

## 基于斑马鱼模型探讨血必净注射液与3种抗生素并用对肝损伤的影响

陈昭<sup>1</sup>, 郑蕊<sup>1</sup>, 张晓雨<sup>1</sup>, 邱瑞瑾<sup>1</sup>, 潘海娥<sup>1</sup>, 孙杨<sup>1</sup>, 赵晨<sup>2</sup>, 田贵华<sup>1</sup>, 商洪才<sup>1\*</sup>

1. 北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700

2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

**摘要:** 目的 利用斑马鱼模型评价血必净注射液与3种抗生素并用对肝脏损伤的影响。方法 以肝脏荧光标记的斑马鱼为动物模型, 设置对照组、抗生素单用(阿莫西林克拉维酸钾分散片 1 000 μg/mL、左氧氟沙星片 800 μg/mL、阿莫西林胶囊 400 μg/mL)组、血必净注射液(2.5、5.0、10.0 μg/mL) + 抗生素组, 连续给药 72 h, 每 24 h 更换暴露液, 给药结束后, 显微镜下拍照, 统计肝面积、肝脏荧光强度。收集样品, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 进行组织病理学检查。结果 在阿莫西林克拉维酸钾分散片和血必净注射液的安全浓度范围内联合用药未发现斑马鱼死亡, 未发现毒性加剧; 在左氧氟沙星片和血必净注射液的安全浓度范围内联合用药未发现斑马鱼死亡, 未发现毒性加剧; 在阿莫西林胶囊的安全浓度范围内, 联合应用 10 μL/mL 血必净注射液可导致斑马鱼全部死亡; 联合应用 5 μL/mL 血必净注射液可导致部分斑马鱼死亡, 剩余斑马鱼肝毒性加剧, 与阿莫西林胶囊单用组比较, 肝面积及肝脏荧光强度均显著下降 ( $P < 0.05$ )。结论 血必净注射液与阿莫西林克拉维酸钾分散片、左氧氟沙星片并用不会对斑马鱼的肝脏造成损伤。阿莫西林胶囊与血必净注射液并用时增加斑马鱼的肝损伤风险, 应控制阿莫西林胶囊的处方浓度, 并重点观察患者肝功能变化。

**关键词:** 中西药并用; 斑马鱼模型; 药物相互作用; 血必净注射液; 抗生素; 阿莫西林胶囊; 左氧氟沙星片; 阿莫西林克拉维酸钾分散片

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 07-1385-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.004

## Study on liver injury of combined use of Xuebijing Injection and three kinds of antibiotics based on zebrafish model

CHEN Zhao<sup>1</sup>, ZHENG Rui<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyu<sup>1</sup>, QIU Ruijin<sup>1</sup>, PAN Haie<sup>1</sup>, SUN Yang<sup>1</sup>, ZHAO Chen<sup>2</sup>, TIAN Guihua<sup>1</sup>, SHANG Hongcai<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effects of Xuebijing Injection and three kinds of antibiotics on liver protection and liver injury by zebrafish model. **Methods** Zebrafish with liver fluorescent labeling were used as animal models. The control group, single antibiotic group (amoxicillin clavulanate potassium dispersible tablet 1 000 μg/mL, levofloxacin tablet 800 μg/mL, amoxicillin capsule 400 μg/mL), Xuebijing Injection (2.5, 5.0, 10.0 μg/mL) + antibiotic group were set for continuous administration for 72 h. Change the exposure solution every 24 hours. After administration, the liver area, and liver fluorescence intensity were counted. Samples collection, paraffin embedding, paraffin section, HE staining, and histopathological examination were performed. **Results** The experimental results showed that there were no death and no aggravation of toxicity within the safe dose range of amoxicillin-clavulanate potassium, combining with Xuebijing (2.5, 5, 10 μL/mL). With the increasing of Xuebijing concentration, the liver area and fluorescence intensity increased gradually. Within the safe dose range of levofloxacin, no increase in toxicity was found combining with Xuebijing (2.5, 5, 10 μL/mL). Within the safe concentration range of amoxicillin, combined application of 10 μL/mL

收稿日期: 2021-06-08

基金项目: 国家“万人计划”(2016)经费资助项目(W02020052); 中国博士后科学基金面上项目(2020M670236、2021T140075); 国家自然科学基金青年项目(81803963)

