

唐文诚, 何清, 宋大萍, 等. 败酱草对对乙酰氨基酚诱导的大鼠药物性肝损伤的保护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 78-83.

Tang WC, He Q, Song DP, et al. Herba Patriniae protects against paracetamol-induced liver injury in rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 78-83.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 012

败酱草对对乙酰氨基酚诱导的大鼠药物性肝损伤的保护作用

唐文诚^{1,2}, 何清¹, 宋大萍², 沈政洪², 王继生^{1*}

(1.西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2.绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 目的 败酱草是败酱科多年生草本植物黄花败酱、白花败酱的带根全草, 具有多种药理活性。本文旨在探究败酱草对对乙酰氨基酚诱导的大鼠药物性肝损伤的保护作用。**方法** 采用尾静脉注射对乙酰氨基酚将大鼠随机分为6组: 对照组、模型组、败酱草低剂量组、败酱草中剂量组、败酱草高剂量组、联苯双酯组。造模同时败酱草低、中、高剂量组每日灌胃败酱草 4、8、16 g/kg, 联苯双酯组每日灌胃联苯双酯 0.3 g/kg, 对照组和模型组灌胃等量生理盐水, 连续 30 d。计算肝脏指数; HE 染色检测肝组织病理损伤程度; 试剂盒检测血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)水平; 酶联免疫吸附实验检测白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)水平; 通过试剂盒检测肝组织匀浆中总超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量。**结果** 与对照组相比较, 模型组肝脏指数显著升高($P < 0.05$), AST、ALT、ALP 水平显著升高($P < 0.05$), TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平显著升高($P < 0.05$), SOD、GSH-Px 含量显著降低($P < 0.05$)、MDA 含量显著升高($P < 0.05$)。与模型组相比较, 败酱草中、高剂量组和联苯双酯组肝脏指数显著降低($P < 0.05$), 病理损伤程度明显改善, AST、ALT、ALP 水平显著降低($P < 0.05$), TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平显著降低($P < 0.05$), SOD、GSH-Px 含量显著升高($P < 0.05$)、MDA 含量显著降低($P < 0.05$)。**结论** 败酱草通过改善肝组织病理损伤、抑制炎症因子的释放、改善氧化应激对对乙酰氨基酚诱导的大鼠药物性肝损伤的具有保护作用。

【关键词】 药物性肝损伤; 败酱草; 对乙酰氨基酚; 氧化应激

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0078-06

Herba Patriniae protects against paracetamol-induced liver injury in rats

TANG Wencheng^{1,2}, HE Qing¹, SONG Daping², SHEN Zhenghong², WANG Jisheng^{1*}

(1. School of pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China.

2. Mianyang Third People's Hospital, Sichuan mental health center, Mianyang 621000)

【Abstract】 Objective Herba Patriniae is a root grass of perennial herbaceous plants in the family *Caprifoliaceae*, with various pharmacological activities. This study was conducted to investigate the protective effect of Herba Patriniae on paracetamol-induced liver injury in rats. **Methods** Rats were intravenously injected with acetaminophen and then randomly divided into the control, model, low-dose Herba Patriniae, medium-dose Herba Patriniae, high-dose Herba Patriniae and

【基金项目】 绵阳市科技局课题(2019YFZJ018)。

【作者简介】 唐文诚(1984—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 天然药物化学及临床药学。E-mail: 15881610506@163.com

