

栀子肝毒性防治的研究进展

杨新荣^{1,2,3}, 窦霞³, 李国峰^{1,2}, 宋沁洁^{1,2}, 李咸慰^{1,2}, 吴红伟^{1,2}, 李东辉^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 栀子 *Gardenia jasminoides* 药用历史悠久、使用广、用量大, 具有抗炎、抗病毒、保护神经、降糖、调血脂、保肝利胆等药理活性, 是药食同源中药。但关于其肝毒性的报道却限制了栀子的进一步应用。通过查阅有关栀子肝毒性的文献, 从使用剂量、剂型及给药途径、配伍、炮制和受试对象等方面对其进行归纳总结, 以期对栀子肝毒性的防治及新药的开发提供参考。

关键词: 栀子; 栀子苷; 京尼平; 使用剂量; 剂型; 给药途径; 配伍; 炮制; 受试对象; 肝毒性

中图分类号: R285.53 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-4170-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.030

Research progress on prevention and treatment of hepatotoxicity induced by *Gardenia jasminoides*

YANG Xin-rong^{1,2,3}, DOU Xia³, LI Guo-feng^{1,2}, SONG Qin-jie^{1,2}, LI Xian-wei^{1,2}, WU Hong-wei^{1,2}, LI Dong-hui^{1,2}, LI Yue-feng^{1,2*}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Province Chinese Medicine Pharmaceutical Process Engineering Research Center, Lanzhou 730000, China

3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Zhizi (*Gardenia jasminoides*) has a long medicinal history, with wide application and large usage. It has anti-inflammatory, antiviral, neuroprotection, hypoglycemic, blood-lipid regulating, hepatoprotective and choleric activities. It is the first batch of edible and medicinal herbs. However, related reports about its liver toxicity limit the further development of *G. jasminoides*. By consulting a large number of literatures on hepatotoxicity induced by *G. jasminoides*, dosage, dosage form and route of administration, compatibility, processing and subjects were summarized in this article, in order to provide reference for prevention and treatment of hepatotoxicity induced by *G. jasminoides* and development of new drugs.

Key words: *Gardenia jasminoides* Ellis; geniposide; genipin; dosage; dosage form; route of administration; compatibility; processing; subject; liver toxicity

栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 为茜草科植物栀子的干燥成熟果实, 是药食同源中药材, 具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒、消肿止痛等功效^[1]。主要含有栀子苷、西红花苷 I、西红花苷 II、山栀苷、山栀子苷 B、京尼平、龙胆双糖苷等多种药效成分^[2-3]。现代药理研究发现其具有抗炎^[4]、抗病毒^[5]、保护神

经^[6]、降糖、调血脂、保肝利胆等作用^[7-8]。但近年来, 关于栀子肝毒性的研究报道较多, 已显著影响了栀子的进一步开发利用。且有报道指出, 中药肝毒性的发生与使用剂量超标、配伍和炮制不当等因素密切相关^[9]。因此, 通过分析、总结栀子肝毒性的大量文献发现, 调控使用剂量、改良常用剂型及

收稿日期: 2021-12-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81460611); 国家自然科学基金资助项目(81960713); 国家自然科学基金资助项目(82160750); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目(2021CYZC-21); 甘肃省中药制药工艺工程研究中心开放课题(ZYGY202003); 科技创新服务平台建设项目(18JR2TA017); 中央引导地方科技发展专项资金项目(30440323); 甘肃省高等学校产业支撑计划项目(2020C-09); 民生科技专项(科技特派员专题)(20CX9NA070)

作者简介: 杨新荣(1990—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: 1678365753@qq.com

*通信作者: 李越峰, 教授, 博士生导师, 博士后, 主要从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyfyxk@126.com

给药途径、合理配伍、科学炮制及注意用药对象的个体差异均能最大程度地防治栀子肝毒性的发生。因此,本文从栀子的使用剂量、剂型及给药途径、配伍、炮制和受试对象方面进行深入分析并阐述栀子产生肝毒性的原因和相关机制,并对其进行归纳梳理,旨在为临床上栀子肝毒性的防治及新药开发提供参考。

