

DOI: 10.13376/j.cbls/20210120

文章编号: 1004-0374(2021)09-1089-07

## 高乌甲素药理活性的研究进展

张尹<sup>1a</sup>, 高召兵<sup>2</sup>, 辛晓明<sup>1b,3\*</sup>, 郑月明<sup>2\*</sup>

(1 上海中医药大学, a.研究生院, b.中药学院, 上海 201203; 2 中国科学院上海药物研究所, 神经精神疾病研究中心, 上海 201203; 3 上海健康医学院药学院, 上海 201318)

**摘要:** 高乌甲素是从毛茛科植物高乌头中提取的一种二萜类生物碱, 是高乌头的主要药理活性成分之一。高乌甲素作为国内首创的非成瘾性药物, 具有镇痛活性好、维持时间久、不良反应少的优势, 临床上广泛应用于术后痛和癌症痛等轻中度疼痛的治疗。除此以外, 高乌甲素的抗心律失常、抗炎、抗肿瘤及抗癫痫等药理活性也有相关研究。该文就高乌甲素药理活性及机制研究的进展予以综述。

**关键词:** 高乌甲素; 药理活性; 机制; 研究进展

中图分类号: R97.11

文献标志码: A

## Research progress on the pharmacological activity of lappaconitine

ZHANG Yin<sup>1a</sup>, GAO Zhao-Bing<sup>2</sup>, XIN Xiao-Ming<sup>1b,3\*</sup>, ZHENG Yue-Ming<sup>2\*</sup>

(1 a. Graduate School, b. Traditional Chinese Material Medical, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Center for Neurological and Psychiatric and Drug Discovery, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 3 School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Lappaconitine, a diterpenoid alkaloid extracted from the plants of *Aconitum sinomontanum* Nakai, is one of the main pharmacological active components of aconitum. As a non-addictive drug originated from China, lappaconitine has the advantages of good analgesic activity, long maintenance time and few adverse reactions. It is widely used in clinic for treatment of postoperative pain, cancer pain and other mild to moderate pain conditions. In addition, the anti-arrhythmic, anti-inflammatory, anti-tumor and antiepileptic activities of lappaconitine have been intensively studied. In this review, the research progress on the pharmacological activities of lappaconitine and the related mechanisms are comprehensively summarized.

**Key words:** lappaconitine; pharmacological activity; mechanism; research progress

### 1 高乌甲素简介

高乌头 (*Aconitum sinomontanum* Nakai) 又名穿心莲、麻布袋、曲芍、龙骨七等, 为毛茛科乌头属多年生草本植物, 其根可入药, 有毒, 具有温中止痛、散寒燥湿的作用, 民间常用于治疗风寒、关节冷痛或麻木瘫痪、跌打损伤等疾病<sup>[1]</sup>。

高乌头的主要药理活性成分是二萜生物碱, 按结构可分为 C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub> 和双二萜四大类, 其中, C<sub>18</sub> 型二萜生物碱具有良好的药用价值。高乌甲素 (lappaconitine, LA) 为 C<sub>18</sub> 型二萜生物碱的典型代表, 其分子式为 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>[2-3]</sup>。临床常用的是氢溴酸高

乌甲素, 以往研究主要集中于镇痛、抗炎、抗心律失常和抗癫痫方面<sup>[4]</sup>, 最近的研究表明高乌甲素也具有抗肿瘤的药理活性。本文将逐一介绍高乌甲素药理活性及相关机制的研究进展。

收稿日期: 2020-02-25; 修回日期: 2021-03-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81773707), 中国科学院青年创新促进会(2020284)

\*通信作者: 辛晓明, E-mail: xmxin1687@163.com,

Tel: 18817773176; 郑月明, E-mail: zhengyueming@simmm.ac.cn, Tel: 15021104503

## 2 高乌甲素的药理活性

### 2.1 高乌甲素的镇痛活性

疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验,是临床上最常见的症状之一<sup>[5]</sup>。高乌甲素作为我国首创的非成瘾性镇痛药,用于各种轻度或中度疼痛,如癌痛、术后痛、坐骨神经痛等。临床上,高乌甲素的镇痛效果是氨基比林的7倍,对牙痛、三叉神经痛、带状疱疹疼痛和术后痛等具有较好的缓解作用<sup>[6]</sup>。在醋酸扭体、福尔马林、热板以及小鼠白血病骨癌痛等疼痛动物模型中证明了高乌甲素的镇痛作用<sup>[7-8]</sup>。高乌甲素在镇痛活性上研究最多,机制研究也较为清晰。

