

复方青黛制剂及单味药的毒性研究进展

贾旭晨, 许妍妍*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 复方青黛丸(胶囊、片)是临床治疗银屑病的国家基本药物, 现已广泛应用于寻常型银屑病血热证的治疗之中。尽管复方青黛制剂具有一定的临床使用优势, 但因该制剂所引起的如胃肠道不适、肝损伤等不良反应正在引起关注。国家药品监督管理局曾通报了复方青黛制剂造成的不良反应。通过文献检索和总结发现复方青黛制剂中单味药青黛、绵马贯众、白鲜皮具有一定的胃肠毒性和肝毒性。因此, 从药味组成、不良反应、毒性成分及毒性机制等方面对复方青黛制剂进行综述, 为该药的临床合理使用奠定基础。

关键词: 复方青黛制剂; 银屑病; 不良反应; 单味药; 毒性研究; 青黛; 绵马贯众; 白鲜皮

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)24-8282-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.033

Research progress on toxicity of Compound Qingdai preparation and single drug

JIA Xu-chen, XU Yan-yan, LI Yu-bo

School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Compound Qingdai pill (capsule, tablet) is a national essential drug for the clinical treatment of psoriasis, and has been widely used in the treatment of blood heat syndrome of psoriasis vulgaris. Although Compound Qingdai preparation has certain advantages in clinical use, the toxic side effects such as gastrointestinal discomfort and liver injury caused by this preparation are attracting attention. The National Medical Products Administration has notified the adverse reactions caused by Compound Qingdai preparation. Through literature search and summary, it was found that the single drug in Compound Qingdai preparation, such as Qingdai (*Indigo Naturalis*), Mianmaguanzhong (*Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma*) and Baixianpi (*Dictamni Cortex*), had certain gastrointestinal toxicity and liver toxicity. In this paper, the composition of drug taste, adverse reactions, toxic components and toxic mechanism of Compound Qingdai preparation were reviewed, which laid a foundation for the rational use of this drug in clinic.

Key words: Compound Qingdai preparation; psoriasis; adverse reaction; single drug; toxicity study; *Indigo Naturalis*; *Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma*; *Dictamni Cortex*

复方青黛丸(胶囊、片)是由青黛、蒲公英、白鲜皮等 14 味中药组成, 具有清热解毒、消斑化瘀等功效, 已被《中国药典》2020 年版收录^[1]。临床用于治疗进行期银屑病、玫瑰糠疹等。虽然复方青黛被广泛用于临床研究, 但因复方青黛制剂引起的如胃肠道不适、肝损伤等不良反应开始引起关注。国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)在 2013 年发布的第 54 期《药品不良反应信息通报》中, 提示关注复方青黛制

剂引起的消化系统不良反应^[2]。通报共收集复方青黛制剂的不良反应 344 例, 其中重症 23 例。重症病例的主要临床表现为药物性肝损伤和胃肠管大出血。然而, 对于该复方制剂毒性产生的原因与毒性机制系统性研究鲜有报道。根据已有对复方青黛制剂临床应用与临床疗效开展的相关研究, 现从药味组成、不良反应、单味药毒性成分、毒性机制等对复方青黛制剂进行综述。初步探讨复方青黛制剂的潜在毒性, 为复方青黛制剂的临床安全用药奠定基础。

收稿日期: 2023-06-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873194); 国家自然科学基金资助项目(82004093); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 贾旭晨(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药安全性评价。E-mail: xuchenjia0925@163.com

*通信作者: 李遇伯(1978—), 女, 教授, 博士生导师, 从事代谢组学和中药安全性评价研究。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

许妍妍(1983—), 女, 副教授, 从事中药安全性评价研究。E-mail: xyyjtutcm@163.com

1 药味组成

复方青黛丸是由青黛、丹参、白鲜皮、焦山楂等 14 味药材组成。该药材具有清热凉血、解毒消斑等功效，临床上用于血热挟瘀、热毒炽盛证，及进行期银屑病、玫瑰糠疹等。复方青黛制剂以青黛泻火解毒作为君药；土茯苓、绵萆薢、蒲公英、马齿苋、绵马贯众、紫草清热解毒，白鲜皮、白芷、乌

梅、五味子散风除湿止痒、生津润肤，丹参可活血祛瘀，共为臣药；建曲、山楂健脾开胃，二药相伍又可防止苦寒伤正，是为佐药^[3]。全方共达清热解毒、化瘀消斑、祛风止痒的作用，主要针对血热挟瘀、血瘀风燥和热毒炽盛证银屑病具有良好的治疗作用。复方青黛制剂中各味药材性味归经、功效、主要药效成分见表 1。

