

水飞蓟宾对小鼠急性肝损伤的保护作用

杨婷婷¹, 王伟², 李国全³, 王佩贤², 黎明¹, 谭许朋¹, 齐绍云¹, 周龙艳¹, 胡旭光^{1*}

(1. 广东药科大学 中药学院, 广州 510006; 2. 安健药物研究院, 广州 510224;
3. 广州市医疗救助服务中心, 广州 510023)

[摘要] 目的:研究水飞蓟宾对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)与D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-Gal)所致的急性肝损伤的保护作用。方法:分别取健康昆明种小鼠84只,随机分为6组,即正常组、急性肝损伤模型组、水飞蓟宾低、中、高剂量组、阳性药组,除正常组外,分别ip 0.2% CCl₄和800 mg·kg⁻¹ D-Gal,造模后1,6 h这2个时间点,尾静脉注射不同剂量的水飞蓟宾(120,240,480 mg·kg⁻¹),CCl₄所致的急性肝损伤给予阳性药硫普罗宁(40 mg·kg⁻¹),D-Gal所致的肝损伤给予甘草酸二铵组(30 mg·kg⁻¹);造模24 h后,检测血清中天门冬氨酸氨基转移酶(AST),谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平及肝组织匀浆中超氧化歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),还原型谷胱甘肽(GSH)水平,苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织切片的病理变化。结果:与正常组比较,CCl₄和D-Gal所致的急性肝损伤模型中AST,ALT,MDA的水平明显升高(P<0.01),SOD,GSH的水平明显降低(P<0.01);与CCl₄,D-Gal所致的急性肝损伤模型组比较,水飞蓟宾低、中、高3个剂量组明显降低AST,ALT和MDA的水平及升高SOD,GSH的水平(P<0.01)。肝脏的病理切片结果显示,模型组肝细胞明显的坏死、变性等病变,水飞蓟宾给药后肝小叶结构尚完整,肝细胞未见明显病灶。结论:水飞蓟宾对CCl₄和D-Gal所致的小鼠急性肝损伤具有良好的保护作用。

[关键词] 水飞蓟宾; 四氯化碳; 氨基半乳糖; 急性肝损伤; 保护作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0102-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100102

Protective Effects of Silibinin on Acute Liver Injury in Mice

YANG Ting-ting¹, WANG Wei², LI Guo-quan³, WANG Pei-xian², LI Ming¹, TAN Xu-peng¹,
QI Shao-yun¹, ZHOU Long-yan¹, HU Xu-guang^{1*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. Anjian Drug Research Institute, Guangzhou 510224, China;
3. The Medical Treatment Service Center in Guangzhou, Guangzhou 510023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects of Silibinin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride (CCl₄) and D-galactosamine (D-Gal). **Method:** Totally 84 healthy Kunming mice were randomly divided into normal group, acute liver injury model group, silibinin low dose group, middle dose group and high dose group, and positive drug group. All the other groups except normal group received intraperitoneal injection of carbon tetrachloride (0.2%) and galactosamine (800 mg·kg⁻¹). 1 hour and 6 hours after modeling, silibinin of different doses (120, 240, 480 mg·kg⁻¹) was applied by the tail vein injection. Positive drug Tiopronin (40 mg·kg⁻¹) was given for the acute liver injury induced by CCl₄, and diammonium glycyrrhizinate (30 mg·kg⁻¹) was given for the liver injury induced by D-Gal. 24 hours after modeling, the levels of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) in serum, and superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde

[收稿日期] 20150813(007)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2013125)

[第一作者] 杨婷婷,在读硕士,从事新药的药效与安全性评价研究,E-mail:yangt201321@163.com

[通讯作者] *胡旭光,博士,副教授,从事中医药防治消化系统疾病的作用及机制研究,Tel:020-39352180,E-mail:hxguang21@163.com

(MDA), reduced glutathione (GSH) levels in liver homogenate were detected. Pathological changes of liver slices were investigated by htoxylin-eosin (HE) staining. **Result:** As compared with the normal group, the levels of AST, ALT and MDA were significantly increased in CCl_4 and *D*-Gal models ($P < 0.01$); SOD and GSH levels were decreased significantly ($P < 0.01$). As compared with CCl_4 and *D*-Gal model groups, the levels of AST, ALT and MDA were significantly reduced in the silibinin treatment groups, while the levels of SOD and GSH were increased ($P < 0.01$). Pathological results showed that the hepatic cells of the model group had obvious necrosis and lesions; the structure of hepatic lobule was still completed and no obvious lesion were found in hepatic cells after silibinin treatment. **Conclusion:** Silibinin could well protect the acute hepatic injury induced by carbon tetrachlited and galactosamine.