第一作者: 陈昭, 在站博士后, 助理研究员。Tel: (010)84013190 E-mail: zhaochen@bucm.edu.cn

\*通信作者: 商洪才, 教授, 博士生导师, 主任医师。Tel: (010)84013190 E-mail: shanghongcai@126.com

Xuebijing Injection could cause death of all zebrafish. The combined application of 5  $\mu\text{L/mL}$  Xuebijing Injection could cause the death of some zebrafish, and the liver toxicity of the remaining zebrafish was aggravated. Compared with the group of amoxicillin capsule alone, the liver area and liver fluorescence intensity were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined use of Xuebijing Injection and amoxicillin-clavulanate potassium will not cause damage to the liver of zebrafish. The combined use of amoxicillin and Xuebijing Injection will increase the risk of liver injury in zebrafish, and high doses may lead to death. When using Xuebijing Injection clinically, the prescribed dose of amoxicillin should be controlled and the changes in liver function should be observed. The combined use of Xuebijing Injection and levofloxacin has not found any damage to the liver of zebrafish.

**Key words:** combination of traditional Chinese medicine and Western medicine; zebrafish model; drug interactions; Xuebijing Injection; antibiotic; amoxicillin; levofloxacin; amoxicillin-clavulanate potassium

坚持中西并重是实施中医药振兴发展的重大工程的具体举措,也是人们对医疗健康需求的必然结果。但是,中西药并用面临着使用混乱、情况复杂、评价难度高等问题,给安全用药带来极大挑战。

在国家对中西医并重大力支持的背景下,国内医疗界和学术界长期关注中西药并用的情形下<sup>[1-2]</sup>,中西药并用将覆盖临床所有治疗领域,成为疾病治疗的常用手段<sup>[2]</sup>。目前,人类疾病谱已经转向需要长期用药的复杂疾病,致使联合用药情况越来越普遍。在刚颁布的《中华人民共和国中医药法》中,国家鼓励科研机构、高等学校、医疗机构和药品生产企业等,运用现代科学技术和传统中医药研究方法,开展中医药科学研究,加强中西医结合研究,促进中医药理论和技术方法的继承和创新,体现了从团结中西医转轨为中西医并重的国策。习近平总书记称誉中医药是国之瑰宝,蕴育深邃的哲理,“传承精华、守正创新”为构建具有中国特色的、统一的医药学创造了良好的机遇<sup>[1]</sup>。

中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)建议在以抗生素为基础的脓毒症治疗中加入血必净注射液。血必净注射液主要是由红花、丹参、赤芍、川芎、当归5味中药组成,临床上与抗生素联合用于治疗脓毒症和多器官功能障碍综合症,是我国应用于此类疾病的唯一中药注射剂,使得中药注射剂进入急救医学主流市场<sup>[3]</sup>。血必净注射液和抗生素并用表现出高度的药动学相容性<sup>[4]</sup>。随着抗生素应用日趋广泛,各种抗生素诱发的肝损伤日益严重。血必净注射液和抗生素并用不仅可以提高治疗效果,还能减轻抗生素带来的肝损伤<sup>[5-7]</sup>。对于血必净注射液与抗生素并用的安全性需要进一步评价<sup>[8]</sup>,本研究采用斑马鱼模型作为评价中西药并用安全性的一种方式,以期后续中西药并用安全性评价提供参考。

斑马鱼模型应用于药物毒性筛选试验,可进行致畸性、心脏毒性、肝脏毒性、神经毒性等靶器官的

评价。用斑马鱼进行药物的肝损伤评价存在许多的优势,首先斑马鱼在受精后72 h完成血液灌注,肝脏功能完整,4~5 d后可以通过口服进行试验,方便快捷<sup>[9]</sup>。其次,斑马鱼体内有与人类相似的脂代谢酶<sup>[10-13]</sup>,例如HMG-CoA合成酶、裂解酶,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)。斑马鱼实验周期短,相对哺乳动物成本低,药物用量少,给药方式简单。其全身透明,易于观察,较能直接反映药物吸收、分布、代谢过程,还有各项生化指标<sup>[14]</sup>。而且,斑马鱼与人类基因组的相似度高达87%,有与人类近似的毒性特征和信号传导通路,斑马鱼的各种器官和组织在解剖学、生理学和分子水平上已经被证实类似于哺乳动物,是一种可比性较强的模式动物。

本研究通过构建斑马鱼模型评价血必净注射液与不同抗生素并用肝损伤情况,进而为临床上血必净注射液与抗生素并用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

选用肝脏荧光标记的转基因 Tg (L-FABP: EGFP)系斑马鱼和野生型 AB 系斑马鱼,斑马鱼为山东省科学院生物研究所斑马鱼药物筛选平台提供。

### 1.2 实验仪器

AXIO Zoom.V16蔡司体式荧光显微镜(卡尔蔡司(上海)管理有限公司);斑马鱼饲养养殖系统(北京爱生科技有限公司),SpectraMR 酶标仪(美国 Dynex 公司)。

