

基于中药质量标志物研究思路的附子质量控制研究进展

马彤阳, 刘 芝, 饶劲松, 姚 叶, 刘中秋*, 朱丽君*

广州中医药大学, 中药学院国际中医药转化医学研究所, 教育部中医药防治肿瘤转化医学研究国际合作联合实验室, 中医药广东省实验室, 广东省中医药转化医学研究重点实验室, 广东 广州 510006

摘 要: 中药质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 的提出推动了中药质量控制从“化学表征”向“功能表征”的转变。附子 *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* 为临床常用有毒中药,《中国药典》2025 年版对其采用双酯型生物碱限量检查与单酯型生物碱含量测定相结合的质量控制模式,在保障临床安全用药方面发挥了重要作用,但在毒性指标覆盖范围与药效指标完整性方面仍有优化空间。以《中药质量标志物研究技术指南》为指导,系统梳理了附子的毒效物质基础与质量标准研究进展,从药效、毒性及药代动力学特征 3 个角度对附子潜在 Q-Marker 进行了总结,为附子质量标准的优化及临床安全有效用药提供参考。

关键词: 质量标志物; 附子; 毒效成分; 药效; 毒性; 药理学

中图分类号: R282.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8076-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.012

Research progress on quality control of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* based on research approach of quality markers of traditional Chinese medicine

MA Tongyang, LIU Zhi, RAO Jinsong, YAO Ye, LIU Zhongqiu, ZHU Lijun

Guangdong Provincial Key Laboratory of Translational Chinese Medicine, Chinese Medicine Guangdong Laboratory, Joint International Research Laboratory of Translational Cancer Research of Chinese Medicines, International Institute for Translational Chinese Medicine, School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: The introduction of quality markers (Q-Marker) of traditional Chinese medicine has driven the shift of quality control of traditional Chinese medicine from “chemical characterization” to “functional characterization.” *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*, a commonly used toxic herb, is quality-controlled by a model combining the limit test of diester-type alkaloids with the content determination of monoester-type alkaloids in the *Chinese Pharmacopoeia* (2025 edition). This model has played a significant role in ensuring clinical medication safety, while the coverage of toxicity indicators and the completeness of efficacy indicators remain to be improved. Guided by the *Technical Guide for Research on Quality Markers of Traditional Chinese Medicine*, this paper systematically reviews the toxic-effect material basis and quality standard research progress of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*, and summarizes the potential Q-Markers from the three perspectives of efficacy, toxicity, and pharmacokinetic characteristics, aiming to provide a reference for the optimization of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* quality standards and its safe and effective clinical application.

Key words: quality markers; *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; toxic-effect components; efficacy; toxicity; pharmacokinetics

中药质量是临床疗效的保障,也是产业发展的基石。长期以来,中药质量控制指标与有效性关联不强、专属性差等问题制约了中药产业的发展。刘昌孝院士^[1]于 2016 年提出的中药质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 概念,将指标筛选从

“可测性优先”转向“功能关联优先”,为中药质量标准的制定提供了新方向,推动了中药质量控制从“成分检测”向“功能表征”的转变。为进一步规范研究,中华中医药学会于 2025 年发布《中药质量标志物研究技术指南》(以下简称《指南》),明确了基

收稿日期: 2026-03-02

项目基金: 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项 (2023YFC3502803); 广州市重点研发计划项目 (2024B03J1281); 中医药广东省实验室自主科技项目 (HQCML-B-2024003, HQL2024PZ008)

作者简介: 马彤阳,男,硕士研究生,研究方向为中药药理学。E-mail: matongyang2025@163.com

*通信作者: 朱丽君,女,博士,教授,研究方向为中药体内处置与毒效调控及机制研究。E-mail: zhulijun@gzucm.edu.cn

刘中秋,男,博士,教授,研究方向为药物代谢及调控。E-mail: liuzq@gzucm.edu.cn

于“传递与溯源”“有效性”“特有性”“配伍环境”和“可测性”5要素的研究路径与技术方法体系^[2]。

附子为毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx.子根的加工品，其味辛、甘，性大热，有毒，归心、肾、脾经，有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛之功，素有“回阳救逆第一要药”之称^[3]。现代研究表明，附子具有强心、抗肿瘤、镇痛、抗炎、神经调节、免疫调节、血糖调节等多种药理作用^[4-5]。临床上主要应用于治疗心力衰竭、冠心病心绞痛、类风湿关节炎、腹泻型肠易激综合征、妇科疾病、周围神经病变等多种病症，疗效显著^[6-14]。附子化学成分复杂，兼具显著的药理活性与毒性。为保证其临床用药安全有效，现行《中国药典》2025 年版规定：附子中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱 3 种双酯型生物碱的总量不得过 0.020%；苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱、苯甲酰新乌头碱 3 种单酯型生物碱的总量不得少于 0.010%^[3]。随着化学物质基础研究的深入，越来越多的证据表明，现行标准所覆盖的毒性成分和药效成分可能尚不完整，仍有优化空间。本文以《指南》为指导，在系统梳理附子毒效成分和质量控制现状的基础上，对附子潜在质量标志物进行药效、毒性和药动学总结。

1 中药 Q-Marker 的提出与研究现状

1.1 中药 Q-Marker 的提出

中药质量控制是保障中药安全性、有效性与稳定性的核心环节。随着色谱、质谱等现代分析技术的发展，中药质量控制逐步从传统的性状鉴别走向了基于化学成分的定量表征，检测的精密度与准确性不断提升。然而，标准制定过程中质控指标的筛选多以成分的可检测性为首要考量，优先选取易分离、易定量的化学成分作为检测指标，形成“可测性优先”的导向，弱化了成分与药效、毒性的内在关联，致使质控指标难以真实体现中药的临床疗效与安全性^[1]。

2016 年刘昌孝院士首次提出中药 Q-Marker 概念，其定义为：存在于中药材及其产品中固有或加

工制备过程中形成的、与中药功能属性密切相关、具有确切化学结构并可进行定性鉴别与定量测定的特有化学成分，其筛选遵循方剂配伍“君”药为首、兼顾“臣”“佐”“使”药的原则^[2,15]。中药 Q-Marker 直接聚焦于中药质量属性的本质内涵，将指标筛选的逻辑从“可测性优先”转向“功能关联优先”，可应用于各类中药材质量标志物筛选。对于以附子为代表的毒效并存、炮制过程中化学成分发生改变的中药，中药 Q-Marker 提供了新的研究思路。

1.2 中药 Q-Marker 研究的思路与技术

1.2.1 中药 Q-Marker 的研究思路 目前，中药 Q-Marker 研究主要围绕中药饮片标准汤剂展开，技术路线见图 1。首先制备具有充分代表性的标准汤剂，样品需经传统鉴别与 DNA 条形码联合鉴定至种，严格按照药典或道地工艺炮制，统一规范饮片前处理、加水量、浸泡煎煮参数及浓缩条件，确保样本制备的标准化与可重复性；在此基础上，采用液相色谱（LC）、气相色谱（GC）或液相色谱-质谱联用（LC-MS）、气相色谱-质谱联用（GC-MS）等技术建立标准汤剂指纹图谱，全面解析其化学成分，筛选出汤剂特有且与临床疗效、安全性密切相关的物质作为候选 Q-Marker；随后采用高效液相色谱（HPLC）、GC、LC-MS 等分析技术，基于一测多评法建立候选 Q-Marker 的精准定量方法；最终将研究结果向中药材及炮制品溯源，向复方制剂与中成药延伸，比较不同批次、不同企业产品的 Q-Marker 含量差异，建立统一的质量一致性评价标准，实现中药全链条质量可控^[1]。