表 1 复方青黛制剂药味组成
Table 1 Composition of Compound Qingdai preparations

药名	性味归经	功效	主要有效成分	文献
青黛	咸，寒，归肝经	清热解毒、凉血消斑、泻火定惊	靛蓝和靛玉红	4-7
乌梅	酸、涩，平，归肝、脾、肺、大肠经	生津止渴、驱虫止痢	有机酸、挥发油、萜类、甾醇、脂类、黄酮类	8-10
蒲公英	苦、甘，寒，归肝、胃经	清热解毒、健胃消炎、消肿	酚酸类、黄酮类、多糖类、萜类及甾醇类	11-14
紫草	甘、咸，寒，归心、肝经	清热凉血、活血解毒、透疹消斑	紫草素、乙酰紫草素、 β,β' -二甲基丙烯酰紫草素等萘醌类	15-17
丹参	苦，微寒，归心、肝经	活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈	水溶性丹参酚酸类、脂溶性丹参酮类	18-19
白鲜皮	苦，寒，归脾、胃、膀胱经	清热燥湿、祛风解毒	柠檬苦素类、生物碱类、挥发油类	20-23
建曲	苦，温，归脾、胃经	发散风寒、行气止痛	没食子酸、隐绿原酸、异绿原酸等	24-25
绵马贯众	苦，微寒，归肝、胃经	驱虫、止血、清热解毒	间苯三酚类、黄酮类、萜类、甾体类、苯丙素类及脂肪族类	26-28
土茯苓	甘、淡，平，归肝、胃经	健脾胃、强筋骨、祛风湿、利关节	黄酮和黄酮苷类	29
马齿苋	酸，寒，归肝、大肠经	清热解毒、止血、散瘀消肿	类黄酮、生物碱类、多糖类、三萜类、儿茶酚胺类	30-32
白芷	辛，温，归胃、大肠、肺经	散风除湿、通窍止痛、消肿排脓	挥发油、香豆素、微量元素、多糖类	33-34
绵萆薢	苦，平，归肾、胃经	利湿去浊、祛风除痹	甾体皂苷类、二芳基庚烷类和木脂素类等	35-37
焦山楂	酸、甘，微温，归脾、胃、肝经	消食健胃、行气散瘀、化浊调脂	黄酮类、有机酸类、多糖类、矿物质类、三萜类	38-40
南五味子	酸、甘，温，归肺、心、肾经	收敛固涩、益气生津、补肾宁心	木脂素类、三萜类、挥发油类	41-42

2 基于临床报道的不良反

复方青黛制剂作为中药复方制剂，长期以来因价格低廉，临床疗效好深受患者欢迎。但随着该药在临床的广泛应用，不良反应报道也有所增加，包括消化系统不良反应（便血、腹泻、肠黏膜溃疡、腹痛、全身虚脱等）^[43-50]、肝损伤（乏力、皮肤或巩膜黄染）^[51-57]、神经系统不良反应（头晕、头痛）^[58]和其他不良反应（停经、红斑型药疹、指甲黑染）^[59-61]等。

本文收集报道的相关病例中，患者多因患有进行期银屑病，或银屑病复发后服用复方青黛丸出现不良症状。其中，男性的不良反应病例略多于

女性，但无统计学意义。患者年龄范围集中在 17~68 岁，经过停药等相关措施干预治疗后症状均有所改善^[43-57,59,60,61]。现将报道的复方青黛制剂临床不良反应病例进行归纳，见表 2。

3 毒性成分与毒性机制分析

通过文献调研发现，复方青黛制剂中表现的不良反主要是胃肠道不适及肝损伤，主要症状为腹泻、腹痛和皮肤黄染等。同时发现青黛、白鲜皮等对胃肠道与肝脏具有一定毒性。然而，现有研究对复方青黛制剂毒性与毒性机制鲜有报道。因此，从复方青黛制剂中几种单味药材毒性成分及其潜在毒性机制等方面进行分析讨论。

