

附子炮制减毒的研究进展

陈荣昌¹, 孙桂波^{1*}, 张强², 孙晓波¹

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100094;

2. 温州医科大学, 浙江 温州 325035)

[摘要] 通过查阅近年关于附子炮制减毒的研究文献,分别概述了附子炮制工艺及检验标准,对附子炮制作用及机制进行了深入探讨。附子药用历史悠久,应用广泛,对多种急症、重症疗效独特。但附子毒性较大,具有明显的心脏毒性和神经毒性。因其毒性剧烈可致人死亡,所以炮制减毒对附子应用非常重要。附子炮制之法自古有之,主要有火制法的炮、烧、炒、炙、蒸、煮等;辅料制法的醋制、蜜制、姜汁制、童便制、甘草制等。随着现代技术的发展,又有许多新的炮制方法出现,但没有一个统一的检验标准,《中国药典》采用乌头碱限量法对附子的炮制进行定性的检测。附子毒性在经加工炮制后得到缓解,便于内服。炮制品附片、黑顺片、白附片可直接入药。附子炮制减毒的机制主要是在炮制过程中各种类型的生物碱均被破坏或流失。剧毒性的双酯型乌头碱水解成苯甲酰单酯型生物碱,进而水解成醇胺类乌头原碱类生物碱。附子在考虑炮制去毒的同时,还要重视有效成分的含量,如何能达到减毒增效的目的,依然是一个难题。研究附子的毒性机制及其炮制过程中化学成分的变化,找到更好的减毒途径,达到减毒增效的目的,对其应用具有重要意义。本文就附子炮制现代技术及机制研究进行整理,希望对附子的炮制减毒、临床应用提供参考。

[关键词] 附子; 炮制; 减毒

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0237-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014150237

[收稿日期] 20130728(007)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2009CB522805)

[第一作者] 陈荣昌,在读博士,从事心血管药理毒理学研究,E-mail:chenrongchang456@126.com

[通讯作者] *孙桂波,博士,副研究员,E-mail:sunguibo@126.com

- [58] Krishnan V, Rangaswami S. Proanthocyanidins of *Salacia chinensis* [J]. Tetrahedron Letters, 1967, 26(3): 2441.
- [59] Nakamura S, Zhang Y, Pongpiriyadacha Y, et al. Megastigmane glycosides from the leaves of *Salacia chinensis* [J]. Heterocycles, 2008, 75(1): 131.
- [60] Zhang Y, Nakamura S, Pongpiriyadacha Y, et al. Absolute structures of new megastigmane glycosides, foliasalaciosides E1, E2, E3, F, G, H, and I from the leaves of *Salacia chinensis* [J]. Chem Pharm Bull, 2008, 56(4): 547.
- [61] Nakamura Seikou, Zhang Y, Wang T, et al. New phenolic glycosides from the leaves of *Salacia chinensis* [J]. Heterocycles, 2008, 75(6): 1435.
- [62] Sneden A T. Isoiguesterin, a new antileukemic bisnortriterpene from *Salacia madagascariensis* [J]. J Nat Prod, 1981, 44(4): 503.
- [63] Yoshikawa M, Murakami T, Shimada H, et al. Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India [J]. Tetrahedron Lett, 1997, 38(48): 8367.
- [64] Yoshikawa M, Xu F M, Nakamura S, et al. Salaprinol and ponkoranol with thio-sugar sulfonium sulfate structure from *Slacia prinoides* and α -glucosidase inhibitory activity of ponkoranol and kotalanol desulfate [J]. Heterocycles, 2008, 75(6): 1397.
- [65] Yoshikawa M, Murakami T, Yashiro K, et al. Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic Ayurvedic medicine *Salacia reticulata* [J]. Chem Pharm Bull, 1998, 46(8): 1339.
- [66] 周先丽, 李映新, 温庆伟, 等. 六月青一种木脂素苷的体外抗氧化活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 200.
- [67] 胡正芳, 柳艳, 贾树田, 等. 大孔树脂与氧化铝联用纯化南五味子总木脂素的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 36.