1.2.2 中药 Q-Marker 的研究技术 色谱指纹图谱^[16]可整体反映中药材或制剂的化学特征，其方法构建需遵循特征性、系统性、稳定性 3 大基本原则。目前主流技术包括薄层色谱（TLC）、GC、高效/超高效液相色谱（HPLC/UHPLC）指纹图谱 3 类，液相色谱凭借分离优势应用最广，常搭配相似度评价、化学模式识别保障结果客观，多用于药材真伪鉴别与批次一致性评价。王晓雅等^[17]建立 HPLC 指纹图



图 1 中药 Q-Marker 研究技术路线图

Fig. 1 Research technical roadmap of Q-Marker of traditional Chinese medicine

谱, 比较 3 个产区 35 批黑顺片, 凭借特征共有峰有效鉴别江油道地附子, 适用于附子产地溯源与品质区分。但该技术无法直接关联成分与药效活性, 仍存在量化评价体系不完善的应用局限。

一测多评法^[18-19]以单一易得成分为内参, 通过建立相对校正因子即可完成多类指标成分的定量检测。该方法以高效液相色谱-紫外/二极管阵列检测器 (HPLC-UV/DAD) 检测为主, 结果稳定可靠, 已载入《中国药典》2025 年版。高效液相色谱-蒸发光散射检测器 (HPLC-ELSD) 技术适配无紫外吸收的皂苷类成分, GC 技术专用于挥发性成分定量, LC-MS 技术则适用于微量成分的高灵敏度检测。Zhang 等^[20]采用一测多评法以苯甲酰新乌头原碱为参照, 同步测定 6 种毒效生物碱, 检测 62 批饮片并结合主成分分析区分不同炮制、产地样品质量。

DNA 条形码技术^[21]可从基因层面实现中药精准鉴定, 有效弥补传统鉴定方法易受主观经验、样本形态及加工炮制影响的缺陷, 鉴定结果客观准确。该技术以 ITS2 序列为药用植物通用核心条形码、psbA-trnH 为补充序列, 动物药以 COI 基因序列为核心鉴定条形码, 提高了混伪品鉴别准确性, 同时衍生出适配降解样本的微型条形码、针对复方制剂的宏条形码等新技术。乌仁吉如拉等^[22]采用 ITS2 序列分析 12 种乌头属药材, 依据种间显著序列差异稳定区分附子与草乌等近缘混伪品, 构建聚类树判断物种亲缘关系。但高温蒸煮炮制会造成 DNA 严重断裂, 大幅降低 PCR 扩增成功率, 难以区分不同产地附子样品。

生物效价检测^[23]可基于整体动物、离体组织等生物模型, 量化药物的药效作用与毒性水平, 有效弥补传统中药“唯成分论”质控模式与临床有效性、安全性脱节的问题。该技术结合药理活性和生物统计, 通过供试品与标准品的生物反应比对测定药物效价, 适配中药多成分协同起效的特点, 能有机整合中药品质评价与药性研究, 为饮片建立量化效价标准。张定堃等^[24]构建大鼠室性早搏最小中毒模型评价附子心脏毒性, 同步采用急性心衰血流动力学检测强心活性, 量化 8 种主流附子炮制品毒效差异; 结合液质联用成分关联分析, 证实去甲猪毛菜碱、去甲乌药碱为强心活性物质。

1.2.3 基于中药 Q-Marker 的质控研究意义 基于质量标志物的质控研究可实现中药全产业链质量溯源。中药 Q-Marker 源于药用植物基原的生物合

成产物, 在采收、加工炮制、制剂生产等环节发生物质转化与成分传递, 最终通过复方配伍发挥药效, 贯穿从原料到成品的完整产业链^[25]。该模式以标准汤剂为质量评价基准, 筛选专属质量标志物, 向上追溯至中药材及炮制品以明晰源头差异, 向下延伸至复方及中成药评价, 聚焦成分的特异性、动态差异性与质量传递规律, 弥补了传统质控碎片化、溯源性不足的缺陷。

基于中药 Q-Marker 开展精准质量控制, 可有效防范用药风险, 保障中药临床应用的安全性。根据国家药品监督管理局发布的《药品监督管理统计年度数据 (2024)》, 2024 年全国地方药品抽检结果显示, 中药 (含中成药、中药材及中药饮片) 不合格批次共计 779 批, 占全部不合格药品批次的 91.43%。其中中药材与中药饮片问题最为突出, 地方抽检不合格率达 1.64%, 国家级专项抽检不合格率高达 2.87%, 均显著高于同期化学药品、中成药, 质量安全隐患显著^[26]。完善的中药质量控制体系可精准筛查药材及制剂中的内源性毒性成分与外源性污染物残留, 严防劣质饮片、掺伪药材流入市场, 从基原源头把控药材品质, 有效规避药材在炮制、加工、流通等环节的人为风险, 切实筑牢中药临床安全用药的底线。

中药 Q-Marker 质控体系可稳定中药临床疗效, 保障中医辨证论治的精准性与统一性。处方作为中医诊疗的最终载体, 其疗效不仅取决于药味配伍与剂量的合理性, 更依赖从饮片原料到临床给药全流程的质量可控性。当前临床面临 2 大突出问题^[1]: 一是有效处方转化为院内制剂后, 因各医疗机构饮片采购渠道不一、原料标准不统一, 且缺乏跨机构的统一管理, 存在监管盲区; 二是中药代煎服务受操作水平及设备条件所限, 煎煮关键参数难以严格控制, 常导致有效成分提取不足。因此, 建立覆盖全流程的质量控制体系, 是保障临床疗效稳定、维护中医个体化诊疗特色的必然要求。

2 附子毒效物质基础

目前研究认为, 生物碱为附子的主要药效和毒性成分。根据化学结构, 附子生物碱可分为二萜生物碱和非二萜生物碱。二萜类生物碱依据母核碳原子数量进一步分为 C₂₀、C₁₉、C₁₈ 型, 其中 C₁₉ 型二萜生物碱是附子药效与毒性研究关注的重要类型。C₁₉ 型二萜生物碱包括双酯型、单酯型、胺醇型三类, 三者均具有药理活性, 但毒性差异极大。双酯

型 C₁₉ 型二萜生物碱毒性最强，单酯型次之，胺醇型毒性最弱。

2.1 附子主要药效成分

附子的生物碱成分中，双酯型 C₁₉ 二萜生物碱是附子中毒性最强的一类生物碱，具有强心、抗肿瘤、抗炎、镇痛、免疫调节、驱虫杀虫等药理作用，代表物质有乌头碱 (aconitine, AC)、次乌头碱 (hypoaconitine, HA) 和新乌头碱 (mesaconitine, MA) 等^[27-28]。单酯型 C₁₉ 二萜生物碱毒性显著降低，仅为双酯型 C₁₉ 二萜生物碱的 1/100~1/200，具有抗炎、镇痛、强心等药理活性，代表物质包括苯甲酰乌头原碱 (benzoylaconine, BAC)、苯甲酰次乌头原碱 (benzoylhypoaconine, BHA) 和苯甲酰新乌头原碱 (benzoylmesaconine, BMA) 等^[29-31]。胺醇型 C₁₉ 二萜生物碱毒性最弱，目前尚未发现有对组织细胞有毒性并致死的案例，在临床剂量下使用安全性高，具有保护心血管、抗肿瘤、镇痛等作用，代表物质有乌头原碱 (aconine, ACN)、次乌头原碱 (hypoaconine, HAN)、新乌头原碱 (mesaconine, MAN) 等^[28]。C₂₀ 型二萜生物碱为乌头属生源前体型二萜生物碱，整体毒性远低于各类 C₁₉ 型二萜生物碱，兼具抗肿瘤、抗炎镇痛、心血管保护、肾脏保护、神经保护、免疫调节等多重药理活性，代表物质有宋果灵 (songorine, SE)、阿替辛 (atisine)、海替辛 (hetisine) 等^[32]。

