

# 单克隆抗体药物的研究现状和热点分析

陈 宁<sup>1\*</sup>, 唐 婧<sup>2</sup>, 李 锦<sup>1</sup>, 杨学文<sup>1</sup>, 甄健存<sup>1</sup> (1. 北京积水潭医院药学部, 北京 100035; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院药学部, 北京 102218)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0116-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.024



**摘要** 目的:了解国内外单克隆抗体药物的研究热点,分析可能的研究趋势。方法:以中国知网和 PubMed 上公开发表的单克隆抗体药物研究文献为基础数据(检索时间为 1982 年 1 月至 2022 年 1 月),运用 CiteSpace 工具,对 2 个文献数据库进行分析,得出国内外研究的热点和不同之处。结果:通过对 2 个数据库文献的知识图谱分析,可以看到乳腺癌、抗体偶联药物、临床试验、靶向治疗等均是国内外文献研究的热点。结论:CiteSpace 的文献研究提示,单克隆抗体药物的研究正处在大幅提升期,在肿瘤、自身免疫、代谢等疾病领域显示出独特的优势和前景;我国单克隆抗体药物研究相关的发文量居世界第 4 位,在此研究方面占有重要的地位。

**关键词** CiteSpace; 单克隆抗体药物; 靶向治疗

## Research Status and Hotspots of Treatment for Monoclonal Antibody Drugs

CHEN Ning<sup>1</sup>, TANG Jing<sup>2</sup>, LI Jin<sup>1</sup>, YANG Xuwen<sup>1</sup>, ZHEN Jiancun<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital Affiliated to Tsinghua University/School of Clinical Medicine of Tsinghua University, Beijing 102218, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the research hotspots of monoclonal antibody drugs at home and abroad, and to analyze possible research trends. **METHODS:** Using the publicly available literature of monoclonal antibody drug research on CNKI and PubMed as basic data (retrieval time: Jan. 1982 to Jan. 2022), the two document databases were analyzed by using the CiteSpace tool, so as to derive the hotspots and differences of domestic and foreign research. **RESULTS:** The knowledge map analysis of literature in the two databases showed that breast cancer, antibody-conjugates drugs, clinical trials and targeted therapy are the hotspots of domestic and foreign literature research. **CONCLUSIONS:** The literature study of CiteSpace suggests that the research of monoclonal antibody drugs is in a period of substantial enhancement, which shows unique advantages and prospects in the fields of oncology, autoimmunity, metabolism and other diseases; China ranks 4th in the world in terms of the number of publications related to monoclonal antibody drug research, and occupies an important position in this research.

**KEYWORDS** CiteSpace; Monoclonal antibody drugs; Targeted therapy

1975 年,使用小鼠 B 淋巴细胞和骨髓瘤细胞进行融合的 B 细胞杂交瘤技术出现,制备出单克隆抗体<sup>[1]</sup>。1986 年,第 1 个鼠源性单克隆抗体(以下简称“单抗”)药物出现,经过近 40 年的快速发展,单抗药物在肿瘤、自身免疫、代谢和病毒感染等多个治疗领域显示出巨大的优势,成为全球生物制药增长最快的领域,出现了多个年销售额超过 50 亿美元的“超级重磅药物”<sup>[2]</sup>。因此,了解单抗药物的研究现状、热点和发展前沿具有重要意义。CiteSpace 软件是结合科学计量学、数据可视化的特点发展起来的文献分析软件,着重用于研究某一领域文献的基础知识和热点,预测研究的特征及演变趋势<sup>[3]</sup>。本研究以中国知网(CNKI)和 PubMed(<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)作为数据来源,筛选出单抗药物相关文献,通过

CiteSpace 软件进行文献计量和分析,探讨单抗药物研究现状和热点。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与处理

本研究在 CNKI 中使用关键词“‘单克隆抗体’ AND ‘药物’”进行搜索。在 PubMed 中使用“(Monoclonal Antibody) AND (drugs)”进行搜索,导出数据后进行预处理,并通过 CiteSpace 软件自带的数据处理模块转换数据格式后,进行数据统计与分析、生成知识图谱。检索时间为 1982 年 1 月至 2022 年 1 月。

