

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH240803

药物联合应用对中草药相关肝损伤的影响

郑 晖¹, 孙 蓉^{1,2}

1 山东大学第二医院, 济南 250033

2 山东大学高等医学研究院, 济南 250012

通信作者: 孙蓉, sunrong@sdu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9717-1409)

摘要: 随着中医药在全球范围内的广泛使用和临床中药物联用情况的增多, 中草药相关肝损伤(HILI)和药物安全性事件频发, 这给中药新药研发和中医产业发展带来了重大挑战。目前, 在系统归纳总结药物联用对HILI的影响, 梳理其临床特征、发生过程和互作机制, 尤其是研究中西药联用后的药效动力学和药代毒理学过程等方面, 仍然存在较大不足。亟需进一步构建系统整合的研究体系, 特别是在靶标分子、细胞间交流、组织间串扰和体内毒性评价等方面, 开展更加精准、特异和早期的研究。通过临床与基础并行的病证基础研究, 提出符合中医药理论和应用规律的HILI防控策略, 将为提升病证场景下的中西药物联用水平提供基础支撑和可信证据。

关键词: 中草药; 化学性与药物性肝损伤; 药物疗法, 联合; 药物相互作用

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC3502100); 高等医学研究院前沿学科发展基金(GYY2023QY01)

Influence of combined drug administration on herb-induced liver injury

ZHENG Hui¹, SUN Rong^{1,2}. (1. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China; 2. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China)

Corresponding author: SUN Rong, sunrong@sdu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9717-1409)

Abstract: With the wide application of traditional Chinese medicine (TCM) globally and combined drug use in clinical practice, there have been significant increases in herb-induced liver injury (HILI) events and drug safety events, bringing great challenges to the research and development of new TCM drugs and the development of the TCM industry. At present, there are still shortcomings in systematically summarizing the effect of combined drug use on HILI and analyzing its clinical features, pathogenesis and interaction mechanism, especially the research on pharmacodynamics and pharmacotoxicology processes after the combination of TCM and Western drugs. It is urgently needed to further construct an integrated research system, especially in the aspects of target molecules, intercellular communication, tissue crosstalk, and in vivo toxicity assessment. Based on the basic research combining clinical and fundamental studies, it is necessary to put forward HILI prevention and control strategies in accordance with TCM theory and application rules, which will provide fundamental support and reliable evidence for improving the level of combined use of TCM and Western drugs in the context of diseases and syndromes.

Key words: Drugs, Chinese Herbal; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Drug Therapy, Combination; Drug Interactions

Research funding: National Key Research and Development Program (2022YFC3502100); Cutting Edge Development Fund of Advanced Medical Research Institute (GYY2023QY01)

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由化学药品、生物制品、中成药等按处方药或非处方药管理的药品, 以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充

剂等产品, 或其代谢产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤^[1]。在我国, 随着中草药的发展和广泛使用, 由中药、天然药物及相关制剂引起的肝损伤报道逐

渐增多,中草药相关肝损伤(herb-induced liver injury, HILI)已成为我国DILI的主要原因^[2-3]。由于缺乏高质量的流行病学数据,HILI的确切发生率目前尚不清楚^[4],我国多数研究报道HILI在DILI中的占比为20%~30%^[5]。

在我国,可能引起肝损伤的中草药有何首乌、雷公藤、补骨脂、淫羊藿、菊三七等及其汤剂或成药^[6-8]。目前研究发现,与HILI相关的毒性机制大致可以分为特异质DILI、细胞色素P450酶系相关肝损伤、氧化应激损伤、线粒体损伤和胆汁淤积型肝损伤等,但具体的分子机制及毒性物质基础仍需深入研究^[9]。HILI的临床诊断原则为排除性诊断策略,RUCAM量表结合专家意见是当前建立HILI诊断因果关系的可操作性方法。专家意见根据所有已获得的信息进行综合判断,再激发阳性、出现特定中草药已知的肝损伤典型特征或表型、去激发后肝损伤显著改善,这些因素可增加诊断的权重^[10-11]。大多数HILI患者在停药后可痊愈,预后良好,但也有极少数患者病情加重,甚至死亡^[12]。