除生物碱类成分外，附子中还含有多种非生物碱类活性成分，主要包括多糖类、苷类、甾醇类、有机酸类，以及蛋白质、氨基酸等物质。这类成分在增强免疫、抗氧化、抗炎及协同增效等方面发挥重要作用，是附子整体药效的重要组成部分。多糖类成分可发挥免疫调节、抗肿瘤、抗抑郁、脏器保护、降血糖及抗炎等作用^[33]；附子苷具有明确的强心功效^[34]；β-谷甾醇则兼具抗菌、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、调血脂、抗脱发、抗抑郁、抗衰老等多种生物活性^[35]。

生物碱和非生物碱成分可协同起效，共同发挥作用。生物碱为附子核心药效物质，可强心、抗炎，但单用易诱发心肌氧化损伤与钙超载毒性；多糖可清除活性氧、保护线粒体，缓解生物碱不良反应并辅助增强强心活性；有机酸能与生物碱络合降低血药浓度峰值，阻断毒性钙内流，协同减轻心肌炎症；内源苷类可促进活性成分肠道吸收与心肌富集，延长体内作用时间^[36]。

2.2 附子主要毒性成分

附子的毒性来源主要为双酯型 C₁₉ 二萜生物碱，药典规定的 3 种毒性成分 AC、HA、MA 对小鼠的静脉 LD₅₀ 分别为 0.12~0.27、0.47、0.10~0.13 mg/kg^[37]。其中，AC 毒性最大，人口服 2~3 mg AC 即可致死^[38]。双酯型 C₁₉ 二萜生物碱主要毒性体现为心脏毒性，该毒性作用是通过直接损伤心肌细胞和过度兴奋迷走神经产生的^[28]。AC 能够延长心肌细胞钠通道的开放时长，加速钠离子内流，促使细胞膜去极化，最终诱发心律失常^[28, 39]。同时 AC 可以间接兴奋迷走神经，促进乙酰胆碱释放，进而阻断神经-肌肉传导，抑制心脏传导功能并增高异位起搏点兴奋性，诱发心律失常^[40]。

附子中的双酯型 C₁₉ 二萜生物碱可通过炮制、加热等工艺水解，这是保障附子临床安全用药的关键环节。双酯型生物碱化学性质不稳定，在加热炮制过程中 C-8 位乙酰基水解脱去乙酸，转化为单酯型生物碱；单酯型生物碱可进一步水解，脱去 C₁₄ 位的苯甲酰基，最终生成胺醇型生物碱^[41]，实现“减毒存效”的炮制目的，为临床安全用药提供保障。

非生物碱成分可从炮制、体内吸收、细胞层面多层次拮抗双酯型生物碱心脏毒性。炮制阶段有机酸催化剧毒双酯生物碱水解脱酯，多糖、苷通过氢键络合脂溶性毒素；入体后多糖延缓毒性生物碱吸收，避免心律失常；细胞水平多糖逆转线粒体损伤与钙超载，苷阻断 NLRP3 炎症凋亡通路，若单独提取生物碱，会缺失非生物碱的制衡作用，药效与安全性均下降^[42]。

3 附子质量控制标准及分析

3.1 附子质量控制标准

3.1.1 药典标准 附子收载于《中国药典》2025 年版一部^[3]，该标准为附子药材及饮片质量控制的法定依据。药典收载了附子药材，以及黑顺片、白附片、盐附子、淡附片、炮附片等主流附子炮制品，明确附子基原为毛茛科植物乌头的子根加工品，并对性状、水分、总灰分、酸不溶性灰分及杂质等基础指标进行统一规定。此外，药典还系统规定了附子及其各炮制品的炮制工艺、性状鉴别、限量检查及含量测定等质量控制项目。附子临床多以复方配伍形式入药，当前含附子的中药制剂以安全性检查为主，采用薄层色谱法进行定性鉴别，并以 AC 限量检查作为主要安全控制指标。《中国药典》2025 年版对附子及其炮制品的质量控制标准见表 1。

表 1 《中国药典》2025 年版对附子及其炮制品的质量控制标准^[3]Table 1 Quality control standards of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and its processed products in *Chinese Pharmacopoeia* (2025 edition)^[3]

名称	检查规定 (以 AC、HA 和 MA 的总量计) /%	含量规定 (以 BAC、BHA 和 BMA 的总量计) /%
附子	≤0.020	≥0.010
黑顺片	≤0.020	≥0.010
白附片	≤0.020	≥0.010
盐附子	≤0.020	≥0.010
淡附片	≤0.010	≥0.010
炮附片	≤0.020	≥0.010

3.1.2 地方标准 随着国家药典质控体系的逐步完善和中药标准化工作的推进,内地各省地方标准逐渐取消收录附子药材及饮片。《中国药典》2010 年版确立附子双酯型生物碱限量、单酯型生物碱定量后,各省地方药材标准及炮制规范陆续停止收录附子,转向统一执行国家标准。《中国药典》2025 年版实施后,各地附子及主流炮制品统一执行国家标准。四川省作为附子道地产区,炮制品种多样。药典未收录的蒸附片、炒附片、熟附片、卦附片、刨附片、炮天雄、黄附片、生附片等地方特色炮制品,仍可沿用《四川省中药饮片炮制规范》(2015 年版)原有质控标准(表 2),其余主流炮制品全部执行中国药典标准。地方标准的演变,反映了附子质量控制从各地标准并存到药典统一的过程,为附子生产、检验与监管提供了统一的法定依据。

3.2 药典质控指标分析及优化方向

现行《中国药典》2025 年版以 3 种双酯型生物碱 AC、HA 和 MA 作为附子毒性限量指标,3 种单酯型生物碱 BAC、BHA 和 BMA 作为药效定量指标,在降低临床急性中毒发生率、保障附子用药安全有效方面发挥了重要历史作用。AC、HA、MA 3 种双酯型生物碱是引发附子急性中毒的主要来源,在生附子中含量较高、为乌头属药材专属特征成分,可通过 HPLC 实现稳定、精准定量,因此药典限定该 3 种成分总含量不得超过 0.020%,以此控制剧毒成分残留,保障安全用药^[44]。炮制加热条件下,AC、HA、MA 3 类双酯型生物碱发生水解,分别转化为对应的 BAC、BHA、BMA 单酯型生物碱,毒性大幅降低,同时保留强心、镇痛等药效活性,契合中药炮制“减毒存效”理论,故药典规定 3 种单酯型生物碱总量不得少于 0.010%,保证炮制品具备基础药效^[45]。

表 2 《四川省中药饮片炮制规范》2015 年版对附子特色炮制品质量控制标准^[43]Table 2 Quality control standards of characteristic processed products of Fuzi in *Sichuan Provincial Processing Specifications for Chinese Herbal Decoction Pieces* (2015 edition)^[43]

名称	检查规定 (以 AC、HA 和 MA 的总量计) /%	含量规定 (以 BAC、BHA 和 BMA 的总量计) /%
蒸附片	≤0.020	0.010~0.130
炒附片	≤0.020	0.010~0.130
熟附片	≤0.020	≥0.010
卦附片	≤0.020	≥0.010
刨附片	≤0.020	≥0.001
炮天雄	≤0.020	≥0.010
生附片	0.100~0.250	无
黄附片	0.030~0.150	无

上述 6 种质控指标自《中国药典》2010 年版沿用至 2025 年版未作调整,其筛选逻辑与中药 Q-Marker 五原则内涵一致。(1) 6 种二萜酯型生物碱为乌头属特有成分,可区分非乌头属药材,同时附子的组分含量配比独特,能鉴别川乌等同属药材^[46-47];(2) 3 种双酯型生物碱与 3 种单酯型生物碱存在炮制转化关系,含量变化能够直观反映炮制工艺优劣;(3) 6 种指标成分可在同一液相方法下同步分离定量,各级检验机构均可统一操作^[46];(4) 双酯型生物碱对应附子毒性风险,单酯型生物碱反映药效活性,二者组合兼顾安全与疗效评价。而随着对附子成分的深入挖掘,现有指标仍有优化的空间。

