

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.026

中药对肝损伤的干预作用研究进展*

李军民¹, 高秉红², 李平^{1,3Δ}

(1. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030; 2. 济川药业集团有限公司, 江苏 泰州 225441; 3. 甘肃省
消化系肿瘤重点实验室, 甘肃 兰州 730030)

摘要:目的 探讨中药对肝损伤干预作用的分子生物学表达机制。方法 分别从化学性肝损伤、免疫性肝损伤、酒精性肝损伤、药物性肝损伤及其他类肝损伤 5 个方面, 回顾中药对肝损伤基因的干预作用。结果与结论 中药对肝损伤基因具有良好的防护作用, 相关药物应用前景广阔。

关键词: 中药; 肝损伤; 基因; 分子生物学

中图分类号: R932; R288

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)04-0096-06

Research Progress of Intervention Effects of Traditional Chinese Medicine on Liver Injury

LI Junmin¹, GAO Binghong², LI Ping^{1,3}

(1. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu, China 730030; 2. Junchuan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou, Jiangsu, China 225441;

3. Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou, Gansu, China 730030)

Abstract: **Objective** To investigate the molecular biological expression mechanism of the intervention effects of traditional Chinese medicine on liver injury. **Methods** The intervention effects of traditional Chinese medicine on the liver injury genes were reviewed through evidence-based method from the following five aspects: chemical liver injury, immunity liver injury, alcohol liver injury, drug-induced liver injury and other liver injury. **Results and Conclusion** Traditional Chinese medicine has a good protective effect on liver injury genes, and the application prospect of related drugs is broad.

Key words: traditional Chinese medicine; liver injury; genes; molecular biology

肝损伤致病因素复杂, 明确已有治疗药物对肝损伤的干预机制^[1], 进一步从分子生物学-基因角度研究药物干预肝损伤的机制, 对于寻找特异性更高、治疗效果

更好的药物有着重要意义。在此从化学性肝损伤、免疫性肝损伤、药物性肝损伤、酒精性肝损伤、其他类肝损伤 5 个方面回顾了近年来中药对肝损伤的干预作用, 为相

*基金项目: 甘肃省自然科学基金[145RJZA207]; 兰州大学第二医院科研项目[ynbskyjj2015-2-17]; 兰州大学第二医院院内中医药科研项目[YJzy2013-26]。

第一作者: 李军民, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)0931-8942355(电子信箱)2326899262@163.com。

Δ通信作者: 李平, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为中西药新制剂, (电话)0931-8942043(电子信箱)gsliping@163.com。

- 2015, 29(11):1172-1180.
- [4] 王可, 侯凯旋, 闫素英. 国内外药物治疗管理开展现状[J]. 中国药房, 2018, 29(5):580-586.
- [5] 林茂, 陈哲, 曾力楠, 等. 国内、外药物治疗管理文献研究现状分析[J]. 中国药房, 2019, 30(17):2305-2310.
- [6] ROITH DL, BIESSELS GJ, BRAITHWAITE SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society * Clinical Practice Guideline[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2019, 104(5):1520-1574.
- [7] 吴晓玲, 赵志刚, 于国超. 临床药物治疗管理学——家庭药师版[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020:33-34.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6):369-381.
- [10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢

- 性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(6):447-454.
- [11] 刘巧艳, 步红兵, 尹卫, 等. 住院老年 2 型糖尿病患者低血糖管理的最佳证据总结[J]. 护理学报, 2020, 27(13):27-32.
- [12] 刘向阳, 姬秋和. 减少糖尿病治疗中的低血糖风险[J]. 药品评价, 2014, 11(7):44-48.
- [13] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识(2018 年版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(9):626-641.
- [14] 黄巧妹, 林昆山, 吴长智, 等. 2 型糖尿病伴肾功能不全患者的药物治疗方案分析[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(20):30-31.
- [15] 郭婷婷, 朱丽. 临床药师开展肝功能不全患者药学服务的实践探讨[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8):990-994.

