

护肝醒酒软糖混合液对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用

李东海^{1,2}, 李立郎², 王瑜², 李雪², 张朝举², 李祖辉³, 杨小生², 杨娟^{1,2*}

(1. 贵州医科大学药学院, 贵州贵阳 550025)(2. 贵州省天然产物研究中心, 贵州贵阳 550014)

(3. 贵州中意食品有限责任公司, 贵州贵阳 550025)

摘要: 探究护肝醒酒软糖混合液(LSSCM)对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用。建立急性酒精性肝损伤模型, 计算肝脏指数, 测定血清中甘油三酯(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、乙醇脱氢酶(ADH)、乙醛脱氢酶(ALDH)的水平变化及通过肝组织病理切片分析其形态变化。结果表明, 与模型组相比, LSSCM高剂量组肝脏指数、TG含量、MDA含量显著降低12.33%、48.35%、39.10%; SOD、ALDH、ADH水平显著提高18.61%、44.59%、124.61%; AST、ALT水平显著降低32.26%、40.71%; 小鼠肝组织病理切片结果显示, LSSCM各剂量组小鼠受损肝脏均得到不同程度改善。综上所述, LSSCM对酒精所致的急性肝损伤小鼠的肝脏肿大、脂质代谢紊乱、肝脏氧化应激具有显著改善效果, 可有效预防和改善急性酒精性肝损伤。

关键词: 葛根; 枳椇子; 车前草; 刺梨; 护肝; 急性酒精性肝损伤

文章编号: 1673-9078(2024)05-8-14

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.5.0498

Protective Effect of Hepatoprotective and Sobering Soft Candy Mixture on Acute Alcoholic Liver Injury in Mice

LI Donghai^{1,2}, LI Lilang², WANG Yu², LI Xue², ZHANG Chaoju², LI Zuhui³, YANG Xiaosheng², YANG Juan^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)(2. Natural Products Research Center of Guizhou Province, Guiyang 550014, China)(3. Guizhou Zhongyi Food Limited Company, Guiyang 550025, China)

Abstract: To study the protective effect of the Liver-protective and Sobering Soft Candy Mixture (LSSCM) against acute alcoholic liver injury in mice, a model of acute alcoholic liver injury was established, the liver index was calculated, and the changes in serum triglycerides (TG), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) as well as the superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), alcohol dehydrogenase (ADH) and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) in liver tissues, were measured. morphological changes were examined through pathological sections of liver tissues. The results showed that compared with the model group, the liver index, TG content and MDA content of the high-dose

引文格式:

李东海, 李立郎, 王瑜, 等. 护肝醒酒软糖混合液对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 现代食品科技, 2024, 40(5): 8-14.

LI Donghai, LI Lilang, WANG Yu, et al. Protective effect of hepatoprotective and sobering soft candy mixture on acute alcoholic liver injury in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(5): 8-14.

收稿日期: 2023-04-28

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合成果[2022]一般030); 贵州省科技创新能力建设专项(黔科合服企[2020]4013号); 贵州省教育厅高等学校特色重点实验室建设项目(黔教合KY字[2020]018号)

作者简介: 李东海(1999-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 天然药物化学, E-mail: 1052357091@qq.com

通讯作者: 杨娟(1971-), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 天然药食两用植物资源活性物质研究, E-mail: yangxz2002@126.com

LSSCM group were significantly reduced by 12.33%, 48.35% and 39.10%, respectively; the levels of SOD, ALDH and ADH increased significantly by 18.61%, 44.59% and 124.61%, respectively; the levels of AST and ALT were significantly reduced by 32.26% and 40.71%, respectively. The results of mouse liver histopathological sections showed that the damaged livers of mice in each dose group of LSSCM were improved to different degrees. In summary, LSSCM had a significant ameliorating effect on hepatomegaly, lipid metabolism disorders, and hepatic oxidative stress caused by alcohol-induced acute liver injury in mice, and could effectively prevent and ameliorate acute alcoholic liver injury.

Key words: *Puerariae-lobatae*; *Hovenia acerba*; *Plantago asiatica*; *Rose roxburghii* Tratt; hepatic protection; acute alcoholic liver injury

相关调查和报道显示,近年来,我国酒精性肝病(Alcoholic Liver Disease, ALD)发病率逐年上升的势头仍在增加^[1]。ALD是由于酒精在肝脏中代谢不畅通所导致的疾病^[2]。长期过量饮酒,不仅会导致酒精性肝损伤、酒精性脂肪肝、肝纤维化,量积聚到一定程度时会恶化成肝硬化和肝癌,对人们的身体健康产生重大危害^[3]。时下,戒酒、药物治疗、营养物补充仍然是临床上预防和治疗ALD主要采用的方案,这些方式中戒酒的困难比较大,药物治疗会产生一定的副作用和不良反应,营养物支持的效果一般^[4]。所以,寻找和开发天然的护肝解酒产品意义深刻。

