

【综述】

马兜铃酸类成分检测与分析研究进展

刘 静, 戴 忠, 程显隆, 魏 锋, 马双成*

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘 要: 马兜铃酸类成分是广泛存在于马兜铃科植物中的硝基菲类化合物, 已被证实具有肾毒性、致癌和致基因突变等作用。我国自2003年以来采取一系列风险控制措施, 其中马兜铃酸含量高的关木通、广防己和青木香等药材已被禁用。目前, 一些马兜铃酸含量低的中药材与中成药仍在使用中, 鉴于马兜铃酸成分对人体的严重危害性, 有必要进一步加强相关药材与制剂的风险评估。在归纳马兜铃酸类成分结构等基本信息的基础上, 对近年来的检测分析方法进展进行了总结, 为其风险控制与安全使用提供了科学依据。

关键词: 马兜铃酸; 检测; 分析; 色谱法

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1644-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.030

Research progress on detection and analysis of aristolochic acids

LIU Jing, DAI Zhong, CHENG Xianlong, WEI Feng, MA Shuangcheng

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Aristolochic acids are nitrophenanthrene compounds widely existed in Aristolochia plants. It has been proved that they have renal toxicity, carcinogenesis and gene mutation. A series of risk control measurements has been adopted in our country since 2003. For example, *Caulis Aristolochiae Manshuriensis*, *Radix Aristolochiae Fangji* and *Radix Aristolochiae* with high content of aristolochic acids have been banned. At present, some Chinese herbal medicines and preparations with low content of aristolochic acids are still in use. Due to the serious harmfulness of aristolochic acids to human, It's necessary to further strengthen the risk assessment of related species. This review summarizes the basic chemical information of the aristolochic acids and progress in detection and analysis methods in recent years. It provides a scientific basis for risk control and safe use of related species.

Key words: aristolochic acids; detection; analysis; chromatography

马兜铃酸类成分主要存在于马兜铃科马兜铃属 *Aristolochia* 和细辛属 *Asarum* 植物中, 早在上世纪已被证实具有肾毒性、致癌和致基因突变作用, 多个国家已禁用含有或者疑似含有马兜铃酸成分的药材和制剂。我国自2003年以来采取一系列风险控制措施, 包括禁止使用马兜铃酸含量高的关木通、广防己和青木香等药材, 同时明确对含马兜铃、寻骨风、天仙藤和朱砂莲的制剂严格按处方药管理, 并在其说明书中统一增加警示信息等^[1-11]。《中国药典》2015年版一部仅收载马兜铃、天仙藤和细辛等3种含马兜铃酸成分的中药材^[12]。此外, 经查询有法定药材标准的20多种马兜铃科药材主要集中

于马兜铃属和细辛属, 多为地方药材标准所收载。对于已上市处方涉及马兜铃科药材的中成药品种, 据不完全统计有300多种, 其中《中国药典》2015年版一部收载54个品种, 其中53个含细辛。

2017年, 发表在《Science Translation Medicine》的一篇文章提示在亚洲, 特别是中国台湾和中国大陆地区, 肝癌的发生与马兜铃酸导致的突变密切相关。论文再次引发社会各界对马兜铃酸的广泛关注。为进一步加强含马兜铃酸药材和中成药的风险评估, 本文在归纳马兜铃酸类成分结构等基本信息的基础上, 对近年来检测与分析方法进展进行了总结, 为其准确性与定量研究提供了重要参考,

收稿日期: 2019-02-22

第一作者: 刘 静, 博士, 研究员, 研究方向为中药质量控制。Tel: (010)67095150 E-mail: liujing_zsm@126.com

*通信作者: 马双成, 博士, 研究员, 研究方向为中药学。Tel: (010)67095272 E-mail: masc@nifdc.org.cn

同时也为相关药材与制剂的风险控制与安全使用提供了科学依据。

1 马兜铃酸类成分

马兜铃酸类成分包括马兜铃酸(aristolochic acids, AAs)和马兜铃内酰胺(aristolactams, ALs)两种结构类型^[13-16]。马兜铃酸是硝基菲类化合物,已报道的马兜铃酸成分结构差异主要在于羟基和/或甲氧基取代位置的不同,多存在同分异构体(图1)。

马兜铃内酰胺被认为是马兜铃酸经硝基还原酶还原产生的代谢产物,常见的有马兜铃内酰胺I~IV、Ia、IIIa、IVa(表1),因而其结构差异同样主要在于羟基和/或甲氧基取代位置的不同。

