

## 马兜铃酸类化合物药理作用及减毒策略研究进展

王智涛<sup>1,2</sup>, 信琪琪<sup>2</sup>, 袁蓉<sup>2</sup>, 缪宇<sup>2</sup>, 金艳<sup>3\*</sup>, 丛伟红<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 中国中医科学院 西苑医院 心血管实验室, 北京 100091

3. 中国中医科学院 中药资源中心 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700

**摘要:** 马兜铃酸类化合物 (aristolochic acid analogues, AAAs) 是一类硝基菲类化合物, 广泛存在于马兜铃科植物中。长期以来, 学界的研究多集中于其较强的肾毒性、致癌性等不良反应, 而对其潜在的药理活性 (如抗炎、镇痛、抗肿瘤等) 的关注相对较少。面对该类成分毒性-药效并存的双重特性, 如何平衡其毒性与其药用价值是关键。通过炮制、配伍、结构修饰等多种手段降低不良反应, 能为此类成分及中药安全使用提供保障。通过系统综述 AAAs 群体药理作用、减毒方法等方面的研究进展, 以期为含 AAAs 药物的临床应用提供参考。

**关键词:** 马兜铃酸类化合物; 减毒; 抗炎; 镇痛; 抗肿瘤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)12-4926-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.033

## Research progress on pharmacological effects and detoxification strategies of aristolochic acid analogues

WANG Zhitao<sup>1,2</sup>, XIN Qiqi<sup>2</sup>, YUAN Rong<sup>2</sup>, MIAO Yu<sup>2</sup>, JIN Yan<sup>3</sup>, CONG Weihong<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Laboratory of Cardiovascular Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

3. State Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract:** Aristolochic acid analogues (AAAs) are a class of nitrophenanthrene derivatives predominantly occurring in Aristolochiaceae plants. Over the past decades, academic research has mostly focused on its strong adverse reactions such as nephrotoxicity and carcinogenicity. In contrast, their potential pharmacological activities—including anti-inflammatory, analgesic, and antitumor effects—have remained relatively underexplored, resulting in an imbalanced understanding of this compound class. In the face of the dual characteristics of toxicity and efficacy of this type of component, how to balance its toxicity and medicinal value is the key. Methods such as processing, compatibility, and structural modification may reduce adverse reactions, which could provide guarantees for the safe use of such components and traditional Chinese medicine. This review integrates current global advances in AAAs research, with a particular focus on their pharmacological activities and detoxification strategies, to provide references for the clinical application of drugs containing AAAs.

**Key words:** aristolochic acids analogues; detoxification; anti-inflammatory; analgesic; antitumor

中医药数千年发展史中, 药物安全性与有效性的辩证统一始终是其核心命题之一, 而马兜铃酸类化合物 (aristolochic acid analogues, AAAs) 正是这

一理念的典型代表。一方面, 关木通、马兜铃等含 AAAs 药材的应用历史源远流长, 历代医籍记载了此类药材在治疗水肿、风湿痹痛、咳嗽气喘等病症

收稿日期: 2025-12-10

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC3500902); 中医药传承与创新“百千万”人才项目 (第一批全国西医学习中医优秀人才研修项目) (国中医药人教发[2019]13号)

作者简介: 王智涛, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: wangzhitao0510@163.com

\*通信作者: 丛伟红, 研究员, 博士生导师, 主要从事中西医结合心血管病及中药药理研究。E-mail: congcao@188.com

金艳, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药鉴定研究。E-mail: jy20047@163.com

中的疗效；另一方面，自 20 世纪 90 年代比利时“苗条丸”事件发生以来，AAAs 被证实可导致不可逆的肾损伤、间质纤维化乃至恶性肿瘤，其强烈毒性促使多国对其采取严格管控甚至全面禁用<sup>[1]</sup>。这种传统应用与现代认知之间的巨大反差，提示了 1 个必须面对的问题：当昔日良药被发现潜藏风险时，应如何客观权衡其利弊？又该如何在降低其毒性的同时，合理传承其治疗价值？对这一问题的探索，不仅关乎 AAAs 本身的科学评价，也对中医药如何在现代科学框架下继承与发展具有重要意义。

AAAs 是一类硝基菲羧酸型成分，按照结构类型可主要分为马兜铃酸类 (aristolochic acids, AAs) 及马兜铃内酰胺类 (aristololactams, ALs)<sup>[2]</sup>，曾广泛用于民间医药、化妆品、保健品等领域。目前认为，其最显著的不良反应为肾毒性及致癌性，相关毒性机制已有较多系统性评述与总结<sup>[3-6]</sup>。此外，AAAs 对多器官的毒性作用也陆续被揭示，对其系统性毒性认知不断拓展<sup>[7-9]</sup>。但值得注意的是，在 AAAs 群体中，各成分毒性存在显著差异，例如 AA-I 因具有较高的肠道和细胞吸收率，容易跨膜进入细胞并被代谢活化，表现出最强的细胞毒性；而 AA-IV 由于 C-6 位上含酚羟

基，可在体内快速发生葡萄糖醛酸化生成低毒代谢产物，毒性显著降低<sup>[10-11]</sup>。与此同时，现代药理研究证实，多种 AAAs 具有抗炎、镇痛、抗菌、灭虫、抑癌等药理活性。这种强烈的“双刃剑”属性使得如何保障含 AAAs 中药安全使用成为关键问题，高效减毒的重要性愈发凸显。本文从药理作用、减毒方法等方面进行总结，旨在客观正确认识此类成分，为进一步深入研究与应用提供依据。

### 1 含 AAAs 中药收录情况

《中国药典》对含 AAAs 中药的收载情况历经多次调整。2000 年版及以前版本中曾收录广防己、马兜铃、关木通、青木香、天仙藤、细辛、杜衡、寻骨风 8 种中药。然而，随着 AAAs 毒性作用的不断揭示，《中国药典》2005 年版删除了广防己、关木通、青木香的药材标准，至《中国药典》2025 年版仅收录细辛<sup>[12]</sup>。通过检索《中药辞海》《中华本草》《中药大辞典》并结合已发表的与中药材和中成药中 AAAs 含量测定相关的文献，共得到 26 种含 AAAs 马兜铃科中药，其中大多为民间用药<sup>[13-15]</sup>，见表 1。此外在三白草科、番荔枝科、防己科等中药中也检测到了 AAAs 的存在<sup>[16]</sup>。

