

五味子乙素器官保护作用的分子机制研究进展

张玲玲¹, 王漂¹, 房艳华¹, 王若雨^{1,2}, 梁珊珊^{1*}

1. 辽宁省乳腺及消化肿瘤分子标志物高通量筛选及靶向药物转化重点实验室, 辽宁 大连 116001

2. 大连大学附属中山医院 肿瘤科, 辽宁 大连 116001

摘要: 五味子乙素是五味子中主要活性成分之一, 具有多种药理作用。长期研究表明五味子乙素具有保护肝脏、肾脏、肺和心脑血管等作用。五味子乙素的多器官保护作用通过不同的途径起效, 作用机制包括抗氧化、抗炎、抗纤维化、促进热休克反应、调节脂质代谢、抑制细胞凋亡。就五味子乙素对各器官的保护作用的分子机制进行了总结, 为推进其药理研究和分子机制的阐明以及临床应用提供参考。

关键词: 五味子乙素; 器官保护作用; 抗氧化作用; 抗炎作用; 抗纤维化; 分子机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0896-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.040

Research progress on molecular mechanism of organ protective effect of schisandrin B

ZHANG Ling-ling¹, WANG Piao¹, FANG Yan-hua¹, WANG Ruo-yu^{1,2}, LIANG Shan-shan¹

1. The Key Laboratory of Biomarker High Throughput Screening and Target Translation of Breast and Gastrointestinal Tumor of Liaoning Province, Dalian 116001, China

2. Department of Oncology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

Abstract: Schisandrin B is main active components in *Schisandrae Chinensis Fructus*, and had various pharmacological effects long-term studies have shown that schisandrin B has the functions of protecting the liver, kidney, lung, cardiovascular and cerebrovascular systems, etc. The organs protective effect of schisandra B works through different pathways, including anti-oxidative effect, anti-inflammatory effect, anti-fibrosis, promotion of heat shock response, regulation of lipid metabolism, and inhibition of apoptosis. This paper reviews the protective effect on various systems of molecular mechanism of schisandrin B, and provides a reference for promoting the elucidation of its pharmacology and molecular mechanism and its clinical application.

Key words: schisandrin B; organs protective effect; anti-oxidative effect; anti-inflammatory effect; anti-fibrosis; molecular mechanism

五味子乙素是五味子中主要活性成分之一, 具有联苯环辛烯结构, 在五味子抗自由基氧化方面发挥核心作用^[1]。五味子乙素具有多种药理作用, 可通过抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗凋亡等途径保护组织和器官。五味子乙素的器官保护作用首先在肝脏研究中被发现, 即五味子乙素通过抗氧化对肝炎有显著疗效^[2]。随后的研究发现五味子乙素通过抗氧化、抗纤维化发挥抵抗外源性物质诱导的肝、肾毒性和缓解肝、肾、肺的纤维化作用^[3-8]。在心脑血管系统中, 五味子乙素可保护心肌免受缺血再灌注损伤, 缓解化疗药物引起的慢性心肌损伤, 同时增

强认知活动, 并具有镇静催眠作用^[9-12]。五味子乙素还可舒张肺部血管平滑肌, 拮抗原发性肺动脉高压^[13], 抑制气道平滑肌细胞的增殖和迁移, 减轻气道高反应性从而缓解哮喘发生^[8, 14]。五味子乙素的多器官保护作用通过不同的途径起效, 作用机制包括抗氧化、抗炎、抗纤维化、促进热休克反应、调节脂质代谢、抑制细胞凋亡。五味子乙素在器官保护方面作用机制的阐明将拓宽其临床适应症, 为相似结构和相似作用的天然小分子药物机制的阐明提供理论依据。因此本文就五味子乙素对各器官的保护作用的分子机制进行了总结。

收稿日期: 2022-02-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82172822); 大连市科技创新基金计划项目 (2021JJ13SN60)

作者简介: 张玲玲, 女, 肿瘤学硕士研究生, 研究方向为天然小分子药物的肿瘤放射增敏作用。E-mail: zhanglingling66@foxmail.com

*通信作者: 梁珊珊, 女, 副研究员, 博士, 研究方向为肿瘤进化与新型抗肿瘤药物研发。E-mail: liangshanshan@dlu.edu.cn

1 抗氧化作用

氧化平衡在组织维持和保护中至关重要,机体通过酶与非酶的双抗氧化防御系统清除过多的氧自由基,并修复氧化应激产生的损伤。五味子乙素参与调控双抗氧化防御系统,维持机体的氧化还原平衡,抵御氧化应激损伤,从而起到保护机体作用。