刺梨(*Rose roxburghii* Tratt)为蔷薇科多年生落叶灌木缢丝花的果实,是贵州省十二大农业特色优势产业之一,其作为药食两用资源已有多年历史^[5]。刺梨鲜果中含有丰富的活性物质和微量元素,如Vc、氨基酸、超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、多糖等,且具有抗氧化性、降血糖、降血脂、抗肿瘤等多种生物活性^[6]。Rensburg等^[7]研究表明机体补充刺梨能提高体内SOD和还原型谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的水平,而SOD、GSH可以清除乙醇在机体中代谢不畅产生的大量自由基^[8],从而起到解酒保肝的作用。葛根(*Puerariae lobatae*)是豆科植物野葛的干燥块根,有解表、退热、解酒毒等功效^[9];枳椇子为鼠李科枳椇属植物枳椇(*Hovenia acerba*)的肉质果柄和干燥成熟的种子,有清热利尿,解酒毒之功效^[10];车前草为车前科植物车前(*Plantago asiatica*)的干燥全草,具有利尿通淋、凉血解毒、祛痰的功效^[11];并且有文献报道葛根、枳椇子的提取物具有较好的解酒、护肝等功效^[12,13],车前草的提取物具有较好的利尿作用^[14]。但目前将刺梨、葛根、枳椇子、车前草四种植物组合物应用

在对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用方面的研究还未见报道。

因此,本实验以贵州特色资源刺梨和药食同源的传统解酒护肝、利尿植物葛根、枳椇子、车前草为主要原料制成护肝醒酒软糖混合液(Liver-protective and Sobering Soft Candy Mixture, LSSCM),从肝脏指数、血清及肝脏生化指标、病理切片等方面来评价LSSCM对急性酒精性肝损伤小鼠的保护作用。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

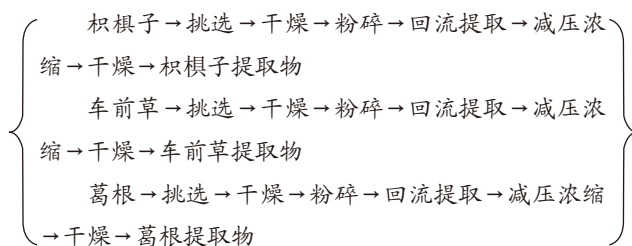
刺梨,贵州赛斯刺梨大健康产业有限公司;葛根、车前草、枳椇子,贵阳中药材市场;超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)、乙醛脱氢酶(Acetaldehyde Dehydrogenase, ALDH)、谷草转氨酶(Aspartate Aminotransferase, AST)、乙醇脱氢酶(Alcohol Dehydrogenase, ADH)、总蛋白定量试剂盒,南京建成生物工程有限公司;水飞蓟宾胶囊,天津天士力制药股份有限公司,95%食用酒精,华兴食用酒精有限公司。

1.2 主要仪器与设备

SKG1246打浆机,佛山艾诗凯奇电器有限公司;UV-1800紫外可见分光光度计,岛津仪器(苏州)有限公司;SCI-VS可调式混匀仪,济南博航生物技术有限公司;HC313型电子天平,上海花潮实业有限公司;5427R高速冷离心机,德国Eppendor公司;VICTOR Nivo酶标仪,珀金埃尔默企业管理有限公司;RM2016病理切片仪,上海徠卡仪器有限公司。

1.3 试验方法

1.3.1 LSSCM的制备及操作要点



刺梨→清洗→打浆→过滤→刺梨原汁→混合
→LSSCM→杀菌→成品

操作要点:

(1) 原材料预处理: 挑选品质优良, 无病虫害的刺梨清洗干净制备刺梨原汁, 枳椇子、葛根、车前草粉碎备用。

(2) 提取物制备: 枳椇子以 70% (V/V) 乙醇作为提取溶剂, 料液比 1:10 提取 2 次, 1 h/次, 滤液减压浓缩, 干燥得到枳椇子提取物, 得率 10% (m/m); 车前草以去离子水作为提取溶剂, 料液比 1:4 提取 2 次, 1 h/次; 葛根以 80% (V/V) 乙醇作为提取溶剂, 料液比 1:10 提取 2 次, 1 h/次, 后续步骤同上, 得到车前草提取物, 得率 25% (m/m)、葛根提取物, 得率 3% (m/m)。

(3) 混合: 将刺梨原汁、枳椇子提取物、葛根提取物、车前草提取物混合均匀, 35% 刺梨原汁、1.5% 提取物 (枳椇子提取物: 葛根提取物: 车前草提取物=1:2:1.5)。

