

DOI: 10.11931/guihaia.gxzw201704033

引文格式: 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

TANG M, ZHAO LC, XU M, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of *Aconiti lateralis* Radix Praeparata [J]. *Guihaia*, 2017, 37(12):1614-1627

## 附子化学成分和药理作用研究进展

唐梅<sup>1</sup>, 赵立春<sup>1,2\*</sup>, 徐敏<sup>2</sup>, 冷静<sup>1</sup>, 唐农<sup>1</sup>, 扈芷怡<sup>1</sup>, 张谦华<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 南宁 530299; 2. 香港浸会大学 中医药学院, 香港 999077)

**摘要:** 通过查阅国内外文献,对附子的化学成分及药理作用进行了综述。结果表明:附子中主要含有生物碱成分,经分离鉴定的有百余种,主要骨架类型为 C-19 型二萜生物碱;其次为 C-20 型二萜生物碱,除生物碱以外,还含有黄酮、多糖、甾醇、有机酸等化学成分。附子的药理作用研究已久,主要有对心血管的作用、镇痛抗炎作用、免疫调节作用、抗肿瘤作用、抗衰老作用、降低胆固醇作用等。附子有“回阳救逆第一品药”之称,为广泛应用的有毒中药,目前临床观测附子毒副反应的项目及其标准既不系统,也不明确,还没有实用的指南对其进行安全性监控。对附子的化学成分和药理作用进行全面系统地整理,期待在转化研究的启发下,运用代谢组学等新技术为附子应用的安全性评价带来突破,使其能更好地服务于临床。

**关键词:** 附子, 化学成分, C-19 型二萜生物碱, 药理作用, 代谢组学

中图分类号: Q946 文献标识码: A 文章编号: 1000-3142(2017)12-1614-14

## Chemical constituents and pharmacological activities of *Aconiti lateralis* Radix Praeparata

TANG Mei<sup>1</sup>, ZHAO Li-Chun<sup>1,2\*</sup>, XU Min<sup>2</sup>, LENG Jing<sup>1</sup>,  
TANG Nong<sup>1</sup>, HU Zhi-Yi<sup>1</sup>, ZHANG Qian-Hua<sup>1</sup>

(1. *Guangxi University of Chinese Medicine*, Nanning 530299, China; 2. *School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University*, Hongkong 999077, China)

**Abstract:** Researches on chemical constituents and pharmacological activities of *Aconiti Lateralis* Radix Praeparata in recent years are reviewed, classified and analyzed. The main constituents of this traditional Chinese medicine were alkaloids, among which C-19 diterpenoid alkaloids were the leading compounds, followed by C-20 diterpenoid alkaloids, in addition to alkaloids, there were flavonoids, polysaccharides, sterols, organic acids, et al. Modern pharmacological researches demonstrated that these compounds or plant extracts showed cardiovascular, analgesic, anti-inflammatory, immune regulation, anti-tumor, anti-senility and cholesterol lowering effects. *A. lateralis* Radix Praeparata, the widely used toxic traditional Chinese medicine, the projects and standards of its clinical observation of toxic effects were neither systematic nor clear, and there was no practical guide to its safety monitoring. After reviewing *A. lateralis* Radix Praeparata,

收稿日期: 2017-07-09 修回日期: 2017-08-01

作者简介: 唐梅(1993-),女,广西桂林人,硕士研究生,研究方向为中药化学成分提取及活性研究,(E-mail)GXtangmei@163.com。

\*通信作者: 赵立春,博士,副研究员,从事中药化学成分提取及活性研究,(E-mail)klizlc@126.com。

we hope that under the inspiration of the translation research, the use of new techniques like metabonomics analysis will bring a breakthrough in the safety evaluation of aconite application, so that it can serve the clinic better.

**Key words:** *A. lateral* Radix Praeparata, chemical constituents, C-19 diterpenoid alkaloids, pharmacological activities, metabonomics

附子(*Aconiti lateral* Radix Praeparata)是毛茛科植物乌头(*Aconitum carmichaeli*)的子根加工品,辛、甘,大热;有毒。归心、肾、脾三经。主产于四川、陕西、湖北、湖南、云南等地,加工炮制品有盐附子、黑附子(黑顺片)、白附片、淡附片、炮附片。属温里药,能上助心阳以通脉,中温脾阳以健运,下补肾阳以益火,有“回阳救逆第一品药”之称,具有散风祛湿止痛等作用。用于治疗亡阳虚脱、肢冷脉微、阳萎、宫冷、心腹冷痛、虚寒吐泻、阴寒水肿、阳虚外感等。附子在临床应用广泛,但容易产生毒副作用,一方面附子被誉为“药中良将”、“药中四维”,是回阳救逆中药之首选;另一方面附子因其大毒在《神农本草经》中被列为下品,须慎用。

迄今因服用附子发生中毒反应的案例很多,然而临床应用还没有实用的指南对其进行安全性监控,目前临床观测附子毒副反应的项目及其标准既不系统,也不明确。特别是当患者服用附子后出现唇舌四肢发麻、躯体拘急,甚至昏迷抽搐等瞑眩现象时,医生的判断可能截然相反,有的认为这是附子毒副反应的典型表现,有的则认为这是附子显效的重要征兆,显然,确定附子应用的毒副反应标准及其评价指标值得重视和研究。追踪附子的药效成分在体内的代谢变化,对于了解附子对机体作用的动态规律,以至于精确监控和及时防止毒副反应的发生有重要价值。转化研究集中应用了目前先进的系统分析方法,包括生物靶标分析、组学分析、大数据分析,强调基础研究与临床应用紧密结合。本课题组用大鼠造成寒邪致病的病理模型,用附子水煎液灌胃,采用 HPLC-MS 代谢组学技术对寒邪致病大鼠及附子干预的代谢产物进行了分析,结果在模型组和给药组之间发现 55 个差异代谢产物。为了明确附子干预所引起的机体代谢组变化的关键靶标,现将附子在化学成分、药理作用方面的研究综述如下。

## 1 化学成分研究

### 1.1 生物碱

附子的研究开始于 20 世纪 60 年代,生物碱的发现和 research 始于 19 世纪初,乌头类生物碱是附子中最主要的有效成分。在这 60 余年里,国内外学者对附子不断探索,从中发现了近百种生物碱。其生物碱的类型以 C-19 型二萜生物碱为主,该类型有 70 余种被发现;其次是 C-20 型,有 16 种;还有阿朴啡型、酰胺型、季铵盐型等类型的生物碱。

**1.1.1 C-19 型二萜类生物碱** C-19 型二萜生物碱以乌头碱骨架为主,该类生物碱是目前发现化合物数量最多也是最具毒性的植物成分之一。其中一些生物碱在母核 C-1, C-3, C-6, C-8, C-13, C-14, C-15, C-16, C-18, C-20 位连接的官能团不尽相同而获得不同的化学结构,现将已经分离得到的 73 个 C-19 型二萜生物碱罗列如下,其详细信息见表 1 和表 2,结构式见图 1 和图 2。

**1.1.2 C-20 型二萜生物碱** C-20 型二萜生物碱包括海替生碱(74~81)、维替碱型(82~84)、纳哌啉型(85、86)、光翠雀碱型(87、88)骨架类型,此外还有牛扁碱型(lycoctine) C-20 二萜生物碱 aconitine A(89)(Shen et al, 2011)。C-20 型二萜生物碱 74~89 的名称见表 3,结构式见图 3。

**1.1.3 其他类生物碱** 1972—1974 年, yokonoside(90)和去甲乌药碱(higenamine, 91)在附子水溶性部分先后被分离鉴定, yokonoside 的结构式经过甲基化后被确定(Kosuge & Masami, 1972, 1974)。coryneine chloride(92), 一种具弱强心作用的季铵盐,从北海道产附子中被分离鉴定(Konno et al, 1979)。去甲猪毛菜碱(salsolinol, 93), 去甲乌药碱的一种相似物,从附子中分得同时也是首次从植物中分得的天然产物(陈迪华和梁晓天, 1982)。