(收稿日期: 2020-08-31)

关研究提供参考。现报道如下。

1 化学性肝损伤

1.1 中药单味药

诱导化学性肝损伤的化学物质主要有四氯化碳(CCl_4)、 D -氨基半乳糖(D -GalN)、 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)、二甲基亚硝胺(DMN)、硫代乙酰胺(TAA),其中 CCl_4 为经典的诱导剂^[2]。

不同类型的兔耳草可减轻肝损伤程度,其中短穗兔耳草可降低 CCl_4 所致肝损伤模型小鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)的水平;升高肝匀浆中谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低丙二醛(MDA)水平^[3]。短管兔耳草的机制类似于短穗兔耳草,但有研究表明,短穗兔耳草^[4]可降低TNF- α mRNA的表达水平。

桑椹提取物^[5]、螃蟹甲^[6]、垂盆草^[7]、诃子不同炮制品^[8]、厚叶南五味子^[9]等中药单味药可通过增强肝脏抑制羟自由基水平升高的能力,保护肝细胞膜,清除自由基,从而对化学性肝损伤起到防护作用。郁金水煎剂可改善模型小鼠急性肝损伤程度,与其减弱半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)蛋白和阻碍凋亡基因p53的表达、抑制肝细胞凋亡的作用密不可分^[10]。三味干姜散可降低肝匀浆中MDA,血清中AST和ALT,升高总蛋白水平,增强血红素氧合酶-1(HO-1)mRNA的表达及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,降低碱性亮氨酸拉链转录因子1(Bach1)的mRNA及蛋白在肝细胞的表达水平。相反,升高核因子相关因子2(Nrf2)的水平,减轻 CCl_4 引起的机体肝细胞氧化应激损伤,从而起到抗肝损伤的作用^[11]。

木瓜发酵液可下调炎症因子转化生长因子- β (TGF- β)mRNA的表达水平,降低Toll样受体4(TLR4)mRNA的表达水平,下调白细胞介素(IL)-1 β mRNA的表达。汤超等^[12]报道,木瓜发酵液对 CCl_4 诱导的模型小鼠急性肝损伤有防护作用,其发挥保护作用机制为降低炎症相关基因mRNA的表达水平及炎症因子的含量。

白术莪术提取物^[13]、草苈蓉水萃取物^[14]和银丝草^[15]均能通过降低 CCl_4 所致急性肝损伤小鼠血清中的ALT和AST含量,提高肝组织中SOD活性而起到保肝作用。其中,草苈蓉水萃取物还可增加肝线粒体SOD含量,提高 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP酶及 Na^+ , K^+ -ATP酶活性,且可使线粒体中及肝匀浆中MDA含量减少。银丝草也可使MDA的含量下降。

野山参^[16]、大黄^[17]、丹参^[18]、延龄草醇提物^[19]对化

学性肝损伤也有保护作用。其中,野山参可通过下调IL-6、TNF- α 、核因子(NF)- κ B的水平,抑制环氧合酶-2(COX-2)蛋白mRNA表达,减少相关炎症介质产生,并增强IL-10 mRNA的表达,上调肝HO-1蛋白mRNA及Nrf2的表达,从而减轻 D -GalN所致模型动物的肝损伤。大黄可通过减弱氧化应激反应,下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达、减少肝胶原蛋白的含量,从而改善DMN所致肝损伤。丹参可减少肝星状细胞(HSC)活化量,避免肝中胶原堆积,降低金属蛋白酶抑制剂1蛋白的表达水平,同时下调金属蛋白酶抑制剂1 mRNA的表达,从而减轻TAA所致模型动物的肝损伤。延龄草醇提物可明显下调IL-1 β , TNF- α , IL-6相关基因的表达(逆转录-聚合酶链反应检测)及NF- κ B的表达,降低 CCl_4 造成的模型动物肝损伤程度。

