

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.011
文章编号: 1005-8982 (2021) 19-0058-06

实验研究·论著

苦参碱对对乙酰氨基苯酚诱导的小鼠药物性肝损伤的保护作用及机制*

常乐乐¹, 王思源¹, 窦乐¹, 贾蒙¹, 王腾飞², 胥冰²

(陕西中医药大学 1. 临床医学系, 2. 医学技术学院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: **目的** 探讨苦参碱(KSJ)对对乙酰氨基苯酚(APAP)诱导的小鼠药物性肝损伤的保护作用及机制。**方法** 雄性C57BL/6小鼠40只, 随机分为空白对照组、APAP组、KSJ大剂量组[2.8 mg/(kg·d)]、KSJ中剂量组[1.4 mg/(kg·d)]和KSJ小剂量组[0.7 mg/(kg·d)], 每组8只。空白对照组和APAP组小鼠尾静脉注射10%葡萄糖溶液10 ml/(kg·d); KSJ大剂量组、KSJ中剂量组和KSJ小剂量组分别注射相应浓度的KSJ葡萄糖溶液10 ml/(kg·d), 连续给药7 d。末次给药后1 h, 除空白对照组外其他各组小鼠腹腔注射APAP 400 mg/kg, 复制急性药物性肝损伤模型, 空白对照组小鼠予以等量无菌生理盐水进行一次性腹腔注射, 模型复制结束后禁食不禁水24 h。24 h后, 小鼠眼球采血, 检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平; 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测IL-6、TNF- α 水平; 取肝脏组织行苏木精-伊红(HE)染色, 观察小鼠肝脏病理学改变。**结果** 与APAP组比较, KSJ对APAP诱导的小鼠药物性肝损伤具有一定的保护作用, 包括降低血清AST和ALT水平($P < 0.05$), 提高SOD活力, 降低MDA含量($P < 0.05$), 以及减轻肝脏病理损伤程度和肝细胞凋亡程度。同时KSJ对APAP刺激诱导产生的TNF- α 和IL-6具有抑制作用($P < 0.05$), 并且呈剂量依赖性。**结论** KSJ对APAP诱导的小鼠药物性肝损伤具有保护作用, 其机制与降低炎症因子水平, 降低氧化应激, 提高抗氧化能力有关。

关键词: 药物性肝损伤; 苦参碱; 对乙酰氨基苯酚

中图分类号: R575

文献标识码: A

Protective mechanism of matrine against liver injury induced by acetaminophen in mice*

Le-le Chang¹, Si-yuan Wang¹, Le Dou¹, Meng Jia¹, Teng-fei Wang², Bing Xu²

(1. Department of Clinical Medicine, 2. College of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

Abstract: Objective To observe the effects of matrine (KSJ) on liver injury induced by acetaminophen (APAP) in mice. **Methods** Forty healthy male C57BL/6 mice were randomly divided into blank group, model group, KSJ high dose group 2.8 mg/(kg·d), KSJ medium dose group 1.4 mg/(kg·d), and KSJ low dose group 0.7 mg/(kg·d), eight in each group. Blank group and APAP group were injected with 10% glucose solution 10 ml/(kg·d) in the tail vein; KSJ high dose group 2.8 mg/(kg·d), KSJ medium dose group 1.4 mg/(kg·d), KSJ low dose group 0.7 mg/(kg·d) were injected with the corresponding concentration of matrine glucose solution 10 ml/(kg·d), continuous injection for 7 days. One hour after the last injection, acetaminophen (400 mg/kg) was injected intraperitoneally into each group except blank group to establish acute liver injury model. Equal amount of saline was injected intraperitoneally

收稿日期: 2021-03-11

* 基金项目: 2018年陕西省大学生创新创业训练计划项目(No. 201831052)

[通信作者] 胥冰, E-mail: xubing-95@163.com

into the blank group. After the end of modeling, fasting within 24 hours but water is allowed. Serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), IL-6, TNF- α , and hepatic histopathology was detected routinely after eyeball blood sampling. **Results** Compared with the model group, matrine has protective effects on liver injury induced by acetaminophen (APAP) in mice, including lowering serum ALT and AST levels ($P < 0.05$), increasing SOD activity, lowering MDA content ($P < 0.05$), and reducing the degree of liver pathological and hepatocyte apoptosis. Meanwhile, the levels of IL-6 and TNF- α were reduced ($P < 0.05$), and the effect was dose dependent. **Conclusions** Matrine can obviously decrease liver injury induced by acetaminophen (APAP) in mice, which may be related to reducing inflammatory factor levels, reducing oxidative stress, and improving antioxidant capacity.