高乌甲素的镇痛机制包括中枢神经系统和外周神经系统两方面,目前认为主要与去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、P2X3受体、强啡肽A(dynorphin A, DynA)及电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs或Navs)有关。小鼠甩尾反应与舔爪反应分别在脊髓及脊髓以上中枢系统中完成,高乌甲素在这两种模型中的半数有效剂量(median effective dose, ED<sub>50</sub>)基本相同,说明脊髓及脊髓以上水平的中枢神经系统存在高乌甲素的镇痛部位<sup>[9]</sup>。皮下注射或脑室注射高乌甲素能抑制P物质(substance P, SP)和生长抑素(somatostatin, SOM)诱导的疼痛行为,也支持脊髓以上水平存在高乌甲素的镇痛部位<sup>[10]</sup>。中枢的高乌甲素主要通过抑制突触前膜对NE和5-HT的重摄取<sup>[11-12]</sup>,增加突触间隙的NE含量,释放单胺类神经递质,激活下行抑制系统,发挥镇痛作用。高乌甲素还可以通过上调P2X3受体在脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)的表达<sup>[13]</sup>,增强内源性镇痛的效果<sup>[14]</sup>,提高热痛阈值,缓解大鼠II度烧伤后的疼痛反应。此外,鞘内注射高乌甲素可上调Dyn A在脊髓中的表达,Dyn A能激活神经元κ阿片受体从而缓解疼痛感受,抑制神经病理性疼痛模型大鼠的机械性痛觉过敏<sup>[15]</sup>。但是,高乌甲素和阿片受体之间不存在直接的相互作用,使得高乌甲素具有无成瘾的特点,优于吗啡和杜冷丁<sup>[16]</sup>。

高乌甲素比布比卡因(bupivacaine)、丁卡因(tetracaine)等常用的局麻药维持时间更久,这可能与高乌甲素和局麻药在镇痛靶点上不同的药理学特征有关。电压门控型钠通道是局麻药的主要作用靶点,包括9个亚型(Nav1.1-Nav1.9)。其中的Nav1.7

通道亚型主要分布在外周神经系统,在疼痛感受中起到“放大器”样角色,作为镇痛的药物靶点而备受关注<sup>[17]</sup>。高乌甲素已被发现是在人胚肾293(human embryo kidney 293, HEK293)细胞中稳定表达的Nav1.7通道的抑制剂<sup>[18]</sup>,关键性结合位点的研究表明,Nav1.7通道孔道区的局麻药位点也是高乌甲素产生抑制活性的关键区域。但与局麻药相比,高乌甲素对Nav1.7通道的抑制作用存在缓慢起效和难以洗脱的特点,该特点可能是高乌甲素临床中缓慢起效和长久镇痛的分子基础之一<sup>[18]</sup>。

高乌甲素是乌头属二萜类生物碱中毒性最低的活性成分,其毒性约为乌头碱的1/70<sup>[19]</sup>。结构与毒性的关系表明,乌头属二萜生物碱的毒性主要和C-14的苯甲酸酯侧链及C-8位的乙酰氧基酯基的存在有关,能激活钠通道的乌头碱、3-乙酰乌头碱和次乌头碱等毒性高的生物碱的芳香基位于C-14位,而低毒性的钠通道阻滞剂高乌甲素的苯甲酸酯基团位于C-4位。此外,乌头碱C-8位的乙酰氧基是其产生毒性的重要因素,高乌甲素C-8位无此侧链,毒性降低,而经改造的无双酯碱基的衍生物毒性更低,减少两个酯类侧链或对芳香族片段的改造等能降低毒性<sup>[20-21]</sup>。高乌甲素结构中的羟基、酯基及酰胺等活性位点的修饰能改变其镇痛活性及毒性,如增加乙酰基的数目能降低毒性。目前,高乌甲素镇痛活性的提升主要有羟基的结构修饰、A环的氮原子修饰、酯键的改造<sup>[2]</sup>。在高乌甲素的芳基结构上合成嘧啶片段对镇痛活性及毒性也有影响,在嘧啶环中6位用4-氟苯基取代和2位用4-硝基苯基取代的化合物有更好的镇痛效果和更低的毒性<sup>[21]</sup>。

