

附子 C₁₉ 二萜生物碱结构及活性研究进展

张晓晨¹, 郑清阁¹, 杨菁华¹, 容蓉¹, 杨勇^{1,2,3,4*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学实验中心, 山东 济南 250355

3. 中医药经典理论教育部重点实验室, 山东 济南 250355

4. 山东省中医药基础研究重点实验室, 山东 济南 250355

摘要: 附子为常用中药, 具有回阳救逆、散寒止痛、温阳化气的功效。C₁₉ 二萜生物碱是其主要生物碱类成分, 可分为双酯型、单酯型和胺醇型, 其在发挥抗炎、镇痛、抗肿瘤等药效同时, 也可导致心脏毒性和神经毒性。对附子 C₁₉ 二萜生物碱化学结构、药理及毒理作用进行系统梳理, 以期为临床更安全、有效地使用附子提供理论依据。

关键词: 附子; 乌头; C₁₉ 型二萜生物碱; 抗炎; 镇痛; 抗肿瘤; 心脏毒性; 神经毒性

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)02-0531-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.033

Research progress on structure and activity of C₁₉ diterpeneoid alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

ZHANG Xiao-chen¹, ZHENG Qing-ge¹, YANG Jing-hua¹, RONG Rong¹, YANG Yong^{1,2,3,4}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. Shandong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Basic research, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (Fuzi in Chinese) is a commonly used Chinese materia medica in clinic, with the effects in rescuing from collapse by restoring yang, eliminating cold to stop pain, warming yang and transforming qi. C₁₉ diterpeneoid alkaloids from Fuzi can be divided into three types: diester type, monoester type and amine alcohol type, which can lead to neurotoxicity and cardiotoxicity while exerting anti-inflammatory, analgesic, anti-tumor and other pharmacodynamic effects. In this paper, the chemical structure, pharmacology and toxicological effects of C₁₉ diterpene alkaloids of Fuzi were systematically combed, in order to provide a theoretical basis for safer and more effective use of Fuzi in clinic.

Key words: *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; *Aconitum carmichaelii* Debx; C₁₉ diterpeneoid alkaloids; anti-inflammation; analgesic; antitumor; cardiotoxicity; neurotoxicity

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx 的子根的加工品。其应用历史悠久, 治疗效果显著。医圣张仲景善用附子, 《伤寒论》载方 113 首, 用附子之方达 19 首, 主要用于回阳救逆、散寒止痛、温阳化气。明清医家沿习仲景之法, 重用附

子, 治疗顽症, 形成温阳学派, 亦有称为“扶阳学派”或“火神派”。

附子的毒性大、不良反应多等特点被世代医家所认同, 在《神农本草经》归为下品, 认为附子“气味辛温, 有大毒”, 李时珍认为“乌附毒药, 非危病

收稿日期: 2019-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873220); 国家自然科学基金资助项目 (81774167); 山东省重点研发计划 (2018CXGC1307); 山东省中医药科技发展计划 (2015-013); 山东省中医药科技发展计划 (2013-026)

作者简介: 张晓晨 (1992—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为中药药理学。Tel: 18660166796 E-mail: zxc917270164@163.com

*通信作者 杨勇, 博士, 副教授, 主要从事中药抗病毒研究。Tel: 13953102044 E-mail: yy7204@163.com

不用”。《中国药典》2015 年版（以下简称《中国药典》）附子项下收录盐附子、黑顺片、白附片、淡附片、炮附片，谓其“辛、甘，大热，有毒”。根据《中国药典》的规定，临床推荐的附子日用剂量为 3~15 g/人。但由于临床上实际用药难以控制，导致出现不少的中毒病例。在我国，仅在 2003—2015 年，就有 40 余例因附子中代表性物质乌头碱类生物碱中毒死亡的事件发生^[1]。

附子总生物碱是附子的主要有效成分，是目前附子中研究最多、特征最为明显的化学成分。此类化合物具有代表性的“效-毒”“药-证”辨证关系，其有效物质、毒性物质的种类多少、含量高低和治疗对象的具体症状等都会影响相关药物的疗效^[2-3]，了解其活性物质和控制其毒性势在必行。

附子总生物碱主要含有 C₁₉ 型二萜生物碱类、C₂₀ 型二萜生物碱类、酰胺类、季铵盐类、阿朴啡类等^[4]。C₁₉ 型二萜生物碱数量最多，也一直被认为是附子的有效成分和毒性成分。目前共从附子中分离得到 C₁₉ 型二萜生物碱 80 余种，根据酯键的多少又可进一步将乌头碱型生物碱分为胺醇型、单酯型、双酯型 3 种^[5]。本文阐述附子中 C₁₉ 型二萜生物碱的毒理、药理研究进展，以期临床更安全、有效地使用附子提供理论依据。

1 附子 C₁₉ 二萜生物碱结构

附子中的 C₁₉ 型二萜生物碱结构以乌头碱骨架为主，在 C-1、6、8、14、16、18 位通常有含氧基团取代，其中 C-8 和 C-14 的羟基多与乙酸或苯甲酸

成酯。目前从附子中分离得到了 21 个胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱^[6]，所有化合物的 C-1 均被 α 型含氧基团取代，C-16 均被 β 型的甲氧基或羟基取代，C-6 通常被 α 型含氧基团取代；已分离出单酯型 C₁₉ 二萜生物碱 27 个^[7]，此类生物碱 14α-OH 均被酯化，多数情况下为苯甲酰基，少数为乙酰基或桂皮酰基；已发现 30 余种双酯型二萜生物碱，为常见有机酸与 8β-OH 和 14α-OH 同时酯化形成^[8]，母核中其他位置的取代与单酯型相似，C-1 和 C-6 均被 α-OMe 取代，无 OH 取代类型，C-16 均被 β-OMe 取代，C-18 均被 OMe 取代。目前附子中发现的 C₁₉ 型二萜生物碱结构见图 1，类型、名称及取代基见表 1。

2 附子 C₁₉ 二萜生物碱药理、毒理作用

2.1 双酯型 C₁₉ 二萜生物碱药理作用

双酯型 C₁₉ 二萜生物碱是生附子中含量最高、作用最强、毒性最大的一类生物碱。早在 20 世纪 60 年代开始，就有学者开始研究其结构特征，如代表性的乌头碱（46）、次乌头碱（下乌头碱，53）和中乌头碱（新乌头碱，55）等物质的 C-8 和 C-14 的位置被乙酰氧基、苯酰氧基或羟基所取代^[17]。此类化合物因 C-1、6、16、8、14、18 位上的官能团的不同而表现出抗肿瘤、镇痛、抗炎、驱虫等药理作用及损伤心血管、致神经毒性、损伤肝肾功能等毒理作用。