1.1 提高非酶抗氧化剂水平并降低促氧化剂水平

非酶性抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)通过活性巯基基团发挥抗氧化作用,在抗氧化防御系统和维持氧化还原动态平衡中起着至关重要的作用。在 0.1 mL/kg CCL₄ ig 诱导肝中毒的 Balb/c 小鼠模型中,1.2 g/kg 五味子乙素通过增强肝脏细胞线粒体中 GSH 氧化还原状态来发挥保肝作用^[15]。在分子层面的研究中,通过转录组测序分析发现,50 mg/kg 五味子乙素通过上调细胞色素 P450 药物代谢和 PPAR 信号通路以及下调 GSH 代谢通路来减轻 2 mL/kg CCL₄ 灌胃诱导的雄性 Wistar 大鼠肝纤维化^[16]。多数研究表明 GSH 发挥抗氧化作用保护机体组织器官主要通过促进氧自由基的降解。而另有学者经体内外研究发现五味子乙素(240、480 mg/kg)不是通过自由基清除,而是增强心肌谷胱甘肽抗氧化状态保护离体大鼠心肌免受缺血再灌注损伤,并且在氧化应激状况下这种保护作用更为显著^[17]。

1.2 维持和增强抗氧化酶活性

超氧化物歧化酶分解体内过多的过氧化物为过氧化氢,后者在过氧化氢酶的作用下生成水和氧气,从而发挥抗氧化作用。在心肌缺血再灌注损伤、HgCl₂ 诱导的肾损伤和阿霉素诱导的心脏毒性中,五味子乙素(25、50、100 mg/kg)不仅增加组织 GSH、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽转移酶含量,且可通过降低氧自由基、丙二醛、NADPH 氧化酶 2 表达提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性^[12, 15, 18]。在针对蒽环类药物引起的心脏毒性损伤的实验研究中发现,五味子乙素(40、80 mg/kg)可缓解阿霉素诱导的 SD 大鼠急性心肌损伤,提示五味子乙素与右内亚胺对心肌损伤具有相似的作用^[19]。

2 抗炎作用

炎症是人体在致炎因子作用下的复杂防御反应,分为急性炎症和慢性炎症。过度或长期的炎症反应会导致组织细胞产生不可逆的损伤,形成各种器官的疾病基础。近年来研究表明五味子乙素具有抗炎作用,并在治疗各组织器官疾病中发挥作用。

2.1 调控炎症相关信号通路,抑制炎症因子的产生和释放

核因子- κ B (NF- κ B) /Rel 是经典的炎症调节通路,NF- κ B/Rel 蛋白与抑制性 I κ B 蛋白结合,在 TNF- α 、IL-2、IL-6、PGE₂、NO 等促炎因子和脂多糖作用下促进炎症因子的产生,炎症因子反向激活 NF- κ B 信号通路发挥级联抗炎作用^[20]。研究表明,五味子乙素可调节 NF- κ B 通路各环节来减轻炎症反应,五味子乙素(4、8 mg/L)显著下调促炎因子 NO、TNF- α 、IL-2、IL-6 水平,同时抑制小神经胶质细胞 Toll 样受体 4 (TolR4) 依赖的 MyD88/IKK/ NF- κ B 炎症信号通路,从而减弱小神经胶质细胞介导的神经炎症反应^[21]。在三硝基苯磺酸诱导大鼠结肠炎模型中发现,五味子乙素通过调节转录因子 NF- κ B、I κ B 的活性缓解大鼠溃疡性结肠炎,降低溃疡性结肠炎的活动指数^[22]。

核因子 E2 相关因子(Nrf2)转录因子在大多数组织中均表达,在氧自由基等氧化应激刺激下,与 Keap1 蛋白解偶联,核转位后与 sMaf 蛋白形成异二聚体,并结合抗氧化剂反应元件,负性调节抗氧化剂和抗氧化剂基因的表达,调节炎症因子基因表达抑制炎症反应^[23]。五味子乙素主要通过靶向 Nrf2 调节其下游相关基因表达,从而抑制炎症反应。在全球高发的骨质疏松症中,发病机制主要为破骨细胞介导的过度骨吸收,30 mg/kg 五味子乙素通过激活 Nrf2 信号通路,抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路激活,减轻摘除卵巢 C57BL/6 雌性小鼠的骨丢失,因此五味子乙素有望成为骨质疏松症以及其他与破骨细胞相关疾病的治疗方法^[24]。在慢性炎症性疾病溃疡性结肠炎的研究中,结合 TCMSP、SERVER 和 GEO 数据集分析五味子乙素在结肠炎中的作用机制,发现腹腔注射 10 mg/kg 五味子乙素激活 C57bl/6 小鼠 AMPK/Nrf2 信号,抑制氧自由基诱导的线粒体损伤,抑制结肠炎模型肠上皮细胞 NLRP3 炎性小体激活和白细胞介素 1 β 生成,这有可能是治疗急性结肠炎的一条重要的治疗途径^[25]。除此之外通过 siRNA 和分子对接分析发现五味子乙素(4、8 mg/mL)抑制 Nrf2 偶联蛋白 Keap1 表达,显著改善血管紧张素 II 诱导的大鼠主动脉内皮细胞氧化应激损伤,预示五味子乙素靶向 Keap1 可能成为治疗心血管疾病的靶点^[26]。

