

# 老鼠筋生物碱 A 对小鼠药物性肝损伤的保护作用

韦秀桂, 王红园, 黄秀昆, 孙雪梅, 梁英琴, 徐万鹏, 林兴, 林军\*  
(广西医科大学药学院, 南宁 530021)

**[摘要]** **目的:** 观察老鼠筋生物碱 A (AAIA) 对对乙酰氨基酚引起肝损伤模型的影响。**方法:** 将小鼠随机分成正常组、模型组、联苯双酯组 (联苯双酯,  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 及 AAIA 高、中、低剂量 ( $200, 100, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 组, 每组 10 只, 连续灌胃给药 10 d, 末次给药后禁食不禁水 8 h, 除正常组外, 其余各组给予腹腔注射  $275 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  对乙酰氨基酚, 诱导小鼠急性肝损伤模型。6 h 后, 进行眼球取血, 称量小鼠体质量、肝脏、脾脏、肾脏、胸腺质量, 计算相应脏器指数, 使用试剂盒检测血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的含量, 紫外分光光度法测定肝匀浆中一氧化氮 (NO), 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的含量, 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 测定细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2), 磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (p-ERK1/2) 的表达。**结果:** 与正常组比较, 模型组的肝脏指数, 血清中 AST, ALT, 肝组织匀浆 NO, iNOS 水平及 p-ERK1/2 在肝脏中的蛋白表达显著增高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 各给药组均能降低对乙酰氨基酚急性肝损伤小鼠肝脏指数, 血清 AST, ALT 水平, 肝组织匀浆中 NO, iNOS 的产生, 肝脏 p-ERK1/2 蛋白表达 ( $P < 0.01$ ); 所有注射对乙酰氨基酚组的脾脏、肾脏及胸腺无明显变化, 差异无统计学意义。**结论:** AAIA 可能通过降低 AST, ALT 的水平, 下调 NO, iNOS 的表达, 减少 p-ERK1/2 的表达, 对小鼠药物性肝损伤起到保护作用。

**[关键词]** 老鼠筋生物碱 A; 药物性肝损伤; 对乙酰氨基酚

**[中图分类号]** R2-0; R22; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2019) 15-0103-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191503

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190417.1404.031.html>

**[网络出版时间]** 2019-04-18 11:44

## Protective Effect of Alkaloid A from *Acanthi Ilicifolii* Herba seu Radix on Drug-induced Liver Injury in Mice

WEI Xiu-gui, WANG Hong-yuan, HUANG Xiu-kun, SUN Xue-mei,  
LIANG Ying-qin, XU Wan-peng, LIN Xing, LIN Jun\*

(Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of alkaloid A from *Acanthi Ilicifolii* Herba seu Radix (AAIA) on liver injury model caused by acetaminophen. **Method:** Mice were randomly divided into normal group, model group, positive drug group (bifendate,  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and high, medium and low-dose AAIA groups ( $200, 100, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), with 10 in each group. They were given drugs by gavage for 10 days, and fasted for 8 hours after the last administration. Except the normal group, the other groups were intraperitoneally injected with  $275 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  acetaminophen to induce acute liver injury model in mice. Six hours later, blood was taken from the eyeball. The body, liver, spleen, kidney and thymus were weighed, and then the corresponding organ indexes were calculated. The kits were used to detect the contents of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in serum. The contents of nitric oxide (NO) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in liver homogenate were determined by ultraviolet spectrophotometry, and the expressions of extracellular regulated

**[收稿日期]** 20190106(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (81660106)

**[第一作者]** 韦秀桂, 在读硕士, 从事中药药理学研究, E-mail: mijiss69@foxmail.com

**[通信作者]** \* 林军, 博士, 教授, 从事中药药理学研究, Tel: 0771-5358272, E-mail: junlin989@sina.com

protein kinases (ERK1/2) and phosphorylated extracellular regulatory protein kinase (p-ERK1/2) were determined by Western blot. **Result:** Compared with the normal group, the liver index, serum AST and ALT levels, the production of NO and iNOS in liver homogenate, the expression of p-ERK1/2 protein in liver of the model group increased significantly ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, all of drug groups could reduce the liver index of mice with acute liver injury induced by acetaminophen, the levels of serum AST and ALT, the production of NO and iNOS in liver and homogenate and the expression of p-ERK1/2 protein in liver ( $P < 0.01$ ). however, it had no significant effect on spleen, kidney and thymus of all acetaminophen injection groups. **Conclusion:** AAIA may protect mice from drug-induced liver injury by reducing AST and ALT levels, down-regulating the expressions of NO and iNOS, and reducing the expression of protein p-ERK1/2.