高乌甲素贴片也能起到局部镇痛的作用,适用于术后疼痛、癌痛、风湿痛等的长效治疗,制剂改造具有良好的应用前景。经皮给药(transdermal drug delivery, TDD)是一种可以长时间维持平稳血药浓度的治疗方法,易于使用,且可以克服口服给药引发的如肝首过效应、胃肠道刺激性和全身性药物吸收反应等局限性<sup>[22]</sup>。高乌甲素结构中引入有机氟基团后,得到的三氟乙酸高乌甲素(LAF)的毒性更低,半衰期更长,止痛效果更好,且有更好的皮肤渗透性,更适合经皮给药<sup>[23]</sup>。值得注意的是,采用电纺丝法制备改造的聚乙烯醇PVA/LAF纳米纤维膜,应用时80%LAF可以在72h内释放,起到明显的镇痛效果,是一种治疗慢性疼痛的新剂型<sup>[24]</sup>。另一种用1%氢溴酸高乌甲素、40%大豆卵磷脂、53%蓖麻油和6%苯甲醇为处方制成的高乌甲素前体脂

质体比速释注射剂的释放速率显著降低,释放时间也可持续 72 h,在慢性疼痛的临床治疗中具有前景<sup>[25]</sup>。此外,PH 敏感的负载高乌甲素的低分子肝素(LMWH-LA)显示巯基促进了高乌甲素的溶解,并对其镇痛效应具有协同作用<sup>[26]</sup>。LMWH-LA 比 LA 起效时间早、持续时间长、比低分子肝素能更有效地缩短凝血时间,该剂型临床上应用于各种慢性疼痛和顽固性疼痛,偶见有呕吐、心悸、荨麻疹、寒战、胸闷等,均可自行消失<sup>[27]</sup>。

目前,高乌甲素主要适用于轻中度疼痛,对重度疼痛效果不佳,这与高剂量的高乌甲素引起中枢系统和心脏毒副作用等不良反应有很大关系。因而,对其进行结构或剂型改造具有重要意义。

## 2.2 高乌甲素的抗炎活性

炎症是机体应对组织损伤或微生物入侵的最重要防御反应之一,正常的免疫应答对宿主有益,但是持续性炎症会释放引起组织和器官功能障碍的炎症介质,导致严重的细胞和组织损伤<sup>[28]</sup>。高乌甲素有一定的抗炎作用,民间常用于红斑狼疮、风湿性和类风湿性关节炎等炎症的治疗<sup>[29]</sup>。雷宝等<sup>[30]</sup>用完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导建立 SD 大鼠慢性炎症模型,在行为学、疼痛指标上的结果均表明高乌甲素具有良好的抗炎效果。此外,高乌甲素还可以显著抑制卵蛋白、角叉菜胶、甲醛或完全弗氏佐剂等引起的足肿胀,二甲苯诱导的小鼠耳肿胀以及琼脂肉芽肿瘤增生,还能抑制腹腔毛细血管渗透等<sup>[29,31]</sup>。

高乌甲素的抗炎活性主要与抑制环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)、炎症因子及趋化因子有关<sup>[32]</sup>。诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 COX-2 的产生或活性的增加能促进炎症介质(包括 NO 和 PGE<sub>2</sub>)的释放,从而引发炎症。核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)被认为是许多免疫反应通路中的关键因子<sup>[33]</sup>,高乌甲素可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 途径和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的信号通路抑制 NO,减少炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)和趋化因子(KC、MCP-1、MIP-1 $\alpha$ )的表达<sup>[31,34]</sup>,达到抗炎的效果。自由基除通过 DNA 链断裂在致癌过程中发挥重要作用外,也参与心血管疾病、类风湿关节炎等疾病的炎症过程。高乌甲素对活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)及自由基均有抑制作用,具有一定的抗炎作用<sup>[35]</sup>。构效关系研究表明,用供电子基团取代高乌甲素的苯环可提高抗炎效果,

对以高乌甲素为母核开发新型抗炎药提供了基础<sup>[34]</sup>。

高乌甲素在发挥抗炎活性的同时也能起到镇痛作用,比普通的抗炎药有优势<sup>[29]</sup>。福尔马林注射到小鼠的后爪背侧表面会引起双相疼痛反应,其中第一相持续 5 min,由直接刺激痛觉感受器导致;第二相持续 10~30 min,与福尔马林引起的炎症反应和中枢敏化作用有关<sup>[36]</sup>。高乌甲素对严重烧伤大鼠有明显镇痛作用,可改善过度炎症情况,其机制可能与抑制脊髓背角小胶质细胞 P2X<sub>4</sub> 受体的表达和减少炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的释放有关<sup>[37]</sup>。因此,基于高乌甲素母核的抗炎药物优化具有重大潜力。

