

人参果花青素对对乙酰氨基酚致小鼠肝损伤的保护作用

乞振兰¹, 王梓¹, 李伟^{1,2*}, 王英平^{1,2}, 汤立民³

1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

2. 中国农业科学院特产研究所, 吉林 长春 130112

3. 抚松县安东参业有限公司, 吉林 抚松 134500

摘要: 目的 探讨人参果花青素(ginseng fruit anthocyanins, GFA)对对乙酰氨基酚(acetaminophen, AP)致小鼠急性肝损伤的保护作用及其机制。方法 建立AP诱导的肝损伤模型, 观察GFA对肝损伤的保护作用。将ICR小鼠随机分为对照组、模型组(AP 250 mg/kg)和GFA低、高剂量(200、400 mg/kg)组。通过计算脏器指数, 检测血清中的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及肝组织匀浆中的丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)水平, 结合肝组织切片来观察病理学变化。结果 与模型组相比, GFA低、高剂量明显抑制了血清中ALT、AST和匀浆中MDA水平的升高, 同时缓解了肝组织匀浆中GSH水平的降低($P < 0.05$); 组织病理学HE和Hoechst 33258染色显示GFA可明显改善肝组织的坏死和凋亡, 并且缩小了坏死区域, 减轻了细胞炎性浸润; 通过炎症因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)免疫组织化学染色和硝化应激指标3-硝基酪氨酸(3-NT)免疫荧光的表达, 说明GFA能够抑制硝化应激和炎症反应。结论 GFA对AP诱导的急性肝损伤有一定的保护作用, 其机制可能与其抗氧化作用、抑制硝化应激、减少炎症反应及抑制细胞凋亡有关。

关键词: 人参果花青素; 对乙酰氨基酚; 肝损伤; 氧化应激; 硝化应激; 凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)13-2704-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.13.018

Protective effect of ginseng fruit anthocyanins against acetaminophen-induced liver damage in mice

QI Zhen-lan¹, WANG Zi¹, LI Wei^{1,2}, WANG Ying-ping^{1,2}, TANG Li-min³

1. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. Institute of Special Wild Economic Animals and Plant, CAAS, Changchun 130112, China

3. Andong Fusong County of Jilin province ginseng industry company, Fusong 134500, China

Abstract: **Objective** To investigate the protective effect of ginseng fruit anthocyanins (GFA) against acetaminophen (AP) induced liver damage in mice and its possible mechanism. **Methods** The model of AP induced liver injury was established, and the GFA protection for liver damage was observed. Thirty-two male ICR mice were randomly divided into normal group, AP group, GFA with 200 mg/kg dose group, and GFA with 400 mg/kg group. Colorimetric method was used to assay the contents of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), activity of glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) content of liver homogenate in mice, and observe liver tissue pathological section. **Results** GFA obviously reduced the level of ALT in serum, inhibited the level of MDA, and enhanced activity of GSH in liver tissue. The H&E and Hoechst 33258 staining results indicated that GFA could obviously improve the degree of liver tissue necrosis and apoptosis, narrow the scope of necrosis, and relieve the inflammatory cell infiltration. By inflammatory factor of iNOS, COX-2 immunohistochemical staining and nitration stress index of 3-NT immunofluorescence, GFA could inhibit nitration stress and the expression of inflammatory cytokines. **Conclusion** GFA has certain protective effect on AP-induced acute liver injury and its mechanism may relate to antioxidant effect, inhibition of nitration stress, alleviation inflammation reaction and inhibiting apoptosis.

Key words: ginseng fruit anthocyanins; acetaminophen; liver damage; oxidative stress; nitration stress; apoptosis

收稿日期: 2017-04-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31201331); 吉林省留学归国人员启动基金(20130303096YY); 人参产业技术体系(201303111); 吉林省留学归国人员科研启动基金; 吉林农业大学首批青年拔尖创新人才支持计划

作者简介: 乞振兰(1991—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事天然产物化学与生物活性研究。

*通信作者 李伟(1980—), 男, 教授, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事药用植物资源学与药理活性研究。E-mail: liwei7727@126.com

对乙酰氨基酚 (acetaminophen, AP) 又称扑热息痛, 在临床上广泛用于镇痛和退热, AP 在治疗范围内是安全的, 但过量的摄入会导致肝损伤^[1-2]。摄入过量 AP 时, 细胞中大量产生的 *N*-乙酸-对苯醌亚胺 (NAPQI) 与谷胱甘肽 (GSH) 结合, 导致 GSH 水平下降, 大量产生活性氧 ROS 及硝基酪氨酸, 从而影响细胞的能量生成和脂质代谢以及细胞的增殖、分化与凋亡^[3-5]。

