

含对乙酰氨基酚的感冒药及柴芩清宁胶囊多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究

高静飞, 安 祥, 孙洁雨, 伍筱玫, 费 祥, 王紫怡, 张书印, 叶文娟, 刘漫漫, 丁选胜*

中国药科大学 基础医学与临床药学院, 南京 210009

摘要: **目的** 对比研究对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片及柴芩清宁胶囊多次给药对小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系。**方法** 昆明种小鼠随机分为对照组, 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片、柴芩清宁胶囊高、中、低剂量组, 3种西药高、中、低剂量分别为266.24、425.98、681.57 mg/kg, 柴芩清宁胶囊高、中、低剂量分别为1 437.70、2 300.31、3 680.50 mg/kg, 每天给药1次, 连续14 d, 观察给药后小鼠一般状态, 并分别在给药1、3、7、11、14 d检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)水平, 计算肝脏、脾脏、胸腺和肾脏的脏器指数。**结果** ig给予小鼠高、中剂量对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片后, ALT、AST、AKP及TBIL在给药1 d显著升高($P<0.05$), 3、7、11、14 d逐渐降低; ALB在连续给药1、3、7 d显著降低($P<0.05$), 11、14 d逐渐恢复到正常水平; 肝脏系数在连续给药1、3 d显著升高($P<0.05$), 7、11、14 d恢复正常。3种西药低剂量以及柴芩清宁胶囊各剂量组连续给药1、3、7、11、14 d, 小鼠血清ALT、AST、AKP、ALB、TBIL水平及肝脏、胸腺和脾脏脏器指数与对照组比较, 均差异不显著。**结论** 小鼠连续ig不同剂量(1 437.70~3 680.50 mg/kg)柴芩清宁胶囊14 d, 均未引起肝损伤; 而较高剂量(425.98~681.57 mg/kg)对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片连续ig 14 d, 可造成小鼠肝损伤, 且呈现一定的“量-时-毒”关系。

关键词: 对乙酰氨基酚片/复方氨酚烷胺片/美扑伪麻片/柴芩清宁胶囊; 多次给药; 肝毒性; “量-时-毒”关系

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)05-0620-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.007

Experimental study on “dose-time-toxicity” relationship of hepatotoxicity in mice with multiple administration of cold medicine containing acetaminophen and Chaikin Qingning Capsules

GAO Jing-fei, AN Xiang, SUN Jie-yu, WU Xiao-mei, FEI Xiang, WANG Zi-yi, ZHANG Shu-yin, YE Wen-juan, LIU Man-man, DING Xuan-sheng

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Jiangsu Nanjing, 210009

Abstract: Objective To study the “dose-time-toxicity” relationship of hepatotoxicity in mice with multiple administration of Paracetamol Tablets (PT), Compound Paracetamol and Amantadine Hydrochloride Tablets (CPAH), Compound Dextromethorphan Hydrobromide Tablets (CDH), and Chaikin Qingning capsules (CQC). **Methods** Mice were randomly divided into control, PT, CPAH, CDH, and CQC high, medium, and low dose groups. The acetaminophen contents of high, medium, and low doses were 266.24, 425.98, and 681.57 mg/kg in PT, CPAH, and CDH groups, and the doses of CQC group were 1 437.70, 2 300.31, and 3 680.50 mg/kg, ig administration, once daily for 5 d. General state and toxicity of mice were observed. The changes of ALT, AST, AKP, TBIL, and ALB levels in serum and organ indexes of liver, spleen, thymus, and kidney were tested on day 1, 3, 7, 11, and 14 after multiple administration. **Results** CQC with the dosage range of 1 437.70 – 3 680.50 mg/kg to mice within 14 d, has not yet induced the increase of AST, ALT, AKP, TBIL, and ALB levels and changes of organ indexes of liver, thymus spleen, and kidney compared with normal control ($P > 0.05$). PT, CPAH, and CDH with repeated dose of 425.98 – 681.57 mg/kg could induce significant increase of the levels of ALT, AST, AKP, and TBIL which reached the peak on day 1 ($P < 0.05$), and then gradually