依据现有研究,在现行质控标准有效管控的基础上,毒性指标可进一步扩展。正品附子本身不含滇乌头碱、粗茎乌头碱 A、草乌甲素等高毒性双酯型生物碱,因此未将其纳入现行质控范围。然而研究发现,在个别中毒患者的尿液和血液中未检出药典控制的 3 种双酯型生物碱,却检测出高毒性的滇乌头碱、草乌甲素等生物碱^[48-49];相关研究进一步证实,这类生物碱同样遵循双酯型向单酯型代谢的规律,仅检测附子正品固有生物碱会忽视这些高毒生物碱^[50]。将特征性外源生物碱纳入检测体系,有助于提升现行标准对伪品掺杂的甄别能力,弥补潜在的安全监管盲区。此外,近年中毒样本检测及毒理学研究发现,个别中毒患者体内还检出药典未规定的脱氧乌头碱、10-羟基乌头碱、10-羟基新乌头碱等双酯型生物碱,3 种成分毒性与药典规定的 AC、

HA、MA 相比,毒性相当甚至更强^[51],提示毒性限量指标的覆盖范围亦有进一步扩展的可能。

在药效评价方面,附子具有强心、抗炎、镇痛等多重功效,现行标准以 BAC、BHA、BMA 3 种单酯型生物碱为定量指标,难以全面反映其整体药效特征。临床所用附子多为炮制品,在炮制过程中双酯型与单酯型生物碱逐步水解为胺醇型生物碱。胺醇型生物碱理化性质稳定,兼具抗炎、强心、肾保护等药理活性,是附子临床疗效的重要物质基础^[32, 52-55]。现行标准尚未建立对胺醇型生物碱的评价,将其纳入定量质控体系,有望使质量标准更加贴近临床实际用药特点,进一步完善附子质量控制体系。

此外,多糖、苷类与有机酸等非生物碱虽可协同调控附子的药效与毒性,但该类成分为植物界广泛共有的物质,不符合 Q-Marker 的特有性筛选原则;加之其多为多组分混合物,炮制煎煮过程中结构动态变化复杂,难以完成从药材到汤剂的传递溯源与精准定量。因此这类物质目前难以作为附子 Q-Marker,但在构建多指标联合质量评价模式中仍具备参考价值。

4 附子 Q-Marker 研究现状

近年来,随着 Q-Marker 研究的不断深入,附子 Q-Marker 研究日益受到关注。国内外学者围绕附子的化学物质基础、药效活性及毒性特征,开展了系列的筛选与评价工作,逐步筛选出一批具有潜在标志物属性的附子毒效成分,为附子质量控制标准的进一步完善提供了研究基础。

4.1 附子毒效成分的挖掘

Yang 等^[56]运用 HPLC-QTOF-MS 结合概率神经网络(PNN)建模方法,系统解析制附子、制川乌、制草乌的生物碱组成差异。研究共鉴定出 42 种 C₁₉ 型二萜生物碱,对 11 种代表性活性成分开展含量测定,通过模型计算各成分区分不同药材的贡献度,最终筛选出附子灵(fuziline, FE)、BHA、塔拉萨敏(talatisamine, TE) 3 个特征标志物。

Shi 等^[57]采用 UPLC-QTOF-MS 结合多种多元统计方法对 40 份附子样品及 81 份乌头属混伪品进行分析,通过 PCA 聚类确定 FE、BMA、MA、HA 为附子专属标志物,在附子块根中大量积累,其中 2 种为毒性标志物、2 种为药效标志物;同时获得 15 个可区分正品与混伪品的标志物,为真伪鉴别和质量控制提供依据。

Li 等^[58]基于体外样品分析与体内动物实验,系统开展附子 Q-Marker 研究,通过 UHPLC MS/MS 对 30 批附子及炮制品进行定量分析,结合药动力学、抗炎、镇痛药效与急性毒性、心脏神经毒性评价,筛选出尼奥灵(neoline, NE)、FE、SE、10-羟基新乌头碱(10-OH mesaconitine, 10-OH MA)、TE、异塔拉定(isotalatizidine, IE)及 16 β -羟基心瓣翠碱(16 β -OH cardiopetalline, 16 β OH CE)为潜在 Q-Marker,这些成分在附子饮片中含量较高,且是附子水提物给药后的主要入血成分。

Pei 等^[59]联用 UPLC-QTOF-MS 与 UPLC-QTRAP-MS 技术,结合代谢组学、转录组学及多元统计分析方法,系统对比了附子与川乌的特征成分及抗炎活性差异。该研究共鉴定出 801 个代谢物,筛选得到 12 个与抗炎活性相关的二萜生物碱。其中 14-乙酰卡拉可林(14-acetylkarakoline)、异叶乌头碱(heteratisine)被鉴定为附子特有成分,FE、NE、沙乌头碱(sachaconitine)、3-乙酰乌头碱(3-acetylaconitine)在附子中含量则相对较高。

4.2 附子毒效成分的药效研究

Q-Marker 是与临床功效直接相关的物质,有效性是其筛选的前提。基于 Q-Marker 的“含量可测、活性明确、与功效相关”的基本准入标准,本节对近年来研究报道的非现行质量标志物的药效活性进行了汇总,这些成分主要包括 10-OH MA、SE、NE、FE、TE、IE、多根乌头碱(karacoline, KE)、ACN、HAN、MAN,上述成分结构见图 2 和表 3。上述成分中,10-OH MA、SE、NE、FE、TE 和 IE 来源于“4.1”项所述文献的潜在 Q-Marker 筛选结果;KE、ACN、MAN、HAN 虽未被前述文献直接列为潜在 Q-Marker,但已有研究证实其具有明确的药理活性,暂未见文献报道上述成分存在体内转化关系。

4.2.1 心血管保护作用 附子在中医临床以“回阳救逆”著称,心血管保护是其最具代表性的现代药理功效,也是区别于其他温里中药的标志性特征。现有研究表明,SE、FE、TE、HAN、MAN 均具有显著的心血管保护活性(表 4)。

4.2.2 抗炎、镇痛活性 抗炎、镇痛是附子“散寒止痛”传统功效的现代药理体现,与其治疗风湿痹痛、脘腹冷痛等病证密切相关。研究发现,10 OH MA、NE、FE、SE、TE、MAN 均具备显著抗炎与镇痛活性(表 5)。

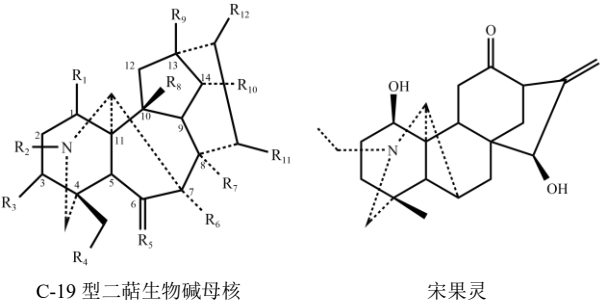


图 2 10 种乌头生物碱化学结构式

Fig. 2 Chemical structures of ten aconitum alkaloids

4.2.3 其他药理活性 除心血管保护与抗炎镇痛核心功效外,上述候选标志物在神经保护、代谢调节及脏器保护等方面亦展现出一定的药理活性(表 6),相关药理活性可作为补充依据,丰富附子质量评价的维度。

4.3 附子毒效成分的毒性研究

附子是典型的毒效并存的中药,其毒性与生物碱的结构类型相关。结合国内外毒性研究成果,分析上述附子毒效成分的毒性特征(表 7)。药典规定的 3 种双酯型生物碱 AC、HA、MA 对小鼠的静脉半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)分别为 0.12~