2.1.1 抗肿瘤作用 自 20 世纪 80 年代，国内外专家们便开始探究以乌头碱为代表的双酯型 C₁₉ 二萜生物碱的抗肿瘤活性。近年来，对 C₁₉ 型二萜生物

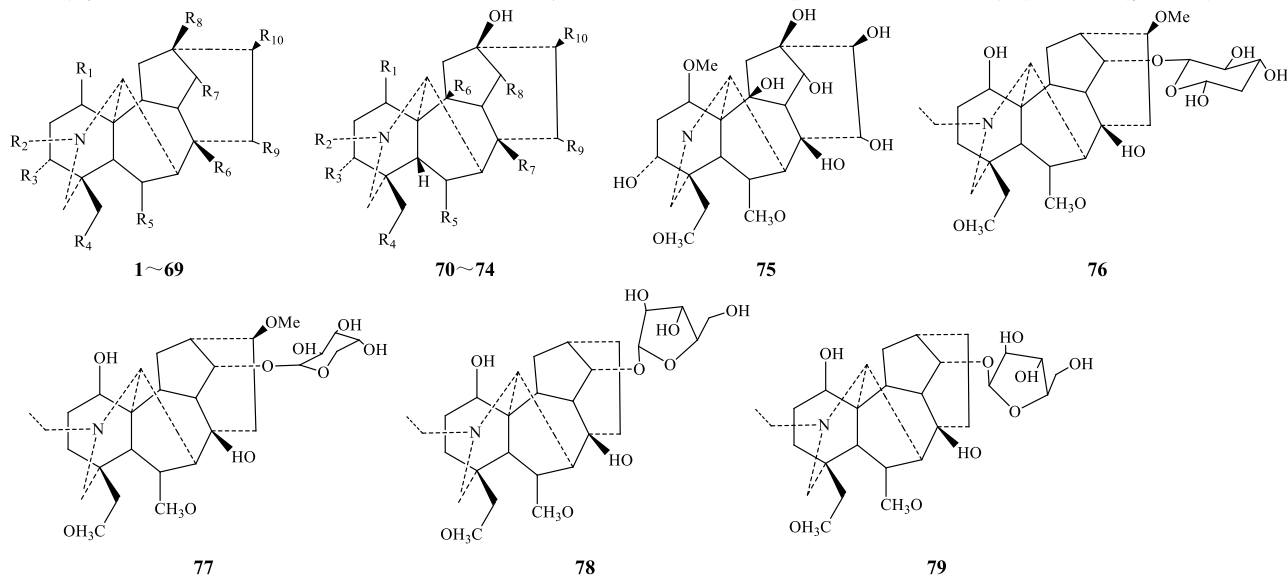


图 1 附子 C₁₉ 型二萜生物碱结构

Fig. 1 Structures of C₁₉ diterpene alkaloids from *A. Carmichaelii*

表 1 附子 C₁₉ 型二萜生物碱名称及取代基

Table 1 Names and substituents of C₁₉ diterpene alkaloids from *A. carmichaelii*

类型	编号	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	参考文献
胺醇型	1	多根乌头碱 (karacoline)	OH	C ₂ H ₅	H	H	H	OH	OH	H	H	OMe	6
胺醇型	2	森布星 A (senbusine A)	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OH	OH	OH	H	H	OMe	6
胺醇型	3	森布星 B (senbusine B)	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OH	H	OH	OMe	6
胺醇型	4	森布星 C (senbusine C)	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	OH	OMe	6
胺醇型	5	尼奥灵 (neoline)	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	6
胺醇型	6	附子灵 (fuziline)	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	OH	OMe	6
胺醇型	7	塔拉乌头胺 (talatizamine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OH	H	H	OMe	6
胺醇型	8	查斯马宁 (chasmanine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	6
胺醇型	9	karakanine	OMe	C ₂ H ₅	H	H	H	OH	OH	H	H	OMe	9
胺醇型	10	N-去乙酰基乌头碱 (N-deethylaconine)	OMe	H	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	10
胺醇型	11	次乌头原碱 (hypoaconine)	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	10
胺醇型	12	新乌头原碱 (mesaconine)	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	10
胺醇型	13	佛氏乌头辛 (foresticine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OH	OH	OH	H	H	OMe	10
胺醇型	14	异塔拉定 (isotalatizidine)	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OH	H	H	OMe	10
胺醇型	15	脱氧乌头原碱 (deoxyaconine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	10
胺醇型	16	(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-N-ethyl-6α,8β,15α-trihydroxy-1α,16β,18-trimethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OH	OH	H	OBz	OH	10
胺醇型	17	8-甲氧基新乌宁 (8-methoxymesaconine)	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OMe	OH	OH	OH	OMe	7
胺醇型	18	8-甲氧基次乌宁 (8-methoxyhypoaconine)	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OMe	OH	OH	OH	OMe	7
单酯型	19	N-ethylhokbusine B	OH	C ₂ H ₅	H	H	H	H	OH	H	OAc	H	10
单酯型	20	(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-N-ethyl-1α,8β,15α-trihydroxy-16β,18-dimethoxyaconitane	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	H	OH	H	OBz	OH	11
单酯型	21	(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-N-ethyl-1α,8β,15α-trihydroxy-6α,16β,18-trimethoxyaconitane	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OBz	OH	11
单酯型	22	(-)-(A-b)-14α-cinnamoyloxy-N-ethyl-1α,8β,15α-trihydroxy-6α,16β,18-trimethoxyaconitane	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OCn	OH	11
单酯型	23	14-acetylaltatizamine	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	H	OH	H	OAc	H	12
单酯型	24	(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-N-ethyl-8β,15α-dihydroxy-1α,16β,18-trimethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	H	OH	H	OBz	OH	11
单酯型	25	(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-N-ethyl-6α,15α-dihydroxy-1α,8β,16β,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OH	OMe	H	OBz	OH	11
单酯型	26	(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-8β-ethoxy-N-ethyl-6α,15α-dihydroxy-1α,16β,18-trimethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OH	OEt	H	OBz	OH	11
单酯型	27	苯甲酰新乌头原碱 (benzoylmesaconine)	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OBz	OH	13
单酯型	28	monoacetylaltatizamine	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	H	OH	H	OAc	H	6
单酯型	29	苯甲酰乌头原碱 (benzoylaconine)	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	H	OH	H	OBz	OH	13
单酯型	30	苯甲酰次乌头原碱 (benzoylhypoaconine)	OMe	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OBz	OH	13
单酯型	31	14-O-桂皮酰尼奥宁 (14-O-cinnamoylneoline)	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OCn	H	6
单酯型	32	14-O-anisoylneoline	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OAs	H	6
单酯型	33	14-O-veratroylneoline	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OVr	H	6
单酯型	34	14-O-乙酰新乌宁碱 (14-O-acetyneoline)	OH	C ₂ H ₅	H	H	OMe	OMe	OH	H	OAc	H	6