### 1.3 药物及主要试剂

血必净注射液(天津红日药业,10 mL/5支,产品批号2003151);左氧氟沙星片[第一制药(北京)有限公司,0.5 g/4片,批号BX099G1];阿莫西林克拉维酸钾分散片(7:1)(鲁南制药集团,228.5 mg/12片,批号51200113);阿莫西林胶囊(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,0.5 g/24粒,批号JD2003004)。

## 2 方法

### 2.1 斑马鱼胚胎获取

由山东省科学院生物研究所提供的斑马鱼成鱼在光照 14 h/黑暗 10 h、(28±0.5)℃条件下饲养,每天定时定量喂食。选用健康性成熟的斑马鱼按雌雄比例2:2于产卵缸中配对产卵,收取受精卵,消毒后置于光照 14 h/黑暗 10 h、(28±0.5)℃培养箱中,发育至 3 dpf(days post fertilization)时,用于本实验。

设定药物浓度梯度(阿莫西林克拉维酸钾分散片、左氧氟沙星片、阿莫西林胶囊 1~1 000 µg/mL,血必净注射液 1~1 000 µL/mL)给药组,连续 72 h,每 24 h 更换暴露液,实验设立 3 个重复。暴露结束后,记录各组斑马鱼死亡数量,明确后续实验的给药浓度。

### 2.2 药物处理及图像获取

设置对照组、抗生素单用(阿莫西林克拉维酸钾分散片 1 000 µg/mL、左氧氟沙星片 800 µg/mL、阿莫西林胶囊 400 µg/mL)组、血必净注射液(2.5、5.0、10.0 µg/mL)+抗生素组,连续给药 72 h,每 24 h 更换暴露液,实验设立 3 个重复。给药结束后,显微镜下拍照,统计肝面积、肝脏荧光强度。收集样品,石蜡包埋,切片,HE 染色,进行组织病理学检查。

### 2.3 统计学方法与图像数据处理

使用 Image-Pro Plus 软件统计各组斑马鱼肝脏荧光面积和荧光强度。Graphpad prism 统计软件和 SPSS 20 软件分析数据。组间差异性采用单因素方差分析。

## 3 结果

### 3.1 阿莫西林克拉维酸钾分散片和血必净注射液并用

预试验检测斑马鱼对 1~1 000 µg/mL 阿莫西林克拉维酸钾分散片的耐受性,≤1 000 µg/mL 时斑马鱼无死亡;预试验检测斑马鱼对 1~1 000 µL/mL 血必净注射液的耐受性,≤10 µL/mL 时斑马鱼无死亡。基于预试验结果,选用 1 000 µg/mL 阿莫西林克拉维酸钾分散片,2.5、5.0、10.0 µL/mL 血必净注射液进行后续实验。

如图 1 所示,与对照组比较,阿莫西林克拉维酸分散片组斑马鱼肝面积、肝脏荧光强度显著下降( $P<0.001$ );在安全浓度范围内联合应用血必净注射液(2.5、5.0、10 µL/mL),未发现死亡,未发现毒性加剧,肝面积有增加趋势。

