

含吡咯里西啉生物碱中成药潜在风险评估

熊 芬¹, 谷丽华¹, 杨 莉^{1,2}, 熊爱珍^{1,2*}, 宋宗华³, 王峥涛^{1,2*}

1. 上海中医药大学中药研究所, 中药标准化教育部重点实验室暨国家中医药管理局中药新资源与质量评价重点实验室, 上海 201203
2. 上海中药标准化研究中心, 上海 201203
3. 国家药典委员会, 北京 100061

摘 要: 吡咯里西啉生物碱 (pyrrolizidine alkaloids, PAs) 是一种双环吡咯里西啉生物碱, 因多数具有肝毒性, 又称肝毒性吡咯里西啉生物碱 (hepatotoxic PAs)。PAs 广泛存在于菊科、豆科、紫草科的多种药用植物中。《中国药典》2020 年版共收载含有 PAs 的药材 8 种, 包括千里光 *Senecionis Scandentis Herba*、款冬花 *Farfarae Flos*、佩兰 *Eupatorii Herba*、紫草 *Arnebiae Radix* 等, 涉及成方制剂数十种。此外, 《卫生部药品标准》《药品注册标准》等收载含 PAs 制剂尚有 200 余种。除千里光药材外, 其他含 PAs 中药及其制剂均没有关于 PAs 类成分的安全限量标准, 其临床用药安全存在极大的风险。对含 PAs 中成药的研究概况进行了系统总结、分析, 以期为此类中成药的临床用药安全提供警示和参考。

关键词: 吡咯里西啉生物碱; 中国药典; 中药; 中成药; 安全性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5389-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.031

Risk evaluation of Chinese patent medicine containing pyrrolizidine alkaloids

XIONG Fen¹, GU Li-hua¹, YANG Li^{1,2}, XIONG Ai-zhen^{1,2}, SONG Zong-hua³, WANG Zheng-tao^{1,2}

1. MOE Key Laboratory for Standardization of Chinese Medicines and SATCM Key Laboratory for New Resources and Quality Evaluation of Chinese Medicines, Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
2. Shanghai R&D Center for Standardization of Traditional Chinese Medicines, Shanghai 201203, China
3. Chinese Pharmacopoeia Committee, Beijing 100061, China

Abstract: Pyrrolizidine alkaloids (PAs) are a kind of alkaloids with bicyclic pyrrolizidine rings. Most PAs are also called hepatotoxic PAs (HPAs) due to its highly hepatotoxicity. PAs are widely distributed in many medicinal plants from Compositae, Leguminosae, and Boraginaceae Families. Totally, eight crude drugs, such as Qianliguang (*Senecionis Scandentis Herba*), Kuandonghua (*Farfarae Flos*), Peilan (*Eupatorii Herba*), Zicao (*Arnebiae Radix*), as well, and dozens of Chinese patent medicines (CPMs) prepared with these crude drugs have been officially recorded in the *Chinese Pharmacopoeia*, 2020 edition. In addition, they are also contained in about 200 CPMs that are recorded in other monographs such as the *Ministry of Health Drug Standard* and *Drug Registration Specifications*. However, there is no safety limitation standard of PAs in these crud drugs and CPMs, except for *Senecionis Scandentis Herba*. Their potential threats to human health may be underestimated in clinic. For this reason, a systematical investigation was conducted to get the information about these PA-containing CPMs for a better understanding of the drugs' safety in clinic for human health.

Key words: pyrrolizidine alkaloid; *Chinese Pharmacopoeia*; Chinese materia medica; Chinese patent medicine; safety

吡咯里西啉生物碱 (pyrrolizidine alkaloids, PAs) 是一种天然毒素, 广泛分布于全世界 6000 多种高等有花植物中, 特别是菊科 (Compositae)、豆科 (Leguminosae)、紫草科 (Boraginaceae) 和兰科

收稿日期: 2021-08-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603384); 上海市自然科学基金资助项目 (20ZR1473300); 上海市人才发展资金 (2020099); 上海中医药大学“杏林学者”计划 (B1-GY21-409-04-06)

作者简介: 熊 芬 (1994—), 女, 硕士, 研究方向为中药分析。Tel: (021)51322506 E-mail: 1483352772@qq.com

*通信作者: 王峥涛, 沈阳药科大学 1984 级生药学硕士, 现任上海中医药大学首席教授、中药研究所所长、中药标准化教育部重点实验室主任, 1998 年度国家杰出青年基金获得者。E-mail: ztwang@shutcm.edu.cn
熊爱珍, 硕士生导师, 主要从事中药安全性评价。E-mail: a.z.xiong@hotmail.com

(Orchidaceae) 植物中^[1]。有研究报道,在蜂蜜与牛奶中也检测到 PAs,是由于蜜蜂、奶牛采食含 PAs 植物而造成 PAs 在其体内积聚^[2-4]。PAs 结构多样,目前已报道 600 多种 PAs,其中一半具有肝毒性,临床可导致肝窦阻塞综合征 (hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)^[5-6]。

据报道,在我国有 50 多种药用植物含 PAs^[7],其中数种被《中国药典》(以下简称药典)收录,其他种类或收载于地方标准,或作为民间、民族药物使用^[8]。通过检索药典 2020 年版,笔者发现其收录千里光 *Senecionis Scandentis Herba* 等 8 种含 PAs 的中药(不含饮片及蜂蜜);进一步检索药典及其他常用药品标准,包括《卫生部药品标准》《国家中成药标准汇编》《新药转正标准》,共检索到含此 8 种中药的成药 200 余种。PAs 具有强烈的肝毒性、肺毒性、基因毒性、致癌性等,德国、英国、新西兰等国家均严格控制含 PAs 的植物药及相关制品中 PAs 的含量。然而,我国目前仅药典中规定了千里光药材中 PAs 的限量,其他含 PAs 的中药以及中成药均无 PAs 的限量标准,其临床用药安全性值得关注。本文对这些中成药的研究概况进行了系统分析,为其临床用药安全提供警示和参考。

1 PAs 的结构类型与毒性

PAs 大多数是由具有双稠吡咯啉环的氨基醇和不同的有机酸 2 部分缩合形成,其醇部分称为裂碱 (necine),酸部分称为裂酸 (necic acid)^[9]。裂碱结构上的 C-1、C-2 不饱和双键,是 PAs 具有毒性的关键结构。根据 C-1、C-2 不饱和双键的有无, PAs 分为饱和型与不饱和型;其中不饱和型具有较强的肝毒性,又称肝毒性吡咯里西啉生物碱 (hepatotoxic PAs, HPAs)^[1]。常见的不饱和型 PAs 可分为 retronecine (RET) 型和 otonecine (OTO) 型 (图 1), RET 型常有氮氧化物及 Z-E 结构^[10];饱和型 PAs 主要是 platynecine (PLA) 型。

