

· 动物模型研究 ·

基于中、西医临床病症特点的药物性肝损伤动物模型分析

韩艳珍, 白明, 邱广楠, 杨晗, 苗明三(河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046)

摘要: 基于药物性肝损伤的中、西医临床病症特点, 通过查阅相关文献, 整理分析并建立药物性肝损伤的西医诊断标准与中医辨证标准, 总结药物性肝损伤动物模型的模型复制方法、模型特点、模型优缺点。并对动物模型与中、西医临床病症特点的吻合度进行评价, 分析其优缺点及应用前景。总结发现, 关于药物性肝损伤模型应用最广泛的模型复制方法是对乙酰氨基酚致肝损伤模型和异烟肼致肝损伤模型, 虽然这两种方法西医临床吻合度较高, 但与中医证型吻合度较低, 尚无公认的中医证型的模型复制方法, 在一定程度上限制了中医药对其的研究。因此未来研究应集中在如何结合药物性肝损伤中西医临床评价标准, 构建一套完善可靠的病-证结合动物模型, 为药物性肝损伤模型的建立提供更多的理论支撑。

关键词: 药物性肝损伤; 动物模型; 临床病症; 评价指标

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)12-1833-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.12.013

Animal Model Analysis of Drug-induced Liver Injury Based on the Characteristics of Clinical Diseases in Traditional Chinese and Western Medicine

HAN Yanzhen, BAI Ming, QIU Guangnan, YANG Han, MIAO Mingsan (School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China)

Abstract: Based on the characteristics of the clinical symptoms of drug-induced liver injury in Chinese and Western medicine, the related literatures were consulted, sorted out and analyzed to establish Western medical diagnostic standards, TCM syndrome differentiation standards of drug-induced liver injury, and summarize the modeling methods, advantages and disadvantages of animal models of drug-induced liver injury. It also evaluates the degree of agreement between the animal model and the clinical symptoms of Chinese and Western medicine, and analyzes its advantages and disadvantages and application prospects. In summary, it was found that the most widely used modeling methods for drug-induced liver injury models are the paracetamol-induced liver injury model and the isoniazid-induced liver injury model. Although these two methods have a high degree of agreement with clinical symptoms of Western medicine, they have a low degree of agreement with TCM syndromes. There is currently no recognized TCM syndrome modelling method, which limits the research of TCM to a certain extent. Therefore, future research should focus on how to combine the clinical evaluation criteria of Chinese and Western medicine for drug-induced liver injury to construct a complete and reliable animal model of disease-syndrome combination, and provide more theoretical support for the establishment of drug-induced liver injury models.

Keyword: Drug-induced liver injury; animal model; clinical symptoms; evaluation index

收稿日期: 2021-04-14

作者简介: 韩艳珍, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: h18614982013@163.com。通信作者: 苗明三, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理学。Email: miaomingsan@163.com。

基金项目: 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219); 河南省重大公益专项(201300310100); 河南省药品监督管理局科技计划项目(2020DB050-55)。

药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)主要是指各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药物、膳食补充剂、保健品及其代谢产物的毒性作用对机体引发的肝损伤^[1]。药物性肝损伤是临床常见的药物不良反应之一。近年来,随着化学药物及中草药的广泛应用,药物性肝损伤的发病率不断增高^[2]。研究^[3]显示,药物性肝损伤可能会引起肝衰竭并使药物停留在研发阶段而无法进入市场,是公共卫生及药物研发面临的一个主要问题。但由于药物性肝损伤致病因素的多样性、患者临床表现差异较大的特点,不同药物引起的药物性肝损伤以及在不同患者的表现可能不同^[4],导致其发病机制难以明确,缺乏对症有效的治疗方案。动物模型可作为研究其发病机制的主要途径,但现有药物性肝损伤动物模型与临床患者中医病症特点存在较大差异,无法体现药物性肝损伤的所有临床特点。因此,急需建立理想的、与中西医病症特点相吻合的动物模型,从而为药物性肝损伤进一步的研究奠定基础^[5]。

