

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.010

麻黄连翘赤小豆汤对 α -萘异硫氰酸酯诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤的防护作用

刘翔, 廖雪梅, 张蓓

(湖北省十堰市人民医院·湖北医药学院附属医院感染科, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨麻黄连翘赤小豆汤对 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)诱导的胆汁淤积性肝损伤模型大鼠的防护作用。方法 取大鼠50只,按体重随机分为正常对照组(A组,等体积0.9%氯化钠溶液),模型组(B组,等体积0.9%氯化钠溶液)、麻黄连翘赤小豆汤低、中、高剂量(0.14, 0.28, 0.56 g/mL)组(C₁组、C₂组、C₃组),各10只,连续灌胃给药(15 mL/kg)7 d,第5天时,除A组予橄榄油外,其各组均予ANIT灌胃,建立大鼠胆汁淤积性肝损伤模型。收集胆汁,计算胆汁流量;取肝脏,称定质量并计算肝脏指数;苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织病理形态学变化;检测大鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)水平;Western Blot法和逆转录聚合酶链(RT-PCR)法检测核转录因子-kappaB(NF- κ B) p65、环氧合酶-2(COX-2)的蛋白和mRNA表达水平。结果 与A组比较,B组大鼠不同时间段胆汁流量减少,肝脏系数显著升高,肝脏病理病变明显,血清中AST、ALT、 γ -GGT、ALP、TBil、DBil水平均显著升高,肝组织中NF- κ B p65及COX-2的蛋白和mRNA表达水平均明显升高($P < 0.05$);与B组比较,C₁组、C₂组和C₃组大鼠的胆汁流量增加,肝脏病变程度明显减轻,血清中AST、ALT、 γ -GGT、ALP、TBil、DBil等肝功能指标均显著降低,肝组织中NF- κ B p65及COX-2的蛋白和mRNA表达水平均显著降低,且除胆汁流量外,其他几项指标均呈剂量依赖型($P < 0.05$)。结论 麻黄连翘赤小豆汤对ANIT诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤有一定的防护作用,作用机制可能与抑制NF- κ B/COX-2信号通路有关。

关键词:麻黄连翘赤小豆汤; α -萘异硫氰酸酯;胆汁淤积性肝损伤;大鼠

中图分类号:R932;R285.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)01-0032-05

Protective Effect of Mahuang Lianqiao Chidou Decoction on ANIT-Induced Cholestatic Liver Injury in Rats

LIU Xiang, LIAO Xuemei, ZHANG Bei

(Department of Infectious Disease, Shiyan People's Hospital · Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of Mahuang Lianqiao Chidou Decoction on ANIT-induced cholestatic liver injury in rats. **Methods** A total of 50 rats were randomly divided into five groups according to the body mass: normal control group (group A, 0.9% NaCl solution), model group (group B, 0.9% NaCl solution), Mahuang Lianqiao Chidou Decoction low-, medium- and high-dose groups (group C₁, 0.14 g/mL, group C₂, 0.28 g/mL, group C₃, 0.56 g/mL), 10 rats in each group. Continuous intragastric administration (15 mL/kg) for 7 d. On day 5, except for group A that received olive oil, ANIT was administered to the rest groups, and the cholestatic liver injury model of the rat was established. Bile was collected and bile flow was calculated. Liver was taken out after decapitation; liver index was weighed and liver histopathological changes were observed by HE staining. Serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) in rats were detected. The expression levels of nuclear transcription factor-kappaB (NF- κ B) p65, cyclooxygenase-2 (COX-2) protein and mRNA were detected by Western-Blot and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with group A, the bile flow were significantly decreased, the liver coefficient increased, the pathological change of liver lesion were obvious, the AST, ALT, γ -GGT, ALP, TBil and DBil levels were significantly increased, and the expression levels of NF- κ B p65, COX-2 protein and mRNA in liver tissue were significantly increased in group B ($P < 0.05$). Compared with group B, the bile flow was significantly increased, the degree of liver lesion was alleviated, the biochemical indexes such as AST, ALT, γ -GGT, ALP, TBil and DBil levels were decreased, and the expression levels of NF- κ B p65, COX-2 protein and mRNA in liver tissue were decreased in groups C₁, C₂ and C₃. Except for bile flow, the changes of other indexes were dose-dependent ($P < 0.05$). **Conclusion** Mahuang Lianqiao Chixiaodou Decoction has a protective effect on ANIT-induced cholestatic liver injury in rats, which may be related to the inhibition of NF- κ B/COX-2 signaling pathway.

