

基于专利视角的附子炮制减毒方法现状分析与评述

杨 欣¹, 贺亚男¹, 侯寓森¹, 张定堃^{1,3*}, 杨 明^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 江西中医药大学, 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 成都中医药大学天府中医药创新港, 四川省经典名方二次创新开发工程研究中心, 四川 成都 611930

摘 要: 附子 *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* 作为常见的有毒中药, 其炮制减毒工艺一直备受重视。随着科技进步, 新型炮制减毒方法不断涌现。通过 Incopat 全球专利数据库, 采用专利分析方法与 SWOT 分析方法, 对附子及乌头的炮制减毒方法进行专利导航分析。结果表明, 全球多个国家均有附子减毒相关专利申请, 其中我国专利数量远超其他国家。技术构成分析结果表明, 水煎、蒸制、炒制等传统减毒方法仍是主流, 结构转化、发酵和微波等新方法是近年来附子减毒的重点研究方向, 极具发展前景。但这些新方法的专利转化率较低, 多数研究还停留在基础研究阶段, 亟待完成产业化开发。因此, 建议加大“政、产、学、研、用”间的协作力度, 提升创新成果转化力, 促进附子炮制减毒专利的转化与应用。

关键词: 附子; 减毒方法; 专利导航; SWOT; 现状与趋势

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)09-3168-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.030

Analysis and review of current situation of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* attenuating methods based on patent perspective

YANG Xin¹, HE Yanan¹, HOU Yusen¹, ZHANG Dingkun^{1,3}, YANG Ming²

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. National Key Laboratory for Modernization of Classical and Famous Prescriptions of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Sichuan Provincial Engineering Research Center of Innovative Re-development of Famous Classical Formulas, Tianfu TCM Innovation Harbour, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611930, China

Abstract: Fuzi (*Aconiti Lateralis Radix Praeparata*) is a common toxic Chinese medicine, whose processing and attenuating technology of aconite has been paid much attention. With the advancement of science and technology, new methods of preparation and reduction of toxicity are constantly emerging. Based on Incopat global patent database, patent analysis method and SWOT analysis method were used to conduct patent navigation analysis of processing attenuating methods of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and aconite. The results showed that there were patent applications related to the attenuation of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in many countries in the world, and the number of patents in China was far more than other countries, which is the main advantage country. The results of technical composition analysis showed that traditional methods such as decocting, steaming and stir-frying still accounted for the mainstream, while structural transformation, fermentation and microwave were the emerging methods and key research directions for toxification reduction of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in recent years, which had great development prospects. However, the patent conversion rate of these new methods is low, and most of the research is still in the basic research stage, which is in urgent need of completing industrialization and development. Therefore, it is suggested to increase the cooperation between “government, industry, education, research and application”, enhance the transformation of innovation achievements, and promote the

收稿日期: 2023-10-12

基金项目: 凉山州科技计划重点研发项目 (22ZDYF0260); 四川省自然科学基金资助项目 (2023NSFSC1777)

作者简介: 杨 欣, 女, 硕士研究生, 研究方向中药制剂新技术。E-mail: yangxin@stu.cdutcm.edu.cn

*通信作者: 张定堃, 博士, 副教授, 从事中药制剂新技术研究。E-mail: zhangdingkun@cdutcm.edu.cn

杨 明, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型、新技术研究。E-mail: yangming16@126.com

transformation and application of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* processing attenuated patents.

Key words: *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; attenuating method; patent navigation; SWOT; current situation and trend

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根加工品, 有补火助阳、散寒止痛、回阳救逆之效, 被誉为“乱世之良将”“回阳救逆之第一品”“补先天命门真火之第一要药”。相关药理研究表明, 附子回阳救逆、补阳助火功效主要与其强心、抗心律失常、抗休克、扩张血管、增加血流量、增强肾上腺皮质系统功能、抗寒冷等作用相关^[1-4]; 逐风寒湿邪又与抗炎、镇痛、抗寒冷、提高对缺氧的耐受能力等作用相关。附子作为确有疗效的川产道地药材, 具有较大的市场潜力和开发价值。但附子同时也是一味有毒中药, 其毒猛如虎狼, 致使不少医家畏如蛇蝎, 终身不敢用。历代医家十分重视附子的毒性, 为保障附子临床用药安全, 形成了 70 多种炮制减毒工艺。浸胆减毒是附子的传统炮制减毒工艺, 也是目前主流的附子炮制方法。通过长时间浸胆和反复漂洗可除去附子中部分毒性成分, 然后再通过蒸、煮等加热步骤, 使剩余的毒性成分发生水解, 从而降低附子毒性。但是该工艺加工周期长、效率低, 减毒的同时有效成分也损失严重, 且胆巴去除不彻底还会引入新的不良反应。配伍减毒也是附子常用的减毒方法, 主要利用药物间的相互制约, 形成难溶性络合物, 减少有毒成分的溶出和阻止机体对有毒成分的吸收, 达到降低毒性、缓和烈性的目的。如甘草与附子共同煎煮, 甘草中的甘草酸可促进附子中的双酯型生物碱水解、脂交换, 还可与附子中的成分形成缔合物, 实现缓慢释放, 同时甘草还可通过对肝药酶的影响改变附子主要成分体内代谢参数^[5]。基于传统炮制减毒方法的启发和现代科技的进步, 一些创新附子炮制减毒工艺也在不断涌现, 如高压蒸制法^[6]、高温烘制法^[7]、微波炮制^[8]、发酵炮制^[9]等。这些创新工艺在一定

程度上简化附子的炮制过程, 节省时间, 有效降低附子毒性, 显著保留有效成分, 但这些创新减毒工艺部分还处于实验室研究阶段, 尚未完全实现向工业化生产应用的转化。为此, 本文从专利角度分析附子减毒方法现状, 剖析其研究热点、技术进步、行业发展趋势等, 为附子减毒技术创新发展提供可借鉴的专利技术, 促进炮制减毒技术的转化与应用。

1 专利检索与分析方法

1.1 专利检索

1.1.1 数据来源 本文的数据来源于专利检索与服务系统中的 Incopat 数据库, 针对附子或乌头减毒相关专利进行全面检索, 检索范围为申请日在 2023 年 2 月 10 日前收录在 Incopat 数据库中的全球专利。

