

淫羊藿制剂相关肝损伤临床特征及潜在风险因素分析

赵永康¹, 刘雨旸², 石伟³, 高寒⁴, 李珍⁵, 柏北方³, 宋海波⁶, 高源^{2*}, 王伽伯^{1,2*}, 肖小河³

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069;
3. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 北京 100039; 4. 福建中医药大学药学院, 福州 350122;
5. 河南中医药大学药学院, 郑州 453000; 6. 国家食品药品监督管理局药品评价中心, 北京 100022)

[摘要] 目的:对淫羊藿制剂相关肝损伤的临床特征及用药合理性进行分析,探讨其肝损伤可能的风险因素,以期淫羊藿临床安全应用提供参考。方法:对2012—2016年淫羊藿制剂相关肝损伤病例进行回顾性分析。结果:含淫羊藿制剂用药相关的肝损伤报告数量和严重病例占比均呈升高趋势,提示淫羊藿相关制剂致肝损伤现象客观存在;淫羊藿制剂相关肝损伤病例女性多于男性,发病年龄跨度在15~91岁,中位数发病年龄为60岁(男、女性中位数发病年龄分别为59、60岁);淫羊藿制剂单独服药到发生肝损伤的时间跨度为1~386 d,中位数为38 d;淫羊藿制剂联合西药用药到肝损伤发生的时间跨度为1~794 d,中位数为34 d;淫羊藿相关致肝损伤制剂多由具有免疫促进作用的补益肝肾中药组成,提示机体免疫应激可能是淫羊藿制剂单用或联用导致肝损伤的成因机制;淫羊藿制剂致肝损伤没有“时-毒”和“量-毒”趋势;进一步探索其风险因素,发现患者存在超剂量用药、重复用药、多药联用等不合理用药方式,也可能是致淫羊藿相关肝损伤的重要风险因素之一。结论:淫羊藿制剂存在一定的肝损伤风险,在临床诊疗中应重点加强关注;免疫应激可能是淫羊藿制剂导致肝损伤的成因机制,在临床用药中因警惕与西药联合用药及不合理用药带来肝损伤风险。

[关键词] 淫羊藿制剂; 药物不良反应; 临床特征; 不合理用药; 风险因素

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2024)06-0205-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230712 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230529.1345.004>

[网络出版日期] 2023-05-30 11:03:44

Clinical Characteristics and Potential Risk Factors Analysis of Liver Injury Related to Epimedium Folium Preparation

ZHAO Yongkang¹, LIU Yuyang², SHI Wei³, GAO Han⁴, LI Zheng⁵, BAI Zhaofang³, SONG Haibo⁶,
GAO Yuan^{2*}, WANG Jiabo^{1,2*}, XIAO Xiaohe³

(1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China; 2. School of TCM, Capital Medical University, Beijing 100069, China;
3. The Fifth Medical Centre of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China;
4. College of Pharmacy, Fujian University of TCM, Fuzhou 350122, China;
5. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 453000, China;
6. Center for Drug Reevaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] **Objective:** This paper aims to analyze the clinical characteristics and medication rationality of liver injury related to Epimedium Folium preparation (EP) and explore the possible risk factors of liver injury,

[收稿日期] 2023-03-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004057);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202005)

[第一作者] 赵永康,在读硕士,从事临床中药学研究,E-mail:346100053@qq.com

[通信作者] *王伽伯,教授,从事中药药理与毒理学研究,E-mail:wjb0128@126.com;

*高源,副教授,从事中药药理与毒理学研究,E-mail:anyanggaoyuan@ccmu.edu.cn

so as to provide a reference for the safe clinical application of Epimedii Folium (EF). **Method:** A retrospective analysis was conducted on liver injury cases related to EP from 2012 to 2016. **Result:** The number of reported liver injury cases and the proportion of severe cases related to the use of EP show an increasing trend, indicating the objective existence of liver injury caused by EP. There are more cases of liver injury related to EP in women than in men, with an onset age range of 15-91 years old and a median onset age of 60 years old (median onset ages for men and women are 59 and 60 years old, respectively). The time span from taking EP alone to the occurrence of liver injury is 1-386 days, with a median of 38 days. The time span from taking both EP and Western medicine to the occurrence of liver injury is 1-794 days, with a median of 34 days. EF-related liver injury preparations are mostly composed of traditional Chinese medicines that promote immunity and tonify the liver and kidney, indicating that immune stress in the body may be the mechanism of liver injury caused by the use of EP alone or in combination. There is no increasing trend of toxicity with time or dose in the liver injury caused by EP. By further exploring its risk factors, it is found that patients have unreasonable medication methods such as excessive dosage, repeated use, and multi-drug combination, which may also be one of the important risk factors for EF-related liver injury. **Conclusion:** EP has a certain risk of liver injury and should be emphasized in clinical diagnosis and treatment. Immune stress may be the mechanism of liver injury caused by EP, and in clinical use, it is necessary to be vigilant about the risk of liver injury caused by unreasonable use and combined use with Western medicine.