表 1 含马兜铃酸类化合物的马兜铃科中药  
Table 1 Traditional Chinese medicines containing AAAs

中药材名	来源	药用部位	主要产区
马兜铃	马兜铃科植物北马兜铃 <i>Aristolochia contorta</i> Bunge. 或马兜铃 <i>A. debilis</i> Sieb. et Zucc.	果实	山东、河南
细辛	马兜铃科植物北细辛 <i>Asarum heterotropoides</i> Fr. Schmidt var. <i>mandshuricum</i> (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 <i>A. sieboldii</i> Miq. var. <i>seoulense</i> Nakai 或华细辛 <i>A. sieboldii</i> Miq.	根及根茎	黑龙江、吉林、辽宁
水细辛	马兜铃科植物单叶细辛 <i>Asarum himalaicum</i> Hook. f. et Thoms. ex Klotzsch.	全草	四川、贵州
铜钱细辛	马兜铃科植物铜钱细辛 <i>Asarum debile</i> Franch.	全草	安徽、湖北
天仙藤	马兜铃科植物马兜铃和北马兜铃	茎叶	浙江、湖北
青木香	马兜铃科植物马兜铃和北马兜铃	根	江苏、安徽
大叶青木香	马兜铃科植物川南马兜铃 <i>Aristolochia austroszechuanica</i> Cbien et C. Y. Cheng ex C. Y. Cheng et J. L. Wu.	块根	四川、贵州
关木通	马兜铃科植物木通马兜铃 <i>Aristolochia manshuriensis</i> Kom.	藤茎	吉林、黑龙江、辽宁
淮通	马兜铃科植物宝兴马兜铃 <i>Aristolochia moupinensis</i> Franch.	藤茎或根	浙江、江西
朱砂莲	马兜铃科植物四川朱砂莲 <i>Aristolochia cinnabarina</i> C. Y. Cheng et J. L. Wu	块根	四川
白朱砂莲	马兜铃科植物背蛇生 <i>Aristolochia tuberosa</i> C. F. Liang et S. M. Hwang	块根	广西
寻骨风	马兜铃科植物寻骨风 <i>Aristolochia mollissima</i> Hance	全草	江苏、浙江

表1 (续)

中药名	来源	药用部位	主要产区
广防己	马兜铃科植物广防己 <i>Aristolochia fangchi</i> Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang	根	广东、广西
汉中防己	马兜铃科植物异叶马兜铃 <i>Aristolochia kaempferi</i> Willd. f. <i>heterophylla</i> (Hemsl.) S. M. Hwang	根	湖北、陕西
黑面防己	马兜铃科植物耳叶马兜铃 <i>Aristolochia tagala</i> Champ.	根	广东、广西
管南香	马兜铃科植物管南香 <i>Aristolochia cathartii</i> Hook. f.	根	云南
三筒管	马兜铃科植物三筒管 <i>Aristolochia championii</i> Merr. et Chun	块根	广东、广西
白金果榄	马兜铃科植物变色马兜铃 <i>Aristolochia versicolor</i> S. M. Hwang	块根	云南、广西
鼻血雷	马兜铃科植物管花马兜铃 <i>Aristolochia tubiflora</i> Dumn	根或全草	浙江、江西
大百解薯	马兜铃科植物广西马兜铃 <i>Aristolochia kwangsiensis</i> Chun et How	块根	云南、贵州
金狮藤	马兜铃科植物大叶马兜铃 <i>Aristolochia kaempferi</i> Willd.	根茎及根	江苏、浙江
毛叶小寒药	马兜铃科植物川西马兜铃 <i>Aristolochia kaempferi</i> Willd. f. <i>thibetica</i> (Franch.) S. M. Hwang	根及根茎	四川、云南
通城虎	马兜铃科植物通城虎 <i>Aristolochia fordiana</i> Hemsl. 或崱岗马兜铃 <i>A. longgangensis</i> C. F. Liang	全株	广西、广东
杜衡	马兜铃科植物杜衡 <i>Asarum forbesii</i> Maxim. 和小叶马蹄香 <i>Asarum ichangense</i> C. Y. Cheng et C. S. Yang	全草、根茎或根	江苏、安徽
铁线莲	毛茛科植物铁线莲 <i>Clematis florida</i> Thunb. 或重瓣铁线莲 <i>C. florida</i> Thunb. var. <i>plena</i> D. Don	全株或根	云南、浙江
金耳环	马兜铃科植物金耳环 <i>Asarum insigne</i> Diels [ <i>A. longipedunculatum</i> O. C. Schmidt.、 <i>A. gracilipes</i> C. S. Yang et C. F. Liang] 和长茎金耳环 <i>A. longerhizomatosum</i> C. F. Liang et C. S. Yang	全草	广西

## 2 AAAs 的药理作用

### 2.1 抗炎

中医古籍中对马兜铃科中药的抗炎应用记载颇丰。关木通归小肠、膀胱经,《药性论》称其“主治五淋,利小便,开关格,治人多睡,主水腫浮大,除烦热”,强调其利水消腫之作用;马兜铃气味苦寒,入手太阴肺经,《本草纲目》言其“寒能清肺热,苦辛能降肺气”,可清肺降气、化痰止咳。现代药理学研究显示 AAAs 在耳水肿、肺水肿、类风湿性关节炎及神经炎等多种炎症模型中均表现出治疗潜力,作用机制主要涉及炎症信号网络调控与免疫微环境重塑等。在 AAs 亚群中,AA-IV 是明确的无毒抗炎活性亚型。AA-IV 可抑制脂多糖诱导的白细胞介素 (interleukin, IL) -6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子释放,改善组胺引起的血管通透性增加,抑制局部及全身性炎症<sup>[17-18]</sup>。基于 SKG 小鼠模型,研究发现 10 mg/kg 的 AA-IV 对于关节炎具有良好的治疗作用,作用机制与调控巨噬细胞向 M2 型极化、上调精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 及转化生长因子- $\beta$  (transforming

growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 表达,恢复 Th17/Treg 细胞平衡有关<sup>[19]</sup>。而 ALs 亚群发挥抗炎作用的机制主要包含 3 个方面:①炎症介质抑制:与 AA-IV 相似,抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等释放<sup>[20-21]</sup>。②炎症关键酶调控:直接作用于环氧化酶、一氧化氮合酶等炎症相关酶,或抑制弹性蛋白酶、超氧阴离子等促炎效应分子(如 Aristolactam III a、Aristolactam B II)<sup>[22-23]</sup>。③干扰促炎通路:通过抑制磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 等促炎通路,阻断炎症级联反应(如 aristolactam A II)<sup>[20,24-25]</sup>。不同成分虽在靶点选择上存在差异,但整体遵循“抑制促炎信号-增强抗炎反应”的调控逻辑。

### 2.2 镇痛

马兜铃科部分中药因其辛散通行、苦泄降逆之性,具有良好的止痛效果。其镇痛之理,源于中医“不通则痛”的基本病机,通过清热、行气、活血、通络等法以达“通则不痛”之效。《神农本草经》曾记载细辛“主咳逆上气,头痛脑动,百节拘挛,风