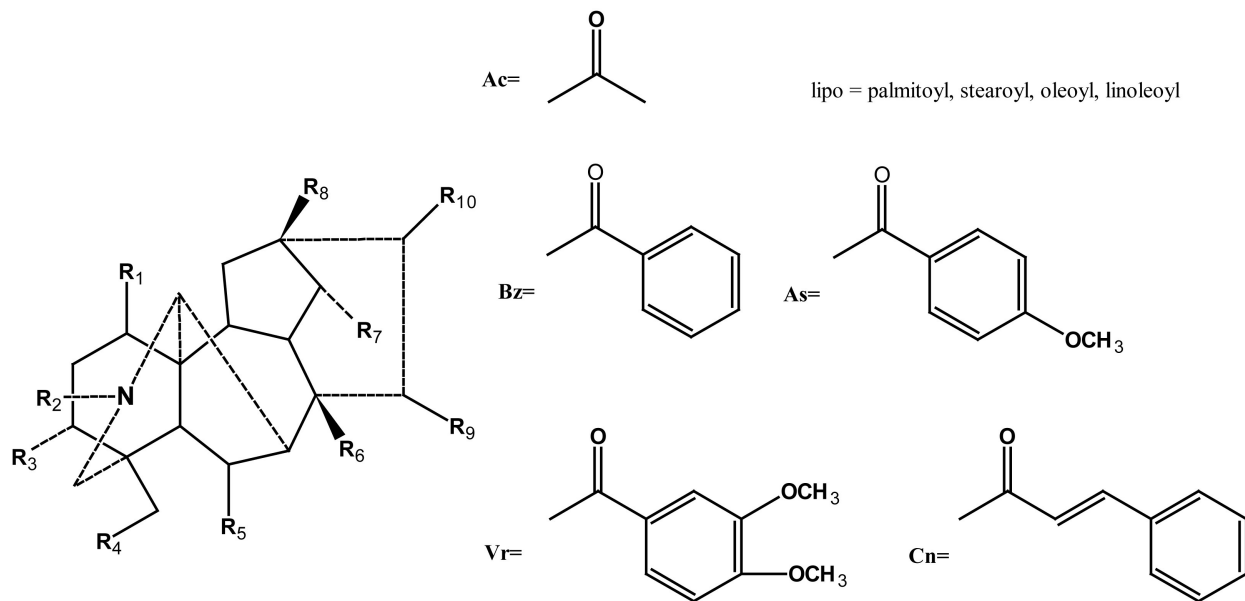


图 1 C-19 型二萜生物碱母核

Fig. 1 Mother nucleus of C-19 diterpenoid alkaloids

1992 年, 附子亭 (fuzitine, 94), 1 个新阿朴啡生物碱从四川江油附子分离鉴定 (陈海生等, 1992)。2012 年, 从附子中首次发现吡咯类生物碱, 一个新吡咯生物碱 aconicaramide (95) 和另外 2 个已知吡咯生物碱 5-hydroxymethylpyrrole-2-carbaldehyde (96), oleracein E (97) 从附子中分离提取得到 (Xiong et al, 2012)。其结构见图 4。

### 1.2 附子中的非生物碱成分

附子中除生物碱外, 还含有其他成分。黄酮类成分: 甘草苷 (liquiritin)、甘草素 (liquiritigenin) 和异甘草素 (isoliquiritigenin), 皂苷类成分纤细薯蓣皂苷 (gracillin) 和神经酰胺类 (Shim et al, 2005)。阮期平等 (2000) 纯化黄附片和白附片的粗多糖后, 分得两种糖复合物: 一种中性多糖 (PS-I) 和一种酸性蛋白多糖 (PS-II)。王桂玲等 (2007) 从附子水溶液中分离得到具有明显正性肌力作用的单体成分尿嘧啶 (uracil) 和附子苷 (fuzinoside)。张晶等 (2014) 从附子中分离得到芝麻素 (sesamin)、表芝麻素 (episesamin)、异落叶松脂素 (isolariciresinol)、亚油酸 (linoleic acid)、 $\beta$ -fruf (2 $\rightarrow$ 6)- $\alpha$ -glu。此外, 附子还含有植物甾醇、有机酸、有机碱、蛋白质、酶、氨基酸、微量元素等成分。

## 2 药理作用

### 2.1 对心血管的药理作用

2.1.1 强心作用 附子临床上对心力衰竭、休克等症有较好的疗效, 具有回阳救逆功效。附子中乌头碱类化合物有明显的强心作用, 但同时也有很强的毒性。早期国内外学者把强心成分的重心放在水溶性成分上, 发现 coryneine chloride (Kosuge et al, 1974), salsolinol (陈泗英等, 1982), uracil (韩公羽等, 1997), fuzinoside (王桂玲等, 2007) 等具有强心作用; 后期则把重心转移到脂溶性成分上, 发现 mesaconine, hyaconine, beiwutinine (Liu et al, 2012), fuziline 和 neoline (Xiong et al, 2012) 具有强心作用。目前认为附子的强心作用机制除了与兴奋  $\alpha$ 、 $\beta$  受体有关外, 还与钙调磷酸酶被激活、细胞内的钙离子浓度增高有关 (饶曼人, 1966; 左箴等, 1982; 党万太等, 2011)。

2.1.2 对心律的影响 附子对心律具有双重影响, 附子中的双酯型生物碱能诱发心律失常, 而苯基异喹啉类生物碱能抗心律失常。研究表明 C-14 位苯甲酰基是主要的致心律失常基团, 乌头碱结

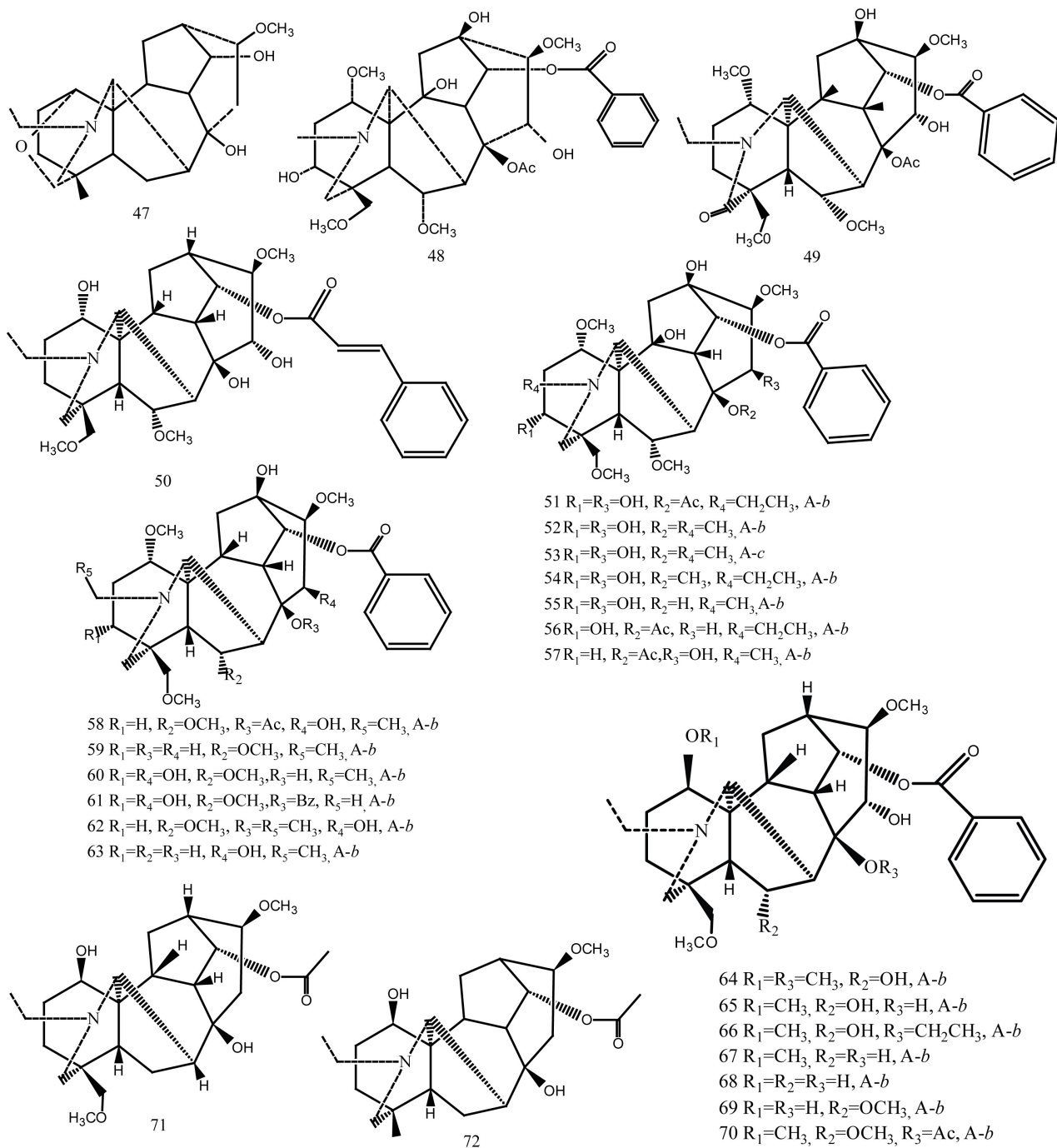


图 2 C-19 型二萜生物碱类化合物 (47-72) 结构

Fig. 2 Structures of C-19 diterpenoid alkaloids (47-72)

