

# 萱草花总黄酮对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用及机制探讨

徐博<sup>1</sup>, 吴畏难<sup>2</sup>, 李传甲<sup>2</sup>, 陈雪<sup>1</sup>, 赵东海<sup>1</sup>, 李长花<sup>3</sup>, 沈楠<sup>1\*</sup>

(1. 吉林医药学院 基础医学院, 长春 132013; 2. 吉林市中心医院, 长春 132011;  
3. 吉林省靖宇县生殖保健医院, 吉林 靖宇 135200)

**[摘要]** **目的:**观察萱草花总黄酮对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用,并探讨其可能的作用机制。**方法:**60 只小鼠随机分为正常组、模型组、联苯双酯组和萱草花总黄酮低、中、高剂量组。采用一次性灌胃乙醇的方法建立急性酒精性肝损伤模型。观察萱草花总黄酮对各组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性以及肝组织超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)以及还原型谷胱甘肽(GSH)水平的影响,并观察肝组织病理改变;蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测肝细胞 B 淋巴瘤-2(Bcl-2),Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白的表达。**结果:**与模型组比较,萱草花总黄酮可明显降低血清 ALT,AST 活性( $P < 0.05$ );降低肝组织中 MDA 含量,提高 SOD,GPX,GSH 活性( $P < 0.05, P < 0.01$ )。病理学检查可见,与模型组比较,萱草花总黄酮中、高剂量组可明显减轻肝细胞变性和坏死的程度,改善肝组织的病理学改变。Western blot 结果可见萱草花总黄酮组 Bcl-2 蛋白表达增加( $P < 0.05, P < 0.01$ );Bax 蛋白表达减少,Bax/Bcl-2 降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论:**萱草花总黄酮对乙醇所致小鼠急性酒精性肝损伤具有明显的保护作用,其作用机制可能与其抗氧化作用及调节凋亡相关蛋白 Bcl-2,Bax 的表达有一定关联。

**[关键词]** 萱草花总黄酮;酒精性肝损伤;抗氧化作用;B 淋巴瘤-2;Bcl-2 相关 X 蛋白

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)23-0139-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016230139

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160920.0946.052.html>

**[网络出版时间]** 2016-09-20 9:46

## Protection Mechanism of Total Flavones from *Hemerocallis Fulva* on Alcohol-induced Liver Injury in Mice

XU Bo<sup>1</sup>, WU Wei-nan<sup>2</sup>, LI Chuan-jia<sup>2</sup>, CHEN Xue<sup>1</sup>, ZHAO Dong-hai<sup>1</sup>, LI Chang-hua<sup>3</sup>, SHEN Nan<sup>1\*</sup>

(1. School of Basic Medical, Jilin Medical University, Changchun 132013, China;

2. Central Hospital of Jilin City, Changchun 132011, China;

3. Reproductive Health Care Hospital of Jingyu County, Jingyu 135200, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the protection effect of total flavones from the *Hemerocallis fulva* (TFHF) on alcohol-induced liver injury in mice and explore their possible pharmacological mechanisms. **Method:** A total of 60 mice were randomly divided into normal group, model group, bifendate group and TFHF low dose, middle dose, and high dose groups. Acute hepatic injury models were established by once gavage administration of alcohol. Levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum, as well as superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GPX) and glutathione (GSH) levels in liver tissues were assayed and compared. The pathological changes in liver tissues were observed, and the expression levels of Bcl-2 and Bax were detected by Western blot. **Result:** As compared with the model group, TFHF could significantly reduce serum ALT and AST levels ( $P < 0.05$ ), decrease the MDA content in liver tissues and increase the

**[收稿日期]** 20160129(001)

**[基金项目]** 吉林省教育厅基金项目(2013359)

**[第一作者]** 徐博,硕士,实验师,从事中药药理学研究,Tel:13843226985,E-mail:xb1984521@126.com

**[通讯作者]** \* 沈楠,硕士,副教授,从事消化系统药理学研究,Tel:15688955599,E-mail:86027640@qq.com

activities of SOD, GSH and GPX ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Pathological examination showed that as compared with the model group, TFHF middle dose group and high dose group could significantly alleviate the liver cell degeneration and necrosis, and improve the pathological changes of hepatic tissues. Western blot results showed that the protein expression level of Bcl-2 was significantly increased in TFHF groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), whereas the protein expression of Bax was decreased and Bax/Bcl-2 was also decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** TFHF may have a significant protection effect on alcohol-induced liver injury in mice, and the mechanism may be associated with its antioxidation effect and regulating the expression levels of Bcl-2 and Bax.

