

【综述】

吴茱萸肝毒性研究进展

朱叶寒, 周梦娇, 汤露环, 吴梦茹, 徐振娜, 陈妍妍, 窦志英*, 姚雅琦*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 吴茱萸是中医古籍及现代药典中记载的传统中药材之一, 有小毒, 归肝、脾、胃、肾经, 具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻功效, 临床应用广泛, 但因其近年来引发的肝脏毒性而受到广泛关注。经研究发现不同基原的吴茱萸所含的肝毒性成分有所差别, 其肝毒性主要由吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱等生物碱和挥发油引起, 其肝毒性机制繁多而复杂, 主要与过氧化损伤、炎症反应、线粒体损伤、细胞凋亡、胆汁淤滞、蛋白加合物的形成、细胞色素 P450 酶系代谢等机制异常有关, 实际应用通过配伍和炮制达到增效减毒的效果。网络毒理学、高内涵筛选技术、定量构效关系 (QSAR) 毒性预测、多组学分析、类器官技术和人工智能 (AI) 等新技术的应用有助于深入理解吴茱萸致肝毒性的潜在毒性成分、机制和减毒原理, 并为其临床安全使用提供科学依据。

关键词: 吴茱萸; 肝毒性; 生物碱; 吴茱萸碱; 吴茱萸次碱; 去氢吴茱萸碱; 炮制; 配伍

中图分类号: R992 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0221-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.021

Research progress on hepatotoxicity of *Euodiae Fructus*

ZHU Yehan, ZHOU Mengjiao, TANG Luhuan, WU Mengru, XU Zhenna, CHEN Yanyan, DOU Zhiying, YAO Yaqi

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: *Euodiae Fructus* is one of traditional Chinese medicinal materials recorded in ancient Chinese medicine books and modern pharmacopoeia, with small poison, belonging to the liver, spleen, stomach and kidney meridians, with the effects of dissipating cold and relieving pain, reducing inversion and relieving nausea, helping yang and stopping diarrhea, and is widely used in clinical practice, but it has received extensive attention because of its liver toxicity caused in recent years. The hepatotoxicity is mainly caused by alkaloids and volatile oils such as evodiamine, evodiamine and dehydroevodiamine, and its hepatotoxicity mechanisms are numerous and complex, mainly related to peroxidative damage, inflammatory reaction, mitochondrial damage, apoptosis, cholestasis, protein adduct formation, cytochrome P450 enzyme metabolism and other abnormal mechanisms. The application of new technologies such as network toxicology, high-content screening technology, quantitative structure-activity relationship (QSAR) toxicity prediction, multi-omics analysis, organoid technology and artificial intelligence (AI) is helpful to deeply understand the potential toxic components, mechanisms and attenuation principles of *Euodiae Fructus*, and provide a scientific basis for its safe clinical use.

Key words: *Euodiae Fructus*; hepatotoxicity; alkaloid; evodiamine; evodividine; dehydroevodiamine; processing; compatibility

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实, 主要分布于我国贵州、广西和四川等地,

有散寒止痛、疏肝下气、助阳止泻的功效^[1]。吴茱萸肝毒性自古以来都有记载,《景岳全书》中记载:“吴茱萸, 味辛苦, 气味俱厚, 升少降有小毒”。现代临床研究表明, 过量服用吴茱萸可导致剧烈腹痛、腹泻、脱发、胸闷、头痛头晕、视力障碍、错

收稿日期: 2024-06-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204760)

作者简介: 朱叶寒, 女, 硕士, 研究方向为药物分析。E-mail: 17355058010@163.com

*通信作者: 姚雅琦, 女, 博士, 研究方向为药物分析学。E-mail: yaopharmacy@163.com

窦志英, 女, 博士, 主要从事中药炮制机制和中药质量研究。E-mail: zhiyingdou@163.com

觉等中毒反应^[2]，并且吴茱萸最明显的毒性靶器官是肝脏^[3]，表现为肝脏细胞的损伤和功能障碍，严重的甚至危害生命。为保障吴茱萸的临床安全使用，阐明吴茱萸产生肝毒性的原因及明确其肝毒性的防治措施显得尤为重要。为此，本文总结分析吴茱萸致肝毒性发生的各个环节，包括基原产地、肝毒性成分、毒性机制，汇总其减毒措施，并分析新技术在肝毒性减毒方向的应用，为吴茱萸肝毒性的防治提供新思路和新方向，以期对吴茱萸导致的肝毒性实现有效的干预，并对临床合理用药提供借鉴。

1 吴茱萸肝毒性的影响因素

1.1 基原与产地

《中国药典》中记载吴茱萸的 3 种基原植物为吴茱萸、石虎和疏毛吴茱萸，吴茱萸的肝毒性与基原植物及其产地有关。基原的遗传信息和环境因素会影响吴茱萸化学成分的生物合成和代谢途径，进而影响其药理作用和毒性。邢菊玲等^[4]发现吴茱萸中吲哚生物碱类成分不仅具有药理活性，还可能与肝毒性相关。不同基原植物中生物碱的含量各不相同，基原植物中吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量从高到低依次为石虎、吴茱萸、疏毛吴茱萸^[5]，这表明石虎的肝毒性可能最强。

此外，吴茱萸基原植物有众多的混伪品^[6]，如少果吴茱萸、臭辣树、华南吴茱萸、巴氏吴茱萸、香椒子等混伪品，这些混伪品被当作吴茱萸入药也会带来肝毒性。叶绿体基因组高变区^[7]和 DNA 条形码中 ITS2 候选序列^[8]可作为吴茱萸药材及其混伪品的分子鉴定的特异性条形码，能有效地检测不同基原和混伪品，以避免肝毒性的发生。