构改变,其毒性会降低,毒性降低程度与 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(周远鹏等,1984)。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心律失常。张梅和张艺(2000)通过药理试验确定附子极性较大部位为抗心律失常有效部位,去掉脂溶性

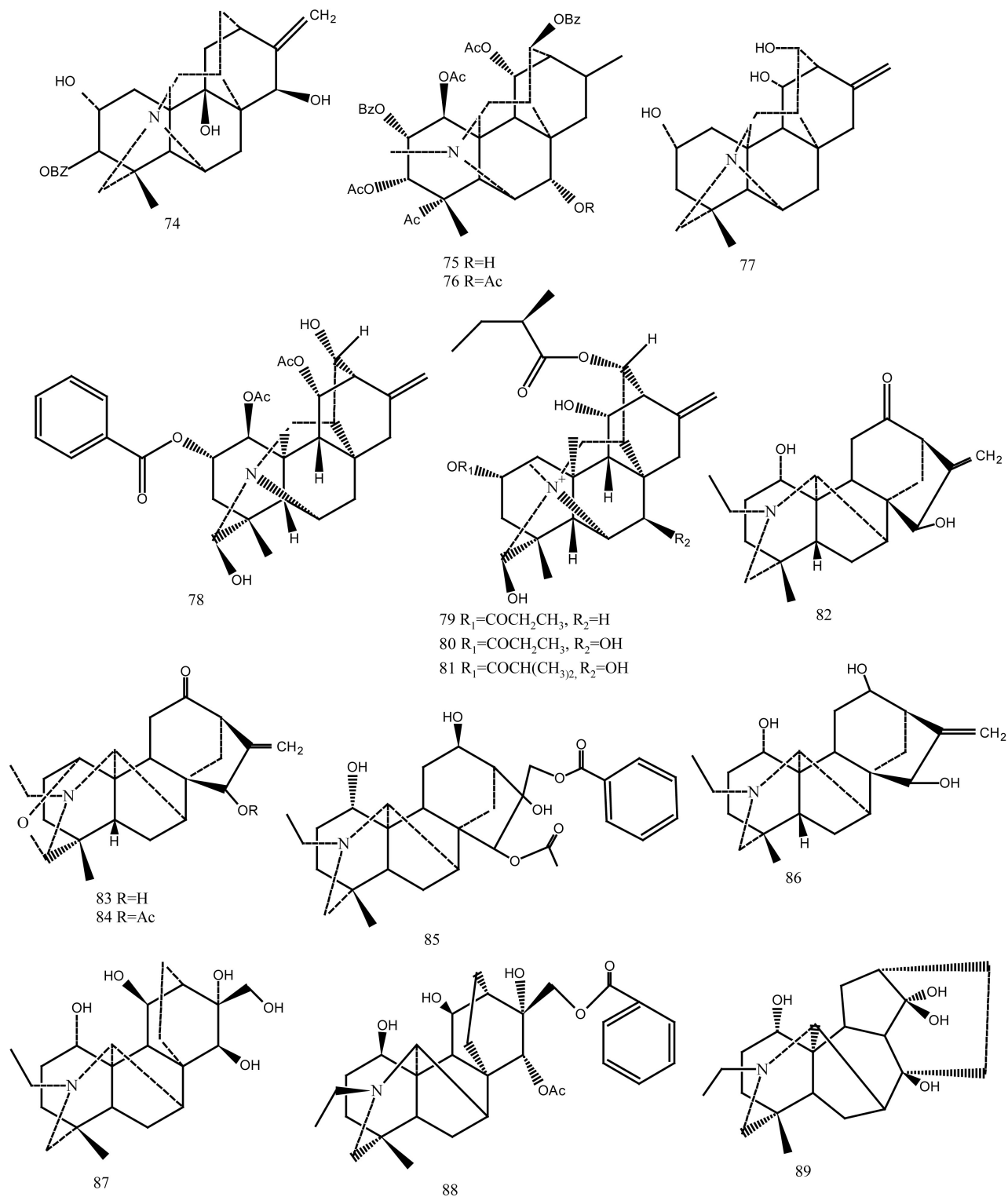


图3 C-20型二萜生物碱(74-89)结构

Fig. 3 Structures of C-20 diterpenoid alkaloids (74-89)