本文对现有药物性肝损伤动物模型进行分析,并制定相应动物模型评价标准,对药物性肝损伤动物模型与临床病症特点进行评价,以期后续药物性肝损伤的研究提供参考和指导。

1 药物性肝损伤的病因病机

1.1 药物性肝损伤的西医病因病机 药物性肝损伤是指在治疗过程中,由于药物及其代谢产物而引起的肝脏损害,可发生在无既往肝病史或原本有严重疾病的患者,是指在使用某种药物后对肝脏产生的不同程度的肝脏损害^[6-7]。目前,西医对药物性肝损伤的发病机制尚未明确,将其病因归纳为以下几个方面:(1)宿主因素:包括遗传学因素和非遗传学因素。遗传学因素主要是药物代谢酶及药物转运蛋白及人类白细胞抗原系统的基因多态性,可能因患者对特定药物的肝毒性较为敏感^[8];非遗传学因素主要包括:①年龄:高龄患者药物性肝损伤的发生率相对较高^[9];②性别:女性对药物性肝损伤具有更高的易感性^[10];③妊娠:妊娠期的可疑药物丙基硫氧嘧啶可致孕妇爆发性肝炎^[11];④基础疾病:有慢性肝病的患者出现药物性肝损伤的几率更高^[12]。(2)药物因素:药物的化学性质、剂量、疗程以及药物间的相互作用会影响药物性肝损伤的潜伏期、临床表现、病程和结局^[13]。(3)环境因素:过量饮酒会增加度洛西汀、

对乙酰氨基酚(Paracetamol, APAP)、异烟肼(Isoniazid, INH)等引起药物性肝损伤的风险^[14]。

1.2 药物性肝损伤的中医病因病机 药物所致肝损伤在中医古籍中并无确切记载,根据其临床特点将其归属于中医学“胁痛”“黄疸”“积聚”范畴。药物性肝损伤发生的直接原因是感受药毒之邪,药毒侵入机体,伤肝损脾、功能失司而发病;或因饮食失宜、七情内伤、劳逸失度等导致机体气血阴阳失衡、脏腑功能受损,增加了本病发生的机会;禀赋不足,脏腑功能亏虚,无力抵抗外来之邪气而发病^[15]。因此,其病因病机主要由于湿、热、毒、痰、瘀等多种病理因素相互交结,使得肝失疏泄、脾失健运、肾阴亏虚,从而引起肝脏损伤^[16-17]。气滞、血瘀、痰凝与内外毒邪相互影响,形成恶性循环,导致毒、瘀、痰胶结难解的局面。此外,形成于先天、定型于后天的体质因素也决定药物性肝损伤的易感性。

2 药物性肝损伤的西医诊断标准与中医辨证标准

2.1 药物性肝损伤的西医诊断标准 药物性肝损伤的临床表现通常无特异性。由于致病因素的不同,潜伏期差异很大,可短至1日至数日、长达数月。按照临床特点可将其分为急性和慢性两种,临床以首次发病肝功能异常持续半年以内的为急性肝损伤;发病两次及以上或各项肝功能指标异常半年以上的为慢性肝损伤。具体临床表现及西医诊断标准参照中华医学会肝脏病学分会药物性肝病组主编的《药物性肝损伤诊治指南解读》^[18]及范利华、吴军、牛伟新主编的《损伤与疾病》^[19]拟定,具体详见表1。

2.2 药物性肝损伤的中医辨证标准 中医辨证标准参照温伟波和张超主编的《中医肝胆病学》^[20]、王净净和龙俊杰主编的《中医临床病证诊断疗效标准》^[21]拟定,见表2。中医将药物性肝损伤分为8种证型,以主证:次证=8:2的比例进行赋值,将各症状进行归纳分类用于中医症状吻合度的判断。主证:①胸闷;②失眠;③四肢困重、乏力;④腹胀、肠鸣;⑤心烦、易怒、躁动不安;⑥抑郁、性情异常、神志恍惚、精神萎靡;⑦身目发黄、面色晦暗。符合一项赋值11.42%。次证:①口鼻出血、便血;②呕吐;③发热、五心烦热;④口干目涩;⑤出汗;⑥嗜睡;⑦便溏、便秘;⑧胁肋刺痛。符合1项赋值2.5%。

