

中药药源性肝毒性的研究进展

彭朋, 元唯安*

上海中医药大学附属曙光医院 临床药理研究所, 上海 201203

摘要: 中药药源性肝毒性和中药组分、个体差异及配伍等方面关系密切。从化学成分、作用机制、临床与动物实验的比较3个方面对中药引起的肝毒性进行分析、归纳和总结。结果发现生物碱、萜类、蒽醌类化合物是引起中药肝毒性的主要化学成分, 肝毒性作用机制包括药物代谢酶基因表达异常、肝细胞凋亡失调、脂质过氧化损伤、线粒体损伤、炎症反应等。中药化学成分复杂, 在关注其临床疗效的同时也应重视其所引起的肝毒性, 才能进一步确保临床合理用药。

关键词: 中药; 肝毒性; 化学成分; 作用机制; 临床应用

中图分类号: R944.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 08-1783-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.033

Research progress on drug-induced hepatotoxicity of Chinese materia medica

PENG Peng, YUAN Weian

Institute of Clinical Pharmacology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Drug-induced liver toxicity of Chinese herbs is closely related to chemical components in drugs, individual difference and compatibility. Hepatotoxicity caused by Chinese materia medica was analyzed, generalized and summarized from three perspectives including chemical composition, mechanism of action and comparison of clinical application with animal experiments in this paper. Alkaloids, terpenoids and anthraquinones are the main chemical components that cause liver toxicity of traditional Chinese herbs. The mechanisms of hepatotoxicity include abnormal drug metabolism enzyme gene expression, apoptosis disorder of hepatocytes, lipid peroxidation damage, mitochondrial damage and inflammatory response. The chemical ingredients of traditional Chinese medicine are complex. With clinical efficacy of Chinese drugs paid attention to, the problem of hepatotoxicity should also be taken seriously in order to further ensure rational medication clinically.

Key words: Chinese materia medica; hepatotoxicity; chemical constituent; mechanism; clinical application

肝脏是人体内主要起代谢作用的器官,也是人体最大的解毒器官。药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指在药物使用过程中,因药物本身或其代谢产物,或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所导致的肝脏损伤。中药是在中医理论指导下使用的药用物质及其制剂,包括中药材、中药饮片和中成药等。随着中药适用范围越来越广泛,中药所引起的毒性或不良反应屡见报道,中药毒性研究的难点在于其成分的复杂性和药

物相互作用的不可预测性^[1],其中中药药源性肝毒性已成为学界和业界关注的焦点之一。据统计,中药药源性肝损伤占临床上全部药物损伤的2.6%~4.8%^[2],是引起肝损伤的重要原因^[3]。在中药临床前和临床试验阶段,肝毒性问题已成为药物研发失败及药物上市后召回的最主要原因之一。因此,无论对中药的临床应用还是研制新药,早期评价中药肝毒性,发现毒性化学成分,探究其作用机制均具有重要意义。本文综述了近年来常见的中药肝毒

收稿日期: 2021-02-10

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304002);上海市2020年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100);上海申康医院发展中心《市级医院医企协同临床试验管理项目》(20CR4003B)

第一作者: 彭朋(1984—),男,硕士,主管药师,研究方向为药物分析及中药质量标准。Tel:(021)20256052 E-mail: harryp_2007@163.com

*通信作者: 元唯安(1980—),男,博士,主任医师,研究方向为骨和关节退行性疾病的防治。Tel:(021)20256051 E-mail: weian_1980@163.com

性成分及相关作用机制,以期对中药肝毒性的产生及规律研究提供一定的参考。

1 导致肝损伤的主要中药成分

中药化学成分及药物配伍都比较复杂,尽管大部分中药成分没有毒,但是进入人体后在其代谢过程中某些官能团发生化学反应从而产生毒性。近年来文献报道具有肝毒性的中药成分包括生物碱类、萜类、蒽醌类,多见于伞形科、芸香科、蓼科、茜草科、唇形科、菊科、卫矛科等植物中。

1.1 生物碱类

常见的生物碱类肝毒性成分包括吡咯里西啶类生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PA)^[4]、二萜类生物碱^[5]、异喹啉类生物碱^[6]、吲哚类生物碱^[7]、喹诺里西啶类生物碱^[8]。PA肝毒性是其中受关注度最高的一类。1920—1995年,在西班牙、南非等国家发生过14次千里光属植物中毒事件,并且7次出现死亡病例^[9]。PA结构由千里光次碱(necine)和千里光次酸(necic acid)2个基本部分组成,其结构特征可分为饱和型PA或不饱和型PA 2大类,其中饱和PA无明显毒性或毒性较低,而具有1,2位不饱和双键形成烯丙醇酯结构的PA(即不饱和PA)对人类具有较大的肝毒性^[10]。

PA也是紫草科植物中的一类次生代谢产物^[11]。紫草科植物中的PA主要为倒千里光裂碱(retronecine)型和天芥菜定(heliotridine)型PA,分别如石松胺(lycopsamine)和天芥菜碱(heliotrine),均为1,2位不饱和结构;千里光酸部分则主要包括7-位或9-位单酯取代型和7,9-双酯取代开环型等^[12]。Smyrska-Wieleba等^[13]采用亲水作用液相色谱与电喷雾离子化四级杆飞行时间质谱联用(HILIC/ESI-QTOF-MS)方法对新疆紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst. 中的PA成分进行了分析。该研究证实了已报道的 *O*⁷-angeloylretronecine 和 *O*⁹-angeloylretronecine 两种PA,同时还发现了印美定(intermedine)或其差向异构体 intermedine *N*-oxide、leptanthine *N*-oxide(或 echimiplateine *N*-oxide)、蓝蓟定氮氧化物(echimidine *N*-oxide)或其差向异构体以及 *O*⁷-angeloylretronecine 和 *O*⁹-angeloylretronecine 两种成分的氮氧化物(痕量)等6种PA的存在。

对款冬花 *Flos Farfarae* 的化学成分研究表明,其生物碱中PA成分具有明显的肝毒性^[14],其中不饱和型PA肝毒性相对较强^[9]。为了探究款冬花对小鼠的肝毒性,回连强等^[14]采用不同浓度的款冬花水