1 使用剂量

据报道栀子的常用剂量为6~10 g,若超过30 g就会诱发显著肝毒性^[1]。有学者发现大剂量的栀子水提物、醇提物及其有效成分栀子苷均能促进肝细胞凋亡、造成肝脏损伤^[10]。李春楠^[11]通过采用CCK-8法比较栀子提取物对肝细胞BRL-3A的肝毒性,发现其水提物对BRL-3A细胞的毒性高于醇提物。以上研究表明栀子肝毒性的发生与大剂量使用有紧密关系,且同等剂量下,水提物的肝细胞毒性较强。此外,相关体内实验研究也发现,超剂量栀子单药水煎液、栀子苷等活性成分同样有显著的肝毒性行为^[12]。杨洪军等^[13]通过观察栀子水提物(3.08 g/kg)、醇提物(1.62 g/kg)和栀子苷(0.28 g/kg)对正常大鼠肝脏的损伤情况,发现连续ig上述3种物质3 d后,其肝质量增加、肝指数增大、肝细胞均出现肿胀和坏死行为,表明该剂量下上述3种物质都会产生肝毒性。另外,王清然等^[14]对大鼠连续ig 3种剂量(3、10、30 g/kg)的栀子水提液14 d,发现除低剂量组未见明显肝损伤以外,中、高剂量组大鼠肝细胞、小叶间胆管均发生了不同程度的病变,且高剂量组的损伤更严重,表明该肝毒性与栀子水提液的剂量呈正相关。综上发现,(1)调控栀子的使用剂量应该是避免其肝毒性危害的前提条件。(2)在剂量确定的条件下,改变提取溶剂可以减弱其肝毒性。

研究表明,正常大鼠连续ig栀子提取物0.14、0.28、0.56 g/kg 28 d,给药14 d时高剂量组肝损伤明显,给药28 d时中、高剂量组均有显著的肝毒性表现,但停药14 d,发现其水提取液2.26~9.03 g/kg造成的大鼠肝毒性是可以逆转的^[15]。而周凤等^[16]通过研究栀子水提液1 g/mL与大鼠肝毒性的时-毒关系,发现连续ig栀子水提液10 g/kg 5 d产生的肝损伤略重于12 d和19 d;且在给药19 d、停药7 d后的检测中发现,大鼠肝损伤已恢复。综上表明,栀子水提液剂量<10 g/kg造成的肝损伤可以逆转复原,且损害程度不会呈现时间相关性;但在剂量>10 g/kg时,其肝毒性不可逆,且与使用剂量、给药时间呈

正相关。因此,选择合适的用药量,控制给药疗程对栀子肝毒性的改善有一定作用。

此外,有研究表明栀子产生肝毒性的化学成分有栀子苷、京尼平、龙胆双糖苷、栀子苷酸、去乙酰车叶草酸甲酯、西红花苷I和西红花苷II等,但以栀子苷为主,其在栀子肝毒性的发病过程中起重要作用^[17-18]。Wei等^[19]对实验大鼠连续ig高剂量(300 mg/kg)、治疗剂量(60 mg/kg)和低剂量(30 mg/kg)栀子苷3 d,发现高剂量栀子苷具有显著肝毒性,而治疗剂量和低剂量并未发现肝毒性,这可能与高剂量栀子苷能够激活关键转录因子(transcription factor, TFs),诱导肝细胞凋亡有关,表明调控栀子苷剂量,抑制TFs活化,对防治机体肝损害有重要意义。Tian等^[20]研究发现栀子苷300 mg/kg能显著增加大鼠肝脏中总胆汁酸含量,下调有关胆汁酸代谢及转运的相关基因表达,导致肝脏内胆汁酸积聚,诱发肝脏损伤。另有学者研究表明给实验大鼠连续ig低、中、高剂量(25、50、100 mg/kg)栀子苷91 d,发现中、高剂量组大鼠肝脏出现病理性变化,低剂量组并未发现肝脏损害,表明栀子肝毒性的发生与其主要成分栀子苷的用量有关^[21]。此外,有报道指出栀子苷肝毒性的发生与细胞色素P450 2C23基因(cytochrome P450 2C23, CYP2C23)密切相关^[22]。周淑娟等^[23]对大鼠连续ig中、低剂量(125、62.5 mg/kg)栀子苷水溶液3 d,发现其体内肝微粒体CYP3A2酶活性明显升高,肝毒性表现不明显;而高剂量(250 mg/kg)组体内CYP3A2酶活性却明显低于中、低剂量组,大鼠肝毒性表现明显,表明高剂量栀子苷通过抑制CYP3A2酶活性来产生肝毒性。因此,以栀子提取物及其主要指标成分栀子苷产生肝毒性的使用剂量为准则,换算得出栀子的使用剂量对防治栀子肝毒性的发生有一定参考价值。