2.2 抑制免疫细胞的分化和致炎因子的释放

氧化还原是炎症反应重要组成部分,其中氧化

反应活性化合物具有潜在的免疫调节作用。有研究发现,在 THP-1 细胞中,五味子乙素(10、20 mg/L)通过抑制树突状细胞分泌 IL-6 和 IL-12 抑制炎症因子的释放和免疫细胞分化^[27];在广州管圆线虫感染治疗的研究中发现,阿苯达唑联合 20 mg/kg 五味子乙素治疗后,小鼠免疫反应从 Th2 转向 Th1,从而减轻炎症,且减轻联合使用皮质类固醇对脑组织的不良反应,因此五味子乙素在阿苯达唑联合皮质类固醇治疗寄生虫感染中有望替代皮质类固醇的抗炎作用^[28]。

3 抗纤维化

纤维化是多种慢性疾病发展过程的病理变化,纤维化进展会改变脏器结构和影响脏器的功能,导致各种难以治愈的不可逆性疾病。五味子乙素抗纤维化主要通过抑制 TGF- β /Smad 信号转导通路实现。在肺纤维化的研究中发现,100 mg/kg 五味子乙素通过抑制 TGF- β 1/Smad2 通路和 NOX4 的过表达拮抗通过气管注射 5 mg/kg 博来霉素诱导的雄性昆明小鼠肺纤维化^[8]。除此之外,五味子乙素抑制了 TGF- β 1 刺激的 Smad2/3 和丝裂原激活蛋白激酶通路的活化,并且在体内研究中发现五味子乙素通过抑制瘢痕组织中细胞增殖和细胞外基质生成从而抑制椎板切除术后小鼠的硬脑膜外纤维化进展^[29]。五味子乙素在肝脏治疗的历史悠久,具有护肝作用;肝脏纤维化是进展性疾病,其中脂肪肝可进展为肝脏纤维化导致肝硬化,最终导致肝癌的发生,基于脂质学研究发现五味子乙素可改善非酒精性脂肪肝,并抑制脂肪肝导致的肝脏纤维化^[30]。

4 促进热休克反应

热休克蛋白不仅是分子伴侣,还具有抗氧化、增强细胞耐受性、抗细胞凋亡等多种生物学功能,为生物体生存所必需。CCl₄、HgCl₂、乙酰氨基酚诱导的肝损伤和心肌缺血再灌注小鼠模型中发现,0.8 g/kg 五味子乙素可上调 Hsp25/70 增强线粒体谷胱甘肽氧化还原作用并维持 72 h,另一方面上调 Hsp27/70 的表达而发挥肝脏保护作用 and 心肌保护作用^[31-32]。

5 调节脂质代谢

40 mg/mL 五味子乙素通过抑制脂肪酸合成酶的活性和上调脂肪分化相关蛋白和甾醇调节元件结合蛋白 1、TNF- α 表达抑制棕榈酸表达、脂肪变性以及肝脏纤维化^[33-34],且五味子乙素可激活激素敏感性脂肪酶加速 3T3-L1 脂肪细胞和饮食诱导的

肥胖 C57BL/6 小鼠皮下脂肪细胞脂肪分解,并提高这些脂肪细胞中脂肪酸氧化基因的表达和减少脂质类物质水平,有趣的是五味子乙素能降低小鼠皮下脂肪细胞的大小和皮下组织的质量,具有潜在的减肥治疗作用^[35]。然而有研究表明五味子乙素是治疗非酒精性脂肪性肝炎的一把双刃剑,当长期低剂量[50~200 mg/(kg·d),连续 6 d]和快速高剂量[0.2~1.6 g/(kg·d),1 d]会导致小鼠血清和肝脏中脂质增加,因此五味子乙素应用于临床前应创建合理的治疗方案,探索最理想的治疗剂量和治疗时间以保证最好的疗效和安全性^[30]。