[Keywords] Epimedii Folium preparation; adverse drug reaction; clinical characteristics; unreasonable drug use; risk factor

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿的干燥叶,又名“仙灵脾”“刚前”等,最早记载于《神农本草经》,味辛、甘、温,归肝、肾经,具有补肝肾,祛风湿,强筋骨等功效,主治阳痿遗精,腰腿酸痛,风湿痹痛,骨痿等^[1]。现阶段,已开发形成了300余种含淫羊藿的临床常用中成药制剂,如仙灵骨葆胶囊、壮骨关节丸等,常用于骨质疏松症、骨折、骨关节炎等治疗^[2-4]。然而,近年来淫羊藿相关制剂致肝损伤现象屡见报道,其中壮骨关节丸、仙灵骨葆胶囊已被国家不良反应中心多次通报,更有单味淫羊藿引起肝损伤的临床病例报道^[5-7]。但目前对于淫羊藿用药的肝损伤相关不良反应研究较少,多为小样本病例研究或文献研究,缺乏流行病学方面的高质量研究结论。因此,课题组基于国家药品不良反应监测数据中淫羊藿及其制剂相关药物性肝损伤病例进行回顾性研究,从人口学特征、原患病证、转归及预后、用药合理性等较为全面地分析淫羊藿相关肝损伤临床特点,以期淫羊藿及其制剂的临床安全合理应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料纳入与排除标准 纳入标准:研究对象为国家药品不良反应监测系统上报的2012—2016年诊断标示为“药物性肝损伤”且服用淫羊藿及相关制剂的病例。排除标准:系统里上报诊断标示为

“药物性肝损伤”但药监部门评价为“可能不是”“否定”的数据;服药史不详;重复上报的数据;经过2名3年资历以上主治医师评价排除药物性肝损伤可能的数据。

1.2 研究内容 采用回顾性调查研究方法,对患者的性别、年龄、基础疾病、用药原因、严重程度、转归及预后等信息进行人群特征分析,对药物品种、服药至不良反应发生时间、剂量等信息进行药物特征分析,探讨淫羊藿及制剂相关肝损伤风险信号和影响因素。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0进行统计分析,符合正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较用SNK- q 检验比较,偏态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,差异有统计学意义的组间两两比较采用Nemenyi检验,计数资料例数以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 淫羊藿制剂相关药物性肝损伤上报数据基本特征 2012—2016年国家药品不良反应监测系统数据库共收录124例淫羊藿制剂相关肝损伤病例,有生化指标的病例为102例(82%),其中达到《药物性肝损伤诊治指南》及中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》生化诊断标准的报告89例(87%)。根据原卫生部发布的《药品不良反应报告

和监测管理办法》，本研究对淫羊藿制剂相关肝损伤数据中“严重不良反应”“一般不良反应”报告进行分析评价，结果显示，2013—2015年淫羊藿制剂导致的不良反应呈现逐年递增趋势，其中又以严重不良反应发生频率上升为主。2016年淫羊藿制剂导致不良反应病例有所下降，但仍以严重不良反应为主，可见淫羊藿制剂确实有诱发肝损伤的风险，因此研究淫羊藿制剂相关肝损伤情况刻不容缓，见表1。

表1 2012—2016年淫羊藿制剂相关肝损伤不良反应报告变化情况
Table 1 Annual frequency changes of adverse reactions related to liver injury reported by Epimedii Folium preparation from 2012 to 2016 例

年份	总病例	一般不良反应	严重不良反应
2012	24	12	12
2013	22	12	10
2014	25	12	13
2015	28	9	19
2016	25	10	15