[责任编辑 邹晓翠]

Advances in Research on Processing and Toxicology Reduction of Aconiti Lateralis Radix Praeparata

CHEN Rong-chang¹, SUN Gui-bo^{1*}, ZHANG Qiang², SUN Xiao-bo¹

(1. Chinese Academy of Medical Sciences Institute of Medicinal Plant Development, Beijing 100094, China;
2. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

[Abstract] The review outline Aconiti Lateralis Radix Praeparata processing technology in present and inspection standards respectively and analysis Aconiti Lateralis Radix Praeparata processing mechanism thoroughly. Aconiti Lateralis Radix Praeparata is used widely in traditional Chinese medicine to treat various disease mainly about the cardiovascular system. Processing and toxicology reduction of Aconiti Lateralis Radix Praeparata is very important because of its large toxicology, Because of its severe toxicity can cause death. The method of fuzi processing originated from ancient time and there are many new processing methods appeared. However, there has been no measure standard. Aconitine limited method was used to examine processing in ‘Chinese pharmacopoeia’. The toxicity of fuzi decreased after processing. Processed aconite, heishunpian, white monkshood can be directly used as medicine. The mechanism of Aconiti Lateralis Radix Praeparata processing attenuated its toxicity is mainly that various types of alkaloids were destroyed and loss in the processing. Toxic diester aconitum hydrolysis into benzoyl ester type alkaloids, then hydrolyzed hydrolysis into alcohol amine aconine alkaloids. Although our objective is to reduce the toxicity of Aconite Lateralis Radix Praeparata, the content of effective components should also be taken consideration. It is still difficult to decrease toxicity and keep effective functions at the same time. Changes in chemical composition during processing is important to study the mechanism of aconite processing. This paper summarize the processing methods of Aconiti Lateralis Radix Praeparata and the mechanism of toxicology reduction, which can serve as a reference for study on Aconiti Lateralis Radix Praeparata processing and clinical using.

[Key words] Aconiti Lateralis Radix Praeparata; processing; toxicology reduction

附子始载于《神农本草经》，味辛、甘，性大热，有毒，被誉为“乱世之良将，回阳救逆之第一品，补命门真火第一要药”^[1]。《神农本草经》谓：“附子，味辛温，主风寒欬逆邪气，温中，金疮，破癥坚积聚，血痲，寒湿痿躄，拘挛膝痛，不能行步”^[2]。《景岳全书》谓：“人参、熟地黄、附子、大黄，实乃药中之四维，病而至于可畏，势非庸庸所济者，非此四物不可。”“虞搏曰：禀雄壮之质，有斩关夺将之气，能引补气药行十二经，以追复散失之元阳；引补血药入血分，以滋养不足之真阴；引发散药开腠理，以驱逐在表之风寒。引温暖药达下焦，以祛除在里之冷湿”^[3]。《名医别录》则谓有“大毒”，后世多因其有“毒”而畏之。恽铁樵说：“附子最有用，亦最难得”。近代研究表明，附子含有乌头碱，而乌头碱则对心脏、血压、心率都有着广泛的影响，中毒后可出现流涎、恶心、呕吐、腹泻头晕、舌头四肢发麻、手足抽搐、呼吸困难、心律紊乱等等表现^[2]。由于附子的毒性之大，附子的炮制就显得格外重要。《本草问答》：“四川彰明县采制附子，必用盐腌，其腌附子之盐，食之毒人至死，并无药可解，可知附子之毒甚矣。然将腌附子之盐，放于竹筒中，用火煨过，则无毒，入补肾药，又温而不烈，反为良药”^[4]。本文就近几年附子的炮

制减毒研究略作表述。

1 附子的炮制方法

汉代张仲景的《伤寒论》中共载方 113 条，运用附子的方占 33 条。其中 17 条方用生附子（配干姜），16 方用炮附子，说明汉代时已开始用“炮”的方法制附子了^[5]。《伤寒论》与《金匱要略》中，其炮制方法是“咬咀”“炮，去皮”；晋代葛洪的《肘后备急方》中方法是“炮，炮去皮脐，烧”；南齐《刘涓子鬼遗方》有“炮裂”之说；《雷公炮炙论》则较为详细地介绍了火炮法制附子^[6]。唐宋时期已经发展为火制和辅料制两种方法。以后历代不断发展改进，主要有火制法的炮、烧、炒、炙、蒸、煮等；辅料制法的醋制、蜜制、姜汁制、童便制、甘草制等^[7]。随着现代技术的法展，结合传统炮制工艺，又有许多新的附子炮制方法出现，对附子的减毒存效、临床应用具有重要意义，下面略作总结。

随着科学技术的发展，附子的炮制还出现一些现代炮制方法，如王莉等^[8]将洗净的附子浸入食盐胆巴水数日，经漂洗切片后，在 110 ℃ 及 0.7 kg·cm⁻² 条件下蒸 30 min，干燥即得。此方法可破坏毒性生物碱成分，保留强心成分且简化工艺。卢文清等^[9]采用的塘灰火炮附子的煨制方法，首先将