[**Key words**] silibinin; carbon tetrachlited; galactosamine; acute liver injury; protective effect

肝脏是人体重要的器官,具有消化、吸收、代谢、解毒和造血等多种功能,是人体解毒多种物质的贮藏和代谢的重要场所,多种肝病长期会造成肝损伤,会导致肝组织的纤维化,还可能进一步引起肝硬化、肝癌的发生。因此防治肝损伤具有重要的临床意义。

水飞蓟素是从植物水飞蓟中提取出来的,为水飞蓟素中的主要生物活性成分之一,对肝损伤的修复有很好的作用^[1]。水飞蓟素可通过清除体内活性氧^[2]、抗脂质过氧化^[3],保护肝细胞膜、促进肝细胞修复、再生^[4],抗肝组织纤维化来发挥作用^[5-6],其具有疗效确切,低毒的特点,在肝病治疗领域中已经得到了很广泛的应用。由于急性肝损伤死亡率较高,特别是蘑菇中毒危害性大^[7],水飞蓟有效的护肝作用,在欧洲国家已经得到了广泛的使用。目前在国内外上市的剂型有胶囊剂、片剂,El-Kamary 等^[8]临床试验表明各种原因引起的急性肝损伤患者,口服水飞蓟素 28 d 后症状得到缓解。不过口服制剂治疗起效慢,不能满足临床的需要。

近年来研究表明,水飞蓟素注射给药对多种肝损伤具有保护作用^[9-11],能显著性的降低血清中转氨酶的活性,改善肝组织的病变。Ferenci 等^[12]和 Rutter 等^[13],研究显示对干扰素/利巴韦林不敏感的丙型肝炎病毒患者,静脉注射水飞蓟素对丙型肝炎病毒有潜在的抑制作用。前期研究表明用 α -鹅膏毒肽造模 10 min 后,静脉给药,对肝损伤保护作用更迅速,表明水飞蓟素静脉给药能明显降低 α -鹅膏毒肽所造成急性肝损伤的死亡率^[14]。本实验通过建立四氯化碳(carbon tetrachlited, CCl_4)和 *D*-氨基半乳糖(*D*-galactosamine, *D*-Gal)2 种经典的诱导急性肝损伤的模型^[15-16],评价水飞蓟素静脉给药的保肝作用,为水飞蓟素的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,SPF 级,雌雄各半,体重

(20 ± 2) g,中山大学(大学城)实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2011-0029。

1.2 药物及试剂 注射用水飞蓟素(安健药物研究院,批号 201403190), CCl_4 (天津市百世化工有限公司,批号 20130829),*D*-氨基半乳糖(*D*-Gal,北京拜耳迪生物技术有限公司,批号 201312);天门冬氨酸氨基转移酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST,批号 131111),丙氨酸氨基转移酶(glutamate pyruvate transaminase, ALT,批号 14229),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD,批号 20141021),还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH,批号 20141017),丙二醛(malondialdehyde, MDA,批号 20141020),以上均是由南京建成生物工程研究所提供的试剂盒;甘草酸二铵(正大天晴药业,批号 140425204),硫普罗宁(河南新谊制药有限公司,批号 Z20140805-2)。

1.3 仪器 UV-2450 型紫外-可见分光光度计及 AUW120 型分析天平(日本岛津公司),AMS18 型全自动生化仪(北京奥普森公司),LB940 型酶标仪(广州云星科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 溶液的配制 用移液管移取 0.1 mL 的 CCl_4 (分析纯,99.5%)加到 50 mL 的花生油中振荡混匀,得 0.2% CCl_4 ;临用前将 *D*-Gal 配成 10% 生理盐水溶液,用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 调 pH 至 7.0 得 *D*-Gal 溶液;用于昆明种小鼠水飞蓟素溶液,取冻干粉针 3 瓶,分别用 8.0(低剂量),4.0(中剂量),2.0 mL(高剂量)0.9% 氯化钠注射液溶解,得质量浓度分别为 12,24,48 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的水飞蓟素溶液,所有受试药给药途径均为尾静脉注射。