[ **Key words** ] total flavones from the *hemerocallis fulva* (TFHF); alcohol-induced liver injury; antioxidation; Bcl-2; Bax

酒精滥用已引起全世界的广泛关注,酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)通常发生于过度饮酒者,或者短时间内大量饮酒而导致的酒精性肝损伤,一次性过量饮酒对肝脏有直接毒害作用,甚至会危及生命。我国的 ALD 已成为第 2 大肝病。其损伤不可逆,且目前临床上尚无治疗此病的特效药<sup>[1-3]</sup>。对 ALD 发病机制已进行大量深入的研究,现已证实摄入过量乙醇对肝脏有明显损害。酒精性肝损伤发病机制涉及很多方面,可能与乙醇及其代谢产物对肝脏的氧化应激、细胞凋亡、代谢紊乱等因素有关<sup>[4-5]</sup>。肝脏代谢酒精时产生的大量自由基,除引起肝脏脂质过氧化之外,还可使肝细胞膜及细胞器结构遭到严重破坏,从而引起肝细胞功能障碍<sup>[6]</sup>。早期抑制酒精性肝损伤的有效方法显得尤为重要,利用各种中药资源开发解酒保肝的药物和保健品受到医药食品相关从业者的广泛关注,萱草花开发应用符合这一要求,但多数研究集中在萱草花抗抑郁、镇静等相关方面,也有少数研究侧重其对四氯化碳所致慢性肝纤维化的改善作用,目前对急性酒精性肝损伤的保护作用研究较少,本文通过研究萱草花总黄酮抗氧化和调节凋亡相关蛋白途径,旨在为其改善急性酒精性肝损伤的作用机制增加新的理论依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级昆明种小鼠 60 只,雌雄各半,购于吉林大学实验动物中心,合格证号 SCXK(吉)2010-0005。适应性喂养 3 d 后进行以下实验。

**1.2 试剂** 萱草花总黄酮(质量浓度  $1.816 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,由吉林医药学院药学院提取),联苯双酯(浙江万邦药业股份有限公司,批号 02140107),无水乙醇(纯度 99.7%,天津市永大化学试剂有限公司,批号 20130902),使用时用生理盐水溶解,配制相应浓度。考马斯亮蓝试剂盒,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),丙二醛(MDA),谷胱甘肽(GSH),谷胱甘肽

过氧化物酶(GPX)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20150105, 20150215, 20150225, 20150112, 20150130, 20150405, 20150415); B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)单克隆抗体(北京中杉公司,批号均为 20150102);  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(美国 Santa Cruz 公司); HRP 二抗(北京中杉公司,批号为 20150403)。

**1.3 仪器** BA300 型数码生物显微镜(中国麦克奥迪实业集团有限公司), TD5A 型台式低速离心机(湖南凯达科学仪器有限公司), 722S 型分光光度计(上海欣茂仪器有限公司), DNM-9602 型酶标仪(美国 BioRad 公司), DYCZ-24DN 型电泳仪和 DYCZ-40D 型转膜仪(北京六一仪器厂)。

## 2 方法

**2.1 分组与给药**<sup>[4]</sup> 小鼠 60 只,按体重随机将其分为空白组、模型组、联苯双酯( $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组和萱草花总黄酮( $4.54, 9.08, 18.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组,各 10 只。连续 *ig* 给药 7 d,末次给药 1 h 后,除空白组外各组小鼠均给予 50% 乙醇( $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )一次性 *ig* 制备急性酒精性肝损伤模型<sup>[4]</sup>,正常组给予蒸馏水。在各组末次给药后禁食禁水 12 h,随后采集标本。