1 HILI发生的风险因素

我国的中草药包括中药材、中药饮片、中药提取物、中药配方颗粒、中成药,还包括民间习用药材和含有中药组分的保健食品、药食两用的食品等,而对这些产品的监管要求也不尽相同,既有按药品审批管理的中成药等产品,也有按保健食品审批管理的含有中药组分的产品,还包括按农产品管理的中药材和地区性民间习用药材等产品,以及民间自采自用的草药等。不同管理类别的中草药产品在质量控制和安全性评价要求上存在明显差别,这些现状给HILI的防范、临床评价和管理带来了很大的困难和挑战,也是目前我国HILI发生率快速增加的主要原因之一。

除了药物相关和宿主相关的风险因素外,一些HILI特有的相关风险因素也可能是肝损伤的原因^[13-16],这些因素包括:(1)产品质量问题,如同一中草药来自不同产地导致成分差异、炮制处理过程不当等,这些都可增加肝毒性风险(如何首乌)^[13,17];(2)同名异物、药品伪品误用、混用或掺假^[18];(3)环境污染,如药材种植过程中的农药残留、土壤和水源的重金属、化肥等^[19];(4)组方配伍不合理或存在配伍禁忌^[20];(5)不合理用药,如方不对证、超适应证、超剂量、重复用药、超疗程等^[21];上述情况都会增加HILI风险。

2 药物联合应用对HILI的影响

在我国,中药常与化学药、生物制剂联合使用,或与含有中药组分的保健食品、药食两用的食品等同时使用。这些中药-化学药、中药-保健食品之间的相互作用非常复杂,可能通过改变药用成分的吸收、分布、代谢和排泄引起全身药代动力学的变化,导致肝肾毒性等不良反应。虽然单独服用特定药物时并无毒性反应或临床不良反应,甚至是该药物本身是无毒的,但当其与另一种无毒草药通过草药-草药相互作用(herb-herb interaction, HHI)或另一种无毒药物通过草药-药物相互作用(herb-drug interaction, HDI),仍可能导致联合给药时发生毒性效应。重要的是,到目前为止,对这种相互作用的了解仍然非常有限,例如:毒性物质基础是什么?毒性特征是什么?毒性互作机制是什么?药物互作的发生是与药物互作本身有关?还是与人为因素有关?还是与疾病本身有关?目前尚无法精准预测哪种药物组合可能导致这种独特的毒性作用^[22]。

2.1 HHI HHI是指两种或多种草药联合使用时所表现出的相互作用。由于中药及其代谢产物成分繁杂,其所诱导肝损伤的物质基础及机制也较为复杂。随着人们对“治未病”的需求日益增加,越来越多的中药联合应用于现代临床场景中,这就迫切需要加强中药联用对肝损伤的影响方面的研究。

中药毒性,古已知之。中药“毒”的记载最早源于《内经》,认为“药即为毒”,药之毒即中药之效。《素问·汤液醪醴论》中提到,“当今之世,必齐毒药攻其中”。东汉年间的最早本草典籍《神农本草经》提出了中药毒性的概念,并根据“有毒无毒、养命、养性、疗病”将中药划分为上、中、下三品,且云“下品多毒,不可久服”;同时,提出了中药相恶、相反的配伍原则。渐至金元,逐渐发展为“十八反、十九畏”原则,强调了中药安全性的重要性。明代李时珍在《本草纲目》中,不仅勘误厘正了历代本草的记载,且对中药毒性作用的种属类别进行了明确。《中华人民共和国药典》(2020年版)记录有毒中药共73味。先贤很早即认识中药毒性,并提出“聚毒药以共事”,即合理使用有毒中药治疗疾病。

中药毒性有“广义”和“狭义”之分。广义的毒性,一是指药物的偏性,中医利用中药的偏性祛除病邪;二是指药物作用的强弱,既包括药物作用大小,也包括药物毒性强弱。狭义的毒性是指药物的毒副作用和毒性反应。后世医宗多论之,“药”“毒”相通的论点,在药性理论的发展

