

· 综述 ·

细辛的化学成分、药理及毒理研究进展

刘美婷^{1,2}, 王连娟², 孟晶², 郑宝鑫², 秦莎莎², 梁爱华^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617;

2. 中国中医科学院中药研究所中药鉴定与安全性检测评估北京市重点实验室, 北京 100700)

[摘要] 细辛是我国的一味传统中药,已有2 000多年的用药历史,历代本草多有收录,具有解表散寒、祛风止痛、通窍、温肺化痰的功效,至今仍在临床上广泛用于治疗感冒、新型冠状病毒肺炎、哮喘、过敏性鼻炎、目痛、头痛、牙痛、口腔溃疡、湿疹等病证。现代药理研究显示细辛具有解热、抗炎、止痛、抗菌、抗病毒、止咳平喘、抗过敏等多种作用。细辛具有多种化学成分,其中挥发油,既与散寒解热、止痛抗炎、抗过敏等功效相关,也是其毒性成分。细辛中还含有木脂素类、黄酮类、酰胺类、生物碱、菲类等非挥发油类成分在调节免疫、抗炎止痛、强心扩血管等方面发挥重要作用。其中的菲类化合物主要为马兜铃酸类物质,如马兜铃酸IV_a和马兜铃内酰胺I,马兜铃酸IV_a具有显著抗炎作用。细辛的毒性和黄樟醚和马兜铃酸类成分有关,还受制备方法、剂量、产地、采集时间、药用部位、煎煮时间等多种因素影响,临床应用时应综合考虑。笔者通过检索国内外相关文献,针对细辛的化学成分-药理作用-毒理作用相关性,马兜铃酸、黄樟醚等成分的安全性研究进行了综述,旨在探究细辛的化学成分、药理毒理作用,提供客观认识细辛安全性的新视角,为细辛的临床合理用药、产品风险防控、药品科学监管等提供参考。

[关键词] 细辛; 马兜铃酸; 化学成分; 挥发油; 毒理学研究; 药理作用

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0224-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230828 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20230216.0940.002.html>

[网络出版日期] 2023-02-16 15:55:09

Chemical Constituents, Pharmacology, and Toxicology of Asari Radix et Rhizoma: A Review

LIU Meiting^{1,2}, WANG Lianmei², MENG Jing², ZHENG Baoxin², QIN Shasha², LIANG Aihua^{2*}

(1. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;*

2. *Key Laboratory of Beijing for Identification and Safety of Chinese Medicine, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] Asari Radix et Rhizoma (AR) is a traditional Chinese medicine with a history of more than 2 000 years of medication and has been included in ancient herbal works in the past dynasties. It is effective in releasing the exterior, dispersing cold, dispelling wind, relieving pain, opening orifices, warming the lung, and resolving fluids, and is still widely used in the clinical treatment of influenza, coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia, asthma, allergic rhinitis, eye pain, headache, toothache, oral ulcer, eczema, etc. Modern pharmacological studies have shown that AR has antipyretic, anti-inflammatory, analgesic, antibacterial, antiviral, relieving cough and asthma, anti-allergy, and other effects. AR contains a variety of

[收稿日期] 2022-11-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82192913, 82174073);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B016, CI2021A04801);中国中医科学院中药防治流感技术体系项目(ZZ-13-035-10);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZXKT20022);岐黄学者支持项目

[第一作者] 刘美婷,在读硕士,从事中药安全性评价研究,E-mail:lmt730906@163.com

[通信作者] * 梁爱华,研究员,博士生导师,国家中医药管理局中药药理学(中药毒理学)重点学科带头人,从事中药安全性评价、中药药效和代谢机制研究等,E-mail:ahliang@icmm.ac.cn

chemical components, in which essential oil is not only associated with functions such as dispelling cold, relieving heat, relieving pain, and resisting inflammation and allergy, but is also toxic. AR also contains lignans, flavonoids, amides, phenanthrenes, alkaloids, and other non-volatile oil components, which play an important role in immunity regulation, anti-inflammation, pain relief, heart strengthening, and blood vessel expansion. The phenanthrene compounds are mainly aristolochic acid analogues, such as aristolochic acid IV_a and aristolochic lactam I. Aristolochic acid IV_a has been proven to have a significant anti-inflammatory effect. The toxicity of AR is related to safrole, aristolochic acids and their analogues, and is also affected by many factors, such as preparation method, dosage, origin, collection time, medicinal part, and decocting time, which should be comprehensively considered in clinical application. Based on the relevant literature in China and abroad, the present study reviewed the correlation of chemical composition and pharmacological and toxicological effects of AR, and the safety of AR, aristolochic acid, safrole, and other components to provide a new perspective for an objective understanding of AR safety, as well as references for rational clinical application, production risk prevention and control, and drug scientific supervision of AR.

[Keywords] Asari Radix et Rhizoma; aristolochic acid analogues; chemical constituents; essential oils; toxicological research; pharmacological effects

细辛在我国有2千多年药用历史。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录的细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides*、汉城细辛 *A. sieboldii* 或华细辛 *A. sieboldii* 的干燥根和根茎^[1]。细辛具有解表散寒、祛风止痛、通窍、温肺化饮的功效,用于风寒感冒,头痛,牙痛,鼻渊,风湿痹痛,痰饮喘咳等。细辛在临床上应用广泛,除了入汤剂外,大量的中成药制剂中含有细辛。《中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂》(1-20册)中收录了160余种及《中国药典》收录有50种含细辛的中成药制剂^[2]。很多品种在临床上极为常用,如小青龙颗粒、儿童清肺口服液、小儿咳喘颗粒、痧气丸、鼻渊舒口服液、小儿肺闭宁片、辛芩颗粒、九味羌活片、川芎茶调片、鼻炎片、胃炎宁冲剂、人参再造丸、正天丸、杜仲壮骨丸等,其中不乏儿童常用药。细辛中的化学成分种类繁多,具有广泛的药理作用,普遍认为挥发油类成分是其主要的药效成分,但其中的黄樟醚、甲基丁香酚等又存在肝损伤、致癌性的报道,因此有必要阐明化学成分、药理作用与毒理作用之间的相关性。且细辛为马兜铃科中药,含有一定量的马兜铃酸类成分,关于其深入的安全性研究亟待开展。

早在20世纪50年代即有有关细辛的研究报道,近年来关于细辛的研究不断深入,现代亦有学者对于细辛进行考证及梳理,如陈志强等^[3]从细辛毒性的历代认识、用药的历代演变、毒性的相关因素等方面进行综述提出细辛毒性的有效避减方式。吴昊等^[4]对细辛中的化学成分进行了比较细致的分

类,除了对于细辛的传统药理作用的认识外,还对细辛中的非挥发性成分部分的药理作用进行了总结。钱深思等^[5]对细辛挥发油中的主要成分和其药理毒理作用进行了整理、分析;邵玉清^[6]主要总结了细辛的药理作用及临床应用情况;另有一些学者着重从毒性^[7]、本草考证^[8]、经方中的用量与临床实践^[9]等方面完善了人们对于细辛的客观认识。以上研究相对详尽,各有侧重,但未阐明细辛中化学成分与药理毒理作用之间的相关性,也并未针对细辛中的主要毒性成分黄樟醚和马兜铃酸类成分的研究进行总结、分析。因此,收集普遍被人们熟知的化学成分的同时,加入了对于细辛中马兜铃酸相关成分的总结;在描述药理作用和毒理作用时着重建立化学成分与二者的关系,并在毒理部分描述不同制备方法之间的毒性差异及主要毒性靶器官、细辛毒性的影响因素、细辛中所含主要马兜铃酸类成分的安全性问题等。

