

细辛用药沿革与合理用药思考

聂安政¹, 赵雪睿¹, 朱春胜^{1*}, 张冰^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘要: 细辛至今已有 2 000 多年药用历史, 且应用广泛。近年来临床上时有细辛中毒报道, 细辛毒性成分黄樟醚和马兜铃酸的安全问题也受到广泛关注。结合古今文献追溯细辛的历史用药沿革, 剖析细辛中毒反应特点, 从化学成分的角度探讨影响细辛毒性的因素与合理应用注意事项, 以期细辛临床安全合理的应用提供参考。

关键词: 细辛; 黄樟醚; 马兜铃酸; 用药沿革; 合理用药

中图分类号: R281 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)23-5719-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.034

Historical evolution and rational use of *Asari Radix et Rhizoma*

NIE An-zheng¹, ZHAO Xue-rui¹, ZHU Chun-sheng¹, ZHANG Bing²

1. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. School of Chinese material medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: *Asari Radix et Rhizoma* has been used for more than 2000 years with wide application in medicine. In recent years, there are many poisoning cases of *Asari Radix et Rhizoma* being reported in clinic, the rational application in clinic of *Asarum Radix et Rhizoma* has been widely concerned due to its poisonous components of safrole and aristolochic acid. The present paper traces the historical evolution of *Asari Radix et Rhizoma* through accessing Web of Science and multiple databases for biomedical sciences, and analyzes the characteristics of its toxic reaction, and discusses the matters needing attention in its rational application from the perspective of chemical composition, so as to promote the safe and reasonable application of *Asari Radix et Rhizoma*.

Key words: *Asari Radix et Rhizoma*; safrole; aristolochic acid; historical evolution; rational use of drugs

细辛 *Asari Radix et Rhizoma* 为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 或华细辛 *Asarum sieboldii* Miq. 的干燥根和根茎。始载于《神农本草经》, 有解表散寒、祛风止痛、通窍、温肺化饮之功效, 列为无毒之“上品”, 直到南宋陈承在《本草别说》中提出“细辛若单用末, 不可过半钱匕, 多即气闷塞不通者死”, 后被明代李时珍《本草纲目》收录, 将“半钱匕”改为“一钱匕”, 从此便有“细辛不过钱, 过钱命相连”之说^[1-2]。《中华本草》《全国中草药汇编》与各版高等院校《中药学》教材皆注细辛有小毒, 历版《中国药典》也将细辛用量限制

在 1~3 g^[3]。现代毒理学研究发现, 细辛中的主要毒性成分为黄樟醚与马兜铃酸, 黄樟醚可导致呼吸麻痹而死亡, 而原国家食品药品监督管理局明确指出马兜铃酸具有明显肾毒性, 可造成肾小管功能受损, 甚至存在引发肾癌的风险, 印证了细辛的“有小毒”之说^[4-5]。笔者结合古今文献追溯细辛的历史用药沿革, 探讨细辛入药部位、剂型、品种、煎煮时间、炮制与配伍对其“毒效”成分含量的影响, 对细辛临床合理应用提供参考。

1 细辛用法用量的历史沿革

1.1 汉代

细辛的用量无任何限制。东汉张仲景所著《伤寒论》^[6]中收载含细辛方剂 6 首;《金匮要略》^[7]中

收稿日期: 2018-08-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673618, 81403152); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20120013130002, 20130013120001)

作者简介: 聂安政(1989—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药物警戒与合理用药。E-mail: nieanzenh@163.com

*通信作者 朱春胜(1987—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药临床药学。E-mail: zhuchunsheng6@163.com

张冰(1959—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师。Tel: (010)64286335 E-mail: zhangbing6@263.net

收载细辛方剂 12 首,用量多在 1~6 两,按今之通行的古今度量衡换算法^[8]计算,东汉的 1 两相当于 13.92 g,折合现代剂量为 13.92~83.52 g,分别是《中国药典》规定最大用量的 4.64~27.84 倍。

1.2 魏晋南北朝时期

细辛的用量仍不受限制。王焘《外台秘要》卷八与卷十所引南朝名医释僧师所著《深师方》中含细辛方剂 2 首^[9],附子汤中细辛用量 3 两,补肺汤中细辛用量 1 两半。魏晋南北朝时期 1 两相当于 20.88 g,折合现代剂量分别为 60.64、30.32 g,分别是《中国药典》规定最大用量的 20.1、10.1 倍。