续表 1

类型	编号	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	参考文献
单酯型	35	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-8 β ,13 β ,15 α -trihydroxy-1 α ,16 β ,18-trimethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OBz	OH	OH	OMe	11
单酯型	36	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-8 β ,13 β -dihydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OBz	OH	H	OMe	11
单酯型	37	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-3 α ,8 β ,13 β ,15 α -tetrahydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	11
单酯型	38	(-)-(A-c)-14 α -benzoyloxy-3 α ,10 β ,13 β ,15 α -tetrahydroxy-1 α ,6 α ,8 β ,16 β ,18-pentamethoxy-N-methylaconitane	OMe	H	H	H	H	OH	OAc	OH	OH	OMe	11
单酯型	39	condelphine	OH	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	OH	OAc	H	H	OCH ₃	12
单酯型	40	14-acetylkarakoline	OH	C ₂ H ₅	H	H	H	OH	OAc	H	H	OCH ₃	12
双酯型	41	新江油乌头碱 (neojiangyouaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OMe	OBz	OH	OH	OMe	13
双酯型	42	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-13 β ,15 α -dihydroxy-1 α ,6 α ,8 β ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OMe	OBz	OH	OH	OMe	11
双酯型	43	hukbusine A	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OMe	OBz	OH	OH	OMe	6
双酯型	44	草乌甲素 (crassicauline A)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	H	OAs	OH	H	6
双酯型	45	脱氧乌头碱 (deoxyaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	46	乌头碱 (aconitine)	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	47	(-)-(A-b)-8 β -acetoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-13 β ,15 α -dihydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	11
双酯型	48	(-)-(A-b)-8 β -acetoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-3 α ,10 β ,13 β ,15 α -tetrahydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OAc	OH	OBz	OH	OH	11
双酯型	49	(-)-(A-b)-8 β -acetoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-3 α ,10 β ,13 β -trihydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OAc	OH	OBz	OH	OH	11
双酯型	50	(-)-(A-b)-8 β -acetoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-13 β ,15 α ,dihydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxy-19-oxo-aconitane	OMe	C ₂ H ₅	CHO	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	11
双酯型	51	(-)-(A-b)-8 β -acetoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-15 α -hydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	H	OH	11
双酯型	52	aldohypaconitine	OMe	CHO	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	11
双酯型	53	次乌头碱 (hypaconitine)	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	54	(-)-(A-b)-8 β -acetoxy-14 α -benzoyloxy-10 β ,13 β ,15 α -trihydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxy-N-methylaconitane	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OAc	OH	OBz	OH	OH	11
双酯型	55	新乌头碱 (mesaconitine)	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	56	(-)-(A-b)-8 β ,14 α -dibenzoyloxy-N-ethyl-3 α ,13 β ,15 α -trihydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxyaconitane	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OBz	H	OBz	OH	OH	11
双酯型	57	北草乌碱 (beiwutine)	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OAc	OH	OBz	OH	OH	10
双酯型	58	异塔拉定 (isodelphinine)	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	H	OH	6
双酯型	59	脂乌头碱 (lipoaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	O-lipo	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	60	脂新乌头碱 (lipomesaconitine)	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	O-lipo	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	61	脂次乌头碱 (lipohypaconitine)	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	O-lipo	H	OBz	OH	OH	6
双酯型	62	脂脱氧乌头碱 (lipodeoxyaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	O-lipo	H	OBz	OH	OH	6

续表 1

类型	编号	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	参考文献
双酯型	63	lipo-14-O-anisoylbikhaconine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	O-lipo	H	OAs	OH	OH	6
双酯型	64	脂丽江乌头碱 (lipoforesaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	O-lipo	H	OAs	H	OH	6
双酯型	65	丽江乌头碱 (foresaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	H	OAs	H	OH	6
双酯型	66	脂滇乌碱 (lipoyunanaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	O-lipo	H	OAs	OH	H	6
双酯型	67	8-乙酰基-14-benzoylmesaconitine	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OEt	H	OBz	OH	OH	14
双酯型	68	滇乌碱 (uunaconitine)	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OAc	H	OAs	OH	H	9
双酯型	69	oxonitine	OMe	CHO	H	OMe	OMe	OAc	H	OBz	OH	OH	15
单酯型	70	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-N-ethyl-3 α ,10 β ,13 β ,15 α -tetrahydroxy-1 α ,6 α ,8 β ,16 β ,18-pentamethoxyaconitane	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OBz	OH	OMe	11
单酯型	71	hokbusine B	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OH	OH	OBz	OH	OMe	6
单酯型	72	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-3 α ,8 β ,10 β ,13 β ,15 α -pentahydroxy-1 α ,6 α ,16 β ,18-tetramethoxy-N-methyloaconitane	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OBz	OH	OMe	11
单酯型	73	(-)-(A-b)-14 α -benzoyloxy-3 α ,10 β ,13 β ,15 α -tetrahydroxy-1 α ,6 α ,8 β ,16 β ,18-pentamethoxy-N-methyloaconitane	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OBz	OH	OMe	11
单酯型	74	aconifine	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	OAc	OBz	OH	OCH ₃	11
胺醇型	75	北乌宁 (beiwutinine)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16
胺醇型	76	aconicarmichoside A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16
胺醇型	77	aconicarmichoside B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16
胺醇型	78	aconicarmichoside C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16
胺醇型	79	aconicarmichoside D	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16