1.1.2 技术分解 基于技术文献和专利的初检及浏览, 对附子及乌头处理相关专利按照其主题或主要发明点进行了技术分解, 设立二级技术分支: (1) 出于减毒目的的炮制或处理 (主题或主要发明点在于以毒性物质减少为目的的药材加工处理方法); (2) 基于减毒的部位/成分制备 (主题或主要发明点在于制备毒性物质含量低、而有效成分富集的提取物或具体化合物); (3) 基于炮制的分析/评价方法 (主题或主要发明点在于以毒性/活性物质为指标, 围绕炮制、处理前后水平变化而衍生的分析或评价方法)。在二级技术分支以下, 作出第三级技术分支的标引: 微波处理、发酵、结构转化、配伍、加热加压和超声, 见图 1。

1.1.3 检索结果 通过对检索结果主分类号 (部、大类直至小类) 的整体过滤, 进行简单同族合并后, 最终筛得最相关的结果共计 175 专利族。

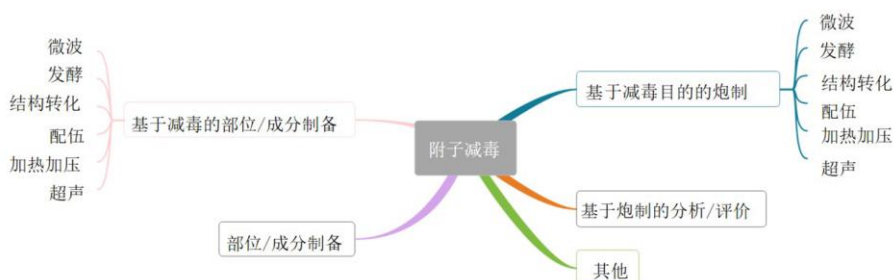


图 1 附子减毒技术分解

Fig. 1 Technical decomposition of attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

1.2 分析方法

运用专利分析方法与 SWOT 分析方法对专利进行分析。专利分析方法包括统计分析和技术分析^[10]。统计分析将专利文献按专利数量、同族专利数量等相关指标进行统计,从技术和经济角度对统计数据的变化进行解释以获取其发展趋势;技术分析是将专利说明书等技术内容按其技术特征进行归并以获得技术动向。SWOT 分析方法主要分析研究对象的优 势 (strengths)、劣 势 (weaknesses)、机 遇 (opportunities) 与 威 胁 (threats), 并 按 一 定 的 次 序 罗 列 研 究, 从 中 得 到 相 关 信 息^[11]。

2 基于专利分析的附子减毒方法现状

2.1 国际附子减毒专利现状

2.1.1 全球附子减毒专利分布及技术构成 借助 Incopat 全球专利数据库检索发现,全球多个国家有附子减毒相关专利申请,其中我国专利数量远超其他国家,占全球附子减毒方法专利申请总数的 94.86%,位居世界首位(表 1),是附子减毒专利创

新最主要的技术来源国。

由各国附子减毒专利技术构成可知(图 2),所有国家的专利申请主要集中于减毒目的的炮制方法,反映各国对附子毒性及其药材加工处理方法的关注。分析其专利数量与布局可以看出,水煎、蒸制、炒制等传统减毒方法仍占附子减毒主流,结构转化、发酵和微波方法是近年来附子减毒的新兴方法和重点研究方向,但相关专利数量较少。

表 1 附子减毒方法全球专利分布

Table 1 Global patent distribution of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* attenuating methods

专利公开国	专利数量	占比/%
中国	166	94.86
韩国	5	2.86
澳大利亚	1	0.57
南非	1	0.57
俄罗斯	1	0.57
世界知识产权组织	1	0.57

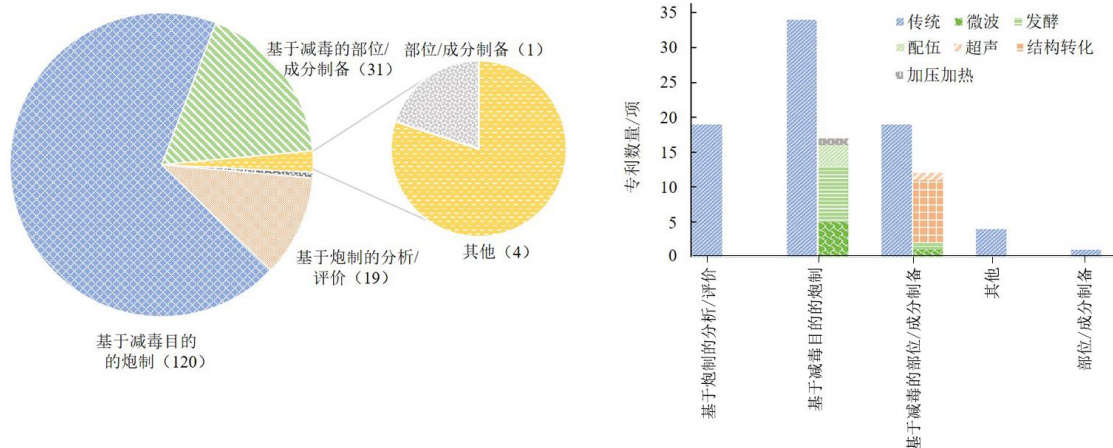


图 2 附子减毒方法全球专利主要技术构成

Fig. 2 Major technology components of global patents of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* attenuating method

2.1.2 全球附子减毒专利申请趋势 从专利申请趋势看(图 3-A),历年来全球附子减毒专利的年专利申请数量存在一定波动,对附子减毒方法的研究主要兴起于 2001 年以后,在 2001—2021 年整体呈现增长趋势,并在 2009、2018—2020 年出现申请高峰,2020 年之后专利申请数量表现出一定程度的回落,但近年来附子减毒专利申请仍处于较为活跃的阶段。

2.1.3 全球附子减毒专利法律状态 如图 3-B 所示,为全球范围内附子减毒专利的法律状态分布图,共 175 件专利,发明申请 113 件,发明授权 52 件,

实用新型 10 件,其中发明申请属于审中状态,实用新型均为授权状态。全球范围内专利有效专利的占比为 35.43%,审中的专利占比 64.57%,发明专利占比 94.29%。由此可见,附子减毒专利主要为发明申请专利,远超其他专利类型,发明申请的数量与发明授权的专利数量较为悬殊,表明该研究领域仍处于发展期,还有较大的发展空间。