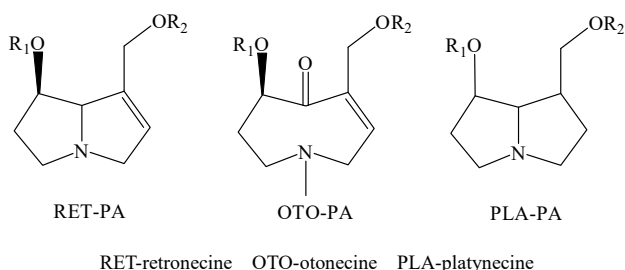


图 1 PAs 的结构类型

Fig. 1 Structures of pyrrolizidine alkaloids

PAs 毒性与代谢活化作用密切相关^[11]。大部分 PAs 本身不具有毒性,需经肝脏细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 代谢活化,生成活泼的中间体脱氢吡咯 (dehydropyrrolizidine alkaloids, DHPAs),具有极强的亲电活性,可快速与体内大分子如蛋白、酶、DNA、RNA 等结合,进一步诱发毒性。而 OTO 型 PAs,如山岗橐吾碱 (clivorine),除代谢活化致毒外,本身就有毒性,可诱导细胞凋亡以及氧化损伤^[12-14]。PAs 氮氧化物除天然存在于植物中,还可由 PAs 原型生物碱在体内经黄素单加氧酶与 CYP450 酶代谢生成,由于其极性更大,易于排除体外,曾被认为毒性较原型生物碱更小;但近期亦有研究表明^[15],PAs 氮氧化物可在体内转化成原型生物碱,与原型生物碱的毒性相当。总的来说,RET 型和 OTO 型 PAs 具有较强的肝毒性;而 PLA 型 PAs 毒性较小,一般被认为无毒。

此外,根据 C-7、C-9 有无裂酸取代, PAs 还可分为无酯取代型、C-7 单酯取代型、C-9 单酯取代型,以及 C-7、C-9 大环双酯取代型。在植物中, PAs 多以双酯取代型存在,无酯取代型极为少见。不同结构类型的 PAs 毒性差异较大。研究表明^[16],各类型 PAs 的毒性大小顺序为大环双酯取代型 > 单酯取代型 > 无酯取代型。

2 含 PAs 的中药在药典中收录情况

药典 2020 年版共收录含 PAs 的中药 8 种,6 种来源于菊科 (Asteraceae) 植物:千里光 *Senecionis Scandentis Herba*、款冬花 *Farfarae Flos*、佩兰 *Eupatorii Herba*、返魂草 *Senecionis Cannabifolii Herba*、野马追 *Eupatorii Lindleyani Herba*、一点红 *Emiliae Herba*,2 种来源于紫草科 (Boraginaceae) 植物:紫草 *Arnebiae Radix* 和滇紫草 *Onosmae Radix* (表 1)。其中一点红、滇紫草收载于药典 2020 年版四部,属于倒挂药材。各中药中所含 HPAs 的主要结构见图 2。

3 含 PAs 中药在中成药的应用情况

3.1 含千里光的中成药

千里光为菊科植物千里光 *S. scandens* 的干燥地上部分,主要功效为清热解毒,可治疗痈肿疼痛。千里光中主要含有的 PAs 为阿多尼弗林碱 (adonifoline)、千里光碱 (senecionine)、千里光菲林碱 (seneciphylline)^[17-18]。药典 2020 年版以阿多尼弗林碱作为千里光药材中 PAs 的限量检查指标成分,规定千里光药材按干燥品计算,含阿多尼弗林

表 1 药典中含肝毒性 PAs 的中药

Table 1 Pyrrolizidine alkaloids-containing Chinese materia medica in Chinese Pharmacopoeia

中药	来源	含有的 HPAs
千里光	千里光 <i>Senecio scandens</i> Buch.	阿多尼弗林碱 (adonifoline)、千里光碱 (senecionine)、千里光菲林碱 (seneciphylline)
款冬	款冬 <i>Tussilago farfara</i> L.	克氏千里光碱 (senkirkine)、千里光碱
佩兰	佩兰 <i>Eupatorium fortunei</i> Turcz.	supinine、rinderine、7-cetylinderine
返魂草	麻叶千里光 <i>S. cannabifolius</i> Less.、单麻叶千里光草 <i>S. cannabifolius</i> Less. var. <i>integrifolius</i> Kitag.	senecicannabine
一点红	一点红 <i>Emilia sonchifolia</i> (L.) DC.	克氏千里光碱、doronine、floridanine、千里光碱
野马追	轮叶泽兰 <i>Eupatorium lindleyanum</i> DC.	同属多种植物含有 HPAs
紫草	新疆紫草 <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst.和内蒙紫草 <i>A. guttata</i> Bunge	hydroxymyoscorpine、myoscorpine
滇紫草	紫草科植物滇紫草 <i>Onosma paniculatum</i> Bur. et Franch.	同属多种植物含有 HPAs