表 2 临床报道的不良反应病例

Table 2 Clinical reports of adverse reactions

例数	年龄/岁	服药天数/d	是否合并用药	治疗策略
1	65	30	氯氟舒松乳膏	改服乙亚胺, 给予一氨基己酸静滴, 安络血口服等
2	68、67	40~90	否	给予偶氮磺胺吡啶栓直肠给药, 给予中药保留灌肠
1	40	26	否	给予输液等抗生素治疗
2	45、52	7~14	否	停用此药, 给予补液
2	46、34	7-10	否	给予庆大霉素、维生素、氯化钾等
1	39	2	否	停药此药, 对症治疗
3	35~56	9~21	否	停药观察
9	18~61	11~32	否	给予输血、输液抗休克综合治疗等
1	33	20	否	给予阿托莫兰、肝得健、肝泰宝等保肝药
2	59、50	16~30	否	给予复方益肝灵、维生素等同服
1	48	31	维 C、B ₆ 、B ₁ , 酮替酚等	停药, 给予其他治疗措施
2	35、37	3~20	否	停药, 改服肝得健等
2	35、40	11~23	否	给予葡糖注射液等静脉滴注
1	32	14	静滴青霉素、肌注 100 万 U 干扰素等	保肝降酶, 极化液退黄等
2	17、26	30~60	否	停药观察
1	27	60	否	停药, 口服马来酸氯苯那敏等
1	54	37	否	停药观察

3.1 青黛

青黛的活性成分是靛玉红和靛蓝。现有研究表明, 青黛存在一定的胃肠毒性, 动物实验表明, 其引起胃肠道不适的主要成分是靛玉红。此外, 毒性试验证明靛玉红具有一定的肝毒性, 在靛玉红毒性剂量的作用下, 肝细胞出现肿胀、裂解坏死和萎缩性变性, 在肿胀的肝细胞中, 肿胀越明显, RNA 含量越少, 甚至消失^[62]。

不同研究者对于青黛毒性研究结论存在争议, 但动物实验均表明青黛是导致小鼠产生胃肠不适的主要因素, 随着药物浓度的升高和给药周期的延长, 不良症状将变得愈加严重。而在停药后, 小鼠的胃肠功能恢复正常。朱璋佩等^[63]通过研究不同剂量青黛对大鼠的消化道的影 响, 发现 ig 青黛 2.4、1.2、0.6 g 生药/kg (相当于临床剂量的 48、24、12 倍) 于大鼠后, 高剂量组出现稀便, 颜色呈青黛色; 中、高剂量组大鼠体质量和摄食量皆显著降低, 但均未发现病理性损伤, 在停药后自行恢复。石娅萍等^[64]通过观察单次 ig 青黛 1 g/kg (相当于临床剂量 20 倍) 对正常小鼠肠推进、胃排空及排便的影响, 发现青黛可促进小鼠肠道推进和排便等功能。刘丽娟等^[65]研究青黛中主要成分靛蓝的抗炎作用时, 发现

靛蓝对小鼠 RAW264.7 细胞具有一定抑制性, 当浓度大于 40 mol/L 时, 细胞的抑制率显著升高。

青黛的毒性研究鲜有报道, 仅对于青黛毒性产生原因, 有报道推测是由于大剂量服用, 使肠道产生机械性刺激导致腹泻与急性肠炎等症状, 但对于具体明确的毒性机制研究仍有待开展。在已有的动物实验中, 给予动物的用药剂量是临床剂量的数十倍, 根据报道的不良反应, 提示临床使用中对于胃肠虚弱或有胃肠道病变的人群应谨慎使用。

3.2 绵马贯众

绵马贯众的主要活性成分为间苯三酚衍生物类化合物, 如绵马素、绵马贯众素、绵马酸等^[66]。此类化合物也是抗病毒流感、抗真菌感染等药理作用的活性成分, 复方青黛制剂主治由病毒或细菌感染引起的银屑病。根据《中国药典》2020 年版记载, 绵马贯众有小毒, 其性味苦寒, 若患者体质虚寒或无实热症状, 使用不当可能会加重病情, 表现出一系列的不良反应。轻度中毒症状包括头疼、脑晕、呕吐、腹泻, 严重中毒可引起惊厥、昏迷、黄疸与视力损害等^[67]。服用过量含绵马贯众的复方制剂可能导致永久性的肝肾损伤, 甚至出现呼吸衰竭和心力衰竭。

相关动物实验均表明绵马贯众是一类低毒、可靠且能在安全用量范围内使用的中药材。杨美兰等^[68]通过研究云南贯众提取物对小鼠的影响,发现其提取物的半数致死量为 22.617 g/kg。张智等^[69]研究表明绵马贯众的半数致死量为 170.65 g/kg, Chen 等^[67]研究结果显示绵马贯众水提取物的半数致死量为 104.1 g/kg。上述实验中所用的药物剂量均超过了《中国药典》2020 年版规定的临床用量(0.15 g/kg)。同时证实了绵马贯众具有低毒性的特点。而罗喜东等^[70]通过对鲫鱼动物模型的急性毒性试验发现,绵马贯众对鲫鱼的半致死质量浓度为 2.254 g/L。提示不同来源的绵马贯众药材和不同研究模型其半数致死量不同。

