

细辛毒性辨析及安全风险评控策略的研究与思考

张慧杰¹, 黄娜娜^{1,2*}, 孙 蓉^{2,3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘 要: 在临床功用主治背景下对细辛 *Asari Radix et Rhizoma* “毒”的古籍记载、不良反应表达、毒性影响、靶器官毒性及其损伤机制进行信息挖掘。利用中国知网、万方、维普和 Pubmed 数据库对细辛近 20 年的文献和临床报道进行整理、分析与归纳,发现细辛在不同功效背景下的用法用量各不相同,且不局限于“不过钱”,临床不良反应主要表现在神经系统、心血管系统、皮肤、免疫系统、消化系统等;毒理学研究表明细辛有不同程度的神经、肺、肝、肾、心脏、生殖毒性,毒性机制涉及炎症通路、氧化应激、免疫损伤等。因此,以中医理论为指导,依托功效与主治开展细辛毒性辨析、评价及安全风险控制,进一步厘清“人、药、病”对细辛用药安全风险的影响,是切实保证临床用药安全的有效策略。

关键词: 细辛; 不良反应; 靶器官毒性; 安全风险; 炎症通路; 氧化应激; 免疫损伤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)24-8589-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.026

Research and reflection on toxicity analysis and safety risk assessment and control strategies of *Asari Radix et Rhizoma*

ZHANG Huijie¹, HUANG Nana^{1,2}, SUN Rong^{2,3}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

3. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: We conducted information mining on the ancient literature records, expression of toxic side effects, toxic effects, target organ toxicity, and damage mechanisms of Xixin (*Asari Radix et Rhizoma*)’s “toxicity” based on the clinical functional indications. Then, we sorted out, analyzed and summarized the recent 20 years of literature and clinical reports related to *Asari Radix et Rhizoma* by using CNKI, Wanfang, Weipu and Pubmed databases. It was found that the usage and dosage of *Asari Radix et Rhizoma* vary under different efficacy backgrounds, and is not limited to the dose can not exceed one qian. Clinical adverse reactions are mainly manifested in the nervous system, cardiovascular system, skin, immune system, digestive system, and toxicological studies have shown that it has varying degrees of toxicity of nerves, lungs, liver, kidneys, heart, and reproduction, with toxicity mechanism involving inflammatory pathway, oxidative stress, immune damage, and more. Therefore, we should rely on efficacy and indications to conduct toxicity analysis, evaluation, and safety risk control of *Asari Radix et Rhizoma* guided by traditional Chinese medicine theory, further clarify the impact of “human, drug, disease” on the safety risks of its medication, which is an effective strategy to ensure clinical medication safety.

Key words: *Asari Radix et Rhizoma*; adverse reactions; target organ toxicity; safety risk; inflammatory pathways; oxidative stress; immune damage

细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum* (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 *A. sieboldii* Miq. var. *heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* seoulense Nakai 或华细辛 *A. sieboldii* Miq. 的干燥根

收稿日期: 2024-07-04

基金项目: 国家重点研发计划课题二 (2022YFC3502102); 山东大学高等医学研究院前沿学科发展基金 (GYY2023QY01)

作者简介: 张慧杰, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。E-mail: huijiezhang6@163.com

*通信作者: 孙 蓉, 教授, 博士生导师, 从事中药药理学与毒理学研究。E-mail: sunrong107@163.com

黄娜娜, 研究实习生, 从事中药药理毒理学研究。E-mail: 18264118723@163.com

和根茎。细辛药性辛，温，芳香气浓，辛温走窜，入心、肺、肾经。善祛风散寒、通窍止痛，是治疗风寒、风湿所致诸痛及鼻渊鼻塞头痛的良药。能温散肺寒、化痰饮，为治寒饮伏肺之要药^[1]。现代药理研究表明细辛具有解热、抗炎、抗菌、抗病毒、平喘、镇痛、抗抑郁等功效^[2-12]。同时，细辛中的多种成分可引起一定的肝、肾、肺、神经等毒性。自 1992 年国际药害事件“马兜铃酸肾病”爆发，研究者确认马兜铃酸有明确的肾毒性，致癌和致突变性，以致马兜铃酸科的中药应用骤减，相关中药逐步被《中国药典》除名，在《中国药典》2020 年版中，仅收录了细辛这 1 种含马兜铃酸的中药。因此，本文以细辛“毒”为切入点，对细辛“毒”的古籍记载及现代药理学研究进行梳理，尤其是在临床功用主治背景下，细辛不良反应表达、影响、细辛靶毒性及毒性机制研究进行归纳和分析，为细辛临床合理、

低毒、高效应用提供有效参考，同时也为细辛在国际上的用药“安全性”问题正名。

1 功效背景下的细辛毒性辨识

细辛始载于《神农本草经》，主咳逆、头痛、脑动、百节拘挛、风湿、痹痛、死肌，被列为上品。对细辛“毒”的记载历代各有不同，颇具争议。笔者归纳整理了历代具有代表性的“本草”书籍，发现收录细辛的共 51 部本草古籍，其中 22 部未提及细辛的毒性，26 部明确记载细辛无毒，仅 3 部明确记载了细辛的毒性（表 1）。古代对于“毒性”的内涵有所差异，或认为毒性即药性，或将其看作药物的偏性，又或特指药物对人体的伤害，使不同朝代对于细辛“毒”的记载各异，多部古籍虽未记载其“有毒”，但通过用法用量对其安全性进行限制，确保药物的安全性，如“细辛不过钱，过钱命相连”流传至今的记载。

表 1 对细辛有无“毒”的古籍记载情况
Table 1 Situation of ancient books recording whether there is “toxicity” of *Asari Radix et Rhizoma*

朝代	古籍	未记载	无毒	有毒	用量限制
先秦	《山海经·浮戏之山》	×			
东汉	《神农本草经》		○		
	《伤寒杂病论》	×			
魏晋南北朝	《名医别录》		○		
	《本草经集注》		○		
	《雷公炮炙论》		○		
唐	《新修本草》		○		
	《本草图经》	×			
	《千金翼方》		○		
	《千金要方》	×			
宋	《太平惠民和剂局方》	×			
	《本草衍义》	×			
	《本草别说》	×			△
	《证类本草》	×			△
元	《汤液本草》		○		
	《珍珠囊药性赋》		○		△
	《本草发挥》			√	△
明	《本草品汇精要》		○		△
	《本草约言》		○		△
	《本草蒙筌》		○		△
	《本草纲目》		○		△
	《药鉴》		○		△
	《本草原始》		○		
	《本草正》			√	△
	《本草乘雅半偈》		○		

表 1 (续)					
朝代	古籍	未记载	无毒	有毒	用量限制
明	《雷公炮制药性解》		○		△
	《丹溪心法附余》	×			△
	《医学入门》			√	△
	《本草征要》	×			△
	《药品化义》	×			△
清	《本草经疏》		○		
	《本草崇原》		○		
	《冯氏锦囊秘录》	×			△
	《本草汇言》	×			△
	《本草通玄》	×			△
	《本草经解》		○		△
	《本草新编》		○		△
	《本草易读》		○		△
	《本草备要》	×			△
	《本经逢原》		○		△
	《得配本草》	×			△
	《要药分剂》		○		△
	《本草经解》		○		
	《本草述钩元》	×			△
	《本草从新》	×			△
	《本草求原》		○		△
	《本草求真》	×			△
	《本草害利》	×			△
	《本经便读》	×			△
	《本草明览》		○		△
	《本草择要纲目》		○		△

√表示该古籍记载细辛“有毒”；○表示该古籍记载细辛“无毒”；×表示该古籍对细辛毒性情况未记载；△表示该古籍对细辛用量限制情况有记载。

√: The ancient book recording there is “toxicity” of *Asari Radix et Rhizoma*; ○: The ancient book recording there is not “toxicity” of *Asari Radix et Rhizoma*; ×: The ancient book does not recording whether there is “toxicity” of *Asari Radix et Rhizoma*; △: This ancient book has records of restrictions on dosage of *Asari Radix et Rhizoma*.

