

枸杞多糖对小鼠酒精性肝损伤的保护作用及机制研究

魏芬芬, 王文娟, 贺青华, 张波*

北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京联合大学生物化学工程学院, 北京 100191

摘要: 目的 研究枸杞多糖对小鼠酒精性肝损伤的保护作用及机制。方法 将小鼠随机分为对照组、模型组和枸杞多糖低、中、高剂量(75、150、300 mg/kg)组, 第1~9天于每日13:00时分别ig给药, 模型组和对照组给予等量双蒸水。第10~16天给药4 h后, 枸杞多糖和模型组小鼠均ig 50%酒精20 mL/kg进行造模, 对照组小鼠给予等量双蒸水。观察小鼠一般状态, 末次ig酒精16 h后处死小鼠, 检测肝脏指数;全自动生化分析仪检测血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平;试剂盒法测定肝组织丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总超氧化物歧化酶(SOD)及炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)的含量;HE染色观察肝组织病理变化。**结果** 与模型组比较, 枸杞多糖各剂量组小鼠醒酒时间短, 毛色有所改善, 较活跃;各剂量组肝脏指数呈下降趋势, 但不具有统计学意义;各剂量组血清ALT、AST、TC、TG均呈下降趋势, 其中高、中剂量组ALT显著降低($P < 0.05$), 3个剂量组TG浓度均差异显著($P < 0.01$);各剂量组小鼠肝脏MDA含量显著降低($P < 0.05, 0.01$), GSH、SOD水平显著升高($P < 0.05, 0.01$), GSH-Px水平升高但未表现出显著性差异;高、中剂量组小鼠肝脏TNF- α 和IL-1 β 水平显著降低($P < 0.05, 0.01$)。HE染色显示, 与模型组比较, 枸杞多糖各组肝组织破坏程度较轻。**结论** 枸杞多糖对于乙醇诱导的酒精性肝损伤具有一定的保护作用, 作用机制可能与通过清除体内多余自由基、增强体内抗氧化能力以及减轻炎症反应相关。

关键词: 枸杞多糖;酒精性肝损伤;抗氧化;抗炎

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)05-0852-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.008

Protective mechanism of *Lycium Barbarum* Polysaccharide on alcohol-induced liver injury in mice

WEI Fenfen, WANG Wenjuan, HE Qinghua, ZHANG Bo

College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To investigate the protection of lycium barbarum polysaccharide (LBP) on alcohol-induced liver injury and explore their pharmacological mechanisms. **Methods** 60 male mice were randomly divided into five groups, normal control group, model group and LBP different concentrations (75, 150, 300 mg/kg) groups. Drugs was ig administered at 13:00 a day on the 1st to 9th day. The model group and the control group were given the same amount of double steamed water. After 4 hours of administration from 10th to 16th day, alcoholic liver injury model was induced by 50% ethanol for 7 days. The general state of mice was observed. After 16 h of the last administration, serum and liver were obtained and related markers were determined. The liver tissue injury situation was assessed by HE staining. The levels of serum alanine transaminase (ALT), serum aspartate transaminase (AST), serum triglyceride (TG) and serum total cholesterol (TC), and the liver levels of malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD) and inflammatory factor TNF- α , IL-1 β were measured. **Results** Compared with model group, LBP group had shorter sobering time, better hair color and more active; liver index of each dose group showed a downward trend, but not statistically significant; ALT, AST, TC and TG in serum of each dose group showed a downward trend, and ALT in high and middle dose groups decreased significantly ($P < 0.05$), and TG concentration in three dose groups had significant difference ($P < 0.01$); MDA content in liver of rats decreased significantly ($P < 0.05, 0.01$), GSH and SOD levels increased significantly ($P < 0.05, 0.01$), GSH-Px levels increased but there was no significant difference; TNF- α and IL-1 β

收稿日期: 2018-11-16

第一作者: 魏芬芬(1994-),女,研究方向为功能食品的安全与功能评价。E-mail:171083210410@buu.edu.cn

*通信作者: 张波(1963-),女,教授,研究方向为功能食品的安全与功能评价。E-mail:zhangbo_wl@buu.edu.cn

levels in liver of mice in high and medium dose groups decreased significantly ($P < 0.05, 0.01$). HE staining showed that compared with the model group, LBP groups had less damage to liver tissue. **Conclusion** LBP have protective effect on alcohol-induced acute alcoholic liver injury, the mechanism may be related to the elimination of excess free radicals, the enhancement of antioxidant capacity and the alleviation of inflammation.

