

研究生园地

# 含乌头生物碱太白七药毒性研究<sup>\*</sup>

王菲<sup>1</sup> 范冬冬<sup>2</sup> 魏鼎华<sup>2</sup> 宋小妹<sup>2,3\*\*</sup> 岳正刚<sup>3</sup>

(1. 陕西中医药大学2014级研究生, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

3. 陕西中医药大学陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712046)

**摘要:**整理含乌头类生物碱太白七药毒性药物羊角七、金牛七、铁牛七、麻布七, 分别从药物的成分、毒性以及减毒等方面进行阐述, 旨在提高人们对含乌头类生物碱太白七药中毒性药物的重视, 为乌头类毒性药物建立更为完善的用药标准, 方便临床用药。

**关键词:**乌头类生物碱; 七药; 毒性

**中图分类号:** R 931 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)05-0091-04

**DOI:** 10.13424/j.cnki.jscitem.2015.05.033

秦岭主体位于陕西省南部与四川省北部交界处, 为黄河支流渭河与长江支流嘉陵江、汉水的分水岭。秦岭主峰太白山, 地处华北、华中、西北、西南植物区系交汇之地, 中草药资源异常丰富。太白七药是指太白草药中以“七”命名的草药, 其可谓太白山药物资源的一大特色, 也是珍贵的民族文化遗产。

## 1 含乌头类生物碱的太白七药简况

太白七药中含乌头类生物碱的药材主要存在于毛茛科植物中, 包括羊角七、金牛七、铁牛七、麻布七。药性为: 味苦、辛, 性温。具有祛风胜湿, 止痛, 活血等药理作用。主治风寒湿痹, 跌打损伤, 无名肿毒及各种痛症。乌头类生物碱是一类化学结构复杂, 生物活性较强的中药成分, 是乌头类中药的主要化学成分, 毒性很强, 其分类见表1。

## 2 含乌头类生物碱太白七药的毒性研究

乌头类生物碱具有较强的毒性, 其治疗量与中毒量接近, 极易发生中毒事件。有报道<sup>[19]</sup>川乌中毒剂量为3~30 g, 附子的有毒成分为乌头碱, 口服乌头碱0.2 mg即可引起中毒, 致死量为3~4 mg, 饮片中中毒量为15~30 g。

铁棒锤各提取部位对Vero细胞有不同程度的毒性作用, 石油醚部位对Vero的毒性最大,

250  $\mu\text{g/mL}$  给药24 h 细胞存活率降至50%以下, 说明石油醚部位存在细胞毒性作用较强的活性成分<sup>[20]</sup>。铁棒锤含有杀鼠的活性成分, 可使小鼠产生积累致毒现象<sup>[21]</sup>。动物急性毒性实验表明: 小鼠 $\text{LD}_{50}$ 分别为1.085 mg/kg(伏毛铁棒锤总碱)与1.811 mg/kg(伏毛铁棒锤生药), 兔子 $\text{LD}_{50}$ 分别为1.3 mg/kg(伏毛铁棒锤总碱)与2.014 mg/kg(伏毛铁棒锤生药)<sup>[22]</sup>。

小鼠腹腔注射、皮下注射N-脱乙酰刺乌头碱(DLA)的 $\text{LD}_{50}$ 分别为23.5(23.1~24.0) mg/kg、36.4(34.2~38.7) mg/kg, 小鼠腹腔注射刺乌头碱(LA)的 $\text{LD}_{50}$ (10.2~10.9) mg/kg; 大鼠腹腔注射DLA、LA的 $\text{LD}_{50}$ 分别为29.9(29.5~30.4) mg/kg、9.9(9.6~10.2) mg/kg<sup>[23]</sup>。

滇乌碱小鼠灌服、皮下注射和腹腔注射的 $\text{LD}_{50}$ 分别为2.97(2.95~2.99) mg/kg, 0.37(0.35~0.39) mg/kg, 0.34(0.32~0.36) mg/kg; 大鼠的 $\text{LD}_{50}$ 分别为540(490~590)  $\mu\text{g/kg}$ , 67(64~70)  $\mu\text{g/kg}$ , 60(57~63)  $\mu\text{g/kg}$ 。中毒症状为活动减少、呕吐、呼吸抑制等。一般用药后1小时左右死亡, 死前有抽搐<sup>[24]</sup>。