Keywords: chemical and drug induced liver injury; matrine; acetaminophen

近年来, 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是临床上较为常见的急性肝衰竭的主要病因, 其危害仅次于病毒性肝炎、脂肪肝。据 WHO 近期统计, 每年发生率约 20/10 万人, 病死率已经跃居世界第五。然而, 目前 DILI 的预测及诊断相对困难, 缺乏效果好的治疗方法^[1]。对乙酰氨基苯酚 (Acetaminophen, APAP) 是目前临床上常用的解热镇痛类药物, 长时间大剂量服用 APAP 可致 DILI^[2]。苦参碱 (KSJ) 是提取于豆科植物苦参的干燥根、植株、果实的一种生物碱, 具有多种重要的药理作用, 如抗炎、抗纤维化、抗肿瘤、抗病毒等^[3]。目前, KSJ 已被广泛应用于多种肝脏疾病和恶性肿瘤的治疗中^[4], 其对 APAP 所致肝损伤的保护效果尚未见报道, 因此本实验以 APAP 诱导的小鼠急性药物性肝损伤为模型, 研究 KSJ 对急性 DILI 的保护作用及机制, 为临床预防和治疗 DILI 提供一定的参考价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40 只健康成年 C57BL/6 小鼠, 雄性, 体重 (20 ± 2)g, 购自西安交通大学医学部实验动物中心, 动物许可证编号: SCXK (陕) 2017-003。饲养室温度 (24 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 湿度 40% ~ 80%。实验开始前, 动物需饲养 1 周左右以适应环境。

1.2 药物与试剂

注射用 KSJ (山东瑞阳制药股份有限公司, 批号: H20040171); 对乙酰氨基苯酚 (上海麦克林生化科技有限公司, 批号: M00118008); 10% 葡萄糖注射液 (济宁辰欣药业股份有限公司, 批号: 1306251360); 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒 (批号: 20180612)、

丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 试剂盒 (批号: 20180602)、超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒 (批号: 20180608) 及丙二醛 (MDA) 试剂盒 (批号: 20180603) 购自南京建成生物研究所; 小鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒、白细胞介素-6 (IL-6) ELISA 试剂盒购自研域 (上海) 生物科技有限公司。

1.3 仪器与设备

DQP-9010 型石蜡冷冻切片机 (上海华岩仪器设备有限公司), 精密电子天平 (上海舜宇恒平有限责任公司), 高速冷冻离心机 (无锡昊特科技有限公司), 全自动酶标仪 [华泰和合 (北京) 商贸有限公司]。

1.4 分组及给药

小鼠适应环境 1 周后, 随机取 40 只健康成年 C57BL/6 小鼠分为空白对照组、APAP 组、KSJ 大剂量组、KSJ 中剂量组和 KSJ 小剂量组, 每组 8 只。KSJ 小、中、大剂量组小鼠参考相关文献^[5]分别尾静脉注射 KSJ 0.7 mg/(kg·d)、1.4 mg/(kg·d)、2.8 mg/(kg·d), 给药 10 ml/kg, 连续注射 7 d, KSJ 用 10% 葡萄糖溶液配制。空白对照组、APAP 组小鼠注射等剂量溶媒 (10% 葡萄糖溶液 10 ml/kg) 7 d。末次给药后 1 h, 除空白对照组外其他各组小鼠一次性腹腔注射 APAP 400 mg/kg, 复制 APAP 小鼠急性药物性肝损伤模型^[6]。空白对照组小鼠则一次性腹腔注射等量生理盐水。禁食不禁水 24 h。

1.5 标本采集与检测

1.5.1 小鼠血清 AST、ALT 活力检测 对乙酰氨基酚处理 24 h 后, 小鼠摘除眼球取血, 37 $^{\circ}\text{C}$ 静置 1 h, 于离心机 5 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 用 PBS 稀释 10 倍, 检测 AST、ALT 活力。