1 细辛毒性的古代认识

细辛首载于《神农本草经》,列为上品,曰“味辛,温。主治咳逆。头痛,脑动,百节拘挛,风湿痹痛,死肌。久服明目,利九窍,轻身长年”^[10]。虽未提及毒性,结合文中对其功效的描述,可判断不仅认为细辛无毒,而且可以久服。历代的绝大多数本草或医书多记载细辛无毒,如魏晋时期《名医别录》^[11]、唐·《新修本草》^[12]、宋·《开宝本草》^[13]、元·《汤液本草》^[14]、明·《本草崇原集说》^[15]、《本草蒙荃》、清·《本草洞诠》、《本经崇原》、《本草经解》等均见有明确的“无毒”记载^[16]。仅有少数本草或医书

如明·《本草发挥》^[17]、《景岳全书》^[8]记载细辛“小毒”。然而,虽然古医籍多记载细辛“无毒”,但自古有“细辛不过钱”的说法。李时珍在《本草纲目》中引用宋·陈承《本草别说》之言“若单用末,不可过半钱匕,多则气闷塞不通者死,虽死无伤……,非本有毒,但不识多寡耳”。说明我国古代医药学家认识到细辛过量可产生毒性。以上论述不仅提出了细辛的具体限量,还明确了毒性的特点“气闷塞不通者死,虽死无伤”,与现代医学的呼吸抑制的表现类似。此外,该论述也明确限定了可产生毒性的用药条件为“单用末”,说明细辛水煎不受“细辛不过钱”之限。《神农本草经疏》曰“细辛,风药也,其性升燥发散,故凡病内热,及火升炎上,上盛下虚,气虚有汗,血虚头痛,阴虚咳嗽,法皆禁用。即入风药亦不可过五分,以其气味俱厚而性过烈耳”^[18],明确指出了细辛的禁忌证,同时还指出了细辛是因为“气味俱厚而性过烈”是导致毒性的原因。细辛水煎时,由于煎煮过程中可以使得“气味俱厚而性过烈”的成分容易挥发掉,煎液中的该类物质少,故细辛水煎液的毒性势必会降低。可见,细辛有毒或无毒,并不能一概而论,而要考虑具体的用药方法,用粉末或用水煎液毒性是不同的。明代以来,“细辛不过钱”的用药思想为多数医药学家所认同,历版《中国药典》中的细辛剂量也均沿用该原则。

2 细辛的主要化学成分

细辛主要含有挥发油及苯丙素类、木脂素类、黄酮类、菲类(包括马兜铃酸类似物)、酰胺类等成分。

2.1 挥发油类成分 挥发油是细辛中发挥药效的主要物质基础和特异性香味的来源,在医药、日用品及化工生产领域具有广泛的用途。在历版《中国药典》中,均将挥发油作为细辛的含量测定成分。目前,细辛中挥发油的提取方法主要有水蒸气蒸馏法、超声辅助提取法、索氏提取法、超临界CO₂萃取法、微波辅助提取法等方法^[19]。迄今为止,已从细辛中分离并鉴定出近80种化合物(细辛挥发油中的主要芳香族化合物见增强出版附加材料),以苯丙素类化合物含量最高,主要有甲基丁香酚^[20-21]、黄樟醚^[22]、肉豆蔻醚^[22]、榄香脂素^[23]、细辛醚^[23-24]、草蒿脑^[20]、卡枯醇^[25]等成分^[26-28],其中甲基丁香酚是其挥发油中的主要药理活性成分,也是判断其质量的重要指标,但其中的黄樟醚、甲基丁香酚、肉豆蔻醚等又不乏相关毒性报告。细辛挥发油中还含有其他芳香族化合物,以3,5-二甲氧基甲苯^[29]含量较高。此外,细辛挥发油中还含有丰富的萜类及其衍生物

如单萜类:β-倍半水芹烯^[20]、α-蒎烯^[30]、3-蒎烯^[21]、4-蒎烯^[31]、蒎烯^[21]、月桂烯^[31]等;含氧单萜:优葛缕酮^[32]、龙脑^[29]等;倍半萜:石竹烯^[20]、愈创木烯^[25]等;含氧倍半萜:橙花叔醇^[20]、百秋李醇^[19]等另外还含有一些其他烯烃,如 Asaricin A^[33]、马兜铃烯^[34]、圆柚酮^[35]、(+)-asarinol C^[36]、烷烃,如十四烷^[20]、十五烷^[37]、十六烷^[20]等及脂肪酸类化合物癸酸^[20]、十四酸^[20]等(细辛挥发油中的脂肪族化合物见增强出版附加材料)。

2.2 木脂素类成分 目前已鉴定出超过18种木脂素类成分(细辛中的木脂素类化合物见增强出版附加材料)。已收集到的细辛中所含的木脂素类化合物多为四氢呋喃类木脂素或双四氢呋喃类木脂素,代表性的化合物有细辛脂素和芝麻脂素。木脂素类成分是细辛发挥抗炎药效作用的关键非挥发类成分,除了细辛脂素^[22]与芝麻脂素^[22]外,多种成分如 neosarinin A、neosarininoside A、asarinin B、clemaphenol A、morinols G、epipinoretinol 等也已被证明具有不同程度的抗炎活性^[33]。

2.3 黄酮类成分 细辛中的黄酮类化合物多以与糖结合成苷的形式存在,其中柚皮素^[33]、山柰酚^[38]为主要苷元,糖原一般为单糖,如(2*R*)-柚皮素 5,7-二-*O*-葡萄糖糖苷^[22]、(2*S*)-柚皮素 5,7-二-*O*-葡萄糖糖苷^[22]、(2*S*)-柚皮素-5-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖糖苷^[33]、(2*S*)-甘草素-7-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖糖苷^[33]、山柰酚-3-*O*-葡萄糖糖苷^[39]、4,2',4',6'-四羟基查尔酮-2',4'-二-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖糖^[27]等(细辛中的黄酮类化合物见增强出版附加材料)。

2.4 马兜铃酸类似物 细辛中的菲类化合物主要是马兜铃酸及其类似物(细辛中的菲类化合物见增强出版附加材料),主要包括马兜铃酸类(AAs)和马兜铃内酰胺类(ALs)化合物。细辛不同药用部位含有的AAs或ALs种类和含量有所不同^[40-41]。多个研究团队也发现细辛的根及根茎的AA-I含量很低^[42-48],AA-IV_a和AL-I的含量相对较高^[49-50]。除此之外还含有一些其他马兜铃酸类成分如:7-甲氧基马兜铃酸IV^[51]、9-甲氧基马兜铃内酰胺IV^[52]等。

2.5 酰胺类成分 在细辛中已发现超过9种酰胺类化合物,有研究表明,*N*-异丁基-2*E*,4*E*,8*Z*,10*Z*-十二烷四烯酰胺和*N*-异丁基-2*E*,4*E*,8*Z*,10*E*-十二烷四烯酰胺是细辛中目前的特有成分^[53-54](细辛中的酰胺类化合物见增强出版附加材料)。

2.6 其他类成分 除上述化合物外,还有一些从细辛中分离出的其他化合物,包括一些脂肪酸甘油酯

类化合物,如 glyceryl-1-stearate^[33], 苷类化合物、甾体类化合物,如 β -谷甾醇^[27]、酚酸类化合物,如4-羟基苯甲酸^[40]及生物碱类化合物,如去甲乌药碱^[55]。