不同产地也会影响吴茱萸的肝毒性，研究表明不同吴茱萸产地的土壤中所含的 Zn、Cu、蔗糖酶等因子对吴茱萸道地性有显著影响^[9]。例如，在贵州铜仁、湖南新晃等地采收的石虎以及江西和重庆采收的吴茱萸和疏毛吴茱萸，其生物碱含量较高，疗效显著，但可能具有较强的肝毒性^[5]。此外，控制在道地产区的采收时间可以一定程度上减轻吴茱萸的肝毒性，研究显示吴茱萸果实中的吴茱萸内酯、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量在采收初期快速增加，随后逐渐降低^[10]。

正确鉴定商品吴茱萸，选择适宜的基原植物、道地产区和采收时间，可以有效地从源头上避免其肝毒性的发生，保证其药效和质量。

1.2 具有肝毒性的化学成分

近年来，对吴茱萸的化学成分已有大量研究，其中与肝毒性相关的成分主要包括生物碱、挥发油、苦味素、多糖、黄酮和苯丙素等物质^[11]。吴茱萸的肝毒性主要由其化学成分中的生物碱和挥发油等引起，这些成分在不同研究中被证实具有不同程度的毒性作用，尤其是对肝脏造成损伤。从现有的研究中，总结出可能导致吴茱萸肝毒性的化学成分见表 1。

生物碱类化合物是吴茱萸中种类最丰富、研究最多的一类成分，主要分为 2 类：吲哚类生物碱和喹诺酮类生物碱。吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱等是导致肝中毒的吲哚生物碱的主要成分^[17-18]。其中，吴茱萸碱和吴茱萸次碱是《中国药典》中评价吴茱萸质量的主要指标。另外，根据谱-毒效应关系对吴茱萸进行分析^[14,16]，发现喹诺酮类生物碱中的吴茱萸新碱、二氢吴茱萸新碱、二氢吴茱萸次碱、1-甲基-2-[(6Z,9Z)-6,9-十五烷二烯基]-4(1H)-喹诺酮等为潜在肝毒性成分。

挥发油是吴茱萸的主要成分，可能也是造成吴茱萸肝毒性的物质基础，古书上记载吴茱萸的解毒方法：滚汤泡去苦烈汁^[19]，可能就与其中的挥发油类成分有关。目前研究人员已从吴茱萸中分离出 84 种挥发油成分，主要是有机烯类^[16]。郑罗棋等^[14]基于网络药理学构建吴茱萸毒性多成分-多靶点-多通路模型进行筛选，发现有机烯类挥发油有一定的肝脏毒性。部分研究^[20-21]基于生化指标和肝脏病理改变程度也证实挥发油有一定的肝毒性。

除了上述成分外，吴茱萸中的黄酮类、苯丙素类、多糖类、苷类、有机酸等也有一定的肝毒作用，例如，黄酮类化合物如金丝桃苷、芦丁等也与肝毒性有关^[2]。

2 肝毒性机制

吴茱萸引起的肝毒性主要表现为血清中丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）含量升高，肝脏组织脂肪变性和坏死^[22]，这些改变通常与过氧化损伤、炎症反应、线粒体损伤、细胞凋亡、胆汁淤滞、蛋白加合物的形成、细胞色素 P450 酶系代谢等机制异常有关。具体机制示意图见图 1。

2.1 过氧化损伤

体内的氧化系统和抗氧化系统通常处于动态平衡的状态，当体内自由基增多的时候，平衡就会

表 1 吴茱萸肝毒性成分
Table 1 Liver toxic components of *Euodiae Fructus*

编号	中文名称	英文名称	分子式	分类
1	吴茱萸碱 ^[12]	evodiamine	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O	吲哚类生物碱
2	吴茱萸次碱 ^[12]	rutaecarpine	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O	吲哚类生物碱
3	二氢吴茱萸次碱 ^[12]	dihydorrutaecarpine	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O	吲哚类生物碱
4	去氢吴茱萸碱 ^[12]	dehydroevodiamine	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	吲哚类生物碱
5	吴茱萸果酰胺I ^[13]	goshuyuamide I	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O	吲哚类生物碱
6	14-甲酰基二氢吴茱萸次碱 ^[14]	14-formyl-dihydorrutecarpin	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂	吲哚类生物碱
7	二氢吴茱萸新碱 ^[12]	dihydroevocarpine	C ₂₃ H ₃₅ NO	喹诺酮类生物碱
8	吴茱萸卡品碱（吴茱萸新碱） ^[13]	evocarpine	C ₂₃ H ₃₃ NO	喹诺酮类生物碱
9	1-甲基-2-[(Z)-5-十一碳烯基]-4(1H)- 喹诺酮 ^[13]	1-methyl-2-[(Z)-5-undecenyl]- 4(1H)-quinolone	C ₂₁ H ₂₉ NO	喹诺酮类生物碱
10	1-甲基-2-[(4Z,7Z)-4,7-十三烷二烯 基]-4(1H)-喹诺酮 ^[13]	1-methyl-2-[(4Z,7Z)-4,7-tridecadienyl]- 4(1H)-quinolone	C ₂₃ H ₃₁ NO	喹诺酮类生物碱
11	1-甲基-2-[(6Z,9Z)-6,9-十五烷二烯 基]-4(1H)-喹诺酮 ^[15]	1-methyl-2-[(6Z,9Z)-6,9-pentadecadienyl]- 4(1H)-quinolon	C ₂₅ H ₃₅ NO	喹诺酮类生物碱
12	1-甲基-2-十一烷基-4(1H)-喹诺酮 ^[15]	1-methyl-2-undecyl-4(1H)-quinolone	C ₂₁ H ₃₁ NO	喹诺酮类生物碱
13	1-甲基-2-[6Z,9Z,12E]-十五碳三烯]- 4(1H)-喹诺酮 ^[15]	1-methyl-2-[(6Z,9Z,12E)-pentadeca triene]-4(1H)-quinolone	C ₂₅ H ₃₃ NO	喹诺酮类生物碱
14	1-甲基-2-[(Z)-7-十三烯基]-4(1H)- 喹诺酮 ^[15]	1-methyl-2-[(Z)-7-tridecenyl]-4(1H)- quinolone	C ₂₃ H ₃₃ NO	喹诺酮类生物碱
15	1-甲基-2-十四烷基-4(1H)-喹诺酮 ^[15]	1-methyl-2-tetradecyl-4(1H)-quinolone	C ₂₄ H ₃₇ NO	喹诺酮类生物碱
16	1-甲基-2-戊烷基-4(1H)-喹诺酮 ^[14]	1-methyl-2-pentyl-4(1H)-quinolinone	C ₁₅ H ₁₉ NO	喹诺酮类生物碱
17	1-甲基-2-壬基-4（1H）-喹啉酮 ^[16]	1-methyl-2-nonyl-4(1H)-quinolone	C ₁₉ H ₂₇ NO	喹诺酮类生物碱
18	3-O-反式-咖啡酰葡萄糖酸 ^[16]	3-O-caffeoylquinic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸
19	4-O-反式-咖啡酰葡萄糖酸 ^[16]	4-O-caffeoylquinic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸
20	6-O-反式咖啡酰葡萄糖酸 ^[16]	6-O-caffeoylquinic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸
20	松柏苷 ^[16]	coniferin		苯丙素
21	6-乙酰基-5-表柠檬苦素 ^[14]	6-acetoxy-5-epilimonin	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₀	三萜
22	辛弗林 ^[14]	synephrine	C ₉ H ₁₃ NO ₂	麻黄碱
23	柠檬烯 ^[14]	limonene	C ₁₀ H ₁₆	挥发油
24	芳樟醇 ^[16]	linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	挥发油
25	4-异丙基苯甲醇 ^[16]	4-isopropylbenzyl alcoho	C ₁₀ H ₁₄ O	酚类
26	邻氨基苯甲酸甲酯 ^[16]	dimethyl anthranilate	C ₉ H ₁₁ NO ₂	苯类
27	δ-杜松烯 ^[16]	δ-cadinene	C ₁₅ H ₂₄	挥发油
28	大黄素甲醚 ^[15]	physcione	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	蒽醌
29	石竹烯氧化物 ^[13]	caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	挥发油
30	cis-β-榄香烯 ^[14]	cis-β-elemene	C ₁₅ H ₂₄	挥发油

