

甘草水提物对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤的改善作用及其体内IL-10、TNF- α 水平的影响^Δ

朱胜楠^{1,2*}, 张靖¹, 谭亲友^{1,2,3#}, 胡 骞¹, 苏华珍¹, 黄少远¹, 刘 芳¹(1. 桂林医学院附属医院临床药学与临床药理学教研室, 广西 桂林 541001; 2. 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室, 广西 桂林 541001; 3. 中美健康与疾病脂质研究中心, 广西 桂林 541001)

中图分类号 R969;R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0216-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.15

摘要 目的: 观察甘草水提物对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤的改善作用及其体内IL-10、TNF- α 水平的影响。方法: 60只健康雄性SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、阳性对照组(异甘草酸镁)和甘草水提物低、中、高剂量组。空白对照组、模型组大鼠灌胃等容生理盐水, 阳性对照组大鼠灌胃异甘草酸镁药液(13.5 mg/kg), 甘草水提物低、中、高剂量组大鼠灌胃甘草水提物药液(120、240、480 mg/kg, 以提取物量计), 给药体积均为1 mL, 每天1次, 连续给药7 d。第8天时, 模型组、阳性对照组和甘草水提物各剂量组大鼠均一次性灌胃雷公藤甲素药液(0.6 mg/kg)以建立急性肝损伤模型。采用苏木精-伊红染色法检查大鼠肝组织病理学变化; 采用酶偶联反应法检测各组大鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)的活性; 采用Western blotting法检测大鼠肝组织中白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的蛋白表达水平。结果: 与空白对照组比较, 模型组大鼠肝组织出现明显病理学变化, 血清中ALT、AST活性均显著升高, 肝组织中TNF- α 蛋白表达水平显著升高, IL-10蛋白表达水平显著降低($P<0.01$)。与模型组比较, 甘草水提物各剂量组大鼠肝组织病理学变化程度明显减轻; 除甘草水提物低剂量组大鼠血清中AST活性外, 甘草水提物各剂量组大鼠血清中ALT、AST活性和肝组织中TNF- α 蛋白表达水平均显著降低, 肝组织中IL-10蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论: 甘草水提物能减轻雷公藤甲素所致大鼠急性肝损伤, 其机制可能与下调促炎因子TNF- α 的表达、上调抗炎因子IL-10的表达有关。

关键词 甘草水提物; 雷公藤甲素; 大鼠; 急性肝损伤; 白细胞介素10; 肿瘤坏死因子 α

- ed by reactive oxygen species(ROS)/Akt signaling[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(2): 342-350.
- [10] XU W, DEBEB BG, LACERDA L, et al. Tetrandrine, a compound common in Chinese traditional medicine, preferentially kills breast cancer tumor initiating cells(TICs) in vitro[J]. *Cancers: Basel*, 2011, 3(2): 2274-2285.
- [11] BHAGYA N, CHANDRASHEKAR KR. Tetrandrine and cancer: an overview on the molecular approach[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(116): 624-632.
- [12] HUANG H, DU T, XU G, et al. Matrine suppresses invasion of castration-resistant prostate cancer cells by down-regulating MMP-2/9 via NF-kappaB signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 640-648.
- [13] ARUMUGAM P, SUBRAMANIAN R, Priyadharsini JV, et al. Thymoquinone inhibits the migration of mouse neuroblastoma (Neuro-2a) cells by down-regulating MMP-2 and MMP-9[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(12): 904-912.
- [14] ANGERS S, MOON RT. Proximal events in Wnt signal transduction[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(7): 468-477.
- [15] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/beta-catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [16] MACDONALD BT, TAMAI K, HE X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases[J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 9-26.
- [17] LU Y, WEI C, XI Z. Curcumin suppresses proliferation and invasion in non-small cell lung cancer by modulation of MTA1-mediated Wnt/beta-catenin pathway[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2014, 50(9): 840-850.
- [18] JAIN S, GHANGHAS P, RANA C, et al. Role of GSK-3 β in regulation of canonical Wnt/ β -catenin signaling and PI3-K/Akt oncogenic pathway in colon cancer[J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(7): 473-483.

