泛的治疗潜力，但若仅注重附子药效，难免忽视这些毒性对心、肝、肾、生殖等系统造成不可逆的损害^[15]。因此，本研究基于整合网络药理学-毒理学^[16]，探究附子治疗骨关节炎“效-毒”的分子作用机制，对今后扩大附子的临床精准用药与安全性提供了理论依据。

1 资料和方法

1.1 附子活性成分和作用靶点的获取

利用 TCMSP 数据库检索附子的活性成分，筛选条件为药物相似性 (DL) ≥ 0.18 、口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ ；并以 ETCM 数据库 (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>) 筛选条件为药物相似性定量评估 (QED) > 0.49 进行补充。通过 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库或利用纽普生物 (<https://www.novopro.cn/tools/mol2smiles.html>) 中检索附子活性化合物的结构和“SMILES”格式，借

助 Swiss ADME (<https://www.swissadme.ch/>) 平台进行筛选，条件为胃肠道吸收 (GI) 为“high”，类药性至少通过 2 个“yes”。然后将其输入 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)，预测活性成分的相关靶点，整合去重，获取附子活性成分的潜在靶点。

1.2 骨关节炎作用靶点的获取

使用 GeneCards、OMIM、TTD 数据库，以“osteoarthritis”作为关键词检索相关靶点，删除合并 3 个数据库中的重复靶点，进一步将上述获取相关靶点导入 Venn 获取交集靶点。

1.3 筛选心、肝、肾毒性和生殖毒性相关靶点

以“cardiotoxicity”“liver toxicity”“renal toxicity”“reproductive toxicity”为关键词分别在 GeneCards、CTD 数据库中检索，整合后排除重复项得到毒性相关靶点。采用相同步骤构建网络毒理学的韦恩图。

1.4 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络

利用 STRING 数据库构建附子抗骨关节炎的 PPI 网络，并载入 Cytoscape 软件可视化。同样的步骤用于构建网络毒理学的 PPI 网络。

1.5 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络及拓扑分析

将获取的交集靶点载入 Cytoscape 软件，利用 CytoNCA 插件施行拓扑分析。按上述步骤构建“药物-成分-靶点-毒性”网络图。

1.6 富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库，进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析，以条形图和气泡图的形式展示。同样的步骤用于分析毒性反应的富集分析。

1.7 分子对接

通过根据 degree 值选取“药物-成分-靶点-疾病”网络图中核心活性成分确认为配体。使用 PubChem 数据库中检索并导出了 MOL2 的结构。PPI 网络中确认的靶点蛋白分子，输入至 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org>) 中获取 3D 结构。最后，使用 PyMol 软件中去除水分子和溶质，并导出 PDB 格式，利用 AutoDock 软件进行分子对接，结果通过 PyMol 软件分析和可视化。

2 结果

2.1 附子活性成分和作用靶点的获取

本研究共获取附子活性成分 22 种及其预测其作用靶点 500 个，见表 1。

表 1 附子的潜在活性成分

Table 1 Potential active ingredients of *Aconiti Lateralis**Radix Praeparata*

编号	有效成分	OB/% (QED)	DL
Fuzi1	delphin_qt	57.760	0.28
Fuzi2	deltoin	46.690	0.37
Fuzi3	脱氧穿心莲内酯	56.300	0.31
Fuzi4	多根乌头碱	51.730	0.73
Fuzi5	水黄皮素	69.560	0.34
Fuzi6	苯甲酰萘酚	34.060	0.53
Fuzi7	6-demethyldesoline	51.870	0.66
Fuzi8	脱氧乌头碱	30.960	0.24
Fuzi9	R-去甲乌药碱	82.540	0.21
Fuzi10	脞碱	84.080	0.25
Fuzi11	肉质雪胆皂苷 I _{qt}	38.160	0.80
Fuzi12	雪上一枝蒿乙素	0.495	
Fuzi13	carmichaeline	0.629	
Fuzi14	delamide	0.730	
Fuzi15	delbruline	0.523	
Fuzi16	delbrunine	0.515	
Fuzi17	deltamine	0.540	
Fuzi18	去甲乌药碱	0.634	
Fuzi19	光翠雀碱	0.718	
Fuzi20	8-deoxy-14-dehydro-aconosine	0.768	
Fuzi21	网果翠雀碱	0.668	
Fuzi22	塔拉乌头胺	0.634	

2.2 骨关节炎作用靶点和毒性靶点的获取

在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库分别获取靶点，合并去重后获得骨关节炎的潜在靶点 1 393 个。整合 GeneCards 和 CTD 数据库检索结果，获取毒性反应靶点 2 856 个。使用 Venn 分别获取交集靶点 122、256 个，见图 1。