1.2 中药方剂

复方赶黄草^[20]、加减四逆汤^[21]、清毒汤^[22-23]、葛根芩连汤^[24]、五味贞甘饮品^[25]、以葛根和枳椇子为主要成分制成的复合制剂^[26]、木蹄复方水提物^[27]等中药方剂对模型动物化学性肝损伤有一定防护作用。如复方赶黄草可降低ANIT所致胆汁淤积性肝损伤模型大鼠血清中总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)水平,减弱直接胆红素水平及碱性磷酸酶(ALP)、AST、ALT酶活性,上调多药耐药相关蛋白2、3(Mrp2、Mrp3)、多药耐药蛋白1b(Mdr1b)mRNA表达水平,从而减轻肝损伤。加减四逆汤可通过阻碍高迁移率族蛋白1(HMG-1)mRNA表达,降低TLR4, Caspase-3, NF- κ B水平及加强增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,抑制细胞凋亡和炎症反应,加速肝组织重生,减轻 D -GalN所致模型动物肝损伤;清毒汤在TAA所致模型大鼠肝损伤过程中,通过降低内毒素(ET)、TNF- α 蛋白水平,抑制NF- κ B表达,起到保肝作用。清毒汤可减少TAA致重症肝损伤模型大鼠血清中 D -乳酸含量,从而起到保肝作用^[23];葛根芩连汤对TAA所致肝损伤有改善作用,机制为阻碍脂质过氧化,加快纤维蛋白溶解,增强HO-1蛋白活性与表达,抑制TNF- α 、诱导型-氧化氮合酶(iNOS)、NF- κ B的信号通路,减少炎症介质的产生,激活HSCs;五味贞甘饮品能降低 CCl_4 所致急性肝损伤模型大鼠血清中ALT及AST含量,故可减轻肝损伤;以葛根和枳椇子作为主成分的复合制剂,可通过降低 CCl_4 所致肝损伤小鼠血清中AST及ALT含量,对肝损伤起到防护作用;木蹄复方水提物可通过阻碍脂质过氧化、抑制炎症细胞因子TNF- α 表达、清除氧自由基,从而对 CCl_4 所致肝损伤起到防护作用。

1.3 中成药

清开灵注射液^[28]、复方龙葵颗粒^[29]、痰热清注射液^[30]、牛樟芝胶囊^[31]、双虎清肝颗粒^[32]等中成药对模型动物化学性肝损伤也有一定的改善作用及辅助治疗效果。其中,清开灵注射液可减弱 ALT 及 AST 活性,减轻病理损害,对模型动物肝损伤有明显的改善作用;还可减少 MDA 的含量,并逐渐增强 SOD 活性,表明清开灵注射液的保肝作用与其抗氧化机制有关。复方龙葵颗粒对 CCL₄ 引发的急性肝损伤无显著改善作用,但对 CCL₄ 诱导的模型动物慢性肝损伤有明显的改善作用,机制为明显减少 CCL₄ 诱导的慢性肝损伤模型小鼠血清中 AST 及 ALT 含量,清除自由基,抑制脂质过氧化、减少肝组织中 MDA 及羟脯氨酸(Hyp)含量,增强 SOD 和 GSH 活力。痰热清注射液可降低 CCL₄ 诱导的肝损伤模型小鼠 ALT、AST、TBA、TBil 水平,明显改善肝组织炎症病理,表明其能明显防护 CCL₄ 诱导的模型小鼠化学性肝损伤。牛樟芝胶囊可升高 CCL₄ 所致肝损伤模型大鼠 AST、ALT、乳酸脱氢酶(LD)水平,减轻肝细胞损伤程度,对 CCL₄ 所致急性肝损伤有治疗作用。双虎清肝颗粒可上调 CCL₄ 所致肝损伤模型大鼠体内 CY 相关基因表达,与蛋白质糖基化有关基因表达量增加,与脂代谢有关基因的表达量也增加,且相关基因表达上调的程度与双虎清肝颗粒的剂量呈正相关。

2 免疫性肝损伤

2.1 中药单味药

引起免疫性肝损伤的物质有刀豆蛋白 A(ConA)、卡介苗(BCG)联合细菌脂多糖(LPS)、D-GalN 联合 LPS^[2]。

毛茛苣^[33]、夏枯草^[34]、冬虫夏草^[35]、马栗种子提取物^[36]等可不同程度减轻肝损伤。毛茛苣可减少 TGF- α 的含量,减弱 TNF- α 的活性、降低 IL-6 及 COX-2 蛋白表达水平,抑制 NF- κ B 蛋白表达,降低 CYP2E1 及 p-ERK1/2 的蛋白表达水平,同时启动 P-38 MAPK 的表达,减弱 BCG 合用 LPS 所致模型小鼠急性肝损伤程度。夏枯草可减轻吡唑-脂多糖所致模型动物肝损伤程度,其水提物能通过下调 CYP2E1 蛋白表达,减弱 CYP2A5 的蛋白表达,从而减少过氧化氢(H₂O₂)产生,降低 MDA 水平,并通过增强总超氧化物歧化酶(T-SOD)、过氧化氢酶(CAT)的抗氧化能力,促进氧化产物的清除。冬虫夏草可使抗超氧阴离子、羟基自由基及 MDA 的含量下降,并使基质金属蛋白酶(MMP-9)及 MMP-2 的活性降低,血管细胞黏附分子-1 及其蛋白质表达水平下降,而对 D-GalN 所致肝损伤有防护作用,同时对细菌 LPS 所致肝损伤也有防护作用。马栗种子提取物可通过抑制氧化应激与其所介导的 JNK 途