被打破。维持着这种平衡的重要物质有谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、活性氧（ROS）、谷胱甘肽（GSH）等。吴茱萸诱导的肝损伤主要通过氧化应激途径发生^[23]。给小鼠 ig 吴茱萸水提物后，其肝组织中的

SOD 活力明显降低，且 MDA 含量显著升高^[24]。李晓宇等^[25]也发现给予小鼠吴茱萸挥发油后，小鼠肝组织内 MDA 含量增加，SOD 和 GSH-Px 活性下降，这些氧化应激指标的变化表明吴茱萸可通过诱导氧化应激引起肝毒性。

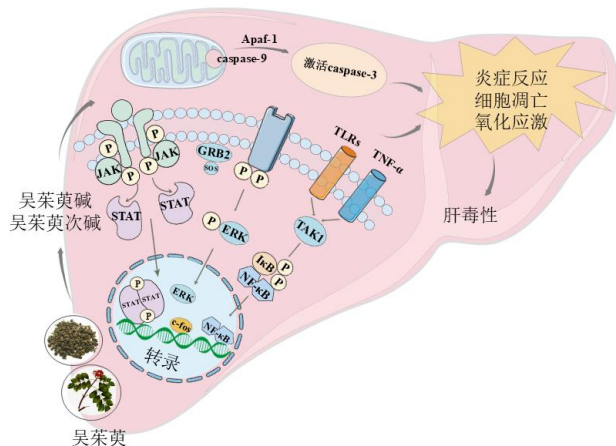


图 1 吴茱萸肝毒性机制

Fig. 1 Liver toxicity mechanism of *Euodiae Fructus*

2.2 炎症反应

炎症反应是机体对微生物感染和组织损伤的一种自然保护反应^[26]。据报道,许多中药通过激活各种炎症信号通路[如转化生长因子- β /Smad (TGF- β /Smad)、Wnt 蛋白、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和核因子- κ B (NF- κ B)]导致炎症细胞因子[如白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的表达增加,从而引起肝脏病变的产生^[27]。研究^[28]表明,将吴茱萸次碱作用于人肝癌细胞 HepG2 后,会引起炎症通道丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Janus 激酶-信号转导子和转录激活因子(JAKs-STATs)和 NF- κ B 信号通路联合反应,造成 HepG2 细胞的损伤和凋亡。连续给小鼠 ig 吴茱萸水提物和醇提物也显示出 TGF- β /细胞外信号调节激酶/Smad 信号通路(TGF- β /ERK/Smad)和 TGF- β /ERK/mTOR 等涉及炎症的信号通路有可能参与吴茱萸诱导的肝毒性^[29-30]。

2.3 线粒体损伤

吴茱萸引起的肝毒性与其对线粒体的损伤密切相关,这种损伤包括线粒体膜通透性的增加、膜电位的下降以及三磷酸腺苷(ATP)耗竭和 ROS 水平的升高,最终导致细胞死亡信号的激活和肝细胞的损伤^[31]。蔡卿嫣等^[32]发现,给大鼠服用吴茱萸水提物 15 d 后,在大鼠肝组织中观察到线粒体膜通透性增加,膜电位降低,电镜观察显示肝线粒体出现空泡变性和肿胀,这表明吴茱萸肝毒性可能与线粒体损伤机制有关。

2.4 细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的自主有序的细胞死亡形式,以维持生物内部环境的稳定^[33]。中药导致

肝细胞凋亡主要与 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族等基因和 TNF- α 、Fas 配体/Fas 受体(FasL/Fas)等系统有^[34]。吴茱萸通过上调凋亡相关蛋白 Bax 和 p53 的表达水平,降低线粒体膜电位以及影响周期蛋白依赖性激酶 8 (CDK8)、ERK1/2 和信号转导和转录激活因子 3 (Stat3) 等凋亡信号分子,共同导致肝脏毒性^[29]。