^Δ基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81360665、81760747); 广西自然科学基金资助项目(No.2013GXNSFBA019174、2015GXNSFAA139114、2017GXNSFBA198058); 广西壮族自治区卫生计生厅中医药科技专项(No.GZGG13-08)

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学、体内药物分析、药动学。E-mail: 545409596@qq.com

通信作者: 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、中药药理学及毒理学。电话: 0773-2882506。E-mail: tqy1013@126.com

(收稿日期: 2018-06-26 修回日期: 2018-12-04)

(编辑: 段思怡)

Improvement Effects of Water Extract of *Glycyrrhiza uralensis* on Acute Hepatic Injury Caused by Triptolide and Its Effects on the Levels of IL-10 and TNF- α in Rats

ZHU Shengnan^{1,2}, ZHANG Jing¹, TAN Qinyou^{1,2,3}, HU Qian¹, SU Huazhen¹, HUANG Shaoyuan¹, LIU Fang¹ (1. Clinical Pharmacy & Pharmacology Research Institute, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541001, China; 2. Laboratory of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541001, China; 3. China-USA Lipids in Health and Disease Research Center, Guangxi Guilin 541001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the improvement effects of water extract of *Glycyrrhiza uralensis* on acute hepatic injury caused by triptolide and its effects on the levels of IL-10 and TNF- α in rats. **METHODS:** A total of 60 healthy male SD rats were randomized into blank control group, model group, positive control group (magnesium isoglycyrrhizinate) and *G. uralensis* water extract low-dose, middle-dose and high-dose groups. Blank control group and model group were given isochoric normal saline intragastrically; positive control group was given Magnesium isoglycyrrhizinate liquid intragastrically (13.5 mg/kg); *G. uralensis* water extract low-dose, middle-dose and high-dose groups were given *G. uralensis* water extract intragastrically 1 mL (120, 240, 480 mg/kg, by the amount of extract), qd, for consecutive 7 d. At 8th day of administration, model group, positive control group and *G. uralensis* water extract groups were given Triptolide liquid intragastrically (0.6 mg/kg) to establish acute liver injury model. HE staining was used to detect the pathological changes of liver tissue in rats. The activities of ALT and AST in serum were determined by enzyme coupling reaction. The protein expression of IL-10 and TNF- α in liver tissue were analyzed by Western blotting. **RESULTS:** Compared with blank control group, obvious pathological changes of liver tissue in rats were observed in model group; serum activities of ALT and AST, the protein expression level of TNF- α in liver tissue were increased significantly, while the protein expression level of IL-10 was decreased significantly ($P < 0.01$). Compared with model group, pathological changes of liver tissue were relieved significantly. Except for the activity of AST in serum of rats in *G. uralensis* water extract low-dose group, the activities of ALT and AST in serum, the protein expression level of TNF- α in liver tissue were decreased significantly in *G. uralensis* groups, while the protein expression level of IL-10 in liver tissue was increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **CONCLUSIONS:** *G. uralensis* water extract can relieve triptolide-induced acute liver injury in rats, the mechanism of which may be associated with expression down-regulation of pro-inflammatory factor TNF- α and expression up-regulation of anti-inflammatory factor IL-10.

KEYWORDS *Glycyrrhiza uralensis* water extract; Triptolide; Rats; Acute liver injury; IL-10; TNF- α

甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)为豆科甘草属多年生草本,其药用部位是根及根茎^[1]。中医上称为“国老”的甘草,因其具有“能补、能和、能缓”的药性,在临床上多用于缓和药性及降低药物毒性,其应用极其广泛,无论在时方还是经方中皆有出现^[1]。已有文献和长期临床实践表明,甘草联用其他药物后,可能会改变药物的代谢,从而影响药物药效并中和药物毒性^[2]。雷公藤甲素是从卫茅科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)中提取所得的活性成分,具有显著的免疫抑制、抗炎、抗肿瘤和抗生育等作用^[3];同时,雷公藤甲素也是雷公藤的主要毒性成分,其所导致的肝损伤较为常见且机制复杂^[4]。研究表明,甘草对雷公藤类药物具有确切的减毒作用^[5],但是其减毒作用机制尚未明确。本文通过考察甘草水提物对雷公藤甲素致急性肝损伤模型大鼠的减毒作用及其体内白细胞介素 10(IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平的影响,旨在进一步探讨甘草水提物对雷公藤甲素致肝脏毒性的减毒作用机制。