中有着较深的影响。而近现代药性理论的著述中所谓之“毒”,则是专指药物对人体的毒害作用,毒药即指对人体产生毒害作用的药物。现代研究发现,有毒中药的药效物质可能同时也是毒性物质,因此,中药具有“效-毒”二重性的特征。中药药性理论是以功效为核心、以物质为基础,四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等要素相互关联的复杂理论,因此,中药“效-毒”二重性也是中药药性的有机组成部分,属于中药的基本属性。

药有个性之所长,方有合群之妙用。中草药是一个复杂的化学成分体系,入药后不仅原有毒性成分会起作用,而且部分成分在炮制过程中还可能发生相互作用,从而产生新的毒性物质,进入体内后还可能形成原药物中没有的毒性成分^[23]。特定中草药所致的肝损伤,可能并非单一毒性成分所致,还可能与其他非毒性成分相关。中草药通常以配方的形式使用,以增强疗效和降低毒性^[24]。

2.2 HDI

在临床应用中,中西药联用的情况已非常普遍,合理的中西药配伍会增强药物的疗效、降低不良反应,不合理配伍则会产生反作用,更严重者会引发药源性疾病^[25-26],因此,联合用药存在一定的风险,而HDI则主要通过药效动力学如与药物靶标相互作用以及药代动力学如改变体内药物的代谢过程这两种机制实现。

2.2.1 药效动力学相互作用 药效动力学相互作用可表现为协同效应或拮抗效应,前者表现为整体疗效增强或毒性减低,后者表现为整体疗效下降或毒性增强。如含水合型鞣质而对肝脏有一定毒性的中药如诃子、五倍子、地榆、四季青等及其中成药和对肝脏有一定毒性的西药如四环素、利福平、氯丙嗪、异烟肼、依托红霉素等联用,会加重对肝脏的毒性,导致药源性肝病的发生。再如,黄药子对肝脏有一定毒性,当其与具有肝毒性的西药如利福平、四环素、红霉素、氯丙嗪等联用时,也可增加药源性肝病的发生。

2.2.2 药代动力学相互作用

药代动力学相互作用涉及药物的体内过程,包括吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)和排泄(Excretion),又称ADEM过程。HDI的药代动力学相互作用具有重要的临床意义,药物的药代动力学参数如 C_{max} 、 T_{max} 和AUC等的变化可能导致不良反应或靶器官毒性作用,特别是对于地高辛、华法林和苯妥英钠等这些治疗指数比较窄的药物^[27]。

2.2.2.1 对药物吸收的影响 中西药联用后,可能影

响胃肠道pH值以及药物在体内溶解速率,从而改变药物在体内的吸收程度。如酸性较强的中药(五味子、女贞子)及中药制剂(六味地黄丸)在与氢氧化铝、氨茶碱等碱性化学药物联用时,会发生中和反应,导致药效降低甚至失效;碱性较强的中药(如瓦楞子、海螵蛸等)及中成药与酸性药物如胃蛋白酶合剂、阿司匹林等药物联用,因可产生中和反应使疗效降低;含钙、镁、铁等金属离子的中药(如石膏、瓦楞子、牡蛎、龙骨、海螵蛸、石决明、赭石、明矾等)及其中成药与四环素类抗生素、异烟肼、左旋多巴联用时,因金属离子可与四环素类、异烟肼、左旋多巴形成络合物或者螯合物,妨碍后者吸收^[28-29]。

2.2.2.2 对药物分布的影响 中西药联用后,可能改变其主要活性成分在体内的分布情况,有时可增强疗效,但有时也会造成严重的不良反应。如含有鞣质类化合物的中药(如地榆、五倍子等)与磺胺类药物合用时,会影响磺胺类药物的代谢速度,增加其在肾脏的重吸收,导致磺胺类药物在血及肝脏内的浓度增加,严重者会引起中毒性肝炎。