1.3 隋唐时期

细辛的用量基本不受限制。孙思邈《备急千金要方》^[10]妇人方上、中、下 3 卷所载含细辛内服汤剂 6 首,其中细辛用量 1 两的 1 首,1 两半 1 首,2 两的 3 首,3 两的 1 首。隋唐时期 1 两相当于 37.30 g,折合现代剂量为 37.30~111.90 g,分别是《中国药典》规定最大用量的 12.43~37.30 倍。

1.4 宋代

细辛开始有了用量限制。医家习惯使用细辛,就是将饮片研末,再取药末加水煎服。由于采用药末煎服,各种成分(包括毒性成分)的煎出率较等量饮片高。《本草别说》^[11]首先提出了细辛的用量问题,即“细辛若单用末,不可过半钱匕,多即气闷塞不通者死”。据《中药大辞典》^[8]与《中华本草》^[12]记载,半钱匕约相当于 0.30~0.35 g,也就是说细辛研末内服,每日用量不可超过 0.35 g。

1.5 明代

李时珍将《本草别说》细辛用量限制收录于《本草纲目》^[13],并将半钱改为一钱,从此,“细辛不过钱,过钱命相连”的用药思想长时期指导着细辛的临床应用。《本草正》也首次将细辛记载为“有小毒”^[14]。

1.6 清代

细辛内服汤剂用量骤降,医家在细辛的使用上渐趋保守。李明等^[15]研究了 373 首含细辛汤剂中细辛常用剂量,发现清代医家几乎严格遵循了“细辛不可过钱”的规定,91.1%的细辛剂量<3.73 g,其中小于 3 g 的占 67.1%。

1.7 现代

《中国药典》2015 年版^[16]规定细辛的汤剂用量为 1~3 g,与明清时期细辛的常用剂量 1.11~3.73 g 接近,可见《中国药典》的细辛使用剂量范围主要

参考了明清时期的细辛常用剂量。

由细辛历史用药沿革来看,细辛确能产生毒性作用,但“细辛不过钱”之说所指为细辛粉末并非细辛入汤剂用量,而细辛入汤剂时用量可稍大,临床上如何把握细辛入汤剂的用量,在保证临床疗效同时又避免毒性作用还有待研究。

2 细辛毒性的研究

2.1 细辛中毒反应临床报道

降玉珉^[17]报道 1 例 31 岁男性患者因头痛、牙痛 80 min 内共煎服细辛 15 g,疼痛好转,40 min 后出现呕吐、汗出、烦躁不安、口渴、面色红赤、呼吸急促(53 次/min)、脉洪数(123 次/min)、颈项强、瞳孔微散大等,体温 40.5℃,血压 170/130 mmHg,认为是由细辛煎服过量引起的中毒反应。陈筱琴等^[18]发现 1 例 50 岁女性患者因风寒犯肺后慢性支气管炎发作煎服小青龙汤加减方(其中细辛 3 g)2 剂后好转,遂将原方中细辛用量加至 8 g 续服,服药 2 h 后出现咽麻、口干、面色潮红、心跳加快(110 次/min),诊断为细辛服用过量引发心律失常。刘福礼等^[19]报道 1 例 43 岁女性患者因双下肢关节疼痛证属寒痹而煎服含有细辛的独活寄生汤(其中细辛 6 g)3 剂,因疼痛未除将细辛剂量调整至 9 g,煎服第 2 剂后 2 h 出现心慌、胸闷、动则加重、窦性心动过速以及双下肢浮肿等反应,系服用过量细辛中毒引起急性心衰。陈坚等^[20]发现 1 例 49 岁患者不慎误服细辛 6 g,30 min 后出现头痛、烦躁不安、面色潮红,并呕吐胃内容物、血压下降、心率减慢等中毒反应,提示细辛无用药指征不可妄用。翟敏等^[21]报道 1 例患者不慎误服细辛约 6 g,30 min 后出现头痛、烦躁不安、面色潮红并呕吐胃内容物,诊断为细辛中毒。龙月娥等^[22]报道 1 例患者因感冒自煎服中药汤剂(其中细辛用量 8 g)200 mL,服后 1 h,即出现了头昏头痛、腹痛腹胀、恶心呕吐,进而出现深昏迷、呼吸困难、呈潮式呼吸等呼吸中枢麻痹症状。陈忠朴^[23]报道 1 例 32 岁女性患者因牙痛服用牙痛胶囊(内含细辛)2 粒,2 h 后突感头晕、面色苍白、脉搏微弱,自诉四肢麻木、有濒死感,诊断为细辛中毒。另有临床报道^[24]用细辛散剂治疗寒性疼痛,从 1 g 开始服用,每日增加 1 g,至 4~5 g 时,患者发现有胸闷恶心等不良反应,细辛的毒副作用主要表现在对呼吸中枢的抑制。

