蒙药草乌炮制减毒及质量标准的研究进展*

张贵鑫[1]，宋凤瑞[2]，朱禹奇[1]，关松磊[1**]，郑 重[2**]

（1. 吉林农业大学生命科学学院 长春 130000；2. 中国科学院长春应用化学研究所 长春 130002）

摘 要：草乌在中医、蒙医等领域具有悠久的用药历史，具有祛风除湿，温经止痛的功效，因其治疗效果与毒性作用共存，临床使用前必须进行减毒处理。蒙药属于我国特色民族医药，在炮制及应用草乌方面具有丰富的经验，且独具特色，蒙药草乌炮制方法中的诃子制草乌因其减毒效果显著、且有效保留了草乌中的成分在多种蒙药方剂中被广泛应用。然而，诃子制草乌在不同医籍中具体炮制方法不尽相同，且缺乏一套完整的质量控制体系。本文调研了国内外近十年来的研究文献，总结了草乌的化学成分（包括毒性成分）及药理毒理作用，对草乌的减毒机制进行汇总，总结了目前草乌质量标准的构建方法、评价体系及存在的问题，给予蒙药草乌的炮制规范及质量标准的建立提供全面科学的资料，为进一步加强传统民族医药的研究提供参考。

关键词：草乌 蒙医药 炮制减毒 质量标准

doi: 10.11842/wst.20210611006 中图分类号：R283 文献标识码：A

草乌（*Aconitum kusnezoffii* Reichb.）为毛茛科一年生草本植物北乌头的干燥块根，隶属乌头属草乌种，质地较硬，别称有“鸭头”“药羊蒿”“鸡头草”“百步草”等，截面为灰棕色或深灰色，气味微弱，味辛、麻舌。在传统中医药领域的应用具有悠久的历史。最早记载于《神农本草经》中，与川乌作为药材入药时，可统称为“乌头”。野生草乌在我国分布广泛、种类丰富，约有200余种，集中分布在东北、华北等地，四川、云南、新疆维吾尔自治区的高山地带也有分布。草乌有剧毒，剂量控制不当便可中毒甚至死亡，因此在使用过程中，必须率先考虑其安全性，但是由于产地不同、炮制方法各异，减毒存效的原理也不尽相同。

草乌在蒙药中的应用和炮制方法具有一定的特色，近些年来愈来愈受到学者们的关注。在草乌炮制的过程中，由于个人味觉差异，“口尝无麻舌感或微有麻舌感”的炮制经验缺乏科学依据，因此借助现代检测手段对蒙药草乌的炮制减毒工艺进行规范化研究，构建质量控制体系具有重要意义。本文总结了草乌的毒性成分、炮制减毒工艺、规范和质量标准构建方法，希望为今后蒙药制草乌的研究提供全面科学的资料。

1 草乌在蒙医药中的应用

草乌作为蒙医药种常见药材，蒙药名为“泵阿”，在诸多著作中均有记载。据不完全统计，在《蒙医金匮》《甘露四部》《中国医学百科全书·蒙医学》《蒙医方剂学》《内蒙古蒙成药标准》中所记载的蒙药方剂中含草乌入药的就占11.27%[1]。蒙医认为草乌辛、温、轻，有大毒[2-3]，其主要活性成分为乌头类生物碱，但同时也是致毒成分，因而生草乌多用于外用，生草乌经过

收稿日期：2021-06-11

修回日期：2022-05-20

* 国家科学技术部国家重点研发计划（2018YFC1708202）：蒙药经典方扎冲十三味丸和安神补心六味丸中药材特色炮制规范和药材质量追溯体系的建立；负责人：郑重；内蒙古自治区科学技术厅科技重大专项课题（2019ZD004）：特色蒙药材炮制技术的规范化研究及质量控制体系构建；负责人：刘志强；中国科学院“十四五”网信专项先期建设项目（WX145XQ07-12）：中国科学院化学化工科学数据中心能力建设；负责人：郑重。

** 通讯作者：关松磊，博士，副教授，主要研究方向：中药活性成分研究；郑重，副研究员，主要研究方向：中药质量控制研究。

炮制后多与诃子配伍使用以达到降低毒性、增强药效等作用。本实验室研究的蒙药经典方—扎冲十三味丸，又名嘎日迪-13，是由禹粮土、制草乌、沉香、诃子、煅磁石等共13味药配伍组成的水丸制剂，具有祛风活血、镇静安神等功效，多用于左痰右痪，腰腿不利，筋骨疼痛，关节疼痛，风湿。因其临床疗效确切，收录于历代蒙医药经典书籍。尽管不同古籍对该方剂中药材配伍的入味量有一定差异，但制草乌（草乌经过诃子汤进行炮制）作为该方剂的第一味药的地位未发生改变[4]。另一剂主治瘟疫热症，感冒咳嗽的特色蒙药—清感九位丸（呼和嘎日迪-9）的组方成分有制草乌、诃子、土木香、黑云香等；此外蒙药那如三味丸、嘎日迪五位丸等均含有制草乌、诃子等成分，适用于散寒与风湿湿痹治疗等方面，叶子、芽也在临床治疗牙痛中效果显著。综上所述，草乌在蒙药制剂中应用广泛，可以生用，还可以炮制用，用药部位也不局限于块根。

