去甲乌药碱的药理活性及作用机制研究进展

刘欣雅[1,2]，林玉婷[1,2]，姚娇[1,2]，艾启迪[1,2]，杨岩涛[1,2]，陈乃宏[3]，阳松威[1]，陈畅[1]（1.湖南中医药大学药学院，湖南 长沙 410208；2.湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心，湖南 长沙 410208；3.中国医学科学院北京协和医院药物研究所，北京 100050）

摘要：去甲乌药碱(Higenamine，HG)是最初从乌头中分离得到的一种苄基异喹啉类生物碱。HG的药理活性主要表现在强心作用、舒张血管、抗血栓、减轻心肌缺血/再灌注损伤、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等方面，对心力衰竭、休克、关节炎、缺血/再灌注损伤、抑郁症及肿瘤等多种疾病表现出潜在的治疗作用。加强对HG药理活性及作用机制研究，促进其新药开发和临床应用转化具有重要意义。

关键词：去甲乌药碱；乌头；药理活性；作用机制；研究进展

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1003-9783(2024)12-1952-05

doi：10.19378/j.issn.1003-9783.2024.12.020

Research Progress on Pharmacological Activity and Mechanism of Higenamine

LIU Xinya[1,2]，LIN Yuting[1,2]，YAO Jiao[1,2]，AI Qidi[1,2]，YANG Yantao[1,2]，CHEN Naihong[3]，YANG Songwei[1]，CHEN Chang[1]（1. College of Pharmacy，Hunan University of Chinese Medicine，Changsha 410208 Hunan，China；2. Hunan Engineering Technology Center of Standardization and Function of Chinese Herbal Decoction Pieces，Changsha 410208 Hunan，China；3. Institute of Materia Medica，Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College，Beijing 100050，China）

Abstract：Higenamine（HG）is a benzyl isoquinoline alkaloid，which was originally isolated from aconite. The pharmacological activity of HG is mainly manifested in cardiotonic effect，vasodilation，antithrombotic effect，alleviation of myocardial ischemia/reperfusion injury，antioxidant，anti-inflammatory，immune regulation，anti-tumor，etc. HG shows potential therapeutic effects on heart failure，shock，arthritis，ischemia/reperfusion injury，depression，and tumors. It is an important issue to strengthen the research on the pharmacological activity and mechanism of HG，which is of great significance for promoting new drug development and clinical application transformation of HG.

Keywords：Higenamine；aconite；pharmacological activity；mechanism；research progress

附子中的生物碱类化合物是其发挥强心作用的主要成分，在临床实践中被广泛用于治疗心力衰竭、心动过缓等[1]。去甲乌药碱(Higenamine，HG)是一种植物性生物碱，最初从乌头中分离得到，并被鉴定为乌头的强心活性成分。近年研究[2]发现，其具有抗血小板凝集、增强心脏收缩力及收缩频率、抗心肌细胞及神经元凋亡等作用。目前，HG作为冠状动脉疾病(CAD)的药物应激剂已被临床研究证实具有广阔的应用前景，我国已完成Ⅲ期临床研究[3]。此外，还有大量研究[4]揭示了HG的多种药理活性，如正性肌力和正时性的强心效应、激活心肌慢通道、舒张血管和气管、抗血栓形成、抗凋亡、抗氧化、抗炎和

收稿日期：2024-04-15

作者简介：刘欣雅，女，学士，研究方向：中药药理学。Email：2564701654@qq.com。通信作者：阳松威，男，在职博士后，讲师，研究方向：中药神经精神药理学。Email：646972015@qq.com。陈畅，女，学士，实验员，研究方向：中药药理学。Email：37212113@qq.com。

基金项目：国家自然科学基金项目(82304750，U2202214)；湖南省自然科学基金青年项目(2022JJ40313，2021JJ30512)；湖南省中医药管理局科研基金项目(B2023139)；湖南中医药大学中药学一流学科项目[校行科字(2018)3号]；湖南省大学生创新创业训练计划项目(S202210541072)。