### 1.2 方法

运用 CiteSpace 软件进行如下参数设置:Time Slicing 设置为下载的文献发表的时间区间和间隔为 1 年,Node Type 设置为“Keywords”,Selection Criteria 设置为“TOPN”且 N=50,设置

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: maggiechenning@sina.com

2 结果

分别从 CNKI 和 PubMed 中下载了相关文献 2 248 和 4 199 篇。通过 CiteSpace 软件的统计分析,从 1982 年开始,2 个数据库中单抗药物的文献量均呈增长趋势,表明单抗药物正受到越来越多的关注,成为学者研究的热门领域。

2.1 CNKI 结果

1982 年 1 月至 2022 年 1 月,CNKI 中有关单抗药物的关键词共有 790 个,前 25 位的高频关键词见表 1。可见,目前国内单抗药物的研究热点主要集中于单抗药物的靶向治疗、乳腺肿瘤和胃癌等肿瘤的治疗以及免疫治疗等方面。利用 LLR 算法,得到各个研究聚类包含的关键词。具体关键词聚类的代表领域有“抗体”“靶向治疗”“临床试验”和“化疗药物”等。选择共现频次>10 次、共聚最大的前 11 个聚类,每项研究领域包括的主要关键词见表 2。自 2000 年我国批准首个进口的利妥昔单抗以来,随着一系列技术壁垒的突破和我国药品审评审批制度改革,我国的抗体药物产业也有了迅速的发展。

表 1 CNKI 中单抗药物研究领域的高频关键词(前 25 位)  
Tab 1 High frequency keywords in the field of monoclonal antibody drugs researches in CNKI (top 25)

| 序号 | 频次/次 | 关键词  |
|----|------|------|
| 1  | 196  | 抗体   |
| 2  | 143  | 单克隆  |
| 3  | 132  | 靶向治疗 |
| 4  | 93   | 肿瘤   |
| 5  | 66   | 免疫治疗 |
| 6  | 64   | 治疗   |
| 7  | 56   | 抗体药物 |
| 8  | 38   | 临床试验 |
| 9  | 37   | 导向治疗 |
| 10 | 34   | 乳腺癌  |
| 11 | 32   | 靶向药物 |
| 12 | 32   | 胃癌   |
| 13 | 30   | FDA  |
| 14 | 28   | 乳腺肿瘤 |
| 15 | 26   | 生物制剂 |
| 16 | 26   | 免疫毒素 |
| 17 | 21   | 偶联物  |
| 18 | 20   | 药物治疗 |
| 19 | 20   | 综述   |
| 20 | 20   | 化疗药物 |
| 21 | 19   | 抗肿瘤药 |
| 22 | 17   | 阿霉素  |
| 23 | 17   | 糖基化  |
| 25 | 17   | 免疫原性 |

注:FDA 为美国食品药品监督管理局  
Note:FDA is U. S. Food and Drug Administration

2.2 PubMed 结果

检索 PubMed 数据库,发现 1982 年 1 月至 2022 年 1 月全球共有 28 个国家和地区发表了单抗药物相关文献,发文量排序居前 10 位的国家为美国(1 428 次)、意大利(377 次)、日本(288 次)、中国(272 次)、法国(219 次)、德国(215 次)、西班牙(104 次)、加拿大(99 次)、荷兰(79 次)和澳大利亚(66 次)。美国目前是研究单抗药物最活跃的国家,发文量远高于其他国家。其他传统生物学领域研究大国也是单抗药物研究的主要力量,我国发文量排序居第 4 位,较 2010 年前进了

