

肝损伤发生机制及其治疗研究进展

邓昕雨, 马骁

[摘要] 肝损伤是指以肝细胞功能障碍和代谢紊乱为特征的一系列危险病理状态, 严重时可导致肝衰竭。肝损伤作为各类肝脏疾病发生发展的初级阶段受到了广泛的关注。目前, 对于肝损伤的研究仍集中于对致病因素的探讨和治疗药物的挖掘, 机制探讨尚不全面。本文以肝损伤的致病机制为切入点, 对肝损伤的发生发展及其相关治疗药物的研究进行论述, 为肝损伤的治疗提供新的思路。

[关键词] 酒精性肝损伤; 化学性肝损伤; 胆汁淤积性肝损伤; 药物性肝损伤

[中图分类号] R 285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-926X(2022)05-025-06

Research progress on the pathogenesis and treatment of liver injury/DENG Xin-yu, MA Xiao//(School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Medicinal Materials, Ministry of Education, Chengdu 611137, Sichuan)

[Abstract] Liver injury refers to a series of dangerous pathological conditions characterized by hepatocyte dysfunction and metabolic disorder, which may lead to liver failure in severe cases. As the primary stage of various liver diseases, liver injury has been widely concerned. At present, the research on liver injury still focuses on the exploration of pathogenic factors and the development of therapeutic drugs, and the mechanism is not comprehensively studied. This paper focuses on the pathogenic mechanism of liver injury, and discusses the occurrence and development of liver injury and the research on related therapeutic agents, which provides novel ideas for the treatment of liver injury.

[Key words] Alcoholic liver injury; chemical liver injury; cholestatic liver injury; drug-induced liver injury

肝损伤是一种或多种原因引起的血清转氨酶升高、肝脏生理结构改变的反应, 常发生于黄疸、肝纤维化等疾病过程, 严重时可加剧肝功能的衰竭^[1]。相关研究显示, 药物性肝损伤是引发欧洲急性肝功能衰竭的主要原因, 同时据估计中国内陆的发病率大约每10万人就有23.8例, 远超美国和英国^[2-3]。除此之外, 对酒精性肝损伤的报告也表明酒精性肝损伤是发生肝硬化的首要病因, 而随着我国饮酒人群比例的上升趋势, 酒精已成为继病毒性肝炎后我国诱发肝损伤的第二大因素^[4]。因此, 基于其高发作率、多转化性的特点, 肝损伤成为目前肝脏相关疾病研究的主要对象。

过量酒精摄入、胆汁阻塞性聚集及药物滥用是诱发肝脏功能异常的主要因素, 然而其导致肝损伤

的内在机制仍未系统阐释, 因此目前尚缺乏特异性的保肝治疗药物^[5-6]。同时, 肝损伤的发生机制复杂, 肝实质细胞的凋亡、坏死是不同原因肝损伤事件的共同下游途径, 然而其上游则涉及肝脏微环境与多通路协同参与, 目前关于肝损伤的发病机制多集中于酒精、化学品等刺激诱发肝细胞炎症造成反复的“二次打击”、毒性胆汁酸聚集胆道激活氧化应激、炎症反应导致胆管阻塞和药物过量摄入破坏肝细胞微环境诱发氧化应激发生肝脏异常代谢。因此, 本文由肝损伤的类型、发病机制及其治疗药物的药理研究方面展开论述, 为肝损伤的研究和临床用药提供参考。

1 酒精性肝损伤 (ALI)

酒精性肝损伤进程缓慢, 极易发展为慢性酒精性肝病。酒精对肝实质细胞的长期刺激, 将导致脂肪变性, 进一步释放炎症因子, 造成损伤^[7]。肝实质细胞是乙醇代谢的主要场所, 占肝脏质量的70%^[8]。生理状态下, 乙醇代谢通过两种途径进行: ①细胞质中的乙醇脱氢酶2 (ADH2) 将乙醇氧化为强反应性的醛类, 并通过线粒体内乙醛脱氢酶2 (ALDH2) 反应为各种蛋白质和DNA加合物, 是乙醇代谢的主要途径。②过氧化氢酶通过还原氢将反应产生的过