Miyagoshi等^[24]研究发现栀子苷的结构在37℃、pH 1的胃液环境中没有变化,但在三磷酸缓冲液pH 7.0的条件下,其结构发生变化,表明栀子苷的吸收利用场所可能在肠道内。目前,大量研究表明栀子苷在肠道内与肠道菌群结合能够水解生成京尼平,适量的京尼平会第一时间与肝脏内半胱氨酸和含有自由巯基的谷胱甘肽结合;但其过量时,会与甘氨酸等其他氨基酸结合产生栀子蓝等肝毒性络合物^[25]。卫璐戈等^[26]通过栀子苷、京尼平和栀子蓝的体外细胞肝毒性实验研究,发现高剂量(1000 μg/mL)栀子苷和栀子蓝(1000 μg/mL)对人体

肝细胞 L02 细胞的毒性微弱,但京尼平 10~300 $\mu\text{g/mL}$ 却呈现显著细胞毒性作用,且其毒性与浓度呈相关性,表明同等剂量下,栀子苷和栀子蓝较为安全,京尼平是栀子肝毒性的主要物质。Li 等^[27]研究表明在栀子的 10 种标准成分对大鼠肝脏 BRL-3A 细胞的毒性评价中,栀子苷、京尼平、京尼平昔-1-龙胆二苷、山栀子苷均能抑制细胞活性,但以京尼平的肝毒性最为显著,且发现京尼平可以破坏细胞抗氧化防御系统,激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,导致肝细胞凋亡甚至坏死。此外,有学者进一步发现京尼平经肠道代谢后会转化为京尼平二醛,京尼平二醛能够与大鼠肝脏蛋白质赖氨酸侧链的伯氨基形成共价键,表明京尼平二醛对肝蛋白的共价修饰可能在京尼平的肝毒性中起至关重要的作用^[28]。因此,破坏栀子苷经肠道代谢生产京尼平的途径,抑制京尼平向京尼平二醛半缩醛结构的转化,阻断其与肝脏蛋白的共价键结合,可能对栀子肝毒性的防治有潜在意义。

综上所述,在栀子因使用剂量造成肝毒性的研究中发现,栀子只有在超越规定剂量时才会诱发严重的肝毒性。其主要毒性成分是栀子苷,栀子苷经过机体肠道代谢生成的京尼平是栀子中最强的肝毒性成分,京尼平进一步转化为京尼平二醛,京尼平

二醛与肝脏蛋白的共价结合应该是栀子肝毒性发生的有效路径(图 1)。其产生肝毒性的机制(图 2)可能是:(1)抑制机体胆汁酸代谢与转运,造成胆汁酸大量聚集从而损伤肝脏。(2)抑制肝微粒体 CYP3A2 酶,减弱肝脏代谢,造成毒性成分积累而损伤肝脏。(3)破坏机体氧化平衡系统,产生氧化应激反应,激活 TFs、NF- κB 和 MAPK 等通路,造成肝细胞损伤。(4)通过自身一系列代谢产物与肝脏蛋白共价键结合而损伤肝脏。

2 剂型及给药途径

研究表明一种药物以不同剂型及给药途径作用于机体后,其在体内的吸收、代谢及作用均有明显差异^[29]。因此,选择适宜剂型及给药途径,对降低药物不良反应和提高利用度有重要意义。王智勇等^[30]通过对比栀子苷 50 mg/kg 经不同给药途径诱发的大鼠肝毒性,发现给药 30 d 后,ig、iv、im、ns 4 种给药方式中诱发肝脏毒性最轻的是 ns,此外,有关栀子苷经 ns 给药醇质体喷雾剂的研究发现,ns 给药能够突破血脑屏障,提高栀子苷渗透性^[31],同时,另有研究表明,桉油具有良好的在体经皮促渗透效果,能够促进栀子苷的在体吸收率^[32],表明选择适宜的剂型及给药途径对栀子苷肝毒性的改善、渗透性及吸收率的提高有一定意义。杨明等^[33]采用 ig (50 mg/kg)、ns (8 mg/kg)、im (8 mg/kg) 和尾 iv (8 mg/kg)

