

药物安全性评价技术的研究进展

崔晓静¹, 王婉莹², 马恺悦³, 孙璐⁴, 孔娇⁵, 李丁⁶, 申佰轩², 郑颖¹, 刘传鑫^{2*}, 王娜^{7*}

1. 河北医科大学第四医院 药学部, 河北 石家庄 050000

2. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 河南省卫生健康委遗传罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

3. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

4. 山西中医药大学 中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619

5. 浙江大学药学院 药物代谢和药物分析研究所, 浙江 杭州 310058

6. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院) 药学部, 河南 郑州 450008

7. 秦皇岛第一医院 药学部, 河北 秦皇岛 066000

摘要: 随着医药科技的飞速发展, 新药研发与上市进程日益加速, 药物安全性评价的科学性与准确性愈发凸显其关键地位。系统梳理 2013—2025 年不同药物安全性评价技术的研究进展, 重点聚焦实验新技术、计算机辅助技术与数据库, 以及非哺乳类模式动物在该领域的创新应用。其中, 类器官、微流控芯片、代谢流分析、质谱成像、转基因技术等实验新技术, 通过构建高度仿生的研究平台, 从多维度探究并验证毒性发生的分子及细胞机制, 不仅显著提升了药物评价的精准度, 还降低了对动物实验的依赖; 定量结构-活性关系建模、实时无标记细胞分析、高内涵细胞影像分析及人工智能预测模型等技术, 有效提高了药物评价效率与早期毒性预测能力; 线虫、斑马鱼等非哺乳类模式动物因繁殖迅速、成本低廉、胚胎透明等独特优势, 在严格遵循 3R 原则的基础上得到广泛应用。这些技术的协同发展, 共同推动药物安全性评价向更高效、更符合伦理的方向迈进, 为保障药物的安全性与有效性奠定了坚实基础。

关键词: 药物安全性评价; 药物毒理学; 实验新技术; 计算机辅助; 模式动物; 类器官

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2075-16

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.002

Research progress on drug safety evaluation techniques

CUI Xiaojing¹, WANG Wanying², MA Kaiyue³, SUN Lu⁴, KONG Jiao⁵, LI Ding⁶, SHEN Baixuan², ZHENG Ying¹, LIU Chuanxin², WANG Na⁷

1. Department of Pharmacy, Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

2. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Health Commission of Henan Province, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

3. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

4. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

5. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

6. Department of Pharmacy, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

7. Department of Pharmacy, The first Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

收稿日期: 2024-12-12

基金项目: 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82204938); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240427)

作者简介: 崔晓静, 女, 本科, 药师, 研究方向为药物警戒。E-mail: 1256416545@qq.com

*通信作者: 刘传鑫, 男, 博士, 主管药师, 硕士生导师, 研究方向为体质毒理学与个体化药学监护。E-mail: 15222003775@163.com

王娜, 女, 硕士, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为临床药学。E-mail: wangncqhd@163.com

Abstract: With the rapid development of medical science and technology, the process of new drug research and development is accelerating, and the scientificity and accuracy of drug safety evaluation have become increasingly crucial. This article systematically reviews the research progress of different drug safety evaluation technologies from 2013 to 2025, focusing on experimental new technologies, computer-aided technologies and databases, as well as innovative applications of non-mammalian model animals in this field. Among them, experimental new technologies such as organoids, microfluidic chips, metabolic flow analysis, mass spectrometry imaging and transgenic technology, by constructing highly biologically similar research platforms, explore and verify the molecular and cellular mechanisms of toxicity occurrence from multiple dimensions, not only significantly improving the accuracy of drug evaluation, but also reducing the reliance on animal experiments; quantitative structure-activity relationship modeling, real-time unlabeled cell analysis, high-content cell imaging analysis and artificial intelligence prediction models, effectively improve the efficiency of drug evaluation and the ability to predict early toxicity; nematodes, zebrafish, etc., non-mammalian model animals, due to their unique advantages such as rapid reproduction, low cost, and transparent embryos, have been widely used on the basis of strictly following the 3R principles. The collaborative development of these technologies jointly promote drug safety evaluation towards a more efficient and more ethical direction, laying a solid foundation for ensuring the safety and reliability of drugs.

Key words: drug safety evaluation; drug toxicology; novel experimental technologies; computer-aided; model organisms; organoids

药物安全性评价在现代医学研究中至关重要,无论是对于毒性药物进行解毒剂开发,还是常规药物的研究开发,都必须对药物的安全性进行评价^[1]。近年来,随着基因组学、系统生物学、蛋白组学、纳米技术和数字化信息等前沿技术的发展,药物安全性评价领域迎来了新的研究热潮。这些技术的应用使研究者对药物潜在毒性的认识更加深入,特别是在药物肝肾损伤、心脏和神经毒性、致癌性以及遗传和生殖毒性等方面。新技术的出现不仅提高了药物安全性评价的科学性和准确性,还为新药的快速研发和上市提供了强有力的支持。通过这些技术,研究人员能够更早地识别和评估药物的潜在风险,从而优化药物设计,减少不必要的毒性,确保药物的安全性和有效性。在体内模型研究中,非哺乳动物模型因其操作简便和成本低廉而日益受到青睐,与传统的哺乳动物模型相辅相成。体外模型也从简单的传代细胞和原代细胞向更复杂的类器官和器官芯片技术发展。本文通过 X-Mol、PubMed、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)等数据库开展文献检索,系统综述 2013—2025 年间依托实验新技术、计算机与数据库技术及非哺乳类模式动物的药物安全性评价方法,旨在为药物安全性评价领域中多技术联合应用及新技术研发提供借鉴与参考,进而推动该领域评价技术的发展与创新。

1 基于实验新技术的药物安全性评价

1.1 基于类器官技术的安全性评价方法

类器官技术是利用干细胞或祖细胞发育成的三维(3D)结构,模拟早期器官形成过程中的分子

和细胞活动,已成为体外毒理学研究的重要工具。这些 3D 结构不仅重现了人体器官的发育过程和多种生理病理状态,更为相关研究提供了创新性的体外模型^[2-4]。由于类器官具有复杂的组织结构和细胞组成,相较于传统二维细胞培养体系,其能更精确地模拟人体生理环境,提高药物毒性筛选的准确性和效率^[5-7]。Liu 等^[8]利用人类诱导多能干细胞衍生的脑类器官评估了长春新碱的神经毒性,揭示了其毒性与剂量的相关性。然而,类器官技术仍面临挑战,其中之一便是缺乏血管系统,这在一定程度上限制了氧气和营养供应。针对这一问题,Lancaster 等^[9]通过旋转生物反应器培养技术改善了营养供应,而通过使人类胚胎干细胞异位表达 ETS 变体 2(ETV2),成功构建复杂的血管样网络,不仅促进了类器官的功能成熟,而且模拟了血脑屏障(BBB)的关键特征^[10-11]。此外,类器官技术可应用于靶点发现、高通量筛选和安全性评价^[12]等领域,这项技术的发展不仅有望弥补传统实验模型的缺陷,更能作为药物开发和个性化风险评估带来革新。

1.2 基于微流控芯片技术的安全性评价方法

微流控芯片技术在药物安全性评价中的应用,标志着从传统实验方法向更精准、更具生理相关模型的重要转变。

微流控芯片技术,也称为“实验室芯片”,其基于微纳加工原理,可在微型尺度上实现医学、化学和生物学分析的即时快速检测。该技术能在一块小型芯片上完成样品反应、成分分离和多化合物检测等操作,通过精确控制流体流动,模拟药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程^[13]。同时,这些芯

片能够集成多种生物传感器和分析模块,实时监测药物对细胞的影响,从而在药物开发的早期阶段预测潜在的毒性和疗效^[14-16]。Aziz 等^[17]利用微流控芯片技术搭建 3D 仿生微环境培养单个卵泡,动态评估多柔比星(DOX)和潜在信号分子对卵泡生长的不同影响,结果揭示 DOX 通过抑制 17 β -雌二醇分泌、激活凋亡途径诱导卵泡发育障碍,而降低 Src 激酶和 PIM 激酶活性协同增强该效应,相反,抑制内质网 Ca²⁺通道可改善 DOX 介导的卵泡毒性。Zhang 等^[18]采用微流控芯片-质谱联用系统,实时在线监测乌头碱处理后 HT22 细胞代谢物的变化,证实乌头碱可质量浓度相关性地诱导神经毒性,且细胞外液中谷氨酸和天冬氨酸含量增加引起的兴奋性毒性在其中起到关键作用。

目前,微流控芯片技术已在临床应用中开发用于急性心肌梗死患者的即时检测。这种仪器通过快速测定心肌损伤标志物,在急救场景中提供关键的诊断信息,为药物的心脏安全性评价提供重要参考。Shen 等^[19]基于夹心免疫分析策略,设计出一种多通道数字微流控热控芯片。该芯片配备小型化的温度控制模块,可有效解决免疫分析中的温度依赖问题,同时显著降低试剂消耗和样品需求,以实现生物标志物的自动化及多通道检测。借助该技术,可在 30 min 内无创地检测肌红蛋白(Myo)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI) 3 种心脏损伤生物标志物^[20-22],极大提高了临床诊断的效率和准确性。