2.2 专利角度分析国内附子减毒方法现状

如图 4 所示,专利申请数量-申请人/单位的分布结果表明,我国对附子减毒的研究热情明显高于其他国家或组织,排名靠前的发明人均为中国的企业。

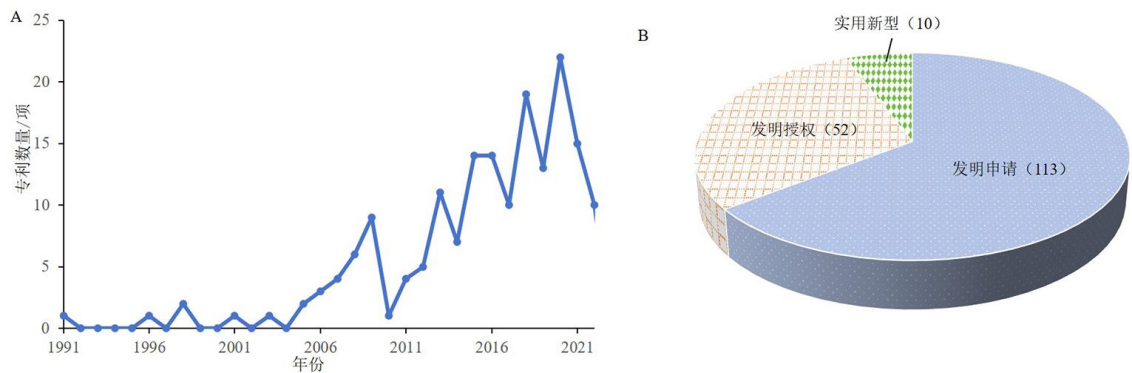


图 3 附子减毒全球专利申请趋势 (A) 和全球专利法律状态 (B)

Fig. 3 Global patent application trends (A) and state of global patent law (B) of attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

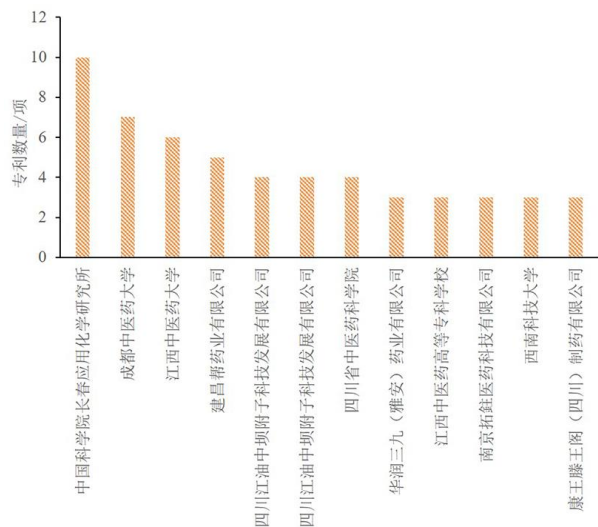


图 4 附子减毒专利申请人排名

Fig. 4 Global ranking of patent applicants for attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

业、机构或个人，可见该领域全球发明人以中国为主导。对比分析中国与其他国家的专利布局，可见中国对附子减毒研究较其他国家更为广泛深入，在结构转化、发酵、微波、超声、配伍等领域都有涉及。同时，全球专利申请数量排名第 1 的发明单位是中国科学院长春应用化学研究所，其共计申请专

利 10 件，在结构转化附子减毒领域积累了 5 项专利，其中 3 件已获得授权，技术领域聚焦，形成了相关专利布局，具有一定的技术优势。对国内附子减毒专利的技术构成分析结果显示，按照传统炮制方法减毒仍是该领域最常见的研究方向，同时在传统方法的基础上，利用现代技术涌现出了结构转化、发酵、微波等新型技术，逐渐成为研究的重点方向。其中我国在附子微波减毒领域占据了先机 and 优势，其他国家专利在该领域几乎空白，有利于形成相关技术壁垒。

2.3 专利角度分析国外附子减毒方法现状

对国外附子减毒专利分析发现，来自海外专利申请的申请人相对分布分散，不同专利族几乎来自不同的申请人，专利申请不集中，尚未形成相关专利布局，申请量超过 2 个专利族的申请人仅有韩国的 Jung Hee Tae（表 2）。海外附子减毒专利的研究范围不广，研究方法较为单一，主要包括结构转化和发酵方法，如通过加入碳酸酯化合物或碳酸盐后，再经高温高压处理，使高毒性的双酯型生物碱和单酯型生物碱转化为乌头原碱，或通过加入枯草芽孢杆菌和纳豆芽孢杆菌混合培养液进行发酵，降低附子乌头碱含量。

表 2 附子减毒海外专利申请

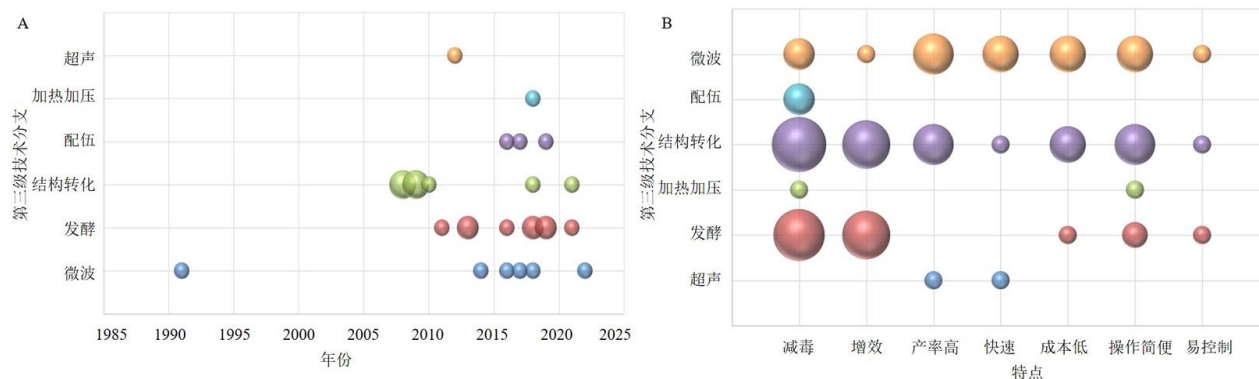
Table 2 Overseas patent application for attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