2.2 水飞蓟素对急性肝损伤的保护作用

2.2.1 水飞蓟素对 CCl_4 所致急性肝损伤的保护作用 取健康小鼠 84 只,随机分为 6 组,分别为正常组,急性肝损伤模型组,水飞蓟素低、中、高剂量组

(*iv*, 120, 240, 480 mg·kg⁻¹), 阳性药组。实验前禁食不禁水 12 h, 除正常组外, 其余组均 *ip* 0.01 mL·g⁻¹ 0.2% CCl₄^[17], 造模后 1, 6 h, 2 个时间点, 给药组小鼠尾静脉注射相应剂量的药物, 正常组和模型组尾静脉注射等体积的 0.9% 氯化钠注射液, 阳性药组注射等体积的 0.01 mL·g⁻¹ 硫普罗宁。造模 24 h 后摘眼球取血, 取得血液静置 2 h 于 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离得到血清, 按 AST, ALT 试剂盒的要求测定血清中的 AST, ALT 活性。处死小鼠, 取小鼠肝脏 0.5 g, 匀浆, 检测肝匀浆中 SOD, MDA 和 GSH 水平, 取肝大叶, 用 10% 的甲醛固定, 石蜡切片, 苏木素-伊红(HE)染色, 在光学显微镜下观察病理变化。

2.2.2 水飞蓟宾对 D-Gal 所致急性肝损伤的保护作用 除正常组外, 其余组均 *ip* 800 mg·kg⁻¹ D-Gal^[18], 造模后 1, 6 h, 2 个时间点, 给药组小鼠尾静脉注射相应剂量的药物, 正常组和模型组尾静脉注射等体积的 0.9% 氯化钠注射液, 阳性药组注射

等体积的 0.01 mL·g⁻¹ 甘草酸二铵, 造模 24 h 后摘眼球取血。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较, 方差齐性则按 *t* 检验统计, 方差不齐按秩和检验, 计数资料按卡方检验进行, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

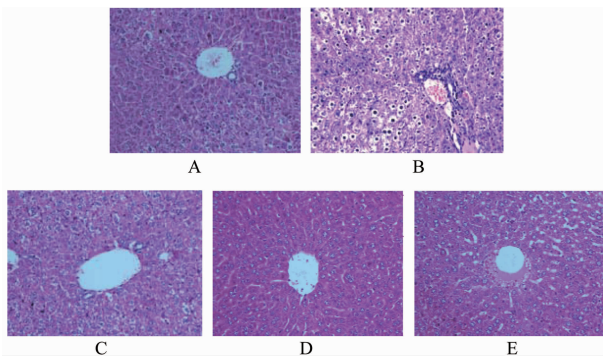
3.1 对 CCl₄ 所致急性肝损伤的保护作用 与正常组比较, CCl₄ 模型组 AST, ALT 和 MDA 水平明显升高, SOD 和 GSH 水平明显降低 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 水飞蓟宾的低、中、高剂量组, 均可降低 AST, ALT 和 MDA 的水平, 升高 SOD 和 GSH 的水平 (*P* < 0.01)。见表 1。小鼠的肝组织病理观察显示, 正常组肝小叶结构完整, 肝细胞索排列整齐, 中央静脉清晰; 模型组肝细胞泡样水肿, 肝细胞弥漫性变性, 炎性细胞浸润; 水飞蓟宾低剂量组肝细胞有轻微的水肿, 中、高剂量组的肝细胞组织基本恢复到正常。见图 1。

表 1 水飞蓟宾对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤 AST, ALT, SOD, MDA, GSH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Table 1 Effects of silibinin on AST, ALT, SOD, MDA, GSH with carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice ($\bar{x} \pm s, n = 14$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	SOD/U·g ⁻¹	GSH/mmol·g ⁻¹	MDA/mmol·g ⁻¹
正常	-	133.61 ± 24.81	38.83 ± 7.86	207.32 ± 17.90	137.81 ± 19.30	3.07 ± 1.07
模型	-	357.06 ± 70.03 ¹⁾	428.72 ± 86.94 ¹⁾	160.84 ± 16.87 ¹⁾	105.60 ± 22.33 ¹⁾	4.33 ± 1.26 ¹⁾
水飞蓟宾	120	134.98 ± 37.40 ²⁾	48.42 ± 19.72 ²⁾	204.18 ± 48.67 ²⁾	143.12 ± 23.79 ²⁾	3.12 ± 1.20 ²⁾
	240	129.53 ± 17.88 ²⁾	41.51 ± 9.23 ²⁾	210.22 ± 44.08 ²⁾	144.00 ± 22.58 ²⁾	2.99 ± 0.78 ²⁾
	480	132.07 ± 18.41 ²⁾	39.75 ± 15.32 ²⁾	206.40 ± 31.86 ²⁾	142.54 ± 27.89 ²⁾	2.94 ± 0.95 ²⁾
硫普罗宁	40	136.20 ± 17.40 ²⁾	34.76 ± 16.60 ²⁾	206.31 ± 20.41 ²⁾	139.87 ± 22.32 ²⁾	3.02 ± 1.56 ²⁾

