

基于“有故无殒”的补骨脂对不同肾虚证模型大鼠肝脏功能的影响

吴晓燕, 赫俊杰, 阎星旭, 张芳芳, 许妍妍*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 目的 研究补骨脂对不同肾虚证模型大鼠肝脏功能的影响。方法 将大鼠分为空白组、肾阳虚组和肾阴虚组, 采用连续 15 d ip 氢化可的松 (10 mg/kg) 建立大鼠肾阳虚模型, 连续 10 d ig 甲状腺素 (80 mg/kg) 联合利血平 (0.5 mg/kg) 建立大鼠肾阴虚模型。通过对大鼠行为学指标的观察以及血清睾酮 (testosterone, T)、甲状腺素 (thyroxine, T4) 含量的检测, 判断模型是否建立成功。验证造模成功后, 各组大鼠给予不同剂量的补骨脂水煎液, 15 d 后通过测定血清生化指标丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、白蛋白 (albumin, ALB) 和总蛋白 (total protein, TP) 的含量变化, 结合肝脏病理组织观察综合评价补骨脂对不同组别大鼠肝脏功能的影响。结果 与肾阳虚组比较, 肾阳虚补骨脂低剂量组和高剂量组 ALT、AST 活性及 TC 水平均有下降趋势, ALP 活性及 TG 水平出现显著性下降 ($P < 0.01$ 、 0.001), TP 有上升趋势, 肾阳虚补骨脂低剂量组 ALB 显著升高 ($P < 0.05$)。与肾阴虚组比较, 肾阴虚补骨脂低剂量组和高剂量组 AST 活性显著升高 ($P < 0.05$), ALB 显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01), 补骨脂高剂量组 ALT 活性显著上升 ($P < 0.01$), TP 显著下降 ($P < 0.05$)。给予补骨脂后, 肾阳虚组大鼠肝组织损伤程度减弱, 结构趋于正常, 而肾阴虚组出现肝脏病变现象。结论 补骨脂肝毒性与不同肾虚证候之间具有一定的关联性, 其在肾阴虚证模型大鼠产生肝毒性。

关键词: 补骨脂; 有故无殒; 肾阳虚; 肾阴虚; 肝毒性

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)02-0434-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.010

Effect of *Psoraleae Fructus* on liver function of rats with different kidney deficiency syndromes based on “You Gu Wu Yun”

WU Xiao-yan, HE Jun-jie, YAN Xing-xu, ZHANG Fang-fang, XU Yan-yan, LI Yu-bo

School of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To study the effect of Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) on liver function of rats with different kidney deficiency syndromes. **Methods** The rats were divided into blank group, kidney-*yang* deficiency group and kidney-*yin* deficiency group. The kidney-*yang* deficiency model was established by ip hydrocortisone (10 mg/kg) for 15 d, and kidney-*yin* deficiency model was established by ig thyroxine (80 mg/kg) combined with reserpine (0.5 mg/kg) for 10 d. Whether the model was established successfully was determined by observing the behavioral indexes of rats and detecting the contents of serum testosterone (T) and thyroxine (T4) in rats. After the model test was successful, rats were given different doses of *Psoraleae Fructus* decoction. After 15 d, by measuring the changes of serum biochemical indicators alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), albumin (ALB) and total protein (TP), to comprehensive evaluate the effect of *Psoraleae Fructus* on liver function of rats in different groups by observing liver pathological. **Results** Compared with kidney-*yang* deficiency group, ALT, AST activities and TC level in low-and high-dose *Psoraleae Fructus* groups of kidney-*yang* deficiency had a downward trend, ALP activity and TG level had a significant decline ($P < 0.01$, 0.001), TP had an upward trend, and ALB in low-dose *Psoraleae Fructus* group of kidney-*yang* deficiency had a significant increase ($P < 0.05$). Compared with kidney-*yang* deficiency group, AST activity in low-and high-dose *Psoraleae Fructus* groups with kidney-*yin* deficiency were significantly increased ($P < 0.05$), and ALB was significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01); ALT

收稿日期: 2022-08-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004093)

作者简介: 吴晓燕 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: wxy2215275027@163.com

*通信作者: 李遇伯 (1978—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为代谢组学与中药安全性评价。E-mail: yuboli1@163.com

许妍妍 (1983—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药分析与代谢组学。E-mail: xytyjutm@163.com

activity in high-dose *Psoraleae Fructus* group was significantly increased ($P < 0.01$), TP was significantly decreased ($P < 0.05$). After administration of *Psoraleae Fructus*, degree of liver damage in kidney-yang deficiency group was weakened, and structure tended to be normal, while kidney-yin deficiency group showed liver lesions. **Conclusion** *Psoraleae Fructus* hepatotoxicity has certain correlation with different kidney deficiency syndromes, and it produces hepatotoxicity in kidney-yin deficiency model rats.

