

淫羊藿相关肝毒性的研究进展：物质基础、配伍影响及宿主易感性机制

Hayaki Hayaki Madina Hamidu¹, 张洒洒^{2#}, 何 华^{1*}

1. 中国药科大学 药学院 药理系, 江苏 南京 210009

2. 中国药科大学 多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京 210009

摘 要：淫羊藿 *Epimedii Folium* 作为常用补肾中药，广泛应用于骨关节疾病及肾虚相关病证治疗，其相关肝毒性问题近年来逐渐受到关注。现有研究表明，淫羊藿相关肝损伤并非典型剂量相关性毒性，而更具特发性特征，其发生与成分特性、配伍模式及宿主易感性密切相关。机制研究显示，淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II 及宝藿苷 I 等为潜在核心毒性成分，主要通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体、诱导氧化应激及干扰胆汁酸稳态等途径介导肝脏的受损反应。在配伍方面，与补骨脂联用可在免疫应激背景下协同激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路并引发脂质代谢紊乱，从而放大毒性效应；与何首乌联用则可能通过炎症反应与代谢酶抑制的交互作用促进毒性成分蓄积。宿主因素亦在其中发挥关键作用，炎症状态及轻度免疫应激可通过抑制药物代谢酶活性并增强免疫反应，显著降低机体对外源性成分的耐受阈值。总体而言，淫羊藿相关肝毒性本质上是免疫激活与代谢失衡相互作用的结果。有待进一步加强多组学数据整合与机制研究，以促进其风险评估由经验判断向精准预测转变，从而提高临床用药安全性。

关键词：淫羊藿；肝毒性；宿主易感性；药物性肝损伤；特异质型药物性肝损伤；配伍作用

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376(2026)09-3300-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.09.027

Advances in research on hepatotoxicity associated with *Epimedii Folium*: Chemical basis, interactions with other herbs, and mechanisms of host susceptibility

Hayaki Hayaki Madina Hamidu¹, ZHANG Sasa², HE Hua¹

1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. State Key Laboratory of Natural Medicines, Jiangsu Province Key Laboratory of Drug Metabolism, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: *Epimedii Folium*, a commonly used traditional Chinese medicine for tonifying the kidneys, is widely employed in the treatment of musculoskeletal disorders and conditions associated with kidney deficiency; however, concerns regarding its potential hepatotoxicity have gradually come to the fore in recent years. Existing research indicates that *Epimedii Folium*-related liver damage is not a typical dose-dependent toxicity, but rather exhibits idiopathic characteristics, with its occurrence being closely linked to the properties of its constituents, formulation patterns, and host susceptibility. Mechanistic studies suggest that epimedin I, epimedin II, and baohuoside I are potential core toxic components, which may induce liver injury through activation of the NLRP3 inflammasome, oxidative stress, and disruption of bile acid homeostasis. In terms of compatibility, co-administration with *Psoraleae Fructus* under immune stress conditions can synergistically activate MAPK signaling and induce lipid metabolic disturbances, thereby amplifying hepatotoxicity. Co-administration with *Polygoni Multiflori Radix* may enhance toxic effects through the interaction between inflammatory responses and inhibition of drug-metabolizing enzymes, leading to the accumulation of toxic constituents. Host factors also play a critical role, as inflammatory states and mild immune stress can suppress drug-metabolizing enzyme activity and enhance immune responses, thereby lowering the tolerance threshold to xenobiotics. Overall, *Epimedii Folium*-associated hepatotoxicity is driven by the interplay between immune activation and metabolic dysregulation. Future studies integrating multi-omics data and

收稿日期: 2026-03-31

作者简介: Hayaki Hayaki Madina Hamidu, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药配伍安全性及肝损伤机制。E-mail: hayakihayaki94@gmail.com

#共同第一作者: 张洒洒, 女, 博士研究生, 研究方向为中药及天然产物的药效与安全性机制。E-mail: zhangsasa@stu.cpu.edu.cn

*通信作者: 何 华, 博士, 副教授, 博士生导师, 研究方向为定量药理学、中药药物代谢动力学及药物相互作用。E-mail: huahe_cpupk@cpu.edu.cn

mechanistic modeling are warranted to facilitate the transition from empirical risk assessment to precision prediction, ultimately improving clinical safety.

Key words: *Epimedium Folium*; hepatotoxicity; host susceptibility; drug-induced liver injury; idiosyncratic drug-induced liver injury; herb compatibility

淫羊藿是小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim. 或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 的干燥叶，在传统医学中被称为仙灵脾，传统功效以补肾阳、强筋骨、祛风湿为主^[1]。现代药理研究表明，淫羊藿及其主要活性成分在防治骨质疏松、调节内分泌、免疫调节及抗肿瘤等方面具有重要作用，展现出良好的应用前景^[1-2]。在实际临床应用中，淫羊藿常用于肾阳不足、腰膝酸软、筋骨痿软、风湿痹痛及骨质疏松等相关证候，并且多以复方配伍形式使用，常与补骨脂、何首乌、巴戟天、甘草等中药联用^[3]。然而，随着淫羊藿及其相关制剂的广泛应用，其安全性问题逐渐受到关注。已有研究表明，淫羊藿可能引起肝功能异常甚至肝损伤^[4-6]。值得注意的是，淫羊藿相关肝损伤具有较为明显的个体差异，提示其发生并非单纯由药物固有特性决定，而可能与淫羊藿的配伍方式以及宿主炎症/免疫状态等多重因素密切相关^[2]。其中，配伍被认为是影响淫羊藿毒性的的重要因素。已有研究提示，不同配伍模式可通过影响炎症反应、药物代谢、胆汁酸稳态及肠道菌群等过程，改变淫羊藿相关肝毒性的风险水平^[7]。

近年来以淫羊藿为君药的中成药制剂，如仙灵骨葆胶囊等，引发相关肝功能异常的临床报道日益增多，国家药品监督管理部门也多次发布相关安全警示^[8]。据报道，淫羊藿诱发的肝功能异常多属于特异质性药物性肝损伤，临床表现为非剂量相关性及明显的个体易感性差异，且其毒性风险与药物配伍密切相关^[5,9]。目前相关研究多集中于个案报道及小样本分析，临床证据层级相对有限；动物与细胞实验虽在一定程度上揭示了潜在毒性通路，但多聚焦于单一机制或单一成分，缺乏跨层级整合。本文将从机制、配伍及宿主因素 3 个维度出发，对淫羊藿相关肝毒性的发生规律进行系统分析，以期为其临床安全用药提供参考。

1 药物性肝损伤 (DILI) 分类及特异质型 DILI 核心发生机制

DILI 是指由各类药物及其代谢产物、辅料或杂

质等引发的肝脏损伤，是临床上最常见的严重药物不良反应之一^[10]。根据发病机制的不同，DILI 主要分为固有型、间接型和特异质型 3 类。固有型 DILI 主要由药物或其代谢产物的直接肝细胞毒性所致，其发生通常与剂量和体内暴露水平密切相关；间接型 DILI 则通过改变机体免疫状态或原有肝脏疾病进程，间接诱发肝损伤；特异质型 DILI 多发生于具有特定遗传背景或免疫易感性的个体^[10]。从机制层面来看，特异质型 DILI 的发生通常与药物经肝脏代谢生成的反应性代谢物 (CRMs) 密切相关，这些代谢物可与蛋白结合形成新抗原，并诱导细胞应激反应。由此产生的损伤相关分子模式 (DAMPs) 可激活固有免疫系统，进而促进抗原呈递细胞的活化并启动适应性免疫反应，尤其是 CD8⁺T 细胞介导的肝细胞损伤过程。上述过程并非孤立发生，而是通过免疫反应与代谢调控之间的相互作用形成动态耦合，从而共同决定肝损伤的发生及其严重程度。