如图 2 病理切片表型图所示,与对照组比较,阿莫西林克拉维酸钾分散片组斑马鱼肝细胞出现大量不同大小的空泡,细胞质明显减少,出现核皱缩

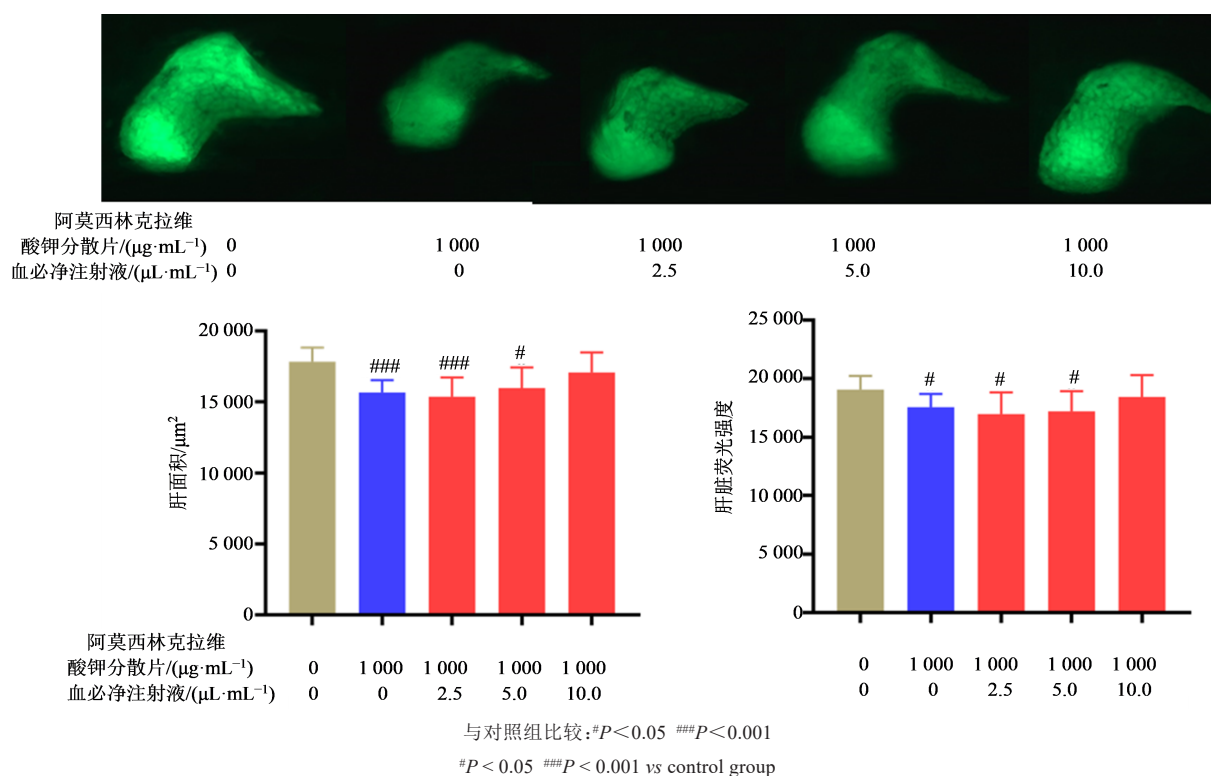


图 1 阿莫西林克拉维酸钾分散片和血必净注射液并用对斑马鱼典型肝脏表型图及肝面积、肝脏荧光强度的影响

Fig. 1 Effect of amoxicillin-clavulanate potassium and Xuebijing Injection on typical liver phenotypic and statistical maps of liver area and liver fluorescence intensity in zebrafish



或核消失;联合应用血必净注射液组肝损伤较单用阿莫西林克拉维酸钾分散片有所恢复。

### 3.2 左氧氟沙星片和血必净注射液并用

预试验检测斑马鱼对1~1 000  $\mu\text{g/mL}$  左氧氟沙星片的耐受性, $\leq 800 \mu\text{g/mL}$ 时斑马鱼无死亡。选用800  $\mu\text{g/mL}$ 左氧氟沙星片,2.5、5.0、10.0  $\mu\text{L/mL}$ 血必净注射液进行后续实验。

如图3所示,与对照组比较,左氧氟沙星片组斑马鱼肝面积、肝脏荧光强度显著下降( $P<0.001$ );在安全浓度范围内,联合应用血必净注射液(2.5、5.0、10.0  $\mu\text{L/mL}$ )未发现死亡,未发现肝毒性加剧。