2 草乌的药用价值及化学成分

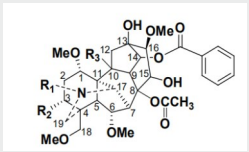
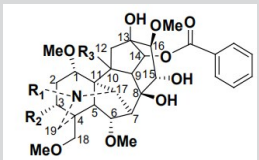
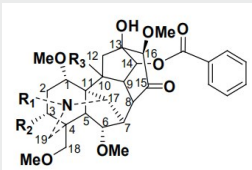
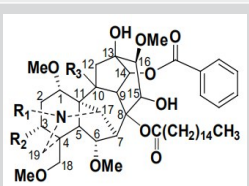
2.1 草乌的药用价值

草乌具有祛风、除湿、散寒、止痛等功能。早在《神农本草经》中就有记载："草乌主中风，恶风，洗洗出汗，除寒湿痹，咳逆上气，破积聚寒热。"说明其作为搜风胜湿，祛寒止痛的中草药有悠久的历史。《实用蒙药学》认为"北乌头辛、苦、热；有大毒。用于温性方剂有温热之功；用于寒凉之剂有增强寒凉之效；其性为初热，而后平、凉，有大毒"，总结了蒙医药对草乌药性的认识[5]。因其兼具抗炎、镇痛的功效，广泛应用于风湿性关节炎的治疗当中。

2.2 草乌的化学成分

草乌最早被记载是用在箭头上猎杀动物，经过古代医学的积累，现代草乌的临床多应用于麻醉、抗炎及痹症等方面。草乌的临床疗效主要取决于化学成分。草乌的主要化学成分是二萜类生物碱，包括C_{18}、C_{19}、C_{20}、双二萜生物碱四大类，其中C_{19}-二萜类生物碱

表1 草乌中的生物碱分类

结构	R_1	R_2	R_3	名称	分子式	分子量
 双酯型生物碱（DDA）	CH_3	H	H	次乌头碱	$C_{33}H_{45}NO_{10}$	615.720
	C_2H_5	H	H	脱氧乌头碱	$C_{34}H_{47}NO_{10}$	629.320
	CH_3	OH	H	新乌头碱	$C_{33}H_{45}NO_{11}$	631.719
	C_2H_5	OH	H	乌头碱	$C_{34}H_{47}NO_{11}$	645.315
	CH_3	OH	OH	10-OH-新乌头碱	$C_{33}H_{45}NO_{12}$	647.294
	C_2H_5	OH	OH	10-OH-乌头碱	$C_{34}H_{47}NO_{12}$	661.310
 水解型单酯型生物碱（MDA）	CH_3	H	H	苯甲酰次乌头原碱	$C_{31}H_{43}NO_9$	573.293
	C_2H_5	H	H	苯甲酰脱氧乌头原碱	$C_{32}H_{45}NO_9$	587.310
	CH_3	OH	H	苯甲酰新乌头原碱	$C_{31}H_{43}NO_{10}$	589.289
	C_2H_5	OH	H	苯甲酰乌头原碱	$C_{32}H_{45}NO_{10}$	603.304
 热解型单酯型生物碱（P-MDA）	CH_3	H	H	脱水苯甲酰次乌头原碱	$C_{31}H_{41}NO_8$	555.283
	C_2H_5	H	H	脱水苯甲酰脱氧乌头原碱	$C_{32}H_{43}NO_8$	569.298
	CH_3	OH	H	脱水苯甲酰新乌头原碱	$C_{31}H_{41}NO_9$	571.278
	C_2H_5	OH	H	脱水苯甲酰乌头原碱	$C_{32}H_{43}NO_9$	585.294
	CH_3	OH	OH	脱水苯甲酰-10-OH-新乌头原碱	$C_{31}H_{41}NO_{10}$	587.273
	C_2H_5	OH	OH	脱水苯甲酰-10-OH-乌头原碱	$C_{32}H_{43}NO_{10}$	601.289
 脂型生物碱（LDA）（以8-棕榈酰基取代为例）	CH_3	H	H	8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱	$C_{47}H_{73}NO_{10}$	811.523
	C_2H_5	H	H	8-棕榈酰-苯甲酰脱氧乌头原碱	$C_{48}H_{75}NO_{10}$	825.539
	CH_3	OH	H	8-棕榈酰-苯甲酰新乌头原碱	$C_{47}H_{73}NO_{11}$	827.518
	C_2H_5	OH	H	8-棕榈酰-苯甲酰乌头原碱	$C_{48}H_{75}NO_{11}$	841.534
	CH_3	OH	OH	8-棕榈酰-苯甲酰-10-OH-新乌头原碱	$C_{47}H_{73}NO_{12}$	845.513
	C_2H_5	OH	OH	8-棕榈酰-苯甲酰-10-OH-乌头原碱	$C_{48}H_{75}NO_{12}$	857.529