Key words: *Lycium barbarum* polysaccharide; acute alcoholic liver injury; antioxidation; anti-inflammatory

随着现代社会的快速发展,生活水平的不断提高和工作压力的增大,人们对于酒的需求也越来越多。酒精性肝损伤已经成为仅次于甲肝、乙肝等病毒性肝炎的第二大肝病^[1-3]。酒精性肝损伤是由于长期大量饮酒所引起的一种肝脏疾病,最开始常表现为酒精性脂肪肝,慢慢可以发展成为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化,严重酗酒者甚至可诱发广泛的肝细胞坏死或肝功能的衰竭,严重危害人类的健康^[4-5]。因此,开展酒精性肝损伤的预防和治疗已经成为当今社会大家关注的焦点之一,目前国内外市场主要有四类解酒护肝的药物:化学合成药、护肝类中药、蛋白肽类和提高酒精代谢相关酶类药物,其中中药因治疗效果好、不良反应少等特点而被广泛应用与研究^[6]。

关于药食同源植物的研究一直受到广泛关注,在实践中,一些食物同样具有药用价值,在增强人们体质、治疗疾病等方面都有重要的作用,当前社会对药食同源的植物需求越来越大,应加强对药食同源植物的分析,充分发挥其营养价值和药用价值^[7-8]。枸杞是我国传统的药食兼用的一种名贵药材,营养成分非常丰富,具有补肾益精、养肝明目、补血安神、润肺止咳、生津止渴、延年益寿的功能,近年来,一直受到医疗专家和食疗专家的重视^[9-11]。从枸杞中提取的枸杞多糖(*Lycium Barbarum* Polysaccharide, LBP)具有广泛的药理学作用,如提高免疫力、增强抗氧化能力、降血脂、降血糖、保肝等^[9,12-14]。本研究拟通过建立酒精性肝损伤模型,从肝脏酶活性、炎性因子以及肝组织病理切片等方面探讨枸杞多糖对乙醇诱导的小鼠酒精性肝损伤的保护作用,旨在为药食同源植物枸杞多糖的开发利用提供一定的理论基础和实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级雄性昆明小鼠60只,体质量(20±2)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2012-0001。实验动物饲养于SPF级动物房,实验动物使用许可证号为SYXK(京)2012-0031,温度控制在(20±2)°C,空气

相对湿度50%~70%,光照周期为12 h光照(8:00—20:00)/12 h黑暗,自由摄食和饮水,每日更换垫料,适应环境喂养3 d后用于实验。

1.2 药品及主要试剂

枸杞多糖,由中国科学院兰州物理化学研究所提供,提取方法是采用多次水提醇沉工艺,最后得到质量分数为60%的枸杞多糖,作为本次实验的样品;无水乙醇(分析纯),购于北京化工厂;丙二醛(malondialdehyde, MDA, 批号201709027)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px, 批号20170824)、还原型谷胱甘肽(glutathione peroxidase, GSH, 批号20171130)以及总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD, 批号20170815)以及考马斯亮蓝(批号20170812),均购于南京建成生物工程所;小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α , 批号201609)和小鼠白介素-1 β (IL-1 β , 批号201609)酶联免疫检测试剂盒,购于上海沪尚生物科技有限公司。

1.3 主要仪器

5804R型低温高速离心机(德国 eppendorf 公司);电热恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);电动匀浆器(常州朗越仪器制造有限公司);UV-2450紫外可见分光光度计(日本津岛仪器有限公司);7180型全自动生化分析仪(日本日立高新技术公司);FA2104N型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司);cx23生物显微镜(日本奥林巴斯有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组、给药及酒精性肝损伤模型的建立

