

附子及其复方中药的药理作用研究进展

陈荣昌¹, 孙桂波^{1*}, 张强², 孙晓波¹

1. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

2. 温州医科大学, 浙江 温州 325035

摘要: 附子药用历史悠久, 应用广泛, 属有毒中药, 具有强心、抗心律失常、抗炎镇痛、提高免疫力等作用, 对多种急、重症疗效独特。附子的药理作用研究是近几年来研究的热点, 对此进行综述, 以期能对附子的研究及临床应用提供参考。

关键词: 附子; 中药复方; 物质基础; 作用机制; 强心; 抗心律失常

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)06-0883-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.06.026

Research progress on pharmacological action of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and its herbal compound

CHEN Rong-chang¹, SUN Gui-bo¹, ZHANG Qiang², SUN Xiao-bo¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College Beijing 100193, China

2. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Key words: *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; Chinese compound formula; material basis; mechanism; cardiotonic effect; anti-arrhythmia

附子为毛茛科多年生草本植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品, 是中医常用药物之一, 《本草纲目》将其列为下品, 属有毒中药之一。临床用于治疗身凉肢冷、脉微欲绝等多种疾病, 因疗效显著而受到历代医药学家的重视。近年来, 附子及其复方中药的药理作用研究有较大进展, 主要包括强心、抗心律失常、抗炎镇痛、抗肿瘤、提高免疫力等, 本文对附子的药理作用研究进展进行综述。

1 对心脏与血管的作用

1.1 强心作用

研究表明附子具有强心作用, 临床上对心力衰竭、休克等症有很好的疗效, 这也与中医上所描述的附子回阳救逆的功效相符。附子在临床中多与其他中药配伍应用, 如干姜、甘草等可明显降低附子毒性, 发挥其药效。附子与干姜配伍可以加快心衰大鼠的心率、升高左心室内压、提高左心室内压最大上升和下降速率, 改善心衰大鼠血流动力学, 有

明显抗心力衰竭作用^[1]。附子与人参配伍前后均可改善急性心衰大鼠血流动力学指标, 二者配伍作用缓和且时间较短, 配伍后作用增强^[2], 能显著增加新西兰兔心脏的每搏输出量、血管脉冲压力及环磷酸腺苷 (CAMP) 的外流, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体抑制剂可以显著减弱其上述作用, 人参附子汤的正性肌力作用可能与激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体反向模式有关, 蛋白激酶 A 的激活也起到了部分作用^[3]。

附子水煎液 ig 给药显著增强慢性心力衰竭大鼠心脏收缩力^[4], 对离体心脏强心作用明显, 但对整体动物作用轻微, 这种强心作用与所含的钙关系密切^[5]; iv 附子水浸液可以显著增加心衰模型猫的心脏收缩振幅、升高血压^[6], 心脏 β 受体激动可迅速产生正性肌力作用, 与 β 受体不同 α 受体激动产生的正性肌力作用较为缓慢而持久^[7], 进一步研究发现 α 受体阻断剂可以减弱附子对心衰猫的升压作用, 但对强心作用无影响; β_1 受体抑制剂应用后,

收稿日期: 2013-07-17

基金项目: 国家重点基础研究发展“973”计划 (2009CB522805)

作者简介: 陈荣昌 (1985—), 男, 满族, 在读博士研究生, 主要从事心血管药理、毒理学研究。Tel: 18911598962 E-mail: chenrongchang456@126.com

*通信作者 孙桂波, 女, 博士, 副研究员。E-mail: sunguibo@126.com

附子的升压及强心作用消失,因此附子升压作用可能主要与兴奋 α 受体有关;强心作用则与兴奋 β_1 受体有关^[6]。

虽然附子水煎液只对离体心脏强心作用明显^[5],但附子苷在整体和离体动物实验中均显示有明显的强心作用^[8]。附子苷能明显降低心衰大鼠死亡率,改善心功能,提高钙调磷酸酶表达。钙调磷酸酶介导的信号通路在心血管的形态发生中起重要作用,附子苷的强心机制可能与激活钙调磷酸酶有关^[9]。附子中去甲乌药碱的盐酸盐在临床上显示的正性肌力和增加心率的作用与多巴酚丁胺相比,起效时间和作用时间更短^[10-11],其机制可能与心肌 β 肾上腺素受体有关^[12]。