2.5 药物-蛋白质加合物

细胞色素 P450 超家族(CYPs)是参与药物代谢的重要酶类^[35]。某些药物在 CYPs 的作用下会生成反应代谢物(RMs),这些产物可以与蛋白质共价结合,形成药物-蛋白质加合物,导致器官毒性,例如肝脏毒性。Zhan 等^[36]研究发现吴茱萸次碱含有仲胺结构,容易被 CYPs 酶氧化成具有环氧结构的代谢物,这些产物可以与 GSH 结合,产生细胞应激,损伤线粒体和细胞膜,最终导致肝毒性。此外, Peng 等^[37]研究发现 GSH 能捕获由 CYP3A4 活化吴茱萸碱后产生的中间体如-3-亚甲基吡啶和亚氨基醌,这些中间体可以进一步与蛋白质共价结合并产生毒性基团,诱发肝脏中毒。

2.6 胆汁淤滞

肝脏中胆汁酸过多会引发肝细胞氧化应激反应,从而损伤线粒体,导致细胞凋亡^[38]。血清中碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)水平升高是胆汁淤滞性肝损伤的标志^[32]。高亚东等^[39]用吴茱萸碱处理 HepG2 细胞 48 h 后,发现胆汁盐输出泵(BSEP)和多药耐药蛋白 2 (MRP2)的活力受到抑制,这导致 ALP 活性和 TBIL 含量升高,出现肝细胞内胆汁酸浓度升高和胆汁淤积性肝损伤的现象,引起氧化应激和细胞凋亡,从而诱导肝脏的毒性^[40]。

吴茱萸引起的肝毒性涉及多个复杂的生物学机制,这些机制并不是单独存在的,而是相互关联并共同作用于肝脏的病理过程。例如,当氧化因子 ROS 水平过高时,会导致细胞内氧化应激,进而引发线粒体功能障碍和细胞损伤,线粒体损伤会导致 ROS 的产生、氧化磷酸化的丧失及细胞毒性介质的释放^[41]。同时大量高浓度的胆汁酸保留在肝细胞内可引发内质网应激和线粒体功能障碍,从而促进炎症因子的释放并导致肝细胞坏死^[42]。当药物进入机体后,不仅是一种机制单独发生作用,而是多种机制共同作用于肝脏,导致病理变化和功能障碍。

3 减毒策略

吴茱萸的肝毒性限制了其在临床上的应用，因此，通过有效的方法降低其毒性显得尤为重要。现有研究中，降低吴茱萸毒性的方法可分为炮制减毒和配伍减毒 2 大类。

3.1 炮制减毒

吴茱萸炮制方法繁多，从最初的汤洗到盐制、姜制、醋制、甘草制等。这些方法不仅可以降低吴茱萸的毒性和燥性，还能增强疗效，并且不同炮制方法会对吴茱萸的化学成分产生不同的影响。

吴茱萸在使用前需要经过“汤洗”和“煎煮”的处理，早在汉代张仲景的《伤寒论》中有记载：“洗，汤洗七遍”，目的是去小毒、去苦味、去涎等^[43]。并且这一做法在后世得到了沿用。王亮等^[44]研究发现，汤洗后的吴茱萸中生物碱含量呈下降趋势，并且久煎后的吴茱萸水煎液对正常肝细胞 L02 的肝毒性最小，说明汤洗或水煎可以降低吴茱萸的毒性。

《中国药典》中的制吴茱萸即为甘草汁制，将甘草汁与吴茱萸拌匀闷润，置热锅中，炒至微干，取出晒干。吴茱萸温中有小毒，甘草既能解毒，又能甘缓益气。并且吴茱萸畏甘草，可促进吴茱萸内酯、吴茱萸碱的析出，使其更好地从药材中分离出来，从而降低肝毒性^[45]。同时，甘草制吴茱萸能降低血清中炎症因子^[46]，可减轻吴茱萸诱导的肝细胞病理

性自噬^[47]，抑制吴茱萸与中间毒性蛋白共轭产物的形成，减轻吴茱萸引起的 GSH 耗竭和氧化应激反应，从而减轻肝毒性^[48]。

盐制吴茱萸始载于《雷公炮炙论》，具体做法是将食盐水与吴茱萸拌匀混合闷润后，放在热锅中，用文火炒至破裂并轻微膨胀，然后取出晾凉。研究表明，盐制可以显著降低吴茱萸中的挥发油含量，从而减轻其肝毒性^[49]。此外，连续给小鼠注射盐制吴茱萸回流提取溶液 15 d 后，可以减少炎症因子的释放以及调节细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达，进一步表明盐制可有效降低吴茱萸的肝毒性^[50]。

3.2 配伍减毒

早在《黄帝内经》中记载的“君臣佐使”制方理论中，佐使药往往具有抑制和缓和烈性药物毒性的作用。根据以往的临床经验和吴茱萸的性味，发现吴茱萸配伍甘淡、酸涩、苦寒、辛温药可以达到增效减毒的作用^[50]。吴茱萸能与甘味药大枣、人参、甘草、当归等配伍，因为甘能“防燥烈耗气伤阴”；能与辛味药生姜、桂枝、细辛等配伍，例如，配伍生姜后，吴茱萸中吴茱萸碱含量降低，从而起到减毒的作用^[51]；能与酸味药五味子、木瓜、硫黄、白芍等配伍，例如，五味子可抑制吴茱萸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的肠吸收，从而在一定程度上降低毒性^[52]。具体含吴茱萸的方剂配伍见表 2。

表 2 含吴茱萸的方剂配伍
Table 2 Compatibility of prescriptions containing *Euodiae Fructus*