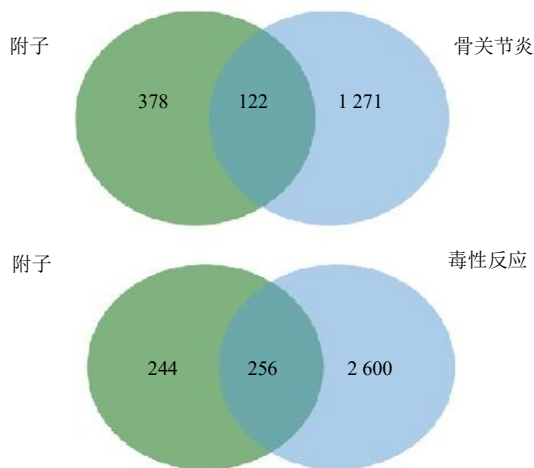


图 1 附子活性成分与骨关节炎、毒性反应靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of active components of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and targets related to osteoarthritis and toxicity

2.3 PPI 网络图构建及核心靶点筛选

PPI 网络图见图 2、3，节点的颜色越深、面积越大，表示其在相互作用中发挥的作用越重要。结果显示附子治疗骨关节炎排名前 6 位的靶点为肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL-6)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、环氧合酶-2 (PTGS2)；附子产生毒性反应的相关靶点构建的网络显示，排名前 6 位的核心靶点为 Akt1、IL-6、TNF、CASP3、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、表皮生长因子受体 (EGFR)。其中 TNF、IL-6、Akt1、CASP3 既是附子治疗骨关节炎的核心作用靶点，也是其产生毒性反应核心调控靶点。

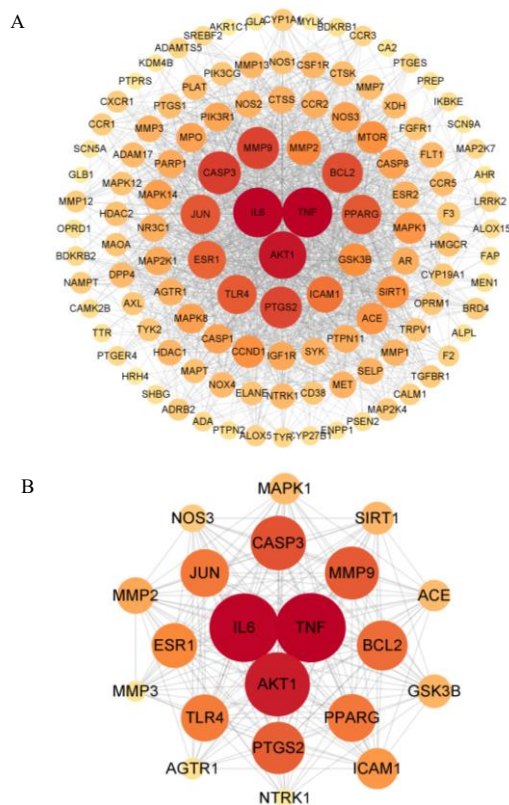


图 2 附子治疗骨关节炎的 PPI 网络 (A) 及核心靶点 (B)

Fig. 2 PPI network (A) and core targets (B) for the treatment of osteoarthritis with *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

2.4 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络

在“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图中，节点连接靶点越密集则 degree 值越大，发挥的作用越大。通过 Network Analyzer 插件及文献搜索，主要活性成分包括 Delphin_qt、脱氧穿心莲内酯等，这些活性成分对治疗骨关节炎可能起到重要的药理

作用。毒性反应的活性成分主要为 Delphin_qt、水黄皮素等，见图 4。

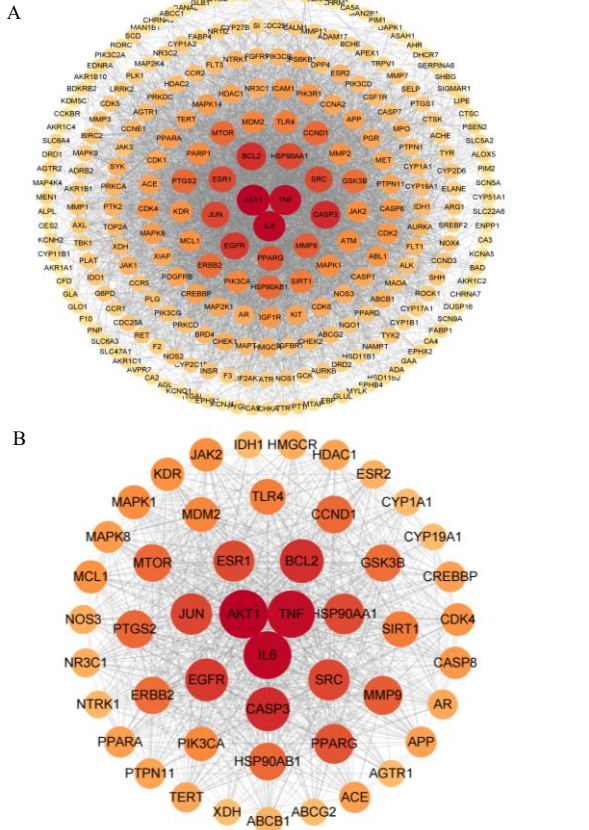


图 3 附子毒性靶点 PPI 网络 (A) 及核心靶点 (B)
Fig. 3 PPI network of the toxic target of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (A) and core target (B)