表 2 CNKI 中不同研究领域的主要关键词  
Tab 2 Main keywords in different research fields in CNKI

| 聚类 ID | 研究领域  | 主要关键词                                               |
|-------|-------|-----------------------------------------------------|
| #0    | 抗体    | 抗体;单克隆;单克隆抗体;胃肿瘤;抗肿瘤药                               |
| #1    | 靶向治疗  | 靶向治疗;肿瘤;乳腺肿瘤;不良反应;一线治疗                              |
| #2    | 抗体药物  | 抗体药物;治疗;生物制剂;靶向药物;儿童                                |
| #3    | 临床试验  | 临床试验;FDA;LDL;综述;生物技术                                |
| #4    | 化疗药物  | 化疗药物;RNA;大肠癌;MDR;护理                                 |
| #5    | 抗癌药物  | 抗癌药物;生物导弹;毒蛋白;交联物;免疫毒素                              |
| #6    | 导向治疗  | 导向治疗;偶联物;靶细胞;阿霉素;结合物                                |
| #7    | 免疫性治疗 | 免疫治疗;乳腺癌;抗体;表阿霉素;疫苗                                 |
| #8    | 免疫原性  | 免疫原性;偶合物;安全性;ADM;游离药物                               |
| #9    | 胶体金   | 胶体金;半抗原;免疫测定;喹诺酮;免疫层析                               |
| #10   | 杂交瘤   | 杂交瘤;洋地黄中毒;K <sup>+</sup> -ATP 酶;地高辛;Na <sup>+</sup> |
| #11   | 免疫调节  | 免疫调节;抗体基因;噬菌体;胰岛素;免疫系统                              |

注:LDL 为低密度脂蛋白;MDR 为多药耐药;ADM 为多柔比星  
Note:LDL is low density lipoprotein;MDR is multidrug resistance;ADM is adriamycin

6 位,展现了在该领域研发的强劲实力<sup>[4]</sup>。美国、日本、荷兰发文的中介中心性高,说明其在本身投入大量人力、物力资源进行研究的同时亦注重国际间合作。

1982 年 1 月至 2022 年 1 月,PubMed 中有关单抗药物的关键词共有 186 个,前 25 位的高频关键词见表 3。可见,PubMed 中单抗药物的研究热点主要集中于风湿免疫类疾病、骨髓瘤、乳腺肿瘤、多发性硬化等靶向治疗以及临床试验方面。为更清晰地反映 PubMed 中单抗药物研究的主要内容,应用 CiteSpace 软件对关键词进行聚类分析,得到共聚最大的前 10 个聚类,每项研究领域包括的主要关键词见表 4。从聚类中可以发现,PubMed 的聚类结果多在多发性骨髓瘤、多发性硬化、非小细胞肺癌、溃疡性结肠炎和类风湿关节炎的治疗方面。

表 3 PubMed 中单抗药物研究领域的高频关键词(前 25 位)  
Tab 3 High frequency keywords in the field of monoclonal antibody drugs researches in PubMed (top 25)

| 序号 | 频次/次 | 关键词                              |
|----|------|----------------------------------|
| 1  | 401  | monoclonal antibody              |
| 2  | 52   | multiple myeloma                 |
| 3  | 43   | rheumatoid arthritis             |
| 4  | 32   | antibody-drug conjugate          |
| 5  | 29   | targeted therapy                 |
| 6  | 24   | breast cancer                    |
| 7  | 24   | multiple sclerosis               |
| 8  | 23   | inflammatory bowel disease       |
| 9  | 16   | colorectal cancer                |
| 10 | 15   | clinical trial                   |
| 11 | 15   | immune checkpoint inhibitor      |
| 12 | 10   | tyrosine kinase inhibitor        |
| 13 | 9    | drug delivery                    |
| 14 | 9    | monoclonal antibodies            |
| 15 | 9    | case report                      |
| 16 | 9    | clinical trial                   |
| 17 | 9    | epidermal growth factor receptor |
| 18 | 8    | mass spectrometry                |
| 19 | 8    | ulcerative coliti                |
| 20 | 7    | immunomodulatory drug            |
| 21 | 7    | checkpoint inhibitor             |
| 22 | 6    | proteasome inhibitor             |
| 23 | 6    | adverse event                    |
| 24 | 6    | therapeutic target               |
| 25 | 6    | atopic dermatiti                 |