组织芯片是微流控芯片技术在生物模型构建领域的重要应用形式,通过在微流控芯片上精准可控地构建并维持具有特定结构和功能的 3D 人体组织模型,可实现目标组织在生理或病理状态下关键功能、代谢活动及微环境的体外模拟,从而显著提升药物安全性评价的精确度与可靠性。其中,高保真度的 BBB 芯片因其独特的“闸门”功能在药物神经毒性评估及中枢神经系统药物设计指导中应用广泛^[23]。Wang 等^[24]使用微流控 BBB 芯片评估西米替丁、DOX 及咖啡因等药物的神经系统通透性,Shi 等^[25]通过构建新型 BBB-胶质瘤(U251)微流控芯片模型,与单纯 U251 细胞 SANWEI 培养进行对比,探讨马钱子碱、黄芩苷、补骨脂素、芍药苷、白藜芦醇以及槲皮素 6 种中药成分的渗透性和胶质瘤细胞毒性变化,强调 BBB 微流控模型是准确评估此类药物疗效与神经毒性不可或缺的关键前提。

此外,Hu 等^[26]基于计算机辅助软件设计并制造微流控牙片装置,通过模拟牙髓-牙本质界面,论证龋齿治疗药物二胺氟化银对牙髓细胞的潜在毒性作用。Chou 等^[27]为突破活体骨髓难以获取的局限,利用血管化的微流控骨髓芯片高度模拟人类骨髓的生理状态,研究抗癌药物 5-氟尿嘧啶和 AZD2811 临床相关浓度下的骨髓毒性,为临床剂量优化和血液毒性预警提供更可靠的仿生平台。

器官芯片技术作为微型制造和组织工程的交叉融合产物,在人体生理学模拟研究中占据重要位置。该技术通过在微流控芯片中集成不同类型的细胞和组织,模拟特定器官的功能,进一步拓展器官芯片的概念。这些器官芯片能够模拟药物对器官功能的直接影响,以及药物引起的生理和病理变化,为药物安全性评价提供更接近人体生理状态的数据^[28-30]。林嘉伟等^[31]利用微流控肝器官芯片研究了雷公藤及其多苷片提取物的肝毒性,为中药成分的安全性评价提供了新的思路。蔡乐等^[32]制备了一种三层结构的肝小叶类器官,以天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)值为指标,测定了氧化苦参碱、吴茱萸碱、油酸以及氯化两面针碱(NC)这 4 种具有肝毒性的中药成分对肝脏损伤程度的时间和浓度变化趋势,为中药安全性评价提供了实验依据。同时,研究报道^[33]开发了一种创新的 3D 微流体肝脏芯片。该芯片由自动化液体处理系统构建,使用诱导多功能干细胞衍生的肝细胞(iHep)聚集而成。通过对 159 种影响肝脏化合物的验证,为药物肝毒性高通量筛查提供了稳定且新颖的平台,展现了器官芯片技术在药物安全性评价中的广阔应用前景。此外,Chang 等^[34]通过使用基质胶和 I 型胶原蛋白构建了相互连接的肝微流体芯片和肾脏微流体芯片,成功揭示了马兜铃酸-I(AA-I)的生物激活和转运机制。证实 AA-I 处理后肝细胞的特异性代谢产物可诱导近端肾小管上皮细胞毒性,为药物相互作用和毒性评价提供了新见解。

随着细胞芯片、组织芯片和器官芯片技术的不断进步,这些技术有望在减少动物实验、提高药物测试效率方面发挥更重要的作用;同时,微流控芯片在快速现场诊断领域也展现出巨大的潜力,尤其在需要即时精准诊断的紧急医疗场景中,有望成为未来医疗检测的关键工具。

1.3 基于代谢流技术的安全性评价方法

代谢流技术借助稳定同位素示踪手段,追踪代

代谢物在细胞代谢网络中的动态变化, 不仅能帮助研究者深入了解细胞内代谢物浓度的变化、流量分布和转化速度, 还可识别关键的代谢异常路径及其生物学功能, 并揭示其调控机制。Chen 等^[35]利用 C13 通量组学技术, 对膳食葡萄糖碳在多组织、脑区及超过 1 000 个代谢物中的同位素代谢情况进行为期 4 d 的检测。通过基本代谢单元模型, 测定 85 个中枢碳代谢反应的速率, 跟踪代谢物在组织间的流动结果显示, 核苷酸稳态主要由组织与血液的交换过程调控, 而褐色脂肪组织则显示出最高的棕榈酸合成活性, 提示该组织具有自主合成和燃烧的机制。此外, 代谢流技术可在药物开发早期阶段对候选化合物的代谢特性进行高通量筛选, 从而识别出代谢过快或会生成毒性代谢物的化合物, 为后续的结构改良或淘汰决策提供依据^[36]。Sweeney 等^[37]基于高通量筛选技术和采用稳定同位素标记葡萄糖与谷氨酰胺的代谢流技术, 从包含 136 种化合物的天然产物库中筛选并鉴定出针对儿童前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (BCP-ALL) 的高效协同药物组合, 二甲氨基小白菊内酯 (DMAPT) 和紫草素 (SHK), 论证二者通过影响氨基酸、抗氧化剂、三羧酸循环和核苷酸代谢诱导白血病细胞毒性, 展示了代谢流技术在推动创新药物组合设计, 规避盲目药物开发风险中的应用潜力。Yuan 等^[38]综合利用 C13 同位素代谢通量分析与结合液/气相色谱-质谱的非靶向代谢组学技术, 探究三氯生的免疫代谢毒性机制, 发现巨噬细胞的代谢重编程与其触发的炎症反应是导致免疫毒性的关键环节, 为三氯生的免疫风险评估提供科学依据。

代谢流技术的发展与应用前景十分广阔, 尤其在新药筛选与研发领域, 它能够加速药物筛选进程, 提升药物安全性评估的效率与准确性。随着技术的不断进步, 代谢流技术有望在药物安全性评价中发挥更大作用, 为新药研发奠定更为坚实的科学基础。

1.4 基于膜片钳技术的安全性评价方法

膜片钳技术作为一种精确测量细胞膜离子通道电流的实验方法, 为药物安全性评价提供了重要工具。借助该技术, 研究人员能够详细分析药物对特定离子通道的影响, 从而预测药物的潜在毒性和不良反应。该技术通过精确监测心脏的电生理变化, 为揭示心律失常等心脏疾病潜在机制提供深刻见解, 并有效加速药物靶点的识别和选择^[39-40], 在心脏毒性评估领域发挥着关键作用。随着全自动膜

片钳技术的突破性进展, 其高通量、高准确性和高可重复性的特点, 使其成为药物研发流程中不可或缺的工具。特别是在离子通道相关疾病研究、药物筛选以及心脏安全性评估方面, 全自动膜片钳技术的应用显著提高了研究效率和结果的可靠性^[41]。Rajamohan 等^[42]通过优化心肌细胞的制备流程, 显著提升了电生理学和药理学评估的效率与准确性, 为心脏安全性评价奠定了更可靠的实验基础。Le Marois 等^[43]使用全自动膜片钳技术, 对表达 KV7.1、KV11.1 (hERG)、CaV1.2、NaV1.5 等多种心脏离子通道的标准细胞系进行全细胞电压钳记录, 以评估大麻二酚 (CBD) 的心脏电生理效应, 结果表明 CBD 对 7 种主要心脏电流表现出普遍抑制, 其中对 KV7.1 通道的抑制作用最显著, 为患有心脏通道病和正在服用影响心率或收缩力药物的患者使用 CBD 敲响警钟。Wu 等^[44]通过全自动膜片钳技术在异源表达系统中验证乌头碱的心脏毒性机制, 证实乌头碱在人类心肌细胞中主要通过选择性抑制 L 型钙通道电流引发心律失常。同时, Wang 等^[45]运用全自动膜片钳技术对中药提取物的心脏毒性进行了系统评价, 验证了该技术在大规模临床前安全性评估中的有效性和适用性。

全自动膜片钳技术的发展不仅降低了实验操作的复杂性, 还显著提高了实验效率, 使复杂生物体系的精确检测成为现实。值得注意的是, Orvos 等^[46]同时使用全自动膜片钳技术和手动膜片钳技术, 比较致心律失常药物多非利特、西沙比利、索他洛尔、特非那定和维拉帕米对 HEK293 细胞上 hERG 电流的影响, 发现全自动膜片钳技术虽在高通量筛选中具有显著优势, 但可能高估或低估致心律失常风险, 而手动膜片钳技术对部分药物的敏感性更高, 能更准确地评估其对 hERG 电流的抑制作用。因此, 除自动化 hERG 检测外, 手动膜片钳实验也应成为临床前安全性评估的重要部分。

膜片钳技术的进步不断拓宽其在药物开发中的应用边界, 预示着药物筛选过程将更快速高效, 从而加速安全性评估进程。此外, 将膜片钳技术与计算生物学、人工智能相结合, 有望在数据分析与预测模型构建方面实现前所未有的精准度, 这将显著提升药物安全性评价的准确性与可靠性。

1.5 基于质谱成像技术的安全性评价方法

质谱成像技术 (MSI) 作为一种前沿的分析工具, 通过对生物组织切片进行直接的分子层面分

析,为安全性评价提供了全新视角。该技术能够精确映射药物、化学物质或环境污染物在组织中的分布,从而评估其潜在的毒性和安全性。这种方法不仅提高了安全性评价的精确度和灵敏度,还为揭示复杂生物系统中的分子相互作用和毒性机制提供了新的途径。MSI 作为一种高效的分析工具,因其无需复杂的样品预处理和标记步骤,即可同时实现定性、定量与定位分析^[47]。近年来愈发受到关注,且随着技术发展变得更具吸引力、更强大多样且更为灵敏,已在多个科学领域广泛应用,以满足安全评估需求。