1.5.2 小鼠肝脏 MDA、SOD 含量检测 眼球取血

后,立即处死小鼠,取出小鼠肝脏后加生理盐水制成 10% 的肝匀浆,按照试剂盒说明书操作,于酶标仪 450 nm 波长处读取各孔的吸光度值并记录,检测肝组织中 MDA、SOD 活性。

1.5.3 小鼠血浆 TNF- α 和 IL-6 水平检测 取出冷冻血浆样品,恢复至室温,混匀,常温下离心机 5 000 r/min 离心 5 min,取上清液 50 μ l,按照 ELISA 试剂盒说明书操作,检测血浆中 TNF- α 和 IL-6 的水平。操作完成后 30 min 内,于酶标仪 450 nm 波长处读取各孔的吸光度值并记录。最后根据标准曲线计算对应样品的浓度。

1.5.4 小鼠肝脏病理学检查 10% 甲醛固定小鼠肝脏,24 h 后梯度酒精脱水,二甲苯透明,常规浸蜡包埋,制片,HE 染色。观察肝脏组织病理变化。

1.5.5 免疫组织化学染色检测小鼠肝脏 TNF- α 和 IL-6 表达 切片常规脱蜡,各级浓度酒精水化,抗原修复(微波修复),冷却至室温。滴加山羊血清封闭液,37 $^{\circ}$ C 恒温箱放置 30 min,加稀释(1:200)的一抗(TNF- α 、IL-6),4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜。PBS 洗片 5 min \times 3 次,加二抗后,37 $^{\circ}$ C 恒温箱放置 30 min, PBS 洗片 5 min \times 3 次,滴加 ABC 复合物 50 μ l,37 $^{\circ}$ C 恒温箱放置 30 min, PBS 洗片 5 min \times 3 次。每张切片加 1 滴 DAB 液显色 20 min,苏木素复染 60 s,各级浓度酒精快速脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,光镜观察。阴性对照用 PBS 代替一抗(TNF- α 、IL-6),其他步骤相同。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用秩和检验(H 检验)或方差分析,进一步两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠血清 AST 和 ALT 活力比较

各组小鼠血清 AST 和 ALT 活力比较,经秩和检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。APAP 组 AST、ALT 活力较空白对照组增强($P < 0.05$); APAP 组 AST、ALT 活力与 KSJ 小剂量组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); KSJ 中、大剂量组 AST、ALT 活力较 APAP 组降低($P < 0.05$); KSJ 小、中、大剂量组间 AST、ALT 活力两两比较,差异有统计学意义($P <$

0.05),且呈剂量依赖性。见表 1。

表 1 小鼠血清 AST、ALT 活力比较 ($n=8$, u/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | AST | ALT |
|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 空白对照组 | 39.74 \pm 8.16 | 35.97 \pm 9.20 |
| APAP 组 | 8 123.71 \pm 262.22 ^① | 8 065.28 \pm 257.95 ^① |
| KSJ 小剂量组 | 8 002.77 \pm 138.32 | 7 926.69 \pm 143.22 |
| KSJ 中剂量组 | 5 563.01 \pm 126.61 ^{②③} | 6 107.02 \pm 547.94 ^{②③} |
| KSJ 大剂量组 | 2 295.62 \pm 553.09 ^{②③④} | 2 579.00 \pm 510.68 ^{②③④} |
| H 值 | 12.900 | 13.033 |
| P 值 | 0.012 | 0.011 |

注:①与空白对照组比较, $P < 0.05$;②与 APAP 组比较, $P < 0.05$;③与 KSJ 小剂量组比较, $P < 0.05$;④与 KSJ 中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 小鼠肝脏 MDA 和 SOD 含量的比较

各组小鼠肝脏 MDA 和 SOD 含量比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。APAP 组 MDA 含量较空白对照组升高($P < 0.05$),SOD 含量降低($P < 0.05$); KSJ 小、中、大剂量组 MDA 含量较 APAP 组下降($P < 0.05$),SOD 含量升高($P < 0.05$); KSJ 小、中、大剂量组间 MDA 和 SOD 含量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且呈剂量依赖性。见表 2。