表 1 药物性肝损伤的西医诊断标准

Table 1 Western medicine diagnostic criteria of drug-induced liver injury(DILI)

指标分类	临床表现
核心症状	①厌食；②恶心、呕吐；③乏力；④上腹不适，右胁痛，肝区疼痛；⑤发热；⑥尿黄；⑦皮肤瘙痒；⑧肝肿大；⑨黄疸
附加症状	①多毛；②皮疹；③关节酸痛；④痤疮
辅助检查项	①各项病毒性：血清标志物均为阴性；②肝功能试验：血清 ALT 上升、ALP 升高和 Tbil 升高，血清蛋白含量降低；③严重者凝血酶原时间延长、活动度降低、血氨升高、血糖降低；④血常规检查：嗜酸性粒细胞增加；⑤超声检查：肝脏增大、弥漫性肝实质改变；⑥CT 检查：准确显示肝脏形态改变及分辨密度变化；⑦肝活组织检查：确定肝损伤病理类型；⑧肝脏表现：肝脏肿大、肝掌、蜘蛛痣

注：在判断与临床吻合度时，核心症状、辅助检查项和附加症状分别占比 45%、45%、10%。其中核心症状 1 项赋值 5%、辅助检查项 1 项赋值 5.6%、附加症状 1 项赋值 2.5%。

表 2 药物性肝损伤的中医辨证

Table 2 TCM syndrome differentiation of DILI

辨证分型	主证	次证	舌脉
肝郁脾湿证	胁痛胸闷、失眠、易怒、精神抑郁、腹胀、肠鸣腹泻	乏力、一身俱黄	舌淡苔白腻、脉沉缓
肝郁脾虚证	胸胁闷痛、抑郁寡欢、易怒、口淡乏味、脘腹胀满	倦怠无力、面色萎黄、便溏	舌淡苔白、脉弦细
湿热蕴结证	心胸烦闷、纳少、倦怠乏力、身目发黄、尿短黄	发热、脘腹胀满、便秘	舌红苔黄腻、脉弦滑而数
热毒入营证	高热不退、一身俱黄如菊、小便短赤、性情异常、心烦、躁动	频繁呕吐、口鼻血溢、腹胀、皮下瘀斑、便血	舌绛、苔黄燥而少苔、脉细数
气滞血瘀证	胁肋胀满刺痛、面目紫色血丝、面晦暗	身目发黄	舌紫暗、脉弦涩
痰瘀互结证	面色暗滞、身目俱黄、心悸难眠、头晕、四肢困重、乏力	口黏咳痰、腹满纳呆、肋肋刺痛	舌胖嫩、质紫暗、苔白腻、脉滑
肝肾阴虚证	右肋隐痛不适、腰膝酸软、头晕耳鸣	口干咽燥目涩、面色潮红、五心烦热	舌红有裂纹、舌少苔或花剥苔、或舌尖红而无苔、脉细数
肝肾阳虚证	神志恍惚、精神萎靡、腹胀、身目俱黄	口鼻出血、便血、全身汗出如油、或冷汗淋漓、嗜睡	

3 药物性肝损伤动物模型研究现状

3.1 模型动物的选择 目前已有的药物性肝损伤动物模型，其诱发因素、病理及形成机制并不完全相同，可根据研究目的的不同来选择合适的动物模型^[22]。以“药物性肝损伤”和“动物”为关键词在中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、PubMed 数据库中检索，检索年限为 2018—2021 年，共检索到符合标准的实验性文献 305 篇。对其中模型复制动物的种类进行统计，结果表明在药物性肝损伤的研究中以 SD 大鼠、Wistar 大鼠、C57BL/6 小鼠、昆明小鼠、BALB/c 小鼠最为常用(见表 3)，具体可根据实验要求选择合适的动物品种。在复制对乙酰氨基酚肝损

