

· 综述 ·

附子的化学和生物活性研究进展

吴克红, 唐力英, 王祝举*, 徐义龙, 周喜丹
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 通过系统查阅附子近40年化学成分和药理作用研究文献,对其现代研究进行了综述。分析结果显示附子主要含有生物碱类成分,其中以乌头碱(aconitine)骨架的C-19型二萜生物碱为主,其次为具有海替生碱(hetisan)、维替碱(veatchine)、纳哌啉(napelline)、光翠雀碱(denudatine)等骨架的C-20型二萜生物碱;除生物碱外,附子还含有黄酮、皂苷、多糖、脂肪酸等其他成分。附子的生物活性主要表现为强心、降压、镇痛、抗炎、增强免疫、杀虫、降血糖及毒性等作用。附子现代研究尽管取得了巨大进展,但在阐明其传统药效作用及机制方面,仍存在诸多问题,仍需要进行深入研究。

[关键词] 附子; 生物碱; 药理作用; 毒性

[中图分类号] R284.1; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)02-0212-09

[doi] 10.11653/syfy2014020212

Advances in Studies on Chemical Constituents and Bioactivities of *Aconitum carmichaeli*

WU Ke-hong, TANG Li-ying, WANG Zhu-ju*, XU Yi-long, ZHOU Xi-dan

(Institute of China Materia, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] In this article, the research on chemical constituents and bioactivities of plants from *Aconitum carmichaeli* in recent years has been reviewed. A systematic literature survey was conducted to classify and summarize chemical compositions of *A. carmichaeli*, and sum up current studies on the main pharmacological activities. The main constituents of this plant are alkaloid, among which C-19 diterpenoid alkaloids are the leading compounds with aconitine-type skeleton, followed by C-20 diterpenoid alkaloids, with such types skeleton as hetisan, veatchine, napelline and denudatine. Besides, *A. carmichaeli* also contains flavonoid, saponin, polysaccharide, fatty acid, et al. According to the modern pharmacological research, these compounds or plant extracts have an important role on the cardiovascular system, nervous system, immune system, metabolism, etc., and its biological activities are mainly manifested in cardioactive, analgesic, anti-inflammatory, insecticidal, hypoglycemic activities.

[Key words] *Aconitum carmichaeli*; chemical compounds; bioactivities; review

附子为毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根,味辛、甘,性大热,大毒,归

心、脾、肾经,具有回阳救逆、补火助阳、祛风湿止痛的功效,主治亡阳虚脱、肢冷脉微、心阳不足、胸痹心痛、虚寒吐泻、脘腹冷痛、肾阳虚衰、阳痿宫冷、阴寒水肿、阳虚外感、风寒湿痹等证^[1]。1960年,日本学者最早报道了关于附子的“回阳救逆”作用的研究^[2],同时中国学者也开始对其化学成分进行了报道,此后,人们便更深入地探索附子的成分、药理活性、毒性及其关系,以期能降低毒性、增强疗效,阐明其作用机制。为更深层次地研究其物质基础,探索其作用机制,现将其近几十年在化学成分、生物活性方面的研究综述如下。

[收稿日期] 20130409(001)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项醒目(2009ZX09308-003)

[第一作者] 吴克红,硕士,从事中药从事中药活性成分及炮制原理研究, Tel: 010-64014411-2975, E-mail: pipi.2007.love@163.com

[通讯作者] *王祝举,研究员,硕士,从事中药活性成分及炮制原理研究, Tel: 010-64014411-2975, E-mail: wangzhuju@sina.com

1 化学成分研究

1.1 生物碱 附子中主要有效成分为乌头类生物碱。乌头类生物碱的研究最早始于18世纪,而附子的研究则在20世纪60年代,至今已有半个世纪,相继有90余种生物碱在此植物中被发现和鉴定。附子中生物碱以C-19型二萜生物碱为主,除此还有C-20二萜型、酰胺类、季铵盐类、阿朴啡类等生物碱。

1.1.1 C-19型二萜生物碱 附子中的C-19型二

萜生物碱多以乌头碱(aconitine)骨架为主,分别在C-1,C-3,C-6,C-8,C-13,C-14,C-15,C-16,C-18位连有不同基团,而使其具有不同的化学结构。C-1常连接-OH或-OCH₃,多为 α -构型;C-15常连接-OH,多为 α -构型;C-6,C-16,C-18多连有-OCH₃,少有连接-OH;C-3,C-13多连接-OH;酯键主要连接C-8,C-14位,有时C-8位连接长直链脂肪酸酯基。到目前为止,从附子中分离出的C-19型二萜生物碱有70余个,其结构见表1,图1,2。