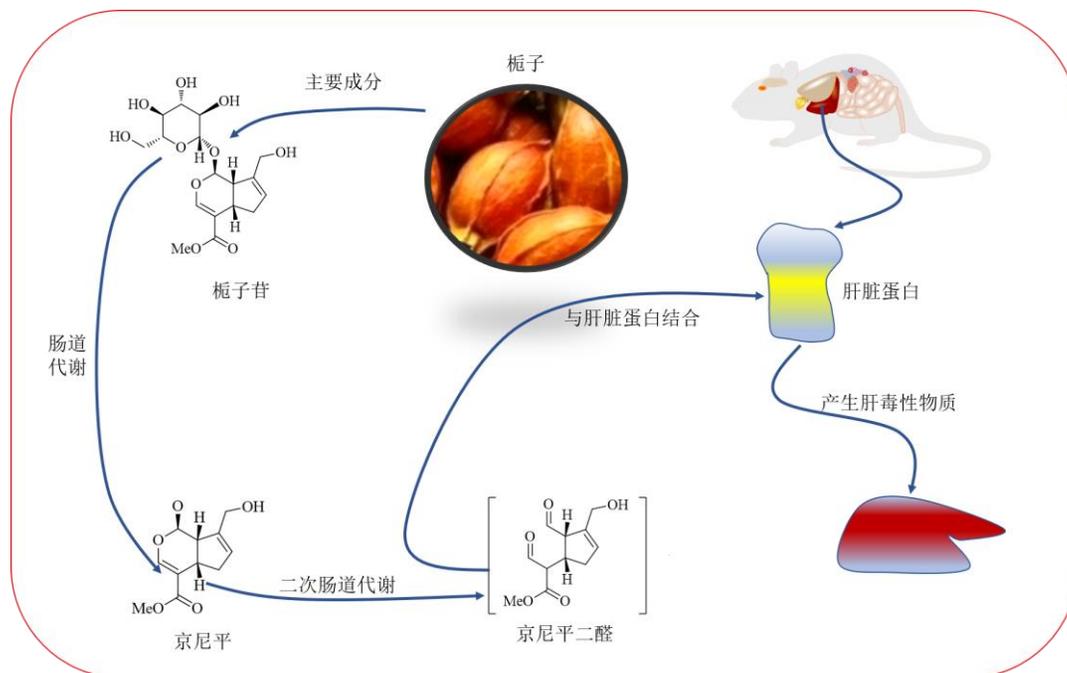


图 1 栀子主要成分栀子苷体内代谢诱发肝毒性示意图

Fig. 1 Schematic diagram of liver toxicity induced by metabolism of geniposide, main component of *G. jasminoides*