生物碱后(主要是毒性较大的乌头碱类生物碱)重复药理试验表明其醇提物和水提物均能有效预防

氯仿所致小鼠室颤。

2.1.3 对心肌的保护作用 附子对心肌损伤均具

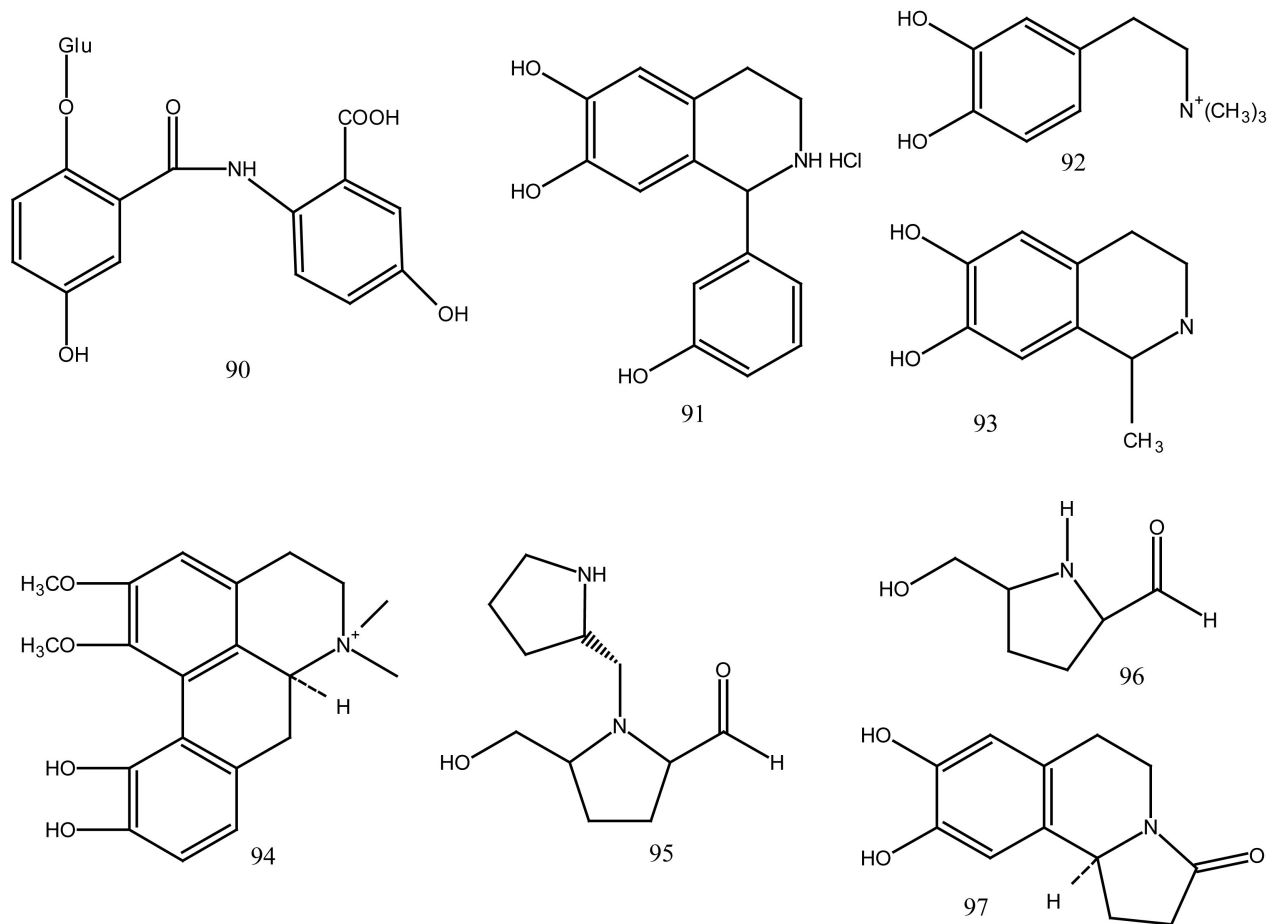


图 4 其他类生物碱结构  
Fig. 4 Structures of other alkaloids

有保护作用。附子总生物碱通过细胞修复和抗氧化酶等相关蛋白表达,调节缺血心肌的能量代谢、信号传导机能来保护缺血心肌(Li et al, 2008)。附子多糖保护心肌缺血作用也较显著,多糖处理后可以抑制缺氧/复氧引起的 GRP78、CHOP 和 caspase 的表达上调,提高心肌细胞的存活率,抑制心肌细胞凋亡。附子多糖的心肌保护作用机制,研究认为可能与抑制内质网应激所介导的细胞凋亡途径有关,也可能与抑制细胞凋亡有关(刘颖和纪超, 2011; 刘颖等, 2012a, b, c)。

2.1.4 对血管的作用 实验发现附子水煎剂对离体家兔的主动脉具有舒张作用,但在用 NO 合酶抑制剂(L-NNA)处理后或者去除内皮细胞后,发现其舒张血管(去甲肾上腺素预处理)作用明显减

弱,说明舒张血管作用具有一定的内皮依赖性,并且可能与一氧化氮的释放有关(朱彩琴和张团笑, 2004)。韩涛等(2007)用活体微循环观测技术观察到制附子不同配伍对小鼠耳廓微血管有扩张作用,加快血流速度,增加血流量,促使肾上腺素导致的小鼠耳廓微循环障碍消除。

## 2.2 镇痛抗炎作用

Liou et al(2005)利用大鼠甩尾法,证实了附子生品及其几种炮制品具有显著的镇痛活性,其镇痛的作用机制可能与介导中枢阿片受体有关,实验通过敲除阿片受体基因和使用纳洛酮可以减弱其镇痛作用。此外,还有研究证明附子生物碱芳香环上的 C-5'位的活性对其镇痛作用有较大影响(Jiang et al, 2012; Bello-Ramirez et al, 2003)。

表 1 C-19 型二萜生物碱类化合物 (1-44)

Table 1 C-19 diterpenoid alkaloids (1-44) in *Aconiti lateralis* Radix Praeparata

序号 Number	化合物名称 Compound name	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	参考文献 Reference
1	Aconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	陈熾等, 1965
2	Mesaconitine	OMe	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	陈熾等, 1965
3	Hypaconitine	OMe	CH <sub>3</sub>	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	陈熾等, 1965
4	Talatisamine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	H	OH	OH	H	H	OMe	陈熾等, 1965
5	Isotalatizidine	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	H	OH	OH	H	H	OMe	陈熾等, 1965
6	Karacoline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OH	OH	H	H	OMe	陈熾等, 1965
7	Neoline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	陈熾等, 1982
8	Fuziline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OH	H	OH	OMe	陈熾等, 1982
9	Isodelphinine	OMe	CH <sub>3</sub>	H	OMe	OMe	OAc	OBz	H	OH	OMe	张迪华等, 1982
10	Benzoylmesaconine	OMe	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	张迪华等, 1982
11	14-acetylaltatisamine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	H	OH	OAc	H	H	OMe	Kitagawa et al, 1982, 1984
12	Lipoaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	Kitagawa et al, 1982, 1984
13	Lipomesaconitine	OMe	CH <sub>3</sub>	H	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	Kitagawa et al, 1982, 1984
14	Lipohypaconitine	OMe	CH <sub>3</sub>	H	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	Kitagawa et al, 1982, 1984
15	Lipodeoxyaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	Kitagawa et al, 1982, 1984
16	Monoacetylaltizamine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	H	OH	OAc	H	H	OMe	Konno et al, 1982
17	Senbusine A	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OH	OH	OH	H	H	OMe	Konno et al, 1982
18	Senbusine B	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	H	OH	OH	H	OH	OMe	Konno et al, 1982
19	Senbusine C	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OH	H	OH	OMe	Konno et al, 1982
20	Hukbusine A	OMe	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	OMe	OMe	OBz	OH	OH	OMe	Hikino et al, 1983
21	Hukbusine B	OH	H	H	H	H	OH	OAc	H	H	OMe	Hikino et al, 1983
22	Benzoylaconine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	周远鹏, 1983
23	Benzoylhypaconine	OMe	CH <sub>3</sub>	H	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	周远鹏, 1983
24	Neojiangyouaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OMe	OBz	OH	OH	OMe	张卫东等, 1992
25	Aldohypaconitine	OMe	CHO	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	王宪楷等, 1995
26	Deoxyaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	韩公羽等, 1997
27	14-O-cinnamoylneoline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OCn	H	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
28	14-O-anisoylneoline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OAs	H	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
29	14-O-veratroylneoline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OVr	H	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005

续表1

序号 Number	化合物名称 Compound name	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	参考文献 Reference
30	Lipo-14-O-anisoylbikhaconine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-lipo	OAs	OH	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
31	Lipoforesaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	O-lipo	OAs	H	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
32	14-O-acetyneoline	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OAc	H	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
33	Foresaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OAc	OAs	H	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
34	Crassicauline A	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OAc	OAs	OH	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
35	Lipoyunanaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	OMe	OMe	O-lipo	OAs	OH	H	OMe	Shim et al, 2003, 2005
36	8-OEt-14-benzoylmesaconitine	OMe	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	OMe	OEt	OBz	OH	OH	OMe	张思佳等, 2010
37	Yunaconitine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	OMe	OMe	OAc	OAs	OH	H	OMe	Yu & Liang, 2012
38	Chasmanine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	Yu & Liang, 2012
39	Foresticine	OMe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OMe	OH	OH	OH	H	H	OMe	Yu & Liang, 2012
40	N-deethylaconine	OMe	H	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	Liu et al, 2012
41	Hypaconine	OMe	CH <sub>3</sub>	H	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	Liu et al, 2012
42	Mesaconine	OMe	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	Liu et al, 2012
43	N-ethylhokbusine B	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OH	OAc	H	H	OMe	Xiong et al, 2012
44	Oxonitine	OMe	CHO	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	Gao et al, 2012

除此之外,附子煎剂对切除双侧肾上腺的大鼠甲醛性足跖肿胀也存在抑制作用,提示附子抗炎作用与垂体—肾上腺系统无明显关系(张维敏等,1994)。在临床中,附子可用于治疗风湿性关节炎、肠炎、前列腺炎等症,疗效显著而明确。在抗炎过程中,乌头类生物碱起着重要作用,表现出抑制发炎、炎性渗出、发热、疼痛等主要症状的恶化(Nesterova,2009),而制附子总碱能一定程度缓解过敏性鼻炎的症状(梁少瑜等,2011)。制附子能缓解类风湿性关节炎免疫介导炎症反应,改善滑膜血管新生和软骨破坏(刘建磊,2012)。

### 2.3 免疫调节作用

吴丽等(2012)证实大黄附子汤对 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞免疫起调节作用,能改善脂多糖(LPS)对 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞的诱导,提高其抗氧化能力。单味中药附子煎剂,能显著降低免疫性肝损模型大鼠体内的 ALT 水平、TBIL 水平、血清丙二醛(MDA)含量,其改善小鼠急性肝损

伤可能与降低丙二醛含量、保护肝细胞膜性结构有关(郭严玲等,2010)。附子酸性多糖对对环磷酰胺所致的白细胞水平降低有升高之效,免疫低下的小鼠有增强体液免疫和细胞免疫的作用,可用于减轻化疗药的毒副作用(苗智慧等,2007)。