在草乌中的含量最大，具有抗炎、镇痛和防止心率失常的生物活性，同时也是毒性最为剧烈的成分，根据C_{19}-二萜类生物碱中酯化类型分为单酯型生物碱、双酯型生物碱和多酯型生物碱。草乌中的双酯型生物碱最常见，有很多药理活性，也是草乌质量标准中需要限定的因素。C_{18}-二萜生物碱的含量较低，也具有抗炎、止痛和防止心率失常的作用，其中的草乌甲素作为麻醉镇痛药已经应用于临床，用于癌症晚期疼痛的治疗。C_{20}-双二萜类生物碱的结构相对复杂，除具有抗炎、镇痛作用以外，还具有抗肿瘤、抗心律失常的生物学活性，近年来逐渐受到重视[6]。草乌中除含有生物碱成分（表1）以外，还含有黄酮类、甾醇、酯、糖苷等化学成分，其含有的总黄酮对超氧阴离子自由基具有较强的清除作用[7]。

3 草乌的毒性成分和减毒方式

3.1 草乌的毒性成分及致毒机理

古中医认为乌头（草乌、川乌等）全株有毒，以根头最毒，枝叶枯萎后的草乌根头毒性最大，乌头品种不同，其中毒剂量不同。草乌（尤其是根和根块）具有神经毒性、消化系统毒性、心脏毒性、皮肤吸收毒性、胚胎毒性等[8]。主要毒性成分是双酯型生物碱，包括乌头碱、新乌头碱和次乌头碱等。除此之外，草乌中也含有毒性较低的单酯型生物碱和醇胺型生物碱。其中乌头类生物碱所引起的严重的心律失常及呼吸中枢抑制是其致死的主要原因。其机制是乌头类生物碱可以造成心肌、神经和肌肉在内的可兴奋组织的细胞膜的钠离子通道敏感性增强，乌头碱和新乌头碱以高亲与开放状态的电压敏感钠通道结合，引起钠通道的持续激活，使钠通道对兴奋刺激不敏感。诱导心律失常的电生理表现是延迟去极化后和去极化后的早触发活动，是由于其拮抗迷走神经介导的胆碱能作用，通过延长动作电位期间钠的流入时间。另外，由于下丘脑腹膜内侧核的激活，还具有降压和引起心动过缓的作用。对呼吸肌的毒性作用主要是因为乌头碱通过对轴突中的电压敏感钠通道起作用，降低乙酰胆碱的定量释放来阻断神经肌肉的兴奋传递，抑制呼吸肌收缩，引起窒息。消化系统毒性是由于乌头碱、新乌头碱和次乌头碱可以通过诱导神经节后胆碱能神经释放乙酰胆碱导致回肠强烈收缩[9]，引起剧烈腹痛。不同乌头类生物碱的小鼠给药半数致死量（表2）。

3.2 草乌的减毒工艺

3.2.1 草乌的常用减毒工艺

生草乌内因具有毒性剧烈的双酯型生物碱不能直接入药，含草乌药物的滥用和服用不当所导致的中毒事件时有发生，人们逐渐重视含草乌药物使用的安全性。因此，草乌的减毒工艺研究成为热点。草乌中

表2 乌头类生物碱的小鼠口服给药[10]

生物碱	LD_{50}/(mg·mL^{-1})	$[M+H]^+$
乌头碱	1.8	646
中乌头碱	1.9	632
次乌头碱	5.8	616
脂型中乌头碱	10-40	828、852、854
脂型乌头碱	100-200	842、866、868
脂型次乌头碱	>400	812、836、838
苯甲酰中乌头原碱	800	590
苯甲酰次乌头原碱	800	574
苯甲酰乌头原碱	1500	604

注：脂型中乌头碱包括8-棕榈酰-14-苯甲酰中乌头胺、8-亚油酰-14-苯甲酰中乌头胺、8-油酰-14-苯甲酰中乌头胺；脂型乌头碱包括8-棕榈酰-14-苯甲酰乌头胺、8-亚油酰-14-苯甲酰乌头胺、8-油酰-14苯甲酰乌头胺；脂型次乌头碱包括8-棕榈酰-14-苯甲酰次乌头胺、8-亚油酰-14-苯甲酰次乌头胺、8-油酰- 14-苯甲酰次乌头胺。

表3 草乌不同炮制方法特点比较

炮制工艺	特点	引文
《中国药典》（2020年版一部）工艺（浸泡、水煮）	不使用辅料，浸泡至无干心煮至略微麻舌，没有时间规定较为笼统。	[11]
高压蒸煮	不使用辅料、内在成分损失少、原药材利用率高；总生物碱含量较《中国药典》（2020年版一部）制草乌高、酯型生物碱低。	
醋制草乌	醋制后可以将草乌中剧毒的双酯型生物碱水解为单酯型生物碱且效果明显优于《中国药典》（2020年版一部）制草乌。	[12]
诃子制草乌	传统蒙医药和藏医药的主要炮制方法，有效保留了草乌中的生物碱成分。	[13]
烘制	对采集的含水新鲜草乌用火烘制，避免了接触大量液体，降低毒性同时保证了总碱含量不会大量丢失。	[14]
豆腐法炮制	浙江地方的传统炮制方式，炮制后双酯型生物碱成分明显小于规定限度。	