Key words: Mahuang Lianqiao Chixiaodou Decoction; α -naphthalene isothiocyanate; cholestatic liver injury; rat

肝内胆汁淤积症伴过量胆汁酸在全身和肝内积聚,最终导致肝胆损伤^[1]。若无适当治疗,会导致黄疸、高胆固醇血症及其他严重后果,如肝纤维化、肝硬化和肝功

能衰竭^[2-3]。熊去氧胆酸是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一用于治疗胆汁淤积的药物,但不适用所有胆汁淤积患者^[4-5]。麻黄连翘赤小豆汤源自《伤寒论》,是

第一作者:刘翔,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肝病的中药治疗,(电子信箱)562361503@qq.com。

治疗黄疸的传统方法^[6]。中医学认为,该方为表里双解剂,既可解表散邪,又可清热除湿退黄,能有效减少炎症介质的表达,逆转肝脏毒性,发挥抗炎保肝作用^[7]。目前,关于麻黄连翘赤小豆汤对胆汁淤积性肝损伤的防护作用研究主要来自动物胆管结扎模型(肝外模型)的研究^[8]。本研究中通过构建 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤的模型,观察麻黄连翘赤小豆汤对模型大鼠胆汁淤积性肝损伤的防护作用,检测大鼠肝组织中核转录因子 κ B(NF- κ B)p65及环氧合酶-2(COX-2)的蛋白和mRNA表达情况。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试剂

动物:成年雄性SD大鼠50只,8周龄,体质量180~220 g,由湖北医药学院实验动物中心提供,实验动物生产许可证号为SCXK2011-0021,温度(23±2)℃,相对湿度45%~65%,光照/黑暗(12 h/12 h)循环,自由获取食物和水。实验方案经湖北医药学院动物保护委员会批准,符合美国国立卫生研究院(NIH)的实验动物饲养和管理指南。

仪器:AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司);CLARIOstar Plus型多功能酶标仪(美国BioTek公司);HHQ-2508型病理冰冻切片机(深圳市汇沃科技有限公司);9700型PCR扩增仪(美国Thermo公司)。

试剂:麻黄连翘赤小豆汤组方药材均购自重庆市中医院中药房;ANIT(批号为N4525,规格为10 G,纯度>98%),兔抗大鼠NF- κ Bp65、COX-2多克隆抗体(批号为BA0738,BC2121,规格为0.1 mL)均购自美国Sigma公司;天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)检测试剂盒,均购自杭州联科生物科技股份有限公司(批号分别为2400317,2400122,2400124,2400157,2411725,2533105);Trizol试剂盒(美国Santa Cruz公司,批号为KT86579,规格为1.25 mL);逆转录试剂盒及实时荧光定量PCR试剂盒(美国Abcam公司,批号为cx20061,规格为1.25 mL);引物序列(美国Invitrogen公司,批号为CD106,CD227,SC441,规格为100 μ L)。

1.2 方法

1.2.1 分组与建模

取大鼠50只,按体质量随机分为正常对照组(A组,等体积0.9%氯化钠溶液),模型组(B组,等体积0.9%氯化钠溶液)、麻黄连翘赤小豆汤低、中、高剂量(0.14,0.28,0.56 g/mL)组(C₁组、C₂组、C₃组),各10只,连续灌胃给药(15 mL/kg)7 d,每天1次,第5天时,除A组予橄榄油外,其余各组均予2% ANIT 橄榄油灌胃,以建

立大鼠胆汁淤积肝损伤模型。

1.2.2 指标检测

胆汁流量:大鼠处死前禁食12 h,然后以氨基甲酸乙酯(1 g/kg)腹膜内麻醉,中腹部切口以插入胆总管,每隔15 min收集1次胆汁,共6次,测量胆汁流量期间,用热垫保持大鼠体温,避免影响胆汁流量。胆汁流量=(EP1-EP2)×100 000/ ρ × m ×15,其中EP1和EP2分别为收集胆汁后及收集胆汁前管质量, ρ 为胆汁密度, m 为体质量。