肝脏疾病是人类最常见的疾病之一, 严重威胁人类的健康。急性肝损伤是肝病发生、发展以及恶化的基本途径, 情况严重者甚至引发肝硬化、肝癌, 因此开发预防和治疗肝脏疾病的药物显得尤为重要。保肝类化药疗效好、见效快, 但有些药物会产生严重不良反应和耐药性。植物药为植物或其提取物制成的药物, 具有整体和多靶点治疗作用, 在人类历史上被广泛用来预防和治疗疾病, 且植物药很少发生单一化学药物所常有的严重不良反应和耐药性, 因此天然植物药治疗肝病具有广阔的研究前景^[6-7]。

花青素是一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素, 具有抗氧化、抗炎、抑菌、抗衰老、抗癌以及对肝脏、心脑血管和视力的保护作用^[8-10]。人参来源于五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根及根茎, 是我国传统的名贵中药材^[11]。人参果是人参的成熟果实, 含有人参皂苷、黄酮、多糖、生物碱、甾醇和挥发油等多种化学成分, 其中皂苷及多糖量最多且被人们深入研究, 人参中的大部分化学成分都具有显著的药理活性, 在发挥肝保护作用方面均有显著影响^[12-13]。

人参果花青素 (ginseng fruit anthocyanins, GFA) 是从人参果中提取的类黄酮成分, 是一种水溶性色素, 具有抗氧化、抗自由基等作用。尽管人参皂苷类成分的肝损伤保护活性屡见报道, 但人参果中花青素类成分是否具有保护肝损伤的药理作用尚不明确。本实验从 GFA 的抗氧化、抑制硝化应激、减少炎症反应及抑制细胞凋亡等机制证明 GFA 对 AP 诱导的小鼠肝损伤具有保护作用, 为 GFA 的临床应用提供一定的理论参考。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性 ICR 小鼠, SPF 级, 5~6 周龄, 体质量 20~22 g, 购自长春市亿斯实验动物技术有限责任公司, 合格证号 SCXK (吉) 2011-0004, 自由饮水,

适应性饲养 1 周后随机分为 4 组进行实验。

1.2 药品、试剂与仪器

GFA, 购自抚松安东参业有限公司, (批号 20160405, 质量分数 >98%); AP 源于阿拉丁试剂有限公司 (批号 D1513003, 质量分数 >98%); 苏木素-伊红染液 (HE)、Hoechst 33258 染色液, 上海碧云天生物技术有限公司; 丙氨酸转移酶 (ALT)、天冬氨酸转移酶 (AST)、丙二醛 (MDA) 及谷胱甘肽 (GSH) 试剂盒, 购于南京建成生物工程有限公司; 兔来源单克隆抗鼠诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2) 和 3-硝基酪氨酸 (3-NT), 购于美国 Cell Signaling Technology 公司; 免疫组化试剂盒 (SV0002)、免疫荧光试剂盒 (SA1074), 购于博士德生物技术有限公司; Hoechst 33258 染色试剂盒 (C0003), 上海碧云天生物技术有限公司。PL303 电子天平, 上海梅特勒-托利多仪器有限公司; Leica DM500 和 Leica DM2500 荧光显微镜, 德国莱卡公司; SPECTROstarNano 全波长扫描式酶标仪, 德国 BMG Labtech 公司; 高速冷冻离心机, 北京昊特科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 药物配制 称取 GFA, 加 CMC-Na 混悬至所需浓度; 称取 AP 溶于热的生理盐水至所需浓度。

1.3.2 动物分组及处理 ICR 小鼠适应性饲养 1 周后随机分为 4 组, 即对照组、模型组 (AP)、GFA 低剂量组 (200 mg/kg, AP+GFA)、GFA 高剂量组 (400 mg/kg, AP+GFA), 每组 8 只, 各组 ig 给药, 对照组和模型组 ig 给予等量生理盐水, GFA 低、高剂量组每天给药 1 次, 连续给药 7 d。给药第 6 天, 模型组与 GFA 低、高剂量组小鼠 ip 给予溶解在生理盐水中的 AP (250 mg/kg), 对照组 ip 生理盐水, 造模 12 h 后禁食不禁水, 24 h 后眼球取血, 血液室温凝结 1 h 后 4 °C 离心 (3 000 r/min, 10 min), 留取上清供血清指标 ALT 和 AST 检测。取肝脏组织溶于生理盐水中制成肝匀浆用于检测 GSH 和 MDA 水平, 取相同部位的肝组织固定于 10% 甲醛中, 用于肝组织切片观察病理变化。

