

川乌生物碱类成分及药理作用研究进展

张金玲¹, 毛绒¹, 杜光²

(1. 湖北科技学院药学院, 咸宁 437100; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

摘要 川乌性味为辛、苦、热; 有大毒; 归心、肝、肾、脾经; 主治祛风除湿, 温经止痛。笔者结合近年来的资料对川乌的化学成分及药理作用进行综述, 旨在为临床用药提供一定的借鉴。

关键词 川乌; 化学成分; 药理作用

中图分类号 R285

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)08-1048-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.08.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Advance on Alkaloids and Their Pharmacological Effects of Radix Aconite

ZHANG Jinling¹, MAO Rong¹, DU Guang² (1. College of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China; 2. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT The flavor of radix aconite is symphonic, bitter, hot and extremely poisonous; The meridians of the heart, liver, kidney and spleen; Main treatment dispel wind dehumidification, warm through pain. In this paper, the chemical composition and pharmacological action of radix aconite were reviewed based on the data of recent years. In order to provide some reference for clinical medication.

KEY WORDS Radix aconite; Chemical composition; Pharmacological effects

川乌为毛茛科 (*Ranunculaceae*) 乌头属 (*Aconitum* Linn.) 的干燥母根, 正名为乌头, 别名: 鹅儿花、铁花、五毒, 主要栽培于四川。乌头古称“大辛、大热、大毒”之品, 中毒开始先觉口唇、舌及肢体发麻, 继之恶心、呕吐、烦躁不安, 进而昏迷, 四肢及颈部肌肉痉挛, 呼吸急促, 肢冷脉弱, 或心律不齐, 心电图示多发性室性早搏等。虽然有诸多的不良反应, 但是其药理作用多样, 不可否认其临床应用的价值。《普济本事方》中记载生川乌可用于治风寒湿痹, 麻木不仁。《圣惠方》中记载川乌头可用于风痹, 荣卫不行, 四肢疼痛。现代药理学研究证实, 川乌乌头碱类生物碱具有镇痛、抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、强心、降血压、扩血管等作用。现从川乌的化学成分及药理作用进行综述, 旨在为临床用药提供基础信息。

1 川乌的化学成分

1.1 生物碱类成分 杨茗等^[1]在川乌三氯甲烷部位分离并鉴定了9种化合物, 依次为次乌头碱、金色酰胺醇酯、乌头碱、松胞素 B₂、宋果灵、新乌头碱、多根乌头碱、北乌碱、附子灵, 其中金色酰胺醇酯首次从乌头属

植物中分离得到, 松胞素 B₂ 首次从植物界分离得到。川乌含有生物碱类成分, 二萜生物碱是川乌的特征有效成分, 具有显著的药效活性。根据母核化学结构的不同, 二萜生物碱可以分为 C₁₈-、C₁₉-、C₂₀-以及双二萜型^[2]。又可根据 C₁₉-型生物碱结构中取代基的不同, 分为双酯型生物碱、单酯型生物碱和醇胺型生物碱等, 2015 年版《中华人民共和国药典》规定制川乌含双酯型生物碱以乌头碱 (C₃₄H₄₇NO₁₁)、次乌头碱 (C₃₃H₄₅NO₁₀) 及新乌头碱 (C₃₃H₄₅NO₁₁) 的总量计, 不得过 0.040%^[3]。其中这 3 种生物碱是乌头属植物中主要的药效成分, 也是毒性成分, 具有镇痛抗炎等药理活性。双酯型生物碱、单酯型生物碱易发生水解, 随着炮制时间的延长, 双酯型生物碱质量分数逐渐减少, 而单酯型生物碱生物碱逐渐增加^[4-5], 炮制后的镇痛抗炎的活性仍存在, 但毒性显著降低。

1.2 其他成分 乌头属除生物碱外, 还含有非生物碱类黄酮、皂苷、神经酰胺类等物质。从附子中分离得到的附子苷具有明显的正性肌力作用^[6]。但对非生物碱类成分研究较少, 在全面理解川乌化学成分以及药理作用中存在一定的瓶颈。

