

基于文献计量学的中药致肝毒性研究进展与趋势分析

王云云¹, 田丁^{1*}, 桂郎², 李玉¹

1. 中国科学院成都文献情报中心, 四川 成都 610299

2. 达州市中西医结合医院 药学科, 四川 达州 635000

摘要: 目的 通过文献计量学方法系统梳理中药致肝毒性研究的整体态势, 揭示其研究热点与发展趋势, 并从物质基础、作用机制、研究方法、减毒策略及临床评价等维度展开探讨, 为中药安全性评价与合理应用提供参考。方法 检索中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)和Web of Science(WOS)数据库中关于中药致肝毒性的中英文文献, 检索时间为1982年1月—2025年7月, 利用CiteSpace文献计量学工具对研究文献发表的时间分布、核心作者、核心研究机构、高频关键词及突现词进行分析, 揭示该领域的研究前沿和热点。结果 分别从CNKI和WOS数据库筛选获得552篇中文文献和181篇英文文献。中英文文献发文量最多的作者均是肖小河和王伽伯, 中英文文献发文量最多的研究机构均是北京中医药大学和上海中医药大学。文献计量学结果显示, 中药致肝毒性研究的发文量逐年增加, 研究热点主要集中于高风险药材(何首乌、大黄及雷公藤等)、毒性成分(蒽醌类、吡咯里西啶类生物碱等)及其分子作用机制。进一步分析可知, 中药致肝毒性研究已逐步构建起从基础机制解析到临床安全性评价的系统研究链条。物质基础与作用机制方面, 聚焦于高风险药材及其活性成分, 揭示了代谢活化、氧化应激、免疫炎症与细胞凋亡等多通路协同介导的肝损伤机制; 研究方法层面, 经历了从传统动物实验与病理学观察到细胞与分子生物学、系统毒理学、网络药理学及新兴类器官和肝芯片等多学科交叉手段的演进; 减毒策略方面, 围绕药材炮制、合理配伍、剂型优化以及药物基因组学指导下的个体化干预等途径, 形成了较为系统的减毒体系; 临床评价方面, 病例报告、因果判定体系与真实世界研究的不断完善, 推动了中药安全性研究逐渐趋向循证化与国际化。结论 当前中药致肝毒性研究呈现出由定性描述向定量分析、经验判断向证据支撑的科学化发展路径, 未来研究需在深入揭示其物质基础与作用机制的同时, 强化新兴技术与大数据挖掘应用, 完善安全性评价体系, 为中药的合理用药与现代化发展提供支撑。

关键词: 中药安全性; 肝毒性; 文献计量学; 临床评价; 减毒策略

中图分类号: G350; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)02-0595-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.02.019

Research progress and trend analysis of hepatotoxicity induced by traditional Chinese medicine based on bibliometrics

WANG Yunyun¹, TIAN Ding¹, GUI Lang², LI Yu¹

1. National Science Library (Chengdu), Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610299, China

2. Department of Pharmacy, Dazhou Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Dazhou 635000, China

Abstract: Objective To systematically review the overall landscape of research on hepatotoxicity associated with traditional Chinese medicine (TCM) using bibliometric methods, identify key research areas and emerging trends, and conduct a multidimensional analysis encompassing material basis, mechanisms of action, research methodologies, toxicity reduction strategies, and clinical evaluation, thereby providing reference for TCM safety research and rational application. **Methods** Chinese and English literature on hepatotoxicity of TCM was retrieved from the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science (WOS) databases. The search period spans from January 1982 to July 2025. The CiteSpace bibliometric tool was employed to analyze the temporal distribution of published studies, core authors, key research institutions, high-frequency keywords, and emerging terms, thereby

收稿日期: 2025-10-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(82505211); 中国科学院成都文献情报中心创新基金青年项目(E4Z0000605)

作者简介: 王云云, 女, 博士, 主要从事中药学及生药学研究。E-mail: cloud22wang@163.com

*通信作者: 田丁, 女, 编审, 主要从事天然药物研究成果的评价与出版质量控制研究。E-mail: td@clas.ac.cn

revealing research frontiers and hotspots in this field. **Results** A total of 552 Chinese-language articles were identified from the CNKI database, while 181 English-language articles were retrieved from the WOS database. The authors with the highest number of publications in both Chinese and English literature are Xiao Xiaohe and Wang Jiabo. The research institutions with the highest number of publications in both Chinese and English literature are Beijing University of Chinese Medicine and Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. Bibliometric analysis indicates a steady annual increase in publications on TCM-induced hepatotoxicity. Research hotspots primarily focus on high-risk herbs (e.g., *Polygonum multiflorum*, *Rheum officinale*, *Tripterygium wilfordii*), toxic constituents (e.g., anthraquinones and pyrrolizidine alkaloids), and their molecular mechanisms. Further analysis revealed that research on hepatotoxicity caused by TCM has progressively established a systematic research chain spanning from fundamental mechanism analysis to clinical safety evaluation. Regarding material basis and mechanisms of action, research have focused on high-risk herbs and their active components, revealing multi-pathway synergistic mechanisms of liver injury mediated by metabolic activation, oxidative stress, immune inflammation, and apoptosis. Regarding research methodologies, research have evolved from traditional animal experiments and pathological observations to multidisciplinary approaches including cellular and molecular biology, systems toxicology, network pharmacology, and emerging organoids and liver-on-a-chip technologies. Regarding toxicity reduction strategies, a systematic toxicity reduction system has been established through the approaches of herbal processing, rational combination, formulation optimization, and personalized interventions guided by pharmacogenomics. Regarding clinical evaluation, the continuous refinement of case reporting, causality determination systems, and real-world studies has propelled TCM safety research toward evidence-based and international standards. **Conclusion** Current research on hepatotoxicity of TCM demonstrates a scientific progression from qualitative descriptions to quantitative analysis, and from empirical judgments to evidence-based conclusions. Future studies should deepen the elucidation of material bases and action mechanisms while strengthening the application of emerging technologies and big data mining. This will enhance the TCM safety evaluation system, providing support for rational TCM use and its modernization.

Key words: safety of traditional Chinese medicine; hepatotoxicity; bibliometrics; clinical evaluation; toxicity reduction strategies

中药作为天然化学物质的重要宝库，长期以来凭借其“多成分、多靶点”的系统调控优势在临床实践中展现出独特疗效。但随着中药应用范围的不断扩大，其安全性问题日益受到关注，而早在《神农本草经》中，古人已将中药划分为上、中、下3品，强调药物疗效与毒性并存的属性。中药“效-毒同源”特性对现代化研究和临床应用提出了重要挑战，典型例证如传统有毒中药砒霜经现代药理研究证实其对急性早幼粒细胞白血病具有显著疗效^[1]，2025年2月10日，香港大学发布全球首款三氧化二砷口服药剂（ARSENOL®），将患者整体存活率提高至97%^[2]，这一研究成果证实了中药“效-毒”转化研究的重大科学价值。类似地，马兜铃酸、乌头碱、雷公藤甲素等中药天然产物在一定剂量下表现出治疗作用，但其毒性特征显著限制了其在临床中的应用范围。现代医疗中，如何实现“高效低毒”的疗效成为中药现代化研究的核心课题。探索中药“高效治疗效应”与“低毒安全属性”的协同平衡，阐明其物质基础、作用机制并构建科学实现路径，是中药现代化研究领域亟待攻克的核心科学课题。

肝脏作为人体重要的代谢与解毒器官，是药物

生成或清除反应性中间体的关键场所，极易成为药物毒性作用的靶器官。世界卫生组织的报告显示^[3]，药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）已上升为全球肝病死亡原因的第5位，DILI还是新药研发失败、临床警示乃至市场撤市的重要原因^[4]。一项涵盖25 927例病例的全国性研究表明，26.81%的DILI与中药或膳食补充剂相关^[5]。与化学药物相比，中药因成分复杂、作用环节多，其所致肝损伤的追踪和归因难度更高，如Ma等^[6]报道的1 738例DILI的可疑药物中，252例涉及中药材，其中127例无法追溯药物名称，且部分中药材还存在尚未被充分认识的潜在肝损伤风险，中药的安全合理使用已成为不容忽视的问题。

伴随着中医药研发的快速推进，研究人员对中药材“减毒增效”的关注度持续上升，现代分析化学、分子生物学、系统毒理学等新兴技术也为揭示中药致肝毒性的物质基础与作用机制提供了新的工具与思路，但现有研究成果多呈现出碎片化特征，缺乏对该领域发展态势与研究趋势的系统梳理及综合分析。据此，本研究采用文献计量学方法系统解析中药致肝毒性研究的整体格局，揭示其研究热点与前沿趋势，并在此基础上从物质基础与分子

机制、研究方法的演进、临床评价及减毒策略等多维度展开深入探讨，以期为中药安全性评价与临床合理应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源和检索策略

数据来源于中国知网（China National Knowledge Infrastructure, CNKI）和 Web of Science Core Collection（WOS 核心合集）。CNKI 限定“学术期刊”为检索库，以“SU=（‘中药’+‘中草药’+‘中医药’+‘中药毒性’+‘中药不良反应’+‘中药安全性’）*（‘肝损伤’+‘肝毒性’+‘肝脏损伤’+‘肝脏毒性’）-（‘保肝’+‘治疗肝损伤’+‘保护作用’+‘防治’+‘治疗’）”为检索式进行专业检索，检索时间为 1982 年 1 月—2025 年 7 月。

