

· 研究进展 ·

乌头类药材化学成分和药理作用研究进展

荣宝山, 黄凯丽, 袁琳嫣, 王建华, 李骁*, 麻春杰* (内蒙古医科大学, 呼和浩特 010110)

摘要 目的: 对乌头类药材成分结构、药理作用和炮制减毒等方面进行探讨分析, 为乌头类药材临床用药的安全有效提供参考。方法: 通过查阅国内外大量文献, 梳理分析, 对乌头类药材化学成分、药理作用以及炮制减毒进行综述。结果: 乌头类药材的化学成分主要是生物碱, 此外还有多糖、皂苷、黄酮等成分。乌头类药材在具有镇痛抗炎、抗肿瘤、免疫调节等药理活性同时又具有心血管、神经等毒性。乌头类药材经过炮制加工在一定程度上可以降低毒性发挥临床药用功效。结论: 乌头类药材的化学成分和药理作用的研究已取得一定进展, 但对于生物碱构效关系以及更高效的减毒增效炮制方法还需更深入的研究。

关键词: 乌头类药材; 化学成分; 药理作用; 毒性; 炮制

中图分类号: R96; R282 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)08-0932-16

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.08.012

Research Progress on Chemical Composition and Pharmacological Action of Aconitum

Rong Baoshan, Huang Kaili, Yuan Linyan, Wang Jianhua, Li Xiao*, Ma Chunjie* (Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

Abstract Objective: To discuss and analyze the component structure, pharmacological effects and detoxification of aconitum medicinal materials in order to provide references for the safety and effectiveness of the clinical use of aconitum medicinal materials. **Methods:** Through reviewing a large number of domestic and foreign literatures in recent years, combing and analyzing, the chemical composition, pharmacological effects and processing and detoxification of aconitum medicinal materials were reviewed. **Results:** The chemical components of aconitum medicinal materials are mainly alkaloids, in addition to polysaccharides, saponins, and flavonoids. Aconitum medicinal materials have pharmacological activities such as analgesia, anti-inflammation, anti-tumor, and immune regulation, as well as cardiovascular and neurotoxicity. Aconitum medicinal materials can be processed to a certain extent to reduce toxicity and exert clinical medicinal effects. **Conclusion:** The research on the chemical composition and pharmacological effects of aconitum medicinal materials has made some progress, whereas more in-depth research is needed for the structure-activity relationship of alkaloids and more efficient processing methods for reducing toxicity and increasing efficiency.

Keywords: aconitum medicinal materials; chemical composition; pharmacological action; toxicity; processing drugs

基金项目: 内蒙古自然科学基金(编号 2020LH08033); 内蒙古医科大学青年领创团队项目(编号 QNLC-2020054); 内蒙古医科大学教改课题(编号 NYJXGG2019042)

作者简介: 荣宝山, 硕士, 副教授; 研究方向: 中医临床基础; E-mail: rongbaoshan2009@163.com

通信作者: 李骁, 博士, 副教授; 研究方向: 中蒙药鉴定及品质评价; E-mail: 395762692@qq.com

麻春杰, 博士, 教授; 研究方向: 中医内科; E-mail: 13514819729@163.com

毛茛科乌头属植物在我国约有167种, 云南、西藏、四川和东北诸省均有分布^[1]。乌头属植物用途广泛, 目前常用药材有40余种^[2], 在《本草纲目》和《伤寒论》等典籍中均有乌头类药材及制剂记载。同时, 其作为民族药使用也相当普遍, 在1984年版《内蒙古蒙成药标准》中应用草乌的方剂有20剂, 比重为1/5^[3]; 含有草乌叶的蒙药阿敏·额尔敦在诊治心脏疾病方面效果明显^[4]。《中华人民共和国药典》2020年版^[5] (以下简称《中国药典》) 收录的乌头类药材有川乌、制川乌、附子、草乌、制草乌、草乌叶, 本文主要针对这些药材进行研究。

乌头类药材的化学成分有生物碱、多糖、黄酮等^[6-7]。现代研究^[2]显示, 生物碱是乌头类药材的主要成分, 具备镇痛、抗炎、局麻、抗肿瘤等药理活性; 同时具有强烈的毒性, 临床上中毒事件频发^[8], 因此, 需要合理的炮制加工方法来降低乌头类药材的毒性, 提高用药安全。本文通过中国知网、PubMed等网站查阅整理国内外相关文献, 对乌头类药材的化学成分、药理作用、毒性及炮制相关研究进行汇总和分析, 为该类药物后续研究提供参考。

1 乌头类药材的化学成分

关于该类药材成分的研究, 在国内最早记载于1965年左右^[9], 后来不断有学者对川乌、草乌等乌头类药材的化学成分进行研究, 随着研究的深入, 未知的化学成分也逐步被发掘。现已确定的化学成分有生物碱类、黄酮类、多糖等。

1.1 生物碱

生物碱类中的二萜生物碱是发挥治疗功效的关键成分。下面主要讨论二萜生物碱类化合物成分。

根据骨架碳原子数及构型的不同, 二萜生物碱可分成C18型、C19型、C20型和双二萜生物碱^[10]。乌头类药材中以C19-二萜生物碱为主, C20-二萜

生物碱少量; C18型生物碱在牛扁亚属中含量较多, 例如高乌头中的高乌头素; 双二萜生物碱在乌头类药材中鲜有报道。乌头类药材化学成分相似, 多为二萜生物碱, 如乌头碱、新乌头碱、次乌头碱等, 但含量上有所差异^[11-12]。川乌中还含有塔拉乌头胺、异乌头胺等, 附子中含有氯化棍掌碱、去甲乌药碱、去甲猪毛碱等, 草乌中含有15- α -羟基尼奥宁、查斯曼宁、素馨乌头碱等^[13-14]。

1.1.1 C19-二萜生物碱

目前, C19-二萜生物碱是乌头类药材中分离得到数量最多的一类生物碱, 按照碳骨架和取代基位置的不同, 可分为6类, 如图1所示^[15]。乌头碱型生物碱因取代基的差别, 又分三酯型生物碱、双酯型生物碱、单酯型生物碱和醇胺型生物碱^[16]。目前研究显示, C19-二萜生物碱在川乌和附子中已发现数十种^[17], 代表性C19-二萜生物碱名称见表1, 结构见图2。Guo等^[18]从附子中提取得到8种新的C19-二萜生物碱, 并通过动物实验证实其具有镇痛作用。

1.1.2 C20-二萜生物碱

C20型二萜生物碱具有丰富的构型, 许多是环外双键构造, 可分成7类^[15] (见图3): atisines型、anopterines型、napellines型、hetisines型、hetidines型、veatchines型、denudatines型。迄今为止, 已经在乌头中发现20余种C20型生物碱, 部分代表性的生物碱及其结构见表2和图4。近期有研究从乌头侧根中分离出3个新的具有磺酸单元的C20-二萜生物碱, 分别为乌头磺胺B、C (1和2) 和川磺碱A (3)^[19]。