的双酯型乌头碱性质不稳定，容易水解，因此通过简单的浸泡、水煮来使草乌中的双酯型生物碱水解减弱毒性的炮制方法沿用至今，2020版《中国药典》一部中收载了草乌的水浸炮制方法。然而传统的水煮方法不仅溶出了大量有效成分，降低了药效，而且也并没有应用传统中医药通过多味药材协同作用减毒的理论，因此除水浸泡以外，还衍生出加入辅料浸泡，《本草纲目拾遗》中就提到了用姜渍和豆制。民间还有用米泔水浸泡、麻油浸泡等方法。不同炮制方法，去毒机理不尽相同，药物效果还有待研究。草乌不同炮制方法特点比较见表3。

3.2.2 蒙药草乌的去毒工艺

草乌在蒙医药中应用甚广，传统蒙医理论经过长时间的实践经验总结出了一套完整的减毒体系，被蒙药历代本草收录。包括炮制减毒、配伍减毒、用法滞毒以及剂型缓毒四个方面。

（1） 炮制减毒 与传统中医药相同，蒙药草乌的主要减毒方式也是通过炮制来实现的。古籍《必用药剂诸品》中载到："秋季采挖泵阿块根，去泥土须根……泡于童便尿，干燥。"；《四部医典》记载："冬季采挖不伤皮，无烟火熏制七天"；《蒙医金匮》中写道："麝粪大小块，泡于酒一昼夜"；在《甘露四部》中有："有毒根茎类的药的毒，宿于外皮，去皮之"。除上述传统蒙药草乌炮制方法，还有酸奶泡、奶湿炒、烘干等方法。现代的《中华民族共和国卫生部药品标准（蒙药分册）》记载蒙药草乌的诃子汤泡法：取草乌，放入诃子汤中，室温浸泡3-5天，日翻动3-5次，至口尝稍有麻舌感取出，低温干燥。《内蒙古蒙成药标准》也有甘草汤泡法，另外，此书中还收载了蒙药草乌的炮制方法，包括烘制、童尿制、诃子汤泡制以及发酵草乌。其中诃子汤泡草乌作为蒙医主要的炮制方法具有非常悠久的历史，通过现代高效液相色谱法（HPLC）、高效液相色谱与质谱联用（HPLC-MS）等检测手段发现诃子汤泡制的草乌中双酯型生物碱的变化明显小于其他炮制方法。尽管近年来对草乌炮制工艺的研究较多，但其炮制减毒机理以及炮制工艺如何统一标准并应用于工业大量生产仍是值得研究的课题。

（2） 配伍减毒 在蒙医理论里，诃子在减毒方面的地位不亚于甘草，有"蒙药之王"的美称，不仅在草乌的炮制过程中应用广泛，还在草乌的配伍使用中起到至关重要的作用，在《蒙药部颁标准中》，包括口服制草乌的药品有16个品种，其中诃子作为配伍和使用的就有12种，且制草乌与诃子的配伍使用比例从1:0.3到1:2。先用诃子对草乌进行炮制解毒，再与诃子配伍入药，双重相互作用即可最大程度地降低草乌的毒性，以确保"减毒增效"的功效。

（3） 用法滞毒 蒙医理论在长期临床实践的过程中，认为疾病的潜伏、发作、平息的规律与季节和时间的交替有一定的关系，临床用药会根据这一规律调整药的使用方法，施以辨证施治[15]。归结疾病本身的特点、入药的方法、发病规律结合进食方法，总结出了一套独有的用法滞毒体系，例如空腹服用、饭前服用、饭后服用、寝前服用等。《部颁标准（蒙药分册）》中含草乌的蒙药服用时间大都在睡觉前，这是蒙医长期临床经验的总结，符合现代时辰药理学的用药原理。

（4） 剂型缓毒 剂型不同，药物发挥效果也不完全相同。生草乌因其毒性大，多用于外敷使用，不宜内服。内服多用经炮制后的丸剂，丸剂经口服后，药物成分会随着外层的逐渐吸收而逐步释放，从而达到持久、缓释药效的作用，缓解药物的毒性。因此含草乌蒙药在临床应用当中多以丸剂为主。

