



荣木复肝方对ANIT诱导的小鼠胆汁淤积肝损伤的保护作用研究

杨念, 杨柳, 郑思嘉, 张俊霞, 徐华明

The protective effect of Rongmu Fugan Formula on ANIT induced liver injury in mice with cholestasis

YANG Nian, YANG Liu, ZHENG Sijia, ZHANG Junxia, XU Huaming

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202305008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

马齿苋提取物对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用及其化学成分分析

Protective effect of *Portulaca oleracea* L. extract on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice and its chemical composition analysis

药学实践与服务. 2021, 39(6): 504-508 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202101001

升陷汤及单味药材水提取物对缺氧/复氧致心肌损伤的保护作用

Protective effect of Shengxian decoction and the decoction of single herb component against myocardial injury induced by hypoxia/reoxygenation

药学实践与服务. 2021, 39(3): 240-244 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006080

活性多肽GRGDS对氧糖剥夺诱导PC12细胞损伤的保护作用及其机制研究

Protective effect and mechanism of active peptide GRGDS on PC12 cells damage by oxygen-glucose deprivation

药学实践与服务. 2021, 39(4): 317-321, 330 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202007053

硫普罗宁联合谷胱甘肽治疗对非酒精性脂肪肝患者生化指标的影响

Effect of tiopronin combined with glutathione on biochemical indicators of patients with non-alcoholic fatty liver

药学实践与服务. 2021, 39(5): 465-467, 475 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202103002

异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展

Research progress on the pathogenesis of isoniazid induced liver injury

药学实践与服务. 2019, 37(4): 289-293 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

荣木复肝方对 ANIT 诱导的小鼠胆汁淤积肝损伤的保护作用研究

杨念, 杨柳, 郑思嘉, 张俊霞, 徐华明 (河南中医药大学中医药科学院, 河南 郑州 450046)

[摘要] **目的** 探讨荣木复肝方对 α -萘异硫氰酸酯 (ANIT) 诱导的小鼠胆汁淤积肝损伤的保护作用。**方法** 取 8 周龄 SPF 级昆明小鼠, 随机分成 6 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组 (灌胃生理盐水), 模型对照组 (灌胃生理盐水), 荣木复肝方低 (灌胃剂量 5.25 g/kg)、中 (11.25 g/kg)、高 (20.25 g/kg) 剂量组, 阳性对照 (熊去氧胆酸, UDCA, 0.1 g/kg) 组, 每日 1 次, 连续灌胃 7 d。第 5 天, 空白对照组灌胃给予等量橄榄油, 其他各组灌胃 ANIT (65 mg/kg) 造模。造模 48 h 后, 各组小鼠末次给药后 30 min, 收集小鼠血液和肝组织样本, 进行各项指标的检测。采用试剂盒检测血清中谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆汁酸 (TBA)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、总胆红素 (TBIL)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 和丙二醛 (MDA) 含量。采用 HE 染色观察小鼠肝脏病理学变化。**结果** 与模型组相比, 荣木复肝方各剂量组能够明显降低小鼠外周血清中 ALT、AST、AKP、TBA、TBIL、 γ -GT 和 MDA 含量 ($P < 0.05$), 显著提高 SOD 和 GSH-PX 水平 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 荣木复肝方低剂量组、高剂量组肝细胞空泡变性减少, 炎症浸润减轻; 中剂量组肝细胞空泡变性显著减少, 炎症浸润现象明显改善, 肝细胞呈索状排列, 肝小叶结构完整。**结论** 荣木复肝方能够改善肝损伤血清生化学指标、降低黄疸和清除氧化自由基, 从而发挥对 ANIT 诱导的小鼠胆汁淤积性肝损伤的保护作用。

[关键词] 荣木复肝方; 胆汁淤积; 生化学指标; 病理变化; 灌胃; α -萘异硫氰酸酯

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202305008

The protective effect of Rongmu Fugan Formula on ANIT induced liver injury in mice with cholestasis