1.3.3 免疫器官指数检测 称小鼠体质量及肝脏和脾脏质量, 计算脏器指数。

肝脏 (脾脏) 指数 = 肝脏 (脾脏) 质量 / 体质量

1.3.4 血清学指标检测 依照南京建成生物有限公司提供的试剂盒说明书, 采用微板法检测血清中 ALT 和 AST 肝功能指标。

1.3.5 氧化应激指标检测 取冻存的肝组织,制备组织匀浆,取上清液,采用二硫代对硝基苯法和硫代巴比妥法试剂盒测定 GSH 和 MDA 的量,按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.6 HE 染色 将肝组织固定于 10%甲醛中,石蜡包埋切片,将切片放入二甲苯中脱蜡 30 min,再放入无水乙醇中 30 min,依次放入 95%、70%、50%乙醇中 3 min 水化,最后放入蒸馏水中 5 min,加入苏木素,1 min 后流水冲洗返蓝,返蓝后依次放入 50%、70%、95%乙醇中各 3 min,滴加伊红,1 min 后放入无水乙醇,5 min 后放入二甲苯中保持 30 min,滴加树脂,盖玻片封片,光镜下观察肝组织切片的病理变化。肝组织坏死评分标准:0 级计为 0 分;I 级计为 1 分;II 级计为 2 分;III 级计为 3 分;IV 级计为 4 分^[14]。

1.3.7 Hoechst 33258 染色 取肝组织石蜡切片,脱蜡水化(与 HE 相同)后,从蒸馏水中取出切片,用 PBS 缓冲液清洗 2 次,每次 3 min,滴加 Hoechst 33258 染色剂,5 min 后用 PBS 洗 2 次,每次 3 min,擦干后滴加抗荧光封片液,盖上载玻片,荧光显微镜下观察组织。显微镜下随机选取 3 个高倍视野,计算阳性肝细胞数和肝细胞总数。

肝细胞凋亡率=阳性肝细胞数/肝细胞总数

1.3.8 免疫组织化学染色 取肝组织石蜡切片,脱蜡水化(与 HE 相同)后,从蒸馏水中取出切片,加入内源性过氧化物酶 37 °C 烤箱中保存 30 min,用蒸馏水洗 3 次,每次 3 min,放入抗原修复液中微波修复 8 min,恢复室温后滴加 5% BSA 封闭液,保留 10 min 后擦掉封闭液加入抗体 iNOS(1:100)、COX-2(1:100),4 °C 孵育过夜。次日,恢复室温后 PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,擦干切片;滴加聚合 HRP 标记抗兔 IgG 置 37 °C 烤箱保存 1 h,之后用 PBS 洗 3 次,每次 5 min;滴加辣根过氧化物酶 DAB 显色剂 1 min,加入苏木素 1 min 后流水返蓝,重复 HE 染色返蓝后过程,显微镜下观察组织。

1.3.9 免疫荧光染色 取肝组织石蜡切片,脱蜡水化(与 HE 相同)后,从蒸馏水中取出切片,放入抗原修复液中微波修复 8 min,恢复室温后滴加血清封闭液,室温放置 20 min,擦干后加入 3-NT(1:200),4 °C 孵育过夜。次日,恢复室温后 PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,擦干切片,滴加生物素化羊抗兔 IgG 置 37 °C 烤箱保存 30 min,之后用 PBS 洗 3 次,每次 5 min,滴加 CY3(试剂盒内置)置 37 °C 烘

箱保存 30 min,用 PBS 洗 3 次,每次 5 min;滴加 DAB 1 min,用 PBS 洗 3 次,每次 5 min,擦干后用抗荧光猝灭 PVB 封片液封片,37 °C 烤箱保存 30 min,荧光显微镜下观察。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件,单因素方差分析法(ANOVA)进行统计分析,组间比较各项数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;Ridit 分析用于组织学检查比较;采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行方差分析并作图。