方剂	配伍组方	主治功效
吴茱萸汤	吴茱萸、甘草、生姜、大枣	暖肝温胃、温中补虚、降逆止呕
四神丸	吴茱萸、五味子、大枣	温暖脾肾、固肠止泻
五味吴茱萸散	吴茱萸、五味子	温补脾肾
木瓜吴茱萸汤	吴茱萸、木瓜、干姜	脚气攻心、闷绝呕逆、脚冷头痛
当归四逆加吴茱萸生姜汤	吴茱萸、生姜、甘草	养血通络、散寒降逆
温经汤	吴茱萸、生姜、甘草、当归、芍药	温经散寒、养血祛瘀
左金丸	吴茱萸、黄连（1：6 或 1：12）	清肝泻火、降逆止呕
甘露散	吴茱萸、黄连（1：2）	祛暑解表
戊己丸	吴茱萸、黄连（1：1）	泻肝和胃、降逆止呕
加味左金丸	吴茱萸、黄连、甘草、当归、黄芩、白芍	平肝降逆、疏郁止痛
胃关煎	吴茱萸、甘草、干姜	温中散寒、健脾益肾
艾附暖宫丸	吴茱萸、黄芪、当归	理气养血、暖宫调经
八味槟榔丸	吴茱萸、木瓜、雄黄	驱除丝虫
白术芍药吴茱萸汤	吴茱萸、白芍	温中健脾、散寒止痛
大温脾丸	吴茱萸、当归、黄柏、黄连	温脾益胃、消谷进食
乌梅肾气丸	吴茱萸、茯苓	健脾、补肾、敛肝
芩连橘茹汤	吴茱萸、黄芪、黄连、白芍	清热疏肝、调中降逆
丁香茱萸汤	吴茱萸、人参、黄柏、生姜、黄芪	胃虚呕哕吐逆、膈咽不通

甘草与吴茱萸是最常见的配伍组合。吴茱萸中的生物碱可与甘草中的极性基团形成糖苷,从而降低生物碱的毒性。栗焕焕等^[53]研究发现吴茱萸与甘草配伍后吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量呈降低趋势,并且甘草中甘草多糖、甘草酸对吴茱萸肝毒性都有减弱作用。吴茱萸与黄连配伍是中药方剂中的经典药对,其中最著名的是《丹溪心法》中记载的左金丸,只含吴茱萸和黄连,一热一寒,既能泻肝降逆,又能清火理气散结。Wang 等^[54]给大鼠 ig 左金丸后发现并没有产生明显的肝毒性作用,这一结果可能与吴茱萸碱在血浆中的含量减少有关,并且左金丸中挥发油仅为吴茱萸的 1/10,这也使得吴茱萸的毒性减弱。

4 毒性研究新技术在吴茱萸肝毒性中的应用前景

吴茱萸肝毒性的研究涉及多种技术手段,网络毒理学、高内涵筛选技术、定量构效关系(QSAR)毒性预测、类器官技术、多组学分析和人工智能(AI)等新技术的应用有助于深入理解吴茱萸致肝毒性的潜在毒性成分、机制和减毒原理,并为其临床安全使用提供科学依据。

研究表明可首先运用网络毒理学筛选出吴茱萸潜在肝毒性成分,然后基于高内涵筛选技术检测潜在毒性成分诱导肝毒性的全过程,进而深入探究其引起肝毒性的机制^[16,55]。此外,类器官技术、多组学关联分析和 AI 在吴茱萸肝毒性研究中也各有其独特的优势和应用前景(图 2)。类器官技术可以模拟人体肝脏的三维微环境,真实地反映药物的体内代谢过程和毒性效应^[56]。李朋彦等^[57]基于类器官 3D 培养和高内涵成像的药物肝毒性评价模型模拟胺碘酮和环孢霉素在体内的代谢过程,并从类器官表型、细胞数量、线粒体膜电位等方面评估其肝毒性。由此可知,类器官技术有望用于吴茱萸的毒性研究,能模拟吴茱萸肝毒性成分在肝脏中的分布情况,及其在人体内的吸收和代谢过程,从而揭示其潜在的毒性机制。在建立类器官模型后,可结合多组学技术联合分析深入探究吴茱萸的肝毒性机制。多组学技术被广泛应用于中药肝毒性的研究中,通过整合和分析多个生物分子层面的数据,可以全面揭示不同层面之间的相互作用与调控关系,从而更深入地了解药物发生作用的靶点和机制。基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析得到吴茱萸致肝毒性的关键靶点及其通路,并验证其潜在机制。UPLC-Q-TOF MS 技术已被用于分析吴茱萸致肝毒性的体内外成分^[20]。同时,可通

过多组学技术的灰色关联度分析和偏最小二乘回归分析揭示吴茱萸不同提取部位的肝毒性差异^[58]。此外,AI 在中药研究中的应用也逐渐增多,尤其在识别和预测中药潜在毒性成分方面。杨春启等^[58]AI 技术构建 QSAR 模型,并通过 ADMET(吸收、分布、代谢、排泄和毒性)预测器对吴茱萸的潜在毒性进行计算和预测,发现吴茱萸的毒性主要是由生物碱类成分导致的。同时可采用 AI 技术的机器学习方法建立模型,模拟中药成分对肝脏的毒性作用,为深入探究吴茱萸的毒性机制提供有力工具^[59]。因此,AI 不仅在整合代谢组学数据和其他组学数据方面有显著优势^[60],而且能提高疾病预测和诊断的准确性,为药物研发提供了快速、低成本的筛选途径。

新技术的应用不仅丰富了吴茱萸肝毒性研究的方法手段,也为未来的深入研究提供了新的思路 and 方向。

5 结语及展望

吴茱萸虽是一种具有广泛药理作用的中药,但其“小毒”的特性不容忽视,其毒性大小可能受产地、采收加工和临床用法等因素的影响。虽然目前对吴茱萸肝毒性的研究较多,但鉴于吴茱萸成分复杂,其潜在肝毒性成分、机制及减毒策略至今尚未明确。吴茱萸毒性成分并不唯一,因此有必要明确其毒性成分群并进一步揭示其毒性机制,建立早期毒性预警敏感指标,形成适用于临床的毒性监测体系,从而进行有效的干预指导。目前,研究吴茱萸肝毒性机制主要借助于网络毒理学、高内涵筛选及定量构效关系毒性预测等技术,利用多组学关联分析、类器官技术及人工智能等新研究技术,可以提高吴茱萸肝毒性的筛选效率,并从整体上解释传统的中医配伍减毒的科学内涵以及确定吴茱萸发挥肝毒性的作用机制,为深入理解其肝毒性机制提供新的方向。

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, 178-179. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020, 178-179.
- [2] 王晨, 张凯欣, 裴儿杰, 等. 吴茱萸药理毒理研究进展 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(5): 279-283. Wang C, Zhang K X, Qiu E J, et al. Research progress in pharmacology and toxicology of *Euodiae Fructus* [J].