表 3 9 种 C-19 型二萜生物碱的名称和结构

Table 3 Names and structures of nine C-19 diterpenoid alkaloids

结构类型	生物碱	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
双酯型	10-羟基新乌头碱	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	H	OAc	OH	OH	OBz	OH	OMe
胺醇型	尼奥灵	OH	Et	H	OMe	OMe	H	OH	H	H	OH	H	OMe
	附子灵	OH	Et	H	OMe	OMe	H	OH	H	H	OH	OH	OMe
	塔拉萨敏	OMe	Et	H	OMe	H	H	OH	H	H	OH	H	OMe
	异塔拉定	OH	Et	H	OMe	H	H	OH	H	H	OH	H	OMe
	多根乌头碱	OH	Et	H	H	H	H	OH	H	H	OH	H	OMe
	乌头原碱	OMe	Et	OH	OMe	OMe	H	OH	H	OH	OH	OH	OMe
	次乌头原碱	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	H	OH	H	OH	OH	OH	OMe
	新乌头原碱	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	H	OH	H	OH	OH	OH	OMe

表 4 附子毒效成分的心血管保护作用

Table 4 Cardiovascular protective effects of toxic and pharmacological components of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

成分	主要作用	作用机制	文献
宋果灵	心肌保护、改善心衰、 治疗脓毒症心脏病	激活 Wnt/β-catenin 通路促线粒体生物合成; 抑制 TBC1D15/Fis1/ Rab7A 介导的线粒体自噬; 降解 Keap1 激活 Nrf2, 协同 PGC-1α 启 动 NRF1/TFAM 通路促进线粒体生物发生	60-62
附子灵	心肌保护、抗心衰	调控 CALR 钙离子信号通路; 抑制 PERK/eIF2α/ATF4/Chop 内质网应 激凋亡; 抑制 NLRP3/GSDMD 细胞焦亡	53, 63-64
塔拉萨敏	强心、心肌保护	经去甲基化代谢产生活性产物, 促钙内流; 线粒体靶向, 清除活性氧	52, 54
次乌头原碱	强心	心肌振幅提升 118%, 药效与阳性药相近	65
新乌头原碱	强心、心肌保护	激活 PINK1-SQSTM1 线粒体自噬, 修复线粒体结构	66

表 5 附子毒效成分的抗炎镇痛作用

Table 5 Anti-inflammatory and analgesic effects of toxic and pharmacological components of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

成分	抗炎作用	镇痛作用	文献
10-羟基新乌头碱	抑制 IL-1β 表达, 抗炎活性优于 MA	减少扭体、提升痛阈, 镇痛活性强于 MA	58
宋果灵	改善关节炎病理; 下调 MMP3; 抑制 IL-1β 表 达; 抗炎活性优于 BMA; 调控巨噬细胞 M1/M2 极化; 抑制糖酵解-乳酸化-炎症环路	减少扭体、提升痛阈, 镇痛活性强于 BMA	58, 67-68
尼奥灵	改善关节炎病理; 下调 MMP3; 抑制 IL-1β 表 达; 抗炎活性优于 BMA	减少扭体、提升痛阈, 镇痛活性强于 BMA; 减轻外周神经病理性疼痛	58, 69- 70
附子灵	改善关节炎病理; 下调 MMP3; 抑制 IL-1β 表 达; 抗炎活性优于 BMA	减少扭体、提升痛阈, 镇痛活性强于 BMA	58
塔拉萨敏	降低足趾肿胀率	减少扭体、提升痛阈	71
新乌头原碱	通过 YAP1 通路抑制脊髓铁死亡, 减少促炎 因子释放	保护 GAD65 神经元, 下调痛肽, 恢复脊 髓抑制功能	72

表 6 附子毒效成分的其他药理活性

Table 6 Other pharmacological activities of toxic and pharmacological components of <i>Aconiti Lateralis Radix Praeparata</i>			
成分	药理活性	作用机制	文献
宋果灵	调节中枢神经兴奋	激活 D ₂ 受体, 提高海马 CA1 锥体神经元突触传递的兴奋性	73
	抗焦虑	激动 GABA-A 受体, 抑制前脑神经元的自发放电	74
尼奥灵	缓解阿尔茨海默病记忆障碍	激活 AMPK 通路, 下调 BACE1, 减少 A β 沉积与 Tau 磷酸化	55
附子灵	糖脂代谢调控	激活 β -肾上腺素受体, 增强棕色脂肪产热效应, 加快肝糖原分解进程	75
塔拉萨敏	神经保护作用	阻滞延迟整流钾通道, 抑制神经元凋亡, 缓解 β 淀粉样蛋白所致神经损伤	76-77
异塔拉定	缓解神经性疼痛	激活 ERK/CREB 通路, 介导小胶质细胞强啡肽 A 表达	78
多根乌头碱	抗椎间盘退变	抑制 p65 乙酰化来调控细胞外基质代谢平衡	79
	改善脓毒症急性肺损伤	上调 PPAR γ 表达、抑制 JNK/ERK/MAPK 信号通路、抑制线粒体凋亡	80
乌头原碱	抗骨质疏松	阻断 NF- κ B/c-Fos/NFATc1 信号, 抑制破骨细胞铁死亡	81
	骨代谢调节	抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化与骨吸收, 阻断 NF- κ B/NFATc1 信号通路	82
新乌头原碱	治疗急性肾损伤	修复线粒体功能、抑制 NF- κ B 炎症通路及线粒体凋亡通路	83

表 7 附子毒效成分的毒性特征

Table 7 Toxicity characteristics of toxic and pharmacological components of <i>Aconiti Lateralis Radix Praeparata</i>						
成分	结构类型	受试动物	给药途径	LD ₅₀ /(mg·kg ⁻¹)	最大耐受量	文献
10-羟基新乌头碱	C ₁₉ 双酯型	小鼠	iv	0.11	—	58
宋果灵	C ₂₀ 纳哌啉型	小鼠	iv	142.50	—	84
尼奥灵	C ₁₉ 胺醇型	小鼠	iv	150.00	—	84
附子灵	C ₁₉ 胺醇型	小鼠	po	—	>1 000 mg·kg ⁻¹	85
塔拉萨敏	C ₁₉ 胺醇型	小鼠	iv	115.00	—	84
异塔拉定	C ₁₉ 胺醇型	—	—	—	—	—
多根乌头碱	C ₁₉ 胺醇型	小鼠	iv	51.50	—	84
乌头原碱	C ₁₉ 胺醇型	小鼠	iv	120.00	—	86
次乌头原碱	C ₁₉ 胺醇型	—	—	—	—	—
新乌头原碱	C ₁₉ 胺醇型	大鼠	po	—	>1 200 mg·kg ⁻¹	87

“—”表示无相关数据或文献未报道。
“—” indicates no relevant data or that the literature has not reported it.