2 结果

2.1 GFA 对小鼠脏器指数的影响

给药 7 d 后,GFA 对小鼠脏器指数的影响结果见表 1。与对照组相比,模型组小鼠肝组织颜色加深且肿大,肝脏指数明显升高($P<0.05$)。GFA 低、高剂量组均可明显降低小鼠的肝脏指数($P<0.05$)。此外,与对照组相比,模型组小鼠的脾脏指数明显下降($P<0.05$),而低、高剂量的 GFA 明显抑制了脾脏指数的下降($P<0.05$)。结果表明,GFA 能够改善 AP 致肝损伤小鼠肝肿胀,调节机体免疫。

表 1 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠脏器指数的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effects of GFA on organ indices in acute liver-injury mice induced by AP ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	肝脏指数/ (mg·g ⁻¹)	脾脏指数/ (mg·g ⁻¹)
对照	—	56.0±4.38	4.34±0.60
模型	—	61.0±5.18*	4.05±0.75*
GFA	200	57.7±4.54 [#]	4.15±0.24 [#]
	400	56.1±3.51 [#]	4.27±0.58 [#]

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$, 下同

* $P<0.05$ vs control group [#] $P<0.05$ vs model group, same as below

2.2 GFA 对小鼠血清指标的影响

ALT 和 AST 是肝损伤的主要酶标记物,当肝细胞受到损伤时,这些标记物会从肝脏渗漏到血液中,从而导致二者血清浓度急剧升高。如图 1 所示,与对照组比较,模型组小鼠血清中 ALT 和 AST 的水平显著升高($P<0.05$),GFA 低、高剂量组能够明显抑制血清中 ALT 和 AST 水平的升高($P<0.05$),且存在一定的剂量效应关系。说明 GFA 具有较好的保护肝脏受损的作用。

2.3 GFA 对小鼠肝脏中 GSH 和 MDA 的影响

如图 2 所示,模型组小鼠肝组织匀浆中的 GSH 水平明显低于对照组($P<0.05$),而低、高剂量的

GFA 显著地抑制了 GSH 水平的降低。MDA 水平显示组织的脂质过氧化产物的多少, 直接说明细胞受损程度。与对照组比较, 模型组的 MDA 量明显升高 ($P<0.05$), GFA 低、高剂量组明显抑制了肝组织中 MDA 水平的升高。以上数据说明 GFA 能够提高肝组织抗氧化能力以及减缓 AP 对肝细胞产生的脂质过氧化作用。

2.4 GFA 对小鼠肝组织病理变化影响

如图 3 所示, 对照组小鼠肝组织细胞排列整齐

且形态正常。模型组肝组织中央静脉附近细胞大面积坏死, 坏死处可见无核肝细胞残体, 肝窦扩张充血, 伴有部分细胞变性肿胀和细胞炎性浸润, 部分凋亡细胞有明显的点状和灶状坏死。GFA 低、高剂量组细胞坏死程度减轻, 炎性细胞浸润减轻, GFA 高剂量组细胞坏死显著减轻, 肝细胞排列比较规律。细胞坏死程度如表 2 所示, 模型组损伤坏死较严重, 即模型成功, GFA 低、高剂量组对缓解肝组织损伤均有一定的作用。

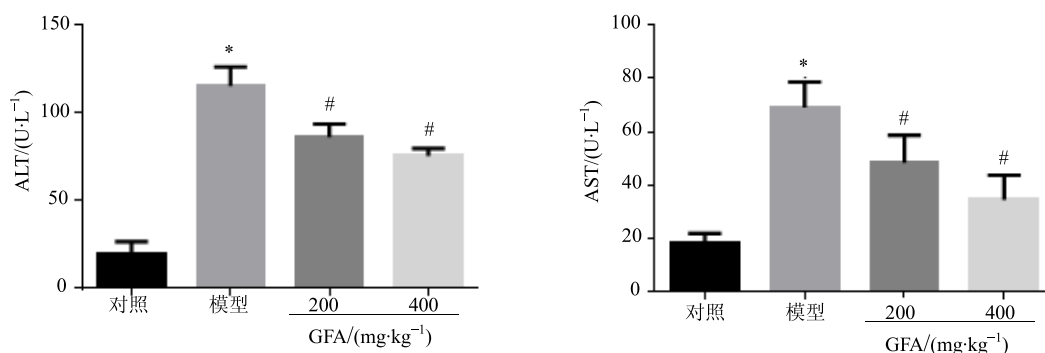


图 1 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠血清中 ALT 和 AST 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 1 Effects of GFA on serum ALT and AST levels of acute liver-injury mice induced by AP ($\bar{x} \pm s, n=8$)