3 细辛的药理作用

迄今为止,细辛已有两千多年的用药历史,被广泛用于风寒感冒、风湿痹痛、头痛、牙痛、过敏性鼻炎等疾病的治疗。细辛具有广泛的药理作用,包括解热、抗炎、抗菌、抗病毒、平喘、镇痛等。

3.1 解热、抗炎作用 细辛散剂、挥发油、水煎剂及某些活性成分均具有明显的抗炎效果,有一定退热作用^[56-63]。细辛挥发油对正常动物及多种动物发热模型(包括四氢 β -萘胺、副伤寒A.B混合疫苗、酵母菌等诱导的发热)均有明显的降体温作用^[56-58]。细辛的挥发油灌胃或注射给药可明显抑制角叉菜胶引起的大鼠足肿胀^[59]。细辛3种基源的细辛调糊外敷可明显减轻蛋清所致大鼠足跖肿胀,对甲醛及二甲苯所致小鼠耳肿胀、热板致小鼠疼痛有明显抑制作用^[61]。华细辛水煎液可抑制致炎物引起的小鼠耳廓肿胀,减少乙酸所致小鼠疼痛扭体次数,提升小鼠痛阈值,具有显著的抗炎、镇痛作用^[62]。细辛的抗炎机制可能与上调血红素加氧酶-1(HO-1)的表达并抑制NF- κ B通路有关^[63]。细辛所含的活性成分包括甲基丁香酚^[64]、马兜铃酸IV_a(AA-IV_a)、柚皮素^[65]等均具有抗炎止痛作用。值得注意的是,AA-IV_a不仅无明显毒性,还可抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞活化和炎症因子产生,从而具有抗炎作用^[66],这对马兜铃酸的药用提供了新的价值。

3.2 强心和扩血管作用 细辛可明显改善犬的左心室心肌收缩功能^[67];醇提物具有扩张血管作用,可降低犬源性休克模型的脑血管阻力(CVR),增加冠状窦血流量(SCBF),改善心肌收缩性能,降低左室前负荷,升高平均动脉压(mAP)^[68]。细辛含药血清对心肌细胞钠通道电流有增强作用^[69]。细辛所含的生物碱类成分去甲乌药碱静脉滴注可使豚鼠正常心脏收缩力明显加强;在离体实验中可增加兔左心房张力、离体豚鼠衰竭心脏和离体蛙心脏的收缩力;在离体培养的心肌细胞可增加收缩频率和收缩幅度;在体内、体外均能抑制心肌间质纤维化和心肌细胞肥大,改善心脏功能;抑制大鼠主动脉平滑肌细胞增殖和迁移^[70-74]。去甲乌药碱可能是细辛强心、扩血管的活性物质之一。

3.3 抗微生物作用 细辛的挥发油和非挥发性成分对于一些细菌和真菌有不同程度的抑制作用。细辛的乙醇或乙醇与丙酮(1:1)溶液的提取物对番

茄灰霉菌菌丝生长具有明显的抑制作用^[75]。北细辛挥发油对人参链格孢(*Alternaria panax*), *Phytophthora cactorum*, 立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*), 腐皮镰刀菌(*Fusarium solani*), 薏苡黑粉菌(*Ustilago coicis*)等真菌均有较强的抑制作用,其中对立枯丝核菌的作用最强半数抑制浓度(IC₅₀)为87.5 mg·L⁻¹^[76]。细辛中得到的单体化合物马兜铃内酰胺 I 和3,4-二甲氧基桂皮醇分别对耐药菌:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(3506)、革兰氏阴性菌:大肠埃希菌(1924)有较强的抗菌活性,其最小抑菌浓度(MIC)值均能达到8 mg·L⁻¹^[28];左旋细辛脂素、左旋细辛脂素对细菌(金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等)及真菌(白色念珠菌)均有抑菌作用,其中对白色念珠菌的抑制作用很强^[77]。

细辛具有一定的抗病毒作用^[78]。细辛多糖可体外抑制H1N1流感病毒活性;在体内可降低肾阳虚合并感染H1N1流感病毒模型小鼠肺组织中病毒载量、减轻其肺组织的炎症损伤并调节炎症因子表达^[79]。 α -细辛醚对呼吸道合胞病毒有一定抑制作用^[80]。静脉滴注细辛脑辅助治疗主要以呼吸道合胞病毒(RSV病毒)为最常见病因的小儿毛细支气管炎有利于病情恢复,缩短病程^[81-83]。

3.4 平喘和抗过敏作用 细辛具有比较明显的止咳平喘、抗过敏的作用,细辛挥发油可能为其活性部位之一^[84]。挥发油中的 β -细辛醚对组胺和乙酰胆碱所致豚鼠离体气管平滑肌的痉挛有明显舒张作用,可明显延长豚鼠哮喘潜伏时间和哮喘发作后跌倒潜伏时间,具有剂量依赖性的平喘作用^[85]。由组氨酸脱羧基而成的组胺是参与变应性鼻炎发病机制的重要炎症介质之一^[86],细辛挥发油能明显降低过敏性鼻炎豚鼠中组胺含量,改善鼻黏膜炎症的局部浸润^[87]。挥发油中的甲基丁香酚可能通过上调大鼠鼻黏膜水通道蛋白5(AQP5),抑制大鼠鼻黏膜中黏蛋白5AC(MUC5AC)的表达,从而减轻鼻黏膜腺体水肿程度、减少腺体分泌,缓解变应性鼻炎症状^[88]。含有细辛的经典名方小青龙汤的含药血清对致敏大鼠腹腔肥大细胞(PMC)脱颗粒和组织胺释放有明显的抑制作用^[89],该方在临床上治疗过敏性鼻炎^[90-91]、咳嗽哮喘等病的常用复方^[92-93]。

3.5 抗免疫排斥、免疫调节作用 细辛的活性成分具有抗免疫排斥的作用。细辛脂素的体外脾细胞免疫抑制效果与环孢素(CsA)相似^[94],可降低Toll样受体4(TLR4)和趋化因子(C-X-C基序)受体3

(CXCR3)的表达,降低外周血中白细胞介素(IL)-2和 γ 干扰素(IFN- γ)浓度,延长同种异体心脏移植动物的存活时间,对器官移植的动物可延长动物存活时间并减轻脏器病理形态损伤^[95-97]。含细辛的复方在临床上显示有免疫调节作用,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)常规方案基础上联合清肺排毒汤,可提高患者抗病毒免疫能力^[98]。射干麻黄汤可调节哮喘患者T细胞CD4/CD8比例及细胞因子表达水平,改善机体细胞免疫功能,控制哮喘症状^[99]。

3.6 镇静、抗惊厥作用 细辛挥发油具有抗惊厥作用,腹腔注射可明显对抗电刺激、戊四氮诱导的小鼠惊厥,延长发生惊厥的潜伏期和死亡时间^[56,58]。细辛还具有催眠作用,其水煎液的乙酸乙酯提取物可促进阈下剂量的戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠,延长戊巴比妥钠引起的小鼠睡眠时间^[100]。细辛活性成分甲基丁香酚可呈浓度和电压依赖地抑制Nav.17通道,抑制神经疼痛条件下周围神经的持续放电或短暂高频放电^[101],可能是其作用机制之一。