在临床表现上，不同类型 DILI 具有一定差异。固有型 DILI 具有显著的剂量相关性，发病潜伏期较短，多在数日内出现，典型代表药物包括对乙酰氨基酚、胺碘酮及他汀类药物等，其临床表型可表现为肝细胞损伤型、胆汁淤积型或混合型，常以急性肝炎为主要表现^[11]。间接型 DILI 的发病潜伏期相对较长，甚至可达数月，常见于抗肿瘤药、糖皮质激素及单克隆抗体等，其临床表现除肝细胞损伤外，还可包括肝炎病毒再激活及免疫相关性肝损伤等^[9]。相比之下，特异质型 DILI 具有明显的个体差异性，其潜伏期可从数天至数年不等，临床表型包括急性肝炎、胆汁淤积及肝硬化等^[10]。

特异质型 DILI 因其不可预测性和复杂的发病机制而成为当前研究的重点。与固有型 DILI 不同，其发生并非完全依赖剂量，而更多取决于宿主遗传背景、免疫状态及代谢能力等因素的综合作用。近年来研究提示，特异质型 DILI 的发生可能仍存在一定剂量阈值，高亲脂性 (油水分配系数 > 3) 和 (或) 高日剂量暴露可进一步增加其发生风险，即所谓“两因素法则”^[12-15]。综合来看，特异质型 DILI 本质上是药物因素与宿主易感性相互作用的结果^[13]。

目前, 特异质型 DILI 的发生机制可由“多重决定因素假说”加以解释, 即药物因素与性别、年龄、遗传背景、免疫耐受失衡、肠道菌群以及环境与生理状态等多种因素在时间和空间上的交互作用, 共同决定其易感性^[16]。在分子层面, 药物经肝酶代谢生成 CRMs, 可在亚细胞水平诱导线粒体功能障碍、内质网应激及胆汁酸稳态紊乱等改变, 从而引起肝细胞损伤并释放 DAMPs。同时, 肠道通透性增加可导致病原体相关分子模式 (PAMPs) 进入肝脏。DAMPs 与 PAMPs 协同作用, 激活库普弗细胞及抗原呈递细胞 (APCs), 启动固有免疫反应^[17]。在此基础上, 抗原呈递及炎症信号进一步诱导适应性免疫应答。APCs 激活 T 细胞后, 若免疫耐受未能建立, CD8⁺ T 细胞通过主要组织相容性复合物 I (MHC-I) 识别并杀伤肝细胞, 从而加重肝损伤^[17]。持续的细胞损伤与免疫激活可形成正反馈环路, 促使 DAMPs 进一步释放并放大炎症反应, 最终导致免疫损伤与细胞死亡相互促进的恶性循环, 介导严重肝毒性效应^[18]。总体而言, 特异质型 DILI 可被视为免疫激活与代谢异常相互耦合的复杂过程, 其发生取决于外源性药物暴露与宿主易感性之间的动态平衡。

2 淫羊藿肝毒性的物质基础

淫羊藿化学成分复杂, 其中黄酮类成分是其发挥药效及产生潜在毒性作用的重要物质基础。目前, 淫羊藿相关肝毒性研究主要集中于淫羊藿黄酮苷及其代谢产物, 包括淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II、宝藿苷 I、朝藿定 A、箭藿苷 B 及鼠李糖基淫羊藿次苷 II 等^[4-6,19-21]。如表 1 所示, 相关研究多采用细胞模型、小鼠模型及斑马鱼模型进行评价, 其中体外实验浓度多集中在数微摩尔至数十微摩尔水平, 体内动物实验剂量多为数十至数百毫克 (每公斤体质量), 斑马鱼模型中的暴露浓度可达数十至数百微摩尔^[6,19-21]。

现有研究提示, 淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 是目前关注较多的潜在肝毒性成分, 其体外研究浓度多为 0~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 2.5~20.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 体内剂量多为 25、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。二者可诱导免疫炎症反应, 并与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化、炎症因子释放及肝细胞损伤密切相关^[4-5]。宝藿苷 I 也是重要的候选毒性成分, 相关研究中其体外浓度多为 5~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 25~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 体内剂量为 50~200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,

其可通过影响肝细胞活力、氧化应激、炎症反应及细胞死亡过程参与肝毒性发生^[6]。此外, 朝藿定 A、箭藿苷 B 和鼠李糖基淫羊藿次苷 II 等成分的研究相对较少, 但斑马鱼模型结果显示, 其暴露浓度可达 5~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 10~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 提示这些成分也可能参与淫羊藿相关毒性表达^[19-21]。

总体来看, 淫羊藿相关肝毒性的物质基础并非由单一成分决定, 而可能是多种黄酮类成分及其代谢产物共同作用的结果。不同潜在毒性成分在暴露浓度、毒性强度及模型敏感性方面存在差异, 但其共同特征主要表现为炎症反应激活、肝细胞损伤、氧化应激增强及代谢稳态扰动。后续研究仍需结合成分含量测定、体内暴露水平、代谢转化关系及配伍影响, 进一步明确各潜在毒性成分在淫羊藿相关肝损伤中的实际贡献。

3 淫羊藿肝毒性机制

淫羊藿相关肝毒性并非由全部化学成分均等贡献, 而呈现出明显的物质基础分层特征。综合目前研究, 淫羊藿次苷 I^[22]、淫羊藿次苷 II^[9]和宝藿苷 I^[23]被认为是其潜在肝毒性的主要核心成分。其中, 前两者主要与免疫应激依赖的特异质型 DILI 相关, 而宝藿苷 I 则更多参与胆汁酸稳态破坏及胆汁淤积风险^[24-25]。相比之下, 朝藿定 A、箭藿苷 B 及鼠李糖基淫羊藿次苷 II 的毒性证据主要来源于体外筛选^[19]、斑马鱼毒性评价及代谢转化研究^[20,26], 可视为候选或补充毒性成分。总体而言, 淫羊藿潜在肝毒性主要涉及免疫炎症放大、氧化应激及线粒体损伤介导的细胞凋亡, 以及胆汁酸稳态紊乱所致的胆汁淤积 3 大类机制, 且这些过程之间并非相互独立, 而是通过炎症、代谢及细胞应激反应形成动态耦合^[27]。