湿痹痛，死肌”；《分类草药性》称朱砂莲为“治跌打损伤、痧气腹痛、牙痛、吐血之要药”；《本草图经》记载青木香可“治气下膈，止刺痛”；《证治准绳》亦有记载天仙藤散治产后腹痛之方。此外，西方医学曾使用部分马兜铃科草药用于产妇术后伤口愈合、缓解腹痛等。现代研究发现双孔钾离子通道是治疗疼痛的一个靶点，AA-I 对其具有选择性调节作用，可通过增强 TWIK 相关钾离子通道(TWIK-related  $K^+$  channel, TREK) -1、TREK-2 通道及抑制 TRESK 通道的途径缓解疼痛<sup>[26]</sup>。

### 2.3 抗肿瘤

在中医理论中，对类似肿瘤疾病的描述有“癥瘕”“岩”“积聚”等，多与气滞、血瘀、痰凝等因素相关。现代研究发现部分 AAAs 具有抗肿瘤的潜力。细胞周期检查点功能失调是导致细胞异常增殖，进而驱动肿瘤发生发展的关键机制之一。Polo 样激酶 1 (polo-like kinase 1, PLK1) 与周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 是调控细胞从  $G_2$  期向 M 期转化的关键激酶，二者异常表达都会使细胞周期检查点功能失调，引发细胞异常增殖和肿瘤形成。Aristolactam A IIIa 一方面可特异性结合 PLK1 的催化结构域和 Polo-box 结构域，增强二者相互作用以抑制 PLK1 酶活性；另一方面可与 velutinam 协同作用，抑制 CDK1 与细胞周期蛋白 B (Cyclin B) 形成的复合物，阻断肿瘤细胞  $G_2/M$  期转化以促进凋亡，表现出强抑制活性，半数抑制浓度 (median inhibitory concentrations,  $IC_{50}$ )  $< 0.2 \mu\text{mol/L}$ <sup>[27-28]</sup>。铁死亡是治疗癌症的一种新兴方法，研究发现 AAAs 对铁死亡通路中的 PLK1 及原肌球蛋白调节蛋白 3 (recombinant tropomodulin 3, TMOD3) 2 种基因具有高亲和力和结合稳定性，提示其可能通过诱导铁死亡发挥抗癌作用<sup>[29]</sup>。极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA) 可通过抑制 T 细胞转化、活化和浸润等过程促进肿瘤发展。分子对接研究显示海青藤中的 Aristolactam A IIa 与 AURKA 的结合能小于  $-1.2 \text{ kcal/mol}$ ，具有作为 AURKA 抑制剂调控大肠癌肿瘤微环境的潜力<sup>[30]</sup>。此外，aristolactam- $\beta$ -D-葡萄糖苷能通过稳定端粒 G-四链体 (G-quadruplexes, G4s) 阻碍端粒酶对端粒的延伸作用，选择性抑制肿瘤细胞增长，是一种良好的 G4s 稳定剂<sup>[31]</sup>。综上，AAAs 类成分可与不同蛋白激酶结合，通过不同途径对多种肿瘤发挥治疗作用。

### 2.4 抗微生物

《本草纲目》在论述马兜铃时提及其可“治肠热痔瘕，血痔诸疮”，提示其可能用于肛周感染性疾病，并记载青木香用于治疗“秃疮”等由真菌感染引起的皮肤疾病。现代研究证实了其广谱的抗微生物潜力，其中以 ALs 亚群为主。在抗细菌方面，短柄马兜铃根茎中的 aristolactam I 对于多种分支杆菌 (包括敏感株与耐药株) 均表现出强抑制活性，最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ <sup>[32]</sup>。汉城细辛中的 9-甲氧基-Aristolactam I 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和大肠杆菌亦具有抗菌效果 (MIC =  $32 \mu\text{g/mL}$ )<sup>[33]</sup>。在抗真菌方面，aristolactam B II 对克柔念珠菌的抑制显著 (MIC =  $6.2 \mu\text{g/mL}$ )，而 AA-I 对于香蕉炭疽病菌展现出抑制效果，半数效应浓度 (median effect concentration,  $EC_{50}$ ) 达  $194.082 \mu\text{g/mL}$ <sup>[34-35]</sup>。

在抗病毒方面，研究表明 AAAs 在  $25 \sim 50 \mu\text{mol/L}$  浓度下可有效抑制单纯疱疹病毒感染，其机制涉及抑制病毒蛋白感染病毒蛋白 27 (infected cells protein 27, ICP27) 及糖蛋白 B (glycoprotein, gB) 的表达，阻断病毒与宿主细胞的膜融合过程，并下调 P38/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 等关键宿主信号通路的磷酸化水平。与现有治疗药物相比，其耐药性更低且小鼠存活率更高<sup>[36]</sup>。此外，Aristolactam C II 对人类免疫缺陷病毒逆转录酶有中等的抑制活性，提示其可能干扰病毒基因组的整合过程<sup>[37]</sup>。值得注意的是，Le 等<sup>[38]</sup>研究发现辽细辛中的马兜铃内酰胺糖苷成分对 SARS-CoV-2 主蛋白酶具有抑制作用，这为开发基于 AAAs 结构的抗冠状病毒药物提供了新的先导化合物。

### 2.5 抗寄生虫与杀虫

一些研究表明 AAAs 具有较好的杀虫活性，可用于防控传染性疾病及植物虫害等方面。在抗寄生虫方面，sauristolactam 与 velutinam 对恶性疟原虫不同株系表现出较强活性 ( $IC_{50} = 9 \mu\text{mol/L}$ 、 $5.89 \mu\text{g/mL}$ )<sup>[39-40]</sup>；而从萎叶根提取物中分离得到的马兜铃内酰胺 F1 (Piperolactam A) 对于杜氏利什曼原虫野生型及耐药菌株均有抑制活性，其选择性指数显著高于传统药物，具有较好的安全性潜力<sup>[41]</sup>。在杀虫方面，从北马兜铃果实中提取到的 N-羟基马兜铃内酰胺 I 对埃及伊蚊 4 龄幼虫有杀虫活性<sup>[42]</sup>。

绵毛马兜铃果实中的 AA-I、aristolactam I、aristolactam W 在 200 mg/L 质量浓度下对南方根结线虫 2 龄幼虫具有毒杀能力,其中 Aristolactam W 的毒力最强,96 h 后半数致死浓度 (median lethal concentration, LC<sub>50</sub>) 值为 119.46 mg/L<sup>[43]</sup>。AA-III 在