煎液给小鼠 ig,并且用不同浓度的款冬花水煎液和款冬花总生物碱与肝切片分别共同培养。结果发现款冬花水煎液 40 g/kg ig 给药 4 周后的雌性小鼠肝脏系数明显增加;而且在肝切片实验中,2 个剂量(0.005、0.050 g/L)的水煎液组均能引起丙氨酸氨基转移酶(ALT)漏出率的明显增高,总生物碱(0.5、2.0 g/L)可以引起乳酸脱氢酶(LDH)、ALT 甚至 γ -谷氨酰转移酶(GGT)漏出率的显著升高。这一实验说明款冬花对在体和离体肝脏均有明显毒性,但其引起肝毒性的作用机制尚不明确。

1.2 萜类

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中的二萜类、三萜类等化合物既是发挥疗效的主要成分,也是其毒性成分,毒性尤以二萜类成分为甚^[15]。雷公藤引起肝毒性的主要物质基础是二萜类化合物雷公藤甲素^[16]。雷公藤甲素还具有肾脏^[17]、生殖系统^[18]等多器官毒性,导致其使用受到一定限制。雷公藤甲素发生环氧环开环代谢后可被谷胱甘肽(GSH)捕获,生成GSH代谢物,可在大鼠粪尿中检测到^[19]。不同于PA通过代谢活化产生毒性,雷公藤甲素本身具有强烈的毒性,其毒性官能团核心在于结构中的环氧环,而代谢途径则可使雷公藤甲素脱毒^[20]。

黄药子为薯蓣科薯蓣属植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L. 的干燥块茎,有清热凉血解毒、化痰散结消癥的功效^[21],然而其使用过程中出现的肝毒性,也影响了其发挥临床疗效^[22]。黄独素B(diosbulbin B)为黄药子中二萜内酯类成分,既是黄药子抗肿瘤、抗炎的主要有效成分,又是其毒性成分^[23]。黄独素B是1种呋喃化合物^[24],对比呋喃与四氢呋喃团肝毒性的研究中发现,ip呋喃结构 200 mg/kg 能导致实验动物肝损伤,而在给予相同剂量的四氢-黄独素B的动物中没有出现肝损伤^[24],这在一定程度上证明了黄药子肝毒性是通过其呋喃结构产生的。

柴胡皂苷是从柴胡属植物中分离出的三萜皂苷,也是柴胡保肝、解表、退热的活性成分,但研究发现柴胡 *Radix Bupleuri* 水提物、柴胡总皂苷及单体成分柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d 都具有肝毒性^[25-26]。超过 0.62 μ mol/L 的柴胡皂苷 d 对肝细胞 L-O2 作用 24 h 后,有明显促进 LDH 释放作用,柴胡皂苷 d 在 5 μ mol/L 时 LDH 的释放基本达到最大,溶血实验发现其毒性与给药剂量有关^[27]。但是,目前对柴胡皂苷的肝毒性研究还不够深入,其毒性官能团不清,其相关的代谢途径和毒性作用机制仍需进一步深

入探讨。

1.3 蒽醌类

何首乌 *Polygoni Multiflori Radix* 为临床常用中药,其肝毒性在临床上的发生率较高,肝损伤主要表现在恶心、呕吐、乏力等症状^[28]。给予小鼠单次 ig 不同浓度的生何首乌水提物或醇提物均会导致一定程度的急性肝毒性,并呈现出一定的“量-毒”和“时-毒”关系,主要表现在 ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)活力升高和肝脏肿大^[29]。何首乌中毒性最大的蒽醌类成分为二苯乙烯苷,其在蒸制过程中,二苯乙烯苷类成分顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷(cis-THSG)出现先升高后降低的变化趋势,暴露于热和光条件下的反式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷(trans-THSG)很容易异构化为 cis-THSG,但 cis-THSG 和 trans-THSG 均易水解,故蒸制 8 h 其含量持续下降^[30],而何首乌水提物的毒性远小于醇提物^[31]。

大黄与何首乌均为蓼科植物,有活血化瘀、清热泻火的功效^[32],大黄中的蒽醌类成分具有一定的肝毒性^[33]。大黄对小鼠的肝毒性体现在血清中转氨酶的变化,研究发现 8 g/(kg·d) 大黄使小鼠体内的 ALT 和 GGT 随着大黄给药浓度的增加有升高的趋势^[34]。但有研究表明,低剂量大黄(2.00、5.40 g/kg)可以对由 CCl₄ 诱导的肝损伤具有保护作用^[35],因此如何有效发挥大黄的减毒作用而规避其肝毒性将是针对大黄毒理研究的一个重要问题。

2 中药药源性肝毒性作用机制

化学成分的复杂性导致了毒性作用机制的多样性,中药的药物性肝损伤机制一般包括活性代谢产物的形成、免疫介导的应答、线粒体功能障碍等。药物的代谢通常涉及到亲脂性化合物分解成更易溶于水的物质,以便较容易地排出体外。然而,药物的生物转化有时会形成某些化学产物,这些化合物能与核酸、蛋白质和脂肪结合,从而导致 DNA 损伤、蛋白质功能丧失和脂质过氧化作用。肝细胞受到损伤可以触发化学物质的释放,这些化学物质可以激活肝脏中的先天免疫系统的细胞,这些细胞的激活会通过聚集促炎症细胞因子导致 DILI。临床上许多靶向该细胞器的药物通过干扰线粒体的不同功能[如脂肪酸 β -氧化、线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)形成、氧化磷酸化和线粒体 DNA 复制],引起毒性反应。MPTP 是 1 种位于线粒体内膜蛋白质孔,其空隙感应使水和钙离子进入线粒体,而质子

逃出。因此,线粒体发生肿胀和线粒体外膜破裂,导致电化学梯度的破坏、膜电位损失,产生活性氧和三磷酸腺苷(ATP)耗竭。

2.1 药物代谢酶基因表达异常

药物代谢酶分为 I 相代谢酶和 II 相代谢酶 2 种类型,其中 I 相代谢酶为细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450), II 相代谢酶则多为结合反应酶,药物 II 相代谢产物常常没有活性和毒性,因此 II 相代谢被称为解毒反应。病变肝脏中的 CYP450 酶表达下降,在肝癌早期肝脏中即出现 I 相代谢酶减少、II 相代谢酶增多^[36],因此中药的肝脏损伤可能和药物代谢酶异常相关。

