

金蝉花多糖对 *D*-GlaN 致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制

温萍, 陈盛铎*, 郑兵, 梁海莉, 汪婷, 白丽英, 陶君秀, 张弦, 王家瑞
(湖北省中医院 花园山院区, 武汉 430061)

[摘要] **目的:**观察金蝉花多糖对 *D*-半乳糖胺(*D*-galactosamine, *D*-GlaN)致小鼠急性肝损伤的保护作用,并初步探讨其作用机制。**方法:**75只雄性昆明小鼠根据数字表法随机分为5组,每组15只,正常组,腹腔注射生理盐水;模型组,腹腔注射 *D*-GlaN;金蝉花多糖低、中、高剂量组,腹腔注射 *D*-GlaN的同时予以金蝉花多糖溶液(0.5, 1.0, 2.0 g·kg⁻¹)灌胃治疗。治疗12 d后检测各组肝组织病理评分、肝匀浆指标[超氧化物歧化物(superoxide dismutase, SOD),丙二醛(malondialdehyde, MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),一氧化氮(nitric oxide, NO)],血清学指标[天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST),丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP),胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)],采用免疫组化法检测各组肝组织核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达水平。**结果:**模型组肝组织病理评分,MDA,NO,AST,ALT,ALP,NF- κ B,TNF- α 水平均明显高于正常组($P < 0.05$),而SOD,GSH-Px,CHE水平明显低于正常组($P < 0.05$);金蝉花多糖低、中、高剂量组肝组织病理评分均明显低于模型组($P < 0.05$),且随治疗剂量升高,肝组织病理评分呈明显降低趋势($P < 0.05$);金蝉花多糖低、中、高剂量组MDA,NO,AST,ALT,ALP,NF- κ B,TNF- α 水平均明显低于模型组($P < 0.05$),而SOD,GSH-Px,CHE水平均明显高于模型组($P < 0.05$),且随治疗剂量升高,MDA,NO,AST,ALT,ALP,NF- κ B,TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$),而SOD,GSH-Px,CHE水平明显升高($P < 0.05$)。**结论:**金蝉花多糖对 *D*-GlaN 致小鼠急性肝损伤具有明显的保护作用,且呈剂量依赖性,其作用机制可能为抑制NF- κ B炎症反应信号通路有关。

[关键词] 金蝉花多糖;急性肝损伤;核转录因子- κ B;肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R22;R24;R285.5;R256.4;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)06-0108-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180630

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1350.015.html>

[网络出版时间] 2017-12-27 15:04

Protective Effect and Mechanism of Polysaccharides from *Cordyceps cicadae* on Acute Liver Injury Induced by *D*-GlaN in Mice

WEN Ping, CHEN Sheng-duo*, ZHENG Bing, LIANG Hai-li, WANG Ting, BAI Li-ying, TAO Jun-xiu,
ZHANG Xian, WANG Jia-rui

(Huayuanshan Hospital Area, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effect of polysaccharides from *Cordyceps cicadae* on acute liver injury induced by *D*-galactosamine (*D*-GlaN) in mice, and to explore its mechanism. **Method:** Seventy-five male Kunming mice were randomly divided into 5 groups ($n = 15$ for each group). The mice in normal group were injected with saline solution intraperitoneally while the mice in model group were intraperitoneally injected with *D*-GlaN. The mice in polysaccharides from *C. cicadae* low dose, middle dose and high dose groups were intraperitoneally injected with *D*-GlaN and lavage treatment with polysaccharides from *C. cicadae* solution (0.5, 1.0, 2.0 g·kg⁻¹ respectively). After 12 days of treatment, the mouse liver homogenate indexes [superoxide

[收稿日期] 20170930(019)

[基金项目] 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012059)