大鼠静脉注射乌头碱、3-乙酰乌头碱致大鼠心律失常的 $\text{ED}_{50}$ 分别为0.034 mg/kg、0.097 mg/kg<sup>[25]</sup>。

\* 基金项目: 陕西省中医管理局科研项目(13-LC139)

\*\* 通讯作者: 宋小妹(1963-), 女, 教授。研究方向: 中药药效物质基础及中药炮制研究。E-mail: songxiaom@126.com

表 1  太白七药中乌头类中药的名称、植物来源、主要化学成分、药理活性

毒性 类型	七药 名称	植物来源	主要化学成分	药理活性
大 毒	羊 角 七	毛茛科植物松潘乌头 <i>Aconitum sungpanense</i> Hand. - Hazz. 的块根	松潘乌头根含塔拉胺,展毛乌头宁,黄草乌碱甲、丙,8-乙酰-14-苯甲酰展花乌、13,15-双去氧乌头碱 <sup>[1]</sup> 、乌头碱、溴乌碱、粗茎乌头碱甲、松潘乌头 <sup>[2]</sup> 。2,2',4,4'-四甲基-6,6'-二硝基偶氮苯 <sup>[3]</sup> 。	1. 抗炎作用:松潘乌头总碱、粗茎乌头碱甲 2. 镇痛作用:松潘乌头总碱、粗茎乌头碱甲 3. 降温、解热作用:松潘乌头总碱、粗茎乌头碱甲
		毛茛科植物瓜叶乌头 <i>Aconitum hemsleyanum</i> Pritz. 的块根	瓜叶乌头根含乌头碱,3-乙酰乌头碱,8-去乙酰溴乌碱,瓜叶乌头乙素即溴乌碱、瓜叶乌头甲素、瓜叶乌头丙素、chasmanine、瓜叶乌宁、印乌碱和塔拉胺 <sup>[4]</sup> 、氨基酰牛扁碱、牛扁碱、伪乌头宁、sachconitine、尼奥宁、森布星甲、查斯曼宁、6-表弗斯生(6-eip-foresticine) <sup>[5]</sup> 、大渡乌碱、13,15-双去氧乌头碱、erassieuadine、S-去乙酰松潘乌头碱、塔拉萨敏和 eozehasmnaine、白花瓜乌碱甲、白花瓜乌碱乙、白花瓜乌碱丙、白花瓜乌碱丁和白花瓜乌碱戊 <sup>[6]</sup> 等。	解热作用:3-乙酰乌头碱
	金 牛 七	毛茛科植物太白乌头 <i>Aconitum taipeicum</i> Hand. - Mzt. 的块根	含生物碱,主要有溴乌碱、新乌宁碱、塔拉胺、展花乌头宁 <sup>[7]</sup> 、isodelelatin、阿替新碱、delfissinol、凉宁碱、次乌头碱、翠雀拉亭 <sup>[8]</sup> 等。	1. 抗炎作用:溴乌碱 2. 镇痛作用:溴乌碱 3. 免疫调节作用:溴乌碱 4. 抗氧化作用:金牛七醇提取物
	铁 牛 七	毛茛科植物铁棒锤 <i>Aconitum szechenyianum</i> Gay. 的块根	块根主要含有生物碱。铁棒锤中含有雪乌碱、次乌头碱、3-乙酰乌头碱、乌头碱 <sup>[9]</sup> 、华北乌头碱、牛七碱、β-谷甾醇 <sup>[10]</sup> 等。	1. 抗炎作用:总碱以及乌头碱、3-乙酰乌头碱、去氧乌头碱 2. 镇痛作用:铁棒锤、去氧乌头碱、3-乙酰乌头碱、伏毛铁棒锤总碱
有 毒	麻 布 七	毛茛科植物伏毛铁棒锤 <i>Aconitum flavum</i> Hand. Mazz. 的块根	伏毛铁棒锤中有欧乌头碱、3-脱氧乌头碱/去氧乌头碱、3-乙酰乌头碱 <sup>[11]</sup> 、3-脱氧乌头原碱-8-亚油酸酯、16,17-二氢-12β,16β-环氧欧乌头碱、尼奥灵、宋果灵、乌头原碱-8-亚油酸酯、12-表-欧乌头碱、6-O-去甲基尼奥灵 <sup>[12]</sup> 、伏乌碱、脱氧乌头碱 <sup>[13]</sup> 等。	3. 抗肿瘤作用:水提浸膏 4. 局部麻醉作用:铁棒锤总碱、乌头碱、3-乙酰乌头碱 5. 解热作用:去氧乌头碱、3-乙酰乌头碱
		毛茛科植物高乌头 <i>Aconitum sinomontanu-m</i> Nakai 的根	根主要含生物碱,有高乌头甲碱、高乌头乙碱、高乌头丙碱、高乌甲素/刺乌头碱、N-去乙酰高乌甲素/N-脱乙酰刺乌头碱、刺乌宁、刺乌定、冉乌碱、N-去乙酰冉乌碱、8-O-acetylcelsine、excelsine、septatisine <sup>[14]</sup> 、高乌宁碱丁、高乌宁碱戊 <sup>[15]</sup> 、高乌宁碱己、高乌宁碱庚、高乌宁碱辛、高乌宁碱壬 <sup>[16]</sup> 、sinaconitine A <sup>[17]</sup> 、牛扁酸单甲酯 <sup>[18]</sup> 等。	1. 抗炎作用:刺乌头碱、N-脱乙酰刺乌头碱 2. 镇痛作用:刺乌头碱、N-脱乙酰刺乌头碱 3. 解热作用:刺乌头碱、N-脱乙酰刺乌头碱 4. 局麻作用:刺乌头碱、N-脱乙酰刺乌头碱 5. 抗肿瘤作用:氢溴酸高乌甲素 6. 抗心律失常作用:氢溴酸高乌甲素