免疫调节等。最新研究[5]显示，HG可通过改善星形胶质细胞间隙连接(Gap junctions，GJs)功能障碍及抗炎活性来发挥治疗抑郁症的作用，可能成为抗抑郁的新型药物。因此，本文拟对HG的药理活性及作用机制方面的研究成果进行综述，旨在为HG的进一步研究与开发提供参考。

1 HG的化学特性

HG属于苄基异喹啉类生物碱，在自然界中分布广泛，目前已知附子、细辛、莲子及莲子心等中药中含有该成分[6]。在美国等国家HG还被作为非处方减肥药及运动补充剂的成分[7]。HG的化学结构为1-对羟苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉类生物碱(见图1)，分子式为$C_{16}H_{17}NO_3$，其结构与儿茶酚相似，是β-肾上腺素受体的激动剂。目前，HG主要通过化学合成制造，其氯盐形式相对易溶于水，常用于临床[4]。盐酸去甲乌药碱是一种非常稳定的分子结构，呈密集的白色粉末状，一定剂量下能增加心率、心输出量、心肌耗氧量及冠状动脉血流量，近期已成为临床上较安全的心脏负荷试验药物[8]。

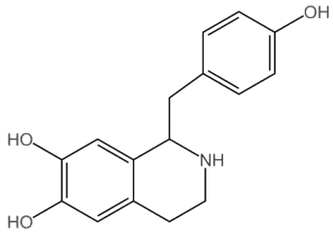

图1 去甲乌药碱的结构式

Figure 1 Structural formula of higenamine

2 HG的药理作用

2.1 强心作用 HG最初作为附子的有效成分即一种传统的心脏兴奋剂而被关注，作为具有强效正性肌力作用的药物，其体内外实验研究较充分。研究[9]发现，即使在浓度为10^{-9} g·mL^{-1}的情况下，HG也能对离体蟾蜍心脏产生显著的强心作用。HG在0.1~800 nmol·L^{-1}浓度范围，能以剂量依赖方式增强兔左心房的张力[10]，并且可用于治疗窦房结损伤引起的心律失常[11]。Zhu等[12]揭示了HG强心作用的另一种机制，其能通过抑制TGF-β/Smad信号通路减少心肌成纤维细胞活化和基质蛋白沉积，从而改善心肌损伤和心脏纤维化。此外，Deng等[13]研究发现，HG能显著抑制心肾综合征大鼠的心肾纤维化，其机制可能与抑制成纤维细胞胶原合成和心肌细胞肥大，以及靶向ASK1/MAPK/NF-κB信号通路有关。Liu等[14]观察了HG对15例心脏病患者左室心功能的影响，发现静脉滴注HG(15~20 μg·min^{-1})能显著提高左心室射血分数及射血速率。Feng等[15]研究发现，HG(22.5 μg·kg^{-1})通过静脉给药，患者心率在给药后2 min内迅速且显著升高，心率最大增加值为76次·min^{-1}，且能够在给药后30 min内恢复到基线，为HG作为应激剂提供了依据[15]。

2.2 舒张血管 Wang等[16]采用离体大鼠主动脉进行体外研究，发现HG可刺激β肾上腺素受体，以剂量依赖性的方式促进血管舒张。而HG发挥血管舒张作用的另一个原因是Ca^{2+}阻断，其能够抑制Ca^{2+}诱导的离体大鼠主动脉的异常收缩[3]。Weng等[2]研究显示，HG可以抑制大鼠主动脉平滑肌细胞的迁移与增殖，推测其具有预防血管再狭窄的潜力。另外，HG还被认为可以用于治疗雷诺氏现象和寒冷致血管收缩[17]。Guan等[17]研究表明，HG可调控低温诱导的人皮肤微血管内皮细胞(HDMECs)的PI3K/Akt信号通路，改善一氧化氮(NO)生成抑制，有助于血管舒张，但HG对AMPK/eNOS/NO信号通路无抑制作用，需进一步明确HG的内皮依赖性血管舒张作用机制。综上所述，HG可能通过β肾上腺素能受体刺激和钙拮抗作用促进血管舒张，其舒张血管作用对心血管疾病患者的临床治疗具有积极意义。