收稿日期: 2016-11-04

作者简介: 高静飞 (1989—), 女, 临床药理学硕士研究生在读, E-mail: jingfeigao@163.com

*通信作者 丁选胜, 男, 教授, 博士生导师。Tel: (025) 86185353 E-mail: dxs0162@sina.com

decreased on day 3–14. The level of ALB significant decreased on day 1–11 ($P < 0.05$), and then gradually recovered on day 11–14. The liver index significant increased on day 1–3 ($P < 0.05$), and recovered on day 7–14. **Conclusion** Multiple administration of CQC could not induce liver injury in mice within 14 d, while multiple administration of PT, CPAH, and CDH could induce hepatotoxicity in mice with a certain dose, and show an obvious “dose-time-toxicity” relationship.

Key words: Paracetamol Tablets/Compound Paracetamol and Amantadine Hydrochloride Tablets/Compound Dextromethorphan Hydrobromide Tablets/Chaiqin Qingning Capsules; multiple administration; hepatotoxicity; “dose-time-toxicity” relationship

感冒为临床上常见的疾病, 有较高的发病率^[1]。患者临床表现为头痛、咳嗽、发热、鼻塞及全身不适等^[2], 临床上多采用抗感冒药物进行对症治疗。由于抗感冒药物多为非处方药, 为了减轻不适感和使病情较快好转, 有些患者往往几种抗感冒药物同时服用好多天。殊不知, 感冒是一种自限性的疾病, 普通感冒用药不应超过一周^[3]。对乙酰氨基酚 (Acetaminophen, APAP) 的正常剂量 ≤ 2 g/d, 成人急性过量 (10~15 g/d) 时即有可能引起严重的肝细胞坏死^[4], 长期服用可引起肝脏损害、瘀胆型肝炎, 严重者可致肝昏迷甚至死亡^[5]。根据《中药药理实验方法学 (第二版)》规定, 临床疗程 ≤ 1 星期, 啮齿类动物给药周期为两周^[6]。基于此, 本实验将对临床常用的含 APAP 的西药类抗感冒药物对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片以及中药复方制剂柴芩清宁胶囊进行给药 14 d 的小鼠肝毒性评价研究, 探究在多次给药情况下的肝毒性发生规律, 以期临床安全用药提供依据。

1 材料

1.1 实验动物

健康昆明种小鼠, SPF 级, 雌雄各半, 周龄为 4~5 周, 体质量 18~22 g, 购自上海杰思捷实验动物有限公司, 合格证号 SCXK (沪) 2013-0006。实验前小鼠适应性饲养 1 周。

1.2 药品与试剂

对乙酰氨基酚片 (商品名必理通, 中美天津史克制药有限公司, 批号 15030184); 复方氨酚烷胺片 (商品名感康, 吉林省吴太感康药业有限公司, 批号 1412047); 美扑伪麻片 (商品名新康泰克, 中美天津史克制药有限公司, 批号 15010490); 柴芩清宁胶囊 (扬子江药业集团有限公司, 批号 15020741)。

0.9%氯化钠注射液, 安徽双鹤药业有限责任公司, 批号 1510184F; 丙氨酸转氨酶 (ALT) 测试盒, 批号 20160622; 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 测试盒, 批号 20160622; 碱性磷酸酶 (AKP) 测试盒,

批号 20160627; 白蛋白 (ALB) 测试盒, 批号 20160628; 总胆红素 (TBIL) 测试盒, 批号 20160606, 均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 主要仪器

VersaMax 型酶标仪, 美国 Molecular Devices 公司; -80 °C 立式超低温保存箱, 青岛海尔特种仪器有限公司; MicroCL 21R 型高速冷冻离心机, 美国 Thermo 公司; BS124S 型电子分析天平, Sartorius 公司。