**[Key words]** alkaloid A from *Acanthi Illicifolii Herba seu Radix*; acute liver injury; acetaminophen

红树林是指以红树植物为主的常绿乔木、灌木组成的木本植物群落,其自然分布于热带、亚热带海岸带和潮间带,是海岸区域湿地的重要类型之一,对沿海滩涂生态系统起到平衡作用<sup>[1]</sup>。红树植物具有极高的食用和药用价值,在广西民间传统能利用的红树植物资源丰富,其中药用红树植物老鼠簕含有多糖、生物碱、萜类和黄酮等许多有效成分,其药理及临床作用广泛,拥有极大的应用价值和广阔的前景<sup>[2-3]</sup>。药理研究表明,老鼠簕生物碱 A 对中毒性肝纤维化及四氯化碳肝损伤具有保护作用,但是否对药物性肝损伤具有保护作用还不明确<sup>[4-5]</sup>。对乙酰氨基酚作为药物肝损伤的代表药之一,它能够有效的减轻发热与疼痛,在治疗水平上通常被认为是一种较为安全的药物<sup>[6]</sup>。对乙酰氨基酚还是许多常用处方药和非处方药的活性成分,其摄入过量常是药物性肝损伤的原因之一,故其带来的肝毒性问题值得人们加以重视,现模拟对乙酰氨基酚小鼠急性肝损伤模型,观察老鼠簕生物碱 A (AAIA) 对药物性肝损伤的影响,并研究其保护机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级健康雄性昆明种小鼠,体质量 18 ~ 22 g,由广西医科大学实验动物中心提供,实验动物使用许可证号 SYXK(桂)2014-0003,实验动物生产合格证号 SCXK(桂)2014-0002,此次动物实验得到广西医科大学动物伦理委员会批准,批准号 2012011121。

**1.2 药物与试剂** AAIA(广西医科大学药学院药物化学教研室合成,纯度 > 98%);对乙酰氨基酚(阿拉丁公司,批号 A105806);联苯双酯滴丸(北京协和药厂,批号 SP335);羧甲基纤维素钠(西陇化工股份有限公司);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH),细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2),磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK1/2)抗体(美国 Abcam 公司,批

号分别为 GR217575-25, GR76791-9, GR1197011-7);山羊抗兔二抗(美国 LI-COR 公司,批号 926-32211);天冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),一氧化氮(NO),诱导型一氧化氮合酶(iNOS)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 C010-2, C009-2, A013-2, A014-1)。

**1.3 仪器** TDL-5 型低速台式大容量离心机(上海安亭科学仪器厂);MI 型小型离心机(美国赛默飞世尔公司);SWB-20L-1 型恒温摇床(美国 Major Science 公司);Vortex 型涡旋混匀器(广州仪科技术有限公司);EL204 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);TU-180 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器);Sa Odyssey 型双色红外激光成像系统(美国 LI-COR 公司);Spectra Max Plus384 型连续光谱扫描式酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 根据参考文献[7]及预实验结果进行造模。将 60 只雄性昆明种小鼠,随机分为 6 组,每组各 10 只。正常组、模型组予 0.6% 羧甲基纤维素钠溶液;给药剂量设置参照本课题组前期研究结果<sup>[8]</sup>,联苯双酯组给予联苯双酯滴丸 150 mg·kg<sup>-1</sup>,AAIA 高、中、低剂量组分别以 200, 100, 50 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量给药,以上各组均按 0.2 mL·10 g<sup>-1</sup> 连续给药灌胃 10 d,每天 1 次。末次给药后禁食不禁水 8 h。除正常组外,其余各组均以 275 mg·kg<sup>-1</sup> 对乙酰氨基酚腹腔注射小鼠建立肝损伤模型。

**2.2 取材** 造模 6 h 后,进行眼球取血,迅速取脏器组织进行称量记录,计算脏器指数,并将肝脏组织分装完毕于 -80 °C 冷冻保存,便于测定相关指标。

**2.3 生化指标测定** 严格按试剂盒的操作说明,对小鼠血清进行 AST,ALT 检测,采用小鼠肝脏右叶制备 10% 肝组织匀浆,对肝组织匀浆中 NO 和 iNOS

活性进行测定。

**2.4 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 ERK1/2, p-ERK1/2 蛋白的表达** 从肝组织提取蛋白样品, 用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离 1.5 h, 转膜 2 h 使蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上, 然后将膜于相对应一抗 (1:1 000) 中 4 ℃ 孵育过夜。孵育过夜的膜用三羟甲基氨基甲烷-盐酸缓冲液 + 聚山梨酯 20 (TBST) 洗涤 3 次后, 膜于二抗 (1:1 万) 中室温孵育 1 h, 再用 TBST 再洗涤膜 3 次, 最终通过双色红外激光成像系统显像, 运用 Image J2 软件进行蛋白条带分析, 以 GAPDH 为内参, 根据下列公式求出 ERK1/2, p-ERK1/2 蛋白表达水平, 蛋白表达