黄药子通过诱导 CYP450 酶系的 CYP1A2 和 CYP2E1 的 mRNA 表达,导致肝损伤,配伍甘草后,该表达受到抑制,故而可以起到减毒作用^[37]。王少珍等^[38]用黄药子水提取物 24 g/(kg·d) 给小鼠 ig 21 d,致使小鼠肝脏指数增加,ALT、AST 活性增高,肝脏结构破坏,肝小叶内中性粒细胞浸润,肝细胞水肿,CYP450 酶系中 CYP2E1、CYP3A44 的表达明显升高。

胡燕珍等^[39]通过基因筛选,发现 CYP2C23 等 5 种基因可能成为栀子 *Fructus Gardeniae* 中京尼平苷致肝毒性的相关基因,为京尼平苷肝毒性在分子层面的作用机制深入研究提供了重要线索。

2.2 肝细胞凋亡失调

细胞凋亡是指为调控机体发育,维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主、有序的死亡^[40]。细胞凋亡是以细胞核浓缩、染色体 DNA 被以核小体为单位切成梯状片段、细胞缩小,最终形成细胞凋亡小体等形态变化为特征。众多肝脏系统疾病的作用机制与肝细胞的异常凋亡有一定关联^[41]。中药诱导肝细胞凋亡研究主要集中在肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 系统、FasL/Fas 系统、Bcl-2 家族等^[42]。

雷公藤甲素对包括肝脏在内的多器官均有毒性,这对其临床应用产生了一定限制^[43]。肝细胞自噬性凋亡是雷公藤甲素产生肝脏毒性的重要环节,其具有上调自噬相关蛋白 LC3 II、Beclin1 蛋白以及 LC3 蛋白水平表达作用,进而通过过氧化损伤及自噬过度激活过程介导 HepG2 肝细胞损伤^[44]。0.8 mg/kg 雷公藤甲素给小鼠 ig 后仅 12 h,即可诱导肝组织炎细胞浸润、结构破坏、肝细胞坏死及代偿性增生,肝细胞骨架结构变化显著,细胞器降解、脱落、数量减少,肝损伤的解剖学位置为肝小叶边缘^[44]。

芦荟大黄素能诱导斑马鱼肝毒性发生,芦荟大黄素对斑马鱼的 10% 致死浓度(LC₁₀)和最大非致死

浓度(maximum non-lethal concentration, MNLC)分别为312、229 $\mu\text{mol/L}$,且呈现剂量-反应关系,推测其作用机制和芦荟大黄素诱导肝细胞凋亡相关,通过激活凋亡相关蛋白实现,诱导斑马鱼I相代谢酶的异常表达^[45]。

2.3 脂质过氧化损伤

正常生理状态下,机体代谢会产生活性氧自由基,活性氧自由基会被活性氧清除体系消除,从而维持氧自由基在体内相对稳定^[46]。当机体生成较多的活性氧,或超氧化物歧化酶(SOD)等清除活性氧的酶活性降低时,细胞膜将会被氧自由基攻击,导致脂质过氧化反应,激起自由基连锁、增殖反应,形成一系列的脂质自由基及其降解产物丙二醛(MDA)^[47],这会进一步引起膜流动性降低,通透性升高,线粒体肿胀,溶酶体破坏并释放,进一步加重肝细胞的脂质过氧化损伤。

柴胡皂苷d具有一定的体外肝毒性,通过比较不同剂量(0.78、2.34、7.81 $\mu\text{g/mL}$)柴胡皂苷d作用不同时间(24、48 h)后对SOD和MDA活性和含量及LDH释放的影响^[48],发现给药后细胞上清中SOD活性减弱,同时MDA、LDH浓度升高,而时间对MDA指标和LDH释放的影响没有显著的统计学差异,但对SOD的影响有统计学差异,故推测柴胡皂苷d使细胞SOD活性下降,使自由基不能及时被消除,胞膜发生脂质氧化,随之被破坏,导致原始细胞中MDA、LDH一定程度的外泄。

补骨脂 *Fructus Psoraleae* 为临床常用保肝中药,但也有研究发现其肝毒性^[49],长期给药3个月低、中、高剂量(0.56、1.12、2.23 g/kg)的补骨脂水提物,结果表明小剂量补骨脂水提物对大鼠氧化应激损伤不太明显,但高剂量组的补骨脂水提物能明显降低雄性大鼠肝脏SOD、过氧化氢酶(CAT)及GSH含量,提高MDA和一氧化氮的水平,但对雌性大鼠则起到增加SOD的含量和降低MDA水平的作用。

2.4 线粒体损伤

线粒体是人体物质和能量代谢中心^[50],亦是唯一具有自身DNA的细胞器,有产生细胞内能量、传导信号等方面的作用^[51]。在细胞凋亡的内源性线粒体途径中,凋亡起始时的重要事件是线粒体功能紊乱,线粒体膜完整性降低^[52],导致细胞色素C释放到细胞质中,使线粒体外膜通透性增加,导致游离的细胞色素C释放至胞质^[53]。线粒体损伤是许多药物毒性作用的重要表现形式,提示线粒体可能是药物毒性的主要靶标^[54]。

何首乌毒性成分过量蓄积时,可产生大量的亲电子基、自由基等活性代谢产物,导致肝内GSH耗竭,最终造成肝线粒体损伤、肝细胞坏死^[55]。体外肝细胞培养实验结果表明,给药43.2 g/kg用制首乌制备的含药血清作用于肝细胞48 h后,肝细胞形态发生改变,部分肝细胞出现裂解、坏死,有的泡质出现空泡,细胞器破坏,且细胞内GSH含量显著降低,GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)比值失衡,MDA含量明显升高,线粒体有一定损伤,导致其抗氧化能力下降^[56]。这说明何首乌中可能存在1种或1类毒性成分在体内蓄积而导致了GSH耗竭,出现DILI。