3  中毒防范及解毒

含乌头类生物碱的太白毒性七药的减毒方法主要有炮制减毒和配伍减毒。

3.1  炮制减毒  2010 版药典中记载,川乌、草乌用水浸泡至内无干心,取出,加水煮至取大个切开内无白心、口尝微有麻舌感时,取出,晒至六成干后切薄片,干燥。附子:煮至透心。通过查阅文献,其炮制方法还有同甘草、黑豆加水共煮。太白七药中乌头类毒性中药的用法用量、炮制方法如

表 2 所示。贾璞等<sup>[26]</sup>研究了松潘乌头炮制前后生物碱类成分的变化,结果显示,松潘乌头炮制前后生物碱的种类发生了明显的变化,生品总生物碱含量为 0.9342 %,炮制品中总生物碱含量为 0.6427 %,炮制品比生品生物碱数目增多,乌头碱含量明显降低,毒性降低。张帆等<sup>[27]</sup>对民族药铁棒锤进行炮制研究,发现炮制后乌头碱和 3-脱氧乌头碱含量均有所降低。

表2 太白七药中乌头类中药的炮制及使用

药材	用法用量		炮制方法
	内服	外用	
羊角七	煎汤,0.09~0.15 g(须同用三倍量桃儿七);研粉,0.03~0.09 g(凉开水送下)。	以水、酒或醋磨汁涂,或研粉调敷。	清水浸漂至略存麻味,用甘草、黑豆煎汤拌蒸或同煮透后,取出晒干。
金牛七	煎汤,0.09~0.15 g;研粉,0.03~0.09 g,凉开水送服。	适量,以水、酒或醋磨汁涂患处;或研粉调敷。	
铁牛七	煎汤,0.06~0.09 g;或研末。	研末调敷,磨汁涂,煎水洗或研末放于膏药内敷贴。	用清水浸漂7日,每日换水2次,待中心软透后切片,置蒸笼中蒸2~3 h,取出晒干,再用熟猪油拌炒后入药,或用湿纸包裹煨透,去纸,浸入童便中一昼夜,取出漂净晒干。
麻布七	煎汤,3~9 g;或浸酒服,或入散剂。	适量,捣敷;或浸酒搽。	拣去杂质,洗净,稍润,切片,晒干。

**3.2 配伍减毒** 《神农本草经》中记载:配伍是指根据病情需要和药性特点有选择地将两种或两种以上的药物配合在一起应用。有研究发现<sup>[28]</sup>,按不同组合方式对麻黄、附子和甘草进行配伍,发现配伍后酯型生物碱质量分数从46%下降到10%以下,而非酯型生物碱质量分数从54%上升至89%以上。川乌与白芍不同比例配伍合煎,乌头碱的煎出量降低,芍药苷的煎出量增加<sup>[29]</sup>,水煎液给小鼠灌胃,LD<sub>50</sub>较川乌单煎液显著增大,表明与白芍配伍后,川乌的毒性降低<sup>[30]</sup>。参附注射液对乌头碱诱发的心律失常有明显的治疗作用,提示了参附注射液能减轻乌头碱心脏毒性<sup>[31]</sup>。