6 抑制细胞凋亡

氧化应激和过度炎症反应也是引起细胞凋亡的原因。五味子乙素能通过降低氧化应激和炎症反应减少细胞凋亡。结扎 SD 雄性大鼠左前降支 40 min、再灌注 1 h 建立缺血再灌注损伤模型,发现五味子乙素(20、40、80 mg/kg)通过抑制转录因子 6、PERK、PI3K/AKT 信号通路来抑制内质网应激诱导的心肌细胞凋亡^[36-37]。环孢素 A[sc, 30 mg/(kg·d),6 周]诱导 SD 大鼠肾损伤和 10 μ mol/L 顺铂诱导的 HK-2 细胞损伤研究中发现,20 mg/kg 五味子乙素通过抑制肾小管上皮细胞释放乳酸脱氢酶和凋亡发生起到抗肾脏组织损伤作用^[38-39],为未来开发肾毒性药物保护剂提供了希望。

7 结语

中草药是人类对抗疾病的重要武器,植物来源的天然小分子化合物具有毒副作用低、吸收代谢好、疗效佳等优点,具有广阔的应用前景。五味子乙素是典型的天然小分子化合物,特别是其在炎症反应和肿瘤治疗中的器官保护作用具有巨大的临床应用潜能。五味子乙素能够缓解蒽环类化疗药物引起的心肌损伤,为化疗药物的心脏毒性防护开辟新的方法。五味子乙素抗炎作用有望替代皮质醇激素应用于寄生虫的联合治疗。随着小分子药物研究方法和技术的发展,五味子乙素的药理作用和机制被进一步阐明,将为其循证医学效果提供有力的理论依据和更加广阔的临床应用场景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen Y, Ip S P, Ko K M, *et al.* A proteomic approach in investigating the hepatoprotective mechanism of schisandrin B: Role of raf kinase inhibitor protein [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(1): 299-304.

- [2] 高连用. 五味子乙素对小鼠肝谷光甘肽抗氧化系统的作用 [J]. 中草药, 1996, 27(4): 251-252.
- [3] Stacchiotti A, Volti G L, Lavazza A, *et al.* Schisandrin B stimulates a cytoprotective response in rat liver exposed to mercuric chloride [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(11): 2834-40.
- [4] Li L, Zhang T, Zhou L, *et al.* Schisandrin B attenuates acetaminophen-induced hepatic injury through heat-shock protein 27 and 70 in mice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3): 640-647.
- [5] Gao Z, Zhang J, Li L, *et al.* Heat shock proteins 27 and 70 contribute to the protection of Schisandrin B against d-galactosamine-induced liver injury in mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(4): 373-378.
- [6] Pan S Y, Han Y F, Carlier P R, *et al.* Schisandrin B protects against tacrine- and bis(7)-tacrine-induced hepatotoxicity and enhances cognitive function in mice [J]. *Planta Med*, 2002, 68(3): 217-220.
- [7] Lai Q, Luo Z, Wu C, *et al.* Attenuation of cyclosporine A induced nephrotoxicity by schisandrin B through suppression of oxidative stress, apoptosis and autophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 15-23.
- [8] Zhang D, Liu B, Cao B, *et al.* Synergistic protection of schisandrin B and glycyrhizic acid against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad2 pathways and overexpression of NOX4 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 67-75.
- [9] Giridharan V V, Thandavarayan R A, Sato S, *et al.* Prevention of scopolamine-induced memory deficits by schisandrin B, An antioxidant lignan from *Schisandra chinensis* in mice [J]. *Free Radic Res*, 2011, 45(8): 950-958.
- [10] Hu X L, Guo C, Hou J Q, *et al.* Stereoisomers of schisandrin B are potent ATP competitive GSK-3 β inhibitors with neuroprotective effects against Alzheimer's disease: Stereochemistry and biological activity [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 996-1007.
- [11] Li N, Liu J, Wang M, *et al.* Sedative and hypnotic effects of schisandrin B through increasing GABA/Glu ratio and upregulating the expression of GABA(A) in mice and rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 509-516.
- [12] Li L, Pan Q, Han W, *et al.* Schisandrin B prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing glutathione redox cycling [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(22 Pt 1): 6753-60.
- [13] Wu J, Jia J, Liu L, *et al.* Schisandrin B displays a protective role against primary pulmonary hypertension by targeting transforming growth factor beta 1 [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(3): 148-157.
- [14] Jia R, Zhang H, Yang Z, *et al.* Protective effects of schisandrin B on cigarette smoke-induced airway injury in mice through Nrf2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 11-16.
- [15] Ip S P, Poon M K, Che C T, *et al.* Schisandrin B protects against carbon tetrachloride toxicity by enhancing the mitochondrial glutathione redox status in mouse liver [J]. *Free Radic Biol Med*, 1996, 21(5): 709-712.
- [16] Zhang H, Chen Q, Dahan A, *et al.* Transcriptomic analyses reveal the molecular mechanisms of schisandrin B alleviates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by RNA-sequencing [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 309: 108675.
- [17] Yim T K, Ko K M. Schisandrin B protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing myocardial glutathione antioxidant status [J]. *Mol Cell Biochem*, 1999, 196(1-2): 151-156.
- [18] Liu W, Xu Z, Yang H, *et al.* The protective effects of tea polyphenols and schisandrin B on nephrotoxicity of mercury [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 143(3): 1651-1665.
- [19] 胡开永, 杨勇, 何莉华, 等. 五味子乙素和右丙亚胺对阿霉素诱导心脏毒性的保护作用 [J]. 药学学报, 2014, 49(7): 1007-1012.
- [20] Sun S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545-558.
- [21] Zeng K W, Zhang T, Fu H, *et al.* Schisandrin B exerts anti-neuroinflammatory activity by inhibiting the Toll-like receptor 4-dependent MyD88/IKK/NF- κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced microglia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 692(1-3): 29-37.
- [22] Shen J, Cheng J, Zhu S, *et al.* Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 193-200.
- [23] Cuadrado A, Rojo A I, Wells G, *et al.* Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4): 295-317.
- [24] Wang J, Fang Z, Song C, *et al.* Schisandrin B inhibits osteoclastogenesis and protects against ovariectomy-induced bone loss [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1175.
- [25] Zhang W, Wang W, Shen C, *et al.* Network pharmacology for systematic understanding of schisandrin B reduces the epithelial cells injury of colitis through regulating pyroptosis by AMPK/Nrf2/NLRP3 inflammasome [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 23193-23209.
- [26] Han J, Shi X, Zheng Z, *et al.* Schisandrin B protects against