2.5 GO 基因功能与 KEGG 通路分析

条形图 GO 富集分析包括生物过程 (BP) 543 种、细胞成分 (CC) 70 种和分子功能 (MF) 131 种，根据 P 值大小，选取前 10 个富集结果。结果显示，BP 主要集中在细胞对脂多糖的反应、胞质钙离子浓度的正调节、炎症反应、细胞外基质分解、细胞凋亡等。CC 细胞成分主要涉及质膜、受体复合物、细胞表面、细胞溶质等。MF 分子功能主要集中在激酶活性、酶结合、蛋白激酶活性等。气泡图 KEGG 富集分析显示通路共有 166 条，富集主要包括脂质和动脉粥样硬化、癌症通路、糖尿病并发症中的高级糖基化终末产物 - 受体 (AGE - RAGE) 信号通路、TNF 等信号通路等，见图 5。而附子产生毒性反应则主要涉及癌症通路、内分泌抵抗、脂质和动脉粥样硬化、细胞凋亡、前列腺癌、PI3K/Akt 信号通路，见图 6。以上分析这些重叠的靶点或通路既是附子治疗骨关节炎的核心，也是其产生毒性的关键，揭示了效 - 毒同源的物质基础。

2.6 分子对接

筛选 degree 值较大的靶蛋白 TNF、IL-6、Akt1、CASP3 与 degree 值前 7 位的活性成分进行分子对接。结果显示，活性化合物与靶基因均具有良好的结合活性，表明它们与可能是诱导骨关节炎治疗效果的重要靶点，而 TNF、IL-6 可能是附子干预通路缓解骨关节炎治疗的主要靶点。通过 PyMOL 软件进行可视化，见图 7、8。

3 讨论

附子善行十二经络，温通经脉，与痹证“风湿湿三气杂至，合而为痹”的发病特点^[17]。现代药理研究表明附子的活性成分具有抗炎镇痛、抗衰老、抗肿瘤、提高免疫等作用^[9, 18-19]。越来越多的证据表明，使用附子及含附子的方剂进行治疗的好处。然而附子是把双刃剑，其不良反应亦阻碍了临床实用性。因此，在临床上须考虑潜在的益处以及潜在的不良反应和风险，以获得安全有效的使用概况。

本研究以网络药理学为基础，发现附子的一种化合物可以作用于多个靶点，不同的靶点也可以连接到同一化合物，这体现了中药附子多成分、多靶点、多途径的特点。通过“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图中筛选到核心成分主要有脱氧穿心莲内酯、水黄皮素等，其中乌头类生物碱是附子中的主要活性成分，但它们也是毒性的主要来源，苯甲酰乌头碱是具有代表性的生物碱，也是抗炎、镇痛

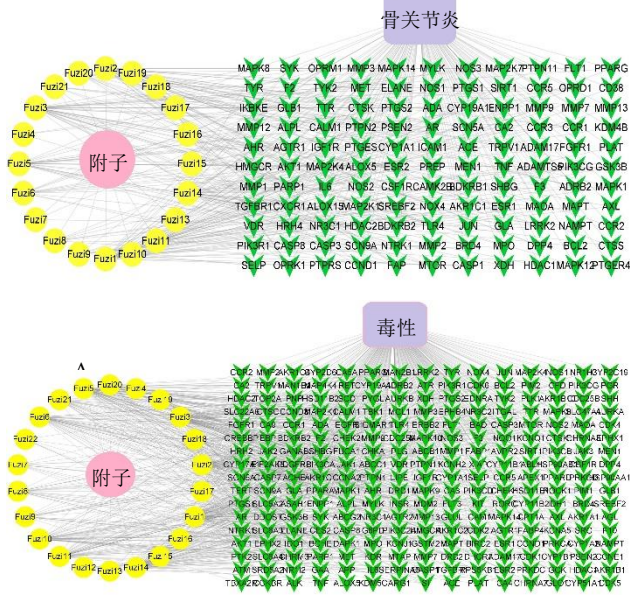


图 4 “药物成分 - 靶点 - 毒性/疾病”网络图
Fig. 4 “Drug components - targets - toxicity/disease” network diagram