附子强心作用主要成分及机制尚存有争议。目前普遍认为,附子的强心成分包括乌头碱及其水解产物、非生物碱、既非生物碱又非强心苷成分和钙离子。迄今,从附子中分离出作用于心血管的单体化合物有去甲乌药碱(强心)、氯化甲基多巴胺(强心、升压)、去甲猪毛菜碱(增加收缩频率、升压)、附子苷(强心)、香豆素苷(增加外周血流量)、尿嘧啶(强心、升压)、乌头原碱(抑制心收缩力、降压)等,但这些化合物量过低或研究资料偏少,尚不能完全说明附子强心作用的药效物质基础。附子生物碱类成分特别是双酯型生物碱,虽然强心作用显著,但毒性亦不可忽视,通过大鼠离体心脏灌流发现附子生物碱的强心作用介于效毒之间,强心作用发生后即刻引起心律失常。关于附子的强心作用机制,目前认为,除与兴奋 α 、 β 受体有关外,还与通过激活反向 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体使细胞内的钙离子浓度增高以及激活钙调磷酸酶有关^[3,5-6,9]。

1.2 对心律的影响

附子对心律的影响具有双重性,其中生物碱可以诱导心律失常,但同时也有研究证明附子中非生物碱的水溶性成分可以对抗生物碱引起的心律失常。如大鼠 *po*、十二指肠等方式给予附子水溶部分(去除乌头碱类),发现其能特异性地预防和治疗乌头碱诱发的心律失常^[13]。附子正丁醇提取物、乙醇提取物及水提物预防氯仿所致小鼠室颤作用中,也以水提物作用最为明显^[14]。

此外,附子生物碱对心律影响具有浓度依赖性,小剂量 *iv* 次乌头碱能对抗乌头碱、氯化钡诱发的大鼠心律失常;提高哇巴因诱发豚鼠心律失常的剂量,而大剂量的次乌头碱则诱发心律失常^[15]。附子中去

甲乌药碱的抗心律失常作用显著,关于作用机制,可能与心肌 β 肾上腺素受体及对心肌细胞膜离子通道及细胞内钙离子浓度有关^[12,16]。去甲乌药碱可使正常小鼠心肌 β 肾上腺素受体轻度上调;轻度激动 cAMP,使其血浆量升高,升高的峰值时间在 10 min 左右^[12]。此外,去甲乌药碱可降低细胞内钙离子浓度和轻微阻断钙离子内流,从而达到保护心肌细胞作用,避免钙超载的损害^[16]。

附子对心律的双重作用与所含的化学成分有关。附子中含有双酯型生物碱(如乌头碱和次乌头碱等)和苄基异喹啉类生物碱(如去甲乌药碱)等生物碱,前者能诱发心律失常,而后者具有抗心律失常作用。这可能与生物碱的结构有关,如乌头碱结构改变,其毒性降低,降低程度与 C-14 位苯甲酰基和 C-8 位乙酰基的水解,以及羟基的数目和位置有关,其中 C-14 位苯甲酰基是主要的致心律失常基团^[17]。

1.3 心肌保护作用

附子对多种因素造成的心肌损伤具有保护作用。附子总生物碱可调节缺血心肌的能量代谢、信号传导机能、细胞修复和抗氧化酶等相关蛋白的表达,对缺血心肌产生保护作用^[18]。附子的复方中药,如四逆汤可以增加心肌细胞线粒体 mRNA 的表达,进而对抗由于心肌缺血所导致的线粒体损伤^[19]。细胞色素 C 参与了阿霉素心脏毒性的发生、发展过程,给予附子治疗后心肌细胞中细胞色素 C 量下降,附子对阿霉素心肌损害的保护作用可能与 caspase 依赖的线粒体凋亡途径有关^[20]。附子多糖保护心肌缺血作用显著,附子多糖预处理可以提高缺氧复氧心肌细胞的存活率,具有剂量依赖性;附子多糖可以增加金属硫蛋白的合成,减少丙二醛(MDA)的生成与乳酸盐脱氢酶(LDH)的释放,抑制心肌细胞凋亡^[21-22]。附子多糖的心肌保护机制,目前研究认为可能与抑制内质网应激、阻碍内质网应激诱导的细胞凋亡有关,也可能与锰超氧化物歧化酶和金属硫蛋白的合成及线粒体保护有关^[19-22]。