200 μg/mL 质量浓度下对象耳豆根结线虫 2 龄幼虫的致死率为 51.33%<sup>[44]</sup>。

## 2.6 其他

除上述药理作用外,AAAs 还具有治疗心血管疾病、神经退行性疾病等作用,具体作用见表 2。

表 2 AAAs 的其他药理作用

Table 2 Other pharmacological effects of AAAs

药理作用	成分	机制	文献
肺动脉高压	AA-I	对内皮素受体 A、B 具有双重拮抗作用,且对其它 G 蛋白偶联受体选择性高	45
避孕	piperolactam A	对雌/孕激素受体有强结合稳定性	46
保肝	piperolactam C	抑制 D-半乳糖胺诱导的细胞损伤有	47
神经退行性疾病	aristolactam AIIIA	关键活性基团 9-甲氧基可与双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A, DYRK1A) 的 Lys188 形成额外氢键,可抑制其介导的 Tau 过度磷酸化	48
	aristolactam B III	与 PLK1 蛋白和 TMOD3 高亲和力结合	29
抗蛇毒	AA	选择性抑制磷脂酶 A2 活性	49
内分泌疾病	AA-III、aristolactam I	对人 3β-羟基类固醇脱氢酶 (3β-hydroxysteroid dehydrogenase, 3β-HSD) 2 具有较强抑制作用	50
	AA-I	对大鼠 3β-HSD1 具有较强抑制作用	
	AA-II	对 2 种酶均表现出最强的抑制作用	

## 3 AAAs 的减毒策略

AAAs (以 AA-I 为主) 的减毒方式主要可分为炮制减毒、配伍减毒、药物干预、结构修饰及合成控制以及分离富集等方面。

### 3.1 炮制减毒

炮制作为中药减毒增效的核心手段之一,旨在通过加工处理降低其毒副作用。对于含 AAAs 中药的炮制历代古籍皆有记述,现代研究证实了诸多传统炮制方法的科学性,并对工艺进行了优化及创新。主要包括以下 3 方面:①净制切制。该法主要通过去除非药用部位或毒性富集部位以降低药物毒性,如《雷公炮炙论》记载马兜铃“劈作片,取向里子,去隔膜并令净”。此外,历代对细辛亦强调“去叶”“去苗”。现代研究证实,AA-I 在细辛的地上部分含量显著高于地下部分,印证了去苗、叶的传统做法具有科学依据<sup>[51]</sup>。在工艺优化上,姜先慧等<sup>[52]</sup>在现有的细辛炮制规定的基础上增加去芦头工序,切制时去芦长度为 0.5 cm。姜思奇等<sup>[53]</sup>则确定润洗 48 h、阴干 48 h 为北细辛饮片的最佳工艺参数。②加辅料炮制。该法借助辅料特性制约药材毒性。以马兜铃为例,蜜炙法是常用的炮制方法之一,《中国药典》2015 年版“炮制”项下曾收录蜜马兜铃,炮制

方法为“取净马兜铃,搓碎,照蜜炙法炒至不粘手”。图谱分析数据表明蜜马兜铃中 AA-I 成分含量较生品降幅达 30% 以上<sup>[54]</sup>。参照《中国药典》2025 年版规定,相关研究对蜜马兜铃炮制参数进行了优化,即加蜜量为药材量的 25%~30%、炼蜜-沸水比为 1:3、加热温度 200 °C、加热时间 25 min<sup>[55]</sup>。此外,醋炙、盐炙、酒炙等方法亦有益于关木通、青木香等药材的研究<sup>[56-58]</sup>。值得注意的是,部分化学试剂辅助炮制的方法展现出极强的减毒能力,但其对药效成分的影响仍需谨慎评估<sup>[59]</sup>。③加热炮制。该法以干热处理为主,不引入外加辅料,具有工艺简便、周期短、适于规模化生产的特点。《太平惠民和剂局方》曾记载细辛“去苗芦,锉碎,炒”的方法。严建业等<sup>[57]</sup>通过比较 10 种炮制方法,发现炒法可使细辛中 AA-I 的去除率达到 60% 以上,效果显著优于多种辅料炮制法。采用烘箱在 300 °C 条件下加热,亦获得了相近的减毒效果,表明干热条件对 AA-I 有稳定、高效的降解作用,具备良好的工艺重复性与推广潜力<sup>[60]</sup>。除传统炮制方法外,微生物降解、仿生炮制等策略也为 AAAs 减毒提供了新路径。曹艺等<sup>[61]</sup>采用发酵操作处理发现枯草芽孢杆菌对降低青木香、关木通等药材中 AA-I 的含量均有一

定的效果,降幅在10%~50%。赖珊等<sup>[62]</sup>以猪肝匀浆模拟体内代谢环境进行仿生学炮制,可使青木香药段和粗粉仿生炮制品中AA-I的含量分别降至原药材的59.2%和7.9%。

总体来看,净制切制方法适用于源头控制,安全性高,但其减毒幅度受制于AAAs在中药中的分布情况,难以实现高比例去除。辅料炮制法种类丰富,减毒效果略优于净制切制,但辅料的选择与用量、炮制方法较为复杂,需准确把控;加热炮制对含AAAs中药减毒效果显著,且工艺简洁、适合规模化放大,但需严格把控温度以平衡减毒效果与药效保留。生物转化/仿生炮制等方式虽具潜力,但受限于材料来源、伦理、工艺成熟度等方面,大多仅停留在实验室小试阶段。在实际应用中应结合药材特性与临床需求,综合运用多种炮制策略。

### 3.2 配伍减毒

依据“扶阳补虚”“七情配伍”等理论,研究发现活血类、补益类、清热类、泻下类等中药与含AAAs中药配伍应用可减轻后者不良反应。例如,朱砂莲与啤酒花配伍具有协同增效效果,同时可有效降低朱砂莲中AA-I的煎出量<sup>[63]</sup>。关木通与黄连、附子、干姜配伍都可使其毒性降低,其中关木通与黄连、干姜配伍的最佳比例分别为1:1.5、1:2,而与干姜、附子同时配伍时的最佳比例为1:2:3<sup>[64-66]</sup>。马兜铃与清热药生地黄的配伍后,引喘潜伏期延长,咳嗽次数减少,炎症因子质量浓度下降,有效改善豚鼠哮喘症状,保留了马兜铃止咳、平喘、消炎的药理作用;同时肺组织病理损伤减轻,且未对肾脏结构造成改变,降低了马兜铃的毒性<sup>[67]</sup>。

### 3.3 药物减毒

诸多研究表明,通过药物介入来减弱AAAs的毒性也有较好的作用。本文总结了近3年国内外相关研究,相关成分或药物及其作用机制见表3<sup>[68-89]</sup>。

### 3.4 结构修饰及合成控制

通过对AAAs结构进行定向修饰是从根本上降低其毒性的策略之一,主要包括:①硝基还原。AA-I结构中的硝基在体内可被细胞色素P450酶等还原酶代谢还原为活性程度高的氮氧自由基和环氮氧离子,后者是形成DNA加合物的关键原因。通过将硝基(-NO<sub>2</sub>)还原为氢(-H),可使AA-I转化降解为无毒的马兜铃次酸I,阻断这一致癌通路<sup>[90]</sup>。②羧基修饰。通过酯化、酰胺化或将其还原为醇羟基等方式改变分子的极性及反应活性,减少DNA加