YANG Nian, YANG Liu, ZHENG Sijia, ZHANG Junxia, XU Huaming (College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective** To explore the protective effect of Rongmu Fugan Formula on ANIT induced cholestasis liver injury in mice. **Methods** 8-week old SPF Kunming mice were randomly divided into 6 groups, 10 mice in each group which were the blank control group (normal saline gavage), the model control group (normal saline gavage), the low (gavage dose: 5.25 g/kg) group, the medium (11.25 g/kg) group and the high (20.25 g/kg) group of Rongmu Fugan Formula, the positive control (Ursodeoxycholic acid, UDCA, 0.1 g/kg). Mice were administered with continuous gavage once a day, for 7 consecutive days. On the 5th day, the blank normal control group was given an equal amount of olive oil by gavage, all other groups were given ANIT (65 mg/kg) by gavage for modeling. After 48 hours of modeling, 30 minutes after the last administration of each group of mice, blood and liver tissue samples were collected for testing of various indicators. The corresponding kits were used to detect the content of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total bile acid (TBA), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), total bilirubin (TBIL), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX) and malondialdehyde (MDA) in peripheral blood of mice, respectively. HE staining was used to observe the pathological changes in the liver of mice. **Results** Compared with the model group, each dose group of Rongmu Fugan Formula reduced the levels of ALT, AST, AKP, TBA, TBIL, γ -GT and MDA ($P < 0.05$) significantly, markedly increased the levels of SOD and GSH-PX ($P < 0.05$). Compared with the model group, the low-dose and high-dose groups of Rongmu Fugan Formula showed a decrease in liver cell vacuolar degeneration and reduction in inflammatory infiltration. In the medium dose group, the vacuolar degeneration of liver cells was significantly reduced, the inflammatory infiltration was significantly improved, the liver cells were arranged in cords, and the structure of lobules of liver was intact. **Conclusion** Rongmu Fugan Formula could improve serum biochemical indicators of liver injury, reduce jaundice and eliminate oxidative free radicals, thereby exerting a protective effect against ANIT-induced cholestatic

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项 (2024ZY1030、20-21ZY1055); 河南省自然科学基金面上项目 (222300420484); 河南中医药大学科研苗圃工程项目 (MP2022-17)

[作者简介] 杨念, 硕士, 实验师, 研究方向: 分子免疫药理学, Email: hnzyyn@163.com

[通信作者] 徐华明, 博士, 副教授, 研究方向: 中西医结合消化疾病的临床与基础研究, Email: hactcmxhm@163.com

liver injury in mice.

[Key words] Rongmu Fugan Formula; cholestasis; biochemical indexes; pathological changes; gavage; α -naphthalene isothiocyanate(ANIT)

胆汁淤积是以胆汁生成障碍和胆汁排泄受阻为特征的病理性疾病,是一种临床常见的综合征^[1]。胆汁淤积由胆管阻塞、肝细胞分泌缺陷等多种原因引起,肝脏和体循环中胆汁酸、胆固醇及胆红素等成分过多堆积,从而造成机体及肝细胞的损伤^[2]。由于胆汁淤积的病因和损伤机制复杂,严重制约了其相关新药的开发,因此研究胆汁淤积性肝损伤的病因,寻找有效的治疗药至关重要。目前,经FDA批准用于临床治疗胆汁淤积的药物只有熊去氧胆酸(UDCA)和奥贝胆酸(OCA)^[3-4]。我国中草药资源丰富,为中医药的开发和研究提供了物质基础。荣木复肝方是一种用于治疗肝损伤的中药民间验方,主要由醋鳖甲 15 g、穿山甲 10 g、佛手 10 g、芍药 10 g、桑葚 15 g、三七 5 g、黄连 6 g、黄芩 10 g 等 13 味组成。本课题组在四氯化碳诱导的肝纤维化动物模型中证实了荣木复肝方具有保肝和治疗肝纤维化等慢性肝损伤的作用^[5-7],其作用温和、无毒、无副作用,可以明显降低慢性肝损伤小鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)的水平^[6-8],并且该作用效果可能与基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 CD147 的表达增加、基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)的表达降低有关^[8-9],在肝病防治领域应用前景广泛。但到目前为止,尚未见荣木复肝方从改善胆汁淤积角度进行肝病防治的研究,更未见其在 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)诱导的小鼠胆汁淤积型肝损伤模型中的相关报道。为此,本课题组采用 ANIT 构建小鼠胆汁淤积性肝损伤模型,研究荣木复肝方在防治胆汁淤积肝病方面的研究,探索荣木复肝方在防治肝病领域的理论与实践,进而为研究其在防治慢性肝病的分子机制及其临床应用方面提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

