

苍耳子对内毒素免疫敏化大鼠的肝脏毒性

曾瑾, 尹竹君, 李莉, 刘敏, 鄢良春, 华桦, 赵军宁*

(四川省中医药科学院, 四川省中医药转化医学中心, 国家中医药管理局中药质量生物评价重点实验室, 四川省道地药材系统开发工程技术研究中心, 中药品质评价与创新中药研究四川省重点实验室, 成都 610041)

[摘要] 目的:建立内毒素免疫敏化大鼠模型,观察苍耳子是否会诱发药物特异质肝损伤。方法:大鼠尾静脉注射 $0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 脂多糖(LPS),于第1,7天共2次,建立内毒素免疫敏化模型。在模型基础上,苍耳子组分别每天灌胃苍耳子水提取物 $1.67, 5.01, 16.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,空白组和模型组每天灌胃等容积的蒸馏水,连续14 d,于灌胃后第7,14天两个流动时间点分别检测大鼠血清炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-10(IL-10),肿瘤坏死因子- α (TNF- α);血清肝毒性生物标志物丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBil),碱性磷酸酶(ALP),总胆汁酸(TBA);苏木素-伊红(HE)染色观察肝脏病理学变化。结果:与空白组比较,内毒素免疫敏化模型表现为大鼠血清炎症因子IL-1 β ,IL-6水平明显升高($P<0.05, P<0.01$);肝脏汇管区轻度炎细胞浸润($P<0.05$);肝毒生物标志物ALT, AST, ALP, TBil, TBA变化差异无统计学意义。与模型组比较,苍耳子各剂量组大鼠的血清炎症因子、肝毒性生物标志物、肝脏病变程度差异无统计学意义。结论:苍耳子灌胃给药对内毒素免疫敏化模型大鼠的血清炎症因子、肝毒性生物标志物及肝脏病变程度均无明显影响,该结果提示苍耳子不会诱发药物特异质肝损伤。

[关键词] 苍耳子; 特异质肝损伤; 肝毒性; 大鼠

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0075-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201525

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200603.1650.003.html>

[网络出版日期] 2020-6-3 17:02

Hepatotoxicity Effect of Xanthii Fructus on Immune-sensitive Rat Model Induced by Endotoxin

ZENG Jin, YIN Zhu-jun, LI Li, LIU Min, YAN Liang-chun, HUA Hua, ZHAO Jun-ning*
(Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Sichuan Institute for Translational Chinese Medicine, State Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Sichuan Geoherb System Engineering Technology Research Center, Sichuan Provincial Key Laboratory of Quality Evaluation of TCM and Innovative Chinese Medicine Research, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the pharmaceutical idiosyncratic hepatotoxicity effect of Xanthii Fructus on the immune-sensitive rat model induced by endotoxin lipopolysaccharide (LPS). **Method:** The SD rats were randomly divided into five groups: control group, model group, and three Xanthii Fructus groups. The immune-sensitive rat model was established by LPS (*iv.* $0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, twice every 7 days). Then, the rats in control and model groups received the equal volume of distilled water, while the rats in Xanthii Fructus groups were administrated with water extract of Xanthii Fructus intragastrically ($1.67, 5.01, 16.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,

[收稿日期] 20200521(010)

[基金项目] 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2018JC025);国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507004);国家“重大新药创制”科技重大专项项目(2015ZX09501004-001-005);四川省科技厅科技创新团队项目(2017TD0003)

[第一作者] 曾瑾,博士,副研究员,从事中药药效与毒理学研究,E-mail:466728392@qq.com

[通信作者] *赵军宁,博士,研究员,从事中药药效与毒理学研究,Tel:028-85231378,E-mail:zarmy@189.cn

respectively) for 14 days. The serum and liver of the rats were collected on the 7th and 14th day to examine the levels of hepatotoxic biomarkers, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), alkaline phosphatase (ALP), and total bile acids (TBA), and liver histopathology. In addition, inflammatory factors, including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) of the idiosyncratic hepatotoxicity rats, were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The immune-sensitive model rats showed elevated levels of IL-1 β , IL-6 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and mild inflammatory cells infiltrated in portal area of liver significantly ($P < 0.05$), with no significant changes in hepatotoxic biomarkers. Meanwhile, there was no significant change between *Xanthii Fructus* groups and model rats in the levels of hepatotoxic biomarkers, inflammatory factors and hepatic lesions. **Conclusion:** Water extract of *Xanthii Fructus* intragastrically does not affect the levels of hepatotoxic biomarkers, inflammatory factors and hepatic lesions in rats induced by LPS intravenously. That is to say, *Xanthii Fructus* does not induce pharmaceutical idiosyncratic hepatotoxicity.