合物的生成,从而降低基因毒性和致癌性。例如小檗碱中的季铵离子可与AAAs的羧基形成静电引力,再通过芳香环间的 $\pi$ - $\pi$ 堆积和疏水作用形成稳定的线性超分子,这种分子可以屏蔽AAAs的毒性位点并阻碍其代谢,且在消化环境中稳定性高,几乎不释放游离AAAs<sup>[91]</sup>。③甲基化修饰。通过去甲基化改变分子的电子云分布和空间构型,影响其与代谢酶及DNA的相互作用。马兜铃等药材中存在多种甲基转移酶,这些酶通过甲基化AA-I生物合成中间产物的方式参与AA-I合成。靶向敲除或敲低这些酶基因可阻断甲基化过程,减少AA-I的生物合成,有助于培育低毒或无毒AAAs药用品种,提高用药安全性<sup>[92-93]</sup>。综上,通过对特定基团进行修饰与转化为AAAs减毒提供了分子层面的可行路径,也为新型低毒衍生物的设计及安全药用品种的培育提供了可能。

### 3.5 分离富集

目前报道的AAAs提取分离方法主要有固相萃取法(solid-phase extraction, SPE)及超临界流体萃取法(supercritical fluid extraction, SFE)2种,其中SPE应用较多。SPE主要利用固体吸附剂的选择性吸附作用分离目标成分,近年来离子共价有机骨架(ionic covalent organic frameworks, iCOFs)、金属有机骨架、分子印记聚合物、碳纳米管等材料被研发并作为吸附剂应用于AAAs的分离中<sup>[94]</sup>,并实现了较好的效果。以iCOFs为例,Wei等<sup>[95]</sup>合成了2种高结晶度的亚乙烯基连接iCOFs,对AA-I的吸附能力分别达到246.0、178.4  $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。体内毒性实验进一步证实该材料有优异的生物相容性,成功实现了北马兜铃、细辛中AA-I的选择性去除。除上述2种方法外,液相萃取、超声提取、色谱等技术在AAAs的分离富集中也有所应用<sup>[96-98]</sup>。总体而言,新型吸附材料与多样化萃取技术的不断发展为AAAs安全性评价与质量控制提供了更加可靠的技术支撑。

## 4 结语与展望

AAAs作为结构多样的化合物群,各成员因取代基类型/位置及环状结构等方面的差异呈现出不同理化性质。当前对AAAs的研究对毒性机制关注远超药理活性,这种研究失衡在一定程度上加深了“AAAs等同于毒性”的片面印象。但“毒与药本是一体两面”的中医理念提示着对AAAs的研究需兼顾致病与治疗属性,后续研究应注重对AAAs的多

表3 具有减轻 AAAs 毒性的成分或药物及其作用机制

Table 3 Components or drugs with AAAs toxicity-reducing properties and their mechanisms of action

药物	作用机制
芦荟大黄素	上调双特异性磷酸酶 1 (dual-specificity phosphatase 1, DUSP1) 表达水平
番茄红素	抑制 Akt 信号通路激活线粒体自噬, 同时抑制 TGF- $\beta$ -Sma 和 Mad 相关蛋白 (Sma and Mad related protein, Smad) 2-Smad3 信号通路介导的上皮间质转化, 降低胶原蛋白沉积
梓醇	调节核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /NF- $\kappa$ B 信号通路纠正肾性贫血和肾纤维化
黄芩黄酮II	NAD(P)H:醌氧化还原酶1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1) 抑制剂, 减轻 AA-I 诱导的 DNA 损伤和凋亡
原花青素	激活 PI3K-Akt 通路拮抗 AA-I 诱导的大鼠肝损伤
黄藤素	恢复钠钾和钙镁 ATP 酶的活力, 恢复心肌能量代谢平衡
丹酚酸 B	抑制组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (enhancer of zeste homolog 2, EZH 2) 以调节第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) /Akt 通路减轻肾小管间质纤维化
丹酚酸 C	调节 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路抑制上皮间质转化
黄芩 (提取物)	抑制磷酸化信号转导及转录激活因子 3 (phosphorylated signal transduction and activator of transcription 3, p-STAT3) 表达, 下调 IL-6 表达水平
鞣花酸	干预 AA-I 对 NF- $\kappa$ B/NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 级联的激活
淫羊藿苷	改善肾小管上皮细胞线粒体脂肪酸氧化代谢通路
扶正化癆方	抑制磷酸化 c-Jun 末端蛋白激酶 (phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)、磷酸化细胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK) 蛋白激活, 抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 表达
生脉注射液	抑制有机阴离子转运体 (organic anion transporter, OAT) 1 介导的 AA-I 摄取转运
益肾清利活血方	降低肾脏炎症和胶原沉积, 与脂肪酸代谢、铁死亡、IL-17 信号通路等相关联
倒心盾翅藤	调控 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B p65 信号通路蛋白表达
刺五加	抑制 NLRP3/IL-1 $\beta$ 水平
甲磺酸萘莫司他	调节蛋白质糖基化水平, 抑制蛋白质错误折叠和淀粉样聚集
巴马汀	激活表皮生长因子受体信号通路, 恢复心脏结构及功能; 增强下游 NF- $\kappa$ B 信号, 减轻炎症并改善能量代谢
焦磷酸盐	减轻肾皮质动脉钙化
褪黑素	减少肾近端小管细胞中的线粒体碎片化, 增加肾组织中 ATP 水平
JBP485	抑制 OAT1/3, 减少肾脏对 AA-I 的摄取; 调节肾脏转运体表达, 改善肾小管分泌功能
84-B10	维持线粒体和过氧化物酶体稳态

元药理活性进行更深层次的探索和挖掘。需指出的是, 目前关于 AAAs 药理活性的研究绝大多数仅停留在“证明某成分具有某种生物活性”的层面, 而对其活性强度、作用特异性、安全剂量等方面并未进行系统评价, 更缺乏与现有临床治疗药物及同类成分之间的横向比较。因此, 尽管部分低毒亚型被认为存在替代 AA-I 等高度成分的潜力, 但其是否真正具备可替代性仍难以得出明确结论。后续研究也应加强药效学与安全性比较研究, 系统界定安全窗口、治疗指数、最大耐受剂量等指标, 综合评估低毒 AAAs 亚型的实际应用潜力。

药理活性探索与减毒策略革新能够为 AAAs 及含 AAAs 中药的应用提供可能, 但若真正在临床上安全使用, 建立精准且可执行的监管体系必不可少。当前对 AAAs 监管的痛点在于“标准缺失”与“精度不足”, 即监管重点不在于完全规避 AAAs 成分, 而在于建立基于毒性分级的管控模式<sup>[2]</sup>。为此, 本文提出基于毒性分级的管控模式的初步构想: ①构建 AAAs 亚型数据库, 完善现有含 AAAs 中药、制剂、保健产品等的 AAAs 亚型定量分析, 形成包含药材来源、含量、亚型比例结构、药材批次、生产工艺、临床用途等的多维数据链。②收集并整合