检索 Web of Science Core Collection（WOSCC）数据库，为保证英文文献质量，限定文献来源为 Science Citation Index Expanded（SCI）和 Social Sciences Citation Index（SSCI）。采用高级检索，检索式为“AB=（“traditional Chinese medicine”* OR “Chinese medicine”* OR “traditional medicine”* OR “Chinese herb”* OR “Chinese materia medica”* OR “Chinese drug”* OR “Chinese traditional drug”*）AND AB=（“liver injury” OR “hepatic injury” OR “liver damage” OR “hepatic damage” OR “liver toxicity” OR “hepatic toxicity” OR “liver disease”* OR “hepatotoxicity” OR “toxic hepatitis” OR “drug-induced hepatitis”）NOT TI=（“hepatoprotective” OR “protective” OR “anti hepat”* OR “anti liver” OR “treatment”* OR “facilitat”* OR “against” OR “attenuat”* OR “improv”* OR “regulat”* OR “ameliorat”* OR “therap”* OR “alleviat”* OR “anti”*）”，检索时间跨度从 1982 年 1 月—2025 年 7 月，纳入文献类型为“Article”和“Review Article”，语种为“English”。

1.2 数据处理和文献计量分析

本研究中文与英文检索策略在检索逻辑与纳排标准上保持一致，分别将来自不同数据库的中英文文献进行筛查清洗处理。（1）纳入标准：中药致肝损伤相关的基础研究和临床病例报道。（2）排除标准：①内容重复的文献资料；②学位论文和会议报道；③不涉及中药致肝损伤的相关文献，特别是中药治疗肝毒性等易混淆的相关研究予以排除。根据检索式获得的所有文献按以下流程进一步处理：

①去重；②依据设定的纳入/排除标准对题目与摘要进行人工筛选；③数据分析。

源自 CNKI 数据库的中文数据集以 Refworks 格式导出，源自 WOS 数据库的英文数据集以纯文本文件格式导出，所有导出文献包含文章标题、作者姓名、作者单位、发表年份、期刊、摘要、关键词等信息。本研究的数据分析借助 CiteSpace 6.1.R6 软件对 CNKI 和 WOS 数据库导出的文献进行格式转化及可视化分析，并利用 Excel 软件进行描述性统计分析。

2 结果与分析

2.1 年度发文量分析

根据本研究的检索策略和纳排标准，共筛选获得 552 篇中文文献和 181 篇英文文献。对中药致肝毒性的文献进行年度发文量统计分析，如图 1 所示，中文文献最早始于 1982 年，当时学界普遍认为中药较化学药“毒副作用小”，甚至“无毒”，对其安全性问题关注不足。1982 年，王兆荃等^[7]报道了 1 例中药引起中毒性肝炎的病例。然而，由于当时缺乏系统研究及风险意识，该类个案报道并未引起广泛关注。直到 1993 年，比利时学者 Vanherweghem 等^[8]在《柳叶刀》上报告的马兜铃酸肾毒性作为公共卫生事件引起全球关注，由此打破了中药“没有毒副作用”的传统观念，使人们对中药“副作用”的认识有了一个较大的转折，医学界开始重新审视中药的安全性。

英文文献最早始于 1994 年，报道称中药产品“Jin Bu Huan 镇疼片”可引发急性肝炎^[9]，研究回顾了 7 例急性肝炎病例，患者在平均服药 20 周后出现肝功能损伤，停药后多数患者恢复良好。其主要活性成分为左旋四氢巴马汀，其化学结构与吡咯里

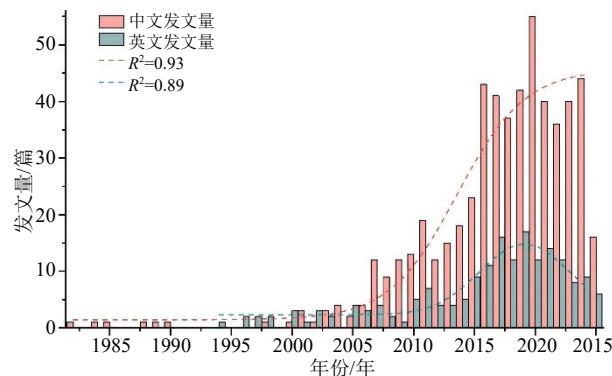


图 1 中药肝毒性发文量变化趋势

Fig. 1 Trends in number of publications on drug induced liver injury

西啶生物碱类似，均含有双稠吡咯环。此外，该文笔者指出“Jin Bu Huan 镇疼片”包装说明书上植物来源和活性成分百分比存在错误，标签上的“天然”一词并不能确保商品安全。该研究强调了中草药潜在的肝毒性风险，呼吁加强中药产品的质量控制与安全监管。

2007 年之前的中文文献年发文量均少于 5 篇，此后至 2015 年的发文量逐渐呈现上升趋势，2015 年之后的发文量激增，突破年均 40 篇的发文量，此后 9 年间的发文量虽有波动，其平均年度发文量为 42 篇，2020 年的中文发文量达到了峰值 55 篇。近 20 年来中文文献发文量始终高于英文文献发文量。通过拟合分析可知，2019 年之后的英文文献发文量略有下降 ($R^2=0.89$)，中文文献的发文量则呈上升趋势 ($R^2=0.93$)，由此表明中药潜在的肝毒性问题在国内越来越受到关注。中药肝毒性研究的发展历程经历了从个案报道到公共卫生事件，从中医药内部讨论到国际药理学界关注的过程，推动了中药安全性研究体系的逐步完善。

2.2 作者和机构合作网络分析

采用 Citespace 软件进行作者共现分析和机构共现分析，可以识别出该研究领域的核心研究人员和核心研究机构，依据普莱斯定律 (Price law) 确定核心作者和机构的最低发文数，计算公式如下。

$$M=0.749\sqrt{N_{\max}}$$

N_{\max} 为发文最多的文章数， M 表示核心作者和机构的最低发文数

首先对发文作者进行分析，中英文发文量最高的作者均是肖小河（中文文献 49 篇、英文文献 8 篇），其次是王伽伯（中文文献 36 篇、英文文献 7 篇），根据公式计算 M 值，可得中英文核心发文者的最低发文数分别是 6 ($M=5.24$) 和 3 ($M=2.12$)。所有中英文文献核心研究作者共计 35 位，发表 314 篇，占总文献量的 42.8%，表明本领域已形成较为稳定的核心作者群体。其中肖小河、王伽伯、柏兆方、朱云在中英文文献中均为核心作者（表 1）。合并后分析结果如图 2 所示，肖小河、王伽伯、柏兆方、朱云的总发文量分别是 57、43、29 和 16 篇，中文文献的核心作者发文量明显高于英文文献。由作者合作网络共现图谱（图 3、4）可知，中文文献发文主要形成了以肖小河、王伽伯、柏兆方等为代表的核心作者团队，英文文献发文形成了以肖小河、王伽伯和 Rolf Teschke 为代表的核心作者团队。

表 1 中英文文献核心研究作者

Table 1 Core research authors in Chinese and English literature

序号	中文文献		英文文献	
	作者	发文量	作者	发文量
1	肖小河	49	Xiao Xiaohe	8
2	王伽伯	36	Wang Jiaobo	7
3	柏兆方	26	Teschke Rolf	5
4	郭玉明	18	Frenzel Christian	4
5	刘成海	14	Zhao Yanling	4
6	何婷婷	14	Chen Jun	4
7	朱云	13	Niu Ming	4
8	宋海波	9	Li Pengyan	3
9	贾晓斌	8	Li Yonggang	3
10	景婧	8	Wolff Albrecht	3
11	王停	8	Eickhoff Axel	3
12	宋捷	7	Ma Shuangcheng	3
13	赵旭	7	Schulze Johannes	3
14	仲青香	7	Bai Zhaofang	3
15	张晶璇	6	Zhu Yun	3
16	封亮	6	Ni Jian	3
17	王峥涛	6	Li Na	3
18	赵崇军	6		

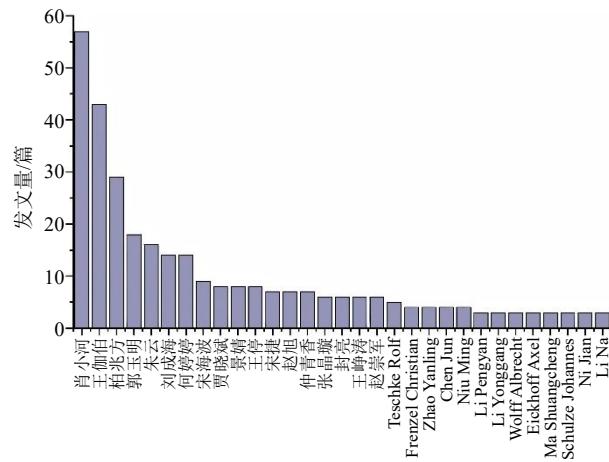
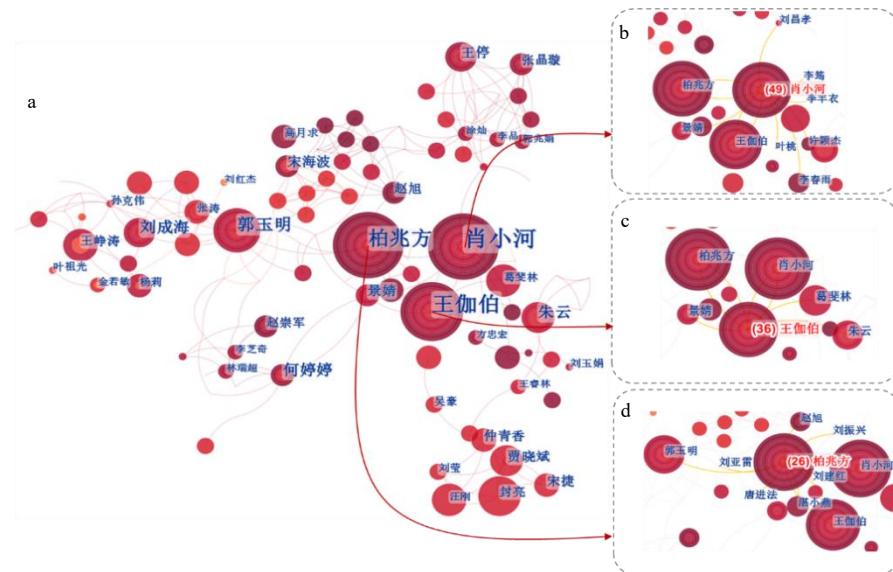