Key words: *Psoraleae Fructus*; You Gu Wu Yun; kidney-yang deficiency; kidney-yin deficiency; hepatotoxicity

补骨脂, 又名破故纸, 为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实^[1], 具有补肾助阳、纳气平喘、温脾健胃止泻等功效^[2]。研究表明, 补骨脂具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒^[3-6]等多种药理活性, 可用来治疗白癜风、骨质疏松、银屑病^[7-10]等, 具有广泛的药理作用。随着补骨脂越来越多的应用于临床, 其不良反应与毒性也逐渐显露, 近年来有大量研究相继报道补骨脂在长时间、常规剂量或大剂量使用时均会引起不良反应的发生, 如肝脏毒性^[11-12]、生殖毒性^[13]、肾脏毒性^[14]、光敏反应毒性^[15]等。其中, 肝脏毒性是补骨脂的主要不良反应^[16-20]。

中药肝毒性已成为热点问题, 但针对其研究大多借助化学药的毒性研究方法, 往往忽视了中医基础理论的重要性, 忽视了机体病证状态与中药毒性之间的关联性。早在《黄帝内经·素问》中就有提到“有故无殒”理论^[21-22], 原文强调妊娠病不需拘泥于各种妊娠禁忌, 而应根据具体的病情辨证施治^[23], 后世医家将该理论用于除妊娠病外其他疾病的指导, 也可作为体虚及老幼人群使用峻猛药的理论依据^[24], 现又被用于中药毒性研究, 如何首乌^[25]、雷公藤^[26]、淫羊藿^[27]和细辛^[28-30]等, 提出不能就病症或药物单方面的评价中药的毒性, 而应该综合考虑两者之间的密切联系。历代医家认为补骨脂适用于阳虚证, 而阴虚者需忌服, 补骨脂的肝毒性与证候关系密切, 因而中药毒性研究应从中医辨证论治角度来诠释中药毒性内涵, 以更为科学地明确毒性诱因。

本课题组前期采用蛋白质组学结合代谢组学技术, 发现补骨脂在正常大鼠中的肝毒性潜在机制与调控胆汁酸代谢、能量代谢和免疫系统等相关代谢途径有关^[31], 而补骨脂肝毒性与肾虚证候的关联性尚未见报道。本研究拟从中医证候角度探讨补骨脂对不同肾虚证模型大鼠肝脏功能的影响, 基于“有故无殒”理论辨证地诠释传统“无毒”中药的毒性内涵, 为正确评价补骨脂毒性提供新思路, 为临床合理应用提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 (200 ± 20) g, 6 周

龄, 购自北京华阜生物科技股份有限公司, 许可证号 SCXK (粤) 2018-0002。动物饲养于天津中医药大学动物中心, 温度 (23 ± 2) °C, 相对湿度 (45 ± 5) %, 12 h 昼夜更替, 自由进食饮水, 适应性饲养 1 周后开始实验。动物实验经天津中医药大学动物伦理委员会批准 (批准号 TCM-LAEC2022075)。

1.2 药材

补骨脂 (产地河南, 批号 20211203) 购自北京同仁堂天津平山道大药房有限公司, 经天津中医药大学胡静副教授鉴定为豆科植物补骨脂 *P. corylifolia* L. 的干燥成熟果实。

1.3 药品与试剂

氢化可的松注射液 (批号 2201221) 购自国药集团容生制药有限公司; 甲状腺素片 (批号 210102) 购自山东惠诺制药有限公司; 利血平注射液 (批号 2006041) 购自天津金耀药业有限公司; 纯净水购自广州屈臣氏公司; 生理盐水购自山东齐都药业有限公司; 4% 多聚甲醛购自 Hiosherp 公司; 睾酮 (testosterone, T)、甲状腺素 (thyroxine, T4) ELISA 试剂盒 (批号 YT003298、YT003304) 购自天津伊特生命科学研究有限公司。

1.4 仪器

H1750R 型离心机 (长沙湘仪离心机仪器有限公司); RE-52 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); Rt2100c 型酶标仪 (美国 Rayto 公司), Microlab 300 型全自动生化分析仪 (荷兰 Vital 公司); Eclipse CI 型正置光学显微镜 (日本 Nikon 公司)。

2 方法

2.1 动物造模与分组

将 SD 大鼠随机分为 3 组, 包括空白组 (6 只)、肾阳虚组 (18 只)、肾阴虚组 (18 只)。空白组大鼠每天 ig 生理盐水 (10 mL/kg), 连续 10 d; 肾阳虚组每天 ip 氢化可的松注射液 (10 mg/kg), 连续 15 d, 复制肾阳虚大鼠模型; 肾阴虚组每天 ig 甲状腺素 (80 mg/kg) 和利血平 (0.5 mg/kg) 的混合液, 连续 10 d 以复制肾阴虚大鼠模型。在最后一次给药后于眼后静脉丛采血, 4 °C、3000 r/min 离心 15 min, 分离血清后置于 -80 °C 冰箱中用于指标检测。