表1 C-19二萜生物碱的名称及结构

No.	名称	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	文献
1	aconitine	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	[3]
2	mesaconitine	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	
3	hypaconitine	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	
4	talatizamine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OH	H	H	OMe	
5	isotalatizidine	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OH	H	H	OMe	
6	karacoline	OH	C ₂ H ₅	H	H	H	OH	OH	H	H	OMe	[3-4]
7	neoline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	[5-6]
8	fuziline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	OH	OMe	
9	isodelphinine	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OAc	OBz	H	OH	OMe	[7]
10	benzoylmesaconine	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	
11	14-acetylaltatisamine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OAc	H	H	OMe	[8-9]
12	lipoaconitine	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	
13	lipomesaconitine	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	
14	lipohypaconitine	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	
15	lipodeoxyaconitine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	O-lipo	OBz	OH	OH	OMe	
16	monoacetylaltizamine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OAc	H	H	OMe	[10]
17	senbusine A	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OH	OH	OH	H	H	OMe	
18	senbusine B	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	H	OH	OH	H	OH	OMe	
19	senbusine C	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	OH	OMe	
20	hukbusine A	OMe	CH ₃	OH	OM	OM	OM	OBz	OH	OH	OMe	[11]
21	hukbusine B	OH	H	H	H	H	OH	OAc	H	H	OMe	
22	benzoylconine	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	[12]
23	benzoylhypaconine	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OH	OBz	OH	OH	OMe	
24	neojiangyouaconitine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OMe	OBz	OH	OH	OMe	[13]
25	aldohypaconitine	OMe	CHO	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	[14]
26	deoxyaconitine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	[15]
28	8-O-cinnamoylneoline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	O-Cn	OH	H	H	OMe	[16]
30	14-O-cinnamoylneoline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OCn	H	H	OMe	[18-19]
31	14-O-anisoylneoline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OAs	H	H	OMe	
32	14-O-veratroylneoline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OVr	H	H	OMe	
33	lipo-14-O-anisoylbikhaconine	OMe	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O-lipo	OAs	OH	H	OMe	
34	lipoforesaconitine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	O-lipo	OAs	H	H	OMe	

续表 1

No.	名称	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	文献
35	14-O-acetyneoline	OH	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OAc	H	H	OMe	
36	foesaconitine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	OAs	H	H	OMe	
37	crassicauline A	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OAc	OAs	OH	H	OMe	
38	lipoyunanaconitine	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	O-lipo	OAs	OH	H	OMe	
39	8-OEt-14-benzoylmesaconitine	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OEt	OBz	OH	OH	OMe	[20]
41	aconine	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	[21]
42	yunaconitine	OMe	C ₂ H ₅	OH	OMe	OMe	OAc	OAs	OH	H	OMe	[22]
43	chasmanine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	
44	foresticine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OH	OH	OH	H	H	OMe	
45	N-deethylaconine	OMe	H	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	[23]
47	hypaconine	OMe	CH ₃	H	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	
48	mesaconine	OMe	CH ₃	OH	OMe	OMe	OH	OH	OH	OH	OMe	
49	N-ethylhokbusine B	OH	C ₂ H ₅	H	H	H	OH	OAc	H	H	OMe	[24]
50	chasmanine	OMe	C ₂ H ₅	H	OMe	OMe	OH	OH	H	H	OMe	[25]
51	oxonitine	OMe	CHO	H	OMe	OMe	OAc	OBz	OH	OH	OMe	

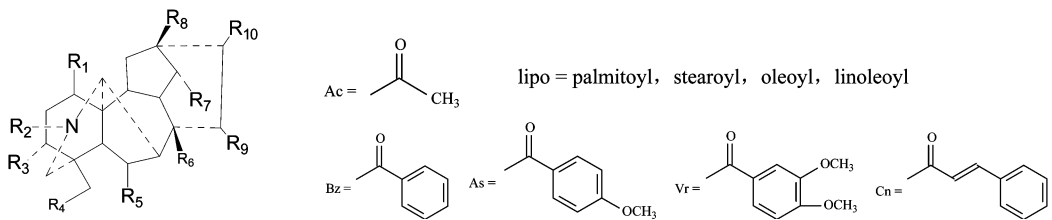


图 1 C-19 型二萜生物碱母核

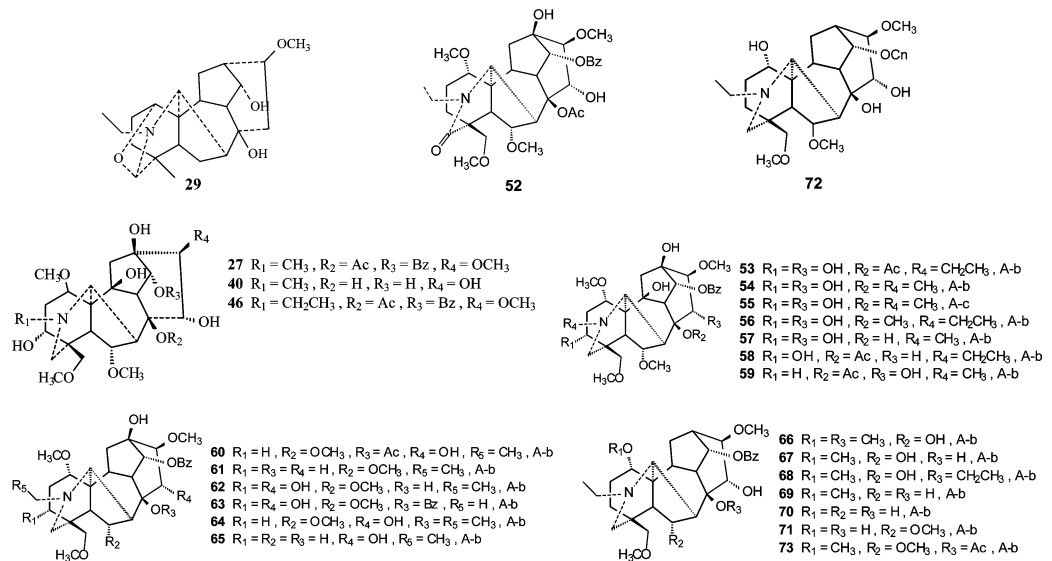


图 2 化合物 27, 29, 40, 46 和 52 ~ 73 结构

1965 年, 陈熾等^[3]从川乌中分得 aconitine (1), mesaconitine (2), hypaconitine (3), talatizamine (4) 和两个新生物碱 isotalatizidine (5), karakoline/camirchaeline (6)^[4]。1982 年陈泗英等^[5,6]从云南