乌头类中药的中毒事件时有发生,1992年就有报道,2013年张兰芳<sup>[32]</sup>报道了10例附子中毒。目前用于解救的药物主要包括:①中医传统解毒中药甘草、生姜、绿豆、蜂蜜等;清热解毒中药金银花、连翘、紫花地丁、蒲公英、苦参、黄连、黄芩等;补益类中药人参、白芍、红糖、丹参等;中药现代制剂参麦注射液、参附注射液、复方丹参液、双黄连注射液等;②西医药物常用阿托品、利多卡因、胺碘酮、异丙肾上腺素等,以高锰酸钾洗胃、电击复律、血液灌流及净化、营养支持等方法作为辅助手段。乌头碱中毒可大胆应用抗胆碱能类药物如阿托品<sup>[33]</sup>。大量阿托品加维生素C制剂及阿托品加人工呼吸对于3-乙酰乌头碱中毒有明显的解救作用。另外,刺乌头碱对3-乙酰乌头碱引起的大鼠心律失常也有显著对抗作用<sup>[34]</sup>。

4 结论

随着鱼腥草事件、马兜铃酸事件等中药不良

反应事件在国际上的出现,中药的安全性问题逐渐显现,因此,中药毒性研究亟待加强。太白七药中含乌头类生物碱的毒性药物具有广泛的药理作用,但同时其毒副反应也随之增多。本文通过整理含乌头类生物碱的太白毒性七药羊角七、金牛七、铁牛七、麻布七四味中药的研究成果,发现以下问题有待科研工作者进一步研究。

**4.1 羊角七、金牛七、铁牛七、麻布七这四味中药的成分复杂,目前的毒性成分和有效成分研究基本集中于乌头碱,3-乙酰乌头碱,滇乌碱,高乌甲素等单一成分,而其他的毒性成分报道较少;文献研究报道的毒性药物的中毒机制和解救方法也较少。**

**4.2 通过查阅文献,常用中药川乌、草乌、附子的研究较为深入,与甘草、白芍、人参等配伍在现今使用广泛;而羊角七、铁牛七、金牛七、麻布七在配伍减毒方面的研究基本属于空白期,并且配伍禁忌、妊娠禁忌等中药毒性理论基础研究也很少。**

**4.3 羊角七、铁牛七的炮制方法没有统一的标准,炮制工艺常出现大约、适量等词,应做进一步的规范;而金牛七、麻布七尚无炮制的详细研究。**

毒性药物有其特殊的治疗作用。正确认识有毒中药的毒性物质基础,并加以合理的控制,对于应用毒性中药,预防中药中毒,发挥中药疗效和扩大中药药用资源有着十分重要的意义。

**参考文献**

[1]李洪刚,李广义.松潘乌头二萜生物碱的研究[J].药学学报,1988,23(6):460-461.