0.27、0.47、0.10~0.13 mg/kg^[37]; 3 种单酯型生物碱 BAC、BHA、BMA 对小鼠的静脉 LD₅₀ 分别为 10~23、23、21 mg/kg^[84]。相比之下, 10-OH MA 毒性与 AC 等药典规定的双酯型生物碱相当甚至更强, SE、NE、FE、TE、KE、MAN、ACN 安全性良好, HAN 与 IE 的急性毒性数据目前尚未见报道。

4.4 附子毒效成分的药动学研究

药动学特征反映药物在体内的暴露水平, 是评价附子毒效成分可测性的重要依据。从口服生物利用度和组织分布 2 个方面, 对已报道的药代数据进行总结, 比较各毒效成分在体内暴露上的异同(表 8)。

从生物碱体内转运与代谢机制分析, 胺醇型二萜生物碱结构上失去酯键取代后与肠道外排转运体亲和力降低, 外排效应减弱, 整体呈现吸收快、

无显著蓄积的药代特征^[88]。其中, NE、TE、FE 的生物利用度远高于现行药典药效标志物 BMA (3.05%), 体内暴露充分、易于检测。与胺醇型不同, 双酯型生物碱普遍存在明显的肠道转运体外排与肝脏首过代谢效应, 整体生物利用度偏低^[88]。10-OH MA 属于双酯型生物碱, 其生物利用度 (7.02%) 高于现行药典毒性标志物 MA (1.88%)。

综上, 本文在系统梳理附子毒效成分研究现状的基础上, 从药效、毒性、药动学 3 个维度, 归纳了附子质量标志物的研究进展。Q-Marker 的筛选需遵循有效性、可测性、特有性、传递与溯源、配伍环境五项基本原则。

从有效性与可测性来看, 以 NE、FE、TE 为代表的 C₁₉ 胺醇型二萜生物碱, 其心血管保护、抗炎镇痛等药效明确, 能够反映附子“回阳救逆、散寒

表 8 附子毒效成分的药动学特征

Table 8 Pharmacokinetic profiles of toxic and pharmacological components of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

成分	结构类型	生物利用度/%	组织分布特点
10-羟基新乌头碱	C ₁₉ 双酯型	7.02 (小鼠) [58]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中未检出 (大鼠) [89]
宋果灵	C ₂₀ 纳哌啉型	49.51 (小鼠) [58]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中可检出 (大鼠) [89]
尼奥灵	C ₁₉ 胺醇型	63.82 (小鼠) [58]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中可检出 (大鼠) [89]
附子灵	C ₁₉ 胺醇型	18.14 (小鼠) [58]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中未检出 (大鼠) [89]
塔拉萨敏	C ₁₉ 胺醇型	83.84 (小鼠) [71]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中未检出 (大鼠) [89]
异塔拉定	C ₁₉ 胺醇型	5.9 (大鼠) [90]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中未检出 (大鼠) [89]
多根乌头碱	C ₁₉ 胺醇型	6.0 (大鼠) [91]	分布于心、肝、脾、肺、肾，脑中未检出 (大鼠) [89]
乌头原碱	C ₁₉ 胺醇型	—	分布于心、肝、脾、肺、肾、肌肉、睾丸，心肾富集；脑中可检出 (大鼠) [92]
次乌头原碱	C ₁₉ 胺醇型	—	—
新乌头原碱	C ₁₉ 胺醇型	14.9 (大鼠) [93]	分布于心、肝、脾、肺、肾、胃肠道、骨骼肌，肝肾富集；脑中未检出 (大鼠) [93]

“—” 表示无相关数据或文献未报道。

“—” indicates no relevant data or that the literature has not reported it.

止痛”的核心功效；同时兼具急性毒性低、无体内蓄积风险、生物利用度显著高于药典单酯型指标成分的优势。SE 为 C₂₀ 纳哌啉型生物碱，结构类型不同于 C₁₉ 胺醇型二萜生物碱，同样具备良好的心血管保护、抗炎镇痛及神经保护活性，安全性高，体内吸收稳定。在可测性方面，NE、FE、TE、SE 均可在多批次附子药材及炮制品中稳定检出，动物给药后体内组织暴露充足^[58]，满足质量标志物含量可测的基本条件，均可作为附子药效标志物的候选成分。10-OH MA 虽具备明确药理活性，但其高毒性和体内蓄积风险限制了其作为药效标志物的潜力，更适合作为安全性监控指标。

在特有性层面，乌头类生物碱为乌头属植物标志性特征成分，该类结构在其他科属药材中鲜有分布。同时，附子与同属其他乌头原植物在生物碱组成及含量上存在可检测差异，已有研究证实 FE 与 TE 的含量在附子与其他乌头属植物中存在差异^[56, 57, 85]，可为附子正品鉴别、品种区分及品质评价提供依据，符合 Q-Marker 特有性筛选原则。

在传递与溯源层面，中药从种质资源、栽培采收、炮制加工到临床入药使用，物质基础在各环节会发生动态改变；同时，药效成分经机体吸收、分布、代谢，最终发挥生物效应的组分往往与饮片中原有的化学成分存在差异^[94]。基于传递与溯源原则筛选 Q-Marker，需要阐明药效物质在药材加工、饮片炮制、体内代谢全链条中的传递、富集与转化规律，为中药全过程质量控制体系构建提供支撑。当

前对于附子双酯型、单酯型生物碱炮制水解的演变规律已有较多报道，但 NE、FE、TE 等 C₁₉ 胺醇型及 SE 等 C₂₀ 型生物碱的前体转化关系尚不清晰，在炮制、储存等过程中的物质动态变化缺乏系统性研究，尚未形成完整的物质传递溯源证据链。

在配伍环境层面，中药临床应用以复方配伍为主要载体，药材间合理配伍是中医药增效减毒、辨证施治的特色。中药药效物质的溶出与作用发挥易受复方配伍体系的影响，致使同一药材在不同组方环境中所呈现的药效特征存在显著差异。因此，立足配伍环境筛选 Q-Marker，需紧扣临床辨证思路与处方组方规律，依托拆方分析、药对比对、谱效关联等多种研究手段开展评价。附子临床配伍的核心目的在于减毒增效。现有研究表明，附子与其他药物配伍后，水煎液中 AC、HA、MA 3 种双酯型生物碱含量出现不同程度降低，BAC、BHA、BMA 3 种单酯型生物碱含量出现不同程度升高，从化学层面佐证了配伍减毒的物质基础^[95-96]。目前少有研究关注 NE、FE、TE 等 C₁₉ 胺醇型及 SE 等 C₂₀ 型生物碱在配伍前后的含量变化及其药效贡献，配伍环境对候选药效标志物溶出、转化及体内过程的影响尚不明确，提示基于配伍环境的附子 Q-Marker 发掘仍有待进一步深入。

5 结语与展望

中药 Q-Marker 推动了中药质量控制从“化学表征”向“功能表征”的转变。附子为临床常用有毒中药，药效明确且应用广泛，其基原、化学成分、

药理活性与毒性特征已得到较为系统的阐明。《中国药典》2025 年版以 AC、MA 和 HA 作为附子的毒性控制指标,以 BAC、BMA 和 BHA 作为药效控制指标,该体系有效降低了中毒风险,但在指标覆盖的全面性上仍可进一步完善。

双酯型生物碱直接关联附子心脏、神经毒性,是附子安全管控的底线;单酯型生物碱作为附子固有活性组分,炮制过程中的含量变化可直观反映炮制加工的转化程度,同时能够表征饮片基础药效,二者构成附子质量控制的基础。区别于药典酯型质控指标,NE、FE、TE、SE 等成分主要体现充分炮制后附子稳定、低毒的长效药效特征,可针对性表征附子强心、抗炎、神经调节等具体药效,弥补现有标准侧重安全管控和工艺评价、难以细化表征不同功效的不足,可作为附子专属药效标志物。

未来附子质量控制可在保留现行双酯型生物碱限量与单酯型生物碱定量指标的基础上,纳入多类型低毒活性成分作为药效评价指标,构建兼顾用药安全、工艺规范及整体药效的多层次质控模式。今后应进一步深入开展附子毒效物质基础研究,为附子的质量控制优化提供科学依据,完善现行质量标准,提升临床用药的安全性与有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.

[2] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.

[3] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 249.

[4] 梁小雨,石玉姣,刘永成,等. 附子药理作用机制及减毒增效技术的研究进展 [J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1428-1439.

[5] 胡芷涵,张鼎,胡跃强. 中药附子药理学及毒理学的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(12): 201-205.

[6] 雷敏,褚庆民,洪创雄. 大剂量参附注射液治疗急性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(13): 2133-2136.