表 2 小鼠肝脏 MDA、SOD 含量比较 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | MDA/(nmol/mg) | SOD/(u/mg) |
|----------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 空白对照组 | 3.04 \pm 0.38 | 422.93 \pm 22.84 |
| APAP 组 | 12.23 \pm 2.52 ^① | 246.74 \pm 37.28 ^① |
| KSJ 小剂量组 | 6.84 \pm 0.60 ^② | 303.03 \pm 4.01 ^② |
| KSJ 中剂量组 | 5.45 \pm 0.29 ^{②③} | 328.29 \pm 5.59 ^{②③} |
| KSJ 大剂量组 | 4.35 \pm 0.61 ^{②③④} | 360.92 \pm 33.02 ^{②③④} |
| F 值 | 26.337 | 21.055 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 |

注:①与空白对照组比较, $P < 0.05$;②与 APAP 组比较, $P < 0.05$;③与 KSJ 小剂量组比较, $P < 0.05$;④与 KSJ 中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 小鼠血清 TNF- α 和 IL-6 水平比较

各组小鼠血清 TNF- α 和 IL-6 水平比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。APAP 组 TNF- α 和 IL-6 水平较空白对照组升高($P < 0.05$);

KSJ 小、中、大剂量组 TNF- α 和 IL-6 水平较 APAP 组降低 ($P < 0.05$); KSJ 小、中、大剂量组间 TNF- α 和 IL-6 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性。见表 3。

表 3 小鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平比较 ($n=8$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | TNF- α | IL-6 |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 空白双井组 | 246.57 \pm 51.62 | 83.34 \pm 26.84 |
| APAP 组 | 478.64 \pm 60.24 ^① | 215.68 \pm 47.77 ^① |
| KSJ 小剂量组 | 431.59 \pm 52.60 ^② | 203.49 \pm 33.54 ^② |
| KSJ 中剂量组 | 327.46 \pm 38.23 ^{②③} | 159.64 \pm 14.78 ^{②③} |
| KSJ 大剂量组 | 249.39 \pm 44.31 ^{②③④} | 90.23 \pm 11.89 ^{②③④} |
| F 值 | 13.093 | 12.809 |
| P 值 | 0.001 | 0.001 |

注: ①与空白对照组比较, $P < 0.05$; ②与 APAP 组比较, $P < 0.05$; ③与 KSJ 小剂量组比较, $P < 0.05$; ④与 KSJ 中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 小鼠肝组织病理变化

各组小鼠肝脏大体病理变化肉眼观, 空白对照组小鼠肝脏外观呈红褐色, 表面光滑, 质软, 大小形态正常未见变性和坏死; APAP 组小鼠肝脏损伤明显, 体积变大, 表面有点状充血、变性和坏死; KSJ 小、中、大剂量组小鼠肝脏变性和坏死程度明显较 APAP 组减轻, 且 KSJ 大剂量组效果更明显。见图 1。

各组小鼠肝脏镜下病理变化光镜下, 空白对照组肝细胞核排列规整, 清晰可见肝小叶结构, 肝细胞索呈放射状排列; APAP 组肝细胞结构破坏严重, 肝细胞有不同程度的坏死和变性, 肝细胞浆中出现大小各异的圆形空泡, 中央静脉淤血; 与 APAP 组比较, KSJ 小、中、大剂量组可见肝细胞的坏死和变性程度有不同程度的减轻, 其中以大剂量组的改善作用最为明显。见图 2。