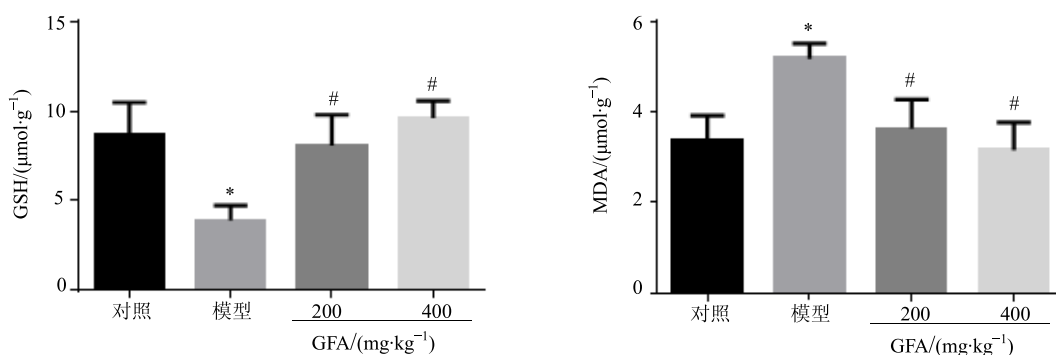


图 2 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠肝匀浆中 GSH 和 MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 2 Effects of GFA on liver GSH and MDA levels of acute liver-injury mice induced by AP ($\bar{x} \pm s, n=8$)

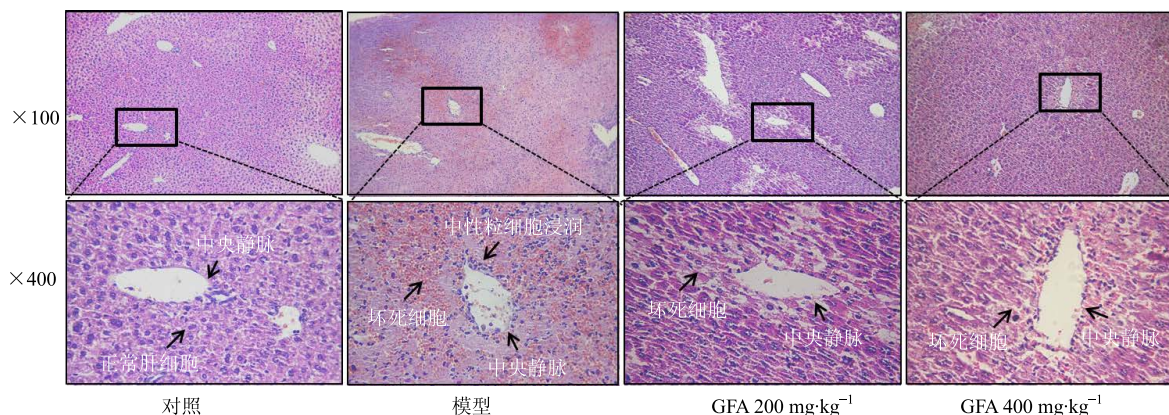


图 3 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠肝组织病理变化的影响

Fig. 3 Effects of GFA on liver tissue pathological changes of acute liver-injury mice induced by AP

表 2 各组小鼠肝组织坏死评分结果 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 2 Necrosis score result of liver tissue pathological changes of mice of each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	坏死等级					分数	Ridit
		0	I	II	III	IV		
对照	—	7	1	0	0	0	1	0.330
模型	—	0	1	3	4	0	19	0.877*
GFA	200	2	4	1	1	0	9	0.631 [#]
	400	6	1	1	0	0	3	0.400 [#]

2.5 GFA 对小鼠肝细胞凋亡的影响

凋亡细胞通过 Hoechst 33258 染色后细胞呈阳性表达。如图 4 和 5 所示, 对照组肝细胞排列整齐且细胞核清晰可见, 几乎没有蓝色荧光细胞; 模型组中央静脉附近细胞大面积坏死, 细胞核固缩, 有大面积蓝色细胞核且荧光较强; GFA 低、高剂量组细胞坏死面积减小, 细胞损伤显著缓解 ($P < 0.05$)。推测 GFA 对抗 AP 肝损伤的保护作用可能是通过抑制细胞凋亡实现的。