8 周龄 SPF 级昆明小鼠 60 只(动物伦理号: DWLL202208002, 伦理负责单位: 河南中医药大学, 许可证号: SCXK(豫)2022-0001), 雌雄各半, 体重 18~22 g, 由郑州大学动物实验中心提供, 饲养于河南中医药大学实验动物中心。荣木复肝方(各组分均为颗粒剂)购自河南中医药大学第一附属医院中成药房。熊去氧胆酸(UDCA)胶囊(商品名:

优思弗, 生产批号: G62222, 规格: 250 mg/粒)购自河南中医药大学第一附属医院。水合氯醛购自天津市大茂化学试剂厂。 α -ANIT 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司(生产批号: N106389-5g)。谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。全自动酶标仪购自美国伯乐(BIO-RAD), 4 °C 冷藏冰箱购自 GENERAL 公司, 正置显微镜购自奥林巴斯集团公司(BX53), -80 °C 冰箱购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、模型建立及给药

取 8 周龄 SPF 级昆明小鼠, 饲养于通风, 安静的环境中, 定时喂食, 饮水不限, 进行一周的适应性饲养后随机分成 6 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组(灌胃生理盐水), 模型对照组(灌胃生理盐水), 荣木复肝方低、中、高剂量组, 阳性对照(熊去氧胆酸)组。将中药复方颗粒与实验动物中心提供的 50 ml 温热纯水溶解(水温 37 °C), UDCA 与 25 ml 温热纯水溶解(水温 37 °C), 再使用超声多普勒仪器, 使其充分溶解, 根据体表面积法换算人与小鼠的给药剂量^[10], 每日 1 次, 灌胃 7 d, 第 5 天, 除对照组外其他各组灌胃 ANIT(65 mg/kg)造模, 对照组灌胃给予等量橄榄油。造模 48 h 后, 各组小鼠末次药后 30 min, 收集小鼠血液和肝组织样本, 进行各项指标的检测。每日定时观察小鼠进食、体质量、饮水、活动、精神、皮毛、大小便等情况。

1.2.2 指标检测

收集小鼠血液和肝组织样本用于各项指标分析。经腹腔注射 10% 水合氯醛(0.03 ml/10 g)麻醉后, 摘眼球取血, 放 EP 管中, 于 4 °C 冰箱内静置 2 h 左右, 3500 r/min 离心 20 min, 取上清液, 按照试剂盒说明书检测 ALT、AKP、AST、TBA、 γ -GT、TBIL、MDA、SOD、GSH-PX 含量。打开腹腔取出肝脏, 先用磷酸盐缓冲液(PBS)平衡盐溶液将上面的血液等杂质小心洗干净, 用滤纸吸干, 然后用刀片切下一部分左叶放入 10% 中性福尔马林溶液中固定, 做常规病理切片, 进行苏木精伊红(HE)染色,

观察小鼠肝脏病理变化。剩余肝组织置于冻存管中,然后速放入液氮中,再转-80℃冰箱冻存。

1.2.3 苏木精-伊红染色

①石蜡切片脱蜡至水:依次将切片放入二甲苯 I、二甲苯 II 各 20 min,无水乙醇 I、无水乙醇 II、75%酒精各 5 min,然后用自来水冲洗。②苏木素染色:切片入苏木素染液 3~5 min,然后用自来水冲洗,再用分化液分化,然后用自来水冲洗,再用返蓝液返蓝,再进行流水冲洗。③伊红染色:切片依次入 85%、95%的酒精脱水 5 min,放入伊红中染色 5 min。④脱水封片:切片依次放入无水乙醇 I、无水乙醇 II、无水乙醇 III、二甲苯 I 各 5 min,然后再放二甲苯 II 5 min 进行透明,最后用中性树胶封片。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 荣木复肝方对胆汁淤积性小鼠外周血生化指标的影响