Tang 等^[48]利用质谱技术成功实现粉防己碱在多个器官中分布的可视化,为优化药物性质和减少药物诱导的器官毒性提供了重要信息。此外,MSI 能够检测多种外源性药物、内源性代谢物和有毒分子在组织中的空间分布^[49-50],为药物安全性评估提供了新的见解。Ma 等^[51]联用代谢组学与 MSI 技术探讨环境相关浓度啉虫威的慢性肝脏毒性机制,MSI 结果显示,药物暴露后肝脏中 α -酮戊二酸、半胱氨酸、谷胱甘肽等三羧酸循环和氨基酸代谢途径的产物的分布强度明显下降,进一步验证代谢组学结果,为深入理解药物毒性分子机制开辟创新视角。Yang 等^[52]基于气流辅助解吸电喷雾电离质谱成像(AFADESI-MSI)、飞行时间二次离子质谱成像(TOF-SIMS)和空间代谢组学分析,逐步精确药物沉积范围,最终证实抗肿瘤药 NC 的肾毒性主要累及肾小管,同时鉴定出有机阳离子转运蛋白、蛋白精氨酸 N-甲基转移酶、一氧化氮合酶等关键代谢标志物,为靶向干预 NC 肾毒性提供潜在靶点。此外,Barnette 等^[53]利用基质辅助激光解吸电离质谱成像(MALDI MSI)技术,可视化宫内阿片类药物暴露后大鼠胎儿大脑和脊髓内的脂质/神经递质分布变化,初步确定宫内阿片类药物的生殖毒性标志物。

随着质谱成像技术的不断进步,其分辨率与灵敏度不断提升,有望实现对微量样本的精确分析。这将助力在药物开发和毒理学研究中更早识别潜在风险,进一步拓展其在药物安全性评价领域的应用价值。

1.6 基于纳米技术的安全性评价方法

纳米技术聚焦于 1~100 nm 尺度材料的性质与应用,包括金纳米颗粒(GNPs)、碳纳米管(CNTs)、超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIONs)和量子点等纳米材料。这些材料因其独特的物理化学特性,在药

物递送和诊断成像领域^[54-55]展现出巨大潜力。GNPs 作为 CT 造影剂,相较于传统造影剂,具有尺寸小、浓度高和低毒性等优点,能够显著增强 CT 成像的对比度和灵敏度。GNPs 的对比噪声比(CNR)和对比度增强效果明显优于传统造影剂^[56-58]。而且,GNPs 能够非侵入性地标记细胞,实现长期追踪,这对理解细胞行为、监测细胞反应以及评估药物对细胞的长期影响至关重要。该技术不仅为动态监测提供了新途径,还为深入研究药物毒性机制和优化药物递送策略奠定了基础^[59-61]。Salem 等^[62]针对白藜芦醇(RES)口服生物利用度低的问题,创新开发了经鼻腔给药的 RES 转移体和纳米乳剂,通过 GNPs 标记深入研究 2 种制剂在大脑中的分布与安全性,结合 CT 成像和组织病理学检查,证实 RES 转移体具有更高的脑靶向递送效率和良好的生物安全性。Ma 等^[63]聚焦于药物性肝损伤的早期预测难题,设计研发了一种在 GNPs 表面结合羧基荧光素标记的 DNA 和聚乙二醇化半乳糖的纳米探针,将其应用于对乙酰氨基酚(APAP)和雷公藤内酯(TPL)诱导的肝损伤监测与评价中,结果表明与传统生化血清标志物(ALT、AST)检测相比,该纳米探针为药物性肝损伤的早期预测提供了简单可行的有力工具。

磁性纳米颗粒(MNPs),尤其是 SPIONs,因其优异的磁响应性、靶向性和生物相容性,在药物递送系统中占据重要地位。MNPs 作为有效的药物载体,通过磁靶向技术将药物直接运送到病变部位,从而减少化疗药物对正常组织的毒性^[64-65]。Sharifabad 等^[65]制备了一种由脂质体封顶,介孔硅纳米颗粒包被的新型 SPIOs 复合材料,负载 DOX 在交变磁场下进行人类乳腺癌(MCF7)和胶质母细胞瘤(U87)细胞毒性评估,结果显示,经该纳米复合材料负载的 DOX 处理后,MCF7 和 U87 细胞存活率显著低于自由药物处理组,同时包封的 DOX 诱导的正常细胞毒性低于游离 DOX,这种精准的药物递送方式不仅提高了治疗效果,还降低了不良反应,展现出在药物递送和安全性评价领域的广阔应用前景。此外,MNPs 在中药分析中的应用也日益增多,主要涉及中药成分的分离提取、剂型加工以及药物安全性评估^[66-68]。Zhang 等^[67]创新性地将 Fe_3O_4 包裹在羟基化多壁碳纳米管上(Fe_3O_4 -EC-MWCNTs-OH),优化影响乌头碱提取率的重要参数,推动人血清中乌头碱类药物的含量测定与毒性

评价,为中药现代化和国际化提供了强有力的技术支持。随着纳米科技的快速发展,基于纳米技术的安全性评价方法正迈向一个崭新的发展阶段。

1.7 基于多组学技术的安全性评价方法

随着个性化医疗和精准医疗的发展,传统药物安全性评价方法逐渐难以满足现代药物研发的需求。多组学技术作为一种综合分析生物样本中多种生物分子的方法,为药物安全性评价提供了新的视角。基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等技术能够从不同层面揭示药物作用的分子机制^[69-70],从而为药物的安全性评价提供更全面和深入的信息。基因组学技术通过分析药物对基因表达的影响,揭示药物的遗传毒性^[71];转录组学分析有助于识别药物的分子靶标,评估药物的疗效和不良反应,并发现新的生物标志物^[72-73];蛋白质组学技术关注药物如何影响蛋白质的表达和修饰,以评估药物的潜在不良反应^[74];代谢组学技术则通过监测内源性代谢物和药物代谢产物的变化,评估药物的代谢稳定性和毒性^[75]。将上述多组学数据整合,利用生物信息学工具进行多变量分析和网络构建,可以揭示药物作用的复杂网络和潜在的毒性机制。同时,这些技术能够评估药物的遗传毒性、细胞毒性和代谢毒性,并提出降低毒性的策略。Yen 等^[76]收集了经 3 种不同剂量吡咯美辛处理一周的大鼠肾脏、肝脏、尿液和血清样本,联合应用代谢组学与转录组学技术进行分析发现,10 mg·kg⁻¹ 的吡咯美辛诱导肾毒性的关键机制在于铁死亡相关基因失调以及氨基酸和脂肪酸代谢的抑制;Aouad 等^[77]整合蛋白质组学、代谢组学和转录组学方法,探讨免疫抑制药物他克莫司对肾近曲小管细胞系(LLC-PK1)的脱靶效应,共观察到 52 个细胞内、外代谢物及 11 种蛋白质表达发生显著改变,主要涉及三羧酸循环、氧化应激、糖异生等途径,为全面理解他克莫司的肾毒性提供综合视角;Ran 等^[78]聚焦于中药羊躅躅(RMF)肝毒性这一严重限制其临床应用的因子,协同运用多组学分析,识别出包括 UGT1A6、CYP2E1、ACOT1 等 6 个核心毒性靶点和 17 β -雌二醇、雌三醇、花生四烯酸等关键代谢物,进一步联合网络毒理学与分子对接分析,确定 5 种二萜类成分为 RMF 的主要肝毒性成分,对制定 RMF 临床用药肝功能监测方案具有指导意义。多组学技术的整合应用,从多个维度评估药物的安全性,显著提升了评价结果的准确性与可靠性。

1.8 基于转染技术的安全性评价方法

转染技术作为一种高效的基因导入方法,在药物安全性评价领域展现出巨大潜力。其通过将外源基因导入细胞以模拟药物作用的分子机制,为评估药物的不良反应和潜在风险提供了新途径^[79]。与传统的动物实验和体外实验相比,基于转染技术的方法不仅显示出更高的灵敏度和特异性,能够更精确地预测药物的安全性,还具有节省时间和成本,同时减少了伦理争议的优势;此外,这种技术操作简便,易于在不同实验室中重复实验,具有更高的效率和可扩展性^[80]。研究表明,在转染人和大鼠平滑肌细胞的实验中,大多数转染试剂对大鼠平滑肌细胞(A-10 SMC)的转染效率高于人主动脉平滑肌细胞(HASMC)^[81]。而且,在比较人源和动物源性不同细胞系之间转染结果证实猪气管上皮细胞(PTE)转染效率优于人气管上皮细胞系(HTE)^[82]。因此,动物细胞系转染过程比人类细胞系更有效,这对药物安全性评价的方法选择和实验设计具有重要指导意义。Tohyama 等^[83]为探索多药和毒素外排蛋白 1(MATE1)抑制与药物肾毒性的关联,利用转染技术构建 MATE1 稳定表达的 MDCK II 细胞(源自犬肾细胞系)模型,通过体外实验系统评估 38 种化合物对 MATE1 的抑制能力,验证 MATE1 抑制可作为预测药物肾毒性的早期指标,为优化药物研发流程,评估药物肾脏安全性提供重要的生物标志物。Jiang 等^[84]则聚焦抗肿瘤药物黄独素 B(DB)的抗肿瘤作用与肝脏毒性是否与 CYP3A4 激活相关,利用基因转染技术构建了高表达 CYP3A4 的 HepG2(人肝癌细胞)和 L02(人正常肝细胞)细胞模型,对比不表达 CYP3A4 的 NIH3T3(小鼠成纤维细胞)及自然表达 CYP3A4 的原代大鼠肝细胞,发现 HepG2 和 L02 细胞中 DB 的代谢活性与细胞毒性均显著增强,证实 CYP3A4 激活在 DB 诱导的肝毒性和抗肿瘤活性中占据核心地位,为更安全的抗肿瘤药物开发提供了参考。