【通信作者】 王继生(1974—), 男, 博士, 主任药师, 研究方向: 神经精神药理学及药物蛋白质组学。E-mail: 24475434@qq.com

bifendatum groups. The low-, medium- and high-dose Herba Patriniae groups were gavaged with 4, 8 and 16 g/kg Herba Patriniae once per day, respectively. The bifendatum group received 0.3 g/kg bifendatum, and the control and model groups were given the same amount of normal saline for 30 consecutive days. The liver index was calculated. Hematoxylin and eosin staining was used to detect the degree of pathological injury to the liver tissue. Serum ALT, AST and ALP levels were detected using kits. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 β (IL-1 β) were determined via enzyme-linked immunosorbent assay. Superoxide dismutase (SOD), MDA and GSH-Px contents in the liver homogenate were detected using kits. **Results** Compared with those of the control group, the liver index of the model group was significantly increased, the AST, ALT, ALP, TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels were significantly increased, the SOD and GSH-Px contents were significantly reduced, and the MDA content was significantly increased (all $P < 0.05$). Compared with those of the model group, the liver indexes of the Herba Patriniae and bifendatum groups were significantly reduced, the degree of pathological damage was significantly attenuated, the AST, ALT, ALP, TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels were significantly decreased, the SOD and GSH-Px contents were significantly increased, and the MDA content was significantly decreased (all $P < 0.05$). **Conclusions** Herba Patriniae protected rats from paracetamol-induced liver injury by alleviating pathological injury to the liver tissue, inhibiting the release of inflammatory factors and relieving oxidative stress.

[Keywords] drug-induced liver injury; Herba Patriniae; paracetamol; oxidative stress

药物引起的肝损伤是急性肝衰竭的主要原因,这是由于人体中累积的药物代谢为有毒物质,并有助于产生严重的氧化应激,炎症和细胞凋亡,从而诱发肝细胞坏死最终损害肝^[1]。尽管药物性肝损伤临床发病率相对较低,但在发达国家,它仍然是急性肝衰竭的常见原因^[2]。对乙酰氨基酚(paracetamol, APAP)是世界上最受欢迎和最安全的止痛药之一,然而由于其广泛的可用性,它经常涉及有意或无意的过量使用,可导致严重的肝损伤,目前广泛用于临床建立药物性肝损伤动物模型^[3-4]。

近年来的研究表明,由于中草药具有治疗作用,被认为是改善肝和其他疾病的潜在药物^[5]。败酱草(herba patriniae)是多年生中草药,含有氨基酸、维生素、矿物质和生物碱等有益成分,具有抗氧化、抗菌、消除血瘀,促进肝细胞再生和减轻焦虑的作用^[6]。已有研究表明白花败酱草醇提物通过抗氧化及抑制肝细胞凋亡而改善四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤^[7],说明败酱草的肝保护作用。但败酱草对药物性肝损伤的具体作用机制尚未见报道,本文旨在探究败酱草对对乙酰氨基酚诱导的大鼠药物性肝损伤的保护作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

60 只 SD 清洁级大鼠,雄性,12 周龄,体重 280 ± 10 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011],动物合格证编号:

11400700183999,常规饲喂。所有大鼠均饲养于西南医科大学 SPF 动物房[SYXK(川)2018-065]。本研究经绵阳市第三人民医院伦理委员会批准(IACUC-2020D127-21),实验设计及实施过程中严格遵循动物实验的 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

败酱草(121271-201201)、对乙酰氨基酚(100018-201610)购自中国食品药品检定研究院;联苯双酯(T3273)购自美国 Target Molecule Corp 公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(C0105M)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(A0208)购自上海碧云天生物技术有限公司;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)测试盒(C009-2-1)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)测试盒(C010-2-1)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)测定试剂盒(A059-1-1)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒(A003-1-2)、总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定试剂盒(A001-3-2)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)测定试剂盒(A005-1-2)购自南京建成生物工程研究所;TNF- α (JK-(a)-0016)、IL-6(JK-(a)-1498)、IL-1 β (JK-(a)-E06517)ELISA 测试盒购自上海晶抗生物工程技术有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型建立及分组