3.1 免疫炎症放大

在上述 3 类机制中, 免疫炎症放大被认为是淫羊藿相关特异质型 DILI 的核心驱动因素之一。在免疫应激依赖的特异质型 DILI 方面, 淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 是目前证据最为充分的代表性成分。已有研究显示, 淫羊藿次苷 I 可特异性增强三磷酸腺苷 (ATP) 或尼日利亚菌素诱导的 NLRP3 炎症小体活化, 并在易感背景下诱发特异质性肝损伤^[23]; 同样, 淫羊藿次苷 II 亦可通过增强 NLRP3 炎症小体活化促进肝损伤发生^[9]。上述结果表明, 淫羊藿相关肝毒性并非主要依赖直接细胞毒作用, 而更可能与宿主炎症激活状态下先天免疫反应的异常放大密切相关, 该特征与特异质型 DILI 中免疫依赖的

表 1 淫羊藿主要潜在肝毒性成分

Table 1 Major potential hepatotoxic components of *Epimedii Folium*

毒性成分	模型	剂量	给药/处理时间及评价时间	肝毒性机制及表现
淫羊藿次苷 I ^[4]	BMDMs、THP-1 细胞；C57BL/6 小鼠	0~20 μmol·L ⁻¹ ；小鼠：25、50、100 mg·kg ⁻¹	细胞：1~24 h；小鼠：先给予脂多糖（LPS），2 h 后 ip 给药，给药 6 h 评价/取样	在免疫应激背景下增强 NLRP3 炎症小体活化并促进炎症因子释放；小鼠可见血清转氨酶升高及肝细胞坏死
淫羊藿次苷 II ^[9]	BMDMs、THP-1 细胞；C57BL/6 小鼠	2.5~20.0 μmol·L ⁻¹ ；小鼠：25、50 mg·kg ⁻¹	细胞：1~24 h；小鼠：先给予 LPS，2 h 后 ip 给药，给药 6 h 评价/取样	在免疫应激背景下增强 NLRP3 炎症小体活化及炎症反应；小鼠可见转氨酶升高、肝细胞坏死和炎性改变
宝藿苷 I ^[6]	HL7702、HEK 293T、HepG2、PMH、SCH 细胞；ICR 小鼠、斑马鱼	细胞：5~40 μmol·L ⁻¹ ；小鼠：50、200 mg·kg ⁻¹ ；斑马鱼：25~50 μmol·L ⁻¹	细胞：24~48 h；小鼠：16 周；斑马鱼：15 d	降低肝细胞活力并诱导氧化应激/凋亡；可干扰雌激素受体 α（ERα）-发你春 X 受体（FXR）及多药耐药相关蛋白 2（MRP2）相关胆汁酸稳态，有胆汁淤积风险
朝藿定 A ^[20]	斑马鱼	5~200 μmol·L ⁻¹	1~5 d（幼体毒性评价）；15 d（成年斑马鱼肝毒性评价）	斑马鱼模型中出现生存率下降、发育毒性及肝毒性
箭藿苷 B ^[20-21]	斑马鱼	幼鱼：10~200 μmol·L ⁻¹ ；成鱼：25 μmol·L ⁻¹	1~5 d（幼体毒性评价）；15 d（成年斑马鱼肝毒性评价）	幼鱼死亡率升高；成鱼可见肝细胞空泡变及变性，有肝组织损伤
鼠李糖基淫羊藿次苷 II ^[20-21]	斑马鱼	幼鱼：10~200 μmol·L ⁻¹ ；成鱼：25 μmol·L ⁻¹	幼虫：5 d；成鱼：15 d	幼鱼死亡率升高；成鱼可见肝细胞空泡变及变性，有肝组织损伤

发病模式高度一致。因此，淫羊藿相关肝损伤具有明显的宿主状态依赖性，其风险在感染、炎症或免疫稳态失衡背景下更易被触发。

在此基础上，NLRP3 炎症小体作为关键炎症调控节点，在毒性放大过程中发挥重要作用。NLRP3 炎症小体的异常活化不仅促进白细胞介素-1β（IL-1β）等炎症介质的成熟与释放^[28]，还可与线粒体应激、活性氧累积及细胞死亡程序相互耦联，从而形成持续性的炎症损伤放大环路^[29]。该过程可能通过促进 DAMPs 的释放，进一步放大固有免疫反应。因而，对淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 的认识不应停留于“潜在有毒成分”的静态描述，更应将其视为在特定炎症或免疫易感背景下放大炎症信号、进而促进肝损伤发生的关键“炎症放大器”^[9,23]。该认识可解释淫羊藿相关不良反应并非普遍发生，并为从“成分-宿主状态-毒性表型”角度理解其安全性风险提供了重要依据。

3.2 氧化应激及线粒体损伤介导的细胞凋亡

除免疫炎症机制外，细胞应激尤其是线粒体功

能障碍亦是淫羊藿肝毒性的重要组成部分。在氧化应激/线粒体功能障碍介导的细胞凋亡方面，现有研究提示，朝藿定 A 及部分代谢相关黄酮成分可能参与淫羊藿的肝毒性产生过程，其机制主要与线粒体相关的内源性凋亡通路激活有关^[19,26]。体外实验则表明，朝藿定 A 可诱导 HepG2 细胞凋亡，并伴随 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白（Bax）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9（Caspase-9）及 Caspase-3 表达上调，提示其通过线粒体介导的凋亡通路发挥毒性作用^[26]。此外，不同黄酮成分在丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）及乳酸脱氢酶（LDH）释放及抗氧化指标改变方面存在明显差异，提示其肝毒性贡献具有显著的成分依赖性^[19]。

值得注意的是，淫羊藿肝毒性的物质基础并不局限于原型成分，其代谢转化同样可能深刻影响毒性表达。已有研究发现，朝藿定 A 和淫羊藿素经肝微粒体代谢后仍保留促凋亡能力，而淫羊藿次苷 I 和宝藿苷 I 在代谢后的毒性表现则可能发生改变^[26]。此外，斑马鱼研究显示，箭藿苷 B 及鼠李糖基淫羊

藜芦苷 II 在幼体阶段可引起较高死亡率,在成鱼中则可导致明显的肝细胞空泡变性及变性,提示部分候选毒性成分可能并非终末毒性执行者,而是通过代谢转化参与毒性放大过程^[20,26]。与此同时,宝藜芦 I 还可作为多种淫羊藿黄酮经去糖基化形成的共同代谢产物^[26,30]。这些结果提示,淫羊藿相关肝毒性更可能是“原型成分-代谢产物共同参与”的结果,而非单一化合物独立决定,这一特征亦与特异质型 DILI 中“代谢-免疫耦合”的发病模式相一致。

3.3 胆汁酸稳态紊乱所致的胆汁淤积

在上述机制基础上,胆汁酸稳态紊乱构成另一类重要的毒性通路。宝藜芦 I 是目前在胆汁酸稳态破坏及胆汁淤积型肝损伤方面证据最为充分的代表性成分。研究表明,宝藜芦 I 可通过促进雌激素受体 α (ER α) 降解并抑制法尼醇 X 受体 (FXR)

信号通路,干扰胆汁酸组成、分布及整体稳态;同时,其还可损害多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 的稳定性及膜定位,削弱胆汁酸及相关代谢物的外排能力^[22,25]。上述结果提示,宝藜芦 I 的毒性不仅表现为一般性细胞损伤,更体现为对胆汁酸转运及核受体调控网络的系统性破坏,因此可能是淫羊藿胆汁淤积型肝损伤的重要物质基础。