注: 与正常组比较¹⁾ *P* < 0.01; 与模型组比较²⁾ *P* < 0.01 (表 2 同)。



A. 正常组; B. 模型组; C. 水飞蓟宾 120 mg·kg⁻¹ 组; D. 水飞蓟宾 240 mg·kg⁻¹ 组; E. 水飞蓟宾 480 mg·kg⁻¹ 组 (图 2 同)

图 1 水飞蓟宾对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤肝组织病理学的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of silibinin on liver histopathology with carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice (HE, ×200)

3.2 对 D-Gal 所致急性肝损伤的保护作用 与正

常组比较, 氨基半乳糖模型组 AST, ALT 和 MDA 水平明显升高, SOD 和 GSH 水平明显降低 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 水飞蓟宾低、中、高剂量组, 均可降低 AST, ALT 和 MDA 的活性, 升高 SOD, GSH 的活性 (*P* < 0.01)。见表 2。小鼠的肝组织病理观察显示, 正常组肝小叶结构完整, 肝细胞以中央静脉为中心向四周呈放射状排列, 肝细胞核大而圆, 胞浆红染。肝窦形状不规则, 互相通连, 腔内可见血细胞; 模型组肝细胞坏死广泛而严重, 出现弥漫性全小叶性肝细胞坏死, 肝细胞溶解, 肝索解离, 肝窦出血; 水飞蓟宾高、中、低剂量组肝小叶结构尚完整, 但肝细胞都有不同程度的广泛变性水肿, 胞浆疏松, 部分气球样变并有点状坏死, 肝窦因受压变窄。见图 2。

4 讨论

本实验研究表明 CCl₄ 模型和 D-Gal 模型对小鼠的肝脏造成了不同程度的肝损伤, 静脉注射水飞

表 2 水飞蓟宾对 *D*-Gal 所致的小鼠急性肝损伤的 AST,ALT,SOD,MDA,GSH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Table 2 Effects of silibinin on AST,ALT,SOD,MDA,GSH with galactosamine induced acute liver injury in mice ($\bar{x} \pm s, n = 14$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	SOD/U·g ⁻¹	GSH/mmol·g ⁻¹	MDA/mmol·g ⁻¹
正常	-	105.47 ± 17.65	32.83 ± 9.80	175.79 ± 29.9	225.47 ± 77.16	1.64 ± 0.49
模型	-	1074.86 ± 96.09 ¹⁾	1067.31 ± 99.84 ¹⁾	105.47 ± 18.76 ¹⁾	120.42 ± 27.22 ¹⁾	2.20 ± 0.60 ¹⁾
水飞蓟宾	120	178.60 ± 38.50 ²⁾	102.51 ± 32.54 ²⁾	181.10 ± 32.94 ²⁾	211.36 ± 40.48 ²⁾	1.50 ± 0.45 ²⁾
	240	154.20 ± 23.44 ²⁾	49.18 ± 13.42 ²⁾	182.38 ± 20.35 ²⁾	224.18 ± 50.66 ²⁾	1.53 ± 0.30 ²⁾
	480	132.48 ± 23.40 ²⁾	51.82 ± 16.50 ²⁾	190.07 ± 33.18 ²⁾	251.77 ± 65.24 ²⁾	1.42 ± 0.36 ²⁾
甘草酸二铵	30	158.38 ± 30.56 ²⁾	57.45 ± 9.56 ²⁾	188.21 ± 35.67 ²⁾	227.45 ± 88.21 ²⁾	1.62 ± 0.53 ²⁾

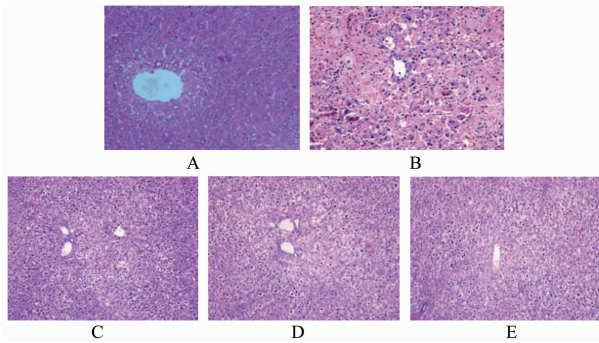


图 2 水飞蓟宾对 *D*-Gal 所致的小鼠急性肝损伤肝组织病理学的影响 (HE, ×200)

