

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.6.08

茵栀解毒颗粒保护肝损伤药理作用的研究

兰新财,赵丽丽,叶志惠,欧 彬

(浙江金大康动物保健品有限公司,浙江金华 321016)

[收稿日期] 2016-11-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 06-0056-08 [中图分类号] S853.74

[摘 要] 为评价茵栀解毒颗粒对肝损伤保护的药理作用,采用四氯化碳引起小鼠肝损伤模型,考察茵栀解毒颗粒保护肝损伤的作用。结果显示,茵栀解毒颗粒对肝脏指数影响差异不显著,中剂量组 ALT 显著低于阳性对照组($P<0.05$),AST 极显著低于阳性对照组($P<0.01$),ALP 各试验组与阳性对照组均无显著差异($P>0.05$);低剂量组 CAT 活力显著高于阳性对照组($P<0.05$),高剂量组 SOD 极显著高于阳性对照组($P<0.01$),CAT 显著高于阳性对照组($P<0.05$);肝脏组织切片显示,低剂量组大部分动物的肝脏细胞形态均正常,未见变性、死亡等现象,中剂量组和高剂量组的肝组织结构正常。结果表明,茵栀解毒颗粒具有明显的保护肝损伤的作用。

[关键词] 茵栀解毒颗粒;小鼠;肝损伤;药理作用

The Pharmacological Action Study of Yinzhi Jiedu Granules to Protect Liver Injury

LAN Xin-cai, ZHAO Li-li, YE Zhi-hui, OU Bin

(Zhejiang Jindakang Animal Health Co., Ltd., Jinhua, Zhejiang 321016, China)

Abstract: The aim of this study was to investigate the pharmacological effects of Yinzhi Jiedu Granule on liver injury, liver injury mouse model caused by CCl_4 was selected for the research to evaluated the effects of Yinzhi Jiedu Granule in protection of hepatic injury. The results showed that effect of Yinzhi Jiedu Granule on liver index was not significantly different, ALT in the middle dose group was significantly lower than that in positive control group($P<0.05$), AST was extremely significantly lower than that in positive control group($P<0.01$), ALP in all experimental groups was no significantly difference than that in positive control group($P>0.05$); CAT activity in the low dose group was significantly higher than that in positive control group($P<0.05$), SOD activity in the high dose group was extremely significantly higher than that in positive control group($P<0.01$), CAT activity in the high dose group was significantly higher than that in positive control group($P<0.05$); Liver tissue sections showed that the liver cells of most samples in the low dose group were normal, and there was no degeneration and death. The liver tissues of the middle and the high dose group were normal. These results showed that Yinzhi Jiedu Granule has obvious effect of protecting liver injury.

Key words: Yinzhi Jiedu Granule; mice; liver injury; pharmacological action

随着养猪集约化程度的不断提高,造成猪肝损伤的原因越趋复杂多样。饲料中霉菌毒素、重金属污染非常普遍,抗生素和各种化学合成药物使用频繁,环境应激压力大,以及许多疫病均会造成肝脏损伤。药物使用频繁,也会产生肝毒性等副作用。目前化药中没有非常有效的保肝护肝药物。因此,研究开发具有保护肝脏的药物对当前猪病的防治具有重要意义。

《伤寒论》中收载有茵陈蒿汤,《医方集解》中收载有龙胆泻肝汤等经典方剂,《中国药典》收载了茵栀黄颗粒、茵栀黄胶囊和茵栀黄泡腾片等治疗肝功能异常的药物。但是在兽医领域针对保肝药物的研究较少。

