

• 综 述 •

从马兜铃内酰胺探讨鱼腥草安全性

尹明星, 陈 婧, 施春阳, 王文清, 方建国*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘 要: 鱼腥草是常见的药食同源植物, 具有数千年的食用、药用历史, 现有研究表明, 鱼腥草安全无毒。但由于鱼腥草含有马兜铃内酰胺成分, 其安全性一直存在较多争议, 而关于鱼腥草中马兜铃内酰胺毒性的探讨并不多见。从鱼腥草中马兜铃内酰胺的构效关系、量效关系、实验研究等方面对鱼腥草的安全性进行探讨, 为鱼腥草的食品药品开发及应用提供参考。

关键词: 鱼腥草; 马兜铃内酰胺; 量效关系; 构效关系; 安全性

中图分类号: R285.53 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)19-6045-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.028

Safety discussion of *Houttuyniae Herba* based on aristololactam

YIN Ming-xing, CHEN Jing, SHI Chun-yang, WANG Wen-qing, FANG Jian-guo

Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Yuxingcao (*Houttuyniae Herba*) is a common medicine and food homologous plant with a long history of thousands of years. Current studies show that *Houttuyniae Herba* is safe and non-toxic. However, its safety has been controversial due to aristololactam contained in *Houttuyniae Herba*, and the toxicity of aristololactam in *Houttuyniae Herba* is rarely discussed. The safety of aristololactam in *Houttuyniae Herba* were systematically reviewed from the structure-activity relationship, dose-response relationship and experimental researches in this paper, which could promote the development and application of food and drug containing *Houttuyniae Herba*.

Key words: *Houttuyniae Herba*; aristololactam; dose-effect relationship; structure-activity relationship; safety

鱼腥草为三白草科植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的新鲜全草或干燥地上部分, 别名蕺儿菜、折耳根、菹菜、蕺菜、臭菜等, 为药食同源植物^[1-2]。关于鱼腥草之名, 最初见于东汉《名医别录》, 东汉《吴越春秋》中称之为岑草, 宋代《会稽赋》注: “岑草, 蕺也。” 汉代《说文解字》有云: “草祖, 菜也。” 清代段玉裁注解 “草祖” 即蕺菜^[3]。

鱼腥草产于我国长江流域以南各省, 在古籍中常称之为蕺。早在 2000 多年前, 便有种植、食用鱼腥草的文字记载^[3-4]。汉代张衡《南都赋》中写道: “若其园圃, 则有蓼蕺蓂荷, 薯蓣姜韭, 蒹葭芋瓜。” 唐代苏颂说: “江左人好生食, 关中谓之菹菜, 叶有

腥气, 故俗称: 鱼腥草。” 近代《清稗类钞》有更加详细的描述: “蕺为蔬类植物, 通称蕺菜, 野生, 茎细长, 高七八寸, 叶为卵形。初夏开淡黄色小花, 有苞四片, 色白如花瓣, 茎、叶皆有臭气, 亦称鱼腥草。可食, 亦入药。” 由此可见, 鱼腥草作为食物, 已有数千年历史。特别在我国西南地区, 深受人们的欢迎。

鱼腥草亦可入药, 其味辛, 性微寒, 归肺经, 具有清热解毒、消痈排脓、利尿通淋的功效, 用于肺痈吐脓、痰热咳嗽、热痢、热淋、痈肿疮毒等^[1]。明代《本草经疏》记载鱼腥草 “治痰热壅肺, 发为肺痈吐脓血之要药”。研究表明, 鱼腥草在抗病毒、

收稿日期: 2021-03-05

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2017CFB518)

作者简介: 尹明星 (1992—), 男, 湖北襄阳人, 硕士, 研究方向为药剂学。E-mail: mingxingyin@outlook.com

*通信作者: 方建国, 男, 主任药师, 博士生导师, 博士, 研究方向为中西医结合药理学。Tel: (027)83649095 E-mail: fjg3560@sina.com

抗菌、抗炎^[5]、抗氧化等方面有着独特的药理活性,相关药品已广泛应用于临床^[2,6]。有代表性的中药制剂有鱼腥草滴眼液、复方鱼腥草片、急支糖浆、连花清瘟胶囊、小儿咳喘颗粒、咳喘舒丸、祛痰灵口服液、宣肺止嗽合剂、辛夷鼻炎丸、止痛化癥片、复方鲜竹沥液等。