## 2.3 高乌甲素的抗心律失常活性

镇痛和抗炎作用在其他乌头属二萜类生物碱中也有报道,但抗心律失常作用是高乌甲素特有的活性<sup>[38-39]</sup>。高乌甲素属于 Ic 类抗心律失常的天然产物,其衍生物的抗心律失常活性对芳香基 C-5' 位置的卤素具有依赖性。卤素取代影响生物活性的顺序为: Br > I > Cl, 氢溴酸高乌甲素是其卤素衍生物中抗心律失常活性最强的<sup>[40]</sup>。高乌甲素能抑制乌头碱诱导的心律失常,口服和静脉注射氢溴酸高乌甲素均能显著提高乌头碱诱发的大鼠心律失常阈值,且抗心律失常作用随剂量增加而增强<sup>[20]</sup>。在 2.5 Hz 的刺激频率下,10 nmol/L 乌头碱会导致心律失常,300 nmol/L 高乌甲素预孵育可预防乌头碱引起的心律失常<sup>[41]</sup>。有研究证明高乌甲素对 3-乙酰乌头碱所致的心律失常也有显著的拮抗作用,高乌甲素可显著提高 3-乙酰乌头碱小鼠的半数致死剂量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>),从而扩大其安全用药范围<sup>[41-42]</sup>。值得注意的是,高乌甲素的抗心律失常活性仅限于低剂量条件下,高剂量高乌甲素可诱发心律失常<sup>[43-44]</sup>。1000  $\mu$ mol/L 高乌甲素的卤素衍生物在大鼠的离体心房器官浴模型中会导致心动过缓及心跳停止搏动。

通过对高乌甲素抑制乌头碱诱发的大鼠心律失常相关靶基因的鉴定,发现高乌甲素的抗心律失常活性与其调控 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 通道基因的表达水平,影响心肌动作电位中的 I<sub>Na</sub>、I<sub>Ks</sub>、I<sub>K1</sub>、I<sub>CaT</sub> 电流成分有关<sup>[45]</sup>。Nav1.5 主要表达在心脏组织中,参与心电图的下行支,抑制 Nav1.5 通道可调节心脏节律<sup>[46]</sup>。箭毒蛙毒素能不可逆地抑制 Nav1.5 通道且与其分子量大有关,高乌甲素对 Nav1.5 通道也有不可逆阻断作用<sup>[47]</sup>,推测高乌甲素产生的不可逆抑制作用可能和箭毒蛙毒素原理相似<sup>[48]</sup>。高乌甲素对心脏 Nav1.5 通道的抑制作用可能是其小剂量产生抗心律失常作用,而大剂量诱发心律失常的原因之一<sup>[38]</sup>。



此外,高乌甲素还影响了乙酰胆碱和甘氨酸转运体的表达,提示这些神经递质可能参与了高乌甲素抗心律失常的作用机制<sup>[45]</sup>。但是高乌甲素与心脏组织分布的乙酰胆碱受体没有结合<sup>[49]</sup>。因其不安全性,高乌甲素的抗心律失常作用目前已鲜有报道。

#### 2.4 高乌甲素的抗肿瘤活性

高乌甲素的抗肿瘤活性是目前研究的热点,这与癌症患者最终伴随疼痛症状密不可分。由于目前临床常用的氢溴酸盐高乌甲素存在水溶性差和生物利用度低的问题<sup>[50]</sup>,而高乌甲素硫酸盐(lappaconitine sulfate, LS)具有高水溶性、良好稳定性和高生物利用度的特点,因此高乌甲素抗肿瘤活性研究中主要使用的是硫酸盐形式<sup>[26]</sup>。硫酸高乌甲素在荷瘤裸鼠体内除具有明显的抗肿瘤活性外,仍有镇痛作用<sup>[35]</sup>。