图 2 中英文文献核心研究作者交叉统计图

Fig. 2 Cross-statistical chart of core research authors in Chinese and English literature

接着对发文机构进行分析，可知中英文发文量最高的机构是北京中医药大学（中文文献 39 篇、英文文献 13 篇），其次是上海中医药大学（中文文献 32 篇；英文文献 9 篇），根据公式计算 M 值，可得中英文文献核心发文机构的最低发文数分别是 5 ($M=4.68$) 和 3 ($M=2.70$)。所有中英文文献核心研究机构共计 53 个，发文 431 篇，占总文献量的 58.8%，表明本领域已形成较为稳定的核心研究机

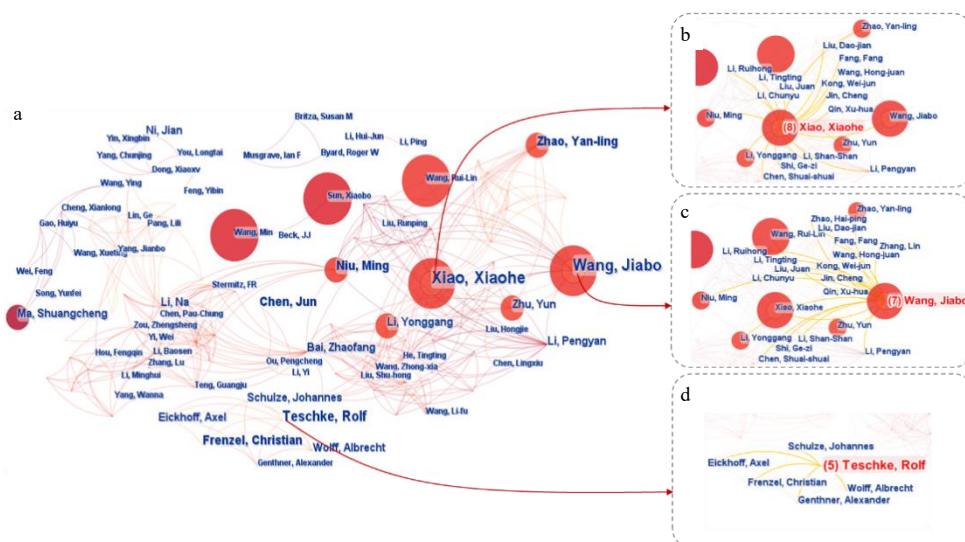


a-整体合作网络图; b-以肖小河为中心的合作网络图; c-以王伽伯为中心的合作网络图; d-以柏兆方为中心的合作网络图。

a-overall collaboration network diagram; b-collaboration network diagram centered on Xiao Xiaoh; c-collaboration network diagram centered on Wang Jiebo; d-collaboration network diagram centered on Bai Zhaofang.

图3 中文献作者合作网络共现图谱

Fig. 3 Co-occurrence diagram of author collaboration network for Chinese literature



a-整体合作网络图; b-以肖小河为中心的合作网络图; c-以王伽伯为中心的合作网络图; d-以Rolf Teschke为中心的合作网络图。

a-overall collaboration network diagram; b-collaboration network diagram centered on Xiao Xiaoh; c-collaboration network diagram centered on Wang Jiebo; d-collaboration network diagram centered on Rolf Teschke.

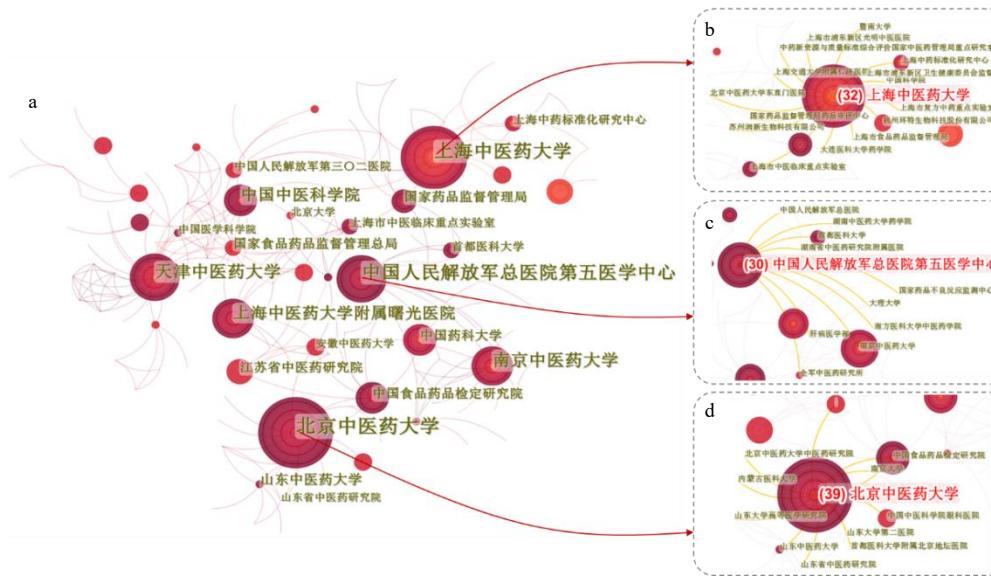
图4 英文献作者合作网络共现图谱

Fig. 4 Co-occurrence diagram of author collaboration network for English literature

构。由研究机构合作网络共现图谱(图5、6)可知,中文文献发文主要形成了以北京中医药大学、上海中医药大学和中国人民解放军总医院第五医学中心为代表的核心研究机构,英文文献发文形成了以Beijing University of Chinese Medicine(北京中医药大学)、Shanghai University of Traditional Chinese Medicine(上海中医药大学)和Capital

Medical University(首都医科大学)为代表的核心研究机构。

进一步分析可知,来自中国人民解放军总医院第五医学中心的肖小河与柏兆方、首都医科大学的王伽伯3位学者合作紧密,形成了该领域的重要核心作者群体。其合作成果具有较强的代表性与示范作用,主要包括从古今文献效/毒记载演变和动物实

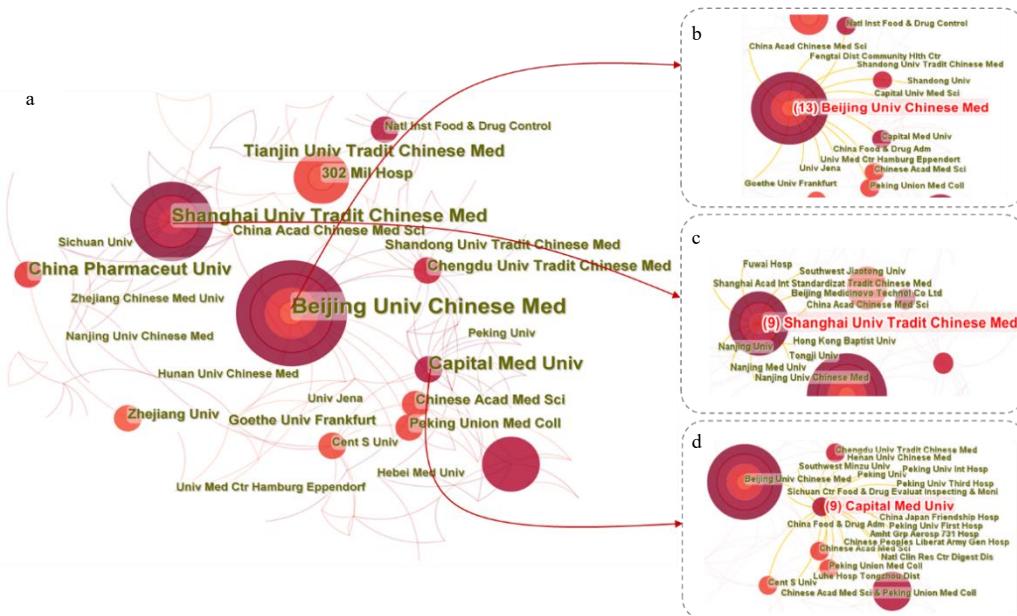


a-整体合作网络图; b-以上海中医药大学为中心的合作网络图; c-以中国人民解放军总医院第五医学中心为中心的合作网络图; d-以北京中医药大学为中心的合作网络图。

a-overall collaboration network diagram; b-collaboration network diagram centered on Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; c-collaboration network diagram centered on Fifth Medical Center of PLA General Hospital; d-collaboration network diagram centered on Beijing University of Chinese Medicine.