有研究发现,50 $\mu\text{mol/L}$ 京尼平引起细胞线粒体膜电位下降,大量细胞色素C释放到胞质中,细胞膜通透性明显增加,而不同浓度的环烯醚萜苷类物质京尼平苷则没有明显的肝细胞毒作用,提示京尼平是栀子所致肝毒性的重要物质基础,氧化应激所导致的线粒体损伤可能成为其肝毒性的主要作用途径^[57]。这也为中药栀子的临床合理用药提供了依据。

2.5 炎症反应

炎症反应是一种常见的临床病理过程,可发生于机体各部位的组织和器官,包括肝炎、毛囊炎、扁桃腺炎、肺炎、肾炎等,其平时具有红、肿、热、痛、机能掩藏等变化,同时常伴有发热、白细胞增多等全身反应,这也正是机体与致炎因子进行抗争的反映。药物致肝损伤分为固有肝毒性和特异质肝毒性,前者与剂量和时间呈正相关,后者不依赖于药物剂量,是药物和特定机体状态综合作用的结果^[58]。药源性肝损伤能引起炎症因子的受体如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、TNF- α 等的过度表达,导致全身和局部的损害^[58]。IL-6可由肝星状细胞合成与分泌,肝细胞出现损伤时,将刺激合成并释放大量IL-6;TNF- α 在肝纤维化形成中发挥关键作用,并促进成纤维细胞增殖^[59]。

黄药子在传统上被归类为有毒中药,临床多见中毒性肝炎、肝功能异常^[60],黄药子中的主要毒性成分为黄独素B,200 mg/kg会增加小鼠血清中TNF- α 水平和肝脏血红素加氧酶1(HO-1)水平表达,明显降低白细胞介素-4(IL-4),提示TNF- α 介导的炎症肝损伤可能是黄独素B诱导肝毒性的原因之一^[61]。

大剂量川楝子 *Fructus Toosendan* 可导致肝细胞损伤,肝细胞急性坏死是川楝子肝损害的主要形

式^[62]。川楝子导致细胞坏死通路中,抗氧化活性物质(SOD、GSH-Px)含量的降低、过氧化产物(MDA)及炎症因子(NF- κ B、ICAM-1、TNF- α)含量的增多起到了重要作用,提示炎症反应可能为川楝子致肝细胞损伤的作用机制之一^[63]。

周璐等^[64]研究了吴茱萸 *Fructus Evodiae* 水煎液致小鼠肝毒性,用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定肝组织中炎症介质 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,结果显示,和蒸馏水组相比,吴茱萸水煎液 30、20、10 g/(kg·d) 剂量组肝组织中,上述 3 种炎症因子水平均显著升高,且给药剂量和炎症因子水平呈正相关,并认为炎症介质的产生和释放是导致小鼠肝毒性的机制之一。

3 中药肝毒性临床和动物的比较

临床上产生肝毒性的中药包括经过个体化的辨证处方,也有组成固定的中成药产品。中药的临床应用需辨证用药和规范用药,尽量避免超大剂量或超长疗程使用。中药肝毒性的发生,大多由于没有规范地使用。如果合理应用中药,可使毒性降低,甚至转化为药性,起治疗作用。此外,中药的安全性数据不应仅来自于动物实验,临床研究的结果亦是判断中药安全性的重要基础。

何首乌的水提物和醇提物均对肝脏具有一定的毒性^[29],其作用机制可能表现在如下方面^[29,65]:(1)何首乌及其代谢产物可能对肝脏有直接毒性作用。(2)药物特异质反应或者免疫介导的肝损伤,没有明显量效关系或者已知的生理机制。一种推测是,由于何首乌制剂可能具有一定的调节免疫作用^[66],导致药物特异质反应或者免疫介导的肝损伤。(3)何首乌与肝内调控药物代谢和清除过程的相互作用。通过对中药诱导的肝损伤患者临床特征分析发现,何首乌导致的中药药源性肝损伤占比高达 22.7%,为所有中药之首,以肝细胞损伤型占多数,且多为急性发病^[67]。在何首乌及其制剂所致肝损伤患者中,DILI 严重程度在 3 级以上者用单味何首乌比例较大且剂量高,而服用含有何首乌的中成药患者多为轻中度病例^[68]。

丹参 *Radix Salviae Miltiorrhizae* 作为临床上最常用的活血药之一,丹参及其相关制剂普遍被认为安全性较高。张跃萍^[69]曾报道 1 例由复方丹参注射液诱发的肝炎。通过对复方丹参滴丸对大鼠肝 CYP450 酶的影响研究,发现丹参对 CYP1A2 和 CYP2B6 活性有明显抑制作用,这在一定程度上说明丹参所致肝毒性是由抑制 CYP450 的活性所致的

药物代谢障碍而引起的^[70]。

麻黄 *Herba Ephedrae* 传统上被认为是非毒性中药,具有发汗解表、宣肺平喘、利水消肿的功效^[71],部分西方国家将其作为减肥药和增强体能药使用,药用范围的扩大以及盲目过量使用导致肝毒性事件时有发生,有研究报道了 1 例麻黄引起的肝毒性病例,患者为 33 岁女性,因服用麻黄减肥而出现肝损伤,停药并进行相关治疗后,症状消失^[72]。动物实验结果表明,麻黄素可能影响发育期仔鼠肝脏的组织结构,其作用机制可能与肝组织中抗氧化酶活性降低和 MDA 含量升高有关^[73]。

4 结语

4.1 中药药源性肝毒性的影响因素

中药引起的肝损伤成因和作用机制复杂,越来越多的研究结果显示中药的肝毒性机制并非单一的,而是多途径、各种因素相互影响,共同作用的结果。引起中药肝毒性的原因一般分为 2 种^[74]:第 1 种是由药物本身或其代谢产物引起的直接肝损伤或毒性;第 2 种为特异质。特异质又可分为遗传因素与非遗传因素造成的特异质肝损伤,非遗传因素包括年龄、性别与肝损伤者所患基础疾病等^[75]。中药特异质肝损伤的发生是机体易感因素,特别是机体免疫因素与药物相互作用的结果,具有偶发性、隐匿性、个体差异大等特点^[76],传统的中药安全性防控手段难以有效发挥作用。因此,临床用药需要注重因人而异的个体疗法,而这将很大程度上依赖于医生的经验及医术水平。