1 材料

1.1 仪器

Discovery 专用型十万分之一分析天平(美国奥豪斯仪器上海有限公司);Mini Protean Tetra 小型垂直电泳仪、Gel Doc 2000 型凝胶成像仪、Chemi Doc XRS+型化学发光成像分析仪(美国Bio-Rad 公司);5424R 型台式高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司);IX73 型倒置显微镜(日本Olympus 公司);Nanodrop-2000 型超微量核酸蛋白定量仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.2 药品与试剂

甘草水提物(西安瑞鸿生物技术有限公司,批号:20150901,甘草酸钠盐含量:11.8%);雷公藤甲素对照品(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:D1601041,纯度: $\geq 98\%$);异甘草酸镁原料药(江苏正大天晴药业有限公司,批号:1604081201,纯度: $\geq 98\%$);鼠 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(中杉金桥生物技术有限公司);鼠IL-10单克隆抗体、鼠TNF- α 单克隆抗体、辣根过

氧化物酶标记山羊抗鼠免疫球蛋白 G(IgG)(美国 Proteintech 公司); RIPA 组织裂解液、苯甲基磺酰氟(PMSF)、十二烷基磺酸钠(SDS)、二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);电化学发光法(ECL)Plus 发光液(北京 Bridgen 桥生物公司);其余试剂均为分析纯或实验室常用规格,水为去离子水。

1.3 动物

健康雄性 SD 大鼠 60 只, 体重 180~220 g, 由桂林医学院实验动物中心提供, 动物生产许可证号: SCXK(桂)2016-0001。实验期间动物自由摄食和饮水, 并保持室内温度为 18~22 ℃、相对湿度为 40%~60%。

2 方法

2.1 分组、造模、给药与取样

取大鼠 60 只, 随机分为空白对照组、模型组、阳性对照组和甘草水提物低、中、高剂量组, 每组 10 只。取甘草水提物、雷公藤甲素、异甘草酸镁, 以二甲基亚砜(DMSO)充分溶解(DMSO 体积比均小于 1%), 然后以生理盐水稀释至适当浓度。空白对照组、模型组大鼠均灌胃等容生理盐水, 阳性对照组大鼠灌胃异甘草酸镁药液(13.5 mg/kg, 剂量根据本课题组前期研究及文献[6]设置), 甘草水提物低、中、高剂量组大鼠灌胃甘草水提物药液(120、240、480 mg/kg, 剂量根据临床用量换算结果设置, 以提取物量计), 给药体积均为 1 mL, 每天 1 次, 连续给药 7 d。第 8 天时, 除空白对照组大鼠灌胃等体积生理盐水外, 模型组、阳性对照组和甘草水提物各剂量组大鼠均一次性灌胃雷公藤甲素药液(0.6 mg/kg, 剂量根据本课题组前期研究及文献[6]设置)以建立急性肝损伤模型。

第 9 天实验结束后, 于各组大鼠腹主动脉采血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 取其上层血清约 1 mL, 于 -20 ℃ 条件下保存。处死所有大鼠, 迅速剖取肝脏相同部位组织, 以生理盐水漂洗后, 一部分用作组织病理学检查, 另一部分存于冻存管投于液氮并在 -80 ℃ 条件下保存。通过检测大鼠血清肝功能指标并观察其肝组织病理学变化, 确定其急性肝损伤模型是否成功建立。

2.2 大鼠肝组织病理学观察

采用苏木精-伊红(HE)染色法检查。取大鼠肝右叶相同部位约 1 cm×1 cm×0.5 cm 的组织小块, 放入 10% 甲醛溶液中固定, 然后脱水、透明、石蜡包埋, 进行常规切片及 HE 染色。在显微镜下观察肝组织病理学变化。

2.3 大鼠血清肝功能指标检测

取大鼠血清样品送至桂林医学院附属医院检验科, 采用酶偶联法检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)活性。