表 4 PubMed 中不同研究领域的主要关键词

Tab 4 Main keywords in different research fields in PubMed

| 聚类 ID | 研究领域                            | 主要关键词                                                                                                                                                                    |
|-------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| #0    | * monoclonal antibody           | * monoclonal antibody; * monoclonal antibodies; * ulcerative colitis; * drug delivery; migraine; calcitonin gene-related peptide; chemotherapy                           |
| #1    | demographic factors             | demographic factors; research methodology; population; developing countries; measurement                                                                                 |
| #2    | multiple myeloma                | multiple myeloma; targeted therapy; immune checkpoint inhibitors; tyrosine kinase inhibitors; adverse events                                                             |
| #3    | * protein formulation(s)        | * protein formulation(s); * breast cancer; * monoclonal antibody(s); * antibody-drug conjugate; * protein aggregation                                                    |
| #4    | multiple sclerosis              | multiple sclerosis; colorectal cancer; clinical trials; * monoclonal antibody; MAB                                                                                       |
| #5    | * non-small cell lung carcinoma | * non-small cell lung carcinoma; * all acute lymphoblastic leukemia; * gemcitabine plus oxaliplatin; * non-hodgkins lymphoma; * transcatheter arterial chemoembolization |
| #6    | ulcerative colitis              | ulcerative colitis; inflammatory bowel disease; Crohn's disease; colitis; severe asthma                                                                                  |
| #7    | rheumatoid arthritis            | rheumatoid arthritis; DMARDS (biologic); biologic drugs; DMARD; tocilizumab                                                                                              |
| #8    | phosphate-buffered saline       | phosphate-buffered saline; PBS; liquid chromatography; BSA; bovine serum albumin                                                                                         |
| #9    | * antibody therapeutics         | * antibody therapeutics; * data integrity; * affinity maturation; * in silico design; * antibody engineering                                                             |
| #10   | monoclonal antibody             | monoclonal antibody; light chain; heavy chain; monoclonal antibody; vascular endothelial growth factor                                                                   |

注:“\*”表示具有更好代表性的集群

Note:“\*” means clusters with better representativeness

单抗药物的发展分为 2 个阶段。第一阶段为 1986 年首个单抗药物获得美国 FDA 的批准上市,单抗药物的研究开始。但早期单抗药物的鼠源性特点,使其容易引起人的免疫反应,研究一度碰壁。第二阶段为 20 世纪九十年代末,使用 DNA 重组技术对小鼠表面氨基酸进行人源化改造,2002 年第一个全人源单抗药物上市,推动了新一轮单抗的发展<sup>[4]</sup>。

### 3 讨论

通过对 CNKI 和 PubMed 收录的文献进行分析发现,单抗药物研究的发文量与该领域总体趋势相吻合,正处于大幅提升期。近 40 年来,越来越多的单抗药物获批上市,且有相当一部分单抗药物正处于临床试验阶段。

#### 3.1 CNKI 和 PubMed 中单抗药物研究的共同热点

对比 CNKI 与 PubMed 中导出文献的关键词,相一致的关键词代表国内外均感兴趣的研究领域,如乳腺癌、抗体偶联药物(antibody drug conjugates, ADC)、临床试验和靶向治疗等。

肿瘤治疗领域一直是单抗药物研发的主要方向,其中乳腺癌的治疗是国内外共同研究的重点,既包括 HER2 阳性乳腺癌的治疗,也有难治或耐药的三阴性乳腺癌的治疗,如 Trop-2 靶点的 ADC,目前已成为治疗最有效的手段之一<sup>[5]</sup>。

ADC 也是国内外均关注的热点。ADC 由连接子、单抗和细胞毒性小分子组成,单抗与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合,使细胞毒药物对肿瘤细胞准确杀伤。2000 年, FDA 批准第 1 代 ADC 类药物 Mylotarg 上市<sup>[6]</sup>。2021 年,我国首个治疗胃癌的 ADC 类药物维迪西妥单抗上市,促使胃癌成为单抗药物国内研究的重点。目前已发展至第 3 代 ADC 类药物,实现了内化抗原/抗体、新靶点、专有接头和高药物有效载荷等,达到了理想的高疗效、高精度度、低毒性的治疗目的<sup>[7-11]</sup>。