2.2 淫羊藿制剂相关药物性肝损伤临床基本特征

2.2.1 一般人口学资料 124例淫羊藿及制剂相关肝损伤病例分析结果显示，男女比例为1:2.875，年龄跨度在15~91岁。其中男性32例(25.81%)，年龄中位数为59岁，女性92例(74.19%)，年龄中位数为60岁，女性病例报告明显多于男性病例报告。男性患者主要集中在61~70岁年龄段(占男性病例28.12%)，女性患者主要集中在51~60、61~70岁2个年龄段，女性患者于51~60岁年龄段病例数最多(占女性病例27.17%)，相对而言中老年患者居多，其中51~60岁年龄段男女比例差异最大(男/女为1:6.25)。此外，在31~40年龄段中男性患者(58.3%)多于女性患者(41.7%)。

2.2.2 基础疾病 由各年龄段的原患疾病分布可知，关节炎、骨质疏松及骨折等骨科疾病占比最高。男女患者原患疾病均以骨科疾病为主，医生多以类风湿性关节炎、风湿性关节炎、湿疹、肿瘤等病因为诊断基础进行开药治疗。其中，类风湿性关节炎是一种全身性免疫性疾病，表现为体内类风湿因子(RF)和抗瓜氨酸蛋白抗原(ACPA)等自身免疫性抗体的产生^[8]。其他如风湿性关节炎、湿疹、肿瘤等的病因同样多与机体免疫状态异常有关^[9-11]。经统计，124例病例中涉及免疫相关疾病占比约为76%。可见，大部分患者使用淫羊藿制剂治疗前，机体多

处于免疫应激状态，而淫羊藿同样具有激活免疫的作用，协同作用下可加重机体免疫失衡从而造成肝脏损伤。综上，淫羊藿制剂致肝损伤主要与机体免疫应激状态相关，见增强出版附加材料。

2.2.3 转归预后 根据现有数据分析显示，虽然淫羊藿制剂在某种情况下可导致肝损伤，但是大多数患者用药后对原患疾病影响不明显(78%)，有15%的患者在用药后使原患疾病病程加长，7%患者用药后使原患疾病病情加重，可见淫羊藿制剂用药对原患疾病影响不大。淫羊藿制剂用药相关肝损伤转归和预后良好，124例患者中，29例患者在经过停药或者治疗后痊愈(23.4%)，83例患者好转(66.9%)，9例患者情况不详(7.3%)，仅有3例患者未好转(2.4%)。大多数患者在停药后不良反应症状均得到缓解，也从侧面提示淫羊藿制剂用药确实会导致肝损伤等不良反应。见增强出版附加材料。

2.3 淫羊藿制剂致肝损伤情况分析 单用淫羊藿制剂相关肝损伤报告72例，剂型均为中成药。其中，国家药品不良反应中心通报的造成药物性肝损伤的中成药以仙灵骨葆胶囊(33例)、壮骨关节丸(10例)为主，共43例(59.7%)，文献报道的涉及肝损伤药物如灵芝益寿胶囊(6例)、安神补脑液(5例)、参仙升脉口服液(3例)、昆仙胶囊(3例)、活力苏口服液(2例)、生精胶囊(2例)、藤黄健骨丸(1例)、仙灵骨葆片(1例)、心通口服液(1例)，共计67例(93.1%)^[12-17]，首次出现肝损伤风险信号的药物有安康欣胶囊、更年乐片、抗骨增生胶囊、再造生血片、壮骨止痛胶囊，共5例(6.9%)。此外，通过对淫羊藿肝损伤制剂处方分析发现，在淫羊藿肝损伤制剂中，淫羊藿多与何首乌、补骨脂配伍组方，见增强出版附加材料。现代研究报道，何首乌与补骨脂均被证明有致肝损伤风险，且研究发现淫羊藿与补骨脂联用会加重肝损伤程度，淫羊藿与补骨脂和何首乌3药联用所致肝损伤程度同样超过淫羊藿与补骨脂单独用药^[18-20]。经统计发现，仙灵骨葆胶囊、壮骨关节丸、参仙升脉口服液这3种制剂为淫羊藿与补骨脂联用制剂，共46例(63.9%)；灵芝益寿胶囊、安神补脑液、活力苏口服液、心通口服液这4种制剂为淫羊藿与何首乌联用制剂，共14例(19.4%)；生精胶囊、更年乐片、再造生血片这3种制剂为淫羊藿与补骨脂、何首乌联用制剂，共4例(5.6%)。淫羊藿与补骨脂或何首乌配伍组方的淫羊藿制剂致肝损伤共64例(88.9%)，涵盖了绝大多数淫羊藿制剂致肝损伤病例。综上所述，临床用药上应警惕淫羊藿与