### 2.4 抗肿瘤作用

《神农本草经》指出附子有“破坚积聚血癖”的功效,附子因而被很多医者应用于恶性肿瘤的治疗和研究。有研究发现附子粗多糖和酸性多糖均能显著抑制 S180 和 H22 荷瘤小鼠的肿瘤生长,两种多糖对小鼠脾脏的质量有增重作用,对荷瘤小鼠的淋巴细胞转化能力和 NK 细胞活性有增强作用,对抑癌基因 *p53* 和 *Fas* 的表达和肿瘤细胞凋亡率都有不同程度的提高,诱导肿瘤细胞凋亡,增强了机体细胞免疫力,此外还有上调抑癌基因的表达(董兰凤等,2003)。附子对胃癌细胞 SGC-7901 的增殖抑制作用,表现出明显的浓度和时间依赖性(张晓迪和吴西霆,2011)。附子对 B 淋巴瘤 Raji



表 2 C-19 型二萜生物碱类化合物 (45-73)

Table 2 C-19 diterpenoid alkaloids (45-73) in *Aconiti lateralis* Radix Praeparata

序号 Number	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
45	Beiwutinine	Liu et al, 2012
46	Aconifine	张思佳等, 2010
47	Karakanine	陈洪超等, 2003
48	Beiwutine	韩公羽等, 1997
49	(-)-(A-c)-8 $\beta$ -acetoxy-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxy-19-oxo- aconitaneaconifine	Jiang et al, 2012
50	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -cinnamoyloxy-N-ethyl-1 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-trimethoxyaconitanebeiwutinine	Jiang et al, 2012
51	(-)-(A-b)-8 $\beta$ -acetoxy-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-3 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -tetrahydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxy- aconitane	Jiang et al, 2012
52	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-3 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -tetrahydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 16 $\beta$ , 18-pentamethoxy-N-methylac- onitane	Jiang et al, 2012
53	(-)-(A-c)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-3 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -tetrahydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 16 $\beta$ , 18-pentamethoxy-N-methylac- onitane	Jiang et al, 2012
54	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-3 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -tetrahydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 16 $\beta$ , 18-pentamethoxyacon- itane	Jiang et al, 2012
55	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -pentahydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxy-N-methylac- onitane	Jiang et al, 2012
56	(-)-(A-b)-8 $\beta$ -acetoxy-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-3 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ -trihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconi- tane	Jiang et al, 2012
57	(-)-(A-b)-8 $\beta$ -acetoxy-14 $\alpha$ -benzoyloxy-10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxy-N-methyla- conitane	Jiang et al, 2012
58	(-)-(A-b)-8 $\beta$ -acetoxy-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
59	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-8 $\beta$ , 13 $\beta$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
60	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -tetrahydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
61	(-)-(A-b)-8 $\beta$ , 14 $\alpha$ -dibenzoyloxy-N-ethyl-3 $\alpha$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
62	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 16 $\beta$ , 18-pentamethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
63	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-8 $\beta$ , 13 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-1 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-trimethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
64	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-6 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
65	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-6 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-1 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-trimethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
66	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-8 $\beta$ -ethoxy-N-ethyl-6 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-trimethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
67	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-8 $\beta$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy-1 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-trimethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
68	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-1 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-16 $\beta$ , 18-dimethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
69	(-)-(A-b)-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-1 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 15 $\alpha$ -trihydroxy-6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-trimethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
70	(-)-(A-b)-8 $\beta$ -acetoxy-14 $\alpha$ -benzoyloxy-N-ethyl-15 $\alpha$ -hydroxy-1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 18-tetramethoxyaconitane	Jiang et al, 2012
71	Condorphine	何成军等, 2014
72	14-acetylkarakoline	何成军等, 2014
73	Delstaphisine 8, 14-deacetate	何成军等, 2014

表 3 附子中 C-20 型二萜生物碱类化合物 (74-89)

Table 3 C-20 diterpenoid alkaloids (74-89) in *Aconiti lateralis* Radix Praeparata

序号 Number	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
74	Ignavine	Hikino et al, 1983
75	Delgradine	Li et al, 2008
76	Acetyldegraline	Chen et al, 2009
77	Hetisine	张思佳等, 2010
78	(+)-(13R, 19S)-1 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diacetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-13, 19-dihydroxy-hetisan	Jiang et al, 2012
79	(-)-(13R, 19S)-11 $\alpha$ , 19-dihydroxy-N-methyl-13-(S-2-methylbutyryloxy)-2 $\alpha$ -propionyloxyhetisanium hydroxide	Jiang et al, 2012
80	(-)-(13R, 19S)-7 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 19-trihydroxy-N-methyl-13-(S-2-methylbutyryloxy)-2 $\alpha$ -propionyloxyhetisanium hydroxide	Jiang et al, 2012
81	(+)-(13R, 19S)-2 $\alpha$ -isobutyryloxy-7 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 19-trihydroxy-N-methyl-13-(S-2-methylbutyryloxy) hetisanium hydroxide	Jiang et al, 2012
82	Songorine	陈迪华和梁晓天, 1982
83	Songoramine	王宪楷等, 1996
84	15-acetylsongoramine	Gao et al, 2012
85	12-epi-15-OAc-17-Bz-16-OH-16, 17-dihydranapelline	Yu & Liang, 2012
86	12-epi-napelline	Yu & Liang, 2012
87	Aconicarmine	Xiong et al, 2012
88	Aconicarchamine B	Shen et al, 2011
89	Aconicarchamine A	Shen et al, 2011

细胞起到凋亡诱导作用,表现出对时间和浓度依赖的规律(陈佩珏和曾升平,2007)。附子提取物具有显著抑制移植性肝癌 H22 生长的作用,与环磷酸胺协同作用时,可促进移植瘤肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3) 表达,抑制核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 表达,其作用机制可能是活化细胞凋亡信号的传导通路,继而诱导肿瘤细胞的凋亡(任丽娅和曾升平,2008)。

## 2.5 抗衰老作用

附子可降低脑组织中脂褐素和肝组织中丙二醛的含量。提高老年大鼠血清的总抗氧化能力 (TAA)、红细胞中超氧化物歧化酶的活性,还能提高心肌组织中  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的活性,改善肝细胞膜的流动性,起到抗衰老的作用(张涛等,2001)。小鼠脑皮质脂质在 8Hz、130dB 次声暴露下产生过氧化反应,附子汤可以提升小鼠身体内

部谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 以及超氧化物歧化酶 (SOD) 活力,从而可以清除过量的体内自由基,减少丙二醛 (MDA) 含量,起到防护作用(邱燕祥,2012)。在基因水平中,附子表现出了对自由基清除相关基因表达的上调作用,对自由基生成的减少并促进自由基的清除,对超氧阴离子生成催化酶水平的下调作用;表现出对性激素代谢相关基因表达的调节和促进性激素的转化作用,发挥抗氧化、抗衰老的作用(王世军等,2012)。

## 2.6 降低胆固醇

有研究证明附子多糖 (CPP) 可明显的降低血胆固醇。其机制与上调低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 和 CYP7 $\alpha$ -1 mRNA 表达,以及下调肝脏 HMG-CoA 还原酶 mRNA 水平有关 (Huang et al, 2010)。周芹等研究表明附子多糖显著抑制低密度脂蛋白 (LDL-C) 和高胆固醇血症大鼠血清中的总胆固醇

(TC)水平,推测 CPP 降血胆固醇的机制与上调 CYP7 $\alpha$ -1 mRNA 及蛋白表达与下调还原酶的 mRNA 水平有关。此外附子多糖能上调高胆固醇大鼠肝脏 LDL-R 的 mRNA 水平和蛋白表达,推测其降血胆固醇的作用机制与上调大鼠肝脏中的 LDL-R 的基因水平、蛋白表达以及受体活性相关(周芹等,2011 a, b)。