- angiotensin II-induced endotheliocyte deficits by targeting Keap1 and activating Nrf2 pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3985-3997.
- [27] Kortesoja M, Karhu E, Olafsdottir E S, *et al*. Impact of dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra chinensis* on the redox status and activation of human innate immune system cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 309-317.
- [28] Lam H Y P, Liang T R, Jiang S J, *et al*. Albendazole-schisandrin B co-therapy on *Angiostrongylus cantonensis*-induced meningoencephalitis in mice [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1001.
- [29] Jin H, Wang Z, Gu Z, *et al*. Schisandrin B attenuates epidural fibrosis in postlaminectomy rats by inhibiting proliferation and extracellular matrix production of fibroblasts [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 107-116.
- [30] Leong P K, Ko K M. Schisandrin B: A double-edged sword in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6171658.
- [31] Tang M H, Chiu P Y, Ko K M. Hepatoprotective action of schisandrin B against carbon tetrachloride toxicity was mediated by both enhancement of mitochondrial glutathione status and induction of heat shock proteins in mice [J]. *BioFactors* (Oxford, England), 2003, 19(1-2): 33-42.
- [32] Chiu P Y, Ko K M. Schisandrin B protects myocardial ischemia-reperfusion injury partly by inducing Hsp25 and Hsp70 expression in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 266(1-2): 139-144.
- [33] Chu J H, Wang H, Ye Y, *et al*. Inhibitory effect of schisandrin B on free fatty acid-induced steatosis in L-02 cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(19): 2379-2388.
- [34] Kwan H Y, Niu X, Dai W, *et al*. Lipidomic-based investigation into the regulatory effect of schisandrin B on palmitic acid level in non-alcoholic steatotic livers [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9114.
- [35] Kwan H Y, Wu J, Su T, *et al*. Schisandrin B regulates lipid metabolism in subcutaneous adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10266.
- [36] Zhang W, Sun Z, Meng F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1903-1911.
- [37] Zhao X, Xiang Y, Ccai C, *et al*. Schisandrin B protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via the PI3K/Akt pathway in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 556-561.
- [38] Zhu S, Wang Y, Chen M, *et al*. Protective effect of schisandrin B against cyclosporine A-induced nephrotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(3): 551-566.
- [39] Bunel V, Antoine M H, Nortier J, *et al*. Protective effects of schisandrin and schizandrin B towards cisplatin nephrotoxicity *in vitro* [J]. *J App Toxicol*, 2014, 34(12): 1311-1319.

[责任编辑 解学星]