2.6 GFA 对小鼠肝组织 COX-2 和 iNOS 蛋白表达的影响

如图 6 所示, 对照组小鼠细胞结构正常, COX-2 主要在胞浆中表达, 模型组小鼠中央静脉附近呈阳性表达, 细胞核排列杂乱, 部分无完整细胞结构; GFA 低、高剂量组呈现不同程度阳性表达, 其中 GFA 高剂量组较低剂量组细胞形态健康整齐且阳性表达更少。iNOS 主要在细胞核上阳性表达, 模型组细胞核排列紊乱, 阳性表达非常明显, 细胞结构损伤严重, GFA 低剂量组细胞核阳性表达明显减少, GFA 高剂量组表达情况与对照组小鼠基本相同。COX-2 与 iNOS 在受到炎症因子刺激的时候呈高表达状态, 推测 GFA 对肝损伤的保护作用可能与

抗炎作用有关。

2.7 GFA 对小鼠肝组织 3-NT 蛋白表达的影响

肝组织内的活性氮族与活性氧族发生作用, 使蛋白质中的酪氨酸硝化成 3-NT, 引起细胞坏死或者凋亡。如图 7 所示, 细胞核经 DAPI 染色后表现为蓝色亮点, 3-NT 细胞阳性表达为红色荧光亮点, 对照组小鼠肝细胞结构排列整齐, 中央静脉清晰可见, 且无荧光表达; 模型组小鼠中央静脉附近大面积荧光表达明显, 细胞严重损伤; GFA 低、高剂量组细胞阳性表达明显减少。该结果显示 GFA 保护肝损伤可能是通过抑制硝化应激实现的。

3 讨论

研究结果显示, 250 mg/kg AP 诱导小鼠血清中 AST 和 ALT 水平显著升高、肝组织中 GSH 水平降低和 MDA 水平升高, 使肝细胞肿胀, 排列疏松, 细胞核部分消失或坏死, 说明造模成功; GFA 低、高剂量组与模型组相比, 血清中 AST、ALT 水平降低, 肝组织中 GSH 升高和 MDA 水平降低, 显示 GFA 可以缓解 AP 造成的肝损伤。

肝组织损伤时, 细胞中产生大量 *N*-乙酸-对苯醌亚胺 (NAPQI), 与 GSH 结合, 导致 GSH 量下降, 细胞中超氧负离子歧化作用导致大量活性氧生成, 对细胞产生氧化应激作用。结果表明, GFA 低、高剂量组中 GSH 量升高, MDA 量降低, 说明 GFA 通过缓解氧化应激而发挥保护作用。正常肝组织细胞中炎症因子 iNOS 几乎无表达, 肝组织受损时组织中大量表达的 iNOS 催化产生 NO, 与大量的活性氧反应产生氧化亚硝酸盐, 进而与酪氨酸反应生成硝基酪氨酸。从免疫荧光结果可以看出 GFA 低、高剂量组 3-NT 阳性表达明显减少, 推测这与 GFA 能够抑制炎症因子表达、减缓硝化应激作用有关。除此之外, HE 和 Hoechst 33258 染色结果显示模型组肝细胞坏死、肿胀, 部分细胞发生炎症浸润, GFA 低、高剂量组细胞坏死程度减轻, 炎性细胞浸润减轻, 说明 GFA 具有抑制细胞凋亡作用。

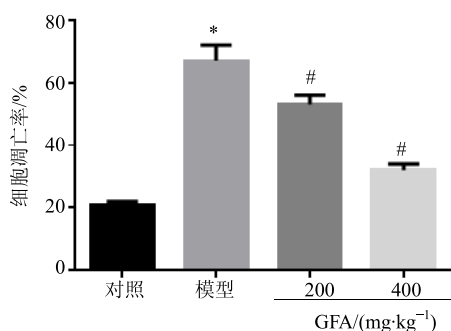


图 4 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠肝细胞凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Effect of GFA on apoptosis rate of liver cells of acute liver-injury mice induced by AP ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