### 2.2 血清 ALT, AST, SOD, MDA, GPX, GSH 检测

小鼠摘眼球取血,每只小鼠约取血 0.8 mL,分离血清后,测定 ALT 和 AST 活力。取血后处死小鼠,立即剖腹取肝脏,在预冷的生理盐水中洗净血液,滤纸吸干,剪下肝左叶置于 10% 中性甲醛中固定,做苏木素伊红(HE)染色,观察病理变化。取肝组织 0.1 g,加入 9 倍的预冷生理盐水中制成 10% 组织匀浆,离心,取上清,按试剂盒说明书进行 ALT, AST, SOD, MDA, GPX 及 GSH 检测。

**2.3 肝脏病理学检测** 将 10% 中性甲醛中固定肝组织常规石蜡包埋,切片,经 HE 染色后于观察肝组织病理学改变。

**2.4 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测肝组织中 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达** 取肝组织, 匀浆, 提取总蛋白。加入 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白, 转膜, 封闭, 抗 Bcl-2 和 Bax (1:1 000), 4 ℃ 孵育过夜, HRP 二抗孵育 1 h, 洗膜 3 次后曝光显影, 目的蛋白/ $\beta$ -actin 蛋白为相对表达量。

**2.5 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 统计学软件, 计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间差异采用单因素方差分析, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 萱草花总黄酮对急性酒精性肝损伤小鼠肝、脾指数的影响** 与正常组比较, 各实验组小鼠肝、脾指数均未见明显差异。见表 1。

表 1 萱草花总黄酮对小鼠肝、脾指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of TFHF on liver and spleen indexes in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	肝指数	脾指数
空白	-	0.035 3 ± 0.006 8	0.004 9 ± 0.003 1
模型	-	0.05 17 ± 0.014 5	0.004 1 ± 0.001 1
联苯双酯	15	0.043 1 ± 0.003 2	0.004 5 ± 0.002 5
萱草花总黄酮	4.54	0.042 7 ± 0.000 9	0.003 4 ± 0.000 4
	9.08	0.043 5 ± 0.001 2	0.005 2 ± 0.001 8
	18.16	0.004 3 ± 0.001 2	0.004 3 ± 0.001 2

**3.2 萱草花总黄酮对乙醇所致急性酒精性肝损伤小鼠血清 ALT, AST 含量的影响** 与空白组比较, 模

表 3 萱草花总黄酮对小鼠肝组织 MDA 含量及 SOD, GSH, GPX 活力的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effect of TFHF on levels of MDA, SOD, GPX and GSH activities in liver tissues in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	MDA / $\mu$ mol·g <sup>-1</sup>	SOD /U·mg <sup>-1</sup>	GSH / $\mu$ mol·g <sup>-1</sup>	GPX /U·mg <sup>-1</sup>
空白	-	2.37 ± 0.58	230.14 ± 59.43	4.078 ± 1.089	648.736 ± 121.617
模型	-	7.70 ± 1.29 <sup>1)</sup>	116.20 ± 26.46 <sup>2)</sup>	1.450 ± 0.718 <sup>1)</sup>	404.758 ± 50.251 <sup>2)</sup>
联苯双酯	15	3.08 ± 0.41 <sup>4)</sup>	204.28 ± 47.30 <sup>4)</sup>	3.111 ± 0.785 <sup>3)</sup>	564.257 ± 78.419 <sup>4)</sup>
萱草花总黄酮	4.54	5.62 ± 0.69	176.36 ± 48.78	1.944 ± 1.139	410.050 ± 41.944
	9.08	4.31 ± 0.43 <sup>4)</sup>	181.81 ± 54.37 <sup>3)</sup>	2.673 ± 0.834 <sup>3)</sup>	495.659 ± 30.390 <sup>3)</sup>
	18.16	3.51 ± 0.35 <sup>4)</sup>	202.14 ± 54.27 <sup>3)</sup>	2.934 ± 0.690 <sup>3)</sup>	517.463 ± 50.721 <sup>3)</sup>

注: 与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , 与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.4 萱草花总黄酮对肝组织的病理学影响** 正常组的肝小叶结构完整, 无炎细胞浸润, 无变性和坏死等病理改变, 肝细胞通常以中央静脉为中心, 肝索排列整齐; 联苯双酯组肝细胞形态基本接近正常; 模型组可见肝细胞局部水肿、坏死, 表现为肝细胞间界限