[7] 侯晓亮,洪健康,肖雪云,等. 附子汤对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 NT-pro-BNP 的影响 [J]. 新中医, 2013, 45(12): 32-34.

[8] 肖妮沁,陈冰冰,晏和国,等. 麻黄细辛附子汤治疗风寒湿痹型类风湿关节炎研究进展 [J]. 陕西中医, 2025,

46(11): 1573-1576.

[9] 彭强丽,杨丽娟,吴生元. 浅析吴佩衡在妇科疾病中附子的应用经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 491-493.

[10] 崔德利. 甘草附子汤联合甲钴胺片治疗化疗药物性周围神经病变疗效观察 [J]. 山西中医, 2019, 35(10): 29-30.

[11] 杨克勤,王相东,秦源. 附子汤加味联合西医治疗冠心病急性心绞痛(寒凝血脉证)的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2023, 32(1): 117-119.

[12] 陈丽丽. 附子汤加味联合美托洛尔缓释片治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(5): 868-870.

[13] 刘先勇. 加味附子理中汤治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(6): 474-477.

[14] 陈洁,黄蓉,钱赟达,等. 附子理中汤合吴茱萸汤加减治疗脾胃虚寒型反流性食管炎的疗效及对血清相关激素的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(6): 463-468.

[15] 彭任,陆兔林,胡立宏,等. 中药饮片质量标志物(Q-marker)研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2603-2610.

[16] 于雪,辛莹娟,蒋绪. 色谱指纹图谱在中药质量控制中的应用 [J]. 现代盐化工, 2016, 43(3): 43-44.

[17] 王晓雅,熊亮,蒙春旺,等. 基于指纹图谱和化学计量法评价不同产地黑顺片的质量 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 353-358.

[18] 闫艳,杜晨晖. 一测多评法在中药质量控制中的应用及研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(6): 2378-2387.

[19] 方宝霞,李湘,滚代芬,等. 一测多评法应用于化学药及中药的化学药成分质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1382-1388.

[20] Zhang Y B, Da J, Zhang J X, et al. A feasible, economical, and accurate analytical method for simultaneous determination of six alkaloid markers in *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* from different manufacturing sources and processing ways [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(4): 301-309.

[21] 崔俊丽,侯林. DNA 条形码技术在中药领域的应用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2024, 38(1): 89-94.

[22] 乌仁吉如拉,金淑杰,乌雅汉,等. 基于 ITS2 序列的乌头属药材分子鉴定及亲缘关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 157-163.

[23] 李会芳,王伽伯,孙琴,等. 生物效价检测在中药品质及药性研究中的应用 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 190-192.

[24] 张定堃,赵志浩,李春雨,等. 基于生物毒效检测的附

- 子不同炮制品质量评价研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(12): 2169-2177.
- [25] 蔡勇, 胡豪, 倪静云, 等. 中药质量追溯体系发展现状研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3829-3833.
- [26] 国家药品监督管理局信息中心. 药品监督管理统计年度数据 (2024) [M]. 北京: 国家药品监督管理局, 2025.
- [27] Zhao P Y, Tian Y, Geng Y F, *et al.* Aconitine and its derivatives: Bioactivities, structure-activity relationships and preliminary molecular mechanisms [J]. *Front Chem*, 2024, 12: 1339364.
- [28] 张晓晨, 郑清阁, 杨菁华, 等. 附子 C₁₉ 二萜生物碱结构及活性研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 531-541.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Zhang M, Peng C S, Li X B. *In vivo* and *in vitro* metabolites from the main diester and monoester diterpenoid alkaloids in a traditional Chinese herb, the *Aconitum* species [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 252434.
- [32] 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.
- [33] 唐军, 杨欣, 杨鑫, 等. 附子多糖的结构、构效关系与生物活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(20): 5410-5418.
- [34] 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.
- [35] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [36] Li X Y, *et al.* Integrated toxicology of *Aconitum carmichaelii* Debx.: Bridging traditional toxicity-efficacy understanding and modern toxicology [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1667059.
- [37] 周远鹏, 江京莉. 附子的研究: VI. 附子中乌头碱及其有关化合物的药理作用(续) [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(6): 41-43.
- [38] 安莹波, 董叶子, 张新颜, 等. 急性重度乌头碱中毒致电风暴 4 例及文献复习 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(6): 623-625.
- [39] 王世红, 陈安宝, 李芳. 乌头碱中毒心脏毒性的分子机制研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(6): 972-975.
- [40] 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.
- [41] 胡家豪, 李文儒, 时庆欣, 等. 附子化学成分与炮制工艺研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1458-1470.
- [42] Zhang J, Li D, Zhong D, *et al.* Processed lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debx.: A review of cardiotoxic effects and cardiotoxicity on molecular mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1026219.
- [43] 四川省中药饮片炮制规范 [S]. 2015: 127-131.
- [44] 杨海宁, 文瑾, 孙筱林, 等. 高效液相色谱法测定生附子中 3 种双酯型生物碱含量 [J]. 医药导报, 2019, 38(11): 1459-1462.
- [45] 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.
- [46] 杨正明, 威则日沙, 李学学, 等. 基于多元统计分析的川产道地药材江油附子和川乌中 6 种生物碱含量比较研究 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1461-1471.
- [47] 戴胜云, 崔议方, 徐静, 等. 草乌、川乌及附子中生物碱类成分的 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 对比分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 126-139.
- [48] Lai C K, Poon W T, Chan Y W. Hidden aconite poisoning: Identification of yunaconitine and related *Aconitum* alkaloids in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(7): 426-433.
- [49] Chan T Y K. Incidence and causes of *Aconitum* alkaloid poisoning in Hong Kong from 1989 to 2010 [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(8): 1107-1111.
- [50] 寇金蟾, 孙明月, 周荣贵, 等. UPLC-Q-TOF 快速定性定量筛查 1 起乌头中毒事件 [J]. 职业与健康, 2025, 41(11): 1477-1482.
- [51] Zhang Y D, Bian X Q, Yang J, *et al.* Metabolomics of clinical poisoning by *Aconitum* alkaloids using derivatization LC-MS [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 275.
- [52] Huang S, Lv Y, Wang J Z, *et al.* Metabolite profiling of talatisamine in heart tissue after oral administration and analysis of cardiac bioactivities [J]. *Planta Med*, 2023, 89(6): 674-682.
- [53] Chang N W, Hou C Y, Zhai Y, *et al.* Detoxification and benefits on acute heart failure in mice- of fuziline using glycyrrhetic acid: An integrated biochemical analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1419663.
- [54] Ding X, Zhang Y, Pan P C, *et al.* Multiple mitochondria-targeted components screened from Sini decoction improved cardiac energetics and mitochondrial dysfunction to attenuate doxorubicin-induced