2.4 大鼠肝组织中 IL-10、TNF- α 的蛋白表达水平检测

采用 Western blotting 法进行检测。取大鼠肝组织 50 mg, 以 RIPA 组织裂解液-PMSF 混合液(体积比为

100:1)进行处理, 将裂解后的样品进行涡旋震荡、4 ℃ 下 12 000 r/min 离心, 吸取上清液得到肝组织总蛋白。肝组织总蛋白以 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白定量, 再经变性处理后采用 SDS 分离胶套进行分离(根据目的蛋白 IL-10 和 TNF- α 的分子量大小选择 12% 分离胶和 5% 浓缩胶), 湿法转膜, 再以洗膜液配制的 5% 脱脂奶粉溶液在 4 ℃ 下封闭过夜; 然后加入鼠 TNF- α 单克隆抗体(1:2 500)、鼠 IL-10 单克隆抗体(1:2 500)、鼠 β -actin 单克隆抗体(1:1 000), 在 4 ℃ 下孵育过夜; 以 TBS 缓冲液洗涤 3 次后, 加入辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠 IgG(二抗, 1:5 000), 于室温下孵育 1 h; 以 TBS 缓冲液洗涤 3 次后, 采用化学发光仪进行发光显影, 检测蛋白条带。采用 Image J 2X 软件对蛋白条带进行灰度分析, 以目标蛋白条带灰度值与内参 β -actin 条带灰度值之比表示目标蛋白的表达水平。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 甘草水提物对雷公藤甲素致急性肝损伤模型大鼠肝组织病理学的影响

空白对照组大鼠肝组织细胞结构明显清晰, 细胞核大且圆, 核膜清晰且核仁明显, 无细胞变性坏死现象; 模型组大鼠肝组织细胞高度肿胀, 胞质透亮, 排列紊乱, 肝窦受压消失; 阳性对照组大鼠肝组织细胞未见明显肿胀, 排列较整齐, 肝窦可见; 甘草水提物低剂量组大鼠肝组织部分细胞稍肿胀, 排列较紊乱, 肝窦不太明显; 甘草水提物中、高剂量组大鼠肝组织细胞肿胀不明显, 排列较整齐, 肝窦可见。各组大鼠肝组织病理学变化显微图见图 1。

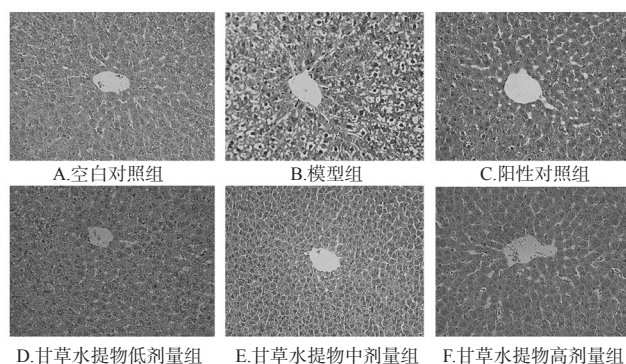


图 1 各组大鼠肝组织病理学变化显微图(HE 染色, $\times 200$)

Fig 1 Pathological micrographs of liver tissue of rats in each group(HE staining, $\times 200$)

3.2 甘草水提物对雷公藤甲素致急性肝损伤模型大鼠血清肝功能指标的影响

与空白对照组比较, 模型组大鼠血清中 AST、ALT

活性均显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,阳性对照组和甘草水提取物低、中、高剂量组大鼠血清中ALT活性均显著降低,甘草水提取物中、高剂量组大鼠血清中AST活性均显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组大鼠血清肝功能指标检测结果见表1。

表1 各组大鼠血清肝功能指标检测结果($\bar{x}\pm s,n=10$)
Tab 1 Comparison of serum liver function indexes of rats in each group($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	ALT,U/L	AST,U/L
空白对照组	33.81±6.48	68.75±5.92
模型组	52.44±9.91**	87.58±9.93**
阳性对照组	40.63±3.72 [#]	77.98±6.85
甘草水提取物低剂量组	39.45±7.49 [#]	77.42±9.22
甘草水提取物中剂量组	33.97±8.11 ^{##}	73.23±8.51 [#]
甘草水提取物高剂量组	31.12±3.66 ^{##}	66.20±4.53 ^{##}

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

Note: vs. blank control group, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

3.3 甘草水提取物对雷公藤甲素致急性肝损伤模型大鼠肝组织中IL-10、TNF-α蛋白表达的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠肝组织中TNF-α蛋白表达水平显著升高,IL-10蛋白表达水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和甘草水提取物低、中、高剂量组大鼠肝组织中TNF-α蛋白表达水平均显著降低,IL-10蛋白表达水平均显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。各组大鼠肝组织中IL-10、TNF-α蛋白表达电泳图见图2,蛋白表达水平柱形图见图3。