2.2.2.3 对药物代谢的影响 药物代谢过程由一系列酶促反应完成,其中细胞色素P450(CYP450)酶在HDI中起主要作用^[30]。CYP450酶负责对外源化学物质和内源化合物进行氧化、还原和其他生物转化反应。CYP450酶的活性可以被各种外源性化合物(如草药成分)诱导或抑制^[31]。药酶的诱导和抑制指的是药酶合成增加或活性增强,或者某些药物使药酶的合成减少或酶的活性降低。酶诱导剂可使药物的代谢速率提高,从而减弱药理作用^[16],如炮制后含有大量乙醇的中药酒地黄、酒当归等,会增强CYP2E1酶的活性,从而增强化学药物在体内的代谢功能,使其半衰期降低,进而降低药物的治疗效果^[25]。相反,酶抑制剂能抑制肝药酶,减慢药物代谢,延长药物作用时间,增强药物作用,但同时也可能增加不良反应的发生率,如白芷富含呋喃香豆素类化合物,其提取物会抑制CYP3A4酶的代谢功能,当与硝苯地平联用时,白芷会抑制硝苯地平的代谢,使其血药浓度升高,增加不良反应,可能导致DILI^[25];葡萄柚汁中的呋喃香豆素会抑制CYP3A4酶,当与他汀类药物(如辛伐他汀)联用时,会抑制其代谢,导致血药浓度升高,增加肝毒性风险^[32]。

2.2.2.4 对药物排泄的影响 一些中草药可能通过影响肾功能,改变药物的肾排泄,这种影响可以通过抑制肾小球的滤过、肾小管的分泌或重吸收来实现。如含有蒽醌类成分的中药(大黄等)可能通过改变尿液的pH

值或与药物结合,影响甲氨蝶呤的肾脏排泄,增加甲氨蝶呤的血药浓度,进而增加甲氨蝶呤相关的肝损伤风险^[33]。

2.2.2.5 对P-糖蛋白(P-gp)的影响 ABC转运蛋白在药物的吸收、分布和排泄中发挥着重要作用。P-gp是该家族中被研究最多的成员,由人类MDR1基因编码,分子量约为170 kD,是一种膜糖蛋白,主要参与药物在肠道、肝脏和肾脏的吸收和排泄^[34]。中草药可以调节P-gp的表达,其对结合位点的竞争性亲和力可能会导致药物药代动力学特征的改变。例如:葡萄柚汁可能会干扰P-gp转运体的活性,进而导致环孢素、地高辛等药物在血液中的浓度升高^[35],而贯叶连翘(圣约翰草)可能会刺激P-gp转运体的功能,从而导致地高辛、环孢素等多种药物的吸收减少^[36]。一些中草药也会同时影响P-gp和CYP酶的功能,当常规药物和草药产品同时使用时,P-gp的外排功能和CYP酶的正常活性会发生变化,反之影响底物药物的药代动力学,导致疗效降低和/或发生毒性^[37],如黄芩^[38]和三七^[39]。

3 预防药物联合应用相关HILI

3.1 风险管理,加强研究 药物开发阶段需严格评估药物的肝毒性,并在临床试验中密切监测。在临床实践中,应建立完善的药物不良反应监测系统,及时收集和分析不良反应数据,以快速采取应对措施。同时,加强药物间相互作用的基础研究,建立详细的药物相互作用数据库。

3.2 源头防控,合理配伍 在临床实践中,中药-化学药和中药-保健食品的联合应用十分广泛。然而,大多数中草药成分复杂,难以溯源。对于多数中草药而言,基源鉴定、伪品排除、明确并检测相关特征代谢物或特异性生物标志物等,仍是当前难以解决的问题。因此,明确中药材、中药饮片和辅料的成分,明确其物质基础,规范其来源和质量控制标准,对相关风险物质进行含量限定是源头防控的首要措施。对于医生而言,应详细了解患者的病史、用药情况及肝功能状态,避免高风险人群合用可能导致肝损伤的药物;确定组方配伍合理性,避免配伍禁忌或不合理配伍;避免方不对证、超适应证、超剂量、超疗程等不合理使用;避免不必要的联合用药,尤其是避免不同中草药联合、重复使用而导致具有潜在肝毒性的单味药剂量增加;需使用含已知具有肝毒性成分中草药制剂的患者,单独或联合使用其他中草药、化学药前,应评估整体获益与风险;同时,加强对患者的用