补骨脂或何首乌联和用药情况,如必须联合使用应提醒患者经常进行肝功能检测,避免肝损伤事件的发生。

2.4 淫羊藿制剂与西药联用致肝损伤情况 在临床治疗中,淫羊藿制剂多与精神类药物、解热镇痛抗炎类药物、神经系统类药物、消化系统类药物、心血管系统类药物等西药联用为主,见增强出版附加材料;其中,解热镇痛抗炎药占比较大,淫羊藿制剂常与洛索洛芬钠、阿司匹林、双氯芬酸钠等药联用。解热镇痛抗炎药、精神药物这2类西药多有肝损伤的记载^[21-22],提示淫羊藿制剂应警惕和可致肝损伤症状的西药联合用药,避免肝损伤事件的发生。

2.5 淫羊藿制剂服药致肝损伤时间 淫羊藿制剂(单用)服药时间越长,发生肝损伤的人次越少,而且时间跨度较大,服药至不良反应发生时间多为1~386 d,中位数为28 d。淫羊藿制剂与其他药物联用时服药至肝损伤时间为1~794 d,中位数为34 d。对单用淫羊藿制剂有用法用量记录的病例的量-毒关系进行研究,结果显示淫羊藿发生肝损伤的剂量分布较分散,没有明显量-毒关系,发现淫羊藿剂量的多少与其发生肝损伤相关性较小。综上,淫羊藿制剂相关肝损伤的时-毒分布、量-毒分布跨度大、规律性不明显,个体差异明显,说明淫羊藿制剂相关肝损伤病例具有特异质肝损伤属性,见增强出版附加材料。

2.6 淫羊藿制剂不合理用药情况 对淫羊藿制剂致肝损伤的现有数据进行合理用药情况分析发现,发现不合理用药共17例,其中超剂量使用8例(47%),多药(5种及以上)联用5例(29%)。重复用药(同时服用2种功效相近的淫羊藿制剂)2例(12%),另有2例(12%)为私自购买药品(灵芝益寿胶囊)服用,且其药物规格不详。提示超剂量用药、不恰当的多药联用、重复用药及无医嘱盲目用药等不合理用药会增加淫羊藿制剂的肝损伤风险。

3 讨论

近年来,淫羊藿相关制剂致肝损伤问题频发,多种相关制剂被报导可能诱发肝损伤,但淫羊藿制剂相关肝损伤风险因素尚不完全明确。本研究基于国家药品不良反应监测系统中2012—2016年所收集的124例淫羊藿及其制剂导致相关肝损伤病例进行分析,拟讨论淫羊藿制剂相关肝损伤临床特征及风险因素。研究发现,淫羊藿制剂相关肝损伤报告大致呈逐年升高趋势,因此,应充分关注淫羊藿相关制剂致肝损伤现象。本次研究所涉及的病例

性别差异较大,男性32例(25.81%),女性92例(74.19%)。男性患者主要集中在61~70岁年龄断,女性患者主要集中在51~60、61~70岁年龄段,主要用药原因为关节炎、骨质疏松、骨折、湿疹、肿瘤等免疫异常活化疾病,这类疾病又多与机体免疫状态异常有关,而淫羊藿同样具有激活免疫的作用,协同作用下可加重机体免疫失衡从而造成肝脏损伤,综合提示淫羊藿制剂所致肝损伤可能与机体的免疫状态和代谢调节密切相关,且原患疾病若为免疫性相关疾病很可能会增加淫羊藿致肝损伤的风险。从服药到发生肝损伤时间多在4个月以内,预后良好,好转率达90.3%以上。78%的患者发生肝损伤后对原患病的影响不明显,但仍有22%以上的患者病情加重或病程延长,因此淫羊藿制剂用药相关肝损伤值得注意。

通过分析发现仙灵骨葆胶囊(淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、地黄)和壮骨关节丸(狗脊、淫羊藿、独活、骨碎补、续断、补骨脂、桑寄生、鸡血藤、熟地黄、木香、乳香、没药)在淫羊藿制剂致肝损伤事件中占据主要位置,处方分析发现复方中多为具有免疫促进作用的补益肝肾中药^[23]。联用西药治疗时,发现多以解热镇痛抗炎药、精神药物等为主,这两类西药中多有导致肝损伤的记载。综上,提示免疫应激可能是淫羊藿制剂单用或联用其他药物导致肝损伤的重要因素之一。