图 5 中文文献机构合作网络共现图谱

Fig. 5 Co-occurrence diagram of cooperation network of institutional in Chinese literature



a-整体合作网络图; b-以北京中医药大学为中心的合作网络图; c-以上海中医药大学为中心的合作网络图; d-以首都医科大学为中心的合作网络图。

a-overall collaboration network diagram; b-collaboration network diagram centered on Beijing University of Chinese Medicine; c-collaboration network diagram centered on Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; d-collaboration network diagram centered on Capital Medical University.

图 6 英文文献机构合作网络共现图谱

Fig. 6 Co-occurrence diagram of cooperation network of institutional in English literature

验探讨补骨脂、淫羊藿的安全性与安全合理用药对策^[10-12]; 系统阐明中草药相关肝损伤的表型特

征及毒理机制^[13]; 创建病证结合的中药安全性评价模式和方法——病证毒理学^[14]。该团队的研究

在中药肝毒性机制解析、减毒策略优化与临床安全性转化方面发挥了重要的引领作用，为该领域的办法学发展与实践应用提供了可验证的理论与路径。

2.3 研究热点趋势分析

为进一步揭示中药致肝毒性研究的热点及发展趋势，本研究采用 CiteSpace 软件对文献关键词进行共现、聚类和突现分析。关键词是文献主题的高度概括，通过构建关键词可视化网络，不仅可以呈现该领域的知识结构，识别主要研究方向，还可揭示主题间的关联及其演化规律，为后续热点演变趋势和前沿探索提供科学依据。

2.3.1 关键词共现分析 中文文献关键词共现网络共涉及 433 个节点，1 341 条连线，图谱密度为 0.0143；英文文献关键词共现网络共涉及 390 个节点，1126 条连线，图谱密度为 0.0148（图 7）。对中英文文献关键词的词频进行排序，排名前 20 的关键词如表 2 所示。此外，除了关键词词频，关键词中介中心性也是衡量节点在网络中位置重要性的指标，具有高中介中心性的文献通常是连接两个研究领域的关键枢纽。分析可知，中英文文献词频较高且中介中心性较大的关键词存在重叠，词频排名前 20 的关键词有 7 个重叠，分别是中药 (Chinese herbal medicine)、药物性肝损伤 (drug-induced liver injury)、肝毒性 (hepatotoxicity、liver toxicity)、肝

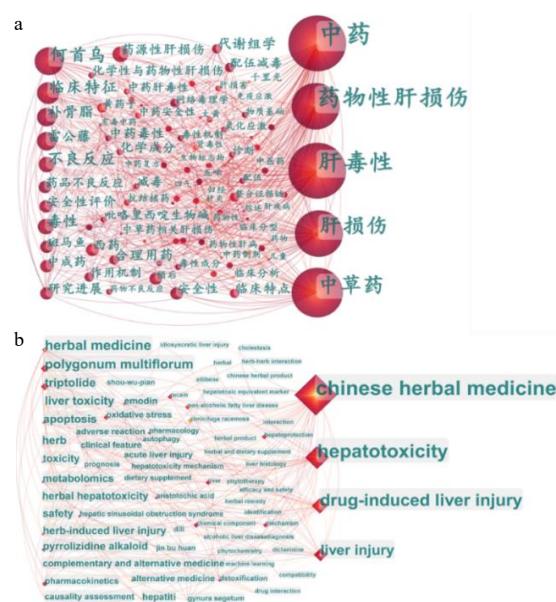


图 7 中文 (a) 和英文 (b) 文献关键词共现网络图谱

Fig. 7 Co-occurrence network diagram of keywords in Chinese (a) and English (b) literature

损伤 (liver injury)、何首乌 (polygonum multiflorum)、代谢组学 (metabolomics)、安全性 (safety)，提示国内外在研究主题和热点方向上具有较高的一致性。这一发现与核心作者团队及核心研究机构的分布特征分析结果相吻合，表明中英文文献在中药致肝毒性领域的研究焦点和发展趋势存在明显的共性。

表 2 词频排名前 20 的中英文文献关键词

Table 2 Top 20 keywords in Chinese and English literature by frequency

排序	中文文献			英文文献		
	关键词	发文量	中介中心性	关键词	发文量	中介中心性
1	中药	165	0.18	Chinese herbal medicine	54	0.32
2	药物性肝损伤	114	0.27	hepatotoxicity	42	0.50
3	肝毒性	113	0.45	drug-induced liver injury	28	0.37
4	肝损伤	65	0.17	liver injury	16	0.34
5	中草药	64	0.51	herbal medicine	14	0.21
6	何首乌	32	0.18	polygonum multiflorum	11	0.32
7	不良反应	23	0.53	triptolide	9	0.17
8	临床特征	22	0.18	liver toxicity	8	0.13
9	毒性	20	0.13	apoptosis	7	0.10
10	补骨脂	15	0.06	herb	7	0.16
11	代谢组学	14	0.27	metabolomics	6	0.15
12	合理用药	14	0.17	safety	6	0.14
13	雷公藤	14	0.05	toxicity	6	0.03
14	药源性肝损伤	12	0.03	herbal hepatotoxicity	6	0.09
15	西药	12	0.06	pyrrolizidine alkaloid	6	0.11
16	临床特点	12	0.06	herb-induced liver injury	6	0.07
17	安全性评价	11	0.05	hepatitis	5	0.30
18	中药毒性	11	0.26	emodin	5	0.05
19	安全性	11	0.08	complementary and alternate	5	0.10
20	研究进展	11	0.09	alternative medicine	4	0.04

中英文文献高频关键词中均出现了中药何首乌，何首乌含有蒽醌类、二苯乙烯苷类、黄酮类等多种类型的活性成分，具有抗阿茨海默病、免疫调节、调血脂等多方面的药理作用^[15]，然而其肝毒性的临床案例报道日渐增多，其安全性备受关注^[16]。此外，中文文献中出现的中药补骨脂也具有较高的词频，补骨脂为我国中医临床常用的补益类中药，然而壮骨关节丸等含补骨脂制剂的肝毒性问题被国家不良反应中心先后多次通报肝损害风险^[11]。

从化学成分的角度分析，中英文文献关键词中均涉及的代表性肝毒性成分：雷公藤甲素（triptolide）和吡咯里西啶生物碱（pyrrolizidine alkaloid），这类化合物在中药致肝毒性研究中被广泛关注。雷公藤甲素是中药雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的主要活性和毒性成分之一，其抗炎、抗肿瘤及免疫调节等活性显著，但其毒性窗口窄，临床应用受限^[17-18]；吡咯里西啶生物碱（pyrrolizidine alkaloids, PAs）的毒性具有不可逆性，大量暴露时可导致肝窦阻塞综合征^[19]。自 20 世纪初以来，美国、欧洲、印度等多地爆发 PAs 肝中毒案例，引起世界广泛关注，我国常用中药材千里光、紫草、款冬花等均含 PAs^[20]，提示中药材的安全性问题不容忽视。

中文文献中还存在一类具有代表性的关键词，如“不良反应”“临床特征”“临床特点”“合理用药”等。中文研究受中药安全监管政策与《中国药典》修订导向影响较大，研究目标多聚焦于临床合理用药与安全性评价。相关研究不仅探讨中药致肝损伤的证候表现、诊断依据和流行病学特征，还强调在治疗过程中实施个体化与规范化用药的重要性，以降低药物相关不良事件的发生率^[21-23]。这一趋势表明，临床安全性评估与合理用药策略已成为国内中药安全性研究的重要组成部分，对科学制定用药指南、优化风险管理及推动药物警戒体系完善具有重要意义。相较之下，英文文献中高频关键词如“Chinese herbal medicine”“herbal medicine”等，多聚焦于中草药相关肝毒性及其分子机制研究^[24-25]，研究对象主要为植物来源药材及其活性化合物。部分文献中出现“alternative medicine”（替代疗法）等特征性关键词^[26]，反映了中草药在全球范围内作为补充与替代医学的重要地位，以及其潜在风险引发的国际关注。这种差异表明，中药肝毒性研究在中英文文献中呈现出互补格局：国内研究以临床安全

与政策实践为导向，突出中医药特色与本土应用经验；国际研究则以科学机制与风险评估为重点，推动中药安全性研究在全球范围内的标准化与证据化进程。加强两者的交流与融合，将有助于构建兼具中医药特色与国际规范的中药安全性评价体系。

2.3.2 关键词聚类分析 通过关键词聚类分析，可以清晰揭示中药致肝毒性研究领域的核心内容及其演化趋势。本研究采用对数似然比(log-likelihood ratio, LLR) 算法对中英文文献进行聚类分析，并结合时间线视图呈现结果。其中中文文献聚类结果的模块化值(Q) 为 0.5338，平均轮廓值(S) 为 0.8303；英文文献聚类结果的 Q 值为 0.6663， S 值为 0.8798。根据聚类标准^[27]， Q 值 >0.3 聚类结构显著， S 值 >0.5 聚类结果合理， S 值 >0.7 聚类结果可信。故本研究关键词聚类结果具有一定的显著性、可信，各聚类结果所代表的研究方向在时间上的连续性见图 8。时间线视图中， X 轴表示聚类中关键词的首次出现年份， Y 轴对应不同的关键词聚类。该可视化方式不仅展示了各聚类的起止时间和演化过程，还反映其在不同阶段的重要性及研究关注度分布，进而揭示研究主题的发展脉络与前沿动态。