[Key words] *Xanthii Fructus*; idiosyncratic liver injury; hepatotoxicity; rat

苍耳子为菊科植物苍耳 *Xanthium sibiricum* 的干燥成熟带总苞的果实。2015年版《中国药典》将其归为有毒药材^[1]。苍耳子是一种临床常用鼻炎用药,近年来文献对苍耳子的毒性报道也相对较多,在苍耳子引起的所有不良反应/药物不良事件(ADR/ADE)中,严重病例占半数以上,其中以药物性肝炎最多,大部分病例治疗及时多可痊愈,但有少数病例中毒严重,遗留后遗症,甚至导致死亡^[2-4]。苍耳子的不良反应可发生于人体的多个系统,相关毒理学已证实,苍术苷等贝壳杉烯苷类化合物苍术苷、羧基苍术苷为苍耳子主要的毒性成分,可引起多脏器损害,这其中又以肝肾损伤最为严重^[5-6]。

为客观评价苍耳子的肝脏毒性,加强临床合理用药,课题组对苍耳子肝毒性开展了系统研究,前期研究表明苍耳子在体外对大鼠原代肝细胞有明显毒性^[7],在正常动物实验中表现为不显著肝损伤^[8-10]。由于中药自身成分及含量的复杂性,部分小毒或者传统被认为“无毒”中药存在较大的安全隐患,尤其是近年来传统“无毒”中药例如何首乌引起的肝损伤问题引起了国内外广泛关注,同时其肝损伤客观性评价也存在较多争议^[11]。目前研究表明中药药源性肝损伤的影响因素众多,大致可分为药物因素、患者因素、不合理用药3个方面^[12],传统药理学评价方法由于只考虑到药物因素一个方面,故也未必能全面反映药物临床应用的真实情况。

参考何首乌特异质肝损伤的研究方法^[13],本文从临床患者因素出发,针对免疫特异质人群或患有免疫相关基础疾病的人群,选择内毒素免疫敏化动物模型模拟机体病理状态,观察苍耳子是否会造成

特异质肝损伤,为临床用药提供数据支持。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠,共80只,雌雄各半,体质量(220 \pm 20)g,购自成都达硕实验动物公司,合格证号SCXK(川)2015-030;饲养于四川省中医药科学院屏障系统中,合格证号SYXK(川)2013-100。实验获得四川省中医药科学院伦理委员会批准,实验动物伦理审查决议编号P20180123-1。

1.2 药物 苍耳子水提物(炒苍耳子,购于新荷花中药饮片有限公司,批号1702023,煎煮2次,第1次苍耳子与水以1:12煎煮1.5 h,过滤,将过滤后的苍耳子与水以1:10煎煮1 h,滤液浓缩成棕褐色浓浸膏,生药含量3.33 g \cdot mL⁻¹,批号20171207, -20 $^{\circ}$ C冷冻保存,以蒸馏水临用现配),样品由四川省中医药科学院刘玉红研究员提供。

1.3 试剂 苍术苷三钾盐,苍术苷钾盐(上海同田生物技术股份有限公司,批号分别为17092221, 17092522);脂多糖(LPS, Sigma公司,批号032M4082V);甲醛(成都金山化学试剂有限公司,批号20170908);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),总胆红素(TBil),总胆汁酸(TBA)(迈克生物科技股份有限公司,批号分别为1018111, 1118091, 1018071, 0518141, 1018101);白细胞介素(IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)大鼠多因子试剂盒(Quansys Biosciences公司,批号均为RCSK16080212561);苏木素染液,伊红染液(珠海贝索生物技术有限公司,批号分别为BA-4097, BA-4099)。