随着人们对鱼腥草化学组分解析的不断深入,部分生物碱成分,特别是马兜铃内酰胺引起了广泛关注。一段时期以来,有关鱼腥草是否致毒、是否安全的讨论此起彼伏。尽管关于鱼腥草食用药用的安全性已有报道^[7],但对鱼腥草中的关键化学成分马兜铃内酰胺的安全性尚缺乏系统性梳理和讨论。本文从鱼腥草中马兜铃内酰胺的化学结构出发,从构效关系、量效关系、实验研究等方面对现有文献进行综述,探讨鱼腥草的安全性,为相关食品药品研发及应用提供参考。

1 从构效关系探讨鱼腥草中马兜铃内酰胺的安全性

鱼腥草的化学成分复杂,主要含有挥发油、黄酮、酚酸、生物碱、萜类、苯乙醇苷、苯丙素等组分^[5,7],除挥发油外,其他组分均不挥发。在上述组分中,挥发油、黄酮为研究最广泛、最主要的药效成分,可以抗病毒、抗菌、抗炎、抗氧化等;而生物碱,特别是马兜铃内酰胺,则是被广泛关注的可能致毒组分。

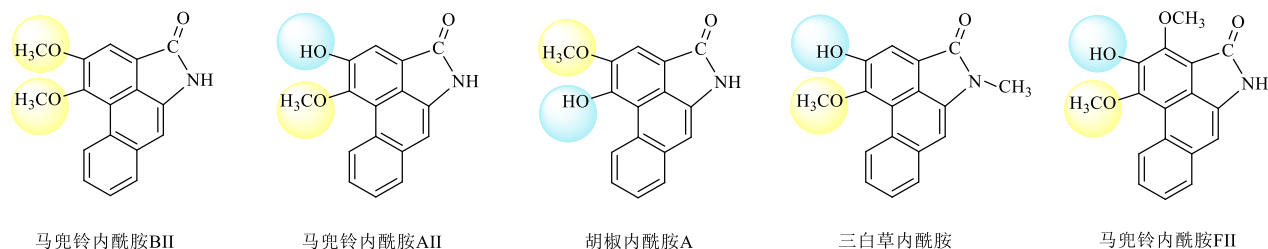


图 1 鱼腥草中 5 种马兜铃内酰胺的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of five aristololactams in *Houttuyniae Herba*

马兜铃内酰胺是一大类化合物的通称。Kumar 等^[16]归纳,1982—2003 年人们共从天然植物中分离鉴定出 57 种马兜铃内酰胺类化合物,它们有共同的母体结构,不同的取代基(图 2)。在药物化学中,药物的药效或毒性与化学结构密切相关。结构决定药效,57 种马兜铃内酰胺类化合物的药理毒理存在较大差异。

研究认为,马兜铃酸和马兜铃内酰胺致毒机制是和 DNA 加成形成马兜铃酸/马兜铃内酰胺-DNA 加成

截至 2020 年,已报道的鱼腥草中生物碱成分有阿朴菲型、马兜铃内酰胺、酰胺类、吡啶类、其他类生物碱 5 大类,其中马兜铃内酰胺类生物碱共发现了 5 个^[8-15]。1992 年,Pröbstle 等^[9]和 Bauer 等^[10]首次从干鱼腥草中分离得到 3 个马兜铃内酰胺类化合物,分别是马兜铃内酰胺 BII (aristolactam BII, 又名头花千金藤酮 B, cepharanone B)、马兜铃内酰胺 AII (aristolactam AII)、胡椒内酰胺 A (piperolactam A, 又名马兜铃内酰胺 FI, aristolactam FI)。1993 年, Jong 等^[11]从干鱼腥草中分离得到了马兜铃内酰胺 BII。2001 年, Kim 等^[12]从干鱼腥草中分离得到了马兜铃内酰胺 BII、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 AII。2011 年, Qu 等^[13]从鲜鱼腥草中分离得到了 5 个马兜铃内酰胺类化合物,分别是马兜铃内酰胺 BII、马兜铃内酰胺 AII、三白草内酰胺 (sauristolactam)、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 FII (aristolactam FII)。其中,三白草内酰胺和马兜铃内酰胺 FII 为首次报道。2013 年,姚新生团队^[14-15]从干鱼腥草中分离得到了马兜铃内酰胺 BII、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 AII。

鱼腥草中已知的 5 种马兜铃内酰胺分别为马兜铃内酰胺 BII、马兜铃内酰胺 AII、胡椒内酰胺 A、三白草内酰胺、马兜铃内酰胺 FII。它们均在菲环的 3、4 位上有甲氧基或羟基取代,化学结构见图 1。