- Chin J Libr Inf Sci Tradit Chin Med, 2024, 48(5): 279-283.
- [3] 刘颖, 杨润芳, 夏祺悦, 等. 吴茱萸醇提物重复给药的靶器官毒性研究 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(14): 2600-2603, 2644.
- Liu Y, Yang R F, Xia Q Y, et al. Toxicity of repeated doses of alcohol extract of *Evodia* in target organs [J]. Mod Prev Med, 2015, 42(14): 2600-2603, 2644.
- [4] 邢菊玲, 罗宇琴, 吴文平, 等. 不同基原吴茱萸药材中质量标志物预测分析: 基于网络药理学和指纹图谱 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(6): 147-154.
- Xing J L, Luo Y Q, Wu W P, et al. Prediction and analysis of quality markers in *Evodia rutaecarpa* from different sources: Based on network pharmacology and fingerprint [J]. Asia Pac Tradit Med, 2023, 19(6): 147-154.
- [5] 徐菲, 成雨竹, 曹亮, 等. 吴茱萸药材石虎变种不同产地含量分析及适宜产区规划 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 21-24.
- Xu F, Cheng Y Z, Cao L, et al. Influence of different regions, varieties and harvest time on quality of *Evodia rutaecarpa* [J]. Asia Pac Tradit Med, 2017, 13(5): 21-24.
- [6] 张旭鹏, 尹杰, 曹学礼, 等. 吴茱萸及其混、伪品的性状鉴定与 TLC 分析 [J]. 甘肃中医, 2011, 24(2): 60-61.
- Zhang X P, Yin J, Cao X L, et al. Trait identification and TLC analysis on mixed and counterfeit of *Evodia* [J]. Gansu J Tradit Chin Med, 2011, 24(2): 60-61.
- [7] 张万祥. 基于叶绿体基因组的吴茱萸基原鉴定与药材质量研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- Zhang W X. Identification and quality study of *Evodia rutaecarpa* based on chloroplast genome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.
- [8] 吴波, 高丹, 张寿文. 基于 ITS2 序列的吴茱萸属植物亲缘关系及分子鉴别研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3681-3684.
- Wu B, Gao D, Zhang S W. Study on genetic relationship analysis and molecular identification based on the ITS2 sequence of *Evodia rutaecarpa* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(12): 3681-3684.
- [9] 魏宝阳. 中药吴茱萸道地性形成相关因子的研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2012.
- Wei B Y. Study on the factors related to the formation of genuineness of *Evodia rutaecarpa* [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2012.
- [10] 吴波, 曾金祥, 张寿文, 等. 不同采收时期吴茱萸果实活性成分变化研究 [J]. 江西农业大学学报, 2012, 34(2): 388-391, 402.
- Wu B, Zeng J X, Zhang S W, et al. A study on variation of active components of different collecting times at *Evodia rutaecarpus* fruit [J]. Acta Agric Univ Jiangxiensis, 2012, 34(2): 388-391, 402.
- [11] 孔奕丹, 齐英, 崔娜, 等. 吴茱萸化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(5): 79-83, 89.
- Kong Y D, Qi Y, Cui N, et al. Research progress on modern chemical constituents and pharmacological effects of *Evodia rutaecarpa* [J]. Inf Tradit Chin Med, 2023, 40(5): 79-83, 89.
- [12] 李文兰, 孙向明, 陈晨, 等. 基于 UPLC-Q-TOF MS 的吴茱萸致肝毒性部位及入血成分分析 [J]. 质谱学报, 2017, 38(3): 282-293.
- Li W L, Sun X M, Chen C, et al. Analysis of *Euodia rutaecarpa* hepatotoxic part and absorbed components in rat serum based on UPLC-Q-TOF MS [J]. J Chin Mass Spectrom Soc, 2017, 38(3): 282-293.
- [13] 陈俊潘, 黎祖荣, 王河山, 等. 吴茱萸经不同比例甘草炮制后肝毒性变化与对 CYP450 酶调控的相关性分析 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2914-2918.
- Chen J P, Li Z R, Wang H S, et al. Correlation analysis between hepatotoxicity and regulation of CYP450 enzyme in different proportions of *Evodia officinalis* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(12): 2914-2918.
- [14] Li W L, Sun X M, Liu B M, et al. Screening and identification of hepatotoxic component in *Evodia rutaecarpa* based on spectrum-effect relationship and UPLC-Q-TOFMS [J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(12): 1975-1983.
- [15] 郑罗棋, 惠慧, 田港, 等. 基于网络药理学吴茱萸致肝毒性机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 419-425.
- Zheng L Q, Hui H, Tian G, et al. Study on hepatotoxicity mechanism of *Euodiae Fructus* based on network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(2): 419-425.
- [16] Liang J, Chen Y, Ren G, et al. Screening hepatotoxic components in *Euodia rutaecarpa* by UHPLC-QTOF/MS based on the spectrum-toxicity relationship [J]. Molecules, 2017, 22(8): 1264.
- [17] Zhang W, Ren K, Ren S M, et al. UPLC-Q-Exactive-MS analysis for hepatotoxicity components of *Evodiae Fructus* based on spectrum-toxicity relationship [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2021, 1176: 122772.
- [18] Zhang C, Wang N, Xu Y, et al. Molecular mechanisms involved in oxidative stress-associated liver injury induced by Chinese herbal medicine: An experimental evidence-based literature review and network pharmacology study [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2745.
- [19] 张茜, 周绮, 金若敏, 等. 吴茱萸次碱对肝肾毒性的初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 221-