2 检测分析方法

目前,马兜铃酸成分的检测与分析方法较多,主要包括薄层色谱法、液相色谱法、液质谱联用法、酶联免疫法和毛细管电泳法等^[17-54]。从文献调研结

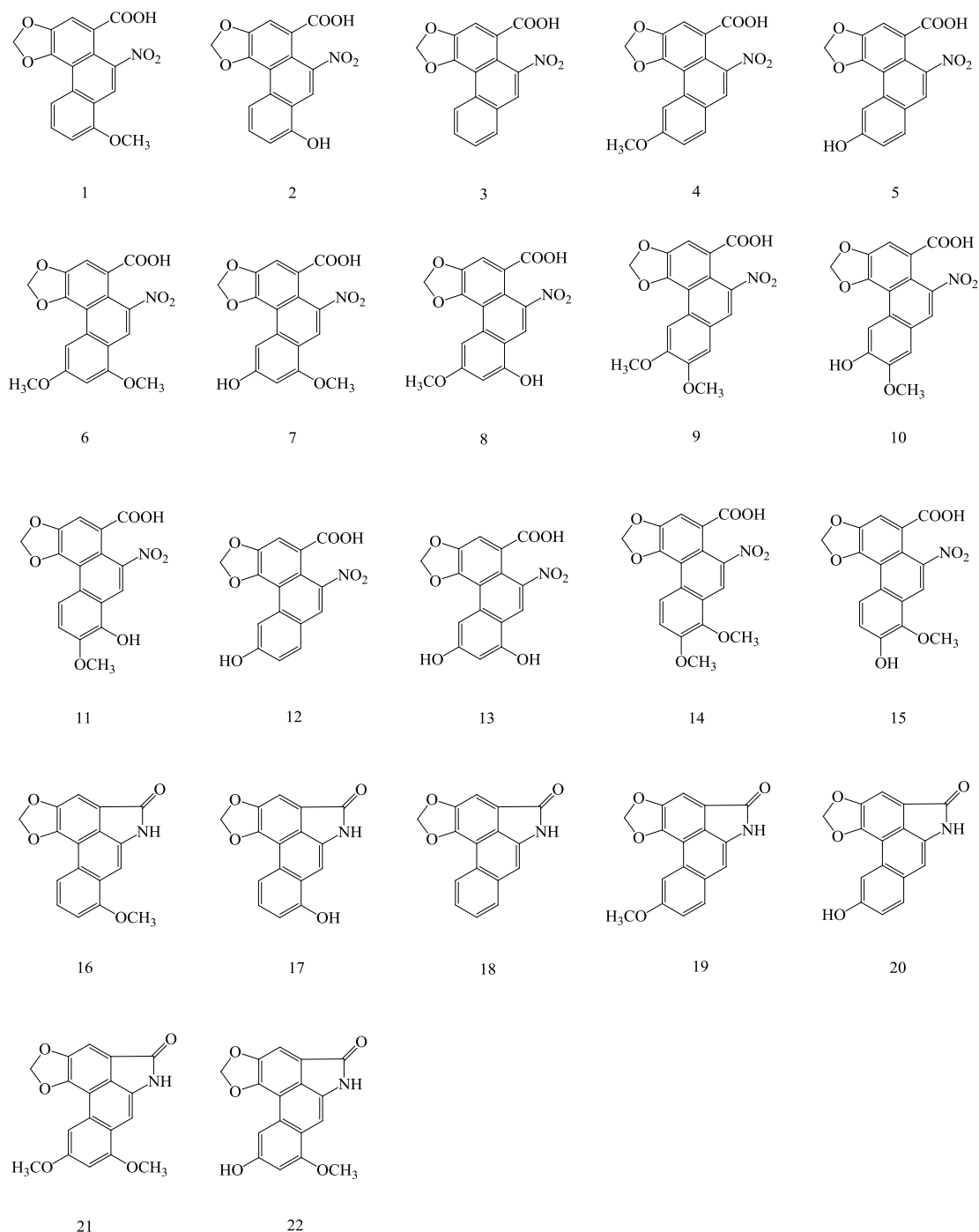


图1 马兜铃酸类主要成分化学结构

Fig. 1 Chemical structure of main components of aristolochic acids

表1 马兜铃酸类主要成分基本信息

Table 1 Basic information on main components of aristolochic acids

编号	名称	分子式	相对分子质量	CAS号
1	Aristolochic acid I(Aristolochic acid A)	C ₁₇ H ₁₁ NO ₇	341.27	313-67-7
2	Aristolochic acid Ia	C ₁₆ H ₉ NO ₇	327.25	38965-71-8
3	Aristolochic acid II(Aristolochic acid B)	C ₁₆ H ₉ NO ₆	311.25	475-80-9
4	Aristolochic acid III	C ₁₇ H ₁₁ NO ₇	341.27	7267-92-7
5	Aristolochic acid IIIa(Aristolochic acid C)	C ₁₆ H ₉ NO ₇	327.25	4849-90-5
6	Aristolochic acid IV	C ₁₈ H ₁₃ NO ₈	371.30	15918-62-4
7	Aristolochic acid Iva(Aristolochic acid D)	C ₁₇ H ₁₁ NO ₈	357.27	17413-38-6
8	Aristolochic acid IVb	C ₁₇ H ₁₁ NO ₈	357.27	1374601-32-7
9	Aristolochic acid V	C ₁₈ H ₁₃ NO ₈	371.30	108766-28-5
10	Aristolochic acid Va	C ₁₇ H ₁₁ NO ₈	357.27	108779-46-0
11	Aristolochic acid E	C ₁₇ H ₁₁ NO ₈	357.27	107259-48-3
12	Aristolochic acid F	C ₁₆ H ₉ NO ₇	327.25	1332305-07-3