- [2] 王锐,倪京满,胡兆勇,等. 松潘乌头中二萜生物碱的研究[J]. 兰州医学院学报,1991,17(4):202-203.
- [3] 王晓玲,杨伯伦,李宗孝,等. Isolation and crystal structure of trans-2,2,4,4"-tetramethyl-6,6"-dinitroazobenzen[J]. 结构化学,2004,23(9):1005-1008.
- [4] 丁立生,陈瑛,王明奎,等. 瓜叶乌头的二萜生物碱[J]. 植物学报,1994,36,(11):901-904.
- [5] 周先礼,陈东林,王锋鹏. 三小叶翠雀花中生物碱成分的研究[J]. 华西药学杂志,2005,20(1):1-3.
- [6] 林凌云. 白花瓜叶乌头中生物碱成分的研究[D]. 四川:四川大学,2002:9-17.
- [7] 王锋鹏,方起程. 中国特有植物太白乌头根中生物碱成分研究[J]. 植物学报,1982,24(6):591-592.
- [8] 何仰清,马占营,杨谦,等. 太白乌头中一新的去甲二萜生物碱[J]. 药科学报,2008,43(9):934-937.
- [9] 杨智锋,刘建峰,张红,等. 铁棒锤药材质量标准研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(22):1771-1773.
- [10] 孙文基,沙振方,王艾兴,等. 铁棒锤化学成分的研究[J]. 药科学报,1989,24(1):71-74.
- [11] 刘力敏,王洪诚,朱元龙. 中国乌头之研究XIX:四川雪上一支蒿中生物碱及其结构[J]. 药科学报,1983,18(1):39-41.
- [12] 张帆. 伏毛铁棒锤根部二萜生物碱的研究[J]. 中国药理学杂志,2006,41(24):1851.
- [13] 刘玉卿,常贵桃. 伏毛铁棒锤化学成分的研究[J]. 药学通报,1982,17(4):273.
- [14] 陈兴良,郝小江,王天恩. 贵州高乌头的生物碱成分[J]. 贵州科学,1991,9(3):244-248.
- [15] 彭崇胜,王锋鹏,王建忠,等. 两个新的双去甲二萜生物碱高乌宁丁和高乌宁碱戊的结构研究[J]. 药科学报,2000,35(3):201-203.
- [16] 彭崇胜,陈东林,陈巧鸿,等. 高乌头根中新的二萜生物碱[J]. 有机化学,2005,25(10):1235-1239.
- [17] Tan J J, Jiang S H, Ruan B Q, et al. Two New Norditerpenoid Alkaloids from Aconitum Sinomontanum, Chinese Chemical Letters,2007,18(4):409-411.
- [18] 陈泗英,刘玉青,杨崇仁. 高乌头的化学成分[J]. 云南植物研究,1980,2(4):473-475.
- [19] 陈仁寿,吴昌国,唐德才. 毒性本草类纂[M]. 北京:人民军医出版社,2012:761.
- [20] 周欢,蒋逸,任炜,等. 雪上一枝蒿活性部位体内外的毒性[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):569-570.
- [21] 张宏利,韩崇选,杨学军,等. 铁棒锤对小白鼠的毒杀活性研究[J]. 西北林学院学报,2005,20(1):125-126.
- [22] 中国人民解放军第六医院. 伏毛铁棒锤镇痛作用的实验研究和临床观察[J]. 西北国防医学杂志,1981,2:84.
- [23] 刘建华,朱悦心,唐希灿. N-脱乙酰刺乌头碱和刺乌头碱的抗炎和镇痛作用[J]. 中国药理学报,1987,8(4):301-305.
- [24] 林志共,蔡文,唐希灿. 滇乌碱的抗炎和镇痛作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,1987,1(2):93-98.
- [25] 周远鹏,刘文化,曾贵云,等. 乌头碱及其类似物的毒性和对心脏收缩功能的影响[J]. 药科学报,1984,19(9):641-646.
- [26] 贾璞,肖美娜,崔九成. 松潘乌头炮制前后生物碱类成分变化研究[J]. 亚太传统医药,2009,5(1):25-26.
- [27] 张帆,武琳,哈木拉提·吾甫尔. 民族药铁棒锤炮制前后乌头碱和3-脱氧乌头碱含量的 HPLC 分析[J]. 中成药,2011,33(3):479-482.
- [28] 张帆,葛亮,夏鹏飞,等. 麻黄附子甘草汤的不同配伍方式对其毒性成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(6):83-84.
- [29] 何伟,王宁,秦林,等. 川乌与白芍配伍前后乌头碱和芍药苷煎出量的测定[J]. 中国药理学杂志,2002,37(9):680-682.
- [30] 秦林,彭欣,李晓丽,等. 白芍与川乌配伍前后急性毒性实验研究[J]. 山东中医药大学学报,2000,24(6):453-454.
- [31] 肖勇,马增春,王宇光,等. 参附注射液配伍对乌头碱诱发心律失常的减毒研究[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):12-14.
- [32] 张兰芳. 附子中毒10例分析[J]. 中医临床研究,2013,18(5):82-83.
- [33] 王锁兰. 盐酸戊乙奎醚治疗急性有机磷中毒的疗效观察[J]. 临床医药实践,2011,20(1):73-74.
- [34] 王培德,马学民,杨煜荣,等. 伍用刺乌头碱对3-乙酰乌头碱毒性及镇痛作用的影响[J]. 中国药理学通报,1993,9(5):382-383.