药源性肝毒性的产生不仅有个体差异性,也和药物因素密切相关。中药材的地道性、炮制的规范性、配伍的合理性、剂量的准确性均直接关系到中药的安全性。在建立中药质量标准时,建议不但要有药效成分的含量测定,同时要对毒性成分的含量进行严格控制。此外,近年来中西医结合广泛开展,医生处方或患者自行使用的中药与西药(化学药、生物制剂)联合应用的情况较为普遍,这种中西药物联用后的药物相互作用是否影响、如何影响药物代谢,增加药物性的肝损害等问题均是需要研究的课题。中药所致肝损伤的临床诊断通常是在 DILI 诊断的基础上,排除西药的影响,同时要对中国草药进行溯源来进行。

4.2 当前中药药源性肝毒性研究应关注的问题

中药药效的发挥在于有效成分的量及其成分间量比关系及组分间的量比关系,同理,中药复方的毒性也遵从组分结构理论,是毒性基因以一定配

比矢量叠加的结果。化学药品可提高药物剂量以使对单一治疗靶点产生快速作用,而作用于非治疗靶点的效应即成为不良反应或副作用。在一定范围内,剂量与不良反应成正相关。中药所含有效成分多,且有效成分之间具有相似有效基团,这些有效基团的作用矢量叠加使得药效得以发挥。而它们的毒性基团则不完全相同,因而使得毒性得以分散。然而,若服用剂量过大,或由于代谢异常,药物在体内累积,仍会产生较明显的毒副作用。

目前,针对中药肝毒性的研究并未彻底阐明其作用机制和量效关系。在今后中药肝毒性及其机制研究中,应重点着眼于药效和毒性之间的关联,将药动学和毒动学、离体和在体实验相结合,关注基因组学和高通量分子检测等技术在机制研究方面的应用。

近年来,临床上中药导致的肝损伤案例时有发生,但中药药源性肝损伤诊断指标的研究相对较少。目前,除了吡洛-蛋白加合物可特异性用于土三七与千里光的中草药肝损伤诊断,尚缺乏特异性生物标志物。因此,更多特异性生物标志物作为中药所致肝损诊断标准的研究,将成为未来研究的主要方向之一。

当前的中药肝毒性研究多着重于某一个中药的化学成分及动物实验等方面,缺乏系统的临床研究数据,建议整合国内外外致力于中药临床肝损伤评价的研究、管理、医疗服务等各方面力量,通过整合、共享中药药源性肝损伤规范化诊疗与监测信息,形成中药药源性肝损伤监测-风险预警-临床评价一体化平台,促进中药安全评控的国际化发展进程,以期为构筑传统药物安全用药的科学共同体做出重要贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gao Y, Liang A, Fan X, et al. Safety research in traditional Chinese medicine: methods, applications, and outlook [J]. *Engineering*, 2019, 5: 76-82.

[2] 宋雪英. 探析中药肝毒性之成因及对策 [J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45(5): 379.

Song X Y. Analysis of the causes and countermeasures of traditional Chinese medicine hepatotoxicity [J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med*, 2010, 45(5): 379.

[3] 郭兆娟, 张晶璇, 涂 灿, 等. 关于中药潜在肝毒性若干问题的思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5399-5402.

Guo Z J, Zhang J X, Tu C, et al. Thoughts on several

issues of potential hepatotoxicity in Chinese medicines [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(11): 5399-5402.

[4] Yang M, Ma J, Ruan J, et al. Intestinal and hepatic biotransformation of pyrrolizidine alkaloid *N*-oxides to toxic pyrrolizidine alkaloids [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(8): 2197-2209.

[5] Yamashita H, Miyao M, Hiramori K, et al. Cytotoxic diterpenoid alkaloid from *Aconitum japonicum* subsp. *subcuneatum* [J]. *J Nat Med*, 2020, 47(1): 83-89.

[6] 孙 蓉, 王 晨. 北豆根毒性研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(9): 546-549.

Sun R, Wang C. Research development on toxicity of *Rhizoma Menispermis* [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2009, 6(9): 546-549.

[7] 曹思硕, 杜 军. 吴茱萸毒理学研究进展 [J]. *毒理学杂志*, 2017, 31(5): 396-400.

Cao S S, Du J. Research progress in toxicology of *Fructus Evodiae* [J]. *J Toxicol*, 2017, 31(5): 396-400.

[8] 郭秋平, 金若敏. 苦参碱和氧化苦参碱致小鼠肝毒性比较 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(7): 736-740.

Guo Q P, Jin R M. Comparison of liver toxicity of matrine and oxymatrine in mice [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2016, 30(7): 736-740.

[9] 梁爱华, 叶祖光. 千里光属植物的毒性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(2): 93-97.

Liang A H, Ye Z G. General situation of the toxicity researches on *Senecio* [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2006, 31(2): 93-97.

[10] 吴 斌, 吴立军. 千里光属植物的化学成分研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(2): 97-100.

Wu B, Wu L J. Advances in studies on chemical constituents of *Senecio* [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2003, 28(2): 97-100.

[11] Krenn L, Wiedenfeld H, Roeder E, et al. Pyrrolizidine alkaloids from *Lithospermum officinale* [J]. *Phytochemistry*, 1994, (37): 275.

[12] 汤 俊, 服部征雄. «中国药典»含吡咯里西啶生物碱的中药品种与用药安全 [J]. *药学报*, 2011, 46(7): 762-772.

Tang J, Hattori M. Pyrrolizidine alkaloids-containing Chinese medicines in the Chinese Pharmacopoeia and related safety concerns [J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46(7): 762-772.

[13] Smyrska-Wieleba N, Wojtanowski K K, Mroczek T. Comparative HILIC/ ESI-QTOF-MS and HPTLC studies of pyrrolizidine alkaloids in flowers of *Tussilago farfara*, and roots of *Arnebia euchroma* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 20: 339-349.