物,引发基因突变,其特征突变是 AT-TA 突变^[16-19]。由于要与 DNA 形成稳定的加成物,马兜铃酸/马兜铃内酰胺的化学结构需要满足一定的要求。

Balachandran 等^[20]较为全面地研究了马兜铃酸致毒的构效关系。研究表明,马兜铃酸的硝基是致毒不可或缺的因素,硝基经过还原反应,可与羧基缩合形成酰胺键,即马兜铃内酰胺。因此,马兜铃内酰胺的构效关系与马兜铃酸具有一致性。并通过细胞实验研究了多种具有马兜铃酸结构的化合物毒

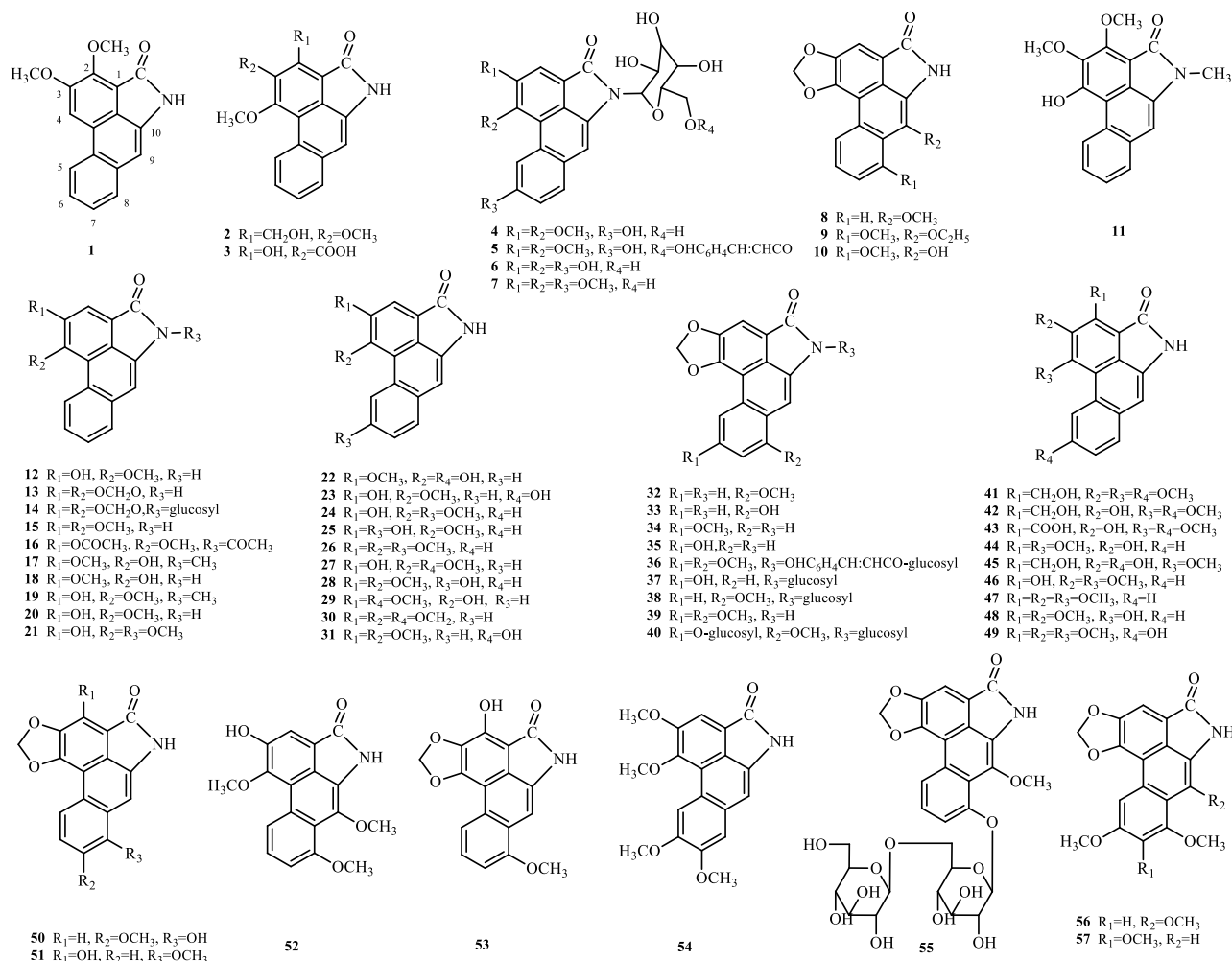


图 2 57 种马兜铃内酰胺化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of 57 kinds of aristololactams