[基金项目] 北京医卫健康公益基金会医学科学研究项目 (YWJKJHXYJJ-B20645FN); 四川省科技厅应用基础研究项目 (2019YJ0492)

[作者单位] 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137

[作者简介] 邓昕雨 (1999-), 女, 硕士研究生, 主要从事临床中药学研究

Tel: 18010597138 Email: julydxytem@163.com

[通讯作者] 马骁 (1987-), 男, 博士研究生, 副教授, 主要从事临床中药学研究

Tel: 18684007368 Email: tobymaxiao@163.com

[收稿日期] 2022-03-17

氧化氢转化为水和氧气,起到解毒作用^[9]。乙醇代谢途径的紊乱将引发体内氧化物质的堆积,由此导致肝损伤。ALI是由乙醇异常代谢,引发体内乙醛含量升高,发生氧化应激,进一步诱发脂肪变性,激活炎症而造成的肝脏损伤。

1.1 脂肪变性

酒精的大量积累使ALDH2同工酶相对减少,CYP2E1升高导致乙醛蓄积,更多的CYP2E1加速酒精代谢使肝细胞处于高度应答状态,产生大量活性氧(ROS),造成氧化应激。ROS的增加量远高于谷胱甘肽(GSH)等抗氧化剂的中和量,使得其能够与肝内蛋白质、不饱和脂质发生反应,形成脂质过氧化物,破坏肝脏脂质的合成,导致脂肪变性。脂质过氧化物又可与蛋白质、乙醛相互作用,引发二次反应,进一步加剧氧化应激^[10]。乙醇氧化的增强抑制了肝细胞中原有的线粒体 β -氧化,阻碍肝脏脂质的分解,引发脂肪变性。脂肪变性形成的过氧化物加合物又会产生免疫反应,激活炎症,最终造成损伤^[11]。

1.2 炎症激活

由于脂肪变性产物诱导肝脏免疫反应的发生,Kupffer细胞等非实质细胞被激活,释放炎症酶类和细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)。而TNF- α 、IL-1等炎症因子能进一步增强肝脏损伤,加重脂肪变性,诱导细胞异常增生及坏死,促进肝纤维化的形成^[12]。

1.3 治疗药物

基于上述致病机制,诸多天然化学成分具有改善ALI的药理作用。黄酮类成分能清除自由基、抗氧化而显示良好的改善作用,如绿豆黄酮、黄芩苷。绿豆黄酮减少蛋白质的合成、减轻因酒精过量导致的GSH耗损并激活脂质代谢中的免疫细胞以缓解肝脏脂肪变性^[13]。黄芩苷通过抗氧化应激和抗炎作用,抑制细胞中ROS的生成、TNF- α 等因子的释放,起到对ALD损伤肝细胞的保护作用^[14]。葛根素则加快乙醇代谢速率,减轻乙醛氧化损伤而达到保护作用^[15]。多糖类成分对ALD的改善作用主要通过抗炎、抗氧化途径体现。葛花、枳椇子能显著抑制NF- κ B和PI3K/Akt信号通路的表达,降低TNF- α 等炎症因子的释放,改善肝脏炎症反应^[16]。而五味子多糖通过对CYP2E1蛋白表达的抑制,减少ROS的生成,提高肝脏抗氧化活性,保护损伤细胞^[17]。

2 化学性肝损伤(CLI)

化学毒性物质如四氯化碳(CCl_4)能够通过攻

击肝细胞造成脂质的过氧化,破坏肝细胞膜结构及功能的完整性,导致蛋白质等营养物质合成障碍,诱发细胞凋亡,进一步形成损伤^[18-19]。化学物质所致的肝损伤模型多样, CCl_4 作为常见的化学物质,是国际公认急性肝损伤模型的造模剂,该模型重现性好并准确的反映肝细胞损伤的形态学变化^[20]。致肝损伤的化学物质种类多,下面以 CCl_4 为例,阐释其诱发化学性肝损伤的机制及其治疗药物。

