

李志满, 臧爱梅, 沙纪越, 等. 西洋参枳椇子配伍对急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(1): 375–380. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040159

LI Zhiman, ZANG Aimei, SHA Jiyue, et al. Protective Effect of Extract from America Ginseng and *Hovenia dulcis* Thunb against Acute Alcohol-induced Liver Injury in Mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(1): 375–380. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040159

西洋参枳椇子配伍对急性酒精性肝损伤的保护作用

李志满¹, 臧爱梅², 沙纪越¹, 李珊珊¹, 孙印石^{1,*}

(1. 中国农业科学院特产研究所, 吉林长春 130112;

2. 高密市农业农村局, 山东潍坊 261500)

摘要:目的: 研究西洋参枳椇子组合物对酒精所致小鼠急性肝损伤的预防保护作用。方法: ICR 小鼠适应饲养 1 周后, 随机分为正常组、模型组、西洋参枳椇子组合物 (I, II, III) 组。对小鼠连续灌胃西洋参枳椇子组合物 (100 mg/kg·bw) 14 d 后, 除正常组外, 其余各组均在 24 h 内灌胃 3 次酒精 (5 g/kg) 诱导肝损伤。末次给予酒精 6 h 后, 处死小鼠, 检测各组小鼠血清中 AST、ALT 活力及 TG 含量, 检测肝脏中 GSH-Px、SOD 活力及 GSH 和 MDA 含量, 通过 H & E 染色观察肝脏病理组织变化, 利用蛋白印记方法检测肝组织中 p-ERK、p-JNK 和 p-P38 蛋白的表达。结果: 与模型组小鼠比较, 西洋参枳椇子组合物能够明显降低由急性酒精摄入引起的血清中 AST、ALT 活力升高 ($P<0.05$), 降低血清中 TG 水平 ($P<0.05$) 和肝组织中 MDA 含量 ($P<0.01$), 提高肝组织中抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 活力 ($P<0.01$), 且升高肝组织中 GSH 水平 ($P<0.01$)。病理切片观察表明, 模型组以出现脂肪滴为变性为主, 部分出现炎性细胞浸润, 各给药组对小鼠肝脏病理变化有不同程度改善作用, 西洋参枳椇子组合物极显著抑制 p-ERK、p-JNK 和 p-P38 表达 ($P<0.01$), 抑制肝细胞凋亡。结论: 西洋参枳椇子组合物对急性酒精诱导的小鼠肝损伤具有较好的预防保护作用。

关键词: 西洋参, 枳椇子, 酒精, 肝损伤, 保护作用, 配伍

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)01-0375-06

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040159



本文网刊:

Protective Effect of Extract from America Ginseng and *Hovenia dulcis* Thunb against Acute Alcohol-induced Liver Injury in Mice

LI Zhiman¹, ZANG Aimei², SHA Jiyue¹, LI Shanshan¹, SUN Yinshi^{1,*}

(1. Institute of Special Wild Economic Animals and Plants, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Changchun 130112, China;

2. Gaomi City Bureau of Agriculture and Rural Areas, Weifang 261500, China)

Abstract: Objective: To study the preventive effects of American ginseng and *Hovenia dulcis* Thunb (AGH) on alcohol-induced acute liver injury in mice. Methods: After one week of adaptation, ICR mice were randomly divided into normal group, model group and AGH (I, II, III) groups. After giving the mice a continuous intragastric administration of AGH (100 mg/kg·bw) for 14 days, all groups except the normal group were given three times of alcohol (5 g/kg) within 24 hours to induce liver damage. After the third alcohol administration for 6 hours, the mice were sacrificed. The activities of Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and the content of Triglycerides (TG) in serum were tested. The activity of Glutathione peroxidase (GSH-Px), Superoxide dismutase (SOD) and the contents of Glutathione (GSH) and Malondialdehyde (MDA) were detected. Pathological changes of liver were observed by H & E staining. The expression of p-ERK, p-JNK and p-P38 protein in liver tissue was detected by WB method. Results: Compared with model group, AGH could significantly reduce the activities of AST and ALT in serum ($P<0.05$), decreased the level of TG in

收稿日期: 2021-04-15

基金项目: 吉林省科技计划发展项目 (20200708070YY); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (125161034-2021-016, 1610342020018)。