2.2 补骨脂水煎液的制备

称取补骨脂药材, 分别加入 10 倍量、8 倍量纯净水, 各煎煮 1 h, 滤过, 合并滤液并浓缩至 1.3 g/mL (相当于生药量) 即得高剂量补骨脂水煎液, 将其稀释 5 倍后至 0.26 g/mL 即得低剂量补骨脂水煎液, 于 4 °C 冰箱保存备用。补骨脂水煎液经高效液相色谱法检测, 含补骨脂素 1.07 mg/g、异补骨脂素 0.75 mg/g、补骨脂酚 1.76 mg/g。

2.3 分组与给药

肾阳虚组大鼠分为 3 组, 每组 6 只, 即肾阳虚组、肾阳虚+补骨脂低剂量组和肾阳虚+补骨脂高剂量组; 肾阴虚组大鼠分为 3 组, 每组 6 只, 即肾阴虚组、肾阴虚+补骨脂低剂量组和肾阴虚+补骨脂高剂量组。空白组、肾阳虚组和肾阴虚组大鼠 ig 生理盐水 (10 mL/kg), 补骨脂低剂量组 ig 补骨脂水煎液 1.05 g/kg (临床等效剂量), 补骨脂高剂量组 ig 补骨脂水煎液 5.25 g/kg (临床等效剂量的 5 倍)。注意观察大鼠的一般行为并记录, 连续给药 15 d 后禁食 12 h, 于第 16 天腹主动脉采集全血, 第 1 次在 4 °C、3000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 第 2 次于 4 °C、3500 r/min 离心 8 min, 取上清, 将其分装于离心管中并保存至 -80 °C 冰箱中, 用于生化指标及脂质组学检测。采血完成后, 取大鼠肝脏组织, 放入冻存管中并转至液氮中冷冻, 最后将样本保存至 -80 °C 冰箱中。同时, 各组随机选取 2 只大鼠, 用生理盐水处理其肝脏血渍后用滤纸吸干, 浸泡于 4% 甲醛溶液中保存, 用于组织病理学观察。

2.4 指标检测

2.4.1 一般行为学观察 根据《中医虚证辨证参考标准》中对肾阳虚、肾阴虚证候的诊断标准, 观察肾阳虚组和肾阴虚组大鼠的精神状态、活动频率、毛发色泽度、饮水进食量、大小便、体质量等行为

学变化。判断大鼠不同证候现象是否与临床表现相符合, 以此作为判断模型建立成功的依据。

2.4.2 模型指标检测 取大鼠血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书对 T、T₄ 含量进行测定。

2.4.3 生化指标检测 采用全自动生化仪测定大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、白蛋白 (albumin, ALB) 和总蛋白 (total protein, TP) 的含量变化。

2.4.4 组织病理学检测 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察大鼠肝组织情况, 石蜡切片 (5 μm) 用二甲苯脱蜡, 经过水合后苏木素染色 10 min, 再通过分化、染色、脱水、二甲苯透明、中性树脂胶封等步骤, 最后于光学显微镜下观察大鼠肝组织的病理形态, 并进行组织学评价。

2.5 统计学分析

使用 Graphpad Prism 8.0 软件处理数据, 组间两两比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 大鼠一般行为学考察

空白组大鼠饮水进食量稳定, 大小便正常, 活动自如, 体毛润泽; 肾阳虚组大鼠在造模期间出现畏寒倦缩、喜扎堆、反应迟钝、饮水减少、活动减少、体毛失去光泽、发黄并出现稀疏, 尿量增多等现象, 与肾阳虚证状态相吻合; 肾阴虚组大鼠在造模期间出现饮水量和进食量略增多, 部分大鼠大便干结, 明显地易激怒, 不易抓取等现象, 与肾阴虚证状态相吻合。

3.2 大鼠血清 T 和 T₄ 含量的测定

如图 1 所示, 与空白组比较, 肾阳虚组大鼠血

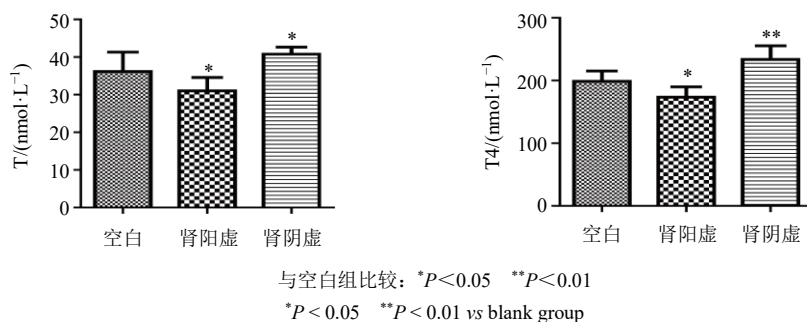


图 1 空白组、肾阳虚组和肾阴虚组大鼠血清中 T 和 T₄ 的含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 1 T and T₄ contents in serum of rats in blank group, kidney-yang deficiency group and kidney-yin deficiency groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