13	Aristolochic acid G	C ₁₆ H ₉ NO ₈	343.24	85814-29-5
14	Aristolochic acid VII	C ₁₈ H ₁₃ NO ₈	371.30	79185-74-3
15	Aristolochic acid VIIa	C ₁₇ H ₁₁ NO ₈	357.27	79185-75-4
16	Aristolactam I	C ₁₇ H ₁₁ NO ₄	293.27	13395-02-3
17	Aristolactam Ia	C ₁₆ H ₉ NO ₄	279.25	85814-30-8
18	Aristolactam II	C ₁₆ H ₉ NO ₃	263.25	55610-00-9
19	Aristolactam III	C ₁₇ H ₁₁ NO ₄	293.27	81451-90-3
20	Aristolactam IIIa	C ₁₆ H ₉ NO ₄	279.25	97399-89-8
21	Aristolactam IV	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅	323.30	17413-39-7
22	Aristolactam IVa	C ₁₇ H ₁₁ NO ₅	309.27	85814-32-0

果来看,尤以高效液相色谱法以及液质联用法在实际工作中应用广泛。

2.1 色谱法

色谱法是最为常用的检测方法,包括薄层色谱法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)、超高效液相色谱法(UPLC)以及液质联用法(HPLC/UPLC-MSⁿ)。

2.1.1 薄层色谱法(TLC) 付桂香等^[19]采用薄层扫描法测定龙胆泻肝丸中马兜铃酸的含量,以苯-甲醇-36%醋酸(17:2:0.2)为展开剂,采用双波长反射法锯齿扫描($\lambda_s = 395 \text{ nm}$, $\lambda_r = 500 \text{ nm}$)。刘玠等^[20]采用精确定量点样的薄层色谱法,以甲苯-乙酸乙酯-水-甲酸(20:10:1:1)为展开系统,紫外365 nm检视,建立了复方止咳散中马兜铃酸A的限量检查方法。随着现代分析技术方法的快速发展,目前该法已较少应用。

2.1.2 液相色谱法(HPLC&UPLC) 液相色谱法广泛用于马兜铃酸成分含量较高的中药材/饮片及制剂,检测成分主要集中于马兜铃酸I,仅个别研究针对其他马兜铃酸成分或定性分析,其中HPLC-UV法最为经典常用^[21-35]。目前,《中国药典》2015版一