作者简介: 李志满 (1991-), 女, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向: 特种动植物产品功能性评价, E-mail: lzm091215@163.com。

* 通信作者: 孙印石 (1980-), 男, 博士研究生, 研究员, 研究方向: 特种动植物贮藏与产品研发, E-mail: sunyinshi2015@163.com。

serum ($P<0.05$) and MDA content in liver tissue ($P<0.01$). Meanwhile, AGH could also increase the activities of SOD and GSH-Px in liver tissue ($P<0.01$) and improve the level of GSH in liver tissue ($P<0.01$). Pathological observation showed that the main degeneration was fat drops, and some inflammatory cells were infiltrated in model group. AGH group had different degree of improvement on the pathological changes of the liver in mice. AGH significantly inhibited the expression of p-ERK, p-JNK and p-P38 ($P<0.01$) and inhibited the apoptosis of hepatocytes. Conclusion: AGH has obvious protective effect on acute alcohol-induced liver injury in mice.

Key words: Amercia ginseng; *Hovenia dulcis* Thunb; alcohol; liver injury; protective effect; compatibility

西洋参(American ginseng, AG)为五加科植物西洋参(*Panax quinquefolium* Linn.)的干燥根,具有补气养阴、清热生津的功效^[1]。西洋参主要活性成分为人参皂苷和多糖成分^[2-3],已被证明具有抗抑郁^[4]、抗肿瘤^[5]、提高机体免疫力^[6]、降血糖^[7]和抗肥胖^[8]等多种生物活性。有研究证明西洋参可消除小鼠脂肪肝、减少肝脏和肠道脂蛋白分泌,降低脂质循环水平,逆转代谢综合征^[9-10]。枳椇子(*Hovenia dulcis* Thunb)为鼠李科拐枣属植物枳椇的种子,具有解酒毒、止呕、清热利尿等功效。近年来,中药配伍类解酒制品纷纷涌向市场,主要成分以葛根、葛花和枳椇子为主,如食源复方解酒口服液、葛根解酒方、葛根-枳椇子解酒组合物等复方解酒口服液^[11]。其中枳椇子常被用于解酒护肝产品开发中^[12-14]。在2018年西洋参被卫健委批准为既是药品又是食品,引起了大家对西洋参的广泛关注。西洋参的特别之处在于补而无燥,常作为滋阴补肾中药出现在复方当中。基于西洋参与枳椇子的药效作用,本研究将西洋参与枳椇子进行配伍组合治疗酒精性肝损伤。

几十年来,医治酒精性肝损伤(ALD)仍未找到特效药物,因此,开展中药配伍理论的研究思路可能是治疗疾病的新方向。本研究通过预防灌胃小鼠组合物后建立急性酒精性肝损伤模型,检测小鼠血清中生化指标变化和抗氧化应激能力,观察肝脏病理组织病变程度和MAPK信号通路的变化。首次将西洋参与枳椇子配伍后探讨其对酒精性肝损伤的作用,为西洋参的开发应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

清洁级ICR健康雄性小鼠50只,体重为20~22g 辽宁长生生物技术股份有限公司,动物生产许可证SCXK(辽)2015-0001,合格编号211002300023526;西洋参 吉林省抚松县;枳椇子 山东济南秦越人农业发展有限公司;天冬氨酸氨基转移酶(Aspartateaminotransferase, AST)试剂盒、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)试剂盒、甘油三酯(Triglyceride, TG)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)试剂盒、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)试剂盒、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒、BCA法总蛋白测定试剂盒 南京建成生物工程研究所;苏木

素染液和伊红染液 Sigma-Aldrich公司;中性树胶索莱宝生物科技有限公司;RIPA(Radio-Immuno-precipitation assay)裂解缓冲液 Bio-world公司;BCA试剂盒 碧云天生物技术有限公司;化学发光试剂盒 美国密理博公司;phospho-ERK(p-ERK)、phospho-JNK(p-JNK)、phospho-P38(p-P38) 美国Santa cruz生物技术公司;GAPDH和二抗(鼠抗IgG) 美国Abcam公司。