将大鼠随机分为 6 组:对照组、模型组、败酱草低剂量组、败酱草中剂量组、败酱草高剂量组、联苯

双脂组, 每组 10 只。除对照组外, 其余各组参照王茜等^[8]方法每日灌胃对乙酰氨基酚 1000 mg/kg, 每日 1 次, 连续 30 d 复制肝损伤模型。造模同时, 败酱草低剂量组、败酱草中剂量组和败酱草高剂量组每日灌胃败酱草 4、8、16 g/kg^[9], 联苯双脂组每日灌胃联苯双脂 0.3 g/kg^[10], 对照组和模型组灌胃等量生理盐水, 连续 30 d。

1.3.2 肝脏指数

最后 1 次灌胃 12 h 后, 测量各组大鼠重, 处死所有大鼠, 测量体重, 计算肝脏指数。肝脏指数 = 肝重量(g)/体重(g) × 100%。

1.3.3 HE 染色

将各组大鼠肝组织于 4% 多聚甲醛中固定 72 h, 随后对已固定的肝组织置于 20% 乙二胺四乙酸中进行脱钙处理, 将样品在梯度浓度的乙醇中脱水并包埋在石蜡中。将石蜡包埋的组织切成 5 mm 切片, 于室温下进行苏木精染色 10 min, 伊红染色 2 min。使用光学显微镜观察肝组织病理学变化。

1.3.4 血清生化指标

按照试剂盒说明书, 采用酶标仪测定血清中 ALT、AST 和 ALP 水平。ALT、AST 在 510 nm 处测 OD 值, AKP 在 520 nm 处测 OD 值。

1.3.5 ELISA

取各组大鼠肝组织, 滴入含有蛋白酶抑制剂的冰缓冲液, 制作成匀浆液, 离心收集上清液。按照 ELISA 试剂盒说明书测定肝组织上清液 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平。

1.3.6 氧化应激

按照试剂盒说明书, 采用酶标仪测定肝组织匀浆中 SOD 含量, 采用可见分光光度计测定丙二醛 MDA、GSH-Px 含量。SOD 在 450 nm 处测 OD 值, MDA 在 532 nm 处测 OD 值, GSH 在 412 nm 处测 OD 值。

1.4 统计学方法

用统计软件 SPSS 19.0 对所有实验数据进行统计分析, 组间差异采用 *t* 检验或单因素方差分析进行检验。结果以平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 败酱草降低对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠肝脏指数

与对照组相比较, 模型组肝脏指数显著升高 (P

< 0.05)。与模型组相比较, 败酱草中、高剂量组和联苯双脂组肝脏指数显著降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 败酱草改善对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠肝组织病理损伤

对照组肝细胞排列整齐, 结构完整。模型组细胞排列紊乱, 有明显出血, 大量炎性细胞浸润。败酱草中、高剂量组和联苯双脂组细胞排列较整齐, 出血明显减少, 炎性细胞浸润减少。见图 1。

2.3 败酱草降低对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠 AST、ALT、ALP 水平

与对照组相比较, 模型组 AST、ALT、ALP 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比较, 败酱草低、中、高剂量组和联苯双脂组 AST、ALT、ALP 水平显著降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 败酱草降低对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平

与对照组相比较, 模型组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比较, 败酱草低、中、高剂量组和联苯双脂组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 败酱草升高对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠 SOD、GSH-Px 含量, 降低 MDA 含量

与对照组相比较, 模型组 SOD、GSH-Px 含量显著降低 ($P < 0.05$)、MDA 含量显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比较, 败酱草低、中、高剂量组和联苯双脂组 SOD、GSH-Px 含量显著升高 ($P < 0.05$)、MDA 含量显著降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 败酱草对对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠肝脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of herba patriniae on hepatic index in rats with paracetamol-induced drug-induced liver injury

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	肝脏指数(%) Liver index
对照组 Control group	0	2.8 ± 0.4
模型组 Model group	0	4.5 ± 0.9 [*]
败酱草低剂量组 Low dose herba patriniae group	4	3.2 ± 0.2 [#]
败酱草中剂量组 Medium dose herba patriniae group	8	3.3 ± 0.3 [#]
败酱草高剂量组 High dose herba patriniae group	16	3.1 ± 0.3 [#]
联苯双脂组 Bifendatum group	0.3	3.2 ± 0.3 [#]

注: 与对照组相比, $^*P < 0.05$; 与模型组相比, $^{\#}P < 0.05$ 。

Note. Compared with control group, $^*P < 0.05$. Compared with model group, $^{\#}P < 0.05$.