1.4 仪器 SIGMA-3K15型离心机(德国Sigma公司);7020型全自动生化分析仪(日本日立公司);VARIOSKAN FLASH型多功能全波长读数扫描仪(芬兰Thermo公司);2016型转轮式切片机(德国徕卡公司);TSJ-II型全自动封闭式组织脱水机,BMJ-III型包埋机,PHY-III型病理组织漂烘仪(常州市中威电子仪器有限公司);BA400Digital数码三目摄像显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司);Image-Pro Plus 6.0图像分析软件(美国Media Cybernetics)。

2 方法

2.1 羧基苍术苷、苍术苷含量检测 参考文献[14]方法对样品进行分离纯化,取苍耳子水提物溶液5 mL,置圆底烧瓶,减压挥去甲醇,加水约15 mL调pH 5.0,上D101大孔吸附树脂(1.2 cm×10 cm),上柱前先用pH 5.0盐酸水替换,pH 5.0水30 mL洗涤,再用50%乙醇40 mL洗脱,收集洗脱液,减压回收至约5 mL,过固相萃取(Wax SPE)水柱(150 mg预先经甲醇、水各6 mL活化),5%甲醇水溶液,5%甲酸甲醇溶液各6 mL依次淋洗除杂。用2%氨水甲醇溶液9 mL洗脱,收集洗脱液,减压回收至干,得到含量测定样品。样品加水溶解至5 mL,过0.45 μm滤膜,按2015年版《中国药典》苍耳子项下高效液相检测方法测定苍耳子水提物中羧基苍术苷、苍术苷含量^[1]。

2.2 模型建立及分组 参考文献[15-16],将80只大鼠适应环境饲养1周后,雌雄各半随机分为空白组,模型组,苍耳子低、中、高剂量组共5组,每组16只,除空白组外,其余组经尾静脉注射LPS 0.7 mg·kg⁻¹,第1,7天共2次,建立大鼠免疫敏化模型,模型成功标准,大鼠血清中炎症因子IL-1β,IL-6水平升高,肝毒性生物标志物水平无异常变化;病理检测可观察到肝脏有明显炎细胞浸润但无明显肝细胞死亡。苍耳子低、中、高剂量组分别灌胃剂量为1.67,5.01,16.7 g·kg⁻¹(分别相当于临床成人用剂量的10,30,100倍)的药物溶液,灌胃体积10 mL·kg⁻¹,空白组和模型组灌胃等容积生理盐水,每日1次,连续14 d,每4 d称质量1次,根据体质量表及时调整给药量。

2.3 样本采集 分别于第7,14天灌胃后1 h,每次处死40只大鼠,以5%水合氯醛(7 mL·kg⁻¹)麻醉,腹主动脉取血,全血静置0.5 h后放入离心机,4 ℃,4 000 r·min⁻¹离心10 min,分离血清,用于血清炎症因子及肝毒性生物标志物的检测;同时取左叶肝组织,将其放入10%甲醛固定液固定,用于肝脏病

理学检查。

2.4 血清指标检测和肝组织病理学检查

2.4.1 血清炎症因子检测 选择炎症因子IL-1β,IL-2,IL-6,IL-10,TNF-α水平,根据试剂盒说明书操作检测。

2.4.2 血清肝毒性指标检测^[9-10] 选择肝毒性生物标志物ALT,AST,ALP,TBil,TBA,根据试剂盒说明书操作检测。

2.4.3 肝脏病理学检查 肝脏经10%甲醛充分固定,梯度乙醇脱水、石蜡包埋,制成3~5 μm病理切片,HE染色,在光学显微镜下观察大鼠肝脏结构。根据文献[15-16]及肝脏病变情况,对肝脏病理变化进行半定量分析。以汇管区炎细胞浸润作为评定指标,无或偶见炎细胞浸润记为0分,少量炎细胞浸润记为1分,中等量炎细胞浸润记为2分,中等-大量炎细胞浸润记为3分,大量炎细胞浸润记为4分。

2.5 统计学分析 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析,以 $\bar{x}\pm s$ 表示数据结果,计量资料两组间比较采用t检验;病理学统计以等级资料使用秩和检验,将模型组与空白组及各用药组分别进行两独立样本非参数分析。所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