型组小鼠血清 ALT, AST 活力显著升高 ( $P < 0.01$ ), 表示肝细胞明显受损, 造模成功, 已造成严重肝损伤; 与模型组比较, 萱草花总黄酮中、高剂量组 ALT, AST 活力明显降低 ( $P < 0.05$ ), 可明显减轻肝细胞的受损程度。见表 2。

表 2 萱草花总黄酮对乙醇所致急性肝损伤小鼠血清中 ALT, AST 活力的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of TFHF on serum ALT and AST activities in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) U·L<sup>-1</sup>

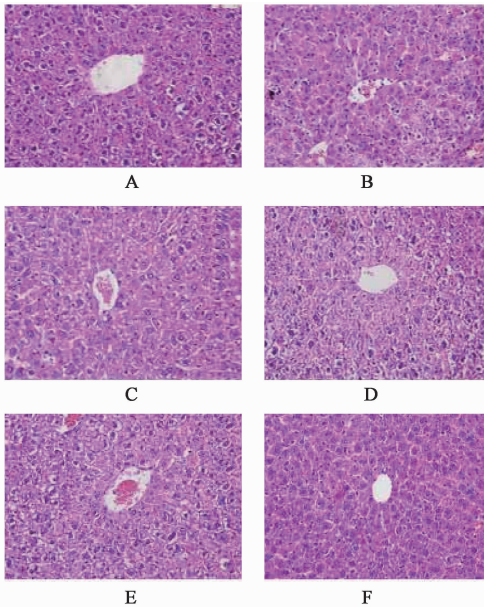
组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	ALT 活力	AST 活力
空白	-	10.102 ± 1.590	10.191 ± 6.023
模型	-	23.140 ± 4.612 <sup>1)</sup>	47.180 ± 8.127 <sup>1)</sup>
联苯双酯	15	12.273 ± 3.585 <sup>3)</sup>	25.163 ± 13.477 <sup>2)</sup>
萱草花总黄酮	4.54	15.172 ± 4.55 <sup>2)</sup>	31.685 ± 9.536
	9.08	14.463 ± 5.171 <sup>2)</sup>	28.273 ± 9.837 <sup>2)</sup>
	18.16	13.353 ± 2.672 <sup>2)</sup>	25.547 ± 3.197 <sup>2)</sup>

注: 与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.3 萱草花总黄酮对乙醇所致急性肝损伤小鼠肝组织匀浆中 MDA 含量及 SOD, GSH, GPX 活力的影响** 与空白组比较, 模型组小鼠肝组织匀浆中 MDA 含量明显增加, SOD, GSH, GPX 活力明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 表示造模成功, 抗氧化能力明显下降; 与模型组比较, 联苯双酯组和萱草花总黄酮中、高剂量组 MDA 含量明显降低, SOD, GSH, GPX 活力明显升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 说明萱草花总黄酮可明显抑制氧化应激, 有抗氧化作用。见表 3。

模糊, 细胞质较浑浊, 其内出现大量不规则空泡, 汇管区出现炎性细胞浸润, 细胞核被挤向周围; 萱草花总黄酮低剂量组肝组织形态与模型组相似, 细胞间界限模糊不清, 肝细胞肿胀、浑浊, 有少量炎细胞浸润及坏死灶; 萱草花总黄酮中、高剂量组肝细胞间界

限较清楚, 体积明显增大, 细胞内不规则空泡减少, 细胞质稍浑浊, 局部有较少炎细胞浸润及坏死, 以高剂量组最为明显。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C ~ E. 萱草花总黄酮 (4.54, 9.08, 18.16 mg · kg<sup>-1</sup>) 组; F. 联苯双酯组 (图 2 同)