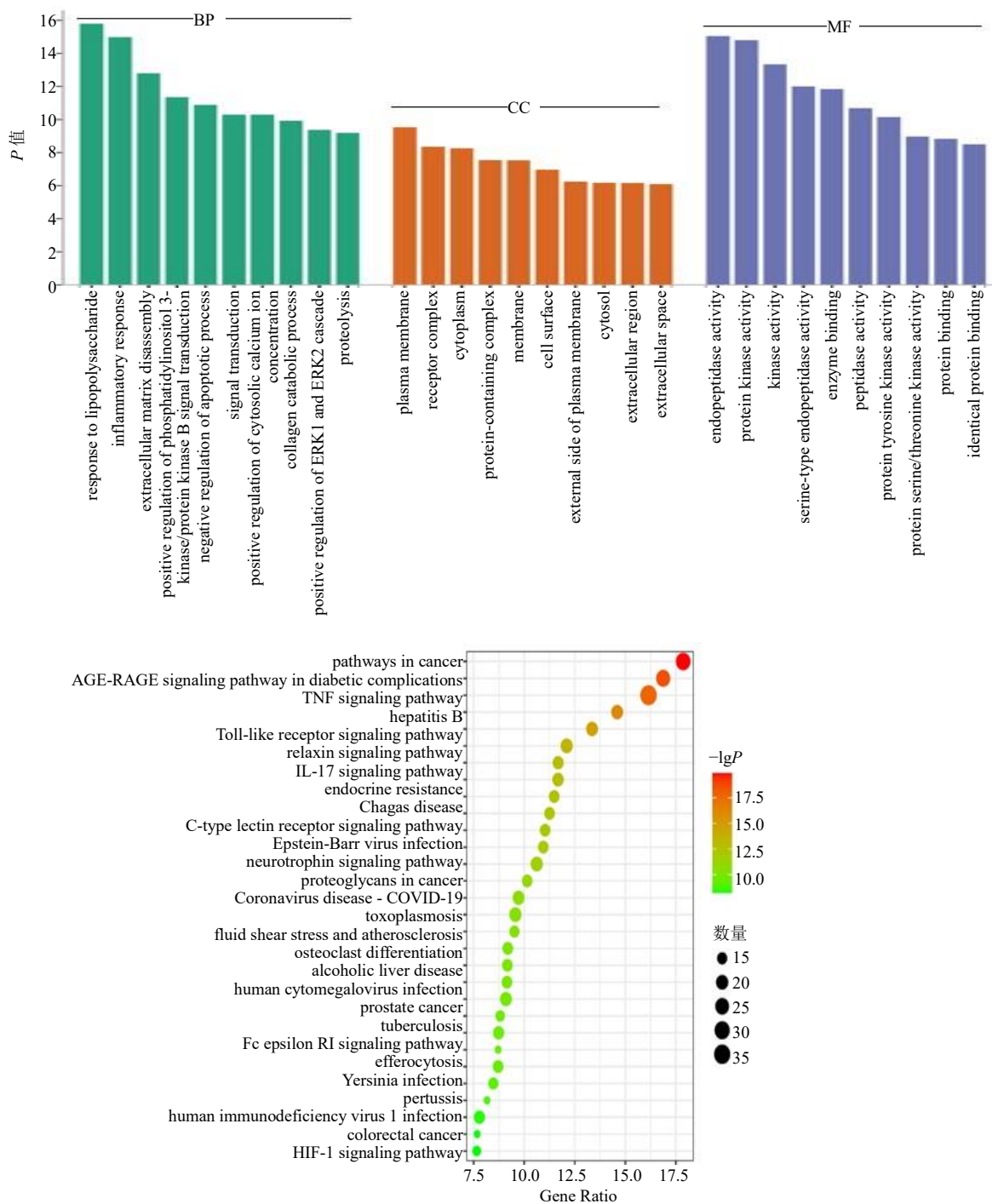


图 5 附子治疗骨关节炎核心靶点的 GO 与 KEGG 富集分析

Fig. 5 GO and KEGG enrichment analysis of the core targets of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in treatment of osteoarthritis

的主要成分^[20]。如附子生物碱通过抑制核因子-κB (NF-κB) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路阻断炎症介质合成, 通过线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡, 减轻炎症反应^[21]。软骨细胞凋亡、免疫反应、炎症反应是促进骨关节炎发展的重要因素^[22]。

GO 功能富集结果主要涉及细胞对脂多糖的反应、炎症反应、细胞外基质分解、细胞凋亡等生物过程。研究发现软骨细胞受损后, 促炎细胞因子 IL-6、TNF-α 水平显著上升, 使细胞凋亡加重, 从而加重了软骨损伤^[23]。PPI 网络图显示附子可以靶向与促