1.1.3 其他类生物碱

从乌头中提取分离出的其他类生物碱有季铵盐类、酰胺类、吡咯类等^[20], 名称见表3, 结构见图5。

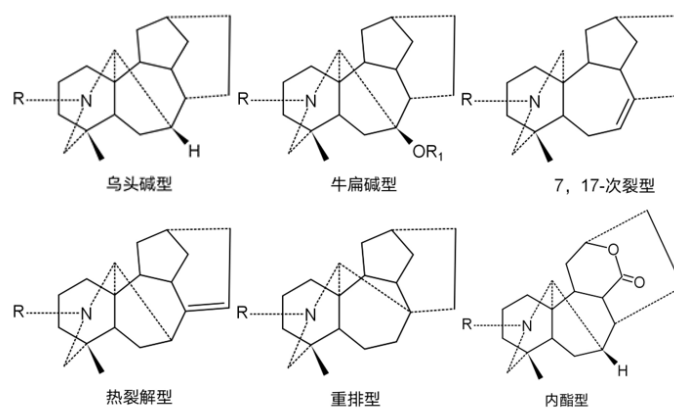


图1 C-19型二萜生物碱基本母核

表1 乌头类药材中C-19二萜生物碱成分

类型	化合物名称	来源	文献
双酯型	乌头碱 (aconite)	乌头	21
双酯型	新乌头碱 (mesaconitine)	乌头	21
双酯型	次乌头碱 (hypoaconitine)	乌头	21
单酯型	苯甲酰乌头原碱 (benzoylaconine)	附子	22
单酯型	苯甲酰新乌头原碱 (benzoylmesaconine)	附子	22
双酯型	新江油乌头碱 (neojiangyouaconitine)	乌头	22、24
双酯型	aldohypoaconitine	乌头	23
双酯型	北草乌碱 (beiwutine)	草乌、附子	22、25
醇胺型	塔拉地萨敏 (talatisamine)	乌头	21
双酯型	异塔拉萨定 (isodelphinine)	乌头	21
醇胺型	尼奥灵 (neoline)	乌头	26-27
醇胺型	附子灵 (fuziline)	乌头	26-27
醇胺型	展毛乌头宁 (chasmanine)	乌头	28
单酯型	14-O-桂皮酰尼奥灵 (14-O-cinnamoylneoline)	盐附子	29-30
单酯型	14-O-乙酰尼奥灵 (14-O-acetylneoline)	盐附子	29-30
单酯型	14-O-anisoylneoline	盐附子	29-30
单酯型	14-O-veratrolylneoline	盐附子	29-30
双酯型	江油乌头碱 (jiangyouaconitine)	乌头	22、24
双酯型	草乌甲素 (bulleyaconitine A)	盐附子	16
双酯型	脂新乌头碱 (lipomesaconitine)	附子	31

续表 1

类型	化合物名称	来源	文献
双酯型	lipo-14-O-anisoylbikhaconine	附子	29-30
双酯型	lipo-14-O-anisoylbikhaconine	附子	29-30
双酯型	粗茎乌碱甲 (crassicauline A)	乌头	29-30
单酯型	苯甲酰新乌头碱 (benzoylmesaconitine)	乌头	32
单酯型	8-OEt-14-benzoylmesaconine	草乌、草乌叶	33
单酯型	10- 羟基乌头碱 (aconifine)	草乌、草乌叶	33
醇胺型	karakanine	乌头	34
醇胺型	森布星 A (senbusine A)	乌头	35
醇胺型	森布星 B (senbusine B)	乌头	35
醇胺型	森布星 C (senbusine C)	乌头	35
醇胺型	去氧乌头碱 (deoxyaconitine)	乌头	24
醇胺型	新乌头原碱 (mesaconine)	附子	36
醇胺型	弗斯生 (foresticine)	乌头	28
醇胺型	北乌宁 (beiwutinine)	草乌、草乌叶	37
其他类	3- 乙酰乌头碱 (3-acetylaconitine)	乌头、草乌	38