性, 结果发现, 马兜铃酸 I [8-甲氧基-6-硝基-菲-(3,4-d)-1,3-二氧化-5-羧酸] 的毒性最强; 其他对于马兜铃酸 I 结构的修饰, 如加成、消除、取代、侧链的移位等, 均会较大程度地影响其毒性。马兜铃酸 II [6-硝基-菲-(3,4-d)-1,3-二氧化-5-羧酸] 和马兜铃酸 I 相比, 移去了侧链上的甲氧基基团, 它的毒性即有所减弱, 但致突变性与马兜铃酸 I 相当。天然致毒的马兜铃酸实质上是指马兜铃酸 I 和马兜铃酸 II 的混合物, 在诸多马兜铃酸中, 马兜铃酸 I 和马兜铃酸 II 的毒性最强, 马兜铃酸家族中的其他化合物毒性大大减弱。如马兜铃酸 C 去除了 R_1 位的甲氧基, 在 R_3 位引入羟基, 而变得无毒; 马兜铃酸 III 中 R_1 位的甲氧基移位至 R_3 位, 毒性消失。

因此, 对于马兜铃酸的构效关系, 可以归纳为向马兜铃酸 I 的结构中引入羟基, 使其水溶性增加,

可以有效解毒, 如 7-羟基马兜铃酸 I、马兜铃酸 D、马兜铃酸 IVa 等。菲环 3、4 位间的二氧化五元环的还原或甲基化亦可以使马兜铃酸毒性消失。马兜铃内酰胺因与马兜铃酸存在化学转化, 构效关系与马兜铃酸相同。

然而, 鱼腥草中的 5 种马兜铃内酰胺却非致毒结构。对于鱼腥草中含有的 5 种马兜铃内酰胺生物碱, 马兜铃内酰胺 AII、马兜铃内酰胺 BII、胡椒内酰胺 A、三白草内酰胺、马兜铃内酰胺 FII 均在菲环上引入了羟基或甲氧基, 菲环 3、4 位间的二氧化五元环均被还原开环或取代, 从而毒性消失 (图 3)。

此外, 在 PubChem 数据库中检索 5 种马兜铃内酰胺的生物活性试验可知, 马兜铃内酰胺 AII 通过 CCRIS 突变性试验 (化学致癌研究信息系统中 CCRIS 2996) 被证实没有致突变性; 马兜铃内酰胺