综上,淫羊藿潜在肝毒性的物质基础及作用机制呈现出明显的层级性与复杂性(图 1)。目前证据表明,淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II 及宝藜芦 I 是较为明确的核心毒性成分,主要通过免疫炎症放大、线粒体功能障碍及胆汁酸稳态破坏等多通路协同作用介导肝损伤发生。上述过程在宿主易感状态下可进一步放大,体现出典型的“免疫-代谢-应激”耦合特征。

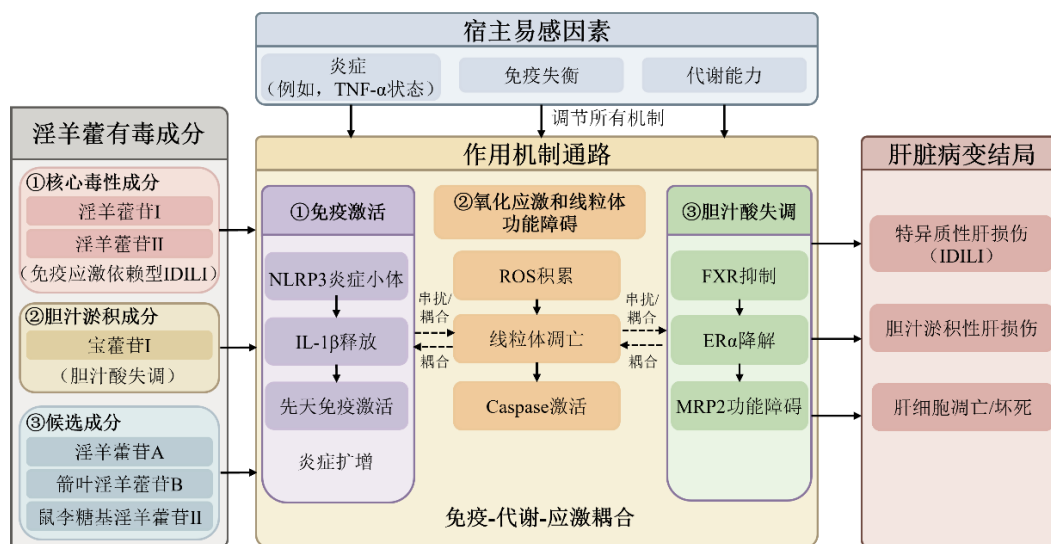


图 1 淫羊藿诱导的肝毒性机制框架

Fig. 1 Framework of mechanism of *Epimedium Folium*-induced hepatotoxicity

4 配伍相关的淫羊藿制剂肝毒性风险变化及机制

淫羊藿在临床上常与补骨脂、何首乌等药材配伍使用,广泛应用于骨病、肾虚及相关慢性疾病的治疗。近年来,含淫羊藿制剂所致肝功能异常的报告逐渐增多,引发对其安全性的关注。淫羊藿相关肝毒性风险可能在配伍条件下进一步放大或降低,具有明显的复方依赖特征^[8]。基于此,本文进一步构建了淫羊藿配伍增毒/减毒的统一机制图(图 2),以系统概括不同配伍模式下炎症反应、代谢稳态及宿主易感性共同介导肝毒性风险变化的可能机制。

4.1 临床风险信号与监测证据

含淫羊藿的中成药在骨病、肾虚及相关慢性疾

病治疗中应用广泛,且部分制剂常与补骨脂、何首乌等药物配伍使用,代表品种包括仙灵骨葆胶囊、壮骨关节丸、参仙升脉口服液、灵芝益寿胶囊、安神补脑液和生精胶囊等。现有不良反应监测资料表明,此类配伍制剂在广泛应用的同时,其潜在肝脏安全性风险非常值得关注。2012—2016 年相关肝损伤统计结果显示,涉及淫羊藿-补骨脂配伍制剂的相关病例达 46 例,约占同期报告总数的 63%;含淫羊藿-何首乌配伍的制剂品种占 19.4%;而包含淫羊藿、补骨脂及何首乌三者配伍的制剂占 5.6%^[8]。上述结果提示,淫羊藿相关肝损伤并非仅与单味药本身有关,不同配伍模式也对肝损伤风险产生重要影

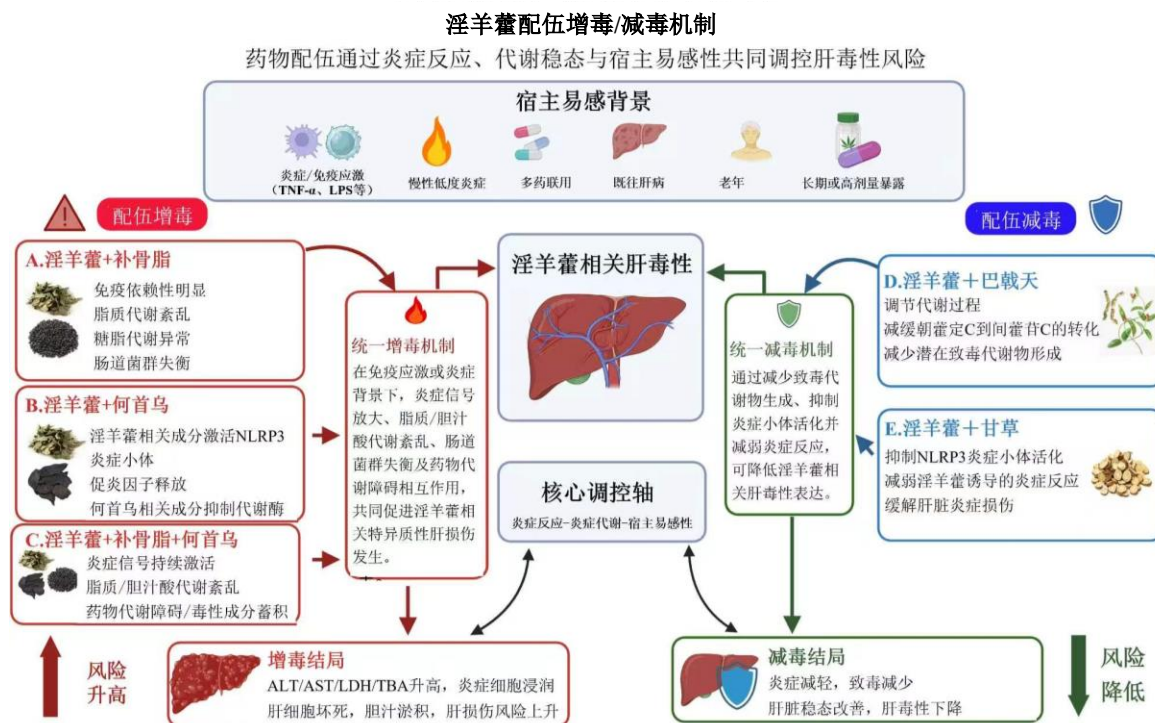


图 2 淫羊藿配伍增毒/减毒机制框架

Fig. 2 Framework of mechanism of increased or decreased toxicity by compatibility of *Epimedium Folium* with other medicinal materials

响。总体而言, 现有监测资料主要反映了含淫羊藿复方制剂肝损伤风险信号的分布特征。尽管此类资料尚不足以单独建立明确的因果关系, 但已提示淫羊藿与补骨脂、何首乌等联用时, 其安全性评价不宜仅依据单味药经验判断, 而应结合配伍特征、宿主状态及代谢背景进行综合分析。