此外,杨美兰等^[68]对云南贯众提取物进行了蓄积毒性试验,在一定范围内,未出现明显的毒性蓄积作用。在慢性毒性实验中,实验组大鼠的心脏和肺脏出现明显肿大,提示绵马贯众对一些脏器具有特异性损伤。Chen 等^[67]研究表明,绵马贯众中的绵马素与头痛、头晕、恶心等不良反应有关,但是具体的毒性机制尚待研究。对于绵马贯众的细胞毒性,已有研究表明绵马贯众素具有诱导白血病细胞凋亡的作用,可较好的抑制人急性淋巴细胞性白血病细胞增殖,临床上可用于抗急性淋巴细胞白血病^[71]。

绵马贯众虽有小毒,可能引起腹泻和肝损伤等不良反应,但也有研究表明,绵马贯众还具有保肝的功效。韦四煌等^[72]发现贯众提取物对四氯化碳和 D-氨基半乳糖诱导的小鼠肝损伤具有一定保护作用。然而对于临床上使用含贯众药材的制剂时,需要根据患者的身体状况和既往病史进行合理用药。如肥胖患者容易因脂肪含量高而加速有毒成分在体内积累,产生中毒症状^[73]。同时肝脏是人体的代谢器官,有毒成分堆积会造成不同程度肝损伤,所以,服用含有绵马贯众的药物时,应忌食脂肪含量较高的食物。

3.3 白鲜皮

白鲜皮又名山牡丹、羊鲜草,是一类清热解暑药,但其性寒,脾胃虚寒者应慎用。其主要活性成分包括生物碱、柠檬苦素、倍半萜及其苷类等。临床主治银屑病、胃溃疡等,也可与其他药材合用治疗黄疸与风湿性关节炎。

大量研究表明白鲜皮及其制剂存在较大的肝毒性。Wang 等^[74]研究发现,白鲜皮水提物在慢性毒性

试验中对大鼠肝功能指标等具有选择性毒性,可对肝脏造成直接毒性。张晶璇等^[75]通过研究白鲜皮提取物对 SD 大鼠和 ICR 小鼠肝脏的影响,发现高剂量组动物的肝组织出现轻度小泡型脂肪变性,肝细胞肿大,肝细胞凋亡量升高。黄琳艳^[76]通过单次 ig 白鲜皮醇提物 60 g/kg 于小鼠,发现其肝细胞严重坏死,并验证了其毒性大小与作用时间和剂量相关。战奕巍等^[77]研究发现白鲜皮水煎剂 70 g/kg 可对小鼠造成急性肝损伤。王姝廷^[78]研究发现白鲜皮中的呋喃类化合物白蜡树酮可引起斑马鱼的肝损伤。

根据文献报道,白鲜皮对包括胃癌细胞在内的几种人类癌细胞均有细胞毒性,抑制癌细胞的增殖,在体内、外都具有抗癌活性。其主要活性成分为柠檬苦素、白鲜碱和栲酮类化合物。Park 等^[79]研究表明,白鲜皮甲醇提取物具有抑制人胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用,另有研究表明白鲜皮中的黄柏酮对人胰腺癌和结肠癌细胞具有抑制增殖作用^[80]。

白鲜碱和呋喃类化合物是白鲜皮中主要毒性成分,在临床使用中,容易造成药源性肝损伤。2008 年, NMPA 发布的通报指出,主要成分为白鲜皮的痔血胶囊存在肝损伤的风险。鉴于其肝毒性等不良反应,痔血胶囊现已撤市。研究表明,白鲜皮可能是导致痔血胶囊产生肝毒性的主要原因,因此对含白鲜皮药物的毒性研究至关重要。进一步的研究还揭示了白鲜皮中的白鲜碱、白蜡树酮、黄柏酮、异斑点沸林草碱等可能是其导致肝损伤的主要有毒成分。

白鲜碱可能是白鲜皮导致肝损伤的主要有毒成分之一,其通过诱导细胞凋亡造成肝损伤。战奕巍等^[77]发现白鲜皮水煎剂对小鼠既造成急性肝损伤,还使肝组织中丙二醛含量显著升高,还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的值显著降低,表明白鲜皮可以通过氧化损伤而产生肝毒性。石伟^[81]研究发现白鲜皮具有免疫特异质肝损伤性属性,白鲜碱具有较强的直接毒性,但是白鲜碱在造成肝细胞轻微损伤同时会释放 ATP、mtDNA 等,使含 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体持续活化,表明白鲜皮中多种成分可协同增强炎症小体的活化。进一步证明白鲜皮中异斑点沸林草碱可促进炎症小体 NLRP3 的活化,引发特异质肝损伤。