综上临床报道,细辛煎剂的中毒剂量为 6~15 g,而细辛粉末的中毒剂量为 4~5 g,临床表现多以

心律失常、呼吸中枢麻痹症状为主,提示细辛粉末用药不宜超过 3 g,细辛入汤剂不宜超过 6 g。

2.2 细辛产生“毒-效”的化学实质

细辛产生药理作用的主要活性成分是甲基丁香酚、黄樟醚、细辛脂素,甲基丁香酚、黄樟醚是细辛中主要挥发油成分,其中甲基丁香酚占总挥发油的 46.9%,黄樟醚占总挥发油的 13.69%^[25]。甲基丁香酚是细辛镇咳祛痰、麻醉镇痛和抑菌的主要药效成分,黄樟醚为广谱抗菌成分,细辛脂素具有抗病毒、抗结核杆菌和免疫抑制作用^[26]。细辛产生毒性的主要化学成分为黄樟醚,黄樟醚不仅具有呼吸麻痹作用,而且是毒性较大的致癌物质,过量服用可导致死亡,有报道黄樟醚对大鼠的半数致死量(LD_{50})为 1 950 mg/kg,大鼠喂食 0.5%黄樟醚 2 年后形成明显的肝肿瘤,且有较高发生率(28%),而低剂量(0.1%)的黄樟醚诱发良性肿瘤且发生率较低^[27-28]。此外,细辛中还含有少量的马兜铃酸,具有明显肾毒性,可造成肾小管功能受损甚至存在引发肾癌的风险。2002 年,世界卫生组织(WHO)国际癌症研究机构将马兜铃酸列为一种潜在的致癌物质^[29]。

3 影响细辛毒性的因素

3.1 入药部位对细辛毒性的影响

王智华等^[30]发现细辛不同部位的挥发油含量为根>全草>叶,差异较大,根中挥发油含量分别是全草与叶中的 1.2、3.0 倍,而毒性成分黄樟醚含量为根>全草>叶,根中黄樟醚含量分别是全草与叶中的 1.33、4.18 倍,提示细辛不同入药部位的毒性存在较大差异。薛燕等^[31]采用超高效液相色谱-紫外(UPLC-UV)法测定了不同产地细辛地上及地下部分马兜铃酸量的差异,结果发现地上部分马兜铃酸的量分别是地下部分的 5.26~41.88 倍,提示细辛根及根茎中马兜铃酸量远低于茎叶。20 世纪 50 年代初期,我国细辛仍以根部入药,后因细辛药源稀缺,遂将其地上部分入药,如《中国药典》1963~2000 年版规定细辛来源为全草,2002 年“马兜铃酸肾病”事件后,《中国药典》2005~2015 年版皆规定细辛来源为根及根茎,主要是考虑到根中挥发油类活性成分含量较高,而马兜铃酸则几乎检测不到。

3.2 品种、剂型对细辛毒性的影响

魏新智等^[32]通过急性毒性实验比较了《中国药典》中规定的 3 种细辛的毒性,发现北细辛、华细辛散剂的 LD_{50} 值分别为 4.8、7.5 g/kg,汉城细辛散剂

的最大耐药量为 31.2 g/kg,而华细辛、汉城细辛水煎剂的 LD_{50} 值分别为 48.7、100.8 g/kg,北细辛水煎剂的最大耐药量 240 g/kg,按照《现代中药毒理学》采用的中药毒性 3 级分级标准^[33],北细辛散剂被判为有大毒,华细辛散剂有毒,北细辛水煎剂有小毒,故笔者认为细辛入散剂时考虑采用毒性较小的汉城细辛,而细辛入水煎剂时可考虑采用毒性较小的北细辛。