2.3 抗血栓 血小板沉积是导致血栓性疾病的关键因素[18]。HG主要通过抑制血小板聚集和减少凝血酶原时间的延长来发挥抗血栓作用，因此相比其他抗凝剂，HG引起出血的风险更低[19]。Pyo等[20]研究发现，HG能通过抑制U46619(TXA2模拟物)诱导的血小板聚集，直接拮抗TXA2受体(TP受体)，从而发挥抗血栓作用。

在体外实验中，HG显示出对5'-二磷酸腺苷二环己基铵盐(ADP)、胶原蛋白和肾上腺素诱导的人及大鼠血小板聚集的抑制作用[19]。此外，在小鼠急性血栓形成模型和大鼠动静脉分流(AV-shunt)模型中也观察到HG的抗血栓作用，口服HG(50、100 mg·kg^{-1})能显著提高小鼠急性血栓形成的恢复率，并能降低大鼠AV分流管内血栓的质量[19]。口服HG(10、50 mg·kg^{-1})还可显著改善静脉输注脂多糖(LPS)引起的血浆纤维蛋白原水平下降、纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物(FDP)水平升高，以及凝血酶原时间(PT)延长，同时抑制活化部分凝血酶时间(APTT)延长和血小板计数下降[21]。

2.4 减轻心肌缺血/再灌注损伤（Myocardial ischemia/reperfusion injury，MI/RI） MI/RI是指缺血性心脏病在恢复血液灌注后心肌损伤进一步加重。MI/RI目前依然是心肌梗死（Myocardial infarction，MI）再灌注手术的一个重要挑战，与溶栓、血管成形术和冠状动脉搭桥术等治疗方法密切相关，而上述手术通常用于建立血液回流，以尽量减少严重心肌缺血对心脏造成的损害[22]。研究[23]发现，HG（10 mg·kg^{-1}）在缺血性脏器损伤的治疗中，可以减少脑、肠和心脏的梗死面积，从而降低死亡率。Lee等[24]研究发现，HG缩小MI/RI梗死面积与上调血红素加氧酶（HO-1）表达、调节凋亡相关基因、减少DNA链断裂、减少细胞凋亡、释放细胞色素C和降低Caspase-3活性有关，表明HG能通过减少体内线粒体依赖性凋亡进而保护MI/RI诱导的大鼠心脏损伤[24]。Wu等[1]研究表明，HG在新生大鼠和成年小鼠心室肌细胞中，能够下调凋亡相关标志物如Caspase-3、Caspase-9的表达，从而抑制细胞凋亡。HG还能通过刺激PI3K/AKT/Nrf2信号传导，通过诱导C6细胞的HO-1表达发挥抗凋亡作用，从而对缺血性损伤具有保护作用[25]。综上所述，HG可能通过抗凋亡和抗氧化作用对MI/RI发挥保护作用。

2.5 抗氧化 研究[26]表明，HG可通过抗氧化应激损伤和抗凋亡作用保护心肌细胞。Jin[27]等通过体外实验探讨了HG对多柔比星（DOX）诱导的新生大鼠心肌细胞和H9c2细胞毒性的保护作用机制，发现HG可以提高DOX作用下的心肌细胞活力。Lee等[24]研究证明，HG（1、5、10 mg·kg^{-1}）能以剂量依赖的方式抑制过氧亚硝酸盐诱导的细胞色素C的氧化。研究[25]还发现，HG（1~150 μmol·L^{-1}）可以通过降低活性氧（ROS）水平来保护心肌细胞免受H_2O_2诱导的氧化应激损伤，并通过提高HO-1活性来增强抗氧化防御能力。成蒙蒙等[28]研究发现，HG能够抑制H_2O_2诱导的PC12细胞损伤，与其抗氧化及抗凋亡作用有关。有研究[29]显示，HG对氧糖剥夺/再灌注（OGD/R）诱导的神经细胞损伤具有保护作用，与其抑制ROS和丙二醛（MDA）生成，增强超氧化物歧化酶（SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性，调控Akt/Nrf2/HO-1信号通路有关。