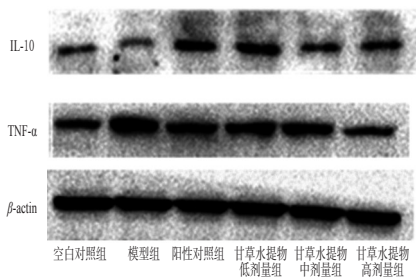
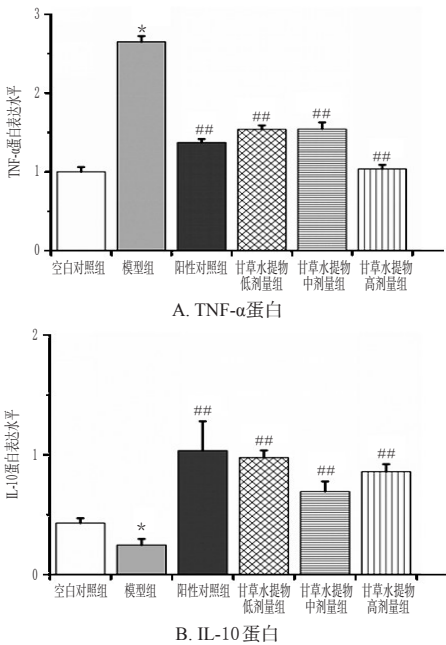


图2 各组大鼠肝组织中IL-10、TNF-α蛋白表达电泳图
Fig 2 Electrophoretograms of protein expression of IL-10 and TNF-α in liver tissue of rats in each group

4 讨论

雷公藤甲素毒性作用的主要靶器官之一为肝脏^[7],其可导致肝细胞变性坏死、膜通透性增强,引起继发性肝细胞坏死和肝内炎症反应^[8],故以雷公藤甲素建立的药毒性肝损伤模型成为以中药建立肝损伤模型中的代表。甘草最早记载于《神农本草经》,其性味甘、平,归心、肺、脾、胃经,有祛痰止咳、清热解毒、调和诸药等功



注:与空白对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.01$
Note: vs. blank control group, * $P<0.01$; vs. model group, ^{##} $P<0.01$

图3 大鼠肝组织中IL-10、TNF-α蛋白表达水平柱形图
Fig 3 Bar graphs of protein expression levels of IL-10 and TNF-α in liver tissue of rats in each group

效^[9],中药方剂中多见配伍甘草以缓药性。研究表明,甘草酸二铵可诱导细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4活性上调和降低活性氧簇(ROS)水平,从而减轻雷公藤甲素诱导的肝细胞毒性^[10]。因此,考察甘草水提取物对雷公藤甲素诱导的急性肝毒性模型动物的肝损伤、血清生化指标及相关蛋白表达的影响具有重要意义。

异甘草酸镁是一种肝细胞保护剂,具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用,其对四氯化碳引起的大鼠慢性肝损伤具有显著改善效果,能抑制血清转氨酶的升高,减轻肝细胞变性、坏死及炎症细胞浸润,从而改善肝功能、减轻肝组织炎症活动度及纤维化程度^[11]。因此,本研究选择异甘草酸镁作为阳性药物。

TNF-α是一种主要由单核巨噬细胞分泌的、具有多种生物活性的多肽调节因子,在机体免疫反应过程中起主要介导作用,而机体免疫反应在急性肝损伤病理过程中起着重要作用^[12]。当发生肝损伤时,TNF-α表达水平显著升高,而降低TNF-α的表达水平可以减轻肝细胞的坏死和凋亡,减少中性粒细胞的募集和淋巴细胞浸润,继而起到保肝作用^[13-14]。IL-10是由包括巨噬细胞在内的多种免疫细胞以及包括肝脏在内的许多器官分泌的细胞因子合成抑制因子^[15],是一个关键的肝脏保护性细胞因子,提高IL-10表达水平可抑制部分细胞合成和释放促炎介质,从而抑制炎症反应^[16]。TNF-α和IL-10分别作为促炎因子和抗炎因子,两者间的平衡关系在炎症发生、发展过程中起重要作用,肝损伤早期的炎症反应发