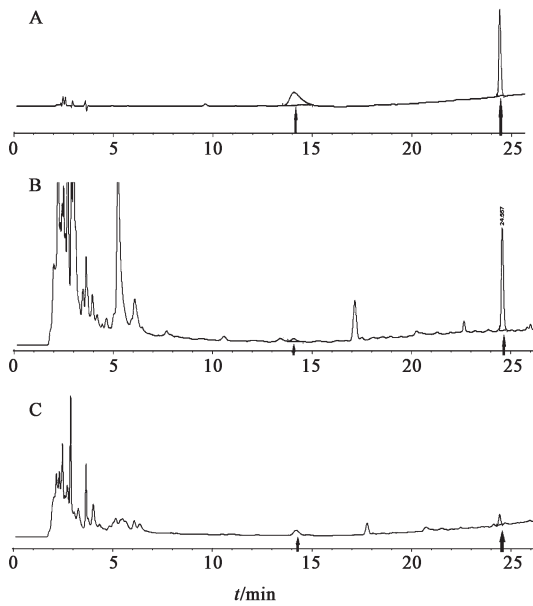
3 结果

3.1 样品中羧基苍术苷、苍术苷含量 苍耳子水提物中的羧基苍术苷含量未达检测线,苍术苷含量为0.055%(以炒苍耳子含量计,炒苍耳子中羧基苍术苷含量0.036 7%,苍术苷含量为0.221%),提示苍耳子制备成水提物后,其毒性成分羧基苍术苷、苍术苷含量已大幅降低。见图1。

3.2 对免疫敏化大鼠血清炎症因子的影响 与空白组比较,模型组大鼠血清中IL-1β与IL-6水平均升高($P<0.05$, $P<0.01$);IL-2,IL-10和TNA-α水平无变化,差异无统计学意义,说明LPS引起了大鼠体内轻微的炎症反应,即造模成功。与模型组比较,苍耳子各剂量组大鼠血清中炎症因子水平无变化,差异无统计学意义。见表1。

3.3 对免疫敏化大鼠血清肝毒生物标志物的影响 与空白组比较,模型组大鼠血清中ALT,AST,ALP,TBil,TBA水平无变化,差异无统计学意义,说明LPS未引起大鼠明显肝损伤。与模型组比较,苍耳子各剂量组大鼠血清中肝毒性生物标志物水平无变化,差异无统计学意义。见表2。

3.4 对免疫敏化大鼠肝组织病理变化的影响 显微镜下可见空白组大鼠肝索结构清晰,汇管区未见



A. 对照品羧基苍术苷/苍术苷; B. 炒苍耳子; C. 苍耳子水煎液

图1 样品中羧基苍术苷、苍术苷的HPLC

Fig. 1 HPLC for carboxyatractyloside and atractyloside in samples

明显的炎细胞浸润。与空白组比较,模型组大鼠肝脏汇管区轻度炎细胞浸润($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,苍耳子各剂量组肝脏损伤程度差异无统计学意义。见图2,表3。

4 讨论

药物的肝脏毒副反应可分为固有肝毒性和特异质肝毒性^[17]。前者是指药物肝损伤发生与剂量、时间呈正相关,用药个体间差异不明显;后者是指临床上仅有小部分人群发生(通常发生率1/1 000~1/10 000),受机体因素影响,一般不依赖于药物剂量,是药物和特定机体状态综合作用的结果^[18]。研究表明,雷尼替丁、双氯芬酸可引起特异质肝损伤,传统无毒中药何首乌肝损伤也被证实属于免疫介导的特异质肝损伤^[15, 19-20]。

课题组前期以正常动物实验开展了苍耳子的肝毒性研究,结果表明2015年版《中国药典》规定剂量范围内重复用药,在用药过程中有一定潜在肝损伤的风险,对于一般人群而言发展为肝损伤的概率