2 方法

2.1 动物分组与给药

昆明种小鼠 610 只, 适应性饲养 1 周, 按体质量随机区组设计分组, 对照组 10 只, 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片、柴芩清宁胶囊每个药物 150 只, 每个药物又分为低、中、高剂量 (分别为 1.6^3 ED、 1.6^4 ED、 1.6^5 ED) 组, 每组 50 只, 均雌雄各半。对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片高、中、低剂量分别为 266.24、425.98、681.57 mg/kg (以对乙酰氨基酚水平换算), 剂量均以 APAP 剂量为准, APAP 临床等效剂量 (equivalent dose, ED) = 65 mg/kg。柴芩清宁胶囊高、中、低剂量分别为 1 437.70、2 300.31、3 680.50 mg/kg。

2.2 检测指标

小鼠按 0.20 mL/10 g 体质量 ig 给药, 每天 1 次, 连续 14 d, 对照组小鼠 ig 给予蒸馏水, 每次给药后 1、2、4、8、12 h, 观察动物的一般状态。给药的各亚组分别于给药后 1、3、7、11、14 d 随机选取 10 只小鼠, 对照组于 14 d 后, 称量小鼠体质量, 眼眶静脉丛或摘眼球取血 (取血前禁食不禁水 12 h), 血样静置后 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清保存待测, 试剂盒法检测 ALT、AST、AKP、ALB 及 TBIL 水平。取血后, 小鼠脱颈椎处死, 解剖, 肉眼观察肝脏外观形态后, 迅速取出整个肝组织、胸腺、脾脏及肾脏, 用生理盐水清洗 2 次, 吸干后称质量, 计算肝脏、肾脏、胸腺及脾脏的脏器系数。

脏器指数 = 脏器重量 (g) / 体质量 (g) $\times 100$

2.3 统计学处理方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理和分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 血清生化指标及脏器指数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较, 若方差齐性, 采用 *LSD* 检验; 若方差不齐, 采用 Games-Howell 检验。

3 结果

3.1 动物一般状态

对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片组的高、中剂量组小鼠, 给药 1 d 出现活动明显减少、饮食饮水减少、安静、怠动, 部分小鼠出现毛色不华、身体蜷缩等毒性症状; 其中复方氨酚烷胺片的小鼠还有躁动、异常兴奋的表现。高剂量组均出现小鼠死亡现象: 对乙酰氨基酚片组出现 8 只小鼠死亡, 雌性 4 只, 雄性 4 只, 总体死亡率 16%; 复方氨酚烷胺片组出现 5 只小鼠死亡, 雌性 2 只, 雄性 3 只, 总体死亡率 10%; 美扑伪麻片组出现 7 只小鼠死亡, 雌性 3 只, 雄性 4 只, 总体死亡率 14%;

均在给药后 12 h 内死亡, 解剖后肉眼观察小鼠肝脏, 肝脏均呈质地黑色, 表示因肝损严重而死亡; 3~7 d 高、中剂量组小鼠上述毒性症状逐渐减轻; 11~14 d 高、中剂量组小鼠活动、饮食饮水及毛发状态逐渐恢复或接近正常。对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片组的低剂量组及对照组和柴芩清宁胶囊各剂量组小鼠连续给药 14 d 内, 活动及饮食饮水均正常, 毛发整齐。

体质量自然增长, 见图 1。给药 1~3 天, 3 个西药的高剂量组体质量均下降, 其中对乙酰氨基酚片和美扑伪麻片组的 1 和 3 d、复方氨酚烷胺片组的 3 d 体质量与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$)。中剂量小鼠均出现体质量下降的趋势, 但与对照组比较, 差异不显著。7~14 d, 高、中剂量组小鼠体质量逐渐恢复或接近正常。对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片组的低剂量组及柴芩清宁胶囊各剂量组小鼠连续给药 14 d 内, 体质量自然增长, 与对照组比较差异不显著。