清 T 和 T4 含量均显著降低 ($P<0.05$), 表明大鼠呈现典型的肾虚病理特征; 肾虚组大鼠血清中 T 和 T4 含量均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), 表明大鼠呈现典型的肾虚病理特征。

3.3 大鼠生化指标检测

如图 2 所示, 与空白组比较, 肾阳虚组大鼠血清 ALT、ALP 活性及 TG 水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), TC 有上升趋势, ALB 显著下降 ($P<0.001$), TP 有下降趋势, 提示氢化可的松可能会引起肾阳虚大鼠出现肝细胞损伤; 给予补骨脂水煎液后, 与肾阳虚组比较, 补骨脂低剂量组和高剂量组 ALT 和 AST

活性均有下降趋势, 且逐渐趋于空白组, TP 有上升趋势, ALP 活性及 TG 水平显著下降 ($P<0.01$ 、 0.001), 补骨脂低剂量组 ALB 显著上升 ($P<0.05$)。由此可知, 补骨脂水煎液不会对肾阳虚大鼠造成肝脏损伤。

如图 3 所示, 与空白组比较, 肾阴虚组大鼠血清 ALT、AST、ALP 活性及 TC、TG、ALB 和 TP 的含量均无显著性变化, 表明甲状腺素+利血平造模药物本身不会造成大鼠肝损伤。给予补骨脂水煎液后, 与空白组比较, 补骨脂低剂量组和高剂量组 ALT、AST 活性均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), ALB 和 TP 均显著降低 ($P<0.01$ 、 0.001), 补骨脂低剂

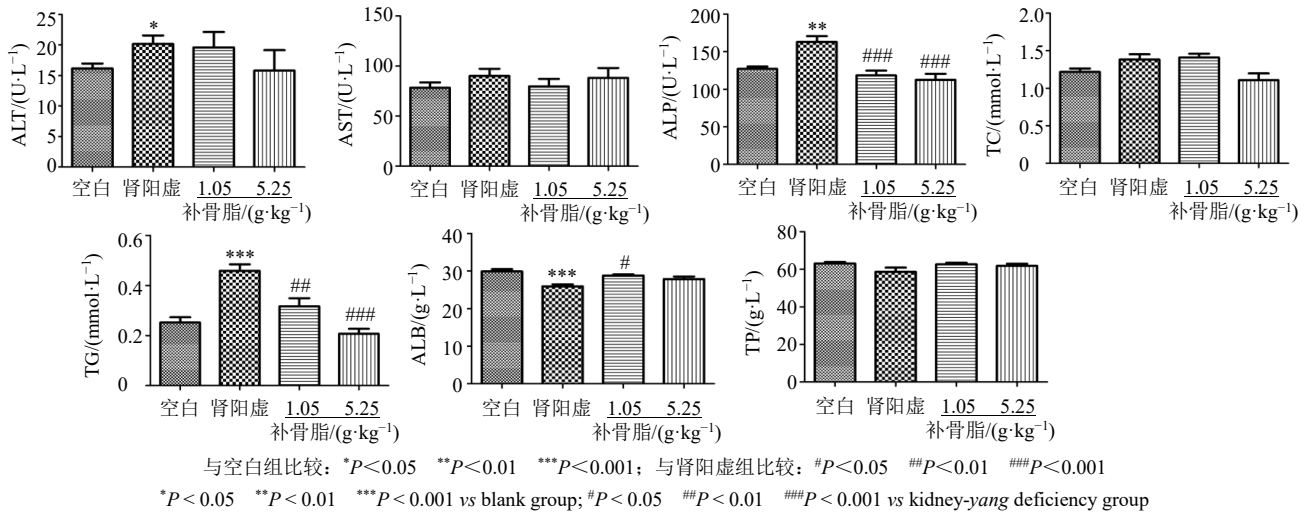


图 2 补骨脂对肾阳虚证大鼠血清 ALT、AST、ALP 活性及 TC、TG、ALB 和 TP 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Effect of *Psoraleae Fructus* on ALT, AST, ALP activities and TC, TG, ALB and TP contents in serum of rats with kidney-yang deficiency syndrome ($\bar{x} \pm s, n=6$)