225.
Zhang Q, Zhou Q, Jin R M, et al. Preliminary study on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by rutaecarpine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(8): 221-225.
- [20] 清·吴仪洛. 本草从新 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013, 176-177.
Qing-Wu Y L. *Materia Medica* [M]. Beijing: China Publishing House of Traditional Chinese Medicine, 2013, 176-177.
- [21] 张晓凤, 高南南, 刘红玉, 等. 吴茱萸炮制前后挥发油成分及毒性的比较研究 [J]. 解放军药理学学报, 2011, 27(3): 229-232.
Zhang X F, Gao N N, Liu H Y, et al. A study on the composition and toxicity changes of essential oil of *Evodia rutaecarpa* (juss.) Benth. Before and after processing [J]. Pharm J Chin People's Liberation Army, 2011, 27(3): 229-232.
- [22] 尹利顺, 吕莉莉, 龚彦胜, 等. 吴茱萸挥发油对大鼠长期毒性实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(1): 20-25, 29.
Yin L S, Lv L L, Gong Y S, et al. Study on chronic toxicity of volatile oil from *Evodia Fructus* in rats [J]. Chin J Pharmacovigil, 2015, 12(1): 20-25, 29.
- [23] van Swelm R P, Kramers C, Masereeuw R, et al. Application of urine proteomics for biomarker discovery in drug-induced liver injury [J]. Crit Rev Toxicol, 2014, 44(10): 823-841.
- [24] 张晟瑞, 刘舒凌, 钟振国, 等. 吴茱萸不同炮制品致小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 881-884.
Zhang S R, Liu S L, Zhong Z G, et al. The relationship of “dose-time-toxicity” of different processed products of *Evodia rutaecarpa* (juss.) Benth on hepatotoxicity in mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(4): 881-884.
- [25] 李晓宇, 吴晓文, 窦立雯, 等. 吴茱萸挥发油多次给药致小鼠肝毒性氧化损伤机制研究 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(1): 16-19.
Li X Y, Wu X W, Dou L W, et al. Research of oxidative damage mechanism on hepatotoxicity caused by volatile oil from *Evodia Fructus* in mice [J]. Chin J Pharmacovigil, 2015, 12(1): 16-19.
- [26] Herold K, Mrowka R. Inflammation-Dysregulated inflammatory response and strategies for treatment [J]. Acta Physiol, 2019, 226(3): e13284.
- [27] Schwarz C, Fitschek F, Bar-Or D, et al. Inflammatory response and oxidative stress during liver resection [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185685.
- [28] Yoon J Y, Jeong H Y, Kim S H, et al. Methanol extract of *Evodia Lepta* displays Syk/Src-targeted anti-inflammatory activity [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(3): 999-1007.
- [29] 廖文强, 李波, 李莉, 等. 吴茱萸致小鼠肝毒性分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4865-4868.
Liao W Q, Li B, Li L, et al. Study on molecular mechanism of *Euodiae Fructus* on liver toxicity in MICE [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(24): 4865-4868.
- [30] Liao W Q, Li B, Li L, et al. Erk1/2, CDK8, src and Ck1e mediate *Evodia rutaecarpa* induced hepatotoxicity in mice [J]. Chin Med, 2015, 6(2): 97-108.
- [31] Mansouri A, Gattolliat C H, Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases [J]. Gastroenterology, 2018, 155(3): 629-647.
- [32] Cai Q Y, Wei J J, Zhao W, et al. Toxicity of *Evodia Fructus* on rat liver mitochondria: The role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition [J]. Molecules, 2014, 19(12): 21168-21182.
- [33] Halilovic A, Schmedt T, Benischke A S, et al. Menadione-induced DNA damage leads to mitochondrial dysfunction and fragmentation during rosette formation in fuchs endothelial corneal dystrophy [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24(18): 1072-1083.
- [34] Wang S L, Zuo S G, Liu Z G, et al. Study on the efficacy and mechanism of triptolide on treating TNF transgenic mice with rheumatoid arthritis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 813-820.
- [35] Barnaba C, Taylor E, Brozik J A. Dissociation constants of cytochrome P450 2C9/cytochrome P450 reductase complexes in a lipid bilayer membrane depend on NADPH: A single-protein tracking study [J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(49): 17923-17934.
- [36] Zhang F L, He X, Zhai Y R, et al. Mechanism-based inhibition of CYPs and RMs-induced hepatotoxicity by rutaecarpine [J]. Xenobiotica, 2015, 45(11): 978-989.
- [37] Peng T, Rao J Q, Zhang T T, et al. Elucidation of the relationship between evodiamine-induced liver injury and CYP3A4-mediated metabolic activation by UPLC-MS/MS analysis [J]. Anal Bioanal Chem, 2023, 415(23): 5619-5635.
- [38] 谭米多. SIRT1/PGC-1 α 通路在胆汁淤积氧化损伤中对肝细胞线粒体保护作用机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
Tan M D. Mechanism of SIRT1/PGC-1 α pathway on hepatocyte mitochondria protection in cholestasis oxidative injury [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2017.
- [39] 高亚东, 朱安, 李璐迪, 等. 吴茱萸碱对 HepG2 细胞毒性及其机制 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2021, 53(06):