尽管如此,转染技术在药物安全性评价中的应用仍面临挑战,包括提高转染效率、降低非特异性反应以及进一步验证预测结果的准确性。随着技术的不断进步和优化,基于转染技术的药物安全性评价方法有望在未来的药物研发中发挥更重要的作用,为保障患者用药安全提供有力支持。

1.9 基于转基因技术的安全性评价方法

基于转基因技术的安全性评价方法是一种先

进的科学工具,其通过基因工程技术将特定的外源基因导入实验生物体或细胞中,模拟药物或生物制品在生物体内的实际作用。该方法的优势在于精确控制基因表达,从而在分子层面上评估药物的安全性和潜在风险。借助转基因动物模型和细胞模型,研究人员可快速获取大量关于药物靶标选择和验证的数据^[85-86]。与传统的毒理学测试方法相比,转基因技术提供了更为精确和可控的平台,能够揭示药物在分子水平上的作用机制及可能引起的不良反应^[87-88]。这种方法可提供更深层次的生物学信息,有助于理解药物作用的复杂性,并预测其在人体中的安全性。通过转基因技术,研究人员还可以创建特定的疾病模型,这些模型能够更准确地模拟人类疾病状态^[89],从而为药物的安全性评价提供更接近实际情况的数据。Susukida 等^[90]利用转基因技术构建嵌合人类白细胞抗原(HLA)的转基因小鼠模型,通过局部淋巴结实验、组织病理学检查、细胞因子监测及口服给药实验,证实该模型可成功模拟人体中阿巴卡韦等药物诱发的免疫介导特异性毒性,为早期免疫毒性药物筛选建立新型评价体系。Sato 等^[91]针对斑马鱼模型中细胞色素 P450 2E (CYP2E1) 同源物尚未明确的缺陷,将携带大鼠 CYP2E1 和增强型绿色荧光蛋白的质粒注入斑马鱼胚胎,成功制备转基因斑马鱼模型并暴露于不同质量浓度 APAP 下评估其引发的肝脏和视网膜发育毒性,为深入理解 APAP 的毒性机制提供更有力的工具。

随着科学技术的不断进步,基于转基因技术的安全性评价方法在药物安全性评估中将扮演更加重要的角色。通过优化转基因技术,提高模型的准确性和可靠性,使其在药物研发和安全性评价中发挥重要作用,从而更有效地评估药物的安全性。

2 基于计算机和数据库的药物安全性评价

2.1 基于定量结构-活性关系的安全性评价方法

定量结构-活性关系(QSAR)建模是药物化学领域中一种关键的计算机辅助技术,广泛应用于药物的开发、设计、毒物预测和先导化合物的优化。该模型通过构建化合物结构属性与活性效应之间的数学关系,在缺乏特定药物靶标 3D 结构数据时,可通过分析化学结构对活性的影响间接推断靶标结构特征^[92],助力深入理解药物与靶点的相互作用机制。此外, QSAR 建模在计算毒理学中也显示出其经济高效的优势,能够快速处理大量数据,实现高通量分析、模拟、可视化以及预测药物的潜在毒

性^[93-94]。通过将分子的结构特征与生物活性关联,该方法不仅对化学药物的毒性预测至关重要,还为传统中药安全性分析的方法创新提供推动作用^[95]。Sun 等^[96]通过收集 609 种化合物数据,建立了预测中药肾毒性的 QSAR 模型,采用人工神经网络(ANN)和支持向量机(SVM)算法进行建模,内部验证确认了模型的有效性。在 30 种中药成分的外部验证中,基于天然产物数据集的模型表现最佳, ANN 和 SVM 模型的准确率分别达到 96.7%和 93.3%。Liu 等^[97]则基于 111 种四唑类化合物的毒性数据,建立针对大鼠和小鼠急性口服毒性的 QSAR 模型,使用 PaDEL-descriptor 软件生成的二维描述符,借助 DTC-QSAR 工具构建的模型在内、外部验证中显示出高一致性。分析发现,多数描述符与毒性呈正相关,而 6 个描述符呈负相关,通过分析标准化残差和杠杆值识别出异常值,这些模型有望用于预测新合成四唑类化合物的急性毒性。

随着计算技术的进步和大数据的融合, QSAR 模型的预测精度有望进一步提升,这将在提高药物研发效率、降低成本的同时,为传统药物安全性评估方法带来革新。

2.2 基于实时细胞分析系统的安全性评价方法

实时无标记动态细胞分析技术(RTCA)是一种基于电子阻抗的非侵入性检测方法,能够连续监测细胞活性和功能。在模拟生理条件下,该技术通过带有微电极的传感器芯片与细胞相互作用,实现对细胞行为的实时监测,可追踪细胞增殖、形态变化和毒性反应,敏感地检测药物的潜在心脏毒性,监测时间可长达数周^[98]。RTCA 技术由艾森生物和罗氏公司联合开发,其特点是将微电极阵列嵌入细胞培养板中,实时捕捉细胞生长过程中的电阻变化,并将这些变化转化为定量信号。这些数据准确反映了细胞功能状态的变化,包括生长、变形、死亡和贴壁等生物学信息。目前, RTCA 已成功应用于多种细胞株和原代心肌细胞的监测^[99-100],能提供精确的生物学数据。陈高建等^[101]利用人诱导多能干细胞分化的心肌细胞(hiPSc-CMs)结合 RTCA 技术,建立了体外心脏毒性评价模型。通过监测心肌细胞在药物处理前后的关键指标变化,证实该组合技术在预测药物心脏毒性方面的有效性,为早期诊断心脏毒性提供了可靠方法。另有研究发现^[102],基于 RTCA 构建的高通量筛选策略,为抗病毒药物的筛选提供了新方法。该策略通过对艾叶、柴胡、酸枣

仁、薄荷、荆芥和牛蒡子 5 种中药挥发性组分的细胞毒性及抗 HAdV-3 活性进行毒效整合分析,发现与传统终点法相比,RTCA 技术经曲线下面积(AUC)处理的数据能更准确地反映整个感染周期的变化,显著提高筛选受试药物毒性的准确度和重复性。此外,Fan 等^[103]建立并验证了 RTCA 测定中国仓鼠卵巢(CHO)细胞毒性的方法,评估了一系列无机和有机消毒副产物的二元组合细胞毒性。结果证实氯酸盐、溴酸盐与多种有机消毒副产物的组合对细胞具有协同毒性效应,进一步展示了 RTCA 技术在评估复杂化学物质混合物毒性方面的应用潜力。

因此,RTCA 技术有望进一步扩展其在药物安全性评估和毒性研究中的应用,为精准医疗和个性化治疗提供更加可靠的数据支持。

2.3 基于高内涵细胞影像分析技术的安全性评价方法

高内涵细胞影像分析技术以其高灵敏度、高通量、低成本和高准确度^[104]的优势,在药物安全性评价中起着关键作用,该技术通过单细胞水平的多参数同步检测,全面反映化合物的生理活性特征,深入研究药物的作用机制^[105]、代谢途径^[106]和潜在毒性^[107-108],使在细胞水平上全面评价活性化合物的成药性成为可能,涵盖细胞形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢途径及信号转导等多个环节。此外,高内涵筛选技术在高通量药物筛选中作用显著,不仅可用于识别具有治疗潜力的新先导化合物,还能对大量化合物进行了基于图像的筛选。在药物毒性筛选方面,该技术能够检测包括靶点激活、细胞凋亡、分裂指数、蛋白转位、细胞活力、细胞迁移、受体内化、核质或质膜转位、细胞毒性、细胞周期和信号转导等上百种细胞参数指标^[109],为药物安全性评价提供了全面且高效的工具。Zhang 等^[110]联合采用 RTCA 和高内涵分析技术监测黄连中 9 种生物碱对心肌细胞(CMs)治疗的影响,利用荧光酶偶联三磷酸腺苷(ATP)评估细胞活力,首次对这 9 种生物碱的心脏毒性进行评价,揭示了黄连中的心脏毒性成分。

随着技术的进步,高内涵细胞影像分析技术有望在药物安全性评价中扮演更关键的角色,提供更全面、可视化的数据支持。

2.4 基于人工智能(AI)的安全性评价方法

药物研发数据的爆炸式增长和计算能力的飞

速提升使 AI 技术,特别是机器学习和深度学习方法在药物安全性评价领域展现出巨大潜力^[111-112]。AI 技术基于海量生物学、化学、基础研究及临床数据的深度挖掘,构建可靠可及的预测模型,实现对候选药物潜在毒性的快速识别与评估。Jaganathan 等^[113]从公开数据集中收集 1 253 种肝脏药物的训练数据集,利用支持向量机(SVM)、多层感知器(MLP)、随机森林(RF)等机器学习算法构建药物肝毒性预测模型,通过 10 折交叉验证和外部验证集评估该模型的适用性与高效性,结果显示 SVM 模型在减少分子描述符后表现出较高的分类精度,在内、外验证集上的准确率、敏感度及特异度均明显提高,对潜在肝毒性药物的早期筛选和高效评价具有重要意义。Pramudito 等^[114]基于 12 种心脏药物的计算机生物标志物训练人工神经网络(ANN)、SVM、RF 等多种机器学习模型,应用于药物诱发尖端扭转型室性心动过速(TdP)的风险预测,结果显示 ANN 模型的预测准确性最高。此外,该研究创新性地应用可解释人工智能(XAI),阐明并量化各个生物标志物在药物 TdP 风险预测中的贡献度,为进一步寻找预测药物心脏毒性的最佳生物标志物提供数据支撑。