硫酸高乌甲素对肺癌、肝癌细胞等具有抗增殖活性,对结肠癌 HT-29 细胞也有抑制作用<sup>[51]</sup>。高乌甲素对体外非小细胞肺癌 A549 细胞的增殖具有显著的抑制作用,且呈剂量和时间依赖性。随着高乌甲素浓度的增加,细胞凋亡率逐渐升高, Cyclin E1 基因表达下调,表明高乌甲素能诱导 A549 细胞凋亡<sup>[52]</sup>。高乌甲素对小鼠肝癌、S180 肉瘤细胞也有一定的抗癌作用,而且对小鼠体重没有明显的影响<sup>[53]</sup>。高乌甲素硫酸盐可以明显抑制 HeLa 和 HepG2 细胞的活性和增殖,改变细胞周期分布并诱导凋亡<sup>[35, 54-55]</sup>,其作用机制主要与 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞周期阻滞、细胞凋亡及下调 Cyclin E1 基因表达有关。高乌甲素硫酸盐可以增加 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞的比例,降低 S 期细胞的比例,表现出明显的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期停滞<sup>[52, 56]</sup>。高乌甲素硫酸盐可以通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase, PI3K/protein kinase B, PKB 或 AKT) 信号通路阻断 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期的 A549 细胞,诱导细胞凋亡,并抑制细胞活力和细胞增殖。PI3K/AKT 信号通路在细胞存活、增殖和生长中起重要作用<sup>[57]</sup>。此外,高乌甲素硫酸盐不仅能够诱导金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMP) 的丢失和 ROS 的积累,还抑制了 PI3K/AKT/糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 的信号通路<sup>[35]</sup>。氢溴酸高乌甲素可以诱导人急性白血病细胞系 HL-60 分化和凋亡<sup>[58]</sup>。

鉴于高乌甲素在临床镇痛中的广泛应用以及体外的抗肿瘤活性,对高乌甲素原型进行改造,提高其抗肿瘤活性,对于发现新型抗肿瘤药物具有重大的临床价值。目前,通过 MTT 法检测高乌甲素缩醛类衍生物对人肝癌细胞 (HepG2)、人非小细胞肺

癌细胞 (A549) 及人宫颈癌细胞 (HeLa) 的体外抗肿瘤活性比较发现,高乌甲素衍生物对这些肿瘤细胞均有抑制作用,且对 HeLa 细胞的抑制比原型有显著提升<sup>[59]</sup>。

#### 2.5 高乌甲素的抗癫痫活性

除镇痛、抗肿瘤、抗炎、抗心律失常活性外,高乌甲素的抗癫痫活性也有相关研究。在正常和低 Mg<sup>2+</sup> 诱导的大鼠海马切片上,高乌甲素能抑制辐射层和肺泡刺激引起的群体峰值以及海马 CA1 辐射层记录的场兴奋性突触后电位 (excitatory postsynaptic potential, EPSP)<sup>[60-61]</sup>。在记录的脑片 CA1 椎体层诱发的顺向和反向群峰电位 (population spike, PS) 中,发现 3~100 μmol/L 高乌甲素能浓度依赖性抑制 PS 且抑制活性不可逆,100 μmol/L 以下的高乌甲素对正常神经元的兴奋性无显著影响<sup>[61]</sup>。高乌甲素的抑制作用的起效快慢和洗脱时间都依赖于刺激频率,增加刺激频率增强了药物诱导的抑制作用,但减少刺激频率有利于洗脱期恢复的程度<sup>[62]</sup>。这种神经元电活性依赖的抑制特点,与高乌甲素对大鼠三叉神经节神经元中 TTX 敏感的钠电流的抑制作用类似<sup>[63-64]</sup>。高乌甲素对钠电流的抑制具有使用依赖性 (use-dependent),且不改变钠电流激活和失活的电压依赖性<sup>[18]</sup>。高乌甲素可以选择性地减少由荷包牡丹碱<sup>[65]</sup>、乌头碱<sup>[66]</sup> 或无 Mg<sup>2+</sup> 外液<sup>[67]</sup> 引起的神经元癫痫样放电和爆发持续时间。由此可见,高乌甲素的抗癫痫活性可能是由抑制轴突电导,降低钠电流介导<sup>[61]</sup>。中枢神经系统中与癫痫发作相关的 Nav 通道主要是 Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 和 Nav1.6 亚型,主要分布在外周系统的 Nav1.7 通道也有报道<sup>[18, 68]</sup>。鉴于高乌甲素对 Nav 通道亚型之间不佳的亚型选择性,基于该母核开发抗癫痫药物有待研究。

### 3 结语

高乌甲素作为国内首创的非成瘾性镇痛药,具有良好的研究基础和临床应用前景。目前,有关高乌甲素的药理活性和机制研究主要集中于镇痛、抗炎和抗肿瘤三个方面。然而,有关高乌甲素药理活性的应用,特别是拓展适应症范围上仍面临多种问题,如:(1) 氢溴酸高乌甲素注射剂用药安全窗口窄,高剂量高乌甲素能诱发心律失常等心脏毒性,限制了临床应用范围;(2) 高乌甲素主要用于轻中度疼痛,对于重度疼痛的癌痛等药效不佳,可能限制了基于抗肿瘤和镇痛双重活性的临床应用;(3) 氢溴酸高乌甲素片口服顺应性差,生物利用度不高。因