伤模型时，由于不同种属的动物对乙酰氨基酚的敏感性不同，其中仓鼠和小鼠最为敏感^[23]，但考虑到成本问题，多选用小鼠进行实验。

3.2 药物性肝损伤动物模型与临床吻合度分析 目前常用的药物性肝损伤的模型复制方法主要有：对乙酰氨基酚(APAP)肝损伤模型、异烟肼(INH)肝损伤模型、异烟肼联合利福平(Rifampicin, RFP)肝损伤模型、四环素(Tetracycline, TE)肝损伤动物模型、环孢素 A(cyclosporine A, CsA)肝损伤模型、雷公藤肝损伤模型、甲基咪唑(Methimazole, MTZ)肝损伤动物模型。综合其他常用模型复制方法，并与中西医临床诊疗标准匹配吻合度，发现模型与西医临床吻

表 3 305 篇药物性肝损伤动物模型文献中常用动物种类分析

Table 3 Analysis of common animal species in DILI animal model in 305 literatures

动物	频数/次	占比/%	动物特点
SD 大鼠	96	31.5	比 Wistar 大鼠的适应性和抗病能力强，对药物反应敏感
Wistar 大鼠	81	26.5	性情温和，抵制传染病的能力较强，自发性肿瘤的发生率较低，垂体肾上腺系统发达，应激反应灵敏；缺点：生活习性、繁殖规律易受外界气温、气压、湿度、噪声等的影响
C57BL/6 小鼠	64	21	易饲养，生命周期长，标准的“近交系”小鼠，常用作基因修饰小鼠的制备
昆明(KM)小鼠	48	15.8	抗病力和适应力强，繁殖率和成活率高，广泛应用于药理学、毒理学等领域的研究
BALB/c 小鼠	11	3.7	具有白化、免疫缺陷的特征，属于近交系小鼠，个体差异较小、遗传基因更纯，广泛应用于免疫学、生理学的动物实验
ICR 小鼠	5	1.5	适应性强、体格健壮、繁殖能力强、实验重复性好，多用于免疫药物筛选

合度较高,与中医证型吻合度较低,缺乏与中医证型相对应的模型复制方法,因此本文只对西医临床吻合度进行分析,探讨各个模型复制方法的优缺点,为今后药物性肝损伤的研究提供更为直观的数据,详见表4。药物性肝损伤动物模型是否成功的评判标准,以及相关表征指标、生化指标、病理指标