3.3 炮制对草乌的影响

现代研究表明，双酯型生物碱在水炮制过程中会水解去掉一个酯基，转化为毒性较低的单酯型生物碱。王启隆 采用HPLC对草乌及《中国药典》（2020版一部）制草乌中6种乌头类生物碱的含量进行了考察，发现炮制后的单酯型生物碱中的苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱和苯甲酰次乌头原碱的质量分数分别由3.8%、9.2%、0.4%提高至22.7%、32.9%、2.1%，而双酯型乌头碱中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的质量分数分别由19.6%、24.3%、2.0%降低至0.5%、0.6%、0.3%。张小峰[17]选取了四川、新疆维吾尔自治区、吉林3个不同产地的草乌及其经蒙医传统方法诃子汤泡制后的草乌，采用高效液相色谱法对其双酯型生物碱的含量做了比较，实验表明，炮制后双酯型生物碱的含量变化新疆维吾尔自治区产>吉林产>四川产，；吉林产地的所含乌头类生物碱最为全面、品质最好；新疆维吾尔自治区产地的草乌乌头类生物碱总碱含量最高、毒性最强，不同产地草乌在生物碱的种类和含量上具有较大差异。蒙药诃子制草乌减毒是通过草乌在诃子汤浸泡当中，诃子中的鞣质类成分会进入草乌与其中的生物碱成分结合成难溶性的物质，在胃液的

作用下逐步消融，以达到减毒存效的作用。同时，由于每天进行更换诃子汤，酸性的的诃子汤也会溶解掉草乌中的部分生物碱成分；诃子对草乌致大鼠心脏毒性有一定的保护作用，诃子汤炮制能降低草乌的心肌毒性[18]。松林等人采用LC-MS分析方法研究草乌及诃子体内吸收代谢情况，结果表明草乌经过诃子汤的炮制会降低其有毒成分含量；炮制后使多成分分解吸收速度降低及延迟入血时间；炮制也会影响草乌成分吸收代谢具体位点，可以使草乌毒性成分缓慢降解以此避免过多量的摄入导致中毒的机理[19]。即便炮制会减少草乌的毒性，但研究发现，通过对小鼠灌服经《中国药典》(2020版一部)炮制后的草乌提取液，依旧会对小鼠的心、肝、肾有一定的损伤，因此草乌的临床应用剂量仍需严格控制。

4 草乌质量标准的研究

4.1 基于《中国药典》(2020版一部)的草乌质量标准

草乌中毒治疗过程十分困难。因此建立更为精确的质量标准的测定方法，是保证用药安全的关键。随着草乌中活性成分研究的深入，人们的研究侧重点已经从分离鉴定新的化合物转变为草乌中的有效成分的定量分析；草乌同其他中药配伍使用后成分的定量分析以及草乌进入机体后的代谢物的分析等。这些研究不单单是保证草乌的药用效果，更是为了减少中毒事件的发生。目前国内外常用的质量标准研究主要是通过高效液相色谱法/超高效液相色谱法(HPLC/UPLC)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、高效液相色谱/超高效液相色谱-质谱联用法(HPLC/UPLC-MS)等来实现的[20-21]。《中国药典》(2020年版一部)中收载了草乌的质量控制方法，应用高效液相色谱分离草乌中的乌头双酯型生物碱，其含量应当保证在0.15%-0.75%，但是对毒性较低的单酯型生物碱的含量并没有限定标准，对制草乌的质量限定也只针对《中国药典》(2020年版一部)中炮制方法的制草乌质量研究，且在草乌的炮制过程当中，通过“口尝无麻舌感或微有麻舌感”为草乌炮制标准不够严谨。不同草乌炮制方法减毒方式也不相同，仅仅以乌头单酯型生物碱的含量作为制草乌质量标准的因素具有局限性，因此，通过波谱、光谱、质谱等多方位指纹图谱的方式构建草乌的质量控制体系具有重要意义。

4.2 基于指纹图谱的草乌质量评价体系

最新版的《中国药典》(2020版一部)中将草乌的性状、灰分、水分、薄层鉴定和高效液相色谱鉴定作为草乌的质量评价标准。中药指纹图谱可以最大程度的综合评价药品的品质。随着检测方法的改进和更新，草乌的质量评价方法有很大的提升空间，可从草乌质量标准体系和代谢指纹图谱出发，建立指纹图谱的综合数据库、微量元素的指纹图谱和生产过程数字化指纹图谱质量控制体系。草乌指纹图谱的完善可以更好的保证临床应用的安全性、有效性和稳定性，有利于提升中药的品质、减少中毒事件的发生，为其他中药的品质鉴定奠定基础。

中药指纹图谱体系包括中药化学指纹图谱和中药生物指纹图谱，是唯一一种被国际认可的控制中药提取物(自然药物)和其制剂质量的技术。其中中药指纹图谱是对中药产品的化学特征进行分析和总结[22-23]。中药指纹图谱可以更直观、全面地反映中药质量，中药指纹图谱是实现中药鉴别、品质评价和产品稳定性的可执行模式，具有信息量多、特征性强、整体性和模糊性等特点[24]。中药生物指纹图谱主要应用于分析中药材的基因及其蛋白水平的表达规则和结构识别真伪[25]，是目前在中药生物指纹图谱技术领域发展的最高阶段。

指纹图谱的评价方法主要分为监督化学模式分析法、无监督化学模式识别法和相似度评价方法。监督化学模式分析法是通过将现已明确的样品信息输入到计算机当中，再与待测试样品信息谱图进行判别来确定目标成分的一致性。无监督化学模式识别方法就是不需要向计算机中输入已知的样品信息，直接对若干批次的待测样品的图谱数据进行对比，按照样品之间相似性进行分类，该方法可以最直接的进行系统性的分析。