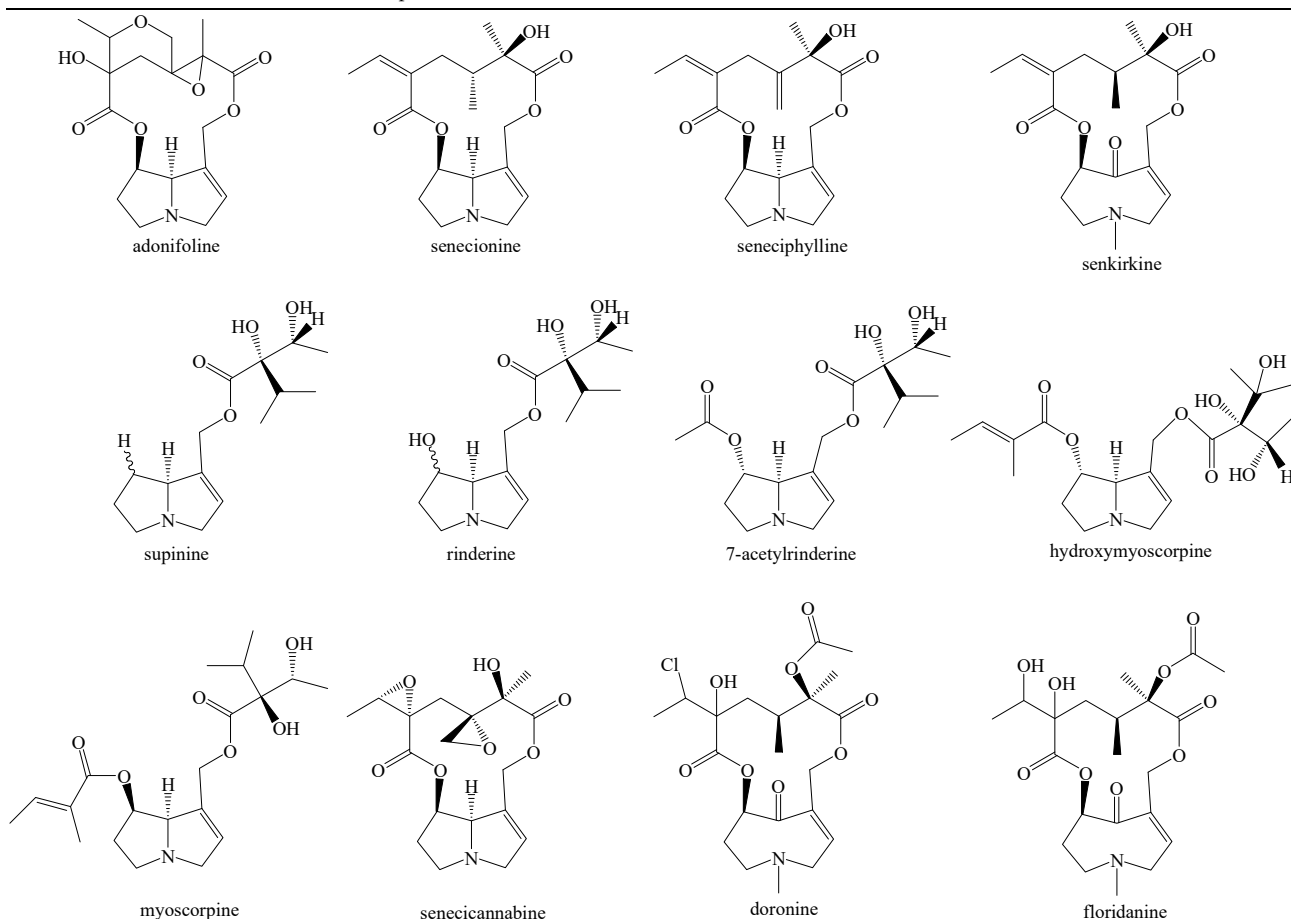


图 2 药典收录中药含主要肝毒性 PAs 的结构

Fig. 2 Structures of main hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in Chinese materia medica recorded in Chinese Pharmacopoeia

碱不得超过 0.004%。熊爱珍等^[19]检测采集自不同地区千里光全草中阿多尼弗林碱的含量, 结果有 2 批 (共检测 6 批) 超过了药典限定含量, 提示在使用千里光时应注意其安全性, 尤其注意产地的影响。检索得到含千里光的中成药共 24 种 (表 2), 包括散

剂、片剂、丸剂等多种剂型。

3.2 含款冬花的中成药

款冬花为菊科款冬 *T. farfara* 的花, 主要功效为润肺下气、止咳化痰, 多与紫菀合用。款冬花主要含有的 PAs 为克氏千里光碱 (senkirkine) 和千里光碱^[20]。

表 2 含千里光的中成药

Table 2 Chinese patent medicines containing *Senecionis Scandentis Herba*

中成药	组方	千里光占比/%	标准收录情况
千柏鼻炎片	千里光、卷柏、羌活等 7 味药	76.00	药典 2020 年版一部
千柏鼻炎胶囊	千里光、卷柏、羌活等 7 味药	76.00	药典 2020 年版一部
千喜片	千里光、穿心莲	50.00	药典 2020 年版一部
千喜胶囊	千里光、穿心莲	50.00	药典 2020 年版一部
千里光片	千里光	100.00	药典 1977 年版一部
千里光胶囊	千里光	100.00	药典 1977 年版一部
消炎灵片	千里光、苦玄参、肿节风等 5 味药	16.07	部颁中药成方制剂第 8 册
千紫红颗粒	千里光、大红袍、紫地榆等 5 味药	20.00	部颁中药成方制剂第 11 册
千紫红胶囊	千里光、大红袍、紫地榆等 5 味药	20.00	部颁中药成方制剂第 12 册
感冒安片	千里光、倒扣草、水杨梅等 6 味药	76.15	部颁中药成方制剂第 14 册
感冒消炎片	千里光、臭灵丹、蒲公英	8.49	部颁中药成方制剂第 18 册
源吉林甘和茶	千里光、紫苏叶、青蒿等 35 种药	50.00	部颁中药成方制剂第 19 册
三七化痔丸	千里光、盐肤木、岗稔子等 6 味药	—	部颁中药成方制剂第 19 册
罗浮山百草油	千里光、两面针、徐长卿等 68 种药	20.48	部颁中药成方制剂第 20 册
清热散结片	千里光	—	部颁中药成方制剂第 20 册
咳痰合剂	千里光、罂粟壳、桔梗等 5 味药	0.11	中成药汇编内科肺系二分册
咳喘清片	千里光、附子、灵芝等 7 味药	—	中成药汇编内科肺系二分册
黄萱益肝散	千里光、野蔷薇、红土茯苓等 11 味药	—	中成药汇编内科肝胆分册
复方黄松洗液	千里光、岗松油、大叶桉油等 7 味药	—	中成药汇编外科妇科分册
复方黄松湿巾	千里光、岗松油、大叶桉油等 7 种药	—	中成药汇编外科妇科分册
妇肤康喷雾剂	千里光、爵床	—	中成药汇编外科妇科分册
棘豆消痒洗剂	千里光、轮叶棘豆、岩精膏等 10 味药	—	中成药汇编眼科耳鼻喉科皮肤科分册
润伊容胶囊	千里光、白芷、大血藤等 8 味药	—	中成药汇编眼科耳鼻喉科皮肤科分册
消炎灵胶囊	千里光、苦玄参、肿节风等 5 味药	—	转正 86 册

药典-《中国药典》 部颁-《卫生部药品标准》 中成药汇编-《国家中成药标准汇编》 转正-《新药转正标准》 “—”表示无明确的处方含量，下表同

Yaodian-Chinese Pharmacopoeia Buban-Ministry of Health Drug Standard Zhongchengyao Huibian-Compilation of National Standard for Traditional Chinese Medicines Zhuanzheng-Drug Registration Specifications “—” the composition is unknown, same as below tables

检索发现含款冬花的中成药有 66 种（表 3），处方功效以止咳类为主。药典仅收录含款冬花的中成药 14 种，《卫生部药品标准（中药成方制剂分册）》收录 40 种。

3.3 含佩兰的中成药

佩兰来自于菊科泽兰属佩兰 *E. fortunei* 的地上部分，主要功效为芳香化湿、醒胃开脾等。佩兰主要含有的 PAs 为 supinine 和 rinderine^[21]。检索得到含佩兰的中成药共 11 种（表 4），处方功效多为清热解毒。

3.4 含紫草的中成药

紫草为紫草科植物新疆紫草 *A. euchroma* 或内蒙紫草 *A. guttata* 的干燥根，其主要功效为清热凉

血、活血解毒、透疹消斑。主要含有的 PAs 为 intermedine、myoscorpine、hydroxymyoscorpine^[22]。检索到含紫草的中成药共 101 种（表 5），处方功效多以清热、解毒、活血为主。其中药典仅收录含紫草的中成药 15 种，其余多收录于《卫生部药品标准》（共 66 种，其中中药成方制剂分册收录 30 种，藏药分册收录 33 种，维吾尔药分册收录 2 种，蒙药分册收录 1 种）。

3.5 其他中成药

一点红为菊科紫背草属一点红 *E. sonchifolia* 的全草，主要功效为清热解毒、散瘀消肿、凉血；主要含有的 PAs 为千里光碱和克氏千里光碱^[23]。野马