变化,详见表5。

4 讨论

构建药物性肝损伤(DILI)动物模型是研究药物性肝损伤发病机制及筛选治疗药物性肝损伤有效药物的重要手段。目前,药物性肝损伤动物模型主要有

表4 现有药物性肝损伤动物模型分析

Table 4 Analysis of existing DILI animal models

动物模型	动物品种	模型复制方法	模型特点分析	模型优缺点	西医临床吻合度
对乙酰氨基酚肝损伤模型(APAP) ^[19]	C57BL/6小鼠、KM小鼠	一次性腹腔注射APAP	APAP是常用的解热镇痛药物,长期或过量使用经肝细胞色素P450代谢后,半醌自由基过多使肝内谷胱甘肽消耗,并与肝细胞蛋白质共价结合,使生物膜系统发生脂质过氧化,导致肝细胞坏死。模型组织形态学表现以小叶中心区域坏死为特征,这是APAP毒性的标志	APAP对小鼠敏感,大鼠不敏感。优点:该模型方便、廉价,代谢机理接近临床,因此逐渐成为近年来研究过量服用解热镇痛药导致急性肝损伤的治疗药物筛选的动物模型。缺点:造模时药物溶解度低以及个体特异质影响等因素限制了造模的成功率 ^[20-21]	临床吻合度79.2%。西医符合核心症状:①②③⑤⑥⑦⑧;附加症状:②③;辅助检查项:①②③④⑤⑥⑦
异烟肼肝损伤模型(INH)	家兔、KM小鼠、SD大鼠	皮下注射INH	INH是常用的抗结核药物,具有肝毒性,其毒性产物肼可通过氧化应激反应,抑制线粒体呼吸链中酶的活性,干扰细胞能量代谢及线粒体膜产生攻击等方式使其功能异常,产生氧化型损伤,导致肝细胞炎症浸润和坏死、血清生化指标明显升高	该模型与人肝损伤较为相似,多用于药物性肝损伤的研究 ^[22-24]	临床吻合度73.6%。西医符合核心症状:①②③④⑤⑥⑦⑧;辅助检查项:①②③⑤⑥⑦
异烟肼联合利福平肝损伤模型(INH+RMP)	BALB/c小鼠、SD大鼠 ^[25-26]	INH+RMP灌胃 ^[27-28]	RMP是肝CYP450强诱导因子,促进了INH的代谢,增加肝的产量,导致INH的肝毒性明显增加。肝组织学检查显示明显的脂肪堆积,产生大量炎症细胞	优点:该模型稳定性好,重复率高,适用于研究联用异烟肼、利福平抗结核导致肝损伤的机制	临床吻合度73.6%。西医符合核心症状:①②④⑤⑥⑦⑧;辅助检查项:①②③⑤⑥⑦
四环素肝损伤模型	SD大鼠	高脂饮食+腹腔注射四环素	四环素属于抗生素类化学药物,具有肝毒性,机制可能是线粒体中脂肪酸 β -氧化功能障碍、脂肪转运功能障碍或药物本身的肝毒性有关	优点:造模方法简单、成功率高、时间短、费用低;采用饮食结构变化和药物损伤复合因素造模,病理显示肝细胞有明显的脂肪变性,较接近临床脂肪肝的发病机制 ^[29]	临床吻合度63%。西医符合核心症状:①②③④⑤⑥⑧;辅助检查项:①②⑤⑥⑦
环孢素A(CsA)肝损伤模型	SD大鼠	灌胃CsA	CsA是广泛使用的高效免疫抑制剂,在肝脏代谢过程中产生大量活性氧自由基、自由基攻击肝细胞膜不饱和脂肪酸,产生更多自由基及膜脂过氧化产物引起肝脏损伤 ^[30-31]	CsA诱导的肝损伤模型血清指标变化明显,肝组织病理多表现出典型的胞浆疏松变性、气球样变和脂肪变等,并伴有细胞炎症浸润、坏死现象	临床吻合度53%。西医符合核心症状:①③⑤⑥⑦;辅助检查项:①②⑤⑥⑦
雷公藤肝损伤模型	KM小鼠	灌胃雷公藤甲素	雷公藤甲素通过自身固有有毒性的代谢产物引起肝细胞脂质过氧化而造成肝脏损伤,出现肝组织炎症细胞浸润、结构破坏、肝细胞坏死	雷公藤建立的药物性肝损伤模型,可作为以中药建立肝损伤模型的代表 ^[32-34]	临床吻合度53%。西医符合核心症状:①②③⑤⑥;辅助检查项:①②⑤⑥⑦
甲基唑啉肝损伤模型(MTZ)	BALB/c小鼠	灌胃丁硫氨酸-S、R-磺基(BSO)溶液,2h后再给小鼠灌胃MTZ溶液	MTZ是一种抗甲状腺药物,通过细胞色素P450和含黄素的单氧酶进行代谢,生成n-甲基硫脲、乙二醛等多种活性代谢产物,消耗肝中的GSH,破坏线粒体膜的通透性,诱导肝细胞受损	利用谷胱甘肽(GSH)耗尽进行免疫相关因素的研究,有助于阐明肝损伤的机制,为预测生物标志物的发展提供新的见解,并通过揭示肝损伤免疫机制来开发药物	临床吻合度48%。西医符合核心症状:①②③⑨;辅助检查项:①②③④⑤⑥⑦