表1 苍耳子对免疫敏化大鼠血清炎症因子的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Table 1 Effect of Xanthii Fructus on inflammatory factors in serum of immune-sensitive model rats($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

ng·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	时间 /d	IL-1 β	IL-2	IL-6	IL-10	TNF- α
空白	-	7	26.14±2.16	151.91±13.09	122.84±14.87	15.13±0.32	10.56±1.95
		14	25.13±1.15	141.34±8.05	137.28±10.72	15.13±0.39	10.96±3.21
模型	-	7	36.55±9.81 ¹⁾	154.36±14.92	216.92±61.81 ²⁾	15.11±0.21	11.47±2.83
		14	36.82±11.52 ¹⁾	145.39±15.23	242.85±72.23 ²⁾	15.14±0.31	13.99±2.74
苍耳子	1.67	7	29.85±1.94	146.21±11.46	191.33±24.62	15.28±0.21	11.58±3.62
		14	33.76±7.34	137.53±7.85	202.29±66.88	15.13±0.29	10.99±3.05
	5.01	7	30.64±4.51	149.39±13.95	223.13±70.23	15.04±0.16	12.87±3.21
		14	33.03±28.53	149.58±16.11	300.05±80.39	15.22±0.24	10.94±3.54
	16.7	7	28.69±1.86	155.07±18.87	199.84±64.72	14.87±0.25	9.43±1.25
		14	32.03±6.98	144.14±13.66	222.09±39.80	15.05±0.32	13.78±2.90

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表3同)。

较小^[10-11]。但仅以正常动物为模型,难以反映临床病证状态下中药安全的客观真实性,这些药物时常在动物安全性评价中难以发现明显肝损伤,甚至在临床试验阶段也难以发现,在上市后大量人群应用中可能被发现;再者多数传统小毒或无毒中药的不良反应发病率极低、个体差异较大,这更加大了传统小毒或无毒中药安全评价的难度^[21]。基于以上考虑,本文开展了机体病理状态下苍耳子的肝毒性研究,观察其是否会有放大肝毒性效应的风险,为临床用药提供数据支持。

模型的选择,本文针对临床有免疫特异质人群或患有免疫相关基础疾病的人群采用内毒素建立免疫敏化的动物模型对苍耳子的肝毒性进行评价。LPS为革兰氏阴性细菌内毒素的毒性成分,广泛存在于人和动物的消化系统,当肠道屏障受损或相关炎症疾病时,LPS可通过门静脉进入肝脏,激活免疫系统和炎症细胞,释放IL-1 β , IL-6, TNF- α 等炎症因子。微量的LPS可以引起温和的、无损伤的炎症反应但不会触发明显的肝脏毒性,但由于炎症因子的释放会破坏组织内环境的稳定性,使肝脏对药物敏

表2 苍耳子对免疫敏化大鼠血清肝毒性生物标志物的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Effect of Xanthii Fructus on hepatotoxic biomarkers in serum of immune-sensitive model rats($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	时间 /d	ALT /U·L ⁻¹	AST /U·L ⁻¹	ALP /U·L ⁻¹	TBil /μmol·L ⁻¹	TBA /μmol·L ⁻¹
空白	-	7	35.20±6.87	138.71±16.03	246.21±33.49	0.24±0.28	21.48±7.16
		14	35.51±7.44	126.75±20.18	241.86±97.36	0.21±0.12	15.52±5.60
模型	-	7	30.14±9.15	137.54±27.75	239.22±86.57	0.29±0.11	25.33±7.69
		14	27.03±6.05	107.13±18.76	227.75±74.88	0.26±0.13	20.47±5.11
苍耳子	1.67	7	34.51±9.46	125.52±18.39	241.21±66.51	0.39±0.38	27.87±7.36
		14	30.22±4.32	102.71±14.74	219.62±66.92	0.28±0.16	17.68±0.97
	5.01	7	34.57±6.43	130.33±17.48	230.29±44.78	0.37±0.31	22.35±5.85
		14	34.13±11.53	103.75±15.05	230.63±71.26	0.28±0.11	22.52±2.07
	16.7	7	30.38±8.12	110.41±10.71	230.12±63.48	0.28±0.23	20.13±3.68
		14	28.88±7.34	114.57±9.05	222.29±78.57	0.30±0.22	16.41±3.21