2 川乌的药理作用

2.1 抗炎作用 乌头类生物碱具有明显抗炎活性, 口服乌头碱、苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱、均能明显对抗角叉菜胶引起的大鼠和小鼠后踝关节肿, 抑制组织胺引起的皮肤渗透性增加, 减少受

收稿日期 2018-07-18 修回日期 2018-08-23

作者简介 张金玲 (1993-), 女, 河南商丘人, 在读硕士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0001-5397-4376。E-mail: 1751460903@qq.com。

通信作者 杜光 (1965-), 男, 湖北黄陂人, 主任药师, 博士, 研究方向: 临床药学。E-mail: TJyxb@sina.com。

精鸡胚浆膜囊上肉芽组织形成^[7-8]。李敏等^[9]采用不同致炎剂复制大鼠、小鼠模型,检测其毛细血管通透性、多形核白细胞百分比和炎症组织前列腺素 E (PGE)、丙二醛(MDA)含量及血清超氧化物歧化酶(SOD)活性来研究松潘乌头总碱(total alkaloids of *Aconitum Sargentianum* Hand-Mazz, TAS)的抗炎机制。结果显示 3.0, 1.5 mg · kg⁻¹ TAS 对乙酸致小鼠腹腔毛细血管通透性的增加与明胶诱发的多形核白细胞游走均有明显抑制作用; 2.0, 1.0 mg · kg⁻¹ TAS 可使角叉菜胶致大鼠炎症组织中 PGE、气囊灌洗液中 MDA 含量降低,同时提高血清 SOD 活性,结果表明 TAS 的抗炎机制与其降低毛细血管通透性、抑制多形核白细胞游走与抑制炎症介质 PGE 的释放和清除自由基、抑制脂质过氧化有关。其抗炎作用机制可能还与 NF-κB 信号通路有关, LI 等^[10]研究发现从黄花草乌头提取的精制多糖 RG-II 型可以通过阻断 NF-κB 信号通路来减轻由脂多糖诱导的炎症, KMPS-2E 可以明显抑制由巨噬细胞和卡拉胶性足肿胀引起的炎症,并呈剂量依赖,该研究提示 KMPS-2E 是一种很有前途的抗急性炎症药物。对于川乌的抗炎作用临床可用于治疗风湿性或类风湿性关节炎等慢性炎症性病变。

2.2 镇痛作用 镇痛作用是川乌的重要药理活性之一,《普济方》中记载川乌(炮去皮、脐)治疗风寒湿痹,挛痛不能步履。可用于治疗各种疼痛,如风寒湿痹,关节疼痛,心腹冷痛,寒疝作痛及麻醉止痛。刘铭佩^[11]通过采用小鼠热板法和大鼠甩尾法测定动物的痛阈,同时检测乙酸致痛小鼠脑组织 NO、MDA 含量及 SOD 活性,研究松潘乌头总碱(TAS)的镇痛作用机制。结果表明静脉注射 TAS 0.025 mg · kg⁻¹ 后能明显提高小鼠、大鼠的痛阈; TAS 能使乙酸致痛小鼠脑组织 NO、MDA 含量明显降低, SOD 活性明显增强; CaCl₂ 能拮抗 TAS 的镇痛作用, 维拉帕米则使之增强, 这提示 TAS 的镇痛作用部位可能在中枢神经系统, 其作用机制可能与影响 Ca²⁺ 内流和减少 NO、MDA 含量, 提高 SOD 活性有关。乌头碱类的镇痛作用还与调节脑内和外周血液中单胺类递质含量有关^[12]。临床上川乌头生物碱常与桂枝白术甘草等配伍, 用于治疗风寒湿痹, 尤适合周身骨节疼痛属于寒湿偏胜者。

2.3 对心血管的作用 次乌头碱在心血管方面具有双重疗效, 一方面可以保护心肌细胞, 另一方面可引发心律失常。在过氧化氢(H₂O₂)诱导的大鼠心肌细胞凋亡模型中, 适宜浓度的次乌头碱能够下调半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3 和 9 的表达, 改善心肌细胞氧化损伤和心肌细胞凋亡^[13]。而次乌头碱可上调心肌细胞