药教育,定期监测肝功能指标,及时发现和处理早期肝损伤迹象,确保用药安全。

在临床实践中,中药与化学药、保健食品的联合应用十分广泛。然而,由于中草药成分复杂且难以溯源,其基源鉴定、伪品排除和特征代谢物检测仍存在困难。因此,明确中药材、中药饮片和辅料成分,规范其来源和质量控制标准,对相关风险物质进行含量限定是源头防控的首要措施。医生应详细了解患者的病史、用药情况及肝功能状态,避免高风险人群合用可能导致肝损伤的药物。使用含已知肝毒性成分的中草药制剂时,应评估整体获益与风险,并加强患者用药教育,定期监测肝功能指标,确保用药安全。

3.3 科学宣教,提高认知 目前,我国临床广泛应用的大多数中药制剂在上市前缺乏系统的安全性研究和评价。因此,药品说明书中的“药理毒理”“不良反应”“禁忌证”和“注意事项”等安全性信息不完善,缺乏风险警示,这给临床用药安全埋下了很大隐患。此外,中药在日常生活中应用广泛,很多人误认为中药天然无毒副作用,缺乏对其安全性的认识,通常不会主动告知医师这些产品的使用史。很多中成药是非处方药品,民众可自行购买。因此,无论在医疗机构还是大众自用药领域,均存在超适应证、超剂量、超疗程用药,药证不符或用于禁忌人群,用药时机和方法不当,以及不遵守配伍禁忌等不合理用药问题^[40]。因此,科学宣教和医师主动询问可鼓励患者提供相应产品的使用史,这对正确建立HILI诊断极为关键^[10]。