部天仙藤和细辛项下均采用HPLC法对马兜铃酸I进行限量检查;其中前者以乙腈-[1%冰醋酸溶液-0.3%三乙胺溶液(10:1)]为流动相,UV 250 nm为检测波长,后者以乙腈-0.05%磷酸为流动相,UV 260 nm为检测波长^[12]。陈婧等^[24]采用HPLC法,以甲醇-水-冰醋酸(55:44:1)为流动相,UV 252 nm为检测波长测定了辽细辛不同药用部位中马兜铃酸IVA的含量,结果8批次辽细辛根和根茎中马兜铃酸IVA含量分别为35.26~56.85 $\mu\text{g/g}$ 、26.49~38.33 $\mu\text{g/g}$,均高于叶中含量未检出~6.971 $\mu\text{g/g}$;通过与样品中马兜铃酸I的含量测定结果比较发现辽细辛根和根茎中马兜铃酸IVA的含量均高于马兜铃酸I。田禾苗等^[31]采用HPLC法,以乙腈-0.1%甲酸水溶液梯度洗脱,UV 254 nm为检测波长同时测定了不同产地马兜铃药材中马兜铃酸III、7-羟基马兜铃酸I、马兜铃内酰胺I和马兜铃酸I等4种成分,其含量分别为0.02%~0.15%、0.01%~0.05%、0.01%~0.04%、0.04%~0.12%。唐秀玲等^[32]采用SPE-HPLC法,以乙腈-0.3%碳酸铵溶液(20%盐酸溶液调pH 7.5)(20:80)为流动相,UV 250 nm为检测波长测定

了中成药消肿止痛酊中马兜铃酸A的含量,结果10批样品测定结果在5.24~31.52 ng/mL。冉华阳等^[34]采用HPLC波长切换法同时测定中成药养阴胶囊中马兜铃酸I及其他3种成分的含量,其中马兜铃酸I检测波长为UV 390 nm,含量测定结果为1.129~1.458 mg/g。Yuan等^[35]采用液相-荧光检测(HPLC-DAD-FD)法测定了7种药材与2种制剂中马兜铃酸I、II、C、D、7-羟基马兜铃酸I、马兜铃次酸、马兜铃内酰胺I、II、IIIa、IVa等成分,结果马兜铃、关木通、广防己、青木香、辽细辛和清淋颗粒等样品中均以马兜铃酸I含量较高,天仙藤、寻骨风和冠心苏合丸中分别以7-羟基马兜铃酸I、马兜铃酸C和马兜铃酸II含量较高,所有样品检出不同数目的其他检测指标。

2.1.3 液质联用法(HPLC-MSⁿ&UPLC-MSⁿ) 《中国药典》2015版一部天仙藤、细辛项下规定马兜铃酸I的限量分别不得过0.01%、0.001%^[12]。对于一些马兜铃酸成分含量更低或者存在干扰的中药品种而言,采用HPLC法难以实现此类成分的准确定性定量;而液质联用法具有定性准确、灵敏度高、专属性强等优势,目前已广泛应用于马兜铃酸成分的检测与分析^[36-46]。

Wei等^[37]采用HPLC-UV-ESI/MS法,以选择性

离子监测(SIM)、负离子模式对广防己、粉防己等10种药材及龙胆泻肝丸/颗粒等6种中成药中马兜铃酸A、B、C、7-羟基马兜铃酸A和马兜铃次酸5种成分进行了检测分析,结果粉防己、川木通、三叶木通、龙胆泻肝颗粒、儿童清肺丸和导赤丸中均未检出上述五种马兜铃酸成分。张俐等^[38]采用LC-MS法,以正离子SIM模式对消风止痒颗粒中马兜铃酸A进行检测分析,结果87批样品中均未发现含有检测限以上马兜铃酸A。以上研究均是针对马兜铃酸成分的定性检测,文献调研表明液质联用法目前主要用于定量测定,检测模式主多为正离子、多反应监测模式(MRM),检测对象涉及中药材/饮片、中成药、保健品及血样等,检测成分主要为马兜铃酸I和II,具体研究情况见表2。综合文献报道可以看出,为提高离子化效率,流动相中通常加入一定浓度的铵盐添加剂。选用的母离子主要为[M+NH₄]⁺(如马兜铃酸I, *m/z* 359),其中子离子中响应较高的主要有[M+H-NO₂]⁺、[M+H-CO₂]⁺、[M+H-H₂O]⁺(如马兜铃酸I, 子离子主要为 *m/z* 296, 298, 324)。尽管均采用MRM模式定量,但实际定量和定性碎片离子因仪器参数不同,相关的碎裂电压及碰撞电压等质谱参数等会有所变化,须优化确定。

表2 液质联用法检测分析马兜铃酸成分实例

Table 2 Examples of determination and analysis of aristolochic acid by liquid chromatography-mass spectrometry