申请人	公开（公告）号	申请日	国别	文献
University Jiangxi of Traditional Chinese Medicine	ZA 202002443 B	2020-05-05	南非	12
Jung Hee Tae	KR 102245278 B1	2018-05-24	韩国	13
Jung Hee Tae	KR 102129084 B1	2018-05-24	韩国	14
Federalnoe G Bjudzhethnoe Uchrezhdenie Nauki Ufim Inst Biolog Rossijskoj Akademii Nauk	RU 2580042 C2	2014-03-24	俄罗斯	15
Uh Bong Woo	KR 101495205 B1	2013-03-27	韩国	16

3 附子减毒专利的研究趋势分析

在附子减毒领域，传统炮制仍是常见和主流的方法，以浸泡、漂洗、加热为主要处理步骤，不同专利方案的主要改进之处在于对具体步骤、辅料、参数的改变，整体发明构思上还是对传统炮制方法的延续。附子减毒的新型方法主要出现于 2008 年

之后，对附子减毒新型方法专利统计分析发现，最早在 1991 年就出现过微波处理附子减毒的方法专利，2008 年结构转化附子减毒的方法开始兴起，2011 年开始出现附子发酵减毒，2012 年开始尝试超声减毒，其中结构转化、微波和发酵的专利较多，是研究的重点方向，见图 5。



A-附子减毒炮制新型方法分析，气泡大小代表该年份相应方向专利的申请数量多少；B-技术功效分析，气泡大小代表该方向专利的相应技术功效的优势大小。

A-analysis of new processing/treatment methods for attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*, bubble size represents the number of patents filed in corresponding direction in that year; B-analysis of technical efficacy, bubble size represents how much superiority of corresponding technical efficacy of patent in this direction.

图 5 附子减毒专利的研究趋势

Fig. 5 Research trends in patents for attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

3.1 微波相关专利及发展趋势

微波技术利用电场和磁场的快速交变，能使极性分子快速旋转、振动、相互摩擦，从而产生的大量热能；微波还可穿透物料内部，使物料中的水快速气化并形成压力差，实现内外同步加热。微波炮制附子减毒是利用微波内部加热特性，使附子快速升温，从而促进双酯型生物碱水解，达到减毒目的。

早在 1991 年，成都中医药大学（原成都中医学院）就针对附子减毒提出了微波炮制的新方法。通过将盐附子或胆附子削皮或切片后，经过浸胆、漂洗、蒸制并晾干后，选用 2 450 或 915 MHz 的微波机进行辐照干燥^[17]。该方法的应用为传统附片炮制方法开辟了新途径，认识到微波作为一种新型热力学形态在饮片炮制中的使用价值与应用前景，为微波技术在附子炮制上的应用奠定了基础。然而，由于工业微波设备的缺乏、微波附子减毒的机制尚不明确等问题，微波附子减毒工艺并未得到广泛的推广和应用，仅有少数专利技术提出利用微波辅助提高生物碱提取率和微波辐射干燥的方法，微波加热

效率高，升温迅速且均匀，能使大量热能积聚引起组织内压力急剧升高，从而致使细胞壁和细胞膜迅速破裂，有效增加生物碱的溶出，同时还能促进双酯型生物碱水解，使毒性降低。值得注意的是，2022 年成都中医药大学、江西中医药大学和贵阳新奇微波工业有限责任公司联合针对附子微波减毒提出“液封减毒-干燥膨化”的 2 阶段制备方法^[18]（表 3）。“液封减毒”阶段，取 3 mm 厚的附片放入聚丙烯盒中，按照附片与水的质量比 1：1 加入自来水进行液封，90 °C，4.5 kW 微波常压加热 90 min；“干燥膨化”阶段根据所含水分质量，60 °C，4.5 kW 微波变频真空膨化干燥至水分小于 12%。该方法可用于各种附子的减毒存效，普适性好。同时采用该炮制方法得到的炮附子有效成分损失小、毒性低，其性状及含量符合《中国药典》2020 年版要求。此外，该发明方法炮制时间短、废品率低、生产效率高、成本低，并且生产过程绿色环保，适合大规模工业生产，具有良好的市场前景。该申请较已有的附子微波减毒技术有了较大进步，为附子微波减毒炮制工艺的产业化发展奠定了坚实基础。

表 3 附子减毒相关微波重点专利

Table 3 List of key microwave patents for attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

公开(公告)号	申请单位	申请日	申请内容	文献
CN 1061909 A	成都中医学院	1991-12-25	微波辐射干燥	17
CN 103893296 A	甘肃陇神戎发药业股份有限公司	2014-04-02	微波辅助提取生物碱	19
CN 106668205 A	江苏经纬技术创新咨询有限公司	2016-11-30	微波加热干燥	20
CN 107970285 B	长沙理工大学	2017-12-12	微波辅助提取生物碱	21
CN 111067946 A	海门市源美美术图案设计有限公司	2018-10-22	微波辅助提取有效成分	22
CN 114903936 A	成都中医药大学、江西中医药大学、贵阳新奇微波工业有限责任公司	2022-05-18	微波干燥、减毒	18

3.2 结构转化相关专利及发展趋势

附子减毒的结构转化相关专利通过对附子双酯型生物碱等有毒成分进行结构合成或修饰改造,发生水解、氧化或还原等反应,获得毒性更低的有效成分,从而实现减毒的目的。2008 年结构转化附子减毒的方法开始兴起,中国科学院长春应用化学研究所就一种增加乌头属植物提取物中单酯型生物碱含量的方法申请了专利,该方法将 50%~95%乙醇溶液提取得到的提取物用蒸馏水溶解后加氨水调节 pH 为 6.0~10.0,置于高压反应釜中 100~120 °C 加热 40~80 min,能有效减少副产物,使单酯型生物碱产率提高 0.17~13.00 倍^[23]。同年,该研究所就乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法申请了 CN 101434577 B,将双酯型生物碱、脂型生物碱组分加入到 50%~95%的 1,4-二氧六环水溶液中加热回流 6~24 h,该方法能使双酯型生物碱转化为单酯型生物碱的转化率达到 95%以上,脂型生物碱转化为单酯型生物碱的转化率达到 90%以上^[24]。2009 年,该研究所又先后申请了双酯型及脂型乌头类生物碱转化为单酯热解型生物碱、乌头类双酯型生物碱转化为脂型生物碱、中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的相关专利。此外,2021 年南京拓钰医药科技有限公司提出了一种乌头碱羟基还原结构转化的乌头属中药饮片炮制方法,能在酯键碱水解的同时发生 1-甲氧基水解及 3、13、15-羟基还原,从而充分转化毒性成分乌头碱,对羟基进行定向还原的结构修饰,达到减毒增效的目的^[25]。其余附子减毒的结构转化相关专利见表 4。