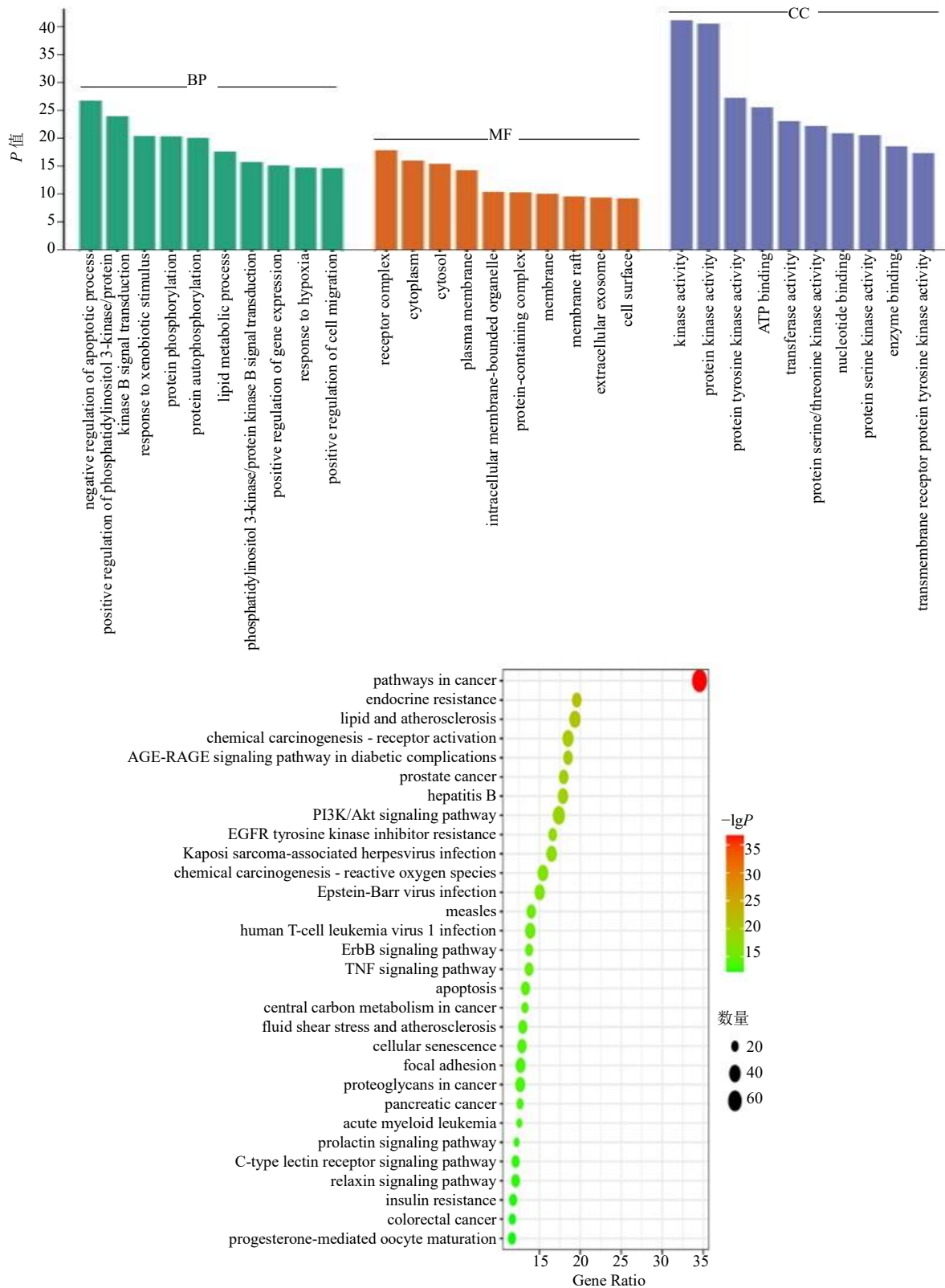


图 6 附子毒性靶点的 GO 与 KEGG 富集分析

Fig. 6 GO and KEGG enrichment analysis of the toxicity targets of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

炎细胞因子相关的靶点，包括 Akt1、IL-6、TNF 等，从而改善骨关节炎。此外，附子还可以靶向与细胞

因子相关的通路，如 PI3K/Akt 和 TNF 等信号通路。TNF 是一种促炎细胞因子，它能够激活多种炎症信

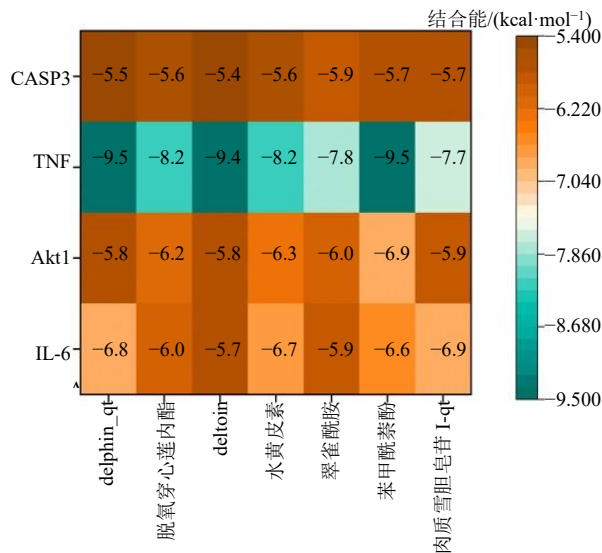


图 7 分子结合热图

Fig. 7 Molecular binding heatmap

号通路, 包括 MAPK、NF- κ B 等通路, 从而影响细胞的凋亡、免疫调节和炎症反应, 过度或异常激活的 TNF 会导致氧化应激的增加, 进一步导致炎症加剧^[24-26]。IL-6 不仅能影响软骨细胞增殖及软骨损伤, 还增加关节炎症反应, 从而导致软骨退变加重, 因此在骨关节炎过程中, 阻断 IL-6 信号传导可以改善软骨变性^[27-28]。PI3K/Akt 信号通路具有影响细胞生长、增殖及凋亡等作用, 是抗凋亡的核心通路^[29]。廖建青等^[30]研究发现通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 抑制 Bad、NF- κ B 相关基因及蛋白的表达, 减缓软骨细胞的凋亡干预膝骨关节炎。缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 是低氧的微环境中软骨细胞维持低氧糖酵解、调节软骨细胞增殖的核转录因子, 在细胞凋亡、炎症反应扮演着关键作用^[31-33]。研究结论表明膝骨关节炎滑膜纤维化与 HIF-1 相关, 发现滑膜在炎症环境下, 成纤维细胞样滑膜的细胞焦亡会导致滑膜