茵栀解毒颗粒最早收载于浙江省兽药地方标准,于 2011 年收载于《兽药国家标准汇编》第二册。该产品主要由茵陈、栀子、虎杖、黄芩、钩藤等组成,茵陈为菊科植物滨蒿 (*Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.) 或茵陈蒿 (*Artemisia capillaries* Thunb.) 的干燥地上部分。主要含具有利胆作用的蒿属香豆精,还含有绿原酸、咖啡酸等。该药具有清利湿热、利胆退黄之功效;栀子为茜草科植物栀子 (*Gardenia jasminoides* Ellis) 的干燥成熟果实,主要含异栀子甙、去羟栀子甙,具有泻火解毒、清热利尿、凉血之功效;虎杖为蓼科植物虎杖 (*Polygonum cuspidatum* Sieb. Et Zucc.) 的干燥根茎和根,主要含大黄素、虎杖甙等,具有利湿退黄、清热解毒之功效;黄芩为唇形科植物黄芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 的干燥根,含黄酮类,其中以黄芩甙元、黄芩甙为主要有效成分,具有清热燥湿、泻火解毒之功效。钩藤为茜草科植物钩藤 (*Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.)、大叶钩藤 (*Uncaria rhynchophylla* Wall.)、毛钩藤 (*Uncaria hirsuta* Havil.)、华钩藤 (*Uncaria sinensis* (Oliv.) Havil.) 或无柄钩藤 (*Uncaria sessilifructus* Roxb.) 的干燥带钩茎枝,主要含吲哚生物碱,具有药理活性的成分主要有钩藤碱、异钩藤碱等,具有清热平肝、熄风定惊之功效^[1-2]。处方诸药配伍,具有清热解毒、疏肝解痉的功能^[3],主要用于畜禽保肝护肝。现代药理研究表明^[2]:处方中绿原酸、栀子苷、黄芩苷、钩藤生物碱等活性成分具有显

著的抗炎、抗氧化、保护肝细胞和促进胆汁分泌等作用。以茵陈、栀子、黄芩为主的茵栀黄具有显著的保肝作用^[4-8]。为进一步验证该产品对肝功能的保护作用机理,本试验研究观察了该药保护肝损伤的药理作用,为其进一步增加靶动物临床治疗及新药申报提供科学依据。

1 材 料

1.1 试验药物 茵栀解毒颗粒(由浙江金大康动物保健品有限公司提供,规格:每 1 g 本品相当于原生药 1.6 g,批号:20160611);联苯双酯滴丸(由北京协和药厂提供,批号:14090101)。

1.2 试验动物 SPF 昆明小鼠,体重为 18~22 g,雄性,由上海杰思捷实验动物有限公司提供。

1.3 试验材料 丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(批号:160703)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(批号:160703)、碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(批号:160705)、丙二醛(MDA)试剂盒(批号 160609)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号:160522)、过氧化氢酶(CAT)试剂盒(批号:160613)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号:160618);南京建成生物工程有限公司。四氯化碳(CCl₄):分析纯,使用时用花生油配制成 0.1% 的花生油溶液。花生油:鲁花一级压榨花生油,批号 20160426。常规解剖器械、电子天平等。

1.4 主要试验仪器 酶标仪:iMark, Bio-Rad。组织匀浆机:T10B, IKA。低温高速离心机:3K15 型,德国 Sigma 公司。微型漩涡混合仪:WH-3 型,上海沪西分析仪器厂。电子分析天平:BSA224S 型,北京赛多利斯天平有限公司。

2 方 法

2.1 动物分组和处理 取 60 只小鼠,随机分成 6 组,每组 10 只,分别为阴性对照组,四氯化碳损伤模型组(阳性对照),联苯双酯组(20 mg/kg),茵栀解毒颗粒低(1 mg/kg)、中(5 mg/kg)、高(10 mg/kg)剂量组。阴性对照组及四氯化碳模型组给生理盐水,其余四组给对应药物,连续灌胃 7 d,每组灌胃体积相等,于末次给药后 1 h,除阴性对照组腹腔注射花生油外,其余各组均腹腔注射 0.1% CCl₄ 花生油溶液 10 mL/kg。染毒 16 h 后,所有小鼠采用眼眶

放血采血,分离血清,测血清中ALT、AST、ALP的活性。取血后每只小鼠立即剖腹,取相同部位一块肝组织,用10 %福尔马林溶液固定,进行石蜡包埋切片。同时另取相同部位的一小块肝组织用生理盐水制备成10%的肝匀浆,测定SOD、MDA、CAT、GSH-Px。

2.2 脏器指数测定 试验结束后,将动物称重,将肝脏用4℃生理盐水洗去血污,滤纸拭干并取肝脏称重,按以下公式计算肝脏指数。

肝脏指数=肝质量(g)/体质量(g)×100%。

2.3 生化指标检测 取血后,待血液充分凝固,4℃,3000 r·min⁻¹,离心10 min 分离血清,送检测定ALT和AST、ALP水平。

按试剂盒使用说明操作,测定肝脏中的SOD、MDA、CAT、GSH-Px。

2.4 病理学检查 用10%的福尔马林溶液固定肝组织,常规石蜡包埋切片(片厚5 μm),HE染色,光镜下观察肝组织病理学变化。将肝组织损伤程度

分为4级:0级(-)肝组织结构正常,无明显变性,坏死及炎症细胞浸润;Ⅰ级(+),肝小叶结构尚正常,可见明显的混浊肿胀,气球样或脂肪变性,散在点状坏死;Ⅱ级(++),肝小叶结构不清,可见明显的灶状坏死,伴有炎症细胞浸润;Ⅲ级(+++)肝小叶结构不清、可见明显的片状坏死,伴有炎症细胞浸润。