[第一作者] 温萍,副主任医师,从事肝病方面的临床与研究,Tel:027-88929147,E-mail:787882511@qq.com

[通信作者] *陈盛铎,硕士,副主任医师,从事中西医结合诊治传染病研究,Tel:027-88929147,E-mail:cszgb@126.com

dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), nitric oxide (NO)], and serum markers [aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), cholinesterase (CHE)] were detected together with the liver tissue pathological scores in each groups. The expression levels of nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected in the liver tissues by immunohistochemistry. **Result:** The liver histopathological scores, MDA, NO, AST, ALT, ALP, NF- κ B, and TNF- α in model group were significantly higher than those in normal group ($P < 0.05$), while the levels of SOD, GSH-Px and CHE were significantly lower than those in normal group ($P < 0.05$). The liver histopathological scores in the polysaccharides from *C. cicadae* low, middle and high dose groups were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$), moreover, the liver histopathological scores tended to decrease with the increase of therapeutic dose ($P < 0.05$); the levels of MDA, NO, AST, ALT, ALP, NF- κ B, and TNF- α in the low, middle and high dose groups were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$), while the levels of SOD, GSH-Px and CHE were significantly higher than those in the model group ($P < 0.05$), and as the therapeutic dose increased, the levels of MDA, NO, AST, ALT, ALP, NF- κ B and TNF- α were significantly decreased ($P < 0.05$), while SOD, GSH-Px, CHE levels were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Polysaccharides from *C. cicadae* may have protective effect on D-GlaN-induced acute liver injury in a dose-dependent manner, and its mechanism may be related to the inhibition of NF- κ B inflammatory signaling pathway.

[**Key words**] polysaccharides from *Cordyceps cicadae*; acute liver injury; nuclear transcription factor- κ B; tumor necrosis factor- α

急性肝损伤是临床发生率较高的急危重症,可由酒精、药物及病毒感染等因素所诱发^[1],其病情进展迅速,短期即可导致肝脏组织出现大片坏死,肝脏功能严重衰竭,最终导致患者死亡^[2-4]。因此,深入探究急性肝损伤的发生机制,靶向扼制损伤发展及寻找合理逆转急性肝损伤的药物具有重要的社会医学价值。尽管目前临床应用免疫抑制剂可减轻急性肝损伤的严重程度,但仍难以取得理想的疗效^[5],因此有必要寻找一种有效的治疗药物。金蝉花是一种菌体珍贵中药材,其味甘性寒,无毒,具有疏风散热、透疹止痒、息风止痉、明目退翳等多种药理效用,多糖作为主要药理成分具有显著的免疫功能调节、抗氧化反应和抗肿瘤等作用,已成为药物研究的热点^[6]。国内研究对金蝉花多糖进行单糖组成研究和分离纯化,并对纯化后的金蝉花多糖对脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的 THP-1 细胞核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 活性进行研究^[7],而 NF- κ B 信号通路在各种因素导致的急性肝损伤过程中扮演了重要的角色,但目前尚未见金蝉花多糖治疗急性肝损伤的相关文献报道,因此本研究拟观察金蝉花多糖对 D-半乳糖胺 (D-galactosamine, D-GlaN) 致小鼠急性肝损伤的保护作用,并初步探讨其作用机制,为金蝉花多糖以后临床应用于治疗急性肝损伤提供实验研究依据。

1 材料

1.1 动物 75 只雄性昆明小鼠均购自华中科技大学同济医学院动物试验中心,合格证号 SCXK(鄂)2017-0483,体质量为 18~22 g,鼠龄为 6~8 周,清洁级,由专人饲养。实验动物研究开展获得湖北中医药大学实验动物伦理委员会批准,编号 2017-120。

1.2 药物 金蝉花多糖(北京同仁堂浙江中药材有限公司,批号 20169382),D-GlaN(美国 Sigma 公司,批号 027m2822v)。

1.3 试剂 NF- κ B,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)单克隆抗体(武汉博士德生物公司,批号分别为 16739,16798);丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST),超氧化物歧化物(superoxide dismutase, SOD),丙二醛(malondialdehyde, MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),一氧化氮(nitric oxide, NO),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP),胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)试剂盒(北京中山生物技术有限公司,批号分别为 F166743, F168052, F161237, F160684, F162862, F165435, F167520, F165680)。