栽培川乌中分离得到 neoline (7), 15 α -hydroxyneoline/fuziline (8) 等。同年, 张迪华等^[7]从白附片中分离出 isodelphinine (9), benzoylmesaconitine (10)。Kitagawa I. 等^[8,9]从炮附

子中分出 14-acetylaltatisamine (11), lipoaconitine (12), lipohypaconitine (13), lipomesaconitine (14), lipodeoxyaconitine (15), 发现脂肪长链连接在 C-8 位,并且此类生物碱的毒性大大降低。Konno C. 等^[10]从中国附子中分离出 monoacetylaltatisamine (16) 等 7 种已知生物碱和 3 个新生物碱 senbusime A, B, C (17 ~ 19)。1983 年, Hiroshi H. 等^[11]从附子中发现 hukbusine A, B (20 ~ 21)。同年, 周远鹏^[12]报道附子中含有 benzoylmesaconitine, benzoylaconitine (22), benzoylhypaconitine (23)。

1992 年张卫东等^[13]对四川江油附子的水提液进行研究, 分离得到新化合物 neojiangyouaconitine (24)。1995 年, 王宪楷等^[14]对鹅掌叶附子 (*Aconitum carmichaeli* Debx.) 进行分析, 并分离得到一个新的二萜生物碱 aldohypaconitine (25)。1997 年, 韩公羽等^[15]从附子里分离得到 deoxyaconitine (26), beiwutine (27)。

2002 年, Taki M. 等^[16]从附子的花芽中发现一个新的生物碱 8-*O*-cinnamoylneoline (28), 并发现其毒性是双酯型乌头碱降 1/30, 同时具有明显的镇痛作用。2003 年, 陈洪超等^[17]从鹅掌叶附子中分得 karakanine (29)。韩国学者 Shim S. H. 等^[18-19]对附子的炮制品进行研究, 从中分离出 5 个新化合物 14-*O*-cinnamoylneoline (30), 14-*O*-anisoylneoline (31), 14-*O*-veratroylneoline (32), lipo-14-*O*-anisoylbikhaconine (33), lipoforesaconitine (34), 并首次发现 14-*O*-acetylneoline (35), foresaconitine (36), crassicauline A (37), lipoyunanaconitine (38)。2010 年, 张思佳等^[20]从附子中发现 8-OEt-14-benzoylmesaconitine (39), aconifine (40)。2011 年, 杨黎彬等^[21]从附子地上部分分离出 aconine (41)。2012 年, Yu H. J. 等^[22]从附子中首次分离得到 yunaconitine (42), chasmanine (43), foresticine (44) 等。Liu X X 等^[23]从附子 n-BuOH 部分分离得到 2 个新化合物 N-deethylaconitine (45), beiwutinine (46), hypaconitine (47), mesaconitine (48) 等已知化合物。Liang X 等^[24]对附子的 EtOH 部分研究, 分离得到 N-ethylhokbusine B (49) 等化合物。Gao F 等^[25]从附子分得 chasmanine (50), oxonitine (51) 等二萜生物碱。Jiang B Y 等^[26]从附子的水提取液中分离出 22 新的 C-19 二萜生物碱 (52 ~ 73), 其中生物碱 54, 55 是同分异构体。

1.1.2 C-20 型二萜生物碱 附子中的 C-20 型二萜生物碱主要以海替生碱 (hetisan)、维替碱型

(veatchine)、纳哌啉型 (napelline)、光翠雀碱型 (denudatine) 骨架类型为主。据报道, 从附子中分离出的海替生碱型的生物碱有 ignavine (74)^[11], delgradine (75)^[27], acetyl delgradine (76)^[28], hetisine (78)^[20] 以及近年从附子水提液中分离出的 4 个新生物碱 (79 ~ 82)^[26]; 维替碱型的生物碱为 songorine (83)^[5], songoramine (84)^[29], 15-acetylsongoramine (85)^[25]; 纳哌啉型生物碱 12-*epi*-15-*O*Ac-17-Bz-16-OH-16, 17-dihydranapelline (86), 12-*epi*-napelline (87)^[22]; 光翠雀碱型生物碱有 aconicarmine (77)^[24], aconicarchamine B (89)^[30]。另有 2011 年, Shen Y 等^[30]从附子中分离出 aconicarchamine A (88), 是首次从附子中发现的牛扁碱型 (lycoctine) C-20 二萜生物碱。化合物 74 ~ 89 的结构式如图 3。

1.1.3 其他类生物碱 1972 ~ 1974 年, Kosuge K. 与 Yokota M. 在附子水溶性部分中先后分得 yokonoside (90)^[31] 和 higenamine (91)^[32], 并甲基化确定 yokonoside 结构式。1978 年, 日本学者 Chohachi K. 等^[33]从北海道产附子中分离得到一种具弱强心作用的季铵盐 coryneine chloride (92)。1982 年, 陈迪华等^[34]从附子中分得了去甲乌药碱的相似物, 命名为 salsolinol (93), 是首次从植物中分得的天然产物。1992 年, 陈海生等^[35]从四川江油附子分得 1 个新阿朴啡生物碱 fuzitine (94)。2012 年, 中国学者^[24]从附子中分离得到一个新吡咯生物碱 aconicaramide (95) 和另外 2 个已知吡咯生物碱 5-hydroxymethylpyrrole-2-carbaldehyde (96), oleracein E (97), 这是从附子中首次发现吡咯类生物碱。化合物 90 ~ 97 的结构式如图 4。