肝脏系数:大鼠断头后快速取肝脏,称定质量,计算肝脏系数。肝脏系数(%)=肝质量(g)/体质量(g)×100%。

肝脏组织病理切片:取自肝脏右大叶中央部分的样品,以10%福尔马林在磷酸盐缓冲液中固定24 h,洗涤,脱水,包埋,切成约4 μ m厚的切片,用苏木精-伊红(HE)染色,光镜下观察组织结构和病变特点。

血清生化指标:ANIT处理后48 h收集下腔静脉血,置室温下4~8 h,在4℃条件下,2 000 r/min离心10 min,回收血清,测定血清中AST,ALT, γ -GGT,ALP,TBil,DBil含量。

NF- κ Bp65 mRNA与COX-2 mRNA表达:以Trizol试剂提取肝组织的总RNA(20 mg),用氯仿处理RNA,在4℃条件下,12 000 r/min离心20 min,并以75%乙醇沉淀,将来自肝脏样品的总RNA(1 μ g)在20 μ L的反应体积中进行逆转录,将合成的cDNA保存在-20℃中。肝组织中NF- κ Bp65的序列为,上游5'-CACGATCCTCGCCTGTTGTT-3',下游5'-AAGGC-CTTGCTGATCGTGGA-3';COX-2的序列为,上游5'-ACTCCCATAAGCCTGCTGAT-3',下游5'-ATGCC-CTTGGGTTGATCGTG-3'; β -actin的序列为,上游5'-TGACCCAACTTGCAGCTCCA-3',下游5'-TCATC-CACATGAAGTAGGTC-3'。扩增条件,95℃变性10 s,55℃复性10 s,然后72℃延伸15 s。 β -actin扩增条件,95℃变性1 min,57℃复性45 s,72℃延伸45 s。在每个循环结束时以逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测荧光信号强度。

NF- κ B/COX-2蛋白表达:将肝组织在含有1%苯甲基磺酰氟的RIPA裂解液中匀浆后取上清液,以BCA法检测蛋白含量,通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离等量的蛋白质,转移到聚偏二氟乙烯膜上,并在4℃下与NF- κ B/COX-2一抗(1:100)孵育过夜,洗涤后,将膜与二抗一起温育2 h。回收二抗,清洗3次,加入化学发光剂,将膜放入暗盒,胶片显影,清洗。将条带灰度值数字化。以 β -actin为内参计算相对光密度值(ROD)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,多重比较

采用 SNK - q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况

各组大鼠在灌胃给药前 5 d 精神状态均良好。建模后,除 A 组外,其余各组大鼠均有不同程度的饮食减少、精神萎靡、尿液呈黄褐色、眼睛轻度发红等情况,其中以 B 组尤为明显。

2.2 胆汁流量

与 A 组比较,B 组大鼠各个时间点的胆汁流量显著减少($P < 0.05$);与 B 组比较,C₁ 组、C₂ 组、C₃ 组大鼠各个时间点的胆汁流量显著增多($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 各组大鼠给药后不同时间胆汁流量比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$, $n = 10$)

组别	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min
A 组	4.01 ± 0.71	3.87 ± 0.79	4.05 ± 0.60	3.92 ± 0.87	3.11 ± 0.41	2.98 ± 0.55
B 组	1.22 ± 0.21 [▲]	1.15 ± 0.50 [▲]	1.17 ± 0.31 [▲]	1.13 ± 0.67 [▲]	1.08 ± 0.41 [▲]	0.95 ± 0.33 [▲]
C ₁ 组	2.17 ± 0.45 [♯]	2.05 ± 0.72 [♯]	2.13 ± 0.66 [♯]	2.09 ± 0.41 [♯]	1.93 ± 0.25 [♯]	2.01 ± 0.38 [♯]
C ₂ 组	2.09 ± 0.25 [♯]	2.37 ± 0.74 [♯]	1.87 ± 0.68 [♯]	1.92 ± 0.81 [♯]	1.89 ± 0.33 [♯]	1.93 ± 0.55 [♯]
C ₃ 组	2.11 ± 0.61 [♯]	2.65 ± 0.77 [♯]	1.92 ± 0.41 [♯]	1.98 ± 0.74 [♯]	1.87 ± 0.61 [♯]	1.98 ± 0.67 [♯]