根据关键词聚类结果，中英文文献的前 3 个主要聚类高度一致，分别是#0 药物性肝损伤（drug-induced liver injury）、#1 肝毒性（hepatotoxicity）、#2 中草药（Chinese herbal medicine）。从时间跨度上看，近 20 年国内外学术界对中药致肝毒性的研究保持持续关注。结合聚类内容及其所代表的研究主题进行归纳可知，中文文献涉及的中药材主要包括何首乌和千里光，而英文文献则以 *Shou-Wu-Pian*（首乌片）和 *Cimicifuga racemosa*（黑升麻）较为突出。在细分的研究热点中，聚类#6 毒性成分、#9 入血分析、#3 emodin 以及#8 triptolide 均以中药化学成分为核心，强调通过化学成分鉴定、代谢行为解析及毒性物质靶向分析，揭示肝毒性发生的物质基础和分子机制。这一趋势反映出化学成分及其作用机制仍是当前中药肝毒性研究的重要方向。

进一步分析近 5 年的研究热点可见，活跃的关键词聚类主要包括：聚类#11 “精密器官切片”，涵盖类器官、三维培养等关键词，反映出体外先进模型在中药肝毒性机制研究中的应用趋势；聚类#10 “biopharmaceutics”，包含 action mechanism、mass spectrometry 等关键词，显示药动学及高通量分析技术在解析中药复杂成分及其体内代谢过程中的重

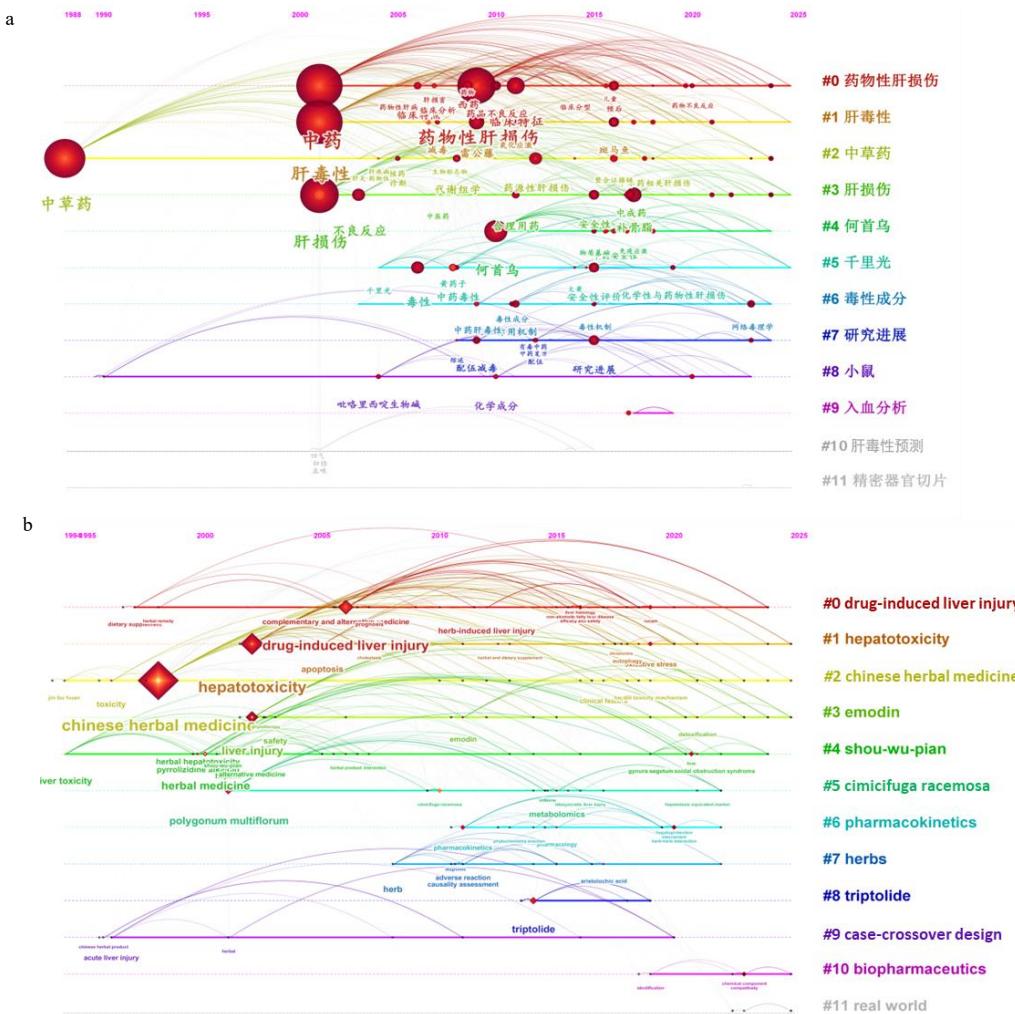


图 8 中文 (a) 和英文 (b) 文献关键词时间线图

Fig. 8 Timeline charts of keywords in Chinese (a) and English (b) literature

要作用；聚类#11“real world”，涉及 machine learning、in silico toxicity 等关键词，体现出机器学习及计算毒理学等信息技术在中药安全性评价中的应用趋势。由此可知，信息技术的发展与多学科交叉的深度融合，不仅为中医药肝毒性研究提供了新的研究路径，也为该领域注入了新的活力与创新动力。

综上，关键词聚类在语义层面呈现出由“高风险药材识别”向“毒性化合物解析”“分子机制阐明”逐级深入，并进一步延伸至“方法学创新”与“临床转化应用”的逻辑链条，反映出中药肝毒性研究正沿着从风险发现、机制揭示到安全评价与应用推广的系统化发展趋势。

2.3.3 关键词突现分析

关键词的突现能够客观反映特定词项在短期内研究频数骤增情况，从而指示该阶段研究者广泛关注的热点领域。对突现词的

时序分析不仅可以直观地呈现研究主题随时间推移的演变轨迹，还可深入揭示领域内潜在的研究趋势与发展方向。中药致肝毒性研究领域的中英文文献关键词突现情况如图 9、10 所示。图中“Strength”表示关键词的突现强度，其突现强度越大说明热度越高。“Begin”和“End”表示关键词突变开始及结束的时间，红色区域表示关键词在这段时间内突现，是这一时期的研究热点。

中文文献突现的关键词提示，2001—2015 年国内早期从传统中医理论角度出发，致力于探究致肝毒性中药在四气、五味及归经方面的分布规律。2004—2025 年，通过对大量 DILI 患者临床数据的分析得出中药、抗结核药等是引起药物性肝损伤的重要原因。值得注意的是，2016 年后对中药的安全性、不良反应问题更加关注。2016 年，肖小河团队提出构建基于整合证据链的中药肝毒性客观辨识

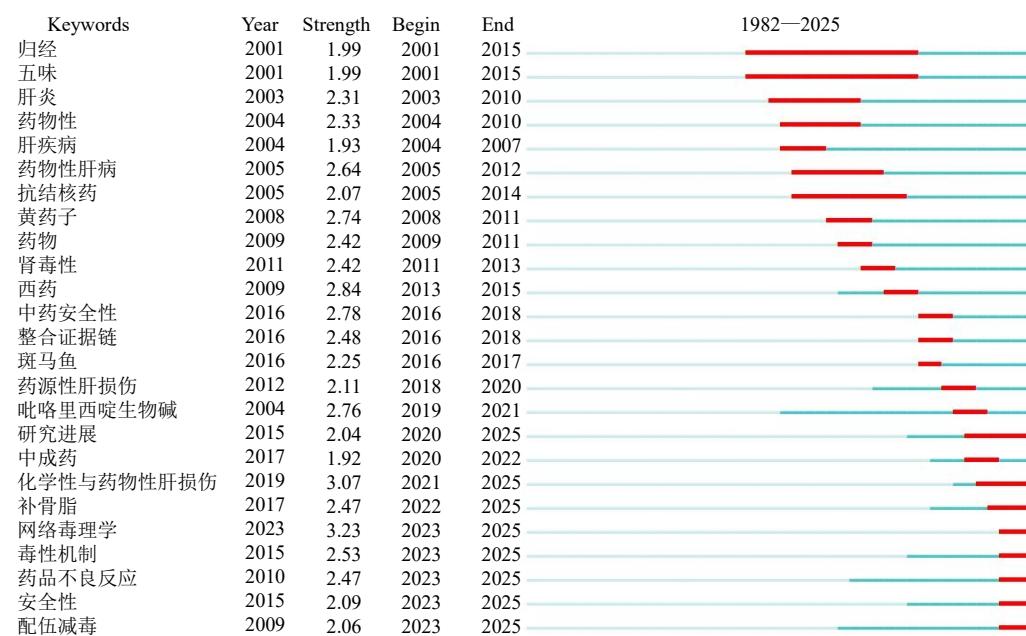


图 9 中文文献关键词突现情况 (Top 25)

Fig. 9 Emergence of keywords in Chinese literature (Top 25)