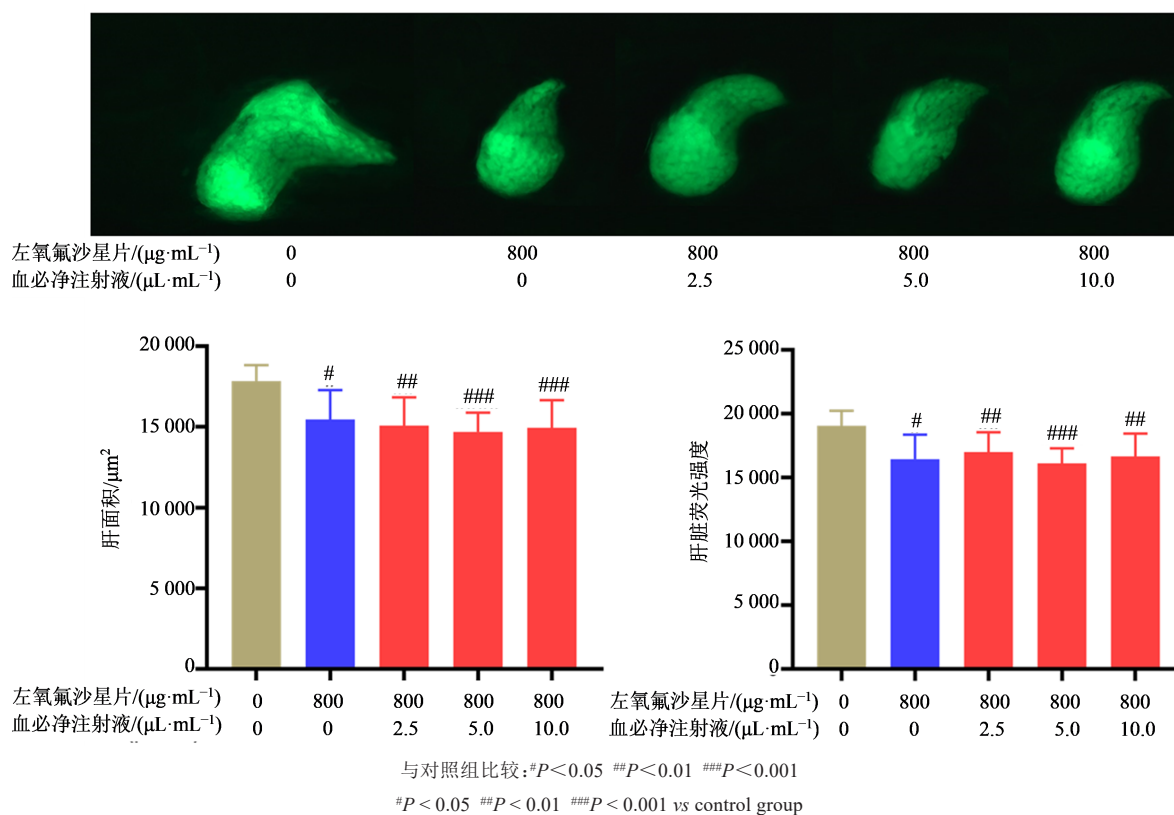


图3 左氧氟沙星片和血必净注射液并用对斑马鱼典型肝脏表型及肝面积、肝脏荧光强度的影响

Fig. 3 Effect of levofloxacin and Xuebijing Injection on typical liver phenotypic and statistical maps of liver area and liver fluorescence intensity in zebrafish

如图4病理切片表型图所示,与对照组比较,左氧氟沙星片组斑马鱼肝细胞出现大量不同大小的空泡,细胞质明显减少,出现核皱缩或核消失,左氧氟沙星片与血必净注射液并用组肝损伤较单用左氧氟沙星片有所恢复。

### 3.3 阿莫西林胶囊和血必净注射液并用

预试验检测斑马鱼对1~1 000  $\mu\text{g/mL}$  阿莫西林胶囊的耐受性, $\leq 800 \mu\text{g/mL}$ 时斑马鱼无死亡。基于预试验结果,选用400  $\mu\text{g/mL}$ 阿莫西林胶囊,2.5、5.0、10.0  $\mu\text{L/mL}$ 血必净注射液进行后续实验。

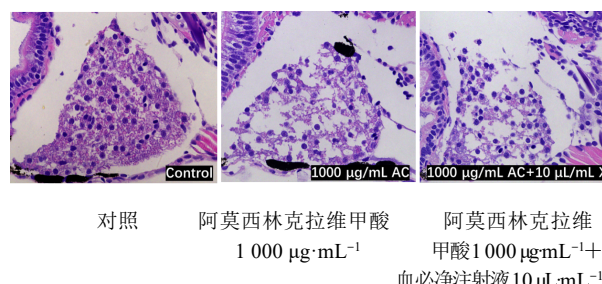


图2 阿莫西林克拉维酸钾分散片和血必净注射液并用对病理切片表型的影响

Fig. 2 Effect of amoxicillin-clavulanate potassium and Xuebijing Injection on pathological section phenotype

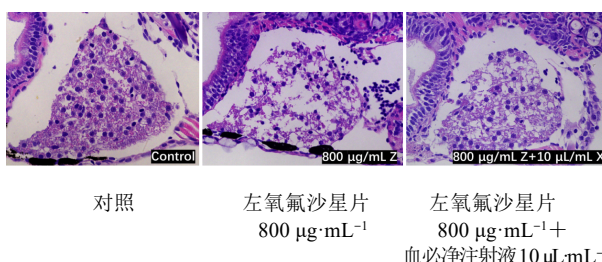


图4 左氧氟沙星片和血必净注射液并用对病理切片表型的影响

Fig. 4 Effect of levofloxacin and Xuebijing Injection on pathological section phenotype