表 3 含款冬花的中成药
Table 3 Chinese patent medicines containing *Farfarae Flos*

中成药	组方	款冬占比/%	标准收载情况
小儿肺咳颗粒	款冬花、紫菀、桂枝等 22 味药	9.39	药典 2020 年版一部
咳喘顺丸	款冬花、前胡、陈皮等 12 味药	7.50	药典 2020 年版一部
桔梗冬花片	款冬花、远志(制)、甘草等 4 味药	8.81	药典 2020 年版一部
润肺止嗽丸	款冬花、桔梗、青皮等 21 味药	6.70	药典 2020 年版一部
清肺化痰丸	款冬花、党参、知母等 14 味药	4.35	药典 2020 年版一部
川贝雪梨膏	款冬花、麦冬、百合等 5 味药	4.00	药典 2020 年版一部
止咳橘红口服液	款冬花、瓜蒌皮、麦冬等 15 味药	3.60	药典 2020 年版一部
橘红颗粒	款冬花、茯苓、紫菀等 15 味药	3.70	药典 2020 年版一部
橘红胶囊	款冬花、茯苓、紫菀等 15 味药	3.70	药典 2020 年版一部
橘红片	款冬花、茯苓、紫菀等 15 味药	3.70	药典 2020 年版一部
橘红丸	款冬花、茯苓、紫菀等 15 味药	3.70	药典 2020 年版一部
止咳橘红丸	款冬花、瓜蒌皮、麦冬等 15 味药	3.60	药典 2020 年版一部
止嗽化痰丸	款冬花、玄参、知母等 25 味药	3.20	药典 2020 年版一部
二母安嗽丸	款冬花、玄参、麦冬等 9 味药	34.78	药典 2020 年版一部
百花定喘丸	款冬花、紫菀、远志(制)等 26 味药	10.00	部颁中药成方制剂第 1 册
鸡苏丸	款冬花、紫菀、马兜铃等 26 味药	2.78	部颁中药成方制剂第 1 册
定喘疗肺丸	款冬花、石膏、麻黄(制)等 14 药	6.80	部颁中药成方制剂第 2 册
咳喘静糖浆	款冬花、百部、赤芍等 14 味药	5.80	部颁中药成方制剂第 2 册
泻白丸	款冬花、瓜蒌子、葶苈子等 13 味药	2.78	部颁中药成方制剂第 2 册
清金止嗽西瓜膏	款冬花、桑白皮、紫苏等 22 味药	0.04	部颁中药成方制剂第 2 册
青果止嗽丸	款冬花、麦冬、桑白皮等 14 味药	10.45	部颁中药成方制剂第 3 册
寒喘丸	款冬花、紫菀、干姜等 9 味药	10.00	部颁中药成方制剂第 3 册
五更太平丸	川贝母、款冬花、苦杏仁等 15 味药	9.09	部颁中药成方制剂第 3 册
润肺化痰丸	款冬花、五味子、麻黄等 13 味药	3.33	部颁中药成方制剂第 3 册
半夏露冲剂	款冬花、桔梗、麻黄等 9 味药	11.90	部颁中药成方制剂第 4 册
气管炎丸	款冬花、白果、川贝母等 30 味药	4.01	部颁中药成方制剂第 4 册
复方桔梗止咳片	桔梗、远志、款冬花等 4 味药	10.20	部颁中药成方制剂第 4 册
止嗽扫痰丸	款冬花、白果、川贝母等 12 味药	8.62	部颁中药成方制剂第 4 册
橘红冲剂	款冬花、化橘红、陈皮等 15 味药	—	部颁中药成方制剂第 4 册
安嗽化痰丸	款冬花、紫菀、罂粟壳等 9 味药	34.78	部颁中药成方制剂第 6 册
清金宁肺丸	款冬花、桂枝、麻黄等 21 味药	11.83	部颁中药成方制剂第 8 册
脾肾两助丸	款冬花、黄芪、熟地黄等 30 味药	2.12	部颁中药成方制剂第 8 册
止咳宁嗽胶囊	款冬花、紫菀、白前等 11 味药	1.78	部颁中药成方制剂第 9 册
宁嗽化痰丸	款冬花、知母、麦冬等 24 味药	18.18	部颁中药成方制剂第 9 册
止嗽青果丸	款冬花、西青果、麻黄等 14 味药	9.84	部颁中药成方制剂第 10 册
复方梨膏	款冬花、麻黄、桔梗等 31 味药	1.97	部颁中药成方制剂第 12 册
秋梨润肺膏	款冬花、麦冬、川贝母等 5 味药	0.48	部颁中药成方制剂第 12 册
二母安嗽糖浆	款冬花、玄参、麦冬等 9 味药	20.17	部颁中药成方制剂第 13 册
百花定喘片	款冬花、百合、五味子等 16 味药	10.71	部颁中药成方制剂第 13 册
半夏止咳糖浆	款冬花、紫菀、陈皮等 8 味药	22.22	部颁中药成方制剂第 14 册

续表 3

中成药	组方	款冬占比/%	标准收载情况
鸿茅药酒	款冬花、山药、人参等 67 味药	0.57	部颁中药成方制剂第 14 册
泻白糖浆	款冬花、紫菀、前胡等 12 味药	20.75	部颁中药成方制剂第 15 册
雪梨止咳糖浆	款冬花、枇杷叶、梨清膏等 7 味药	10.71	部颁中药成方制剂第 15 册
橘贝半夏冲剂	款冬花、紫菀、桔梗等 16 味药	3.11	部颁中药成方制剂第 15 册
肺安片	款冬花、知母、橘红等 13 味药	2.83	部颁中药成方制剂第 15 册
玉液金丸	款冬花、旋复花、葶苈等 55 味药	—	部颁中药成方制剂第 15 册
蜜炼川贝枇杷膏	款冬花、北沙参、五味子等 8 味药	—	部颁中药成方制剂第 16 册
止咳化痰丸	款冬花、桔梗、五味子等 15 味药	5.49	部颁中药成方制剂第 19 册
小儿久嗽丸	款冬花、法半夏、忍冬等 17 味药	5.14	部颁中药成方制剂第 19 册
小儿咳宁糖浆	款冬花、芩麦、冬罂粟等 8 味药	—	部颁中药成方制剂第 19 册
川贝止咳糖浆	款冬花、紫苏叶、紫菀等 9 味药	21.59	部颁中药成方制剂第 20 册
止嗽青果片	款冬花、麻黄、青果等 13 味药	6.06	部颁中药成方制剂第 20 册
长城止咳喘糖浆	款冬花、芩麦、冬罂粟等 8 味药	—	部颁中药成方制剂第 20 册
京制咳嗽痰喘丸	款冬花、旋覆花、海浮石灯等 36 味药	—	部颁中药成方制剂第 20 册
虫草川贝止咳膏	款冬花、紫菀、茯苓等 18 味药	12.55	中成药汇编内科肺系一分册
川贝雪梨糖浆	款冬花、麦冬、百合等 5 味药	4.00	中成药汇编内科肺系一分册
复方哮喘胶囊	款冬花、陈皮、茯苓等 14 味药	—	中成药汇编内科肺系一分册
百花膏	款冬花、百合	—	中成药汇编内科肺系一分册
半夏露糖浆	款冬花、桔梗、麻黄等 8 味药	11.90	中成药汇编内科肺系二分册
参贝止咳颗粒	款冬花、法半夏、重楼等 14 味药	7.30	中成药汇编内科肺系二分册
杷叶润肺止咳膏	款冬花、百部、浙贝母等 20 味药	5.29	中成药汇编内科肺系二分册
复方半夏片	款冬花、细辛、桔梗等 9 味药	5.20	中成药汇编内科肺系二分册
橘半止咳颗粒	款冬花、橘红、茯苓等 15 味药	4.00	中成药汇编内科肺系二分册
消咳平喘口服液	款冬花、花椒、淫羊藿等 27 味药	3.70	中成药汇编内科肺系二分册
咽炎片	款冬花、玄参、麦冬等 12 味药	—	转正 88 册
清金糖浆	款冬花、葶苈子、紫苏子等 10 味药	—	转正 50 册