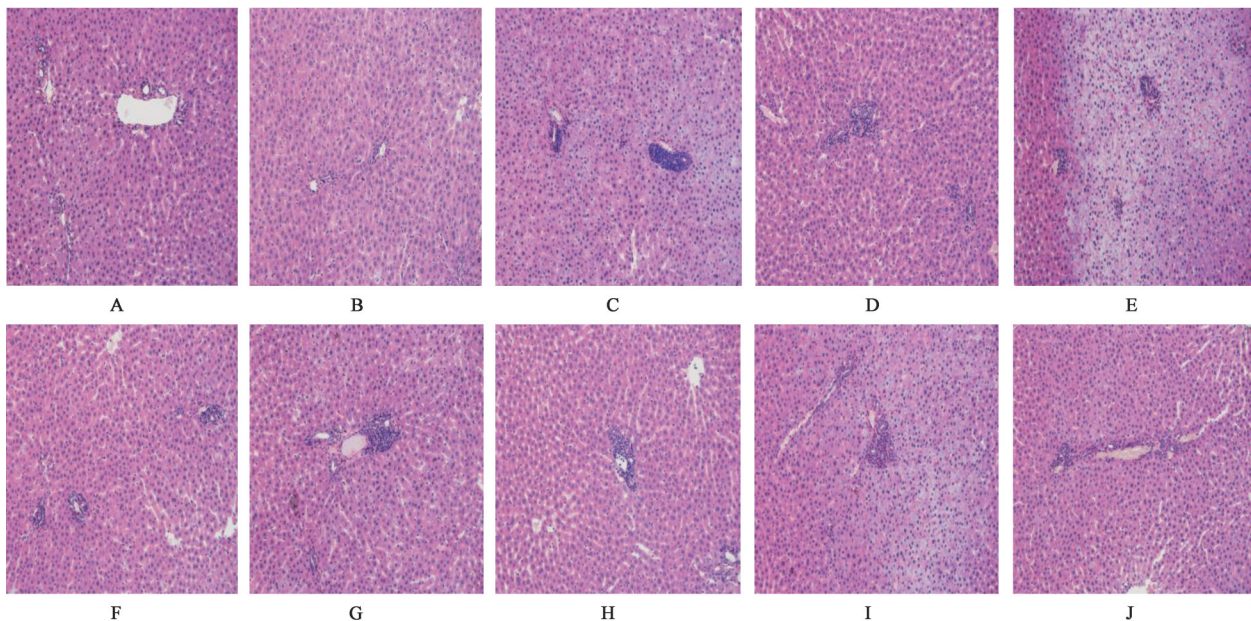


图2 苍耳子对免疫敏化大鼠肝脏病理变化的影响(HE, ×200)

Fig. 2 Effect of Xanthii Fructus on liver pathology changes in immune-sensitive model rats(HE, ×200)

感性增强,可诱发药物特异质肝损伤。

免疫敏化模型的建立及指标评定,大鼠尾静脉注射低剂量LPS(0.7 mg·kg⁻¹)产生的炎症反应较为轻微,且不会引起大鼠肝细胞坏死,符合免疫敏化动物模型的特征。结果表明,模型组大鼠血清中IL-1β与IL-6水平升高,且病理检测可观察到肝脏有明显炎细胞浸润,但肝毒性生物标志物无异常,病理检测也未见明显肝细胞死亡,说明LPS已引起温和的、无损伤的炎症反应,但尚未触发明显的肝脏毒性,提示LPS导致的免疫敏化模型造模成功;在此模型的基础上给予低、中、高3个剂量苍耳子样

品,均未见血清肝毒性生物标志物和病理检测异常,可以提示苍耳子不会诱发药物特异质肝损伤。

贾春伶等^[2]报道对有苍耳子及其制剂服用史34例患者,经实验室及辅助检查血液生化指标与病理表现,分析认为与四氯化碳肝损害相似,主要为肝脏退行性变性或坏死,排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎及其他原因引起的肝脏损害,符合药物性肝炎诊断。综上,采用苍耳子对内毒素免疫敏化大鼠的肝脏毒性研究结果与临床报道一致,对于临床少部分免疫特异质人群或患有免疫相关基础疾病的人群,苍耳子不会诱发药物特异质肝损伤。