径而改善 ConA 所致小鼠肝损伤。

2.2 中药方剂

茵陈蒿汤^[37]、犀角地黄汤^[38]、清肠利肝方^[39]、加味四逆汤^[40]、海珠益肝加味方^[41]等中药方剂可减轻免疫性肝损伤。如茵陈蒿汤可降低白细胞分化抗原 163 mRNA、IL-6、IL-4、 γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的水平及升高白蛋白水平,改善 ConA 所致模型小鼠肝损伤程度。犀角地黄汤通过增强 c-Flip、Gadd45b、Iap1、A20 等抗凋亡基因表达,抑制 TNF- α 诱导的细胞凋亡,对 D-GalN 与细菌 LPS 合用所致模型小鼠肝损伤有明显改善作用。清肠利肝方可降低模型小鼠体内 ALT、AST、IL-6、MCP-1、TNF- α 水平,对 ConA 诱导的模型小鼠肝损伤有明显的防护作用。加味四逆汤可升高肝损伤模型小鼠的 CD₄⁺ 及 CD₈⁺T 淋巴细胞比率,减少肝脏中淋巴细胞数量,从而减轻模型小鼠急性免疫性肝损伤的炎性破坏作用,下调 Fas 抗原的表达水平及 TNF- α 水平,对模型小鼠急性肝损伤有很好的改善作用。海珠益肝加味方对 ConA 所致肝损伤模型小鼠的肝脏有保护作用,可降低肝组织匀浆中 MDA、AST、ALT 水平,升高 SOD 水平;降低小鼠血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平及肝组织匀浆 NF-KP65 表达水平,以及 TNF- α mRNA 水平,上调 IL-6 及其 mRNA、IL-4 及其 mRNA 的表达,但对 CD14 mRNA 的表达无影响。

2.3 中成药

牛黄参胶囊可降低 BCG 与 LPS 合用所致肝损伤模型小鼠血清 AST、ALT、MDA、IL-6 含量,增强肝组织匀浆中 SOD 活性,抑制 INF- α 的产生,从而改善模型小鼠肝损伤程度^[42]。

3 酒精性肝损伤

3.1 中药单味药

苦荞茶提取物^[43]、黄芪提取物^[44]、黑大豆种皮提取物^[45]、毛竹笋醇提取物^[46]、巴西莓^[47]、乌药不同提取部位^[48]、相思藤水提物^[49]、灰毡毛忍冬^[50]、尖叶假龙胆^[51]对模型动物酒精性肝损伤有一定改善作用。苦荞茶提取物能上调过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (PPAR- α) 的基因表达,下调 IL- β 和 TNF- α 基因表达,并不同程度地降低 ALT、AST、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、MDA、IL- β 、TNF- α 、GSH 的水平,增强 SOD 活性,对乙醇所致模型动物肝损伤起到改善作用。黄芪提取物可减少酒精所致肝损伤模型大鼠肝组织匀浆中 TG 和 MDA 的含量,通过增加 GSH 含量而缩小肝损伤面积。黑大豆种皮提取物可降低 MDA 含量,减轻肝脏脂肪变性的程度。毛竹笋醇提取物可增加血清 SOD 含量,并减

少血清中 MDA 含量;巴西莓可降低 IL-8、IL-6、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、TNF- α 水平,抑制 CD68 蛋白及其 mRNA 表达,下调 NF- κ B mRNA 及 TGF- β_1 mRNA 表达,上调 Nrf-2 表达,从而保护肝脏。乌药各部位提取物可降低 ALT 及 AST 水平。相思藤水提物可通过抗氧自由基抑制脂质过氧化对 CCl₄ 所致模型小鼠化学性及 50% 乙醇所致模型小鼠酒精性肝损伤起到改善作用。灰毡毛忍冬可降低 AST、ALT、MDA 水平,显著升高 SOD 水平,减轻肝组织的病理学损害。不同剂量尖叶假龙胆可改变模型大鼠慢性酒精性肝损伤肝脏指数,降低 AST 和 ALT 水平,增强 SOD 及 GSH 活性。