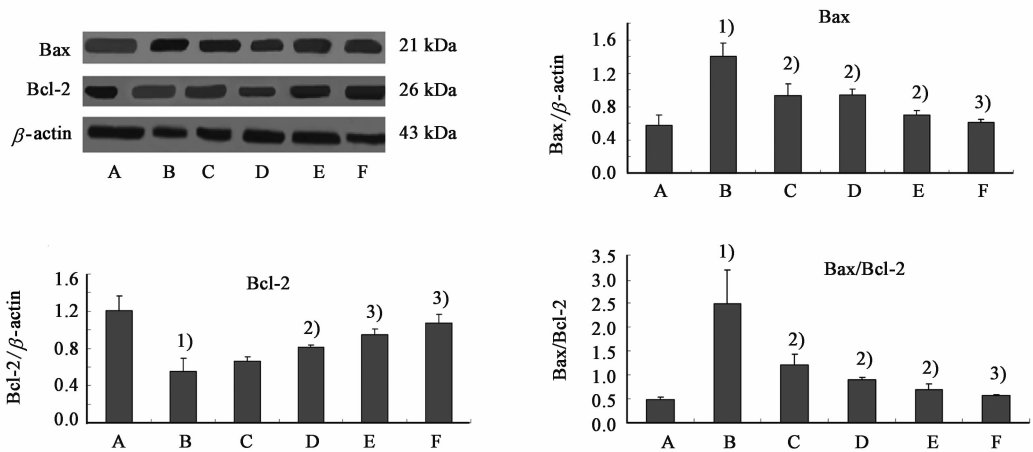
图 1 TFHF 对小鼠肝脏组织的病理学影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of TFHF on liver pathology in mice (HE, ×200)

3.5 萱草花总黄酮对急性酒精性肝损伤小鼠肝细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 表达的影响 与空白组比较, 模型组 Bax 蛋白表达显著增加, Bcl-2 蛋白表达显著减少, Bax/Bcl-2 显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 萱草花总黄酮低、中、高剂量组 Bax 表达明显降低, Bcl-2 表达明显升高, Bax/Bcl-2 明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。结果表明萱草花总黄酮对乙醇所致小鼠急性肝损伤的保护作用机制可能与调节凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达有关。见图 2。

#### 4 讨论

血清转氨酶被认为是肝细胞受损伤时的敏感指标。当肝脏受损时, 胞浆中的 ALT 释放入血, 因此, 血清中 ALT 活性的升高在一定程度上反映了肝细胞受损伤的程度。AST 同时存在于肝细胞质和线粒体内。当肝细胞严重受损时线粒体内的 AST 释放入血, 使血清 AST 明显升高。因此, 氨基转移酶检测是乙醇致急性酒精性肝损伤最敏感的指标<sup>[7-8]</sup>。SOD 活力值间接反映了机体对抗氧化应激、清除自由基的能力, 是机体内清除自由基的重要抗氧化酶, 其可在清除自由基的同时防止自由基对细胞结构的损伤<sup>[9]</sup>; MDA 含量可反映过氧化损伤和细胞受损程



与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$

图 2 萱草花总黄酮对小鼠肝细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 2 Effect of TFHF on protein expression levels of Bcl-2 and Bax ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

度, 是脂质过氧化的终产物, 和蛋白质交联生成脂褐质, 其可破坏细胞膜的组织结构, 导致细胞肿胀甚至坏死<sup>[10-11]</sup>。GSH 是一种非酶类的抗氧化物质, 能够直接或间接清除自由基, 这一反应中, GSH 被氧化为氧化型谷胱甘肽 (GSSG), 后者能够在还原型辅酶 II (NADPH) 依赖的 GR 催化下重新还原为 GSH。足量的 GSH 能增加代谢乙醇时的解毒能力, 可有效缓解酒精对肝脏组织的损伤。此外, GSH 也可参与

GPX 催化反应<sup>[12-13]</sup>。

检测上述的抗氧化物质, 与模型组比较, 萱草花总黄酮各剂量组均不同程度地抑制了酒精致肝损伤导致的血清 AST, ALT 活性的升高, 并且抑制了酒精性肝损伤时肝组织中 MDA 含量的升高, 抑制了 SOD, GPX, GSH 水平的下降, 减少 MDA 的生成及还原性 GSH 的耗竭。在各项生化指标比较下, 萱草花总黄酮的中、高剂量组能显著改善小鼠急性酒精性

肝损伤。观察肝组织病理学切片发现,模型组小鼠肝小叶内肝窦明显变细,大部分肝细胞水肿变性,并可见点状坏死灶及大量炎细胞浸润,可能是酒精对肝组织造成了一定的肝损伤;与模型组比较,各给药组病理改善明显,细胞水肿、变性、坏死明显减轻,萱草花总黄酮组以高剂量改善显著<sup>[14-16]</sup>。