碱抗肿瘤活性的研究又取得了一系列新的进展。李峨等^[18]以耐药性人口腔鳞状上皮癌细胞为研究对象,采用细胞体外孵育技术结合 MTT 比色法发现乌头碱能提高癌细胞对于化疗药物的敏感度,从而表现出抗癌价值。田劲丹等^[19]采用免疫组化法,发现 P-糖蛋白表达的细胞阳性率显著降低,认为乌头碱具有减弱或逆转肿瘤多药耐药效应。

2.1.2 镇痛作用 作为一种较早被证实具有重要药理活性的物质,以乌头碱、次乌头碱、新乌头碱为首的众多双酯型 C₁₉ 二萜生物碱现已在临床上得到了应用^[20-21]。其作用机制或与激活中枢神经系统细胞膜 Na⁺通道和影响脊髓以上神经结构中的 α -受体有关^[22]。其高度亲和 Na⁺通道结合位点 2,从而激活电压依赖性 Na⁺通道并导致去极化,同时抑制脊髓以上神经结构中的 α -受体作用,从而表现出中枢性镇痛作用并抑制疼痛传导。

Nesterova 等^[23]研究发现,乌头碱和新乌头碱可使 ip 乙酸致疼痛模型大鼠的疼痛潜伏期增加 2.8~3.3 倍,扭体次数减少 52%~65%,其效果显著优于

镇痛剂安乃近。孙虎等^[24]研究结果表明,乌头碱在小鼠外耳涂搽给药后,其镇痛作用强度随着用药量的增加而加强,但在剂量增加至 18.75 mg/kg 时出现峰值,显示乌头碱的镇痛作用强度存在平台期。

王华灵等^[25]在 168 例晚期肿瘤患者注射乌头碱注射剂的方式治疗癌性疼痛中,分别按 0.75 mg/m² 及 1.5 mg/m² 体表面积给药,每日 2 次,连用 7 d。研究结果显示有 134 例患者疼痛完全缓解或部分缓解,临床总有效率为 79.76%。镇痛效果评价时发现乌头碱注射剂可缓解多种表现形式的疼痛,其中对缓解隐痛、胀痛、钝痛的作用尤为突出,完全缓解率高于 50%。虽然其起效时间较吗啡类药物慢,但维持时间长且无药物依赖性。

Wang 等^[26]发现 A 环三价氮离子、C-8 位上的乙酰氧基或乙氧基、C-14 位上的芳香酯基以及 D 环的饱和状态等特征是决定这类二萜生物碱镇痛作用的基本结构。以上发现对于化学家们利用、寻找分子中具有较强镇痛活性的化合物提供了新的思路。

2.1.3 抗炎作用 宋东江等^[27]研究发现大鼠 ip 乌

头碱后,可显著抑制角叉菜胶和甲醛所致足爪肿。郑世超等^[28]从蛋白网络水平研究川乌抗炎作用机制,发现乌头碱、次乌头碱和新乌头碱为代表的双酯型 C₁₉ 二萜生物碱主要是通过趋化因子介导的白细胞趋化作用,从而影响前列腺素代谢,最终展现抗炎作用。

2.1.4 驱虫和杀虫作用 在我国,从古代开始就将乌头碱类化合物用于防虫杀鼠工作,现代药学研究表明附子中的中乌头碱等双酯型 C₁₉ 二萜生物碱是其杀虫作用的主要活性成分。其通过抑制脊椎和无脊椎动物运动神经传导活动必不可少的乙酰胆碱酯酶的活性,干扰和阻断突触传导而发挥对昆虫的毒性;同时通过作用于有机磷和氨基甲酸酯类杀虫剂的作用靶标,提高此类杀虫剂的作用^[22]。这一发现有助于开发此类植物源农药。

2.2 双酯型 C₁₉ 二萜生物碱毒理作用

2.2.1 心脏毒性作用 分析近 10 年乌头碱急性中毒临床案例后^[29-30],发现各种心律失常是附子双酯型 C₁₉ 二萜生物碱中毒的重要表现之一。在 66 例乌头碱中毒患者中,室性早搏患者占 40.91%,室性异位心律患者占 24.24%,RonT 现象及多形性心动过速和非持续性室性心动过速患者各占 10.61%,室性心动过速和室颤患者各占 1.52%,尖端扭转型室速患者占 7.58%。值得注意的是虽然乌头碱等引起了心脏毒性,但也发现附子能特异性地对抗乌头碱引起的心律失常,这个发现或许对附子的心脏减毒研究有积极意义^[31]。

药理学研究^[17,31-32]表明,几乎所有的附子中毒模型动物都有明显的心血管系统损害现象,包括炎症浸润、水肿和血管扩张等,说明其主要毒性作用是心脏毒性。双酯型 C₁₉ 二萜生物碱对心脏的毒性作用是通过过度兴奋迷走神经和直接损伤心肌细胞产生的。直接损伤心肌细胞是使心肌细胞 Na⁺通道开放,加速 Na⁺内流,促使细胞膜去极化,从而引起心律失常。乌头碱对心脏迷走神经具有兴奋作用,使 K⁺外流增加,从而导致各种心律失常的发生。在临床上更有患者出现多源性室性早搏、室性心动过速、室颤而导致死亡。另有学者发现长期低剂量的乌头碱可增加相关转运体的表达和活性,并可防止进一步的急性毒性。由此推测其可能会影响自身毒物动力学或其他共处理异种生物的毒物动力学^[33]。

李志勇^[34]发现次乌头碱不仅可引起心肌细胞搏动频率增快,还会通过对心肌细胞形态、活力、

细胞膜通透性等的影响,导致细胞膜稳定性下降,最终导致心肌细胞死亡^[33],且随着给药浓度增加和作用时间加长细胞死亡面积加大。在其他研究中也发现次乌头碱可引起心肌细胞内 Ca²⁺超载,导致心肌细胞缝隙连接蛋白 Cx43 表达下降,引起心律失常的发生^[31]。

中乌头碱则是通过调节 Ca²⁺通道活性相对延长了动作电位时程 (APD₉₀₋₃₀)^[35],增加了 QRS 波群的起点到 T 波终点的时程,一定程度上反映了中乌头碱可导致心室肌动作电位复极过程减慢或不一致性增加,从而诱发尖端扭转性室性心律失常^[36]。