SPF级昆明雄性小鼠60只,适应性饲养3 d,随机分为5组:对照组、模型组和枸杞多糖低、中、高剂量(75、150、300 mg/kg)组。第1~9天于每日13:00时分别ig给药,模型组和对照组则给予等量双蒸水。第10~16 d给药4 h后,枸杞多糖和模型组小鼠均ig 50%酒精20 mL/kg进行造模,对照组小鼠则给予等量双蒸水。造模方法经本实验室多次预实验验证,发现造模后小鼠血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)均显著升高,即造成酒精性肝

损伤,模型成功率高且实验动物死亡少。

2.2 血清和脏器的采集和制备

末次 ig 酒精后,各组小鼠断食不断水 16 h。称质量,摘眼球取血,血液静置 30 min 后,于室温 4 000 r/min 离心 15 min,分离血清置于 1.5 mL 离心管中,4 °C 保存。脱臼处死小鼠后,立即解剖取出小鼠的肝组织,迅速用预冷的体积分数为生理盐水冲净表面浮血,滤纸拭干并称质量,用于计算肝脏指数和各种生化指标的测定。剪取肝左叶组织浸入体积分数为 10% 中性多聚甲醛中进行固定,用于制作石蜡切片。

2.3 指标检测

2.3.1 一般形态观察 在整个实验过程中,观察小鼠的体质量变化、进食、饮水、毛发、精神状态、行为及死亡情况,有任何异常情况及时进行记录。

2.3.2 小鼠肝脏指数计算 根据以下公式计算肝脏指数

$$\text{肝脏指数} = \frac{\text{肝脏质量}}{\text{小鼠体质量}}$$

2.3.3 生化指标的检测 采用全自动生化分析仪测定血清中 ALT、AST、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)的浓度;从-80 °C 冰箱中取出肝脏组织,用生理盐水制成 10% 的组织匀浆,取组织匀浆上清按照试剂盒说明书进行 MDA 含量, GSH、SOD、GSH-Px 活性等肝脏抗氧化能力指标的测定。

2.3.4 炎症因子检测 用稀释好的 5% 组织匀浆按照试剂盒说明书操作测定 TNF- α 和 IL-1 β 含量。

2.3.5 肝脏病理学检查 取于 10% 中性多聚甲醛固定好的肝组织块,经酒精梯度脱水(70%、80%、90%、95%、100% 的酒精各脱水 30 min)、石蜡包埋、切片、HE 染色之后,于光学显微镜下观察肝细胞的形态变化、炎症反应、纤维化、脂肪空泡等病理改变。

2.4 数据处理

用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。多组间比较

采用单因素方差分析,数据表示方法均为 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠一般状态的影响

实验期间,对照组小鼠状态良好,毛色光泽良好,进食正常,体质量增加明显,无死亡情况。模型组和枸杞多糖各剂量组小鼠表现为嗜睡、呆滞、醉酒状态,模型组比枸杞多糖各剂量组小鼠醒酒时间长。造模中后期,模型组小鼠食欲下降,毛色晦暗无光泽,反应迟钝,而枸杞多糖各剂量组小鼠毛色较模型组有所改善,也相对较活跃。

3.2 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠体质量和肝脏指数的影响

如表 1 所示,与对照组比较,模型组小鼠体质量下降明显,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),肝脏指数极显著升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$);与模型组比较,枸杞多糖高、中、低剂量组肝脏指数呈下降趋势,但不具有统计学意义。

3.3 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠血清 ALT、AST、TG、TC 的影响

如表 2 所示,与对照组比较,模型组小鼠血清 ALT 水平显著升高 ($P < 0.01$),AST 升高但不具有显著差异,血清中 TG 和 TC 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01),表明经连续酒精 ig 后,小鼠肝脏受到损伤。与模型组比较,枸杞多糖各剂量组血清 ALT、AST 均呈下降趋势,其中高、中剂量组 ALT 显著降低 ($P < 0.05$);血清中 TC、TG 浓度均降低,3 个剂量组 TG 浓度均显著降低 ($P < 0.01$)。结果表明,在枸杞多糖干预后,各剂量组小鼠肝脏损伤得到改善。

3.4 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠肝脏 MDA、GSH、GSH-Px、SOD 水平的影响