附子净选,清水浸漂,盐附子漂至以微咸为度,晾干表皮。然后进行煨制,有2种方法,一是柳木灰火煨制法,一是谷壳灰火煨制法。煨附子经漂、煨、姜汁制后,毒性变小,副作用减少,其性温和,有回阳救逆、益气固脱、补精髓、温肾阳、补脑化虚痰的作用。杨明等^[10]用微波炮制附子。净附子去皮后,入50%老水中浸泡10~15 h,再换清水浸漂20~24 h,如此反复2~4次的水处理后蒸制10~20 min,晾干或烘干后用2 450 MHz或915 MHz的微波机进行辐射干燥,制得含水量为10%以下的附子。其生产效率大大提高,且易控制火候,成本低,制得附子毒性低且药效好。吴荣祖^[11]运用现代工艺控温、控湿、常压水提、醇沉、浓缩、喷雾干燥制粒作附子颗粒,不仅保持了附子的原有药效,而且还表现出增效的多项试验指标,提高了附子的有效性和药用价值,为高效,安全,稳定的附子新型颗粒制剂。对炮制产物总生物碱的含量测定和炮制过程中每一步骤母液总生物碱含量进行回收测定可以看出,附子生物碱的流失主要在泡、浸、漂的过程中,三步总计损失总生物碱80%以上。

邓文伟^[12]探讨了烘箱烘烤对附子中双、单酯型生物碱含量的影响。采用切片→护色→烫漂→烘烤的方式对附子进行加工,以双、单酯型生物碱含量作为检测指标,通过正交设计考察烫漂时间、烘烤温度、烘烤时间对附子中两类生物碱含量的影响。结果《中国药典》中对白附片、黑顺片、淡附片的限量要求,有效减少了生物碱的损失,达到既减毒又使得有效成分不流失。本试验结果说明烘箱烘烤能很好地降低附子中毒性成分含量,增加药效成分含量,为附子新型炮制品和降毒增效工艺的研发提供试验依据。

对于附子炮制,质量好的判定标准是既有疗效,又有安全性,临床医生考虑最多的是使用同样炮制方法炮制出的附子的用量和剂型的搭配,若能够把此两者结合,对于临床医生安全应用附子将会有很大帮助。但是关于附子炮制前后以及改变剂型是否会影响疗效值得进一步研究。另外,临床应用中应注意使用正规产地、正规渠道所得药品,一般可防止因炮制引起中毒的问题^[13]。

2 附子炮制检验标准

药典采用乌头碱限量法:取黑顺片、白附片或淡附片粗粉20 g,置具塞锥形瓶中,加乙醚150 mL,振摇10 min,加氨试液10 mL,振摇30 min,放置1~2 h,分取醚层,蒸干,加无水乙醇2 mL使溶解,作为供试品溶液。另取乌头碱对照品,加无水乙醇制成每1 mL含2 mg的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(《中国药典》2000年版附录VIB)试验,吸取供试品溶液6 μL、对照品溶液5 μL,分别点于同一碱性氧化铝薄层板上,以正己烷-醋酸乙酯(1:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以碘化钾碘试液与碘化铋钾试液的等容混合液。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上出现的斑点应小于对照品的斑点或不出现斑点。

有文献研究表明酯型生物碱在酸性条件下稳定,因而采用0.05 mol·L⁻¹盐酸溶液超声提取无需控制温度,酸水可直接进样50 μL,6种酯型生物碱色谱峰分离良好,供试品制备

方法简便,易于操作^[14]。

3 附子炮制的作用

附子生品有毒,现极少内服,多外用,如治久患口疮,生附子未醋调,贴足心(《卫生易简方》);治疗肿,研末醋调外用。经加工炮制后,可降低毒性,便于内服。附片、黑顺片、白附片可直接入药,炮附片以温肾暖脾,补命门之火力胜。用于心腹冷痛,虚寒吐泻,冷痢腹痛,冷积便秘,或久痢赤白等证。淡附片以回阳救逆,散寒止痛为主。用于亡阳虚脱,肢冷脉微,寒湿痹痛,心腹疼痛,阳虚水肿,阳虚感冒等证。如治寒湿痹痛的甘草附子汤(《伤寒论》);治阳虚水肿的肾气丸(《金匮要略》);治阳虚感冒的麻黄细辛附子汤(《伤寒论》)治精泻不禁的正阳丸(《圣济总录》);治肢厥无脉的回阳救急汤(《重订通俗伤寒论》)^[4,15]。