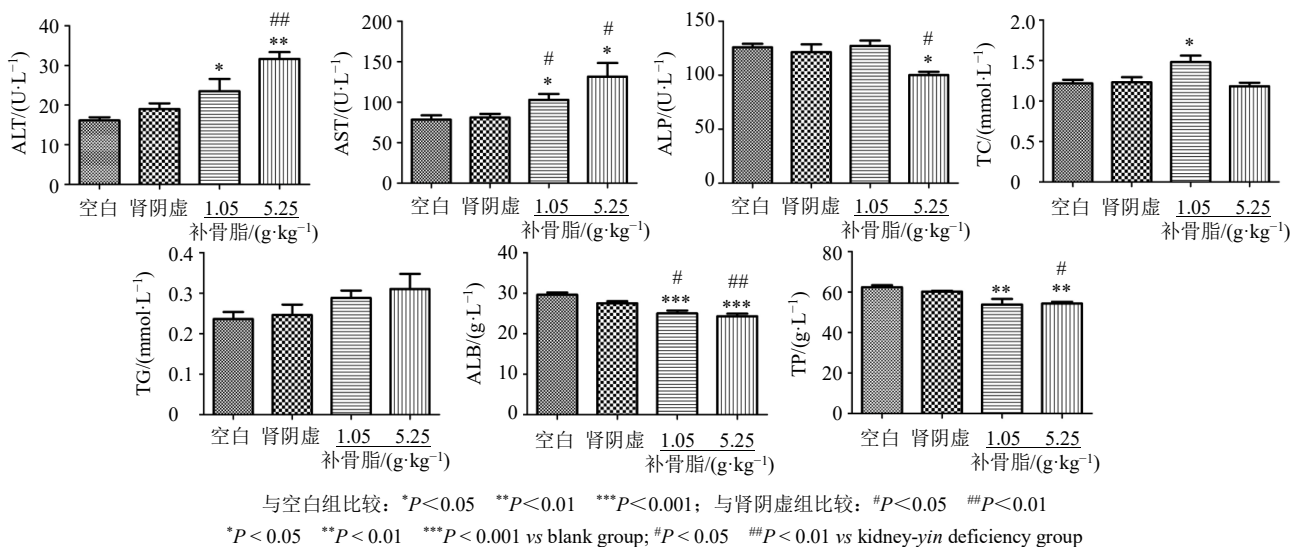


图 3 补骨脂对肾阴虚证大鼠血清 ALT、AST、ALP 活性及 TC、TG、ALB 和 TP 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Effect of *Psoraleae Fructus* on ALT, AST, ALP activities and TC, TG, ALB and TP contents in serum of rats with kidney-yin deficiency syndrome ($\bar{x} \pm s, n=6$)

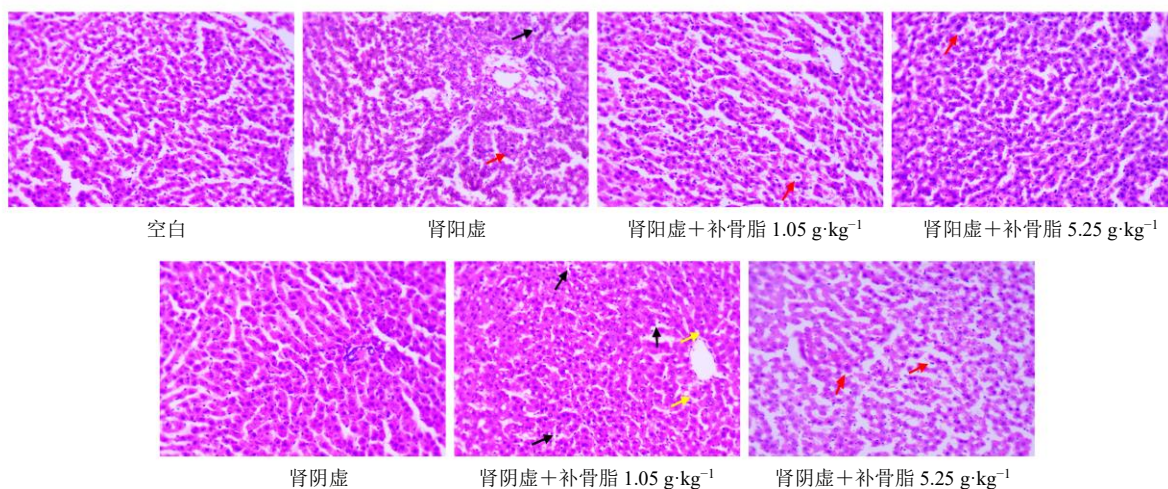
量组 TC 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与肾阴虚组比较,补骨脂低剂量组和高剂量组 AST 活性显著升高 ($P < 0.05$), ALB 显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 补骨脂高剂量组 ALT 活性显著升高 ($P < 0.01$), TP 显著降低 ($P < 0.05$)。由结果可知,肾阴虚证模型大鼠给予补骨脂水煎液后,可能会对大鼠肝脏造成一定的损伤,且随着剂量的增加肝损伤程度不断加重。