现有毒理学数据,依据 NOAEL、BMD 等标准设置 I、II、III 3 种风险等级。I 级为高毒成分,应制定限制性限量标准,明确“每日最大摄入量”,强制规定进行长期毒性评估;II 级为中毒成分,应设置可接受的安全阈值,建议进行长期毒性评估;III 级为无毒成分,可允许在常规监管下适度扩大应用范围。此外,建议基于 PBPK/PD 模型建立临床用药剂量模型,可视化展示不同剂量下的毒性风险。需特别关注儿童、孕妇、慢性病患者等重点人群用药模型,明确禁用、慎用或限用策略,形成分层化用药指南。③将毒性分级管控纳入中药 GMP 认证体系,对含 I 级成分的原料实施全批次检测,成品增加相应检测;含 II 类成分原料实施季度抽检,含 III 类成分原料实施年度抽检,并将分级与抽检结果纳入药品追溯体系形成“分级-抽检-追溯”的闭环式监管。④鼓励研发并推广可同时定量多种 AAAs 亚型的检测方法,开发适用于现场快速筛查的试剂盒或便携设备,为分级监管提供技术支撑。通过上述体系建设,逐步形成精准化 AAAs 风险管理框架,在保障用药安全的同时,为含 AAAs 中药的规范化、科学化与可持续应用奠定基础。

展望未来,对 AAAs 的研究应从单纯的恐惧与回避转向理解并有效管理。通过深化药理认知、创新减毒技术、实施精准监管,完全有能力将这类“毒效并存”的传统活性分子转化为符合现代医学标准、安全可控的治疗药物,这既是对中医药传统智慧的继承与发扬,也是对公众健康福祉的切实负责。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 田婧卓, 刘素彦, 高月, 等. 论含马兜铃酸中药的风险评估、安全用药与科学监管: 马兜铃酸种类不同毒性各异, 检控马兜铃酸 I/II 是关键 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(14): 3693-3700.
- [3] Liu Z Q, Gao H, Li G L, et al. Genome-wide CRISPR-based screen identifies E2F transcription factor 1 as a regulator and therapeutic target of aristolochic acid-induced nephrotoxicity [J]. *Environ Int*, 2025, 195: 109234.
- [4] Chiu I J, Ajay A K, Chen C H, et al. Suppression of aldehyde dehydrogenase 2 in kidney proximal tubules contributes to kidney fibrosis through transforming growth factor- $\beta$  signaling [J]. *Kidney Int*, 2025, 107(1): 84-98.
- [5] Hu Y, Li J Q, Chen H, et al. Autophagy related 5 promotes mitochondrial fission and inflammation via HSP90-HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis in kidney fibrosis [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(17): 2414673.
- [6] Ham Y H, Chin M L, Pan G R, et al. Positive feedback mechanism in aristolochic acid I exposure-induced Anemia and DNA adduct formation: Implications for balkan endemic nephropathy [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(32): 18155-18161.
- [7] Hou C Y, Suo Y H, Lv P, et al. Aristolochic acids-hijacked p53 promotes liver cancer cell growth by inhibiting ferroptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(1): 208-221.
- [8] Ma Y D, Hong Y, Gao R F, et al. Maternal exposure to aristolochic acid I affects meiotic I progression by impairing DNA damage repair in fetal oocytes [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 295: 118137.
- [9] Zhang H, Cheng B, Yu H Y, et al. Immunotoxicity of aristolochic acid I on early zebrafish (*Danio rerio*) embryos [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2025, 161: 110305.
- [10] Kwok H C, Tse H T, Ng K K, et al. Absorptivity is an important determinant in the toxicity difference between aristolochic acid I and aristolochic acid II [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(4): 2551-2561.
- [11] Tu D Z, Liu P Q, Zhu G H, et al. Human UDP-glucuronosyltransferase 1As catalyze aristolochic acid D O-glucuronidation to form a lesser nephrotoxic glucuronide [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118116.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 248-249.
- [13] 《中药辞海. 中药辞海第 1 卷》 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 667.
- [14] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-1 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 460-509
- [15] 赵国平. 中药大辞典 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 204.
- [16] 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.
- [17] Liu W Y, Shao F Y, You X Y, et al. Non-carcinogenic/non-nephrotoxic aristolochic acid IVa exhibited anti-inflammatory activities in mice [J]. *J Nat Med*, 2023, 77(2): 251-261.
- [18] 刘美婷. 细辛及其所含主要马兜铃酸类成分安全性评价及抗组胺作用初步研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [19] Gao Q W, Liu W Y, Jawad M, et al. Aristolochic acid IVa ameliorates arthritis in SKG mice by regulating macrophage polarization and Th17/Treg balance [J].