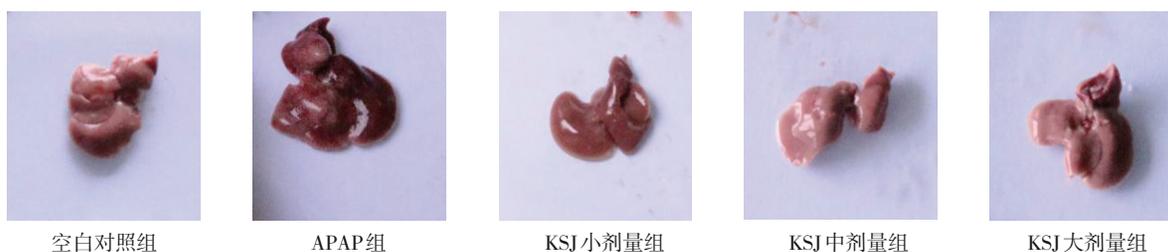


图 1 各组小鼠肝组织病理变化

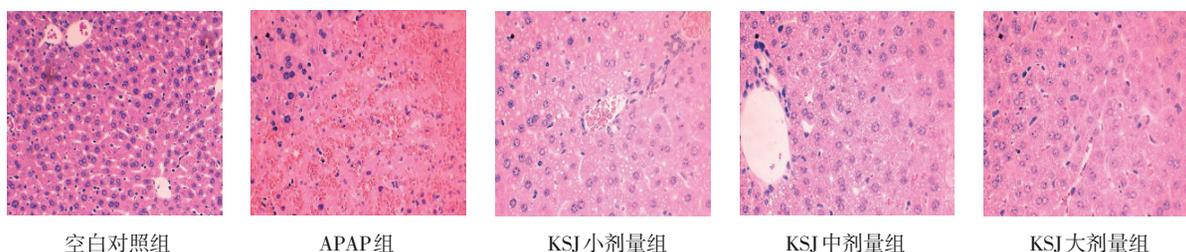


图 2 光镜下各组小鼠肝组织病理变化 (HE 染色 $\times 400$)

2.5 各组小鼠肝脏 TNF- α 和 IL-6 的表达

各组小鼠肝脏免疫组织化学染色检测结果见图 3、4。以细胞胞质中有明显的棕黄色颗粒作为 TNF- α 、IL-6 阳性表达判定。空白组肝细胞核排列规整, 清晰可见肝小叶结构, 肝细胞索呈放射状排列, 肝脏中仅有少量 TNF- α 、IL-6 表达。

相比空白组, APAP 组肝细胞结构破坏严重, 肝细胞有不同程度的坏死和变性, 肝脏中 TNF- α 、IL-6 表达水平升高; 与 APAP 组比较, KSJ 小、中、大剂量组可见肝细胞坏死和变性有不同程度减轻, 肝脏中 TNF- α 、IL-6 表达水平逐级下降, 其中以大剂量组的下降最为明显。

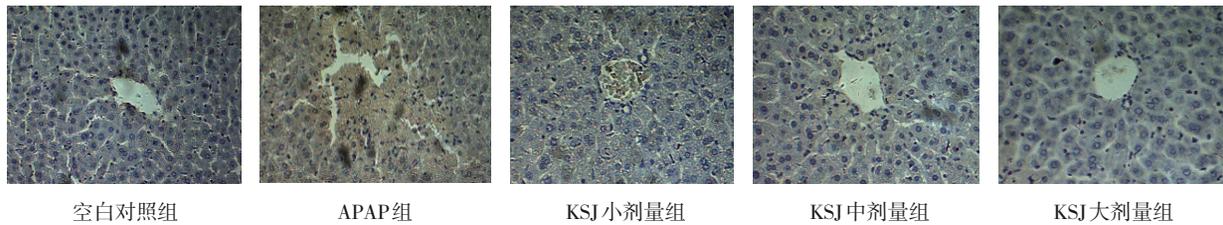


图3 各组小鼠肝脏TNF- α 的表达 (免疫组织化学 $\times 400$)

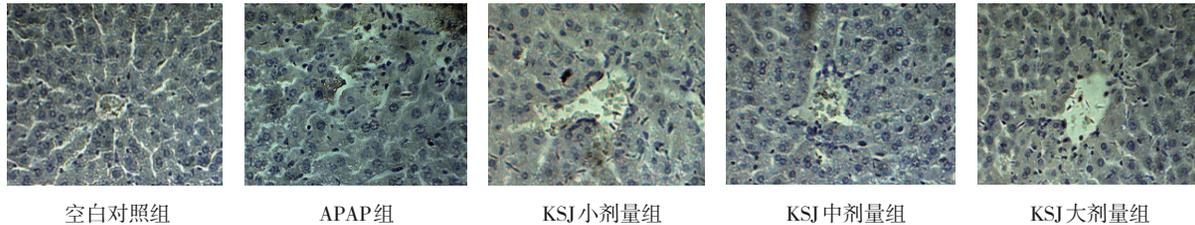


图4 各组小鼠肝脏IL-6的表达 (免疫组织化学 $\times 400$)