单抗药物的临床试验在国内外大量开展,截至 2021 年 3 月,仅 ADC 类药物全球就有 155 项临床试验正在进行。近 10 年来,经过临床试验,已有 104 个抗体药物在美国 FDA 获批上市<sup>[12]</sup>。我国已批准包括生物类似药和创新型抗体药物在内的 31 种国产抗体药物上市<sup>[13]</sup>,并有多数抗体药物完成了临床

前研究。

#### 3.2 CNKI 和 PubMed 中单抗药物研究的不同方向

对 CNKI 与 PubMed 中的关键词进行对比,发现不同点在于研究方向的差异,如 PubMed 中关注多个免疫性相关疾病的治疗,如特性应皮炎、多发性硬化、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎等,目前免疫性疾病的治疗已成为单抗药物开发的第二大热点。但在我国,该研究方向内容较少,我国在神经性疾病领域中研究较多,如偏头痛是 2017 年以来的研究热点。

在 PubMed 中还关注单抗药物的不良反应,包括全身性症状、血液系统和皮肤及其附件等<sup>[8,14]</sup>。研究结果显示,使用抗程序性死亡受体 1/程序性死亡受体-配体 1 单抗药物治疗后,甲状腺不良反应的发生率可高达 10%,引起了研究者的关注<sup>[15]</sup>。

综上所述,近 40 年来,单抗药物的研究取得了快速发展,在多个疾病治疗领域占有一席之地。本研究通过 CiteSpace 软件,客观地对单抗药物的研究现状和热点进行了分析,提示各国学者和机构在乳腺癌、ADC、临床试验和靶向治疗 4 个方面展开了深入研究。期待发现越来越多的治疗性生物靶点,能够扩展单抗药物的应用领域。我国抗体药物产业也取得了长足发展,可以更好地满足临床需求。

### 参考文献

- [1] 孙思凡, 张部昌, 靳彦文. 治疗性单克隆抗体研究进展[J]. 生物技术通讯, 2009, 20(2): 258-262.
- [2] MULLARD A. FDA approves 100th monoclonal antibody product [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(7): 491-495.
- [3] CHEN C M. CiteSpace II: detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature[J]. J Am Soc Inf Sci, 2006, 57(3): 359-377.
- [4] 马凌飞, 陈理斌, 张宏梁, 等. 基于计量学的单克隆抗体分析[J]. 医学信息学杂志, 2010, 31(11): 41-45.
- [5] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(5): 919-931.

- [6] SIEVERS E L, LINENBERGER M. Mylotarg: antibody-targeted chemotherapy comes of age[J]. Curr Opin Oncol, 2001, 13(6): 522-527.
- [7] RINNERTHALER G, CAMPENRIEDER S P, GREIL R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1115.
- [8] PANOWSKI S, BHAKTA S, RAAB H, et al. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy[J]. MAbs, 2014, 6(1): 34-45.
- [9] HARRIS L J, PATEL K, MARTIN M. Novel therapies for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8553.
- [10] ADHIKARI P, ZACHARIAS N, OHRI R, et al. Site-specific conjugation to cys-engineered THIOMAB™ antibodies[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2078: 51-69.
- [11] SADIKI A, VAIDYA S R, ABDOLLAHI M, et al. Site-specific conjugation of native antibody[J]. Antib Ther, 2020, 3(4): 271-284.
- [12] 付志浩, 徐刚领, 黄璟, 等. 单克隆抗体药物研发进展[J]. 中国药事, 2021, 35(11): 1253-1268.
- [13] 牟大超, 周轶, 白秀峰. 单克隆抗体技术进展及上市药物分析[J]. 药物生物技术, 2022, 29(1): 87-94.
- [14] HENNIGAN S, ACKERMANN C, KAVANAUGH A. Adalimumab in ankylosing spondylitis: an evidence-based review of its place in therapy[J]. Core Evid, 2008, 2(4): 295-305.
- [15] 万宝玉, 邓鹏裔, 王朋, 等. 抗 PD-1/PD-L1 单抗药物致甲状腺不良反应的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(2): 256-260.