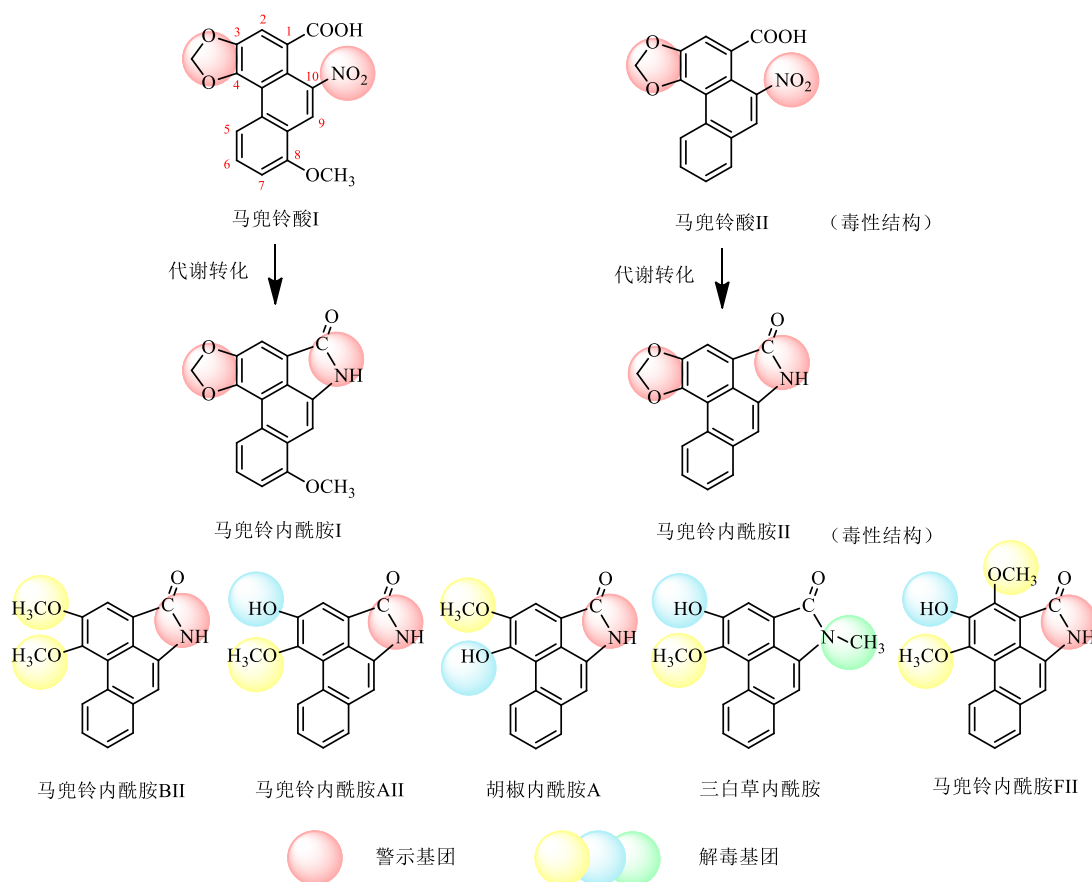


图 3 毒性马兜铃酸-马兜铃内酰胺的转化示意图 (上) 和鱼腥草中 5 种马兜铃内酰胺结构示意图 (下)

Fig. 3 Transformation of toxic aristolochic acids to aristololactams (up), and structure diagram of aristololactams in *Houttuyniae Herba* (down)

BII、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 FII 具有抗炎生物活性, 基因毒性比较数据库 (CTD) 中未检索到基因毒性信息; 三白草内酰胺具有抗肿瘤活性, CTD 中未检索到基因毒性信息。以上检索结果进一步证实了鱼腥草中 5 种马兜铃内酰胺生物碱的安全性。

2 从量效关系探讨鱼腥草中马兜铃内酰胺的安全性

在药理学中, 药物的药效或毒性与药物剂量密切相关。一种药物, 只有达到一定的浓度, 才会产生治疗作用或毒副作用。为了科学、客观地评价鱼腥草的毒性, 本文对鱼腥草中马兜铃内酰胺含量进行了系统梳理。

Pröbstle 等^[9]和 Bauer 等^[10]研究表明, 每 350 g 干鱼腥草中含有马兜铃内酰胺 BII、马兜铃内酰胺 AII 和胡椒内酰胺 A 分别为 3、2、1.5 mg。Jong 等^[11]测定每 2 kg 干鱼腥草中含有马兜铃内酰胺 BII 25 mg。Kim 等^[12]报道每 2 kg 干鱼腥草中含马兜铃内酰胺 BII、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 AII 分别为 25、13、7 mg。Qu 等^[13]测定每 10 kg 鲜鱼腥草中含马兜

铃内酰胺 BII、马兜铃内酰胺 AII、三白草内酰胺、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 FII 分别为 2、6、10、5、6 mg。姚新生团队^[14-15]报道每 5 kg 干鱼腥草中含马兜铃内酰胺 BII、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 AII 分别为 28.1、4.1、21.9 mg。

根据文献报道^[9-15]结合不同季节鱼腥草鲜品与干品的平均折干比换算^[21], 每千克鲜鱼腥草中 5 种马兜铃内酰胺生物碱含量见表 1。

由表 1 可以看出, 鲜鱼腥草中总马兜铃内酰胺质量分数为 1.2~2.9 mg/kg, 最高值为 2.9 mg/kg, 远低于公认含马兜铃酸毒性药材 (如关木通、广防己、青木香、细辛等) 中马兜铃总酸含量。尚明英等^[22]分析了 20 批关木通药材, 测定其中马兜铃酸含量为 6.300~2.84 g/kg, 最高值为 2.84 g/kg, 约为鱼腥草中总马兜铃内酰胺的 10 000 倍。姜旭等^[23]测定了不同产地青木香中马兜铃酸 I 的质量分数为 916.9~1 907.6 mg/kg, 最高值为 1 907.6 mg/kg, 约为鱼腥草中总马兜铃内酰胺的 660 倍。张翠英等^[24]测定了 3 种

表 1 鲜鱼腥草中马兜铃内酰胺生物碱含量

Table 1 Content of aristolochia lactam alkaloids in fresh *Houttuyniae Herba*

文献年份	质量分数/(mg·kg ⁻¹)					总计
	马兜铃内酰胺 BII	马兜铃内酰胺 AII	胡椒内酰胺 A	马兜铃内酰胺 FII	三白草内酰胺	
1992	0.9	0.6	0.5			2.0
1993	1.3					1.3
2001	1.3	0.4	0.7	0.6	1.0	2.4
2011	0.2	0.6	0.5			2.9
2013	0.6	0.5	0.1			1.2