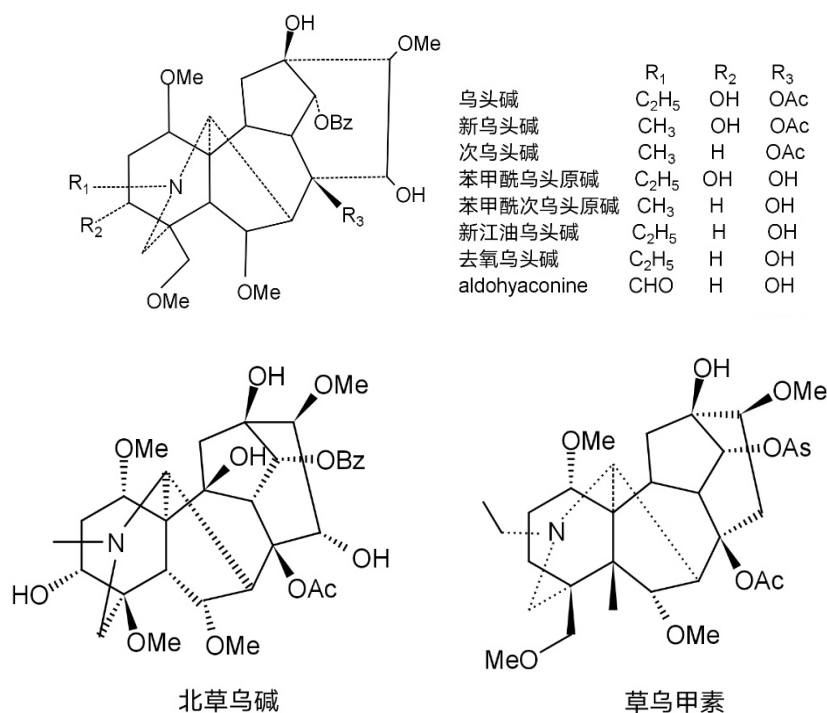


图 2-1 部分 C-19 二萜生物碱化合物结构

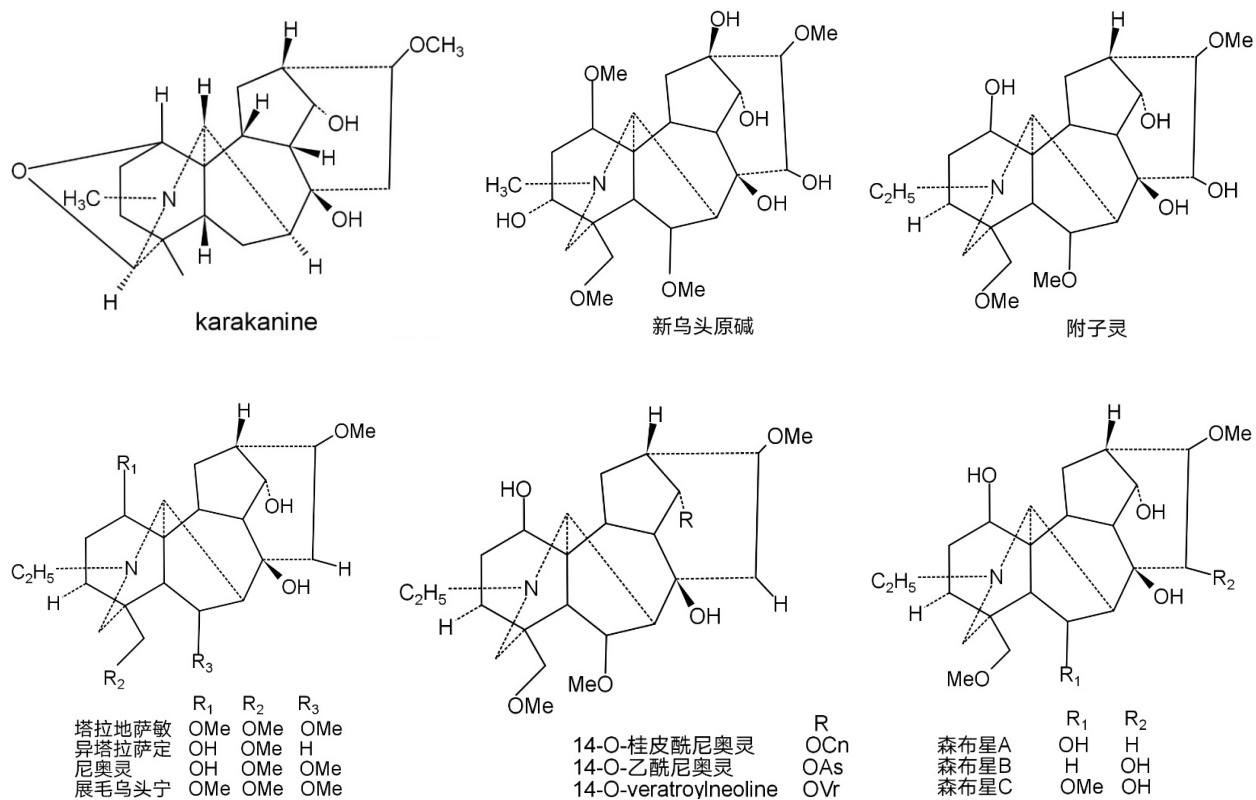


图 2-2 部分 C-19 二萜生物碱化合物结构

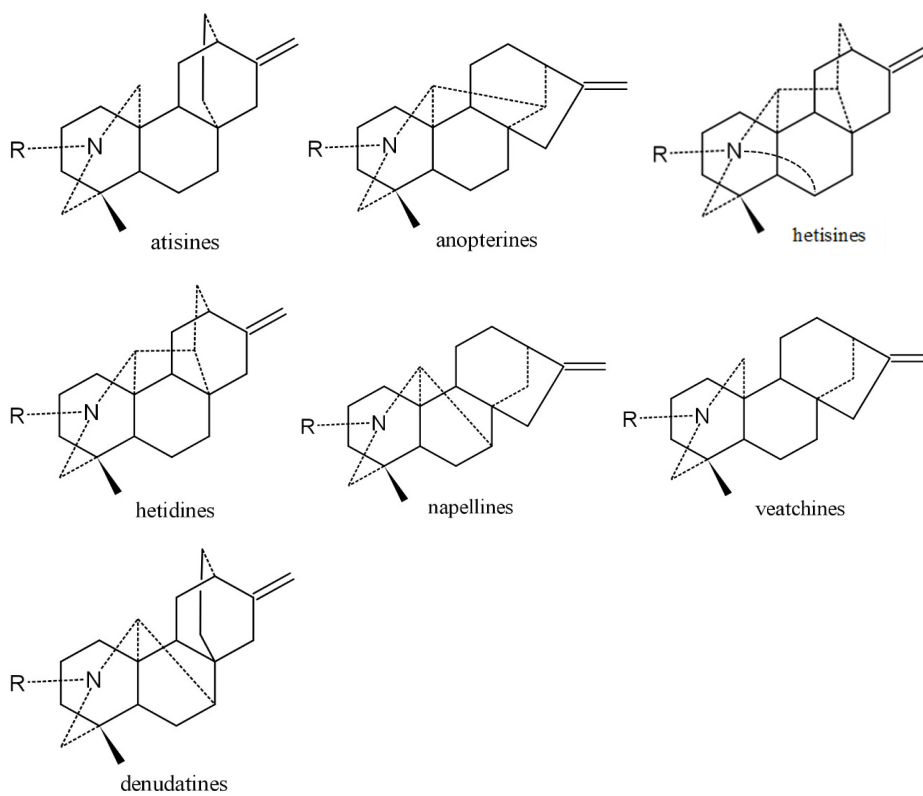


图 3 C-20 型二萜生物碱结构类型

表2 乌头类药材中C-20二萜生物碱成分

类型	化合物名称	来源	文献
单酯型	ignavine	乌头、草乌、草乌叶	39
醇胺型	宋果灵 (songorine)	乌头	22、24
酰胺型	songoramine	乌头	22
其他类	15-acetylsongoramine (15-乙酰基准葛尔乌头胺)	乌头、草乌	40
双酯型	12- <i>epi</i> -15-OAc-17-Bz-16-OH-16,17-dihydranapelline	乌头	41

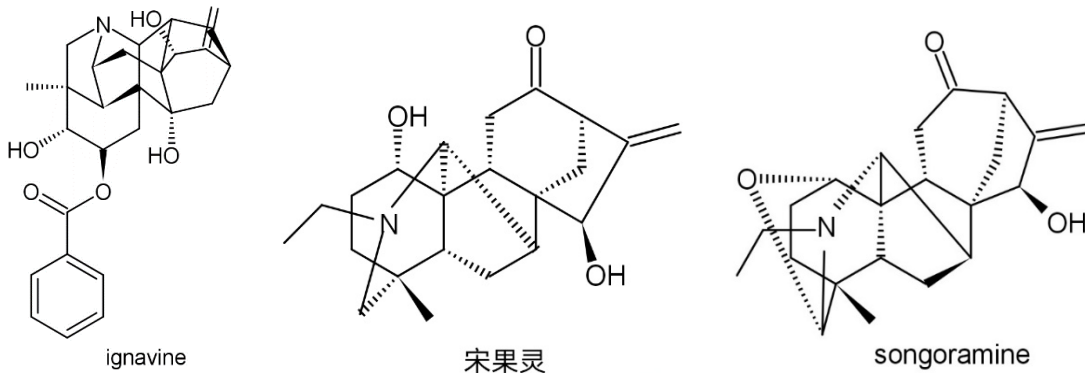


图4 部分C-20二萜生物碱化合物结构

表3 乌头类药材中其他生物碱成分

类型	化合物名称	来源	文献
其他类	去甲乌药碱 (higenamine)	乌头	42
其他类	氯化棍掌碱 (coryneine chloride)	乌头	43
其他类	去甲猪毛菜碱 (salsolinol)	乌头	44



图5 部分其他生物碱化合物结构

1.2 非生物碱

非生物碱成分有黄酮、多糖、皂苷和挥发油类等，其名称见表4，结构见图6。Sang等^[45]从乌头块根中分离提取出甘草苷、甘草素、异甘草素、纤

细薯蓣皂苷以及神经酰胺类。超英永^[46]利用水蒸气蒸馏法从草乌中分离得到10多种成分，其中包括一定量的棕榈酸、高级脂肪酸，表明该药材的挥发油也具有药用价值。

表4 乌头类药材中非生物碱成分

类型	化合物名称	来源	文献	
黄酮类	甘草苷	乌头	30	
	甘草素	乌头	30	
	甘草黄素	乌头	30	
	异甘草素	乌头	30	
皂苷类	纤细薯蓣皂苷	附子	30	
多糖类	附子多糖	乌头	47	
	乌头粗多糖	乌头	48	
神经酰胺类	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,8 <i>E</i>)-2-[(2' <i>R</i>)-2'-hydroxylignoceroylamino]-8-(<i>E</i>)-octadecene-1,3,4-triol	附子	30	
挥发油类	棕榈酸	草乌、附子	46	
	<i>O</i> -邻(丁氧羰基)苯甲酰羟基乙酸乙酯	草乌	46	
	7-乙烯基十六内酯	草乌	46	
	邻苯二甲酸二丁酯	草乌	46	
	亚油酸甲酯	草乌	46	
	棕榈酸甲酯	草乌	46	
	单棕榈酸甘油酯	附子	20	
	十三烷酸	附子	20	
	亚油酸	附子	20	
	其他	附子苷	乌头	49
		β -谷甾醇	附子	20
胡萝卜苷		附子	20	
尿嘧啶		附子	20	
腺苷		附子	20	