1.4 对血管的作用

微循环是指微动脉与微静脉之间的微血管血液循环,基本功能是向全身各个脏器、组织运送氧气及营养物质,排泄代谢产物,并且调节组织内液与血管内液。作为很多病理过程和疾病的原发或继发的应答器官,微循环血液灌注障碍既可有组织、器官灌注障碍,也可有细胞灌注障碍,并导致相应病变。附子对

血管微循环影响明显,含附子的中药制剂四逆汤能显著降低肾血管性高血压大鼠血压,减少肾小球凋亡,上调肾组织中血管活性物质血管紧张素 II (Ang II) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) 的水平^[23]。制附子不同配伍能明显扩张小鼠耳廓微血管,增加血流量,加快血流速度,对抗肾上腺素 (Adr) 所致小鼠耳廓微循环障碍^[24]。附子水煎剂对离体家兔主动脉具有舒张作用,一氧化氮合成酶 (NOS) 抑制剂 L-NNA、鸟苷酸环化酶抑制剂甲烯蓝 (MB) 或去除内皮细胞后,发现附子水煎剂舒张去甲肾上腺素预收缩血管作用显著减弱,说明其舒张血管效应是内皮依赖性的,且与 NO 的释放有关^[25]。综上所述,附子对血管微循环的作用机制可能和上调血管中活性物质 Ang II 和 CGRP 有关; NO 是舒张血管的主要因子,附子舒张血管和内皮 NO 释放关系密切,与平滑肌细胞膜上的受体依赖性的 Ca^{2+} 通道无关^[23,25]。

2 镇痛抗炎作用

2.1 镇痛作用

《本草求真》记载附子辛热燥烈,能温阳散寒、燥湿止痛,走而不守、通行十二经,故善能温通经脉以止痛。附子有麻醉止痛作用,常配伍桂枝、白术、麻黄、防风等药。以附子为君药的附子汤全方及各配伍组均能使热板小鼠痛阈延长,醋酸刺激所致的小鼠扭体反应次数减少及潜伏期延长,各给药组都能不同程度地抑制甲醛致痛的 II 相反应^[26]。此外,附子汤还能提高蟾蜍离体坐骨神经阈刺激,延长不应期,降低兴奋性,对坐骨神经动作电位传导具有明显阻滞作用^[27],与芍药甘草汤合用后其镇痛作用加强,对中枢及外周神经末梢均有镇痛作用。其作用机制可能与 NO、前列腺素 E_2 (PGE_2)、超氧化物歧化酶 (SOD)^[28] 及 Ang II 有关^[29]。

关于附子的镇痛作用,笔者发现附子总生物碱水煮模拟炮制品在低毒剂量下 (不致死) 可以减少醋酸引起的小鼠扭体次数,镇痛效果明显,但有研究发现生附子对热板法引起的疼痛没有作用^[30]。附子炮制品与吗啡联合用药可以延长吗啡的镇痛作用^[31],减轻吗啡耐受^[32]。Liou 等^[33]通过大鼠甩尾法证实 *po* 附子生品及其炮制品具有显著地镇痛作用,阿片受体基因敲除及应用拮抗剂纳洛酮均可以减弱其镇痛作用。附子镇痛机制可能与激活阿片受体有关^[32-33]。此外,有研究证明生物碱类化合物结构与其活性关系密切,其芳香环上的 C-5' 的活性指数对镇痛作用影响较大^[34-35]。

2.2 抗炎作用

附子在临床中可用于治疗肠炎、前列腺炎、风湿性关节炎等症,疗效明确。如大黄附子汤通过下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1B 及 IL-18 等促炎细胞因子的释放,清除循环中已产生的炎性因子,打断重症急性胰腺炎 (SAP) 的“瀑布式”反应,进而阻止 SAP 的发生发展^[36]。芍药甘草附子汤能降低佐剂性关节炎大鼠血液浓、黏、聚程度,降低红细胞聚集性、增强红细胞的变形能力、改变血浆中大分子物质的量^[37];还可以显著降低风湿性关节炎模型大鼠血清中 IL-1 β 、 PGE_2 水平,明显改善关节病理损害。抗炎机制与降低炎性介质的产生与释放有关^[38]。