3.7 其他 除上述作用之外,细辛还具有抗衰老^[102]、抗抑郁^[103]、促进头发生长^[104]、促药物透皮吸收^[105]、解痉^[106]等作用。同时细辛挥发油中的甲基丁香酚也具有抗焦虑^[107]、抗衰老、保护肠黏膜细胞^[108]、抗肿瘤^[109]等作用。

4 细辛的毒理学研究进展

4.1 细辛因制备方法不同而毒性差异较大 研究显示,细辛的制备方法不同其毒性特点和毒性强弱差异较大^[110-111]。北细辛散剂、水煎剂、挥发油对小鼠的急性毒性比较结果显示,水煎剂的毒性很低,最大给药量达到240 g·kg⁻¹未测出半数致死浓度(LD₅₀),该剂量高达临床日用剂量(细辛3 g)的4 800倍。散剂的毒性远远大于水煎液(LD₅₀ 4.8 g·kg⁻¹),比水煎液的毒性至少高50倍。采取水蒸气蒸馏法制备的挥发油的LD₅₀为2.53 mL·kg⁻¹,相当于生药126.5 g·kg⁻¹,其毒性较水煎液至少高1倍^[110]。另有实验报道与此结果一致^[111]。大鼠反复灌胃给药60 d的毒性研究结果也证明水煎液的毒性远低于散剂。散剂在1.5、3.0 g·kg⁻¹水平就可造成肾脏损伤,血清肌酐(Cre)、血尿素氮(BUN)等生化指标显著增高,肾脏组织可见明显病变。而水煎剂在超过散剂5倍高的剂量水平(16.5 g·kg⁻¹)生化指标和组织形态学检查均无明显异常^[112]。散剂的毒性靶器官涉及多个重要脏器,在较高剂量下,除了肝、肾以外,对肺脏、心脏等也可造成损伤,尤其是以肺脏的病理损害更为严重^[113-117]。细辛在临床

上常用于治疗鼻炎、哮喘的慢性疾病,采用更长时间的毒性研究是必要的。小鼠连续6个月灌胃给予细辛水煎液0.5~5 g·kg⁻¹(相当于临床剂量的10~100倍),未见肝、肾生化指标异常,肝、肾等重要脏器未见明显的病理损伤,停药8周后,未见迟发性的毒性反应^[118]。可见细辛水煎剂的毒性较低,安全性良好;而散剂的毒性较高,临床使用时需要注意严格控制剂量和使用时间。

4.2 细辛挥发油中的毒性成分 《神农本草经疏》在细辛项记载“即入风药亦不可过五分,以其气味俱厚而性过烈耳”^[119],说明其挥发性物质药性过强可产生不良作用。细辛挥发油对中枢神经系统有抑制作用,与巴比妥类相似^[120-121]。黄樟醚、甲基丁香酚均为细辛挥发油中的主要毒性成分。小鼠体内腹腔注射甲基丁香酚100~300 mg·kg⁻¹,可引起血清中AST、ALT水平呈剂量依赖性升高,可见其具有一定肝损伤^[122]。细辛挥发油的富集黄樟醚组分、富集甲基丁香酚组分可引起小鼠抽搐、精神不振、呼吸急促等毒性反应,并导致部分动物死亡^[123]。

4.3 细辛中所含的主要成分马兜铃酸IV_a无明显毒性 作为马兜铃科植物,细辛中的马兜铃酸类成分的安全性问题一直备受关注。细辛中马兜铃酸I(AA-I)的含量极微量或测不出,但含有一定量的马兜铃酸AA-IV_a(AA-IV_a)^[22, 118, 124],因此AA-IV_a是否具有肾毒性值得关注。在体外肾小管细胞上,AA-IV_a的细胞增殖抑制明显低于AA-I。小鼠短期给药,AA-I可造成肾脏损伤^[124-125]、肾细胞DNA损伤及动物死亡,而AA-IV_a对肾细胞DNA无明显损伤,无致死性^[124]。小鼠长期灌胃给予同剂量的AA-I与AA-IV_a,给药6个月,停药后继续观察6~12个月,平行比较二者的毒性。结果显示,给予AA-I 10 mg·kg⁻¹的小鼠出现明显的肾纤维化,前胃出现肿瘤;而同剂量下AA-IV_a组未见肾纤维化和肿瘤发生^[126]。AA-IV_a对鼠伤寒沙门氏菌株TM677未显示致突变能力^[127]。AA-IV_a虽然在体外可以形成DNA加合物,但是在体内没有遗传毒性^[128]。可见,马兜铃酸类成分并不是所有都如AA-I一样具有显著的毒性,细辛中主要含有的AA-IV_a无明显毒性。

4.4 细辛的潜在致突变、致癌作用 小鼠腹腔注射细辛油13.5 mL·kg⁻¹连续给药3 d,可导致骨髓细胞微核率显著增高^[129];细辛水煎液能明显诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核和小鼠精子畸形^[130],提示其有潜在的致突变作用。细辛所含的挥发性成分中有

多种在实验中显示有致突变或致癌作用。细辛挥发油中的黄樟醚和甲基丁香酚具有潜在致癌作用。1987年国际癌症研究机构(IARC)将黄樟醚归类为2B类致癌物质,具有致啮齿类动物肝癌的实验证据^[131]。2000年美国毒理学研究计划表明甲基丁香酚对F344/N大鼠和B6C3F1小鼠均具有致癌作用,除了引发肝部肿瘤外,还被证明可在腺胃底部区域诱发罕见的神经内分泌腺瘤^[132]。2001年,欧盟食品科学委员会宣布甲基丁香酚为一种基因毒性物质^[122]。HERRMANN等^[133]采用鼠伤寒沙门氏菌TA100进行细菌回复突变实验发现甲基丁香酚的羟基代谢物具有致突变作用。除此之外,细辛中的其他成分也被证明具有致癌、致突变作用。如杨永年等^[134]以3种短期致突变试验检测了 α -细辛醚的致突变性。结果表明 α -细辛醚对鼠伤寒沙门氏菌TA98有致突变作用。在染色体畸变试验中, α -细辛醚在 $185.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 水平可导致大鼠骨髓染色体畸变率显著上升,提示其对染色体有断裂效应。 α -细辛醚对小鼠骨髓微核率无明显影响。

4.5 细辛安全性的影响因素 细辛的毒性与其药材的质量和使用的有关,药材的质量受产地、采集时间等因素影响,在使用过程中的用药剂量、药用部位、煎煮时间与配伍等也是影响细辛安全性的关键因素。不同产地和采集时间的细辛中的马兜铃酸、黄樟醚、甲基丁香酚等的含量差异很大,这些成分含量的差异可能会对于细辛的毒性造成一定影响^[135-137]。在临床使用过程中,细辛出现不良反应的报道较多与大剂量用药有关^[138],可见为保证细辛用药安全,对于细辛剂量的控制十分必要。多位学者的研究表明细辛地上部分的马兜铃酸I的含量明显高于地下部分^[137-140],自2005年版《中国药典》开始将细辛的药用部位由全草修改为根及根茎,以避免细辛引起肾脏损伤。煎煮时间的长短可能影响细辛汤剂中黄樟醚及甲基丁香酚的含量,因此其可能会对细辛的药效和安全性产生影响^[141]。现在有研究发现细辛与附子、白芍配伍,可明显减轻细辛毒性^[142],可见配伍是影响细辛安全性的因素之一。但是,目前对于影响细辛安全性的研究并不充分,将来有必要进行更加深入的研究。