[14] 回连强, 高双荣, 刘 婷, 等. 款冬花及其总生物碱的肝

- 脏毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 238-241.
- Hui L Q, Gao S R, Liu T, et al. Hepatotoxicity on water extracts and the total alkaloid of *Farfarae Flos* [J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2012, 18(4): 238-241.
- [15] 彭德明. 中药配伍方法应用于雷公藤减毒研究分析 [J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 20-22.
- Peng D M. Application of compatibility method of traditional Chinese medicine in detoxification of *Tripterygium wilfordii* [J]. J Chin Prescr Drug, 2020, 18(7): 20-22.
- [16] 淡墨, 于敏, 刘丽, 等. MDCK/L02 共培养模型评价小肠吸收对雷公藤甲素诱导肝细胞活性的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(8): 700-704.
- Dan M, Yu M, Liu L, et al. The effect of intestinal absorption on triptolide induced ROS in liver cell using a MDCK/L02 transwell model [J]. Chin Pharm J, 2015, 50(8): 700-704.
- [17] 李建新, 华嘉, 何翠翠. 中药毒性的代谢组学研究(I): 雷公藤甲素的肾脏毒性 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(7): 41-45.
- Li J X, Hua J, He C C. Metabonomic study on the toxicity of traditional Chinese medicine (I): renal toxicity of triptolide [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2007, 3(7): 41-45.
- [18] 张杰, 赵昂, 鲍晓文, 等. 紫云英苷对雷公藤甲素所致小鼠睾丸损伤的保护作用 [J]. 生物加工过程, 2020, 18(3): 369-374.
- Zhang J, Zhao A, Bao X W, et al. Protective effect of astragaloside on testicular injury induced by triptolide in mice [J]. Chin J Biopr Engin, 2020, 18(3): 369-374.
- [19] Liu J, Li L, Zhou X, et al. Metabolite profiling and identification of triptolide in rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2013, 939(22): 51-58.
- [20] Du F, Liu Z, Li X, et al. Metabolic pathways leading to detoxification of triptolide, a major active component of the herbal medicine *Tripterygium wilfordii* [J]. J Appl Toxicol, 2014, 34(8): 878-884.
- [21] 钟赣生. 中药学 [M]. 第9版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 1265.
- Zhong G S. *Science of Chinese Materia Medica* [M]. 9th edition. Peking: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2017: 1265.
- [22] Yang R, Bai Q, Zhang J, et al. The altered liver micro RNA profile in hepatotoxicity induced by rhizome *Dioscorea bulbifera* in mice [J]. Hum Exp Toxicol, 2017, 36(8): 823-832.
- [23] Wang J M, Sheng Y C, Ji L L, et al. Ferulic acid prevents liver injury and increases the anti-tumor effect of diosbulbin B *in vivo* [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(6): 540-547.
- [24] Li W, Lin D, Gao H, et al. Metabolic activation of furan moiety makes diosbulbin B hepatotoxic [J]. Arch Toxicol, 2016, 90(4): 863-872.
- [25] 孙蓉, 吕丽莉, 王丽, 等. 柴胡致大鼠肝毒性氧化损伤机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 49-51.
- Sun R, Lü L L, Wang L, et al. Study on the mechanism of hepatotoxic oxidative damage in rats caused by *Radix Bupleuri* [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2009, 25(1): 49-51.
- [26] 侯磊, 王亮, 刘闰平, 等. 基于谱毒关系和肝毒网络整合模式的柴胡水煎液肝毒物质基础 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2798-2806.
- Hou L, Wang L, Liu R P, et al. Study on basis of liver toxicity of decoction *Bupleurum chinense* based on integrated model of spectrum toxicity relationship and liver toxicity network [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(10): 2798-2806.
- [27] 李涛, 江振洲, 王涛, 等. 柴胡皂苷 d 对人肝细胞 L-O2 体外毒性机制探讨 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(4): 396-400.
- Li T, Jiang Z Z, Wang T, et al. Hepatotoxicity and its mechanism of saikosaponin d on the human liver L-O2 cells *in vitro* [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2007, 12(4): 396-400.
- [28] Dong H H, Slain D, Cheng J, et al. Eighteen cases of liver injury following ingestion of *Polygonum multiflorum* [J]. Complement Ther Med, 2014, 22(1): 70-74.
- [29] 黄伟, 张亚囡, 孙蓉. 何首乌不同组分单次给药对小鼠肝毒性"毒-时-量"关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(4): 193-197.
- Huang W, Zhang Y N, Sun R. Experimental study on the "dose- time- toxicity" relationship of acute hepatotoxicity induced by different components from *Polygonum multiflorum* in mice [J]. Chin J Pharmacovigil, 2011, 8(4): 193-197.
- [30] 汪颖舒, 朱广灏, 王冰, 等. 古法黑豆蒸晒与药典黑豆汁连续蒸对何首乌中 12 个成分含量的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4972-4982.
- Wang Y S, Zhu G H, Wang B, et al. Influences of ancient processing method steaming with black bean and drying and pharmacopoeia processing method continuous steaming with black bean decoction on 12 components of *Polygoni Multiflori Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(19): 4972-4982.
- [31] 李奇, 赵奎君, 赵艳玲, 等. 大剂量何首乌醇提物致大鼠多脏器损伤研究 [J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 1-7.
- Li Q, Zhao K J, Zhao Y L, et al. High dosage administration of *Polygonum multiflorum* alcohol extract