1.2 附子中的非生物碱成分 除上述常见的成分外, 附子中尚报道了黄酮类 (98, 99, 100)、皂苷 (101)、神经酰胺 (102)^[18-19]、糖类^[36]、脂肪酸^[37] 及其他类成分 (uracil, fuzinoside 103, 104)^[38-39]。化合物 98 ~ 104 的结构式如图 5。

2 生物活性研究

2.1 对心血管系统的作用 中医用附子于“回阳救逆”, 是附子的强心作用之故。许多学者用其不同的制剂在不同的动物模型上均证明附子具有强心作用^[40-41]。

附子中占主要部分的乌头碱类化合物表现出明显的强心作用, 同时也具有很强的毒性, 并且有效剂量接近致毒剂量^[12]。为了进一步研究附子的强心成分, 日本学者发现从附子中分离出的 higenamine 在 10^{-9} 浓度时仍有强心活性, 认为 higenamine 是附

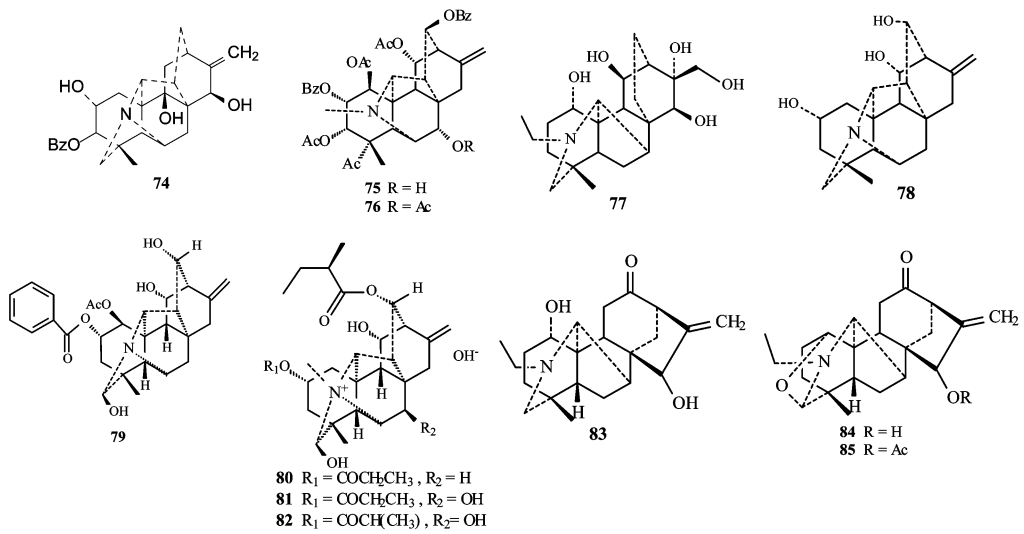


图3 化合物74~89结构

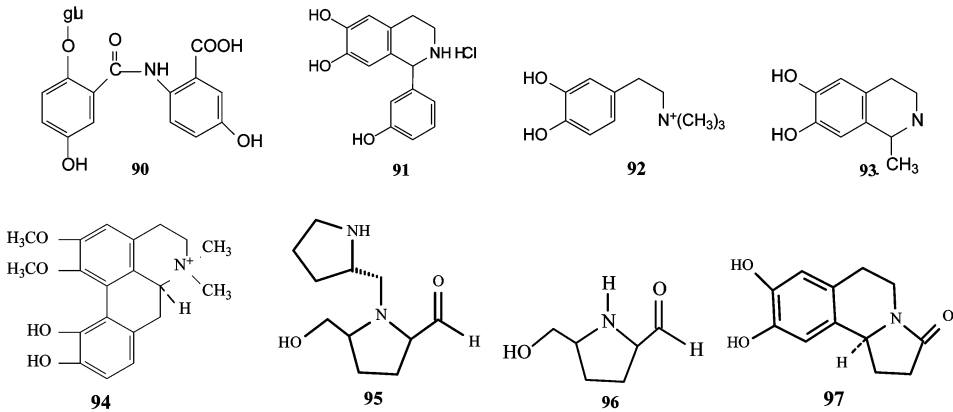


图4 化合物90~97结构

子的强心成分^[32]。除此之外,不同学者相继从附子的水提取液中分离出 coryneine chloride^[33], salsolinol, uracil, fuzinoside 等具有强心作用的化合物,其中 salsolinol 是弱 β -肾上腺素兴奋剂,具有升压及弱的强心作用^[34]; uracil 能够明显加强心肌收缩,作用时间随剂量增加而延长并逐渐增强,但不影响心率^[38]; fuzinoside 对心室肌具有明显的正性肌作用^[42]。

如果说早期学者把强心成分的重心放在水溶性成分上,而近期学者们把重心转移到脂溶性成分上。例如,2012年, Liu X X 等^[23]从附子中分离得到5个生物碱,其中 mesaconine、hypaconine、beiwutinine 对离体蛙心具有明显的强心作用,并且 mesaconine 在