邵峰等通过醋酸扭体法,以小鼠扭体反应次数为考察指标,观察附子不同炮制品的镇痛作用;通过二甲苯致小鼠耳肿胀法,以小鼠耳肿胀度为考察指标,观察附子不同炮制品的抗炎作用。结果与模型组比较,盐附子与黑顺片均可明显抑制醋酸所致小鼠扭体反应次数,黑顺片可明显降低二甲苯所致的小鼠耳肿胀度($P < 0.05$)。证明随着炮制工艺的不同,可能双酯型乌头碱类成分遭到不同程度的破坏,造成附子不同炮制品的镇痛抗炎作用不尽相同,其中黑顺片具有良好的镇痛抗炎作用,盐附子仅镇痛作用效果明显,白附片镇痛抗炎作用效果均不明显^[16]。炮制后由于双酯型乌头碱类成分的分解使其毒性降低,但镇痛、抗炎作用仍然很明显,如果炮制太过,水解完全,则药效也会降低。现已证明附子中的剧毒物双酯类乌头碱遇高热易被破坏,分解为毒性较小的生物碱,可见古代医家用火来处理附子,确有一定的科学道理。火制法不但能降低附子的毒性,而且在避免有效成分的流失,保存药效等方面都有很大好处。其缺点是去毒的程度很难掌握,并容易烧焦、烧坏药材^[17]。不同炮制方法的附子功用各有侧重,但是目前临床应用区分不大,医院常用者为黑顺片^[18]。

4 附子炮制减毒机制

从古至今,为了临床应用的安全有效,人们对附子的炮制减毒机制进行了研究探讨。明代《景岳全书》精辟地总结出甘草解附子毒的原理:“以附子之性急,得甘草而后缓;附子之性毒,得甘草而后解;附子之性走,得甘草而后益心脾;附子之性散,得甘草而后调营卫”“若欲急用,以厚纸包裹,沃甘草汤,或煨,或炙,待其柔软,切开,再用纸包频沃,又炙,以熟为度。”同时认为附子长久煎煮亦能解其毒性。对于炮制所用辅料:“有单用童便煮者,有用姜汁盐水者,有用甘草、黄连者,有数味皆兼而用者,其中宜否,最当详辩。”“附子之性热而刚急,走而不守,土人腌以重盐,故其味咸而性则降。今之所以用之者,正欲用其热性以回元阳,以补脾肾,以行参、芪、熟地黄等功,若制以黄连,则何以藉其回阳?若制以盐水,则反以助其降性。若制以童便,则必不免于尿气,非惟更助其降,而凡脾气大虚者,极易呕哕,一闻其臭,便动恶心,是药未入口,而先受其害,且其沉降尤速,何以达脾?”

“惟是姜汁一制颇通,第其以辛助辛,似欠和平,若果直中阴寒等证,欲用其热,此法为良;至若常用而欲得其补性者,不必用此。”认为附子药性刚急,走而不守。

临床主要是利用其热性挽回过多损耗的元阳,补脾肾之阳,增强人参、黄芪、熟地黄等药的补益作用。如果用黄连水制,则不能起到回阳功效;如果用大量盐腌制或盐水制,则使其味咸,药性也随之下降;如果用童便制,难免沾上尿气,加剧其下降之性,而且脾气大虚的人容易呕吐,闻到味便会觉得恶心,更不能使药力达到脾脏而补益脾阳。如果用姜制,以生姜的辛热增强附子的辛热,药性虽有些偏激,但对于寒邪较重的病症需用药物的热性时,则该法合适。但若需长期用药以获得药物的补益作用时,则不用此法。炮制太过将失去药效,“白水煮之极熟,则亦全失辣味,并其热性俱失,形如萝卜可食矣”^[3]。

现代研究表明,其炮制减毒机制主要为:①剧毒性的双酯型乌头碱在加工炮制过程中水解成苯甲酰单酯型生物碱,进而水解成醇胺类乌头原碱类生物碱;②乌头碱类成分其结构上 8 位乙酰基被脂肪酰基置换,而生成毒性较小的脂生物碱;③在炮制过程中浸、泡、漂、煮等使各种类型的生物碱均被破坏和流失。浸、泡、漂的过程,损失总生物碱 80% 以上,而蒸法则可比较有效地保持成分和降低毒性。另外一个流失去向是去皮。附子中含有的多种二萜双酯类生物碱具有很强的心脏毒性,其水解后形成的乌头原碱则毒性大大降低,水解后二萜双酯碱含量下降而苯甲酰乌头原碱含量升高,按生药计,其 LD₅₀ 值提高 10 ~ 100 倍不等^[4]。