3.2 中药方剂

茵陈蒿汤(主要由茵陈蒿、栀子、大黄组方)和四君子汤^[52-53]、清肝活血方及拆方^[54]等方剂对模型动物酒精性肝损伤有一定改善作用。其中茵陈蒿汤和四君子汤可降低酒精所致肝损伤模型小鼠的 AST、MDA、ALT、TG 和 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)水平,升高 GSH 水平。清肝活血方及拆方可通过降低酒精所致肝损伤模型大鼠内质网应激反应水平,减弱凋亡基因 GRP78/Bip, Caspase-12, GRP94 的表达,抑制肝损伤模型大鼠肝细胞凋亡。

3.3 中成药

葛根复合胶囊^[55]、醒酒护肝口服液^[56]、三七护肝胶囊^[57]、可舒胶囊^[58]等中成药对模型动物酒精性肝损伤有一定改善作用。葛根复合胶囊可降低酒精性肝损伤模型小鼠的 MDA 水平(具有量效关系),增强 GSH-Px 活性,改善酒精所致肝损伤。醒酒护肝口服液可提高乙醇的代谢速率,同时抑制 AST 生成、减少 ALT 含量,对肝脏起到较好的保护作用。三七护肝胶囊可降低肝损伤模型小鼠血清 ALT、AST、MDA、TG 水平,增强 GSH 和 SOD 的活性,对酒精性模型小鼠肝损伤有一定改善作用。可舒胶囊可通过抑制炎症因子的释放,降低 TNF- α 和 NF- κ B 水平。

4 药物性肝损伤

4.1 中药单味药

试验证明,罗布麻叶^[59]和蜂胶^[60]对模型动物药物性肝损伤有一定改善作用。罗布麻叶可通过降低 AST、ALT、MDA 及 3-硝基酪氨酸水平,减弱 Caspase-3 活性,减少细胞色素 C 的含量,防止 DNA 分解,达到保护肝脏的目的。蜂胶可通过降低相关肝指数而发挥作用。

4.2 中药方剂

肝正修复茶^[61]可降低模型动物药物性肝损伤程度,降低肝脏及血清相关指数。当归芍药散和加味一贯煎^[62-63]均可减轻异烟肼和利福平所致肝损伤,加味一

贯煎还可通过减轻模型动物肝组织内炎症反应,达到改善肝组织损伤的目的。

5 其他类型肝损伤

5.1 中药方剂

茵陈蒿汤^[64]通过阻碍炎症细胞因子生成,降低氧化应激水平,阻碍 NF- κ B 通路的激活,从而减轻脓毒症肝损伤。此外,糖肝康^[65]可降低肝脏抵抗素的表达水平,抑制 Fas 基因表达,减轻糖尿病所致肝损伤程度。

5.2 中成药

葛根枳椇子栀子胶囊^[66]、复方木鸡颗粒^[67]、纯康血脂胶囊^[68]、肝复乐胶囊^[69](党参、鳖甲、重楼、白术、黄芪等制成)、刺山柑胶囊^[70]、甘宝胶囊^[71]等中成药对其他类型的模型动物肝损伤也有不同程度的改善作用。其中葛根枳椇子栀子胶囊可降低血清中 AST、ALT、MDA 水平。复方木鸡颗粒可通过抑制炎症因子释放,清除自由基,避免脂质过氧化,减轻高脂饲料、CCl₄、D-GalN 盐酸盐、ConA 所致模型小鼠慢性肝损伤。纯康血脂胶囊可降低肝脏细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)基因的表达水平,降低血脂水平,减轻高脂血症模型大鼠肝损伤程度。肝复乐胶囊能减轻导管动脉化疗栓塞后肝损伤 TBI, ALT, AST, 对相应的肝损伤有较好的改善作用。刺山柑胶囊通过提高机体免疫功能及抗炎作用,减轻 CCl₄、GalN、BCG、LPS 所致模型动物肝损伤程度。甘宝胶囊可不同程度地降低 ALT 及 AST 含量,降低肝指数,减轻 CCl₄、乙醇及对乙酰氨基酚所致模型小鼠肝损伤程度。