$10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对心脏具有保护作用,同时不影响心率。Liang X 等^[24]用体外实验发现 fuziline, neoline 对戊巴比妥造成的心肌细胞损伤能够使其恢复心脏搏动和提高细胞生存能力。

另外,2007年, Lin J S 等^[43]根据制附子在临床上治疗肝硬化并发症,用动物试验发现制附子能够降低早期门静脉血压过高小鼠模型的门静脉血压,高剂量给药后能表现出比心得安更强的降压作用;同时可改善门静脉结扎小鼠的全身动脉血压,并且对正常小鼠没有副作用。

2.2 抗炎、镇痛作用 附子具有祛风湿止痛作用,临床上用于治疗风湿痹痛。除此之外,附子还常用于多种痛症的治疗,如头痛、胁痛、痹痛、癌痛等。现

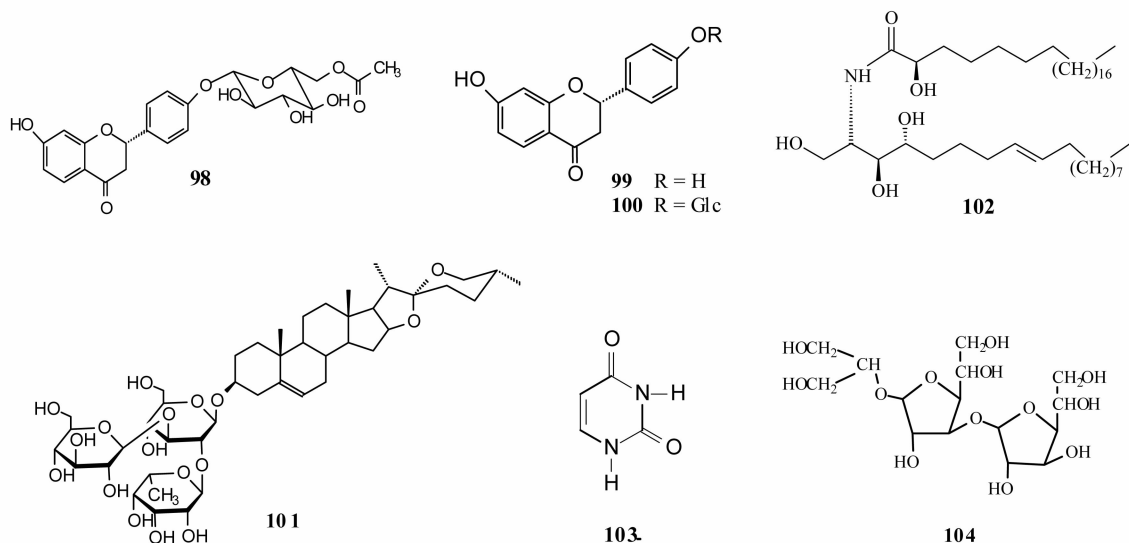


图5 化合物 98 ~ 104 结构

代药理实验证明^[44-46]乌头总碱, aconitine, meaconitine, hyaconitine, deoxyaconitine 等均具有较强的镇痛、抗炎活性,但因其毒性大、安全性小,临床应用受到限制。

1884年, Kitagawa I. 等^[47]从炮附子中分离得到4个脂型生物碱,其毒性相对双酯型二萜生物碱大大降低,如 lipohyaconitine 皮下注射急性毒性 $LD_{50} > 400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 其中 lipomesaconitine 可以明显抑制小鼠后趾肿胀、减少醋酸扭体次数和抑制离体回肠收缩,具有显著的抗炎和镇痛作用。2003年, Taki M. 等^[16]从附子花芽中分离的 8-O-cinnamoylneoline 的镇痛作用 ($ED_{50} = 0.86 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 是 benzoylmesaconitine 的 45 倍,毒性却是 mesaconitine 的 1/40。

2.3 抗肿瘤活性 临床上乌头注射液对胃癌晚期、肝癌等具有一定的疗效。药理试验表明,生川乌水煎液可显著抑制小鼠 S180 实体瘤的生长,对肿瘤细胞 Lovo, MGC-803 的生长有明显抑制作用^[48],且后者呈现一定的量效和时效关系。董兰凤等^[49]发现经灌胃给药和腹腔给药,附子粗多糖和酸性多糖对 H22 和 S180 荷瘤小鼠肿瘤有显著的抑制作用。2012年, Gao F 等^[25]从附子中分离出 10 个生物碱,经测试发现 aconine, hyaconitine, mesaconitine, oxonitine 能抑制 HCT8, MCF7, HePG2 细胞株的生长,如 aconine 的 IC_{50} 分别为 8.12, 2.45, 0.85 ($10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.4 对免疫系统的作用 1997年,马建等^[50]研究 aconitine 对正常小鼠和皮质酮所致的阳虚模型小鼠腹腔巨噬细胞在干扰素诱导情况下其表面 Ia 抗原

表达的改变,结果发现 aconitine 均能显著提高对照组和试验组的巨噬细胞 Ia 抗原表达,从而增强巨噬细胞递呈抗原能力,促进免疫应答反应。2003年,彭文珍等^[51]研究发现附子多糖对 HL-60 细胞有诱导分化作用,且诱导 HL-60 细胞向粒细胞方向分化。试验表明,附子多糖还可其通过提高机体的免疫功能实现增强阿霉素蛋白磁微球靶向治疗肿瘤的作用^[52];附子多糖能够明显增大小鼠脾脏的质量 ($P < 0.01$),提高了荷瘤小鼠的淋巴细胞转化能力 ($P < 0.05$) 和 NK 细胞活性 ($P < 0.01$)。2012年, Zhao C 等^[53]从附子中分离得到的水溶性附子多糖 FPS-1, 并发现 FPS-1 能够刺激淋巴细胞增殖和脾细胞抗体的产生, lipopolysaccharide 在体内、体外试验中均可促进脾脏抗体的产生,具有免疫促进作用。