5 讨论与展望

5.1 加强物质基础与功效-毒性的相关性研究 细辛的主要功效为解表散寒,祛风止痛,通窍,温肺化饮。迄今对细辛中所含的化学成分开展了大量研究,发现了其含有的挥发油类、木脂素类、黄酮类、

菲类、酰胺类等多类化学物质,并对某些成分开展了药效活性研究。然而现有的研究缺乏系统性,碎片化现象严重,化学物质研究与功效、安全性关联不够,远远无法阐释哪些物质与功效有关、哪些物质与毒性有关、哪些物质可能既与功效有关又与毒性有关、不同物质群的组成与配比对药效与安全性产生怎样的影响等。将来有必要首先针对细辛的功效内涵开展深入研究,明确其解表散寒,祛风止痛,通窍,温肺化饮的生物学本质,探讨如何客观表征以上功效,并建立能够切合实际体现功效特点的药理模型和评价方法。在此基础上开展功效相关的物质基础研究,并结合临床使用的实际情况开展针对性的安全性研究和毒性相关的物质基础研究,阐明细辛的物质基础与功效-毒性的相关性,明确主要药效物质、毒性物质及药效与毒性共有物质,为细辛的临床安全用药及风险控制提供基础。

5.2 加强细辛制法、用法、用量等因素与安全性的相关性的系统深入研究 自古以来有“细辛不过钱”的论述,根据古本草,这种限量论述主要针对的是散剂而非水煎液。现有的研究显示,细辛的制法不同其毒性差异很大,散剂和挥发油的毒性较大,而水煎液的毒性相对较低。散剂和挥发油的中毒表现与古本草记载的细辛毒性类似。因此,“细辛不过钱”所防备的毒性可能与散剂中含有较高含量的挥发油有关。细辛挥发油成分非常复杂,挥发性成分的不同组成、不同配比可能产生不同的毒性强弱后果,因此细辛的制备方法必然会通过对挥发油成分的影响不同而对其安全性产生很大的影响。细辛的基源、产地、采集时间、饮片加工方法、储存条件等诸多因素都可能会对细辛中所含成分的种类及其比例产生影响,从而影响其药效和安全性。迄今对以上因素如何影响细辛药效和安全性的研究鲜有报道,这是将来需要关注的领域。此外,还需加强细辛在不同制法条件下的“量-时-效-毒”相关性、“配伍-药效-安全性”相关性等研究,以利于在含细辛药物研发中建立合理的工艺;在临床使用中制定科学的用药方案,以利于充分发挥细辛的药效并避免造成不良反应。

5.3 加强细辛的药代/毒代-药效-安全性相关研究 纵观现有文献报道,细辛的药代/毒代动力学研究非常缺乏。将来有必要多学科联合,加强药代/毒代-药效-安全性相关研究,阐明细辛在体内的暴露物质谱,搞清楚主要暴露物质在血液、肠腔及诸脏器的分布及蓄积规律,明确排泄特性等,结合药效

与安全性研究,搞清楚药效活性物质、主要毒性物质,制定合理的质量标准、科学的用药方案,指导临床合理用药。

5.4 科学对待和客观认识细辛马兜铃酸的安全性问题 细辛作为一种马兜铃科中药,含有一定的马兜铃酸类成分。目前AA-I可致肾脏损伤和致癌已有大量的临床证据和实验室证据。临床上也曾报道了数例与细辛有关的马兜铃酸肾病(AAN)病例^[143-145],包括某患者在摄入含有细辛的粉末后出现亚急性肾衰竭,及瑞士报告一例用药后的急性肾损伤病例。因此,细辛的临床用药的安全性时常受到质疑。2020年国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中推荐用于新冠治疗的“清肺排毒汤”处方中因含有细辛而引起社会广泛热议。

细辛所含的马兜铃酸类物质是否可能引起肾间质纤维化是社会普遍关注的问题,笔者团队曾对该问题进行了研究。细辛的地上部分马兜铃酸I的含量明显高于地下部分,自2005年版《中国药典》已经将细辛的药用部位由全草改为根及根茎,细辛药材中马兜铃酸I含量较少。在首先明确了细辛主要含有AA-IV₃的基础上,采用小鼠长期给药,比较了AA-IV₃与AA-I的肾损伤差异,证明在同等剂量水平,AA-I可导致明显的肾间质纤维化,而AA-IV₃长期给药未见肾损伤,也未见致基因突变作用。可见不同种类的马兜铃酸毒性不甚相同,细辛主要含有的马兜铃酸类物质并无明显的毒性。因此,本课题组提出“马兜铃酸种类不同,毒性各异,并非所有的马兜铃酸都有毒,含马兜铃酸中药的毒性不能一概而论”的学术观点。AA-IV₃的毒理学研究将促使研究者从新的视角客观认识含马兜铃酸中药尤其是细辛的安全性,这些研究也为临床合理用药及含马兜铃酸中药的监管提供了科学依据。

对细辛的风险评估应该结合细辛中的马兜铃酸种类、含量、毒理学研究数据、临床用法用量等进行更为全面、客观地评估。虽然目前对细辛中的马兜铃酸类成分有所研究,但仍需要进一步搞清楚细辛中的马兜铃酸成分谱、各类马兜铃酸的含量。《中国药典》记载的细辛包括3个基源,有必要明确这3个基源的马兜铃酸种类和含量是否有差异;同一基源不同产地的产品在马兜铃酸谱和含量等方面的差异如何;细辛不同制备方法对马兜铃酸种类和含量的影响等,完善细辛的安全性评价,为细辛临床用药提供参考。

[参考文献]

- [1] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:240-242.
- [2] 鲜中. 常用马兜铃科中药中代表性马兜铃酸(AA-I, AA-IVa)的肾毒性差异及其机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.
- [3] 陈志强, 张意林, 陈仁寿. 基于古今文献对经典名方中细辛毒性的有效避减探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20230217.
- [4] 吴昊, 温晓茵, 颜鹏, 等. 细辛的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 186-195.
- [5] 钱深思, 刘美怡, 容蓉, 等. 细辛挥发油的化学成分及其药理和毒理现代研究进展[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(4): 388-395.
- [6] 邵玉清. 细辛毒性的药理和毒理作用探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(4): 791-792.
- [7] 李艳可. 中药材细辛的毒性研究评述[J]. 中国民族医学, 2020, 32(19): 1-2, 5.
- [8] 赵佳琛, 王艺涵, 翁倩倩, 等. 经典名方中细辛的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1303-1319, 1330.
- [9] 郭浩浩, 谢海波. 细辛在经方中的用量研究与现代临床实践[J]. 中医临床研究, 2022, 14(13): 43-45.
- [10] 吴普等述, 孙星衍, 孙冯翼撰. 神农本草经[M]. 南宁:广西科学技术出版社, 2016:23.
- [11] 陶弘景集. 名医别录[M]. 尚志钧辑校. 北京:人民卫生出版社, 1986:38.
- [12] 苏敬. 唐·新修本草辑复本[M]. 尚志钧辑校. 合肥:安徽科学技术出版社, 1981:164-165.
- [13] 卢多逊. 开宝本草辑复本[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 1998:156.
- [14] 王好古. 汤液本草[M]. 北京:中国中医药出版社, 2013:38-39.
- [15] 仲昂庭. 本草崇原集说[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997:30-31.
- [16] 胡子贤. 细辛临床用量历史及其毒性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [17] 徐彦纯. 本草发挥[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015:24.
- [18] 李进. 基于“毒-效-证”相关性的细辛用药规律研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2014.
- [19] 宋庆武, 范开田, 林静, 等. 分子蒸馏技术拆分细辛油及GC-MS分析[J]. 安徽农业大学学报, 2015, 42(4): 586-590.
- [20] 曾虹燕, 金永钟, 包罗涛, 等. 不同方法提取的辽细辛挥发油指纹图谱分析[J]. 测试技术学报, 2004, (3): 232-236.
- [21] 于婷婷, 李强, 王茂青, 等. 北细辛挥发油对5种镰刀菌的抑菌活性及其成分分析[J]. 天然产物研究与