1.4 仪器 H1650-W 型台式微量高速离心机(美国 Thermo 公司);TGL-16gR 型高速冷冻离心机(广

州沪瑞明仪器有限公司);BS 124S 型分析电子天平(北京北分天普仪器技术有限公司);ELx808 型吸收光酶标仪[美国伯腾(Biotek)仪器有限公司];JYD-650L 型超声波细胞粉碎机(上海之信仪器有限公司);200 T/H7100 型全自动生化分析仪(日本日立公司)。

2 方法

2.1 造模和分组 75 只雄性昆明小鼠根据数字表法随机分为 5 组,每组 15 只,正常组,每日腹腔注射生理盐水溶液($400 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),连续注射 12 d;模型组,每日腹腔注射 *D*-GlaN ($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),连续注射 12 d^[2];金蝉花多糖低、中、高剂量组,腹腔注射 *D*-GlaN 的同时予以金蝉花多糖溶液(0.5, 1.0, $2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃治疗^[7],连续 12 d。治疗结束后处死所有小鼠,取肝脏组织及留存血清。

2.2 肝脏病理评分 采用 10% 多聚甲醛溶液固定各组小鼠相同部位的肝脏组织,经石蜡包埋和切片处理后行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色,光学显微镜下观察肝脏组织病理变化。评分标准为^[8] 1 分,肝细胞未出现明显变性或坏死,无细胞肿胀及炎细胞浸润等现象,肝小叶组织结构趋于完整状态;2 分,肝细胞呈局限性变性或坏死,可发现有细胞肿胀现象,偶尔可见炎细胞浸润,肝小叶组织结构有一定改变;3 分,肝细胞呈弥散性变性及肿胀表现,可发现有炎细胞局限性浸润现象,肝小叶组织结构呈显著性改变;4 分,肝细胞呈水样变性及明显肿胀,少数肝细胞呈酸性坏死,肝小叶组织结构破坏严重。

2.3 肝匀浆指标检测 选择各组小鼠肝脏右叶在生理盐水溶液漂洗干净,采用超声波细胞粉碎机对小鼠肝脏组织予以匀浆处理,制备 10% 组织匀浆溶液,低温离心分离后根据试剂盒说明书采用全自动生化分析仪检测上清液 SOD,MDA,GSH-Px,NO 表达水平。

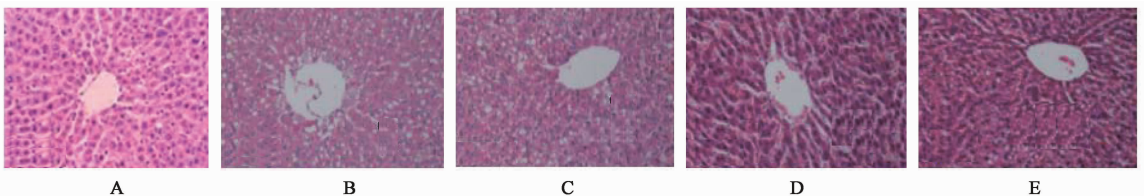
2.4 血清学指标检测 采用全自动生化分析仪检测各组血清 AST,ALT,ALP,CHE 等表达水平。

2.5 免疫组化检测 NF- κ B,TNF- α 蛋白表达 各组小鼠肝组织经石蜡包埋和切片处理,常规方法脱蜡至水,抗原修复后滴加少量封闭液,加入一抗(1:200),室温环境条件下孵育过夜,磷酸盐缓冲溶液冲洗干净后滴加羊抗兔二抗,室温环境条件下孵育,磷酸盐缓冲溶液冲洗干净后滴加链亲和素-过氧化酶孵育,最后予以二氨基联苯胺(3, 3'-diaminobenzidine, DAB)显色、脱水、透明封片。以磷酸盐缓冲溶液替代一抗为阴性对照,已知阳性切片为阳性对照,胞浆内棕黄色沉着为阳性表达。每张肝组织切片随机选择 10 个视野,采用 Imageproplus 图像系统,检测各组肝组织 NF- κ B,TNF- α 积分吸光度 IA。