如表 3 所示,与对照组比较,模型组小鼠肝脏

表 1 枸杞水提取物对急性酒精性肝损伤小鼠体质量和肝脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 1 Effects of LPS on weight liver index in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g	肝质量/g	肝脏指数/%
对照	—	38.44±2.07	1.29±0.20	3.34±0.47
模型	—	35.07±2.79 [*]	1.51±0.17	4.33±0.34 ^{**}
枸杞多糖	70	34.69±2.78	1.34±0.21	4.00±0.27
	150	35.74±1.56	1.49±0.09	4.13±0.24
	300	36.19±1.89	1.38±0.14	4.11±0.22

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

表2 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠血清ALT、AST、TG和TC的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of LPS on ALT, AST, TG and TC in mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	37.82±4.60	89.13±11.61	3.28±0.34	1.55±0.22
模型	—	48.71±3.86**	122.71±29.61	4.05±0.44*	2.47±0.57**
枸杞多糖	70	46.09±6.74	108.33±9.94	3.75±0.60	1.81±0.38 [#]
	150	39.92±6.36 [#]	106.00±10.71	3.66±0.42	1.78±0.37 [#]
	300	40.30±6.09 [#]	104.10±6.30	3.61±0.51	1.76±0.40 [#]

与对照组比较:*P<0.05 **P<0.01;与模型组比较:[#]P<0.05 [#]#P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group; [#]P<0.05 [#]#P<0.01 vs model group

表3 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠MDA、GSH、GSH-Px、SOD的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Effects of LPS on MDA, GSH, GSH-Px and SOD in mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	GSH/(g·L ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	GSH-Px/(U·mg ⁻¹)
对照	—	1.76±0.29	4.87±0.43	177.92±10.72	70.08±9.07
模型	—	6.60±0.91**	1.51±0.29**	83.11±7.50**	58.58±3.84*
枸杞多糖	70	5.32±0.62 [#]	2.19±0.31 [#]	121.82±15.01 [#]	65.50±6.35
	150	5.01±1.47 [#]	3.09±0.49 [#]	129.11±16.89 [#]	66.15±9.76
	300	4.73±1.11 [#]	3.27±0.71 [#]	164.60±12.76 [#]	66.61±5.59

与对照组比较:*P<0.05 **P<0.01;与模型组比较:[#]P<0.05 [#]#P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group; [#]P<0.05 [#]#P<0.01 vs model group

MDA水平显著升高,GSH、SOD、GSH-Px水平显著降低(P<0.05、0.01),提示模型组小鼠肝脏氧化损伤严重。与模型组比较,枸杞多糖各剂量组小鼠肝脏MDA含量显著降低(P<0.05、0.01),GSH、SOD水平显著升高(P<0.05、0.01),GSH-Px水平升高但未表现出显著性差异,表明在枸杞多糖干预后,实验小鼠肝脏的氧化损伤得到一定保护。

3.5 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠肝脏TNF-α、IL-1β水平的影响

如表4所示,与对照组比较,模型组小鼠肝脏TNF-α和IL-1β水平显著升高(P<0.01),表明实

表4 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠肝脏TNF-α、IL-1β水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 4 Effects of LPS on TNF-α and IL-1β level in mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TNF-α/(U·mL ⁻¹)	IL-1β/(U·mL ⁻¹)
对照	—	233.27±22.94	8.36±1.41
模型	—	306.86±13.29**	14.84±2.50**
枸杞多糖	70	294.86±24.58	12.33±1.21
	150	252.81±38.24 [#]	11.78±1.56 [#]
	300	248.95±18.66 [#]	11.59±0.96 [#]

与对照组比较:**P<0.01;与模型组比较:[#]P<0.05 [#]#P<0.01

**P<0.01 vs control group; [#]P<0.05 [#]#P<0.01 vs model group

验小鼠在酒精刺激后,发生了炎症反应。与模型组比较,枸杞多糖高、中剂量组小鼠肝脏TNF-α和IL-1β水平显著降低(P<0.05、0.01),表明在枸杞多糖干预后,小鼠的炎症损伤得到一定缓解。