很多实验报道证明附子炮制毒性降低,相应双酯型生物碱含量也相应减少。朱日然等^[19]通过测定附子及熟附片(干片蒸制)、黑顺片、熟附片(鲜片蒸制)、盐附子、炮附片中次乌头碱、乌头碱、新乌头碱的量,结果发现与生附子相比,次乌头碱、乌头碱、新乌头碱在清水黑顺片、盐附子等炮制品中的量大大降低。王瑞等^[20]也通过 RP-HPLC 方法,分离和测定 15 种附子炮制品中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的含量。发现不同附子炮制品中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱含量差异悬殊。王小平^[21]分别采用江西建昌帮煨制法、樟树帮法与《中国药典》方法制备附子炮制品,以高效液相色谱(HPLC)方法测定其中新乌头碱、乌头碱与次乌头碱含量。结果发现不同的附子炮制品中新乌头碱、乌头碱与次乌头碱的平均质量分数分别为:建昌帮煨制法:(2.11 ± 0.28), (6.70 ± 0.19), (11.24 ± 0.93) μg·g⁻¹;樟树帮法:(2.35 ± 0.37), (3.21 ± 0.89), (8.05 ± 0.90) μg·g⁻¹;《中国药典》法(1.41 ± 0.16), (1.64 ± 0.21) μg·g⁻¹。赵纳^[22]分别采用炒法、蒸法、胆水浸泡及混合溶液浸泡对附子进行炮制。采用 UV 和 RP-HPLC 方法分别测定附子 4 种加工品中总生物碱和新乌头碱、乌头碱、次乌头碱等双酯型生物碱的含量。结果表明附子不同炮制品中生物碱的含量呈现明显的差异,蒸制品和炒制品含量可以达到《中国药典》规定酯型生物碱以乌头碱计,不得超过 0.15% 的规定。生附子和白附片煎煮过程中酯型生物碱含量的变化规律不同,总体趋势是双酯

型生物碱转化为焦新乌头碱、焦乌头碱、焦次乌头碱和苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱^[23]。以上实验证明不同炮制方法对附子生物碱含量有显著影响。

李志勇^[24]通过对不同炮制时间附子饮片的毒-效性与饮片 3 种双酯型生物碱的含量变化进行相关性研究。发现具有“回阳救逆”功效和“高效低毒”特点的附子饮片保存了适量的中乌头碱和次乌头碱,乌头碱干扰了附子回阳救逆功效的显现(负相关),次乌头碱与附子的毒性和回阳救逆功效均成正相关。所以说中乌头碱、次乌头碱在饮片中的适当配比存在是保证附子“回阳救逆”及安全性的关键。张钰祺^[25]利用紫外谱线组法测试附子生品及 4 种炮制品在不同极性溶剂中的紫外谱线图,根据它们的紫外谱线图峰位置的差异,对其加以区分鉴别,并比较炮制前后的变化,发现附子生品及炮制品的紫外谱线图、最大吸收峰数目及峰位值具有明显的差异,其中三氯甲烷提取部位尤其明显,可以从一定程度上说明附子中所含的生物碱成分经不同的方法炮制后产生了量与质的变化,这与炮制方法的不同而减毒作用、减毒程度不同有密切的关联。

比较炮制附子时使用的不同辅料与其毒性的关系,结果表明,仅甘草、干姜有一定的解毒作用。金银花、黑豆、白矾、豆腐、皂角等均不甚明显,其中白矾还有增强毒性的现象,附子的毒性能遇热分解,加热处理是降低附子毒性的关键。各种炮制方法和工艺均能使附子中生物碱含量下降。应该指出,附子中总生物碱含量的多少不能准确反应其毒性大小,而应该分别测定几种双酯类生物碱的含量,因为双酯类生物碱是决定其毒性作用的主要因素^[4]。