综上所述,附子减毒的结构转化方法经过不断发展,其减毒原理从加碱或高温高压使酯键水解,将双酯型乌头碱水解为单酯型生物碱和乌头原碱,逐渐发展为通过 1,4-二氧六环、吡啶等有机试剂对双酯型生物碱进行结构修饰改造,再到同步发生酯键碱

水解和羟基定向还原得到毒性低的反应产物,附子结构转化的减毒原理逐渐丰富和完善。同时,结构转化的产物也不再局限于单酯型生物碱、脂型生物碱,而是出现了 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱、爱可宁、15-羟基爱可宁等低毒性、药效强的生物碱新化合物,同样能起到减毒增效的目的。附子减毒的结构转化方法虽仍停留在实验室研究阶段,但为结构转化应用于附子减毒炮制工艺的产业化提供了科学依据。

3.3 发酵相关专利及发展趋势

附子的发酵减毒是一种生物转化方法,通过将优选的一种或几种菌种加入经预处理的附子(粉末或提取液)中,利用微生物生长活动产生的酶或有机体(细胞、细胞器)作为催化剂,实现对附子生物碱的结构修饰,降低有毒成分双酯型生物碱含量,提高药效成分单酯型生物碱含量,达到减毒目的。附子发酵减毒技术在 2011 年开始兴起,四川省中医药科学院提出在充分水浸及灭菌处理后的乌头类药材上接种灵芝菌种,并在 25~27 °C 下避光固态发酵培养 40~50 d,得到相应的酵制乌头类中药炮制品的方法^[31]。随着研究的深入与发展,附子发酵减毒的菌种由真菌转向细菌、霉菌、酵母菌等,由单一菌种转向多菌种混合。如三株福尔制药有限公司提出将生附子粉碎后加水浸泡,调节 pH 为 6.0~7.5,加入 0.1%~1.0%的 α -淀粉酶酶解,高温高压灭菌后接种 2 种或 2 种以上益生菌(芽孢杆菌、乳杆菌、双歧杆菌、酵母菌),在 25~37 °C 下培养 2~7 d^[32]。中国中药有限公司发明了一种复合发酵剂用于炮制炮天雄,该复合发酵剂由酿酒酵母菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌和鼠李糖乳杆菌按质量份数各 1~3 份组成,向泥附子中加入复合发酵剂和氯化钠发酵 6~12 d,然后蒸制、砂炒并烘干后得到炮天雄^[33]。此外,附子发酵的生物转化方式也在不断变化,从传统的自然发酵,到现代的固态发酵、

表 4 附子减毒相关结构转化重点专利

Table 4 Key patents of structural transformation for attenuated <i>Aconiti Lateralis Radix Praeparata</i>				
公开（公告）号	申请人/单位	申请日	申请内容	文献
CN 101249152 B	泰山医学院	2008-01-17	加入 NaOH 使双酯型生物碱降解为乌头胺类化合物	26
CN 101357167 A	中国科学院长春应用化学研究所	2008-09-12	通过调节提取物溶液酸碱度和高压水解，使提取物中的双酯型生物碱尽可能转化为单酯型生物碱，单酯型生物碱提高产率 0.17~13.00 倍	23
CN 101434577 B	中国科学院长春应用化学研究所	2008-12-17	在 50%~95% 的 1,4-二氧六环中水浴回流 6~24 h，使双酯型生物碱转化为单酯型生物碱的转化率为 95% 以上，脂型生物碱转化为单酯型生物碱的转化率为 90% 以上	24
CN 101591293 B	中国科学院长春应用化学研究所	2009-07-02	加入吡啶加热回流 2~8 h，使双酯型乌头类生物碱转化为单酯热解型生物碱的转化率为 90% 以上，脂型乌头类生物碱转化为单酯热解型生物碱的转化率为 80% 以上	27
CN 101591294 B	中国科学院长春应用化学研究所	2009-07-02	加入甲苯、长链脂肪酸和吡啶水浴回流 4~12 h，使剧毒的乌头类双酯型生物碱转化为脂型生物碱，其转化率为 90% 以上	28
CN 101735225 A	中国科学院长春应用化学研究所	2009-12-21	在甲苯中加入中乌头碱、过量丁酸、少量吡啶水浴回流，所得产物以乙醚溶解后水浴蒸干，再以蒸馏水溶解，最后以氯仿萃取并，蒸干氯仿即得产物 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱，中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的转化率为 95% 以上	29
CN 101948427 B	江西中医学院	2010-07-29	盐酸胍与乙醇钠物质的量比 1:1 混合后，与双酯型乌头类生物碱物质的量比 0.1:1~10:1 比例混合，磁力搅拌，反应 24 h 得到乌头胺，产率 50%；反应 36 h 得到次乌头胺，得率 54%；反应 48 h 得到新乌头胺，得率 42%	30
KR 102245278 B1	Jung Hee Tae	2018-05-24	加入碳酸盐使二酯二萜生物碱和单酯二萜生物碱转化为乌头原碱，转化率接近 100%	13
CN 113057984 A	南京拓钰医药科技有限公司	2021-04-09	使乌头碱在浓碱溶液中发生 1-甲氧基水解及 3、13、15-羟基还原	25

液态发酵及体外模拟肠道微生物转化。广东南芯医疗科技有限公司发明了一种利用人粪菌发酵附子制备含苯甲酰乌头原碱的粪菌移植胶囊的方法，利用粪菌移植供体的健康优质粪便，在体外模拟肠道微生物对附子的转化作用，通过适当的发酵条件，将附子中的乌头碱等有毒成分转化为无毒代谢产物，同时增加苯甲酰乌头原碱等活性成分的含量^[34]。附子发酵相关重点专利见表 5。

附子生物发酵减毒技术逐渐兴盛，微生物菌群具有氧化、甲基化、羟基化、去酯化、还原化等多种生物转化能力，通过引入微生物进行发酵培养可降低附子乌头碱等有毒成分，增强药物疗效，有效解决传统附子炮制过程中有效成分流失及胆巴残留等问题。同时其反应条件温和，不添加或少添加化学试剂，实现绿色制造，降低附子炮制的生产成本，有望实现附子减毒炮制工艺的产业化发展。