乌头类生物碱在抗炎过程中起重要作用,可以抑制发炎、炎性渗出、疼痛、发热等主要症状的发展^[39],附子总碱^[40]能有效缓解过敏性鼻炎的症状。乌头碱可以抑制角叉菜胶诱导的正常小鼠及肾上腺素小鼠的足跖肿胀,还能抑制小鼠前爪注射组胺、5-羟色胺及前列腺素引起的肿胀,但不会影响前列腺素的合成,对吗啡镇痛也没有增强作用。其机制可能与吗啡一样,与神经系统有关^[41],通过神经系统调节炎性介质的产生与释放。

3 免疫调节作用

免疫力是人体自身的防御功能,是人体识别和消灭外来侵入的异物 (细菌、病毒等),防止体内细胞突变和病毒感染细胞的一种能力。而免疫力低下是多种慢性病的结果,同时也是引发更多慢性病的原因^[42]。张仲景的《伤寒论》中的经典名方四逆汤以回阳救逆、温里逐寒的附子为君药,在临床上功效显著^[43]。研究证实大黄附子汤能有效调节 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞免疫及抗氧化功能,改善脂多糖 (LPS) 对 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞的诱导作用^[44]。而单味中药附子免煎剂则能明显降低免疫性肝损伤大鼠的谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平;减轻肝组织的损伤及肝损伤所造成的小分子代谢物的改变^[45]。附子中多糖成分对正常小鼠机体免疫力有增强作用,可以显著提高免疫低下小鼠体液免疫和细胞免疫功能,并减轻由于环磷酸胺引起的白细胞水平降低。

4 抗肿瘤作用

《神农本草经》指出附子有“破坚积聚血癖”的功效,《本草纲目》又称附子主“反胃噎膈”。后世很多医学家将附子应用于恶性肿瘤的治疗与研究。

附子可诱导 B 淋巴瘤 Raji 细胞凋亡,并随药物浓度增加和作用时间延长,凋亡细胞数逐渐增多^[46]。对胃癌细胞 SGC-7901 的增殖抑制作用也具有明显的浓度和时间依赖性^[47]。有研究发现附子粗多糖和酸性多糖对 2 种荷瘤小鼠肿瘤有显著的抑瘤作用,两种多糖均可明显增加小鼠脾脏的质量,提高荷瘤小鼠的淋巴细胞转化能力和 NK 细胞活性,提高抑癌基因 p53 和 Fas 的表达和肿瘤细胞凋亡率,延长荷瘤小鼠存活时间^[48]。附子抗癌机制主要与增强机体细胞免疫功能^[49],诱导肿瘤细胞凋亡和调节癌基因的表达有关^[47]。

5 抗衰老作用

附子泻心汤为《伤寒论》名方,由大黄、黄连、黄芩、附子组成,具有泄热消痞、扶阳固表功能。研究发现附子泻心汤能延长小鼠负重游泳的存活时间,提高负重游泳的耐力,可能具有抗疲劳作用;还可以促进狗脑电活动,降低血胆固醇水平,对于老年性易疲劳及老年性心、脑和血管机能衰退等生理病理改变可能有一定的防治作用^[50]。附子能提高老年大鼠血清总抗氧化能力(TAA)及红细胞 SOD 的活性,降低脑组织脂褐素(LPF)和肝组织 MDA 的量,增加心肌组织 Na^+ , K^+ -ATPase 的活性,可改善肝细胞膜脂流动性,能增强机体抗氧化能力,抗氧化、抗衰老作用的机制可能与下调超氧阴离子生成催化酶基因水平,上调自由基清除相关基因表达水平,减少自由基生成;调控性激素代谢相关基因表达有关^[51]。

6 对肾功能的影响

附子和硫磺、干姜配伍后对腺嘌呤所致慢性肾衰小鼠肾功能有显著改善作用,作用机制可能与激活相关黄嘌呤氧化还原酶的 Fe-S 中心有关^[52]。附子煎剂可以对阿霉素肾病模型鼠温补肾阳,减轻肾损害^[53];并对关木通致慢性马兜铃酸肾病的肾脏酸中毒的纠正情况较为明显。附子理中免煎颗粒可增加急性马兜铃酸肾病大鼠肾组织 SOD 活性、降低 MDA 的表达,和强的松联合处理后较其他组更能明显增加急性马兜铃酸肾病大鼠肾组织 SOD 活性、降低 MDA 的表达,减轻肾脏病理损害^[54]。