1.1 历代古籍对细辛入药形式、用量有限制

虽然多部古籍记载细辛无毒或并未进行标注,但对其用法用量都有限制性记载。最早出自宋代医家陈承的《本草别说》:“细辛若单用末,不可过半钱匕,多即气闷塞不通者死。虽死无伤。近年关中或用此毒人者。闻平凉狱中尝治此,故不可不记。非本有毒,但以不识多寡之用,因以有此”。可见,细辛用量限制在“半钱匕”,且前提条件是“单用末”。后明代李时珍《本草纲目》转述了陈氏的观点:“细辛非华阴者不得为真,若单用末,不可过一钱,多则气闷塞不通者”,将细辛的用药剂量由半钱匕改为1钱。《得配本草》《本草求真》《本草害利》等历代本草中对于细

辛的用量记载均不超过1钱。此后“辛不过钱”的说法便一直流传下来。然而后世医家在沿用时隔漏了“单用末”这一前提,只强调了用量而不提入药形式,迄今未变,至《中国药典》2020年版中对于细辛用法与用量的记载为1~3 g。散剂每次服0.5~1.0 g。外用,适量^[1],对其入药形式也无过多的注释。

追溯细辛的历史用药沿革,细辛研末入药时,用量偏少,较符合“不过钱”的说法,入汤剂、丸剂等剂型时,用量甚是远超“不过钱”的说法,且与细辛治疗的病证密切相关。一般入汤剂、丸剂的最常用量范围为2~3两,而最高用量为6两(本文统一按照“一钱匕”约合0.6 g,1钱约合3 g,1两

为 1 钱折算, 即 1 两约为 3 g^[13-14], 进行换算), 出现在乌梅丸中, 远远超过 1 钱的限量, 但并未有相应毒性记载。可见, 剂型改变的情况下, 细辛的用法用量也出现的改变, 并非完全符合“辛不过钱”的说法。而近代中医名家临证中也发现, 细辛入汤剂时若刻板遵循“辛不过钱”的用法, 往往难以奏效。总结历代医家对细辛“毒”的认识与使用经验, 可归纳为细辛用末不可大剂量, 大量必须入汤药, 界定范围为: 用末, 每日 1~3 g; 散剂, 每次服 0.5~1.0 g; 汤药, 因证施量。

1.2 古籍对细辛用量的记载与病证密切相关

《伤寒杂病论》中记载含细辛的经方共 19 首^[15], 主要功效表现为解表散寒、温肺化饮、温通经脉、温阳利水。刘兴隆^[16]发现宋代之对于细辛的用量范围均较高, 最高可达 120 g; 宋代以后, 对于细辛的用量大幅度降低: 发挥散寒祛风、温肺化饮、通窍功效时, 用量集中于 0.15~2.40 g; 发挥止痛功效时, 用量多集中于 3~9 g。

细辛具“辛散温通、芳香走窜”之功, 既能入肺经以散在表之风寒, 又可入肾经除在里之阴寒, 通彻表里, 且散寒之力胜, 治疗表寒证、里寒证, 如麻黄附子细辛汤, 方中细辛用量为 2 两 (6 g), 主用于治疗阳虚外感证。

细辛具“善祛风散寒、通窍止痛”之功, 长于治少阴经头痛, 是治疗风寒、风湿所致诸痛及鼻渊鼻塞头痛的良药。如独活寄生汤, 方中细辛用量为 2 两 (6 g), 主用于治疗治风寒湿痹、关节疼痛等; 治疗顽痹常重用细辛, 用量甚时可达 15 g^[17]; 川芎茶调散主用于治疗风寒阻滞经脉所致的偏正头痛, 方中细辛研末入药, 冲服, 用量较少为 1 两 (3 g); 侯氏黑散治以大风四肢烦重, 心中恶寒不足者, 方中细辛祛风散邪, 用量仅为 3 分, 杵为散入药。

细辛具“辛温走窜、芳香透达、开窍醒神”之功。可治中恶或痰厥所致之闭证, 如通关散, 其药味虽简单, 仅由皂角、细辛各 1 钱 (3 g) 等分组成, 研末入药, 少许吹入鼻中取嚏, 即可。但药力峻猛, 应中病即止, 用量不宜过甚。

细辛既可外散表寒, 又可内化寒饮而止咳喘, 为治寒饮伏肺之要药。可用于治外感风寒, 寒饮伏肺之咳喘证及寒饮阻肺之咳喘证, 常见于经方厚朴麻黄汤、小青龙汤、苓甘五味姜辛汤、射干麻黄汤等。如小青龙汤中细辛内以温化水饮, 外以发散风寒, 用量为 3 两 (9 g); 苓甘五味姜辛汤中细辛可

温肺散寒化饮、止咳消满, 用量为 3 两 (9 g)。

综上, 细辛在不同病证下用量各异, 发挥解表散寒之功, 治以寒证、阳虚外感等证时, 细辛用量多居于 2 两 (6 g); 发挥祛风散寒、通窍止痛之功, 治以风寒阻滞经脉所致的偏正头痛等证时, 用量较少, 1 两 (3 g) 为甚, 但治以风寒湿痹、关节疼痛、顽痹等证, 用量较大, 甚时可至 3 两 (9 g) 以上; 发挥温肺化饮之功、治以外寒内饮等证时, 用量为 2~3 两 (6~9 g)。

1.3 基于病证的合理配伍对细辛用量的影响

细辛发挥解表散寒功效时常与麻黄、附子等配伍应用, 用量为 2~3 两 (6~9 g)。细辛解表散寒, 麻黄发汗解表, 二药配伍, 可加强细辛解表散寒之力。附子温散里寒, 细辛疏散表寒, 止痛, 二药配伍, 可表里兼顾、阳复表解, 在内之寒附子温之, 在外之寒细辛疏之, 共同加强温阳解表、散寒止痛的功效。而三者配伍应用最早可见于《伤寒论》中麻黄附子细辛汤, 方中细辛用量为 2 两 (10 g), 在临床应用过程中鲜有不良反应的发生。有研究发现, 细辛的半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀) 为 33.70 g/kg, 细辛附子配伍后 LD₅₀ 为 43.63 g/kg, LD₅₀ 是单用细辛的 1.29 倍, 通过配伍, 附子可有效抑制细辛毒性成分从血液向机体各部分的分布, 加快细辛毒性成分的消除, 从而达到减毒增效的结果, 提高其用药的安全^[18]。

细辛发挥祛风止痛功效时常与独活、黄连等配伍。细辛与独活配伍, 见于《症因脉治》独活细辛汤, 独活祛风除湿、散寒止痛、温经通痹, 作用在里在下。2 药相须为用, 一上一下, 独活得细辛之升, 能祛头面风寒, 细辛可助独活引肾经风寒而使之外散。共奏散寒除湿、通痹止痛之功, 方中细辛用量为 2 两 (6 g)。细辛与黄连配伍, 见于《本草纲目》中兼金散, 由黄连、细辛组成, 等分为末, 用于治疗口舌生疮、牙龈肿痛。方中黄连可清热燥湿、泻火解毒, 与细辛配伍应用一冷一热, 一阴一阳, 寒因热用, 热因寒用, 君臣相佐, 阴阳相济, 最得制方之妙, 所以有成功而无偏胜之害也。