4 小结

总之,随着中医药应用日益广泛,临床中西药物联用的场景越来越多。因此,HILI应被高度重视。由于中草药成分复杂,化学结构多样;成分和质量因品种、产地、加工方式等因素而异,缺乏统一的标准;中草药研究往往受到传统医学理论的影响,与现代医学研究方法和标准存在差异;中草药在不同国家和地区的监管标准不一,导致研究和应用的统一性和规范性受到影响等客观因素,使得HILI相关研究仍十分薄弱。面对这一挑战,应使用现代科学方法和标准加强基础研究;建立中草药的成分、质量、产地、加工方式等方面的国际标准,确保一致性和规范性;结合中医理论和现代医学,鼓励药理学、临床医学和药物化学等多学科合作,推动中西医结合研究;建立国际合作机制,共享研究数据和监管经验,提升中药的安全性和有效性;提高医药从业人员对HILI的认识和应对能力,确保临床用药安全。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郑晖负责文章撰写;孙蓉负责拟定写作思路、指导文章撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176. 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- [2] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese Medicine, Branch of Chinese Patent Medicine, China Association of Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of herb-induced liver injury [J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003. 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003.
- [3] SHEN T, LIU YX, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- [4] YANG Y, GE FL, TANG JF, et al. A review of herb-induced liver injury in mainland China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 813073. DOI: 10.3389/fphar.2022.813073.
- [5] ZHU CW, WANG HN, YUAN JL, et al. Clinical features of drug-induced liver injury: An analysis of 445 cases [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(2): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.027. 朱春雾, 王海南, 袁继丽, 等. 445例药物性肝损伤的临床分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(2): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.027.
- [6] ZHAO X, CAI TT, GUO X, et al. Chronic toxicity of salt *Psoralea corylifolia* L. aqueous extract in male and female rats [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2021, 18(5): 438-443. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2021.05.08. 赵潇, 蔡涛涛, 郭欣, 等. 盐补骨脂水提物对不同性别大鼠的长期毒性研究 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(5): 438-443. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2021.05.08.
- [7] ZHAO XM, LI XY, SUN R, et al. Study on acute toxicity of different processed ethanolic extract of polygoni multiflori in mice [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2017, 14(10): 603-606, 610. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2017.10.007. 赵新妹, 李晓宇, 孙蓉, 等. 何首乌不同炮制品醇提物对小鼠急性毒性实验比较研究 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(10): 603-606, 610. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2017.10.007.
- [8] CAI TT, HUANG NN, WANG L, et al. Experimental comparison study on acute toxicity of different processing methods of psoraleae fructus on normal mice [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2017, 14(12): 730-736. 蔡涛涛, 黄娜娜, 王亮, 等. 补骨脂不同炮制方式对正常小鼠急性毒性实验比较研究 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(12): 730-736.
- [9] LYU DX, ZHANG F, QIN JQ, et al. Current status and advance of diagnosis of herb-induced liver injury [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(5): 1761-1769. 吕东霞, 张帆, 秦佳琪, 等. 中草药相关肝损伤诊断的现状与进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(5): 1761-1769.
- [10] CHALASANI NP, MADDUR H, RUSSO MW, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5): 878-898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259.
- [11] DEVARBHAVI H, AITHAL G, TREEPRASERTSUK S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 258-282. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3.
- [12] LI M, LI RR, LIU CH. Clinic diagnosis and treatment of herb-induced liver injury [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2023, 20(2): 127-131. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20220661. 李盟, 李容容, 刘成海. 中草药引起肝损伤的临床诊治与用药 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(2): 127-131. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20220661.
- [13] LIN LF, LI H, LIN HM, et al. A new perspective on liver injury by traditional Chinese herbs such as *Polygonum multiflorum*: The geographical area of harvest as an important contributory factor [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 349. DOI: 10.3389/fphar.2017.00349.
- [14] CUI HR, BAI ZF, SONG HB, et al. Investigation of potential toxic factors for fleece-flower root: From perspective of processing methods evolution [J]. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(2): 333-339. DOI: 10.4268/cjcm20160227. 崔鹤蓉, 柏兆方, 宋海波, 等. 从古今炮制方法演变探讨何首乌毒性的潜在影响因素 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(2): 333-339. DOI: 10.4268/cjcm20160227.
- [15] TESCHKE R. Traditional Chinese medicine induced liver injury [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(2): 80-94. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00003.
- [16] FASINU PS, BOUIC PJ, ROSENKRANZ B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 69. DOI: 10.3389/fphar.2012.00069.
- [17] LI CY, HE Q, TANG JF, et al. Metabolomic study on immunological stress-mediated hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* and its processed products of nine times steaming and nine times sunning [J]. *Acta Pharm Sin*, 2017, 52(7): 1069-1076. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0314. 李春雨, 何琴, 唐进法, 等. 免疫应激介导的何首乌“九蒸九晒”炮制减毒作用及代谢组学研究 [J]. *药学报*, 2017, 52(7): 1069-1076. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0314.
- [18] XIAO XH, BAI ZF, WANG JB, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) safety evaluation and pharmacovigilance [J]. *Chin Sci Bull*, 2021, 66(4-5): 407-414. DOI: 10.1360/tb-2020-1034.
- [19] QUAN NV, XUAN TD, TESCHKE R. Potential hepatotoxins found in herbal medicinal products: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5011. DOI: 10.3390/ijms21145011.
- [20] MA YH, ZHU HY, GUO SY, et al. The transport study of *Veratrum nigrum* and *Panax ginseng* based on the theory of traditional Chinese medicine [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2020, 31(4): 809-812. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.04.011. 马莹慧, 朱鹤云, 郭淑英, 等. 基于中药十八反理论的人参藜芦药对吸收转运研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(4): 809-812. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.04.011.
- [21] GE FL, GUO YM, CAO JL, et al. Research progress in evaluation methods and risk factors for Chinese medicines-induced liver injury [J]. *Mod Chin Med*, 2019, 21(3): 284-290. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20180925002. 葛斐林, 郭玉明, 曹俊岭, 等. 中药药源性肝损伤评价方法及风险因素研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2019, 21(3): 284-290. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20180925002.
- [22] MA ZT, SHI Z, XIAO XH, et al. New insights into herb-induced liver injury [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(16-18): 1138-1149. DOI: 10.1089/ars.2022.0134.
- [23] LUO Q, YANG T, LIU CH. Difficulties in research on drug-induced liver injury of Chinese herbal medicine [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2020, 30(1): 17-19, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.01.005. 罗琼, 杨涛, 刘成海. 中草药药源性肝损伤的研究难点 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(1): 17-19, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.