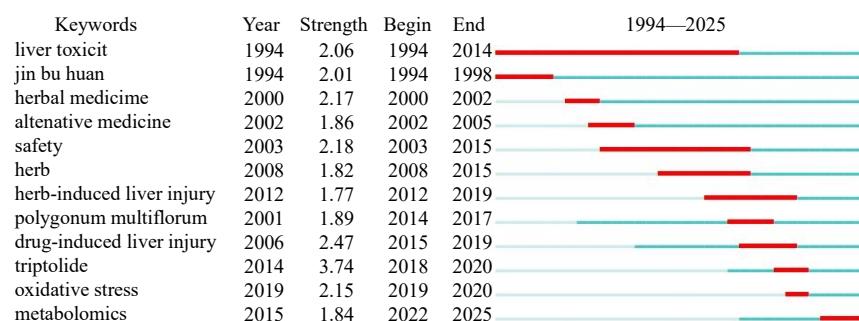


图 10 英文文献关键词突现情况 (Top 12)

Fig. 10 Emergence of keywords in English literature (Top 12)

的策略和方法，深切结合临床用药问题进行系统分析，以期为科学评价中药肝损伤风险、构建合理用药保障技术体系提供研究思路和方法学参考^[28]。黄药子、补骨脂等中药，以及含吡咯里西啶生物碱的中药肝毒性问题严重制约了中药现代化过程中的临床应用。近些年的研究趋势与热点，主要在于对毒性机制的探究，包括应用网络毒理学技术、斑马鱼模型等，以及配伍减毒的研究也是研究热点，均致力于更好地发挥中药的药效。

英文文献突现的关键词提示，1994 年中药产品“Jin Bu Huan 镇疼片”引发急性肝炎事件，是西方应用替代疗法（alternative medicine）下出现的中药安全性（safety）问题。2000 年至今，国外对草药（herbal medicine）的药源性肝损伤问题关注不断，

包括对何首乌（*Polygonum multiflorum*）、雷公藤甲素（tripolide）等中药及活性成分的关注。近年来，同国内的研究趋势和热点一致，均较为关注毒性机制研究方面，包括对氧化应激（oxidative stress）、代谢组学（metabolomics）的关注。

3 讨论与展望

通过文献计量学分析与系统梳理可见，中药致肝毒性研究已逐步构建起从基础机制解析到临床安全性评价的系统研究链条。物质基础与作用机制方面，聚焦于高风险药材及其活性成分，揭示代谢活化、氧化应激、免疫炎症及细胞凋亡等多通路毒性机制；研究方法层面，依托现代多组学技术、类器官模型、系统生物学及真实世界数据等多技术融合，推动了研究由单因素向多维度、经验观察向机

制验证的方式升级；减毒策略层面，围绕药材炮制、合理配伍、剂型优化以及药物基因组学指导下的个体化干预等途径，形成了较为系统的减毒体系；临床评价层面，病例报告、因果判定体系与真实世界研究不断完善，推动了中药安全性研究逐渐趋向循证化与国际化。然而，当前对中药复杂成分综合作用、“效-毒”双面性的科学利用以及新兴研究策略的有效应用仍有待深入探索，这也将为后续研究提供方向与契机。

3.1 中药致肝毒性的物质基础与作用机制

文献计量分析结果显示，中药致肝毒性相关研究主要集中在特定药材及其关键活性成分，例如何首乌、千里光、大黄，以及这些药材中含有的蒽醌类、生物碱类等化学成分。基于文献计量学分析梳理的常见致肝毒性中药如表3所示，其毒性作用机制具有显著复杂性，主要涉及以下4个方面。（1）代谢活化与毒性代谢物生成：部分中药成分在肝脏

细胞色素P450（cytochrome P450, CYP450）酶系催化下会转化为具有亲电性的中间产物，该产物可与细胞内大分子物质（如蛋白质、核酸）结合，最终导致细胞损伤；（2）氧化应激与线粒体功能障碍：多项研究证实，中药成分可诱导肝细胞内活性氧异常积累，并激活线粒体凋亡通路，提示氧化应激是触发中药致肝损伤的重要病理环节；（3）免疫炎症反应：在部分患者中观察到特异性免疫损伤特征，具体表现为T细胞活化、炎性因子释放增加，进而介导肝脏炎症损伤；（4）肝细胞凋亡与坏死：氨基末端激酶（Jun kinase, JNK）信号通路、核因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）信号通路及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine aspartic protease, Caspase）级联反应等被明确证实参与中药致肝损伤发生发展过程。整体而言，中药致肝毒性呈现“多成分、多靶点、多通路”的典型特征，这一特征与其复杂的化学组成及个体化差异密切相关。

表3 基于文献计量学分析的常见致肝毒性中药物质基础与作用机制

Table 3 Material basis and mechanism for common hepatotoxic traditional Chinese medicines based on bibliometric analysis

中药	物质基础	作用机制	文献
何首乌 <i>Polygonum multiflorum</i>	蒽醌类、二苯乙稀苷类	参与调控多条信号通路，通过破坏线粒体功能，加重胆汁淤积，诱发免疫应激、氧化应激、内质网应激等多种途径导致肝细胞死亡；免疫介导的特异性肝损伤等	29-32
千里光 <i>Senecio scandens</i>	吡咯里西啶生物碱	经CYP450酶介导代谢活化为具有高反应性的吡咯代谢物，进而与蛋白质或核酸形成加合物，从而引起肝窦阻塞综合征等严重肝损伤；氧化应激；通过线粒体内在途径促进细胞凋亡；诱导肝胆汁淤滞等	20,33-34
雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i>	雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤多苷	氧化应激、肝药酶代谢异常、线粒体损伤、免疫介导的肝损伤等	17,35-36
黄药子 <i>Dioscorea bulbifera</i>	黄独素B	氧化应激、线粒体损伤、细胞凋亡、胆汁淤积、炎症反应以及CYP450酶代谢异常等	37-39
大黄 <i>Rheum officinale</i>	大黄素	改变线粒体膜电位、破坏氧化磷酸化通路、氧化应激、胆红素代谢异常等	40-41
补骨脂 <i>Psoralea corylifolia</i>	补骨脂二氢黄酮、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚	氧化应激、线粒体损伤、胆汁淤积、内质网应激、诱发肝脏脂变、脂质代谢异常等	11,42-43

3.2 中药致肝毒性研究方法的演进

从文献计量学分析结果可见，中药致肝毒性的研究手段呈现出明显的阶段性演进特征，经历了“以传统动物实验与病理学观察为核心”到“多学科交叉与新兴技术”的发展历程。这一演进既体现了研究范式的根本性转变，也凸显了科技进步在推动中药安全性研究中的核心作用。

早期研究以经典动物毒理学实验与组织病理学观察为主要手段，通过建立大鼠、小鼠等动物模

型，可直观观测中药或其活性成分引发的肝脏急慢性毒性反应，如肝细胞变性、坏死、胆汁淤积等典型病理学特征，为初步明确中药肝毒性提供直观证据。随着细胞与分子生物学技术的引入，中药致肝毒性的研究逐步深入到分子水平层面^[44]：HepG2、LO2细胞系及原代肝细胞等体外模型被广泛应用于毒性作用机制的探索，通过检测细胞凋亡率、氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍等指标，能够系统解析特定成分对肝细胞的损伤。

系统毒理学和网络药理学的兴起，进一步推动了中药毒性研究从“单一成分-单一靶点”的线性模式向“多成分-多靶点-多通路”的系统视角转变^[45-46]。转录组学、蛋白质组学和代谢组学等高通量组学技术的应用，更是实现了从全基因组、全蛋白组及代谢物水平，揭示中药致肝毒性的分子网络，从而发现新的毒性标志物与潜在作用通路。与此同时，高通量筛选技术与新兴实验模型的应用为中药肝毒性研究开辟了新方向^[47-48]。近年来，肝脏类器官、三维细胞培养体系及肝芯片等体外模型逐渐用于毒理学评价。这类新型模型能更真实地重建肝脏的三维结构与生物功能微环境，有效弥补传统二维细胞培养“缺乏生理相关性”的局限，例如，基于微流控技术的肝芯片可模拟体内的血流灌注和多细胞相互作用，显著提升肝毒性预测的准确性，为中药致肝毒性的精准模拟与机制解析提供了有力工具。除实验研究外，临床数据挖掘与真实世界研究的价值在近年愈发受到重视^[24,28]：药物警戒数据库、电子病历和不良反应监测系统等为研究者提供了大规模的临床数据资源，借助统计分析、机器学习等方法，可高效识别高风险品种、易感人群特征及潜在危险信号。相较于实验室研究，临床数据的优势在于能直接反映人群水平的实际用药风险，尤其是在评价中药复方、长期用药的安全性方面具有不可替代的实践价值。

总体来看，中药致肝毒性的研究手段正呈现清晰的“由宏观到微观、由单一到系统、由实验室到临床”的演进趋势。传统动物实验为明确中药肝毒性提供了基础毒理证据，分子生物学与高通量组学技术揭示了毒性发生的深层分子机制，系统毒理学与网络药理学实现了“多成分-多靶点-多通路”毒性特征的多维度整合分析，而新兴体外模型与临床数据挖掘则进一步增强了研究的真实性与应用性。这种多技术手段的互补融合与交叉赋能，不仅提升了中药致肝毒性的科学性与结果的可靠性，更为构建科学、完善的中药安全性评价体系奠定了坚实基础。