细辛果实中马兜铃酸I的含量, 结果为 95~2200 mg/kg, 最高值为 2200 mg/kg, 约为鱼腥草中总马兜铃内酰胺的 760 倍。由此可见, 鱼腥草中总马兜铃内酰胺的含量远低于毒性药材中马兜铃酸的含量。假定上述 5 种马兜铃内酰胺的致毒力与毒性最强的马兜铃酸I相当, 按照《中国药典》中关木通、青木香、细辛日服临界剂量换算, 若要达到中毒剂量, 鲜鱼腥草的服用量为 2.3~60 kg/d, 远超正常食用、药用剂量。故从剂量-毒性角度来看, 含鱼腥草药物潜在的致毒剂量高, 安全窗口大。

3 鱼腥草安全性的实验研究

3.1 鱼腥草及其提取物的安全性

马兜铃内酰胺难溶于水, 可溶于醇。Kang 等^[25]从体外、体内多方面研究了鱼腥草醇提取物的基因毒性。细菌逆转突变试验中, 所有受试的沙门氏菌和大肠埃希菌在 312.5~5000 μg/皿剂量下, 无论是否加入 S9 代谢活化剂, 均未发生反向突变, 不呈现剂量相关性, 与阴性对照相比无显著性差异。染色体畸变试验显示, 鱼腥草醇提物 1.25~5 μg/mL 处理过的中国仓鼠卵巢细胞, 染色体畸变细胞数与阴性对照组相比无显著性差异。在小鼠骨髓微核细胞实验中, 研究者向 ICR 小鼠 ip 鱼腥草醇提物最高剂量 (2 g/kg), 结果显示, 鱼腥草醇提物处理的小鼠嗜多染红细胞指数无剂量相关性, 与阴性对照相比无显著性差异, 远低于阳性对照苯并芘和丝裂霉素 C。得出结论鱼腥草醇提物在细菌、哺乳动物细胞、小鼠骨髓水平上均不显基因毒性。

徐彩菊等^[26]研究了鱼腥草鲜汁原液的口服毒性和致突变性。结果表明, 口服鱼腥草鲜汁原液的大鼠和小鼠均未出现明显的中毒症状及死亡, 其半数致死量大于 10 g/kg, 属于实际无毒物; Ames 试验、微核试验、精子畸形实验等表明, 鱼腥草鲜汁原液无致突变性和致畸性。

李洁等^[27]采用网络药理学的方法预测并分析

了鱼腥草中主要活性物质的毒性作用机制。研究结果显示, 与鱼腥草化学成分联系最密切的信号通路依次为 Toll 样受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路、核苷酸寡聚化结构域样受体信号通路、视黄酸诱导基因蛋白 I 样受体信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路等, 这些通路均为炎症相关信号通路, 分析结果中未见致突变、致癌等显著相关的不良反应/毒性活性。

丁超^[28]采用横断面研究, 分析了中国各地区人群鱼腥草食用习惯对肾脏疾病的影响。结果显示, 不同鱼腥草食用指数组别间肾病患病率无显著性差异。在调整了年龄、性别等混杂因素后, 鱼腥草的食用习惯仍然与急慢性肾病患者率无相关性, 且未发现罹患泌尿系统恶性肿瘤的病例。

鱼腥草的醇提取物、鲜汁原液和可食用部分均含有马兜铃内酰胺成分, 研究表明鱼腥草醇提取物和鲜汁原液无基因毒性、致突变性和致畸性, 食用鱼腥草与急慢性肾病患者率无相关性。多项研究共同说明了鱼腥草及其提取物无基因毒性的特性, 这与本文探讨鱼腥草中马兜铃内酰胺的构效关系、量效关系得出的结论相吻合。

3.2 含鱼腥草制剂的安全性

当前, 已批准的含鱼腥草制剂涵盖口服制剂、眼用制剂、鼻用制剂、注射剂等多种剂型, 其中口服制剂和外用制剂的安全性均较好。复方鱼腥草颗粒和复方鱼腥草滴丸治疗急性上呼吸道感染不良反应发生率极低, 与对照组相当^[29-31]; 鱼腥草滴眼液、鱼腥草滴鼻液和鱼腥草鼻用喷雾剂等局部给药制剂, 临床使用安全可靠, 未见明显不良反应^[32-37]。含鱼腥草制剂的不良反应更多发生在注射剂领域。2006 年 2 月, 浙江金华 1 例 4 岁患者在静脉滴注鱼腥草注射液时发生抽搐、昏迷等严重不良反应事件; 2006 年 5 月, 湖北武汉 1 例 3 岁患者在静脉滴注鱼腥草注射液时发生过敏性休克, 不治身亡^[38]; 2006