3.3 煎煮时间对细辛毒性的影响

黄蛟等^[34]采用 HPLC 法测定了细辛粉末与细辛饮片水煎煮 30、60、90、120 min 后甲基丁香酚、黄樟醚与细辛脂素的量,发现煎煮后甲基丁香酚含量分别为原药材粉末的 5%、1.8%、0.57%、0.4%;黄樟醚含量分别为原药材粉末的 1%、0.34%、0.06%及未检测到;细辛脂素含量分别为原药材粉末的 3.9%、6.98%、7.19%、8.32%,提示甲基丁香酚、黄樟醚随着煎煮时间的延长逐渐挥发,细辛脂素随着煎煮时间的延长逐渐溶出,提示细辛可通过长时间煎煮来减毒增效。王智华等^[30]发现细辛药材粉末所含有毒成分黄樟醚的含量分别是其水煎煮 10、20、30 min 后的 3.1、8.6、39.5 倍,提示细辛煎煮 10~30 min,黄樟醚含量呈现逐渐降低趋势,随着煎煮时间的延长细辛毒性逐渐降低。

3.4 炮制对细辛毒性的影响

严建业等^[35]采用 HPLC 法测定了不同炮制方法对细辛中黄樟醚量的影响,结果发现细辛不同炮制方法对其黄樟醚去除效果的大小顺序为盐制>炒制>米泔水制>碱制>甘草制>醋制>姜制>酒制>碱醋制>蜜制,其中炒制与盐制对细辛中黄樟醚的去除率达到 55%以上。黄蛟等^[36]发现细辛炒黄后主要毒性成分黄樟醚最高可降低 24%,而主要药效成分甲基丁香酚和细辛脂素含量分别最高可增加 36%、15%。古代早有关于细辛炒制的记载,如宋《圣济总录》中的“去苗叶轻炒”,明《济阴纲目》中的“去苗,炒”,清《本草纲目拾遗》中的“去叶节炒焦”^[36]。故笔者认为细辛在临床应用时可考虑炒制,不仅可以减毒,还可以增效。

3.5 配伍对细辛毒性的影响

贾波等^[37]观察了附子、白芍配伍细辛后对其急性毒性的影响,结果发现细辛煎剂的 LD_{50} 值为 33.697 7 g/kg,细辛配伍附子煎剂的 LD_{50} 值为 43.626 g/kg,细辛配伍附子的 LD_{50} 值是细辛的 1.29 倍;而细辛配伍白芍煎剂最大耐受量为 160 g/kg,是细辛临床用量的 200 倍,可见细辛配伍附子、白

芍能显著降低细辛的急性毒性。晏和国等^[38]发现细辛配伍甘草后其毒性可显著降低,甘草具有调和诸药的作用,可缓和细辛之毒性。《本草新编》^[39]指出细辛“只可少用,而不可多用;亦只可共用,而不能独用。多则气耗而病增,独用则气尽而命丧”。警示细辛多用、独用易致中毒,强调少用、配伍使用是确保细辛安全有效的关键,故细辛临床应用时可选择配伍白芍、甘草或附子来减毒。

4 细辛临床应用注意事项

4.1 用药指征

“辨证论治”是中医治病的特色,所谓“有是证,用是药”“有病则病受之,无病则体受之”,可见辨证准确是细辛临床安全合理用药的前提。《神农本草经·卷二·上品》云^[2]:“细辛,味辛,温。主咳逆,头痛脑动,百节拘挛,风湿痹痛死肌”。同时结合《伤寒论》《金匱要略》中使用细辛的方药,可概括出细辛使用的指征为恶寒、不渴,或兼有咳逆、厥冷、疼痛,故笔者认为有上述典型细辛用药指征者可用之,无典型用药指征当慎用或少用,如前述 6 例细辛临床中毒反应报道中,2 例因误服(无用药指征)细辛 6 g 均出现中毒反应,而余 4 例对证(用药指征明确)服用细辛 8 g 以上才可能出现中毒反应,提示用药指征不明确时服用细辛较易出现中毒反应。