Heraeus Megafuge 8R型超高速冷冻离心机 赛默飞世尔科技有限公司;IX51型显微镜 奥林巴斯公司;Epoch2型酶标仪 美国博腾仪器有限公司;MS204S型电子分析天平 瑞士Mettler Toledo公司;EG1150型生物组织包埋机、RM2265型切片机、HI1210型水浴锅、HI1220型烘片仪 徕卡显微系统(上海)贸易有限公司;Alpha2-4LD plus真空冷冻干燥机 德国Christ公司;ChemiDoc™ MP型全能成像仪 美国Bio-Rad公司。

1.2 实验方法

1.2.1 西洋参枳椇子提取物的制备 将西洋参和枳椇子放置于电热恒温鼓风干燥箱中,在60℃条件下干燥12h,分别按质量比1:1、2:1和1:2混合,将干燥的混合物粉碎,过60目筛网,向混合物中加入重量比为8倍量蒸馏水,浸泡1h,回流提取1h,然后以5000 r/min,离心10 min,获得上清液;再向残渣中加入按重量比为5倍量蒸馏水,回流提取0.5h,离心,获得上清液^[11],合并两次上清液,将三种水煎液放置于-80℃条件下冷冻4h后,真空冷冻干燥,即为组合物I、组合物II和组合物III,产率分别为16.7%、19.3%和16.75%,产率(%)=提取物干燥后重量(g)/生药重量(g)。

1.2.2 动物分组与给药方法 ICR小鼠在控温(22±3)℃,相对湿度为(55%±15%)环境中饲养,自由进食、饮水适应1周后,随机分为五组,即为正常组、模型组、组合物I组、组合物II组和组合物III组。西洋参枳椇子组合物组以100 mg/kg·bw剂量连续灌胃小鼠14d,正常组及模型组给予生理盐水。各组在最后一次给予受试物30 min后,除正常组外,24h内灌胃小鼠3次酒精(5 g/kg),酒精灌胃结束间隔6h后,取血,麻醉处死小鼠,分离肝脏^[15]。

1.2.3 血液和组织样本采集 末次给予酒精6h后,取血后,麻醉处死,分离肝脏,选取左叶常温保存于福尔马林中,其余肝脏保存于-80℃。将血液室温静

置 30 min, 在 4 ℃, 以 1000 r/min 离心 30 min, 分离血清, 保存于 -80 ℃。

1.2.4 生化指标检测 血清中 AST、ALT 和 TG 水平与肝组织中 GSH-Px、SOD、GSH 试剂盒和 MDA 试剂盒指标检测按照试剂盒提供的说明书进行规范操作。

1.2.5 肝脏病理学检测 将固定肝组织标本切取厚度不超过 0.5 cm 小块置于包埋盒中, 用自来水冲洗 24 h, 经由低浓度到高浓度酒精脱水, 用溶于石蜡的透明剂二甲苯透明后, 浸蜡包埋。用蜡块固定在旋转切片机上, 切成 5 μm 厚度薄片, 温水展开贴在载玻片上。将切片进行苏木精和伊红(H&E)染色, 中性树胶封片, 显微镜下观察肝组织病理学变化。

1.2.6 蛋白印记检测肝组织中蛋白的表达 运用 BCA 法测定细胞蛋白浓度, 将 SDS-PAGE(10%~12%)分离凝胶分离等量的蛋白样品, 转移到 PVDF 膜上, 然后封闭 1 h, 经 p-ERK、p-JNK、p-P38 和 GAPDH 一抗孵育, 4 ℃ 条件下放置过夜, 然后使用酶标二抗室温孵育 1 h。将 A 和 B 试剂等体积混合, PVDF 膜与混合液充分接触, 在全能型成像系统中曝光。

1.3 数据处理

实验结果以平均值±标准差($\bar{x} \pm S$)表示, 采用 SAS 9.2 软件 GLM 过程进行单因素方差分析, 利用 Duncan 法进行显著性分析, $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著。