2.1.1 对 ALT、AST、AKP 含量的影响

与对照组相比,给予 ANIT 后,模型组小鼠血清中肝功酶学指标(ALT、AST、AKP)水平显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,荣木复肝方中、高剂量组和 UDCA 组小鼠外周血清中 ALT、AST、AKP 含量明显降低($P < 0.01$),低剂量组 ALT 的表达降低($P < 0.05$),表明荣木复肝方能够改善肝损伤血清生化指标(表 1)。

表 1 荣木复肝方对胆汁淤积性肝损伤小鼠外周血中 ALT、AST、AKP 含量影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	AKP(金氏单位)
对照组	35.31±3.24	123.58±7.86	3.15±1.14
模型组	69.76±5.33 ^{##}	186.65±8.25 ^{##}	12.25±3.46 ^{##}
复方低剂量组	42.59±2.13*	142.12±10.34**	5.17±2.52**
复方中剂量组	36.22±3.24**	125.73±9.63**	3.25±1.16**
复方高剂量组	40.15±4.33**	136.68±8.45**	4.43±2.45**
UDCA组	35.46±3.65**	124.24±7.41**	3.76±1.36**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,与模型组比较;^{##} $P < 0.01$,与对照组比较。

2.1.2 对 TBA、TBIL、 γ -GT 含量的影响

与对照组相比,给予 ANIT 后,模型组黄疸特异性指标(TBA、TBIL 和 γ -GT)的表达水平明显升高($P < 0.01$)。与模型组相比,荣木复肝方中、高剂

量组和 UDCA 组能够明显降低小鼠外周血清中 TBA、TBIL 和 γ -GT 含量($P < 0.01$);荣木复肝方低剂量组 TBA 和 TBIL 表达降低($P < 0.05$), γ -GT 表达降低($P < 0.01$),表明荣木复肝方对胆汁淤积型小鼠具有降低黄疸的作用(表 2)。

表 2 荣木复肝方对胆汁淤积性肝损伤小鼠外周血中 TBA、TBIL、 γ -GT 含量影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	TBA(μ mol/L)	TBIL(μ mol/L)	γ -GT(U/L)
对照组	2.34±1.64	12.06±4.54	2.27±1.18
模型组	10.87±2.32 ^{##}	35.17±2.64 ^{##}	11.37±3.54 ^{##}
复方低剂量组	4.36±2.25*	18.02±4.62*	3.87±2.02**
复方中剂量组	3.13±1.45**	14.67±2.56**	3.27±2.21**
复方高剂量组	4.36±2.16**	15.37±3.45**	3.23±1.25**
UDCA组	4.21±2.58**	13.15±3.26**	3.02±1.45**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,与模型组比较;^{##} $P < 0.01$,与对照组比较。

2.1.3 对 SOD、MDA、GSH-PX 含量的影响

与对照组相比,给予 ANIT 后,模型组肝脏抗氧化因子(SOD、GSH-Px)活性降低明显($P < 0.01$),而 MDA 的表达水平上升明显($P < 0.01$),与模型组相比,荣木复肝方中剂量组、高剂量组和 UDCA 组 SOD 和 GSH-Px 的表达水平显著升高($P < 0.01$),同时荣木复肝方低、中、高剂量组 MDA 的表达水平显著降低($P < 0.01$),荣木复肝方低剂量组 SOD 和 GSH-Px 的表达升高($P < 0.05$),UDCA 组 MDA 的表达降低($P < 0.05$)。结果提示,荣木复肝方能够通过清除氧化自由基减少炎症反应进而保护肝脏(表 3)。