2.5 对新陈代谢的影响 生附子和炮附子的甲醇提取物可刺激小鼠肺对氨基酸的摄入,活性追踪实验发现 mesaconitine 具有最强的活性,这种作用可被放线菌素 D 拮抗;并且 mesaconitine 可以增加肺部蛋白质合成同时降低肾部蛋白质合成^[54]。

从附子中分离出的附子多糖 Aconitans A, B, C 能明显地降低正常小鼠和 alloxan 造成的高血糖模型小鼠的血糖水平;研究其机制发现 Aconitans A 不影响血液和细胞胰岛素水平以及己糖激酶、葡糖激酶、葡萄糖-6-磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性,而是刺激磷酸果糖激酶的活性;同时肝糖原合成酶活性增加,但血浆和肝脏胆固醇、甘油三酯总量并不升高^[55-56]。Huang Q X 等^[57]发现附子多糖可以降低小鼠血浆胆固醇和 LDL-C 水平,同时升高 LDL-R 水平、增加 CYP7 α -1 的表达和降低 HMG-

CoA 的表达。

2.6 其他作用 2007 年,陈亚玲等^[58]发现生附子中二萜生物碱具有杀虫作用,对稻飞虱与苜蓿蚜均具有明显的杀灭活性,可作为广谱杀虫剂应用于农业。2012 年, Liang X 等^[24]从附子中筛选出 aconicaramide, oleracein E 具有中度抑菌作用。

另外,附子多糖可以增加小鼠齿状回区的新生细胞、提高海马区的 BDNF 水平,从而具有抗抑郁作用,并且这种抗抑郁和细胞增生作用可被 K252a 阻断^[59]。

2.7 毒性 生附子大毒,《神农本草经》将其列为“下品”,《本草纲目》将其列为毒草类,“非危不用”。附子毒性极强,误食或误用均可发生严重的中毒反应,甚至死亡。所以,历代医家十分重视附子的毒性,临床上多用其炮制品。

附子的毒性物质基础是脂溶性二萜生物碱,其中双酯型生物碱的毒性最大,aconitine, mesaconitine, hypaconitine 的小鼠 LD₅₀(po)为 1.8, 1.9, 5.8 mg·kg⁻¹,分别是单酯型生物碱毒的 50~200 倍、原碱型生物碱的 400~1 000 倍^[12]。生物碱的毒性主要表现为心脏毒和神经毒,中毒后表现为心率失常、呼吸衰竭等。1988~1990 年, Kimura M. 等^[60-61]对附子中已分离出的 6 种生物碱进行神经阻滞作用,发现乌头碱类型生物碱的作用最强,其中 hypaconitine 表现出最强的作用;同时神经动作电位可分别被 5 μmol·L⁻¹ hypaconitine 和 2~10 μmol·L⁻¹ aconitine 完全抑制,同时肌肉动作电位不受影响,推断此作用可能与减少诱发电位量有关。

3 小结与展望

经过半个世纪对附子的研究,目前的成绩令人瞩目,附子的主要药效成分、毒性成分以及主要药理作用基本明晰,这些成果为临床更好的应用附子发挥了重要作用。附子的研究尽管取得了巨大进展,但由于受到条件的限制,目前仍然还有许多问题尚待继续研究。

第一,附子、乌头基源植物相同,而且药用部位相近,但在中医临床上,他们分属于不同类型的药物,主要功效不同,其现代科学依据是什么?对于这个问题,尽管有不少探索、研究,但目前的研究结果未能很好地阐明这一问题,仍需今后继续研究。

第二,附子中的成分分离得到了很多,但由于得量少的限制,大部分成分没有进行药理活性实验,即使进行了活性实验的成分,也由于同样的问题,对药理活性的研究不够完善,有待于更进一步研究。

第三,前人的研究多集中在生物碱成分,附子中除生物碱成分外,另外也发现有黄酮、皂苷、神经酰胺、碱基、有机酸、多糖等类成分,但这些成分是否有活性,有什么活性目前尚未太多研究。