细辛发挥温肺化饮功效时常与麻黄、桂枝、干姜、五味子、茯苓等配伍应用, 如小青龙汤、苓甘五味姜辛汤、射干麻黄汤等, 用量为 3 两 (9 g)。《本草备要》中记载: 五味子“性温, 五味俱全, 酸咸为多, 故专收敛肺气而滋肾水”而“宁嗽定喘”; 与细辛配伍, 可以细辛之辛散, 制五味子之酸敛;

五味子之酸敛，又制细辛之辛散。一散一敛，一开一阖，相互制约，相互促进。现代药理研究发现，五味子有一定的保肝作用，且五味子中的环木脂素具有很好的神经保护作用^[19-20]，与细辛合用，可降低细辛肝、神经毒性的发生。张仲景谈到：“病痰饮者，当以温药和之。”干姜辛热，具有温中散寒、回阳通脉、温肺化饮的功效，与细辛配伍相须为用，可外散风寒，内化痰饮。研究发现，干姜中的姜辣素、姜酚和姜黄素等成分对消化系统具有多种保护作用^[21]，与细辛合用，可一定程度上平衡细辛对消化系统的影响，避免不良反应的发生。

因此，不同病证之间对于细辛的用量差异并不

是非常大，且在临床真实世界中配伍应用可降低细辛的毒性；但在中药“十八反”中明确指出，藜芦反细辛，二者合用，不仅不会减毒，反而会产生更强的毒性反应^[22-23]。故细辛配伍必须以中医药理论为指导，坚持理法方药一致性，辨证论治、合理配伍，从而达到减毒增效的结果。

综上，无论是古籍中的经典名方还是现代临床上有经验的医生开方用药，基于不同病证背景下，对于细辛的用量也是不仅仅局限于“不过钱”（图 1），且沿用至今。除去“单用末，不过钱”这一条安全警示，其他用法用量下的安全隐患记载寥寥无几，可见细辛的毒性并不能完全归咎于“量”。

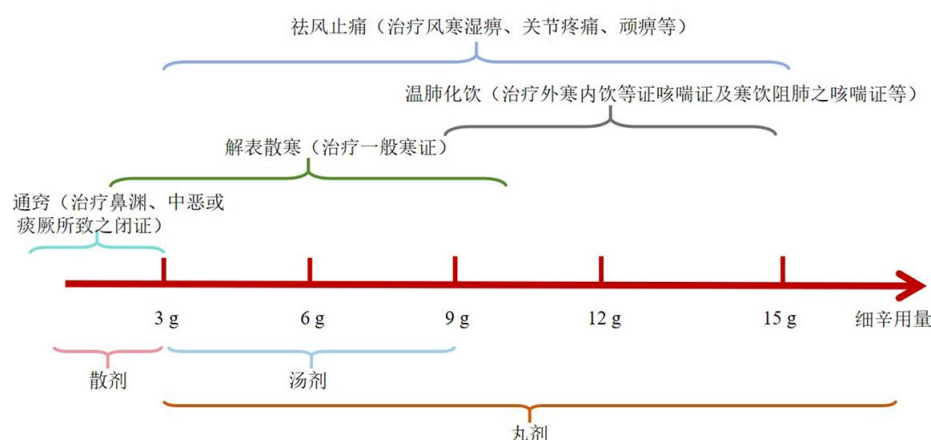


图 1 不同病证背景下的细辛用量线轴图

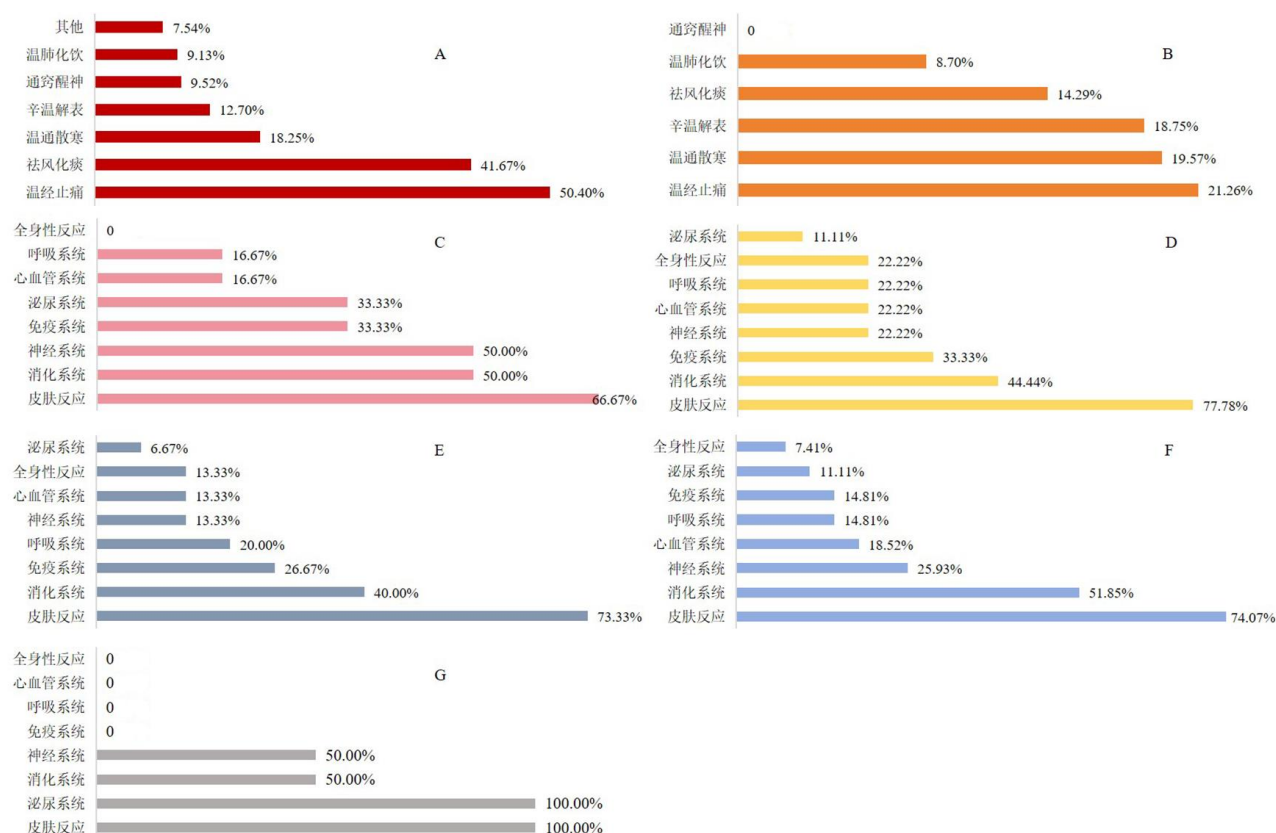
Fig. 1 Axial chart of *Asari Radix et Rhizoma* dosage under different disease syndrome backgrounds

2 临床含细辛中成药不良反应发生与功效主治相关性分析

《中国药典》2020 年版、《卫生部药品标准中药成方制剂》《国家中成药标准汇编》《中国药品标准》等共收载含细辛中成药 252 个，在其说明书中明确列示用药注意事项、用药禁忌的有 198 个，占 78.57%，其中 67 个中成药提示可能对患者机体的肝、肾功能等产生一定的影响，占 26.59%；8 个中成药的说明书中明确注明由细辛和其他毒性药味或可引起不良反应，占 3.17%；另有 8 个中成药的说明书中明确注明除细辛外其他毒性药味或可引起不良反应，占 3.17%；25 个中成药的说明书中仅列示细辛或可引起不良反应，占 9.92%。