黄琳艳^[76]实验表明,白鲜皮造成的肝损伤可能是由于细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 介导的代谢激活所导致。呋喃类化合物是白鲜皮主要的毒性成分,但是一种呋喃化合物并不会造成肝损伤,这些化合物是通过“叠加”效应共同作用,导致肝损伤。在外源性化合物经肝脏内药物代谢酶(以 CYP450 为主)催化结构转化中,形成亲电反应代谢物中间体,如醌、环氧化物、醛等过程,这些中间体迅速与肝脏上功能性蛋白质中富含电子亲核性基团产生共价结合,进而破坏肝脏的正常生理

功能或是产生免疫反应,最终导致肝损伤^[82-83]。王姝廷^[78]研究发现白鲜皮中的呋喃类化合物白蜡树酮导致肝损伤的具体机制为:白蜡树酮通过上调 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) / p53/B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 通路,促使线粒体膜电位失衡,致使活性氧增加,并且通过下调 P-糖蛋白、胆酸盐外排泵和牛黄胆酸钠共转运蛋白的表达,介导胆汁淤积性肝损伤表达,产生肝损伤。相关机制见图 1。

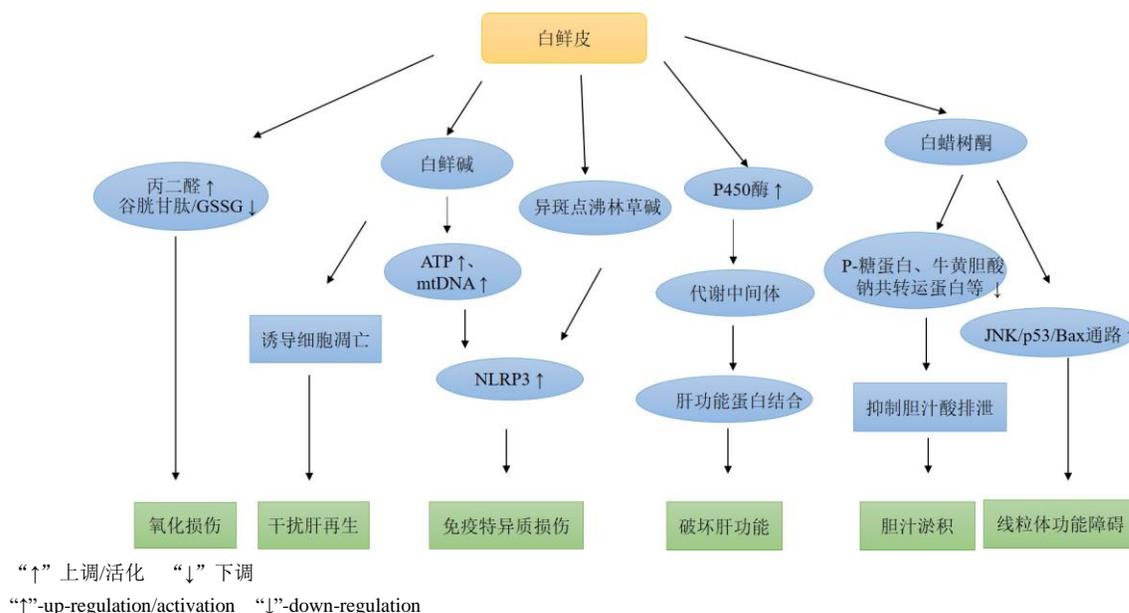


图 1 白鲜皮肝损伤相关机制

Fig. 1 Related mechanism of *Dictamnini Cortex* in liver injury

4 结语与展望

复方青黛制剂临床应用产生的不良反应主要表现为消化系统不良反应及肝损伤,通过药物筛选发现,复方青黛制剂中青黛、绵马贯众、白鲜皮可能是其产生不良反应主要原因。损伤机制主要包括氧化损伤性肝损伤、胆汁淤积性肝损伤及诱导免疫损伤等。

在临床应用时应密切关注复方青黛制剂的服药周期及给药剂量。通过不良反应病例收集,多数患者的不良反应出现在服药半个月以上,因病情反复自行用药后产生,毒性研究也表明复方青黛制剂的毒性剂量高于临床剂量。该药方中有多味药材性寒,对于体质虚寒患者,应谨慎用药,适当降低服药剂量与服药周期以防出现胃肠道不适。综上,患者须在医生指导下严格按照用药说明和指导剂量服药,