- cardiomyopathy [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 510-530.
- [55] Liu Q F, Kanmani S, Lee J, *et al.* Neoline improves memory impairment and reduces amyloid- β level and tau phosphorylation through AMPK activation in the mouse Alzheimer's disease model [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(2): 507-516.
- [56] Yang H, Gao W, Liu L, *et al.* Discovery of characteristic chemical markers for classification of aconite herbs by chromatographic profile and probabilistic neural network [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115: 10-19.
- [57] Shi Y N, Zhao Y, Qian J X, *et al.* *Aconitum* diterpenoid alkaloid profiling to distinguish between the official traditional Chinese medicine (TCM) Fuzi and adulterant species using LC-qToF-MS with chemometrics [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(3): 570-587.
- [58] Li X C, Hou W Q, Lin T T, *et al.* Neoline, fuziline, songorine and 10-OH mesaconitine are potential quality markers of Fuzi: *In vitro* and *in vivo* explorations as well as pharmacokinetics, efficacy and toxicity evaluations [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 115879.
- [59] Pei W H, He F, Xie Y, *et al.* Novel insights into anti-inflammatory activity-related metabolic markers and biosynthetic regulatory mechanisms between principal and lateral roots of *Aconitum carmichaelii* Debx. via integrated metabolomics and transcriptomics [J]. *Phytomedicine*, 2026, 157: 158334.
- [60] Chen M, Huang S J, Weng S Y, *et al.* Songorine ameliorates LPS-induced sepsis cardiomyopathy by Wnt/ β -catenin signaling pathway-mediated mitochondrial biosynthesis [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(7): 4713-4725.
- [61] Liu W X, Zou X J, Zheng Y, *et al.* Songorine inhibits mitophagy in chronic heart failure via the TBC1D15/Fis1/Rab7A pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2026, 183(9): 1939-1957.
- [62] Li Y, Feng Y F, Liu X T, *et al.* Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101771.
- [63] Fan C L, Yao Z H, Ye M N, *et al.* Fuziline alleviates isoproterenol-induced myocardial injury by inhibiting ROS-triggered endoplasmic reticulum stress via PERK/eIF2 α /ATF4/Chop pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1332-1344.
- [64] Hacanli Y, Aydin M S, Ersöz E K, *et al.* Protective effects of fuziline on dobutamine-induced heart damage in mice [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2023, 38(4): e20220251.
- [65] Jian X X, Tang P, Liu X X, *et al.* Structure-cardiac activity relationship of C₁₉-diterpenoid alkaloids [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(6): 1934578X1200700606.
- [66] Zhou J C, Jin C C, Wei X L, *et al.* Mesaconine alleviates doxorubicin-triggered cardiotoxicity and heart failure by activating PINK1-dependent cardiac mitophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1118017.
- [67] He X X, Huang Y J, Hu C L, *et al.* Songorine modulates macrophage polarization and metabolic reprogramming to alleviate inflammation in osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1344949.
- [68] He X X, Xu Q Q, Qiu K, *et al.* Songorine protects cartilage in osteoarthritis by targeting PFKFB3 to disrupt the glycolysis-inflammation positive feedback loop [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157286.
- [69] Nakatani Y, Negoro K, Yamauchi M, *et al.* Neoline, an active ingredient of the processed aconite root in Goshajinkigan formulation, targets Nav1.7 to ameliorate mechanical hyperalgesia in diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112963.
- [70] 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, 241: 111859.
- [71] 许仪红, 黄秋珍, 李小翠, 等. 塔拉萨敏的抗炎镇痛活性评价及体内处置研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(11): 1545-1551.
- [72] Qiu Z C, Zhang Z, Zhan G Z, *et al.* Mesaconine alleviates hyperalgesia in CFA-induced mice by modulating YAP1 to suppress cell ferroptosis within the spinal cord [J]. *Phytomedicine*, 2026, 153: 157970.
- [73] Ameri A. Effects of the *Aconitum* alkaloid songorine on synaptic transmission and paired-pulse facilitation of CA1 pyramidal cells in rat hippocampal slices [J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125(3): 461-468.
- [74] Bali Z K, Bruszt N, Kőszegi Z, *et al.* *Aconitum* Alkaloid songorine exerts potent gamma-aminobutyric acid-a receptor agonist action *in vivo* and effectively decreases anxiety without adverse sedative or psychomotor effects in the rat [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2067.
- [75] Gao H, Li Z Q, Cheng C J, *et al.* Fuziline ameliorates glucose and lipid metabolism by activating beta adrenergic receptors to stimulate thermogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8362.
- [76] Wang Y X, Song M K, Hou L N, *et al.* The newly identified K⁺ channel blocker talatisamine attenuates beta-amyloid oligomers induced neurotoxicity in cultured cortical neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 518(2): 122-127.
- [77] Song M K, Liu H, Jiang H L, *et al.* Discovery of

- talatisamine as a novel specific blocker for the delayed rectifier K^+ channels in rat hippocampal neurons [J]. *Neuroscience*, 2008, 155(2): 469-475.
- [78] Shao S, Xia H, Hu M, *et al.* Isotalatizidine, a C₁₉-diterpenoid alkaloid, attenuates chronic neuropathic pain through stimulating ERK/CREB signaling pathway-mediated microglial dynorphin A expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 13.
- [79] Zhou X L, Hong Y Y, Zhan Y L. Karacoline, identified by network pharmacology, reduces degradation of the extracellular matrix in intervertebral disc degeneration via the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(1): 13-22.
- [80] Lei Z H, He Y H, Wang Y X, *et al.* Karacoline attenuates sepsis-induced acute lung injury by suppressing apoptosis via PPAR γ -associated inhibition of JNK/ERK MAPK signaling [J]. *Respir Res*, 2026, 27(1): 340.
- [81] Xue C C, Luo H, Wang L B, *et al.* Aconine attenuates osteoclast-mediated bone resorption and ferroptosis to improve osteoporosis via inhibiting NF- κ B signaling [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1234563.
- [82] Zeng X Z, He L G, Wang S, *et al.* Aconine inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation in RAW_{264.7} cells by suppressing NF- κ B and NFATc1 activation and DC-STAMP expression [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(2): 255-263.
- [83] Rui Y X, Zhang X M, Min X R, *et al.* Unlocking renal Restoration: Mesaconine from *Aconitum* plants restore mitochondrial function to halt cell apoptosis in acute kidney injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112170.
- [84] 周远鹏, 江京莉. 附子的研究: VI. 附子中乌头碱及其有关化合物的药理作用(续) [J]. *中药药理与临床*, 1992, 8(6): 41-43.
- [85] Zhao D K, Shi Y N, Zhu X Y, *et al.* Identification of potential biomarkers from *Aconitum carmichaelii*, a traditional Chinese medicine, using a metabolomic approach [J]. *Planta Med*, 2018, 84(6/7): 434-441.
- [86] Wada K, Nihira M, Hayakawa H, *et al.* Effects of long-term administrations of aconitine on electrocardiogram and tissue concentrations of aconitine and its metabolites in mice [J]. *Forensic Sci Int*, 2005, 148(1): 21-29.
- [87] Wang F P, Chao R B. On the famous traditional Chinese medicine “Fu Zi”: Discovery, research, and development of cardioactive constituent mesaconine [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2021, 11(1): 15-20.
- [88] 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, 44: 187-203.
- [89] Zhang Y D, Zong X X, Wu J L, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of eighteen major alkaloids of *Aconitum carmichaelii* in rats by UHPLC-QQQ-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 185: 113226.
- [90] Pan S L, Wang R R, Shao M M, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of isotalatizidine in rat plasma by UPLC-MS/MS [J]. *Acta Chromatogr*, 2026, 38(1): 132-137.
- [91] Chen F, Wang Z Y, Luo L Q, *et al.* Development of an ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of crassicauline A, fuziline, karacoline, and songorine in rat plasma and application in their pharmacokinetics [J]. *Biomed Chromatogr*, 2024, 38(4): e5821.
- [92] Zhang H, Sun S, Zhang W, *et al.* Biological activities and pharmacokinetics of aconitine, benzoylaconine, and aconine after oral administration in rats [J]. *Drug Test Anal*, 2016, 8(8): 839-846.
- [93] Liu X X, Tang M H, Liu T H, *et al.* The *in vivo* pharmacokinetics, tissue distribution and excretion investigation of mesaconine in rats and its *in vitro* intestinal absorption study using UPLC-MS/MS [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(1): 71-79.
- [94] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. *药学报*, 2019, 54(2): 187-196.
- [95] 蒋燕萍, 彭伟, 曹丽梅, 等. 配伍前后四逆汤中酯型生物碱的变化规律 [J]. *华西药学杂志*, 2016, 31(5): 483-486.
- [96] 林华, 沈玉巧, 邓广海, 等. 煎煮时间及配伍对不同剂量附子煎煮液中生物碱含量的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 265-268.

[责任编辑 时圣明]