6 结语

中药对肝损伤的改善作用大多是通过降低肝脏指数、减轻肝组织病理损害、减少自由基生成、抗氧化等途径实现,药物对肝损伤基因的干预大多是通过下调肝损伤细胞凋亡相关基因而抑制肝损伤细胞凋亡,下调肝损伤炎症因子基因的表达,减少炎症介质的释放,从而减轻肝损伤程度。可见,中药对肝损伤基因具有良好的保护作用^[72],相关药物应用前景广阔,值得深入研究。

参考文献

- [1] 田梦曦,刘文兰. 肝损伤中药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(4):125-129.
- [2] 张红阳,李雪激,姚雪莲,等. 肝损伤的分子机制及其中药药理研究进展[J]. 中国新药与临床药理,2016,27(3):448-455.
- [3] 朱继孝,张红阳,李雪激,等. 两种兔耳草对四氯化碳致肝损伤小鼠保护作用的比较研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(2):210-214.
- [4] 李雪激,魏春华,王洪玲,等. 短穗兔耳草对 α -萘异硫氰酸酯致肝损伤小鼠保护作用的研究[J]. 中药新药与临床药理,

- 2016,27(5):613-617.
- [5] 张兰兰,何承辉,古丽斯坦·阿吾提,等. 桑椹提取物对小鼠急性肝损伤保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(15):149-152.
- [6] 马 蓉. 藏药螃蟹甲对四氯化碳诱导大鼠肝损伤保护作用的研究[D]. 兰州:兰州大学,2016.
- [7] 刘三海. 垂盆草调节羟自由基减轻四氯化碳急性肝损伤机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [8] 廖 礼. 诃子不同炮制品对小鼠急性肝损伤保护作用及肠道运动的影响研究[D]. 成都:四川农业大学,2015.
- [9] 刘 瑛,刘 元,王 丽,等. 厚叶南五味子对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国热带医学,2015,15(12):1424-1427.
- [10] 张婉娟,朱彤彤,鲁育铭,等. 郁金水煎剂对四氯化碳致急性肝损伤小鼠肝细胞p53和Caspase-3表达的影响及其对肝损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报(医学版),2014,40(1):82-86.
- [11] 符 崖,熊天琴,泽仁达瓦,等. 三味干姜散对慢性肝损伤大鼠Nrf2、Bach1表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2014,25(5):527-531.
- [12] 汤 超,汤文凡,黄玉琴,等. 木瓜发酵液对小鼠四氯化碳诱发肝损伤的防护作用[J]. 食品科学,2013,34(13):271-274.
- [13] 毛 讯. 白术莪术提取物对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2013,33(13):3128-3129.
- [14] 赵文玺,金梅花,李 天,等. 草苁蓉水萃取物对四氯化碳致肝损伤小鼠肝脏氧化应激的干预作用[J]. 中国中药杂志,2013,38(6):875-878.
- [15] 杨超燕,陶曙红,唐春萍,等. 银丝草对四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 今日药学,2014,24(9):637-640.
- [16] KIM SJ, CHOI HS, CHO HI, et al. Protective effect of wild ginseng cambial meristematic cells on *d*-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats[J]. Journal of Ginseng Research, 2015, 39(4):376-383.
- [17] PAN TL, WANG PW, HUANG CH, et al. Herbal formula, *Scutellariae radix* and *Rhei rhizoma* attenuate dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in a rat model[J]. Sci Rep, 2015, 5:11734-11744.
- [18] DAYA RP, ZHAO YZ, JIN H, et al. Anti-fibrotic effect of PF2401-SF, a standardized fraction of *Salvia miltiorrhiza*, in thioacetamide-induced experimental rats liver fibrosis[J]. Archives of Pharmacal Research, 2015, 38(4):549-555.