2 结果与分析

2.1 西洋参枳椇子组合物对小鼠血清转氨酶的影响

AST 主要分布在肝细胞细胞质和线粒体中, ALT 主要分布在细胞质中, 肝细胞损伤后释放到血液, 两种转氨酶活性增加, 血液中 AST 和 ALT 酶水平可以作为肝损伤信号, 反映肝脏受损情况^[16]。如图 1 所示, 与正常组相比, 模型组中 ALT 和 AST 活力极显著升高($P < 0.01$), 表明酒精引起小鼠肝细胞损伤, 转氨酶活力升高; 与模型组相比, 西洋参枳椇子组合物 I 极显著降低 ALT 活力($P < 0.01$)且显著降低 AST 水平($P < 0.05$), 西洋参枳椇子组合物 II、III 极显著降低 ALT 和 AST 活力($P < 0.01$), 西洋参给药组间无显著性差异。血清中转氨酶的活力下降, 说明西洋参枳椇子组合物具有保护肝细胞的作用。

2.2 西洋参枳椇子组合物对血清中甘油三酯的影响

甘油三酯由肝脏合成, 是脂肪酸在人体内储存和运输的主要形式, 过量摄入酒精可以使肝脏中甘油三酯积累, 引起肝脏脂质代谢异常^[17]。与正常组相比, 模型组小鼠血清中 TG 含量极显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 组合物 I、II 组显著降低小鼠血清中 TG 含量($P < 0.05$), 组合物 III 极显著降低 TG 含量($P < 0.01$), 各组间无显著性差异。结果表明组合物能够降低小鼠血清脂类物质水平(图 2)。

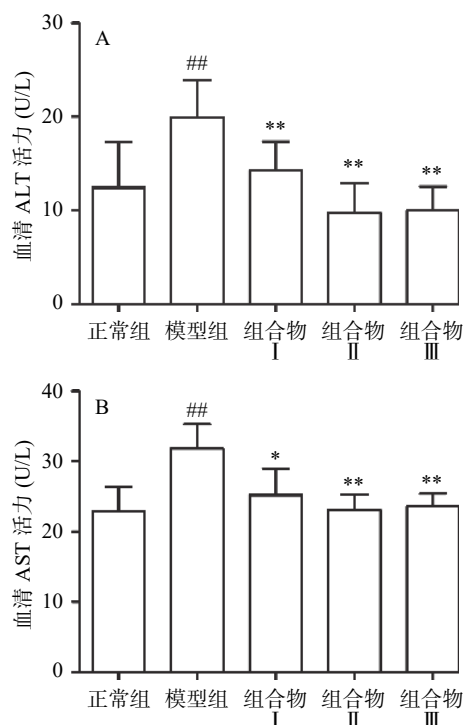


图 1 西洋参枳椇子组合物对小鼠血清 ALT(A)和 AST(B)活力的影响

Fig.1 Effect of AGH on on the activities of serum ALT and AST in mice

注: 与正常组比较, [#] $P < 0.05$ 表示差异显著, ^{##} $P < 0.01$ 表示差异极显著; 与模型组相比, ^{*} $P < 0.05$ 表示差异显著, ^{**} $P < 0.01$ 表示差异极显著; 图 2~图 5 同。

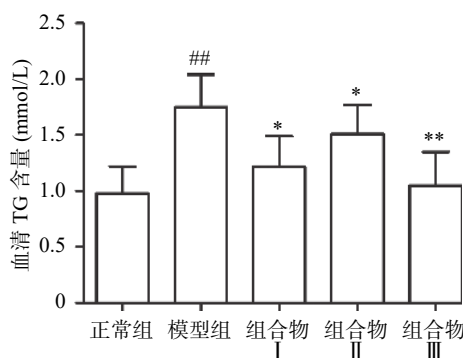


图 2 西洋参枳椇子对小鼠血清 TG 含量的影响

Fig.2 Effect of AGH on on the content of serum TG in mice

2.3 西洋参枳椇子组合物对小鼠肝组织抗氧化能力的影响

酒精在肝脏被酒精脱氢酶转化为有害物质乙醛, 乙醛随后被醛脱氢酶代谢为乙酸, 在代谢过程中可以促进自由基如活性氧(ROS)产生, 进而引起脂质过氧化^[18]。此外, 过量 ROS 导致脂质过氧化产物 MDA 产生, 使抗氧化剂水平降低, 导致氧化还原平衡失调^[19]。肝细胞内含有内源性抗氧化酶, SOD 和 GSH-Px 可以维持氧化应激稳态, 但酒精摄入增加活性氧水平, 影响抗氧化酶水平, 从而导致肝脏损伤^[20]。实验结果显示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝组织内抗氧化酶 SOD、GSH-Px 活力极显著降低($P < 0.01$),