表 3 荣木复肝方对胆汁淤积性肝损伤小鼠外周血中 SOD、MDA、GSH-PX 含量影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	SOD(U/ml)	MDA(nmol/ml)	GSH-PX[nmol·(min·g) ⁻¹]
对照组	305.65±8.21	7.75±3.24	139.58±8.02
模型组	210.46±8.96 ^{##}	20.65±2.86 ^{##}	86.05±9.78 ^{##}
复方低剂量组	257.32±5.42*	13.31±4.21**	118.87±6.52*
复方中剂量组	297.35±5.64**	8.76±3.46**	130.35±4.15**
复方高剂量组	275.34±6.54**	11.75±5.12**	126.48±6.06**
UDCA组	300.02±7.38**	8.52±3.35*	132.34±5.47**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,与模型组比较;^{##} $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 荣木复肝方对胆汁淤积性小鼠肝损伤病理形态学的影响

对照组小鼠肝脏病理切片显示肝细胞胞浆丰富,肝细胞圆润饱满,小叶结构完整清晰,无纤维组织,肝细胞围绕中央静脉呈放射状排列,无炎症细

胞浸润(图 1A)。与对照组相比,模型组小鼠肝脏病理切片显示肝脏细胞呈现空泡变性,中央静脉周围汇管区炎症细胞浸润,部分肝细胞排列紊乱,出现点状坏死(图 1B)。与模型组相比,荣木复肝方低剂量组(图 1C)、高剂量组(图 1E)肝脏细胞炎症浸润稍减轻,较模型组好转。荣木复肝方中剂量组(图 1D)肝脏细胞空泡变性显著减少,肝脏细胞排列紊乱恢复,炎症细胞浸润现象较模型组改善明显,肝小叶结构完整。UDCA 组部分肝细胞水变性,中央静脉周围有少量散在炎症细胞浸润,逐渐恢复整齐排列(图 1F)。

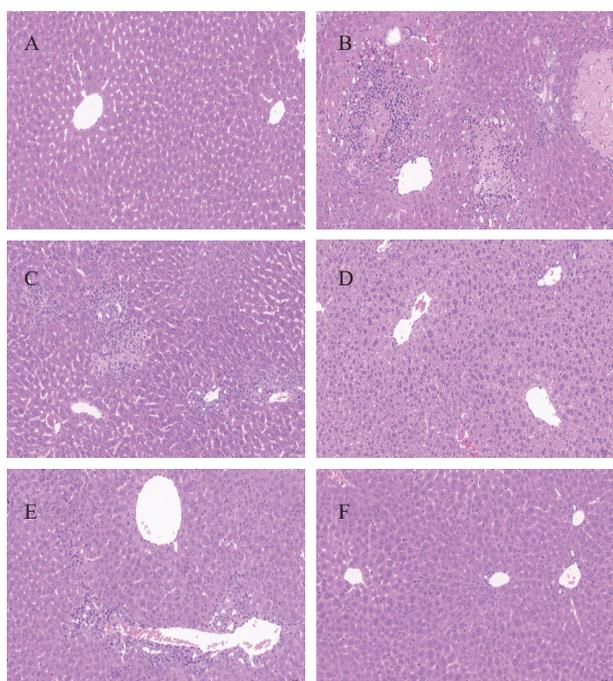


图 1 各组肝损伤病理学变化(HE 染色, ×400)

A.空白对照组;B.模型对照组;C.荣木复肝方低剂量组;D.荣木复肝方中剂量组;E.荣木复肝方高剂量组;F.阳性对照组(UDCA)组

3 讨论

目前认为胆汁淤积与各种肝脏疾病密切相关^[1],如黄疸、胆结石、急性肝炎、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)等,其中引起成年胆汁淤积的 2 种最主要的疾病就是 PSC 和 PBC,这些疾病不仅使人们的生活质量下降,也大大增加了家庭和社会负担^[2],因此,开发治疗胆汁淤积性肝病更有效的药物是临床面临的迫切任务,深入阐述胆汁淤积性肝损伤的病理机制则有助于寻找更加精准的治疗靶点。