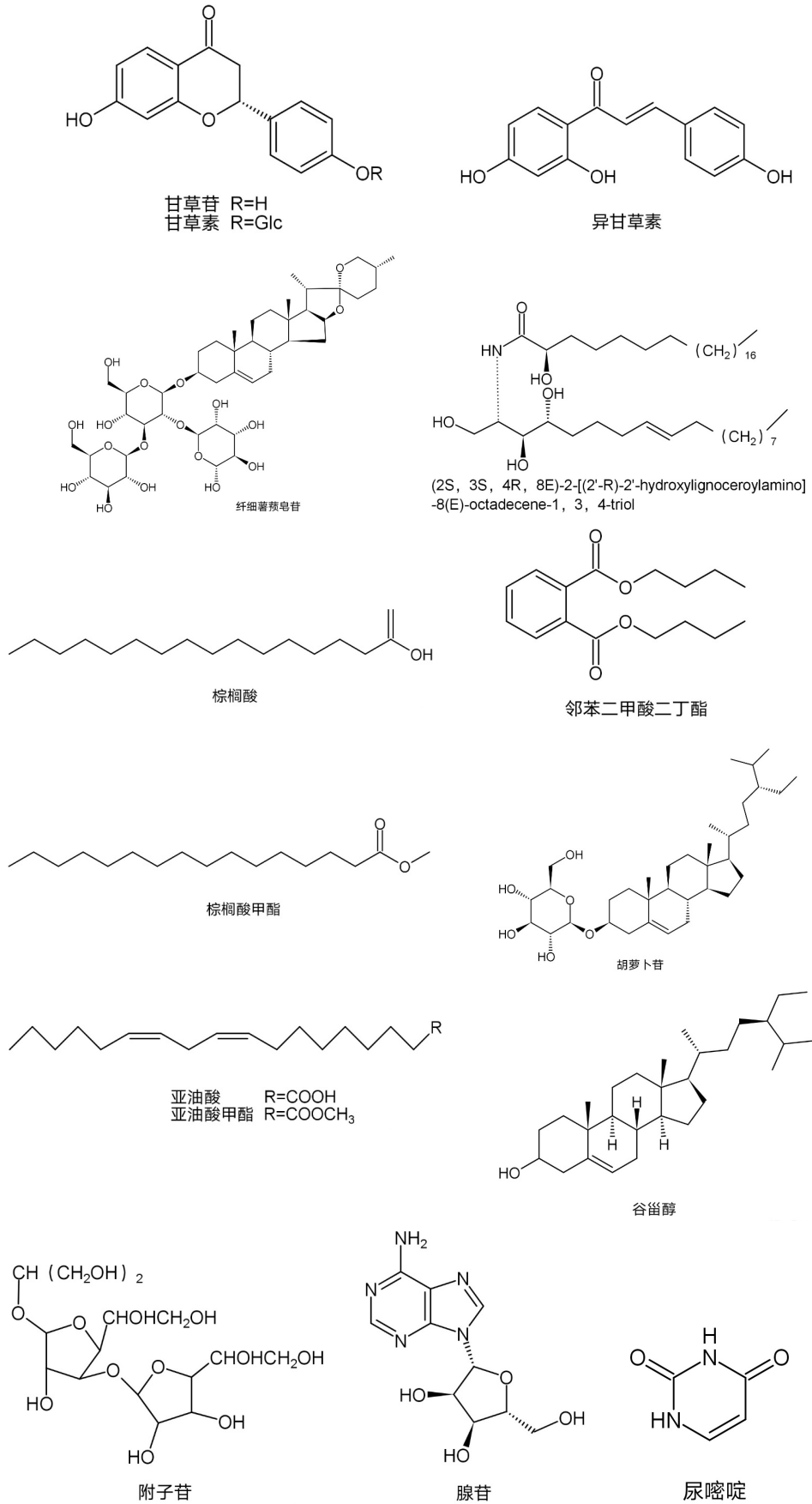


图6 部分非生物碱化合物结构

2 乌头类药材的药理作用

乌头类药材在国内外早期均有使用,在我国更具有悠久的历史,古代医药学著作对其性状、功效和毒性均有记载。例如《神农本草经》中就记载乌头可以治疗中风、恶风,表明其具有疗寒湿痹的功效。川乌和草乌的主要活性成分为生物碱,当代药理研究发现二者均具有抗炎镇痛、抗肿瘤、保护心肌等作用,而草乌因含强毒成分北草乌碱等,其毒性要大于川乌,除痹解痛、祛除风寒湿气效果比川乌好。另外,草乌在临床上还作为重要的麻醉药物使用,而川乌的这一用途较少^[50]。附子与川乌为同一植物不同部位,药性相似,但附子为温理药,回阳救逆,用于肢冷脉微、心阳不足、胸痹心痛等。草乌叶具有上述3种药材不具有的解热作用^[51]。

2.1 镇痛作用

乌头类中药材川乌、附子、草乌及草乌叶均具有一定程度的镇痛活性,可以缓解各种疼痛,例如心痛、腹痛、癌痛。临床上制川乌辅以蜂蜜对于缓解癌症晚期患者疼痛有良效^[52]。陈绍斌^[53]用乌头桂枝散(含生川乌、生草乌、桂枝)热敷患者痛点治疗坐骨神经痛,效果良好。从草乌叶蒸煮液中提取的3-乙酰乌头碱具有抑制因冰醋酸导致的小鼠扭体反应,镇痛作用较强^[54-55]。通过药理实验发现,乌头碱、新乌头碱、草乌甲素^[56]、粗茎乌头碱A等生物碱拥有优良镇痛作用的同时不会致人成癌^[57]。有动物实验^[58]表明,乌头碱和次乌头碱能够减少足肿胀大鼠模型的抽搐次数和减轻疼痛,其镇痛机制与中枢神经细胞膜 Na^+ 通道开放密切相关。乌头碱、新乌头碱等可作为 Na^+ 通道的激活剂,对 Na^+ 通道结合位点有较好的结合,致使其去极化而阻滞疼痛传导^[59]。

2.2 抗炎作用

乌头类药材的抗炎作用早被证实,古代典籍中就有记载乌头“主瘫痪顽负(风节疼痛)”,被广泛用于抗风湿性疾病的治疗。目前,乌头类药材抗炎活性研究已经十分详细,实验结果显示乌头碱、次乌头碱等均具有良好的抗炎活性,可明显抑制二甲苯导致的小鼠耳廓肿胀及毛细血管通透性的增加,具抗炎作用^[60-61]。郑世超等^[62]利用数据库检索化合物的作用靶点与蛋白的相互作用信息,构建川乌的蛋白互作网络研究川乌的抗炎机制,结果

显示川乌调控前列腺素(PG)代谢所需的酶,影响PG代谢过程及白细胞趋化而达到抗炎作用。此外,柳占彪^[63]发现草乌叶萃取物对棉球所致肉芽肿小鼠有明显的抗炎作用;文献^[64]报道,临床上以草乌叶为主要成分的咽炎灵胶囊用于急慢性咽炎的治疗。

2.3 局部麻醉作用

古有医者用草乌搭配温酒作麻药,近代亦有文献记载由川乌、草乌等组成的外科手术药方。现代药理研究^[14]发现乌头碱成分对皮肤粘膜的感觉器能够发生一定的刺激作用,使皮肤瘙痒发热,然后抑制感觉神经末梢从而达到麻醉作用。有实验^[65]表明,乌头碱对小鼠坐骨神经干的抑制作用远胜于可卡因,临床上将乌头乙醇浸出液用于口、鼻腔粘膜麻醉。

2.4 抗肿瘤作用

近年来,乌头类药材对各种肿瘤细胞的抑制作用不断地被报道。研究^[66]发现,以C19-二萜生物碱为主的双酯型生物碱是抗肿瘤的主要活性成分。赵贝等^[67]用小鼠Lewis肺癌细胞模型研究发现乌头含药血清可诱导肺癌细胞分化,抑制细胞迁移,从而抑制肺癌细胞增殖。熊慧生^[68]实验证实乌头碱能通过降低人肝癌细胞侵袭和转移活性,降低其扩散能力从而达到抗肿瘤作用,其机制可能与P38MAPK信号通路的激活受到抑制有关。除此之外,川乌还具有抗宫颈癌、皮肤癌及逆转肿瘤耐药等作用^[69]。