还原型 GSH 含量极显著降低 ($P<0.01$) 和 MDA 含量极显著升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, 组合物 I、II、III 极显著升高了 SOD、GSH-Px 活力 ($P<0.01$) 和 GSH 水平 ($P<0.01$), 极显著降低 MDA 含量 ($P<0.01$)。组合物 II 中 GSH-Px、SOD 活力和 GSH 含量极显著高于组合物 I, 具有显著性差异 ($P<0.01$), 同时 GSH-Px 和 SOD 活力也高于组合物 III, 但无统计学差异; 组合物 II 中 MDA 含量极显著

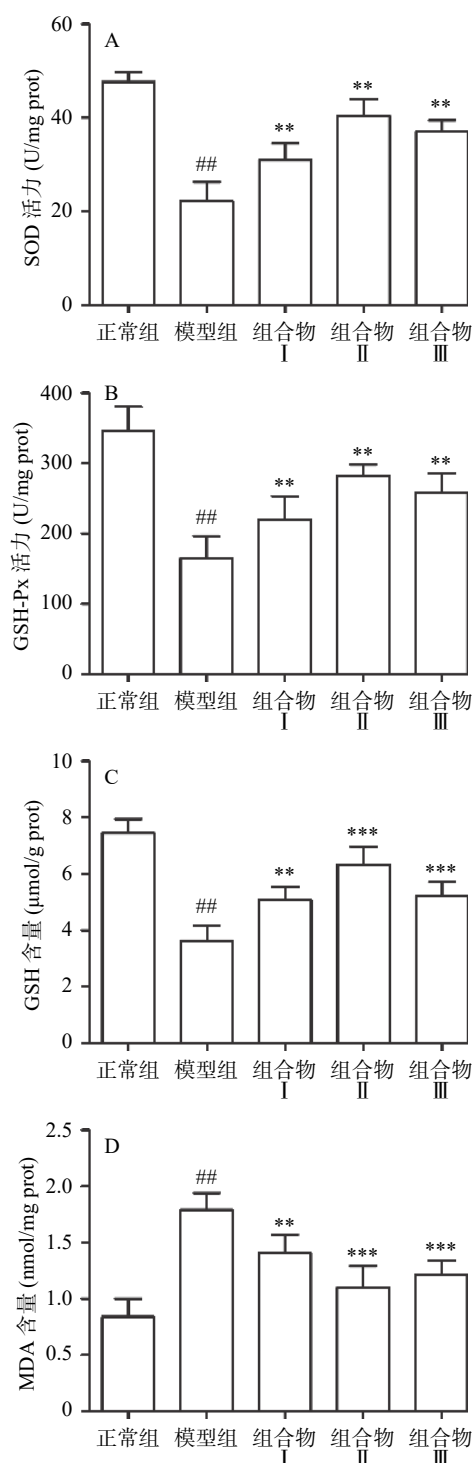


图3 西洋参枳椇子组合物对小鼠肝组织中 SOD(A)、GSH-Px(B)活性和 GSH(C)、MDA(D)含量的影响

Fig.3 Effects of AGH on SOD, GSH-Px activity and GSH, MDA content of liver tissue in mice

低于组合物 I ($P<0.05$), 低于组合物 III, 但无统计学差异。由此可说明组合物 II 抗氧化能力高于组合物 I 和组合物 III, 结果提示该组合物明显改善小鼠肝组织中酒精引起的氧化应激情况 (图 3)。

2.4 西洋参枳椇子组合物对小鼠肝脏病理的影响

肝脏病理组织 H&E 染色结果显示, 正常组小鼠肝细胞排列整齐, 形态正常, 未出现明显变性、坏死; 模型组小鼠肝组织中细胞间出现大量白色脂滴和炎性细胞浸润情况, 说明酒精引起肝细胞中脂质代谢异常; 西洋参枳椇子组中小鼠肝细胞排列逐渐紧密、脂滴数量逐渐减少并且炎性浸润程度减轻, 说明组合物具有改善脂质代谢和抗炎的作用 (图 4)。