编号	检测品种	检测成分	检测方法	检测条件		文献
				液相条件	质谱条件	
1	柴胡、生甘草、桔梗、龙胆泻肝丸、消胖丸、减肥茶等14种样品	马兜铃酸A 马兜铃酸B	UPLC- QQQ/MS ⁿ	色谱柱: Agilent Zobarx Eclipse RP HD plus C ₁₈ 柱(1.8 μm, 150 mm×2.1 mm) 流动相: 5 mmol/L 乙酸铵(氨水调pH7.5)-乙腈(75: 25)	正离子模式, MRM, 马兜铃酸A: <i>m/z</i> 359.1/ 298.0(定量), <i>m/z</i> 359.1/296.0 马兜铃酸B: <i>m/z</i> 329.1/ 294.0(定量), <i>m/z</i> 329.1/268.1	[39]
2	清血内消丸	马兜铃酸A	HPLC- MS/MS	色谱柱: Zobarx Eclipse plus C ₁₈ 柱(1.8 μm, 100 mm×2.1 mm) 流动相: 乙腈(含5%水, 0.1%甲酸+5 mmol/L甲酸铵)-水(0.1%甲酸+5 mmol/L甲酸铵)梯度洗脱	正离子模式, MRM, 马兜铃酸A: <i>m/z</i> 359.1/ 296.1(定量), <i>m/z</i> 359.1/324.0 <i>m/z</i> 359.1/268.1	[40]
3	消肿止痛酊	马兜铃酸A	HPLC- MS/MS	色谱柱: Zobarx Eclipse plus C ₁₈ 柱(1.8 μm, 100 mm×2.1 mm) 流动相: 乙腈(含5%水, 0.1%甲酸+5 mmol/L甲酸铵)-水(0.1%甲酸+5 mmol/L甲酸铵)梯度洗脱	正离子模式, MRM, 马兜铃酸A: <i>m/z</i> 359.1/ 296.1(定量), <i>m/z</i> 359.1/324.0 <i>m/z</i> 359.1/268.1	[41]

(续表2)

编号	检测品种	检测成分	检测方法	检测条件		文献
				液相条件	质谱条件	
4	37批减肥类保健品	马兜铃酸A	UPLC- QQQ/MS ⁿ	色谱柱:Zobarx Eclipse plus C ₁₈ 柱(1.8 μm, 100 mm×2.1 mm) 流动相:乙腈-0.1%甲酸(含10 mmol/L 甲酸铵)(60:40)	正离子模式,MRM, 马兜铃酸A: <i>m/z</i> 359/ 324(定量), <i>m/z</i> 359/ 296	[42]
5	草药类膳食补充剂	马兜铃酸I 马兜铃酸II	UPLC- MS ⁿ	色谱柱:Acquity UPLC HSS T3 柱(1.7 μm, 100 mm×2.1 mm) 流动相:甲醇(0.2%甲酸+5 mmol/L 甲酸铵)-水(0.2%甲 酸+5 mmol/L 甲酸铵)梯度洗 脱	正离子模式,MRM, 马兜铃酸I: <i>m/z</i> 359.2/ 298.1(定量), <i>m/z</i> 359.2/296.1 马兜铃酸II: <i>m/z</i> 329.2/ 268.2(定量), <i>m/z</i> 329.2/163.2	[43]
6	汉城细辛、北马兜铃、 马兜铃、木通马兜铃、 广防己等19份样品	马兜铃酸I、 II、 IIIa、IV、IVa、 马兜铃内酰 胺I、II、III	UPLC- QTOF/ MS ⁿ	色谱柱:Acquity UPLC HSS C ₁₈ 柱(1.8 μm, 100 mm×2.1 mm) 流动相:乙腈(0.2%甲酸)-0.2% 甲酸水梯度洗脱	正离子模式,准分子离 子EIC定量 马兜铃酸II、IVa: <i>m/z</i> 312.0511, 358.0562 [M+H] ⁺ 马兜铃内酰胺I、III: <i>m/z</i> 294.0771, 294.0773 [M+H] ⁺ 其余成分半定量	[44]
7	木通、白木通、三叶木通、 防己细辛、汉城细辛、 北细辛、马兜铃、广防 己、关木通、青木香、朱 砂莲等38批样品	马兜铃酸I	UPLC- QQQ/MS	色谱柱:Agilent Zobarx XDB C ₁₈ 柱(3.5 μm, 50 mm×2.1 mm) 流动相:甲醇-0.2%甲酸梯度洗脱	正离子模式,MRM, 马兜铃酸I: <i>m/z</i> 324/ 151(定量), <i>m/z</i> 324/ 237 内标(吡啶美辛): <i>m/z</i> 358/ 312(定量), <i>m/z</i> 358/174	[45]
8	大鼠血浆	马兜铃酸I	HPLC- MS/MS	色谱柱:Zobarx Eclipse XDB C ₁₈ 柱(5 μm, 150 mm×2.1 mm) 流动相:甲醇-10 mmol/L 乙酸 铵(75:25)	正离子模式,MRM, 马兜铃酸I: <i>m/z</i> 359.0/ 298.2(定量), <i>m/z</i> 324/ 237 内标(非那司提): <i>m/z</i> 373.1/305.2(定量), <i>m/z</i> 358/174	[46]