表 4 含佩兰的中成药

Table 4 Chinese patent medicines containing *Eupatorii Herba*

中成药	组方	佩兰占比/%	标准收载情况
津力达颗粒	佩兰、黄连、知母等 17 味药	3.50	药典 2020 年版一部
暑湿感冒冲剂	佩兰、紫苏叶、大腹皮等 12 味药	11.10	药典 2020 年版一部
小儿暑感宁糖浆	佩兰、扁豆花、黄连等 14 味药	9.10	部颁中药成方制剂第 7 册
茵莲清肝合剂	佩兰、绵马贯众、琥珀等 19 味药	4.60	部颁中药成方制剂第 12 册
暑热感冒颗粒	佩兰、紫苏叶、大腹皮等 12 味药	—	部颁中药成方制剂第 16 册
加味感冒丸/感冒丹	佩兰、忍冬藤、金银花等 43 味药	2.30	部颁中药成方制剂第 19 册
射干抗病毒注射液	佩兰、茵陈、蒲公英等 8 味药	12.00	部颁中药成方制剂第 20 册
复方藿香片	陈皮、佩兰、鸡儿肠等 7 味药	12.50	部颁中药成方制剂第 20 册
消咳平喘口服液	佩兰、当归、款冬花等 29 味药	3.70	中成药汇编内科肺系二分册
兰草片	华佩兰、地胆草、马鞭草	50.00	中成药汇编内科肺系一分册
兰草颗粒	华佩兰、地胆草、马鞭草	50.00	中成药汇编内科肺系一分册

表 5 含紫草的中成药
Table 5 Chinese patent medicines containing *Arnebiae Radix*

中成药	组方	紫草占比/%	标准收载情况
女珍颗粒	紫草、马齿苋、白芷等 14 味药	—	药典 2020 年版一部
小儿肺热平胶囊	紫草、珍珠、麝香等 17 味药	6.16	药典 2020 年版一部
复方青黛丸	紫草、土茯苓、丹参等 14 味药	5.33	药典 2020 年版一部
消痤丸	紫草、夏枯草、石膏等 16 味药	4.69	药典 2020 年版一部
白癜风胶囊	紫草、黄芪、红花等 15 味药	3.71	药典 2020 年版一部
白蚀丸	紫草、灵芝、降香等 14 味药	2.30	药典 2020 年版一部
紫草软膏	紫草、当归、防风等 7 味药	—	药典 2020 年版一部
消糜栓	紫草、黄柏、苦参等 6 味药	19.05	药典 2020 年版一部
烫伤油	紫草、黄芩、冰片等 5 味药	16.50	药典 2020 年版一部
外伤如意膏	紫草、地榆、栀子等 7 味药	—	药典 2020 年版一部
白蚀丸	紫草、灵芝、降香、等 14 味药	2.30	药典 2020 年版一部
国公酒	紫草、红花、白芍等 30 味药	—	药典 2020 年版一部
康妇消炎栓	紫草、败酱草、紫花地丁等 7 味药	—	药典 2020 年版一部
紫花烧伤软膏	紫草、地黄、熟地黄等 8 味药	—	药典 2020 年版一部
京万红软膏	紫草、乳香、穿山甲等 11 味药	—	药典 2020 年版一部
小儿羚羊散	紫草、羚羊角、天竺黄等 17 味药	37.74	部颁中药成方制剂第 2 册
牛黄八宝丸	紫草、青黛、紫花地丁等 19 味药	4.60	部颁中药成方制剂第 2 册
抗热镇痉丸	紫草、天花粉、玄参等 11 味药	4.08	部颁中药成方制剂第 4 册
神犀丹/解毒清心丸	紫草、连翘、板蓝根等 12 味药	2.54	部颁中药成方制剂第 5 册
皮肤病血毒丸	紫草、牡丹皮、白芷等 73 味药	1.37	部颁中药成方制剂第 7 册
息伤乐酊	紫草、红花、大黄等 18 味药	—	部颁中药成方制剂第 8 册
肝宁片	紫草、斑蝥、糯米	50.00	部颁中药成方制剂第 13 册
白癜风丸/浓缩丸	紫草、黄芪、红花等 15 味药	3.70	部颁中药成方制剂第 15 册
愈肝龙糖浆	紫草、茵陈、小蘗根等 6 味药	1.90	部颁中药成方制剂第 20 册
生肌玉红膏	紫草、当归、麻油等 8 味药	—	部颁中药成方制剂第 1 册
独角膏	紫草、白及、五倍子等 14 味药	4.55	部颁中药成方制剂第 2 册
追风活络酒	紫草、白酒、当归等 25 味药	1.96	部颁中药成方制剂第 3 册
紫归治裂膏	紫草、当归、白芷等 5 味药	30.30	部颁中药成方制剂第 4 册
康复灵药膏	紫草、大黄、儿茶等 4 味药	27.40	部颁中药成方制剂第 4 册
癣药膏	紫草、桃仁、苦楝皮等 6 味药	1.64	部颁中药成方制剂第 4 册
烧伤喷雾剂	紫草、大黄、川芎等 12 味药	5.05	部颁中药成方制剂第 6 册
正骨膏	紫草、牡丹皮、白芷等 39 味药	1.40	部颁中药成方制剂第 7 册
康复灵栓	紫草、儿茶、冰片等 4 味药	27.55	部颁中药成方制剂第 8 册
消炎生肌膏/玉红膏	紫草、甘草、轻粉等 6 味药	11.76	部颁中药成方制剂第 9 册
紫云膏	紫草、地榆、当归等 4 味药	32.26	部颁中药成方制剂第 10 册
解毒生肌膏	紫草、当归、白芷等 6 味药	29.04	部颁中药成方制剂第 11 册
八仙油	紫草、茯苓、当归等 52 味药	0.36	部颁中药成方制剂第 11 册
百草油	紫草、黄芩、黄柏等 17 味药	0.50	部颁中药成方制剂第 13 册
五妙水仙膏	紫草、黄柏、五倍子	7.23	部颁中药成方制剂第 17 册
状元红药酒	紫草、红花、当归等 29 味药	0.80	部颁中药成方制剂第 17 册