7 对糖尿病的影响

糖尿病是一种体内胰岛素相对或绝对不足或靶细胞对胰岛素敏感性降低,或胰岛素本身存在结构上的缺陷而引起的碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢紊乱的一种慢性疾病。该病发病率日益增高,已成

为世界性的常见病、多发病。中药在糖尿病治疗中所起的作用越来越受到关注,附子对糖尿病的治疗研究取得进展。附子多糖对脂肪细胞毒副作用较小,并可促进 $3\text{T}_3\text{-L}_1$ 脂肪细胞对葡萄糖的消耗,可促进胰岛素抵抗模型脂肪细胞对 3H-葡萄糖的摄取^[55]。随着附子降糖作用机制的发现及有效成分的研究,附子在糖尿病治疗中作用会越来越大。

8 其他作用

附子应用广泛,对多种病症具有独特的疗效。如对脾阳虚小鼠具有良好的抗寒泻作用^[56]。在治疗脾胃虚寒型慢性荨麻疹的治疗中疗效确切^[57]。从附子中得到的去甲基乌头碱是很好的 β_2 -肾上腺素受体激动剂,对缓解支气管狭窄有很好的疗效。附子不含生物碱的小分子混合物通过增加受寒冷刺激的小鼠的棕色脂肪组织中解偶联蛋白的表达来影响其热量产生^[58]。附子多糖能抑制高胆固醇血症大鼠血清中总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平,分析认为其作用机制与大鼠肝脏低密度脂蛋白受体(LDL-R)的基因水平、蛋白表达以及受体的活性有关。因此附子多糖的降血胆固醇作用机制也可能与上调胆固醇 7α 羟化酶(CYP7 α -1) mRNA 及蛋白水平和下调大鼠肝脏 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶 mRNA 水平有关^[59]。

9 结语

附子除了具有强心及抗心律失常作用外,还具有抗炎镇痛、提高免疫力、抗肿瘤等药理作用。附子在临床上应用广泛,历史悠久,对多种重症疾病疗效独特,具有不可替代的作用。同时因为附子毒性剧烈,在临床应用中,既要充分发挥附子的治疗作用,又要采取必要措施,降低附子的毒性,避免附子中毒反应的发生。近年来,对附子药理作用及其机制进行了较深入的研究,但是其化学成分和药理作用方面的研究还不是很充分,一直没有阐明其发挥药效的物质基础,这些都影响了附子的临床应用。因此,阐明附子的药效物质基础,通过炮制配伍等手段,达到减毒存效的目的以提高附子临床应用的安全性和有效性,这是一个亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 展海霞,彭成. 附子与干姜配伍对心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(1): 32.
- [2] 李超英,李玉梅. 附子与人参配伍对急性心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011,