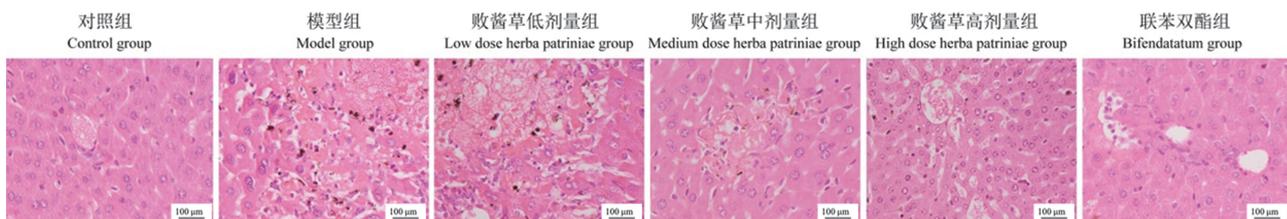


图 1 败酱草对对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠肝组织病理损伤的影响
Figure 1 Effect of herba patriniae on pathological injury of rat liver tissue induced by paracetamol-induced drug-induced liver injury

表 2 败酱草对对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠 AST、ALT、ALP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of herba patriniae on AST, ALT and ALP levels in rats with paracetamol-induced drug-induced liver injury

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	天门冬氨酸氨基转移酶 (U/L) AST	丙氨酸氨基转移酶 (U/L) ALT	碱性磷酸酶 (U/L) ALP
对照组 Control group	0	187.34 ± 27.31	31.80 ± 5.12	115.74 ± 8.53
模型组 Model group	0	342.66 ± 15.77*	104.67 ± 18.36*	158.47 ± 14.25*
败酱草低剂量组 Low dose herba patriniae group	4	310.38 ± 12.03	94.51 ± 18.79	145.33 ± 12.86
败酱草中剂量组 Medium dose herba patriniae group	8	287.32 ± 10.58#	77.36 ± 14.07#	132.34 ± 9.85#
败酱草高剂量组 High dose herba patriniae group	16	230.78 ± 11.57#	68.45 ± 10.75#	112.53 ± 15.31#
联苯双酯组 Bifendatatum group	0.3	227.86 ± 10.91#	65.18 ± 10.17#	110.76 ± 9.34#

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

表 3 败酱草对对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of herba patriniae on TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels in rats with paracetamol-induced drug-induced liver injury

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	肿瘤坏死因子 α (pg/mL) TNF- α	白介素 6 (pg/mL) IL-6	白介素 1 β (pg/mL) IL-1 β
对照组 Control group	0	141.36 ± 5.37	49.72 ± 12.51	24.32 ± 4.33
模型组 Model group	0	357.93 ± 6.57*	193.37 ± 19.44*	159.16 ± 4.52*
败酱草低剂量组 Low dose herba patriniae group	4	196.86 ± 5.53#	145.44 ± 13.85#	140.97 ± 5.63#
败酱草中剂量组 Medium dose herba patriniae group	8	161.85 ± 6.41#	127.61 ± 15.01#	94.85 ± 5.17#
败酱草高剂量组 High dose herba patriniae group	16	121.74 ± 6.36#	104.95 ± 15.93#	52.60 ± 4.47#
联苯双酯组 Bifendatatum group	0.3	149.19 ± 6.74#	120.9 ± 10.45#	40.27 ± 3.25#