2.2.2 神经毒性作用 有研究发现,不同浓度的 (0.1、0.5、1.5、10、50、100 μmol/L) 乌头碱作用 48 h 对中脑多巴胺神经元细胞的生长有明显抑制作用^[37],同时能显著抑制大鼠海马神经元的活力^[38],表现出直接的神经细胞毒作用。饶朝龙等^[39]研究发现 0.5%乌头碱显著抑制了视网膜神经细胞增殖活性,且其神经毒性可能与 Bcl-2、ras 基因表达调控有关。彭成^[40]研究表明乌头碱对大脑皮质神经元具有神经毒性效应,可影响神经元的结构和功能。而在另一方面,某些神经中毒患者表现出神经末梢先兴奋后麻痹,出现唇周麻木、四肢发麻等神经感觉异常及运动障碍的现象。说明此类生物碱对中枢神经系统及周围神经均有损伤。

2.2.3 肝、肾毒性作用 在对乌头碱心血管中毒临床案例的分析中,虽并未发现患者因此类化合物导致肝脏和肾脏损伤而致死的报道^[41],但仍发现恶心、呕吐、胃部烧灼感、流涎及腹痛、腹泻和肾衰、蛋白尿等不良反应^[32]。随着对于乌头碱、次乌头碱和新乌头碱等主要双酯型二萜生物碱毒物动力学的广泛开展,国内外学者对此类生物碱对肝肾的毒性研究也进一步深入。

研究发现双酯型 C₁₉ 二萜生物碱在短时间内有急性加速肝脏、肾脏细胞凋亡的作用^[42]。其中毒原因一方面可能由于血脑屏障等影响,导致此类化合物在肝脏、肾脏中含量极高 (分别是血液中的 2.5~22、1.8~11.7 倍),在心脏中含量较高 (血液的 1~3 倍)^[1,43],因其细胞毒性而造成细胞凋亡。对中毒患者的尿液样本和胆汁样本分析后发现,此类生物碱和其氧化代谢物在尿液中和胆汁中含量较高,表明双酯型 C₁₉ 二萜生物碱可以通过肾脏和肝脏代谢,进而加速细胞的正常凋亡速度^[44-46]。与此同时还有学者利用组织、血清、胆汁、尿液中物质成分

测定方法,发现此类物质可以抑制细胞色素 P4503A4 酶 (CYP3A) 活性并影响其 mRNA 水平,抑制 CYP2E 活性而不改变其 mRNA 水平,同时也注意到其毒性靶点是细胞离子通道、亚结构、酶、受体等^[47-48]。此外,研究表明口服附子提取物会造成血清中丙氨酸转氨酶水平升高,引起肝组织的损伤和坏死,或造成血清肌酐和血尿素氮水平升高,引起肾组织细胞的组织学改变和萎缩^[49]。

2.3 单酯型 C₁₉ 二萜生物碱药理作用

单酯型 C₁₉ 二萜生物碱主要包含苯甲酰乌头原碱 (29)、苯甲酰新乌头原碱 (27)、苯甲酰次乌头原碱 (30) 等物质,其在附子中主要由双酯型二萜生物碱水解而来。其结构特点是 8β-OH 均未被酯化。部分化合物如 8β-OMe 和 8β-OEt 等 8β-O-醚的形式存在。所有此类化合物均含有 1α-OH (OMe) 和 16β-OMe,且大多数化合物均在 C-18 位取代 OMe,此外在 C-3、6、10、13、15 也可见取代含氧基团。

单酯型 C₁₉ 二萜生物碱对神经系统的作用主要表现为对神经细胞保护作用。从附子水提取物分离得到的 (-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-3α,8β,10β,13β,15α-pentahydroxy-1α,6α,16β,18-tetramethoxy-N-methylaconitane (72)、(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-3α,10β,13β,15α-tetrahydroxy-1α,6α,8β,16β,18-pentamethoxy-N-methylaconitane (73)、(-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-N-ethyl-6α,15α-dihydroxy-1α,8β,16β,18-tetramethoxy-aconitane (25) 对无血清培养诱导的神经 PC12 细胞损伤均具有保护作用^[50]。此类化合物也有镇痛和抗癫痫作用^[51],可能是通过抑制 Na⁺通道来实现的。此外苯甲酰乌头碱、苯甲酰中乌头碱、苯甲酰次乌头碱与双酯型 C₁₉ 二萜生物碱相比具有显著的抗炎活性^[52]。

2.4 单酯型 C₁₉ 二萜生物碱毒理作用

经代谢组学研究,发现单酯型 C₁₉ 二萜生物碱对组织细胞有一定的毒性,但对组织细胞的毒性损伤能力(特别是急性毒性损伤能力)只有双酯型 C₁₉ 二萜生物碱的 1/100~1/200^[51],难以达到致死量^[53]。以乌头碱为例,小鼠的半数致死量 (LD₅₀) 为 0.12 mg/kg,而苯甲酰乌头原碱的 LD₅₀ 为 23 mg/kg,这类生物碱是通过影响葡萄糖、半乳糖等糖类和甘氨酸、赖氨酸等氨基酸类物质的能量供应和代谢,进而影响细胞的能量供应,进而导致细胞代谢异常、细胞损伤来实现的;代谢组学研究表明,单酯型 C₁₉ 二萜生物碱可通过影响氨基酸代谢途径损伤人胎盘

绒膜癌 BeWo 细胞^[54]。由以上研究结果可以看出单酯型 C₁₉ 二萜生物碱的毒性大大低于双酯型 C₁₉ 二萜生物碱,且对人体难以造成伤害^[55]。

2.5 胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱药理作用

附子灵 (6)、脱氧乌头原碱 (15)、尼奥灵 (5)、8-甲氧基次乌宁 (18) 等是胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱的代表性物质,其在附子中多从双酯型 C₁₉ 二萜生物碱和单酯型 C₁₉ 二萜生物碱水解而来。

2.5.1 保护心血管 徐墩海等^[56]采用此类化合物进行了相应的离体心脏和整体抗心衰试验,结果表明尼奥灵、附子灵等生物碱有抗失血性休克和微弱的正性肌力作用。而在对三氯甲烷致小鼠室颤发生的保护作用实验中,与生附子、盐附子和白顺片相比,胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱含量最高的黑顺片提取物的抗三氯甲烷致小鼠室颤的保护作用最强^[53]。Xiong 等^[57]在体外实验中通过 MTT 法研究从附子中提取的如附子灵、尼奥灵等生物碱在浓度为 10、1、0.1 μmol/L 时发现能抑制戊巴比妥钠诱导的原代培养的乳鼠心肌损伤,恢复心肌细胞的跳动节奏,增加心肌细胞活力和存活率。Liu 等^[58]研究发现 N-去乙酰基乌头碱 (10)、次乌头原碱 (11)、新乌头原碱 (12)、北乌宁 (75) 等胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱对离体牛蛙心肌细胞损伤、大鼠心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,对多种动物模型具有改善肌力作用和左室舒张功能等活性。