此,增加高乌甲素的镇痛活性、降低毒性和提高生物利用度,是拓展高乌甲素的临床应用中不可避免的问题。针对镇痛活性和副作用方面,可根据高乌甲素的分子结构特征和抑制离子通道诱发心律失常的机制特点对其开展结构改造,得到活性好、毒性低的衍生物。去乙酰基高乌甲素的治疗指数大于高乌甲素,也可以作为改造母核。新型制剂如纳米粒、透皮制剂或口崩片等,均能在高乌甲素发挥药效基础上弥补普通片剂及注射剂的缺陷,是可行的改造方向之一。

### [参 考 文 献]

- [1] 肖培根,王锋鹏,高峰,等.中国乌头属植物药用亲缘学研究.植物分类学报,2006,44:1-46
- [2] Wang JL, Shen XL, Chen QH, et al. Structure-analgesic activity relationship studies on the C(18)- and C(19)-diterpenoid alkaloids. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2009, 57: 801-7
- [3] 唐庆年,莫桂花.高乌甲素的药理作用及临床应用进展.山东医药,2007,47:116-7
- [4] 唐希灿,朱梅英,冯洁,等.刺乌头碱氢溴酸盐的药理作用研究.药学学报,1983,18:579-84
- [5] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain, 2020, 161: 1976-82
- [6] 龚清安,李熯.高乌甲素对直肠癌术后患者的镇痛效应和血清补体3、4水平的影响.中国中西医结合杂志,2015,35:668-72
- [7] Zhu XC, Ge CT, Wang P, et al. Analgesic effects of lappaconitine in leukemia bone pain in a mouse model. PeerJ, 2015, 3: e936
- [8] Guo X, Tang XC. Lappaconitine and N-deacetyl-lappaconitine potentiate footshock-induced analgesia in rats. Life Sci, 1991, 48: 1365-70
- [9] Ono M, Satoh T. Pharmacological studies of lappaconitine. analgesic activities. Arzneimittelforschung, 1988, 38: 892-5
- [10] Ono M, Satoh T. Pharmacological studies on lappaconitine: antinociception and inhibition of the spinal action of substance P and somatostatin. Jpn J Pharmacol, 1991, 55: 523-30
- [11] Ono M, Satoh T. Pharmacological studies on lappaconitine: possible interaction with endogenous noradrenergic and serotonergic pathways to induce antinociception. Jpn J Pharmacol, 1992, 58: 251-7
- [12] Guo X, Tang XC. Effects of reserpine and 5-HT on analgesia induced by lappaconitine and N-deacetyl-lappaconitine. Acta Pharmacol Sin, 1990, 11: 14-8
- [13] Guo X, Tang XC. Roles of periaqueductal gray and nucleus raphe magnus on analgesia induced by lappaconitine, N-deacetyl-lappaconitine and morphine. Acta Pharmacol Sin, 1990, 11: 107-12
- [14] Ou S, Zhao YD, Xiao Z, et al. Effect of lappaconitine on neuropathic pain mediated by P2X3 receptor in rat dorsal root ganglion. Neurochem Int, 2011, 58: 564-73
- [15] Sun ML, Ao JP, Wang YR, et al. Lappaconitine, a C18-diterpenoid alkaloid, exhibits antihypersensitivity in chronic pain through stimulation of spinal dynorphin A expression. Psychopharmacology (Berl), 2018, 235: 2559-71
- [16] Ono M, Satoh T. Pharmacological studies of lappaconitine. occurrence of analgesic effect without opioid receptor. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1989, 63: 13-25
- [17] Hoffmann T, Sharon O, Wittmann J, et al. NaV1.7 and pain: contribution of peripheral nerves. Pain, 2018, 159: 496-506
- [18] Li YF, Zheng YM, Yu Y, et al. Inhibitory effects of lappaconitine on the neuronal isoforms of voltage-gated sodium channels. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40: 451-9
- [19] Bello-Ramirez AM, Nava-Ocampo AA. A QSAR analysis of toxicity of *Aconitum* alkaloids. Fundam Clin Pharmacol, 2004, 18: 699-704
- [20] Gutser UT, Friese J, Heubach JF, et al. Mode of antinociceptive and toxic action of alkaloids of *Aconitum spec.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1998, 357: 39-48
- [21] Cheremnykh KP, Savelyev VA, Borisov SA, et al. Hybrides of alkaloid lappaconitine with pyrimidine motif on the anthranilic acid moiety: design, synthesis, and investigation of antinociceptive potency. Molecules, 2020, 25: 5578-98
- [22] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. Nat Biotechnol, 2008, 26: 1261-8
- [23] Teng G, Zhang X, Zhang C, et al. Lappaconitine trifluoroacetate contained polyvinyl alcohol nanofibrous membranes: characterization, biological activities and transdermal application. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 108: 110515-26
- [24] Guo T, Zhang Y, Zhao J, et al. Nanostructured lipid carriers for percutaneous administration of alkaloids isolated from *Aconitum sinomontanum*. J Nanobiotechnol, 2015, 13: 47-61
- [25] 李婉茹,孙银银,郭仕艳,等.氢溴酸高乌甲素前体脂质体的制备及质量评价.中南药学,2020,18:1472-8
- [26] Sun W, Zhang S, Wang H, et al. Synthesis, characterization and antinociceptive properties of the lappaconitine salts. Med Chem Res, 2015, 24: 3474-82
- [27] Sun W, Saldana MD, Fan L, et al. Sulfated polysaccharide heparin used as carrier to load hydrophobic lappaconitine. Int J Biol Macromol, 2016, 84: 275-80
- [28] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature, 2008, 454: 428-35
- [29] Wang YZ, Xiao YQ, Zhang C, et al. Study of analgesic and anti-inflammatory effects of lappaconitine gelata. J Tradit Chin Med, 2009, 29: 141-5
- [30] 雷宝,王生海,王正梅,等.高乌甲素通过抑制小胶质细胞活化抑制炎症性疼痛.延安大学学报(医学科学版),2019,17:7-12
- [31] Liu JH, Zhu YX, Tang XC. Anti-inflammatory and analgesic activities of N-deacetyl-lappaconitine and