Fig. 2 Effect of silibinin liver histopathology with galactosamine induced acute liver injury in mice (HE, ×200)

蓟宾对其造成的肝损伤有很好的治疗和保护作用。

CCl₄ 主要损伤肝脏细胞膜,最终引起细胞的坏死^[19],肝细胞内的多种酶透过肝细胞膜到肝窦状隙,进入了血液,导致血液中的多种酶活性增高。*D*-Gal 与生成磷酸尿嘧啶核苷的反应过程相竞争,生成了二磷酸尿苷半乳糖,导致磷酸尿苷耗竭^[20],磷酸尿嘧啶核苷是维持肝细胞内物质正常代谢及生物转化功能的必要物质,如果磷酸尿嘧啶核苷耗竭,可能引起肝细胞损伤,导致肝细胞坏死。Busa^[21] 研究表明 CCl₄ 对小鼠的肝组织造成氧化性的损伤。Wen 等^[22] 研究表明 *D*-Gal 主要导致肝细胞的坏死。因此,CCl₄ 模型和 *D*-Gal 模型是两种常用的急性肝损伤模型。

AST 和 ALT 是存在于肝细胞胞浆内的可溶性酶,肝细胞损伤后释放进入血液,这两种酶在血清中值的高低,反映了肝损伤程度大小。本研究中,与模型组比较,水飞蓟宾给药组明显降低血清中 AST,ALT 的水平。曹立波等^[23] 研究表明水飞蓟素能抑制 AST,ALT 的活性,对肝脏损伤有很好的保护作用。

SOD 是细胞内天然的氧自由基清除酶,可以清

除体内的自由基,减轻肝细胞的损伤。GSH 是灭活氧自由基的一种酶,阻断体内脂质过氧化物的进程,使体内的脂质过氧化物还原成无害的羟基化合物。MDA 是脂质过氧化反应的产物,严重破坏细胞膜结构,导致细胞肿胀、坏死。本研究中,与模型组比较,水飞蓟宾给药组明显提高 SOD,GSH 的水平,降低 MDA 的水平。与冀润利等^[24] 研究一致。

本实验通过测定小鼠 AST,ALT,SOD,GSH,MDA 水平及观察肝组织切片,表明了水飞蓟宾对 CCl₄,*D*-Gal 所致的急性肝损伤有很好的保护作用。在李荣萍等^[25] 研究发现,水飞蓟宾减轻了 *D*-Gal 对肝细胞的刺激,保护了肝细胞膜,可以降低核因子-κB(NF-κB)的活性,减少肝细胞的胀亡;在黄彩玲等^[26] 研究表明,水飞蓟素连续 *ig* 11 d,对小鼠 CCl₄ 引起的免疫性肝炎模型和硫代硫酸胺(TAA)引起实验性肝中毒模型都有一定的保护作用,但水飞蓟素几乎不溶于水、脂,生物利用度低,限制了其在临床上的应用;陈正跃等^[27] 研究提示,水飞蓟宾-磷脂胆碱复合物(SPC)和水飞蓟宾连续 *ig* 6 d,SPC 和水飞蓟宾对 CCl₄ 所致的肝损伤有明显的保护作用,SPC 保护作用要强于单纯的水飞蓟宾的作用,提示提高水飞蓟素的生物利用度高,可以增强其疗效。本实验连续 2 次静脉注射水飞蓟宾,测定水飞蓟宾血清中 AST,ALT 活性降低,肝匀浆中 SOD,GSH 水平升高,MDA 水平降低。表明了水飞蓟宾通过静脉注射直接进入血液循环,对急性肝损伤起效快,吸收较好,生物利用度高于口服。

综上所述,水飞蓟宾对 CCl₄ 和 *D*-Gal 2 种急性肝损伤模型具有良好的治疗作用,水飞蓟宾注射剂具有良好的开发前景。

[参考文献]

[1] Sun T M, Li X. Advances in the research of pharmacology of silymarin [J]. China Tradit Drugs,