(4) 杀菌: 将上述混合好的 LSSCM 进行高温杀菌后得到 LSSCM, 用于后续研究。

(5) $\varphi=95\%$ 食用酒精稀释至 $\varphi=53\%$ 备用。

1.3.2 实验动物分组及给药

60 只 SPF 级健康雄性 KM 小鼠, 质量为 18~22 g, 购于重庆腾鑫生物技术有限公司, 许可证号: SCXK (京) 2019-0010, 质量合格证号: No.110324220107230451。动物饲养条件 (温度: $22\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$; 相对湿度: $55\%\pm 5\%$; 每天光照 12 h; 自由进食和饮水) 符合本研究中心的制定的伦理学要求。

动物分组设为空白组 (K)、模型组 (M)、阳性组 (Y)、LSSCM 低 (D)、中 (Z)、高剂量 (G) 组每组 10 只。空白组与模型组小鼠每天按 10 mL/kg 灌胃生理盐水; 阳性组, 每天按 60 mg/kg 灌胃水飞蓟宾胶囊; 给药组按浓度低 (3 mL/kg)、中 (6 mL/kg)、

高剂量 (12 mL/kg) 每天灌胃 LSSCM, 持续灌胃 14 d, 在末次灌胃 6 h 后, 除空白组灌胃生理盐水外, 其他组皆按 15 mL/(kg-BW) 灌胃 53% 食用酒精, 建立小鼠急性酒精性肝损伤模型。

1.3.3 血清生化指标测定

末次灌胃给药 6 h 后, 除空白组外其余各组灌胃 53% 食用酒精, 禁食但不禁水 12 h 后, 将小鼠摘眼球取血, 并用 1.5 mL EP 管收集血液, 静置 2 h, 使血清充分析出, 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清, 分装, 置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻保存, 并参照试剂盒要求测定 AST、ALT、TG 的指标。

1.3.4 肝脏指数测定

取血结束后, 用颈椎脱臼法将小鼠处死后立即解剖, 将肝脏完整取出后放入预冷的生理盐水中漂洗, 将血渍洗去后, 用滤纸拭干, 称重, 记录肝脏质量, 将肝脏进行分装, 放入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中储存备用; 根据公式 (1) 计算各组肝脏指数。

$$W = \frac{m_1}{m_2} \times 100\% \quad (1)$$

式中:

W ——肝脏指数, %;

m_1 ——小鼠肝脏质量, g;

m_2 ——小鼠体质量, g。

1.3.5 肝组织指标测定

取各组小鼠的肝组织按照 1:9 (m/V) 的比例加入预冷的生理盐水, 放入匀浆机中充分研磨以制备 10% (m/V) 肝组织匀浆, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、3 500 r/min 离心, 吸取上清液, 分装, 并按照试剂盒要求测定其 ALDH、ADH、SOD、MDA 水平。

1.3.6 肝脏组织病理学考察

取各组小鼠肝脏组织的同一部位, 用提前预冷的生理盐水将表面多余的血渍冲去, 滤纸擦干, 并置于 4% (V/V) 组织固定液中固定 24 h 以上, 经洗涤脱水、石蜡包埋、切片、苏木精和伊红染色后制成切片, 置于光学显微镜下观察肝组织的病理形态学变化, 拍照记录。

1.4 数据处理

SPSS 26.0 分析数据并用 GraphPad Prism 6.01 软件作图, 数据结果均以 “mean \pm SD” 表示。两组间的均数比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 表示差异显著, $P<0.01$ 表示差异极显著。

2 结果与讨论

2.1 LSSCM对小鼠肝脏指数的影响

酒精摄入体内主要在肝脏中进行代谢,代谢不充分时,便会在体内发生一系列的化学反应(氧化应激和脂质过氧化反应),对肝脏造成一定的毒性和损伤^[15,16],使脏器发生肿大,常以肝脏指数作为衡量肝脏肿大的指标^[17]。由图1可看出,与空白组相比,模型组肝脏指数显著升高29.50%,表示酒精代谢不畅,使脂质代谢发生紊乱,脂肪变性堆积,对肝脏造成损伤,使肝脏发生肿大。与模型组相比,LSSCM高剂量组和阳性对照组肝脏指数均显著降低12.23%、17.48%,但低、中剂量组的肝脏指数降低不显著($P>0.05$)。说明在一定剂量下LSSCM能够缓解酒精对小鼠肝脏的损伤。