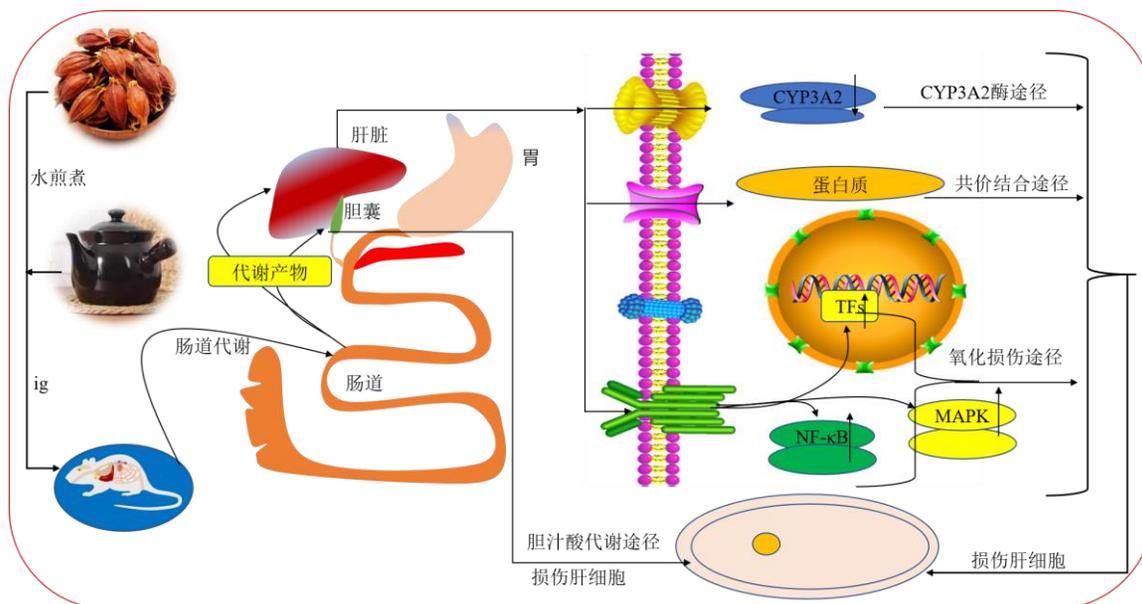


图2 梔子产生肝毒性的相关机制

Fig. 2 Related mechanism of hepatotoxicity induced by *G. jasminoides*

4种给药途径观察实验大鼠体内梔子苷的药动学变化,发现4种给药途径中梔子苷的生物利用度分别是尾iv>im>ns>ig,表明梔子苷以尾iv途径给药优势明显,真正实现了低剂量、高药效的临床追求。此外,Yamano等^[34]发现ig梔子苷320 mg/kg产生的肝毒性与ip京尼平80 mg/kg产生的肝毒性相似,两者均会明显升高大鼠血清内丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)含量,导致大鼠肝损伤,但ig京尼平80 mg/kg时,ALT和AST未见明显变化,机体也未表现出肝毒性,表明京尼平的肝毒性显著强于梔子苷,且改变给药途径能够明显抑制京尼平对肝脏的损伤。因此,结合梔子主要成分梔子苷及其代谢产物京尼平的使用剂量,改变其剂型及给药途径可能对梔子肝毒性的减弱及生物利用度的提高有重要意义。

3 炮制

历代本草著作都有关于中药炮制的详细记载,其对监控药材质量、增强药效成分及减弱毒性成分具有重要意义^[35]。因此,结合临床症状选择合适的梔子炮制品入药可能对其肝毒性的防治有一定作用。赵淑杰等^[36]以高效液相色谱法分析发现,梔子的不同炮制品中梔子苷的含量有显著差异,炒黄、炒焦、炒炭后含量明显下降,而姜制、酒制品含量变化不大,表明加热炒制有利于梔子肝毒性成分的减少。孙娜等^[37]通过比较梔子不同炮制品中梔子

苷、绿原酸和西红花苷I的含量发现,以上3种成分在梔子、炒梔子和焦梔子内的含量依次递减,表明炮制能够影响梔子的化学成分含量,可能对其肝毒性的改善有一定意义。此外,李会芳等^[38]通过偏最小二乘回归法观察连续ig梔子不同炮制品水提液(7.5 g/kg)3 d后大鼠体内主要指标成分梔子苷与肝毒性的关系,发现梔子苷的变量重要性值均大于0.8,且其肝毒性顺序为生梔子>炒梔子>姜梔子>焦梔子>炭梔子;且得出梔子炮制前后6种化学成分肝毒性大小为梔子苷>西红花苷I>京尼平龙胆双糖苷>西红花苷II>去乙酰车叶草酸甲酯>梔子苷酸,表明生梔子及梔子苷的肝毒性最强。综上所述,炮制对梔子苷在内的梔子多种化学成分的影响很大,科学合理炮制,可能对梔子肝毒性的改善有一定作用。因此,结合临床症状选择合适的梔子炮制品用药,既可以发挥其药效,提高治疗效果,又可以降低其对肝脏的损伤,对其肝毒性的防治具有重要的临床参考意义。