2.6 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件对实验数据予以分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用最小显著差法,相关性研究采用直线相关分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 金蝉花多糖对小鼠肝组织形态及病理评分的影响 与正常组(1.05 ± 0.25)分比较,模型组肝细胞出现水样变性肿大、胞浆变稀,个别细胞呈酸性坏死表现,病理评分(3.27 ± 0.47)分明显增加($P < 0.05$),表明 *D*-GlaN 致小鼠急性肝损伤模型复制成功。与模型组比较,金蝉花多糖低、中、高剂量组肝细胞变性、肿胀及炎细胞浸润程度均不同程度出现减轻,恢复肝小叶结构,病理评分呈明显降低趋势(2.84 ± 0.42), (2.47 ± 0.38), (2.18 ± 0.33)分($P < 0.05$),说明金蝉花多糖对 *D*-GlaN 致肝损伤有一定的保护作用,且呈药物浓度依赖性。见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C~E. 金蝉花多糖低、中、高剂量组(图 2 同)

图 1 金蝉花多糖对小鼠肝组织形态及病理评分的影响(HE, $\times 400$)

3.2 金蝉花多糖对小鼠肝匀浆指标的影响 金蝉花多糖低、中、高剂量组 MDA,NO 水平与正常组比

较明显升高($P < 0.05$),与模型组比较明显下降($P < 0.05$),而 SOD,GSH-Px 水平与正常组比较明

显下降 ($P < 0.05$), 与模型组比较明显升高 ($P < 0.05$), 且随治疗剂量升高, MDA, NO 水平明显下降

($P < 0.05$), 而 SOD, GSH-Px 水平明显升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 金蝉花多糖对小鼠肝匀浆指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 1 Effect of polysaccharides from *Cordyceps cicadae* on mouse liver homogenate indicators ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	SOD/ $U \cdot mg^{-1}$	MDA/ $\mu mol \cdot g^{-1}$	GSH-Px/ $U \cdot mg^{-1}$	NO/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
空白	-	157.42 ± 21.57	10.81 ± 1.95	311.47 ± 25.42	4.02 ± 0.82
模型	-	72.55 ± 7.80 ¹⁾	20.53 ± 2.40 ¹⁾	201.23 ± 15.06 ¹⁾	7.72 ± 1.14 ¹⁾
金蝉花多糖	0.5	83.16 ± 11.67 ^{1,2)}	18.24 ± 2.25 ^{1,2)}	224.72 ± 17.84 ^{1,2)}	6.86 ± 1.05 ^{1,2)}
	1	98.08 ± 15.95 ^{1,2,3)}	16.36 ± 2.06 ^{1,2,3)}	245.91 ± 19.22 ^{1,2,3)}	5.75 ± 0.96 ^{1,2,3)}
	2	125.21 ± 17.43 ^{1,2,3,4)}	14.05 ± 1.98 ^{1,2,3,4)}	270.26 ± 21.34 ^{1,2,3,4)}	4.98 ± 0.90 ^{1,2,3,4)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与金蝉花多糖低剂量组比较³⁾ $P < 0.05$;与金蝉花多糖中剂量组比较⁴⁾ $P < 0.05$ (表 2,3 同)。

3.3 金蝉花多糖对小鼠血清学指标的影响 金蝉花多糖低、中、高剂量组 AST, ALT, ALP 水平与正常组比较明显升高 ($P < 0.05$), 与模型组比较明显下降 ($P < 0.05$), 而 CHE 水平与正常组比较明显下降