3 讨论

肝脏是人体和动物最重要的代谢场所，许多重要的化学反应都在肝脏进行，也是体内重要的解毒和合成器官，所以易遭受各种药物和代谢产物的损伤^[7]。

DILI是目前临床常见的一种药物源性疾病，引起DILI最常见的药物是APAP。在疾病早期，可通过停止使用致肝损伤药物并服用保肝药物恢复肝脏功能，如果未及时发现并积极治疗，可发展为急性肝损伤。近年来，中药在药物性肝损伤的治疗中发挥着独特优势。本实验通过复制APAP所致小鼠急性药物性肝损伤模型，进而探究KSJ对药物性肝损伤的保护作用及机制。

DILI的发病机制尚未完全阐明，通过对其机制的研究可以为临床预防和治疗药物性肝损伤提供更多的可能性。肝细胞的坏死、凋亡几乎贯穿于所有肝脏疾病中，不同的是诱发其凋亡的机制存在特异性差异^[8-10]。目前的研究发现^[11-13]，DILI的发生是多种因素共同作用的结果，包括药物的直接毒性损害、特异质肝毒性、线粒体功能损伤、炎症反应等。

AST和ALT绝大部分分布在肝细胞内，只有小部分存在于肌细胞中。所以当肝脏受损时，肝细胞膜遭到破坏，AST和ALT便进入血液，使得血液中AST和ALT含量升高，因此AST和ALT可作为评价肝脏生理功能的重要指标^[14]。KSJ组小鼠血清AST和ALT含量较APAP组降低，这表明KSJ在一

定程度上减轻APAP所致小鼠药物性肝损伤程度。

体内脂质过氧化物的最终代谢产物是MDA，所以MDA可以反映脂质过氧化物指标和肝细胞损伤的程度^[15]。SOD是机体抗氧化系统中较为关键的酶，其活性降低时，机体内自由基含量就会上升，致使脂质过氧化，进一步损伤肝细胞^[16]。本实验给予APAP后APAP组小鼠肝组织中MDA含量明显提高，SOD活性明显下降，说明小鼠抗氧化系统遭受严重破坏，肝组织发生氧化损伤，而给予KSJ后MDA含量较APAP组有所下降，SOD活性有所提高，其中KSJ大剂量组作用更为明显。

炎症因子和氧自由基在肝损伤过程中发挥重要作用。研究发现^[17-20]，TNF- α 和IL-6是在APAP诱导小鼠肝损伤中比较重要的炎症因子，因此，TNF- α 和IL-6可以反映药效和肝损伤程度^[21]。本实验结果表明，APAP模型复制后TNF- α 和IL-6水平明显升高，经过KSJ治疗的小鼠血清TNF- α 和IL-6水平下降，说明KSJ可以抑制炎症因子TNF- α 和IL-6的产生，保护APAP所致肝损伤。HE染色结果显示KSJ组小鼠肝组织变性、坏死明显减轻，说明KSJ可以减轻炎症反应，抑制细胞变性、坏死。

目前，DILI的主要治疗方法是停止使用可疑致肝损伤药物。临床药物治疗^[22-24]主要包括N-乙酰半胱氨酸、双环醇和甘草酸制剂等，但大多都是经验用药。糖皮质激素疗效尚不明确，需结合治疗效果和有可能引起的不良反应充分权衡后使用。对有严重并发症的患者，可考虑进行肝移植。

KSJ生物活性广泛, 具有抗炎、抗纤维化、抗肿瘤和抗病毒等多重药理作用^[3]。临床已被用于治疗各种肝脏疾病。赵岩^[25]指出, KSJ可以降低四氯化碳(CCL₄)所致大鼠肝损伤的ALT、AST、IL-6和TNF- α 水平, 减轻肝脏炎症细胞浸润和肝细胞损伤程度。吴洋等^[26]指出, KSJ可能通过抗氧化作用保护肝细胞。本实验结果表明, KSJ可以降低血清ALT和AST水平、降低MDA含量, 提高SOD活力, 以及减轻肝脏病理损伤和肝细胞凋亡程度。同时对APAP诱导产生的TNF- α 和IL-6具有抑制作用, 并且其效果呈剂量依赖性。

综上所述, KSJ对APAP诱导的小鼠DILI具有良好的保护作用, 其作用机制可能与抗炎抗氧化和抑制细胞凋亡有关, 因此, KSJ可作为DILI肝损伤治疗的候选药, 为临床治疗DILI和探讨其发病机制提供了一定的实验数据。