4 配伍

配伍不仅有明显增效作用,还有显著减毒功能,对保证临床疗效、控制用药安全、实现新药开发有重要意义。相关研究表明梔子的合理配伍能够显著

降低其毒性成分栀子苷、西红花苷 I 和西红花苷 II 的提取率^[39]。罗羽莎等^[40]指出栀子与相关中药的配伍使用能够显著减弱其肝毒性、增强药效和安全性,这对栀子配伍减毒和解毒的进一步科学研究有重要指导意义。王书妍等^[41]研究表明栀子与川楝子、诃子(共 48 g/kg)等比例配伍使用后,复方药液内栀子苷的含量要低于单味栀子药液,对小鼠的肝毒性损伤也明显弱于栀子组,提示栀子复方的配伍很合理,能够起到减弱栀子肝毒性的作用。王坤等^[42]通过对比栀子水提液(12 g/kg)与茵陈蒿汤对大鼠肝脏损伤情况,发现茵陈蒿汤组大鼠肝损伤较栀子组有显著改善,表明复方茵陈蒿汤内中药的合理配伍能够减轻或消除栀子的肝毒性。另有学者连续 ig 大鼠 10 倍临床用量的栀子加黄连解毒汤水提液 3 d,发现肝组织内各项指标均比栀子组有显著改善,表明黄连解毒汤对大剂量栀子所导致的肝毒性具有显著的抑制作用,这可能与黄连解毒汤内相关中药成分在水溶液条件下能够与栀子毒成分起反应有关^[43]。

此外,大量相关研究^[44-45]表明,栀子与淡豆豉 1:1 配伍(23.4 g/kg)能够显著提高细胞存活率,降低大鼠血清内 ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平和细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,具有减弱栀子肝毒性的作用,这可能与淡豆豉药效成分染料木素、大豆苷元保护线粒体、抑制其介导的细胞凋亡途径有关。同时,郎霞^[46]发现甘草能够降低栀子诱导的黄疸模型大鼠肝毒性,其最佳比列为 1:1,这可能与甘草能够降低栀子苷的溶出,降低京尼平的肝毒性有关。因此,结合患者病情、选择恰当的中药复方配伍栀子可能对减弱其肝毒性、增强药效、提高临床疗效有一定价值。但具体是相关复方内哪种成分减弱了栀子的肝毒性目前尚不清楚,有待今后进一步实验验证。

5 受试对象

不同种属的动物,由于个体差异,其对同一种药物的敏感性有明显差异。李德凤等^[47]通过观察不同种系(SD、Wistar)月龄大鼠和小鼠的体质量、肝质量及血清内 ALT 和 AST 活性,发现栀子苷 280 mg/kg 对大鼠具有显著肝毒性,栀子苷 560 mg/kg 对小鼠没有明显肝毒性,当剂量达到 1860 mg/kg 时小鼠才出现肝毒性,表明栀子苷对大鼠、小鼠肝毒性的灵敏度有显著差异,这可能与大鼠、小鼠本身的构造

差异、相关基因和耐药性有关。此外,刘琦等^[48]连续 ig 实验小鼠不同剂量的栀子苷 1 周,发现其正常剂量组(28 mg/kg)和 15 倍剂量组(420 mg/kg)的肝毒性不显著,只有 30 倍剂量组(840 mg/kg)和 45 倍剂量组(1260 mg/kg)的肝毒性显著,表明栀子苷对实验小鼠的肝损伤行为极弱。但张海虹等^[49]发现 ig 实验大鼠栀子苷 180 mg/kg 就会对其造成显著的肝损伤行为。以上研究表明栀子的肝毒性在不同实验动物个体中有显著差异。因此,结合栀子苷用量,针对大、小鼠个体产生肝损伤的差异性,继续深入研究,争取弄清楚是机体哪些基因造成的,并结合栀子的临床药理作用,预测其疗效是否在不同的实验动物身上也存在显著差异,这对今后栀子的减毒增效及开发相关靶向基因药物有潜在意义。

6 结语与展望

栀子肝毒性的发生与其使用剂量、剂型及给药途径、炮制、配伍和用药对象都有密切的关系。如何精准防治其肝毒性,应从以下方面出发。(1) 确切用药对象的机体差异,不同个体对栀子的受药和耐药有显著区别,应该做到因人而异。(2) 严格控制栀子的用药剂量,药能治病,也能致病,在栀子本身质量不存在问题的前提下,使用剂量是其肝毒性发生的最主要因素。(3) 注重栀子剂型及给药途径的选择,同为栀子,ig 和 iv 所产生的治疗作用和不良反应有明显的不同,这对通过改良剂型及给药途径来防治其肝毒性有一定的参考价值。(4) 注意栀子的炮制品和配伍用药,炮制和配伍是改变药物性质的主要手段,在减毒增效方面有独特优势,这对其自身药效的发挥及毒性的防治有重要的意义。