($P < 0.05$), 与模型组比较明显升高 ($P < 0.05$), 且随治疗剂量升高, AST, ALT, ALP 水平明显下降 ($P < 0.05$), 而 CHE 水平明显升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 金蝉花多糖对小鼠血清学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 2 Effect of polysaccharides from *Cordyceps cicadae* on mouse serological indicators ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	ALP/ $U \cdot L^{-1}$	CHE/ $g \cdot L^{-1}$
空白	-	95.33 ± 19.65	42.74 ± 10.82	155.32 ± 27.38	320.94 ± 41.06
模型	-	263.74 ± 38.76 ¹⁾	151.62 ± 22.07 ¹⁾	320.64 ± 65.12 ¹⁾	172.45 ± 20.43 ¹⁾
金蝉花多糖	0.5	220.65 ± 32.08 ^{1,2)}	119.51 ± 19.64 ^{1,2)}	271.54 ± 52.51 ^{1,2)}	207.86 ± 25.84 ^{1,2)}
	1	177.52 ± 28.45 ^{1,2,3)}	95.17 ± 17.51 ^{1,2,3)}	234.27 ± 45.04 ^{1,2,3)}	245.46 ± 30.97 ^{1,2,3)}
	2	140.12 ± 25.72 ^{1,2,3,4)}	71.85 ± 14.36 ^{1,2,3,4)}	194.72 ± 36.53 ^{1,2,3,4)}	279.47 ± 37.84 ^{1,2,3,4)}

3.4 金蝉花多糖对小鼠 NF- κ B, TNF- α 蛋白水平的影响 金蝉花多糖低、中、高剂量组 NF- κ B, TNF- α 水平与正常组比较明显升高 ($P < 0.05$), 与模型组比较明显下降 ($P < 0.05$), 且随治疗剂量升高, NF- κ B, TNF- α 水平明显下降 ($P < 0.05$)。见表 3, 图 2。

可明显升高血清溶血素表达水平, 显著性增强巨噬细胞的吞噬生理功能, 具有调节机体免疫系统生理功能的作用^[7]。此外国外相关研究还证实^[9], 金蝉花还具有抑制肿瘤细胞生长、调节机体脂质生理代谢过程、抗氧化应激反应等活性功能。目前, 国内外文献报道多为金蝉花多糖提取工艺及含量检测等方面, 尚未关于其药理活性的动物实验研究报道。本研究拟观察金蝉花多糖对 D-GlaN 致小鼠急性肝损伤的保护作用, 从而为其临床应用提供动物研究依据。

表 3 金蝉花多糖对小鼠 NF- κ B, TNF- α 蛋白水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 3 Effect of polysaccharides from *Cordyceps cicadae* on protein levels of NF- κ B, TNF- α on mouse ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	NF- κ B	TNF- α
空白	-	0.177 ± 0.015	0.115 ± 0.012
模型	-	0.418 ± 0.074 ¹⁾	0.356 ± 0.057 ¹⁾
金蝉花多糖	0.5	0.342 ± 0.058 ^{1,2)}	0.304 ± 0.048 ^{1,2)}
	1	0.295 ± 0.046 ^{1,2,3)}	0.251 ± 0.040 ^{1,2,3)}
	2	0.254 ± 0.033 ^{1,2,3,4)}	0.210 ± 0.027 ^{1,2,3,4)}

4 结论

金蝉花含有多糖、虫草酸等多种活性药物成分,

肝细胞受到严重损伤时, 导致胞膜通透性明显增加, 主要储存在胞质内的 ALT 和线粒体内 AST 可大量释放入血液循环系统中, 使得血清 ALT, AST 表达水平显著性升高, 故实验室检测上述指标可准确反映肝细胞受损严重程度^[10]。此外, 肝脏组织内炎性细胞大量浸润可导致 ALP 活性功能明显增强, 而 CHE 则为肝细胞合成过程中的关键酶, 当肝细胞遭到严重破坏后, 血清 CHE 表达水平明显降低^[11]。