第四,以前的研究多偏重于脂溶性成分,对水溶性成分研究较少,附子中的水溶性成分有待继续探索。

第五,附子有大毒,临床上应用必须炮制,然而关于炮制品成分报道较少。实际上临床直接应用的是炮制品,炮制品中所含的成分才是最终发挥药效的成分,附子炮制后成分的研究比较肤浅,对其进行深入研究具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:177.
- [2] 矢数道明. 常用生药与 Aconite 根(乌头、附子)对心脏作用的比较观察[J]. 江苏中医, 1960(4):31.
- [3] 陈熾, 朱元龙, 朱任宏. 中国乌头的研究 IV-川乌、附子中的生物碱[J]. 药学学报, 1965, 12(7):435.
- [4] Iwasa J, Naruto S. Alkaloids from *Aconitum carmichaeli* Debx[J]. Yakugaku Zasshi, 1966, 86(7):585.
- [5] 陈泗英, 刘玉青, 王济承. 云南栽培川乌的生物碱成分[J]. 云南植物研究, 1982, 4(1):73.
- [6] Pelletier S W, Mody N V, Varughese K I, et al. Fuziline, a new alkaloid from the Chinese drug "Fuzi" (*Aconitum carmichaeli* Debx.) [J]. Heterocycles, 1982, 18:47.
- [7] 张迪华, 李慧颖, 宋维良. 中药附子成分研究 II-白附片的化学成分[J]. 中草药, 1982, 13(11):481.
- [8] Kitagawa I, Yoshikawa M, Chen Z L, et al. Four new lipo-alkaloids from Aconiti tuber [J]. Chem Pharm Bull, 1982, 30(2):758.
- [9] Kitagawa I, Chen Z L, Yoshikawa M, et al. On the constituents of 'Chuan-wu', the dried tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx. [J]. Yakugaku Zasshi, 1984, 104(8):848.
- [10] Konno C, Shirasaka M, Hikino H. Structure of senbusine A B and C, diterpenic alkaloids of *Aconitum carmichaeli* roots from China[J]. J Nat Prod, 1982, 45(2):128.
- [11] Hikino H, Kuroiwa Y, Konno C. Structure of hokbusine A and B, diterpenic alkaloids of *Aconitum carmichaeli* roots from Japan[J]. J Nat Prod, 1983, 46(2):178.
- [12] 周远鹏. 附子及其主要成分的药理作用和毒性[J]. 药学学报, 1983, 18(5):394.
- [13] 张卫东, 韩公羽, 梁华清. 四川江油附子生物碱成分的研究[J]. 药学学报, 1992, 27(9):670.
- [14] 王宪楷, 赵同芳, 赖盛. 中坝鹅掌叶附子中的生物碱

- 研究[J]. 中国药学杂志,1995,30(12):716.
- [15] 韩公羽,梁华清,张卫东,等. 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,1997,9(3):30.
- [16] Taki M, Niitu K, Omiya Y, et al. 8-*O*-cinnamoylneoline, a new alkaloid from the flower buds of *Aconitum carmichaeli* and its toxic and analgesic activities [J]. *Planta Medica*, 2003, 69(9):800.
- [17] 陈洪超,王宪楷,赵同芳,等. 中坝鹅掌叶附子中的生物碱成分[J]. 天然产物研究与开发,2003,15(4):324.
- [18] Shim S H, Kim J S, Kang S S. Norditerpenoid alkaloids from the processed tubers of *Aconitum carmichaeli* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(8):999.
- [19] Shim S H, Lee S Y, Kim J S, et al. Norditerpenoid alkaloids and other components from the processed tubers of *Aconitum carmichaeli* [J]. *Arc Pharm Res*, 2005, 28(11):1239.
- [20] 张思佳,刘敏卓,刘静涵,等. 附子的化学成分研究[J]. 药学与临床研究,2010,22(3):262.
- [21] 杨黎彬,赵宁,王军芳,等. 附子地上成分化学成分研究[J]. 安徽医药,2011,15(9):1068.
- [22] Yu H J, Liang T T. A new alkaloid from the roots of *Aconitum carmichaeli* Debx. [J]. *J Chin Chem Soc*, 2012, 59:693.
- [23] Liu X X, Jian X X, Cai X F, et al. Cardioactive C-19 diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum carmichaeli* "Fuji" [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(1):144.
- [24] Liang X, Peng C, Xie X F, et al. Alkaloids isolated from the lateral roots of *Aconitum carmichaelii* [J]. *Molecules*, 2012, 17:9939.
- [25] Gao F, Li Y Y, Wang D, et al. Diterpenoid alkaloids from the Chinese traditional herbal 'Fuji' and their cytotoxic activity [J]. *Molecules*, 2012, 17:5187.
- [26] Jiang B Y, Li S, Zhu C G, et al. Diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum carmichaelii* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75:1145.
- [27] Li S H, Zi T Y, Wang X Q. ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 7\alpha, 11\alpha, 13\beta$)-1, 3, 11-triacetoxy-2, 13-bis (benzyloxy)-7-hydroxy-21-methyl-*N*, 19-secohetisan-19-al [J]. *Acta crystallographica, Section E: Structure Reports Online*, 2008, E64(8):o1394/1.
- [28] Chen F Z, Xiang Q X, Zhang Y Q, et al. ($1\beta, 2\alpha, 3\alpha, 7\alpha, 11\alpha, 13\beta$)-1, 3, 7, 11-tetraacetoxy-2, 13-bis (benzyloxy)-21-methyl-19, 21-secohetisan-19-al hemihydrate [J]. *Acta Crystallographica, Section E; Structure Reports Online*, 2009, E65(6):1432.
- [29] 王宪楷,赵同芳,赖盛. 中坝鹅掌叶附子中的生物碱研究 II [J]. 中国药学杂志,1996,31(2):74.
- [30] Shen Y, Zuo A X, Jiang Z Y, et al. Two new C₂₀-diterpenoids alkaloids from *Aconitum carmichaeli* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2011, 94:122.
- [31] Kosuge T, Masami Y. Study on cardiac principle of Aconite Root [J]. *Sympos Chem Nat Prod*, 1972(16):335.
- [32] Kosuge T, Masami Y. Study on cardiac principle of Aconite Root [J]. *Sympos Chem Nat Prod*, 1974(18):211.
- [33] Chohachi K, Masayoshi S, Hiroshi H. Cardioactive principle of *Aconitum carmichaeli* Roots [J]. *Planta Medica*, 1979, 35(2):150.
- [34] 陈迪华,梁晓天. 中药附子成分研究 I [J]. 药学学报,1982,17(10):792.
- [35] 陈海生,韩公羽,刘明珠,等. 江油附子中新阿朴啡生物碱的分离鉴定[J]. 第二军医大学学报,1992,13(2):167.
- [36] Tomoda M, Shimada K. Structure of aconitan A, a hypoglycemic glycan of *Aconitum carmichaeli* Roots [J]. *Carbohydrate Research*, 1986, 147(1):160.
- [37] 吴克红,唐力英,王祝举. 附子的有效成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):348.
- [38] 韩公羽,梁华清,廖耀中,等. 四川江油附子新的强心成分[J]. 第二军医大学学报,1991,12(1):10.
- [39] 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):963.
- [40] 顾科民. 附子“回阳救逆”作用的初步药理学探讨[J]. 上海中医药杂志,1962,6:10.
- [41] 饶曼人. 关于“乌头、附子”强心作用的研究[J]. 药学学报,1966,13(3):195.
- [42] 王桂玲,徐雅娟,房建强. 附子非生物碱类成分的研究[J]. 泰山医学院学报,2007,28(3):179.
- [43] Lin J S, Chan C Y, Yang C, et al. Zhi-fuzi, a cardiogenic Chinese herb, a new medical treatment choice for portal hypertension? [J]. *Experimental Biol Med*, 2007, 232(4):557.
- [44] Hiroshi H, Hirishi T, Mitsuo F, et al. Mechanism of inhibitory action of mesaconitine in acute inflammations [J]. *Eur Pharm*, 1982, 82:65.
- [45] 李文兰,于莹莹,赵培,等. 乌头总生物碱贴片抗炎镇痛药效学研究[J]. 天然产物研究与开发,2008,20(2):339.
- [46] Komoda Y, Nosaka S, Takenoshita M. Enhancement of lidocaine-induced epidural anesthesia by deoxyaconitine in the rabbit [J]. *J Anesth*, 2003, 17(4):241.
- [47] Katagawa I, Chen Z L, Yoshihara M, et al. On the