5 小结

中药经炮制后,能起到降低或消除毒副作用、改变或缓和药性、增强药物疗效、改变药物作用的部位和趋势、便于服用和贮藏等效用。作为中医药领域中不可或缺的一部分,中药炮制在千百年来中药临床运用中扮演着重要的角色,也是我国中医药应用的一大特色。药材的炮制与临床疗效之间的关系极密切,会对中药新药临床试验产生重大的影响,药材经处理后致成分的变化,势必影响临床疗效以及安全性。药材的炮制是中药新药临床试验过程中的一个非常重要的组成部分,不可忽视。因此,期待研究者加以重视,为安全、有效用药提供保障^[26]。

附子的炮制应遵循中医临床用药的特点。生品可供临床经验丰富的医生用于回阳救逆,这不但为中医治疗危急重症的研究提供了物质基础,而且对继承和发展祖国医学具有重要意义。炮制品也要根据临床的需要,在考虑炮制去毒的同时,也要重视有效成分的含量。有研究证实^[27],乌头碱水解产物乌头原碱的毒性仅为原生物碱 1/2 000 ~ 1/4 000 而已无明显强心作用。过去对附子炮制影响其药理作用的一面重视不够,故有外国学者认为中国产附子一般有炮制过度的倾向^[28]。所以不能只是一味保证用药的安全性致使炮制太过,有效成分在炮制过程中过多流失,影响药物疗效。最好是根据临床用药要求的不同制订出附子炮制质量的指纹

图谱,由产地按统一加工方法进行炮制。这既可避免全国各地因附子加工炮制方法不同而造成成分的含量不均及有效成分大量流失,又可防止毒性差异较大带来的不良后果,保证了中医临床使用附子的安全和有效^[17]。

[参考文献]

- [1] 武乐,张钰祺,易炳学,等. 附子江西特色炮制品种“临江片”初探[J]. 时珍国医国药,2012,23(3):690.
- [2] 邵国荣,王志刚. 浅谈附子的临床运用体会[J]. 天津中医药,2009,26(2):132.
- [3] 张景岳. 景岳全书[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:903.
- [4] 叶定江,原思通. 中药炮制学辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:273.
- [5] 杨晓华,杨春礼,张林玉. 附子炮制方法的研讨[J]. 黑龙江中医药,1995(6):45.
- [6] 钟凌云,龚千峰. 附子的炮制方法概况[J]. 江西中医学院学报,1999,11(1):20.
- [7] 陈永艳,冉梅. 附子的炮制方法概况及临床应用[J]. 中医药导报,2008,14(11):88.
- [8] 王莉,张振东,杨又华. 附子炮制研究概况[J]. 中药研究,1994,10(1):63.
- [9] 卢文清. 介绍塘灰火炮煨附子及作用[J]. 中国中药杂志,1989,14(3):25.
- [10] 杨明,徐楚江,邹文铨. 附子炮制新方法[J]. 中国中药杂志,1992,6:17.
- [11] 吴荣祖. 附子传统加工工艺的创新研究[J]. 云南中医中药杂志,2005,26(4):17.
- [12] 邓文伟,侯大斌,蒋荡,等. 烘箱烘烤对附子中酯型生物碱的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):44.
- [13] 侯秀娟,章鹏,马菲,等. 对附子临床应用安全性的思考[J]. 北京中医药,2011,30(3):219.
- [14] 黄志芳,易进海,唐小龙,等. 乌头类药材酯型生物碱含量测定方法的优化[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):101.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2005:132.
- [16] 张菊花,张晓艳. 探析不同炮制方法对附子药理作用及毒性的影响[J]. 海峡药学,2008,20(10):89.
- [17] 侯秀娟,章鹏,马菲. 对附子临床应用安全性的思考[J]. 北京中医药,2011,30:218.
- [18] 朱日然,李启艳,朱宗敏,等. HPLC法测定附子与其炮制品中双酯型生物碱[J]. 中成药,2011,33(8):1375.
- [19] 王瑞,刘芳,孙毅坤,等. 不同附子炮制品中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱含量的 HPLC 测定[J]. 药物分析杂志,2006,26(10):1361.
- [20] 赵纳,侯大斌,刘向鸿. 不同炮制方法对附子中乌头总碱和双酯型生物碱含量的影响[J]. 中药材,2011,34(1):39.
- [21] 李志勇,张硕峰,畅洪昇,等. 不同炮制时间附子饮片双酯型生物碱含量变化与饮片安全的相关性研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(9):1086.
- [22] 吕佳康,李计萍. 从附子的炮制浅谈其对中药新药临床试验的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(12):989.
- [23] 杜贵友,方文贤. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:561.
- [24] 刘成基. 国外中药炮制研究[J]. 中药材,1990,12(2):25.

[责任编辑 邹晓翠]