3.6 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠肝组织病理学的影响

如图1所示,对照组肝细胞索结构清晰完整,肝小叶内网状纤维支架结构排列整齐,分布规律,周围无炎性细胞,肝细胞无明显的变性、坏死等症状。模型组小鼠肝细胞细胞核被挤压至边界,肝小叶结构不清晰,肝索排列混乱。枸杞多糖低剂量组肝细胞病理情况与模型组相似,但镜下可见的损伤减轻;高剂量组肝小叶结构较为清晰,肝索排列较为整齐,组织结构趋于正常。病理组织观察提示:模型组小鼠酒精性肝损伤导致肝细胞病理损伤,枸杞多糖各剂量组对酒精性所致的肝损伤具有一定保护作用。

4 讨论

自20世纪80年代对酒精性肝损伤发病机制深入研究之后,便已证实乙醇具有直接的肝毒性^[14-15]。目前大部分学者认为,乙醇及其毒性代谢产物引起的代谢紊乱是导致酒精性肝损伤的主要原因^[14、16-17]。酒精代谢主要是在肝脏中完成的,乙醇在乙醇脱氢酶的作用下生成高毒性的代谢产物乙醛,乙醛主要

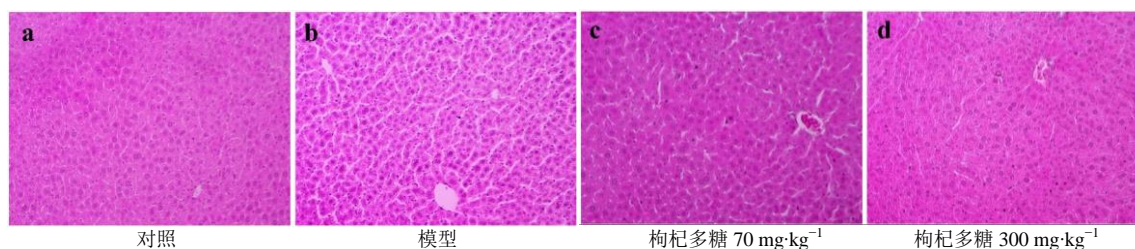


图1 枸杞多糖对酒精性肝损伤小鼠肝组织病理学的影响(HE染色, ×200)

Fig. 1 Effects of LPS on pathological injury of liver (HE stain, ×200)

在肝脏内由乙醛脱氢酶的作用下生成乙酸而降解,在这一过程中,乙醇和代谢产物乙醛都会通过不同的机制对机体造成损伤^[18-20]。首先,乙醇能够直接激活氧分子,从而产生活性氧自由基,导致体内超氧化物歧化酶及谷胱甘肽的耗竭,脂质过氧化反应以及脂质过氧化物增多^[21-22]。ALT和AST作为肝脏损伤的敏感指标,本来是在肝细胞浆内的两种可溶性酶,由于肝细胞受损后,细胞膜通透性增加,导致其转移入血,在一定程度上反应了肝细胞的损伤程度^[23-24]。血清中TC和TG这两个指标与脂代谢密切相关,当肝脏脂肪过多或者肝脏脂肪代谢能力障碍时,TC和TG含量会随之升高^[25]。SOD对机体的氧化与抗氧化的平衡起着重要作用,此酶可以清除自由基,起到保护肝损伤,SOD活力间接反映机体清除自由基的能力^[26-27];MDA是多不饱和脂肪酸过氧化物的降解产物,与脂蛋白交联后有很强的毒性,会破坏细胞膜结构^[28]。因此,MDA含量可以衡量脂质过氧化和细胞损伤的程度;GSH是一种低分子清除剂,能够直接或间接清除自由基,起到延缓细胞衰老的作用^[29-30];GSH-Px是机体内一种重要的催化过氧化氢分解的酶,特异的催化GSH对过氧化氢的还原反应,起到保护细胞膜结构和功能完整的作用^[31-33]。有研究表明,肝损伤和细胞因子是紧密相关联的,如TNF- α 、IL-1 β 等过量,会引起肝脏炎症和损伤^[25,34]。