### 2.7 其他作用

生、制附子的甲醇提取物可以刺激小鼠肺部对氨基酸的摄入,研究发现新乌头碱的活性最强,这种活性作用可以被放线菌素 D 拮抗;并且 mesaconitine 可以减少肾蛋白质合成,同时提高肺蛋白质合成(Hikono et al, 1983)。附子多糖 Aconitans A, B, C 对正常和高血糖模型小鼠(四氧嘧啶造模)的血糖均有显著降糖作用(Konnoc et al, 1985)。附子多糖可促进 3T3-L1 脂肪细胞对葡萄糖的消耗,但此促进作用是在对脂肪细胞毒副作用较小的前提下,机制可能与附子多糖促进胰岛素抵抗模型脂肪细胞对 3H-葡萄糖的摄取有关(于乐和吴伟康,2009)。另外, Yan et al(2000)通过去卵巢小鼠的抗抑郁作用实验研究了附子多糖的抗抑郁作用,其作用机制可能与脑源性神经营养因子(BDNF)信号传导通路有关。

### 2.8 毒性

生附子大毒,《神农本草经》将其列为“多毒,不可久服”的下品,《本草害利》着重指出:“生附子,毒紧功烈。”临床上多用其炮制品。附子主要毒性成分为双酯型生物碱,如 acotine, mesaeonitine, lipohypaeonitine, hypaeonitine, deoxyaconitine, lipoeonitine, lipomesaeonstine, 主要的毒性靶器官有心脏、神经系统、消化系统、肾脏等。乌头碱除了直接作用于心肌细胞导致心律失常和心脏毒性外,还间接通过心外神经介导造成心脏毒性,其具有明显的抗胆碱和阻断迷走神经特性从而诱导心律失常(Sheikh-Zade et al, 2000)。乌头碱能诱导神经元细胞凋亡(雷怀成等,2006),还可损伤星形间质细胞细胞膜的完整性,从而导致细胞内离子溢出和 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶失活(Peng et al, 2009)。

## 3 展望

自 20 世纪 60 年代以来,对附子在化学成分、主要药理作用及毒性方面进行了大量的研究,获得很多研究成果,但仍然存在一些问题需要深入研究。在化学成分方面,生物碱成分的研究几尽详细,而非生物碱成分的研究较少,非生物碱成分是否有活性、有何活性也需深入研究。附子有多种药理作用,活性成分主要集中在提取物尚未细化到单体化合物,也未阐明各成分之间的交互作用,对活性化合物研究不失为开发新药的良策。附子药理作用主要集中在对心血管、免疫、抗肿瘤作用,是否还有其他作用仍在探索;具有多重作用机制的药理作用,需要进一步研究以确定。此外,对心血管作用的研究多为体外实验,缺乏系统的整体实验研究。生附子和炮制品应做更多成分对比以明确附子的有效成分和毒性成分。

附子的剧毒成分是双酯型二萜生物碱,其他成分是否有毒性,尚待深入研究。近年应用代谢组学的分析方法,对附子进行药效、药理、毒理、炮制等方面的研究取得较多成果,在此基础上进一步在附子类中药干预所引起的机体代谢组变化中明确关键靶标,有助于为临床应用附子类中药,特别是监控其毒副反应,建立实用的标准和指南。不管是临床靶标的探索,还是影响因素的评估,抑或是体内代谢的追踪,都需要同步整合分析大量且复杂的数据信息。通过对附子的化学成分和药理活性的全面系统地整理后,我们期待在转化研究的启发下,运用组学分析等新技术对附子的临床安全性评价进行深入研究,使其能更好的服务于临床。

### 参考文献:

- BELLO-RAMIREZ AM, BUENDIA-OROZCO J, NAVA-OCAMPO AA, et al, 2003. A QSAR analysis to explain the analgesic properties of *Aconitum* alkaloids [J]. *FUND CLIN PHARMACOL*, 17(5):575-580.
- CHEN DH, LIANG XT, 1982. Chemical constituents of lateral roots of *Aconitum Carmichaeli* Debx. [J]. *J Pharm Sci*, 17(10):792-794. [陈迪华, 梁晓天, 1982. 中药附子成分研

- 究I [J]. 药学学报, 17(10):792-794.]
- CHEN FZ, XIANG QX, ZHANG YQ, et al, 2009. ( $1\beta$ ,  $2\alpha$ ,  $3\alpha$ ,  $7\alpha$ ,  $11\alpha$ ,  $13\beta$ )-1,3,7,11-tetraacetoxy-2,13-bis(benzyloxy)-21-methyl-19, 21-secohetisan-19-alhemihydrate [J]. Acta Cryst, Sec E; Str Rep Onl, E65(6):1432.
- CHEN HC, WANG XK, ZHAO TF, et al, 2003. Alkaloids of cultivated *Aconitum carmichaeli* from Zhongba Sichuan [J]. Nat Prod Res Dev, 15(4):324-325. [陈洪超, 王宪楷, 赵同芳, 等, 2003. 中坝鹅掌叶附子中的生物碱成分 [J]. 天然产物研究与开发, 15(4):324-325.]
- CHEN HS, HAN GY, LIU MZ, et al, 1992. Fuzitine: A new apoirphine alkaloid isolated from *Aconitum carmichaeli* Debx [J]. Acad Sec Mil Med Univ, 13(2):167-168. [陈海生, 韩公羽, 刘明珠, 等, 1992. 江油附子中新阿朴啡生物碱附子亭的分离鉴定 [J]. 第二军医大学学报, 13(2):167-168.]
- CHEN PY, ZENG SP, 2007. Study on *Aconitum* extract induced B Lymphocyte apoptosis [J]. Chin J Bas Med TCM, 13(6):454-456. [陈佩珏, 曾升平, 2007. 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, 13(6):454-456.]
- CHEN SY, LIU YQ, WANG JC, 1982. The alkaloidal constituents of cultivated Chuan-wu of Yunnan [J]. Acta Bot Yunnan, 4(1):73-75. [陈泗英, 刘玉青, 王济承, 1982. 云南栽培川乌的生物碱成分 [J]. 云南植物研究, 4(1):73-75.]
- CHEN Y, ZHU YL, ZHU RH, 1965. Studies on Chinese *Aconitum* IX. Alkaloids in *Aconiti lateralis* Radix Preparata [J]. Pharm Sci, 12(7):435-439. [陈熾, 朱元龙, 朱任宏, 1965. 中国乌头的研究 IX. 川乌、附子中的生物碱 [J]. 药学学报, 12(7):435-439.]
- DANG WT, MIAO WN, YANG XF, et al, 2011. The targeting study about CaN in regulation of heart failure by fuzinoside [J]. Pharmacol Clin Chin Mat Med, 27(2):59-61. [党万太, 苗维纳, 杨晓放, 等, 2011. 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, 27(2):59-61.]
- DONG LF, LIU JS, MIAO ZH, et al, 2003. Antineoplastic effect of monkshood polysaccharide on mice transplanted with tumor lines of H22 and S180 [J]. Chin J Bas Med Tem, 9(9):14-17. [董兰凤, 刘京生, 苗智慧, 等, 2003. 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, 9(9):14-17.]
- GAO F, LI YY, WANG D, et al, 2012. Diterpenoid alkaloids from the Chinese traditional herbal "Fuzi" and their cytotoxic activity [J]. Molecules, 17(5):5187-5194.
- GUO YL, HU XY, ZHONG S, et al, 2010. Impact and metabolic of radix *Aconiti carmichaeli* on immune liver injury model of rats [J]. Med J W Chin, 22(5):797-799. [郭尹玲, 扈晓宇, 钟森, 等, 2010. 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, 22(5):797-799.]
- HAN GY, LIANG HQ, ZHANG WD, et al, 1997. Studies on the Alkaloids and a new cardiac principle isolated from Jiangyou Fuzi (*Aconitum carmichaeli* Debx.) [J]. Nat Prod Res Dev, 9(3):30-34. [韩公羽, 梁华清, 张卫东, 等, 1997. 四川江油附子生物碱和新的强心成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 9(3):30-34.]
- HAN T, CHENG XL, LIU XD, et al, 2007. Influences of concocted aconitum and different compatibility with rat who had experimental microcirculation [J]. Pharmacol Clin Chin Mat Med, 23(2):40-41. [韩涛, 程小丽, 刘晓东, 等, 2007. 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, 23(2):40-41.]
- HE CJ, LI XH, GENG Z, et al, 2014. Chemical constituents of n-BuOH extract of lateral roots of *Aconitum carmichaeli* [J]. Chin Trad Patent Med, 36(5):1004-1007. [何成军, 李小红, 耿昭, 等, 2014. 附子正丁醇萃取物的化学成分 [J]. 中成药, 36(5):1004-1007.]
- HIKINO H, KUROIWA Y, KONNO C, 1983. Anabolic principles of *Aconitum* roots [J]. J Ethnopharmacol, 7(3):277-286.
- HIKINO H, KUROIWA Y, KONNO C, 1983. Structure of hokbusine A and B, diterpenic alkaloids of *Aconitum carmichaeli* roots from Japan [J]. J Nat Prod, 46(2):178-182.
- HUANG XQ, TANG J, ZHOU Q, et al, 2010. Polysaccharide from fuzi (FPS) prevents hypercholesterolemia in rats [J]. Lipids Health Dis, 9(1):9.
- JIANG BY, LI S, ZHU CG, et al, 2012. Diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum carmichaeli* [J]. J Nat Prod, 75:1145-1159.
- JIANG JL, ZHOU YP, 1991. Pharmacological effects and toxicity of *Aconiti lateralis* Radix Preparata [J]. Chin Tradit Patent Med, 13(12):37-38. [江京莉, 周远鹏, 1991. 附子的药理作用和毒性 [J]. 中成药, 13(12):37-38.]
- KITAGAWA I, CHEN ZL, YOSHIHARA M, et al, 1984. Chemical studies on crude drug processing. II. *Aconiti tuber* (1). On the constituents of "chuan-wu", the dried tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx [J]. Yakugaku Zasshi, 104(8):848-857.
- KITAGAWA I, YOSHIKAWA M, CHEN ZL, et al, 1982. Four new lipo-alkaloids from *Aconiti tuber* [J]. Chem Pharm Bull, 30(2):758-761.
- KONNO C, MURAYAMA M, SUGIYAMA K, et al, 1985. Isolation and hypoglycemic activity of aconitans A, B, C and D, glycans of *Aconitum carmichaeli* roots [J]. Planta Med, 51(2):160-161.
- KONNO C, SHIRASAKA M, HIKINO H, 1979. Cardioactive principle of *Aconitum carmichaeli* roots [J]. Planta Med, 35(2):150-155.
- KONNO C, SHIRASAKA M, HIKINO H, 1982. Structure of senbusine A B and C, diterpenic alkaloids of *Aconitum carmichaeli* roots from China [J]. J Nat Prod, 45(2):128-133.
- KOSUGE T, MASAMI Y, 1972. Study on cardiac principle of *Aconite* root [J]. Sympos Chem Nat Prod, 16:335-341.
- KOSUGE T, MASAMI Y, 1974. Study on cardiac principle of *Aconite* root [J]. Sympos Chem Nat Prod, 18:211-217.
- LEI HC, XIANG WC, SHI L, 2006. Experimental study on neuronal apoptosis after aconitine poisoning [J]. Shangdong