- [19] 李人鹏,张全书,谢燕妮,等. 基于NF- κ B通路探讨延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠的保护作用[J/OL]. 中国现代应用药学,2018,35(3):314-318.
- [20] 孙晓梅,阎 姝. 复方赶黄草对ANIT致大鼠胆汁淤积性肝损伤的影响及作用机制研究[J]. 中药材,2018,41(3):726-729.
- [21] LUO JX, ZHANG Y, HU XY, et al. The effects of modified *sini* decoction on liver injury and regeneration in acute liver failure induced by *d*-galactosamine in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 161:53-59.
- [22] 曹吴冰,高连印,车念聪,等. 清毒汤对实验性重症肝损伤大鼠肿瘤坏死因子 α 及核转录因子 κ B表达的影响[J]. 环球中医药,2015,8(10):1186-1189.
- [23] 曹吴冰,高连印,车念聪,等. 清毒汤对实验性重症肝损伤大鼠内毒素及D-乳酸表达的影响[J]. 环球中医药,2015, 8(11):1333-1336.
- [24] YANG YY. Mechanisms of the beneficial effects of Ger-Gen-ChynLian-Tang on acute and chronic liver injury[J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2014, 77(7):343-344.
- [25] 于 珊,张凤清,解耸林. 五味贞甘饮品对化学性肝损伤有辅助保护作用功能学评价[J]. 食品工业科技,2015,36(3):360-362.
- [26] 姜水红,查圣华,张 宏. 葛根枳椇子复合制剂对肝损伤保护作用的研究[J]. 中国中医药科技,2014,21(6):635-636.
- [27] 陈 伟. 木蹄复方水提物对四氯化碳肝损伤的保护作用及其机制[D]. 上海:第二军医大学,2013.
- [28] 阮浩澜,陈 琪,黎 旸,等. 清开灵注射液对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护机制研究[J]. 中国药师,2014,17(6):898-901.
- [29] 罗益灵. 复方龙葵颗粒对肝损伤的保护及龙葵配伍减毒作用初探[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [30] 雷 扬,周爱民,郭 涛,等. 痰热清注射液对急性肝损伤大鼠的保护作用[J]. 中国中药杂志,2013,38(8):1226-1230.
- [31] 李俊鹏,金 毅,王 平,等. 牛樟芝胶囊对大鼠四氯化碳肝损伤的保护作用研究[J]. 中国药师,2013,16(7):964-966.
- [32] 赵建学,徐国江,陆玮婷,等. 双虎清肝颗粒对四氯化碳诱发大鼠肝损伤模型肝组织基因表达谱的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2009,18(2):145-149.
- [33] XIN XL, YANG WJ, YASEN M, et al. The mechanism of hepatoprotective effect of sesquiterpene rich fraction from *Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet on immune reaction-induced liver injury in mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 115(2):1068-1075.
- [34] 米克热木·沙衣布扎提,陈 琛,王 萌,等. 夏枯草水提物对吡唑-脂多糖诱导肝损伤的保护作用[J]. 食品安全质量检测学报,2016,7(6):2334-2338.
- [35] PENG Y, CHEN Q, YANG T, et al. Cultured mycelium *Cordyceps sinensis* protects liver sinusoidal endothelial cells in acute liver injured mice[J]. Molecular Biology Reports, 2014, 41(3):1815-1827.
- [36] 吴树金,萨日娜,顾志荣,等. 马栗种子提取物通过抑制活性氧及JNK途径保护刀豆蛋白A诱导的小鼠急性肝损伤[J]. 中国药理学通报,2018,34(3):412-418.
- [37] JIANG SL, HU XD, LIU P. Immunomodulation and liver protection of Yinchenhao decoction against concanavalin A-induced