2.2 其他方法

除上述方法外,南铁贵等^[47]基于马兜铃酸A单克隆抗体的间接竞争酶联免疫分析方法(icELISA)测定了天仙藤、马兜铃和川木通等6种中药材以及双香排石颗粒和龙胆泻肝丸等5种中成药中马兜铃酸A的含量,并采用HPLC法验证,结果ELISA测定结果高于HPLC法,分析原因与抗马兜铃酸A单克隆抗体1A11与样马兜铃酸B、C、D的交叉反应有关。

刘欣欣等^[48]采用紫外分光光度法,以UV 319 nm为检测波长测定了不同产地马兜铃药材中马兜

铃总酸的含量。

杨媛通过总结涉及马兜铃酸的我国发明专利申请发现,过半涉及马兜铃酸的检测方法^[49]。周坚等^[50]申请专利公开了一种应用免疫学方法的马兜铃酸A快速检测卡。傅强等^[51]申请专利公开了一种从中成药龙胆泻肝丸中用分子印迹-固相萃取柱检测富集马兜铃酸A的方法。

李威等^[52]采用毛细管区带电泳法快速测定了不同产地马兜铃属37种植物中马兜铃酸I和II。罗兴平等^[53]采用高效毛细管电泳法同时检测分析了马兜铃科马兜铃、青木香和天仙藤等6种中药材中

马兜铃酸A-D、7-羟基马兜铃酸A和去硝基马兜铃酸A等6种成分。

此外,还有研究采用基于LC-MS和¹H NMR法的代谢组学分析马兜铃科43种药材成分差异与变化^[54]。

3 结语

马兜铃酸类成分广泛存在于马兜铃科植物中,对人体具有严重危害性。尽管我国已禁用关木通、广防己和青木香等药材,并明确对含马兜铃、寻骨风、天仙藤和朱砂莲的制剂严格按处方药管理,但仍有一些含马兜铃酸成分的中药材及相关中成药在应用,亟待进一步相关研究以保障其临床用药安全性。

从近年来马兜铃酸类成分的研究进展来看,相关的检测与分析方法发展较为成熟,尤以HPLC和LC-MS[®]应用广泛;但研究仍主要集中于马兜铃酸I、II等个别成分。由于马兜铃酸类成分是一类具有硝基菲环结构母核的化合物,结构十分接近,主要差异在于羟基和/或甲氧基取代位置的不同,多存在同分异构体。因此,有必要明确此类成分结构、分子式、分子量等基本信息,为其准确性与定量分析提供理论依据,同时也为保障有关药材与制剂的风险控制提供了科学依据与参考。