3.4 配伍减毒相关专利及发展趋势

药物的配伍应用是中医临床用药的主要形式，

是附子减毒增效的重要途径，附子与其他药物配伍能有效降低毒性、缓和烈性、提高疗效^[38]。但附子配伍减毒的相关专利不多，其中青川县农村产业技术服务中心通过将乌头与甘草和黑豆配伍，有效降低了乌头类中药中双酯型生物碱的含量^[39]，甘草中的甘草酸、甘草黄酮等成分能与乌头类生物碱形成络合物，同时甘草酸还可加快双酯型生物碱的转化，从而降低毒性^[40]。内蒙古自治区国际蒙医医院将草乌与诃子配伍，提出了一种定量阐述诃子炮制草乌精准减毒的技术工艺。诃子汤为酸性溶液，可促进乌头碱型生物碱的转移，同时诃子中的鞣酸类成分也可与乌头类生物碱形成难溶性络合物，降低草乌毒性^[41]。该专利通过动力学分析提出了定量减毒的概念，为附子减毒提供了新的技术思路。附子配伍减毒相关重点专利见表 6。

4 基于 SWOT 分析的关键因素提取

4.1 内部优势

我国附子减毒相关专利的申请数量远超其他国

表 5 附子减毒发酵相关重点专利

Table 5 Key patents related to fermentation for attenuated *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

公开（公告）号	申请人/单位	申请日	申请内容	文献
CN 102743451 A	四川省中医药科学院	2011-04-21	在充分水浸及灭菌处理后的生药乌头类药材上接种灵芝菌种并避光固态发酵培养 40~50 d，除去发酵体系中水分后的固形物并干燥	31
KR 101495205 B1	Uh Bong Woo	2013-03-27	将枯草芽孢杆菌-纳豆芽孢杆菌菌株以 1：2~2：1 的质量比混合的培养液发酵草乌	16
CN 104510790 A	四川江油中坝附子科技发展有限公司	2013-09-26	将去皮的附子进行浸泡自然发酵和姜汁水发酵并蒸制、干燥	35
CN 105998222 B	三株福尔制药有限公司	2016-05-13	将生附子粉碎，加水浸泡，调 pH 至 6.0~7.5，加入 0.1%~1.0%的 α-淀粉酶酶解，高温高压灭菌后接种益生菌（芽孢杆菌、乳杆菌、双歧杆菌、酵母菌）	32
CN 108815244 B	中国中药有限公司	2018-07-06	取酿酒酵母菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌和鼠李糖乳杆菌各 1~3 份形成复合发酵剂，加入 4%~8%复合发酵剂和 1%~3%氯化钠对泥附子进行发酵	33
CN 109620869 A	四川省食品发酵工业研究设计院、成都润馨堂药业有限公司	2019-01-22	在传统炮制黑顺片基础上，蒸制后加入筛选的纯种宛氏拟青霉微生物菌悬液发酵 2 d，清洗除菌，低温烘至全干	36
CN 110742929 A	广东南芯医疗科技有限公司	2019-09-16	利用粪菌移植供体的健康优质粪便，在体外模拟肠道微生物对附子的转化作用，通过适当的发酵条件，将附子中的乌头碱等有毒成分转化为无毒代谢产物	34
CN 113425770 A	烟台大学	2021-08-02	将生附子粉碎后装入培养容器中，加水搅拌并灭菌，接种药食两用真菌茯苓制得的固体斜面菌块，25~35 ℃静置培养 10~40 d	37

表 6 附子配伍减毒相关重点专利

Table 6 Key patents related to *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* compatibility for reducing toxicity

公开（公告）号	申请人	申请日	申请内容	文献
CN 111540411 A	内蒙古自治区国际蒙医医院（内蒙古自治区蒙医药研究所）	2019-03-28	将草乌与诃子配伍，诃子乙醇提取物经纯水溶解后得到 pH 为 2.8~3.6 的诃子汤，草乌在室温下浸泡于诃子汤中，每 24 h 更换 1 次诃子汤，连续更换 7 d	40
CN 106389555 A	青川县农村产业技术服务中心	2016-09-27	将乌头与生姜、皂角、甘草、黑豆配伍，在水中加入皂角和生姜并调节 pH 至 12~13，加入乌头浸泡 12~24 h 至内无干心，取出乌头与甘草和黑豆煮制 2~4 h 至内无白心，晾干，切片，烘干	39

家，位居世界首位，而海外专利申请的申请人分布相对分散，不同专利族来自不同的申请人。同时，我国对附子减毒的相关技术创新性强，包括微波处理、结构转化、发酵减毒、超声和加热加压等方向，且技术领域高度聚焦，存在相关专利布局，如中国科学院长春应用化学研究所在结构转化附子减毒领域积累了 5 项专利，其中 3 件已获得授权。因此，我国附子减毒相关专利相较于海外专利具有一定专利技术布局优势。基于国内附子减毒技术创新与专利布局，以及市场需求的不断扩大，附子的减毒方法研发关注度较高，相关专利申请活跃，不断开发出新技术新方法，为推动我国附子产业发展奠定了良好基础。

4.2 内部劣势

我国附子减毒相关专利虽然申请数量多，但对技术的保护和垄断措施尚不完善，专利转让率低，

且多以基础研究为主要导向，市场应用较为薄弱。专利申请以偏重基础研究的科研机构、高校较多，企业较少，使市场转化率较低，阻碍了附子减毒专利的成果转化。另一方面，在附子减毒领域，虽涌现出结构转化、发酵等新型技术，但传统炮制方法仍是该领域最常见的研究方向，多数专利方案只是对具体步骤、辅料、参数进行改进，再以单酯型生物碱、双酯型生物碱含量为评价指标，整体发明构思上还是对传统炮制方法的延续，试验方法和评价指标仍然是非常传统和成熟的方法，需要突破传统炮制方法的禁锢。