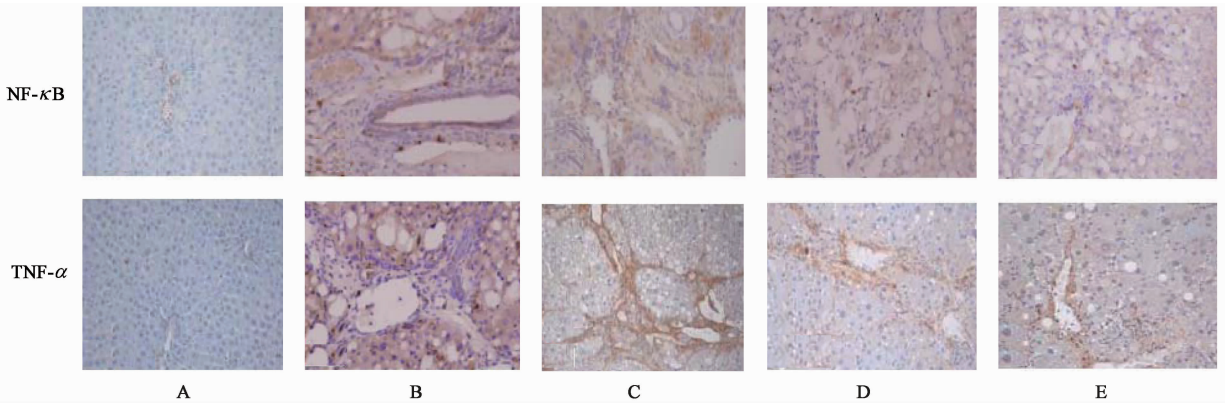


图 2 金蝉花多糖对小鼠 NF- κ B, TNF- α 蛋白水平的影响 (IHC, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of polysaccharides from *Cordyceps cicadae* on protein levels of NF- κ B, TNF- α on mouse (IHC, $\times 200$)

本研究结果显示,金蝉花多糖药物治疗组肝组织病理评分及 AST, ALT, ALP, CHE 等血清学指标较模型组均得到明显改善,且呈剂量依赖性,此结果提示经金蝉花多糖灌胃治疗后小鼠肝细胞变性、坏死及炎细胞浸润、肿胀程度均得到明显减轻,肝小叶组织结构得到不同程度的修复,且血清学肝功能指标也得到明显改善,改善程度与药物治疗剂量呈正相关性关系。

SOD 可有效清除机体内的有害氧自由基分子,从而避免后者对肝细胞及组织结构造成损害;MDA 是机体脂质过氧化反应过程的终产物,可导致肝细胞出现肿胀、坏死等病理改变,其表达水平可间接反映肝组织受损的严重程度^[12];GSH-Px 在机体抗氧化反应过程中发挥着十分重要的作用,可有效抑制体内脂质过氧化反应,进而确保胞膜组织结构和生理功能处于稳定状态^[13];NO 可对细胞内线粒体的呼吸产生直接抑制作用,进而造成能量代谢功能严重障碍,最终导致肝细胞出现凋亡和坏死等现象。因此,实验室检测上述指标表达水平变化可准确反映肝细胞受损严重程度和金蝉花多糖对肝细胞的保护作用。本研究结果显示,低、中、高剂量组 MDA, NO 水平均明显高于正常组,低于模型组,而 SOD, GSH-Px 水平均明显低于正常组,高于模型组,且随治疗剂量升高,MDA, NO 水平明显降低,而 SOD, GSH-Px 水平明显升高,此结果提示金蝉花多糖可促进 SOD 合成速度,显著性增加 GSH-Px 的活性功能,降低 NO 表达水平,有助于迅速清除 MDA,最终达到保护肝细胞的药理作用。

目前较多研究均证实^[14-16],在多种组织细胞内均存在 NF- κ B,其不但可调节和控制各种细胞的凋亡和增殖过程,还可通过调节肝细胞、肝星状细胞等

生理功能,在肝纤维化发生发展过程中发挥重要作用。同样,NF- κ B 炎性信号通路在急性肝损伤发展过程中也占有重要地位^[17-18]。此外,TNF- α 是 NF- κ B 信号通路中的重要促炎症反应的细胞因子,其不但可激活活化 NF- κ B 信号通路,也是 NF- κ B 信号通路激活活化后的重要产物^[19]。本研究结果显示,金蝉花多糖低、中、高剂量组 NF- κ B, TNF- α 水平均明显高于正常组,低于模型组,且随治疗剂量升高, NF- κ B, TNF- α 水平明显降低,此结果提示金蝉花多糖可能通过降低 TNF- α 表达水平,抑制 NF- κ B 炎性反应信号通路而起到治疗急性肝损伤的药理作用。