根据既往病史等进行适度调整,用药过程中注意监测肝脏生化指标。若出现肝脏生化指标异常、便血、腹泻等,应立即停药,及时就医。

目前,尽管已知该制剂中青黛、白鲜皮、绵马贯众等具有一定的肝毒性,但关于单味中药对肝脏损害的程度和不同药味间的协同毒性效应目前研究较少,仍需进一步研究。对于复方青黛制剂的整方毒性研究还尚未开展,药方中潜在有毒中药的毒性机制和毒性成分研究仍待完善。很多经典复方制剂中药材产生毒性的原因复杂,可采用当下研究热点代谢组学等多组学相关知识进行探讨,为进行早期干预,防止不良反应产生奠定基础。

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: 1324.

- [2] 国家食品药品监督管理总局提醒关注复方青黛丸(胶囊、片)用药风险 [J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1867.
- [3] 孙冷冰. 基于 Spred-1 蛋白调控 Ras/ERK 通路研究清血毒颗粒合剂对寻常型银屑病的的作用机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [4] 张曦, 徐小婷, Mohammed Ismail, 等. 青黛及其有效成分抗溃疡性结肠炎药理作用及机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 997-1002.
- [5] 王艳. 青黛的化学成分及其结构特征的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [6] Xie X J, Di T T, Wang Y, *et al.* Indirubin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice by inhibiting inflammatory responses mediated by IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells [J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 386-395.
- [7] 刘泽玉, 苏柘僮, 高亚男, 等. HPLC 法同时测定青黛有效成分靛蓝和靛玉红的含量 [J]. 中国药师, 2010, 13(3): 324-326.
- [8] 尚朝利, 白泽方. 乌梅的成分及临床药理药用价值 [J]. 现代盐化工, 2022, 49(5): 38-40.
- [9] 刘治华, 彭颖, 孙崇智, 等. 基于体外人源胃肠道代谢评价乌梅粉和水煎剂对克罗恩大鼠的治疗作用 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6054-6067.
- [10] 张华月, 李琦, 付晓伶. 乌梅化学成分及药理作用研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 296-300.
- [11] Schütz K, Kammerer D R, Carle R, *et al.* Characterization of phenolic acids and flavonoids in dandelion (*Taraxacum officinale* WEB. ex WIGG.) root and herb by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(2): 179-186.
- [12] 刘晓燕, 龙凤, 赵玉, 等. 蒲公英中有效成分抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3391-3400.
- [13] Wang L B, Li L Y, Gao J Y, *et al.* Characterization, antioxidant and immunomodulatory effects of selenized polysaccharides from dandelion roots [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 260: 117796.
- [14] 杨文志, 杜跃中, 高宇, 等. 蒲公英总黄酮的研究进展 [J]. 人参研究, 2017, 29(1): 52-55.
- [15] Kumar A, Shashni S, Kumar P, *et al.* Phytochemical constituents, distributions and traditional usages of *Arnebia euchroma*: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113896.
- [16] 牧丹, 陈永福, 布仁, 等. 紫草炭制前后萘醌类化合物含量变化及止血作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7): 2540-2547.
- [17] 王志兵, 赵哲, 吴枫泽, 等. 低共熔溶剂萃取高效液相色谱法测定紫草中的活性成分 [J]. 长春工业大学学报, 2022, 43(S1): 552-559.
- [18] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [19] 钟启升, 刘佳琪, 殷丽萍, 等. 全谱二维液相色谱检测丹参中的活性成分 [J]. 环境化学, 2022, 41(8): 2784-2787.
- [20] Lv M Y, Xu P, Tian Y, *et al.* Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Dictamnus* (Rutaceae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 247-263.
- [21] Chen Y, Ruan J Y, Sun F, *et al.* Anti-inflammatory limonoids from *Cortex Dictamni* [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 73.
- [22] Gao P, Wang L, Zhao L, *et al.* Anti-inflammatory quinoline alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 172: 112260.
- [23] 陈佳骏, 杨妞妞. 白鲜皮及其活性成分抗炎止痒机制研究进展 [J]. 江西中医药, 2020, 51(5): 77-80.
- [24] 胥敏. 建曲质量标准提升及发酵过程研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [25] 郑艳萍, 朱红军, 秦昆明, 等. 川产建曲中 5 种成分含量的测定及 HPLC 指纹图谱的初步建立 [J]. 中药材, 2018, 41(5): 1138-1141.
- [26] 贾莹莹, 赵晋彤, 韩香玉, 等. 中药绵马贯众化学成分及药理作用研究概述 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(19): 53-56.
- [27] Lee H B, Kim J C, Lee S M. Antibacterial activity of two phloroglucinols, flavaspidic acids AB and PB, from *Dryopteris crassirhizoma* [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 655-659.
- [28] Hai P, He Y Q, Wang R R, *et al.* New tocopherol and acylphloroglucinol derivatives from *Dryopteris crassirhizoma* and their antimicrobial activities [J]. *Fitoterapia*, 2023, 165: 105401.
- [29] 汤迎湛, 刘菊妍, 江振洲, 等. 土茯苓总苷化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 6977-6984.
- [30] 秦月雯, 侯金丽, 王萍, 等. 马齿苋“成分-活性-中药功效-疾病”研究进展及关联分析 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1924-1938.
- [31] Xie G, Schepetkin I A, Siemsen D W, *et al.* Fractionation and characterization of biologically-active polysaccharides from *Artemisia tripartita* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(6): 1359-1371.
- [32] 陈国妮, 孙飞龙, 闫亚茹. 马齿苋的活性成分及其在畜牧业中的应用 [J]. 饲料广角, 2015(17): 44-47.
- [33] 张娟娟, 孙萍. 白芷川芎抗心脑血管疾病研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(12): 46-49.