多个课题组针对淫羊藿相关肝损伤进行了研究,王停教授发现朝鲜淫羊藿及巫山淫羊藿存在潜在肝损伤作用,与提取工艺、给药剂量和用药疗程等存在密切关系,但生化指标显示直接胆红素、 γ -谷氨酰转移酶、总胆红素仅轻微变化,而主要肝损伤评价指标丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶等无显著差异^[24];贾晓斌教授利用斑马鱼模型进行研究发现,淫羊藿总黄酮高剂量组有一定的毒性^[25];研究发现淫羊藿总黄酮并无明显的长期毒性,急性毒性研究发现淫羊藿总黄酮急性毒性也较弱,小鼠灌胃淫羊藿总黄酮需要超过人临床日用量的1440倍才可能导致肝损伤^[26-27];淫羊藿中主要成分鼠李糖基淫羊藿次苷II、宝藿苷I、宝藿苷II、淫羊藿次苷I、箭藿苷A与淫羊藿肝损伤相关^[28-29];而周昆等^[30]则认为淫羊藿无明显毒性。综上所述,如何客观认识淫羊藿致肝损伤问题仍存在争议。课题组也对淫羊藿相关肝损伤进行了系列研究,研究表明淫羊藿制剂致肝损伤并不存在明显的“时-毒”和“量-毒”关系,课题组首先发现当机体处于免疫应

激状态时,淫羊藿可导致肝损伤,免疫应激等机体免疫异常活化状态可能是淫羊藿诱导特异质肝损伤的主要病证基础。进一步研究发现,淫羊藿中淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II、朝藿定 B 均能激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体从而诱发肝脏损伤^[31-33]。同时,课题组还发现淫羊藿与补骨脂联用会在免疫应激条件下诱发更为严重的肝脏损伤^[34]。综上提示,淫羊藿诱发的肝损伤主要与机体因素密切相关,具有特异质型肝损伤属性。经过数据分析发现,除机体因素之外,超剂量用药、重复用药、多药联用等也是淫羊藿相关制剂致肝损伤的主要原因。也需要注意一定从正规渠道购买淫羊藿相关制剂(2 例为擅自使用不明厂商、规格淫羊藿药物致肝损伤病例)。

综上所述,本研究发现了淫羊藿制剂致肝损伤不良反应的临床特征及风险因素,而免疫异常活化可能是淫羊藿制剂致肝损伤的重要诱因。淫羊藿制剂在临床的应用过程中确实存在致肝损伤的风险,科研工作者、临床医师、药师等需进一步加强对淫羊藿及其制剂的相关肝损伤机制及合理用药研究等,以期提高淫羊藿制剂安全用药风险防控水平。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 周晓洁,姚辛敏,周妍妍.淫羊藿的药理作用研究进展[J].中医药学报,2022,50(11):112-115.
- [2] 曹刚.仙灵骨葆胶囊在老年骨质疏松性胸腰椎压缩骨折术后患者中的应用[J].中国老年学杂志,2023,43(2):327-330.
- [3] 刘斌.六味地黄丸和金匱肾气丸联合壮骨关节丸治疗膝骨关节炎效果观察[J].基层医学论坛,2019,23(11):1572-1574.
- [4] 宋蕾,袁晓美,毕亚男,等.壮骨关节丸对去势所致雌性小鼠骨质疏松的治疗作用[J].时珍国医国药,2020,31(2):307-310.
- [5] 药品不良反应信息通报(第16期)警惕壮骨关节丸引起的肝损害[EB/OL].(2008-08-09)[2023-03-16].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20080809162301345.html>
- [6] 药品不良反应信息通报(第72期)警惕仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险[EB/OL].(2016-12-08)[2023-03-16].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20161208170501622.html>
- [7] 贺琴,谭华炳.淫羊藿致 HBV 携带者发生肝脏损害 1