4.3 外部机会

随着《中药材保护和发展规划》《中医药发展战略规划纲要》等文件的印发实施，附子作为著名的川产道地药材，成为四川省产业扶贫重点支持品种，

具有较大的市场潜力与开发价值。同时,近年来人们对健康的关注与需求不断提高,天然药物的用途和需求在国际医药市场不断扩大,附子在日本早已在日常保健品中广泛应用,在我国附子也将随着保健品和绿色天然食品的开发,成为大健康产业的重要组成原料^[42]。另外,刨附片和炮天雄在部分地区被用于食疗,可做药膳直接配菜入食,在全面注重养身保健的时代背景下,能作为药食两用的附子也

将迎来其发展机遇。

4.4 外部威胁

我国附子减毒相关专利就质量而言,其所申请专利的同族专利数量较少、被引证频次不高、技术创新点还有待加强,无法与国外相关专利技术拉开较大差距。且国内暂无代表性、广泛使用的附子减毒新型方法,容易受到国外新技术的冲击。附子减毒专利的 SWOT 分析见图 6。

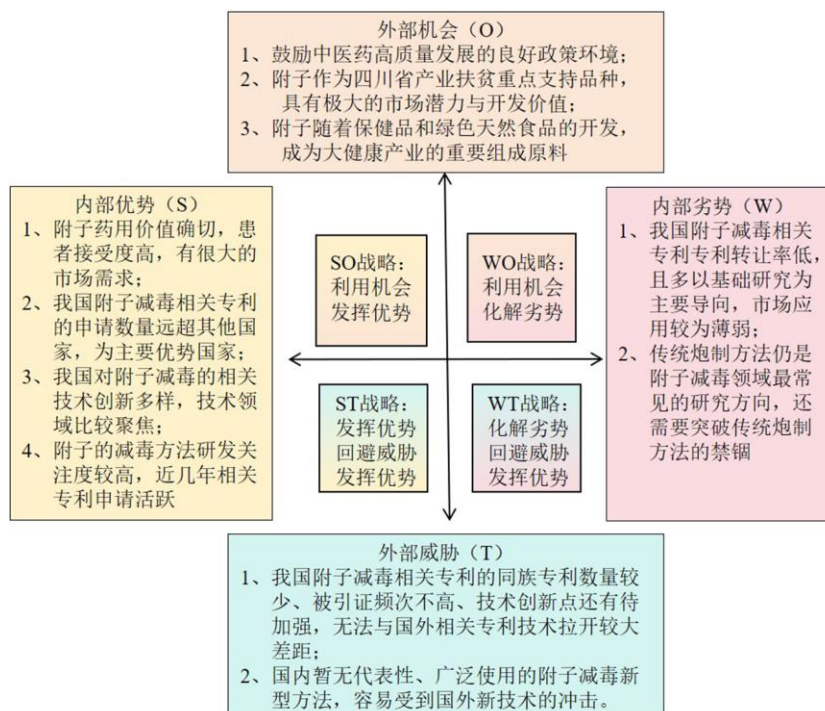


图 6 附子减毒专利的 SWOT 分析

Fig. 6 SWOT analysis of attenuated patent of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

5 基于专利视角的我国附子减毒专利发展建议

5.1 提升专利质量, 加强创新成果转化力

由于专利基数大、技术方案普遍相对简单、方案改进细微、改进效果缺乏阳性对照或效果不显著等原因,生物、化学药、中药、食品等医药生物领域专利授权率长期偏低,较多专利都成为“沉睡专利”而未能转化。附子减毒相关专利申请数量多,但实际授权比例小,部分专利保护范围过窄,专利排他性差。应努力提高我国附子相关专利质量,贴合市场需求申请相关专利,在保证专利数量的同时注重专利质量的提升,同时还要强化专利申请及维护的意识,对关键技术进行全面的专利保护。高校、科研单位的基础研究实力雄厚,承担的研究范围广、内容丰富,但成果转化度不足;企业的市场转化能力较强,但基础研究较薄弱。因此要强化高校、科

研单位与企业的合作,构建形成产学研合作链条,加强专利申请前期的基础研究,使基础研究和产品开发相结合,提升创新成果的转化力。

5.2 强化附子减毒新型方法的技术突破, 填补技术空白

当前我国附子减毒专利已具备一定的基础,在全球范围内占据了明显优势,但各种附子减毒新型技术的专利申请量都偏低,远低于传统方法,因此基于现有的研究基础,考虑在细分方向开展布局,从而构建多角度、多途径的技术壁垒。此外,也可以从多种方法组合进行技术突破,最大限度地发挥不同方法的优势。此外,通过对其他有毒中药减毒方法的分析发现,计算机辅助的虚拟预测/筛选减毒衍生物^[43]、制备分子印迹聚合物对目标分子特异性和选择性吸附减毒^[44]、仿生炮制减毒^[45]等新型方法