研究表明过量酒精可引起肝细胞发生明显凋亡,细胞凋亡被认为是造成酒精性肝病的一项主要机制<sup>[17]</sup>。Bax 和 Bcl-2 是细胞凋亡中极其重要的 2 个调控基因,前者促发凋亡,后者抑制凋亡,二者比值可判定是否发生细胞凋亡<sup>[18]</sup>。本实验结果显示,与模型组比较,萱草花总黄酮各剂量组均能显著减少肝细胞 Bax 蛋白表达;中、高剂量组能显著增加小鼠肝细胞 Bcl-2 蛋白表达;同时 Bax/Bcl-2 显著降低。提示萱草花总黄酮对减轻肝细胞凋亡具有重要作用,其抗凋亡机制可能与下调促凋亡蛋白 Bax 蛋白,上调抑制凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白表达,降低 Bax/Bcl-2 等途径有关,从而减弱了酒精对细胞的促凋亡作用。

综上所述,萱草花总黄酮可以明显降低乙醇所致急性酒精性肝损伤小鼠血清 AST,ALT 活性,升高肝组织匀浆 SOD,GPX,GSH 水平,降低 MDA 含量,并可显著改善急性酒精性肝损伤时发生的病理学改变,还可下调 Bax,上调 Bcl-2,降低 Bax/Bcl-2。萱草花总黄酮对酒精性肝损伤的保护机制可能是通过对抗自由基的产生,抑制氧化应激并调节肝细胞凋亡相关蛋白而实现,其在急性酒精性肝损伤的防治上确有一定的作用,但仍需进一步实验证实。

[参考文献]

[1] 鲁晓岚,陶明,金燕,等. 饮酒与肝病流行病学调查[J]. 中华肝脏病杂志,2002,10(6):467-468.  
[2] Mandayam S, Jamal M M, Morgan T R. Epidemiology of alcoholic liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2004, 24(3):2179-2232.  
[3] 肖培根. 中国保健食品的概念、内涵及展望[J]. 中国食品添加剂,2006(4):41-44.  
[4] 王春梅,李贺,李生,等. 北五味子木质素对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 食品科学,2014,35(13):262-265.  
[5] 黄梅芳,朱尤庆. 酒精性肝病发病机制的研究进展[J]. 医学新知杂志,2003,13(2):104-108.

[6] 钟秀宏,杨淑艳,郑中华,等. 桦褐孔菌多糖对抗癆药致小鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(19):3151-3153.  
[7] 阮连国,张妍,朱清静. 脾肝调补方对小鼠免疫性肝损伤的防护作用[J]. 时珍国医国药,2013,24(3):363-365.  
[8] Sid B, Verrax J, Calderon P B. Role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease[J]. Free Radical Research,2013,47(11):894-904.  
[9] 何映,邱银生,汪晖,等. 体内外急性酒精性肝损伤模型的研究[J]. 中国药师,2006,9(2):115-117.  
[10] Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 586(1/3):322-331.  
[11] Naik S R. Antioxidants and their role in biological functions:an overview[J]. Indian Drugs,2003,40(9):501-516.  
[12] Cederbaum A I, Lu Y, Wu D. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury[J]. Arch Toxicol,2009,83(6):519-548.  
[13] 陈小囡,朱晞,何加干,等. 丹参注射液对大鼠酒精性肝损伤组织学的影响[J]. 浙江中医杂志,2003,38(4):172.  
[14] Kasdallah-Grissa A, Mornagui B, Aouani E, et al. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver[J]. Life Sciences, 2007,80(11):1033-1039.  
[15] Cetin A, Kaynar L, Kocyigit I, et al. The effect of grape seed extract on radiation-induced oxidative stress in the rat liver[J]. Turk J Gastroenterol,2008,19(2):92-98.  
[16] Hao W, Cao D, Yu X. Drinking and drinking related problems in China[J]. Chin J Drug Depend,2007,16(3):193-197.  
[17] 刘超群,陈静,黄雪松,等. 大蒜多糖对慢性酒精中毒小鼠肝损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报,2012,38(1):23-27.  
[18] Li G, Ren J, Xu F, et al. Non-structural and nucleocapsid proteins of Punta Toro virus induce apoptosis of hepatocytes through both intrinsic and extrinsic pathways[J]. Microbiol Immunol, 2010, 54(1):20-30.

[责任编辑 张丰丰]