2.6 抗炎作用 作为乌头的有效活性成分，HG已被证实具有明显抗炎作用，尽管其作用机制尚未完全明确，但研究[30]发现，HG的抗炎作用可能与其对NO生成的影响有关，HG（1、10、100 μmol·L^{-1}）可显著下调LPS诱导的NO合成酶（iNOS）表达。Kang等[31]探讨了HG对LPS+干扰素γ（IFN-γ）刺激的RAW 264.7巨噬细胞NO生成和iNOS基因表达的影响，发现HG能以浓度依赖性的方式，通过抑制NF-κB通路的激活，显著抑制NO产生和iNOS基因表达，从而发挥抗炎作用。Wei等[32]研究发现，口服HG（30、60、120 mg·kg^{-1}）可明显减轻过敏性鼻炎（AR）小鼠的症状，并改善肺、鼻组织的病理变化，可能与HG降低血清中免疫球蛋白E（IgE）、组胺和IL-4水平，激活AKT1和抑制EGFR/JAK2/c-JUN信号通路有关。Duan等[33]通过建立A型胶原蛋白诱导关节炎（CIA）模型发现，HG可通过抑制炎症反应、氧化损伤和Caspase-3/9活化，发挥对胶原诱导性关节炎的保护作用。此外，HG还能通过抑制NF-κB活化，改善LPS诱导的急性肺损伤大鼠肺组织的病理变化，减少炎症细胞浸润和促炎细胞因子释放[34]。

2.7 免疫调节 免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫因子组成，是保护宿主体内平衡免受病原体、毒素和过敏原侵袭的主要防御机制[35]。Zhang等[36]在一项针对脊髓损伤小鼠的研究中发现，HG对T淋巴细胞的活化抗原$CD4^+$、$CD8^+$表达具有时间和剂量依赖性，同时还能抑制$Ly6G^+$中性粒细胞和$CD11b^+$巨噬细胞的活动，从而发挥其免疫抑制效果；此外，HG还能增加IL-4、IL-10表达，促进M2型巨噬细胞活化，增加髓磷脂的分离和增强脊髓修复过程，并通过诱导HO-1的表达来减少HMGB1的产生。

2.8 抗肿瘤 宋莉等[37]利用多种生物数据库预测了HG调控肿瘤发生发展的可能机制，并通过体内外实验进行效应及机制验证，结果发现HG可显著缩小结肠癌皮下移植瘤的体积，促进肿瘤细胞凋亡，并能显著提高结肠癌裸鼠体内的心钠肽（ANP）水平，HG的抗肿瘤作用可能与促进心脏肽类激素的释放有关。Jin等[38]研究发现，HG能增强葫芦素B（Cucurbitacin B，Cu B）的细胞毒作用，在Cu B抗乳腺癌中促进细胞凋亡和增强G2/M期阻滞，可能与HG抑制AKT和CDK2的相互作用，从而增强其抗肿瘤作用有关。Feng等[39]发现，HG通过抑制NF-κB信号通路，可以抑制转化生长因子β1（TGF-β1）诱导的肺癌细胞上皮间质转化，及其黏附、迁移和侵袭[39]。