- Med, 46(27):21-22. [雷怀成, 向文采, 石亮, 2006. 乌头碱中毒后脑神经细胞凋亡的实验研究 [J]. 山东医药, 46(27):21-22.]
- LI JP, WU WK, 2008. Proteomic research on the anti-myocardial ischemia mechanism of total alkaloids from *Radix Aconitine* [J]. *Centr South Pharm*, 6(1):18-21. [李劲平, 吴伟康, 2008. 附子总生物碱对缺血心肌蛋白质组的影响 [J]. 中南药学, 6(1):18-21.]
- LI SH, ZI TY, WANG XQ, 2008. ( $1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 7\alpha, 11\alpha, 13\beta$ )-1,3,11-triacetoxy-2,13-bis(benzoyloxy)-7-hydroxy-21-methyln,19-secohetisan-19-al [J]. *Acta Cryst, Sec E; Str Rep Onl*, E64(8):o1394/1.
- LIANG SY, TAN XM, GAO J, et al, 2011. Affect on allergic rhinitis guinea pig, s nasal mucosa and histamine and acute toxicity total alkaloid of concocted *Aconitum* [J]. *Chin J TCM*, 26(12):2986-2989. [梁少瑜, 谭晓梅, 高婕, 等, 2011. 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, 26(12):2986-2989.]
- LIYOU SS, LIU IM, LAI MC, et al, 2005. Comparison of the antinociceptive action of crude Fuzi, the root of *Aconitum*, and its processed products [J]. *Prod J Ethnopharmacol*, 99(3):379-383.
- LIU JL, 2012. Study on concocted *Aconitum* intervene rat adjuvant arthritis [D]. Tianjin Medical Univ. [刘建磊, 2012. 制附子干预大鼠佐剂性关节炎作用研究 [D]. 天津医科大学.]
- LIU XX, JIAN XX, CAI XF, et al, 2012. Cardioactive C-19 diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum Carmichaeli* "Fuzi" [J]. *Chem Pharm Bull*, 60(1):144-149.
- LIU Y, JI C, 2011. Effects of Fuzi polymcharide postconditioning on expression of manganese superoxide dismutase in neonatal rat cardiomyocytes with hypoxia-reoxygenation [J]. *Pharmacol Cli Chin Mat Med*, 27(5):53-56. [刘颖, 纪超, 2011. 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, 27(5):53-56.]
- LIU Y, JI C, WU WK, 2012b. Metallothionein mediates protection by Fuzi polymcharide on neonatal rat cardiomyocytes with hypoxia-reoxygenation [J]. *Chin J Exp Trad Med Form*, 18(4):172-175. [刘颖, 纪超, 吴伟康, 等, 2012b. 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, 18(4):172-175.]
- LIU Y, JI C, WU WK, 2012a. Fuzi polysaccharide protects neonatal rat cardiomyocytes with hypoxia-reoxygenation by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Chin J Pathophysiol*, (3):459-463. [刘颖, 纪超, 吴伟康, 2012a. 附子多糖保护缺氧/复氧乳鼠心肌细胞及其抗内质网应激的机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, (3):459-463.]
- LIU Y, JI C, WU WK, 2012c. Protective mechanism of Fuzi polymcharide against hypoxia-reoxygenation injury in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Chin J Mod Appl Pharmacy*, 29(4):281-284. [刘颖, 纪超, 吴伟康, 2012c. 附子多糖对缺氧/复氧乳鼠心肌细胞的保护机制 [J]. 中国现代应用药学, 29(4):281-284.]
- MIAO ZH, LIU JS, WANG YL, et al, 2007. Experimental study of the effect of acid Monkshood polysaccharide on the immunologic function in immunosuppressive mice [J]. *Hebei J TCM*, (12):1130-1132. [苗智慧, 刘京生, 王燕凌, 等, 2007. 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, (12):1130-1132.]
- NESTEROVA LV, 2009. Evaluation of anti-inflammatory activity of extracts from Siberian plants [J]. *Vestn Ross Akad Mednauk*, 11:30-34.
- NIU CQ, ZHANG TX, 2004. Vasodilation effect of water decoction of the common monkshood prepared daughter root on rabbit aorta *in vitro* [J]. *Pharmacol Clin Chin Mat Med*, 20(4):23-25. [牛彩琴, 张团笑, 2004. 附子水煎剂对家兔离体主动脉搏管舒张作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 20(4):23-25.]
- PENG C, ZHENG T, YANG F, et al, 2009. Study of neurotoxic effects and underlying mechanisms of aconitine on cerebral cortex neuron cells [J]. *Arch Pharm Res*, 32(11):1533-1543.
- QIU YX, 2012. Protection effect in infrasound damage using Fuzi decoction [J]. *Guide Chin Med*, 10(5):222-223. [邱燕祥, 2012. 附子汤对次声损伤的防护作用 [J]. 中国医药指南, 10(5):222-223.]
- RAO MR, 1966. Study on cardiac action of Chinese *Aconite* [J]. *J Pharm Sci*, 13(3):195-203. [饶曼人, 1996. 关于“乌头、附子”强心作用的研究 [J]. 药学学报, 13(3):195-203.]
- REN LY, ZENG SP, 2008. Study on *Aconitum* extract transplanted liver cancer H22 cell apoptosis influences [J]. *Henan Trad Chin Med*, 28(11):34-37. [任丽娅, 曾升平, 2008. 附子提取物对移植性肝癌 H<sub>22</sub> 细胞凋亡影响的实验研究 [J]. 河南中医, 28(11):34-37.]
- RUAN QP, GAO ZJ, LI HL, et al, 2000. Isolation, purification and physicochemical properties of the Polysaccharide FI from *Aconitum Carmichaeli* Debx. [J]. *Nat Prod Res Dev*, 12(5):46-49. [阮期平, 高长健, 李华隆, 等, 2000. 附子多糖 FI 的分离、纯化及部分理化性质研究 [J]. 天然产物研究与开发, 12(5):46-49.]
- SHEIKH-ZADE YR, CHEREDNIK IL, GALENKO-YAROSHEVSKII PA, 2000. Peculiarities of cardiotropic effect of aconitine [J]. *Bull Exp Biol Med*, 129(4):365-366.
- SHEN Y, ZUO AX, JIANG ZY, et al, 2011. Two new C20-diterpenoids alkaloids form *Aconitum Carmichaeli* [J]. *Helvet Chimica Acta*, 94:122.
- SHIM SH, KIM JS, KANG SS, 2003. Norditerpenoid alkaloids from the processed tubers of *Aconitum Carmichaeli* [J]. *Chem Pharm Bull*, 51(8):999-1002.
- SHIM SH, LEE SY, KIM JS, et al, 2005. Norditerpenoid alkaloids and other components from the processed tubers of *Aconitum Carmichaeli* [J]. *Arc Pharm Res*, 28(11):1239-1243.
- WANG GL, XU YJ, FANG JQ, et al, 2007. Studies on non-alkaloid in aconite roots [J]. *J Taishan Med Coll*, 3(28):179-181. [王桂玲, 徐雅娟, 房建强, 等, 2007. 附子非生物碱类成分的研究 [J]. 泰山医学院学报, 3(28):179-181.]