- [34] 张宇, 李婷, 杨建, 等. 白芷中有效成分的筛选、分析及对大鼠血管活性的影响 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(1): 37-42.
- [35] Guo L, Zeng S L, Zhang Y, *et al.* Comparative analysis of steroidal saponins in four Dioscoreae herbs by high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 91-98.
- [36] Yin J, Han N, Liu Z H, *et al.* The in vitro anti-osteoporotic activity of some diarylheptanoids and lignans from the rhizomes of *Dioscorea spongiosa* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(12): 1451-1453.
- [37] 陈冲, 曾臣红, 张斯琪, 等. 葶藶的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3488-3496.
- [38] 齐弘凯, 陈静, 李海东, 等. 山楂的活性成分、生物学作用及在动物生产中的应用 [J]. 饲料研究, 2022, 45(10): 133-136.
- [39] Jurikova T, Sochor J, Rop O, *et al.* Polyphenolic profile and biological activity of Chinese hawthorn (*Crataegus pinnatifida* BUNGE) fruits [J]. *Mol Basel Switz*, 2012, 17(12): 14490-14509.
- [40] Gundogdu M, Ozrenk K, Ercisli S, *et al.* Organic acids, sugars, vitamin C content and some pomological characteristics of eleven hawthorn species (*Crataegus* spp.) from Turkey [J]. *Biol Res*, 2014, 47(1): 21.
- [41] 吕杨, 刘妍如, 唐志书, 等. 不同成熟度南五味子化学模式识别研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2147-2152.
- [42] 王艳丽, 宁宇, 丁莹. 五味子化学成分、现代药理及临床研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(7): 82-85.
- [43] 张良胜. 复方青黛丸引起肠道出血 1 例 [J]. 皮肤病与性病, 1994, 16(1): 59.
- [44] 吴宁, 晏洪波, 杨智林. 复方青黛丸引起急性溃疡性结肠炎二例 [J]. 中华皮肤科杂志, 1996, 29(2): 62.
- [45] 陈子钦, 毛碧芳. 复方青黛丸引起粘液血便 [J]. 海峡药学, 1995, 7(4): 51.
- [46] 宋宁静. 复方青黛丸治疗银屑病诱发便血 2 例 [J]. 皮肤病与性病, 1995, 17(2): 58-59.
- [47] 李国良, 梁洪彦. 复方青黛丸致便血 2 例 [J]. 中国农村医学, 1996, 24(8): 49-50.
- [48] 魏兴国. 复方青黛丸致剧烈腹泻 1 例 [J]. 中成药, 1997, 19(9): 48.
- [49] 范慧英, 杜玉兰, 栾红. 复方青黛丸致胃出血三例 [J]. 中华皮肤科杂志, 1995, 28(5): 338.
- [50] 李思明, 王道田, 吴彩云. 口服复方青黛丸致消化道出血 9 例 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(1): 55.
- [51] 张文芳. 复方青黛胶囊引起肝损害 1 例 [J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(2): 59.
- [52] 唐鸿珊, 常立非. 复方青黛丸引起肝损害 2 例 [J]. 皮肤病与性病, 1995, 17(3): 73-74.
- [53] 巩杰, 张炜, 蔡凤泉. 复方青黛丸引起急性肝功损害 1 例 [J]. 皮肤病与性病, 1994, 16(2): 56-57.
- [54] 刚光霞, 符孔舟. 复方青黛丸引起中毒性肝炎一例 [J]. 洛阳医学学报, 1994, 12(4): 198.
- [55] 房培荣, 王玉锦, 王小蓉. 口服复方青黛丸致肝脏损害一例 [J]. 中国全科医学, 2004, 7(22): 1659.
- [56] 韦诗云. 复方青黛丸致药物性肝炎 2 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(9): 539.
- [57] 李瑞孝, 杨其伟. 复方青黛丸致药物性肝炎 1 例 [J]. 安徽医药, 2003, 7(5): 340.
- [58] 程吟楚, 吴紫阳, 石伟龙, 等. 基于回顾性真实世界数据的复方青黛胶囊上市后安全性评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 529-535.
- [59] 何弘. 口服复方青黛丸致停经 2 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 1996, 25(3): 29.
- [60] 董君健, 王万卷. 复方青黛丸致固定红斑型药疹 1 例 [J]. 中国皮肤性病杂志, 1995, 9(3): 189.
- [61] 马彩云, 孙桂玉. 复方青黛丸致手指甲变黑 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(7): 41.
- [62] 杜德极. 靛玉红对狗的亚急性毒性研究 [J]. 中草药, 1981, 12(2): 27-29.
- [63] 朱璋佩, 石娅萍, 闵志强. 青黛大鼠给药 90 天胃肠毒性研究 [J]. 中药与临床, 2016, 7(1): 45-47.
- [64] 石娅萍, 蒋淼, 闵志强. 青黛单次给药胃肠毒性研究 [J]. 中药与临床, 2015, 6(4): 12-13.
- [65] 刘丽娟, 王允亮, 李军祥. 靛蓝对溃疡性结肠炎体外炎症模型的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1666-1669.
- [66] 赵晓悦, 梁宇, 孔德文, 等. 贯众毒的历史认识与现代研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 156-159.
- [67] Chen K, Berscheid A. Safely using TCM herbs: Adverse reactions and precautions [J]. *Chin J Integr Med*, 2003, 9(2): 146-147.
- [68] 杨美兰, 张爱平, 吕琼芬. 云南贯众提取物急性毒性试验 [J]. 畜牧兽医学报: 电子版, 2021(24): 10-11.
- [69] 张智, 闪增郁, 向丽华, 等. 15 味有毒中药小鼠半数致死量的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(6): 435-436.
- [70] 罗喜东, 陈鹏飞. 四种中药对鲫鱼的急性毒性试验 [J]. 四川畜牧兽医, 2015, 42(10): 22-23.
- [71] 任强. 中药抗急性淋巴细胞白血病活性成分的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [72] 韦四煌, 方鉴, 詹皓, 等. 贯众提取物的保肝降酶作用 [J]. 航空军医, 2004, 32(3): 109-111.
- [73] 崔月曦, 刘合刚. 贯众的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(12): 1043-1048.
- [74] Wang L L, Li Z Q, Li L, *et al.* Acute and sub-chronic oral