4.2 用药剂量

细辛临床用量首先需“辨病施量”,邵玉清^[40]自拟细辛汤(细辛 15 g)治疗椎间盘突出症 100 例,痊愈 80 例,好转 17 例,总有效率为 97.0%;治疗变异性心绞痛(麻黄 10 g、细辛 5 g、麦冬 15 g、煎服)54 例,痊愈 42 例,好转 10 例,总有效率为 97.7%。田明萍^[41]采用白芍 32 g、细辛 3 g 与甘草 15 g 煎服治疗各种原因所引起的头痛、牙痛与痉挛性腹痛等病症 44 例(其中牙痛 26 例、头痛 14 例、痉挛性腹痛 4 例),服 3~6 剂后均疗效显著。王华明^[42]用重剂小青龙汤治疗支气管哮喘 24 例,用细辛 6~9 g,除 1 例复发,余者哮喘基本得到控制。笔者认为细辛用于治疗风寒头痛、牙痛、过敏性鼻炎、三叉神经痛等位于头面部的疾患时一般煎服或粉末用量在 1~3 g 即可,应将细辛与他药同煮不少于 30 min;若用于体质偏寒、无热象且疼痛较重的心绞痛等,煎服时可考虑用量为 3~6 g,方中可适当加入白芍、甘草等配伍减毒;若用于治疗寒饮内停之咳嗽等肺系疾患,煎服时可考虑细辛用量 6~9 g,可选用毒性较小的北细辛,或将细辛炒制后配伍甘草或白芍

减毒入复方煎服,若用于寒痹症及腰腿痛等顽疾时,煎服时细辛用量可考虑小剂量开始逐量加至 9~15 g,将细辛先煎一段时间,且将砂锅锅盖打开,以利于毒性成分的挥发。

此外,刘庆等^[43]发现临床应注意对一般轻症及年老体弱、儿童、产妇或肝肾功能不全患者应用细辛时绝不可超过《中国药典》规定剂量,且考虑酌情减量,对糖尿病病人应慎用细辛,因细辛挥发油中有增强脂质代谢及升高血糖的成分。

4.3 用药疗程

细辛中所含黄樟醚、马兜铃酸均具有长期毒性,临床应用时切不可超疗程使用,一般细辛用药疗程不可超过 1~2 周,尤其是肝肾功能不全者当忌用或慎用。若用于治疗寒痹症及腰腿痛等顽疾需长期服用时,应适当减小剂量并定期检查肝肾功能以确保其安全合理应用。

4.4 煎煮时间

刘贵仁^[44]指出用细辛内服必久煎,禁用粉末冲服以防中毒,临证中凡用细辛 30 g 以上者,每剂中药水煎 2 次,每次 40 min。朱跃兰等^[45]认为大剂量细辛入汤剂,宜先煎 30~60 min 为好。笔者认为细辛用量在 1~3 g,煎煮时间应不低于 30 min;细辛用量在 3~6 g,煎煮时间应在 30 min 以上;细辛用量在 6~9 g,可考虑先煎 10~20 min;细辛用量在 9~15 g,可考虑先煎 30 min;细辛用量在 15 g 以上时,可考虑先煎 30 min 以上。

4.5 重复用药

细辛属于含毒性成分的中药,所以在临床应用含细辛汤剂时应避免重复使用含细辛的中成药如止咳化痰丸、正天丸、江南度世丸、醒脑再造丸等,以降低细辛中毒反应的发生率。

5 结语与展望

临床上关于细辛临床用量争议较多,用量太小临床疗效不明显,用量太大则容易发生毒性反应,而临床上基于“毒效”研究细辛用法用量的报道又较为少见。

就细辛毒性而言,影响细辛毒性的因素较多,哪些因素是最直接的因素,目前报道较少;对细辛临床应用安全性的报道也都局限于个案报道或小样本的回顾性分析;针对细辛临床应用安全性的系统研究开展地较少,这些都有待于进一步深入研究,为细辛临床用量标准的建立提供依据,从而促进细辛临床合理安全应用。