2.5 统计学分析 各项数据采用 $\bar{X}\pm SD$ 表示,所有资料的统计分析均用SPSS17.0进行统计,并进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 对小鼠体重及肝脏指数的影响 从表1数据可以看出,各诱导肝损伤试验组的肝脏指数均大于阴性对照组,表明CCl₄能够引起小鼠肝脏明显肿大,但各给药组与阳性对照组相比差异不显著,且从数据上看也无明显趋势。

3.2 对急性肝损伤小鼠血清生化的影响 应用CCl₄进行肝损伤诱导后,各试验组血清生化指标见表2。

表 1 对小鼠肝脏重量及肝脏指数的影响 (n=10)

Tab 1 Effects on liver weight and liver index of mice (n=10)

分组	初重	末重	肝脏重	肝脏指数/%
阴性对照	26.16±1.23	29.38±1.30	1.29±0.18	4.37±0.46
阳性对照	26.01±2.11	27.22±1.54	1.28±0.19	4.69±0.58
联苯双酯 20 mg/kg	24.81±1.72	26.37±1.81	1.25±0.16	4.74±0.43
1 mg/kg	25.53±1.71	27.53±2.64	1.27±0.12	4.63±0.27
5 mg/kg	24.94±1.42	28.89±2.13	1.43±0.20	4.92±0.52
10 mg/kg	24.28±0.79	27.53±1.38	1.28±0.12	4.65±0.24

与阳性对照组相比 * 表示差异显著 (P<0.05), ** 表示差异极显著 (P<0.01)

Compared to positive control group, * P<0.05, ** P<0.01

表 2 对小鼠血清生化指标的影响 (n=10)

Tab 2 Effects on serum biochemical indexes of mice (n=10)

分组	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (金氏单位/100 mL)
阴性对照	9.61±3.16 **	14.18±2.48 **	23.62±7.05
阳性对照	50.29±19.35	28.01±7.07	21.69±4.63
联苯双酯 20 mg/kg	35.39±17.04	28.85±10.36	22.74±7.75
1 mg/kg	42.51±17.48	20.17±8.24	17.51±4.36
5 mg/kg	34.73±20.80 *	17.98±5.84 **	20.37±5.37
10 mg/kg	59.62±18.38	25.03±9.24	19.15±4.65

与阳性对照组相比 * 表示差异显著 (P<0.05), ** 表示差异极显著 (P<0.01)

Compared to positive control group, * P<0.05, ** P<0.01

由表 2 数据可见,阳性对照组的 ALT、AST 水平平均极显著($P<0.01$)高于阴性对照组,表明造模成功。与阳性对照组相比,除高剂量给药组外所有试验组的 ALT 水平均降低,其中中剂量组显著低($P<0.05$)于阳性对照组。三个给药剂量组的 AST 水平均低于阳性对照组,其中中剂量组极显著

($P<0.01$)低于阳性对照。但是从血清 ALP 水平来看,各试验组与阳性对照组及阴性对照组均没有显著差异($P>0.05$)。

3.3 对急性肝损伤小鼠 SOD、MDA、CAT、GSH-Px 的影响 试验结束后分别对各试验组进行肝脏中过氧化物酶进行测定,具体见表 3。

表 3 对小鼠肝脏 SOD、CAT、GSH-Px 活力及 MDA 含量的影响($n=10$)

Tab 3 Effects on the activity of SOD, CAT, GSH-Px and MDAcontent($n=10$)				
分组	SOD	MDA	CAT	GSH-Px
阴性对照	279.46±37.13 **	0.54±0.14	15.99±15.51	415.49±45.86 *
阳性对照	197.45±36.93	0.69±0.29	15.51±2.57	362.17±50.00
联苯双酯 20 mg/kg	261.19±25.85 **	0.61±0.14	16.67±2.07	366.68±35.76
1 mg/kg	228.94±59.78	0.60±0.11	18.32±2.27 *	360.90±33.17
5 mg/kg	217.00±27.10	0.60±0.19	16.62±1.92	361.99±34.21
10 mg/kg	271.26±20.65 **	0.48±0.05 *	17.96±2.08 *	402.30±63.52