水平 = 特定蛋白灰度值 / GAPDH 蛋白灰度值。

**2.5 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学处理, 实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间均数的比较采用 Oneway ANOVA 方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对药物性肝损伤小鼠脏器指数的影响** 与正常组比较, 模型组的肝脏指数显著增多 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 联苯双酯滴丸组, AAIA 各剂量组的肝脏指数均有改善 ( $P < 0.01$ ); 而其余脏器指数组间比较均无明显变化, 无统计学意义。见表 1。

表 1 AAIA 对药物性肝损伤小鼠脏器指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of AAIA on organ index of drug-induced liver injury in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / mg · kg <sup>-1</sup>	体质量 / mg	肝脏指数	脾脏指数	胸腺指数	肾脏指数
正常	-	28.12 ± 3.26	4.07 ± 0.09	0.33 ± 0.01	0.32 ± 0.06	1.27 ± 0.10
模型	-	30.10 ± 4.05	7.56 ± 0.55 <sup>1)</sup>	0.36 ± 0.05	0.35 ± 0.07	1.28 ± 0.10
联苯双酯滴丸	150	28.90 ± 4.17	5.62 ± 0.37 <sup>2)</sup>	0.34 ± 0.02	0.34 ± 0.06	1.27 ± 0.06
AAIA	200	28.30 ± 4.00	4.96 ± 0.42 <sup>2)</sup>	0.36 ± 0.05	0.33 ± 0.05	1.28 ± 0.08
	100	28.94 ± 3.65	6.06 ± 0.63 <sup>2)</sup>	0.34 ± 0.05	0.36 ± 0.06	1.26 ± 0.09
	50	30.03 ± 3.21	6.95 ± 0.45 <sup>2)</sup>	0.34 ± 0.04	0.35 ± 0.06	1.25 ± 0.12

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2 ~ 4 同)。

**3.2 对药物性肝损伤小鼠血清 AST, ALT 的影响** 与正常组比较, 模型组的 AST, ALT 显著增多 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, AAIA 给药组及联苯双酯滴丸组的 AST, ALT 均减少 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

所减少 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 2 AAIA 对药物性肝损伤小鼠血清 AST, ALT 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of AAIA on AST and ALT in drug-induced liver injury in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / mg · kg <sup>-1</sup>	AST	ALT
正常	-	70.06 ± 5.92	41.90 ± 3.60
模型	-	255.12 ± 26.93 <sup>1)</sup>	102.48 ± 3.41 <sup>1)</sup>
联苯双酯滴丸	150	101.14 ± 12.25 <sup>2)</sup>	69.34 ± 4.72 <sup>2)</sup>
AAIA	200	84.02 ± 8.70 <sup>2)</sup>	60.58 ± 5.72 <sup>2)</sup>
	100	143.74 ± 28.24 <sup>2)</sup>	85.54 ± 5.98 <sup>2)</sup>
	50	191.24 ± 36.77 <sup>2)</sup>	93.60 ± 6.67 <sup>2)</sup>

表 3 AAIA 对小鼠药物性肝损伤中 NO, iNOS 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effect of AAIA on NO and iNOS in drug-induced liver injury in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / mg · kg <sup>-1</sup>	NO / μmol · g <sup>-1</sup>	iNOS / U · mg <sup>-1</sup>
正常	-	0.26 ± 0.06	1.14 ± 0.16
模型	-	1.21 ± 0.53 <sup>1)</sup>	3.07 ± 0.34 <sup>1)</sup>
联苯双酯滴丸	150	0.38 ± 0.30 <sup>2)</sup>	1.59 ± 0.45 <sup>2)</sup>
AAIA	200	0.32 ± 0.18 <sup>2)</sup>	1.51 ± 0.69 <sup>2)</sup>
	100	0.50 ± 0.52 <sup>2)</sup>	1.87 ± 0.37 <sup>2)</sup>
	50	0.71 ± 0.37 <sup>2)</sup>	2.29 ± 0.45 <sup>2)</sup>