细辛属辛温解表药，依据临床常用配伍后功效进一步细化为辛温解表、温通散寒、祛风化痰、温经止痛、通窍醒神、温肺化饮等，在上述不同功效下，分别统计其不良反应发生率（图 2-A、B）。细

辛发挥辛温解表功效的中成药共 32 个，在此功效背景下不良反应发生率达 18.75%，不良反应主要表现为于神经系统、心血管系统、皮肤、免疫系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统（图 2-C）；发挥温通散寒功效的中成药共 46 个，在此功效背景下不良反应发生率达 19.57%，不良反应主要集中于神经系统、心血管系统、皮肤、消化系统、呼吸系统、免疫系统损害、免疫系统、全身性反应（图 2-D）；发挥祛风化痰功效的中成药共 105 个，在此功效背景下不良反应发生率达 14.29%，不良反应主要表现为于皮肤、免疫系统、消化系统、神经系统、呼吸系统、心血管系统、泌尿系统、全身性反应（图 2-E）；发挥温经止痛功效的中成药共 127 个，在此功效背景下不良反应发生率达 21.26%，不良反应表现为于消化系统、心血管系统、神经系统、呼吸系统、皮肤及其附件损害、泌尿系统、全身性反应（图 2-F）；发挥通窍醒神功效的中成药共 24 个，在此功效背景



A-临床常见含细辛中成药物功效主治分布图；B-不同功效背景下含细辛中成药物不良反应发生率相关性；C~G-细辛发挥“辛温解表”“温通散寒”“祛风化痰”“温经止痛”“温肺化饮”功效背景下毒性分布统计。

A-distribution of main clinical effects of common traditional Chinese patent medicines and simple preparations containing *Asari Radix et Rhizoma*, B-correlation of ADR incidence of traditional Chinese patent medicines and simple preparations containing *Asari Radix et Rhizoma* under different efficacy backgrounds, C—G-toxicity distribution statistics of *Asari Radix et Rhizoma* under the background of its “Xin Wen Jie Biao” “Wen Tong San Han” “Qu Feng Hua Tan” “Wen Jing Zhi Tong” “Wen Fei Hua Yin” effect.

图 2 临床含细辛中成药物不良反应发生与功效主治相关性分析图

Fig. 2 Correlation analysis chart of clinical adverse reactions and efficacy of traditional Chinese patent medicines and simple preparations containing *Asari Radix et Rhizoma*

下未检索到相关不良反应的发生；发挥温肺化饮功效的中成药共 23 个，在此功效背景下的不良反应发生率达 8.70%，不良反应主要集中于消化系统、神经系统、泌尿系统、皮肤损害（图 2-G）。

由图 2 可知，细辛在发挥辛散祛风解表邪、温经通阳止痹痛和散寒化饮止咳逆等功效时均有不同程度的不良反应发生率，提示临床应用时有一定安全风险。依据细辛不同功效分类，发现细辛发挥不同功效时不良反应发生率排名为温经止痛>温通散寒>辛温解表>祛风化痰>温肺化饮>通窍醒神。目前含细辛的中成药常用于治疗诸多疼痛等，在此功效背景下，不良反应发生率最高，可达 21.26%，主要集中于皮肤反应、消化系统、免疫系统、呼吸系统损害等方面。分析发现，细辛发挥温经止痛功

效时，常配伍当归、桂枝、白芷等，但也常配伍川乌、草乌、附子等有毒中药以达到增强疗效之功，不同组方配伍、不同用法用量及不同机体状态对各药味的纠偏力量所引起的不良反应也有所差异，其安全风险问题仍难以避免。总结发现，其中 112 个可能引起不良反应的含细辛中成药也包含部分《中国药典》2020 年版收纳的有毒药味，占 56.57%，但各中成药中有毒药味因组方配伍、炮制及入药方式等引起毒性差异，故其实际临床场景中不良反应报告的因果关系评价结果仍需进一步实验验证。

此外，临床发挥不同功效的细辛均可发生不同程度的皮肤不良反应，如用药后出现皮肤潮红、过敏、皮疹、水泡等异常，且与细辛的入药形式、中成药剂型及细辛用量的关系不大；现代临床含细辛

中成药的主要入药形式有打粉直接入药、打粉水丸入药、打粉蒸煮入药和打粉渗漉入药等,各个入药形式均涉及口服和外用的中成药品种,不良反应记载各异;所纳入的大部分中成药所含细辛剂量亦符合《中国药典》2020 年版规定,但仍不能避免患者出现不同程度的不良反应。分析其原因,初步认为一方面可能与患者自身易感性不同,另一方面可能是不同配伍的药味差异所造成的配伍后对安全风险的影响不同。因此,应该正确评估细辛的功效益及安全用药规范,以确保临床用药安全风险可控。

3 基于靶器官视角的细辛安全风险初探

临床含细辛中成药不良反应发生与功效主治相关性分析结果提示,细辛的不良反应主要集中于头晕、头痛、嗜睡等神经系统反应,肝功能异常、恶心、呕吐等消化系统反应,肾功能异常等泌尿系统反应,胸闷、呼吸困难等呼吸系统反应,心慌、心悸等心血管系统反应,皮疹、瘙痒等皮肤反应,局部过敏反应等免疫系统反应及全身性反应等。而现代毒理实验主要集中于细辛的神经毒性、肺毒性、肝毒性、肾毒性、生殖毒性及致癌、致突变等特殊毒性研究^[24],二者存在一定差异。本文重点探讨基于临床真实世界的细辛药效与毒性相关的发生特点和作用路径,以期探究细辛潜在的临床安全风险信号,为后续细辛的临床安全风险评控研究提供策略。

3.1 基于神经系统的细辛安全风险初探

现代药理学研究发现,细辛具有良好的神经保护、止痛、止咳平喘等作用。如甲基丁香酚、 β -细辛醚、细辛多糖等均具有良好的止咳平喘作用,作用机制主要涉及拮抗 H1 受体和 M 受体直接作用于支气管平滑肌,抑制延髓呼吸神经元网络中的神经传递、抗炎、抗氧化等^[25-27]。 β -细辛醚可以降低 Ca^{2+} 摄入,防止超载,降低瞬时受体电位香草素受体 4 的表达,发挥较强的神经保护作用,且呈剂量相关性^[28-29]。此外,ip 甲基丁香酚 0.1 g/kg 于脑缺血模型 SD 大鼠,可明显减少其脑梗死现象,显著降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 活性、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、活性氧水平,下调一氧化氮合酶活性而减少一氧化氮的产生等抗炎和抗氧化损伤途径来减少脑缺血性损伤^[30]。细辛脂素对大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞具有一定的保护作用,其机制主要涉及激活环磷腺苷依赖性蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号传导,导致环磷腺苷

效应元件结合蛋白和酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 磷酸化增加,进而刺激多巴胺的产生等^[31]。

细辛在发挥神经保护作用时,又可引起一系列的神经毒性反应,细辛中毒严重时会导致中枢出现先兴奋后抑制的毒性反应^[32-33]。ig 不同浓度细辛散剂、水煎剂、挥发油于正常 ICR 小鼠后发现细辛的不同提取物均可导致其产生不同程度的抽搐、惊厥、死亡等中枢神经毒性反应^[34]。有研究发现细辛挥发油 2.63~6.41 g/kg 作用于 PC12 细胞后,可导致细胞凋亡数量增加、细胞核异常、活性氧形成增加、超氧化物歧化酶水平降低等,该结果可能与黄樟素含量有关^[35]。黄樟醚的氧化代谢物可通过抑制原代神经细胞中整合素 $\beta 4$ 表达,提高神经元细胞内氧化应激水平,导致神经元细胞凋亡^[36]。Qiu 等^[37]发现 β -细辛醚可抑制髓质呼吸神经元网络中神经传递,抑制中枢神经系统,引起的急性呼吸系统紊乱。