年 6 月, 国家药品监督管理局紧急停用鱼腥草注射液等 7 种中药注射液^[39]。后续研究发现, 鱼腥草注射液的不良反应可能与吐温 80 这一辅料密切相关^[39-40]。李连达等^[41]进一步测算, 鱼腥草注射液的实际致死率约为 0.000 021%, 远低于青霉素、庆大霉素等化学药注射剂。但笔者认为, 鱼腥草注射液应进行严格的安全性再评价及质量控制, 对于这类制剂的使用现阶段仍应持审慎态度。

相比于注射剂, 含鱼腥草的口服制剂及外用制剂的安全性更高, 未见严重不良反应事件报道。对于含鱼腥草药物安全性的评价, 应以不同的剂型、不同的给药方式分开看待。

4 结语

鱼腥草清热解毒、消痈排脓、利尿通淋, 为治肺痈之要药。作为药食同源植物, 鱼腥草药用、食用历史均已逾千年, 我国西南地区更有常年食用鱼腥草的习惯。本文从鱼腥草中马兜铃内酰胺的化学结构出发, 从构效关系、量效关系、实验研究等方面深入探讨了鱼腥草的安全性, 结果表明含鱼腥草的食品及口服、外用药品具有较高的安全性。

(1) 鱼腥草中含有 5 种结构的马兜铃内酰胺(马兜铃内酰胺 BII、马兜铃内酰胺 AII、胡椒内酰胺 A、马兜铃内酰胺 FII、三白草内酰胺), 它们在鱼腥草中质量分数(1.2~2.9 mg/kg)非常低, 远低于含马兜铃酸毒性药材中有毒组分含量(仅为毒性药材中马兜铃酸 I 质量当量的 1/10 000~1/660), 正常食用或制成药物摄入量十分有限; (2) 这 5 种结构的马兜铃内酰胺根据构效关系分析均为无毒结构(菲环 3、4 位的二氧代五元环开环、菲环上有羟基取代); (3) 体外、体内实验联合证实, 鱼腥草鲜汁原液和醇提取物无致突变性和致畸性; (4) 除鱼腥草注射液外, 含鱼腥草的口服、外用制剂均未见严重不良反应报道。

本文从化学单体、部分提取物、鱼腥草药材及制剂 3 个维度进行了深入分析, 这 3 个维度彼此联系, 互相佐证, 由量效关系、构效关系结合植物提取物的实验结果外推至鱼腥草药材的安全性, 并与现有含鱼腥草口服外用制剂的临床研究相结合, 辩证分析了鱼腥草在不同使用方式下的安全性, 希望能够推动鱼腥草医药大健康产品的研发工作, 同时为含鱼腥草药品的合理应用提供指导和依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 234-235.

- [2] 吴卫. 鱼腥草的研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(4): 367-368.
- [3] 杨云荃. 鱼腥草文献考证及其食物角色的历史变迁 [J]. 农业考古, 2019(4): 211-218.
- [4] 童文, 李敏, 孙佩, 等. 药食同源植物鱼腥草研究现状 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 183-185.
- [5] 陈叶, 黄丽娟, 胡智立, 等. 鱼腥草素钠对急性哮喘模型小鼠炎症的影响及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1105-1109.
- [6] 陈婧, 方建国, 吴方建, 等. 鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 284-289.
- [7] 陆晓珊, 林也, 唐琳, 等. 鱼腥草的化学成分与安全性研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, [2021-01-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200817.1626.312.html>.
- [8] 蒋跃平, 陈章义, 刘敏, 等. 鱼腥草中抗血栓活性生物碱成分的虚拟筛选 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1623-1634.
- [9] Pröbstle A, Bauer R. Aristolactams and a 4,5-dioxoaporphine derivative from *Houttuynia cordata* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(6): 568-569.
- [10] Bauer R, Pröbstle A, Lotter H, et al. Cyclooxygenase inhibitory constituents from *Houttuynia cordata* [J]. *Phytomedicine*, 1996, 2(4): 305-308.
- [11] Jong T T, Jean M Y. Alkaloids from *Houttuyniae cordata* [J]. *J Chin Chem Soc*, 1993, 40(3): 301-303.
- [12] Kim S K, Ryu S Y, No J, et al. Cytotoxic alkaloids from *Houttuynia cordata* [J]. *Arch Pharm Res*, 2001, 24(6): 518-521.
- [13] Qu W, Wu F H, Li J, et al. Alkaloids from *Houttuynia cordata* and their antiplatelet aggregation activities [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(6): 425-428.
- [14] 陈少丹, 高昊, 卢传坚, 等. 鱼腥草中生物碱和酰胺类成分的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(11): 846-850.
- [15] Chen S D, Gao H, Zhu Q C, et al. Houttuynoids A-E, anti-*Herpes simplex virus* active flavonoids with novel skeletons from *Houttuynia cordata* [J]. *Org Lett*, 2012, 14(7): 1772-1775.
- [16] Kumar V, Poonam, Prasad A K, et al. Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxoaporphines and their biological activities [J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20(6): 565-583.
- [17] Arlt V M, Stiborova M, Schmeiser H H. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: A review [J]. *Mutagenesis*, 2002, 17(4): 265-277.
- [18] 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.