在阿莫西林的安全浓度范围内,联合应用10  $\mu\text{L/mL}$  血必净注射液可导致斑马鱼全部死亡;联合应用5  $\mu\text{L/mL}$  血必净注射液可导致部分斑马鱼死亡,剩余斑马鱼肝毒性加剧,与阿莫西林胶囊单用组比较,肝面积及肝脏荧光强度均显著下降( $P <$

0.05)。见图5。

如图6所示,与对照组比较,阿莫西林胶囊组斑马鱼肝细胞出现大量不同大小的空泡,细胞质明显减少,出现核皱缩或核消失,阿莫西林胶囊与血必净注射液并用肝损伤有所加剧。

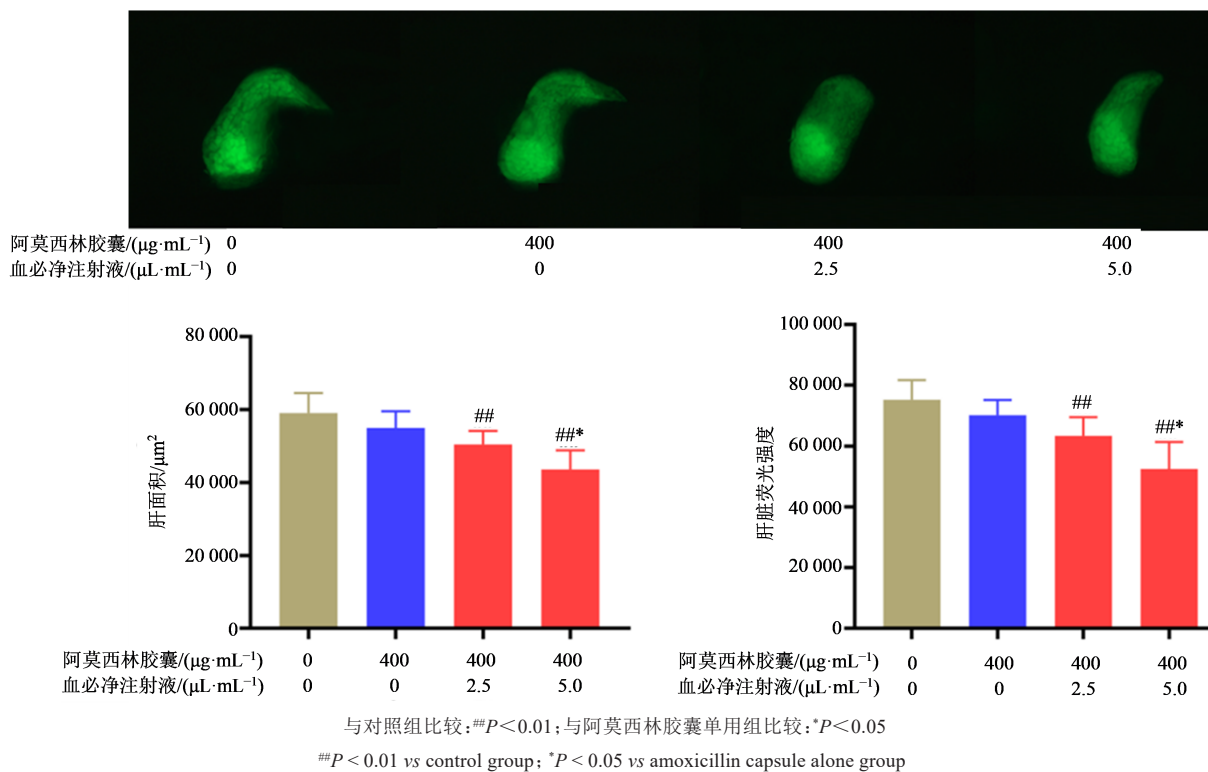


图5 阿莫西林胶囊和血必净注射液并用对斑马鱼典型肝脏表型及肝面积、肝脏荧光强度的影响

Fig. 5 Effect of amoxicillin and Xuebijing Injection on typical liver phenotypic and statistical maps of liver area and liver fluorescence intensity in zebrafish

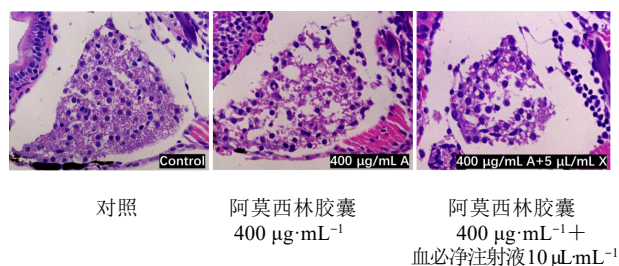


图6 阿莫西林胶囊和血必净注射液并用对病理切片表型的影响

Fig. 6 Effect of amoxicillin and Xuebijing Injection on pathological section phenotype