综上,细辛既可以发挥神经保护作用,又可引起一定的神经毒性。甲基丁香酚、 β -细辛醚等可能是细辛作用于神经系统的主要效毒关联成分,推测其效毒共通机制主要涉及延髓呼吸神经元网络、氧化应激等。

3.2 基于肺脏的细辛安全风险初探

现代药理学研究发现,细辛具有良好的抗菌、抗病毒、抗炎、止咳平喘等作用。细辛素 1~20 mg/kg ip 肺纤维化 C57BL/6 小鼠,药效机制主要是激活过氧化物酶增殖激活受体 γ 抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等信号通路,进而抑制转化生长因子- β 诱导的成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,达到改善肺纤维化的效果^[38]。此外,细辛多糖、细辛脂素等均具有良好的抗炎、抗病毒作用,作用机制主要通过调节炎症因子的表达,免疫调节等^[39-40]。

细辛在发挥抗炎、平喘作用时,又可引起一系列的肺毒性反应,引起肺通气和换气功能障碍,出现呼吸频促、呼吸幅度大、烦躁不安、全身抽搐等表现,导致低氧血症、呼吸衰竭等^[41-42]。有研究发现, α -蒎烯蒸气对上呼吸道具有持续的感觉刺激作用,会引起麻醉和/或肺刺激和猝死^[43]。细辛引起肺毒性的机制主要与影响腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 信号

通路、炎症及免疫相关的补体、趋化因子、白细胞介素 (interleukin, IL)、嗅觉受体等因素激活炎症反应、氧化应激、免疫损伤、脂质代谢、能量代谢、氨基酸代谢等相关^[44-45]。

综上, 细辛既可以发挥抗菌、抗病毒、抗炎等作用, 又可引起一定的肺毒性。细辛挥发油等可能是细辛作用于肺靶器官的主要效毒关联成分, 推测其效毒共通机制主要涉及炎症反应、免疫调节等。

3.3 基于肝脏的细辛安全风险初探

肝脏是人体最大的腺体, 为机体主要的代谢和防御器官, 也是口服药物损伤的主要靶器官。有研究发现, 细辛长期毒性的靶器官主要集中在肝脏^[46]。甲基丁香酚 0.1~0.3 g/kg ip 正常 KM 小鼠可引起其血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 含量升高, 并诱导肝细胞出现炎症、肿胀、坏死^[47]。多项研究表明细辛散剂 0.18~1.72 g/kg ig 正常大鼠, 可导致一定的急性肝损伤, 肝细胞膜通透性增加、甚至坏死, 肝脏对胆红素的摄取、结合和排泄功能异常, ALT、球蛋白、总胆红素水平等异常升高^[48-50]。其损伤机制可能与上调 p53、转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1), 下调白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 表达水平, 提高细胞内 Fe²⁺ 含量; 同时下调溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 members 11, SLC7A11) 的表达, 使谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达降低, 进而诱发肝细胞铁死亡有关。有研究发现细辛引起肝损伤的机制还与胆汁酸生物合成、氨基酸代谢等相关^[51]。ig 细辛散剂 1.35 g/kg 于正常 SD 大鼠可导致大鼠肝组织中谷氨酸、天冬氨酸、蛋氨酸浓度升高, 其损伤机制与肝组织中谷胱甘肽合成受阻, 抗氧化作用降低, 增加机体氧化损伤、放大炎症效应等相关^[52]。此外, 细辛挥发油引起的肝毒性还有赖于黄樟醚, 细胞色素 P450 1A2 (cytochrome P450 1A2, CYP1A2) 酶是介导黄樟醚肝毒性的核心酶, 黄樟醚主要活性代谢中间体易与该酶形成稳定复合物而在体内积聚产生肝毒性, 引起肝脏氧化应激水平上升, 造成肝细胞 DNA 损伤甚至死亡^[53-55]。

综上, 细辛及其代表性成分尚无保肝护肝等研究内容, 仅表现为肝脏毒性, 其中甲基丁香酚、黄樟醚等是产生肝毒性的主要成分, 其潜在毒性机制主要与促进氨基酸代谢, 加重肝代谢负担, 胆汁酸

生物合成、氧化损伤、炎症因子、肿瘤因子 TFR1、影响 p53 信号通路等相关。

3.4 基于肾脏的细辛安全风险初探

肾脏是人体的重要排泄器官, 也是药物代谢的主要器官之一。马兜铃酸是细辛非挥发油类成分中的主要毒性成分之一^[56-57], 可表现出极强的致癌性, 致突变性和肾毒性^[58-64]。2012 年, 国际癌症研究机构将马兜铃酸类 (aristolochic acids, AAs) 及含有 AAs 的植物列为 I 类致癌物^[65]。含有 AAs 类似物的细辛, 是唯一列入《中国药典》2020 年版的马兜铃属植物, 规定细辛含 AAI 不得超过 0.001%^[1]。陈文霞^[66]发现 ig 细辛散剂 1.72 g/kg 于正常 SD 大鼠 28 d 后, 大鼠肾脏可出现不同程度炎性细胞浸润、纤维组织增生、组织充血等损伤反应。体外实验中, AAI 20~40 mg/kg 作用于人正常肾 HK-2 细胞后可诱导出显著的病理改变和直接的 DNA 损伤^[67]。AAI 可引起明显的肾损伤, 致血清尿素氮、血肌酐出现异常升高, 并通过激活 Wnt/ β -catenin 信号, 引起肾近端小管上皮细胞坏死、脱落, 加重纤维化^[68-69]。

综上, 细辛及其代表性成分尚无补肾固肾等研究内容, 仅表现为肾毒性, 其中 AAI 是细辛产生肾毒性的主要成分, 其潜在毒性机制主要涉及炎症反应、氧化应激、糖代谢等。

3.5 基于心脏的细辛安全风险初探

现代药理学研究发现, 细辛具有良好的抗衰老、心肌保护作用。任婷等^[70]发现细辛多糖可以通过抑制溶酶体的生物合成起到衰老保护作用, 抑制动脉平滑肌细胞衰老和凋亡, 发挥心肌保护作用。细辛挥发油可通过增强激活心肌细胞钠离子通道以兴奋心脏来抵抗缓慢性心律失常。有研究报道, 芝麻脂素也是治疗心血管疾病的有效成分, 其作用机制主要影响 MAPK 炎症通路、调节心肌细胞内 Ca²⁺ 水平等^[71-73]。细辛在发挥抗衰老、心肌保护作用时, 又可引起一系列的心脏毒性反应。游姣娥^[74]发现 ig 细辛散剂 0.81~1.35 g/kg 于正常 SD 大鼠 28 d 后, 可导致心肌内线粒体明显变性、坏死, 嵴膜破坏, 呈空洞状。其毒性机制主要与能量代谢、脂代谢、糖代谢、氨基酸代谢和嘌呤核苷酸代谢紊乱相关。

综上, 细辛既可以发挥抗衰老、心肌保护等作用, 又可引起一定的心脏毒性。推测其效毒共通机制可能与能量代谢等相关。

3.6 其他

大量研究发现, 细辛中的细辛脂素、卡枯醇、 α -

蒎烯等成分可表现出一定的抗癌活性。细辛脂素可通过 Caspase 依赖性途径参与激活 Caspase-3、-8、-9 进而诱导人卵巢癌细胞的凋亡^[75]。卡枯醇可通过抑制 DNA 拓扑异构酶活性,表现出一定的抗癌活性,其抑制作用发生在卵裂水平,但不能阻止 DNA 结合^[76]。 α -蒎烯可通过参与细胞外信号调节激酶/Akt 通路激活自然杀伤细胞,并释放穿孔素和颗粒酶 B 蛋白,诱导癌细胞凋亡^[77]。