此外,此类生物碱有对抗乌头碱引起的心律失常的作用,小剂量尼奥灵可引起心律失常大鼠心电图的心率减慢、延长了心房开始除极到心室开始除极的时间 (P-R 间期)。其抗心律失常活性随母核中的羟基被乙酰化的数目增加而加强^[59]。

2.5.2 抗肿瘤作用 de INés 等^[60]认为尼奥灵等有一定的抗肿瘤作用,可作为抗宫颈癌、结肠癌和黑色素瘤药物的良好候选化合物。在研究中发现附子灵、尼奥灵等化合物对结肠癌 SW480 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞等肿瘤细胞有不可逆抑制效应,通过抑制肿瘤细胞 ATP 的产生,表现出较强的选择性抗肿瘤活性。此外还发现尼奥宁等化合物具有选择性杀伤癌细胞与非癌性细胞的作用,以及不可逆影响结肠癌 CT26 细胞及 SW480 细胞等肿瘤细胞的作用^[57]。

2.5.3 镇痛作用 Suzuki 等^[61]研究表明小鼠 ip 奥沙利铂 (L-OHP) 并口服尼奥灵时,尼奥灵可减轻奥沙利铂引起的冷痛觉过敏、机械痛觉过敏等周围

神经病理性疼痛的副作用，且不会使小鼠产生如运动障碍、麻痹等不良反应。Tanimura 等^[62]发现 ip 给予小鼠尼奥灵后，可以明显减轻紫杉醇或部分连接坐骨神经引起的小鼠机械痛觉过敏。

2.6 胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱毒理作用

目前尚未发现胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱对组织细胞有毒性并致死的案例。但有研究指出胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱可通过影响动物的乙酰胆碱受体和乙酰胆碱酯酶的作用，使动物产生轻微的神经麻痹、呼吸抑制、血压降低等不良反应^[63-64]。

2.7 C₁₉ 二萜生物碱毒性构效关系

毒理研究表明，C₁₉ 二萜生物碱酯键的数量与化合物毒性密切相关，双酯型 C₁₉ 二萜生物碱有较强毒性，单酯型毒性较弱，胺醇型^[7-8,65]毒性最弱。因此附子在临床使用时，常用沸水煎煮等方法炮制，使其中的 C₁₉ 二萜生物碱因温度、湿度等多方面因素产生动态的转化^[66-67]。这些转化通常是在加水、加热过程中伴随着生物碱的析出和水解进行的：C-8 位上的基团在被加水加热到 45 °C 时开始水解并与邻位羟基缩合，生成如焦乌头碱等焦乌头碱类生物碱；继续加热至 100 °C 后，大部分开始水解生成稳定性较好的单酯型乌头碱类生物碱；持续加热至

160 °C 以上则开始水解成为胺醇型生物碱（图 2）。其中双酯型 C₁₉ 二萜生物碱虽然毒性最强但化学性质不稳定，采用高效液相色谱测定生附片煎煮前后生物碱含量变化时发现生附子在煎煮 1 h 后双酯型生物碱基本消失；单酯型生物碱在 50 °C 下较稳定，100 °C 下 2 h 即可水解完全。由此推断出附子中的双酯型 C₁₉ 二萜生物碱稳定性显著弱于单酯型^[68]。此类生物碱通常 C-8 位置的乙酰氧基和 C-14 位置的苯酰氧基在水和热的作用下容易水解，水解后生成毒性显著降低的单酯型 C₁₉ 二萜生物碱和胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱^[69]。但需要注意的是双酯型乌头碱类生物碱在水解生成乌头原碱类生物碱的过程中，伴随着其他副反应发生^[67]，将其水解产物作为附子炮制的重要监控指标或将使附子生物碱通过炮制方法减毒增效。

附子减毒的过程就是降低双酯型生物碱含量的过程，而双酯型生物碱除了可以通过加水加热分解，还可以通过酯交换来达到减毒的目的。其通过酯交换而生成毒性较小的脂型生物碱，并在较高温度下继续生成单酯型以及胺醇型生物碱等。因此除常用的沸水煎煮以外还使用与其他药材配伍的方法处理附子，使附子毒性降低^[67]。

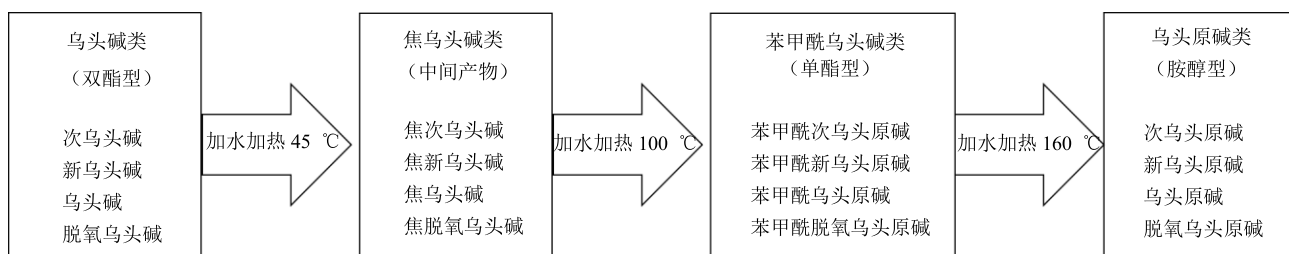


图 2 附子双酯型 C₁₉ 二萜生物碱水解示意图

Fig. 2 Hydrolysis schematic illustration of diester C₁₉ diterpenoid alkaloid of *A. carmichaelii*

3 结语

附子作为一味代表性的“毒-效”并存的中药，近年来对其中的 C₁₉ 二萜生物碱的探索不断深入，使其物质基础更加明确，毒理机制逐渐清晰。不过目前仍然存在一些问题需要深入探讨：在化学成分方面，虽然各种生物碱成分的研究较详细，但不少化合物的提取难度依然很大，需要进一步研究单体化合物的提取工艺；双酯型、单酯型、胺醇型等类型生物碱之间的水解转化关系尚有许多没有涉及，需要继续深入研究不同类型生物碱在炮制过程中的物质动态转化规律，使此类生物碱在物质转化的过程中达成“增效减毒”的目的。在药物活性方面，