3.3 中药致肝毒性的临床评价

临床评价是中药致肝毒性的研究的核心环节，其结果不仅关系到中药安全性的科学判定，更对指导中药临床合理应用规避用药风险具有重要意义。从文献计量学分析结果来看，在引起药物性肝损伤的中药中，何首乌、大黄、雷公藤等为报道频次较高的

高风险品种；从临床分型来看，中药致肝损伤以肝细胞损伤型为主，亦可见胆汁淤积型或混合型^[49-51]。然而，临床病例存在复杂性高、干扰因素多的特点，使得明确中药与肝损伤之间的因果关系面临较大挑战。为提高因果判定的可靠性和临床风险识别的准确性，当前临床研究中常采用整合证据链(integrated evidence chain, IEC)、Roussel Uclaf 因果关系评价法(Roussel Uclaf causal relationship evaluation method, RUCAM)及结构化专家意见程序(structured expert opinion procedure, SEOP)等方法^[22,52]。其中，RUCAM 因其量化评分体系、操作简便且客观性与可重复性较强的优势，已成为国际公认广泛应用的药物性肝损伤因果评估工具^[53]。需特别注意的是，目前学界尚无公认的统一、标准诊断方法，《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》对此明确建议：针对疑似中药致肝损伤或膳食补充剂致肝损伤的患者，应采用 RUCAM 量表结合专家意见开展因果关系评估，同时强调了病史采集的重要性^[54]。

临床实践中，中药致肝毒性的评价仍面临多重现实挑战，具体可归纳为 3 方面：其一，中药临床应用多以复方制剂或多成分混合物为主，复杂的化学组成与多样的作用机制使得肝毒性不良反应溯源与归因难度较大，难以精准锁定关键毒性成分。其二，临床病例常受多重因素干扰，即患者的基础肝病状态、遗传代谢背景、免疫功能差异，以及合并用药情况、日常饮食结构和生活方式等，均可影响肝损伤的发生发展，进一步加剧了中药致肝损伤判定的不确定性。其三，部分中药致肝损伤存在潜伏期长，临床症状不典型，也会进一步增加临床识别和因果判定的难度。尽管目前尚无统一的中药临床肝毒性评价标准，但大量体内外研究已为临床安全性评价提供了丰富的证据基础与方法学工具。例如，体外细胞模型、类器官与肝芯片等技术有助于揭示药物对肝细胞功能及分子通路的影响；动物实验和多组学研究有助于识别毒性成分及其体内代谢产物；药动学建模则可将实验暴露值推算至人体情景，估算安全窗与剂量-反应关系。因此，中药肝毒性的体内外研究数据作为临床肝毒性评价的重要桥梁，对于推动中药安全性研究由经验判断向机制导向、循证化与标准化方向发展具有重要意义。与此同时，建立科学严谨、系统全面且具备动态调整功能的临床评价体系，对实现中药肝损伤风险的早期

预警识别、临床合理预防及个体化精准干预具有重要意义，也是推动中药临床安全应用的关键环节。

3.4 中药致肝毒性的减毒策略

如何在充分发挥中药疗效的同时，有效降低其潜在毒性风险，是当前中药安全性研究领域亟待突破的重要科学问题。现有研究表明，中药减毒策略已形成多维度探索方向，主要集中在剂量控制、炮制优化、配伍调控、现代制剂改良及药物联用等方面。其中，严格控制用药剂量与疗程是预防肝损伤的基础且关键环节，大量临床与实验研究证实，超剂量或长期服用具有潜在肝毒性的中药，是引发不良反应的重要诱因。例如，吡咯里西啶生物碱是研究较为深入的一类肝毒性成分，其广泛存在于约6000余种植物中，千里光、紫草、款冬花等常用中药亦含有该类成分^[20]。基于此，在临床使用中需严格遵循中医辨证施治与处方规范，避免长期、大剂量服用含PAs的中药或相关食品。因此，在中药的临床应用与安全性研究中，科学阐明“剂量-效应-毒性”的动态关联机制，明确不同中药成分的安全剂量与风险边界，对指导临床合理用药、规避毒性风险具有至关重要的意义。

炮制与配伍作为传统中医药体系中重要的减毒策略，目前已有较多实证研究证据：炮制可通过改变中药毒性成分的化学结构或降低其含量来减轻毒性；合理配伍则可实现“相制相克”，减轻有毒成分对靶器官损伤的负担。但其发挥减毒作用的具体分子机制尚未完全阐明，仍需通过现代药理与毒理学技术进一步解析其科学内涵与作用路径^[55-57]。其次，现代药理研究与制剂学技术为中药减毒提供了新的技术路径：一方面，通过结构修饰可削弱或去除有毒成分的毒性基团，从而降低毒性；另一方面，纳米制剂、缓释制剂及靶向递送系统等现代制剂技术的应用能够改善中药成分在体内的吸收、分布与代谢过程，减少其在肝脏的蓄积，从而降低毒性反应发生率^[58-60]。

此外，药物联用策略在中药减毒研究中也受到广泛关注。部分研究证实，合理的药物组合可通过药代动力学相互作用降低中药毒性^[61-63]，且在中药与化疗药物联用等场景中，亦显示出一定的减毒潜力^[64-65]。但需注意的是，不合理药物配伍或药物相互作用，也可能导致毒性协同增强的情况^[66-67]，这也提示该策略需在深入机制研究基础上，结合临床实践谨慎应用，避免新增安全风险。

总体而言，中药减毒策略已构建起“传统经验传承”与“现代技术创新”深度融合的发展格局。未来研究需进一步立足于多学科交叉视角，系统整合毒理学、药动学、系统生物学及大数据分析等理论与技术手段，建立科学严谨、可重复、可推广的中药减毒技术体系与评价标准，从而为中药临床安全应用与合理用药提供更坚实、更具指导性的证据支撑。

3.5 展望

未来，中药致肝毒性研究需在更高维度实现系统整合与方法创新。首先，应充分认识并把握中药“多成分-多靶点-多通路”的复杂性特征，避免将毒性归因于单一成分或单一机制的局限思维，而是从药材基原、炮制工艺、复方配伍、剂型特点及个体差异等多重因素切入，构建符合中药自身特色的多层次毒性评价体系，实现对毒性风险的精准评估与有效预警。其次，应加强对中药“效-毒”双面性的认识与利用，深入探究药效物质与毒性成分间的动态关联及平衡机制，阐明“剂量-效应-毒性”的量化规律，并在此基础上推动实践转化，通过优化配伍方案、改良制剂工艺、改造毒性分子结构等，推动“效-毒同源”理论向临床安全性指导和创新中药研发的落地应用，实现“减毒增效”的核心目标。此外，人工智能、大数据与系统生物学等新兴研究策略将成为突破口，通过整合临床真实世界数据、多组学信息及毒性机制网络，构建智能化的中药致肝毒性风险预测模型与个体化干预平台，既能实现对潜在毒性风险的前瞻性预警，也能为不同个体制定精准的用药方案，从而为中药安全性研究提供更为精准、更具前瞻性和可持续的技术支撑，在保障安全的前提下实现中药现代化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 阚瑞, 钟瑞, 刘婧, 等. 三氧化二砷肾毒性及其防治研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 177-180.
- [2] The University of Hong Kong. FDA and EMA designations for HKUMed game-changing invention: Oral arsenic trioxide for leukaemia with a 97% cure rate First prescription medicine in Hong Kong to be globalized [EB/OL]. (2025-02-10) [2025-10-11]. https://www.hku.hk/press/news_detail_28115.html.
- [3] 石子叶, 张妍, 徐旭, 等. 中药致肝损伤的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2024, 21(3): 228-231.
- [4] Andrade R J, Chalasani N, Björnsson E S, et al. Drug-induced liver injury [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 58.