3 讨论

HG的药理活性主要表现在以下几个方面：①强心方面：HG具有正性肌力和正性强心作用，可增强

心肌收缩力，抑制心肌纤维化和心肌细胞肥大，以及提高心脏射血分数等；②舒张血管方面：HG可通过阻断Ca^{2+}、刺激β肾上腺素受体、抑制主动脉平滑肌的迁移与增殖等促进血管舒张；③抗血栓方面：HG可通过抑制血小板聚集、减少凝血酶原时间延长、拮抗TP受体、抑制活化部分APTT的延长发挥抗血栓作用，可能对弥散性血管内凝血（DIC）或伴有多器官功能衰竭的相关疾病具有治疗潜力；④减轻MI/RI方面：HG可通过减少梗死面积、上调HO-1表达、调节凋亡相关基因、减少DNA链断裂、减轻线粒体凋亡、刺激PI3K/AKT/Nrf2信号通路等保护心肌细胞，进而改善MI/RI损伤；⑤抗氧化方面：HG可通过增强细胞活力、抑制细胞色素C氧化、降低ROS和MDA水平、调控Akt/Nrf2/HO-1信号通路，发挥抗氧化作用；⑥抗炎方面：HG可通过减少NO生成、抑制NF-κB信号通路、降低IgE等炎症介质水平、激活AKT1和抑制EGFR/JAK2/c-JUN信号通路，发挥抗炎作用；⑦调节免疫方面：HG可通过抑制$CD4^+$和$CD8^+$T细胞表达、抑制$Ly6G^+$中性粒细胞和$CD11b^+$巨噬细胞活动、促进M2型巨噬细胞活动等途径抑制免疫功能，可能为自身免疫性疾病的治疗提供研究思路；⑧抗肿瘤方面：HG对结肠癌、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤具有抑制作用。

作为附子中具有强心作用的有效活性成分，HG最早在1974年由Kosuge从乌头的根中提取分离得到[9]，是一种类似于儿茶酚胺结构的苄基异喹啉类生物碱，属于β2激动剂类药物，具有类似肾上腺素受体配体的特征，如能够刺激β-肾上腺素受体、舒张血管、增强心肌收缩力等，临床上可作为强心剂使用[2,6]。HG在附子中的含量较少，中国医学科学院药物研究所于1975年以香兰醛为原料合成了HG，并定名为“附子Ⅰ号”，是我国的原创新药[40]。因其具有正力性与正时性的强心作用，以及舒张血管、抗血小板凝聚、免疫调节与抗炎作用，已成为防治心血管疾病的有效药物，并对心力衰竭、DIC、休克、关节炎、哮喘、MI/RI损伤、勃起功能障碍、抑郁症及肿瘤等疾病表现出潜在的治疗作用，值得开展深入研究。HG在2004年获国家药品监督管理局Ⅰ类新药临床研究批件，且作为心脏负荷试验药物检测冠心病心肌缺血的Ⅲ期临床研究已完成，具有显著的临床价值。近年来HG在保护神经细胞、维持神经系统稳态方面的作用越来越受到关注，研究[25,41]还发现，HG可抑制脑缺血再灌注引发的神经损伤，表现出治疗神经系统疾病的潜力。

综上所述，HG在体内、外表现出多种药理活性，表明其具有广泛的医学用途，在多种疾病方面显示出潜在的治疗作用，有望成为具有重要研究价值和开发前景的中药新药，应加强对其药理活性以及更深层次作用机制方面的研究，以促进其新药开发和临床应用转化。

参考文献：

[1] WU M P，ZHANG Y S，ZHOU Q M，et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of β2-AR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Pharmacol Res，2016，104：115-123.

[2] 翁嘉灏，周苗，孙思明. 去甲乌药碱对大鼠主动脉平滑肌细胞增殖和迁移的影响研究[J]. 江苏中医药，2020，52(1)：83-86.

[3] ZHANG N，LIAN Z，PENG X，et al. Applications of higenamine in pharmacology and medicine[J]. J Ethnopharmacol，2017，196：242-252.

[4] WEN J，LI M，ZHANG W，et al. Role of higenamine in heart diseases：A mini-review[J]. Front Pharmacol，2021，12：e798495.