- 2020.01.005.
- [24] JI S, HE DD, SU ZY, et al. P450 enzymes-based metabolic interactions between monarch drugs and the other constituent herbs: A strategy to explore compatibility mechanism of Sangju-Yin[J]. *Phyto-medicine*, 2019, 58: 152866. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152866.
- [25] XU ZN, ZHAO YQ, CHEN SY, et al. Advantage and risk analysis on combination of traditional Chinese medicines and Western medicines [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(2): 408-415. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.007.
- 徐振娜, 赵逸卿, 陈思宇, 等. 中西药联合用药的优势及风险分析[J]. *中草药*, 2023, 54(2): 408-415. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.007.
- [26] LIU D, LIANG XC. New developments in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of combination of Chinese medicine and Western medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(4): 312-319. DOI: 10.1007/s11655-016-2271-1.
- [27] YIN JY, LI XX, LI FC, et al. Identification of the key target profiles underlying the drugs of narrow therapeutic index for treating cancer and cardiovascular disease[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2318-2328. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.035.
- [28] YAN HF. Effect analysis of combined application of Chinese and western medicine[J]. *Chin Community Dr*, 2016, 32(13): 121-122. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.13.74.
- 闫海凤. 临床中西药联合应用效果分析[J]. *中国社区医师*, 2016, 32(13): 121-122. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.13.74.
- [29] KONG XY, CHEN Q, WU X, et al. The research progress of interaction between Chinese and western medicine combination[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2018, 34(1): 5-11. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0005.
- 孔雪云, 陈琦, 吴祥, 等. 中西药联用相互作用研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(1): 5-11. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0005.
- [30] SHAIKH AS, THOMAS AB, CHITLANGE SS. Herb-drug interaction studies of herbs used in treatment of cardiovascular disorders-a narrative review of preclinical and clinical studies[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(5): 1008-1026. DOI: 10.1002/ptr.6585.
- [31] ZUO HL, HUANG HY, LIN YC, et al. Enzyme activity of natural products on cytochrome P450[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 515. DOI: 10.3390/molecules27020515.
- [32] GUTTMAN Y, YEDIDIA I, NUDEL A, et al. New grapefruit cultivars exhibit low cytochrome P4503A4-Inhibition activity[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 137: 111135. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111135.
- [33] WANG DP, WANG XH, YU XJ, et al. Pharmacokinetics of anthraquinones from medicinal plants[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 638993. DOI: 10.3389/fphar.2021.638993.
- [34] ELMELIEGY M, VOURVAHIS M, GUO C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: Review of clinical drug-drug interaction studies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(6): 699-714. DOI: 10.1007/s40262-020-00867-1.
- [35] HAZRA S, SINGH PA. Safety aspects of herb interactions: Current understanding and future prospects[J]. *Curr Drug Metab*, 2024, 25(1): 28-53. DOI: 10.2174/0113892002289753240305062601.
- [36] NICOLUSSI S, DREWE J, BUTTERWECK V, et al. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(6): 1212-1226. DOI: 10.1111/bph.14936.
- [37] FELTRIN C, OLIVEIRA SIMÕES CM. Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 314: 108825. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108825.
- [38] ZHOU X, FU L, WANG PL, et al. Drug-herb interactions between *Scutellaria baicalensis* and pharmaceutical drugs: Insights from experimental studies, mechanistic actions to clinical applications[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 138: 111445. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111445.
- [39] XIE YJ, WANG CH. Herb-drug interactions between *Panax notoginseng* or its biologically active compounds and therapeutic drugs: A comprehensive pharmacodynamic and pharmacokinetic review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116156. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116156.
- [40] SUN R. Rational cognition and scientific evaluation strategy of adverse reactions and safety of traditional Chinese medicine[J]. *Adverse Drug React J*, 2016, 18(4): 241-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.04.001.
- 孙蓉. 中药不良反应与安全性的合理认知与科学评价策略[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(4): 241-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.04.001.

收稿日期: 2024-07-04; 录用日期: 2027-07-17

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHENG H, SUN R. Influence of combined drug administration on herb-induced liver injury[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1519-1524.

郑晖, 孙蓉. 药物联合应用对中草药相关肝损伤的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1519-1524.