崔秀明[26]采用HPLC测定了10种不同产地的生草乌的生物碱成分，并按照保留时间和峰面积制定指纹图谱，绘制了草乌药材特有的指纹图谱全貌，为草乌的质量分析和控制提供了依据。张艳[27]应用HPLC同时测定草乌中的苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、新乌头碱、乌头碱、次乌头碱等6种生物碱的含量，填补了《中国药典》(2020版一部)中只限定了双酯型生物碱的不足，为草乌质量标准的完善奠定基础。李俊松等[28]针对水煮法炮制前后

表4　草乌指纹图谱的建立方法和特点

指纹图谱方法	研究方法	特点	引文
草乌色谱指纹图谱	薄层色谱法(TLC)	实用性强、操作方便,可快速对草乌进行鉴别;一般不作为定量分析、具有局限性。	[31]
草乌光谱指纹图谱	高效液相色谱法(HPLC) 超高效液相色谱(UPLC)	高压力、高灵敏度、高效率以及自动化,目前草乌质量标准的主要检测方法;且可与各种检测器联用提高检测灵敏度。	[32]
草乌波谱指纹图谱	核磁共振波谱法	高样品通量、前处理简单、高灵敏度;造价昂贵,场地要求较高。	[33]
草乌质谱指纹图谱	电子轰击质谱(EI-MS)电喷雾电离质谱(ESI-MS)场解吸质谱(FD-MS)飞行时间质谱(TOF-MS)等	质谱方法被认为是同时具备高特异性和高灵敏度,是没有紫外吸收物质检测的方法;但需专业设备及专业人员操作。	
草乌DNA指纹图谱	基因探针 聚合酶链式反应 核酸电泳等	高度特异性,可对草乌的遗传信息进行区别与划分	[34]
蛋白质组学指纹图谱	钠十二烷基的硫酸盐聚丙烯酰胺凝胶电泳法(SDS-PAGE)	与DNA指纹图谱一样属于分子水平的检测手段,具有高分辨率、用样量少等特点,可对草乌或其细胞代谢产物中的蛋白进行检测。。	
草乌代谢通路图谱	网络药理学 代谢组学	代谢通路图谱可以从整体的角度探索草乌与疾病间的关联性,是大数据时代系统性研究的新趋势。	[35]

的草乌建立HPLC指纹图谱,发现草乌经炮制后生物碱成分发生了明显的变化,同时所建立的方法也适用于草乌的药品饮片的质量控制。包懿[29]利用电喷雾介质为检测手段,检测了草乌中的单酯型二萜化合物和双酯型二萜化合物,比较全面的分析了草乌中药化学成分的差异,为草乌药材中生物碱的定性和定量的分析提供了实验依据。邓广海[30]等对10批不同产地的草乌3种双酯型生物碱和3种单酯型生物碱生品和不同高压蒸制、不同高温烘制、不同炮制工艺进行了HPLC指纹图谱研究,为草乌及其炮制品的品种鉴别及质量控制提供了科学的依据。不同的研究方法有不同的优缺点,单一的指纹图谱具有不确定性,将多种指纹图谱联合来建立草乌的质量标准的数据库即可扬长避短(表4)。未来,通过完善指纹图谱数据库,可方便的了解草乌的全部信息,极大的提高草乌质量鉴定及科研分析的效率,通过科技与信息的交汇提升人类的福祉。

4.3　蒙药诃子制草乌质量标准研究现状

由于诃子制草乌中的双酯型生物碱在炮制过程中变化不大,且减毒机制尚未清楚,不能一概以传统中药制草乌的质量标准对诃子制草乌中的成分进行限定。杨畅等[36]对生草乌、诃子制草乌水煎液及草乌诃子共煎液经HPLC法测其中生物碱的含量,结果表明诃子草乌共煎液中双酯型生物碱的含量最多,生草乌煎液中双酯型生物碱的含量最少,可证明蒙医药中的“诃子可解草乌毒”并不是降低了剧毒的双酯型生物碱而是其中的鞣质成分与生物碱结合为难溶物质,可能是通过缓慢的溶解达到持续发挥药效的作用。支美汝等[37]应用UPLC-Orbitrap-MS对经诃子炮制前后草乌的成分变化做了分析,发现诃子制草乌中除了新增没食子酸、诃子次酸、莽草酸等10种源自诃子中化学成分外,生物碱类化合物变化较小。苏都娜[38]对蒙药草乌根、花、芽以及叶进行了红外光谱三级鉴定并建立了炮制草乌的红外指纹图谱,提供大量草乌、草乌花、草乌叶、草乌芽的整体信息,能够较准确的把握草乌类药材的整体质量。现代仪器的飞速发展也推动了传统蒙医药的研究,草乌作为蒙医药方剂中常用的一味中药,至今为止,尚有诸多问题需要深入研究。现如今,越来越多的学者利用先进的仪器对传统蒙医药进行分析,以解决蒙医药药质量标准及中药现代化等问题。