3.4 大鼠肝脏病理形态学检查

如图 4 所示,与空白组比较,肾阳虚组肝脏组织局部少量肝细胞坏死,出现炎性细胞浸润;与肾

阳虚组比较,补骨脂低、高剂量组肝小叶结构清晰,肝细胞胞质形态结构正常,肝细胞坏死和炎性细胞浸润均有不同程度减轻。由此可见,给药补骨脂后大鼠肝损伤程度减弱,结构趋于正常。

与空白组比较,肾阴虚组未见明显异常改变;与肾阴虚组比较,补骨脂低剂量组肝组织局部少量肝细胞坏死,胞核固缩深染或碎裂溶解,细胞分界不清;补骨脂高剂量组肝板排列出现紊乱,汇管区胆管周围多见炎性细胞浸润。结果表明,补骨脂引起肾阴虚组大鼠肝脏病变。



黑色箭头表示肝细胞坏死,红色箭头表示炎性细胞浸润,黄色箭头表示胞核固缩深染或破裂溶解

black arrow indicates necrosis of liver cells, red arrow indicates inflammatory cell infiltration, yellow arrow indicates pyknosis, hyperchromatism or rupture and dissolution of nuclei

图 4 各组大鼠肝脏病理形态学比较 (HE, ×200)

Fig. 4 Comparison of pathological morphology of livers of rats in each group (HE, ×200)

4 讨论

4.1 “辨证论治”理论对中药药效或毒性研究的重要性

以往补骨脂的药理毒理研究,多数从药效和毒性 2 方面进行。研究表明,补骨脂酚通过促进成肌纤维细胞凋亡来抑制肝纤维化,并通过抑制氧化应激和炎症变化来减轻多种有毒物质的肝毒性^[32-34]。传统中医理论认为,毒性也是中药药性中不可或缺的一部分,毒性即药物的偏性,当患者病证状态与其偏性相符时,则产生治疗作用;而病证状态与患者偏性不符时,就会使机体阴阳失衡,从而导致不良反应的发生^[35]。因此,秉承“辨证论治”的理论思想在中药临床应用时极为重要。许多中药均规定适宜证候及不宜证候,如菟丝子能补肾养肝,温补其下,乃温脾助胃之药也^[36];补骨脂为暖水脏,阴

中生阳,则为壮火益土之要药也^[37]。凡病阴虚火动,皆不宜服;淫羊藿性温而辛、补肾壮阳,适用于真阳不足者,阴虚而相火易动者应忌之^[38];何首乌可用于肝肾阴虚者或为精血亏虚证者,而不可用于肾阳虚证患者,否则可能导致肝损伤^[39]。因此,中药的毒性研究,需根据临床具体辨证情况用药,不能脱离病证而孤立研究。

4.2 补骨脂“药证不符”对大鼠肝功能的影响

ALT 和 AST 是反映机体肝功能的 2 个重要指标^[40-41]。ALT 主要分布于肝细胞质中^[42],而 AST 大部分位于线粒体内^[43]。当机体肝细胞坏死或损伤时,血清生化指标 ALT 活性升高,ALT 被认为是反映肝损伤灵敏度最高的指标^[44]。正常情况下,机体内 AST 活性很低,当神经胶质细胞受损时,血液中 AST 活性会升高。因此,相比之下,AST 的敏感程

度不如 ALT^[45], 只有当肝细胞发生实质性不可逆损伤时, 血清中 AST 活性才会升高^[46]。ALP 为磷酸单酯酶, 当肝脏损伤时 ALP 活性会升高, 也可作为临床判断肝损伤的依据^[47-48]。TG 水平能够反映脂肪在肝细胞的沉积情况, TC 过高是一种血脂过度升高的表现, 血脂增高会导致肝细胞的破坏而引起肝功能异常^[49]。ALB 为血浆蛋白成分之一, 当白蛋白含量偏低时, 往往就提示着肝脏受到了损害, 其含量越低, 表明肝脏受损程度越严重^[50]。血清 TP 主要由肝脏合成, 肝损伤时会使蛋白质合成发生障碍, 造成 TP 含量减少^[51]。从结果可以看出, 与空白组比较, 肾阳虚组大鼠血清 ALT、ALP 活性和 TG 含量显著升高, ALB 含量显著降低, 提示氢化可的松造模药物本身就可能引起肾阳虚大鼠肝细胞损伤。给予补骨脂后, 肾阳虚大鼠血清 ALP 活性和 TG 含量显著下降, ALT 活性也逐渐下降, 且趋于正常水平。而肾阴虚大鼠恰恰相反, 给予补骨脂后, ALT、AST 活性和 TG 的含量随着给药剂量的增加而不断升高, ALB 和 TP 的含量随着给药剂量的增加而不断下降。