通过整合多元算法,优化特征选择,持续开发更高预测精度的药物毒性预测模型,AI 技术已成为药物安全性评价中强有力的数据驱动工具,极大推动了安全药物的开发进程。

3 基于模式动物的药物安全性评价方法

模式动物在药物安全性评价中的应用至关重要,这类经筛选用于研究普遍生命现象的动物模型,能够从基因到生理的多个层面提供深入解析。这些动物模型因具备生理特征可代表生物界某一大类群、易于实验室饲养繁殖、便于实验操作等特点而被广泛应用。在药物毒性研究中,模式动物不仅助力解析毒性发生机制,更避免了直接以人体为研究对象的风险。随着“减少、替代、优化”(3R)原则的提出,非哺乳动物模型在毒性评价中的重要性愈发凸显^[115]。基因技术的最新研究表明^[116],尽管非哺乳动物与人类在组织结构上存在显著差异,但其基因中存在大量与人类同源的保守性基因,这使其在毒性评价与机制研究中展现出巨大潜力。综上,模式动物在药物安全性评价中的应用范围将持续拓展,为该领域提供更科学、高效且符合伦理的解决方案。

3.1 线虫

秀丽隐杆线虫凭借发育简单、繁殖迅速、易于观察等特性,在现代毒性研究中应用广泛,尤其在生殖毒性和神经毒性领域展现出独特优势^[117]。这类线虫基因组特征明确,身体呈半透明状,且体积小、生长周期短、繁殖能力强,便于观察蛋白质的表达与定位;其寿命、体长、头部摆动频率等运动行为可作为毒性评级的量化指标^[118]。值得注意的是,线虫的神经系统包含几乎所有已知的脊椎动物信号和神经递质,研究人员已通过电子显微照片解析出其完整的神经系统网络及突触连接(含 302 个神经元和约 5 000 个化学突触)^[119-120],这使其在神经退行性疾病和神经毒性研究中具有重要价值。

随着研究的深入,线虫模型在安全性评价中的应用愈发广泛,其潜力与价值不断被新研究证实。例如,Wellenberg 等^[121]利用线虫模型深入探究顺铂的神经毒性,揭示其通过 5-羟色胺依赖性神经传导发挥作用的机制;Wang 等^[122]则借助线虫模型评估砷、铜、草甘膦等物质的急性接触性毒性,进一步拓展了线虫在环境污染毒性评估中的应用场景。Srinivasan 等^[123]关注纳米粒子的生物相容性与心脏毒性,通过线虫模型证实其潜在致心律失常作用,凸显该模型在新兴污染物研究中的重要性;Parra-Guerra 等^[124]考察非离子表面活性剂的毒性,发现这类化学物质通过调控与活性氧(ROS)产生、细胞应激及异生素代谢相关的基因表达影响线虫生理,为解析化学物质的分子机制提供了新视角。此外,Lu 等^[125]的研究强调了多代生物毒性研究的必要性,通过探究戊唑醇在 5 代线虫中的跨代生殖与发育毒性,充分展现了线虫模型在长期毒性研究中的价值。综上,线虫模型的进一步发展将聚焦于提高毒性测试的灵敏度与准确性,以及开发新的实验方法用于安全性评估,其应用前景值得期待。

3.2 斑马鱼

斑马鱼因其活泼的性情、群游习性、适应力强、饲养要求低、产卵频繁且繁殖周期短(约 7 d)等特性,成为胚胎发育机制和基因组研究的优势模式生物^[126]。自 1958 年 Hisaoka 首次^[127]将其应用于毒理学研究以来,斑马鱼在化学和环境因素影响的研究中显示出巨大潜力。到 21 世纪初,美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)通过药品非临床研究质量管理规范(GLP)认证,正式认可了斑马鱼在药物毒理学评价中的应用^[128],标

志着斑马鱼作为实验模型在毒理学领域的标准化和规范化迈出了重要一步。随后,《斑马鱼参考基因组序列及其与人类基因组的关系》一文公布,该研究详细注释了斑马鱼基因组中超过 26 000 个蛋白质编码基因,并证实人类与斑马鱼存在高度基因同源性^[129],为其在生物医学研究中的深入应用奠定了坚实科学基础。斑马鱼模型在药物早期安全性评价中可覆盖一般毒性、发育毒性、神经毒性、器官毒性、生殖毒性等多个维度^[130],其应用不仅能提高药物早期毒性预测的可靠性与灵敏度,还能缩短新药研发周期、降低研发成本、提升研发成功率^[131]。此外,该模型在天然产物的生物活性评估^[132]与安全性评价^[133]中也发挥重要作用,可快速、经济地从天然产物中筛选并鉴定安全有效的物质。值得注意的是,斑马鱼的胎心结构与人类胚胎心脏相似,具有心房、心室及房室间瓣膜,这一特性使其为心脏发育、心血管疾病机制及潜在治疗策略的研究提供了宝贵见解^[134],同时也为心血管疾病及心脏修复领域的再生医学研究带来重要启示^[135-137]。

综上,斑马鱼模型有望成为新药研发和天然产物安全性评估中更精准高效的工具,为推动个性化医疗进步提供有力支撑。

4 结语与展望

药物安全性评价新技术正推动该领域进入新时代。这些技术通过精准模拟人体器官与生理过程,提供了更准确高效的评价工具,有望大幅减少动物实验依赖。随着科技进步,创新方法将更深入地应用于药物研发各阶段,提升评价的准确性与效率。

值得注意的是,新技术在发展中仍存在局限与挑战:类器官虽革新毒理学研究,却无法完全再现体内环境复杂性,如类脑类器官在神经元回路构建等方面仍有欠缺^[138];微流控装置依赖繁琐外部设备,样品制备复杂且对操作人员专业素养要求高^[139];纳米材料全身毒性认知不全,高性能纳米探针制备成本高,限制其应用转化^[140];高内涵影像技术产生的海量数据算法处理复杂,缺乏统一分析标准,影响结果可靠性^[141-142];线虫、斑马鱼等模式动物因生理结构与人类存在显著差异,评价结果外推转化困难等。

随着信息技术、材料科学与生物医学的跨学科融合,新技术与新材料持续涌现,体质毒理学^[143]、网络毒理学、计算毒理学等领域深化发展,融合大

数据分析与高通量筛选技术提供更可靠数据支持,推动药物安全性研究向个体化、自动化、智能化转变。当前技术局限有望逐步克服,引领药物安全性评价迈向兼具精准高效与深度伦理考量的新纪元。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 汪巨峰. 提高药物研发中心血管毒性的预测性研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(23): 2753-2758.
Wang J F. Advance of improvment of the prediction on cardiovascular toxicity in the drug development [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(23): 2753-2758.
- [2] Augustyniak J, Bertero A, Coccini T, et al. Organoids are promising tools for species-specific *in vitro* toxicological studies [J]. J Appl Toxicol, 2019, 39(12): 1610-1622.
- [3] Corró C, Novellademunt L, Li V S W. A brief history of organoids [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(1): C151-C165.
- [4] Clevers H. Modeling development and disease with organoids [J]. Cell, 2016, 165(7): 1586-1597.
- [5] Lee C T, Bendriem R M, Wu W W, et al. 3D brain Organoids derived from pluripotent stem cells: Promising experimental models for brain development and neurodegenerative disorders [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 59.
- [6] Marei I, Abu Samaan T, Al-Quradaghi M A, et al. 3D tissue-engineered vascular drug screening platforms: Promise and considerations [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 847554.
- [7] Hu W T, Wang C L, Gao D, et al. Toxicity of transition metal nanoparticles: A review of different experimental models in the gastrointestinal tract [J]. J Appl Toxicol, 2023, 43(1): 32-46.
- [8] Liu F K, Huang J, Liu Z X. Vincristine impairs microtubules and causes neurotoxicity in cerebral organoids [J]. Neuroscience, 2019, 404: 530-540.
- [9] Lancaster M A, Renner M, Martin C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J]. Nature, 2013, 501(7467): 373-379.
- [10] Cakir B, Xiang Y F, Tanaka Y, et al. Engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system [J]. Nat Methods, 2019, 16(11): 1169-1175.
- [11] Matsui T, Shinozawa T. Human organoids for predictive toxicology research and drug development [J]. Front Genet, 2021, 12: 767621.
- [12] 王俊龙, 傅丽霞, 王青洋, 等. 类器官技术在新药评价中的应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2131-2137.
- [13] Wang J L, Fu L X, Wang Q Y, et al. Progress in application of organoids technique in new drug evaluation [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(20): 2131-2137.
- [14] Hu J, Cui X Y, Gong Y, et al. Portable microfluidic and smartphone-based devices for monitoring of cardiovascular diseases at the point of care [J]. Biotechnol Adv, 2016, 34(3): 305-320.
- [15] 陈兰, 何晓莉, 游飘雪, 等. 基于微流控芯片的体外肠道吸收模型构建及其应用进展 [J]. 药学实践与服务, 2024, 42(2): 43-49, 59.
Chen L, He X L, You P X, et al. Development and application of *in vitro* intestinal absorption model based on microfluidic chips [J]. J Pharm Pract Serv, 2024, 42(2): 43-49, 59.
- [16] 王欣晨, 陈友国. 类器官芯片在临床医学中的应用进展 [J]. 中国医学工程, 2024, 32(1): 51-58.
Wang X C, Chen Y G. Progress in the application of organoid chips in clinical medicine [J]. China Med Eng, 2024, 32(1): 51-58.
- [17] 周梦渊. 心肌损伤标志物即时检测技术的应用进展 [J]. 国际心血管病杂志, 2024, 51(1): 19-20, 24.
Zhou M Y. Utility of point-of-care technique for assessing the biomarkers of myocardial injury [J]. Int J Cardiovasc Dis, 2024, 51(1): 19-20, 24.
- [18] Aziz A U R, Yu X H, Jiang Q Y, et al. Doxorubicin-induced toxicity to 3D-cultured rat ovarian follicles on a microfluidic chip [J]. Toxicol In Vitro, 2020, 62: 104677.
- [19] Zhang Y R, Chen S Y, Fan F F, et al. Neurotoxicity mechanism of aconitine in HT22 cells studied by microfluidic chip-mass spectrometry [J]. J Pharm Anal, 2023, 13(1): 88-98.
- [20] Shen J N, Zhang L Y, Yuan J J, et al. Digital microfluidic thermal control chip-based multichannel immunosensor for noninvasively detecting acute myocardial infarction [J]. Anal Chem, 2021, 93(45): 15033-15041.
- [21] Yeo L Y, Chang H C, Chan P P Y, et al. Microfluidic devices for bioapplications [J]. Small, 2011, 7(1): 12-48.
- [22] Zhuang Q C, Ning R Z, Ma Y, et al. Recent developments in microfluidic chip for *in vitro* cell-based research [J]. Chin J Anal Chem, 2016, 44(4): 522-532.
- [23] Volpatti L R, Yetisen A K. Commercialization of microfluidic devices [J]. Trends Biotechnol, 2014, 32(7): 347-350.
- [24] Musafargani S, Mishra S, Gulyás M, et al. Blood brain barrier: A tissue engineered microfluidic chip [J]. J Neurosci Meth, 2020, 331: 108525.
- [25] Wang Y I, Abaci H E, Shuler M L. Microfluidic blood-