- Phytomedicine*, 2025, 139: 156557.
- [20] Lee J, Lee Y J, Oh S M, *et al.* Bioactive compounds from the roots of *asiasarum heterotropoides* [J]. *Molecules*, 2014, 19(1): 122-138.
- [21] Desai D C, Jacob J, Almeida A, *et al.* Isolation, structural elucidation and anti-inflammatory activity of astragalin, (–) hinokinin, aristolactam I and aristolochic acids (I & II) from *Aristolochia indica* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(17): 1413-1417.
- [22] Chung Y M, Chang F R, Tseng T F, *et al.* A novel alkaloid, aristopyridinone A and anti-inflammatory phenanthrenes isolated from *Aristolochia manshuriensis* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(6): 1792-1794.
- [23] Kim K H, Choi J W, Choi S U, *et al.* The chemical constituents of *Piper kadsura* and their cytotoxic and anti-neuroinflammatory activities [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2011, 26(2): 254-260.
- [24] Pham T V, Ho D V, Nguyen N H, *et al.* The anti-inflammatory effect of the extract and aristolactam BII isolated from aerial parts of *Houttuynia cordata* Thunb [J]. *Nat Prod Commun*, 2024, 19(10): 1934578X241271634.
- [25] 刘会珍. 凹叶瓜馥木化学成分及抗痛风作用研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [26] Veale E L, Mathie A. Aristolochic acid, a plant extract used in the treatment of pain and linked to Balkan endemic nephropathy, is a regulator of K2P channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(10): 1639-1652.
- [27] Li L, Wang X, Chen J, *et al.* The natural product aristolactam AIIIa as a new ligand targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 potently inhibits cancer cell proliferation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(10): 1443-1453.
- [28] Marti G, Eparvier V, Morleo B, *et al.* Natural aristolactams and aporphine alkaloids as inhibitors of CDK1/cyclin B and DYRK1A [J]. *Molecules*, 2013, 18(3): 3018-3027.
- [29] Tian W H, Wan X Q, Tian L L, *et al.* New molecular insights into ferroptosis in lung adenocarcinoma progression and pharmacological compounds for targeted therapy [J]. *J Gene Med*, 2024, 26(1): e3579.
- [30] 李梦瑶, 花东明, 王志燕, 等. 蛋白激酶 AURKA 介导的大肠癌肿瘤微环境特征及中药有效成分挖掘 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2025, 56(1): 59-67.
- [31] Das A, Chatterjee S, Suresh Kumar G. Targeting human telomeric G-quadruplex DNA with antitumour natural alkaloid aristolactam-β-D-glucoside and its comparison with daunomycin [J]. *J Mol Recognit*, 2017, 30(10): e2639.
- [32] Navarro-García V M, Luna-Herrera J, Rojas-Bribiesca M G, *et al.* Antibacterial activity of *Aristolochia brevipes* against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Molecules*, 2011, 16(9): 7357-7364.
- [33] 李君辉. 朝药汉城细辛抗菌活性成分及其挥发油的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2019.
- [34] Pereira A O, Avila J M, do Carmo G, *et al.* Chemical composition, antimicrobial and antimycobacterial activities of *Aristolochia triangularis* Cham. from Brazil [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 121: 461-467.
- [35] 夏玉莲. 关木通和双叶细辛化学成分分离及杀虫、抑菌活性评价 [D]. 海口: 海南大学, 2021.
- [36] 王兆琦, 闫涵, 孙立山, 等. 马兜铃酸体内外抗单纯疱疹病毒作用 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12): 1791-1800.
- [37] Silprakob W, Sukhamsri N, Kuhakarn C, *et al.* A new oxoaporphine alkaloid from the root of *Dasymaschalon glaucum* [J]. *Nat Prod Commun*, 2018, 13(11): 1934578X1801301115.
- [38] Le T T, Cao T Q, Ha M T, *et al.* Structural characterization and SARS-CoV-2 inhibitory effects of alkaloids from the roots of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* (Aristolochiaceae) [J]. *Phytochem Lett*, 2023, 56: 57-66.
- [39] Suchaichit N, Kanokmedhakul K, Panthama N, *et al.* A 2H-tetrahydropyran derivative and bioactive constituents from the bark of *Goniothalamus elegans* Ast [J]. *Fitoterapia*, 2015, 103: 206-212.
- [40] Levrier C, Balastrier M, Beattie K D, *et al.* Pyridocoumarin, aristolactam and aporphine alkaloids from the Australian rainforest plant *Goniothalamus australis* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 86: 121-126.
- [41] Bhattacharya P, Mondal S, Basak S, *et al.* *In vitro* susceptibilities of wild and drug resistant *Leishmania donovani* amastigotes to piperolactam A loaded hydroxypropyl-β-cyclodextrin nanoparticles [J]. *Acta Trop*, 2016, 158: 97-106.
- [42] Ma H W, Dong C Z, Zhou X M, *et al.* Aristolactam derivatives from the fruits of *Aristolochia contorta* Bunge [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(21): 2505-2509.
- [43] 卜淼淼, 余森泉, 董存柱. 绵毛马兜铃果实化学成分及杀南方根结线虫研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3307-3314.
- [44] 曹云. 管花马兜铃化学成分分离分析与杀虫抑菌活性研究 [D]. 海口: 海南大学, 2023.
- [45] Wang X, Zhang Y X, Liu Q, *et al.* Discovery of dual ETA/ETB receptor antagonists from traditional Chinese herbs through *in silico* and *in vitro* screening [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 389.
- [46] Amin S A, Bhattacharya P, Basak S, *et al.*

- Pharmacoinformatics study of piperolactam A from *Piper betle* root as new lead for non steroidal anti fertility drug development [J]. *Comput Biol Chem*, 2017, 67: 213-224.
- [47] Ma Q G, Wei R R, Wang Z Q, *et al.* Bioactive alkaloids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 166-172.
- [48] Choi M, Kim A K, Ham Y, *et al.* Aristolactam BIII, a naturally derived DYRK1A inhibitor, rescues down syndrome-related phenotypes [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153695.
- [49] Dey A, Hazra A K, Mukherjee A, *et al.* Chemotaxonomy of the ethnic antidote *Aristolochia indica* for aristolochic acid content: Implications of anti-phospholipase activity and genotoxicity study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113416.
- [50] Zhu W J, Chen Z Q, Wang S W, *et al.* Structure activity relationship of Aristolochic acid analogues: Inhibitory effect on human and rat gonadal  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases [J]. *Bioorg Chem*, 2025, 162: 108630.
- [51] 张振都, 邵郅伟, 郝丽珊, 等. HPLC-UV 法测定细辛不同部位中马兜铃酸 I 的含量 [J]. *东北农业科学*, 2024, 49(1): 105-107.
- [52] 姜先慧. 细辛产地加工炮制一体化技术及降低镉含量研究 [D]. 长春: 长春工业大学, 2025.
- [53] 姜思奇, 蔡广知, 赫一鸣, 等. 北细辛饮片炮制工艺与药材质量相关性研究 [J]. *特产研究*, 2019, 41(1): 17-21.
- [54] 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]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(16): 1397-1402.
- [55] 钟文峰, 洪婉敏, 刘晓霞, 等. 基于特征图谱结合效毒值与外观性状的蜜马兜铃炮制工艺研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(2): 157-169.
- [56] 杨标, 李正红, 杨武亮, 等. 不同炮制方法对马兜铃中马兜铃酸类物质含量的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(10): 2553-2555.
- [57] 严建业, 王元清, 王伟, 等. 细辛中马兜铃酸 A 与黄樟醚的炮制减毒方法研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(2): 216-220.
- [58] 任华忠, 林海霞, 肖隆祥. 四川朱砂莲生品与炮炙品的镇痛作用比较研究 [J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(14): 18-20.
- [59] 余渊, 沈开文, 张仕林, 等. 一种去除马兜铃中马兜铃酸 I 的炮制方法: 中国, CN116407574A [P]. 2023-07-11.
- [60] 刘波, 周洁, 石富国, 等. 一种去除药材中马兜铃酸的炮制工艺: 中国, CN120585905A [P]. 2025-09-05.
- [61] 曹艺, 谭周进, 夏伯候, 等. 10 种微生物对含马兜铃酸 A 中药材的生物减毒研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(10): 1939-1944.
- [62] 赖珊, 李茵芳, 袁干军, 等. 青木香的仿生炮制减毒研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(07): 1647-1650.
- [63] 庞俊伟. 朱砂莲配伍啤酒花减毒增效作用的实验研究 [D]. 晋中: 山西中医学院, 2014.
- [64] 马艳苗, 王永辉, 宋美清, 等. 黄连与关木通配伍对马兜铃酸 A 含量的影响 [J]. *山西中医*, 2015, 31(7): 57-58.
- [65] 邵珠莹, 潘金火, 张月婵, 等. UPLC-TQD-MS 法探讨关木通配伍干姜减毒存效机制 [J]. *中成药*, 2018, 40(11): 2576-2579.
- [66] 张月婵, 王建春, 潘金火, 等. 基于“扶阳补虚”理论探讨炮附子、干姜配伍关木通的减毒存效机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(11): 7-12.
- [67] 唐若楠, 乔耘聪, 刘智慧, 等. 马兜铃配伍生地黄对其止咳平喘作用的影响 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2024(22): 106-111.
- [68] Cui H F, Jiang W. *Aloe-emodin* upregulates DUSP1 to alleviate aristolochic acid-induced renal tubular epithelial cell damage [J]. *Toxicol Mech Meth*, 2025, 35(8): 1074-1088.
- [69] Wang Y, Ping Z L, Gao H X, *et al.* LYC inhibits the AKT signaling pathway to activate autophagy and ameliorate TGF $\beta$ -induced renal fibrosis [J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1114-1133.
- [70] Liu Z H, Xu Q Y, Wang Y, *et al.* Catalpol from *Rehmannia glutinosa* targets Nrf2/NF- $\kappa$ B signaling pathway to improve renal Anemia and fibrosis [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(5): 1451-1485.
- [71] Dong Y P, Chen S Z, He H S, *et al.* Skullcapflavone II, a novel NQO1 inhibitor, alleviates aristolochic acid I-induced liver and kidney injury in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(7): 1429-1441.
- [72] Wang S, Liu Z H, Wang Y, *et al.* Grape seed extract proanthocyanidin antagonizes aristolochic acid I-induced liver injury in rats by activating PI3K-AKT pathway [J]. *Toxicol Mech Meth*, 2023, 33(2): 131-140.
- [73] 袁薇, 胡颖, 陆辉强. 基于斑马鱼模型探讨黄藤素对马兜铃酸诱导的心衰治疗作用及其药理机制 [A] // 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集 [C]. 珠海: 中国毒理学会, 2023: 199.
- [74] Lin P L, Qiu F R, Wu M, *et al.* Salvianolic acid B attenuates tubulointerstitial fibrosis by inhibiting EZH2 to regulate the PTEN/Akt pathway [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 23-29.
- [75] Wu M, Lin J Y, Huang D, *et al.* Salvianolic acid C inhibits the epithelial-mesenchymal transition and ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(6): 121.