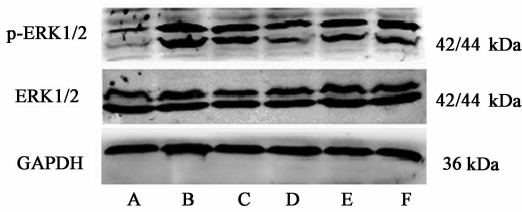
**3.3 对药物性肝损伤小鼠肝组织匀浆 NO, iNOS 水平的影响** 与正常组比较, 模型组小鼠肝组织 NO, iNOS 水平显著增多 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, AAIA 给药组及联苯双酯滴丸组的 NO, iNOS 水平有

**3.4 对药物性肝损伤小鼠 ERK1/2, p-ERK1/2 蛋白表达的影响** 与正常组比较, 模型组的 ERK1/2 蛋白表达无显著变化, p-ERK1/2 蛋白水平显著增高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 联苯双酯滴丸组及 AAIA 各给药剂量组 ERK1/2 蛋白表达变化不明显, 而 p-ERK1/2 蛋白表达显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 4, 图 1。

表 4 AAIA 对药物性肝损伤小鼠 ERK1/2, p-ERK1/2 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 4 Effect of AAIA on expression of protein ERK1/2 and p-ERK1/2 in AAIA on drug-induced liver in mice ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	ERK1/2 /GAPDH	p-ERK1/2 /GAPDH
正常	-	1.70 ± 0.16	0.85 ± 0.12
模型	-	1.56 ± 0.07	1.83 ± 0.09 <sup>1)</sup>
联苯双酯滴丸	150	1.39 ± 0.08	1.42 ± 0.05 <sup>2)</sup>
AAIA	200	1.44 ± 0.10	1.26 ± 0.07 <sup>2)</sup>
	100	1.81 ± 0.03	1.53 ± 0.02 <sup>2)</sup>
	50	1.95 ± 0.19	1.65 ± 0.01 <sup>2)</sup>



A. 正常组; B. 模型组; C. 联苯双酯滴丸组; D. AAIA 高剂量组; E. AAIA 中剂量组; F. AAIA 低剂量组

图 1 小鼠 ERK1/2, p-ERK1/2 蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of expression of protein ERK1/2 and p-ERK1/2 in mice

#### 4 讨论

肝脏是人体一个重要的代谢器官,负责保持全身的稳态,具有多种主要功能,如新陈代谢、外源物质解毒、糖原储存以及胆汁、胆固醇和蛋白质的生产等<sup>[9-11]</sup>。对乙酰氨基酚诱导的肝损伤是研究药物诱导的肝毒性的经典实验模型<sup>[12-13]</sup>,本研究通过检测小鼠血清 AST 和 ALT 的水平来评估其肝损伤程度。当细胞因氧化或炎症而受损时,AST,ALT 的活性会发生明显变化。结果表明,对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤 AST,ALT 水平显著提高,AAIA 各给药剂量组可以抑制小鼠血清 AST,ALT 水平。从脏器指数看,AAIA 各给药剂量组的肝脏指数显然比模型组要小,说明 AAIA 对药物性肝损伤是有起到一定的保护作用。一氧化氮(NO)是肝细胞氧化还原生物学中至关重要的活性氮物种,它是一种疏水性的、可自由扩散的小分子,半衰期为几秒甚至更短<sup>[14]</sup>。由一氧化氮合酶(NOS)产生,一氧化氮合酶以三种形式存在,分别为神经元 NOS(nNOS),内皮 NOS(eNOS)和诱导型 NOS(iNOS),NO 本身与多种分子靶相互作用,包括硫醇、过渡金属(如铁)、氧和其他自由基 iNOS 在肝损伤中的作用是复杂的<sup>[15-16]</sup>。本

次实验证明,在对乙酰氨基酚中毒时,肝组织中 NO 的合成增加,iNOS 活性亦增强。AAIA 可以促使药物性肝损伤中 NO 与 iNOS 的表达减少。iNOS 的诱导可能对肝组织具有破坏作用,且 NO 产生时细胞中活跃的其他促炎级联反应,都有可能对肝组织有损伤<sup>[17]</sup>。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)在脊椎动物中广泛表达,参与许多生理过程,如增殖、分化和细胞存活,他们将细胞外刺激传递到细胞内靶,通过触发磷酸化级联到细胞核,在细胞核中基因表达被调节<sup>[18-19]</sup>。ERK1/2 是 MAPKs 的成员,影响到细胞信号传导和细胞生理学的许多方面,是肝脏损伤中最重要的介体之一<sup>[20-21]</sup>。在 AAIA 各剂量给药组中,p-ERK1/2 水平均有所降低,表明 AAIA 可能通过抑制 p-ERK1/2 信号的表达来减弱肝损伤,从而保护肝细胞免受对乙酰氨基酚的影响。