- 22(6): 593-598.
- [3] Cui H Z, Kim H Y, Kang D G, *et al.* Ginseng-Aconite Decoction elicits a positive inotropic effect via the reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in beating rabbit atria [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148: 624-631.
- [4] 王胜林, 董耀荣. 附子水煎液对心梗后心力衰竭大鼠心室重构的影响 [J]. 陕西中医, 2007, 28: 745-748.
- [5] 饶曼人. 关于“乌头, 附子”强心作用的研究 [J]. 药理学学报, 1966, 13(3): 195-203.
- [6] 左 箴, 顾科民, 杨友才, 等. 中药附子的研究 V 附子对“脉微欲绝”病理模型的影响 [J]. 第二军医大学学报, 1982(1): 19-23.
- [7] 李金恒. 心脏 α 受体及其生物学功能 [J]. 中国药理学通报, 1989(6): 325-327.
- [8] 徐瞰海, 赵洪峰, 徐雅娟, 等. 四川江油生附子强心成分的研究 [J]. 中草药, 2004, 35(9): 964-966.
- [9] 党万太, 苗维纳, 杨晓放, 等. 钙调磷酸酶在附子苷对心衰调控过程中的靶向研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(2): 59-61.
- [10] 张 正, 刘秀杰, 陶忠华, 等. 去甲乌药碱对血液动力学的影响及耐受性与安全性 [J]. 中华医学杂志, 2002, 82(5): 352-355.
- [11] 郑英丽, 沈 锐, 杨敏福, 等. 盐酸去甲乌药碱与多巴酚丁胺药物负荷试验心肌灌注显像的对比实验研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 473-475.
- [12] 向 荣, 徐江涛, 易宁育, 等. 去甲乌药碱的药理作用与心脏 β -AR 关系的初步研究 [J]. 中国药理学通报, 1995, 11(2): 113-116.
- [13] 江京莉, 周远鹏. 附子的药理作用和毒性 [J]. 中成药, 1991, 13(12): 37-38.
- [14] 张 梅, 张 艺. 附子抗心律失常有效组分研究 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(3): 391-491.
- [15] 王培德, 马学民, 张慧灵, 等. 刺乌头碱对麻醉大鼠心电图的影响及其抗实验性心律失常作用 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(3): 263-265.
- [16] 侯 平, 杨 丽, 刘 宁, 等. 麻黄碱、 β -细辛醚和去甲乌药碱对大鼠心肌细胞钙离子浓度和细胞膜钙通道的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(3): 201-216.
- [17] 周远鹏, 刘文化, 曾贵云, 等. 乌头碱及其类似物的毒性和对心脏收缩功能的影响 [J]. 药理学学报, 1984, 19(9): 641-646.
- [18] 李劲平, 吴伟康. 附子总生物碱对缺血心肌蛋白质组的影响 [J]. 中南药学, 2008, 6(1): 18-21.
- [19] 赵丹洋, 赵明奇, 吴伟康, 等. 四逆汤抗心肌缺血-再灌注线粒体氧化损伤作用及机制的研究 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1681-1685.
- [20] 范 颖, 于彩娜, 徐 丹, 等. 人参、黄芪、附子、干姜对阿霉素心脏毒性损伤大鼠线粒体途径细胞凋亡的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1030-1032.
- [21] 刘 颖, 纪 超. 附子多糖后处理对缺氧/复氧乳鼠心肌细胞锰超氧化物歧化酶表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 53-56.
- [22] 刘 颖, 纪 超, 吴伟康, 等. 金属硫蛋白介导附子多糖对缺氧复氧心肌细胞的保护 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 172-175.
- [23] 杨学伟, 郭云良, 崇 卓, 等. 四逆汤 (附子、干姜、甘草) 对肾血管性高血压大鼠血压调节作用的实验研究 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(3): 206-209.
- [24] 韩 涛, 程小丽, 刘晓东, 等. 制附子及其不同配伍对小鼠实验性微循环障碍的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 14.
- [25] 牛彩琴, 张团笑. 附子水煎剂对家兔离体主动脉血管舒张作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(4): 23-25.
- [26] 邓家刚, 范丽丽, 杨 柯. 附子镇痛作用量效关系的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2249-2251.
- [27] 汪 瑶, 谢伟英, 沈洁波, 等. 附子汤对蟾蜍坐骨神经动作电位的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(2): 192-193.
- [28] 李睿明, 王明亮, 雷朝霞, 等. 附子汤与芍药甘草汤合用的镇痛作用及机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(23): 899-901.
- [29] 王俊霞, 陈继婷, 王和生, 等. 附子粳米汤对脾阳虚大鼠疼痛模型血浆 CGRP 和 Ang II 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 192-194.
- [30] Sato H, Yamada C, Konno C, *et al.* Pharmacological actions of aconitine alkaloids [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1979, 128(2): 175-87.
- [31] Shua H H, Hayashida M, Arita H, *et al.* High doses of processed aconiti tuber inhibit the acute but potentiate the chronic antinociception of morphine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119: 276-283.
- [32] Shua H H, Arita H, Hayashida M, *et al.* Inhibition of morphine tolerance by processed Aconiti tuber is mediated by kappa-opioid receptors [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106: 263-271.
- [33] Liou S S, Liua I M, Laia M C, *et al.* Comparison of the anti-nociceptive action of crude Fuzei, the root of *Aconitum*, and its processed [J]. *Prod J Ethnopharmacol*, 2005, 99: 379-383.
- [34] Jiang B Y, Lin S, Zhu C G, *et al.* Diterpenoid alkaloids from the lateral root of *Aconitum carmichaelii* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 1145-1159.
- [35] Bello Ramirez A M, Buendia Orozco J, Nava Ocampo A A, *et al.* A QSAR analysis to explain the analgesic properties of *Aconitum* alkaloids [J]. *Blackwell*