续表 5

中成药	组方	紫草占比/%	标准收载情况
跌打万花油	紫草、白胡椒、香附(制)等 76 味药	—	部颁中药成方制剂第 18 册
九华痔疮栓	紫草、大黄、浙贝母等 7 味药	—	部颁中药成方制剂第 18 册
复方紫草油	紫草、冰片、忍冬藤等 4 味药	28.57	部颁中药成方制剂第 19 册
伤科万花油	紫草、芦荟、萆薢等 92 味药	—	部颁中药成方制剂第 19 册
京万红痔疮膏	紫草、乌梅、半边莲等 37 味药	—	部颁中药成方制剂第 20 册
日晒防治膏	紫草、垂盆草、鸭跖草等 11 味药	—	中成药汇编眼科耳鼻喉科皮肤科分册
紫松皮炎膏	紫草、当归、防风等 6 味药	—	中成药汇编眼科耳鼻喉科皮肤科分册
貂胰防裂软膏	紫草、当归、生姜等 9 味药	—	中成药汇编眼科耳鼻喉科皮肤科分册
复方栀子气雾剂	紫草、地榆、花椒等 10 味药	10.33	中成药汇编外科妇科分册
复方紫草气雾剂	紫草、冰片、忍冬藤等 5 味药	1.99	中成药汇编外科妇科分册
烧伤止痛药膏	紫草、穿山甲、冰片等 12 味药	—	中成药汇编外科妇科分册
桃红清血丸	紫草、降香、拳参等 13 味药	—	中成药汇编眼科耳鼻喉科皮肤科分册
红花如意丸	藏紫草、紫草茸、红花等 28 味药	8.83	中成药汇编外科妇科分册
二十六味通经胶囊	紫草、藏茜草、藏紫草等 28 味药	—	中成药汇编外科妇科分册
十八味诃子利尿胶囊	紫草、诃子、红花等 18 味药	5.54	中成药汇编内科肾系分册
前列宁胶囊	紫草茸、刀豆、蒲公英等 14 味药	3.58	中成药汇编内科肾系分册
碧云砂乙肝颗粒	紫草、土茯苓、佛手等 20 味药	6.79	中成药汇编内科肝胆分册
愈肝龙颗粒	紫草、茵陈、小檗根等 6 味药	—	中成药汇编内科肝胆分册
七味沙参汤散	紫草、北沙参、诃子等 7 味药	8.62	中成药汇编内科肺系二分册
风寒骨痛丸	紫草、白术、白芍等 29 味药	0.38	中成药汇编经络肢体脑系分册
风湿塞隆胶囊	紫草茸、肉豆蔻、草果等 22 味药	—	中成药汇编经络肢体脑系分册
二十五味阿魏胶囊	紫草茸、沉香、兔心等 25 味药	—	中成药汇编经络肢体脑系分册
天香酊	紫草、安息香、红花等 7 味药	—	中成药汇编骨伤科分册
苏孜阿甫片	紫草茸、藏茜草、镰形棘豆等 16 味药	—	部颁维吾尔药分册
肛宁巴瓦斯尔软膏	紫草、石榴皮、没食子等 9 味药	—	部颁维吾尔药分册
十四味羚羊角丸	紫草茸、羚羊角、豆蔻等 14 味药	—	部颁藏药第 1 册
三味红汤散	紫草茸、藏茜草、藏紫草	65.12	部颁藏药第 1 册
血骚普清散	藏紫草、藏木香、牛黄等 8 味药	34.07	部颁藏药第 1 册
达斯玛保丸	紫草茸、藏茜草、镰形棘豆等 15 味药	17.86	部颁藏药第 1 册
四味辣根菜汤散	紫草茸、力嘎都、甘草等 4 味药	15.98	部颁藏药第 1 册
风湿止痛丸	紫草茸、肉桂、西红花等 29 味药	3.82	部颁藏药第 1 册
茜草丸	紫草茸、渣驯膏、藏茜草等 10 味药	13.48	部颁藏药第 1 册
七味血病丸	藏紫草、木香、寒水石等 7 味药	13.48	部颁藏药第 1 册
十三味草果散	紫草茸、藏茜草、藏紫草等 13 味	13.40	部颁藏药第 1 册
十味血热汤散	紫草茸、藏紫草、毛诃子等 10 味	12.96	部颁藏药第 1 册
十一味草果丸	紫草茸、藏茜草、诃子等 11 味药	11.90	部颁藏药第 1 册
十味诃子丸	紫草茸、红花、刀豆等 10 味药	10.31	部颁藏药第 1 册
十味诃子散	紫草茸、红花、刀豆等 10 味药	10.31	部颁藏药第 1 册
二十五味余甘子散	紫草茸、石斛、藏紫草等 25 味药	9.23	部颁藏药第 1 册
十九味草果散	紫草茸、紫草、豆蔻等 19 味药	8.90	部颁藏药第 1 册
十三味薪莫丸	紫草茸、茜草、山矾叶等 13 味药	6.96	部颁藏药第 1 册

续表 5

中成药	组方	紫草占比/%	标准收载情况
清肺止咳丸	紫草、木香、木香马兜铃等 13 味药	6.75	部颁藏药第 1 册
十七味大鹏丸	紫草茸、藏茜草、红花等 17 味药	6.46	部颁藏药第 1 册
十三味马蔺散	紫草茸、山矾叶、螃蟹等 17 味药	5.66	部颁藏药第 1 册
二十五味鬼臼丸	藏紫草、藏茜草、石榴子等 28 味药	5.36	部颁藏药第 1 册
二十六味通经散	紫草茸、寒水石、藏紫草、等 26 味药	3.94	部颁藏药第 1 册
风湿止痛丸	紫草茸、刺柏、冰片等 30 味药	3.94	部颁藏药第 1 册
二十八味槟榔丸	紫草茸、藏茜草、山矾叶等 28 味药	3.82	部颁藏药第 1 册
二十五味阿魏散	紫草茸、黑冰、藏菖蒲等 25 味药	3.70	部颁藏药第 1 册
二十味金汤散	紫草茸、藏茜草、丁香等 20 味药	3.07	部颁藏药第 1 册
萨热大鹏丸	紫草茸、珍珠粉、草乌等 17 味药	—	部颁藏药第 1 册
十八味杜鹃丸	紫草茸、肉豆蔻、秦艽花等 18 味药	—	部颁藏药第 1 册
十八味诃子利尿丸	紫草茸、藏茜草、余甘子等 18 味药	—	部颁藏药第 1 册
十八味诃子丸	紫草茸、藏茜草、余甘子等 18 味药	—	部颁藏药第 1 册
十八味降香丸	紫草茸、丁香 藏茜草等 18 味药	—	部颁藏药第 1 册
十六味马蔺子丸	紫草茸、诃子、藏茜草等 16 味药	—	部颁藏药第 1 册
十三味蒜莫丸	紫草茸、茜草、山矾叶等 13 味药	—	部颁藏药第 1 册
十四味羚羊角丸	紫草茸、羚羊角、豆蔻等 14 味药	—	部颁藏药第 1 册
清血八味胶囊	紫草、土木香、梔子等 8 味药	—	部颁蒙药分册
沙参止咳胶囊	紫草茸、北沙参、拳参等 4 味药	—	转正 75 册
皮敏消胶囊	紫草、黄连、蝉蜕等 21 味药	—	转正 25 册