4.2 配伍增毒的相关机制

基于上述临床监测证据, 淫羊藿与补骨脂配伍所致肝毒性被认为具有较明显的特异质特征, 其发生与机体免疫状态密切相关^[31]。基于肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 介导的免疫应激动物模型研究显示, 在正常生理条件下, 补骨脂甲素和淫羊藿相关成分单独或联用均未诱导明显肝损伤, 而在 TNF- α 预处理条件下, 两者联用可显著升高 ALT、LDH 等指标, 并伴随门静脉区炎性细胞浸润及肝细胞坏死等病理改变, 提示该配伍毒性具有明显的免疫依赖性特征^[31-32]。从机制上看, 该配伍的增毒作用主要来源于炎症信号放大与代谢稳态紊乱的协同作用。细胞及动物实验研究表明, 在 TNF- α 诱导的易感状态下, 补骨脂甲素与淫羊藿苷联用可显著上调 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、细胞外信号调节激酶 (ERK) 及 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 的磷酸

化水平 (p-JNK/JNK、p-ERK/ERK 及 p-p38/p38) 水平, 提示其通过协同激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路放大炎症反应^[33]。进一步的多组学分析显示, 补骨脂甲素与淫羊藿成分在免疫应激条件下联用, 可引起脂质代谢通路显著改变, 主要涉及 α -亚麻酸、花生四烯酸及亚油酸代谢, 同时伴随磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路及鞘脂代谢相关基因表达异常, 提示免疫信号与脂质代谢之间存在紧密耦联^[34]。此外, 代谢组学与肠道菌群联合分析进一步发现, 该配伍可导致鞘脂代谢、鞘脂信号通路及坏死性凋亡相关通路富集, 并伴随拟杆菌属及脱硫弧菌科等菌群丰度升高, 提示肠道菌群失衡可能通过参与炎症及代谢调控进一步放大肝损伤过程^[32]。综合来看, 补骨脂与淫羊藿配伍所致肝毒性并非由单一通路驱动, 而是在免疫应激背景下, 炎症反应、脂质代谢紊乱及肠道菌群变化相互作用, 逐步放大毒性效应, 最终促进特异质肝损伤的发生。

淫羊藿与何首乌配伍同样表现出一定的安全风险信号^[8]。从机制上分析, 该配伍的增毒效应更可能与炎症反应与药物代谢障碍的协同放大。一方

面,淫羊藿中的淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II 及朝藿定 B 可激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 等炎症因子释放,从而诱导明显的免疫炎症反应^[9,23,35]。已有研究表明,IL-1 α 、IL-6 及 TNF- α 等促炎细胞因子可剂量相关性抑制肝细胞中药物代谢酶活性,包括氧化代谢及葡萄糖醛酸化过程,其中对 II 相葡萄糖醛酸化反应的抑制亦较为显著^[36]。进一步研究显示,炎症状态下细胞色素 P450 (CYP) 酶的表达和活性下降最为明显,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 等 II 相代谢酶虽同样受到抑制,但其敏感性相对较低,提示炎症可通过优先抑制 I 相代谢并影响 II 相代谢补偿能力,从而整体降低药物清除效率^[37]。故淫羊藿诱导的炎症反应可能通过多层次抑制药物代谢体系,削弱机体对外源性成分的代谢清除能力。另一方面,何首乌相关肝毒性则主要涉及代谢酶抑制及胆红素代谢障碍。研究表明,其蒽醌类及二苯乙烯苷类成分可抑制 CYP2C19 和 CYP3A4 等关键代谢酶,并影响尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 介导的胆红素代谢过程,从而导致毒性成分蓄积及胆汁代谢异常^[38-39]。在炎症背景下,淫羊藿诱导的促炎因子进一步抑制代谢酶表达和活性,可能放大何首乌原有的代谢瓶颈,使毒性成分更易蓄积并触发肝损伤。综合来看,淫羊藿与何首乌联用的潜在风险更可能来源于炎症反应与代谢障碍的协同作用,即在免疫激活背景下,代谢清除能力下降与毒性成分蓄积相互促进,从而增加特异性肝损伤的发生风险。

在多药配伍情况下,淫羊藿、补骨脂与何首乌三者联用可能形成更为复杂的协同增毒模式。现有不良反应监测资料显示,在含淫羊藿制剂相关肝损伤报告中,约有 5.6% 涉及上述三者配伍^[8]。与双药配伍相比,三者联用不仅增加了毒性成分与作用通路的复杂性,也更可能形成炎症放大与代谢障碍相互促进的病理网络。基于体外细胞及体内动物实验的研究表明,在 TNF- α 或 LPS 诱导的免疫应激条件下,补骨脂与淫羊藿相关成分联用可显著加重肝损伤^[33]。李莹滢等^[33]通过 HepG2 细胞模型及小鼠模型研究发现,补骨脂甲素与淫羊藿苷联用可协同降低细胞活力,并显著上调 p-JNK、p-ERK 及 p-p38 等蛋白表达水平,提示二者通过激活 MAPKs 信号通路促进肝细胞损伤;同时,高姝燕等^[40]在 LPS 诱导的免疫应激大鼠模型中发现,补骨脂水提物可显著升高血清 ALT、AST 及胆汁酸水平,并诱导 Ras

同源家族成员 A (RhoA)、Toll 样受体 4 (TLR4) 及细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 等促炎基因表达上调,伴随炎症细胞浸润和胆汁淤积等病理改变,提示补骨脂在免疫应激状态下可通过放大炎症反应并干扰胆汁酸外排而诱导肝损伤。在此基础上,淫羊藿相关成分可进一步通过线粒体活性氧 (ROS) 生成激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 等炎症因子释放,从而强化炎症信号通路的持续激活。炎症因子水平升高不仅可增强肝脏局部免疫反应,还可抑制药物代谢酶表达与活性,降低机体对外源性成分的清除能力^[40]。这一背景下,何首乌中蒽醌类及二苯乙烯苷类成分对 CYP 及 UGT 等代谢酶的抑制作用更易被放大,从而导致毒性成分蓄积及胆红素代谢障碍进一步加重。因此,在三者联用情况下,炎症信号放大与代谢清除受限相互促进,可形成持续性的损伤过程。总体来看,淫羊藿、补骨脂与何首乌配伍所致肝损伤并非单一机制驱动,而是在免疫应激背景下,通过炎症信号激活、脂质及胆汁酸代谢紊乱以及药物代谢障碍等多因素协同作用所致。对该类配伍的安全性评价,应从多通路整合的角度进行分析,而不宜仅依据单一成分或传统配伍经验作出判断。