- WANG SJ, YU HY, JI XM, et al, 2012. Aconitum effect in gene expression of oxygen free radicals and sexual hormone metabolism [J]. *Chin J Gerontol*, 32(5):961-963. [王世军, 于华芸, 季旭明, 等, 2012. 附子对氧自由基及性激素代谢相关基因表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 32(5):961-963.]
- WANG XK, ZHAO TF, LAI S, 1995. Alkaloids of cultivated *Aconitum carmichaeli* from Zhongba Sichuan I [J]. *Chin J Pharm Sci*, 30(12):716-719. [王宪楷, 赵同芳, 赖盛, 1995. 中坝鹅掌叶附子中的生物碱研究I [J]. *中国药学杂志*, 30(12):716-719.]
- WANG XK, ZHAO TF, LAI S, 1996. Alkaloids of cultivated *Aconitum carmichaeli* from Zhongba Sichuan II [J]. *Chin J Pharm Sci*, 31(2):74. [王宪楷, 赵同芳, 赖盛, 1996. 中坝鹅掌叶附子中的生物碱研究II [J]. *中国药学杂志*, 31(2):74.]
- WU L, LIU X, CAI H, et al, 2012. Effects of Dahuang Fuzi decoction on the functions of peritoneal macrophages in BALB/c rat [J]. *Chin J Exp Trad Med Form*, 18(9):176-179. [吴丽, 刘晓, 蔡皓, 等, 2012. 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*, 18(9):176-179.]
- XIONG L, PENG C, XIE XF, et al, 2012. Alkaloids isolated from the lateral root of *Aconitum carmichaeli* [J]. *Molecules*, 17(8):9939-9946.
- YAN HC, QU HD, SUN LR, et al, 2010. Fuzi polysaccharide-1 produces antidepressant-like effects in mice [J]. *Inter J Neuropsychopharmacol*, 13(5):623-633.
- YU HJ, LIANG TT, 2012. A new alkaloid from the roots of *Aconitum curmichueli* Debx [J]. *J Chin Chem Soc*, 59:693-695.
- YU L, WU WK, 2009. Effects of aconite polysaccharides on glucose uptake in insulin resistant adipocyte model [J]. *Asia-Pacific Trad Med*, 5(7):11-13. [于乐, 吴伟康, 2009. 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*, 5(7):11-13.]
- ZHANG DH, LI HY, SONG WL, 1982. Study on the components of *Aconiti lateralis* Radix Preparata—The chemical composition of Baifupian [J]. *Chin Trad Herb Drugs*, 13(11):481-484. [张迪华, 李慧颖, 宋维良, 1982. 中药附子成分研究II—白附片的化学成分 [J]. *中草药*, 13(11):481-484.]
- ZHANG J, SUN GB, LEI QF, et al, 2014. Chemical constituents of *Aconiti lateralis* Radix Praeparata [J]. *Chin J Exp Trad Med Form*, 20(15):108-111. [张晶, 孙桂波, 雷崎方, 等, 2014. 中药附子的化学成分 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 20(15):108-111.]
- ZHANG M, ZHANG Y, 2000. The effective component of *Aconitum carmichaeli* Debx. for antivenricular arrhythmias [J]. *Li Shizhen Med Mat Res*, 11(3):391-491. [张梅, 张艺, 2000. 附子抗心律失常有效组分研究 [J]. *时珍国医国药*, 11(3):391-491.]
- ZHANG SJ, LIU MZ, LIU JH, et al, 2010. Chemical constituents of lateral roots of *Aconitum carmichaeli* Debx. [J]. *Pharm Clin Res*, 18(3):262-264. [张思佳, 刘敏卓, 刘静涵, 等, 2010. 附子的化学成分研究 [J]. *药学与临床研究*, 18(3):262-264.]
- ZHANG T, WANG GJ, BAI SG, et al, 2001. Study on *Aconitum* influence old rat anti-oxidation system [J]. *Chin J Gerontol*, 21(2):135-136. [张涛, 王桂杰, 白书阁, 等, 2001. 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*, 21(2):135-136.]
- ZHANG WD, HAN GY, LIANG HQ, 1992. Studies on the alkaloid constituents of *Aconitum carmichaeli* Debx. from Sichuan [J]. *J Pharm Sci*, 27(9):670-673. [张卫东, 韩公羽, 梁华清, 1992. 四川江油附子生物碱成分的研究 [J]. *药学学报*, 27(9):670-673.]
- ZHANG WM, XU ZM, GUO B, 1994. Experimental study of anti-inflammatory effects on *Aconitum* [J]. *Chin Med Inform*, (5):41-42. [张维敏, 徐志敏, 郭彬, 1994. 附子抗炎症作用的实验研究 [J]. *中医药信息*, (5):41-42.]
- ZHANG XD, WU YT, 2011. Study on *Aconitum* extract confrontation stomach cancer SGC-7901 cell and induced apoptosis of cancer cells [J]. *J Zhejiang Univ Trad Chin Med*, 35(5):665-668. [张晓迪, 吴酉霆, 2011. 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*, 35(5):665-668.]
- ZHOU Q, DUAN XY, LU LH, et al, 2011a. Effect of aconite polysaccharide on prevention of hypercholesterolemia and its effect on liver cyp7 $\alpha$ -1 expression [J]. *Chin J Pathophysiol*, 27(5):991-995. [周芹, 段晓云, 陆立鹤, 等, 2011a. 附子多糖预防高胆固醇血症的作用及其对肝脏CYP7 $\alpha$ -1表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 27(5):991-995.]
- ZHOU Q, DUAN XY, WU LX, et al, 2011b. Preventive effect and mechanism of aconite polysaccharide on predatory hypercholesterolemia in rats [J]. *Chin J Pharm*, 27(4):492-496. [周芹, 段晓云, 武林鑫, 等, 2011b. 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*, 27(4):492-496.]
- ZHOU YP, 1983. Pharmacological effects and toxicity of aconite and its main constituents [J]. *J Pharm Sci*, 18(5):394-400. [周远鹏, 1983. 附子及其主要成分的药理作用和毒性 [J]. *药学学报*, 18(5):394-400.]
- ZHOU YP, LIU WH, ZENG GY, et al, 1984. The toxicity of *Aconitine* and its analogues and their effects on cardiac contractive function [J]. *J Pharm Sci*, 19(9):641-646. [周远鹏, 刘文化, 曾贵云, 等, 1984. 乌头碱及其类似物的毒性和对心脏收缩功能的影响 [J]. *药学学报*, 19(9):641-646.]
- ZUO J, GU KM, YANG YC, et al, 1982. Pharmacological investigation on “FU-TZE” (a Chinese herbal medicine) V. The effects of aconite root on a pathological model termed “The Pulse Scarcely Felt” [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, (1):19-23. [左箴, 顾科民, 杨友才, 等, 1982. 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*, (1):19-23.]