注:与 A 组同时点比较,▲ $P < 0.05$;与 B 组同时点比较,♯ $P < 0.05$ 。下表同。

2.3 肝脏组织病理

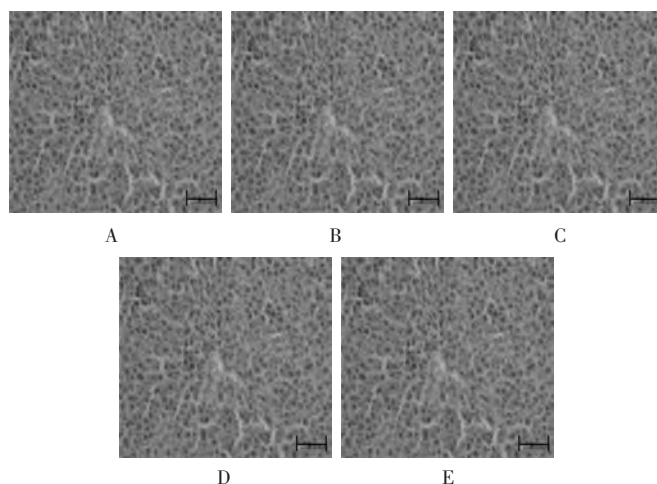
A 组大鼠肝组织细胞完整且饱满,未见明显损伤;B 组肝脏样本发生坏死和退行性改变,并伴随严重的小叶间胆管上皮细胞损伤和中性粒细胞浸润;与 B 组比较,C₁ 组、C₂ 组大鼠小叶间胆管仅有轻微上皮细胞损伤,较少的中型粒细胞浸润和细微的退行性变异,而 C₃ 组的组织学图像与 A 组相似。详见图 1。

2.4 肝功能及肝脏系数

与 A 组比较,B 组大鼠肝功能指标及肝脏系数均显著升高($P < 0.05$);与 B 组比较,C₁ 组、C₂ 组、C₃ 组大鼠肝功能指标均明显降低($P < 0.05$),而与 A 组比较,B 组大鼠肝脏系数显著升高($P < 0.05$);C₁ 组、C₂ 组、C₃ 组大鼠的肝脏系数与 B 组比较,无显著差异($P > 0.05$)。详见表 2。

2.5 肝组织 NF - κ Bp65 mRNA 及 COX - 2 mRNA 的表达

与 A 组比较,B 组大鼠肝组织 NF - κ Bp65 mRNA 及 COX - 2 mRNA 表达水平均显著升高($P < 0.05$);与



A. A 组 B. B 组 C. C₁ 组 D. C₂ 组 E. C₃ 组

图 1 大鼠肝组织病理形态(HE, ×100)

B 组比较,C₁ 组、C₂ 组、C₃ 组大鼠肝组织 NF - κ Bp65 mRNA 及 COX - 2 mRNA 表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表 3。

2.6 肝组织 NF - κ Bp65 和 COX - 2 蛋白表达

与 A 组比较,B 组大鼠肝组织 NF - κ Bp65、COX - 2 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$);与 B 组比较,C₁ 组、C₂ 组、C₃ 组大鼠肝组织 NF - κ Bp65、COX - 2 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表 3 和图 2。

表 3 各组大鼠肝组织中 NF - κ Bp65 和 COX - 2 mRNA 及蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 10$)

组别	mRNA		蛋白	
	NF - κ Bp65	COX - 2	NF - κ Bp65	COX - 2
A 组	1.37 ± 0.22	1.04 ± 0.13	0.044 ± 0.011	0.051 ± 0.009
B 组	5.77 ± 0.88 [▲]	3.48 ± 0.22 [▲]	0.275 ± 0.067 [▲]	0.258 ± 0.048 [▲]
C ₁ 组	3.15 ± 0.34 [♯]	2.14 ± 0.29 [♯]	0.203 ± 0.055 [♯]	0.190 ± 0.005 [♯]
C ₂ 组	2.91 ± 0.41 [♯]	1.92 ± 0.23 [♯]	0.189 ± 0.044 [♯]	0.175 ± 0.071 [♯]
C ₃ 组	2.74 ± 0.22 [♯]	1.65 ± 0.18 [♯]	0.135 ± 0.038 [♯]	0.121 ± 0.013 [♯]