表5 药物性肝损伤模型评判指标

Table 5 Evaluation index of DILI model

评判指标	指标表现
表观指标	小鼠出现不同程度的精神萎靡;进食及饮水量减少,大便稀溏;毛色不光泽,稍竖立;肝脏质量增加、肝指数增加
生化指标	血清谷草转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、丙二醛(MDA)、脂质过氧化物(LPO)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(Tch)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、碱性磷酸酶(AKP)升高,血清自由基清除酶(SOD)活性降低
病理指标	镜检可见肝小叶界限模糊,汇管区见有炎症细胞浸润,部分细胞胞核消失,肝细胞索排列紊乱;肝窦变窄;肝细胞胞浆疏松,呈水样变性;炎症细胞浸润;局部可见点状、灶状坏死

对乙酰氨基酚肝损伤模型、异烟肼肝损伤模型、异烟肼联合利福平肝损伤模型、四环素肝损伤动物模型、环孢素 A 肝损伤模型、雷公藤肝损伤模型、甲基咪唑肝损伤动物模型等,其中与临床吻合度较高的 3 种动物模型是对乙酰氨基酚肝损伤模型(吻合度 79.2%)、异烟肼肝损伤模型(吻合度 73.6%)、异烟肼联合利福平肝损伤模型(吻合度 73.6%),对乙酰氨基酚肝损伤模型与中西医临床病症表现吻合度最高。对乙酰氨基酚又名醋氨酚,为常用的解热镇痛药,在治疗剂量内安全可靠,若过量使用会导致严重肝损伤^[40],其经肝细胞色素 P450 代谢后,半醌自由基过多使肝内谷胱甘肽消耗,并与肝细胞蛋白质共价结合,使生物膜系统发生脂质过氧化,导致肝细胞坏死^[41]。对乙酰氨基酚诱导的动物模型与人类急性肝衰竭的临床表现及组织病理相似,因此常用于制备急性肝功能衰竭模型,也是研究药物性肝损伤最常用的动物模型^[42]。该模型死亡率高、肝细胞坏死严重,适合预防给药;对乙酰氨基酚对小鼠敏感,对大鼠不敏感,因此模型复制时宜选择小鼠^[43]。异烟肼肝损伤模型,在动物实验中的应用也相当广泛,异烟肼毒性产物肼可通过氧化应激反应,抑制线粒体呼吸链中酶的活性,干扰细胞能量代谢及线粒体膜产生攻击等方式使其功能异常,产生氧化型损伤,此模型与人肝损伤较为相似,也常用于药物性肝损伤的研究^[44]。异烟肼联合利福平肝损伤模型,利福平是肝 CYP450 强诱导因子,促进了异烟肼的代谢,增加肼的产量,导致异烟肼的肝毒性明显增加,此模型稳定性好,重复率高,适用于研究联用异烟肼、利福平抗结核导致肝损伤的机制^[45]。

根据药物性肝损伤动物模型与中西医临床病症特点吻合度可发现,目前缺乏与中医症候高度吻合的药物性肝损伤动物模型。该病归属于中医学“胁痛”“黄疸”“积聚”范畴,其病因病机主要由于湿、热、毒、痰、瘀等多种病理因素,直接原因是感受药毒之邪,但现有模型对湿、热、毒等病理因素并无明确对应。中医诊断标准中主证:失眠、身目发黄、乏力、腹胀、心烦躁动不安或精神萎靡等可依附表观指标体现,如小鼠出现不同程度的精神萎靡;进食及饮水量减少,大便稀溏;毛色不光泽,稍竖立等,与西医诊断标准相吻合。但胸闷、肠鸣、抑郁、性情异常、神志恍惚、面色暗滞、腰膝酸软等症状并未在动物模型中直观体现,且在现有的动物模型中无法准确判断中医证型分布。建立

高度吻合中西医临床病症的动物模型,是当前中医动物模型发展的趋势^[46]。近年来,有关中草药所致肝损伤的报道逐渐增多^[47-50],虽然部分中药具有一定的肝毒性,但保肝治疗是中医的传统优势,在肝损伤的治疗方面应用十分广泛^[51-53],因此在建立符合临床病症特点的药物性肝损伤动物模型时,应将中西医致病因素均充分考虑在内,在西医理论疾病模型基础上施加中医的干预因素,形成与人类临床病证特点一致的“病+证”复合型模型,并在模型验证时将中医诊断标准纳入其中,使中西医临床诊断相结合^[54]。将动物模型与临床诊断指标紧密联系,制备出符合临床病症特点的药物性肝损伤动物模型,可进一步推动药物性肝损伤发病机制及药物筛选的相关研究。