(收稿日期:2022-07-17 修回日期:2022-08-20)

(上接第 115 页)

自主研发的处方处理系统进行分析,在对 DHI 的临床使用情况有了一定了解的同时也暴露了一些问题。此外,在人口老龄化的大背景下,心脑血管疾病发病率日益升高,DHI 为该类药物常用药物,其使用过程存在的潜在药物相互作用应引起重视。但目前关于 DHI 药物相互作用的研究依然存在覆盖药物较少、机制研究不够深入等问题。用药安全是疾病治疗过程中的重要命题,药师应加强与医护人员的沟通协作,将专项点评的结果反馈给管理层和临床,并加强安全用药的相关培训;同时,应做好 DHI 与高危药物联合应用时的药学监护工作,并进一步研究其药物相互作用,为临床安全用药提供坚实的理论基础。

## 参考文献

- [1] 李海英, 赵玮莉, 宋向捷. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(10): 2141-2145.
- [2] 高新, 王宁, 刘继男, 等. 丹红注射液联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4357-4360.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2021 年)[EB/OL]. (2022-03-30)[2022-05-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfyb/20220329161925106.html>.
- [4] 任晓蕾, 詹轶秋, 张春燕, 等. 120 例中药注射剂致药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(1): 122-124, 128.
- [5] 杨铭, 周昕, 许丽雯. 中药处方分析与点评系统软件的研制[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(4): 247-251.
- [6] 徐文, 王泽霞, 刘涛, 等. 丹参中 11 个活性成分对人肝微粒体细胞色素酶活性的作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(7): 619-622.
- [7] 和凡, 钟国平, 赵立子, 等. 丹参酮 II A 对大鼠细胞色素 P450 酶的诱导作用[J]. 中草药, 2009, 40(6): 938-942.
- [8] 曹俊岭, 李国辉. 中成药与西药临床合理联用[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2016:839-842.
- [9] 章晶晶, 范欣生, 杨环, 等. 中药“十八反”藜芦相反药物配伍禁忌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2870-2873.
- [10] 熊兴江. 古代“中风”内涵及《千金要方》小续命汤治疗脑梗死、脑出血体会[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2725-2734.
- [11] 陈璐, 聂永伟, 张燕欣, 等. 丹参单体化合物及丹参类制剂对心脑血管系统信号通路影响的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2333-2342.
- [12] 付长庚, 刘龙涛, 王跃飞, 等. 丹红注射液临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 389-397.
- [13] 王硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 128-131.
- [14] LYU M, YAN C L, LIU H X, et al. Network pharmacology exploration reveals endothelial inflammation as a common mechanism for stroke and coronary artery disease treatment of Danhong injection[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15427.
- [15] ZHANG M Y, GUO F F, WU H W, et al. DanHong injection targets endothelin receptor type B and angiotensin II receptor type 1 in protection against cardiac hypertrophy[J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 103393-103409.
- [16] QIAO J P, HOU P L, LI Y W, et al. Effects of the aqueous extract from *Salvia miltiorrhiza* Bge on the pharmacokinetics of diazepam and on liver microsomal cytochrome P450 enzyme activity in rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(8): 1163-1167.
- [17] 徐玉英, 张寅, 周凡, 等. 7 种中药提取物对 PXR 介导的 CYP3A4 转录调节作用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1524-1527.
- [18] WANG X, YEUNG J H K. Effects of the aqueous extract from *Salvia miltiorrhiza* Bunge on caffeine pharmacokinetics and liver microsomal CYP1A2 activity in humans and rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 62(8): 1077-1083.
- [19] 黄倩, 赵长振, 曹碧茵. 中药防治氨基糖苷类药物耳毒性的研究进展[J]. 抗感染药学, 2009, 6(3): 218-222.
- [20] 孟祥云, 胡娟, 叶茜, 等. 1864 例药物不良反应报告分析[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(3): 52-54, 58.

(收稿日期:2022-05-04 修回日期:2022-10-09)