追为菊科泽兰属轮叶泽兰（又称林泽兰 *E. lindleyanum*）的地上部分，主要功效为化痰止咳平喘。返魂草为菊科千里光属宽叶返魂草（又称麻叶千里光 *S. cannabifolius*）、单叶返魂草（又称单麻叶千里光 *S. cannabifolius* var. *integrifolius*）的地上部分，主要功效为润肺下气、消痰止咳。宽叶返魂草主要含有的 PAs 为 *seneciphylline*、*senecicannabine* 和 *jacozine*^[24]，单叶返魂草主要含 *senecicannabine*，*jacoline*，*jacobine* 和 *jaconine*^[25]。滇紫草为紫草科滇紫草属滇紫草 *Onosma paniculatum* Bur. et Franch. 的根部栓皮，主要功效为清热解毒。

检索到含这 4 种中药的中成药较少（表 6），其中含一点红的中成药共 13 种，处方多为清热解毒、消肿散瘀；含野马追的中成药共 3 种；含返魂草的中成药 1 种，为舒肝理气、清热解毒的处方；含滇紫草的中成药 1 种。值得注意的是野马追与滇紫草中尚无 PAs 成分报道，但是同属多种植物均含有 PAs，有学者推测这些植物可能含有 PAs^[8]，尚需要进一步的验证。

4 讨论与展望

PAs 分布广泛，可通过传统草药、茶剂、谷物、功能性食品或奶制品、肉类等食物链的传递被人类摄食，从而导致肝毒性、肺毒性、遗传毒性、神经毒性和胚胎毒性等，甚至死亡。因此，含 PAs 的中草药及制剂一直是世界卫生组织等国际组织及国家严密监控的对象。如世界卫生组织于 1988 年推动了一项“吡咯里西啉生物碱环境卫生标准”方案^[5]，并强调了食物链中 PAs 污染对健康造成的危害。其他权威机构和监管机构也建议对每日 PAs 的摄入量进行严格的风险评估。德国卫生部规定^[26]，使用含 PAs 的中药产品时，外用剂量不得超过 100 μg ，每日内服剂量不超过 1 μg ，每年使用时间不得超过 6 周。2008 年，英国食品、消费品和环境化学品毒性委员会指出^[27]，PAs 暴露量超过 0.007 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 就可能增加患癌症的风险。

药典 2020 年版收录含 PAs 的中药材（不含饮片）共 8 种。通过检索常用的现行标准，发现含此 8 种中药材的中成药 220 种，但药典收录的种类并不多（仅 40 种），其余主要被收载于《卫生部药品

表 6 其他中成药
Table 6 Other Chinese patent medicines

中成药	组方	含 PAs 中药占比/%	标准收载情况
花红片	一点红、白花蛇舌草、鸡血藤等 6 味药	18.00	药典 2020 年版一部
花红颗粒	一点红、白花蛇舌草、鸡血藤等 6 味药	18.00	药典 2020 年版一部
花红胶囊	一点红、白花蛇舌草、鸡血藤等 6 味药	18.00	药典 2020 年版一部
小儿宝泰康颗粒 ^a	滇紫草、玄参、桑叶等 12 味药	—	药典 2020 年版一部
澳泰乐颗粒	返魂草、郁金、黄精(蒸)等 5 味药	—	药典 2020 年版一部
感冒炎咳灵糖浆	一点红、一枝黄花、板蓝根等 5 味药	35.56	部颁中药成方制剂第 2 册
灵源万应茶	一点红、枳实、荷叶等 59 味药	1.35	部颁中药成方制剂第 9 册
白绒止咳糖浆	一点红、白绒草、枇杷叶等 6 味药	18.80	部颁中药成方制剂第 14 册
跌打万花油	一点红、两面针、泽兰等 41 味药	—	部颁中药成方制剂第 18 册
伤科万花油	一点红、田基黄、辣蓼等 78 味药	—	部颁中药成方制剂第 19 册
感冒炎咳灵片	一点红、一枝黄花、板蓝根等 5 味药	—	中成药汇编内科肺系一分册
花红胶囊	一点红、枳实、荷叶等 59 味药	17.84	中成药汇编外科妇科分册
醒脾养儿胶囊	一点红、毛大丁草、山梔茶等 4 味药	—	中成药汇编内科脾胃分册
醒脾养儿颗粒	一点红、毛大丁草、山梔茶等 4 味药	—	中成药汇编口腔肿瘤儿科分册
少林跌打止痛膏	一点红、大风艾、半枫荷等 53 味药	—	中成药汇编骨伤科分册
复方野马追糖浆 ^a	野马追、麻黄(制)、桔梗等 5 味药	59.52	部颁中药成方制剂第 4 册
肺气肿片 ^a	野马追、红花、桃仁等 7 味药	46.51	部颁中药成方制剂第 17 册
安喘片 ^a	野马追、天仙子、蝉蜕	81.64	部颁中药成方制剂第 17 册

a-滇紫草、野马追同属多种植物含有 HPAs, 推测其亦含 HPAs

a-HPAs are identified in herbs from the same families

标准》(129 种)、《国家中成药标准汇编》(44 种), 少数被收录于《新药转正标准》。上述 220 味中成药功效多为清热解毒, 包括含千里光、紫草、返魂草、一点红、佩兰等处方; 还有以款冬花、野马追、滇紫草为主的止咳化痰处方。这些中成药涉及多种剂型(图 3), 177 种(80.5%)为口服药物, 包括丸剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、糖浆剂、煎膏剂、合剂、酒剂、冲剂等; 43 种(19.5%)为外用制剂, 包括软膏剂、油剂、栓剂、橡胶膏剂、酊剂、

气雾剂、洗剂、膏药剂等, 含紫草的外用中成药有 35 种, 含千里光、一点红的分别为 5 种和 8 种。此外, 款冬花和紫草涉及处方最为广泛, 且许多均为常用处方药, 有些甚至为非处方药, 患者可自行购买使用, 如紫草软膏。且许多中成药服用对象为儿童或者婴儿, 如小儿肺咳颗粒、小儿久嗽丸、小儿咳宁糖浆、小儿暑感宁糖浆、小儿肺热平胶囊、小儿羚羊散和小儿宝泰康颗粒, 对于儿童用药安全提出了新的问题。

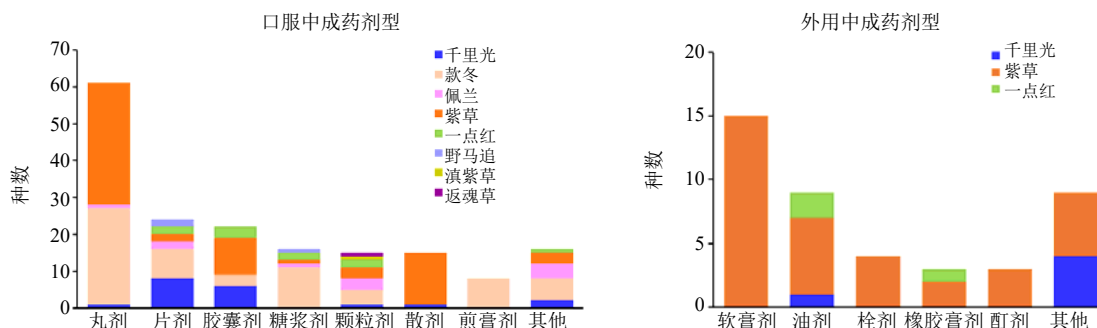


图 3 含 PAs 中成药的剂型

Fig. 3 Dosage form of Chinese patent medicines containing pyrrolizidine alkaloids