- brain barrier model provides *in vivo*-like barrier properties for drug permeability screening [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2017, 114(1): 184-194.
- [25] Shi Y, He X, Wang H, et al. Construction of a novel blood brain barrier-glioma microfluidic chip model: Applications in the evaluation of permeability and anti-glioma activity of traditional Chinese medicine components[J]. *Talanta*, 2023, 253: 123971.
- [26] Hu S J, Muniraj G, Mishra A, et al. Characterization of silver diamine fluoride cytotoxicity using microfluidic tooth-on-a-chip and gingival equivalents [J]. *Dent Mater*, 2022, 38(8): 1385-1394
- [27] Chou D B, Frisimantas V, Milton Y, et al. On-chip recapitulation of clinical bone marrow toxicities and patient-specific pathophysiology [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(4): 394-406.
- [28] Zhang B Y, Korolj A, Lai B F L, et al. Advances in organ-on-a-chip engineering [J]. *Nat Rev Mater*, 2018, 3(8): 257-278.
- [29] Park S E, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip [J]. *Science*, 2019, 364(6444): 960-965.
- [30] 曾易, 顾忠泽. 人体器官芯片构建的研究进展 [J]. *科学通报*, 2023, 68(36): 4954-4967.
- Zeng Y, Gu Z Z. Advances in the construction of human organs-on-chips [J]. *Chin Sci Bull*, 2023, 68(36): 4954-4967.
- [31] 林嘉伟, 杨依霏, 夏冰, 等. 基于雷公藤和雷公藤多苷片提取物肝毒性检测的微流控肝器官芯片技术研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8105-8116.
- Lin J W, Yang Y F, Xia B, et al. Microfluidic liver-on-a-chip technology based on hepatotoxicity detection of *Tripterygium wilfordii* and Tripterygium Glycosides Tablet extract [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(24): 8105-8116.
- [32] 蔡乐. 基于肝器官芯片的中草药成分肝毒性评价 [D]. 大连: 大连理工大学, 2019.
- Cai L. Hepatotoxicity evaluation of traditional Chinese herb components based on the liver-on-a-chip [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2019.
- [33] Bircsak K M, DeBiasio R, Miedel M, et al. A 3D microfluidic liver model for high throughput compound toxicity screening in the OrganoPlate® [J]. *Toxicology*, 2021, 450: 152667.
- [34] Chang S Y, Weber E J, Sidorenko V S, et al. Human liver-kidney model elucidates the mechanisms of aristolochic acid nephrotoxicity [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(22): e95978.
- [35] Chen Q S, Li H, Tian H, et al. Global determination of reaction rates and lipid turnover kinetics in *Mus musculus* [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(4): 711-721.e4.
- [36] 吴慧, 彭英, 孙建国, 等. 体外代谢在新药早期评价中的应用与发展 [J]. *药学学报*, 2013, 48(7): 1071-1079.
- Wu H, Peng Y, Sun J G, et al. Application and development of *in vitro* metabolism study at early drug discovery stage [J]. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(7): 1071-1079.
- [37] Sweeney S R, Collins M, Pandey R, et al. Identification of a synergistic combination of dimethylaminoparthenolide and shikonin alters metabolism and inhibits proliferation of pediatric precursor-B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(4): 399-411.
- [38] Yuan P, Shen F G, Zhang J Q, et al. Triclosan reprograms immunometabolism and activates the inflammasome in human macrophages [J]. *Environ Sci Technol*, 2023, 57(1): 428-439.
- [39] 张慧敏, 向科发, 史小飞, 等. 手动膜片钳检测 HMS-01 对 HEK293 细胞 hERG 通道电流的影响 [J]. *药学实践杂志*, 2022, 40(2): 132-135, 142.
- Zhang H M, Xiang K F, Shi X F, et al. The effect of HMS-01 on stably expressed hERG channel currents in HEK293 cells detected with the manual patch clamp method [J]. *J Pharm Pract*, 2022, 40(2): 132-135, 142.
- [40] 李冀, 付强, 胡晓阳, 等. 中药研究中膜片钳技术的应用 [J]. *中医药学报*, 2018, 46(2): 129-131.
- Li J, Fu Q, Hu X Y, et al. Application of patch clamp technology in traditional Chinese medicine research [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2018, 46(2): 129-131.
- [41] Rogers M, Obergrussberger A, Kondratskyi A, et al. Using automated patch clamp electrophysiology platforms in ion channel drug discovery: An industry perspective [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2024, 19(5): 523-535.
- [42] Rajamohan D, Kalra S, Duc Hoang M, et al. Automated electrophysiological and pharmacological evaluation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(6): 439-452.
- [43] Le Marois M, Ballet V, Sanson C, et al. Cannabidiol inhibits multiple cardiac ion channels and shortens ventricular action potential duration *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173542.
- [44] Wu J J, Wang X C, Chung Y Y, et al. L-type calcium channel inhibition contributes to the proarrhythmic effects of aconitine in human cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168435.
- [45] Wang T Y, Chen X N, Yu J H, et al. High-throughput electrophysiology screen revealed cardiotoxicity of strychnine by selectively targeting hERG channel [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(8): 1825-1840.
- [46] Orvos P, Kohajda Z, Szlovák J, et al. Evaluation of possible