2.1 损伤机制

近年来,四氯化碳被广泛用于化学性肝损伤模型的建立,已有大量研究证实四氯化碳的激活机制与肝线粒体代谢相关。 CCl_4 在线粒体内通过还原反应转化为高反应性的自由基,一方面,自由基氧化为毒性更强的过氧化自由基,增加还原剂(GSH)消耗、抑制抗氧化酶(SOD)活性,造成氧化应激;另一方面,自由基继续反应形成离子,与线粒体、内质网、肝细胞膜的磷酸分子层结合,破坏膜功能并引发脂质过氧化^[21]。有研究指出 CCl_4 能够破坏钙离子稳态,改变膜两侧浓度差而破坏细胞膜通透性,并引发核糖体RNA低甲基化,阻碍蛋白质的合成,进一步诱导细胞凋亡^[22]。而过度的肝细胞损伤引发“二次打击”,加重脂质积累,促进肠道菌群改变,增加炎症因子TNF- α 、NF- κ B等的释放,引发局部炎症反应,并进一步激活增殖大量的肝星状细胞(HSC),诱发肝纤维化^[23]。此外,细胞自噬也参与 CCl_4 诱导的肝损伤过程, CCl_4 能够上调自噬水平,加速降解脂肪以提供肝星状细胞生存所需能量而加剧肝纤维化。

2.2 治疗药物

黄酮类成分具有悠久的肝损伤研究历史,能够通过抗炎、抗氧化、抗凋亡等信号通路发挥保肝作用^[24]。许多报道也显示出其对化学性肝损伤的改善作用,如密蒙花黄酮、松花粉总黄酮、杠板归总黄酮等提取物^[25-27]。密蒙花黄酮能够显著降低丙二醛(MDA)含量,提高肝组织的超氧化物歧化酶(SOD)活性及谷胱甘肽(GSH)水平,有效缓解脂质过氧化、改善受损肝脏的氧化应激,使肝细胞膜结构和功能的完整性得到了保护^[25]。松花粉总黄酮对化学性肝损伤具有明显改善,可降低外周ALT、AST浓度,上调组织中PI3K、p-AKT表达,通过介导PI3K/AKT信号通路抗细胞凋亡而达到肝保护效应^[26]。板归总黄酮通过激活SIRT6基因的表达,抑制NF- κ B的转录,使其下游炎症因子释放的减少而显示缓解肝脏炎症反应、提高抗氧化能力的作用^[27]。

除上述提取物外,芍药苷、槲皮素等单体化合

物也可有效改善四氯化碳诱导的肝损伤。芍药苷能够降低血清转氨酶活性、TNF- α 、IL-6等炎症因子的含量,下调Caspase-3、HIF- α 的表达,减少细胞凋亡和促炎因子的释放,激活抗氧化蛋白,起到减轻肝脏损伤,改善肝纤维化的作用^[28-30]。槲皮素的研究则揭示它能显著降低了肝损伤细胞中CYP450的表达和炎症因子的生成而产生肝保护,其作用机制涉及对TLR2/TLR4和MAPK/NF- κ B信号通路的调节和抗氧化应激^[31]。

3 胆汁淤积性肝损伤

胆汁淤积性肝损伤前期可仅仅表现为血清转氨酶水平升高而无明显病症,后期则会发展至胆道纤维化甚至肝硬化^[32-33]。胆汁流量的减少和胆汁酸的积累是胆汁淤积性肝损伤形成的主要原因。胆汁流量的多少受限于肝微管的转运蛋白,而胆汁酸的积累则与其合成所需的胆汁酸转运体相关。其中,法尼醇受体X (FXR),一种胆汁酸转运体,既能通过负反馈调节胆汁酸的合成,作用于胆小管胆汁酸转运蛋白,增加胆汁酸排泄量,又非特异性的摄取结合型和非结合型胆汁酸,从而促进胆汁酸代谢。胆汁酸诱导胆汁脂质分泌,消除胆固醇,维持肝脏脂质稳态。但高浓度的胆汁酸堆积将造成胆管阻塞,胆汁酸转运体超载而激活炎症,从而诱发胆汁淤积性肝损伤^[34]。