4.3 配伍减毒的相关机制

除增毒配伍外,部分联用亦可能对淫羊藿相关性产生调节作用。淫羊藿与巴戟天配伍见于西洋参巴戟天淫羊藿丸、淫羊藿巴戟天汤等方剂,主要用于补肾壮阳、祛风除湿^[41]。基于斑马鱼毒性-代谢同步评价模型的研究显示,淫羊藿中朝藿定 C 代谢生成的箭藿苷 C 可能为潜在致毒成分,而与巴戟天配伍后,该代谢过程减缓,从而降低毒性表达^[42]。此外,淫羊藿与甘草配伍亦较为常见,相关制剂包括安神补脑液、复方淫羊藿口服液、养心氏片、龟龄集及至宝三鞭丸等。研究表明,甘草可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,减弱淫羊藿诱导的炎症反应,从而在一定程度上降低其肝毒性^[43]。总体来看,不同配伍模式除可能增强毒性外,也可能通过调节代谢过程或抑制炎症反应对毒性产生拮抗作用。

淫羊藿与不同中药配伍对安全性的影响与机制总结见表 2。

5 宿主因素对淫羊藿相关肝毒性的影响

现有研究表明,炎症状态是影响 DILI 发生的重要宿主因素,其中 TNF- α 在特发性肝损伤易感性形成中具有关键作用^[44]。对淫羊藿而言, TNF- α 不

表 2 淫羊藿与药材配伍对安全性的影响与机制

配伍中药	配伍效应	主要机制
补骨脂 ^[31-34]	肝毒性增加	免疫应激状态下，补骨脂甲素与淫羊藿次苷Ⅱ协同激活 MAPKs 信号通路，损伤肝细胞；同时扰乱鞘脂代谢、促炎脂质升高，肠道菌群紊乱
何首乌 ^[36-37,39]	肝毒性增加	淫羊藿激活 NLRP3 炎症小体释放 IL-1β，抑制 UGT 酶活性，导致何首乌蒽醌类成分及胆红素代谢障碍，放大炎症和代谢障碍
补骨脂、何首乌 ^[33,40]	肝毒性增加	补骨脂激活 MAPKs 通路，淫羊藿激活 NLRP3 炎症小体，何首乌成分代谢障碍，三者协同放大炎症、加重肝损伤
巴戟天 ^[42]	肝毒性降低	减缓朝藿定 C 代谢为箭藿苷 C，降低淫羊藿毒性成分生成，减轻肝毒性
甘草、巴戟天 ^[43]	肝毒性降低	抑制 NLRP3 炎症小体活性，降低淫羊藿诱导的免疫性肝功能异常

仅是炎症反应的重要介质，还可能促使其相关成分由低毒状态向可致损伤状态转变^[45-46]。在 TNF-α 介导的免疫应激条件下，补骨脂素与箭藿苷 B 联合暴露可诱导明显肝损伤，并伴随烟酸/烟酰胺及亚油酸代谢异常^[45]，提示炎症背景可通过重塑脂质代谢网络放大毒性效应。进一步的转录组与脂质组整合分析表明，该过程不仅涉及免疫相关基因表达变化，还与脂质代谢通路紊乱密切相关，从而导致肝脏免疫微环境失衡并促进肝损伤发生^[45]。此外，动物实验研究显示，淫羊藿水提物长期给药可诱导小鼠肝损伤，并表现出以炎症为主导的细胞焦亡特征^[27]。其机制涉及 MAPKs 信号通路激活（p-JNK、p-c-Jun 上调）、线粒体相关蛋白（Bax）异常表达及 Caspase-1 和 Caspase-3 通路激活，提示炎症信号可通过诱导焦亡与凋亡等细胞死亡程序放大肝损伤^[27]。综合来看，炎症状态对淫羊藿相关肝毒性的促进作用，主要通过“免疫应激激活”诱导“脂质代谢重编程”进而“放大细胞死亡信号”这一连续过程实现。一方面，炎症可下调 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 等代谢酶及 UGT 等Ⅱ相代谢系统活性，从而降低药物清除率并增加体内暴露^[47-48]；另一方面，TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎因子可激活 Kupffer 细胞及中性粒细胞，并放大肝细胞死亡相关信号。

在炎症状态基础上，轻度免疫应激（MIS）被认为是中药诱导特发性肝损伤的重要宿主易感因素^[49]。以含淫羊藿制剂仙灵骨葆为例，已有动物模型研究显示，在正常大鼠中给予仙灵骨葆并不能诱导明显肝损伤，而在低剂量 LPS 诱导的 MIS 条件下，同样剂量的仙灵骨葆则可引起显著肝损伤，表现为 ALT、AST、总胆红素（TBIL）及微小 RNA-122（miR-122）显著升高，并伴随广泛肝细胞坏死

及炎症细胞浸润^[50]。进一步机制研究发现，该过程与氧化应激增强密切相关，包括细胞色素 P450 2E1（CYP2E1）、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶 2（NOX-2）表达上调，以及活性氧水平升高^[50]。在此基础上，代谢组学与炎症因子谱分析进一步表明，MIS 状态可诱导多种细胞因子（如 IL-1β、γ 干扰素等）上调，并伴随鞘脂代谢、甘油磷脂代谢及氨基酸代谢等通路的重编程，从而改变肝脏免疫与代谢微环境^[51]。类似现象亦在何首乌等中药相关 DILI 模型中得到验证，即 MIS 可通过诱导趋化因子表达及代谢通路重构，促进初始细胞损伤向显性肝损伤转化^[49]。综合来看，MIS 并非单纯的炎症增强状态，而是一种伴随免疫激活与代谢重编程的易感背景，其通过降低机体对外源性成分的耐受阈值，并放大炎症及氧化应激相关信号，从而显著促进淫羊藿相关肝毒性的发生。

遗传多态性是影响 DILI 个体差异的另一重要因素。总体来看，药物代谢酶及转运体相关基因的变异可通过影响药物及其代谢产物的体内处置过程，从而改变肝损伤易感性。已有研究表明，细胞色素 P450、UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UGT）、N-乙酰转移酶及谷胱甘肽转移酶等代谢酶，以及 ATP 结合盒 B 亚家族成员 11（ABCB11）和 ATP 结合盒 C 亚家族成员 2（ABCC2）等转运蛋白的遗传多态性，均可能参与 DILI 的发生，其潜在机制包括反应性代谢物生成增加、解毒能力下降或胆汁酸外排受阻等^[52]。以Ⅱ相代谢为例，UGT 家族在药物解毒及反应性代谢物清除中发挥重要作用，但其代谢产物如酰基葡萄糖醛酸本身亦可能具有反应活性并参与肝毒性发生^[52]。尽管有研究尝试探讨 UGT2B7 多态

性与抗结核药物性肝损伤风险的关系, 但在中国汉族人群中的前瞻性研究并未观察到显著相关性^[53], 提示单一代谢酶基因变异对 DILI 风险的影响可能有限, 且具有明显的药物特异性和人群差异。考虑到淫羊藿成分复杂, 且涉及去糖基化及后续 I 相和 II 相代谢过程, CYP 和 UGT 等代谢酶多态性理论上可能影响其体内暴露及毒性表达。然而, 目前尚缺乏针对淫羊藿或其关键成分的直接遗传学证据。

综上, 宿主因素是决定淫羊藿相关肝毒性是否发生及其严重程度的重要条件。从现有证据来看, 炎症状态尤其是以 TNF- α 为代表的炎症易感背景, 以及 MIS 所反映的低度免疫激活状态, 与淫羊藿相关肝损伤的发生具有更为直接的证据支持; 相比之下, 代谢性疾病和遗传多态性则主要通过调控药物代谢能力、炎症基线及免疫反应阈值, 间接影响个体化风险表达。