药典规定了千里光药材中阿多尼弗林碱的限量。但是我国对于其他药材及中成药中 PAs 的限量均无明确规定,且关于这些中成药所含 PAs 含量的研究报道也极为少见。熊芬等^[28]曾分析了千柏鼻炎片等 14 种在市场上流通的含千里光的制剂,结果在 8 种制剂中均检测到了阿多尼弗林碱,尤以千柏鼻炎片、千柏鼻炎胶囊中含量最高;且同一复方不同批次间含量差异较大,质量分数最高为 156.1 $\mu\text{g/g}$,按该批制剂推荐用量每日摄入阿多尼弗林碱最高达 1 030.26 μg ,提示服用含千里光的制剂需注意其用药安全,对复方中千里光药材含量较高的制剂尤其应该注意阿多尼弗林碱的限量检查,以保障其临床应用安全。该研究也提示应进一步加强对此类中成药中 PAs 的检测分析,对于建立此类中成药的安全标准将具有更好的指导与借鉴意义。

不同中药所含 PAs 不同,可能导致中药及其制剂的毒性差异巨大,不可一概而论。因此,建议有关部门加强对含有 PAs 的中药与中成药的管控,发布含 PAs 中药与中成药的名录,并开展关于这些中药与中成药的化学成分检测、药理、毒理实验,且还应根据中药的七情配伍、炮制减毒、辨证论治等,综合评估这些中成药的安全性和有效性,并建立含 PAs 中药与中成药的安全标准,以保证用药安全,保障人类健康。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Smith L W, Culvenor C C. Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 1981, 44(2): 129-152.
- [2] Edgar J A, Roeder E, Molyneux R J. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: A potential threat to health [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(10): 2719-2730.
- [3] Dickinson J O, Cooke M P, King R R, et al. Milk transfer of pyrrolizidine alkaloids in cattle [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1976, 169(11): 1192-1196.
- [4] Betz J M, Eppley R M, Taylor W C, et al. Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products (*Symphytum* sp.) [J]. *J Pharm Sci*, 1994, 83(5): 649-653.
- [5] International Program on Chemical Safety, International Program on Chemical Safety. *Environmental health criteria 80: Pyrrolizidine Alkaloids* [M]. Geneva: World Health Organization, 1988.
- [6] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见 (2017 年, 南京) [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(8): 513-522.
- [7] Roeder E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids [J]. *Pharmazie*, 2000, 55(10): 711-726.
- [8] 汤俊, 服部征雄. 《中国药典》含吡咯里西啶生物碱的中药品种与用药安全 [J]. *药学学报*, 2011, 46(7): 762-772.
- [9] Purchase R. Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids [J]. *Food Chem Toxicol*, 1987, 25(2): 204-205.
- [10] Fang L X, Xiong A Z, Yang X, et al. Mass-spectrometry-directed analysis and purification of pyrrolizidine alkaloid *Cis/trans* isomers in *Gynura japonica* [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(15): 2032-2038.
- [11] Fu P P, Xia Q S, Lin G, et al. Pyrrolizidine alkaloids: Genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms [J]. *Drug Metab Rev*, 2004, 36(1): 1-55.
- [12] Ji L L, Zhang M, Sheng Y C, et al. Pyrrolizidine alkaloid clivorine induces apoptosis in human normal liver L-02 cells and reduces the expression of p53 protein [J]. *Toxicol Vitro*, 2005, 19(1): 41-46.
- [13] Ji L L, Zhao X G, Chen L, et al. Pyrrolizidine alkaloid clivorine inhibits human normal liver L-02 cells growth and activates p38 mitogen-activated protein kinase in L-02 cells [J]. *Toxicol*, 2002, 40(12): 1685-1690.
- [14] Liang Q N, Liu T Y, Ji L L, et al. Pyrrolizidine alkaloid clivorine-induced oxidative stress injury in human normal liver L-02 cells [J]. *Drug Discov Ther*, 2009, 3(6): 247-251.
- [15] Chou M W, Wang Y P, Yan J, et al. Riddelliine N-oxide is a phytochemical and mammalian metabolite with genotoxic activity that is comparable to the parent pyrrolizidine alkaloid riddelliine [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 145(3): 239-247.
- [16] Xia Q, Zhao Y, Lin G, et al. Pyrrolizidine alkaloid-protein adducts: Potential non-invasive biomarkers of pyrrolizidine alkaloid-induced liver toxicity and exposure [J]. *Chem Res Toxicol*, 2016, 29(8): 1282-1292.
- [17] Xiong A Z, Fang L X, Yang X, et al. An application of target profiling analyses in the hepatotoxicity assessment of herbal medicines: Comparative characteristic fingerprint and bile acid profiling of *Senecio vulgaris* L. and *Senecio scandens* Buch.-Ham [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(29): 7715-7727.
- [18] Zhang F, Wang C H, Wang W, et al. Quantitative analysis by HPLC-MS² of the pyrrolizidine alkaloid adonifoline in *Senecio scandens* [J]. *Phytochem Anal*, 2008, 19(1): 25-31.

- [19] 熊爱珍, 杨莉, 杨雪晶, 等. UPLC-MS 同时测定千里光和欧洲千里光中阿多尼弗林碱和千里光碱的含量 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 702-705.
- [20] 濮社班, 徐德然, 张勉, 等. 中药款冬中肝毒吡咯里西啶生物碱的 LC/MSn 检测 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 293-297.
- [21] Liu K, Roeder E, Chen T H L, *et al.* Pyrrolizidine alkaloids from *Eupatorium fortune* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(7): 2573-2574.
- [22] Röder E, Rengel-Mayer B. Pyrrolizidine alkaloids from *Arnebia euchroma* [J]. *Planta Med*, 1993, 59(2): 192.
- [23] Cheng D, Röder E. Pyrrolizidine alkaloids from *Emilia sonchifolia* [J]. *Planta Med*, 1986(6): 484-486.
- [24] Asada Y, Furuya T, Shiro M, *et al.* Senecicannabine, a new pyrrolizidine alkaloid from *Senecio cannabifolius* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1982, 23(2): 189-192.
- [25] 马鸿雁, 杨莉, 王长虹, 等. 单麻叶千里光中肝毒吡咯里西啶生物碱的分离与鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 166-168.
- [26] Schrenk D, Gao L, Lin G, *et al.* Pyrrolizidine alkaloids in food and phytomedicine: Occurrence, exposure, toxicity, mechanisms, and risk assessment-A review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111107.
- [27] Ma C H, Liu Y, Zhu L, *et al.* Determination and regulation of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in food: A critical review of recent research [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 50-60.
- [28] 熊芬, 姜凯元, 熊爱珍, 等. 含千里光中药制剂中肝毒性成分阿多尼弗林碱的含量分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 92-97.

[责任编辑 潘明佳]