- constituents of 'pao-fuzi', the processed tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx. and their biological activities of lipo-alkaloids[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1984, 104(8):848.
- [48] 曾瑾,罗霞,江南,等. 生川乌水煎液抗肿瘤作用的实验研究[J]. *四川大学学报*, 2007, 44(6):1344.
- [49] 董兰凤,刘京生,苗智慧,等. 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*, 2003, 9(9):14.
- [50] 马建,陆平成,牧野充弘,等. 乌头碱对小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达影响的研究[J]. *中国药理学通报*, 1997, 13(4):341.
- [51] 彭文珍,吴雄志,曾升平,等. 附子多糖诱导人早幼粒白血病细胞分化研究[J]. *职业卫生与疾病*, 2003, 18(2):123.
- [52] 董兰凤,刘京生,宋淑霞,等. 附子多糖与阿霉素蛋白磁微球靶向治疗的抗肿瘤协同作用[J]. *中国药科大学学报*, 2003, 34(6):549.
- [53] Zhao C, Li M, Luo Y F, et al. Isolation and structural characterization of an immunostimulating polysaccharide from fuzi, *Aconitum carmichaeli*[J]. *Carbohydrate Res*, 2006, 341(4):485.
- [54] Hikono H, Takata H, Konno C. Anabolic principles of *Aconitum* roots[J]. *J Ethnopharmacol*, 1983, 7:277.
- [55] Konno C, Murayama M, Sugiyama K, et al. Isolation and hypoglycemic activity of aconitins A, B, C and D, glycans of *Aconitum carmichaeli* roots [J]. *Planta Medica*, 1984, 51(2):160.
- [56] Hikino H, Masako K, Yutaka S, et al. Mechanisms of hypoglycemic activity of aconitins A, a glycan from *Aconitum carmichaeli* root[J]. *J Ethnopharmacol*, 1989, 25:295.
- [57] Huang Q X, Tang J, Zhou Q, et al. Polysaccharide from fuzi (FPS) prevents hypercholesterolemia in rats [J]. *Lipids in Health and Disease*, 2010, 9:9.
- [58] 陈亚玲,袁小红. 生附子中二萜生物碱化学成分及其杀虫活性的研究[J]. *安徽农业科学*, 2009, 37(10):4536.
- [59] Yan H C, Qu H D, Sun L Y, et al. Fuzi polysaccharide-1 produces antidepressant-like effects in mice[J]. *Inter J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(5):623.
- [60] Kimura M, Muroi M, Kimura I, et al. Hypaconitine, the dominant constituent responsible for the neuromuscular blocking action of Japanese-Sino medicine 'Busi' (*Aconite* root)[J]. *Japan J Pharmacol*, 1988, 48:293.
- [61] Muroi M, Kimura I, Kimura M. Blocking effects of hypaconitine and aconitine on nerve action potentials in phrenic nerve-diaphragm muscles of mice [J]. *Neuropharmacol*, 1990, 29(6):567.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)-医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期20元,通过本刊发行部订阅全年36期杂志优惠价为540元。

主要栏目:研究进展、论著、短篇论著、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、中医中药、护理研究、工作探讨、医护论坛等50多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025

投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056

投稿信箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com(网站改版中)