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

表 4 败酱草对对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤大鼠 SOD、MDA、GSH-Px 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of herba patriniae on SOD, MDA and GSH-Px levels in rats with paracetamol-induced drug-induced liver injury

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	总超氧化物歧化酶(U/mg Pro) SOD	丙二醛(nmol/mg Pro) MDA	谷胱甘肽过氧化物酶(U/mg Pro) GSH-Px
对照组 Control group	0	237.13 ± 30.39	9.37 ± 0.59	15.72 ± 0.43
模型组 Model group	0	90.31 ± 10.58 [*]	11.25 ± 0.42 [*]	5.6 ± 0.45 [*]
败酱草低剂量组 Low dose herba patriniae group	4	167.64 ± 24.54 [#]	10.82 ± 0.89 [#]	7.8 ± 0.56 [#]
败酱草中剂量组 Medium dose herba patriniae group	8	189.92 ± 16.41 [#]	10.17 ± 0.62 [#]	9.3 ± 0.81 [#]
败酱草高剂量组 High dose herba patriniae group	16	217.54 ± 26.39 [#]	9.54 ± 0.93 [#]	11.24 ± 0.44 [#]
联苯双酯组 Bifendatum group	0.3	226.71 ± 16.73 [#]	9.22 ± 0.46 [#]	13.18 ± 0.32 [#]

注:与对照组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

3 讨论

药物性肝损伤又称药物性肝病,由于化学药品数目增多及生物制剂和保健品的滥用,药物性肝损伤的发病率呈上升趋势^[11]。建立 APAP 诱导的药物性肝损伤模型是研究药物保肝护肝活性的经典方法,以期进一步研究药物性肝损伤的机制,为开发安全高效药的新奠定基础。本文研究发现,败酱草具有改善 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠病理损伤程度,降低肝脏指数的作用。

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)是常见的反应肝损伤的生化标志物,当肝细胞受损时,细胞膜通透性改变,AST、ALT、ALP 释放进入血液,导致血清中 AST、ALT、ALP 水平升高^[12-13]。本文研究发现,败酱草具有降低 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠 AST、ALT、ALP 水平的作用,提示败酱草对 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠具有降酶保肝作用。

肝损伤严重程度取决于炎症因子的释放程度,由于炎症反应参与 APAP 诱导的药物性肝损伤的发生发展过程,抑制炎症因子的释放有助于治疗 APAP 诱导的药物性肝损伤^[14]。IL-6 属于参与机体免疫应答的炎症因子,其含量升高可引发内脏功能性损害,同时使 T 淋巴细胞增殖、分化,从而加剧机体炎症反应^[15]。TNF- α 是肝中重要的促炎、免疫调节因子,可引发肝组织炎细胞聚集,IL-1 β 在多种脏器中起重要作用,其高表达预示着炎症的发生^[16]。韩亮等^[17]研究发现败酱草通过下调 TNF- α 、IL-1 β 水平减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠的组织学

损伤程度。Seo 等^[18]研究发现黄花败酱提取物能抑制急性胰腺炎大鼠炎症细胞因子的表达。本文研究发现,败酱草具有降低 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平的作用。提示败酱草抑制 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠炎症因子的释放。

APAP 诱导药物性肝损伤的过程中,大量的氧自由基量生成和氧化应激次数的增多会加重肝损伤过程^[19]。MDA 是脂质发生过氧化反应的氧化终产物,测定 MDA 含量可反映机体脂质过氧化的程度,SOD 在人体中水平高低可间接反映机体清除自由基的能力。测定 MDA 及 SOD 含量,可有助于分析肝损伤程度和肝修复能力。GSH-Px 可衡量机体抗氧化能力强弱,测定肝组织中 GSH-Px 含量能较好的反映机体抗氧化的能力,间接反映肝细胞膜的修复程度^[20]。孟良玉等^[21]研究发现败酱草提取物可显著降低小鼠血清及组织 MDA 含量,提高 SOD、GSH-Px 和 CAT 活力。本文研究发现,败酱草具有升高 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠 SOD、GSH-Px 含量,降低 MDA 含量。提示败酱草通过抗氧化应激对 APAP 诱导的药物性肝损伤大鼠具有保护作用。