- chronic liver injury in mice[J]. J Integr Med, 2014, 20(19): 138 - 142.
- [38] LIU YM, ZHU LL, LI R, et al. Xijiao Dihuang decoction and *Rehmannia glutinosa* Libosch. protect mice against lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha-induced acute liver failure[J]. Chin J Integr Med, 2015, 25(6): 446 - 453.
- [39] 邱金鹏, 李 梦, 温 韬, 等. 清肠利肝方对刀豆蛋白 A 所致急性肝损伤小鼠的防护作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(5): 290 - 292.
- [40] 陈 梨. 加味四逆汤对急性免疫性肝损伤小鼠的保护作用及部分机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [41] 张云城. 海珠益肝加味方对免疫性肝损伤小鼠的保护作用及其免疫调节机制的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [42] 白山岭, 胡爱萍, 刘建忠, 等. 牛黄参胶囊对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 147 - 150.
- [43] 刘 杨. 苦荞茶提取物对酒精性肝损伤的干预作用及机理研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2014.
- [44] 覃光球, 赵 鹏, 王彦武, 等. 黄芪提取物对大鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(15): 2480 - 2482.
- [45] 葛红娟. 黑大豆种皮提取物对酒精性肝损伤的干预作用[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [46] 谈伟锋, 刘 波, 徐 彭, 等. 毛竹笋醇提取物对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2823 - 2825.
- [47] 屈胜胜. 巴西莓对酒精性肝损伤的保护作用及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [48] 陈卓亮, 王军伟, 谭明明, 等. 乌药不同提取部位对大鼠急性酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(7): 538 - 539.
- [49] 黄士兰, 葛文漪, 裯霏霏, 等. 相思藤水提物对小鼠化学性及酒精性肝损伤保护作用的研究[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(3): 401 - 404.
- [50] 薛 强, 刘 杨, 李燕君, 等. 灰毡毛忍冬对小鼠免疫调节及肝损伤保护作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(8): 601 - 606.
- [51] 胡晓阳, 蒋 皓, 邹尚亮, 等. 尖叶假龙胆对酒精性肝损伤大鼠的保护作用[J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 13 - 16.
- [52] 关 瑜. 茵陈蒿汤主要体内直接作用物质联合治疗酒精性肝损伤作用的机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [53] 纪小霞. 四君子汤对小鼠急性酒精性肝损伤的干预作用及其机制研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2014.
- [54] 韩向晖, 陈珺明, 张 莉, 等. 清肝活血方对酒精性肝损伤大鼠内质网应激反应性凋亡基因表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(13): 1279 - 1285.
- [55] 王思为, 夏道宗, 方月娟, 等. 葛根复合胶囊对小鼠酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(1): 1 - 4.
- [56] 李庆德, 郑锦坤, 赖水招, 等. 醒酒护肝口服液对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 14 - 15.
- [57] 程云飞, 吕晓君. 三七护肝胶囊对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J/OL]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(8): 13 - 17.
- [58] 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.
- [59] XIE W, CHEN C, JIANG Z, et al. Apocynum venetum attenuates acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(3): 457 - 476.
- [60] 俞 斌, 刘进祖, 孙丽萍. 蜂胶及其活性成分对肝损伤的保护作用研究进展[J]. 中国蜂业, 2014(65): 34 - 38.
- [61] 黄秀曼. 肝正修复茶肝损伤保护作用的研究及机制探讨[D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [62] 孙 旭, 唐 宁. 当归芍药散对药物性肝损伤小鼠的保护作用及其机制研究[J]. 江苏科技信息, 2015(21): 70 - 72.
- [63] 褚春薇, 陈继婷. 加味一贯煎对抗结核药所致的大鼠肝损伤的防治作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 201 - 205.
- [64] 杨润华, 陈 娇, 高 戎, 等. 茵陈蒿汤治疗脓毒症相关肝损伤的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(22): 2399 - 2401.
- [65] 张新颖. 健脾调肝解毒活血法对糖尿病肝损伤的临床干预及对肝脏 Resistin、Fas 基因的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [66] 郭起岳, 吴贤生, 余庆涛, 等. 葛根枳椇子栀子胶囊对大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(9): 162 - 165.
- [67] 郑阳阳, 王 帅, 孟宪生, 等. 复方木鸡颗粒对小鼠慢性肝损伤的影响[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(5): 13 - 16.
- [68] 云 彪, 牛慧云, 杜志强, 等. 纯康血脂胶囊对高脂血症大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(10): 1114 - 1117.
- [69] 吴孝雄, 陈挺松, 孙保木, 等. 肝复乐胶囊预防原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞后肝损伤[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2475 - 2478.
- [70] 张权林, 罗玉琴, 杨伟俊, 等. 刺山柑胶囊对肝损伤模型小鼠的保护作用及对大鼠胆汁分泌的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1747 - 1750.
- [71] 曹国琼, 张永萍, 隋艳华, 等. 甘宝胶囊对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 264 - 267.
- [72] 郑荣耀, 李婷婷. 中药治疗肝损伤的药理研究进展[J]. 药学研究, 2020, 39(5): 281 - 283.

(收稿日期: 2020 - 08 - 29)