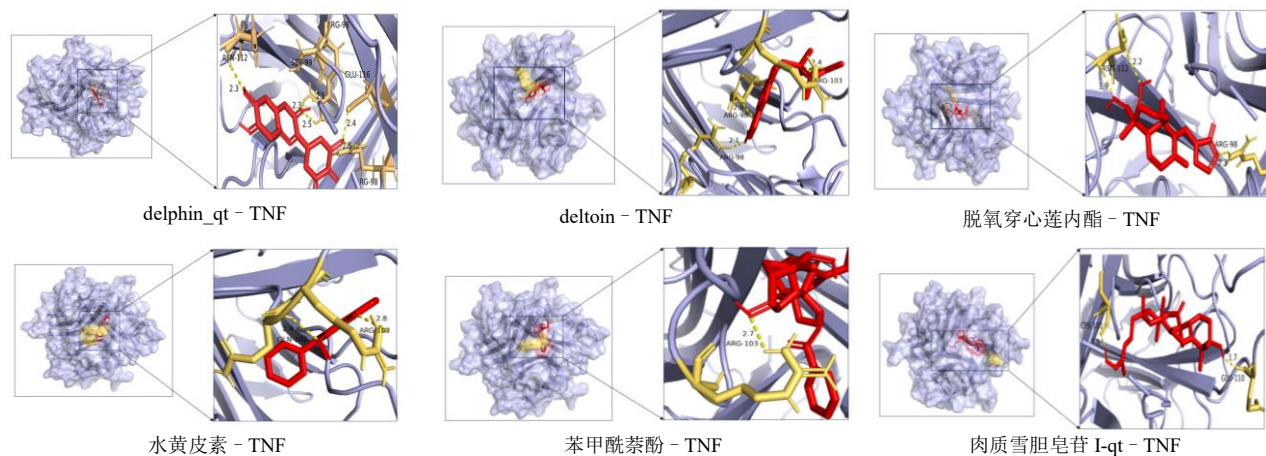


图 8 分子对接结果

Fig. 8 Molecular docking results

纤维化的加重, 且肝肾等脏器的纤维化病变与 PI3K/Akt/HIF-1 信号通路的激活有关^[34-35]。综上所述, 附子调控不同的信号通路最终均会导致软骨细胞凋亡、炎症反应, 延缓骨关节炎疾病的进展。

附子的毒性主要来自于双酯型二萜生物碱, 已证实附子生物碱对人体有明显的毒性作用, 特别是对心、肝、肾和生殖系统的影响较为显著。近些年来附子中毒事件也时有发生, 多个国家报道了相关的中毒反应事件^[36]。附子中的生物碱诱导心脏毒性的机制为附子中的生物碱通过心肌细胞膜的钙、钠离子交换, 使信号去极化和复极化延迟, 导致心律失常^[15, 37]。徐小颖等^[38]也证实附子可引起大鼠心电

图的异常变化, 对大鼠心肌细胞具有一定的毒副作用, 病损程度随着剂量的增加而加重。随着对中药深入研究, 肝肾毒性反应也逐渐显露出来, Ji 等^[39]运用超高效液相色谱串联质谱方法, 观察短期和长期口服附子制剂后有毒生物碱在大鼠体内的累积, 发现肝脏和肾脏中的毒性生物碱水平明显升高, 证实了附子引起的肝毒性和肾毒性, 其机制可能在于乌头碱可诱导氧化应激和自噬反应, 并破坏细胞和线粒体膜结构, 诱导细胞凋亡, 导致肝脏损伤^[40]。邸松蕊等^[41]发现在附子的干预下, 虚寒状态的小鼠一氧化氮 (NO) 含量稍增加, 体内活性氧 (ROS) 水平降低, 从而抑制促细胞凋亡蛋白表达, 减少心

脏细胞凋亡。相反，虚热状态的小鼠，NO 含量不断增加致体内外 ROS 的累积，引起线粒体毒性反应，加重心脏细胞的凋亡。相关研究表明附子对肾阳虚小鼠有严重的毒性作用，可致肝脏细胞色素 P450 3A4 酶（CYP3A4）酶活性下降^[42]。附子具有生殖毒性，可能通过氧化应激影响睾丸功能、精子异常和睾丸组织病理变化^[43]。生殖毒性的乌头碱甚至对胚胎具有直接毒性，抑制胚胎的形态分化和生长发育，严重者可致胎儿畸形^[44-45]。