6 结语

综上, 淫羊藿相关肝毒性并非单一因素驱动, 而是成分特性、配伍模式及宿主易感性共同作用的结果, 其风险表现具有明显的个体差异性和情境依赖性。现有研究提示, 淫羊藿相关肝损伤更可能在持续或高剂量暴露、与潜在肝毒性药物或中药联用、以及感染、炎症激活或免疫稳态异常等背景下被放大。因此, 对淫羊藿及其复方制剂的安全性评价不应仅停留在“是否具有肝毒性”的静态判断, 而应进一步关注“何种人群、何种配伍、何种暴露条件下风险升高”的动态风险识别。

在临床风险管理层面, 建议对需长期使用含淫羊藿制剂的患者建立简要而可操作的肝功能监测流程。用药前应进行基线评估, 包括既往肝病史、饮酒史、合并用药情况以及 ALT、AST、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -GT)、总胆红素等肝功能指标。对于短期使用者, 可根据病情和用药剂量进行常规随访; 对于长期用药、高剂量用药或合并多药治疗者, 建议在用药后 2~4 周复查肝功能, 此后可根据风险程度每 4~8 周动态监测 1 次。若出现乏力、纳差、恶心、尿色加深、皮肤或巩膜黄染等疑似肝损伤症状, 应及时复查肝功能并评估停药必要性。若 ALT 或 AST 明显升高, 或伴随胆红素升高、ALP 异常升高及相关临床症状, 应考虑暂停相关制剂, 并排查病毒性肝炎、酒精、代谢性肝病及其他药物性肝损伤因素。

高风险人群应作为临床重点关注对象, 包括老

年患者、既往存在慢性肝病或肝功能异常者、长期饮酒者、感染或慢性低度炎症状态患者、免疫功能异常者, 以及正在使用多种药物或合并使用具有潜在肝毒性的中药/化学药者。在处方设计中, 应尽量避免淫羊藿与补骨脂、何首乌等具有肝安全性争议的药物长期或大剂量联用; 如因治疗需要确需配伍使用, 应严格限定疗程和剂量, 并加强随访和肝功能监测。对于存在炎症激活、免疫失衡或近期感染的患者, 应在获益-风险评估基础上审慎使用, 以降低特异质性肝损伤的发生风险。

未来, 淫羊藿相关肝毒性的研究应进一步从经验性风险判断转向机制驱动的精准预测。通过整合炎症因子、胆汁酸谱、转运体/代谢酶表达、多组学特征及真实世界用药数据, 并结合生理药动学 (PBPK) 模型、系统药理学和人工智能预测方法, 有望建立面向不同宿主状态、剂量暴露和配伍背景的个体化风险评估体系。这将有助于明确淫羊藿相关肝毒性的易感人群、预警指标和干预节点, 为含淫羊藿制剂的临床合理应用和安全监管提供更加可靠的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025.
- [2] 袁莹, 齐艺彤, 林佳. 淫羊藿主要化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 生物医学, 2024, 14(4): 616-623.
Yuan Y, Qi Y T, Lin J. Research progress on the main chemical components and pharmacological effects of *Epimedium* [J]. *Hans J Biomed*, 2024, 14(4): 616-623.
- [3] Cui J, Lin L, Hao F, et al. Comprehensive review of the traditional uses and the potential benefits of *Epimedium folium* [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1415265.
- [4] Gao Y, Xu G, Ma L, et al. Icariside I specifically facilitates ATP or nigericin-induced NLRP3 inflammasome activation and causes idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 13.
- [5] Li P, Zhang L, Guo Z, et al. *Epimedium koreanum* Nakai-induced liver injury: A mechanistic study using untargeted metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 934057.
- [6] Zhao Z, Yang L L, Wang Q L, et al. Baohuoside I inhibits FXR signaling pathway to interfere with bile acid homeostasis via targeting ER α degradation [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4): 1215-1235.

- [7] Gao Y, Wang Z, Tang J, et al. New incompatible pair of TCM: *Epimedii Folium* combined with *Psoraleae Fructus* induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions [J]. *Front Med*, 2020, 14(1): 68-80.
- [8] 赵永康, 刘雨旸, 石伟, 等. 淫羊藿制剂相关肝损伤临床特征及潜在风险因素分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6): 205-210.
Zhao Y K, Liu Y Y, Shi W, et al. Clinical characteristics and potential risk factors analysis of liver injury related to *Epimedii folium* preparation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(6): 205-210.
- [9] Wang Z L, Xu G, Wang H B, et al. Icariside II, a main compound in *Epimedii Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1619-1633.
- [10] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版) [J]. *胃肠病学*, 2023, 28(7): 397-431.
Ma S W, Liu C H, Liu X Y, et al. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(7): 397-431.
- [11] Hoofnagle J H, Björnsson E S. Drug-induced liver injury: Types and phenotypes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264-273.
- [12] Carrascosa M F, Salcines-Caviedes J R, Lucena M I, et al. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: Is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 751-752.
- [13] Chen M J, Borlak J, Tong W D. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 388-396.
- [14] Hughes J D, Blagg J, Price D A, et al. Physiochemical drug properties associated with *in vivo* toxicological outcomes [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(17): 4872-4875.
- [15] Lammert C, Einarsson S, Saha C, et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: Search for signals [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2003-2009.
- [16] Ulrich R G. Idiosyncratic toxicity: A convergence of risk factors [J]. *Annu Rev Med*, 2007, 58: 17-34.
- [17] Segovia-Zafra A, Di Zeo-Sánchez D E, López-Gómez C, et al. Preclinical models of idiosyncratic drug-induced liver injury (iDILI): Moving towards prediction [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3685-3726.
- [18] Fontana R J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 914-928.e1.
- [19] Zhang L, Xu A L, Yang S, et al. *In vitro* screening and toxic mechanism exploring of leading components with potential hepatotoxicity of *Herba Epimedii* extracts [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 62: 104660.
- [20] Zhong R L, Chen Y, Ling J, et al. The toxicity and metabolism properties of herba epimedii flavonoids on Laval and adult zebrafish [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019(1): 3745051.
- [21] Zhang L, Zhang C, Peng X, et al. Evaluation on the potential for hepatotoxic components from *Herba Epimedii* to induce apoptosis in HepG2 cells and the analysis of the influence of metabolism in liver microsomes [J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1354.
- [22] Yue M, Liu Y, Feng X, et al. *Epimedii Folium* flavonoids: A double-edged sword effect on the liver, a dual exploration of efficacy and toxicity [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(10): 101269.
- [23] Zhang L, Wang T, Zhao B S, et al. Effect of 2"-O-rhamnosyl icariside II, baohuoside I and baohuoside II in *Herba Epimedii* on cytotoxicity indices in HL-7702 and HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1263.
- [24] Zhao J Q, Zhao Z, Zhang C, et al. Long-term oral administration of *Epimedii Folium* induced cholestasis in mice by interfering with bile acid transport [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115254.
- [25] Zhao Z, Du J F, Wang Q L, et al. Natural product baohuoside I impairs the stability and membrane location of MRP2 reciprocally regulated by SUMOylation and ubiquitination in hepatocytes [J]. *Chem Res Toxicol*, 2024, 37(1): 57-71.
- [26] 张林, 王停, 徐子瑛, 等. 基于网络毒理学预测和细胞生物学验证的淫羊藿潜在肝毒性成分与机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(10): 2413-2423.
Zhang L, Wang T, Xu Z Y, et al. Potential hepatotoxic compounds and mechanisms of *Epimedii Folium* based on network toxicology and cell experimental validation [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(10): 2413-2423.
- [27] Song L, Wang D Y, Zhai Y X, et al. Aqueous extract of *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim. induces liver injury in mice via pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118164.
- [28] Gaidt M M, Hornung V. The NLRP3 inflammasome renders cell death pro-inflammatory [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(2): 133-141.
- [29] Kelley N, Jeltama D, Duan Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [30] Wei Y J, Li P, Fan H W, et al. Metabolite profiling of four