α -萘异硫氰酸脂 (ANIT) 是建立肝内胆汁淤积性肝损伤模型的经典化学物质,胆管结扎术 (bile duct ligation, BDL) 则是临床公认的肝外胆汁淤积模型建立方法。BDL方法对胆管进行结扎,形成胆汁堵塞最终造成肝损伤,而ANIT主要通过损伤胆管上皮细胞,进一步形成胆汁淤积,通过胆汁的过度堆积诱发肝实质细胞的受损^[35-36]。下面以ANIT为对象,简要说明其致损伤机制及治疗药物。

3.1 阻塞胆管

ANIT与胆汁中的GSH结合导致胆汁分泌和流动的中断,GSH的过度消耗使得ANIT无法被完全转化而破坏胆管上皮细胞细胞膜,进一步引发肝内胆管增殖,阻塞胆管。而在GSH结合的同时,大量ROS被释放,激活炎症介质,引发胆管炎症而加重胆管阻塞。阻塞后胆汁酸等其他成分无法代谢而累积于肝脏,产生肝细胞毒性,造成肝损伤^[37]。

3.2 激活炎症

ANIT破坏体内胆汁酸代谢平衡,导致胆汁酸转运体过载,肝内胆汁酸浓度升高。一方面,过量的

胆汁酸激活炎症因子,触发中性粒细胞大面积浸润而损伤肝细胞,另一方面,Kupffer细胞被激活后吞噬凋亡细胞,呈递抗原诱导其他免疫细胞(T细胞、NK细胞)参与反应,加速炎症进行。同时胆管上皮细胞分泌的骨桥蛋白(OPN)也可与炎症细胞的整合素受体结合,产生免疫作用加重炎症,进一步导致肝脏坏死^[38]。

3.3 治疗药物

大量研究文献证实中药及其主要成分对于胆汁淤积症,尤其是ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤具有良好的药效。中药材赤芍^[31]、茵陈^[39-40]及其有效成分作为治疗疾病的潜在药物能够显著改善ANIT所致肝损伤,探究其作用机制多与两者的抗炎活性相关。Zhou等通过以不同剂量(50、100、200 mg·kg⁻¹)的芍药苷对大鼠进行预给药实验,结果显示,芍药苷预处理后能够减轻大鼠肝损伤及肝内胆汁淤积情况,疏通胆管、加强胆道排泄和有效降低血清指标(ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP、 γ -GT)。同时,TUNEL染色的结果说明给药后肝内中性粒细胞浸润、细胞凋亡减少;PCR技术则显示基因Bax、Caspase-9和Caspase-3的表达显著降低,从中提示芍药苷通过减少肝脏内细胞凋亡改善胆汁酸聚集所致肝损伤^[41]。但Ma的研究也发现芍药苷对ANIT诱导的大鼠胆汁淤流产生的保护作用呈现剂量依赖性(50、200 mg·kg⁻¹),其在大剂量时对NLRP3、caspase-1和IL-1 β 等mRNA的表达水平降低显著。此外还发现芍药苷能够通过下调上述基因蛋白的表达抑制NK- κ B-NLRP3炎症小体通路,发挥抗炎作用而疏通胆汁淤积,进一步改善肝损伤^[42]。

4 药物性肝损伤 (DILI)

药物性肝损伤,指的是药物在体内的代谢过程中,其活性代谢产物大量蓄积致饱和,超过机体可清除的安全阈值而引发的一系列肝损伤反应^[43-44]。主要分为可预测性和特异性两种类型,其中可预测性肝损伤具有剂量依赖性的特点,特异性肝损伤依赖于患者体质的差异性,具有较高潜伏性^[45]。因此,目前对DILI的研究仍集中于可预测性。造成DILI的药物众多,包括药品、化学品及补充营养品。其中,对乙酰氨基酚(APAP)因其广谱的解热镇痛作用而在治疗剂量下常用于临床发热头痛的治疗,但循证医学研究结果显示APAP过量服用或长期大剂量服用后将引发肝毒性,严重可致肝功能衰竭,占美国急性肝衰竭发作原因的50%^[46]。因此,APAP成为