临床研究表明，附子及其配方在治疗骨关节炎中应用广泛，占比 31.0%^[46]。其中张志远教授善于运用不同剂量附子治疗阳气亏损、风湿寒邪引起的痹证等疼痛性疾病，并取得显著的疗效^[47]。中草药毒性表达是多因素综合的结果，中药效与毒会受到剂量、炮制、配伍、服药方法、机体状态等多种要素的影响^[48]。根据《中国药典》，附子的用量为 3~15 g。李婷等^[49]通过总结东汉至今附子临床用量的研究与之符合，亦有中医大家。目前常采用先煎、久煎、炮制等方法减轻附子毒性，但随着附子炮制工艺不断发展，如高压法、微波法、生物发酵法等新工艺也不断涌现^[50]。此外药物配伍应用是附子临床用药的重要方式，如附子与大枣、附子与人参、附子与干姜的配伍均能达到减毒增效的目的^[51-52]。

本研究通过生物信息学的研究发现附子治疗骨关节炎的药理机制与其引起的心、肝、肾、生殖毒性反应的机制高度一致。揭示了附子抗骨关节炎的潜力，为附子临床精准、有效、合理运用、减少不良反应提供了直接的理论支撑和数据参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Katz J N, Arant K R, Loeser R F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(6): 568-578.

[2] Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9208.

[3] Wang Q K, Runhaar J, Kloppenburg M, et al. Diagnosis for early stage knee osteoarthritis: Probability stratification, internal and external validation; data from the CHECK and OAI cohorts [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2022, 55: 152007.

[4] Xia B B, Chen D, Zhang J S, et al. Osteoarthritis pathogenesis: A review of molecular mechanisms [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(6): 495-505.

[5] 中国骨关节炎诊疗指南专家组, 中国老年保健协会疼

痛病学分会. 中国骨关节炎诊疗指南(2024 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 3: 323-338.

[6] Courties A, Kouki I, Soliman N, et al. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2024, 32(11): 1397-1404.

[7] Tang S, Zhang C, Oo W M, et al. Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 10.

[8] Xie D X, Englund M, Lane N E, et al. Postoperative weight loss after antiobesity medications and revision risk after joint replacement [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(2): e2461200.

[9] Zhou G H, Tang L Y, Zhou X D, et al. A review on phytochemistry and pharmacological activities of the processed lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debeaux [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 160: 173-193.

[10] Wang T, Cai R J, Liu W B, et al. Multi-omics on traditional medicinal plant of the genus *Aconitum*: Current progress and prospect [J]. *Molecules*, 2024, 30(1): 118.

[11] Liu X Y, Xie X F, Luo M Z, et al. The synergistic compatibility mechanisms of fuzi against chronic heart failure in animals: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 954253.

[12] 王姣, 江海鸿, 甘天娇. 中药附子临床用药合理性分析 [J]. 临床合理用药, 2025, 18(4): 147-149.

[13] 石嘉颖, 王宇秀, 王凤春, 等. 桂枝附子汤加味治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎临床疗效及对血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(7): 159-163.

[14] Zhao J L, Liang G H, Huang H T, et al. Potential mechanisms underlying the therapeutic roles of *Gancao fuzi* decoction in cold-dampness obstruction syndrome-type knee osteoarthritis [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2024, 20(4): 384-395.

[15] Wu Z Y, Qian J W, Feng C H, et al. A review of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (Fuzi) for kidney disease: Phytochemistry, toxicology, herbal processing, and pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1427333.

[16] 陈乐, 汪喻巧, 朱芸芸, 等. 整合代谢组学和网络药理学探究蕲艾的安全性及毒理学机制 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3331-3344.

[17] 黄小凤. 基于数据分析探讨附子汤方证的临床应用特点 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2023.

[18] Wang M, Hu W J, Zhou X, et al. Ethnopharmacological use, pharmacology, toxicology, phytochemistry, and progress in Chinese crude drug processing of the lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debeaux. (Fuzi): A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115838.