5　总结与展望

草乌作为传统中药具有悠久的历史,是药效与毒性并存的常用天然药用植物,在我国产地分布广泛,药效突出,千年来受到中医、蒙医、藏医等不同医学理论体系的青睐。文章对近年来传统中医药和蒙药制草乌的相关研究做了概述,包括草乌的化学成分、毒性成分、炮制减毒工艺及质量标准研究。草乌的毒性剧烈,在应用范围受到很大限制,亟需利用传统中医理论和现代科技手段规范草乌的炮制工艺并严格控

制草乌的质量。客观评价其质量优劣及毒性，同时建立完善的质量评价指标，加强中药质量保证以确保药物临床应用的安全性、有效性、稳定性，为进一步的开发利用打下坚实的理论基础。

蒙药作为我国传统的民族医药，现代化研究起步较晚，蕴含着巨大的应用和研究前景。草乌作为蒙医药方剂中常用的一味中药，至今为止，尚有诸多问题需要深入研究。如诃子制草乌不但在生物碱的成分上没有得到统一，且在炮制过程中对诃子汤的浸泡方法也未达成共识。《内蒙古蒙成药标准》在附录中规定草乌用诃子汤浸泡2-3天，但未给出具体的诃子用量。《内蒙古蒙药材标准》对诃子制草乌的炮制工艺给出详细的工艺流程，但由于年代久远且不够明确，无法对诃子制草乌有系统的工艺研究。通过对文献的研究发现，涉及诃子制草乌炮制工艺的文献较少，优化工艺的方法也不全面，参考价值较为有限，尚缺乏一套完善的诃子制草乌工艺及质量控制标准。

今后应当对传统中医药和蒙药制草乌中的化学成分、代谢成分进行更深入的研究，借助于大数据时代“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络建立全方面的草乌质量标准体系。建立完善的草乌指纹图谱信息的数据库。该数据库不限于包含不同产地批次草乌及其炮制品的色谱指纹图谱、核磁共振谱及质谱指纹图谱等信息，数据库可快速、准确地进行质量评价，对草乌减毒炮制工艺的优化和临床安全用药提供了良好的保障。

参考文献

1 团结，其合力嘎．简述含草乌蒙药的安全使用．中国民间疗法，2017，25(2)：70-71.

2 国家中医药管理局中华本草编委会．中华本草蒙药卷．上海：上海科学技术出版社，2004：246.

3 奥·乌力吉．传统蒙药与方剂．赤峰：内蒙古科学技术出版社，2013：32-90.

4 宝鲁尔，陈红梅，刘小伟，等．蒙药经典方扎冲十三味丸的方解、方源、药理与临床应用．世界中医药，2021，16(14)：2177-2182.

5 图雅，张贵君，王淑敏，等．草乌在中医和蒙医中应用概述．世界科学技术-中医药现代化，2008(1)：113-116.

6 李倩，孙淑仃，王梅英，等．草乌的化学成分及镇痛活性研究（英文）．*J Chin Pharm Sci*，2018，27(12)：855-863.

7 李泉，王宝森，刘贵阳，等．野生大草乌中总黄酮的提取与抗氧化性分析．湖北农业科学，2014，53(17)：4142-4144.

8 澈力木格，那生桑．蒙中药草乌现代炮制方法与原理研究．中国民族医药杂志，2020，26(1)：64-67.

9 Chan T Y. Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*，2009，47(4)：279-285.

10 刘淑莹，宋凤瑞，刘志强．中药质谱分析．北京：科学出版社，2012：234.

11 汤金春．对现版《药典》草乌制法的讨论．中药材，1991(9)：46-47.

12 杜红，张洞于，侯跃飞，等．醋的用量对炮制草乌生物碱类成分的影响．中国民族民间医药，2012，21(18)：48-49.

13 刘帅，李飞，侯跃飞，等．诃子中的鞣质成分对诃子汤制草乌的影响——诃子制草乌炮制原理探讨Ⅰ．中国实验方剂学杂志，2013，19(5)：158-160.

14 韩志强，那生桑．蒙药草乌炮制方法的研究．世界科学技术-中医药现代化，2008(1)：150-154.

15 李杰，韩翠玲．含草乌蒙药的用药特点及安全性分析．中国民族医药杂志，2015，21(2)：38-40.

16 王启隆，刘超，权鹏，等．炮制对草乌中乌头类生物碱经皮吸收的影响及其贴剂的设计与评价．中草药，2021，52(11)：3201-3208.

17 张小峰，松林，图雅，等．三种不同产地蒙药草乌炮制前后三种乌头碱含量的比较研究．中国民族医药杂志，2016，22(2)：42-44.

18 包勒朝鲁，那生桑．诃子解草乌毒蒙医传统观念及现代研究概况．中药药理与临床，2020，36(5)：223-227.

19 松林，蒙药草乌诃子汤炮制品的有效部位与其消化道内生物转化的相关性研究．呼和浩特：内蒙古医科大学，2018-03-20.