有研究报道,黄樟醚、桉香素、 α -细辛醚、 β -细辛醚、肉豆蔻醚等成分均可引起一定的遗传、致癌毒性,其机制与 DNA 损伤、代谢活化等相关^[78-81]。

宋俊斋等^[82]发现 ig 细辛水煎液 1.0~2.0 g/kg 于正常 KM 小鼠 5 d 后,可明显诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核和精子畸形,致突变。ip AAI 1~2.55 mg/kg 于正常 KM 雌性小鼠 28 d 后,会产生一定的生殖毒性。其毒性机制与影响卵巢新陈代谢,阻止卵泡生长,引发卵巢炎症和纤维化,破坏线粒体复合体功能,破坏线粒体融合和分裂之间的平衡有关^[83-84]。此外,AAI 可诱发肾、肝胆、膀胱癌等^[85-88]。主要与 AAI 诱发腺嘌呤与胸腺嘧啶转换而出现基因突变有关,其主要机制为代谢活化^[89]。

细辛靶器官效-毒作用机制见图 3。

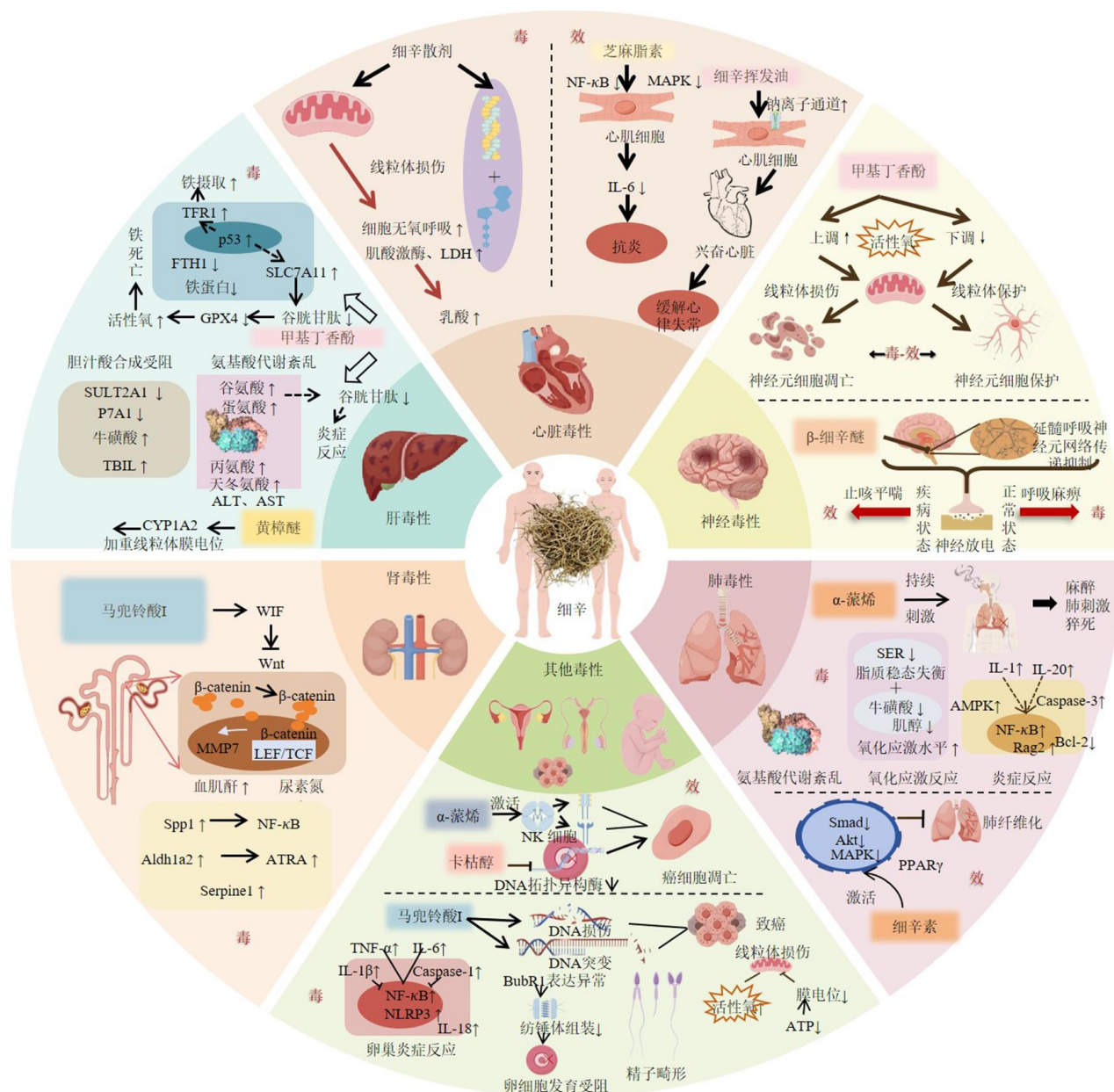


图 3 细辛靶器官效-毒作用机制

Fig. 3 Mechanism diagram of target organ efficacy and toxicity of *Asari Radix et Rhizoma*

4 结语与展望

尽管细辛在古代虽多列为上品,但都是附带“条件”的,这个条件除了“细辛不过钱”之外,还应该重视“单用末”这个用法前提,不能在用法用量上有“疏漏”和“断层”。而正是由于对用法前提的忽略,才导致临床上“细辛不过钱”使用安全性的恐慌。当前,部分医生遵从《中国药典》2020 年版在临床开方入汤剂时也不过钱,但无法使其最大限度地发挥疗效;虽然有经验的医生乃至一些临床大家在临床开方入汤剂时多突破这一用量限制,但存在一定的安全风险,除了基础研究薄弱外,在不同病证、不同阶段及患者个体差异性时,临床安全风险就变得不可控,这就导致《中国药典》的权威性受影响。

本文通过对细辛的入药形式、用量、配伍等进行整理与关联分析,发现细辛的毒性并不能完全归咎于“量”,对应不同病证状态,细辛发挥的药效不同,对应的配伍、用法用量和剂型均有差异,其“量”的范围甚至差距较大,不良反应或有或无,表现各异,并非“过钱命相连”,合理的辨病辨证与配伍应用,及选用适当的剂型,均能有效的减毒控毒。然而这些影响因素与细辛用量的相关性尚未可知,这也提示后续可针对不同机体状态下细辛纠偏能力与用量及毒性相关性,不同剂型与用量及毒性相关性,不同配伍与用量及毒性的相关性等开展研究,进一步解析“细辛不过钱”的科学内涵。

细辛临床不良反应主要集中于消化系统、神经系统、呼吸系统、皮肤等方面;而现代毒理学实验研究推测细辛可能具有一定的神经、肺、肝、肾、心脏、生殖等毒性。对比分析发现,基础研究数据中的肝、肾毒性在临床真实世界中表现的不良反应较少,而临床实际出现的皮肤损害、胃肠道不良反应等在基础研究中仍有缺失,基础-临床研究衔接不够紧密,需进一步加强临床回溯,拓宽其基础研究范围。