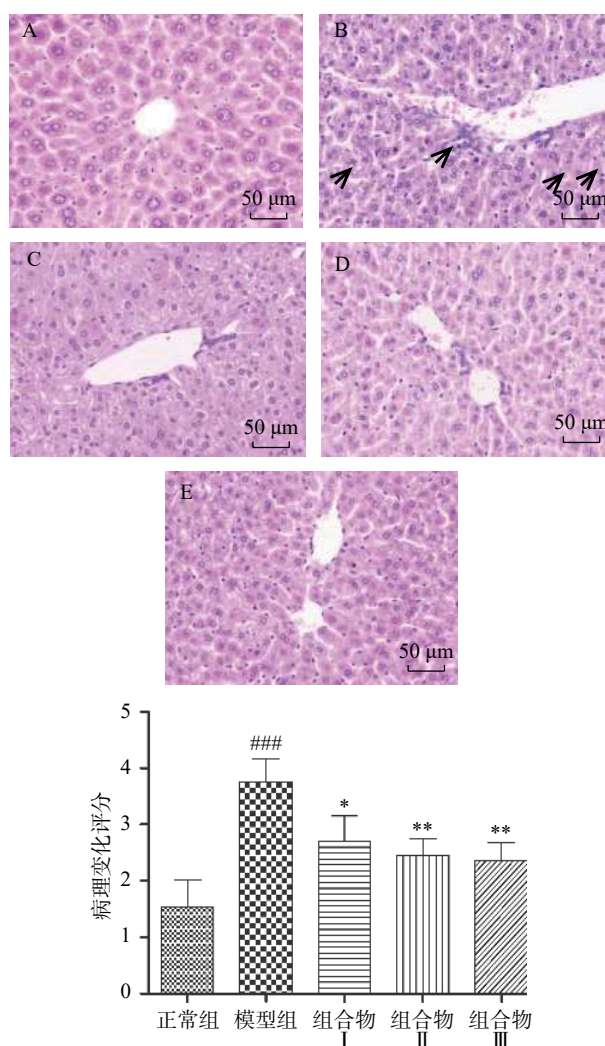


图4 西洋参枳椇子组合物对小鼠肝组织病理形态 (苏木精-伊红染色, 400×)

Fig.4 Liver pathomorphology in different groups (H & E Staining, 400×)

注: A 正常组; B 模型组; C 组合物 I 组; D 组合物 II 组; E 组合物 III 组。

2.5 西洋参枳椇子组合物对小鼠肝脏 MAPK 信号通路的影响

与正常组相比, 模型组中 p-ERK、p-JNK 和 p-P38 的水平明显增加 ($P<0.01$), 组合物, 组合物 I、II、III 极显著降低 p-ERK、p-JNK 和 p-P38 的表达