表3 苍耳子对免疫敏化大鼠肝脏病理变化的影响(n=8)

Table3 Effect of Xanthii Fructus on liver pathology changes in immune-sensitive model rats (n=8)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	时间 /d	组织分级得分		平均分
			0	1	
空白	-	7	8	0	0
		14	8	0	0
模型	-	7	4	4	0.50 ¹⁾
		14	2	6	0.75 ²⁾
苍耳子	1.67	7	3	5	0.63
		14	3	5	0.63
	5.01	7	5	3	0.38
		14	2	6	0.75
	16.7	7	4	4	0.50
		14	5	3	0.38

注:各组组织2,3,4级得分均为0。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:162-163.

[2] 贾春伶,李锦. 苍耳子及其制剂致肝损害34例临床分析[J]. 人民军医,2016,59(4):401-402.

[3] 杨雪,夏东胜,高建超,等. 193例苍耳子不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2016,13(11):691-696.

[4] 张婷婷,鄢良春,赵军宁,等. 苍耳子“毒性”及现代毒理学研究进展[J]. 药物评价研究,2010,33(5):361-366.

[5] 曲莉颖,权锦花,孙彤,等. 105例苍耳子不良反应文献分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(2):127-129.

[6] 王璟,莫传丽,却翎,等. 苍耳子不良反应研究进展[J]. 中草药,2011,42(3):613-616.

[7] 鄢良春,张婷婷,吴懿,等. 苍耳子及苍术苷对大鼠原代肝细胞的毒性作用研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(3):36-39.

[8] 夏见英,华桦,鄢良春,等. 基于Microtox技术快速检测苍耳子药材及其饮片、成方制剂毒性变化规律[J]. 中药药理与临床,2016,32(2):151-154.

[9] 曾瑾,唐绍微,刘云华,等. 苍耳子对正常大鼠重复给

药的肝毒性效应及其机制研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(2):79-82.

[10] 曾瑾,唐绍微,刘云华,等. 基于敏感生物标志物的苍耳子生品与炒品肝毒性实验研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(3):122-125.

[11] 刘昌孝. 中草药肝损伤的科学认知和评价[J]. 药理学学报,2017,52(7):1015-1016.

[12] 葛斐林,郭玉明,曹俊岭,等. 中药药源性肝损伤评价方法及风险因素研究进展[J]. 中国现代中药,2019,21(3):284-290.

[13] 柏兆方,高源,左晓彬,等. 免疫调控与特异质型药物性肝损伤发生机制研究进展[J]. 药理学学报,2017,52(7):1019-1026.

[14] 刘鹏,刘玉红,刘云华,等. SPE-HPLC法检测苍耳子复方制剂中苍术苷的含量[J]. 药物分析杂志,2015,35(12):2138-2142.

[15] 李春雨,李晓菲,涂灿,等. 基于内毒素模型的何首乌特异质肝损伤评价[J]. 药理学学报,2015,50(1):28-33.

[16] 李晓菲,李娜,涂灿,等. 基于内毒素特异质模型的生首乌与制首乌肝毒性比较研究[J]. 中草药,2015,46(10):1481-1486.

[17] 张思玉,朱晓光,张广平,等. 制首乌提取液毒理学研究[J]. 毒理学杂志,2013,27(4):261-264.

[18] VICTOR J N, JOHN R S. Drug-related hepatotoxicity [J]. N Engl J Med,2009,354(7):731-739.

[19] LUYENDYK J P, LEHMAN-MCKEEMAN L D, NELSON D M, et al. Coagulation-dependent gene expression and liver injury in rats given lipopolysaccharide with ranitidine but not with famotidine [J]. J Pharmacol Exp Ther,2006,317(2):635-643.

[20] DENG X, STACHLEWITZ R F, LIGUORI M J, et al. Modest inflammation enhances diclofenac hepatotoxicity in rats: role of neutrophils and bacterial translocation [J]. J Pharmacol Exp Ther,2006,319(3):1191-1199.

[21] 柏兆方,孟雅坤,贺兰芝,等. 传统无毒中药诱导的免疫特异质型肝损伤及其机制假说[J]. 中国药理学杂志,2017,52(13):1105-1109.

[责任编辑 张丰丰]