- [19] 马虹莹, 吴敬敬, 葛广波, 等. 马兜铃酸体内代谢及致毒过程研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(2): 182-189.
- [20] Balachandran P, Wei F, Lin R C, *et al.* Structure activity relationships of aristolochic acid analogues: Toxicity in cultured renal epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1797-1805.
- [21] 洪佳璇, 冯丙江, 吴慧芬, 等. 鲜品鱼腥草与干品鱼腥草的相关研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(2): 144-145.
- [22] 尚明英, 李军, 胡波, 等. 中药关木通中总马兜铃酸的含量测定 [J]. 中草药, 2000, 31(12): 899-900.
- [23] 姜旭, 王智民, 由丽双, 等. RP-HPLC 测定不同产地青木香和细辛中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(5): 408-410.
- [24] 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.
- [25] Kang C K, Hah D S, Kim C H, *et al.* Evaluation of the genotoxicity of extracts of *Houttuynia cordata* Thunb [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(5): 1019-1032.
- [26] 徐彩菊, 许天新, 赵硕, 等. 鱼腥草鲜汁原液的毒性检测 [J]. 浙江预防医学, 1995, 7(3): 55-57.
- [27] 李洁, 郑小松. 基于网络分析的鱼腥草毒性作用机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(11): 1047-1055.
- [28] 丁超. 鱼腥草食用习惯与慢性肾脏疾病的横断面研究 [J]. 生物加工过程, 2019, 17(2): 189-194.
- [29] 张华静. 复方鱼腥草颗粒治疗小儿急性扁桃体炎风热证的临床研究 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(2): 194-195.
- [30] 门忠友, 綦秀贞, 侯美香. 复方鱼腥草颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染 130 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(1): 115-116.
- [31] 林友平, 彭凌艳, 陈颖. 复方鱼腥草滴丸治疗急性咽炎和急性卡他性扁桃体炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2007, 15(2): 123-125.
- [32] 童鑫, 唐燕燕, 帅维维, 等. 鱼腥草滴眼液治疗流行性角结膜炎的系统评价 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(2): 69-74.
- [33] 潘颖, 魏亚超, 王乐, 等. 鱼腥草滴眼液治疗流行性角结膜炎的临床疗效及经济效益学分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 562-565.
- [34] 潘颖, 陈晨, 王乐, 等. 鱼腥草滴眼液治疗急性卡他性结膜炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 371-374.
- [35] 汤杰, 方建国, 施春阳, 等. 鱼腥草鼻用喷雾剂急性毒性、局部刺激性及过敏性的实验研究 [J]. 中南药学, 2006, 4(6): 403-406.
- [36] 游学俊, 方建国, 刘争, 等. 鱼腥草滴鼻液治疗急慢性鼻炎 376 例 [J]. 医药导报, 2007, 26(11): 1310-1313.
- [37] 余文胜, 皮本元. 鱼腥草鼻用喷雾剂联合羟甲唑啉鼻喷雾剂、头孢丙烯治疗急性鼻窦炎随机对照研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(4): 51-54.
- [38] 梅全喜, 曾聪彦. 由“鱼腥草注射液紧急停用事件”引发的思考 [J]. 中国药房, 2006, 17(15): 1124-1126.
- [39] 张嘉, 李贻奎, 李连达, 等. 鱼腥草蒸馏液与 3 种增溶剂配伍后对 Beagle 犬的致敏性 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1494-1498.
- [40] 张美玉, 李连达, 李贻奎, 等. 鱼腥草注射液新制剂致敏性评价实验研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 780-784.
- [41] 李连达, 张金艳, 何萍, 等. 静脉用鱼腥草注射液临床研究 [J]. 科技导报, 2010, 28(16): 36-47.

[责任编辑 崔艳丽]