- 开发,2015,27(7): 1225-1231,1236.
- [22] WEN H, GAO H Y, QI W, et al. Simultaneous determination of twenty-two components in *Asari Radix et Rhizoma* by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Planta Med*, 2014, 80 (18): 1753-1753.
- [23] HASHIMOTO K, YANAGISAWA T, OKUI Y, et al. Studies on anti-allergic components in the roots of *Asiasarum sieboldi* [J]. *Planta Med*, 1994, 60 (2) : 124-127.
- [24] OH J, HWANG I H, KIM D C, et al. Anti-listerial compounds from *Asari Radix* [J]. *Arch Pharm Res*, 2010,33(9): 1339-1345.
- [25] 赵静,倪美萍,景绍君,等. 离子液体顶空微萃取-气相色谱/质谱法研究细辛挥发油中的化学成分[J]. 时珍国医国药,2015,26(2): 296-298.
- [26] JEONG M, KIM H M, LEE J S, et al. (-)-Asarinin from the roots of *Asarum sieboldii* induces apoptotic cell death via caspase activation in human ovarian cancer cells[J]. *Molecules*,2018,23(8): 1849.
- [27] 齐文,王莉莉,温浩,等. 辽细辛根及根茎化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报,2014,31(9): 681-686,691.
- [28] 李君辉. 朝药汉城细辛抗菌活性成分及其挥发油的研究[D]. 延吉:延边大学,2019.
- [29] 陈燕鑫,刘秋琼,王建壮,等. 三种不同方法提取北细辛挥发油的成分分析[J]. 中药材,2013,36(9): 1447-1451.
- [30] 王波,蒋斌,沈夕坤,等. 细辛挥发性成分的气相色谱/质谱分析[J]. 中华中医药学刊,2014,32(11): 2726-2729.
- [31] 刘东吉,刘春生. 不同产地栽培辽细辛的挥发油研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9): 79-82.
- [32] 张峰,付绍平,徐青,等. 细辛GC指纹图谱的初步研究[J]. 中国中药杂志,2004,(5): 31-33.
- [33] JING Y, ZHANG Y F, SHANG M Y, et al. Chemical constituents from the roots and rhizomes of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* and the *in vitro* anti-inflammatory activity [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22010125.
- [34] 王风,李楠,李雪,等. HS-SPME/GC-MS法测定北细辛挥发性成分[J]. 日用化学工业,2021,51(11): 1150-1157.
- [35] 于营,张浩,鲁海坤,等. 不同生长年限北细辛产量和内在质量比较研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5): 2941-2945.
- [36] HASHIMOTO K, KATSUHARA T, NIITSU K, et al. Enantioexcess monoterpenes from roots of *Asiasarum sieboldi*[J]. *Phytochemistry*,1994,35(4): 969-973.
- [37] 潘红亮,欧阳天贲. 水蒸气蒸馏法和超声辅助提取法提取华细辛挥发油的比较[J]. 食品科学,2011,32(10): 190-193.
- [38] 许磊,吕帅,孙博航,等. 辽细辛地上部分化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报,2008,9: 699-701,727.
- [39] 魏青春,吕惠子. 汉城细辛化学成分的分离与鉴定[J]. 时珍国医国药,2010,21(3): 676-677.
- [40] 张翠英,俞捷,刘广学,等. 3种马兜铃酸和2种马兜铃内酰胺在北细辛、华细辛及汉城细辛不同部位的分布及含量分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(7): 1295-1305.
- [41] 吴艳蓉,王宇杰,孙启时. 辽细辛果实中马兜铃酸A的含量测定[J]. 沈阳药科大学学报,2007,24(5): 288-291.
- [42] 曾超,刘雪梅,蒙万香,等. HPLC法测定不同产地细辛药材中马兜铃酸的含量[J]. 内科,2013,8(1): 56-57,96.
- [43] 李国信,于艳,田原,等. Rp-HPLC法测定细辛根中马兜铃酸A的含量[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(10): 99-100.
- [44] 宋双红,色林格,陈蓓,等. HPLC法测定4种细辛中马兜铃酸I和细辛脂素[J]. 中成药,2014,36(8): 1711-1715.
- [45] 吴艳蓉,贾凌云,高福坤,等. 不同产地辽细辛中马兜铃酸的痕量检测[J]. 中药研究与信息,2005,7(1): 9-10.
- [46] 吴一波,王强. HPLC测定细辛不同药用部位及其制剂中马兜铃酸A含量[J]. 西北药学杂志,2007,22(3): 108-109.
- [47] 鄢景森,李景辉,孙国军,等. 不同产地辽细辛中马兜铃酸A的痕量分析[J]. 安徽农业科学,2011,39(32): 19745-19746,19757.
- [48] 张会宗,刘晶,邸子真,等. 不同来源细辛属药材中马兜铃酸A的定量分析[J]. 中国中药杂志,2008,33(22): 2709-2711.
- [49] 孔德强,高慧媛,李辛,等. 基于UHPLC-Q/TOF-MS技术快速测定马兜铃科五种植物中8种马兜铃酸类物质的含量[J]. 中国药学:英文版,2015,24(6): 364-375.
- [50] 欧爱芬,黄嘉乐,董杨静,等. 超高效液相色谱-串联三重四极杆串联质谱法测定细辛中的4种马兜铃酸[J]. 现代食品科技,2022,38(5): 296-303,280.
- [51] LEE J, LEE Y J, OH S M, et al. Bioactive compounds from the roots of *Asiasarum heterotropoides*[J]. *Molecules*,2013,19(1): 122-138.
- [52] 陆亚男,田晓清,周晓云,等. 北细辛苗在不同生长阶段与成熟期的主要化学成分分析[J]. 中国实验方