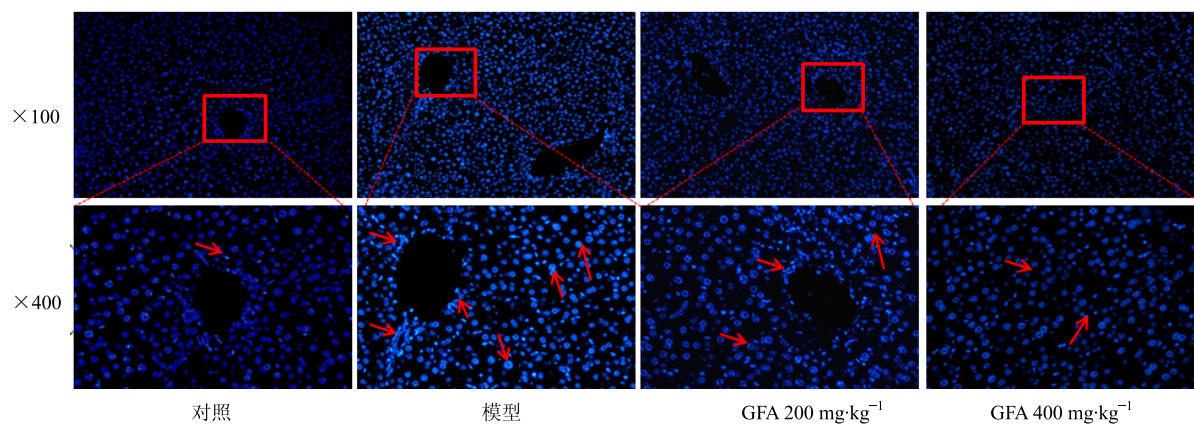


图 5 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠肝组织细胞凋亡的影响

Fig. 5 Effect of GFA on apoptosis of liver cells of acute liver-injury mice induced by AP

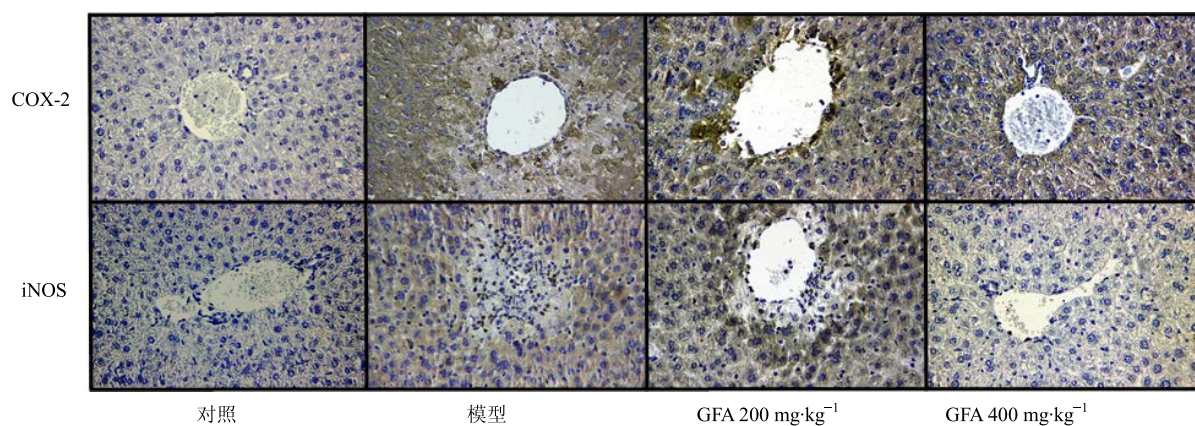


图 6 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠肝组织中 COX-2 和 iNOS 蛋白表达的影响

Fig. 6 Effects of GFA on protein expression of COX-2 and iNOS in liver of acute liver-injury mice induced by AP