无论是提取物还是单体化合物的药理、毒理作用都有了较为深入的研究，但研究对象大多停留于单一成分和单一靶点，缺乏对其多成分、多靶点作用机制的系统研究，需要进一步阐明多成分之间的交互作用及多靶点之间的作用机制；对于药理作用的研究多数还停留在体外实验，系统整体的实验研究还较少，需要以整体的视角、系统地研究附子 C₁₉ 二萜生物碱作用机制。

附子的“药”及“毒”存在着辨证关系，而附子中 C₁₉ 型二萜生物碱也具有药效和毒效并存的特征。合理运用则发挥治疗效果，运用不当则威胁到生命安全。对附子的“药”及“毒”的辨证关系的

研究,应既遵从中医传统“有故无殒”的思想,把握好剂量-毒性-药性间的动态平衡;又需要从每个物质基础出发,充分了解每一种生物碱的性质与药理作用,才可以系统而又准确地解决附子“减毒增效”的问题,提高附子使用的安全性,使其更好地服务于临床。

参考文献

- [1] Li H, Liu L, Zhu S, *et al.* Case reports of aconite poisoning in mainland China from 2004 to 2015: A retrospective analysis [J]. *J Forensic Leg Med*, 2016, doi: 10.1016/j.jflm.2016.05.016.
- [2] 章津铭,傅超美,秦素红,等. LC-MS/MS 比较研究附子配伍甘草对大鼠体内次乌头碱药动学影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 1048-1053.
- [3] 皮子凤,越皓,孟翔宇,等. 麻黄附子甘草汤配伍过程中炮附子生物碱成分的变化研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(2): 269-273.
- [4] 吴克红,唐力英,王祝举,等. 附子的化学和生物活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 212-220.
- [5] 熊亮,彭成,缪璐琳,等. 基于“毒-效整合分析思路”探讨有毒中药附子的物质基础 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2568-2578.
- [6] 唐梅,赵立春,徐敏,等. 附子化学成分和药理作用研究进展 [J]. 广西植物, 2017, 37(12): 1614-1627.
- [7] 王璐,丁家昱,刘秀秀,等. 附子中胺醇型二萜生物碱的鉴定及其强心活性研究 [J]. 药学学报, 2014, 49(12): 1699-1704.
- [8] 孙蓉,严敏,王懿,等. 附子水提组分含药血清对大鼠离体心功能影响的“毒-效”关联研究 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(10): 587-591.
- [9] Yu H J, Liang T T. A new alkaloid from the roots of *Aconitum carmichaeli* Debx [J]. *J Chin Chem Soc*, 2012, 59(6): 693-695.
- [10] Liu X X, Jian X X, Cai X F, *et al.* ChemInform abstract: Cardioactive C₁₉-diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum carmichaeli* “Fu Zi” [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 43(27): 144-149.
- [11] Bingya J, Sheng L, Chenggen Z, *et al.* Diterpenoid alkaloids from the lateral root of *Aconitum carmichaelii* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(6): 1145-1159.
- [12] 何成军,李小红,耿昭,等. 附子正丁醇萃取物的化学成分 [J]. 中成药, 2014, 36(5): 1004-1007.
- [13] 秦语欣,张先灵,王蕾,等. HPLC-MS 法研究川乌炮制前后化学成分的变化 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(4): 298-303.
- [14] 耿昭. 附子化学成分研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [15] Gao F, Li Y Y, Wang D, *et al.* Diterpenoid alkaloids from the Chinese traditional herbal “Fuzi” and their cytotoxic activity [J]. *Molecules*, 2012, 17(5): 5187-5194.
- [16] Meng X H, Guo Q L, Zhu C G, *et al.* Unprecedented C₁₉-diterpenoid alkaloid glycosides from an aqueous extract of “fuzi”: Neoline 14-*O*-*L*-arabinosides with four isomeric *L*-arabinosyls [J]. *Chin Chem Lett*, 2017, 28(8): 1705-1710.
- [17] Zhou G, Tang L, Zhou X, *et al.* A review on phytochemistry and pharmacological activities of the processed lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debeaux [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2014.11.043.
- [18] 李峨,陈信义. 乌头碱抗耐药性人口腔鳞状上皮癌细胞作用的体外研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004(2): 103-105.
- [19] 田劭丹,刘雪强,王笑民,等. 乌头碱影响 KB_(V200) 细胞 Pgp 蛋白表达的组化实验 [J]. 中医药学刊, 2006(1): 55-56.
- [20] 刘芳,杨春华,梁敬钰,等. C₁₉型二萜生物碱药理活性和毒性研究进展 [J]. 海峡药学, 2012, 24(4): 1-5.
- [21] 谭雄斯,庞武耀. HPLC 梯度洗脱法同时测定活血镇痛膏中防己诺林碱、粉防己碱、新乌头碱、乌头碱和次乌头碱 [J]. 中国药师, 2017, 20(4): 763-765.
- [22] 李梦然,曲玮,梁敬钰. 乌头属化学成分和药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2010, 22(4): 1-6.
- [23] Nesterova Y V, Povet'yeva T N, Suslov N I, *et al.* Analgesic activity of diterpene alkaloids from *Aconitum baikalensis* [J]. *Bull Exper Biol Med*, 2014, 157(4): 488-491.
- [24] 孙虎,王平. 乌头碱经皮给药的急性毒性及相关的镇痛作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2064-2067.
- [25] 王华灵,韩培秀,徐世明,等. 乌头碱对癌症疼痛的治疗效果 [J]. 中国中西医结合杂志, 1994(4): 219.
- [26] Wang J L, Shen X L, Chen Q H, *et al.* Structure analgesic activity relationship studies on the C₁₈ and C₁₉ diterpenoid alkaloids [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(8): 801-807.
- [27] 宋东江,路满文,李汉青,等. 去氧乌头碱的抗炎、镇痛和解热作用 [J]. 中国药理学通报, 1987, 3(3): 157-161.
- [28] 郑世超,严小英,陈菊,等. 基于蛋白互作网络分析祛风湿药川乌的抗炎机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1747-1751.
- [29] 王迎春,周桔红,郑宏. 36例乌头碱中毒致室性心律失常的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(13): 2549-2551.