ANIT 是急性胆汁淤积型肝损伤动物模型常用造模试剂,在肝脏中经细胞色素 P450 超家族(CYP)与谷胱甘肽(GSH)结合之后被转运至胆管

并集中在胆汁内,造成胆管上皮细胞损伤,以致肝小叶间胆管炎症及肝内胆管增生,导致胆管阻塞,使胆汁酸等物质在肝脏中过度堆积,从而产生肝毒性^[13-14]。同时胆汁反流及扩散,使周围的肝细胞损伤,引发系统出现炎症,进而导致高胆红素血症。

本研究通过灌胃 ANIT 构建小鼠胆汁淤积型肝病模型,小鼠血清中 ALT、AKP、AST、TBIL、TBA、MDA 及 γ -GT 水平显著升高,GSH-PX、SOD 表达显著下降,经苏木精-伊红染色肝脏出现病理损伤。

ALT、AST 作为肝脏中不可或缺的酶,主要分布在肝细胞胞浆和线粒体内,是临床最常用的检测肝功能的指标,能在一定程度上反映肝损伤程度,随着肝细胞结构和功能的破坏,可被大量释放到外周血,其血清浓度与肝脏损伤程度呈正相关关系^[6]。本研究结果显示,荣木复肝方能显著降低胆汁淤积模型小鼠血清中 ALT、AST 的表达水平,提示其具有保护肝脏免受 ANIT 所致损伤的作用。

临床上将血清 AKP 升高作为各种原因所致胆汁淤积早期诊断的特征性指标之一^[15],当肝脏出现损伤或胆汁排泄不畅时,血清中 AKP 的浓度就会升高^[15]。本研究结果显示,荣木复肝方各剂量组能不同程度降低小鼠胆汁淤积模型血清中 AKP 的浓度。

肝脏是 TBIL 和 TBA 主要的代谢场所,当肝细胞发生病变或肝内外出现阻塞时,肝脏正常的代谢和排泄功能发生障碍,TBA 和 TBIL 在血液中积聚,出现黄疸现象^[16-17]。 γ -GT 在肝内主要分布于肝细胞胞浆和肝内胆管上皮。临床上此酶主要用于诊断肝胆疾病,是胆道梗阻和肝炎活动的指标之一。本研究结果显示,荣木复肝方能显著降低胆汁淤积模型小鼠血清 TBA、TBIL 和 γ -GT 水平,改善黄疸症状。

脏损伤通常伴有氧化应激反应的发生^[18-19],因此本研究还检测了抗氧化因子 SOD 和 GSH-PX 表达。结果显示,荣木复肝方能够明显增加胆汁淤积小鼠血清中 SOD 和 GSH-PX 的含量,表明荣木复肝方能通过其抗氧化活性发挥保护肝损伤的作用。UDCA 作为临床治疗胆汁淤积的常用药物,在本实验研究中,其改善胆汁淤积性肝损伤血清学指标、降低黄疸以及清除氧化自由基效果明显。MDA 作为机体自由基与生物膜发生脂质过氧化反应的重要产物^[20-21],其表达水平与细胞发生自由基氧化的程度密切相关,本研究结果显示荣木复肝方能够显著降低胆汁淤积小鼠 MDA 的表达水平,提示其

能够改善 ANIT 所致的氧化损伤。

综合肝脏病理学变化和血清生化结果, 荣木复肝方中剂量组(11.25 g/kg)效果较为明显, 其发挥改善胆汁淤积型肝病的效果较好, 其整体改善作用与阳性药相当。

综上所述, 荣木复肝方对 ANIT 诱导的小鼠胆汁淤积性肝病具有明显的保护作用, 其改善胆汁淤积的作用可能与改善肝损伤血清学指标、降低黄疸以及清除氧化自由基、减轻炎症反应等有关。本研究进一步丰富了荣木复肝方防治肝病的研究资料, 为荣木复肝方防治肝病提供了参考依据和理论基础。