内 Ca²⁺ 水平, 促进发生心律失常的易感性^[14]。心律失常的发生常伴随血压的变化, 研究发现乌头属药材对血管和血压都有影响, 附子能升高一氧化氮合酶(NOS)抑制型高血压模型小鼠体内 NO 含量, 下调 MDA 的水平, 起到降压和保护组织免受氧化损伤的作用^[15]。川乌头生物碱类可谓是具有回阳救逆的功效, 临床上对于乌头碱的强心作用可用于治疗缓慢型心律失常, 其扩血管作用可用于降压, 但就乌头碱类的毒效两重性, 在剂量使用中应注意个体化给药。

2.4 抗肿瘤作用 关于乌头用于治疗肿瘤的研究已有较多报道。GAO 等^[16]通过四唑盐比色的方法验证了附子中的乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等能够抑制肝癌细胞的增殖, 结果显示双酯型乌头碱中酯基的存在和数量对细胞毒性具有重要的影响。附子的非生物碱成分多糖下调了多聚乳糖胺表达水平, 抗肝癌作用显著。另外有研究显示 C₂₀ 型二萜生物碱对肺(A549)、前列腺(DU145)、鼻咽(KB)、耐药鼻咽(KB-VIN)癌症细胞系均有抑制作用^[17]。通过附子生物碱与放射治疗 Lewis 肺癌(Lewis lung cancer, LLC)小鼠模型相结合的方法, 显示附子具有放射敏化剂、调节免疫、改善放射治疗肺癌效果的作用^[18]。临床中显示采用含川乌的方剂治疗慢性肺心病, 疗效显著。乌头生物碱类可用于治疗多种癌症, 如肝癌、肺癌、前列腺癌等, 并可提高癌症化疗效果及减缓患者治疗后的疼痛感, 有望成为化疗中的辅助药物。

2.5 抑菌作用 SHI 等^[19]通过微量热法研究了生物碱对细菌生长的影响, 显示乌头碱对大肠细菌的影响较小, 对金黄色葡萄球菌生长有潜在的影响。从高乌头根部的提取物雷波乌头碱在 0.10% 时对金黄色葡萄球菌、蕈状芽孢杆菌和普通变形杆菌有抑菌作用^[20]。

2.6 免疫调节作用 近年来关于乌头属植物的免疫调节作用及机制研究较少, 刘太华等^[21]研究乌头碱、新乌头碱对巨噬细胞 RAW264.7 活性、分泌肿瘤坏死因子(TNF-α)和表达钙网蛋白(CD91、CD13)的抑制作用。结果不同浓度的乌头碱、新乌头碱对巨噬细胞活性有不同程度的抑制作用, 抑制巨噬细胞分泌 TNF-α, 浓度越大, 抑制作用越强, 临床中具有治疗银屑病的价值。韦祎等^[22]观察附子理中汤对免疫细胞因子的影响, 结果显示与模型组比较, 附子理中汤中、大剂量组胸腺指数、脾指数、IL-2、IL-6、TNF-α 均升高, IL-10 降低, 附子理中汤对细胞免疫因子产生影响, 这种影响可能改善脾阳虚大鼠免疫功能。中药川乌多与白芍、人参、甘草等配伍使用, 可以提高人的免疫调节

作用,制川乌与配伍白芍可增强制川乌的免疫调节,其增强免疫作用的机制可能是抑制类风湿因子和增加细胞因子来发挥作用。

2.7 抗抑郁作用 LIU 等^[23]通过强制游泳实验和旷场实验研究了附子生物碱的抗抑郁作用及其剂量效应关系,以强制游泳不动时间和自发运动量为考察指标,显示附子生物碱连续给药 7 d 能够缩短正常小鼠和卵巢摘除小鼠的强制游泳不动时间而不影响小鼠本身的自发运动量,进一步的实验表明连续给予一定量的附子生物碱后,卵巢摘除小鼠前额叶灰质和海马内脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的蛋白表达水平及环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 磷酸化水平升高,提示 CREB-BDNF 信号通路可能介导了附子生物碱对卵巢摘除小鼠的抗抑郁作用。随着近年来对多糖药理作用的研究发现附子多糖具有改善抑郁大鼠行为学的作用,同时还可以促进神经元的再生^[24]。