通过梳理归纳细辛的现代药理学与毒理学研究进展,推测细辛发挥药效和引起毒性所涉及的共有成分主要为甲基丁香酚、 β -细辛醚等挥发性成分;共通机制主要与炎症、氧化应激及能量代谢等相关。其中细辛在发挥神经保护作用时,引起神经毒性作用的成分和靶点通路存在效毒一致性,但“毒”发生的原因各有不同,如甲基丁香酚既可上调活性氧引发毒性,又可下调活性氧发挥药效,意味着基于

该路径发挥药效的细辛存在较大安全风险,这是药的问题,或与用量有关;而 β -细辛醚能抑制延髓呼吸神经元网络中的神经信号传递,对于如咳嗽高敏感的患者,细辛作用表现为疗效,而对于与治疗目的无关的患者,则表现为不良反应,这是病的问题,需精准辨证论治。可见脱离实际临床场景对中药辨“毒”评“毒”,仍难以解决用药安全的客观问题。

综上,细辛作为《中国药典》2020 年版唯一收录的含马兜铃酸的疗效确切的常用中药,科学辨识其毒性、功效及安全用药规范,确保临床用药安全风险可控,必须深入开展基于不同功效背景下“因果关系评价”的安全风险物质、体内过程、毒效评价体系研究,尤其注重细辛不同效毒物质与毒性和药效的关联特征、机制解析及基原、品种、用药部位等中药因素和炮制配伍、用法用量及辨证论治对其毒性影响的科学内涵研究,进一步厘清“人、药、病”对细辛用药安全风险的影响,切实保证临床用药安全。

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: 240.
- [2] 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.
- [3] Dal Bó W, Luiz A P, Martins D F, *et al.* Eugenol reduces acute pain in mice by modulating the glutamatergic and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) pathways [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27(5): 517-525.
- [4] 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.
- [5] 杨露, 谢晓芳, 胡荣. 麻黄附子细辛汤联合抗生素体外抗肺炎克雷伯菌作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(9): 18-20.
- [6] 杨露, 谢晓芳, 胡荣. 麻黄附子细辛汤联合抗生素的体外抗大肠埃希菌作用研究 [J]. 中药与临床, 2015, 6(3): 35-38.
- [7] 倪钰莹, 范淑月, 高婧, 等. 基于网络药理学和实验验证的麻黄细辛附子汤治疗变应性鼻炎的作用机制探讨 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 510-523.
- [8] 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.
- [9] Liu X D, Lai K F. Antitussive, antiinflammatory and antioxidant activity of polysaccharides from *Asarum*

- heterotropoides* in a guinea pig model for chronic cough induced by cigarette smoke exposure [J]. *Chest*, 2016, 149(4): A537.
- [10] 刘晶, 孟莉, 袁子民, 等. 细辛止咳平喘药效物质基础初步研究 [J]. 医药导报, 2012, 31(11): 1412-1415.
- [11] Phitak T, Pothacharoen P, Settakorn J, et al. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of sesamin [J]. *Phytochemistry*, 2012, 80: 77-88.
- [12] 温瀑, 李玲玲, 牛源菲, 等. 细辛干预小鼠抑郁的初步研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 794-798.
- [13] 杨乐乐, 黄韵, 沈涛. 再谈“细辛不过钱” [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 106-109.
- [14] 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.
- [15] 周蓉蓉, 张理云. 细辛在经方中应用配伍规律探析 [J]. 河南中医, 2021, 41(2): 196-200.
- [16] 刘兴隆. 控制细辛在复方中功效发挥方向的诸因素研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- [17] 李国正. 重用细辛治痹痛 [J]. 湖南中医药导报, 1997(5): 47-48.
- [18] 曹兰秀, 邓中甲, 文跃强. 细辛附子配伍的毒量药物动力学参数估测 [J]. 陕西中医, 2009, 30(7): 895-897.
- [19] 李智, 李汶泽, 倪秀一, 等. 五味子提取物及其有效成分对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1827-1832.
- [20] 刘媛媛, 黄仕其, 李玉泽, 等. 五味子属植物木脂素类化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1903-1918.
- [21] 何建桥, 张淼, 杨志军, 等. 干姜的性效、炮制历史沿革及成分活性研究进展 [J]. 中药材, 2024, 47(2): 497-505.
- [22] 林洁, 林晖, 黄鹏, 等. Cocktail 探针法测定细辛与藜芦配伍对大鼠肝细胞色素 P450 亚酶活性的影响 [J]. 中药材, 2014, 37(7): 1251-1254.
- [23] 刘倩, 梅全喜, 刘金伟, 等. 1 004 张中药饮片处方中细辛的使用情况及其治疗皮肤疾病的临床应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(1): 104-107.
- [24] Li X, Chen R Y, Duan S N, et al. Research progress on the toxicity of *Asari Radix et Rhizoma* [J]. *Acupunct Herb Med*, 2024, 4(2): 197-208.
- [25] 赵晔, 柴茂山. 细辛及小青龙汤对冷哮大鼠呼吸与神经系统损伤的保护作用 [J]. 中药材, 2021, 44(5): 1234-1238.
- [26] Liu H Z, Wang C H. The genus *Asarum*: A review on phytochemistry, ethnopharmacology, toxicology and pharmacokinetics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114642.
- [27] 姜静, 邓扬鸥, 杨丽. β -细辛醚, 丁香酚和远志皂苷对 $A\beta_{25-35}$ 神经细胞毒性的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 25-28.
- [28] 蒋兰兰, 陈向涛, 储涛, 等. β -细辛醚通过抑制 TRPV4 的表达缓解谷氨酸诱导的 Ca^{2+} 超载 [J]. 合肥工业大学学报: 自然科学版, 2024, 47(2): 263-269.
- [29] Irie Y, Keung W M. *Rhizoma Acori Graminei* and its active principles protect PC-12 cells from the toxic effect of amyloid-beta peptide [J]. *Brain Res*, 2003, 963(1/2): 282-289.
- [30] Choi Y K, Cho G S, Hwang S, et al. Methyleugenol reduces cerebral ischemic injury by suppression of oxidative injury and inflammation [J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(8): 925-935.
- [31] Park H J, Lee K S, Zhao T T, et al. Effects of asarinin on dopamine biosynthesis and 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(5): 631-639.
- [32] 周祯祥, 戴王强, 陈泽斌, 等. 细辛散剂对大鼠下丘脑乙酰胆碱酯酶和酪氨酸羟化酶的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(5): 3-4.
- [33] Gu E Y, Jung J, Back S M, et al. Evaluation of genotoxicity and 13-week subchronic toxicity of root of *Asarum heterotropoides* var. *seoulense* (Nakai) Kitag [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116012.
- [34] 魏新智, 付勇强, 王珩, 等. 北细辛、华细辛、汉城细辛的急性毒性评价 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(12): 23-25.
- [35] Liu Y, Wang F, Guo H W, et al. Effect of molecular distillation on the anti-inflammatory activity and neurotoxicity of *Asarum* essential oil [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1196137.
- [36] Su L, Zhao B X, Lv X, et al. Safrrole oxide induces neuronal apoptosis through inhibition of integrin β 4/SOD activity and elevation of ROS/NADPH oxidase activity [J]. *Life Sci*, 2007, 80(11): 999-1006.
- [37] Qiu D Y, Hou L L, Chen Y H, et al. Beta-asarone inhibits synaptic inputs to airway preganglionic parasympathetic motoneurons [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 177(3): 313-319.
- [38] 周婷婷. 细辛素改善小鼠肺纤维化的效果及机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [39] 付业佩. 麻黄细辛附子汤多糖的提取及其干预流感的药效作用研究 [D]. 山东: 山东中医药大学, 2019.
- [40] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 829-835.
- [41] 蔡青, 周祯祥, 陈泽斌, 等. 细辛长期毒性对大鼠肺组织形态学及动脉血气的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2007,