- major flavonoids of herba epimedium in zebrafish [J]. Molecules, 2012, 17(1): 420-432.
- [31] 李莹滢, 林蒙蒙, 曹波, 等. 一种中药相关特异质肝损伤成分筛选的体外评价方法的建立: 以补骨脂和淫羊藿为例 [J]. 药学报, 2024, 59(3): 621-632.
Li Y Y, Lin M M, Cao B, et al. Development of an *in vitro* screening method for idiosyncratic hepatotoxic components in traditional Chinese medicine: A case study with *Epimedium Folium* and *Psoraleae Fructus* [J]. Acta Pharm Sin, 2024, 59(3): 621-632.
- [32] Cao B, Li Y Y, Lin M M, et al. Integrated analysis of metabolomic and gut microbiota reveals idiosyncratic drug-induced liver injury resulting from the combined administration of bavachin and icaritin II [J]. Acupunct Herb Med, 2024, 4(2): 222-233.
- [33] 李莹滢. 淫羊藿配伍补骨脂致特异质肝损伤物质基础及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2024.
Li Y Y. Study on the material basis and mechanism of idiosyncratic liver injury induced by the compatibility of *Epimedium Folium* and *Psoraleae Fructus* [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2024.
- [34] Li Y Y, Cao B, Lin M M, et al. An integrative lipidomics and transcriptomics study revealing bavachin and icaritin synergistically induce idiosyncratic liver injury [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2024, 46(6): 924-934.
- [35] Gao Y, Shi W, Tu C, et al. Immunostimulatory activity and structure-activity relationship of epimedin B from *Epimedium brevicornu* Maxim [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1015846.
- [36] Monshouwer M, Witkamp R F, Nijmeijer S M, et al. Suppression of cytochrome P450- and UDP glucuronosyl transferase-dependent enzyme activities by proinflammatory cytokines and possible role of nitric oxide in primary cultures of pig hepatocytes [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1996, 137(2): 237-244.
- [37] de Jong L M, Harpal C, van den Berg D J, et al. CYP P450 and non-CYP P450 drug metabolizing enzyme families exhibit differential sensitivities towards proinflammatory cytokine modulation [J]. Drug Metab Dispos, 2024, 52(12): 1429-1437.
- [38] 刘思雨, 李敏, 唐瑜, 等. 何首乌肝损伤机制及减毒方法研究进展 [J]. 中南药学, 2024, 22(4): 1008-1015.
Liu S Y, Li M, Tang Y, et al. Research progress on the mechanism of liver injury by *Polygonum multiflorum* and attenuation and synergism [J]. Cent South Pharm, 2024, 22(4): 1008-1015.
- [39] 逢瑜, 汪祺. 基于二相代谢酶探讨何首乌肝毒性风险及其发生机制 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(4): 284-287.
- Pang Y, Wang Q. Discussion on the risk and mechanism of *Polygonum multiflorum* hepatotoxicity based on the two-phase metabolic enzyme UGT1A1 [J]. Chin J Drug Eval, 2021, 38(4): 284-287.
- [40] 高姝燕, 麦丽克姆·麦图如孜, 王春, 等. 基于免疫应激的补骨脂特异质肝毒性作用 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12): 1860-1868.
Gao S Y, Malikam·Maturzi, Wang C, et al. Effects of *Fructus Psoraleae* on specific hepatotoxicity in a state of immune stress [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(12): 1860-1868.
- [41] 冯晓辰. 补肾阳角药“淫羊藿-仙茅-巴戟天”通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成骨分化机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
Feng X C. Mechanism of the kidney-yang-tonifying herb combination “*Epimedium Folium*-*Curculiginis Rhizoma*-*Morindae Officinalis Radix*” in promoting osteogenic differentiation of BMSCs via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [42] 凌洁, 王莱, 陈颖, 等. 基于斑马鱼毒/代同步进程法分析巴戟天配伍淫羊藿减毒作用 [J]. 药学报, 2018, 53(1): 74-83.
Ling J, Wang M, Chen Y, et al. Analysis of *Folium Epimedium* toxicity in combination with *Radix Morindae Officinalis* based on zebrafish toxicity/metabolism synchronization [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(1): 74-83.
- [43] 柏兆方, 石伟, 高源, 等. 中药配伍减毒新策略新方法: 成分靶标效应互作 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 853-859.
Bai Z F, Shi W, Gao Y, et al. New strategy and method in traditional Chinese medicine compatibility for detoxification based on component-target-effect interaction [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(4): 853-859.
- [44] Deng X M, Luyendyk J P, Ganey P E, et al. Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: Hints from animal models [J]. Pharmacol Rev, 2009, 61(3): 262-282.
- [45] Lin M M, Li Y Y, Cao B, et al. Bavachin combined with epimedin B induce idiosyncratic liver injury under immunological stress conditions [J]. Chem Biol Interact, 2023, 386: 110774.
- [46] Shaw P J, Ganey P E, Roth R A. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity [J]. Toxicol Sci, 2010, 118(1): 7-18.
- [47] White C M. Inflammation suppresses patients' ability to

- metabolize cytochrome P450 substrate drugs [J]. Ann Pharmacother, 2022, 56(7): 809-819.
- [48] Wu K C, Lin C J. The regulation of drug-metabolizing enzymes and membrane transporters by inflammation: Evidences in inflammatory diseases and age-related disorders [J]. J Food Drug Anal, 2019, 27(1): 48-59.
- [49] Tu C, He Q, Li C Y, et al. Susceptibility-related factor and biomarkers of dietary supplement *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in rats [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 335.
- [50] Wu W X, Wang T, Sun B, et al. Xian-Ling-Gu-Bao induced inflammatory stress rat liver injury: Inflammatory and oxidative stress playing important roles [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 239: 111910.
- [51] Li C Y, Niu M, Liu Y L, et al. Screening for susceptibility-related factors and biomarkers of Xianling Gubao Capsule-induced liver injury [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 810.
- [52] Daly A K. Are polymorphisms in genes relevant to drug disposition predictors of susceptibility to drug-induced liver injury? [J]. Pharm Res, 2017, 34(8): 1564-1569.
- [53] Chen G, Wu S Q, Feng M, et al. Association of UGT2B7 polymorphisms with risk of induced liver injury by anti-tuberculosis drugs in Chinese Han [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017, 30(4): 434-438.

[责任编辑 刘东博]