建立药物性肝损伤的模型的公认药物。

4.1 损伤机制

生理状态下,肝脏通过三相反应过程进行药物的安全代谢。药物经尿嘧啶二磷酸(UDP)葡萄糖醛酸转移酶和硫酸基转移酶的催化结合形成共价结合物而排出体外。同时,细胞色素P450系诱导药物转化为活性代谢产物,谷胱甘肽S转移酶(GST)则催化GSH与产物共价结合而达到解毒作用^[47]。肝脏的代谢功能需要大量能量的维持,生产腺苷三磷酸(ATP)的线粒体因而成为药物代谢的关键靶点^[48]。由此可以推测药物代谢过程的停滞或供能细胞器的损伤是形成药物性肝损伤及其他药物不良反应的主要途径,而APAP诱导肝损伤的机制也与上述途径相关^[49]。

对乙酰氨基酚在治疗剂量下,大部分由肝脏内转移酶进行葡萄糖醛酸化、硫酸化反应经肾脏排出到尿液中,小部分则通过CYP450系(CYP2E1)催化形成活性代谢物N-乙酰-p-苯醌亚胺(NAPQI)。产物迅速与肝谷胱甘肽共价结合,形成硫醇尿酸和半胱氨酸衍生物而排泄到胆汁中,实现肝脏解毒功能^[50-51]。

当对乙酰氨基酚过量摄入而在肝脏堆积时,葡萄糖醛酸化和硫酸化途径变得饱和,APAP则主要通过细胞色素酶系(CYP2E1)代谢,形成大量的NAPQI消耗肝细胞和线粒体内的GSH。肝脏储备的GSH耗尽后,剩余的NAPQI通过半胱氨酸残基与细胞生物大分子,尤其是线粒体蛋白形成共价键结合,导致线粒体功能受损。GSH的耗竭也进一步加速了已坏死肝细胞中ROS的产生,而ROS又可反馈调节体内钙平衡及信号转导通路,改变线粒体通透性,导致细胞膜上钠钾泵停止,线粒体无法合成ATP而引发肝细胞肿胀、凋亡和破裂。同时,NAPQI与谷胱甘肽的共价结合可激活机体固有免疫系统,使其释放细胞因子而形成炎症反应,维持药物性肝损伤状态的形成^[52-54]。

4.2 治疗药物

中药五味子、丹参及其有效成分对于对乙酰氨基酚所致肝损伤具有显著疗效。对临床常见保肝药五味子进行研究,发现五味子能够双向调控细胞色素P450系酶活性^[55]。邱炳勋等进行长期给药实验,结果显示五味子一方面呈剂量依赖性增加NAPQI在肝组织中的含量,另一方面,五味子能够激活Nrf2信号通路,促进GST的表达,通过提高GSH水平对抗活性代谢产物的增加,有效缓解肝损伤^[56]。丹酚

酸是丹参中的有效成分,通过改变血流动力学等对心脑血管的保护作用明显,近期也发现其在多类肝损伤模型中的肝保护作用^[57]。丹酚酸C^[58-59]可以下调肝组织内CYP2E1、Bax、caspase-3蛋白的表达,阻碍NF- κ B通路,抑制炎症细胞因子的释放。表明其通过抗线粒体氧化应激、抗炎和抗凋亡作用保护肝细胞免受APAP诱导的损伤。人参的现代药理研究提示其在免疫方面的疗效确切,近几年也发现其主要成分人参皂苷能够有效保护对乙酰氨基酚导致的实验性肝损伤。实验从肝功能、炎症水平、氧化应激状态等方面进行研究,结果显示人参二醇皂苷能够有效降低血清中ALT、AST活性,减少炎症因子TNF- α 、IL-1 β 的分泌,抑制CYP2E1的表达,通过增加抗氧化应激和抗炎作用来改善肝损伤^[60]。乞振兰等除使用上述实验手段外,还通过Hoechst 33258染色探究人参果中花青素对APAP所致肝损伤中凋亡细胞的影响,结果呈现为高、低剂量的花青素显著缓解细胞损伤,减少细胞坏死面积,从中表明花青素除了通过抗炎、抗氧化应激外,还能够抑制细胞的凋亡来实现肝损伤保护作用^[61]。