多糖作为一类食源性的功能因子,对酒精性肝损伤具有良好的逆转作用,它能够调节脂质代谢和增强机体抗氧化能力^[35-36]。枸杞是我国传统名贵中药材,同时又是国家卫生部第一批列为药食同源品种之一^[37-38]。其中,多糖是枸杞的主要活性物质之一,具有抗氧化、免疫调节、抗炎等活性功能^[9,28,39]。在本实验中,模型组小鼠体质量明显下降,而肝脏指数显著升高,表明长期饮酒导致小鼠食欲下降,出现营养不良,且肝脏发生肿胀。各剂量组体质量有一定回升,肝脏指数与模型组比较也降低,说明

枸杞多糖能够增强酒精性损伤小鼠的食欲以及减轻肝损伤。与模型组比较,枸杞多糖各剂量组小鼠血清中ALT和AST均表现出不同程度的下降,TC与TG浓度也均降低;同时,肝组织中SOD活性提高、GSH-Px、GSH浓度升高,MDA含量下降,枸杞多糖能够较好地保持SOD活性,减缓GSH-Px和GSH的耗竭,以及脂质过氧化物MDA的生成;肝组织中TNF- α 、IL-1 β 的含量也均降低。在各项血液和肝组织的生化指标比较下,枸杞多糖能够显著改善由酒精所导致的实验小鼠的氧化损伤和炎症损伤。观察组织病理切片,枸杞多糖组小鼠肝细胞结构得到明显改善,表明枸杞多糖具有改善由酒精所致的肝损作用。

枸杞多糖对于酒精性肝损伤具有很好保护作用,其具体作用机制可能与通过清除体内多余自由基、增强体内抗氧化能力以及减轻炎症反应相关,但其他更多机制需要更进一步的研究。

参考文献

- [1] 李爱华,赵刚.酒精性肝病发病机制的研究进展[J].吉林医学,2010,31(17):2670-2672.
- [2] 韩婷,井源,吴静,等.酒精性脂肪肝的肝损伤机制研究近况[J].实用肝脏病杂志,2007,10(4):279-282.
- [3] 胡成穆,曹琦,李俊.酒精性脂肪肝脂质代谢研究进展[J].安徽医药,2012,16(8):1045-1047.
- [4] 武燕,邓婉蓉,何华,等.柳茶提取物对异烟肼引起的肝损伤小鼠CYP_{2E1}酶活性及mRNA表达的影响[J].中国现代应用药学,2015,32(7):795-799.
- [5] 孙卉,苑荣爽,李贺,等.五味子、黄芪混合多糖的提取及对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].食品科学,2017,38(2):278-282.
- [6] 左军,唐明哲,韩淑丽,等.中医药治疗酒精性肝损伤的研究进展[J].中医药信息,2017,34(3):124-128.
- [7] 李海龙,周勇,薛照芸,等.甘乐片对大鼠酒精肝损伤的保护作用及机制研究[J].热带医学杂志,2018,18(8):1032-1035.
- [8] 王睿,刘丽达,蒋勇,等.枳椇子五味子复合饮料对酒精肝损伤有辅助保护功能的研究[J].公共卫生与预防医学,2017,28(6):34-36.