2.5 对心血管作用

乌头类药材的强心成分包含脂溶性成分和水溶性成分。

脂溶性成分有次乌头碱、新乌头原碱、次乌头原碱等。一定剂量的乌头类生物碱经过调控心肌细胞的基本生理代谢和信号传导,从而保护缺血心肌。王宁宁^[70]通过能量代谢相关试验,探讨乌头碱的心肌保护作用及其机制,发现乌头碱能够影响心肌细胞线粒体代谢功能,维持心肌正常生理活动。

水溶性成分有附子苷、香豆素苷、尿嘧啶、乌头原碱、氯化棍掌碱等^[71]。周远鹏^[72]证实,附子对心肌收缩力和血压具有双向作用,先抑制或降低,后增强或升高;同时,首次证明附子中非生物碱的水溶性成分可以选择性对抗生物碱引起的心律失常,作用快速而持久。刘世芳^[73]研究发现,北乌

头总碱能提高肾上腺素对家兔心肌的影响，抑制氯化钙引起的T波倒置。

2.6 免疫调节作用

有实验^[74]通过采用热板致痛法和冰醋酸扭体法2种小鼠致痛模型，对附子炮制品药理活性进行研究，结果证明了附子炮制品均具有增强免疫力的作用，效果随炮制方法的不同存在差异。刘太华等^[75]利用免疫图像分析法证实巨噬细胞的活性能被乌头碱、新乌头碱抑制，证实了乌头类药材对银屑病具有良好的治疗效果。此外，非生物碱成分——水溶性多糖也具有免疫调节活性，能明显提高巨噬细胞的吞噬能力，促进脾淋巴细胞的生长^[76]。

2.7 其他作用

乌头类药材还具有杀虫、降血脂、抗抑郁、抗血小板凝集、降血糖等作用。乌头碱等生物碱能够抑制生物体中枢神经系统中乙酰胆碱酯酶水解乙酰胆碱的能力，阻滞突触传导而发挥其杀虫作用^[77]。黄雄庆^[78]实验发现多糖可有效降低高胆固醇大鼠的胆固醇及低密度脂蛋白含量，并抑制小鼠

体内胆固醇的合成。阮期平^[47]从白附片中提取的葡聚糖能明显改变小白鼠的血糖水平。附子在临床上可以被用来治疗糖尿病并发症，Wang^[79]研究发现附子多糖能减轻由高糖诱导的细胞损伤，提高过氧化物酶水平。刘磊^[80]通过建立卵巢摘除抑郁小鼠模型，研究发现乌头类生物碱能改善抑郁小鼠的行为，结果显示附子多糖连续给药2周可以明显改善小鼠大脑中脑源性神经营养因子的蛋白水平，表明附子生物碱对抗小鼠抑郁情况的作用机制与脑源性营养神经因子（Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF）蛋白水平的增加有关。Sachaconitine和14-O-acetylsachaconitine可以抑制血小板聚集活性物质，具有抗血小板凝聚作用^[81]。张宏等^[82]实验表明草乌叶能明显降低发热大鼠的体温，且解热作用与煎煮时间和给药剂量有关。棕榈酸可作为润滑油和乳化剂使用，高级脂肪酸及其衍生物具有润肠、致泻作用^[46]。

乌头类药材不同化学成分所具有的药理作用见表5。

表5 乌头类药材不同化学成分所具有的药理作用

药理作用	化学成分	来源	参考文献
镇痛作用	乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、滇乌碱、丽江乌头碱	乌头、草乌	56-59
	草乌叶总碱	草乌叶	54-55
	3-乙酰乌头碱、草乌甲素	乌头、草乌	38、57
抗炎作用	乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、	乌头、草乌	60-63
	草乌叶总碱	草乌叶	54、64
对心脏影响	北乌头总碱、草乌叶总碱	草乌、草乌叶	51
强心、扩血管、降血压作用	去甲乌药碱、去甲猪毛碱、尿嘧啶、附子苷、氯化棍掌碱、去甲乌药碱、去甲猪毛碱、	乌头	24、44、83、84
	乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、异塔拉萨定	乌头、草乌	70-71
	北乌头总碱	草乌	74
调节免疫作用	乌头碱、新乌头碱、附子多糖	乌头	75-77
局部麻醉作用	乌头碱	乌头、草乌	65
抗肿瘤作用	乌头碱、附子粗多糖、酸性多糖	乌头、草乌	67-69
抗抑郁作用	附子生物碱、附子多糖	附子	80

续表 5

药理作用	化学成分	来源	参考文献
降血糖作用	生乌头多糖、煮乌头多糖	乌头、草乌	47
降低胆固醇作用	附子多糖	附子	78
抗血栓作用	Sachaconitine、 14-O-acetylsachaconitine	附子	81
润肠致泻作用	高级脂肪酸	草乌	46
解热作用	脂溶性乌头碱	草乌叶	82
杀虫作用	乌头碱、新乌头碱	乌头、草乌	77

3 乌头类药材的毒性与炮制

乌头类药材早在我国古代就被记载为有毒药材，可作为狩猎动物的箭毒原料，既有良好的疗效，又有很强的毒性。乌头类药材具有心血管、神

经、胚胎、生殖等方面的毒理作用，目前研究最多的是心血管毒性和神经毒性。不同生物碱所具有的毒性见表6。

表 6 不同生物碱所具有的毒性

毒性	症状表现	成分	参考文献
心血管毒性	心律失常、心动过缓	乌头碱、次乌头碱	85-86
神经毒性	口舌发麻、四肢麻木，头晕头痛、烦躁、神志不清、四肢抽搐、呼吸抑制，呼吸衰竭	乌头碱、新乌头碱	87-88
胚胎毒性	胎盘氨基酸代谢紊乱，影响胚胎发育	乌头碱、苯甲酰乌头原碱	91-92
生殖毒性	抑制大鼠睾丸支持细胞正常发育；抑制体外雌性大鼠卵巢细胞生长	乌头碱	93、95
消化道毒性	迷走神经兴奋，恶心、呕吐、腹痛、腹泻	乌头碱	94
细胞毒性	抑制乳鼠心肌搏动频率、降低心肌细胞活性	乌头碱、新乌头碱、次乌头碱	96
肾毒性	血浆中乳酸水平升高	乌头碱、新乌头碱、次乌头碱	97

3.1 心血管毒性

乌头碱是主要毒性成分，可导致心律失常、传导阻滞、心肌损伤等。田真^[85]在乌头碱引导心律失常模型中证实乌头碱可以剧烈兴奋迷走神经，使得交感神经极度激活，其毒理机制与乌头碱类成分促进细胞钠离子通道开放，持续性刺激钠离子内流有关。周天梅^[86]实验证明乌头碱能显著降低心肌琥珀酸脱氢酶的活性，致使心肌细胞无法进行正常生理代谢而损伤，此时，能量生成减少， $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力下降，导致细胞内钠钙离子失衡，这也是心肌细胞损失的毒理机制。

3.2 神经毒性

有研究^[87]发现，生川乌、生草乌、生附子能有效影响海马神经元的存活，且具有明显的量效关系，这证明乌头类药材拥有较强的中枢神经毒作用。此外，乌头类药材对周围神经元也具有毒理效应，其表现为先激动后麻痹，临床多见唇口麻木、手脚发麻等症状^[88]。神经毒性的作用机制与影响神经递质传递、抑制胞间信号传递、影响细胞能量代谢等有关。乌头碱作用于钠通道，抑制乙酰胆碱活性导致神经肌肉传递阻滞，且乌头碱和新乌头碱使钠通道持续激活，引起细胞离子紊乱，继而导致细