- Publishing Fundamental Clin Pharmacol*, 2003, 17: 575-580.
- [36] 路小光, 战丽彬. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6): 352-354.
- [37] 王毓恩, 杨景锋, 杨毅, 等. 加味芍药甘草附子汤改善佐剂性关节炎大鼠血液流变性的实验研究 [J]. 山东中医学院学报, 2007, 8(6): 14-15.
- [38] 陈蕊, 林大勇, 付勇强, 等. 芍药甘草附子汤对类风湿性关节炎大鼠的免疫调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(5): 1081-1083.
- [39] Nesterova L V. Evaluation of anti-inflammatory activity of extracts from Siberian plants [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2009, 11: 30-34.
- [40] 梁少瑜, 谭晓梅. 制附子总碱的急性毒性及对过敏性鼻炎豚鼠鼻黏膜和组胺的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2986.
- [41] Hikino H, Takata H, Fujiwara M, *et al.* Mechanism of inhibitory action of mesaconitine in acute inflammations [J]. *Eur J Pharmacol*, 1982, 82: 65-71.
- [42] 黄念君. 怎样提高免疫力 [M]. 北京: 金盾出版社, 2011.
- [43] 许济群. 方剂学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [44] 吴丽, 刘晓, 蔡皓, 等. 大黄附子汤对 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 176-179.
- [45] 郭尹玲, 扈晓宇, 钟森, 等. 附子对免疫性肝损伤模型大鼠的影响及代谢组学研究 [J]. 西部医学, 2010, 22(5): 797-799.
- [46] 陈佩珏, 曾升平. 附子提取物诱导 B 淋巴细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(6): 454-456.
- [47] 张晓迪, 吴西霆. 附子提取物抗胃癌 SGC-7901 细胞增殖及诱导癌细胞凋亡实验研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(5): 665-668.
- [48] 董兰凤, 刘京生, 苗智慧, 等. 附子多糖对 H22 和 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(9): 14-17.
- [49] 苗智慧, 刘京生, 王燕凌, 等. 附子酸性多糖提高免疫低下小鼠免疫功能的实验研究 [J]. 河北中医, 2007, 29(12): 1130-1132.
- [50] 田秋芬, 龚传美, 李松凤, 等. 附子泻心汤煎剂抗衰老药理作用的实验观察 [J]. 解放军医学高等专科学校学报, 1996, 24(3): 58-59.
- [51] 张涛, 王桂杰, 白书阁, 等. 附子对老年大鼠抗氧化系统影响的实验研究 [J]. 中国老年学杂志, 2001, 3(2): 135-136.
- [52] 易英豪, 史会杰, 杜晟楠, 等. 附子和硫磺及其配伍对腺嘌呤所致慢性肾衰小鼠肾功能影响分析 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(6): 33-34.
- [53] 鲁艳芳, 黄琼霞, 袁军, 等. 阿霉素肾病模型与中医阳虚关系的探讨 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(5): 259-260.
- [54] 史伟, 黄仁发, 蓝芳, 等. 加味附子理中免煎颗粒对急性马兜铃酸肾病大鼠抗氧化作用的研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(7): 61-64.
- [55] 于乐, 吴伟康. 附子多糖对胰岛素抵抗脂肪细胞模型葡萄糖摄取的影响 [J]. 亚太传统医药, 2009, 5(7): 11-13.
- [56] 邵峰, 李赛雷, 刘荣华, 等. 附子对脾阳虚小鼠的抗寒泻作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 176-178.
- [57] 莫怀民. 附子理中汤治疗脾胃虚寒型慢性荨麻疹疗效观察 [J]. 中医药学报, 2011, 39(1): 42-43.
- [58] Mkino T, Kato K, Mizukami H, *et al.* Processed aconite root prevents cold-stress-induced hypothermia and immuno-suppression in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(10): 1741.
- [59] 周芹, 段晓云, 武林鑫. 附子多糖对大鼠食诱性高胆固醇血症的预防作用及机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 492-496.