【参考文献】

- [1] CHEN Z Y, WU Y H, WANG B X, et al. Intrahepatic cholestasis induced by α -naphthylisothiocyanate can cause gut-liver axis disorders[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 86: 103672.
- [2] KENJI Y, KOJIRO T, KEIKO I, et al. Novel mouse model for cholestasis-induced liver fibrosis resolution by cholecystojejunostomy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(9): 2493-2500.
- [3] GOLDSTEIN J, LEVY C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases[J]. *Liver Int*, 2018, 38(9): 1520-1535.
- [4] TRIVEDI P J, HIRSCHFELD G M, GERSHWIN M E. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(1): 13-26.
- [5] 杨念. 中药复方 T11 治疗慢性肝损伤的药效学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [6] 杨念, 徐华明, 胡文文, 苗玉芳. 一种治疗慢性肝损伤的中药组合物 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(23): 148-150.
- [7] 杨念, 张振强, 杨文胜, 等. 一种中药组合物治疗慢性肝损伤的药效学研究 [J]. 社区医学, 2018, 16(5): 78-80.
- [8] 徐华明, 程芳, 杨念. MMP-2、TIMP-2、CD147 与肝纤维化中医药防治研究进展 [J]. 河南中医, 2016, 32(7): 1297-1298.
- [9] XU H M, YANG N A, ZHANG Z Q, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and CD147 in the traditional Chinese medicine "compound T11" for treatment of chronic liver injury[J]. *Pharmacology*, 2018, 103(3-4): 128-135.
- [10] HUA W, ZHANG S Y, LU Q X, et al. Protective effects of n-Butanol extract and iridoid glycosides of *Veronica ciliata* Fisch. Against ANIT-induced cholestatic liver injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113432.
- [11] 杨晶, 倪佳良, 高越颖. 蛹虫草虫草素对 ANIT 诱导胆汁淤积性肝损伤的保护作用 [J]. 菌物学报, 2021, 40(5): 1160-1169.
- [12] 曹琳, 居博伟, 冉峥, 杨建华. 胡君萍肉苁蓉苯乙醇总苷对胆汁淤积型肝病小鼠的预防保护作用 [J]. 中国药物警戒, 2022, 20(3): 286-291.
- [13] BOEVA I, KARAGYOZOV P I, TISHKOV I. Post-liver transplant biliary complications: current knowledge and therapeutic advances[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(1): 66-79.
- [14] 周燕飞, 钟国跃, 朱继孝, 等. 藏族药“亚吉玛”(裸茎金腰)提取物对 ANIT 致肝内胆汁淤积小鼠的保护作用及机制的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1058-1063.
- [15] 谢雨虹, 唐波, 范崇熙, 等. α -酮戊二酸对小鼠胆汁淤积性肝损伤的缓解作用 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(13): 1322-1329.
- [16] 许文涛, 王睿林, 柏兆方. 基于临床队列的药物性肝损伤慢性化表型特征研究 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1009-1024.
- [17] 罗佳, 高泽天. 胆汁淤积性肝损伤炎症反应机制的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2022, 42(5): 809-812.
- [18] KIM S, HONG H S. Substance-P prevents the cholestatic liver injury by regulating inflammatory responses[J]. *Peptides*, 2021, 137: 170494.
- [19] 杨雯, 王琦. 我院 371 例药物性肝损伤的临床特征及预后分析 [J]. 中国药物警戒, 2019, 中国药物警戒, 16(5): 293-300.
- [20] 杜曾, 邱剑楠, 郭真. 不同剂量和疗程栀子苷调控慢性胆汁淤积的疗效/肝毒性效应机制 [J]. 中华中医药杂志 (原中国医药学报), 2022, 37(7): 4048-4053.
- [21] 张波, 谈仁秀, 黄芝月, 李静, 等. MMI-0100 对 DDC 诱导的胆汁淤积性肝损伤的治疗作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(13): 1692-1697.

【收稿日期】 2023-05-06 【修回日期】 2024-01-19

【本文编辑】 李睿旻