2.8 其他作用 乌头类生物碱的药理作用多种多样,外用可麻醉末梢神经,临床上可以作为黏膜表面麻醉。从乌头生物碱中提取的水溶性多糖具有抗氧化作用^[25],显示具有抗衰老的药理活性。乌头碱还具有抗癫痫的作用^[26]。另外,在附子代谢的研究中,附子可升高肝细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,促进细胞能量代谢,增加细胞的能量储备^[27]。在肾虚外小鼠模型中,麻黄细辛附子汤可能是通过改善糖代谢、调节视黄醇代谢、甘油磷脂代谢等多靶点,上调肺指数、胸腺指数、肾指数、睾丸指数^[28]。

3 结束语

随着人们对知识的探索以及科学技术的不断发展,关于中药乌头碱类的化学成分以及药理作用也在不断地延伸。近年来,对川乌的研究结果显示,不同产地、不同批次、不同的炮制工艺饮片中,乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱的含量差异较大,药材质量参差不齐,深入研究川乌饮片及其方剂的质量控制至关重要^[29]。2015 年版《中华人民共和国药典》规定含苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱的总量应为 0.070%~0.15%^[3]。加强对乌头碱化学成分及其药理作用的研究有利于提高临床用药的安全性,充分发挥镇痛、抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、强心、降血压、扩血管等的作用。

川乌乌头碱的药理作用总结如下:具有显著的镇痛抗炎的生理活性,对伴有疼痛的风湿性关节炎、跌打

损伤具有重要的治疗作用;可以抗心律失常的发生,为更好地治疗心血管类疾病提供选择;为肿瘤的治疗提供新的药物支持,对肝癌、肺癌等癌症患者可以增强其疗效,但是其具体的机制还不明确,有待进一步深入研究;目前关于川乌的临床试验研究较少,附子研究的较多,由于其存在的部位不同,它们之间的化学成分差异是什么,是否具有相同的药理作用,仍待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 杨茗,万丽,陈斌,等.川乌氯仿部位的化学成分研究[J].现代药物与临床,2014,29(3):223-226.
- [2] 肖培根,王锋鹏,高峰,等.中国乌头属植物药用亲缘学研究[J].植物分类学报,2006(1):1-46.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:39-40.
- [4] 林宏英,苏畅,段天璇,等.基于 HPLC/ESI-MS 技术的川乌加热前后化学成分变化[J].中国现代中药,2015,17(3):208-211.
- [5] 马玲,朱涛,岳显可,等.HPLC 分析不同蒸制温度下川乌化学成分的变化[J].中国中医药科技,2017,24(6):743-747.
- [6] 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):179-181.
- [7] 陈信义,李峨,侯丽,等.乌头类生物碱研究进展与应用前景评述[J].中国中医药信息杂志,2004,11(10):922-923.
- [8] ZHANG Y B, SHU Z H, YIN L, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of non-alkaloids fractions from *Aconitum flavum* *in vivo* [J]. Rev Bras Farmac, 2015, 25(1):47-52.
- [9] 李敏,李晓强,焦海胜,等.松潘乌头总碱的抗炎机制研究[J].中国药房,2012,23(23):2130-2131.
- [10] LI X, JIANG J, SHI S, et al. A RG-II type polysaccharide purified from *Aconitum coreanum* alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting the NF- κ B signal pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(6):36-40.
- [11] 刘铭佩.松潘乌头总碱的镇痛作用[J].中药药理与临床,2007,23(1):36-37.
- [12] 张政,邓月婷,王小芳,等.松潘乌头总碱的镇痛作用研究[J].中药药理与临床,2014,30(6):62-65.
- [13] 方堃,李志会,李国辉,等.次乌头碱对 H_2O_2 致大鼠心肌细胞凋亡的保护作用[J].中国中医药科技,2010,17(4):315-317,280.
- [14] 李志勇,谭鹏,孙建宁,等.次乌头碱对乳大鼠原代培养心肌细胞 Ca^{2+} 及 Cx43 表达的影响[J].时珍国医国药,2011,22(11):2689-2691.
- [15] 李志勇,谭鹏,赵晖,等.次乌头碱对心肌细胞 Ca^{2+} 调控