参 考 文 献 :

- [1] 袁玲, 杨永耿, 沈有秀, 等. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(2): 375-378.
- [2] 乞振兰, 王梓, 李伟, 等. 人参果花青素对对乙酰氨基酚致小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中草药, 2017, 48(13): 2704-2710.
- [3] 智信, 陈晓, 苏佳灿. 苦参碱药理作用研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(1): 123-127.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗急性肝损伤的药理作用研究进展[J]. 抗感染药学, 2018, 15(10): 1657-1662.
- [5] 陈立波, 郝六平, 王宏, 等. 注射用盐酸苦参碱对卡介苗加脂多糖致小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 现代预防医学, 2008(21): 4305-4306.
- [6] 徐瑞, 刘钊, 付千, 等. 竹节参多糖对对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2020, 39(1): 51-55.
- [7] YUKO T, HAYS F A. A link between Alzheimer' s and type II diabetes mellitus? Ca²⁺-mediated signal control and protein localization[J]. Bioessays, 2018, 40(6): e1700219.
- [8] 王海珍, 李秀惠. 药物性肝损伤发病机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 883-887.
- [9] 杨雪, 涂荣芳, 杨晋辉. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 509-513.
- [10] REAL M, BARNHILL M S, CORY H, et al. Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature[J]. Drug Safety, 2019, 42(3): 365-387.
- [11] GARCÍA-CORTÉS M, ORTEGA-ALONSO A, LUCENA M I, et al. Drug-induced liver injury: a safety review[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2018, 17(8): 795-804.
- [12] 郭荣荣, 张缙云. 药物性肝损伤发病机制研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 27-30.
- [13] HAMILTON L A, YODER A C, COLLINS R E, Drug-induced liver injury[J]. AACN Advanced Critical Care, 2016, 27(4): 430-440.
- [14] 郑红琴, 魏慧聪. 血清ALT、AST和GGT水平检测在肝脏疾病诊断中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2018, 27(24): 4467-4468.
- [15] 孙小茗, 左晓彬, 王春宇, 等. 蟾蜍菊内酯对对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 86-91.
- [16] 张俊逸, 罗光明, 柴华文, 等. 栀子油对对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国油脂, 2019, 44(11): 127-130.
- [17] 艾国, 雒真龙, 张志成, 等. 炎症相关细胞因子及趋化因子在小鼠自身免疫性肝损伤不同时期的表达及作用[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(2): 20-24.
- [18] 林宗斌, 冯喜英, 久太, 等. 白细胞介素6、白细胞介素15与疾病相关性的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志, 2018, 11(4): 492-495.
- [19] CHEN T, WANG R, JIANG W, et al. Protective effect of astragaloside IV against paraquat-induced lung injury in mice by suppressing Rho signaling[J]. Inflammation, 2016, 39(1): 483-492.
- [20] CHAO S, HIROSHI K, SHINJI F. Interleukin-17A plays a pivotal role in chemically induced hepatocellular carcinoma in mice[J]. Digestive Diseases & Sciences, 2016, 61(2): 474-488.
- [21] 陈俐秀, 蒋璐慧, 卢顺玉, 等. 柿寄生提取物对对乙酰氨基酚诱导小鼠肝损伤的保护作用及作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(14): 1435-1438.
- [22] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.
- [23] 党中勤, 徐璐一, 李梦阁. 药物性肝损伤研究及治疗进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 24-26.
- [24] 吴宇宇, 袁苏榆, 孙四珍, 等. 药物性肝损伤诊断治疗进展概述[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(8): 550-555.
- [25] 赵岩. 苦参碱对四氯化碳肝损伤大鼠炎症因子的影响[J]. 中医药临床杂志, 2015(5): 131-132.
- [26] 吴洋, 王洋, 马学琴, 等. 苦参碱对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(19): 6-9.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 常乐乐, 王思源, 窦乐, 等. 苦参碱对对乙酰氨基酚诱导的小鼠药物性肝损伤的保护作用及机制[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 58-63.

Cite this article as: CHANG L L, WANG S Y, DOU L, et al. Protective mechanism of matrine against liver injury induced by acetaminophen in mice[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(19): 58-63.