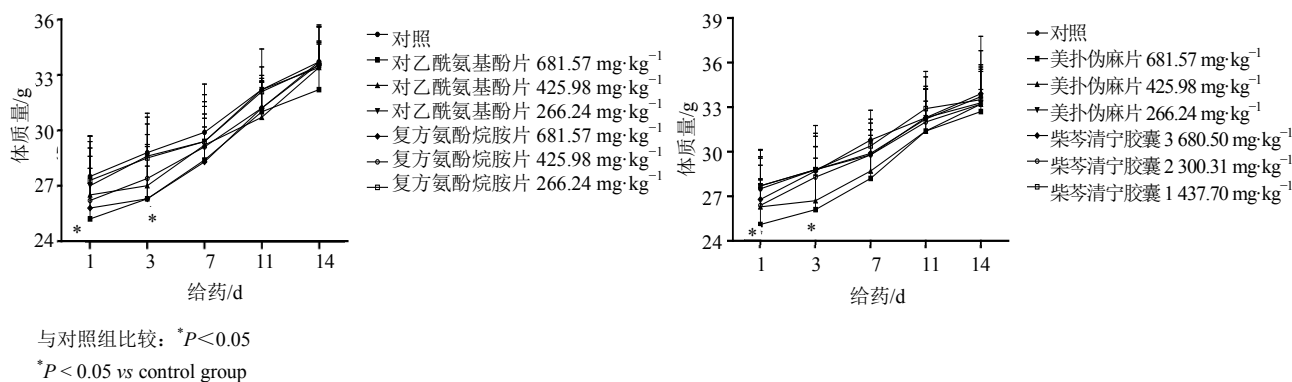


图 1 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片以及柴芩清宁胶囊不同剂量连续给药后对小鼠体质量的影响

Fig. 1 Changes of body weight after multiple administration of PT, CPAH, CDH, and CQC in mice

3.2 对小鼠血清生化指标的影响

对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片的高、中剂量组给药 1 d 后, 小鼠血清 ALT、AST、AKP 及 TBIL 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 连续给药 3、7 及 11 d, 血清 ALT、AST、AKP 及 TBIL 升高水平均逐渐下降, 连续给药 14 d, ALT、AST、AKP 及 TBIL 水平基本恢复或者接近正常参考值范围。3 种西药高、中剂量组连续给药 1、3、7 d, 小鼠血清 ALB 水平与对照组比较显著下降 ($P < 0.05$), 连续给药 11、14 d 恢复到正常水平。结果见图 2。

对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片组的低剂量组以及柴芩清宁胶囊的高、中、低 3 个剂量组小鼠在连续给药 1、3、7、11、14 d, 小鼠血清 ALT、AST、AKP、ALB 及 TBIL 水平与对照组比较, 差异均不显著 ($P > 0.05$)。结果见图 2。

3.3 对小鼠脏器系数的影响

对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片的高剂量组连续给药 1、3 d 出现肝脏明显肿大, 1 d 肾脏明显肿大, 肝脏、肾脏脏器系数显著高于对照组 ($P < 0.05$, 0.01), 连续给药 7、11、14 d 肝脏、肾脏指数恢复正常。见图 3。