综上, 补骨脂对不同证候模型大鼠肝功能的影响略有不同, 尤其在 ALT 和 ALB 的影响方面, 补骨脂表现出对肾阳虚动物的肝保护作用, 而对肾阴虚大鼠随着用药剂量的增加损伤程度也逐步加强, 且影响机制仍不是很明确, 需进一步深入阐明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张婧茜, 殷佳, 曲晓琳, 等. 五味子配伍对补骨脂致肝细胞氧化损伤和内质网应激的影响 [J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1088-1093.
- [2] Cai X Y, Zhang Z J, Xiong J L, *et al.* Experimental and molecular docking studies of estrogen-like and anti-osteoporosis activity of compounds in *Fructus Psoraleae* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114044.
- [3] 侯瑞瑞, 樊茂霞, 郭栋. 基于网络药理学和分子对接探讨补骨脂-肉豆蔻药对治疗肠易激综合症的机制研究 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(11): 7-14.
- [4] 郑燕, 江媛, 缪雨静, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的补骨脂炮制机理研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 600-604.
- [5] Koul B, Taak P, Kumar A, *et al.* Genus *Psoralea*: A review of the traditional and modern uses, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232: 201-226.
- [6] Zhang C, Zhao J Q, Sun J X, *et al.* Psoralen and isopsoralen from *Psoraleae Fructus* aroused hepatotoxicity via induction of aryl hydrocarbon receptor-mediated CYP1A2 expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115577.
- [7] 许妍, 吴育, 谢辉, 等. 补骨脂盐炙前后对去卵巢大鼠的骨保护作用及其机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(7): 948-952.
- [8] 杨阔, 高茸, 马亚中, 等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 289-298.
- [9] Lin Z, Zheng J J, Chen J R, *et al.* Antiosteoporosis effect and possible mechanisms of the ingredients of *Fructus Psoraleae* in animal models of osteoporosis: A preclinical systematic review and Meta-analysis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2098820.
- [10] Li Z J, Abudumijiti A, Xu D Q, *et al.* Quantitative proteomics analysis of *Fructus Psoraleae*-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(2): 123-137.
- [11] Yu Y L, Yu R L, Men W J, *et al.* Psoralen induces hepatic toxicity through PERK and ATF6 related ER stress pathways in HepG2 cells [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2020, 30(1): 39-47.
- [12] Guo Z J, Li P, Wang C G, *et al.* Five constituents contributed to the *Psoraleae Fructus*-induced hepatotoxicity via mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682823.
- [13] Zhang Y, Yuan X M, Wang Y F, *et al.* Isopsoralen induces different subchronic toxicities and metabolomic outcomes between male and female Wistar rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 103: 1-9.
- [14] Xu Y Y, Zhao Y W, Xie J B, *et al.* The evaluation of toxicity induced by *Psoraleae Fructus* in rats using untargeted metabolomic method based on UPLC-Q-TOF/MS [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 6207183.
- [15] 穆国华, 石玥, 申萌萌, 等. 补骨脂主要不良反应的研究与思考 [J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 1038-1042.
- [16] 车爽. UPLC-Q-TOF-MS 联合 UNIFI 技术在中药分析领域的应用进展 [J]. 天津药学, 2022, 34(3): 67-74.
- [17] Li A, Gao M H, Zhao N, *et al.* Acute liver failure associated with *Fructus Psoraleae*: A case report and literature review