- proarrhythmic potency: Comparison of the effect of dofetilide, cisapride, sotalol, terfenadine, and verapamil on hERG and native IKr currents and on cardiac action potential [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 168(2): 365-380.
- [47] Chen Y L, Xie Y Q, Li L N, et al. Advances in mass spectrometry imaging for toxicological analysis and safety evaluation of pharmaceuticals [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2023, 42(5): 2207-2233.
- [48] Tang W W, Chen J, Zhou J, et al. Quantitative MALDI imaging of spatial distributions and dynamic changes of tetrandrine in multiple organs of rats [J]. *Theranostics*, 2019, 9(4): 932-944.
- [49] Guo L, Hu Z X, Zhao C, et al. Data filtering and its prioritization in pipelines for spatial segmentation of mass spectrometry imaging [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(11): 4788-4793.
- [50] Bonnel D, Stauber J. Applications of mass spectrometry imaging for safety evaluation [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1641: 129-140.
- [51] Ma L L, Yin Z B, Xie Q R, et al. Metabolomics and mass spectrometry imaging reveal the chronic toxicity of indoxacarb to adult zebrafish (*Danio rerio*) livers [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 453: 131304.
- [52] Yang S, Wang Z H, Liu Y H, et al. Dual mass spectrometry imaging and spatial metabolomics to investigate the metabolism and nephrotoxicity of nitidine chloride [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(7): 100944.
- [53] Barnette D, Inselman A L, Kaldhne P, et al. The incorporation of MALDI mass spectrometry imaging in studies to identify markers of toxicity following in utero opioid exposures in mouse fetuses [J]. *Front Toxicol*, 2024, 6: 1452974.
- [54] Rabiee N, Ahmadi S, Fatahi Y, et al. Nanotechnology-assisted microfluidic systems: From bench to bedside [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2021, 16(3): 237-258.
- [55] Singh S, Sharma H. Emerging applications of nanotechnology in drug delivery and medical imaging: Review [J]. *Curr Radiopharm*, 2023, 16(4): 269-283.
- [56] Singh A, Amiji M M. Application of nanotechnology in medical diagnosis and imaging [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, 74: 241-246.
- [57] Devi R S, Girigoswami A, Siddharth M, et al. Applications of gold and silver nanoparticles in theranostics [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(9): 4187-4219.
- [58] Jackson P A, Rahman W N, Wong C J, et al. Potential dependent superiority of gold nanoparticles in comparison to iodinated contrast agents [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 75(1): 104-109.
- [59] Ning X Y, Bao H Y, Liu X Y, et al. Long-term *in vivo* CT tracking of mesenchymal stem cells labeled with Au@BSA@PLL nanotracers [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(43): 20932-20941.
- [60] Laffey M K, Kubelick K P, Donnelly E M, et al. Effects of freezing on mesenchymal stem cells labeled with gold nanoparticles [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2020, 26(1): 1-10.
- [61] Chandrasekaran R, Madheswaran T, Tharmalingam N, et al. Labeling and tracking cells with gold nanoparticles [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(1): 94-105.
- [62] Salem H F, Kharshoum R M, Abou-Taleb H A, et al. Brain targeting of resveratrol through intranasal lipid vesicles labelled with gold nanoparticles: *in vivo* evaluation and bioaccumulation investigation using computed tomography and histopathological examination [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(10): 1127-1134.
- [63] Ma B L, Lu M, Yu B Y, et al. A galactose-mediated targeting nanoprobe for intracellular hydroxyl radical imaging to predict drug-induced liver injury [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(39): 22062-22068.
- [64] El-Boubbou K. Magnetic iron oxide nanoparticles as drug carriers: Preparation, conjugation and delivery [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(8): 929-952.
- [65] Sharifabad M E, Mercer T, Sen T. Drug-loaded liposome-capped mesoporous core-shell magnetic nanoparticles for cellular toxicity study [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(21): 2757-2767.
- [66] Yilmaz E, Salem S, Sarp G, et al. TiO₂ nanoparticles and C-Nanofibers modified magnetic Fe₃O₄ nanospheres (TiO₂@Fe₃O₄@C-NF): A multifunctional hybrid material for magnetic solid-phase extraction of ibuprofen and photocatalytic degradation of drug molecules and azo dye [J]. *Talanta*, 2020, 213: 120813.
- [67] Zhang H F, Shi Y P. Preparation of Fe₃O₄ nanoparticle enclosure hydroxylated multi-walled carbon nanotubes for the determination of aconitines in human serum samples [J]. *Anal Chim Acta*, 2012, 724: 54-60.
- [68] 刘涛, 张文君, 张国锋, 等. 纳米技术在中药中的应用 [J]. *药学研究*, 2022, 41(3): 187-194, 201.
Liu T, Zhang W J, Zhang G F, et al. Application of nanotechnology in traditional Chinese medicine [J]. *J Pharm Res*, 2022, 41(3): 187-194, 201.
- [69] Liu J F, Li W L, Wang L, et al. Multi-omics technology and its applications to life sciences: A review [J]. *Chin J Biotechnol*, 2022, 38(10): 3581-3593.
- [70] 李丁, 王婉莹, 孙璐, 等. 组学新技术在中药毒性研究中的应用进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 731-741.

- Li D, Wang W Y, Sun L, et al. Application progress on new omics technology in toxicity evaluation of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(2): 731-741.
- [71] Furihata C, Suzuki T. Evaluation of 12 mouse marker genes in rat toxicogenomics public data, Open TG-GATES: Discrimination of genotoxic from non-genotoxic hepatocarcinogens [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2019, 838: 9-15.
- [72] Zhang F D, Huang Y, Zhang Y J, et al. Screening and validation of nickel ion cytotoxicity biomarkers based on transcriptomic and proteomic technology [J]. *Regen Biomater*, 2022, 9: rbac073.
- [73] Taniguchi-Ponciano K, Huerta-Padilla V, Baeza-Xochihua V, et al. Revisiting the genomic and transcriptomic landscapes from female malignancies could provide molecular markers and targets for precision medicine [J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(7): 428-436.
- [74] Song X Q, Dai E Q, Zhang Y, et al. Potential mechanisms of action of celastrol against rheumatoid arthritis: Transcriptomic and proteomic analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0233814.
- [75] Combrink M, du Preez I, Ronacher K, et al. Time-dependent changes in urinary metabolome before and after intensive phase tuberculosis therapy: A pharmacometabolomics study [J]. *OMICS*, 2019, 23(11): 560-572.
- [76] Yen N T H, Oh J H, Van Anh N T, et al. Systems-level multi-omics characterization provides novel molecular insights into indomethacin toxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 375: 110430.
- [77] Aouad H, Faucher Q, Sauvage F L, et al. A multi-omics investigation of tacrolimus off-target effects on a proximal tubule cell-line [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 192: 106794.
- [78] Ran Q, Huang M J, Wang L J, et al. Integrated bioinformatics and multi-omics to investigate the mechanism of *Rhododendron molle* Flos-induced hepatotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 341: 119308.
- [79] 艾丁丁, 罗伟生. 基因转染技术在抗肝纤维化中的应用的研究进展 [J]. *广西医学*, 2021, 43(6): 747-749.
- Ai D D, Luo W S. Review on application of gene transfection technique in prevention of liver fibrosis [J]. *Guangxi Med J*, 2021, 43(6): 747-749.
- [80] Duckert B, Vinkx S, Braeken D, et al. Single-cell transfection technologies for cell therapies and gene editing [J]. *J Control Release*, 2021, 330: 963-975.
- [81] Kiefer K, Clement J, Garidel P, et al. Transfection efficiency and cytotoxicity of nonviral gene transfer reagents in human smooth muscle and endothelial cells [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(6): 1009-1017.
- [82] Maurisse R, De Semir D, Enamekhoo H, et al. Comparative transfection of DNA into primary and transformed mammalian cells from different lineages [J]. *BMC Biotechnol*, 2010, 10: 9.
- [83] Tohyama K, Chisaki I, Takai Y, et al. Relationship of MATE1 inhibition and cytotoxicity in nephrotoxicity: Application for safety evaluation in early drug discovery [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170(1): 223-233.
- [84] Jiang J Z, Yang B H, Ji L L, et al. Metabolic-induced cytotoxicity of diosbulbin B in CYP3A4-expressing cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 38: 59-66.
- [85] Kay H Y, Wu H M, Lee S I, et al. Applications of genetically modified tools to safety assessment in drug development [J]. *Toxicol Res*, 2010, 26(1): 1-8.
- [86] Wegmann U, Carvalho A L, Stocks M, et al. Use of genetically modified bacteria for drug delivery in humans: Revisiting the safety aspect [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2294.
- [87] Susukida T, Aoki S, Shirayanagi T, et al. HLA transgenic mice: Application in reproducing idiosyncratic drug toxicity [J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(4): 540-567.
- [88] Ito R, Nagai D, Igo N, et al. A novel in vivo model for predicting myelotoxicity of chemotherapeutic agents using IL-3/GM-CSF transgenic humanized mice [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 281: 152-157.
- [89] Poon K L, Wang X G, Lee S G P, et al. Editor's highlight: Transgenic zebrafish reporter lines as alternative *in vivo* organ toxicity models [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 156(1): 133-148.
- [90] Susukida T, Aoki S, Kogo K, et al. Evaluation of immune-mediated idiosyncratic drug toxicity using chimeric HLA transgenic mice [J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92: 1177-1188.
- [91] Sato Y, Dong W J, Nakamura T, et al. Transgenic zebrafish expressing rat cytochrome P450 2E1 (CYP2E1): Augmentation of acetaminophen-induced toxicity in the liver and retina [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4013.
- [92] Wang T, Wu M B, Lin J P, et al. Quantitative structure-activity relationship: Promising advances in drug discovery platforms [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(12): 1283-1300.
- [93] Golbraikh A, Wang X S, Zhu H, et al. *Predictive QSAR modeling: Methods and applications in drug discovery and chemical risk assessment* [M]. *Handbook of Computational Chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016: 1-38.