- 1107-1114.
- Gao Y D, Zhu A, Li LD, et al. HepG2 cytotoxicity and its mechanism by Wu Zhuhai alkaloids [J]. J Peking Univ: Med Ed., 2021, 53(06): 1107-1114.
- [40] Tátrai P, Erdő F, Krajcsi P. Role of hepatocyte transporters in drug-induced liver injury (DILI)—*In vitro* testing [J]. Pharmaceutics, 2022, 15(1): 29.
- [41] Xu R, Yuan L S, Gan Y Q, et al. Potassium ion efflux induces exaggerated mitochondrial damage and non-pyrototic necrosis when energy metabolism is blocked [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 212: 117-132.
- [42] 冯帅霞, 徐莹, 韩涵. 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 在肝脏疾病中的作用及潜在意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1747-1753.
- Feng S X, Xu Y, Han H. Role and potential significance of peroxisome proliferator-activated receptors in liver diseases [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(7): 1747-1753.
- [43] 蒋姗, 赵晓梅, 郭杰, 等. 基于有效成分及味觉变化规律的吴茱萸“汤洗”炮制工艺研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3485-3497.
- Jiang S, Zhao X M, Guo J, et al. Hot water washing processing technology of *Euodiae Fructus* based on change laws of active components and tastes [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(13): 3485-3497.
- [44] 王亮, 孙凯滨, 吴晓文, 等. 吴茱萸水煎液肝毒质量标志物确认研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4547-4555.
- Wang L, Sun K B, Wu X W, et al. Confirmation study of hepatotoxic quality marker in *Euodiae Fructus* decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(19): 4547-4555.
- [45] 何新荣, 古今, 朱旻, 等. 基于物质基础研究甘草用量对吴茱萸和制吴茱萸煎出率的影响 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2569-2572.
- He X R, Gu J, Zhu M, et al. Based on the material basis, the effect of licorice dosage on the decocting rate of *Evodia rutaecarpa* and *Evodia rutaecarpa* was studied [J]. J Chin Med Mater, 2017, 40(11): 2569-2572.
- [46] 赵金明, 张振秋. 不同炮制方法对吴茱萸中 3 种指标性成分含量的影响研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 60-62.
- Zhao J M, Zhang Z Q. Effect of different processing methods on three components in *Evodia rutaecarpa* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(7): 60-62.
- [47] 王鹏, 赵芳菲, 陈俊潘, 等. 不同比例甘草炮制吴茱萸毒性剂量下对小鼠肝脏氧化应激及自噬影响的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 188-196.
- Wang P, Zhao F F, Chen J P, et al. Comparison of effect of euodiae fructus processed with different proportions of *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* on oxidative stress and autophagy in mouse liver under toxic dose [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(16): 188-196.
- [48] Ren K, Zhang C H, Liu M H, et al. The attenuation effect of licorice on the hepatotoxicity of *Euodiae Fructus* by inhibiting the formation of protein conjugates and GSH depletion [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116307.
- [49] 陈炯, 高悦, 谭鹏, 等. 吴茱萸不同炮制品中挥发油成分气相色谱-质谱分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(12): 91-95.
- Chen J, Gao Y, Tan P, et al. Analysis on volatile oil constituents in *Euodiae Fructus* and processed products by GC-MS [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2016, 23(12): 91-95.
- [50] 赵文燕, 向茜, 王蝉, 等. 吴茱萸现代炮制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 189-196.
- Zhao W Y, Xiang Q, Wang C, et al. Research progress on Wuzhuyu (*Fructus Evodiae*) processing [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(5): 189-196.
- [51] 张智华, 韩晗, 吴晓丰, 等. 吴茱萸常用药对及其配伍增效减毒 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3): 51-54.
- Zhang Z H, Han H, Wu X F, et al. Couplet medicines, compatibility synergism and detoxification of Wu Zhuyu [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2018, 20(3): 51-54.
- [52] 严子玲, 于洋, 何金莲, 等. 五味子配伍对吴茱萸主成分肠吸收的影响及可能机制研究 [J]. 江西中医药, 2013, 44(9): 59-62.
- Yan Z L, Yu Y, He J L, et al. Effect of compatibility of *Schisandra chinensis* on intestinal absorption of main components of *Evodia rutaecarpa* and its possible mechanism [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2013, 44(9): 59-62.
- [53] 栗焕焕, 张国琴, 邱紫莹, 等. 基于指纹图谱结合化学计量学的吴茱萸-甘草配伍减毒化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1730-1739.
- Li H H, Zhang G Q, Qiu Z Y, et al. Study on attenuating chemical compositions of *Euodiae Fructus-Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* compatibility based on fingerprints coupled with chemometrics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(6): 1730-1739.
- [54] Wang S, Zhang T, Liu X Y, et al. Toxicity and toxicokinetics of the ethanol extract of Zuojin formula [J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 220.
- [55] 郭丽, 路青瑜, 李娇, 等. 基于高内涵筛选技术的吴茱萸次碱肝毒性研究 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1548-1558.
- Guo L, Lu Q Y, Li J, et al. Study on hepatotoxic liver of rutecarpine based on high-content screening technology [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(10): 1548-1558.
- [56] Choi S Y, Kim T H, Kim M J, et al. Validating well-

- functioning hepatic organoids for toxicity evaluation [J] Toxics, 2024, 12(5): 371.
- [57] 李朋彦, 李春雨, 陆小华, 等. 基于类器官 3D 培养和高内涵成像的药物肝毒性评价模型研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(7): 1055-1062.
- Li P Y, Li C Y, Lu X H, et al. The three dimensional organoids-based high content imaging model for hepatotoxicity assessment [J]. Acta Pharm Sin, 2017, 52(7): 1055-1062.
- [58] Yang C Q, Lai C Ci, Ru Y, et al. Elucidate the mechanism of hepatotoxicity of *Evodius officinus*: Based on QSAR toxicity prediction and metabolomics research [J]. Acup Herb Med, 2024, 4(2): 257-270.
- [59] Zhang P, Zhang D, Zhou W, et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine [J]. Brief Bioinform. 2023; 25(1): bbad518.
- [60] Jia X, Wang T, Zhu H. Advancing computational toxicology by interpretable machine learning [J]. Environ Sci Technol, 2023, 57(46): 17690-17706.

[责任编辑 刘东博]