参考文献

- [1] 李时珍. 本草纲目 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985.
- [2] 徐树楠, 牛占兵. 神农本草经 [M]. 石家庄: 河北科技出版社, 1994.
- [3] 林大勇, 李 斌, 曲道伟. “亦药亦毒”论细辛 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 17-19.
- [4] Jin M, Kijima A, Suzuki Y, *et al.* Comprehensive toxicity study of saffrole using a medium-term animal model with gpt delta rats [J]. *Toxicology*, 2011, 290(2/3): 312-321.
- [5] 王潇晗, 张连学, 郜玉钢, 等. 含马兜铃酸中药减毒的研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3241-3244.
- [6] 张 机. 伤寒论讲义 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983.
- [7] 张 机. 金匱要略讲义 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [8] 江苏新医学院. 中药大辞典·附编 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1979.
- [9] 王 焘. 外台秘要 [M]. 北京: 华夏出版社, 1993.
- [10] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955.
- [11] 唐慎微. 重修政和经史证类备用本草 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957.
- [12] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (第 1 册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [13] 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 华夏出版社, 1998.
- [14] 周祯祥. 细辛本草研究 [J]. 中医药信息, 2007, 24(1): 35-37.
- [15] 李 明, 周 强, 杨丽娜, 等. 历代含细辛汤剂中细辛常用剂量文献研究 [J]. 中医杂志, 2017, 58(20): 1783-1786.
- [16] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [17] 降玉珉. 治愈服过量细辛引起中毒 1 例报告 [J]. 上海中医药杂志, 1965(8): 41.
- [18] 陈筱琴, 王遂生. 细辛过量引起心律失常一例 [J]. 江苏中医, 1994, 15(1): 10.
- [19] 刘福礼, 张韧闻, 周超凡. 服细辛过量出现心衰 1 例 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(7): 440.
- [20] 陈 坚, 蔡玲英. 细辛中毒 1 例诊治体会 [J]. 黑龙江医药, 2001, 14(4): 310.
- [21] 翟 敏, 余绍玲. 超量服用中药导致中毒分析 [J]. 河南中医, 2003, 23(12): 62.
- [22] 龙月娥, 叶世辉, 陈晓云. 重度急性细辛中毒抢救成功 1 例 [J]. 陕西中医, 1999, 20(6): 282.
- [23] 陈忠朴. 中药“细辛”中毒 1 例救治体会 [J]. 河北医药, 2007, 29(5): 524.
- [24] 徐建兵, 文 竹, 杨国正, 等. 细辛毒性研究进展 [J]. 西部医学, 2011, 23(12): 2473-2475.
- [25] 孙海英, 陈海生. 辽细辛挥发油的气相-质谱分析 [J]. 第二军医大学学报, 1993, 14(2): 193-195.
- [26] 顾苏俊. 近年来有关细辛用法用量研究的综述 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 956-957.
- [27] 黄顺旺. 细辛的药理毒理和临床应用 [J]. 安徽医药, 2003, 7(6): 477-479.
- [28] 孙建宁. 中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [29] 梁爱华, 高 月, 张伯礼. 含马兜铃酸中药的安全性问题及对策 [J]. 中国食品药品监管, 2017(11): 17-20.
- [30] 王智华, 洪筱坤. 从细辛根与全草煎剂所含挥发油及黄樟醚的测定分析论细辛用量与剂型的关系 [J]. 上海中医药杂志, 1987(9): 2-3.
- [31] 薛 燕, 童湘晖, 王 峰, 等. UPLC-UV 测定细辛地上和地下部位中的马兜铃酸 A [J]. 药学报, 2008, 43(2): 221-223.
- [32] 魏新智, 付勇强, 王 琨, 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.
- [33] 孙文燕, 侯秀娟, 王 斌, 等. 中药毒性分级概况与研究思路探讨 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2199-2201.
- [34] 黄 蛟, 易进海, 刘玉红, 等. 细辛煎煮过程中甲基丁香酚、黄樟醚和细辛脂素的变化研究 [J]. 中成药, 2012, 34(10): 1971-1974.
- [35] 严建业, 王元清, 王 炜, 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.
- [36] 黄 蛟, 易进海, 刘玉红, 等. 炒制对细辛中黄樟醚、甲基丁香酚和细辛脂素含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 90-92.
- [37] 贾 波, 曹兰秀, 邓中甲, 等. 细辛毒性及配伍解毒实验研究 [J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(2): 50-51.
- [38] 晏和国, 杨 博, 侯建婷, 等. “细辛不过钱”释疑 [J]. 中医药通报, 2016, 15(6): 44-45.
- [39] 常章富. 细辛的内服用量与毒性 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 721-726.
- [40] 邵玉清. 细辛毒性的药理和毒理作用探讨 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(4): 791-792.
- [41] 田明萍. 白芍细辛甘草汤治疗牙痛 [J]. 中国民间疗法, 2002, 10(10): 56-57.
- [42] 王华明. 重剂小青龙汤治疗支气管哮喘 24 例 [J]. 中成药研究, 1983(12): 21-22.
- [43] 刘 庆, 刘慧君. 细辛的应用和毒副作用 [J]. 新疆中医药, 1998, 16(1): 47-48.
- [44] 刘贵仁. 细辛内服必煎煮 [J]. 陕西中医, 1991, 12(8): 375-376.
- [45] 朱跃兰, 侯秀娟, 赵凤毛. 细辛应用安全性的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1175-1177.