与阳性对照组相比 * 表示差异显著($P<0.05$), ** 表示差异极显著($P<0.01$)
Compared to positive control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

由表3数据可见,阳性对照组的SOD活性极显著($P<0.01$)低于阴性对照,同时GSH-Px亦显著降低($P<0.05$),同时肝脏中的MDA含量升高,表明造模成功。药物对照组和高剂量组的SOD活力极显著($P<0.01$)高于阳性对照组,高剂量组的CAT也显著($P<0.05$)的高于阳性对照,同时肝脏中的MDA含量显著($P<0.05$)低于阳性对照组;低剂量组的CAT活力也显著($P<0.05$)的高于阳性对照组;肝脏中GSH-Px活力水平均与阳性对照组差异不显著。

3.4 对急性肝损伤小鼠肝脏组织病理学的影响

3.4.1 阴性对照组 从肝脏的组织切片上看,阴性对照组的肝组织结构正常,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,肝细胞索、肝血窦排列规则,肝小叶结构完整,肝细胞形态正常、胞浆胞核无异常,未见细胞变性、炎性细胞浸润等现象,见图 1、图 2。

3.4.2 阳性对照组 阳性对照组从肝脏切片上可以明显看到肝细胞脂肪变性,肝细胞多数肿大,胞浆疏松呈网状、半透明,并有点状和片状的肝细胞坏死,以中央静脉周边细胞变性和坏死较为严重,

见图 3、图 4。

3.4.3 药物对照组 药物对照组部分小鼠出现了肝细胞的脂肪变性,但总体情况良好,肝小叶结构完整,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,大小均匀,无变性、坏死等病理改变,肝索排列整齐,无炎症细胞浸润,见图 5、图 6。

3.4.4 低剂量组 从低剂量组的病理切片可以看出,大部分动物的肝脏细胞形态均正常,未见变性、死亡等现象,仅见少数动物在中央静脉周边部分肝细胞发生脂肪变性,并有少数的片状坏死,变性、坏死情况显著少于阳性对照组,见图 7、图 8。

3.4.5 中剂量组 从肝脏的组织切片上看,中剂量组的肝组织结构正常,肝小叶结构完整,肝细胞形态正常、胞浆胞核无异常,未见细胞变性、炎性细胞浸润等现象,见图 9、图 10。

3.4.6 高剂量组 从肝脏的组织切片上看,高剂量组的肝组织结构正常,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,大小均匀,无变性、坏死等病理改变,肝索排列整齐,无炎症细胞浸润,见图 11、图 12。

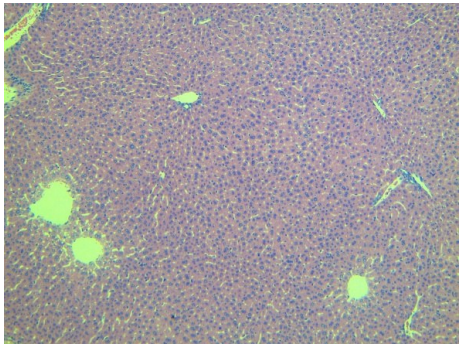


图 1 对照组肝组织 (×100)

Fig 1 Liver tissue of control group (×100)

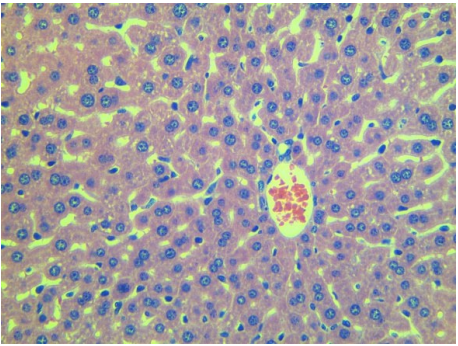


图 2 对照组肝组织 (×400)

Fig 2 Liver tissue of control group (×400)

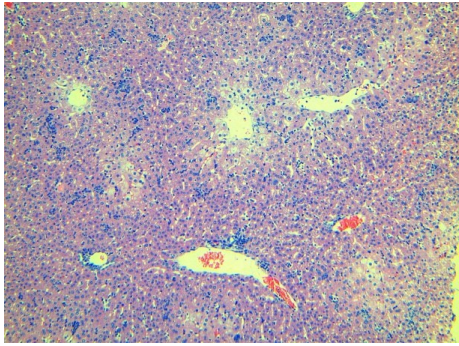


图 3 阳性对照组肝组织 (×100)