- 29(4): 3-5.
- [42] 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]. 中医药理学, 2004, (5): 847-885.
- [43] Nielsen G D, Larsen S T, Hougaard K S, *et al.* Mechanisms of acute inhalation effects of (+) and (-)-alpha-pinene in BALB/C mice [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 96(6): 420-428.
- [44] 李亚敏. 基于网络药理学和多组学的细辛肺毒性机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [45] 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: 1054032.
- [46] 徐建兵. 细辛毒性靶器官研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [47] Feng Y K, Wang H, Wang Q, *et al.* Chemical interaction of protein cysteine residues with reactive metabolites of methyleugenol [J]. *Chem Res Toxicol*, 2017, 30(2): 564-573.
- [48] 李晶晶, 杨伟峰, 周祯祥, 等. 细辛的长期毒性研究长期大量服用细辛对大鼠肝组织形态学及功能的影响 [J]. 湖北中医学院学报, 2008, 10(1): 5-7.
- [49] 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.
- [50] 鲍慧中, 朱丽娟, 刘雪枫, 等. 细辛通过上调 p53 介导铁死亡致大鼠肝损伤的作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 593-600.
- [51] Cao S, Han L T, Li Y M, *et al.* Integrative transcriptomics and metabolomics analyses provide hepatotoxicity mechanisms of *Asarum* [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1359-1370.
- [52] 刘金伟, 韩林涛, 黄芳, 等. 基于 ¹H NMR 代谢组学细辛肝肾毒性的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4): 131-136.
- [53] 聂安政, 边猛, 朱春胜, 等. 基于蛋白组学探讨细辛水提物诱发肝损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5145-5153.
- [54] Hu L L, Wu F, He J, *et al.* Cytotoxicity of saffrole in HepaRG cells: Studies on the role of CYP1A2-mediated ortho-quinone metabolic activation [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(12): 1504-1515.
- [55] Nakagawa Y, Suzuki T, Nakajima K, *et al.* Biotransformation and cytotoxic effects of hydroxychavicol, an intermediate of saffrole metabolism, in isolated rat hepatocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 180(1): 89-97.
- [56] Jing Y, Zhang Y F, Shang M Y, *et al.* Phenanthrene derivatives from roots and rhizomes of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 101-108.
- [57] Schaneberg B T, Khan I A. Analysis of products suspected of containing *Aristolochia* or *Asarum* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 94(2/3): 245-249.
- [58] Tao L, Zeng Y G, Wang J, *et al.* Differential microRNA expression in aristolochic acid-induced upper urothelial tract cancers *ex vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6533-6546.
- [59] Nitzsche D, Melzig M F, Arlt V M. Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of aristolochic acid I - a component of *Aristolochiaceae* plant extracts used in homeopathy [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 35(2): 325-334.
- [60] Chan W, Yue H, Poon W T, *et al.* Quantification of aristolochic acid-derived DNA adducts in rat kidney and liver by using liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Mutat Res*, 2008, 646(1/2): 17-24.
- [61] Wu T K, Wei C W, Pan Y R, *et al.* Vitamin C attenuates the toxic effect of aristolochic acid on renal tubular cells via decreasing oxidative stress-mediated cell death pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6086-6092.
- [62] Zhang Q, Ye J, Zhang Z F, *et al.* Aristolochic acid I promotes renal tubular epithelial fibrosis by upregulating matrix metalloproteinase-9 expression via activating the C3a/C3aR axis of macrophages [J]. *Toxicol Lett*, 2023, 381: 27-35.
- [63] Li P L, Huang C H, Mao L, *et al.* An unprecedented free radical mechanism for the formation of DNA adducts by the carcinogenic *N*-sulfonated metabolite of aristolochic acids [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 205: 332-345.
- [64] Wen Y J, Su T, Tang J W, *et al.* Cytotoxicity of phenanthrenes extracted from *Aristolochia contorta* in human proximal tubular epithelial cell line [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2006, 103(3): e95-e102.
- [65] Grosse Y, Baan R, Straif K, *et al.* A review of human carcinogens: Part A: Pharmaceuticals [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 13-14.
- [66] 陈文霞. 细辛长期毒性对 SD 大鼠肾组织形态学和功能的影响 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [67] 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.
- [68] 王一凡, 刘爽, 汪思齐, 等. 急性马兜铃酸中毒小鼠肾

- 损伤及 Wnt7b/ β -catenin/MMP-7 的表达变化 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(6): 505-511.
- [69] 王帆, 王静, 黄恺, 等. 马兜铃酸 I 致急性肾损伤的分子机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 848-855.
- [70] 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.
- [71] Ku S K, Lee W, Yoo H, *et al.* Inhibitory effects of *epi*-sesamin on endothelial protein C receptor shedding *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(10): 895-902.
- [72] Pham T H, Jin S W, Lee G H, *et al.* Sesamin induces endothelial nitric oxide synthase activation via transient receptor potential vanilloid type 1 [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(11): 3474-3484.
- [73] 华新振, 刘丛颖, 贺梦媛, 等. 细辛化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4019-4035.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] Castelli S, Vieira S, D'Annessa I, *et al.* A derivative of the natural compound kakuol affects DNA relaxation of topoisomerase IB inhibiting the cleavage reaction [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 530(1): 7-12.
- [77] Jo H, Cha B, Kim H, *et al.* α -Pinene enhances the anticancer activity of natural killer cells via ERK/Akt pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 656.
- [78] Zhou G D, Moorthy B, Bi J, *et al.* DNA adducts from alkoxyallylbenzene herb and spice constituents in cultured human (HepG2) cells [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2007, 48(9): 715-721.
- [79] Uebel T, Hermes L, Haupenthal S, *et al.* α -Asarone, β -asarone, and γ -asarone: Current status of toxicological evaluation [J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(8): 1166-1179.
- [80] Ishii Y, Shi L, Takasu S, *et al.* A 13-week comprehensive toxicity study with adductome analysis demonstrates the toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity of the natural flavoring agent elemicin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 179: 113965.
- [81] Bolton J L, Acay N M, Vukomanovic V. Evidence that 4-allyl-*o*-quinones spontaneously rearrange to their more electrophilic quinone methides: Potential bioactivation mechanism for the hepatocarcinogen safrole [J]. *Chem Res Toxicol*, 1994, 7(3): 443-450.
- [82] 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.
- [83] Sun M X, Qiao F X, Xu Z R, *et al.* Aristolochic acid I exposure triggers ovarian dysfunction by activating NLRP3 inflammasome and affecting mitochondrial homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 313-324.
- [84] Li W, Zhang J, Yu X, *et al.* Aristolochic acid I exposure decreases oocyte quality [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 838992.
- [85] Cartus A T, Herrmann K, Weishaupt L W, *et al.* Metabolism of methyleugenol in liver microsomes and primary hepatocytes: Pattern of metabolites, cytotoxicity, and DNA-adduct formation [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 129(1): 21-34.
- [86] Das S, Thakur S, Korenjak M, *et al.* Aristolochic acid-associated cancers: A public health risk in need of global action [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(10): 576-591.
- [87] Turesky R J, Yun B H, Brennan P, *et al.* Aristolochic acid exposure in Romania and implications for renal cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(1): 76-80.
- [88] Stiborová M, Frei E, Schmeiser H H, *et al.* Mechanisms of enzyme-catalyzed reduction of two carcinogenic nitroaromatics, 3-nitrobenzanthrone and aristolochic acid I: Experimental and theoretical approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 10271-10295.
- [89] 马红, 黄超, 王方园, 等. 马兜铃酸致癌作用的分子毒理学关键点 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(7): 1287-1294.

[责任编辑 赵慧亮]