- 2000,31(3):229-231.
- [2] Asghar Z, Masood Z. Evaluation of antioxidant properties of silymarin and its potential to inhibit peroxy radicals *in vitro* [J]. Pak J Pharm Sci, 2008, 21 (3): 249-254.
- [3] Kiruthiga P V, Shafreen R B, Pandian K S, et al. Protective effect of silymarin on erythrocyte haemolysate against benzo(a) pyrene and exogenous reactive oxygen species (H₂O₂) induced oxidative stress [J]. Chemosphere, 2007, 68 (8): 1511-1518.
- [4] Wallace S, Vangh K, Steware B W, et al. Milk thistle extracts inhibit the oxidation of low-density lipoprotein (LDL) and subsequent scavenger receptor-dependent monocyte adhesion [J]. Agric Food Chem, 2008, 56 (11): 3966-3972.
- [5] Yang H Y, Lin K R. The therapeutic mechanism of Silymarin on fatty liver [J]. Chin Modern Med, 2006, 3 (8): 876-878.
- [6] Sun W Y, Wei W. Study on the therapeutic effect of traditional chinese medicine and natural medicine on hepatic fibrosis [J]. China Pharmacol Bull, 2004, 20 (7): 741-745.
- [7] 陈作红, 张志光. 蘑菇毒素及其中毒治疗 [J]. 实用预防医学, 2003, 10(2):26-28.
- [8] El-Kamary S S, Shardell M D, Abdel-Hamid M, et al. Arandomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis [J]. Phytomedicine, 2009, 16 (5): 391-400.
- [9] Tong T C, Hernandez M, Richardson W R, et al. Comparative treatment of α -amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model [J]. Ann Emerg Med, 2007, 50 (3): 282-288.
- [10] 张紫萍, 凌汉新, 刘青, 等. 水飞蓟煎剂治疗急性鹅膏肽类毒素致肝损伤的实验研究 [J]. 今日药报, 2014, 24(1):11-14.
- [11] Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders [J]. Bio Drugs, 2001, 15(7):465-489.
- [12] Ferenci P, Scherzer T M, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy [J]. Gastroenterology, 2008, 135 (5): 1561-1567.
- [13] Rutter K, Scherzer T M, Beinhardt S, et al. ntravenous silibinin as rescue treatment' for on-treatment non-responders to pegylated interferon/ribavirin combination therapy [J]. Antivir Ther, 2011, 16(8):1327-1333.
- [14] 刘德明, 王伟, 王佩贤, 等. 水飞蓟宾对 α -鹅膏毒肽所致的小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6):156-159.
- [15] 车德才, 李水仙. D-氨基半乳糖/内毒素所致急性肝衰竭模型研究进展 [J]. 长治医学院学报, 2006, 20(3):235-237.
- [16] 黎旸, 李瑾翡, 蒋忠军, 等. CCl₄ 致小鼠急性肝损伤的研究 [J]. 热带医学杂志, 2010, 10(6):657-659.
- [17] 娄猛猛, 李国玉, 王航宇, 等. 四氯化碳致小鼠急性肝损伤模型的研究 [J]. 农垦医学, 2010, 32(3):196-198.
- [18] 李梅, 谷淑玲, 马腾飞. D-氨基半乳糖致小鼠、大鼠肝损伤模型的实验性研究 [J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(2):86-88.
- [19] Rechnagel RO, Glende EA Jr. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage [J]. CRC Cirt Rev Toxicol, 1973, 30 (2): 263-297.
- [20] 赵中夫, 韩德武, 张芸, 等. 高迁移率组蛋白-1 在实验性急性肝衰竭中的作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14 (5): 388-389.
- [21] Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients [J]. Toxicology, 2003, 189(1/2):113-127.
- [22] Wen Z M, Liu Y, Li F, et al. Low dose of carbon monoxide intraperitoneal injection provides potent protection against GalN/LPS-induced acute liver injury in mice [J]. Appl Toxicol, 2013, 33(12):1424-1432.
- [23] 曹立波, 李兵, 李佐军, 等. 水飞蓟素对肝纤维化小鼠的保护作用及机制探讨 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6):795-796.
- [24] 冀润利, 赵青娥. 水飞蓟素对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(3):280-287.
- [25] 李荣萍, 任成山, 赵晓宴. 水飞蓟宾对急性肝损伤中肝细胞的胀亡的影响及作用机制 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(4):202-205.
- [26] 黄彩玲, 肖柳英, 潘竞镛. 水飞蓟素对小鼠肝损伤保护作用及机理研究 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 85(15):36-38.
- [27] 陈正跃, 吴子钊, 许建文, 等. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物和水飞蓟宾对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的对比 [J]. 中国生物药物杂志, 2004, 25(4):221-223.

[责任编辑 周冰冰]