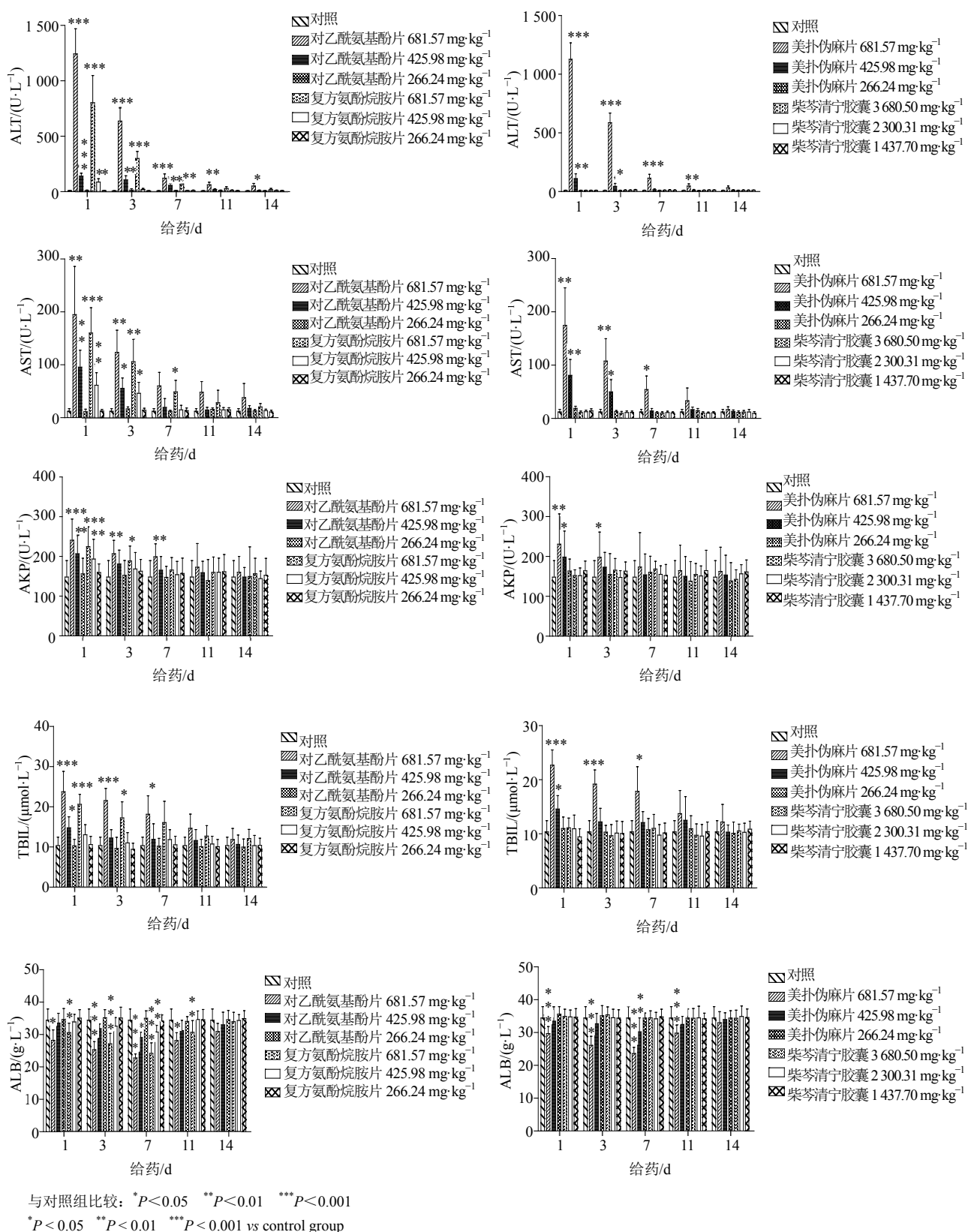


图2 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片以及柴芩清宁胶囊多次给药对小鼠血清生化指标的影响

Fig. 2 Levels of ALT, AST, AKP, TBIL, and ALB in serum after multiple administration of PT, CPAH, CDH, and CQC in mice