- 蛋白 mRNA 表达的影响[J].重庆医学,2011,40(25):2546-2548.
- [16] GAO F,LI Y Y,WANG D,et al.Diterpenoid alkaloids from the Chinese traditional herbal “FuZi” and their cytotoxic activity[J].Molecules,2012,17(5):5187.
- [17] WADA K J,OHKOSHI E,ZHAO Y,et al. Evaluation of Aconitum diterpenoid alkaloids as antiproliferative agents[J].Bioor Med Chem Lett,2015,25(7):1525-1531.
- [18] ZHANG Q,CHEN X,LUO Y.Fuzi enhances anti-tumor efficacy of radiotherapy on lung cancer[J].J Cancer,2017,8(19):3945-3951.
- [19] SHI Y B,LIU L,SHAO W,et al.Microcalorimetry studies of the antimicrobial actions of Aconitum alkaloids[J].J Zhejiang Univ Sci,2015,16(8):690-695.
- [20] YUAN C L,WANG X L.Isolation of actives substances and bioactivity of Aconitum sinomontanum Na Kai[J].Nat Prod Res,2012,26(22):2099-2102.
- [21] 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.
- [22] 韦伟,唐汉庆,李晓华,等.附子理中汤对脾阳虚证大鼠免疫细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(21):179-182.
- [23] LUI L,LI B J,WANG L,et al.Antidepressant-like effect of fuzi total alkaloid on ovariectomized mice[J].J Pharm Scien,2012,120(4):280-287.
- [24] 龙亚秋,谢文源,李华,等.附子多糖对抑郁大鼠模型的影响[J].河北医学,2017,23(6):1029-1031.
- [25] LI B,MENG X J,SUN L W,et al. Isolation, chemical characterization and *in vitro* antioxidant activities of polysaccharides from Aconitum coreanum[J].J Med Plan Res,2012,6(5):876-883.
- [26] LI B J,TANG F,WANG L,et al. Anticonvulsant effects of fuzi total alkaloid on pentylenetetrazole-induced seizure in mice[J].J Pharm Scien,2013,123(2):195-198.
- [27] 阚东方,季旭明,陈倩,等.附子含药血清对大鼠原代肝细胞能量代谢的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(3):645-647.
- [28] 孙启慧,付业佩,李灿,等.基于代谢组学方法研究麻黄细辛附子汤治疗肾虚外感小鼠的作用机制[J].中华中医药杂志,2018,33(5):1752-1757.
- [29] 程丽丽,许妍妍,张艳军.中药川乌多成分同时检测及药动学评价研究进展[J].天津中医药大学学报,2014,33(1):56-60.

2020 年《医药导报》各期药物专栏要目

- | | | | |
|--------|-------------|--------|----------------|
| 第 1 期 | 特殊人群安全用药专栏 | 第 2 期 | 慢性病药物治疗管理专栏 |
| 第 3 期 | 呼吸科和结核病用药专栏 | 第 4 期 | 体内药物分析专栏 |
| 第 5 期 | 免疫疾病药物专栏 | 第 6 期 | 心血管疾病用药专栏 |
| 第 7 期 | 抗肿瘤药物专栏 | 第 8 期 | 中药安全性与临床疗效评价专栏 |
| 第 9 期 | 纳米药物专栏 | 第 10 期 | 精神科和心理疾病用药专栏 |
| 第 11 期 | 化学药物晶型研究专栏 | 第 12 期 | 皮肤性病用药专栏 |

若投专栏稿件,请至少在该期出版前 8 个月将稿件通过《医药导报》杂志官方网站(www.yydbzz.com)在线投稿系统投稿,以便及时送审和处理稿件。谢谢!

《医药导报》编辑部