- [9] 王昌禄, 王昵霏, 李贞景, 等. 枸杞多糖的研究与应用 [J]. 食品科学技术学报, 2017, 35(3): 43-49.
- [10] 冯彦. 枸杞多糖药理作用与临床应用 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(6): 278-278, 279.
- [11] 江旭锋. 枸杞子化学成分及其药理学研究概况 [J]. 江西中医学院学报, 2013(03): 98-100.
- [12] 唐华丽, 孙桂菊, 陈忱. 枸杞多糖的化学分析与降血糖作用研究进展 [J]. 食品与机械, 2013, 29(6): 244-247, 252.
- [13] 张芳, 郭盛, 钱大玮, 等. 枸杞多糖的提取纯化与分子结构研究进展及产业化开发现状与前景分析 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 424-432.
- [14] 呼蕾, 董玲, 屈蕾, 等. 枸杞多糖通过上调脂联素的表达缓解小鼠动脉粥样硬化 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 292-299.
- [15] Garaycochea J I, Crossan G P, Langevin F, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells [J]. Nature, 2018, 553(7687): 171-177.
- [16] Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective [J]. J Prev Med Public Health, 2015, 48(1): 1-9.
- [17] Chen P, Wang Z Q, Zeng L Y, et al. A novel soluble beta-glucan salectan protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2011, 75(10): 1990-1993.
- [18] Yimam M, Jiao P, Hong M, et al. A standardized composition from extracts of myristica fragrans, astragalus membranaceus, and poria cocos protects liver from acute ethanol insult [J]. J Med Food, 2016, 19(8): 780-788.
- [19] Boukhris M, Tomasello S D, Marzà F, et al. Coronary heart disease in postmenopausal women with type II diabetes mellitus and the impact of estrogen replacement therapy: a narrative review [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 413920.
- [20] Ciccone M M, Cortese F, Gesualdo M, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 782137.
- [21] Zimmet P, Alberti K G, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [J]. Nature, 2001, 414(6865): 782-787.
- [22] Wang J M, Zhang Y Y, Liu R X, et al. Geniposide protects against acute alcohol-induced liver injury in mice via up-regulating the expression of the main antioxidant enzymes [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(4): 261-267.
- [23] Chen P, Miyamoto Y, Mazagova M, et al. Microbiota protects mice against acute alcohol-induced liver injury [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2015, 39(12): 2313-2323.
- [24] 苏林梁, 黄业宇, 冯丁山, 等. 槟榔花茶对大鼠亚急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(6): 15-18, 8.
- [25] 储兰兰, 许猛, 王妍, 等. 小鼠急性酒精性肝损伤模型氧化损伤指标的动态监测 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(14): 2605-2608, 2622.
- [26] 陈洪娜, 李军, 王福文. Diplacone通过抑制氧化应激作用及NF- κ B信号通路活性降低Hcy诱导的血管内皮细胞损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(10): 999-1005.
- [27] Yang B, Luo Y, Liu Z G, et al. Probiotics SOD inhibited food allergy via downregulation of STAT6-TIM4 signaling on DCs [J]. Mol Immunol, 2018, 103: 71-77.
- [28] 姚康飞, 张瑞莲, 刘晓娟, 等. 不同立体构型的虾青素抗脂质过氧化活性研究 [J]. 中国食品学报, 2018, 18(10): 86-94.
- [29] 周斌, 陶明焯, 程光宇, 等. 姬菇多糖对酒精所致急性肝损伤小鼠肾脏保护的研究 [J]. 食品科技, 2012, 37(9): 197-200.
- [30] Xu J, Shang L. Emerging applications of near-infrared fluorescent metal nanoclusters for biological imaging [J]. Chinese Chemical Letters, 2018, 29(10): 1436-1444.
- [31] Zhou Y, Diao M, Cui J X, et al. Exogenous GSH protects tomatoes against salt stress by modulating photosystem II efficiency, absorbed light allocation and H₂O₂-scavenging system in chloroplasts [J]. Journal of Integrative Agriculture, 2018, 17(10): 2257-2272.
- [32] 梁金强, 陶施民, 余庆涛, 等. 葛根枳椇子栀子提取物对大鼠酒精性脂肪肝的作用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 1981-1988.
- [33] 张韧, 程为平, 庞博. 石甘散对戊四氮致大鼠海马组织MDA、GSH-Px、SOD含量影响的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(4): 454-457.
- [34] Xing W W, Zou M J, Liu S, et al. Interleukin-22 protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2011, 75(7): 1290-1294.
- [35] Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, et al. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88 [J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1224-1231.
- [36] 韩丽娜, 范艳丽, 田建文. 枸杞多糖抗炎作用及其机制进展 [J]. 现代免疫学, 2018, 38(4): 342-345.
- [37] 刘翔. 黄芪多糖与枸杞多糖联用对小鼠肝组织损伤的保护作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(6): 2656-2662.
- [38] 李梅林, 刘建飞, 邸多隆, 等. 枸杞多糖防治化学性肝损伤的药理作用研究 [J]. 食品科技, 2018, 43(9): 238-243.
- [39] 张慧西, 薛凯, 高伟, 等. 枸杞多糖对糖尿病小鼠视网膜内血管新生及氧化应激反应、炎症反应的抑制作用 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20): 2365-2368.