- [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 84.
- [18] Yu R L, Yu Y L, Su S J, *et al.* Psoralen induces liver injuries through endoplasmic reticulum stress signaling in female mice [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(4): 1818-1824.
- [19] Wang Y, Xu G, Wang Z L, *et al.* Psoralidin, a major component of *Psoraleae Fructus*, induces inflammasome activation and idiosyncratic liver injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107352.
- [20] 陈成龙, 姜欣洋, 刘兰玲, 等. 基于整合网络毒理学和分子对接的补骨脂酚致肝毒性机制探讨 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(2): 251-258.
- [21] 张惜燕, 李翠娟, 胡勇, 等. “有故无殒, 亦无殒”理论内涵及拓展应用 [J]. *河南中医*, 2021, 41(8): 1142-1146.
- [22] 吴宿慧, 郭璐璐, 李寒冰. 人参杀人无过 大黄救人无功之初探 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2022, 20(14): 65-67.
- [23] 谭思雨, 杨国旺. 从“有故无殒”探析有毒中药在抗肿瘤治疗中的应用 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 641-643.
- [24] 黄玉燕, 汤尔群, 卢红蓉. “有故无殒”思想指导下的古代妊娠疫病破禁用药分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4706-4708.
- [25] 王丽平, 罗文佳, 欧莉, 等. “有故无殒”理论指导下基于肝细胞 Bax/Bcl-2 凋亡通路的何首乌“毒-证”机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6): 82-87.
- [26] 卫博文, 王海燕, 曹丹, 等. 基于网络药理学探讨雷公藤治疗免疫性肝损伤“有故无殒”思想内涵 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(6): 29-35.
- [27] 欧丽娜, 宋亚坤, 李鹏锴, 等. 淫羊藿对不同肾虚证模型小鼠肝脏功能的影响 [J]. *中医学报*, 2020, 35(3): 613-617.
- [28] 张令悦, 苏励. 基于“有故无殒”理论的细辛肾毒性研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(10): 78-81.
- [29] 邢淑雁, 范珊珊, 于钦辉, 等. 麻黄细辛附子汤对肾阳虚外感证模型小鼠 TLRs 应答及 Cyt-CO 介导的凋亡调控的影响 [J]. *中国药房*, 2021, 32(6): 669-675.
- [30] 范珊珊, 李灿, 邢淑雁, 等. 麻黄细辛附子汤对肾阳虚外感小鼠及正常小鼠的效-毒作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(7): 510-518.
- [31] Duan J Y, Dong W Y, Xie L J, *et al.* Integrative proteomics-metabolomics strategy reveals the mechanism of hepatotoxicity induced by *Fructus Psoraleae* [J]. *J Proteomics*, 2020, 221: 103767.
- [32] Xin Z L, Wu X, Ji T, *et al.* Bakuchiol: A newly discovered warrior against organ damage [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 208-213.
- [33] 陈巧云, 杨柳, 王业秋, 等. 补骨脂酚对 TGF- β 诱导人肝星状细胞损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(16): 131-135.
- [34] Gao Z, Zhang J C, Wei L, *et al.* The protective effects of imperatorin on acetaminophen overdose-induced acute liver injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8026838.
- [35] 尹利顺, 张丽娜, 张红, 等. 中药配伍减毒的现代研究进展与思考 [J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(9): 1-5.
- [36] 唐素萍, 徐寅, 喻斌. 《时病论》论治“泄”和“痢”常用药对浅析 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(5): 825-829.
- [37] 康熙宁, 徐林轩, 蔡余力. 单味中药治疗骨质疏松症的机理研究 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(8): 70-72.
- [38] 胡浩武, 高羽, 周青罡, 等. 不同基原淫羊藿补肾壮阳相关药效学比较研究 [J]. *江西中医药*, 2022, 53(8): 59-62.
- [39] 林艳, 李亚梅, 吴萍, 等. 何首乌肝毒性的物质基础、毒性机制与防控策略 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(9): 1862-1868.
- [40] 钟巨贤, 常岸芷, 陈博, 等. 药物性肝损伤的研究进展 [J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(24): 195-198.
- [41] Cai J, Osikowicz M, Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients [J]. *AIDS*, 2019, 33(8): 1267-1282.
- [42] 刘红杰, 李天昊, 詹莎, 等. 艾叶挥发油致小鼠急性肝毒性作用及其机制研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(3): 248-252.
- [43] 石玉如, 岳莉, 姚余有, 等. 丙型肝炎病毒单基因型感染与非单基因感染患者基因型分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(21): 45-49.
- [44] Ilukho F A, Fasipe O J, Aigbe F R. Evaluating the hepatoprotective, ameliorative and antioxidant potentials of the crude aqueous leafy extracts of *Mangifera indica* plant against acute paracetamol-induced hepatotoxicity in a mouse model [J]. *Future Sci OA*, 2022, 8(6): FSO801.
- [45] 王彬, 王芳, 宋丽丽, 等. 伸筋草与甲氨蝶呤对类风湿性关节炎大鼠的疗效及肝毒性比较分析 [J]. *现代药物*

- 与临床, 2021, 36(5): 861-865.
- [46] Abdul-Hamid M, Abdel-Reheim E S, Hegazy W, *et al.* Effect of gervital in attenuating hepatotoxicity caused by methotrexate or azathioprine in adult albino rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(31): 46788-46801.
- [47] 韦莎莎, 戴国满, 张晓萍, 等. 山枝子茎叶提取物对小鼠急性肝损伤的保护作用研究 [J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(2): 202-208.
- [48] El-Gizawy M M, Hosny E N, Mourad H H, *et al.* Curcumin nanoparticles ameliorate hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by cisplatin in rats [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(10): 1941-1953.
- [49] 柴博文, 杨岳峰, 杨野全, 等. 营养素复合物对酒精性肝病大鼠的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(6): 1256-1260.
- [50] Ahmed O M, Elkomy M H, Fahim H I, *et al.* Rutin and quercetin counter doxorubicin-induced liver toxicity in Wistar rats via their modulatory effects on inflammation, oxidative stress, apoptosis, and Nrf2 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2710607.
- [51] Mondal M, Hossen M S, Rahman M A, *et al.* Antioxidant mediated protective effect of *Bridelia tomentosa* leaf extract against carbofuran induced oxidative hepatic toxicity [J]. *Toxicol Rep*, 2021, 8: 1369-1380.

[责任编辑 李亚楠]