- 例[J].中国肝脏病杂志:电子版,2015,7(1):113-114.
- [8] 王丹,刘静,袁国华.临床前期类风湿关节炎的自身免疫[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(4):322-327.
- [9] 杨艳霞,王虹.A 族溶血性链球菌感染后相关疾病的诊治现状[J].中国中西医结合儿科学,2021,13(4):306-310.
- [10] 张文静,赵晓东,安云飞.原发性免疫缺陷病与过敏[J].中国实用儿科杂志,2021,36(10):796-800.
- [11] 张媛鑫,彭孟凡,王雪,等.免疫逃逸对肿瘤发生发展的影响及中医药干预[J].中华中医药学刊,2023,doi:21.1546.R.20230306.1737.004.
- [12] 蔺红伟,江春霞,陆文铨,等.仙灵骨葆同方提取物的肝细胞毒性研究[J].药学服务与研究,2020,20(2):98-101.
- [13] 程经华,蔡皓东.壮骨关节丸不良反应原因分析[J].药物不良反应杂志,2000,2(1):15-19.
- [14] 李龙昱,颜鲁青.灵芝益寿胶囊致药物性肝损伤病例分析[J].亚太传统医药,2015,11(17):132.
- [15] 刘金春,张帆.安神补脑液致肝损伤 2 例[J].药物不良反应杂志,2023,25(2):114-116.
- [16] 蒋秀焰,陈崇泽.参仙升脉口服液致肝损伤 1 例[J].西北药学杂志,2014,29(3):320.
- [17] 程娟,马旖旎,吴毓婷,等.活力苏口服液致急性肝损伤 2 例[J].药物流行病学杂志,2020,29(5):368-370.
- [18] 高羽,李胜华,沈丽琴,等.汇仁肾宝片及其拆方对大鼠肝脏功能及病理形态的影响[J].海峡药学,2021,33(1):29-33.
- [19] 李贺,陈任.何首乌致药物性肝损伤作用机制分析[J].中国医药工业杂志,2022,53(6):920.
- [20] 高源,秦楠,徐广,等.壮骨关节丸及其组成药味淫羊藿、补骨脂致免疫特异型肝损伤的比较研究[C]//中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会.中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第二次(2017年)学术交流大会论文集.中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会:中国毒理学会,出版单位不详,2017:2.
- [21] 蒋淼,方忠宏,刘玉娟,等.药(含中药)源性肝损伤的病因溯源[J].北京中医药大学学报,2019,42(2):149-159.
- [22] 陈英颖,王美娟,孙赓冰,等.我院精神药物致药物性肝损伤的临床特点及危险因素分析[J].中国药物应用与监测,2023,20(1):40-44.
- [23] 唐进法,王晓艳,温强,等.免疫应激介导的壮骨关节丸致特异质肝损伤评价[J].药学报,2017,52(7):1033-1040.

- [24] 张林,张晶璇,范琼尹,等. 均匀设计结合多元回归分析用于淫羊藿对大鼠肝毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(6):189-197.
- [25] 詹扬,韦英杰,王长梅,等. 淫羊藿总黄酮对泼尼松龙诱导斑马鱼致骨质疏松的防治作用[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(4):251-255.
- [26] 赵明明,苗明三. 致肝损伤中药的减毒措施及肝损伤的中药防治作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(15):273-282.
- [27] 李冬梅,尹晓飞,蔡大伟. 淫羊藿总黄酮急性毒性试验研究[J]. 中国药师,2007,10(10):1011-1012.
- [28] ZHANG L, WANG T, ZHAO B S, et al. Effect of 2"-O-rhamnosyl icariside II, baohuoside I and baohuoside II in *Herba Epimedii* on cytotoxicity indices in HL-7702 and HepG2 Cells[J]. *Molecules*, 2019,24(7):1263.
- [29] ZHANG L, XU A L, YANG S, et al. *In vitro* screening and toxic mechanism exploring of leading components with potential hepatotoxicity of *Herba Epimedii* extracts[J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 62:104660.
- [30] 周昆,代志,柳占彪,等. 壮骨关节丸中肝毒性药材的筛选研究[J]. 中国药物警戒,2009,6(11):641-648.
- [31] GAO Y, XU G, MA L, et al. Icariside I specifically facilitates ATP or nigericin-induced NLRP3 inflammasome activation and causes idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):13.
- [32] WANG Z, XU G, WANG H, et al. Icariside II, a main compound in *Epimedii Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9):1619-1633.
- [33] GAO Y, SHI W, TU C, et al. Immunostimulatory activity and structure-activity relationship of epimedin B from *Epimedium brevicornu* Maxim [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1015846.
- [34] GAO Y, WANG Z, TANG J, et al. New incompatible pair of TCM: *Epimedii Folium* combined with *Psoraleae Fructus* induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions[J]. *Front Med*, 2020, 14(1):68-80.

[责任编辑 顾雪竹]