- [76] 朱哥瑞, 皮亚妮, 王静, 等. 黄芪提取物调节 IL-6/STAT3 信号通路治疗马兜铃酸I诱导肝肾损伤小鼠模型的效果观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1903-1910.
- [77] 舒广文, 雷霄, 付千, 等. 鞣花酸对马兜铃酸 I 所致肾小管上皮细胞毒性的保护作用 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2023, 42(4): 462-468.
- [78] 谢林, 程焯, 郑琦敏, 等. 淫羊藿苷对急性肾损伤向慢性肾脏病转化小鼠模型的预防性保护作用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2023, 43(1): 8-19.
- [79] 王帆, 王四园, 王静, 等. 扶正化癥方对马兜铃酸I诱导肾小管上皮细胞损伤的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(10): 3455-3460.
- [80] 林荣赫. 基于 OAT1 研究生脉注射液对马兜铃酸所致肾损伤的保护作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [81] 赵思, 何伟明, 张傲雪, 等. 基于转录组学探讨益肾清利活血方对马兜铃酸I诱导肾损伤的作用机制 [J]. 中医药信息, 2024, 41(3): 1-8.
- [82] 王婉丽, 樊馨, 杨亚彬, 等. 倒心盾翅藤抗炎活性部位对马兜铃酸肾病大鼠肾脏的保护作用 [J]. 中成药, 2023, 45(10): 3442-3446.
- [83] Zhang J H, Gao M Z, Chen Q, *et al.* *Eleutherococcus senticosus* alleviates aristolochic-acid-induced acute kidney damage by inhibiting the NLRP3/IL-1 $\beta$  signaling pathway in mice [J]. *Planta Med*, 2025, 91(4): 189-196.
- [84] Xie P, Liu H J, Huo X L, *et al.* Nafamostat mesylate regulates glycosylation to alleviate aristolochic acid induced kidney injury [J]. *Toxins*, 2025, 17(3): 145.
- [85] Hu Y, Chen L X, Wu Y L, *et al.* Palmatine reverse aristolochic acid-induced heart failure through activating EGFR pathway via upregulating IKBKB [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117100.
- [86] Boudierlique E, Kervadec J, Tang E, *et al.* Oral pyrophosphate protects Abcc6<sup>-/-</sup> mice against vascular calcification induced by chronic kidney disease [J]. *J Mol Med*, 2024, 102(10): 1217-1227.
- [87] Sun J, Pan J J, Liu Q L, *et al.* Melatonin attenuates mitochondrial damage in aristolochic acid-induced acute kidney injury [J]. *Biomol Ther*, 2023, 31(1): 97-107.
- [88] Wang C, Jin H, Wang C Y, *et al.* Molecular pharmacokinetic mechanism of JBP485 against aristolochic acid I (AAI)-induced nephrotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1577942.
- [89] Xu X Y, Zhu W P, Miao M Q, *et al.* Activation of LONP1 by 84-B10 alleviates aristolochic acid nephropathy via re-establishing mitochondrial and peroxisomal homeostasis [J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(9): 808-821.
- [90] 高志鹏. 马兜铃酸I的降解及其免疫层析快速检测试纸条的研制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [91] Wang P L, Guo W B, Huang G R, *et al.* Berberine-based heterogeneous linear supramolecules neutralized the acute nephrotoxicity of aristolochic acid by the self-assembly strategy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(28): 32729-32742.
- [92] Tuo X T, Yu Z Y, Li J H, *et al.* Characterization of two putative norlaudanoline methyltransferases from *Aristolochia debilis* [J]. *J Plant Physiol*, 2023, 285: 153983.
- [93] Cui X Y, Meng F Q, Pan X, *et al.* Chromosome-level genome assembly of *Aristolochia contorta* provides insights into the biosynthesis of benzylisoquinoline alkaloids and aristolochic acids [J]. *Hortic Res*, 2022, 9: uhac005.
- [94] 邵鑫, 张月, 郑雁雪, 等. 中药中马兜铃酸快速检测及分离技术研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6200-6212.
- [95] Wei J X, Shao X, Guo J B, *et al.* Rapid and selective removal of aristolochic acid I in natural products by vinylene-linked iCOF resins [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 461: 132140.
- [96] 张朝辉, 陈应庄, 郭宾, 等. 超声辅助分散液液微萃取-高效液相色谱法快速测定环境水中马兜铃酸 [J]. 分析化学, 2023, 51(11): 1793-1801.
- [97] 缪琼惠, 张志清, 黄小芹, 等. 响应面法优化鱼腥草中马兜铃酸类物质的超声提取条件 [J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(14): 5674-5683.
- [98] 武营雪, 康帅, 李妍, 等. 肝肾细胞毒性导引下鱼腥草中内酰胺生物碱的分离和鉴定 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(3): 544-548.

[责任编辑 王文倩]