- [5] Shen T, Liu Y X, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [6] Ma X J, Chen Z, An J Z, et al. Clinical features and risk factors for drug-induced liver injury: A retrospective study from China [J]. *Clin Ther*, 2024, 46(8): 597-603.
- [7] 王兆荃, 顾国, 董祥家, 等. 中药引起中毒性肝炎一例报告 [J]. 中国医科大学学报, 1982, 11(1): 79-80.
- [8] Vanherweghem J L, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: Association with slimming regimen including Chinese herbs [J]. *Lancet*, 1993, 341(8842): 387-391.
- [9] Woolf G M, Petrovic L M, Rojter S E, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product Jin bu Huan [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121(10): 729-735.
- [10] 高源, 王伽伯, 肖小河, 等. 从古今文献效/毒记载演变探讨中药淫羊藿安全合理用药 [J]. 药学学报, 2023, 58(02): 246-257.
- [11] 许颖杰, 湛小燕, 柏兆方, 等. 从古今文献效/毒记载演变探讨补骨脂安全性与安全合理用药对策 [J]. 药学学报, 2025, 60(2): 314-322.
- [12] 李宇辉, 张明亮, 陈小菲, 等. 基于“异类相制”理论探讨淫羊藿和女贞子对补骨脂诱导肾阴虚大鼠肝损伤的影响及作用机制 [J]. 中草药, 2026, 57(1): 126-137.
- [13] 何婷婷, 柏兆方, 王伽伯, 等. 中草药相关肝损伤的表型特征及毒理机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1525-1532.
- [14] 柏兆方, 王伽伯, 肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2557-2564.
- [15] 王一俊, 王丽明, 刘霁虹, 等. 基于 CiteSpace 的何首乌炮制历史沿革及现代研究进展分析 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 6089-6106.
- [16] 王熊, 孙克伟, 田涛, 等. 何首乌及其相关制剂致药物性肝损伤 12 例临床分析 [J]. 肝脏, 2024, 29(12): 1538-1540.
- [17] 周国梁, 宿树兰, 华永庆, 等. 雷公藤肝毒性机制及配伍减毒研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8263-8271.
- [18] 王文琛, 陈鸣, 吴双洁, 等. 雷公藤甲素减毒策略的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 278-287.
- [19] 吴艳, 刘炳林. 含吡咯里西啶类生物碱的中药安全性考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3954-3956.
- [20] 王涛, 宋海波. 吡咯里西啶类生物碱肝毒性研究进展及风险分析 [J]. 医药导报, 37(9): 1033-1037.
- [21] 唐颖慧, 刘皎皎, 李粉萍, 等. 急性药物性肝损伤患者中医证候要素分布特征探讨 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 8-12.
- [22] 何婷婷, 梁庆升, 王丽萍, 等. 整合证据链、Roussel Uclaf 因果关系评价法、结构化专家观点程序对药物性肝损伤的诊断效用分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 141-147.
- [23] 王静, 马园园, 刘成海, 等. 基于文献的药物性肝损伤流行病学分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 452-455.
- [24] Yu Z, Kou F, Gao Y, et al. A machine learning model for predicting abnormal liver function induced by a Chinese herbal medicine preparation (Zhengqing Fengtongning) in patients with rheumatoid arthritis based on real-world study [J]. *J Integr Med*, 2025, 23(1): 25-35.
- [25] Shi G Z, Song D, Li P Y, et al. Screening of hepatotoxic compounds in *Psoralea corylifolia* L., a traditional Chinese herbal and dietary supplement, using high-resolution mass spectrometry and high-content imaging [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(9): e5140.
- [26] Philips C A, Theruvath A H, Ravindran R, et al. Complementary and alternative medicines and liver disease [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(4): e0417.
- [27] 刘仲林. 引文空间分析原理与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 26.
- [28] 景婧, 王睿林, 朱云, 等. 基于整合证据链的中草药相关肝损伤诊断方法解读——以何首乌为例 [J]. 传染病信息, 2018, 31(2): 131-134.
- [29] 梁子晗, 李佳辉, 程爽, 等. 何首乌致肝损伤的信号通路及其作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(3): 626-632.
- [30] 商佳, 郑彬茹, 陶倩倩, 等. 含蒽醌、二苯乙烯苷类中草药效-毒转换物质基础及作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6482-6496.
- [31] Rao T, Liu Y T, Zeng X C, et al. The hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum*: The emerging role of the immune-mediated liver injury [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 27-35.
- [32] Gong L P, Shen X H, Huang N N, et al. Research progress on hepatotoxicity mechanism of *Polygonum multiflorum* and its main components [J]. *Toxicon*, 2024, 248: 108040.
- [33] Wang D M, Huang L F, Chen S L. *Senecio scandens* buch.-ham.: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 1-23.
- [34] Wang Z Q, Han H L, Wang C, et al. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloid compound intermedine: Comparison with other pyrrolizidine alkaloids and its toxicological mechanism [J]. *Toxins*, 2021, 13(12): 849.
- [35] 唐千苗, 张昊然, 张陆勇, 等. 雷公藤甲素肝损伤研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22(2): 121-127.
- [36] Zhou G L, Su S L, Yu L, et al. Exploring the liver toxicity mechanism of *Tripterygium wilfordii* extract based on metabolomics, network pharmacological analysis and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118888.
- [37] 张盼盼, 仵琼, 葛肖肖, 等. 黄药子毒性成分及其致毒机制研究进展 [J]. 现代中医药, 2023(2): 8-12.
- [38] Li H, Peng Y, Zheng J. *Dioscorea bulbifera* L.-induced hepatotoxicity and involvement of metabolic activation of furanoterpenoids [J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(4): 568-584.
- [39] Tan R, Hu Z X, Zhou M Y, et al. Diosbulbin B: An important component responsible for hepatotoxicity and

- protein covalent binding induced by *Dioscorea bulbifera* L. [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154174.
- [40] 刘颖, 宋绪钰, 孙蓉. 基于肝脂调控和肝毒性的大黄蒽醌机制研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(12): 1432-1440.
- [41] Dong X, Fu J, Yin X B, et al. Emodin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [42] 杨宇婷, 陈亮亮, 杨娟娟, 等. 补骨脂肝毒性及配伍减毒机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(1): 84-90.
- [43] Li Z J, Abulizi A, Zhao G L, et al. Bakuchiol contributes to the hepatotoxicity of *Psoralea corylifolia* in rats [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(8): 1265-1272.
- [44] Yu D X, Shao Z, Fu Y M, et al. Metabolomics- and systems toxicology-based hepatotoxicity mechanism of *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma* in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1015008.
- [45] Liu H J, Zhan S, Zhang Y, et al. Molecular network-based analysis of the mechanism of liver injury induced by volatile oils from *Artemisiae argyi* folium [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 491.
- [46] 谢晓, 刘敏, 杨敏, 等. 网络毒理学在中药研究中的应用现状与思考 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2024, 43(1): 1-6.
- [47] Liu J, Li T T, Li R H, et al. Hepatic organoid-based high-content imaging boosts evaluation of stereoisomerism-dependent hepatotoxicity of stilbenes in herbal medicines [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862830.
- [48] 朱丽颖, 张丹丹, 杜宏英, 等. 三维细胞微流控芯片模型的研究现状和在药物毒性评价中的应用进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(2): 257-263.
- [49] Ren Z Q, Peng J H, Yan T, et al. Analysis of clinical differences in drug-induced hepatitis in elderly patients caused by various drugs [J]. *Hepat Mon*, 2024, 24(1): e146984.
- [50] 潘晨, 沈素. 15336例药物性肝损伤的临床特点分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(9): 43-47.
- [51] 韩雪, 李月, 杨慧. 430例药物性肝损伤的临床特征及生化指标分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(21): 127-131.
- [52] Li C Y, Li Y Y, Bai Z F, et al. Herb induced liver injury by xianling gubao tablets: A case assessed for causality using updated RUCAM and integrated evidence chain [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(2): 301-309.
- [53] Danan G, Teschke R. Roussel uclaf causality assessment method for drug-induced liver injury: Present and future [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 853.
- [54] 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, 8(7): 397-431.
- [55] Yin Y, Zhuang J, Wei X R, et al. Study on the transformation law of anthraquinones in rhubarb combined with licorice based on biopharmaceutics [J]. *Fitoterapia*, 2025, 182: 106429.
- [56] 黄诗雄, 张莹, 杨兰兰. 常用肝毒性中药及其配伍减毒研究进展 [J]. 西部中医药, 2019, 32(10): 154-157.
- [57] Fan X Y, Zhou L, Xing Y C, et al. A comprehensive investigation on the chemical changes of traditional Chinese medicine with classic processing technology: *Polygonum multiflorum* under nine cycles of steaming and sunning as a case study [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(7): 1733-1744.
- [58] Patel J, Roy H, Chintamaneni P K, et al. Advanced strategies in enhancing the hepatoprotective efficacy of natural products: Integrating nanotechnology, genomics, and mechanistic insights [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2025, 11(5): 2528-2549.
- [59] Cao Z W, Liu B, Li L, et al. Detoxification strategies of triptolide based on drug combinations and targeted delivery methods [J]. *Toxicology*, 2022, 469: 153134.
- [60] Ning C Q, Mo L M, Chen X W, et al. Triptolide derivatives as potential multifunctional anti-Alzheimer agents: Synthesis and structure-activity relationship studies [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(4): 689-693.
- [61] Zhang L, Lu L Q, Jiang S Q, et al. Salvianolic acid extract prevents *Tripterygium wilfordii* polyglycosides-induced acute liver injury by modulating bile acid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 117939.
- [62] Yu J Y, Zhang R T, Zhang T, et al. Determination of toosendanin and trans-anethole in *Fructus Meliae Toosendan* and *Fructus Foeniculi* by HPLC-MS/MS and GC-MS/MS in rat plasma and their potential herb-herb interactions [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(7): e4837.
- [63] Wu H Y, Sun T, Bi R. Inhibition of insulin-like growth factor 1 signaling synergistically enhances the tumor suppressive role of triptolide in triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 822-829.
- [64] Li L, Liu B, Zhang H R, et al. 4-Phenylbutyric acid suppresses psoralen-induced hepatotoxicity by inhibiting ERS and reestablishing mitochondrial fusion-fission balance in mice [J]. *Toxicology*, 2024, 509: 153954.
- [65] Chen G, Lu J W, Li B Y, et al. Efficacy and safety of Shenqi Fuzheng injection combined with chemotherapy for cancer: An overview of systematic reviews [J]. *Phytomedicine*, 2024, 125: 155293.
- [66] Sun L R, Guo Q S, Zhou W, et al. Extract from *Dioscorea bulbifera* L. rhizomes aggravate pirarubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting the expression of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 2 in the mouse liver [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19720.
- [67] Britza S M, Musgrave I F, Byard R W. Paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity increases in the presence of an added herbal compound [J]. *Leg Med*, 2020, 47: 101740.

[责任编辑 潘明佳]