[5] YAO J，CHEN C，SUN Y，et al. Higenamine exerts antidepressant effect by improving the astrocytic gap junctions and inflammatory response[J]. J Affect Disord，2024，348：107-115.

[6] 张晓丽. 去甲乌药碱的药理作用和含量测定的研究进展[J].现代医药卫生，2022，38(18)：3145-3148，3153.

[7] COHEN P A，TRAVIS J C，KEIZERS P，et al. The stimulant higenamine in weight loss and sports supplements[J]. Clin Toxicol (Phila)，2019，57(2)：125-130.

[8] 米宏志，王蒨，田锐，等. 盐酸去甲乌药碱用于核素心肌灌注显像诊断冠心病有效性的临床观察[J]. 心肺血管病杂志，2015，34(6)：486-488.

[9] KOSUGE T，YOKOTA M. Letter：Studies on cardiac principle of aconite root[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo)，1976，24(1)：176-178.

[10] PARK C W，CHANG K C，LIM J K. Effects of higenamine on isolated heart adrenoceptor of rabbit[J]. Arch Int Pharmacodyn Ther，1984，267(2)：279-288.

[11] YU F，KONG L，WANG S. Influence of racemic higenamine on the sinus node[J]. Exp Ther Med，2013，5(2)：591-595.

[12] ZHU J X，LING W，XUE C，et al. Higenamine attenuates cardiac fibroblast abstract and fibrosis via inhibition of TGF-β1/Smad signaling[J]. Eur J Pharmacol，2021，900：e174013.

[13] DENG T，WEI Z，GAEL A，et al. Higenamine improves cardiac and renal fibrosis in rats with cardiorenal syndrome via ASK1 signaling pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol，2020，75(6)：535-544.

[14] LIU X J，WAGNER H N J，TAO S. Measurement of effects of the Chinese herbal medicine higenamine on left ventricular function using a cardiac probe[J]. Eur J Nucl Med，1983，8(6)：233-236.

[15] FENG S，JIANG J，HU P，et al. A phase I study on pharmacokinetics

and pharmacodynamics of higenamine in healthy Chinese subjects[J]. Acta Pharmacol Sin，2012，33(11)：1353-1358.

[16] WONG K K，LO C F，CHEN C M. Endothelium-dependent higenamine-induced aortic relaxation in isolated rat aorta[J]. Planta Med，1997，63(2)：130-132.

[17] GUAN J，LIN H，XIE M，et al. Higenamine exerts an antispasmodic effect on cold-induced vasoconstriction by regulating the PI3K/Akt，ROS/α2C-AR and PTK9 pathways independently of the AMPK/eNOS/NO axis[J]. Exp Ther Med，2019，18(2)：1299-1308.

[18] EISENBERG P R，GHIGLIOTTI G. Platelet-dependent and procoagulant mechanisms in arterial thrombosis[J]. Int J Cardiol，1999，68(Suppl 1)：S3-S10.

[19] YUN-CHOI H S，PYO M K，PARK K M，et al. Anti-thrombotic effects of higenamine[J]. Planta Med，2001，67(7)：619-622.

[20] PYO M K，KIM J M，JIN J L，et al. Effects of higenamine and its 1-naphthyl analogs，YS-49 and YS-51，on platelet TXA2 synthesis and aggregation[J]. Thromb Res，2007，120(1)：81-86.

[21] YUN-CHOI H S，PYO M K，CHANG K C，et al. The effects of higenamine on LPS-induced experimental disseminated intravascular coagulation (DIC) in rats[J]. Planta Med，2002，68(4)：326-329.

[22] CANNON C P，BRAUNWALD E. Hirudin：Initial results in acute myocardial infarction，unstable angina and angioplasty[J]. J Am Coll Cardiol，1995，25(Suppl 7)：S30-S37.

[23] LIU C，ZHU C，WANG G，et al. Higenamine regulates Nrf2-HO-1-Hmgb1 axis and attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Inflamm Res，2015，64(6)：395-403.