参考文献:

- [1] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [2] 肖小河,李秀惠,朱云,等. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1165-1172.
- [3] AHMAD J, ODIN J A. Epidemiology and genetic risk factors of drug hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(1): 55-72.
- [4] 陈琦琪,陆慧慧,孙芳芳,等. 药物性肝损伤慢性化研究进展[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(4): 38-42.
- [5] 宋亚刚,方晓艳,白明,等. 基于AD中西医临床诊疗特点的动物模型分析[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(6): 185-188.
- [6] 王青青,胡晓娜,保志军. 药物性肝损伤诊断进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4): 441-444.
- [7] 鲍中英. 药物性肝损伤的发病机制[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(19): 3485-3487.
- [8] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966.
- [9] STINE J G, LEWIS J H. Drug-induced liver injury: a summary of recent advances[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(7): 875-890.
- [10] ELLINAV E, PINSKER G, SAFADI R, et al. Association between consumption of herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity[J]. J Hepatol, 2007, 47(4): 514-520.
- [11] AZIZI F, AMOUZEGAR A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164: 871-876.
- [12] MARTINEZ M A, VUPPALANCHI R, FONTANA R J, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2): 369-376.
- [13] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.

- [14] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. American Journal of Gastroenterology, 2021, 116(5): 878-898.
- [15] 贾睿, 禄保平. 药物性肝损伤病因病机探析[J]. 中医研究, 2011, 24(1): 32-33.
- [16] 詹宗颖, 孙明瑜. 酒精性肝病的中医治疗及研究进展[J]. 四川中医, 2014, 32(10): 182.
- [17] 叶丽红, 赵冬耕, 俞晶华. 补精复方对大鼠化学性肝损伤的保护作用与机制探讨[J]. 新中医, 2010, 42(9): 106.
- [18] 中华医学会肝脏病学分会药物性肝病组. 药物性肝损伤诊治指南解读[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 12-32.
- [19] 范利华, 吴军, 牛伟新. 损伤与疾病[M]. 上海: 上海复旦大学出版社, 2014: 560-562.
- [20] 温伟波, 张超. 中医肝胆病学[M]. 昆明: 云南大学出版社, 2016: 25-57.
- [21] 王净净, 龙俊杰. 中医临床病证诊断疗效标准[M]. 长沙: 湖南省中医药学会组织, 1993: 34-91.
- [22] 苗明三, 康乐, 方晓艳, 等. 酒精性肝损伤动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1000-1003.
- [23] DAVIS D C, POTTER W Z, JOLLO W D J, et al. Species differences in hepatic glutathione depletion, covalent binding and hepatic necrosis after acetaminophen[J]. LifeScience, 1974, 14, 2099-2109.
- [24] 吕超, 石清兰, 覃倩, 等. 小鼠实验性肝损伤模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 107-113.
- [25] 李修龙, 胡诚, 李云鹤, 等. 基于代谢组学的对乙酰氨基酚诱导大鼠急性肝损伤机制研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(8): 1068-1075.
- [26] 郑册, 聂燕, 卓蕴慧. 对乙酰氨基酚小鼠肝衰竭模型的研究进展[J]. 肝脏, 2015, 20(11): 896-898.
- [27] 李玉红, 朱凌妍, 田慎谦, 等. miRNA-122在异烟肼肝损伤大鼠中的调控机制[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(2): 97-102.
- [28] 李艳辉, 肖恩华. 实验性肝损伤模型的建立和评价[J]. 放射学实践, 2006, 21(10): 1075-1077.
- [29] 向晓雪, 艾佳晨, 赵科, 等. 利福平和异烟肼致小鼠肝损伤模型的特征研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 586-590.