#### 4 讨论

中西药并用安全性研究是临床用药过程中的一大挑战。意外的毒性是临床试验过程中的一个主要消耗源和上市后导致不必要的发病率和死亡率的主要原因<sup>[15-16]</sup>。中西药并用难以真实反映中药临床安全性,症状性不良事件/反应的报告缺乏可靠性,同类临床研究中安全性指标报告差异大等。为

了进一步规范临床安全性评价指标,本团队提出了:在中西药并用的临床安全性评价中引入核心指标集概念,一方面可减少潜在的选择性报告偏倚,另一方面,可整合多个临床研究结果,有利于系统评价分析比较和合并<sup>[17]</sup>。

药物肝损伤具有重要临床意义,在中西药并用中肝损伤受到越来越广泛的关注<sup>[18-20]</sup>。中西药并用时药物间相互作用使中药和西药在一起给药时产生协同或拮抗作用。由于中药化学成分的复杂性使得中西药并用时产生药物-药物相互作用极其复杂,也增加了中西药并用时肝损伤的风险。中西药并用的临床研究表明:中西药并用会产生不良反应,例如过敏反应、肝损伤等。肝脏作为主要代谢器官,含有大量的活性代谢酶,肝脏同时也是毒性反应最主要的靶器官。药物在肝药酶作用下发生代谢反应后,其化学结构发生转化后产生的代谢物可能会产生肝损伤<sup>[21-22]</sup>。

血必净注射液与不同抗生素并用临床使用过程中较为常见,特别是在治疗脓毒症过程中<sup>[23]</sup>。但是对于血必净注射液和抗生素肝损伤研究还需要进一步深入,规避并用过程中肝损伤风险。本研究采用斑马鱼模型探讨血必净注射液与抗生素并用肝损伤情况。血必净注射液和3种抗生素并用时均在抗生素安全浓度范围内,血必净注射液与阿莫西林克拉维酸钾并用不会对斑马鱼的肝脏造成损伤。阿莫西林胶囊与血必净注射液并用时会增加斑马鱼的肝损伤风险,高浓度可能导致死亡,临床应用血必净注射液时,应控制阿莫西林胶囊的处方浓度,并重点观察患者肝功能变化。左氧氟沙星与血必净注射液并用未发现对斑马鱼肝脏的损伤作用。血必净注射液与抗生素浓度配比范围还需要更加细致和全面的实验设计;血必净注射液与不同抗生素并用产生肝损伤的物质基础和机制需要进一步研究,以期能为血必净注射液与抗生素并用临床安全性评价提供依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王永炎. 中西医并重之策带来国医国药发展的春天[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(1): 5-8.  
Wang Y Y. Equally prioritized and integrated approach to Chinese and Western medicine facilitates the blossoming development of traditional Chinese medicine [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(1): 5-8.
- [2] 郑蕊, 陈诗琪, 商洪才. 中西药物联用安全性评价——“征靶关联法”的探索建立[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, 20(10): 1734-1738.  
Zheng R, Chen S Q, Shang H C. The safety evaluation method of herb-drug combination: manifestation-target alliance [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2018, 20(10): 1734-1738.
- [3] 郑蕊, 张莉, 田然, 等. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(8): 682-686.  
Zheng R, Zhang L, Tian R, et al. The effect of Xuebijing injection for severe acute pancreatitis: a Meta analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(8): 682-686.
- [4] Li J, Olaleye O E, Yu X, et al. High degree of pharmacokinetic compatibility exists between the five-herb medicine XueBiJing and antibiotics comedicated in sepsis care [J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(5): 1035-1049.
- [5] Andrade R J, Aithal G P, Björnsson E S, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. J Hepat, 2019, 70(6): 1222-1261.
- [6] 王伽伯, 张乐, 郭玉明. 中药药源性肝损伤因果关系的评估策略和方法[J]. 药学报, 2018, 53(6): 920-928.  
Wang J B, Zhang L, Guo Y M, Bai Z F, Xiao X H. Causality assessment strategies and methods for Chinese medicines-induced liver injury [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(6): 920-928.
- [7] 肖小河, Hervé L, Victor N. 传统药物安全用药北京宣言[J]. 药学报, 2018, 53(11): 1930.  
Xiao X H, Hervé L, Victor N, et al. Beijing declaration on the safe use of traditional medicines [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(11): 1930.
- [8] 李承羽, 张晓雨, 刘斯. 血必净注射液治疗新型冠状病毒感染的肺炎(COVID-19)证据基础及研究前瞻[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(2): 242-247.  
Li C Y, Zhang X Y, Liu S, et al. Current evidence and research prospects of xuebijing injection in treating novel coronavirus-infected pneumonia (COVID-19) [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2020, 22(2): 242-247.
- [9] 马瑞娇, 贾智莉, 王学芳, 等. 基于斑马鱼模型的抗结核药物肝脏毒性比较研究[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(9): 953.  
Ma R J, Jia Z L, Wang X F, et al. Comparative study on liver toxicity of anti-tuberculosis drugs based on the zebrafish model [J]. Chin J Antibiot, 2020, 45(9): 953.
- [10] 刘昌孝. 精准药学: 从转化医学到精准医学探讨新药发展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 1-18.  
Liu C X. Precision pharmacy: Investigating new drug research and development from translational medicine to precision medicine [J]. Drug Eval Res, 2016, 39(1): 1-18.
- [11] Yue J, Peng R, Chen J, et al. Effects of rifampin on CYP2E1-dependent hepatotoxicity of isoniazid in rats [J]. Pharm Res, 2009, 59(2): 112-119.
- [12] 王丹丹, 宁静, 吕侠. 药物代谢酶特异性探针底物的研发与应用进展[J]. 药科学进展, 2017, 41(2): 110-123.  
Wang D D, Ning J, Lyu X. Research progress in specific probe substrates for drug metabolizing enzymes [J]. Prog Pharm Sci, 2017, 41(2): 110-123.
- [13] 吴敬敬, 马虹莹, 王丹丹. 细胞色素P450酶介导的中药代谢激活与毒性研究进展[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, 20(8): 1303-1313.  
Wu J J, Ma H Y, Wang D D, et al. Advances in study of metabolic activation and toxicity of herbal ingredients mediated by cytochrome P450 [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2018, 20(8): 1303-1313.
- [14] 夏青, 韩利文, 张云, 等. 基于斑马鱼模型的柴胡皂苷a保肝作用与肝毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2662-2666.  
Xia Q, Han L W, Zhang Y, et al. Study on liver protection and hepatotoxicity of saikosaponin a based on zebrafish