- 剂学杂志, 2019, 25(9): 159-165.
- [53] 张峰, 王龙星, 罗茜, 等. 气相色谱-质谱分析北细辛根和根茎中的挥发性成分[J]. 色谱, 2002, 20(5): 467-470.
- [54] LI C, XU F, XIE D M, et al. Identification of absorbed constituents in the rabbit plasma and cerebrospinal fluid after intranasal administration of *Asari Radix et Rhizoma* by HS-SPME-GC-MS and HPLC-APCI-IT-TOF-MSn [J]. *Molecules*, 2014, 19(4): 4857-4879.
- [55] 杨明, 何思睿, 张丹, 等. 常用药材中去甲乌药碱的 LC-MS/MS 测定方法研究[J]. 中国测试, 2018, 44(3): 61-65.
- [56] 谢伟, 陆满文. 毛细辛挥发油的中枢抑制、解热镇痛和抗炎作用[J]. 中国药理学通报, 1993, 9(5): 389.
- [57] 石原琢郎, 王恒芬. 关于细辛的解热作用[J]. 上海中医药杂志, 1958(3): 38.
- [58] 孙建宁, 徐秋苹, 王凤仁, 等. 三种细辛属植物挥发油对中枢神经系统的作用[J]. 中国药学杂志, 1991, 23(8): 470-472, 505.
- [59] 黄顺旺. 细辛的药理毒理和临床应用[J]. 安徽医药, 2003, 7(6): 477-479.
- [60] 熊玉兰, 荆宇, 尚明英, 等. 细辛非挥发性提取物抗炎镇痛作用研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17): 2252-2257.
- [61] 史晶晶, 时博, 苗明三. 细辛外用抗炎镇痛作用研究[J]. 中医学报, 2011, 26(10): 1191-1193.
- [62] 贾羲, 付智慧, 茹庆国, 等. 不同剂量细辛水煎液抗炎镇痛与肾毒性研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(11): 55-59.
- [63] LEE J A, LEE M Y, SEO C S, et al. *Asiasari sieboldii* suppresses inflammatory mediators through the induction of hemoxygenase-1 expression in RAW264. 7 cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(1): 15-20.
- [64] 杨华, 徐风, 万丹, 等. 甲基丁香酚镇痛抗炎作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 292-297.
- [65] 王坚迪, 黄迪双, 沈蔚, 等. 柚皮素通过抑制 VEGF 信号通路改善哮喘大鼠气道损伤和炎症反应[J]. 中国药师, 2022, 25(12): 2131-2136, 2189.
- [66] LIU W Y, SHAO F Y, YOU X Y, et al. Non-carcinogenic/non-nephrotoxic aristolochic acid IV a exhibited anti-inflammatory activities in mice [J]. *J Nat Med*, 2022, doi: 10.1007/s11418-022-01665-8.
- [67] 陈振中, 刘莉, 周铁军, 等. 细辛对狗左室功能的作用及其与去甲乌药碱、异丙肾上腺素的比较[J]. 药理学学报, 1981, 16(10): 721-727.
- [68] 陈立峰, 李群爱, 周铁军, 等. 细辛、去甲乌药碱和多巴胺对狗源性休克的作用[J]. 中草药, 1985, 16(10): 24-26, 29.
- [69] 石含秀, 贾波, 韩林, 等. 细辛含药血清对大鼠心肌细胞钠通道的影响[J]. 福建中医药, 2009, 40(4): 42-45.
- [70] 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.
- [71] 刘文化, 周远鹏, 曾贵云. 去甲乌药碱对实验性心力衰竭的治疗作用[J]. 药理学学报, 1988, 23(2): 81-85.
- [72] 周运鹏, 江京莉. 附子的研究 V. 附子的强心有效成分之一——去甲乌药碱的实验及临床研究概况[J]. 中药药理与临床, 1992, 8(3): 43-46.
- [73] 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]. 药理学学报, 2020, 55(3): 392-397.
- [74] 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.
- [75] 王树桐, 曹克强, 胡同乐, 等. 对番茄灰霉病菌有抑菌活性的丁香和细辛提取物提取条件研究[J]. 河北农业大学学报, 2004, 27(1): 69-72.
- [76] 张国珍, 樊瑛, 丁万隆, 等. 麻黄和细辛挥发油的抗真菌作用[J]. 植物保护学报, 1995, 22(4): 373-374.
- [77] 张磊. 辽细辛非挥发性化学成分、质量控制和抗菌活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [78] 杨溢. 抗猪流感病毒单味中药的体外筛选[D]. 济南: 山东农业大学, 2013.
- [79] 杨佳, 付业佩, 杜宝香, 等. 细辛多糖对流感病毒 H1N1 型感染的保护作用及对炎症因子表达水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 412-419.
- [80] 胡伯渊, 纪耀源. 山羊角、 α -细辛醚对 4 种呼吸道病毒抑制效果观察[J]. 江苏医药, 1984, 9(5): 18.
- [81] 文喜明, 符传斌, 文银壁. 细辛脑注射液治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(11): 1220-1221.
- [82] 唐维我, 吴佳莹, 吴威, 等. 古今防疫香囊处方对比及相关活性成分和抑菌抗病毒作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 652-666.
- [83] 蒋建胜. 细辛脑治疗毛细支气管炎 66 例疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(15): 76-77.
- [84] 吴建兵, 褚襄萍, 张永煜, 等. 五味子-细辛药对抗哮喘活性部位筛选[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 121-123.
- [85] 石琛, 方永奇. β -细辛醚平喘作用的药效学研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9): 1873-1874.
- [86] 武楠, 张秀丽, 候赞, 等. 甲基丁香酚对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜水通道蛋白 5 的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2019, 51(6): 1036-1041.
- [87] 梁少瑜, 谭晓梅, 曾永长, 等. 细辛挥发油对过敏性

- 鼻炎豚鼠鼻黏膜和组胺影响的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 149-151.
- [88] 孟楠楠, 侯赞, 桂岩, 等. 甲基丁香酚对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织中黏蛋白5AC的影响[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2016, 45(5): 477-485.
- [89] 李仪奎, 吴健宇, 吴晓芬, 等. 小青龙汤药物血清对致敏大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒以及组织胺释放的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(1): 40-42.
- [90] 潘虹. 小青龙汤治疗变应性鼻炎临床观察[J]. 中医临床杂志, 2018, 30(7): 1326-1328.
- [91] 许黎. 小青龙汤在变应性鼻炎中的效用[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(3): 332-333.
- [92] 汤燕雪. 小青龙汤治疗寒饮型哮喘的理论探讨与临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [93] 方芳, 叶龙, 周怡. 小青龙汤合三子养亲汤加减治疗咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(15): 27-30.
- [94] 张丽丽, 关振中, 张竞遼. 细辛脂素体外免疫抑制作用的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(6): 47-50.
- [95] 张丽丽, 李述峰, 张烁, 等. 细辛脂素抗心脏移植急性排斥反应的作用及对黏附分子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(6): 494-497.
- [96] GU J, ZHANG L, WANG Z, et al. The effect of asarinin on Toll-like pathway in rats after cardiac allograft implantation[J]. Transplantation Proc, 2015, 47(2): 545-548.
- [97] ZHANG L, YU B, YANG B, et al. Antirejection effect of Herba Asari extract in rats after cardiac allograft implantation[J]. Transplantation Proc, 2009, 41(10): 4328-4331.
- [98] 孔令玉, 苑丽双, 陈杰勇, 等. 清肺排毒汤对普通型和重型新型冠状病毒肺炎患者的疗效观察[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2021, 42(12): 917-921.
- [99] 杨硕, 罗光伟, 胡小萍, 等. 射干麻黄汤对哮喘患者T细胞功能的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 912-915.
- [100] 胡竟一, 邱春燕, 雷玲, 等. 细辛的镇痛和抗炎作用[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(2): 67-69.
- [101] WANG Z J, TABAKOFF B, LEVINSON S R, et al. Inhibition of Nav1.7 channels by methyl eugenol as a mechanism underlying its antinociceptive and anesthetic actions[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(7): 791-799.
- [102] 任婷, 宋天一, 牟莹莹, 等. 细辛多糖的提取工艺优化及细胞衰老保护作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(11): 33-39, 45.
- [103] PARK H J, LIM E J, ZHAO R J, et al. Effect of the fragrance inhalation of essential oil from *Asarum heterotropoides* on depression-like behaviors in mice [J]. BMC Complementary Altern Med, 2015, doi: 10.1186/s12906-015-0571-1.
- [104] RHO S S, PARK S J, HWANG S L, et al. The hair growth promoting effect of *Asiasari Radix* extract and its molecular regulation [J]. J Dermatol Sci, 2005, 38(2): 89-97.
- [105] 程欣, 马云淑, 阎红, 等. 细辛挥发油对镇痛定的裸鼠体外促透的作用[J]. 华西药学杂志, 2008, 23(1): 4-6.
- [106] 胡月娟, 周弘, 王家国, 等. 细辛挥发油的解痉抗炎作用[J]. 中国药理学通报, 1986, 2(1): 41-44.
- [107] 张洁, 王强, 梁雨璐, 等. 丁香酚与甲基丁香酚的抗焦虑作用机制研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1259-1265.
- [108] 匡柏成, 张季, 王梦琴, 等. 甲基丁香酚的生物学活性及其作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1533-1536.
- [109] YI J L, SHI S, SHEN Y L, et al. Myricetin and methyl eugenol combination enhances the anticancer activity, cell cycle arrest and apoptosis induction of cis-platin against HeLa cervical cancer cell lines [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2): 1116-1127.
- [110] 付勇强, 魏新智, 王英, 等. 北细辛散剂、水煎剂、挥发油的急性毒性评价[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(12): 17-18.
- [111] 李荣荣, 杨勇, 丁嘉信, 等. 细辛不同提取物对小鼠急性毒性实验的比较研究[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(6): 321-324.
- [112] 牛卉, 郑柳, 赵晓冰, 等. 细辛肾毒性与细辛剂型剂量的动物实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(26): 5006-5011, 5130.
- [113] 周祯祥, 杨伟峰, 陈泽斌, 等. 细辛散剂对小鼠重要脏器的病理学影响[J]. 中医药学刊, 2004, 22(5): 847-885.
- [114] 徐建兵. 细辛毒性靶器官研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [115] 董小艳, 周祯祥, 游姣娥, 等. 细辛散剂长期毒性对SD大鼠肝肾功能的影响[J]. 光明中医, 2015, 30(12): 2550-2552.
- [116] 游姣娥. 细辛对SD大鼠心脏毒性的药理学及NMR代谢组学研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [117] LI Y M, HAN L T, HUANG C H, et al. New contributions to *Asarum* powder on immunology related toxicity effects in lung [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 1-14.
- [118] LIU M T, WANG L M, QIN S S, et al. Long-term oral administration of *Asarum heterotropoides* f. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. decoction and its aristolochic acid analogs do not cause renal toxicity in

- mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116202.
- [119] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2002.
- [120] 李仪奎, 胡月娟. 细辛挥发油的毒性及对家兔脑电活动的影响[J]. *中国药理学通报*, 1986, 2(4): 24-27.
- [121] 王冰冰, 齐文, 王莉莉, 等. 三种细辛挥发油的化学成分、镇痛作用及急性毒性实验的比较研究[J]. *中国药学: 英文版*, 2014, 23(7): 480-489.
- [122] FENG Y K, WANG H, WANG Q, et al. Chemical interaction of protein cysteine residues with reactive metabolites of methyleugenol[J]. *Chemical research in toxicology*, 2017, 30(2): 564-573.
- [123] 赵绍哲, 王琳, 赵秀娟, 等. 细辛挥发油不同富集组分对小鼠急性毒性实验的比较研究[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(3): 137-142.
- [124] LIU S Y, XIAN Z, ZHAO Y, et al. Quantitative determination and toxicity evaluation of aristolochic acid analogues in *Asarum heterotropoides* F. Schmidt (Xixin) and traditional Chinese patent medicines[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761593.
- [125] SATO N, TAKAHASHI D, CHEN S M, et al. Acute nephrotoxicity of aristolochic acids in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(2): 221-229.
- [126] XIAN Z, TIAN J Z, ZHANG Y S, et al. Study on the potential nephrotoxicity and mutagenicity of aristolochic acid IV_a and its mechanism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112081.
- [127] PEZZUTO J M, SWANSON S M, MAR W, et al. Evaluation of the mutagenic and cytostatic potential of aristolochic acid (3, 4-methylenedioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid) and several of its derivatives[J]. *Mutat Res*, 1988, 206(4): 447-454.
- [128] WAN J, CHEN R, YANG Z, et al. Aristolochic acid IV_a forms DNA adducts *in vitro* but is non-genotoxic *in vivo*[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(8): 2839-2850.
- [129] 徐军, 胡月娟, 纪绿屏. 细辛油的血管平滑肌作用及致突变作用研究[J]. *中成药*, 1992, 14(12): 32-33.
- [130] 宋俊斋, 李家亿, 杨念, 等. 中药细辛的遗传毒性实验研究[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(5): 262-264.
- [131] HU L L, WU F, HE J, et al. Cytotoxicity of safrole in HepaRG cells: Studies on the role of CYP1A2-mediated ortho-quinone metabolic activation [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(12): 1504-1515.
- [132] National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol (CAS NO. 93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 2000, 491: 1-412.
- [133] HERRMANN K, ENGST W, APPEL K E, et al. Identification of human and murine sulfotransferases able to activate hydroxylated metabolites of methyleugenol to mutagens in *Salmonella typhimurium* and detection of associated DNA adducts using UPLC-MS/MS methods [J]. *Mutagenesis*, 2012, 27 (4) : 453-462.
- [134] 杨永年, 殷昌硕, 肖杭, 等. 石菖蒲主要成分 α -细辛醚致突变研究[J]. *南京医学院学报*, 1986, 6(1): 11-14, 85-86.
- [135] 臧埔, 武晓琳, 郜玉钢, 等. 不同产地细辛有效成分与毒性成分的比较研究[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(4): 416-421.
- [136] 宗时宇, 刘洋, 张红, 等. 不同基原与产地的细辛质量评价及肝毒性化学成分定量分析[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1351-1353.
- [137] 孙秀岩, 孙启时, 贾凌云. HPLC法测定种子经处理后种植的辽细辛中马兜铃酸A的含量[J]. *沈阳药科大学学报*, 2009, 26(4): 299-302.
- [138] 平静, 王均宁, 张成博. 细辛中毒及预防的研究分析[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(6): 350-353.
- [139] 侯帅红, 李晶晶, 韩林涛, 等. 细辛不同药用部位马兜铃酸的含量测定[J]. *湖北中医药大学学报*, 2018, 20(6): 42-4.
- [140] 薛燕, 童湘晖, 王峰, 等. 细辛饮片中马兜铃酸A痕量检查方法的建立[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(5): 842-846.
- [141] 王智华, 洪筱坤. 从细辛根末与全草煎剂所含挥发油及黄樟醚的测定分析论细辛用量与剂型的关系[J]. *上海中医药杂志*, 1987, 21(9): 2-3.
- [142] 贾波, 曹兰秀, 邓中甲, 等. 细辛毒性及配伍解毒实验研究[J]. *江西中医学院学报*, 2006, 18(2): 50-51.
- [143] YANG H Y, LIN J L, CHEN K H, et al. Aristolochic acid-related nephropathy associated with the popular Chinese herb Xi Xin [J]. *J Nephrol*, 2006, 19 (1) : 111-114.
- [144] JASPERSEN-SCHIB R, THEUS L, GUIRGUIS-OESCHGER M, et al. Serious plant poisonings in Switzerland 1966-1994. Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center [J]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1996, 126(25): 1085-1098.
- [145] KIM E J, CHEN Y, HUANG J Q, et al. Evidence-based toxicity evaluation and scheduling of Chinese herbal medicines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146 (1): 40-61.

[责任编辑 张丰丰]