[24] LEE Y S，KANG Y J，KIM H J，et al. Higenamine reduces apoptotic cell death by induction of heme oxygenase-1 in rat myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Apoptosis，2006，11(7)：1091-1100.

[25] HA Y M，KIM M Y，PARK M K，et al. Higenamine reduces HMGB1 during hypoxia-induced brain injury by induction of heme oxygenase-1 through PI3K/Akt/Nrf-2 signal pathways[J]. Apoptosis，2012，17(5)：463-474.

[26] CHEN Y L，ZHUANG X D，XU Z W，et al. Higenamine combined with [6]-gingerol suppresses Doxorubicin-triggered oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes via upregulation of PI3K/Akt pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2013，2013：e970490.

[27] JIN C，CHAI Y，HU Z，et al. Higenamine Attenuates Doxorubicin-induced cardiac remodeling and myocyte apoptosis by suppressing AMPK activation[J]. Front Cell Dev Biol，2022，10：e809996.

[28] 成蒙蒙，冯正平，杨彦玲. 去甲乌药碱对过氧化氢引起的PC12细胞损伤的保护作用研究[J]. 延安大学学报(医学科学版)，2020，18(3)：1-5，12.

[29] ZHANG Y，ZHANG J，WU C，et al. Higenamine protects neuronal cells from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury[J]. J Cell Biochem，2019，120(3)：3757-3764.

[30] FARRELL A J，BLAKE D R，PALMER R M，et al. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis，1992，51(11)：1219-1222.

[31] KANG Y J，LEE Y S，LEE G W，et al. Inhibition of activation of nuclear factor kappaB is responsible for inhibition of inducible nitric oxide synthase expression by higenamine，an active component of aconite root[J]. J Pharmacol Exp Ther，1999，291(1)：314-320.

[32] WEI X，ZHANG B，LIANG X，et al. Higenamine alleviates allergic rhinitis by activating AKT1 and suppressing the EGFR/JAK2/c-JUN signaling[J]. Phytomedicine，2021，86：e153565.

[33] DUAN W，CHEN J，WU Y，et al. Protective effect of higenamine ameliorates collagen-induced arthritis through heme oxygenase-1 and PI3K/Akt/Nrf-2 signaling pathways[J]. Exp Ther Med，2016，12(5)：3107-3112.

[34] WU G，DU L，ZHAO L，et al. The total alkaloids of Aconitum tanguticum protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. J Ethnopharmacol，2014，155(3)：1483-1491.

[35] CHAPLIN D D. Overview of the immune response[J]. J Allergy Clin Immunol，2010，125(Suppl 2)：S3- S23.

[36] ZHANG Z，LI M，WANG Y，et al. Higenamine promotes M2 macrophage activation and reduces HMGB1 production through HO-1 induction in a murine model of spinal cord injury[J]. Int Immunopharmacol，2014，23(2)：681-687.

[37] 宋莉，贾琦，周银银，等. 基于生物大数据库分析并验证附子去甲乌药碱抗肿瘤潜在作用机制[J]. 南京中医药大学学报，2020，36(5)：655-660.

[38] JIN Z Q，HAO J，YANG X，et al. Higenamine enhances the antitumor effects of cucurbitacin B in breast cancer by inhibiting the interaction of AKT and CDK2[J]. Oncol Rep，2018，40(4)：2127-2136.

[30] FENG H T，ZHAO W W，LU J J，et al. Hypaconitine inhibits TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses adhesion，migration，and invasion of lung cancer A549 cells[J]. Chin J Nat Med，2017，15(6)：427-435.

[40] 王玉红，李聪，江爽，等. 去甲乌药碱对心血管药理作用的研究进展[J]. 药学学报，2020，55(3)：392-397.

[41] WANG X，LI X，JINGFEN W，et al. Higenamine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Front Biosci (Landmark Ed)，2019，24(5)：859-869.

（编辑：邹元平）