除上述肝损伤类型外,免疫性肝损伤(ILI)也常作为临床模型进行研究。免疫性肝损伤主要由机体免疫应答的异常造成^[62],通过激活Kupffer细胞、活化T淋巴细胞诱导细胞因子由肝门静脉入肝后释放多类炎症因子而损伤肝细胞。免疫性肝损伤可触发多种机体免疫反应,具有高并发性,当前多通过调控和改善免疫应答反应而治疗免疫性肝损伤。

诱发肝损伤的因素多样,辨别肝损伤形成进程后,对于其共性机制进行探讨,进行大致归纳。诱发肝损伤的原因可能为①细胞凋亡,细胞凋亡作为肝损伤的突出特点在多类肝病中均有体现。病理条件下,肝细胞大面积凋亡,再生速度不足无法抵抗而导致健康细胞的受损。②炎症激活,肝脏损伤过程伴有炎症介质的释放,炎症介质进一步激活机体固有免疫系统,激活免疫因子,引发炎症反应,加重肝损伤^[62]。③氧化应激,作为细胞有氧代谢的结果,是营养转化为ATP过程中不可缺失的一部分^[21],但当大量活性氧产生,机体抗氧化系统无法对抗时,氧化损伤就通过改变线粒体膜通透性而发生多种损伤作用。

同时,在不同的阶段,肝损伤也因类型不同显示出特异的发作特点。酒精性肝损伤中因乙醇的过氧化,肝脏脂质代谢平衡被破坏,造成脂肪变性,诱发肝组织异常增生,进一步形成肝纤维化;CCl₄诱导

的肝损伤则主要通过自由基反应损伤内质网、核糖体等营养细胞器,导致营养物质无法合成,细胞引发凋亡而损伤肝脏;ANIT破坏胆管上皮细胞,紊乱胆汁酸代谢,引起胆管阻塞,胆汁酸浓度升高造成胆汁淤积;APAP诱导的肝损伤引发供能细胞器线粒体损伤^[48],限制线粒体能量生成,细胞器活动受限,进一步限制肝实质细胞功能活动,诱发急性肝衰竭。

另外,尽管中药对肝脏损伤的改善作用较明显,但因其多成分、多靶点的特点也存在一定的副作用,超剂量或长时间服用某些中药后仍可导致肝损伤^[63]。补益乌发名药何首乌因其显著的肝脏毒性而被限制临床使用;同样,具有显著抑癌作用的雷公藤也被证实其能够通过诱发氧化应激、抑制胆汁酸的吸收排泄造成肝毒性^[64-66]。因此,对于中药的运用仍需要慎重,如古语“有故无殒亦无殒也”,应辩证看待疾病与药物的关系,适当适量,才能发挥药物最大的效用。

5 结语

肝脏作为机体代谢的主器官,具有机体代谢解毒、免疫抵抗等多种功能,维持着机体的正常活动。各类因素影响下,细胞凋亡、炎症激活、氧化应激等过程将触发肝脏损伤反应,进一步诱导脂肪变性、细胞器损伤、固有免疫系统启动,加重原有损伤的基础上形成新的病理状态,如肝纤维化、肝功能衰竭等。肝损伤发生机制复杂,类型不同所引发的因素各异,临床治疗药物匮乏,因此仍需要构建更多的实验模型,深入损伤发生机制,寻找新的突破口。本研究由肝损伤的类型、损伤代谢过程、治疗药物等角度切入,探究肝损伤的发病机制及形成过程,为肝损伤的治疗及预后提供一定思路和方向。

[参考文献]