胞的能量代谢障碍^[89-90]。

3.3 其他毒性

肖凯等^[91]通过常规致畸实验,证明一定剂量草乌影响大鼠胚胎发育。谢辉辉等^[92]利用BeWo细胞建立体外胎盘模型,研究发现乌头碱及其代谢产物苯甲酰乌头原碱因影响胎盘内氨基酸代谢而具有生殖毒性作用。刘强强^[93]实验证明乌头碱高于一定浓度会抑制体外培养的雌性大鼠卵巢细胞生长。川乌对消化道的不良反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻等症状^[94]。一定量的乌头碱具有调节睾丸支持细胞释放乳酸作用,间接影响支持细胞的正常发育,从而产生细胞毒作用^[95]。张明^[96]利用细胞代谢组学方法研究,证实了附子中乌头碱、次乌头碱和新乌头碱能影响乳鼠心肌细胞氨基酸代谢途径抑制心肌正常生长,从而发挥细胞毒性作用。李伶^[97]利用代谢组学技术方法在NMR谱图帮助下,探究了附子中生物碱对大鼠体内代谢情况,结果证实乌头类生物碱在一定剂量下还会造成肾毒性。

3.4 炮制与减毒

因乌头类药材毒性强烈,一般要经过炮制或与其他中药配伍才能投入临床使用,这样既保留一定的药效又显著降低毒性,为临床用药的安全奠定基础。传统的乌头类药材炮制方法蒸、煮的原理来自受热分解机制。结构上乌头类药材所含乌头碱主要分为3种:双酯型、单酯型和醇胺型生物碱,其中毒性较大的是双酯型生物碱。双酯型生物碱受热易分解,使毒性较大的双酯型乌头碱水解乙酰基,得到毒性较低的单酯型生物碱;持续加热则继续水解C14位苯甲酰基,得到低毒的醇胺型生物碱^[98-99]。

3.4.1 炮制与化学成分

《中国药典》2020年版中记载有附子的炮制品为黑顺片、白附片、盐附子以及淡附片。刘红梅^[100]用胆巴炮制附子研究不同浓度胆制盐附子中生物碱成分的变化和差异,发现未经炮制的生附子中总生物碱含量最高;炮制后,乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头碱、苯甲酰新乌头碱的含量显著降低,且不同浓度胆制的盐附子中这6种成分含量降低的程度不一。乌头类药材的毒性成分同时也是其主要的药效成分,因此炮制后,随着毒性的降低,其药效也有所下降。在胆制过程中,单酯型生物碱流失率高于双酯型生物碱,

其中以苯甲酰新乌头碱流失最多。叶强等^[101]采用高效液相色谱法对不同附子炮制品中生物碱类成分进行比较,结果显示3种双酯型生物碱在8种附子炮制品中含量各异,以盐附子中这3种生物碱含量最多,黑顺片和白附片中含量最少,表明炮制能显著降低附子毒性,而不同的炮制品中生物碱含量不同,这提示可以利用合理的炮制方法达到减毒存效作用。有研究^[102]显示,川乌中生物碱含量随炮制时间增加而降低,蒸煮6 h后,双酯型生物碱几乎不存在。王芳静^[103]通过考察常压蒸制法生产制草乌的影响因素,发现与传统的水煮法相比,常压蒸制法制草乌的单、双酯型生物碱总量明显高于水煮法。

3.4.2 炮制与药理作用

有研究^[104]证实黑顺片、蒸附片、淡附片和炒附片均具有良好的抗炎镇痛活性,其中炒附片镇痛效果最佳。周林等^[105]实验表明,与生附片相比,蒸附片、炒附片、黑顺片、白附片、淡附片、炮附片中毒性较大的双酯型生物碱的量都明显降低,但蒸附片和炒附片中毒性低且药效好的单酯型生物碱的含量显著增加,这提示了炒附片药理作用较好的原因。在环磷酰胺诱导免疫低下小鼠模型中,黑附片能提高小鼠脾脏系数,蒸附片和淡附片在给药5天后能显著提高小鼠血红蛋白、红细胞含量,表现出抵抗环磷酰胺骨髓抑制作用。这提示在临床应用中可根据药理作用选择合适的炮制品以达到最好的治疗效果,如炎症疼痛治疗,选用炒附片疗效最好;治疗炎症,可选用炒附片、淡附片、蒸附片和黑顺片;调节免疫,宜选用黑顺片、淡附片和蒸附片^[104]。

4 讨论与展望

乌头类药材始载于《神农本草经》,被列为中品。因其资源分布广泛,有效成分多,药用价值高,到目前为止已有数千年的应用历史。近年来,随着对其成分的陆续探索,其功效作用越发明确。乌头类药材成分复杂多样,目前研究发现的成分大多为二萜生物碱,少部分为多糖类、黄酮类、皂苷类以及挥发油类化合物。其中二萜生物碱是该类药材的主要活性成分,发挥着显著的镇痛、抗炎、局部麻醉以及抗肿瘤作用。此外,乌头类药材还具有调节血糖、调节免疫功能、抗抑郁、抗血小板凝集等作用。乌头类药材毒性与疗效共存,其对心血管

系统和神经系统毒性较强,同时具有细胞毒性。因此从古至今,临床用药都是炮制品。传统的炮制工艺通过高温分解有毒的生物碱来降低毒性,增加用药安全性但有效成分也会随着炮制过程而减少。

综上所述,对乌头类药材提出几点建议:首先,前人对该类药材研究侧重于生物碱成分,对非生物碱成分例如黄酮、多糖等生物活性研究较少,后续有待进一步挖掘;其次,药理活性与化学成分的结构息息相关,目前对乌头类生物碱构效关系的研究还不够深入,需要更全面地探索有效成分的构效关系,以期获得更高效的临床药物;第三,传统蒸煮炮制方法在减少毒性同时也减少了药性,应探索更高效的减毒方法,在既减少毒性的同时又能增加药效,确保临床用药安全。

参考文献:

- [1] 中国植物志编辑委员会,中国植物志[M].北京:科学出版社,1979:156.
- [2] 李谦,过立农,邓健,等.乌头属药用植物的研究进展[J].药物分析杂志,2016,36(7):1129-1149.
- [3] 徐文龙,丁力,都希格,等.草乌的蒙中医药用及浅析[J].中国民族医药杂志,2003,(4):52-55.
- [4] 其其格,格日乐吉如嘎.蒙药阿敏·额尔敦治疗心绞痛的临床观察[J].中国民族医药杂志,2010,16(6):10-11.
- [5] 中华人民共和国药典:一部[S].2020.
- [6] 乌力吉特古斯,高艳红,黄冬梅,等.乌头属植物化学成分研究进展[J].中国民族医药杂志,2008,(4):68-72.
- [7] Nyirimigabo E, Xu Y, Li Y, et al. A Review on Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology Studies of Aconitum Tanguticum[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2014, 67(1):1-19.
- [8] 黄玉明,林润锋.乌头类中药临床中毒反应及治疗的分析[J].北方药学,2015,12(6):161-162.
- [9] 斯琴巴特尔,席琳图雅,青格勒,等.附子生物碱类化学成分的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(98):50-51+55.
- [10] 王锋鹏.生物碱化学[M].北京:化学工业出版社,2008.
- [11] 李世杰.川乌与草乌的鉴别以及相关研究进展[J].光明中医,2020,35(16):2608-2610.
- [12] 李双,黎锐,曾勇,等.川乌的化学成分和药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(12):2433-2443.
- [13] 刘正兵.中药川乌与草乌的鉴别比较及药理活性分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(53):213.
- [14] 凌珊,龚千锋.草乌的研究进展[J].江西中医学院学报,2011,23(3):90-94.
- [15] 蔡超群,杨春华,梁敬钰,等.乌头属二萜生物碱成分构效关系研究进展[J].海峡药学,2013,25(3):1-5.
- [16] 王慧玉,孙晖,陆欣,等.乌头属中药成分的构效关系研究进展[J].世界科学技术(中医药现代化),2011,(6):1022-1026.
- [17] 徐硕,梁晓丽,李琼,等.中药附子的研究进展[J].西北药学杂志,2017,32(2):248-254.
- [18] Qinglan Guo, Huan Xia, Xianhua Meng, et al. C19-Diterpenoid Alkaloid Arabinosides from an Aqueous Extract of the Lateral Root of Aconitum Carmichaelii and Their Analgesic Activities[J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(3):409-419.
- [19] Qinglan Guo, Huan Xia, Yuzhuo W, et al. Structure, Property, Biogenesis, and Activity of Diterpenoid Alkaloids Containing a Sulfonic Acid Group from Aconitum Carmichaelii[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(10):1954-1965.
- [20] 吴克红.附子的化学成分及其活性研究[D].北京:中国中医科学院,2013.
- [21] 陈熾,朱元龙,朱任宏.中国乌头的研究——IX.川乌、附子中的生物碱[J].药学学报,1965,(7):435-439.
- [22] 秦语欣,张先灵,王蕾,等.HPLC-MS法研究川乌炮制前后化学成分的变化[J].北京中医药大学学报,2016,39(4):298-303.
- [23] 王宪楷,赵同芳,赖盛.中坝鹅掌叶附子中的生物碱研究 I [J].中国药学杂志,1995,(12):716-719.
- [24] 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,(3):30-34.
- [25] 苏玉,勘静.中药川乌与草乌的鉴别比较及药理活性分析[J].当代医药论丛,2020,18(7):57-58.
- [26] 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,(1):73-75.
- [27] Xiong L, Peng C, Xie XF, et al. Alkaloids Isolated from

- the Lateral Root of Aconitum Carmichaelii[J]. *Molecules*, 2012, 17 (8) : 9939-46.
- [28] Yu HJ, Liang TT. A New Alkaloid from the Toots of Aconitum Carmichaeli Debx[J]. *J Chin Chem Soc*, 2012, 59: 693-695.
- [29] Shim SH, Kim JS, Kang SS. Norditerpenoid Alkaloids from the Processed Tubers of Aconitum Carmichaelii[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2003, 51 (8) : 999-1002.
- [30] Shim SH, Lee SY, Kim JS, et al. Norditerpenoid Alkaloids and Other Components from the Processed Tubers of Aconitum Carmichaeli[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28 (11) : 1239-43.
- [31] Kitagawa I, Chen Z, Yoshihara M, et al. 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*, 1984, 104 (8) : 848.
- [32] 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) : 1-4.
- [33] 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, 18 (3) : 262-264.
- [34] 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, (4) : 324-325+340.
- [35] Konno C, Shirasaka M, Hikino H. Structure of Senbusine A B and C, Diterpenic Alkoloids of Aconitum Carmichaeli Roots from China[J]. *J Nat Prod*, 1982, 45 (2) : 128-133
- [36] Yamashita H, Takeda K, Haraguchi M, et al. Four New Diterpenoid Alkaloids from Aconitum Japonicum Subsp. Subcuneatum[J]. *J Nat Med*, 2018, 72 (1) : 230-237.
- [37] Meng XH, Guo QL, Zhu CG, et al. Unprecedented C19-Diterpenoid Alkaloid Glycosides from An Aqueous Extract of "fuzi": Neoline 14-O-L-arabinosides with Four Isomeric L-anabinosyls[J]. *Chin Chem Lett*, 2017, 28 (8) : 1705-1710.
- [38] Gao LM, Yan HY, He YQ, et al. Norditerpenoid Alkaloids from Aconitum Spicatum Stapf[J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2006, 48 (3) : 364-369.
- [39] Hiroshi H, Yasuyuki K, Chohachi K. Structure of Senbusine A, B and C, Diterpenie Alkaloids of Aconitum Carmichaeli Roots from China[J]. *J Nat Prod*, 1983, 46 (2) : 178.
- [40] Gao F, Li YY, Wang D, et al. Diterpenoid Alkaloids from the Chinese Traditional Herbal "Fuzi" and Their Cytotoxic Activity[J]. *Molecules*, 2012, 17 (5) : 5187.
- [41] Yu HJ, Liang TT. A New Alkaloid from the Roots of Aconitum Carmichaeli Debx[J]. *J Chin Chem Soc-Taip*, 2012, 59 (6) : 693.
- [42] Jiang B, Lin S, Zhu C, et al. Diterpenoid Alkaloids from the Lateral Root of Aconitum Carmichaelii[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75 (6) : 1145-59.
- [43] Konno C, Shirasaka M, Hikino H. Cardioactive Principle of Aco Nitum Carmichaeli RootsI[J]. *Planta Med*, 1979, 35 (2) : 150.
- [44] 陈迪华, 梁晓天. 中药附子成分研究—— I. 去甲猪毛菜碱 (salsolinol) 的分离及其结构测定[J]. *药学学报*, 1982, (10) : 792-794.
- [45] Shim SH, Lee SY, Kim JS, et al. Norditerpenoid Alkaloids and Other Components from the Processed Tubers Ofaconitum Carmichaeli[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28: 1239-1243.
- [46] 赵英永, 戴云, 崔秀明, 等. 草乌中挥发油化学成分的研究[J]. *中成药*, 2007, (4) : 588-590.
- [47] 阮期平, 赵莉, 陈吉森. 附子多糖FI的分离纯化及生物学活性研究[J]. *四川生理科学杂志*, 2000, (2) : 40-41.
- [48] 苏孝礼, 刘成基. 乌头及其炮制品中粗多糖药理作用的研究[J]. *中药材*, 1991, (5) : 27-29.
- [49] 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, (9) : 9-11.
- [50] 袁晓航. 中药川乌与草乌的鉴别比较及药理活性探究[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36 (18) : 137-138.
- [51] 刘沛. 草乌叶药理作用和临床应用分析[J]. *中国实用医药*, 2010, 5 (5) : 141-142.
- [52] 葛瑞昌. 乌头蜂蜜煎止晚期癌痛[J]. *山西中医*, 1992, (2) : 13.
- [53] 陈绍斌. 乌头桂枝散热敷治疗坐骨神经痛50例[J]. *四川中医*, 1993, (10) : 27-28.
- [54] 图雅, 张贵君, 王淑敏, 等. 草乌叶及其煎煮液中生物碱类药效组分的电喷雾串联质谱研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, (7) : 789-790.
- [55] 姚婉霞, 陈夏平, 张艳丽. 三乙酰乌头碱镇痛作用及