Fig 3 Liver tissue of positive control group (×100)

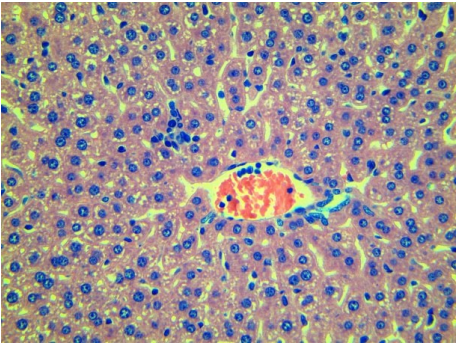


图 4 阳性对照组肝组织 (×400)

Fig 4 Liver tissue of positive control group (×400)

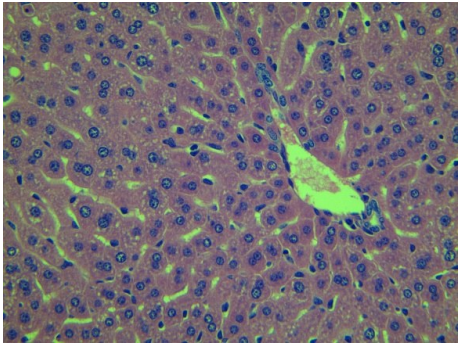


图 5 药物对照组肝组织正常 (×400)

Fig 5 Normal liver tissue of drug control group (×400)

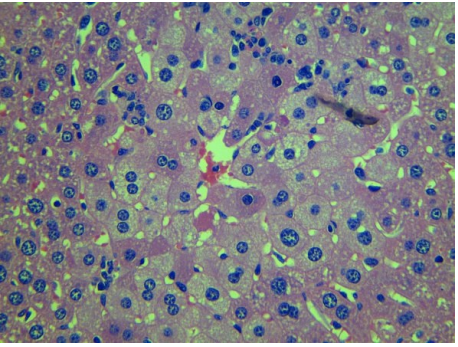


图 6 药物对照组肝组织肿大、脂肪变性 (×400)

Fig 6 Hepatocyte enlargement and steatosis of drug control group (×400)

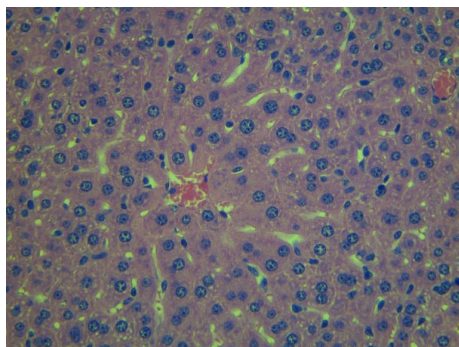


图 7 低剂量组肝组织正常 (×400)

Fig 7 Normal liver tissue of the low dose group (×400)

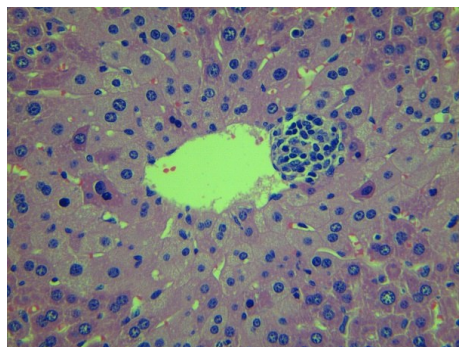


图 8 低剂量组肝细胞肿大、脂肪变性 (×400)

Fig 8 Hepatocyte enlargement and steatosis of the low dose group (×400)

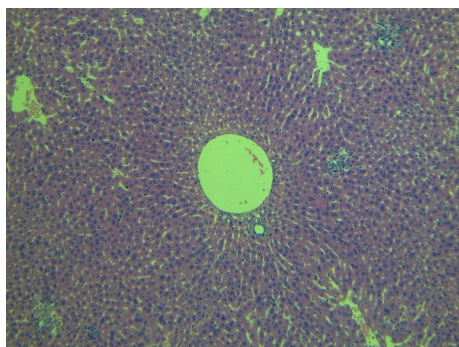


图 9 中剂量组肝组织 (×100)