综上所述,AAIA 可以降低对乙酰氨基酚引起的急性肝损伤程度,其通过减少 AST,ALT,NO, iNOS 的水平,阻断 ERK1/2 转化为其激活的磷酸化状态,改善肝脏的损伤程度,起到保护肝组织的作用。但是其具体的分子机制还有待深入研究。

#### [参考文献]

[1] 杨盛昌,陆文勋,邹祯,等. 中国红树林湿地:分布、种类组成及其保护[J]. 亚热带植物科学,2017,46(4): 301-310.

[2] 杨力龙,梁芳,张小军,等. 红树植物老鼠簕的研究进展[J]. 宁夏农林科技,2014,55(5):37-38.

[3] 杨维,夏杏洲,韩维栋,等. 红树植物的化学成分及其生物活性研究进展[J]. 食品研究与开发,2011,32(1):173-180.

[4] 卢顺玉,祁平,梁颖娥,等. 老鼠簕生物碱 A 及其衍生物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 时珍国医国药,2013,24(2):310-311.

[5] 黄燕军,梅燕,祁平,等. 4-羟基苯并恶唑-2-酮对四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 医学理论与实践,2013,26(15):1961-1962,1975.

[6] Woolbright B L, Jaeschke H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure[J]. J Hepatol, 2016, 66(4):836-848.

[7] 赵慧,王洪礼,吕佳,等. 益甘宁颗粒对对乙酰氨基酚诱导小鼠肝损伤模型的保护作用[J]. 中南药学, 2017, 15(5):587-590.

[8] 祁平,樊惠,梁颖娥,等. 4-羟基苯并恶唑-2-酮对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药,2012,23(7):1668-1669.

- [ 9 ] 高雅,王刚,杜沛霖,等. 白马骨水提物对急性肝损伤小鼠氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(21):135-140.
- [ 10 ] 王巍,许立拔,张卓,等. 金草消毒颗粒对 D-GalN/LPS 致小鼠急性肝损伤保护的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(7):108-113.
- [ 11 ] 汪蕾, Rahmadini N, 高天慧,等. 印尼姜黄对刀豆球蛋白 A 所致小鼠肝损伤的保护作用及其影响 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(7):127-133.
- [ 12 ] 何银,刘春雨,何迟迟,等. 扶正养肝合剂对药物性肝损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(23):4685-4691.
- [ 13 ] 邱炳勋,刘珂,邹利,等. 五味子诱导的 CYPs 和 Nrf2 活化对乙酰氨基酚急性肝损伤的影响[J]. 中国中药杂志,2018,43(24):4908-4915.
- [ 14 ] ZHANG Y Q, DING N, ZENG Y F, et al. New progress in roles of nitric oxide during hepatic ischemia reperfusion injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(14), 2505-2510.
- [ 15 ] Mosedale M, Watkins P. Drug-induced liver injury: advances in mechanistic understanding that will inform risk management [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, doi: 10.1002/cpt.564.
- [ 16 ] Diesen D L, Kuo P C. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part I. general considerations and redox biology in hepatitis [J]. *J Surg Res*, 2010, 162(1): 95-109.
- [ 17 ] Diesen D L, Kuo P C. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention [J]. *J Surg Res*, 2011, 167(1): 96-112.
- [ 18 ] FENG J, ZHANG Q, MO W, et al. Salidroside, pretreatment attenuates apoptosis and autophagy during hepatic ischemia - reperfusion injury by inhibiting the mitogen-activated protein kinase pathway in mice [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:1989-2006.
- [ 19 ] Nakagawa H, Maeda S. Molecular mechanisms of liver injury and hepatocarcinogenesis: focusing on the role of stress-activated MAPK [J]. *Patholog Res Int*, 2012, doi: 10.1155/2012/172894.
- [ 20 ] ZHANG J, MIN R W, LE K, et al. The role of MAP2 kinases and p38 kinase in acute murine liver injury models [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2903.
- [ 21 ] WU L, ZHANG Q, DAI W, et al. Quercetin pretreatment attenuates hepatic ischemia reperfusion-induced apoptosis and autophagy by inhibiting ERK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2:e9724217.

[责任编辑 周冰冰]