生主要是促炎因子和抗炎因子间的平衡被打破所致;若炎症反应持续存在,则会引起机体免疫缺失^[17]。

本研究结果显示,雷公藤甲素诱导的模型组大鼠肝组织出现明显病理学变化,血清ALT、AST活性与空白对照组比较均显著升高,提示雷公藤甲素诱导的大鼠急性肝损伤模型建立成功;而给予不同剂量甘草水提物干预后,大鼠肝组织病理学变化程度减轻,血清ALT、AST活性与模型组比较显著降低,提示甘草水提物能减轻雷公藤甲素诱导的大鼠肝损伤。Western blotting法检测结果显示,雷公藤甲素可致大鼠肝组织中TNF- α 蛋白表达水平与空白对照组比较显著升高、IL-10蛋白表达水平显著降低;而给予不同剂量的甘草水提物干预后,大鼠肝组织中TNF- α 蛋白表达水平与模型组比较显著降低、IL-10蛋白表达水平显著升高,表明甘草水提物能下调雷公藤甲素致肝损伤模型大鼠肝组织中促炎因子的表达、上调抗炎因子的表达。

综上所述,甘草水提物可能通过下调雷公藤甲素致肝损伤模型大鼠肝组织中TNF- α 表达、上调IL-10表达,从而调节机体抗炎、促炎作用间的平衡,进而减轻大鼠肝细胞损伤,起到保肝作用。

参考文献

[1] 高晓娟,赵丹,赵建军,等.甘草的本草考证[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):193-198.

[2] SHUAI J, LI Z, WEI S, et al. Bioactive constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (Licorice): discovery of the effective components of a traditional herbal medicine[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(2):281-292.

[3] KONG LL, ZHUANG XM, YANG HY, et al. Inhibition of P-glycoprotein gene expression and function enhances triptolide-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Sci Rep*, 2015. DOI:10.1038/srep11747.

[4] LI J, SHEN F, GUAN C, et al. Activation of Nrf2 protects against triptolide-induced hepatotoxicity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100685.

[5] LIU X, LIU Y, CHENG M, et al. Metabolomic responses of human hepatocytes to emodin, aristolochic acid, and triptolide: chemicals purified from traditional Chinese medicines[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2015, 29(11):533-543.

[6] TAN QY, HU Q, ZHU SN, et al. Licorice root extract and magnesium isoglycyrrhizinate protect against triptolide-induced hepatotoxicity via up-regulation of the Nrf2 path-

way[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):1213-1223.

[7] LU Y, XIE T, ZHANG Y, et al. Triptolide induces hepatotoxicity via inhibition of CYP_{450S} in rat liver microsomes[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):15-30.

[8] ZHANG H, YA G, Rui H. Inhibitory effects of triptolide on human liver cytochrome P₄₅₀ enzymes and P-glycoprotein[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 42(1):89-98.

[9] 赵小梅,宫嫚,董捷鸣,等.甘草炮制雷公藤降低其肝毒性作用的初步研究[J].中国中药杂志,2017,42(1):119-124.

[10] TAI T, HUANG X, SU Y, et al. Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(2):358-363.

[11] 陈鑫,葛芹,张彩云,等.异甘草酸镁对CCl₄致急性肝损伤大鼠肝组织CYP1A2、CYP2E1蛋白及其mRNA表达的影响[J].安徽中医药大学学报,2017,36(1):55-58.

[12] HERMENEAN A, MARIASIU T, NAVARRO-GONZÁLEZ I, et al. Hepatoprotective activity of chrysin is mediated through TNF- α in chemically-induced acute liver damage: an in vivo study and molecular modeling[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5):1671-1680.

[13] ILAN Y, GINGIS-VELITSKI S, BEN YA, et al. A plant cell-expressed recombinant anti-TNF fusion protein is biologically active in the gut and alleviates immune-mediated hepatitis and colitis[J]. *Immunobiology*, 2017, 222(3):544-551.

[14] 刘鑫,白梅荣.蒙药红花对急性肝损伤大鼠TNF- α 表达及肝细胞凋亡的影响[J].中国医科大学学报,2017,46(2):116-119.

[15] LIU HM, HAN YZ, GUO YM, et al. The protection effects of Liuweiwuling tablets against concanavalin A-induced acute immunological liver injury in mice[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2017, 33(1):133-140.

[16] WANG X, SUN L, ZHANG L, et al. Effect of adoptive transfer or depletion of regulatory T cells on triptolide-induced liver injury[J]. *Front Pharmacol*, 2016. DOI:10.3389/fphar.2016.00099.

[17] 程鉢冻,言枫,顾一煌.电针足三里对雷公藤甲素致急性肝损伤大鼠IL-10与TNF- α 的影响[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(2):245-246.

(收稿日期:2018-07-17 修回日期:2018-12-06)

(编辑:段思怡)