- 机制的初步研究[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(5): 388-390.
- [56] 张轩, 周斌, 路慧丽. 草乌甲素的药理作用机制及临床应用研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2016, 17(11): 1210-1213.
- [57] 安婧娴, 刘芳, 曾光尧, 等. 近年来乌头属植物二萜生物碱化学成分及其镇痛活性研究进展[J]. 中南药学, 2016, 14(5): 521-525.
- [58] Nesterova YV, Povet yeva N, Suslov NI, et al. Analgesic Activity of Diterpene Alkaloids from Aconitum Baikalensis[J]. Bull Exp Biol Med., 2014, 157(4): 488.
- [59] Kiss T, Orvos P, Bansaghi S, et al. Identification of Diterpene Alkaloids from Aconitum Napellus Subsp. firmum and GIRK Channel Activities of Some Aconitum Alkaloids[J]. Fitoterapia, 2013, 90(20): 85-93
- [60] 沈映君. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 382, 490
- [61] Nesterova YV, Povet yeva N, Suslov NI, et al. Analgesic Activity of Diterpene Alkaloids from Aconitum Baikalensis[J]. Bull Exp Biol Med, 2014, 157(4): 488.
- [62] 郑世超, 严小英, 陈菊, 等. 基于蛋白互作网络分析祛风湿药川乌的抗炎机制[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1747-1751.
- [63] 柳占彪, 乌力吉特古斯, 王怀松, 等. 草乌叶抗炎作用的研究[J]. 天津中医药, 2009, 26(1): 75-77.
- [64] 乌力吉特古斯, 白学良, 阿拉坦松布尔, 等. 蒙药草乌叶化学成分及临床研究进展[J]. 中草药, 2006, (3): 472-474.
- [65] 胡烈. 乌头临床新用[J]. 中国临床医生, 2000, 28(12): 45.
- [66] Wada K, Ohkoshi E, Zhao Y, et al. Evaluation of Aconitum Diterpenoid Alkaloids as Antiproliferative Agents[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(7): 1525-31.
- [67] 赵贝, 侯西栋, 李红, 等. 黄连与乌头对Lewis肺癌细胞分化的作用比较[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2732-2738.
- [68] 熊慧生, 蒋参, 高瑞, 等. 乌头碱对肝癌MHCC97细胞生长、侵袭和迁移的调控作用及机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 688-692.
- [69] 周长凯, 高静, 付蕾, 等. 川乌抗肿瘤作用研究进展及可行性分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 179-182.
- [70] 王宁宁. 乌头碱激活Sirt3改善心肌细胞线粒体功能[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [71] 周远鹏. 作用于心血管系统的附子水溶性活性成份研究回顾和评价[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 106-110.
- [72] 周远鹏, 刘文化. 附子对心血管系统作用研究的回顾及再评价(一)[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 198-205.
- [73] 刘世芳, 杨毓章. 北乌头总生物碱及乌头碱对几种药物引起心电图变化的影响[J]. 药学报, 1980, (9): 520-525.
- [74] 熊秋韵, 李梦婷, 缪璐琳, 等. 附子不同炮制品抗炎、镇痛和提高免疫功能作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 123-127
- [75] 刘太华, 刘德芳, 汪晓军, 等. 乌头碱与新乌头碱对巨噬细胞RAW 264.7的作用研究[J]. 西南国防医药, 2009, 19(12): 1168-1171+1350
- [76] Tingting Gao, Shuai Ma, Jiayin Song, et al. Antioxidant and Immunological Activities of Water-soluble Polysaccharides from Aconitum Kusnezoffii Reichb[J]. Int J Biol Macromol, 2011, 49(4): 580-586.
- [77] 杨小生, 万里翔, 贺新生, 等. 中乌碱对乙酰胆碱酯酶活力的抑制作用[J]. 环境与健康杂志, 2008, (7): 641.
- [78] 黄雄庆. 附子多糖降血胆固醇作用及机制的研究[D]. 中山: 中山大学, 2008.
- [79] Bei-Bei Wang, Jia-Li Wang, Jiang Yuan, et al. Sugar Composition Analysis of Fuzi Polysaccharides by HPLC-MSn and Their Protective Effects on Schwann Cells Exposed to High Glucose[J]. Molecules Volume, 2016, 21(11): 1496.
- [80] 刘磊. 附子抗抑郁作用及其机制研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2016.
- [81] 葛永辉, 穆淑珍, 张建新, 等. 岩乌头根部的生物碱类成分及其抗PAF活性[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(15): 1935-1937.
- [82] 张宏, 余成浩, 彭成. 草乌叶煎煮时间、给药剂量与解热功效的相关性研究[J]. 陕西中医, 2007, (2): 225-226.

- [83] Kosuge T, Yokota M. Letter: Studies on Cardiac Principle of Aconite Root[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1976, 24 (1): 176-178.
- [84] 周远鹏. 附子及其主要成分的药理作用和毒性[J]. 药理学学报, 1983, (5): 394-400.
- [85] 田真, 马丕勇, 杨春燕, 等. 乌头碱诱发大鼠心律失常的研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20 (9): 1447-1448.
- [86] 周天梅, 杨洁红, 万海同, 等. 附子甘草主要成分配伍对乌头碱致大鼠传代心肌细胞损伤的保护作用[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37 (1): 22-26+75.
- [87] 韩岫, 吕雷, 王汉蓉, 等. 3种乌头类中药在大鼠体内外的神经毒性[J]. 华西药理学杂志, 2007, (3): 286-288.
- [88] 潘校琦, 彭成. 附子神经毒性研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12 (11): 2551-2554+2562.
- [89] Muroi M, Kimura I, Kimura M. Blocking Effects of Hypaconitine and a Conitine on Nerve Action Potentials in Phrenic Nerve-diaphragmmuscles of Mice[J]. Neuropharmacology, 1990, 29: 567-572.
- [90] Sato H, Yamada C, Konno C, et al. Pharmacological Actions of Aconitine Alkaloids[J]. Tohoku J Exp Med, 1979, 128: 175-187.
- [91] 肖凯, 李宏霞, 王亚其, 等. 乌头类中药的胚胎毒性及致畸性[J]. 中国药科大学学报, 2005, (6): 567-571.
- [92] 谢辉辉, 谢彤, 徐建亚, 等. 基于代谢组学方法研究乌头碱和苯甲酰乌头原碱对BeWo细胞的毒性机制[J]. 分析化学, 2015, 43 (12): 1808-1813.
- [93] 刘强强, 何晓娟, 严光焰, 等. 乌头碱对大鼠卵巢颗粒细胞毒性研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37 (2): 299-301.
- [94] 任媛媛, 王鹏, 詹妮, 等. 二萜生物碱生物活性和毒性的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (11): 210-213.
- [95] 张建军, 王衍堂, 王金勇, 等. 乌头碱对大鼠睾丸支持细胞的毒性研究[J]. 现代预防医学, 2007, (7): 1221-1223+1227.
- [96] 张明. 三种乌头类生物碱对乳鼠心肌细胞毒性的代谢组学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
- [97] 李伶. 附子及其主要毒性成分对大鼠毒性的代谢组学研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [98] 曲帅, 阚鸿, 何忠梅, 等. 乌头类中药炮制配伍减毒增效研究进展[J]. 农业与技术, 2015, 35 (23): 14-18.
- [99] 魏旭雅, 邱子栋, 陈金龙, 等. 有毒乌头类中药炮制与配伍减毒机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (17): 3695-3704.
- [100] 刘红梅. 胆巴炮制对附子化学成分及神经毒性影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [101] 叶强, 郭一平, 彭成. 炮制方法对附子生物碱类成分的影响[J]. 华西药理学杂志, 2013, 28 (3): 275-277.
- [102] 毕胜, 谢若男, 金传山, 等. 基于仿生技术的制川乌炮制过程变化研究[J]. 中草药, 2020, 51 (23): 5956-5962.
- [103] 王芳静, 杨紫莹, 金传山, 等. 常压蒸制法炮制草乌的质量研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39 (2): 83-87.
- [104] 熊秋韵, 李梦婷, 缪璐琳, 等. 附子不同炮制品抗炎、镇痛和提高免疫功能作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33 (1): 123-127.
- [105] 周林, 任玉珍, 杜杰, 等. 附子不同炮制方法比较分析[J]. 中国现代中药, 2013, 15 (2): 135-139.

(收稿日期 2021年4月20日 编辑 郑丽娥)