Fig 9 Liver tissue of the middle dose group (×100)

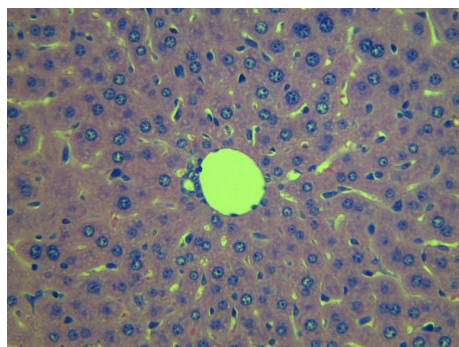


图 10 中剂量组肝组织 (×400)

Fig 10 Liver tissue of the middle dose group (×400)

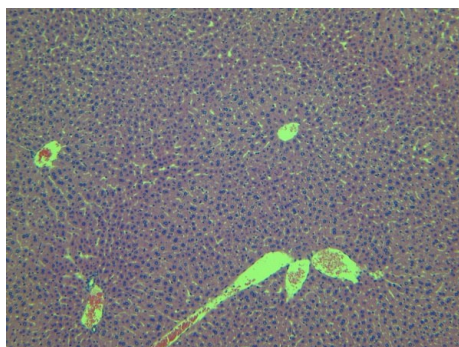


图 11 高剂量组肝组织 (×100)

Fig 11 Liver tissue of the high dose group (×100)

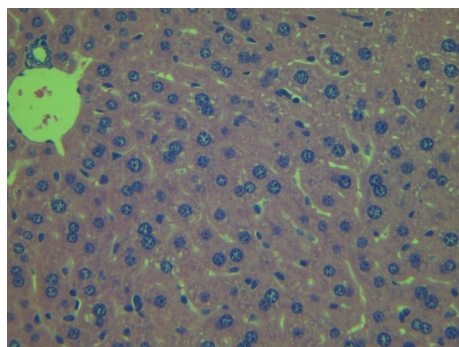


图 12 高剂量组肝组织 (×400)

Fig 12 Liver tissue of the high dose group (×400)

4 讨论

4.1 对血清 ALT、AST 的影响 CCl₄ 诱导的肝损伤模型是急性肝损伤研究的典型模型^[9]。CCl₄ 诱发急性肝损伤病理学表现为肝细胞弥漫性变性、坏死、炎性细胞浸润,与临床病毒性肝炎病理变化极为相似。

肝组织是丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 主要分布在肝细胞中,ALT、AST 分布于细胞浆和线粒体中,正常胞质中无明显外漏,血清 ALT、AST 含量很少,当肝实质细胞受损或坏死时,胞质中的 ALT、AST 大量外漏,血清中 ALT、AST 水

平明显升高,提示肝细胞破坏,细胞膜通透性增加及线粒体损伤,是肝细胞损伤的敏感指标^[10]。

在本研究中,使用 CCl_4 进行肝损伤造模后,阳性对照组与阴性对照组相比 ALT、AST 含量均极显著 ($P<0.01$) 升高,肝脏指数也升高,病理切片也显示明显的病变(脂肪变性、肿大、坏死等),表明模型制备成功。从试验结果看,除高剂量组的 ALT 值较高外,各给药剂量组的血清 ALT、AST 水平均低于阳性对照组,且中剂量组达到显著水平。从病理切片可以发现,随着给药剂量的增加,肝细胞病变逐渐减轻,细胞的变性坏死等显著改善。表明茵栀解毒颗粒具有明显的保护肝细胞的作用。

4.2 对肝脏过氧化物酶的影响 CCl_4 作用机体后,除引起 CAT、GSH-Px 和 SOD 等抗氧化酶活力下降外,也引起组织 MDA 含量增加^[11]。因此,通过对肝脏 CAT、GSH-Px 和 SOD 活力及 MDA 含量的检测,可以确定肝组织脂质过氧化和受自由基损伤的程度。

本研究中, CCl_4 模型组较阴性对照组肝脏 CAT、GSH-Px 和 SOD 活力显著降低,MDA 含量增加,表明 CCl_4 致急性肝损伤的机制与其所致机体抗氧化酶活性降低和脂质过氧化作用等有关。高剂量组较阳性对照组 CAT、GSH-Px 和 SOD 活力显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),MDA 含量显著降低,表明茵栀解毒颗粒可通过阻止肝脏 CAT、GSH-Px 和 SOD 等抗氧化酶活性降低,提高机体抗氧化和清除氧自由基的能力,来抑制脂质过氧化链式反应的启动,使 MDA 在体内的积累大大减少,减轻 CCl_4 对小鼠肝脏造成的急性损伤。