- lappaconitine. *Acta Pharmacol Sin*, 1987, 8: 301-5
- [32] Singh P, Kaur J, Singh G, et al. Triblock conjugates: identification of a highly potent anti-inflammatory agent. *J Med Chem*, 2015, 58: 5989-6001
- [33] Tan JJ, Tan CH, Ruan BQ, et al. Two new 18-carbon norditerpenoid alkaloids from *Aconitum sinomontanum*. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8: 535-9
- [34] Pang L, Liu CY, Gong GH, et al. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* biological evaluation of novel lappaconitine derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 628-45
- [35] Zhang X, Ma J, Song N, et al. Lappaconitine sulfate inhibits proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells through the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway. *Pharmacology*, 2020, 105: 705-14
- [36] Mogil JS. Animal models of pain: progress and challenges. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 283-94
- [37] 杨成兰, 魏在荣, 张天华, 等. 高乌甲素对重度烧伤大鼠疼痛和炎症反应的作用及其机制. *中华烧伤杂志*, 2017, 33: 374-80
- [38] 孔古娅, 卿德华, 楚延. 氢溴酸高乌甲素的抗心律失常作用. *四川生理科学杂志*, 2002, 24: 175-7
- [39] Nie J, Wang F, Ji T, et al. Assessment of *in vitro* cardiotoxicity of extract fractions and diterpene alkaloids from *Aconitum leucostomum* Worosch: a short communication. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 137: 84-9
- [40] Bryzgalov AO, Romanov VE, Tolstikova TG, et al. Lappaconitine: influence of halogen substituent on the antiarrhythmic activity. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2013, 11: 211-7
- [41] Heubach JF, Schule A. Cardiac effects of lappaconitine and N-deacetylappaconitine, two diterpenoid alkaloids from plants of the *Aconitum* and *Delphinium* species. *Planta Med*, 1998, 64: 22-6
- [42] 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. *中国药理学通报*, 1993, 9: 382-5
- [43] 王培德, 马学民, 张慧灵, 等. 刺乌头碱对麻醉大鼠心电图的影响及其抗实验性心律失常作用. *中国药理学通报*, 1997, 13: 73-5
- [44] Shamma M, Chinnsamy P, Miana GA, et al. The alkaloids of *Delphinium cashmirianum*. *J Nat Prod*, 1979, 42: 615-23
- [45] Vakhitova IuV, Farafontova EI, Khisamutdinova R, et al. To the mechanisms of antiarrhythmic action of Allapinine. *Bioorg Khim*, 2013, 39: 105-16
- [46] Han D, Tan H, Sun C, et al. Dysfunctional Nav1.5 channels due to SCN5A mutations. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243: 852-63
- [47] Wright SN. Irreversible block of human heart (hH1) sodium channels by the plant alkaloid lappaconitine. *Mol Pharmacol*, 2001, 59: 183-92
- [48] Wang SY, Tikhonov DB, Mitchell J, et al. Irreversible block of cardiac mutant Na<sup>+</sup> channels by batrachotoxin. *Channels (Austin)*, 2007, 1: 179-88
- [49] Turabekova MA, Rasulev BF, Dzhakhangirov FN, et al. *Aconitum* and *Delphinium* alkaloids of curare-like activity. QSAR analysis and molecular docking of alkaloids into AChBP. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 3885-94