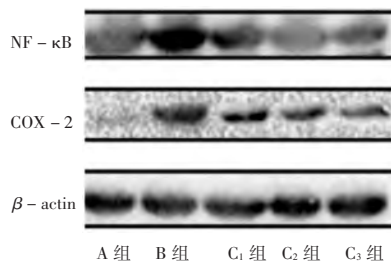


图 2 各组肝组织中 NF - κ Bp65 和 COX - 2 蛋白表达水平

表 2 各组大鼠血清中肝功能及肝脏系数水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 10$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	γ - GGT(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	DBil($\mu\text{mol/L}$)	肝脏系数
A 组	51.22 ± 9.25	118.47 ± 16.71	381.27 ± 45.57	4.12 ± 0.58	2.77 ± 0.21	0.21 ± 0.02	4.32 ± 0.15
B 组	226.17 ± 18.24 [▲]	488.60 ± 101.26 [▲]	511.67 ± 66.41 [▲]	25.41 ± 2.57 [▲]	25.81 ± 3.31 [▲]	37.21 ± 4.15 [▲]	4.66 ± 0.21 [▲]
C ₁ 组	175.45 ± 14.27 [♯]	407.33 ± 65.22 [♯]	461.28 ± 51.72 [♯]	17.55 ± 2.14 [♯]	14.63 ± 1.25 [♯]	25.14 ± 6.15 [♯]	4.51 ± 0.14
C ₂ 组	128.73 ± 15.49 [♯]	346.96 ± 71.65 [♯]	449.17 ± 41.28 [♯]	15.24 ± 1.52 [♯]	13.87 ± 1.18 [♯]	23.45 ± 4.65 [♯]	4.53 ± 0.17
C ₃ 组	74.88 ± 11.07 [♯]	267.91 ± 55.63 [♯]	423.32 ± 49.47 [♯]	11.38 ± 0.73 [♯]	12.88 ± 1.32 [♯]	21.87 ± 6.21 [♯]	4.57 ± 0.23

3 讨论

ANIT是常用模型药物,可破坏胆管上皮细胞,导致胆汁引流阻塞,从而形成肝内胆汁淤积的病理模型;肝内胆汁淤积是导致胆汁流量受损的主要原因,并最终导致肝硬化^[9]。迄今,肝内胆汁淤积尚无有效的治疗方法,虽然熊去氧胆酸使用较多,但仍有1/3的患者并不合适^[10]。最近发现,一些中药对肝内胆汁淤积和肝损伤有一定的保肝作用。如麻黄连翘赤小豆汤,方中连翘具有抗菌作用;丹参是氧自由基的强力清除剂,具有抗炎抗菌作用;麻黄宣肺利水消肿。近代名医冉雪峰曾评此方甘凉清润、和中安中,适用于湿热郁遏、表卫之证。胆汁流量是反映肝内胆汁淤积程度的关键指标。本研究中,B组大鼠胆汁流量明显减少,证实了ANIT能造成大鼠肝内胆汁淤积,C₁组、C₂组、C₃组大鼠胆汁流量均得到改善,表明麻黄连翘赤小豆汤有缓解肝内胆汁淤积的作用。

血清肝功能指标中,ALT和AST为肝细胞损伤的指标,ALP和 γ -GGT是胆汁淤积、肝脏毒性感染的敏感生物标志物,TBil和DBil是肝脏代谢功能最直接的指标^[11]。本研究结果显示,ANIT引起大鼠血清中AST、ALT、 γ -GGT、ALP、TBil、DBil水平显著升高,这些血清学结果的变化伴随着肝脏组织病理变化,包括小叶间胆管上皮细胞损伤和中性粒细胞浸润。同时,C₁组、C₂组和C₃组与B组比较,血清学指标显著降低,肝脏组织病理形态学显著改善,提示麻黄连翘赤小豆汤能减轻肝细胞损伤,改善胆汁淤积和肝功能代谢水平。可见,麻黄连翘赤小豆汤可抑制ANIT诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤的发展。