因此,结合栀子肝毒性防治的研究进展,对其新药的开发进行探讨。首先,以上研究表明,栀子主要的吸收利用场所是肠道,其肝毒性成分的生成也是在肠道内完成,其一系列的代谢离不开相关肠道菌群的参加。其次,因为个体差异的存在,栀子的毒性受到了挑战,如以上动物实验所示,相同剂量的栀子对大、小鼠的肝毒性完全不一样,这可能与其个体内基因的差异性有关。第三,栀子的炮制及配伍也会显著影响其肝毒性。因此,结合以上 3 点,依据栀子的体内吸收利用情况及用药个体的实际病情,进行栀子科学炮制与配伍,对优选所得的复方开展制剂工艺和质量标准的研究以及所得产品的药效学考察,对开展吸收利用较好、肝毒性较低的栀子肠溶性靶向基因药物的研发有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 293.
- [2] 李海波, 马金凤, 庞倩倩, 等. 栀子的化学成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5687-5697.
- [3] 罗家敏, 高雯, 李萍. 指纹图谱结合一测多评法的栀子质量控制方法研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3480-3486.
- [4] 吴先昊, 邓绍勇, 王小青, 等. 栀子果实性状、化学成分与其消炎利胆作用的关系研究 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7229-7235.
- [5] 李菲, 赵新亚, 赵雪梅, 等. 银花青蒿栀子方抗 A6 型柯萨奇病毒活性成分的分离 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1365-1371.
- [6] 王立, 潘海鸥, 钱海峰, 等. 栀子中京尼平苷及藏红花的神经保护作用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2564-2571.
- [7] Xiao W P, Li S M, Wang S Y, *et al.* Chemistry and bioactivity of *Gardenia jasminoides* [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(1): 43-61.
- [8] 王清然, 邓中平. 栀子肝脏毒性研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(6): 1351-1354.
- [9] 李芝奇, 范琦琦, 陈美琳, 等. 中药肝毒性的物质基础与作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 4082-4095.
- [10] Yang X, Yao J, Luo Y, *et al.* P38 MAP kinase mediates apoptosis after genipin treatment in non-small-cell lung cancer H1299 cells via a mitochondrial apoptotic cascade [J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 121(4): 272-281.
- [11] 李春楠. 中药栀子不良反应与肝肾毒性机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [12] 冯筱懿. 中药栀子及其成分栀子苷对肾脏毒性及机制初步研究 [D]. 北京: 首都医科大学, 2016.
- [13] 杨洪军, 付梅红, 吴子伦, 等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1091-1093.
- [14] 王清然, 周斌, 张泽安, 等. 栀子水提取物致大鼠肝脏毒性的时效与量效关系 [J]. 中成药, 2017, 39(4): 689-694.
- [15] 李会芳, 张海虹, 郎霞. 栀子提取物对正常和黄疸模型大鼠慢性肝肾毒性对比研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3755-3759.
- [16] 周凤, 张凯, 蔡志伟, 等. 基于蛋白质组学分析栀子水提液肝损伤时-毒关系及其机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 162-170.
- [17] 刘静婷. 栀子不同炮制品化学成分变化与肝肾损伤的关联性分析研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [18] Zhou Y X, Zhang R Q, Rahman K, *et al.* Diverse pharmacological activities and potential medicinal benefits of geniposide [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 4925682.
- [19] Wei J Y, Man Q, Ding C, *et al.* Proteomic investigations of transcription factors critical in geniposide-mediated suppression of alcoholic steatosis and in overdose-induced hepatotoxicity on liver in rats [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(11): 3821-3830.
- [20] Tian J Z, Zhu J J, Yi Y, *et al.* Dose-related liver injury of geniposide associated with the alteration in bile acid synthesis and transportation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8938.
- [21] Tian J Z, Yi Y, Zhao Y, *et al.* Oral chronic toxicity study of geniposide in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 166-175.
- [22] 胡燕珍, 李德凤, 张毅, 等. 基于基因组学策略的京尼平苷肝毒性标志基因研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4234-4240.
- [23] 周淑娟, 李强, 刘卫红, 等. 栀子苷对大鼠肝指数、肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响 [J]. 中医研究, 2010, 23(3): 20-22.
- [24] Miyagoshi M, Amagaya S, Ogihara Y. Structural transformation of geniposide, gardenoside, and related compounds in rat gastrointestinal contents [J]. *Planta Med*, 1988, 54(6): 556-557.
- [25] Akao T, Kobashi K, Aburada M. Enzymic studies on the animal and intestinal bacterial metabolism of geniposide [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(12): 1573-1576.
- [26] 卫璐戈, 张海虹, 李会芳. 栀子苷、京尼平、栀子蓝的体外外肝毒性对比研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 311-314.
- [27] Li C N, Lan M, Lv J W, *et al.* Screening of the hepatotoxic components in fructus gardeniae and their effects on rat liver BRL-3A cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(21): 3920.
- [28] Li Y, Pan H, Li X B, *et al.* Role of intestinal microbiota-mediated genipin dialdehyde intermediate formation in geniposide-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 377: 114624.
- [29] 曹志刚, 王弘, 张华, 等. 苦参碱不同给药途径对小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国农业大学学报, 2021, 26(7): 69-77.
- [30] 王智勇, 张海燕, 杨明, 等. 京尼平苷四种不同给药途径的肝毒性初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(5): 824-827.
- [31] 宋艳丽, 韩腾飞, 李莎莎, 等. 栀子苷经鼻给药醇质体喷雾剂的制备及其体外鼻黏膜渗透性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1105-1110.
- [32] 王鹏, 闻铁柱, 康怡. 基于经皮微透析的桉油在体促渗