- toxicity profiles of the aqueous extract of Cortex Dictamni in mice and rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158: 207-215.
- [75] 张晶璇, 范琼尹, 王停. 不同种属动物对中药潜在肝毒性的不同反应 [A] // 第二届临床中药学大会论文集 [C]. 北京: 中国药学会, 2018: 150.
- [76] 黄琳艳. 白鲜皮肝损伤化学机制研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [77] 战奕巍, 徐子茜, 郭新慧, 等. 二月兰籽水煎剂对白鲜皮所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(2): 101-106.
- [78] 王姝廷. 白鲜皮提取物 FRA 的代谢毒性机制研究及何首乌提取物 HY-W-26 的体外肝毒性评价及机制探索 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [79] Park H S, Hong N R, Ahn T S, *et al.* Apoptosis of AGS human gastric adenocarcinoma cells by methanolic extract of *Dictamnus* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(Suppl 2): S329-S336.
- [80] Chidambara Murthy K N, Jayaprakasha G K, Patil B S. Apoptosis mediated cytotoxicity of citrus obacunone in human pancreatic cancer cells [J]. *Toxicol Vitro*, 2011, 25(4): 859-867.
- [81] 石伟. 基于免疫应激的白鲜皮致特异质肝损伤评价及机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [82] Lin D J, Li C Y, Peng Y, *et al.* Cytochrome P450-Mediated metabolic activation of diosbulbin B [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(10): 1727-1736.
- [83] Li W W, Lin D J, Gao H Y, *et al.* Metabolic activation of furan moiety makes diosbulbin B hepatotoxic [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(4): 863-872.

[责任编辑 赵慧亮]