20 Singhuber J，Zhu M，Prinz S，*et al*. Aconitum in traditional chinese medicine-a valuable drug or an unpredictable risk?. *J Ethnopharmacol*，2009，126(1)：18-30.

21 Zhou S S，Ma Z C，Liang Q D，*et al*. Uplc/q-tof-ms based chemical profiling approach to evaluate chemical composition of augmentation toxicity in combination of radix aconiti and pinellia praeparata. *Huaxue Xuebao*，2012，70(3)：284-290.

22 高华荣，孙相民．中药指纹图谱在现代中药制剂中的应用．中国实用医药，2009，4(14)：240-241.

23 任德权．中药质量控制的里程碑——中药指纹图谱．中成药，2001，23(1)：1-2.

24 李强，杜思邈，张忠亮，等．中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望．中草药，2013，44(22)：3095-3104.

25 刘东方，赵丽娜，李银峰，等．中药指纹图谱技术的研究进展及应用．中草药，2016，47(22)：4085-4094.

26 赵英永，崔秀明，戴云，等．草乌药材HPLC指纹图谱研究．中国中药杂志，2006(13)：1056-1058.

27 张艳，黄丹，刘秀秀，等．HPLC同时测定草乌中的6种生物碱．华西药学杂志，2017，32(6)：652-654.

28 于永军，李俊松，蔡皓，等．草乌炮制前后HPLC指纹图谱比较研究．现代中药研究与实践，2009，23(6)：46-48.

29 包懿．乌头类二萜生物碱的分离方法及*ESI-MS*图谱分析．沈阳：沈

阳药科大学硕士研究生学业论文, 2008
30 邓广海. 川乌、草乌炮制工艺及指纹图谱的研究. 广州: 广州中医药大学硕士研究生学业论文, 2011.
31 钟名诚, 肖聪. 制川乌、制草乌的薄层色谱鉴别. 中国药业, 2009, 18(2):56-57.
32 徐丹. 草乌生物碱提取分离、指纹图谱分析及生物活性研究. 长春: 长春中医药大学硕士研究生学业论文, 2013.
33 陈东林, 李正邦, 彭崇胜, 等. 两个特殊骨架的C_(20)-二萜生物碱的全部~1H(~(13)C)核磁共振信号指定. 有机化学, 2003(7):674-677.
34 Liu J, Guo L N, Ma S C. Original identification of doubtful counterfeit of Aconiti. *Kusnezoffi Radix Cocta based on DNA barcoding technology*. *Chin J Pharm Anal*, 2020, 40(2):246-252.
35 澈力木格. 基于代谢组学与网络药理学的蒙药草乌毒性与烘制减毒作用原理研究. 北京: 北京中医药大学博士研究生学业论文, 2020.
36 杨畅, 李飞, 侯跃飞, 等. 诃子草乌配伍与诃子制草乌水煎液中生物碱含量的比较——诃子制草乌炮制原理探讨Ⅱ. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4):130-132.
37 支美汝, 顾欣如, 韩舒, 等. 应用UPLC-Orbitrap-MS分析草乌及其不同炮制品化学成分差异. 中国中药杂志, 2020, 45(5):1082-1089.
38 苏都娜, 策力木格, 松林, 等. 草乌类蒙药的红外光谱分析与鉴定. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(12):2170-2175.

Research Progress on Detoxification and Quality Standard Construction of Mongolian Medicine *Aconitum Kusnezoffii* Reichb

Zhang Guixin[1], Song Fengrui[2], Zhu Yuqi[1], Guan Songlei[1], Zheng Zhong[2]
(1. College of Life Sciences, Jilin Agricultural University, Changchun 130000, China; 2.Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130002, China)

Abstract: *Aconitum kusnezoffii* Reichb (AKR) has a long history of medication in traditional Chinese medicine, Mongolian medicine and other fields. It has the effects of dispelling wind, dehumidification, warming meridians and relieving pain. As its therapeutic effect coexists with toxicity, it must be treated with detoxification before clinical use. Mongolian medicine belongs to Chinese characteristic ethnic medicine, which has rich experience and unique characteristics in processing and application of AKR. The processing method of AKR in Terminalia chebula is widely used in various Mongolian medicine prescriptions because of its remarkable detoxicity effect and effective retention of the ingredients in AKR. However, the specific processing methods of Terminalia chebula in different medical books are different, and a complete quality control system is lacking. This paper studied the research at home and abroad for nearly a decade of research literature, summarized the chemical composition of AKR (including toxic ingredient and pharmacological toxicology), the attenuated process of AKR and attenuated mechanism to carry on the summary, summarized the current AKR quality standard construction methods, evaluation system and existing problems, and gave Mongolian AKR preparation and the establishment of quality standards to provide comprehensive scientific data. It provides reference for further strengthening the research of traditional ethnic medicine.

Keywords: *Aconitum Kusnezoffii* Reichb, Mongolian medicine, Concoct attenuation, Quality standards

（责任编辑：周阿剑、刘玥辰，责任译审：周阿剑，审稿人：王瑀、张志华）