- model [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(13): 2662-2666.
- [15] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China [J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [16] 张晓雨, 刘 硕, 孙 杨, 等. 从"三药三方"谈中药新药审评理念、研发思路及策略 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(16): 1818-1821.
- Zhang X Y, Liu S, Sun Y, et al. Strategy and thinking of the development and review policies of traditional Chinese medicine (TCM) new drugs taking "three Chinese patent medicines and three TCM prescriptions" as examples [J]. Chin J New Drug, 2020, 29(16): 1818-1821.
- [17] 邱瑞瑾, 钟长鸣, 关曼柯, 等. 中西药联用临床安全性评价应引入核心指标集 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(5): 511-514.
- Qiu R J, Zhong C M, Guan M K, et al. Core outcome set should be introduced to safety evaluation in clinical research of integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Evid-Based Med, 2020, 20(5): 511-514.
- [18] Andrade R J, Aithal G P, Björnsson E S, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. J Hepat, 2019, 70(6): 1222-1261.
- [19] Wu L, Ding Q, Wang X, et al. Visualization of dynamic changes in labile iron(ii) pools in endoplasmic reticulum stress-mediated drug-induced liver injury [J]. Anal Chem, 2020, 92(1): 1245-1251.
- [20] 刘彦卿, 洪燕君, 曾 苏. 代谢性药物-药物相互作用的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2009, 38(2): 215-224.
- Liu Y Q, Hong Y J, Zeng S. Recent advances in metabolism based drug—drug interactions [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2009, 38(2): 215-224.
- [21] Li C, Rao T, Chen X, Zou Z, et al. HLA-B\* 35: 01 allele is a potential biomarker for predicting *Polygonum Multiflorum* - induced liver injury in humans [J]. Hepatology, 2019, 70(1): 346-357.
- [22] Lei X, Chen J, Ren J T, et al. Liver damage associated with *Polygonum multiflorum* Thunb.: a systematic review of case reports and case series [J]. Evid Based Compl Altern Med, 2015, 2015: 459749.
- [23] 李 帅, 鹿 兴, 徐 磊. 血必净注射液治疗ICU脓毒症患者的临床观察 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3656-3660.
- Li S, Lu X, Xu L. Clinical observation of Xuebijing Injection in treatment of ICU patients with sepsis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(12): 3656-3660.

[责任编辑 兰新新]