- 活性及其皮肤刺激性评价 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5561-5567.
- [33] 杨明, 陈晓燕, 张海燕, 等. 栀子苷 4 种不同给药途径的药动学研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 746-749, 754.
- [34] Yamano T, Tsujimoto Y, Noda T, *et al.* Hepatotoxicity of geniposide in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 1990, 28(7): 515-519.
- [35] 王玉霞, 周在富. 中药炮制技术的相关问题及研究进展 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(10): 190-193.
- [36] 赵淑杰, 杨颖, 梁大雪, 等. 栀子及不同炮制品中栀子苷的含量分析 [J]. 中国中药杂志, 1994, 19(10): 601-602.
- [37] 孙娜, 徐钢, 赵远, 等. HPLC 测定栀子不同炮制品中栀子苷、绿原酸和红花苷 I 含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 50-53.
- [38] 李会芳, 刘静婷, 郎霞, 等. 基于偏最小二乘法关联分析栀子不同炮制品化学成分与肝肾毒性 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1890-1896.
- [39] 窦志华, 姜晓燕, 张琳, 等. 方剂配伍对茵陈蒿汤中 15 种成分提取率的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1753-1758.
- [40] 罗羽莎, 闻俊, 周婷婷. 栀子肝毒性及配伍减毒研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 119-123.
- [41] 王书妍, 包玉敏, 王月英. 蒙药复方三子汤组分药材川楝子与栀子、诃子配伍前后栀子苷含量的 HPLC 法测定及其小鼠急性肝毒性研究 [J]. 化学试剂, 2015, 37(5): 403-405.
- [42] 王坤, 金若敏, 陈长勋. 茵陈蒿汤与栀子肝毒性的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 8-12.
- [43] 王坤, 金若敏, 陈长勋. 栀子与黄连解毒汤肝毒性的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2365-2369.
- [44] 任艳青, 甄亚钦, 李葆林, 等. 淡豆豉与栀子配伍降低栀子肝脏毒性的研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 94-97.
- [45] 任艳青, 田宇柔, 王心茹, 等. 染料木素及大豆苷元调控线粒体介导的细胞凋亡减轻京尼平诱导的肝细胞损伤 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 130-135.
- [46] 郎霞. 甘草降低栀子肝肾毒性的作用机制及物质基础初步研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [47] 李德凤, 成龙, 吴宏伟, 等. 京尼平苷对 SD 大鼠, Wistar 大鼠与 ICR 小鼠肝毒性的比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(4): 31-33.
- [48] 刘琦, 禄保平, 贾睿. 应用栀子苷灌胃建立小鼠肝损伤模型的实验研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(7): 994-996.
- [49] 张海虹, 卫璐戈, 李会芳. 栀子苷对正常和黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 140-144.

[责任编辑 崔艳丽]