尚未应用于附子减毒领域,可以借鉴相关技术开展研究。

5.3 推动附子减毒工艺高质量发展

深入挖掘创新工艺带来的临床药效及经济效应的变化,加大“政、产、学、研、用”多元主体的协作力度,鼓励企业积极参与附子创新减毒工艺的研究与使用。此外,还应开展工艺成套设备、在线监控与自动控制系统以及智能化生产设备的开发与研制,提高附子减毒工艺与工艺设备的适配度,促进附子减毒工艺的数字化、智能化、工业化的高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 于武华,钟凌云. 附子的强心作用及其机理研究进展 [J]. 江西中医药, 2021, 52(3): 77-80.
- [2] 刘诗韵,杨洋,冉凤英,等. 附子抗心律失常作用机制研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(2): 221-225.
- [3] 周炜炜,王朋倩,戴丽,等. 辛热药附子调节心血管作用和机制研究进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(5): 615-619.
- [4] 尹贻慧,张凯,陈倩,等. 联合体外多维化学物质组和分子对接策略的炮制附子抗炎药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3785-3795.
- [5] 毛莹莹,栗焕焕,任晓亮. 附子-甘草药对配伍研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 119-127.
- [6] 方莉,林华,邓广海,等. 正交试验法优选附子高压蒸制工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 20-24.
- [7] 林华,方莉,龚又明,等. 附子高温烘制工艺的正交试验追加法优选 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1382-1385.
- [8] 贺亚男,陈露梦,黄伟,等. 微波炮制附子炮制工艺影响因素研究 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3157-3164.
- [9] 李南臻,王刚,何仲清,等. 炮制附子微生物的筛选及其发酵炮制工艺研究 [J]. 食品与发酵科技, 2019, 55(3): 9-14.
- [10] 郭婕婷,肖国华. 专利分析方法研究 [J]. 情报杂志, 2008(1): 12-14.
- [11] 仇敏,黄浩洲,林俊芝,等. 基于专利视角的余甘子全产业链开发现状分析与评述 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3355-3364.
- [12] Univ Jiangxi Traditional Chinese Medicine. Method for optimizing *Radix Aconiti Lateralis* processing process: South Africa, ZA 202002443 B [P]. 2021-06-30.
- [13] Jung Hee-Tae. Method for high-efficiency conversion of the toxic diester-diterpenoid alkaloids and monoester-diterpenoid alkaloids contained in *Aconitum ciliare* Decaisne to aconine: Korea, KR 102245278 B1 [P]. 2021-04-27.
- [14] Jung Hee Tae. The conversion method of diester-diterpenoid alkaloids and monoester-diterpenoid alkaloids having high toxicity derived from *Aconitum carmichaeli* Debeaux to aconine: Korea, KR 102129084 B1 [P]. 2020-07-01.
- [15] Federalnoe G Bjuzhetnoe Uchrezhdenie Nauki Ufim Inst Biolog Rossijskoj Akademii Nauk. Method of increasing content of alkaloid lappaconitine in prepared rhizomes of *Aconitum Septentrionale* Koelle: Russia, RU 2580042 C2 [P]. 2016-04-10.
- [16] Uh Bong Woo. A method of reducing of toxic substance in Korean aconite root: Korea, KR 101495205 B1 [P]. 2015-03-02.
- [17] 杨明,徐楚江,邹文铨. 附子炮制新方法: 中国, CN 1061909 A [P]. 1992-06-17.
- [18] 张定堃,杨明,贺亚男,等. 一种微波炮制附子的制备方法: 中国, CN 114903936 B [P]. 2023-10-31.
- [19] 张喜民,王小芳,邓月婷,等. 一种微波辅助提取松潘乌头生物碱的方法: 中国, CN 103893296 B [P]. 2016-05-18.
- [20] 汪屹. 一种川乌的炮制方法: 中国, CN 106668205 A [P]. 2017-05-17.
- [21] 舒孝顺,张豪. 一种微波辅助提取高乌头中总生物碱的方法: 中国, CN 107970285 B [P]. 2020-07-07.
- [22] 不公告发明人. 一种制川乌白芍药对提取物的制备方法: 中国, CN 111067946 A [P]. 2020-04-28.
- [23] 皮子凤,孙莉佳,宋凤瑞,等. 一种增加乌头属植物提取物中单酯型生物碱含量的方法: 中国, CN 101357167 A [P]. 2009-02-04.
- [24] 刘淑莹,刘文龙,宋凤瑞,等. 乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法: 中国, CN 101434577 B [P]. 2013-04-17.
- [25] 徐浩坤. 一种乌头碱羟基还原结构转化的乌头属中药饮片炮制方法: 中国, CN 113057984 A [P]. 2021-07-02.
- [26] 李永芳,唐瑜菁,苏延友,等. 一种低毒乌头镇痛制剂的制备方法: 中国, CN 101249152 B [P]. 2010-11-10.
- [27] 刘淑莹,刘文龙,宋凤瑞,等. 双酯型及脂型乌头类生物碱转化为单酯热解型生物碱的方法: 中国, CN 101591293 B [P]. 2012-05-16.
- [28] 刘淑莹,刘文龙,宋凤瑞,等. 乌头类双酯型生物碱转化为脂型生物碱的方法: 中国, CN 101591294 B [P]. 2011-08-03.
- [29] 刘淑莹,王曦烨,宋凤瑞,等. 中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的方法: 中国, CN 101735225 A [P]. 2010-06-16.

- [30] 邵峰, 杨尊华, 刘荣华, 等. 一种双酯型乌头类生物碱转化为乌头胺类生物碱的方法: 中国, CN 101948427 B [P]. 2013-03-13.
- [31] 江南, 罗霞, 魏巍, 等. 乌头类中药的炮制方法及其醇制炮制品: 中国, CN 102743451 A [P]. 2012-10-24.
- [32] 吴炳新, 褚新红, 孙筱林. 益生菌发酵生附子的组合物及其制备方法和应用: 中国, CN 105998222 B [P]. 2019-08-06.
- [33] 任玉珍, 杜杰, 金锋, 等. 一种炮制炮天雄的复合发酵剂及其应用: 中国, CN 108815244 B [P]. 2021-06-11.
- [34] 林金飞, 蔡祥, 高志良, 等. 一种利用人粪菌发酵附子制备含苯甲酰乌头原碱的粪菌移植胶囊的方法: 中国, CN 110742929 A [P]. 2020-02-04.
- [35] 孙鸿, 尹茂财, 羊勇, 等. 一种炮天雄产品及其发酵方法: 中国, CN 104510790 A [P]. 2015-04-15.
- [36] 李南臻, 王刚, 万玉军, 等. 一种可显著提高附子单酯型生物碱的方法: 中国, CN 109620869 A [P]. 2019-04-16.
- [37] 林剑, 张雨晴, 高永林, 等. 一种生物转化附子的制备方法: 中国, CN 113425770 A [P]. 2021-09-24.
- [38] 姜波, 常晶晶, 张春蕾, 等. 附子心脏毒性及配伍减毒增效机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1346-1353.
- [39] 周子林. 降低乌头类中药双酯型生物碱剧毒的处理方法: 中国, CN 106389555 A [P]. 2017-02-15.
- [40] Singhuber J, Zhu M, Prinz S, *et al.* Aconitum in traditional Chinese medicine: a valuable drug or an unpredictable risk? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(1): 18-30.
- [41] 李汉青, 项佳音, 范晓红, 等. 一种定量阐述诃子炮制草乌精准减毒的技术工艺: 中国, CN 111540411 A [P]. 2023-03-31.
- [42] 任品安, 李晓林, 黄晶, 等. 基于 SWOT 分析道地附子产业发展现状及策略 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3255-3260.
- [43] 孙颖, 赵旭, 夏新华, 等. 常山和常山碱的药理作用及减毒研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2514-2521.
- [44] 程玉, 余寒优, 索芳, 等. 马兜铃酸减毒与分离方法研究进展 [J]. 中国药业, 2022, 31(7): 128-132.
- [45] 赖珊, 李茵芳, 袁干军, 等. 青木香的仿生炮制减毒研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1647-1650.

[责任编辑 赵慧亮]