($P<0.01$)。结果表明,西洋参枳椇子组合物可能抑制 ERK、JNK 和 P38 的磷酸化从而减轻肝细胞凋亡(图 5)。

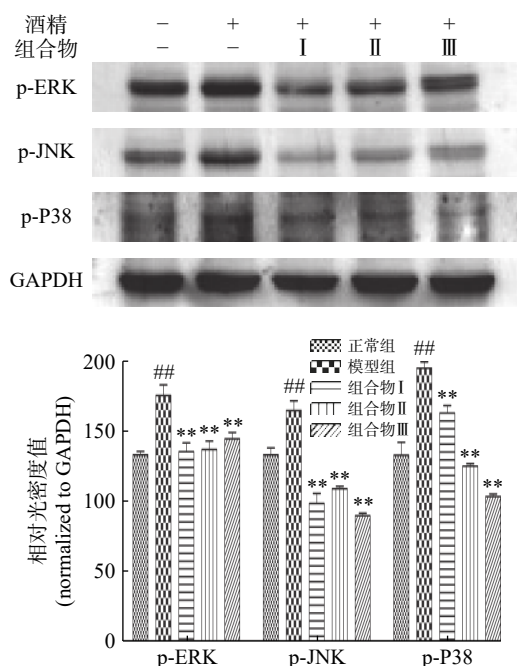


图 5 西洋参枳椇子组合物对 MAPK 信号通路中 p-JNK、p-P38、p-ERK 的影响

Fig.5 Effects of AGH on p-ERK, p-JNK and p-P38 in MAPK signaling pathway

3 结论

肝脏是药物代谢和解毒功能的重要器官,日常生活中过量饮酒或服用药物都会引发肝脏的损伤^[21-22]。肝细胞中储存了大量血清转氨酶 AST 和 ALT,当细胞膜受损时,膜通透性增加,胞内大量 AST、ALT 扩散到血液中,以 AST、ALT 水平高低判断肝细胞是否损伤^[16]。而且在 ALD 早期发病机理研究表明,酒精进入机体后,乙醇可影响脂肪代谢,导致 TG 在肝细胞内沉积,大量蓄积导致病变^[23-24]。酒精经酶代谢时,能够诱导细胞内产生 ROS,消耗大量还原性物质如 GSH,从而无法清除过多自由基,引起氧化应激,导致细胞脂质过氧化产物迅速增加,肝细胞膜受损^[25]。因此 GSH 多少是衡量抗氧化能力重要因素^[26],MDA 含量可以反映过氧化损伤和细胞受损程度^[18]。

ALD 早期损伤多可逆转,如及时进行针对性治疗可防止发展到肝硬化、肝癌等疾病,有效预防与治疗 ALD 已成为医药与功能性食品领域研究热点,并且研究证明食药同源天然产物具有较好预防保护酒精性肝损伤的作用^[27]。因此,本实验采用食药同源西洋参和枳椇子组合物,通过西洋参与枳椇子配伍后提取出有效成分,并发现其对酒精性肝损伤具有保护作用,其作用机制可能与改善脂质代谢、提高抗氧化能力和抑制 MAPK 信号通路活化有关,这一结果为西洋参与枳椇子配伍应用提供了理论基础。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 一部. 2020 年

版,北京:中国医药科技出版社,2020:136. [National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Part I. 2020 Edition, Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 136.]

[2] 李珊珊,孙印石. 西洋参多糖结构与药理活性研究进展[J]. 特产研究, 2017, 39(3): 68-71. [LI S S, SUN Y S. Research achievements on structures and activities of polysaccharide from *Panax quinquefolius* [J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research, 2017, 39(3): 68-71.]

[3] 王蕾,王英平,许世泉,等. 西洋参化学成分及药理活性研究进展[J]. 特产研究, 2007(3): 73-77. [WANG L, WANG Y P, XU S Q, et al. A review on studies of the components and pharmacological activity of *Panax quinquefolium* L. [J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research, 2007(3): 73-77.]

[4] LI Z M, ZHAO L J, CHEN J B, et al. Ginsenoside Rk1 alleviates LPS-induced depression-like behavior in mice by promoting BDNF and suppressing the neuroinflammatory response[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 530(4): 658-664.

[5] WANG C Z, HUANG W H, ZHANG C F, et al. Role of intestinal microbiome in American ginseng-mediated colon cancer prevention in high fat diet-fed AOM/DSS mice[J]. Clinical & Translational Oncology, 2018, 20(3): 302-312.

[6] GHOSH R, BRYANT D L, FARONE A L. *Panax quinquefolius* (North American Ginseng) polysaccharides as immunomodulators: Current research status and future directions[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5854-5877.

[7] VUKSAN V, XU Z Z, JOVANOVSKEI E, et al. Efficacy and safety of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: A double-blind, randomized, cross-over clinical trial[J]. European Journal of Nutrition, 2019, 58(3): 1237-1245.

[8] RUI L, JING Z Z, WEN C L, et al. Anti-obesity effects of protopanaxdiol types of Ginsenosides isolated from the leaves of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) in mice fed with a high-fat diet[J]. Fitoterapia, 2010, 81(8): 1079-1087.

[9] SINGH R K, LUI E, WRIGHT D, et al. Alcohol extract of North American ginseng (*Panax quinquefolius*) reduces fatty liver, dyslipidemia, and other complications of metabolic syndrome in a mouse model[J]. Canadian Journal of Physiology Pharmacology, 2017, 95(9): 1046-1057.

[10] YU C, WEN X D, ZHANG Z, et al. American ginseng significantly reduced the progression of high-fat-diet-enhanced colon carcinogenesis in Apc(Min/+) mice[J]. Journal of Ginseng Research, 2015, 39(3): 230-237.