- caused the multi-organ injury in rats [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2013, 6(1): 1-7.
- [32] 李凤, 刘芸芸, 李爱峰, 等. 大孔吸附树脂纯化大黄酒游离蒽醌的工艺 [J]. *江苏农业科学*, 2019, 47(19): 203-208.
- Li F, Liu Y Y, Li A F, et al. Process for purifying free anthraquinone in *Radix et Rhizoma Rhei* by macroporous adsorption resin [J]. *Jiangsu Agric Sci*, 2019, 47(19): 203-208.
- [33] 柴宝娟, 李祥, 陈建伟. 大黄配伍前后对大鼠肝肾的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(3): 66-69.
- Chai B J, Li X, Chen J W. Effect of Rhubarb and compatibilities on liver and kidney of rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2012, 28(3): 66-69.
- [34] 郭鹏, 张铁军, 朱雪瑜, 等. 大黄毒性的现代研究和减毒对策 [J]. *中草药*, 2009, 40(10): 1671-1674.
- Guo P, Zhang T J, Zhu X Y, et al. H Study on toxicity of *Radix et Rhizoma Rhei* and countermeasure for its attenuation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2009, 40(10): 1671-1674.
- [35] Wang J B, Zhao H P, Zhao Y L, et al. Hepatotoxicity or hepatoprotection? Pattern recognition for the paradoxical effect of the Chinese herb *Rheum palmatum* L. in treating rat liver injury [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24498.
- [36] Braeuning A, Schwarz M. Regulation of expression of drug-metabolizing enzymes by oncogenic signaling pathways in liver tumors: a review [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(1): 113-122.
- [37] 赵艳, 朴宏鹰, 褚晓杰, 等. 黄药子与甘草配伍对大鼠肝脏 CYP_{3A1}、CYP_{2E1} mRNA 表达的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(4): 304-305.
- Zhao Y, Piao H Y, Chu X J, et al. Effects of the compatibility of *Rhizoma Dioscoreae Bulbiferae* and *Radix Glycyrrhizae* on the expression of CYP_{3A1} and CYP_{2E1} mRNA in rat liver [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2011, 18(4): 304-305.
- [38] 王少珍, 廖联明. 黄药子中毒导致肝损伤的机制研究 [J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2018, 4(1): 33-44.
- Wang S Z, Liao L M. Mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dioscorea bulbifera* L. in mice [J]. *Chin J Hygiene Rescue (Electr Ed)*, 2018, 4(1): 33-44.
- [39] 胡燕珍, 李德凤, 张毅, 等. 基于基因组学策略的京尼平苷肝毒性标志基因研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(19): 4234-3240.
- Hu Y Z, Li D F, Zhang Y, et al. Marker genes of geniposide-induced hepatotoxicity based on genomic strategy [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2019, 44(19): 4234-3240.
- [40] Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe R F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(4): 765-783.
- [41] Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(4): 729-738.
- [42] Liu Y, Dong X, Wang W, et al. Molecular mechanisms of apoptosis in HepaRG cell line induced by polyphyllin VI via the fas death pathway and mitochondrial-dependent pathway [J]. *Toxins*, 2018, 10(5): 201.
- [43] 黄燕. 黄芩素对雷公藤甲素诱导的小鼠卵母细胞损伤的保护作用 [J]. *中草药*, 2017, 48(23): 4946-4951.
- Huang Y. Protective effect of baicalein on mouse ovarian injury induced by triptolide [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(23): 4946-4951.
- [44] 刘泽洲, 许可嘉, 张天娇, 等. 雷公藤甲素诱导小鼠急性肝损伤的形态学研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(17): 3207-3211.
- Liu Z Z, Xu K J, Zhang T J, et al. The morphological study on acute liver injury of mice induced by triptolide [J]. *Prog Mod Biomed*, 2015, 15(17): 3207-3211.
- [45] 刘艺, 王瑞昕, 游龙泰, 等. 芦荟大黄素诱导斑马鱼肝毒性及作用机制研究 [J]. *环球中医药*, 2020, 13(1): 18-22.
- Liu Y, Wang R X, You L T, et al. Study on hepatotoxicity and mechanism of aloe-emodin based on zebrafish [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2020, 13(1): 18-22.
- [46] Podolyan A, Luneva O, Klimenko E, et al. Oxygen radicals and cytoplasm zoning in growing lily pollen tubes [J]. *Plant Reprod*, 2021, doi: 10.1007/s00497-021-00403-6.
- [47] 陈铁晖, 薛常镐, 汪家梨, 等. 姜黄素拮抗水华微囊藻毒素致动物肝氧化损伤 [J]. *中国公共卫生*, 2006, 22(11): 1402-1403.
- Chen T H, Xue C H, Wang J L, et al. Antagonism of curcumin on oxidative damage of animal liver caused by microcystin in bloom [J]. *Chin J Public Health*, 2006, 22(11): 1402-1403.
- [48] 李晓宇, 李晓骄阳, 孙蓉. 柴胡皂苷 d 对人肝细胞 L-02"量-时-毒"关系及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(2): 87-90.
- Li X Y, Li X J Y, Sun R. "Dose-time-toxicity" relationship and its mechanism of saikosaponin d on the human liver L-02 cells *in vitro* [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2016, 32(2): 87-90.
- [49] 刘巧, 郭延丽, 董泰玮, 等. 补骨脂肝损伤机制及减毒方法研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20210626>.
- Liu Q, Guo Y L, Dong T W, et al. Research progress of hepatotoxicity mechanism and attenuation methods of *Psoraleae Fructus* [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form*,