参考文献

- [1] 蒋贵仲,陈灵. 中药中马兜铃酸的毒性研究进展 [J]. 中国农学通报, 2008, 24(9): 84-87.
- [2] 胡玥,江振洲,张陆勇. 中药中马兜铃酸肾毒性研究进展 [J]. 中南药学, 2011, 9(6): 447-450.
- [3] 李一昂,李霁,于锋. 马兜铃酸类化合物使用现状及肾脏毒性研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(9): 534-537.
- [4] 高月,肖小河,朱晓新,等. 马兜铃酸的毒性研究及思考 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4049-4053.
- [5] 田婧卓,梁爱华,刘靖,等. 从马兜铃酸含量影响因素探讨含马兜铃酸中药的风险控制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4679-4686.
- [6] 柏兆方,徐广,王伽伯,等. 马兜铃酸及其衍生物致癌性研究进展及应对措施 [J]. 药学进展, 2018, 42(3): 164-169.
- [7] 宋海波,任经天,杨乐,等. 马兜铃酸毒性研究进展及风险因素分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(12): 2246-2250.
- [8] 杨召聪,陆茵,顾亚琴,等. 马兜铃酸I致癌作用及其与代谢酶关系的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(6): 765-769.
- [9] 彭金玲,边育红,王丽,等. 马兜铃酸肾毒性的研究进展 [J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 60-64.
- [10] 王德平,毛晓春. 中药马兜铃酸的研究进展 [J]. 北方药学, 2014, 11(11): 97-97,98.
- [11] 蒋霞,何成章,黄银妹,等. 中药肾毒性评价模型与技术的研究进展 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(7): 1094-1096.
- [12] 中国药典 [S]. 2015.
- [13] 许玉琼,尚明英,葛跃伟,等. 马兜铃化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2862-2865.
- [14] Cai Y, Cai T G. Two new aristolochic acid derivatives from the roots of *Aristolochia fangchi* and their cytotoxicities [J]. Chem Pharm Bull, 2010, 58(8): 1093-1095.
- [15] Santander R, Urzúa A, Olguín Á, et al. Temporal variation of *Aristolochia chilensis* aristolochic acids during spring [J]. Molecules, 2015, 20(11): 20391-20396.
- [16] Zhang H C, Liu R, An Z P, et al. Aristolactam-type alkaloids and aristolochic acids from *Aristolochia moupinensis* and *Aristolochia cathcartii* [J]. Biochem Syst Ecol, 2016, 65: 198-201.
- [17] 姚东云,王蕾,马红梅,等. 现代分析技术检测马兜铃酸类物质的研究及应用 [J]. 华西药学杂志, 2007, 22(5): 542-544.
- [18] 田梦,瞿俊勇,马慧,等. 马兜铃酸检测技术的研究进展 [J]. 湖南农业科学, 2015(2): 147-149.
- [19] 付桂香,陈文. 薄层扫描法测定龙胆泻肝丸中马兜铃酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 2002, 22(3): 171-173.
- [20] 刘玢,笔雪燕,褚利娟,等. TLC对复方制剂中马兜铃酸限量检查方法学研究 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(24): 4755-4757.
- [21] 章莹,肖榕,黄杰,等. 不同产地马兜铃蜜炙前后HPLC指纹图谱分析 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(16): 1397-1402.
- [22] 张萍,冉海琳,肖新月,等. 细辛类植物中马兜铃酸A的定性及定量分析 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(6): 811-814.
- [23] 韩娜,路金才,毕开顺,等. RP-HPLC法测定14种中药材中马兜铃酸A的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2): 115-118.
- [24] 陈婧,孙博航,黄健,等. HPLC法测定辽细辛不同药用部位马兜铃酸IVA的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(10): 797-800.
- [25] 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.
- [26] 朱振兴. 细辛药材不同部位中马兜铃酸A含量的高效液相色谱法测定 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2394-2395.
- [27] 朱华李,毛先兵,李隆云,等. 基于HPLC的细辛挥发油中马兜铃酸A的检测分析 [J]. 西南师范大学学报(自然