- [30] 吴光宏. 治疗急性乌头碱中毒致室性心律失常 30 例的临床疗效观察 [J]. 求医问药: 下半月, 2012, 10(3): 40-41.
- [31] 周远鹏, 刘文化. 附子对心血管系统作用研究的回顾及再评价 (一) [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 198-205.
- [32] 周远鹏. 附子致心律失常和抗心律失常作用研究的综述及其思考 (四) [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 153-158.
- [33] Ma L Q, Yu Y, Chen H, *et al.* Sweroside alleviated aconitine-induced cardiac toxicity in H9c2 cardiomyoblast cell line [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01138.
- [34] 李志勇. 附子成分次乌头碱心脏毒性及中毒机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [35] 韩旭. 附子及新乌头碱致心律失常机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [36] Yang M, Ji X, Zuo Z. Relationships between the toxicities of *Radix Aconiti Lateralis Preparata* (Fuzi) and the toxicokinetics of its main diester-diterpenoid alkaloids [J]. *Toxins*, 2018, doi: 10.3390/toxins10100391.
- [37] 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]. 华西药理学杂志, 2007, 22(3): 286-288.
- [38] 严妍, 杨茂, Rausch W D, 等. 乌头碱对胎鼠中脑多巴胺能神经元细胞的神经毒性作用 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2013, 23(3): 212-215.
- [39] 饶朝龙, 彭成. 乌头类生物碱对 ras 基因表达影响及其抗肿瘤分子机制研究 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(6): 1098-1100.
- [40] 彭成. 中药附子毒效多维评价与整合分析的思路与实践 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2543-2550.
- [41] 杨雪, 夏东胜, 田春华, 等. 508 例附子不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 615-621.
- [42] Nyirimigabo E, Xu Y, Li Y, *et al.* A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of *Aconitum* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(1): 1-19.
- [43] Niitsu H, Fujita Y, Fujita S, *et al.* Distribution of *Aconitum* alkaloids in autopsy cases of aconite poisoning [J]. *Forensic Sci Inter*, 2013, 227(1/3): 111-117.
- [44] Chan T Y. Aconite poisoning [J]. *Clin Toxicol*, 2009, 47(4): 279-285.
- [45] Wu J J, Guo Z Z, Zhu Y F, *et al.* A systematic review of pharmacokinetic studies on herbal drug Fuzi: Implications for Fuzi as personalized medicine [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.03.001.
- [46] Chen X, Wu R, Jin H, *et al.* Successful rescue of a patient with acute aconitine poisoning complicated by polycystic renal hemorrhage [J]. *J Nippon Med Sch*, 2015, 82(5): 257-261.
- [47] Chang W C, Chu M T, Hsu C Y, *et al.* Rhein, An anthraquinone drug, suppresses the NLRP3 inflammasome and macrophage activation in urate crystal-induced gouty inflammation [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 135-151.
- [48] Yen M, Ewald M B. Toxicity of weight loss agents [J]. *J Med Toxicol*, 2012, 8(2): 145-152.
- [49] Holstege C P, Mitchell K, Barlotta K, *et al.* Toxicity and drug interactions associated with herbal products: Ephedra and St. John's Wort [J]. *Med Clin North Am*, 2005, 89(6): 1225-1257.
- [50] Jiang B, Lin S, Zhu C, *et al.* Diterpenoid alkaloids from the lateral root of *Aconitum carmichaelii* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(6): 1145-1159.
- [51] 赵永堂. 新乌头碱、乌头碱与次乌头碱在附子不同炮制法中含量变化的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(14): 27-28.
- [52] 王冬梅, 王艳宏, 李永吉, 等. 附子毒性、药效物质基础及分析方法研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(1): 45-47.
- [53] 柴玉爽, 王玉刚, 花雷, 等. 附子乌头草乌及其炮制品的毒效比较 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(5): 847-851.
- [54] 谢辉辉, 谢彤, 徐建亚, 等. 基于代谢组学方法研究乌头碱和苯甲酰乌头原碱对 BeWo 细胞的毒性机制 [J]. 分析化学, 2015, 43(12): 1808-1813.
- [55] 蔡超群, 杨春华, 梁敬钰, 等. 乌头属二萜生物碱成分构效关系研究进展 [J]. 海峡药理学, 2013, 25(3): 1-5.
- [56] 徐瞰海, 宋凤瑞, 赵洪峰, 等. 人参四逆汤生物碱和皂苷成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(10): 25-27.
- [57] Xiong L, Peng C, Xie X F, *et al.* Alkaloids isolated from the lateral root of *Aconitum carmichaelii* [J]. *Molecules*, 2012, 17(8): 9939-9946.
- [58] Liu X X, Jian X X, Cai X F, *et al.* Cardioactive C(1) (9)-diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum carmichaelii* "Fu Zi" [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(1): 144-149.
- [59] 周远鹏. 附子对心血管系统双向作用和物质基础的探讨及未来 (五) [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 153-157.
- [60] de INés C, Reina M, Gavín J A, *et al.* *In vitro* cytotoxicity of norditerpenoid alkaloids [J]. *Zeitschrift Naturforschung C*, 2006, doi: 10.1515/znc-2006-1-203.
- [61] Suzuki T, Miyamoto K, Yokoyama N, *et al.* Processed aconite root and its active ingredient neoline may alleviate oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain

- [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.03.056.
- [62] Tanimura Y, Yoshida M, Ishiuchi K, *et al.* Neoline is the active ingredient of processed aconite root against murine peripheral neuropathic pain model, and its pharmacokinetics in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.111859.
- [63] Brown A C. Heart toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 4 of 5 [J]. *J Diet Suppl*, 2018, 15(4): 516-555.
- [64] 何龙江, 宋大宇, 罗彦, 等. 电复律治疗川乌中毒所致阵发性室上性心动过速 1 例 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(9): 557.
- [65] 周远鹏. 附子研究的回顾和思考——生附子去毒和心血管活性部位或成分的研究 (三) [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(4): 131-134.
- [66] 郑琴, 陆浩伟, 郝伟伟, 等. 乌头类双酯型生物碱水解转化规律及含量计算方法研究 [J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(9): 652-656.
- [67] 周远鹏. 从双酯型生物碱的水解来看附子的解毒 (二) [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(3): 154-157.
- [68] 龚又明, 邓广海, 郑显辉, 等. 生附子煎煮过程中生物碱含量变化及水解机理 [J]. *中国药业*, 2017, 26(4): 9-15.
- [69] Liu S, Li F, Li Y, *et al.* A review of traditional and current methods used to potentially reduce toxicity of *Aconitum* roots in traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.jep.2017.06.038.