- [1] 汤新慧,高静.实验性肝损伤的损伤机制[J].中西医结合肝病杂志,2002,12(01):53-55.
- [2] McGill M R,Sharpe M R,Williams C D,*et al*.The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation[J].J Clin Invest,2012,122(4):1574-83.
- [3] Shen T,Liu Y,Shang J,*et al*.Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China[J].Gastroenterology,2019,156(8):2230-2241.
- [4] 刘岩,苏琳.酒精性肝病基层诊疗指南(2019年)[J].临床肝胆病杂志,2021,37(01):36-40.
- [5] Malhi H,Gores G J.Cellular and molecular mechanisms of

- liver injury[J].Gastroenterology,2008,134(06):1641-54.
- [6] 吕晓梅,马丽杰.中药治疗急性肝损伤的研究进展[J].中国新药杂志,2016,25(02):170-174.
- [7] Seitz H K,Bataller R,Cortez-Pinto H,*et al*.Alcoholic liver disease[J].Nat Rev Dis Primers,2018,4(01):16.
- [8] 朱冰,刘利敏,刘鸿凌.重症酒精性肝炎治疗进展[J].实用肝脏病杂志,2016,19(01):117-120.
- [9] Park J K,Shao M,Kim M Y,*et al*.An endoplasmic reticulum protein,Nogo-B, facilitates alcoholic liver disease through regulation of kupffer cell polarization[J].Hepatology,2017,65(05):1720-1734.
- [10] Idilman I S,Ozdeniz I,Karacaltincaba M.Hepatic Steatosis: Etiology,Patterns, and Quantification[J].Semin Ultrasound CT MR,2016,37(6):501-510.
- [11] Osna N A,Donohue T M Jr,Kharbanda K K.Alcoholic Liver Disease:Pathogenesis and Current Management[J].Alcohol Res,2017,38(02):147-161.
- [12] Park J K,Shao M,Kim M Y,*et al*.An endoplasmic reticulum protein, Nogo-B, facilitates alcoholic liver disease through regulation of kupffer cell polarization[J].Hepatology,2017,65(05):1720-1734.
- [13] 谢姗,杜婷,韩雪,等.绿豆黄酮对急性酒精性肝损伤的保护作用研究进展[J].转化医学电子杂志,2018,5(10):105-108.
- [14] He P,Wu Y,Shun J,*et al*.Baicalin Ameliorates Liver Injury Induced by Chronic plus Binge Ethanol Feeding by Modulating Oxidative Stress and Inflammation via CYP2E1 and NRF2 in Mice[J].Oxid Med Cell Longev,2017,2017:4820414.
- [15] 王书庆,刘烨,徐思,等.葛根素联合美他多辛对急性酒精性肝损伤的保护作用研究[J].现代医院,2020,20(12):1838-1840+1844.
- [16] 汪亚楠,闫孝明,张晴宇,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨葛花-枳椇子治疗酒精性肝损伤的潜在作用机制[J].浙江大学学报(医学版),2020,49(06):714-724.
- [17] Yuan R,Tao X,Liang S,*et al*.Protective effect of acidic polysaccharide from Schisandra chinensis on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress[J].Biomed Pharmacother,2018,99:537-542.
- [18] 张晔.芍药苷对各类肝损伤保护作用的实验研究进展[J].现代中西医结合杂志,2019,28(06):681-684.
- [19] 周欣,邓青芳.天然产物对化学性肝损伤的影响及作用机制研究进展[J].贵州师范大学学报(自然科学版),2018,36(05):1-11+122.
- [20] 黄爱招,李亦聪,梁超峰,等.松花粉总黄酮对小鼠化学性肝损伤保护效应探析[J].世界中医药,2020,15(16):2373-2376.
- [21] Tomasi A,Albano E,Banni S,*et al*.Free-radical metabolism of carbon tetrachloride in rat liver mitochondria.A study of the mechanism of activation[J].Biochem J,1987,246(02):313-7.
- [22] Clawson G A.Mechanisms of carbon tetrachloride hepatotoxicity[J].Pathol Immunopathol Res,1989,8(2):104-12.
- [23] Meng X,Tang G Y,Liu P H,*et al*.Antioxidant activity and