- 科学版), 2015, 40(10): 177-180.
- [28] 凌鸿, 初冬, 郑玲, 等. 肾毒性成分马兜铃酸I在木通马兜铃不同部位中的动态累积 [J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(9): 728-732, 748.
- [29] 周雪红, 李志浩, 陈银华, 等. SPE-HPLC法测定麻黄止嗽丸中马兜铃酸A的含量 [J]. 中医药导报, 2015, 21(14): 44-46.
- [30] 舒翔, 陈军, 林世和, 等. 大黄清胃丸中马兜铃酸A的限量检测 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(17): 1512-1515.
- [31] 田禾苗, 程雪梅, 王长虹, 等. HPLC法同时测定马兜铃中4种成分 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 560-565.
- [32] 唐秀玲, 何颂华, 谢谭芳. SPE-HPLC法测定消肿止痛酊中马兜铃酸A的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1690-1693.
- [33] 黄可婧, 祝小静. 固相萃取-高效液相色谱法测定六经头痛片中马兜铃酸I的含量 [J]. 天津药学, 2015, 27(5): 9-11.
- [34] 冉华阳, 田睿, 黄婕. HPLC法测定养阴降压胶囊中马兜铃酸I、氧化芍药苷、芍药内酯苷和芍药苷 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(11): 1703-1706.
- [35] Yuan J B, Liu Q, Zhu W F, et al. Simultaneous analysis of six aristolochic acids and five aristolactams in herbal plants and their preparations by high-performance liquid chromatography - diode array detection - fluorescence detection [J]. J Chromatogr A, 2008, 1182(1): 85-92.
- [36] 周围, 周小平, 刘红卫, 等. 中成药中马兜铃酸A的HPLC/MS分析方法 [J]. 化学研究, 2005, 16(4): 80-82.
- [37] Wei F, Cheng X L, Ma L Y, et al. Analysis of aristolochic acids and analogues in medicinal plants and their commercial products by HPLC-PAD-ESI/MS [J]. Phytochem Anal, 2005, 16(3): 222-230.
- [38] 张俐, 王玉. LC-MS法检测消风止痒颗粒中马兜铃酸A [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(1): 78-81.
- [39] 刘莹, 韩深, 冯骞, 等. 超高效液相色谱-电喷雾三重四级杆质谱法测定中药中马兜铃酸A和B的含量 [J]. 色谱, 2011, 29(11): 1076-1081.
- [40] 甘盛, 韩婷, 刘华钢, 等. 液相色谱-质谱串联法测定清血内消丸中马兜铃酸A含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 163-167.
- [41] 何颂华, 唐秀玲, 桑彤, 等. 液相色谱-质谱联用法测定消肿止痛酊中马兜铃酸A的含量 [J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1907-1909.
- [42] 罗金文, 吴鸳鸯, 李樱红, 等. 超高效液相色谱-串联质谱测定保健食品中马兜铃酸A [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(2): 186-189.
- [43] Vaclavik L, Krynitsky A J, Rader J I. Quantification of aristolochic acids I and II in herbal dietary supplements by ultra-high-performance liquid chromatography - multistage fragmentation mass spectrometry [J]. Food Addit Contam: Part A, 2014, 31(5): 784-791.
- [44] Kong D Q, Yuan D. Rapid determination of eight aristolochic acid analogues in five Aristolochiaceae plants by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole/time-of-flight mass spectrometry [J]. J Chin Pharm Sci, 2015, 24(6): 364-375.
- [45] 李功辉, 陈莎, 邬兰, 等. UPLC-QQQ-MS测定中药材中马兜铃酸I的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 61-65.
- [46] Liu Y M, Lin A H, Wu Z F, et al. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for determination of aristolochic acid -I in rat plasma [J]. Biomed Chromatogr, 2010, 24: 174-179.
- [47] 南铁贵, 何素平, 谭桂玉, 等. 中药致肾毒性成分马兜铃酸A单抗制备及酶联免疫分析方法的建立 [J]. 分析化学, 2010, 38(8): 1206-1210.
- [48] 刘欣欣, 王莉, 肖红斌. 不同产地马兜铃药材中马兜铃总酸的含量 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 74-76.
- [49] 杨媛. 马兜铃酸发明专利技术给中药毒性成分研究开发的启示 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 748-752.
- [50] 周坚, 汤朝阳, 李云峰. 一种马兜铃酸A快速检测卡及其检测方法 [P]. 中国专利: CN201510313893, 2015.
- [51] 傅强, 葛燕辉, 余佩, 等. 从中成药龙胆泻肝丸中富集与检测微量马兜铃酸A的方法 [P]. 中国专利: CN201710017956, 2017.
- [52] Li W, Gong S, Wen D, et al. Rapid determination of aristolochic acid I and II in *Aristolochia* plants from different regions by β -cyclodextrin-modified capillary zone electrophoresis [J]. J Chromatogr A, 2004, 1049(1/2): 211-217.
- [53] 罗兴平, 杨玲霞. 马兜铃科中药材中马兜铃酸类成分检测方法的研究 [A]. //西北地区第六届色谱学术报告会: 甘肃省第十一届色谱年会[C]. 2010.
- [54] Michl J, Kite G C, Wanke S, et al. LC-MS- and ¹H NMR-based metabolomic analysis and *in vitro* toxicological assessment of 43 aristolochia species [J]. J Nat Prod, 2016, 79(1): 30-37.