综上所述,败酱草通过改善肝组织病理损伤,降低血清生化酶水平,抑制炎症因子的释放,减轻氧化应激水平对 APAP 诱导的药物性肝损伤模型大鼠具有保护作用。为临床应用败酱草治疗药物性肝损伤提供了一定实验依据,但败酱草对 APAP 诱导的药物性肝损伤的具体分子作用机制还需进一步实验探讨。

参考文献:

- [1] Yan T, Huang J, Nisar MF, et al. The beneficial roles of sirt1 in drug-induced liver injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8506195.
- [2] Fu S, Wu D, Jiang W, et al. Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: Challenges and future perspectives [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1667.
- [3] Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(2): 221-234.
- [4] Pan Y, Cao M, You D, et al. Research progress on the animal models of drug-induced liver injury: Current status and further perspectives [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1283824.
- [5] Yan T, Wang H, Zhao M, et al. Glycyrrhizin protects against acetaminophen-induced acute liver injury via alleviating tumor necrosis factor α -mediated apoptosis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(5): 720-731.
- [6] Fu B, Wu Q, Dang M, et al. Inhibition of pseudomonas aeruginosa biofilm formation by traditional chinese medicinal herb herba patriniae [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9584703.
- [7] 黄素华, 陈彤, 林芳, 等. 白花败酱草醇提物对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *西北农林科技大学学报 (自然科学版)*, 2019, 47(7): 47-53, 61.
- [8] 王茜, 郝蕾, 韩雪, 等. 解毒护肝方对药物性肝损伤大鼠 jak2/stat3 通路的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6): 144-149.
- [9] 韩亮, 刘昌辉. 败酱草提取物对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的保护作用 [J]. *广东药学院学报*, 2013, 29(1): 73-75.
- [10] 刘华, 薛娟, 唐振球, 等. 关黄柏对对乙酰氨基酚诱导大鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *中医药信息*, 2017, 34(2): 1-4.
- [11] 余文豪, 刘汶. 药物性肝病研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(5): 398-402.
- [12] Naguib YM, Azmy RM, Samaka RM, et al. Pleurotus ostreatus opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 494.
- [13] Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-induced liver injury: Pattern recognition and future directions [J]. *Gut and liver*, 2016, 10(1): 27-36.
- [14] Knockaert L, Descatoire V, Vadrot N, et al. Mitochondrial cyp2e1 is sufficient to mediate oxidative stress and cytotoxicity induced by ethanol and acetaminophen [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(2): 475-484.
- [15] Chen Y, Guo J, Qian G, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(9): 1429-1437.
- [16] 李峰, 包海鹰. 人参根总皂苷对 apap 诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *上海医药*, 2019, 40(3): 55-59.
- [17] 韩亮, 刘昌辉. 败酱草对溃疡性结肠炎大鼠结肠 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 表达的干预作用 [J]. *今日药学*, 2013, 23(2): 78-80.
- [18] Seo SW, Park CS, Hong SH, et al. Inhibitory effect of patrinia scabiosaefolia on acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(7): 1110-1114.
- [19] He M, Zhang S, Jiao Y, et al. Effects and mechanisms of rifampin on hepatotoxicity of acetaminophen in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(9): 3142-3149.
- [20] Pal M, Li SH, Tewari SK, et al. Diterpenoid compounds from vitex agnus-castus [J]. *Chem Nat Compd*, 2013, 49(4): 635-638.
- [21] 孟良玉, 卢佳琨, 蔡文倩, 等. 败酱草提取物体内抗氧化活性研究 [J]. *食品工业科技*, 2012, 33(22): 372-374.

[收稿日期] 2020-06-28