综上所述,金蝉花多糖对 D-GlaN 致小鼠急性肝损伤具有明显的保护作用,且呈剂量依赖性,其作用机制可能为抑制 NF- κ B 炎性反应信号通路有关。

[参考文献]

- [1] Taylor S A, Whittington P F. Neonatal acute liver failure [J]. Liver Transpl, 2016,22(5):677-685.
- [2] Chughlay M F, Kramer N, Spearman C W, et al. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016,81(6):1021-1029.
- [3] Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: the liver [J]. Eur J Intern Med, 2016,28(12):9-16.
- [4] Agrawal S, Dhiman R K, Limdi J K. Evaluation of abnormal liver function tests [J]. Postgrad Medical J, 2003,79(932):223-234.
- [5] Juan J, Feld J J. Hepatitis B virus and hepatitis C virus treatment and management in patients receiving immunemodifying agents [J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(4):395-403.
- [6] 封燕,贡小辉,韦德群,等.金蝉花多糖的抗氧化活性及结构分析 [J]. 食品科学, 2016,37(13):19-24.

- [7] 杨全伟,肖柳,黄雄超,等.金蝉花多糖的含量组成分析及其对 LPS 诱导的 THP-1 细胞 NF- κ B 活性的研究 [J]. 中国现代中药,2016,18(9):1129-1134.
- [8] 罗亦灵,石磊,王颖钰,等.复方龙葵颗粒对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床,2014,30(1):105-109.
- [9] ZHU Z Y, LIU N, SI C L, et al. Structure and antitumor activity of a high-molecular-weight polysaccharide from cultured mycelium of *Cordyceps gunnii* [J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 88 (3): 1072-1076.
- [10] 龙富立,毛德文,王秀峰,等.中医药治疗肝病内毒素血症的研究进展 [J]. 中华中医药学刊,2011,29(5):1028-1030.
- [11] 李素婷,陈龙,王冉,等.山楂叶总黄酮对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药,2012,23(11):2903-2904.
- [12] 姚莹华,刘强,陈育尧,等.丹参多糖对小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (6): 227-230.
- [13] 郝银菊,马琳,李玉香,等.氧化槐定碱对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23 (9): 2221-2223.
- [14] Braz M M, Ramalho F S, Cardoso R L, et al. Slight activation of nuclear factor kappa-B is associated with increased hepatic stellate cell apoptosis in human schistosomal fibrosis [J]. Acta Trop, 2010, 113 (1): 66-71.
- [15] Guicciardi M E, Gores G J. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression [J]. Semin Liver Dis, 2010,30(4):402-410.
- [16] QIN L, HAN Y. Epigenetic repression of matrix metalloproteinases in myofibroblastic hepatic stellate cells through histone deacetylases 4 implication in tissue fibrosis [J]. Am J Pathol, 2010, 177 (4): 1915-1928.
- [17] Bak J, Je N K, Chung H Y, et al. Oligonol ameliorates CCl₄-induced liver injury in rats *via* the NF-Kappa B and MAPK signaling pathways [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, doi:10.1155/2016/3935841.
- [18] 崔香丹,金武丕,孟繁平. Bcl-2 和 NF- κ B 在大鼠酒精性肝病中的表达及相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19 (1): 55-58, 63.
- [19] 曾明,王金萍,丁媛媛,等.可舒胶囊对酒精性肝损伤大鼠血清中 NF- κ B 和 TNF- α 的影响 [J]. 东南国防医药, 2013, 15 (1): 21-23.

[责任编辑 邹晓翠]