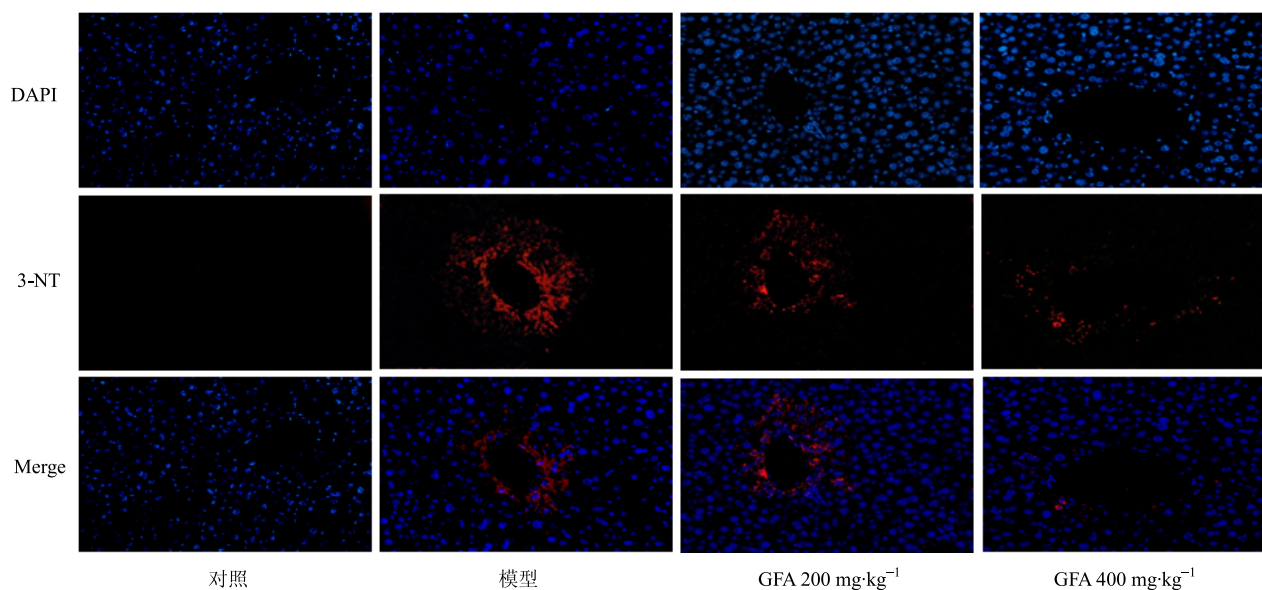


图 7 GFA 对 AP 致急性肝损伤小鼠肝组织中 3-NT 蛋白表达的影响

Fig. 7 Effects of GFA on protein expression of 3-NT in liver of acute liver-injury mice induced by AP

目前对 GFA 的活性研究报道相对较少,本实验首次证明 GFA 对 AP 诱导肝损伤具有保护作用,其可能的机制包括抑制氧化应激和硝化应激、减少炎症反应及抑制细胞凋亡,为 GFA 的深入研究及临床应用提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] Rodrigues R M, Heymans A, De Boe V, *et al*, Toxicogenomics-based prediction of acetaminophen-induced liver injury using human hepatic cell systems [J]. *Toxicol Lett*, 2016(240): 50-59.
- [2] 陈华英, 张跃飞, 金若敏. 对乙酰氨基酚肝毒性生物标志物的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(1): 147-152.
- [3] 李三强, 韩红梅, 卢华杰, 等. 解整合素-金属蛋白酶 9 在对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤中的表达分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1143-1145.
- [4] 李大伟, 陆天飞, 华相伟, 等. 对乙酰氨基酚诱导的小鼠药物性肝损伤的模型研究 [J]. 中国细胞生物学学报, 2014, 36(6): 805-809.
- [5] 潘家琪, 宋丹军, 李鹏旭, 等. 对乙酰氨基酚肝毒性机制与防治研究新进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 618-624.
- [6] 周海钧, 陆蕴如. 植物药的现状及其前景 [J]. 中国药理学杂志, 1992, 37(2): 67-71.
- [7] 满姗姗, 王立新. 基于数据挖掘及辨证论治探讨中药治疗肝病的用药特点 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2775-2778.
- [8] Ma T, Hu N, Ding C X, *et al*. *In vitro* and *in vivo* biological activities of anthocyanins from *Nitrariatangutorun* Bobr. fruits [J]. *Food Chem*, 2016(194): 296-303.
- [9] 徐春明, 庞高阳, 李 婷. 花青素的生理活性研究进展 [J]. 中国食品添加剂, 2013(3): 205-210.
- [10] 贾赵东, 马佩勇, 边小峰, 等. 植物花青素合成代谢途径及其分子调控 [J]. 西北植物学报, 2014, 34(7): 1496-1506.
- [11] 王继彦, 孙光芝, 李向高. 人参果的化学、药理研究进展 [J]. 吉林农业大学学报, 2005, 27(1): 71-75.
- [12] 孙彦君, 陈 辉, 郝志友, 等. 人参果化学成分研究 [J]. 中药材, 2014, 37(8): 1387-1390.
- [13] 徐 敏, 占扎君, 章小永. 人参果的化学成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 667-669.
- [14] Teng Z Y, Cheng X L, Cai X T, *et al*. 2015. Ancient Chinese formula Qiong-Yu-Gao protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without reducing anti-tumor activity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15592.