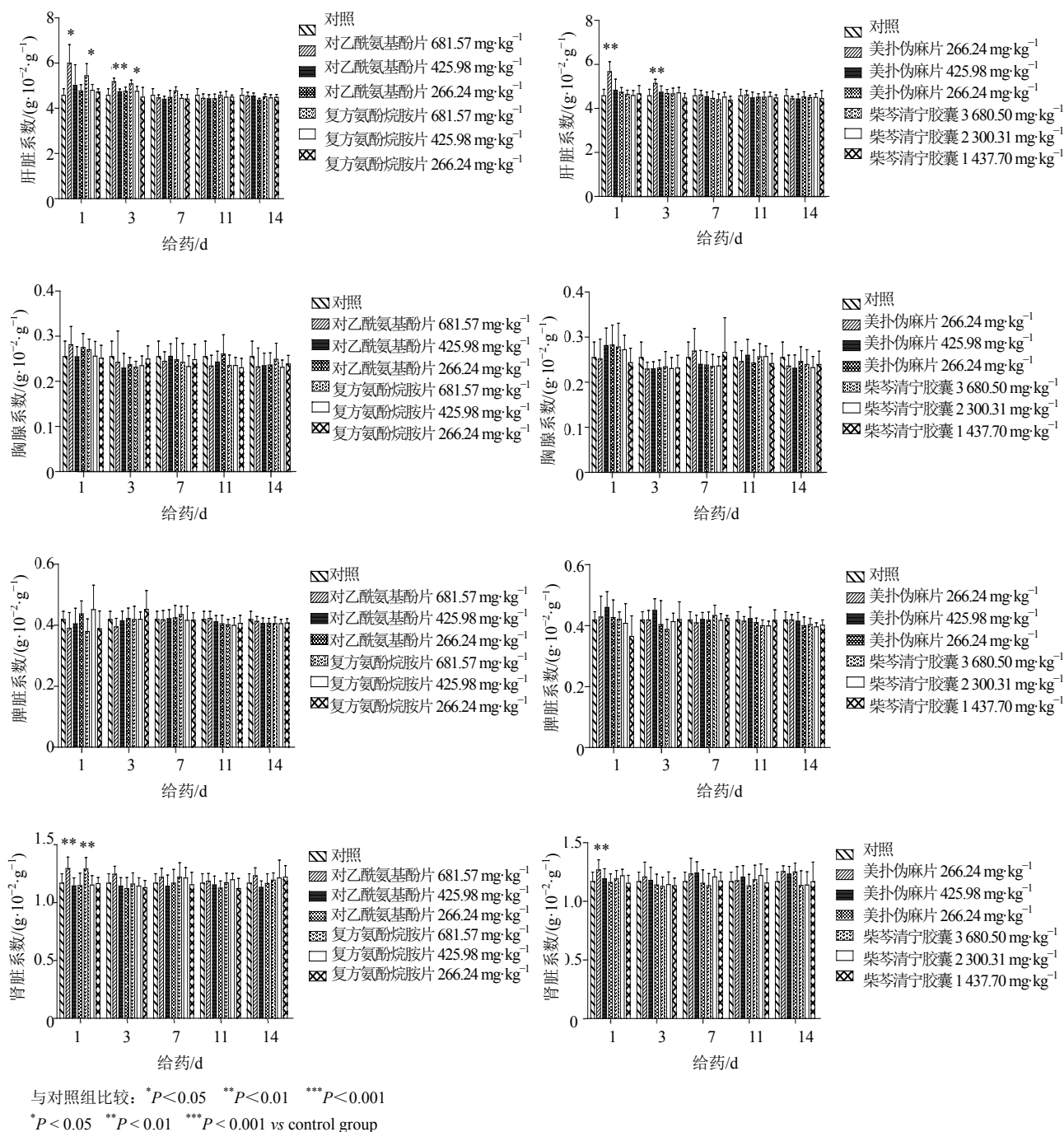


图3 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片以及柴芩清宁胶囊连续给药对小鼠肝脏、脾脏、胸腺和肾脏系数的影响
Fig. 3 Organ indexes of liver, thymus, spleen, and kidney after multiple administration of PT, CPAH, CDH, and CQC in mice

对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片组的低、中剂量组以及柴芩清宁胶囊的高、中、低3个剂量组、对照组小鼠在连续给药1、3、7、11、14 d, 小鼠肝脏、脾脏、胸腺和肾脏脏器系数与对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图3。

4 讨论

对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片的高、中剂量组给药后1 d, 小鼠血清ALT、AST、AKP及TBIL水平均显著升高, 且剂量越高变化程度越大, 随着时间延长其值逐渐下降, 14 d时除对乙酰氨基酚片组的ALT值仍高于对照组外, 其他均

恢复或接近正常范围。ALB 值从 1 d 开始显著下降, 7 d 达到最低, 之后逐渐升高, 14 d 时恢复正常。3 种西药的低剂量组 ALT、AST、AKP、ALB 及 TBIL 均未出现显著性变化。对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片的高剂量组连续给药 1 d 出现肝脏、肾脏明显肿大, 肝脏、肾脏脏器系数显著高于对照组; 连续给药 3、7、11、14 d, 肝脏、肾脏脏器系数逐渐下降并恢复正常。3 种西药的低、中剂量连续给药 14 d, 小鼠肝脏、脾脏和胸腺脏器系数与对照组比较, 均无显著性变化。由此可以得出, 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片引起的肝损伤, 呈现典型的“剂量-时间-毒性”关系。