NF- κ B主要存在于真核细胞,是参与免疫和炎症反应的关键调节因子,且有研究提示,其中具有显著促炎活性的是含p65的二聚体^[12-13]。NF- κ B信号通路活化在许多疾病的发生、发展中起到十分关键的作用,尤其是在炎症反应和免疫反应中。COX-2是NF- κ B途径的下游分子之一,NF- κ B的活化导致炎症因子增加,如正常情况下,COX-2在组织中不表达^[14]。COX-2通过促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进血管生成,抑制免疫功能等机制,参与炎症的发生和发展^[15]。炎症介质的释放加速了ANIT诱导的胆汁淤积肝损伤,但确切机制尚不清楚^[16]。本研究中,NF- κ B及COX-2的蛋白和mRNA在ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤模型大鼠的肝组织中表达水平上调,提示二者的过表达可能促进急性肝损伤和胆汁淤积的发展,表明NF- κ B/COX-2通路在胆汁淤积性肝损伤的发展中发挥了十分关键的作用。在胆汁淤积性肝损伤出现后,对ANIT处理的大鼠用麻黄连翘赤小豆汤进行灌胃,结果显示,

麻黄连翘赤小豆汤能显著降低NF- κ B、COX-2的蛋白和mRNA表达水平,且呈剂量依赖性。这些结果表明,麻黄连翘赤小豆汤能阻断NF- κ B/COX-2通路,从而对ANIT诱导的大鼠急性肝损伤和胆汁淤积起到治疗作用,但其治疗作用可能并不是完全依赖此信号通路。

综上所述,麻黄连翘赤小豆汤能显著增加胆汁淤积性肝损伤模型大鼠的胆汁流量,改善肝脏组织病理,降低血清中AST、ALT、 γ -GGT、ALP、TBil、DBil水平,降低肝组织中NF- κ Bp65及COX-2的蛋白和mRNA表达水平。本研究结果为麻黄连翘赤小豆汤临床用于胆汁淤积性肝损伤治疗的进一步开发和利用提供了重要的实验依据,其作用的分子机制可能与抑制NF- κ B/COX-2通路有关,对于扩宽中药复方干预胆汁淤积性肝损伤有一定意义,但尚需进一步研究予以证实。

参考文献:

- [1] 陈小青,王迎春. 肝内胆汁淤积性肝病的病因与治疗[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(2):163-165.
- [2] YAN J, XIE G, LIANG C, et al. Herbal medicine Yinchenaotang protects against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis in rats[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4211-4215.
- [3] 谢函君,叶志伟. 熊去氧胆酸联合中药治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(1):52-54.
- [4] BOTHE MK, MEYER C, MUELLER U, et al. Characterization of a rat model of moderate liver dysfunction based on α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis[J]. J Toxicol Sci, 2017, 42(6):715-721.
- [5] KHAMPHAYA T, CHANSELA P, PIYACHATURAWAT P, et al. Effects of andrographolide on intrahepatic cholestasis induced by α -naphthylisothiocyanate in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 789:254-264.
- [9] ZHANG L, SU H, LI Y, et al. Different effects of ursodeoxycholic acid on intrahepatic cholestasis in acute and recovery stages induced by α -naphthylisothiocyanate in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 342:69-78.
- [10] YI YX, DING Y, ZHANG Y, et al. Yinchenaotang Decoction Ameliorates α -Naphthylisothiocyanate Induced Intrahepatic Cholestasis in Rats by Regulating Phase II Metabolic Enzymes and Transporters[J]. Front Pharmacol, 2018, 11:510-515.
- [11] 陈新瑜,李小清,况 舸,等. 退黄合剂对ANIT致胆汁淤积性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中医急症,2014, 23(9):1614-1616.
- [12] 刘方乐,林朝展,赵 威,等. 消炎利胆片对ANIT致肝内胆汁淤积大鼠模型的干预作用[J]. 中药材,2016, 39(4): 898-901.
- [13] DAI MY, HUA HY, LIN HT, et al. Targeted Metabolomics Reveals a Protective Role for Basal PPAR α in Cholestasis Induced by α -Naphthylisothiocyanate[J]. J Proteome Res, 2018, 17(4):