- [50] Chen F, Shen X, Huang P, et al. Quantification of Lappaconitine in mouse blood by UPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6262105-11
- [51] Qu D, Zhang X, Sang C, et al. Lappaconitine sulfate induces apoptosis in human colon cancer HT-29 cells and down-regulates PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway. *Med Chem Res*, 2019, 28: 907-16
- [52] 盛良翻, 徐萌, 徐立群, 等. 高乌甲素对非小细胞肺癌体外杀伤作用及其分子机制. *中药材*, 2014, 37: 840-3
- [53] 林妮, 肖柳英, 林培英, 等. 氢溴酸高乌甲素抗肿瘤的实验研究. *中医研究*, 2005, 18: 16-8
- [54] 马君义, 陈香玲, 后春静, 等. 硫酸高乌甲素对人宫颈癌 Hela细胞增殖、周期与凋亡的影响. *中国药学杂志*, 2017, 52: 1038-43
- [55] 马君义, 韩小芬, 陈香玲, 等. 硫酸高乌甲素对人肝癌 HepG2细胞增殖、凋亡与细胞周期的影响. *中成药*, 2017, 39: 1940-2
- [56] Qu D, Ma J, Song N, et al. Lappaconitine sulfate induces apoptosis and G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase cell cycle arrest by PI3K/AKT signaling pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Acta Histochem*, 2020, 122: 151557-66
- [57] Martini M, De Santis MC, Braccini L, et al. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. *Ann Med*, 2014, 46: 372-83
- [58] 伍耀衡, 宁异真, 许建邦, 等. 参附注射液、高乌甲素注射液诱导白血病细胞株HL-60分化、凋亡的研究. *广州中医药大学学报*, 2008, 25: 131-7
- [59] 杨文艳, 冯国忠, 梁承远, 等. 高乌甲素缩醛类化合物的合成及抗肿瘤活性研究. *陕西科技大学学报(自然科学版)*, 2017, 35: 135-41
- [60] Ameri A, Shi Q, Aschoff J, et al. Electrophysiological effects of aconitine in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 1996, 35: 13-22
- [61] Ameri A. Structure-dependent differences in the effects of the *Aconitum* alkaloids lappaconitine, N-desacetylappaconitine and lappaconidine in rat hippocampal slices. *Brain Res*, 1997, 769: 36-43
- [62] Ameri A, Metzmeier P, Peters T. Frequency-dependent inhibition of neuronal activity by lappaconitine in normal and epileptic hippocampal slices. *Br J Pharmacol*, 1996, 118: 577-84
- [63] Valeev AE, Verkhatskii AN, Dzhakhangirov FN. Effects of allapinin on sodium currents in isolated neurons of the trigeminal ganglia and cardiomyocytes of rats. *Biull Eksp Biol Med*, 1991, 111: 388-90
- [64] Seitz U, Ameri A. Different effects on [3H]noradrenaline uptake of the *Aconitum* alkaloids aconitine, 3-acetylaconitine, lappaconitine, and N-desacetylappaconitine in rat hippocampus. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55: 883-8
- [65] Ameri A, Gleitz J, Peters T. Bicuculline-induced epileptiform activity in rat hippocampal slices: suppression by *Aconitum* alkaloids. *Planta Med*, 1997, 63: 228-32
- [66] Ameri A, Simmet T. Antagonism of the aconitine-induced

- inexcitability by the structurally related *Aconitum* alkaloids, lappaconitine and ajacine. *Brain Res*, 1999, 842: 332-41
- [67] Ameri A, Gleitz J, Peters T. Inhibition of neuronal activity in rat hippocampal slices by *Aconitum* alkaloids. *Brain Res*, 1996, 738: 154-7
- [68] Menezes LFS, Sabia Junior EF, Tibery DV, et al. Epilepsy-related voltage-gated sodium channelopathies: a review. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1276-308