血清 ALT 和 AST 是肝细胞损伤中最敏感指标, 其活力的增加与肝毒性损伤程度呈正相关, ALT 活力的增加与给药剂量呈正相关, 且具有一定的时间依赖性; AKP 和 TBIL 为肝胆管损伤的主要指标, ALB 为肝合成功能指标, 且 ALB 仅由肝细胞合成, 可特异提示肝合成功能受损程度^[7-10]。有研究^[11-14]显示, 艾叶、北豆根、山豆根、香加皮等中药的不同组分 ig 给药后, 也呈现明显的“量-时-毒”关系, 毒性随着时间延长逐渐增加, 原因可能是中药具有成分复杂的特点, 考虑到组分中多成分之间的相互干扰, 多次给药对肝毒性损伤的累加效应并不是单一效应的毒性累加, 而是多效应的累加毒性作用、多成分之间毒性相互作用。而本研究结果与之不尽相同, 肝毒性没有累加, 而是随着时间延长逐渐下降。由于临床上对乙酰氨基酚导致肾毒性与肝毒性的情况常同时存在, 有研究认为肾损害是继发于严重的肝功能衰竭, 但也有报道指出有些患者过量服药后发生的急性肾衰竭并不伴随明显肝脏损伤^[15-16], 因此可以理解高剂量给药第 1 天肝脏和肾脏系数均升高。3 种西药的首要肝毒性成份为 APAP, 美扑伪麻片中的伪麻黄碱对 CYP2E1 活性有一定抑制作用, 复方氨酚烷胺片中的人工牛黄有清热解毒的功效, 因此具有一定的保肝作用^[17], 其他成分暂无肝毒性的报道。分析 3 种西药的肝毒性变化规律呈现与中药不一致的主要原因, 可能是在多次给以相同肝脏主要毒物 APAP 后, 肝脏对其产生了耐受性, 机制可能与多重耐药相关蛋白-4 (MRP4)、多重耐药相关蛋白-3 (MRP3) 的过量表达、肝细胞中黄素单加氧酶-3 (FMO3) 的诱导有关^[18-20], 且由于肝脏具有强大的防御功能和再生能力, 受到损伤后残存的肝组织可以迅速再生恢复至原有的体积和质

量, 最终达到肝组织结构重建和肝功能的恢复^[21], 因此多次给药后肝损伤程度随着时间延长而有所下降。

本实验研究了对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片和柴芩清宁胶囊在多次给药时小鼠肝毒性的变化规律, 提示临床在选用抗感冒药时, 应避免同时服用剂量过大或者多种含有对乙酰氨基酚的药物, 防止对乙酰氨基酚重复摄入导致剂量过大而引起肝、肾毒性。此外, APAP 在第 1 次给药后肝毒性最严重, 提示人们在临床首次服用 APAP 时要格外注意肝毒性的发生可能性, 在多次应用过程中, 肝毒性并未完全恢复, 应注意随时监测肝功能, 并且避免接触可以引起肝病的诱发因素。

本研究结果也表明, 连续 ig 给予小鼠不同剂量 (1 437.70~3 680.50 mg/kg) 柴芩清宁胶囊 14 d, 均未引起肝损伤, 其中高剂量相当于临床成人日用剂量的 95.42 倍。黄伟等人^[22]设置柴胡总皂苷粗提物 6 个剂量组按生药量计算为 125.0、100.0、80.0、64.0、51.3、40.2 g/kg 为期 30 d 的多次给药“量-时-毒”关系研究, 各剂量组大鼠在药后 15 d 肝毒性表现已非常明显, 21~30 d 维持较高损伤水平, 具体表现为随给药时间的延长, 同一剂量的大鼠血清 ALT、AST 值升高显著, 表明其与艾叶、北豆根、山豆根、香加皮等中药的肝毒性^[11-14]规律相似, 呈现叠加效应。本研究中的高剂量 3 680.50 mg/kg 属于安全剂量, 表明临床上重复摄入较高剂量的柴芩清宁胶囊仍是安全的。