- [30] 陈娅, 蔡静, 李勇, 等. 海参胶原低聚肽对抗结核药物性肝损伤改善效果[J]. 中国食物与营养, 2018, 24(5): 68-72.
- [31] 朱凌妍, 李玉红, 任琦, 等. 异烟肼致大鼠肝损伤使组蛋白H4低乙酰化[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(11): 1192-1197.
- [32] CHEN X, XU J, ZHANG C, et al. The protective effects of ursodeoxycholic acid on isoniazid plus rifampicin induced liver injury in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 659 (1): 53-60.
- [33] ENRIQUEZCORTINA C, ALMONTEBECERRIL M, CLAVIJO-CORNEJO D, et al. Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage[J]. Toxicol Sci, 2013, 135(1): 26-36.
- [34] 张瑜, 许建华. 脂肪肝模型研究进展[J]. 海峡药学, 2008, 21(3): 10-13.
- [35] 禄保平, 杨晓娜, 巴明玉. 以环孢素灌胃建立急性肝损伤小鼠模型的初步研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(17): 3313-3315, 3323.
- [36] 孙晓青, 谢桐. 山莨菪碱对环孢素A肝毒性的防治作用——超微结构立体定量研究[J]. 徐州医学院学报, 2001, 23(1): 21-24.
- [37] 彭勃, 苗明三, 王宇亮. 保肝解毒胶囊对雷公藤多甙片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 河南中医学院学报, 2004, 20(2): 18-20.
- [38] 禄保平, 白娟, 江若霞. 以常用中西药物建立药物性肝损伤动物模型的分析与探讨[J]. 河南中医学院学报, 2008, 24 (4): 91-93.
- [39] 禄保平, 苗明三, 杨晓娜. 应用雷公藤多甙灌胃建立小鼠急性肝损伤模型的研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 75-77.
- [40] FICKERT P, STÖGER U, FUCHSBICHLER A, et al. A new xenobiotic induced mouse model of sclerosing cholangitis and biliary fibrosis[J]. Am J Pathol, 2007, 171(2): 525-536.
- [41] CHENG L, WANG X, MA X, et al. Effect of dihydromyricetin on hepatic encephalopathy associated with acute hepatic failure in mice [J]. Pharmaceutical biology, 2021, 59(1): 557-564.
- [42] 陶艳艳, 陈高峰, 刘成海. 常用急性肝损伤动物模型评价及其在中药药理研究中的应用[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(11): 12-19, 11.
- [43] 布秀娟. 肝损伤动物模型制作研究进展[J]. 中国医药导报, 2014, 11(12): 166-168.
- [44] 王玉鹏, 鲍婕. 异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展[J]. 药实践杂志, 2019, 37(4): 289-293.
- [45] CHEN X, XU J, ZHANG C, et al. The protective effects of ursodeoxycholic acid on isoniazid plus rifampicin induced liver injury in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 659 (1): 53-60.
- [46] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3971-3978.
- [47] 高悦, 方维军, 张艳丽. 185例药物性肝损伤临床回顾性研究[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(7): 439.
- [48] 邵丹, 刘亚蕾, 景婧, 等. 骨病用药相关肝损伤不良反应流行趋势分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3974.
- [49] 刘福梅, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 含何首乌制剂致药物性肝损伤患者TCR免疫组库特征研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4397.
- [50] 刘亚蕾, 葛斐林, 朱敬肖, 等. 基于被动监测数据和医院病例的一种补骨脂制剂相关肝损伤再评价[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4272.
- [51] 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(2): 170.
- [52] 白庆云, 陶思敏, 田锦鸿, 等. 黄芩对肝病的防治作用及机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2808.
- [53] 袁媛, 吴芹, 石京山, 等. 丹参及其主要成分保肝作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 588.
- [54] 王珊珊, 范乃兵, 鞠晓云, 等. 动物模型在中医药领域的研究[J]. 今日畜牧兽医, 2019, 35(12): 57-58, 10.

(编辑: 修春)