4.3 联苯双酯在肝损伤模型试验中的应用 联苯双酯常用于 CCl_4 致小鼠肝损伤试验中的对照试验,从文献中看,常用剂量为 100~200 mg/kg,仅见少量文献报道剂量为 12~50 mg/kg。本试验研究过程中参照大部分文献用量,选择对照药物用量为 200 mg/kg,但实验过程中发现药物对照组灌胃后所有动物均死亡,其余给药组均正常,判定可能为药物中毒,因此选择降低给药剂量,重新进行试验,对照药物剂量为 20 mg/kg。

刘耕陶等^[12]研究发现,联苯双酯能使四氯化碳肝损伤小鼠肝组织中的 ALT 降低,但对 AST 活性无明

显影响。尤圣富等^[13]将联苯双酯作为对照药物,按 25 mg/kg 剂量,连续灌胃 4 周,能显著降低四氯化碳肝损伤小鼠的血清 AST、ALT 水平,并提高肝脏 SOD 活性和降低 MDA 含量。刘伟萍等^[14]用 12 mg/kg 剂量作为对照考察 CCl_4 引起的肝损伤的保护作用,结果显示其能够显著降低血清 ALT、AST 水平,提高肝组织中 SOD 活力,并且从病理上看肝细胞浊肿减轻,坏死灶减少,汇管区炎症细胞浸润减轻。

本试验中,联苯双酯对照组的 ALT 水平与阳性对照组相比降低幅度较大,但差异不显著,AST 和 ALP 水平与阳性对照基本无差异。SOD、CAT、GSH-Px 均高于阳性对照组,但只有 SOD 值与阳性对照组差异极显著,其余差异不显著;MDA 含量低于阳性对照组,但差异不显著。从肝脏的病理切片上来看,只有部分小鼠出现了肝细胞的脂肪变性,但总体情况良好,肝小叶结构完整,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,大小均匀,无变性、坏死等病理改变,肝索排列整齐,无炎症细胞浸润。

4.4 茵栀解毒颗粒 文献报道,茵栀黄颗粒对四氯化碳引起的大、小鼠急性肝损伤都有明显的保护作用,不仅明显降低血清 ALT 和 AST,而且对肝组织也有明显的保护作用,减轻肝脏损伤程度^[15]。与本研究结果基本一致。

茵栀解毒颗粒处方以茵陈清热利湿为君,栀子泻火解毒、虎杖利湿退黄共为臣、黄芩清热燥湿为佐,钩藤平肝熄风为使。其显著的保护肝细胞,并降低体内脂质过氧化反应的作用机理,可能与本复方中不同活性成分的协同作用密切相关。这也是中药复方的优势,如白虎汤的现代研究表明,白虎汤能使伤寒茵苗引致发热家兔退热 1.3℃,石膏与知母合用则退热 1.2℃,并且石膏退热作用发生快,但不持久,知母退热作用发生慢,但效果持久,两药合用退热效果更加显著^[16]。方中另两味药甘草、粳米用作辅助养胃和中,使整个方剂更加完善合理。

4.5 综合评价 综上所述,茵栀解毒颗粒能够减轻 CCl_4 所致的小鼠急性肝损伤,保持肝细胞的完整性,降低细胞损伤,减少肝细胞中 ALT、AST 的渗出,并能阻止 CCl_4 肝损伤小鼠肝脏 CAT、GSH-Px 和 SOD 活力降低,抑制脂质过氧化产物 MDA 的产生。因

此,茵栀解毒颗粒对 CCl_4 所致的急性肝损伤具有显著的保护作用,按 5 mg/kg 给药剂量连续用药一周可以有效的减少肝损伤,显著改善部分肝损伤相关生理指标。

参考文献:

- [1] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 2010 年版二部 [S].
China Veterinary Pharmacopoeia Committee. People's Republic of China Veterinary Pharmacopoeia volume II 2010 edition [S].
- [2] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
Gao X M. Chinese pharmacy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000.
- [3] 农业部兽药评审中心. 兽药国家标准汇编—兽药地方标准上升国家标准(第二册) [S].
Ministry of Agriculture veterinary drug evaluation center. Compilation of national standards for veterinary drugs – local standards for veterinary drugs rose to the national standard (second) [S].
- [4] 章林平, 孙倩, 王威, 等. 茵陈有效成分的药理作用及其临床应用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2014, 11(1): 28–31.
Zhang L P, Sun Q, Wang W, *et al.* Research Advances in Pharmacological Action and Clinical of Active Ingredient of Artemisiae Scopariae Herba [J]. Anti-Infection Pharmacy, 2014, 11(1): 28–31.
- [5] 杨全军, 范明松, 孙兆林, 等. 栀子化学成分、药理作用及体内过程研究进展 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(9): 7–12.
Yang Q J, Fan M S, Sun Z L, *et al.* Advances in the research of chemical constituents, pharmacological activities and physiological disposition of gardeniae fructus [J]. Modern Chinese Medicine, 2010, 12(9): 7–12.
- [6] 樊慧婷, 丁世兰, 林洪生. 中药虎杖的药理研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2545–2548.
Fan H T, Ding S L, Lin H S. Pharmacological of Polygoni Cuspidati Rhizoma [J]. Chinese Journal of traditional Chinese Medicine, 2013, 38(15): 2545–2548.
- [7] 史雪靖. 黄芩药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2010, 27(4): 128–130.
Shi X J. Advances in the research of pharmacological activities of Scutellaria baicalensis [J]. Traditional Chinese medicine information, 2010, 27(4): 128–130.
- [8] 叶齐, 齐荔红. 钩藤的主要成分及生物活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 27(5): 508–510.
Ye Q, Qi L H. Advances in the research of chemical constituents and pharmacological activities of Uncaria [J]. Chinese Journal of

traditional Chinese Medicine, 2012, 27(5): 508–510.

- [9] 张琪, 陈辉, 彭顺利, 等. 急性肝损伤动物模型制备研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2011, 32(4): 216–220.
Zhang Q, Chen H, Peng S L, *et al.* Progress study of animal models of acute hepatic injury [J]. Journal of Jilin Medical College, 2011, 32(4): 216–220.
- [10] 黄洁春, 吕志平, 刘强, 等. 红背叶根提取物对四氯化碳致小鼠肝损伤的作用研究 [J]. 陕西中医, 2011, 32(1): 113–115.
Huang J C, Lv Z P, Liu Q, *et al.* The action study of red dorsal root extract to liver injury caused by CCl_4 in mice [J]. Shaanxi traditional Chinese Medicine, 2011, 32(1): 113–115.
- [11] Michiels C, Raes M, Toussaint O, *et al.* Importance of Seglutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress [J]. Free Radic Biol Med, 1994, 7(N3): 235.
- [12] 刘耕陶, 魏怀玲, 宋振玉. 联苯双酯对小鼠肝损伤保护作用于的进一步研究 [J]. 药学报, 1982, 17(2): 101–106.
Liu G T, Wei H L, Song Z Y. Further study of protection effects of bifendate on liver injury caused by CCl_4 in mice [J]. Acta Pharm Sin, 1982, 17(2): 101–106.
- [13] 尤圣富, 郑培永, 季光, 等. 养肝利胆颗粒对小鼠四氯化碳肝损伤的保护作用 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(6): 470–472.
You S F, Zheng P Y, Ji G, *et al.* Protective effects of Yanggan Lidan Granules on carbon tetrachloride induced liver damage in mice [J]. Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 2005, 3(6): 470–472.
- [14] 刘伟萍, 金国平, 陈培波, 等. 山药水提取物对四氯化碳所致小鼠剂型肝损伤的改善作用 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2008, 43(5): 885–888.
Liu W P, Jin G P, Chen P P, *et al.* Protective effect of aqueous extract of Dioscorea batatas against acute hepatic injury induced by CCl_4 in mice [J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Science Edition), 2008, 43(5): 885–888.
- [15] 李贵海, 朱建伟, 吴丽丽. 茵栀黄颗粒的保肝作用研究 [J]. 中药材, 2001, 24(5): 353–355.
Li G H, Zhe J W, Wu L L. Study on Hepatic-protective Effect of Yinzhihuang Granule [J]. Chinese Journal of traditional Chinese Medicine, 2001, 24(5): 353–355.
- [16] 季宇彬. 中药复方化学与药理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 165.
Ji Y B. Chemistry and pharmacology of traditional Chinese medicine compound [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 165.