[11] 张鸿志,李璐,刘永明,等. 解酒制品研究进展[J]. 酿酒科技, 2021(9): 65-73. [ZHANG H Z, LI L, LIU Y M, et al. Research progress in anti-Hangover products[J]. Liquor-Making Science & Technology, 2021(9): 65-73.]

[12] 李志满,邵紫君,李珊珊,等. 人参枳椇子提取物对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(14): 302-306, 313. [LI Z M, SHAO Z J, LI S S, et al. Protective effect of extract from *Panax ginseng* and *Hovenia dulcis* Thunb against al-

- cohol-induced liver injury in mice[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2019, 40(14): 302–306, 313.]
- [13] 柳海艳, 钟赣生, 李怡文, 等. 醇提和水提葛花枳椇子及其配伍对酒精性肝损伤大鼠肝脏抗氧化功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4): 1181–1184. [LIU H Y, ZHONG G S, LI Y W, et al. Effect of different proportion of *Flos Puerariae* and *Semen Hoveniae* extracted by alcohol or water on the livers antioxidant function of alcoholic liver injury rats[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2012, 27(4): 1181–1184.]
- [14] 唐晖慧, 金美东. 枳椇子、桑椹、青果复方组合物对小鼠肝脏的保护作用[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(12): 354–358. [TANG H H, JIN M D. Hepatoprotective effect of mixture of *Hovenia duleis*, *Morus alba*, and *Canarium album* on liver of mice[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2014, 35(12): 354–358.]
- [15] 王瑞婕, 杨勇, 白婷. 大黄素甲醚对酒精性肝损伤中 SIRT1-AMPK 通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1557–1562. [WANG R J, YANG Y, BAI T. Effect of physcion on SIRT1-AMPK pathway in alcoholic liver injury[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2020, 36(11): 1557–1562.]
- [16] YANG M H, CHEN M, MO H H, et al. Utilizing experimental mouse model to identify effectors of hepatocellular carcinoma induced by HBx antigen[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 409–441.]
- [17] ALVES-BEZERRA M, COHEN D E. Triglyceride metabolism in the liver[J]. *Comprehensive Physiology*, 2017, 8(1): 1–8.]
- [18] LIANG H W, YANG T Y, TENG C S, et al. Mulberry leaves extract ameliorates alcohol-induced liver damages through reduction of acetaldehyde toxicity and inhibition of apoptosis caused by oxidative stress signals[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2021, 18(1): 53–64.]
- [19] XING H, JIA K, HE J, et al. Establishment of the tree shrew as an alcohol-induced fatty liver model for the study of alcoholic liver diseases[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128253.]
- [20] KOURKOUMPETIS T, SOOD G. Pathogenesis of alcoholic liver disease: An update[J]. *Clinics in Liver Disease*, 2019, 23(1): 71–80.]
- [21] WANG Z, HAO W, HU J, et al. Maltol improves APAP-induced hepatotoxicity by inhibiting oxidative stress and inflammation response via NF- κ B and PI3K/Akt signal pathways[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 395–410.]
- [22] TESCHKE R. Alcoholic liver disease: Alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(4): 106–163.]
- [23] LI M, WU C, GUO H, et al. Mangiferin improves hepatic damage-associated molecular patterns, lipid metabolic disorder and mitochondrial dysfunction in alcohol hepatitis rats[J]. *Food & Function*, 2019, 10(6): 3514–3534.]
- [24] ZHANG Y, JIANG M, CUI B W, et al. P2X7R receptor-targeted regulation by tetrahydroxystilbene glucoside in alcoholic hepatosteatosis: A new strategy towards macrophage-hepatocyte crosstalk[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2020, 177(12): 2793–811.]
- [25] ZHANG W, YANG J, LIU J, et al. Red yeast rice prevents chronic alcohol-induced liver disease by attenuating oxidative stress and inflammatory response in mice[J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2021, 00: e13672.]
- [26] VAIRETTI M, DI PASQUA L G, CAGNA M, et al. Changes in glutathione content in liver diseases: An update[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 364–403.]
- [27] 曲航, 高鑫, 伊娟娟, 等. 食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护作用研究进展[J]. *食品科学*, 2020, 41(17): 283–290. [QU H, GAO X, YI J J, et al. Review on the protective effects of food-derived natural compounds on alcohol-induced liver injury[J]. *Food Science*, 2020, 41(17): 283–290.]