[19] 王萍, 吴璇, 吴璐, 等. 附子多糖的提取、纯化及药理活

- 性研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 182-187.
- [20] Liang X, Su W Y, Zhang W M, *et al.* An overview of the research progress on *Aconitum carmichaelii* Debx.: Active compounds, pharmacology, toxicity, detoxification, and applications [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118832.
- [21] Guo C C, He L F, Hu N H, *et al.* *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* lipid-soluble alkaloids alleviates IL-1 β -induced inflammation of human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by inhibiting NF- κ B and MAPKs signaling pathways and inducing apoptosis [J]. *Cytokine*, 2022, 151: 155809.
- [22] Wang Y J, Shen S P, Li Z, *et al.* MIR-140-5p affects chondrocyte proliferation, apoptosis, and inflammation by targeting HMGB1 in osteoarthritis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 63-73.
- [23] Ding Y J, Wang L F, Zhao Q, *et al.* MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 779-790.
- [24] Huyghe J, Priem D, Bertrand M J M. Cell death checkpoints in the TNF pathway [J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(8): 628-643.
- [25] Tiegs G, Horst A K. TNF in the liver: Targeting a central player in inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(4): 445-459.
- [26] Yuk J M, Kim J K, Kim I S, *et al.* TNF in human tuberculosis: A double-edged sword [J]. *Immune Netw*, 2024, 24(1): e4.
- [27] 耿秋东, 张应生, 卢文亚, 等. 化湿定痛汤对木瓜蛋白酶诱导的膝骨关节炎大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-10 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4654-4657.
- [28] Mima Z X, Wang K, Liang M M, *et al.* Blockade of JAK2 retards cartilage degeneration and IL-6-induced pain amplification in osteoarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109340.
- [29] Yang R, Tang Y Y, Hou J Y, *et al.* Fibrosis in frozen shoulder: Activation of IL-6 through PI3K-Akt signaling pathway in synovial fibroblast [J]. *Mol Immunol*, 2022, 150: 29-38.
- [30] 廖建青, 马富文, 张英杰, 等. 骨痹合剂对膝关节骨性关节炎原代软骨细胞 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2322-2326.
- [31] 李培杰, 乔永杰, 曾健康, 等. 缺氧诱导因子-1 α -2 α 在膝骨关节炎的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2025, 33(6): 511-516.
- [32] Chang Z Q, Huo L F, Wu Y M, *et al.* HIF-1 α had pivotal effects on downregulation of miR-210 decreasing viability and inducing apoptosis in hypoxic chondrocytes [J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 876363.
- [33] Cheng J, Yang H L, Gu C J, *et al.* Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing HIF-1 α /ROS/VEGF [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 945-955.
- [34] Smith K A, Waypa G B, Schumacker P T. Redox signaling during hypoxia in mammalian cells [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 228-234.
- [35] Zhang L, Li M C, Li X C, *et al.* Characteristics of sensory innervation in synovium of rats within different knee osteoarthritis models and the correlation between synovial fibrosis and hyperalgesia [J]. *J Adv Res*, 2021, 35: 141-151.
- [36] Liu X Y, Song X, Zhang K, *et al.* Insights on neuropharmacological benefits and risks: *Aconitum carmichaelii* Debx [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 181: 117669.
- [37] Chan Y T, Wang N, Feng Y B. The toxicology and detoxification of *Aconitum*: Traditional and modern views [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 61.
- [38] 徐小颖, 逢健, 张北雪, 等. 关白附对大鼠心脏毒性的研究 [J]. 中成药, 2022, 44(9): 3034-3037.
- [39] Ji X Y, Yang M B, Or K H, *et al.* Tissue accumulations of toxic aconitum alkaloids after short-term and long-term oral administrations of clinically used *Radix Aconiti Lateralis* preparations in rats [J]. *Toxins*, 2019, 11(6): 353.
- [40] Zhang K, Liu C X, Yang T G, *et al.* Systematically explore the potential hepatotoxic material basis and molecular mechanism of *Radix Aconiti Lateralis* based on the concept of toxicological evidence chain (TEC) [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 205: 111342.
- [41] 邱松蕊, 朱映黎, 李一芄, 等. 基于药证相应探讨附子对虚寒、虚热证候一氧化氮/线粒体能量代谢信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8): 3996-4001.
- [42] Jiang H, Li X Y, Fan Y, *et al.* The acute toxic effect of Chinese medicine Fuzi is exacerbated in kidney yang deficiency mice due to metabolic difference [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118036.
- [43] Zhang K, Liu Y H, Lin X, *et al.* Assessment of reproductive toxicity and genotoxicity of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and its processed products in male mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114102.
- [44] Feng Q Y, Li J, Xiao C X, *et al.* Study on the embryotoxic effects and potential mechanisms of *Aconitum diterpenoid alkaloids* in rat whole embryo culture through morphological and transcriptomic analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119198.
- [45] 高艳, 谢灵燕, 卢志强. 附子毒理及减毒增效配伍的研

- 究进展 [J]. 天津药学, 2020, 32(1): 65-69.
- [46] Tai C J, El-Shazly M, Tsai Y H, *et al.* Uncovering modern clinical applications of Fuzi and Fuzi-based formulas: A nationwide descriptive study with market basket analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641530.
- [47] 段展辉, 刘桂荣, 杨金萍. 从量效关系探讨张志远运用大剂量附子经验 [J]. 中医杂志, 2025, 66(2): 119-122.
- [48] 张玉忍, 胡正军, 孙素灵, 等. 基于中医辨证论治理论认识和管理中药“毒”与“非毒” [J]. 中成药, 2025, 47(8): 2666-2669.
- [49] 李婷, 程发峰, 张晓乐, 等. 附子的历代临床用量探析 [J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 983-988.
- [50] 杨欣, 贺亚男, 侯寓森, 等. 基于专利视角的附子炮制减毒方法现状分析与评述 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 3168-3178.
- [51] 高铭淑, 张梦欣, 黄传奇, 等. 附子的历史沿革及现代研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(7): 1202-1213.
- [52] 陈丽华, 王萍, 谢淑鸿, 等. 基于网络药理学和动物实验验证的大枣减附子神经毒性作用机制研究 [J/OL]. 中华中医药学刊. [2026-04-11]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250814.1720.035>.

【责任编辑 高源】