- 2021, <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20210626>.
- [50] Morris E M, Rector R S, Thyfault J P, et al. Mitochondria and redox signaling in steatohepatitis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(2): 485-504.
- [51] Bock F J, Tait S. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [52] Green DR, Reed J C. Mitochondria and apoptosis [J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1309.
- [53] Tan K O, Fu N Y, Sukumaran S K, et al. MAP-1 is a mitochondrial effector of Bax receptor - induced apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 14507.
- [54] 郭家彬, 彭辉, 王以美, 等. 线粒体毒性评价及其在创新药物安全性评价中的意义 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(16): 1867-1871.
- Guo J B, Peng H, Wang Y M, et al. Significance of mitochondrial toxicity testing in the safety evaluation of innovative drugs [J]. *Chin J New Drugs*, 2012, 21(16): 1867-1871.
- [55] 王虹, 高峰, 焦晨莉, 等. 何首乌致肝损伤发生的原因及机制分析 [J]. *河北中医*, 2018, 40(2): 305-309.
- Wang H, Gao F, Jiao C L, et al. Analysis of causes and mechanisms of liver injury induced by *Polygonum multiflorum* [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2018, 40(2): 305-309.
- [56] 欧莉, 彭成, 卫培峰, 等. 制首乌诱导肝细胞凋亡的"毒-证"机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(2): 262-265.
- Ou L, Peng C, Wei P F, et al. The mechanisms related "toxic-targeted syndrome" of medicated serum of *Polygonum multiflorum* Thunb on apoptosis of L02 cells [J]. *Chin J Gerontol*, 2016, 36(2): 262-265.
- [57] 任艳青, 田宇柔, 李琛, 等. 京尼平苷及其体内代谢产物京尼平对HepG2细胞毒性的比较及机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(12): 1755-1761.
- Ren Y Q, Tian Y R, Li C, et al. Cytotoxic effect of geniposide and its metabolite genipin on HepG2 cells and mechanism [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32(12): 1755-1761.
- [58] 曾瑾, 尹竹君, 李莉, 等. 苍耳子对内毒素免疫敏化大鼠的肝脏毒性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(15): 75-80.
- Zeng J, Yin Z J, Li L, et al. Hepatotoxicity effect of *Xanthii Fructus* on immune-sensitive rat model induced by endotoxin [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form*, 2020, 26(15): 75-80.
- [59] 羊菲, 金若敏. 基于中药特点的肝毒性研究与思考 [J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34(1): 1-10.
- Yang F, Jin R M. Research and considerations on hepatotoxicity based on characteristics of Chinese materia medica [J]. *Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med*, 2020, 34(1): 1-10.
- [60] 梁玉琼, 黄庆, 时乐, 等. 黄药子总皂苷对小鼠的肝毒性及其机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(10): 240-244.
- Liang Y Q, Huang Q, Shi L, et al. Hepatotoxicity of total saponins extracted from *Dioscorea bulbifera* in mice and its mechanism [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(10): 240-244.
- [61] 牛成伟, 陆宾, 季莉莉, 等. 黄独素B诱导小鼠急性肝损伤及其机制 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7): 1290-1292.
- Niu C W, Lu B, Ji L L, et al. Acute liver injury in mice and its mechanism induced by diosbulbin B [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2014, 39(7): 1290-1292.
- [62] 齐双岩, 谷颖敏, 金若敏, 等. 川楝子对大鼠肝组织超微结构和原代培养肝细胞的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(22): 2966-2968.
- Qi S Y, Gu Y M, Jin R M, et al. Effects of *Fructus Toosendan* on the ultrastructure of rat liver tissues and primary cultured hepatocytes [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2009, 34(22): 2966-2968.
- [63] 齐双岩, 金若敏, 梅彩霞, 等. 白芍对川楝子减毒作用机制研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(3): 404-406.
- Qi S Y, Jin R M, Mei C X, et al. Attenuation of *Fructus Toosendan* with *Radix Paeoniae Alba* [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2011, 33(3): 404-406.
- [64] 周璐, 姚广涛, 曹智丽, 等. 吴茱萸水煎液致小鼠肝毒性机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(22): 269-272.
- Zhou L, Yao G T, Cao Z L, et al. Mechanism of liver toxicity induced by *Euodiae Fructus* decoction in mice [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form*, 2013, 19(22): 269-272.
- [65] 赵军宁, 王晓东. 中药及植物药的肝靶毒性与安全性评价 [J]. *药品技术审评论坛*, 2003(3): 203-208.
- Zhao J N, Wang X D. Liver target toxicity and safety evaluation of Chinese materia medica and botanical drugs [J]. *Drug Technol Rev Forum*, 2003(3): 203-208.
- [66] 张志国, 吕泰省, 姚庆强. 何首乌中的非蒽醌类化学成分 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(26): 1027-1029.
- Zhang Z G, Lv T X, Yao Q Q. Non-anthraquinone chemical constituents in *Polygonum multiflorum* [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2006, 31(26): 1027-1029.
- [67] 吴欣, 郭杨志, 杜霄壤, 等. 75例中药诱导的肝损伤患者临床特征分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(5): 668-671.
- Wu X, Guo Y Z, Du X R, et al. Clinical features of herb-induced liver injury [J]. *J Prac Hepatol*, 2019, 22(5): 668-671.
- [68] 付琪备, 刘天晨, 雷宇, 等. 140例何首乌及其制剂所致

- 药物性肝损伤的流行病学和临床特征 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 6-9.
- Fu Q B, Liu T C, Lei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 140 cases of drug-induced liver injury caused by *Polygonum multiflorum* and its preparations [J]. Chin J Integr Tradit West Med on Liver Dis, 2020, 30(1): 6-9.
- [69] 张跃萍. 复方丹参注射液引起药物性肝炎报告 [J]. 药物不良反应杂志, 2000, 2(2): 123-124.
- Zhang Y P. Report on drug-induced hepatitis caused by compound Danshen Injection [J]. Adv Drug React J, 2000, 2(2): 123-124.
- [70] 胡东华, 王宇光, 陈志武, 等. 复方丹参滴丸对大鼠肝细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(4): 678-684.
- Hu D H, Wang Y G, Chen Z W, et al. Effect of compound Danshen Dripping Pills on rat hepatic cytochrome P450 [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2013, 27(4): 678-684.
- [71] Ma J X, Xiao X, Zhou K F, et al. Herb pair of ephedrae herba-*Armeniacae Semen Amarum* alleviates airway injury in asthmatic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2020.113745.
- [72] Nadir A, Aqrawal S, King P D, et al. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, Ma-huang [J]. Am J Gastroenterol, 1996, 91: 1436.
- [73] 孙 隽, 李重阳, 俞诗源, 等. 麻黄素对小鼠肝脏组织结构和相关活性物质的影响 [J]. 解剖学报, 2012, 43(3): 398-404.
- Sun J, Li C Y, Yu S Y, et al. Effects of ephedrine on structure and polypeptides in the liver of filial mice [J]. Acta Anatom Sin, 2012, 43(3): 398-404.
- [74] Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Gastroenterology, 2010, 138 (7): 2246-2259.
- [75] Giovanni T, Matteo N, Dario D M, et al. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(23): 2817-2833.
- [76] 柏兆方, 高 源, 王伽伯, 等. 中药特异质肝损伤评价及风险防控对策研究 [J]. 药学进展, 2020, 44(10): 724-729.
- Bai Z F, Gao Y, Wang J B, et al. Evaluation and risk control of idiosyncratic liver injury caused by traditional Chinese medicine [J]. Prog Pharm Sci, 2020, 44(10): 724-729.

[责任编辑 李红珠]