- [94] Yuan Q J, Zhang W J, Jiang D, et al. On the methods and principles of molecular identification of Chinese herbs [J]. Plant Divers Resour, 2012, 34(6): 607.
- [95] Gao Y, Liang A H, Fan X H, et al. Safety research in traditional Chinese medicine: Methods, applications, and outlook [J]. Engineering, 2019, 5(1): 76-82.
- [96] Sun Y Q, Shi S Z, Li Y Q, et al. Development of quantitative structure-activity relationship models to predict potential nephrotoxic ingredients in traditional Chinese medicines [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 128: 163-170.
- [97] Liu Z Y, Gao J H, Li C Z, et al. Application of QSAR models for acute toxicity of tetrazole compounds administrated orally and intraperitoneally in rat and mouse [J]. Toxicology, 2023, 500: 153679.
- [98] 王淑颜, 汪溪洁, 马璟. 实时 xCELLigence 细胞分析系统在药物心脏毒性筛选中的应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 571-572.
Wang S Y, Wang X J, Ma J. Progress in real time xCELLigence analysis system on drug cardiotoxicity screening [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2013, 27(3): 571-572.
- [99] Zhang X Y, Guo L, Zeng H Y, et al. Multi-parametric assessment of cardiomyocyte excitation-contraction coupling using impedance and field potential recording: A tool for cardiac safety assessment [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2016, 81: 201-216.
- [100] Pointon A, Harmer A R, Dale I L, et al. Assessment of cardiomyocyte contraction in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. Toxicol Sci, 2015, 144(2): 227-237.
- [101] Higa A, Hoshi H, Takagi M. Differing responses of human stem cell-derived cardiomyocytes to arrhythmogenic drugs, determined using impedance measurements [J]. Fundam Toxicol Sci, 2016, 3(2): 47-53.
- [102] 陈高建, 潘东升, 陈思蓉, 等. 基于实时细胞分析技术验证人诱导多能干细胞分化的心肌细胞毒性评价模型 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(1): 90-103.
Chen G J, Pan D S, Chen S R, et al. Validation of cardiotoxicity screening model established by human iPSC-derived cardiomyocytes based on real time cellular analysis [J]. Chin J Pharm Anal, 2020, 40(1): 90-103.
- [103] Fan M G, Shu L F, Zhang X R, et al. Synergistic cytotoxicity of binary combinations of inorganic and organic disinfection byproducts assessed by real-time cell analysis [J]. J Environ Sci (China), 2022, 117: 222-231.
- [104] 刘芳彤, 李彦青, 王含雪, 等. 基于实时细胞分析技术的中药挥发性组分抗人腺病毒 3 型毒/效整合评价的高通量筛选新策略 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 171-175, 295-297.
Liu F T, Li Y Q, Wang H X, et al. Integrated cytotoxicity/effect evaluation of volatile components of traditional Chinese medicine against HAdV-3 Based on RTCA technology: A new high-throughput screening strategy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(9): 171-175, 295-297.
- [105] 李敏, 沈国芳, 王毅. 高内涵筛选技术在中药现代化研究中的应用 [J]. 中国食品药品监管, 2023(12): 142-153.
Li M, Shen G F, Wang Y. Applications of high-content screening in the modernization of traditional Chinese medicine [J]. China Food Drug Adm Mag, 2023(12): 142-153.
- [106] 李星雨, 王婧, 陈思凯, 等. 高内涵筛选技术在中药作用机制及物质基础研究中的应用进展 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(4): 121-128.
Li X Y, Wang J, Chen S K, et al. Application progress of high-content screening in research on action mechanism and material basis of traditional Chinese medicine [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(4): 121-128.
- [107] Tan Y Y, Lin H N, Cheng J X. Profiling single cancer cell metabolism via high-content SRS imaging with chemical sparsity [J]. Sci Adv, 2023, 9(33): eadg6061.
- [108] Donato M T, Gómez-Lechón M J, Tolosa L. Using high-content screening technology for studying drug-induced hepatotoxicity in preclinical studies [J]. Expert Opin Drug Discov, 2017, 12(2): 201-211.
- [109] Bock C, Datlinger P, Chardon F, et al. High-content CRISPR screening [J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2(1): 9.
- [110] Zhang M Y, Yu Y Y, Wang S F, et al. Cardiotoxicity evaluation of nine alkaloids from *rhizoma Coptis* [J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(2): 185-195.
- [111] Tran T T V, Surya Wibowo A, Tayara H, et al. Artificial intelligence in drug toxicity prediction: Recent advances, challenges, and future perspectives [J]. J Chem Inf Model, 2023, 63(9): 2628-2643.
- [112] Vo A H, Van Vleet T R, Gupta R R, et al. An overview of machine learning and big data for drug toxicity evaluation [J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(1): 20-37.
- [113] Jaganathan K, Tayara H, Chong K T. Prediction of drug-induced liver toxicity using SVM and optimal descriptor sets [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8073.
- [114] Pramudito M A, Fuadah Y N, Qauli A I, et al. Explainable artificial intelligence (XAI) to find optimal in-silico biomarkers for cardiac drug toxicity evaluation [J].

- Scientific Reports, 2024, 14(1): 24045.
- [115] Balls M, Combes R. Animal experimentation and alternatives: Revealed preferences [J]. *Altern Lab Anim*, 2017, 45(1): 1-3.
- [116] Peterson R T, Nass R, Boyd W A, et al. Use of non-mammalian alternative models for neurotoxicological study [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(3): 546-555.
- [117] 杨嘉辉, 王安, 杨秀鸿. 除草剂对非靶标生物及人体的生殖毒性与遗传毒性研究进展 [J]. *生态毒理学报*, 2021, 16(4): 119-130.
- Yang J H, Wang A, Yang X H. Reproductive toxicity and genotoxicity of herbicides to non-target organisms and human beings [J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2021, 16(4): 119-130.
- [118] 奚琳, 卞星晨, 吴俊珍, 等. 药物神经毒性的评价模型及应用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 32(11): 865-873.
- Xi L, Bian X C, Wu J Z, et al. The evaluation models of drug neurotoxicity and its applications [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2023, 32(11): 865-873.
- [119] Queirós L, Pereira J L, Gonçalves F M, et al. *Caenorhabditis elegans* as a tool for environmental risk assessment: Emerging and promising applications for a nobelized worm [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2019, 49(5): 411-429.
- [120] White J G, Southgate E, Thomson J N, et al. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1986, 314(1165): 1-340.
- [121] Wellenberg A, Brinkmann V, Bornhorst J, et al. Cisplatin-induced neurotoxicity involves the disruption of serotonergic neurotransmission [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105921.
- [122] Wang Y B, Ezemaduka A N, Li Z H, et al. Joint toxicity of arsenic, copper and glyphosate on behavior, reproduction and heat shock protein response in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2017, 98(4): 465-471.
- [123] Srinivasan S Y, Illera P A, Kukhtar D, et al. Arrhythmic effects evaluated on *Caenorhabditis elegans*: The case of polypyrrole nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17): 17273-17284.
- [124] De la Parra-Guerra A, Olivero-Verbel J. Toxicity of nonylphenol and nonylphenol ethoxylate on *Caenorhabditis elegans* [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 187: 109709.
- [125] Lu Q, Bu Y Q, Ma L Y, et al. Transgenerational reproductive and developmental toxicity of tebuconazole in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Appl Toxicol*, 2020, 40(5): 578-591.
- [126] 陈雪平, 夏龙飞, 李晓敏, 等. 斑马鱼实验模型在生物活性评价中的应用 [J]. *今日药学*, 2024, 34(5): 387-400.
- Chen X P, Xia L F, Li X M, et al. Application of zebrafish experimental models in the evaluation of biological activity [J]. *Pharm Today*, 2024, 34(5): 387-400.
- [127] Hisaoka K K. The effects of 2-acetylaminofluorene on the embryonic development of the zebrafish. II. Histochemical studies [J]. *Cancer Res*, 1958, 18(6): 664-667.
- [128] Cousin M A, Ebbert J O, Wiinamaki A R, et al. Larval zebrafish model for FDA-approved drug repositioning for tobacco dependence treatment [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90467.
- [129] Howe K, Clark M D, Torroja C F, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 498-503.
- [130] 刘可春, 孙晨, 王希敏, 等. 斑马鱼模型在药物早期安全性评价中的应用 [J]. *山东科学*, 2014, 27(5): 1-8, 13.
- Liu K C, Sun C, Wang X M, et al. Application of zebrafish model in early drug safety assessment [J]. *Shandong Sci*, 2014, 27(5): 1-8, 13.
- [131] Qiu W H, Chen B, Greer J B, et al. Transcriptomic responses of bisphenol S predict involvement of immune function in the cardiotoxicity of early life-stage zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Environ Sci Technol*, 2020, 54(5): 2869-2877.
- [132] Shen Y F, Sheng R L, Guo R H. Application of zebrafish as a model for anti-cancer activity evaluation and toxicity testing of natural products [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(6): 827.
- [133] Lin F J, Li H, Wu D T, et al. Recent development in zebrafish model for bioactivity and safety evaluation of natural products [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(31): 8646-8674.
- [134] Hussen E, Aakel N, Shaito A A, et al. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model for the study of developmental and cardiovascular toxicity of electronic cigarettes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 194.
- [135] Patton E E, Zon L I, Langenau D M. Zebrafish disease models in drug discovery: From preclinical modelling to clinical trials [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 611-628.
- [136] MacRae C A, Peterson R T. Zebrafish as tools for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(10): 721-731.
- [137] Angom R S, Nakka N M R. Zebrafish as a model for cardiovascular and metabolic disease: The future of

- precision medicine [J]. Biomedicines, 2024, 12(3): 693.
- [138] Qian X Y, Song H J, Ming G L. Brain organoids: Advances, applications and challenges [J]. Development, 2019, 146(8): dev166074.
- [139] Battat S, Weitz D A, Whitesides G M. An outlook on microfluidics: The promise and the challenge [J]. Lab Chip, 2022, 22(3): 530-536.
- [140] Zhang Y, Li M Y, Gao X M, et al. Nanotechnology in cancer diagnosis: Progress, challenges and opportunities [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 137.
- [141] Esner M, Meyenhofer F, Bickle M. *Live-cell high content screening in drug development* [A]//High Content Screening [M]. New York: Springer New York, 2017: 149-164.
- [142] Mattiazzi Usaj M, Styles E B, Verster A J, et al. High-content screening for quantitative cell biology [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(8): 598-611.
- [143] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(12): 3776-3784.
- Liu C X, Kong J. Constitution-based toxicology: A new perspective of study for assessing the safety of traditional Chinese medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(12): 3776-3784.

[责任编辑 孙英杰]