本研究与前期进行的 4 种药物单次给药对小鼠的肝毒性变化规律研究, 为临床用药提供基础依据, 而 APAP 肝毒性的影响因素有剂量、服用方法、年龄、乙醇、药物合用、基因因素、预先存在的肝脏疾病和营养状况等^[23], 因此很有必要进行 Meta 分析, 为临床用药实践提供更可靠的循证医学证据。

参考文献

- [1] 郭效东. 抗感冒药物成分的药理特征及其临床用药分析 [J]. 当代医学, 2012, 18(16): 150-151.
- [2] 郭昌辉. 抗感冒药物成分的药理特征及其临床用药研究 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(14): 14-15.
- [3] 中国医师协会呼吸医师分会, 林江涛. 普通感冒规范诊治的专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(4): 330-333.
- [4] 张华锋, 彭桂清, 聂红兵. 含对乙酰氨基酚抗感冒药的严重不良反应回顾 [J]. 中国执业药师, 2011, 8(5): 3-6.
- [5] McGregor A H, More L J, Simpson K J, et al. Liver death

- and regeneration in paracetamol toxicity [J]. Hum Exp Toxicol, 2003, 22(4): 221-227.
- [6] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 第二版. 上海: 上海科学出版社, 2006, 1011
- [7] 吴洋东, 虞涤霞, 刘红艳, 等. 肝泰胶囊保护对乙酰氨基酚所致急性肝损伤实验研究 [J]. 中国药师, 2008, 11(6): 628-630.
- [8] 孙蓉, 杨倩, 黄伟, 等. 肝功能相关指标在中药肝毒性损伤中作用与毒性相关程度分析 [J]. 中药药理与临床, 2008, 6: 82-84.
- [9] 易若琨, 赵欣. 太明清对扑热息痛致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 现代食品科技, 2015(1): 11-15.
- [10] Ramaiah S K. A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters [J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45(9): 1551-1557.
- [11] 黄伟, 张亚囡, 王会, 等. 艾叶不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 7: 397-400.
- [12] 孙蓉, 张亚囡. 北豆根不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2012, 12: 718-721.
- [13] 李素君, 吕莉莉, 钱晓路, 等. 山豆根不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 02: 81-85.
- [14] 鲍志烨, 黄伟, 张亚囡, 等. 香加皮不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2012, 01: 16-19.
- [15] C S Loh, 罗敬秀, Ponampalam R. Nephrotoxicity associated with acute paracetamol overdose; a case report and review of the literature [J]. Hong Kong Journal of Emergency Medicine, 2006, 13(2): 105-110.
- [16] Ozkaya O, Genc G, Bek K, et al. A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature [J]. Ren Fail, 2010, 32(9):1125-1127.
- [17] 吴文华, 刘丽, 韩凤梅, 等. 伪麻黄碱与麻黄碱对大鼠细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1804-1807.
- [18] Aleksunes L M, Campion S N, Goedken M J, et al. Acquired resistance to acetaminophen hepatotoxicity is associated with induction of multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4) in proliferating hepatocytes [J]. Toxicol Sci, 2008, 104(2): 261-73.
- [19] Rudraiah S, Rohrer P R, Gurevich I, et al. Tolerance to acetaminophen hepatotoxicity in the mouse model of autoprotection is associated with induction of flavin-containing monooxygenase-3 (FMO3) in hepatocytes [J]. Toxicol Sci, 2014, 141(1): 263-277.
- [20] Ghanem C I, Ruiz M L, Villanueva S S, et al. Shift from biliary to urinary elimination of acetaminophen-glucuronide in acetaminophen-pretreated rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(3):987-95.
- [21] Michalopoulos G K. Liver regeneration [J]. Science, 1997, 276(2): 286-300.
- [22] 黄伟, 孙蓉, 张作平. 柴胡总皂苷粗提物多次给药对大鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3344-3347.
- [23] Bunchorntavakul C, Reddy K R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity [J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(4): 587-607.