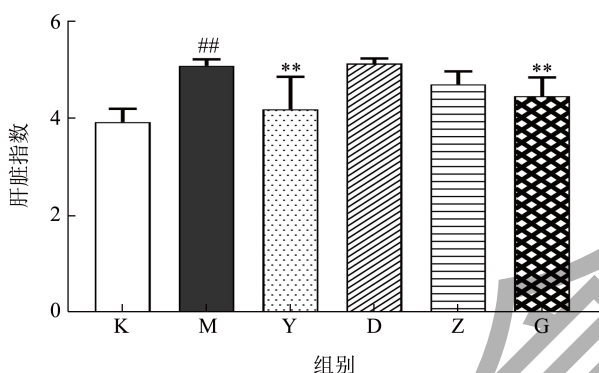


图1 LSSCM对小鼠肝脏指数的影响

Fig.1 Effect of LSSCM on liver index in mice

注:空白组(K)、模型组(M)、阳性组(Y)、LSSCM低(D)、中(Z)、高剂量(G)。## $P<0.01$,表示与空白组相比; * $P<0.05$ 、** $P<0.01$:表示与模型组相比,下同。

2.2 LSSCM对小鼠血脂及血清中氨基转移酶活力的影响

ALD常常会使体内血脂代谢发生紊乱,并且摄入的酒精在体内代谢时会发生脂肪变,肝内脂肪酸氧化分解减弱并释放大量的脂肪酶^[18-20],促进了TG的合成,导致肝细胞中沉积的脂肪增多,造成血清TG水平异常^[21];不仅如此,酒精代谢不畅使肝细胞受损,会大大增加细胞膜的通透性,肝细胞浆和线粒体中的ALT、AST会释放进入血液中,使血清中的AST、ALT含量升高^[22,23]。由图2可看出,与空白组相比,模型组小鼠TG含量、AST、ALT水

平均显著升高154.57%、101.86%、58.77%;表明酒精导致小鼠肝细胞发生损伤,小鼠体内脂质代谢紊乱,目标模型建立成功。而与模型组相比,阳性对照组小鼠TG含量、AST、ALT活力均显著降低42.51%、31.33%、32.17%;LSSCM中、高剂量组的小鼠TG含量均显著降低34.68%、48.35%;AST活力均显著降低16.65%、32.26%;ALT活力均显著降低28.71%、40.71%;低剂量组的生化指标与模型组的差异不显著($P>0.05$),说明LSSCM可通过降低急性酒精诱导的小鼠体内TG、AST、ALT水平,进而改善脂代谢和肝损伤。

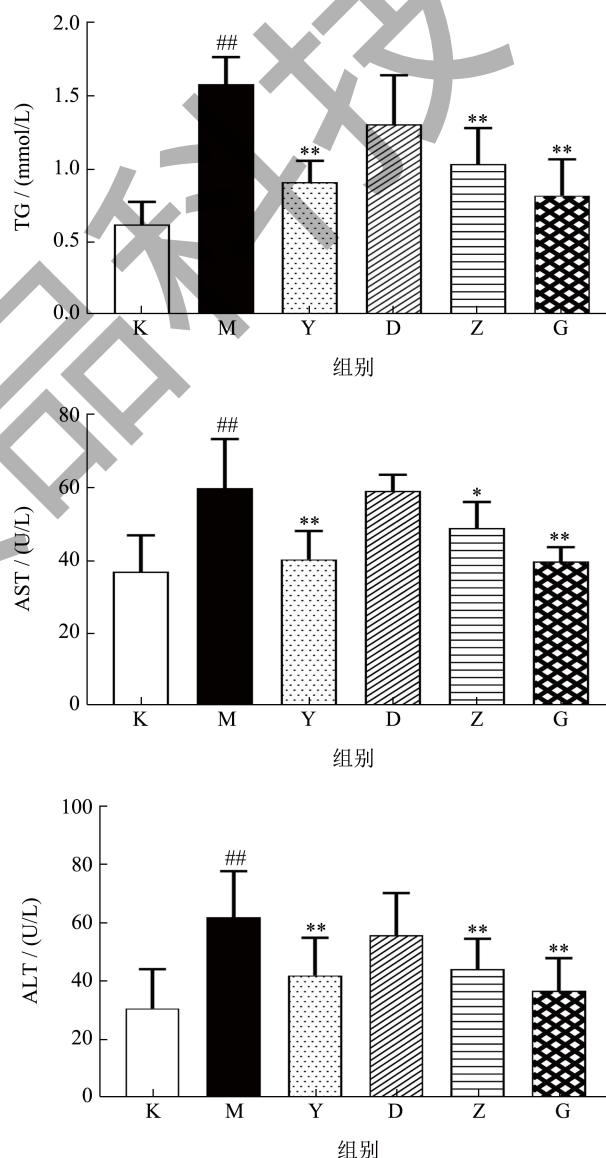


图2 LSSCM对小鼠血清中TG、AST、ALT水平的影响

Fig.2 Effect of LSSCM on the serum levels of TG, AST and ALT in mice

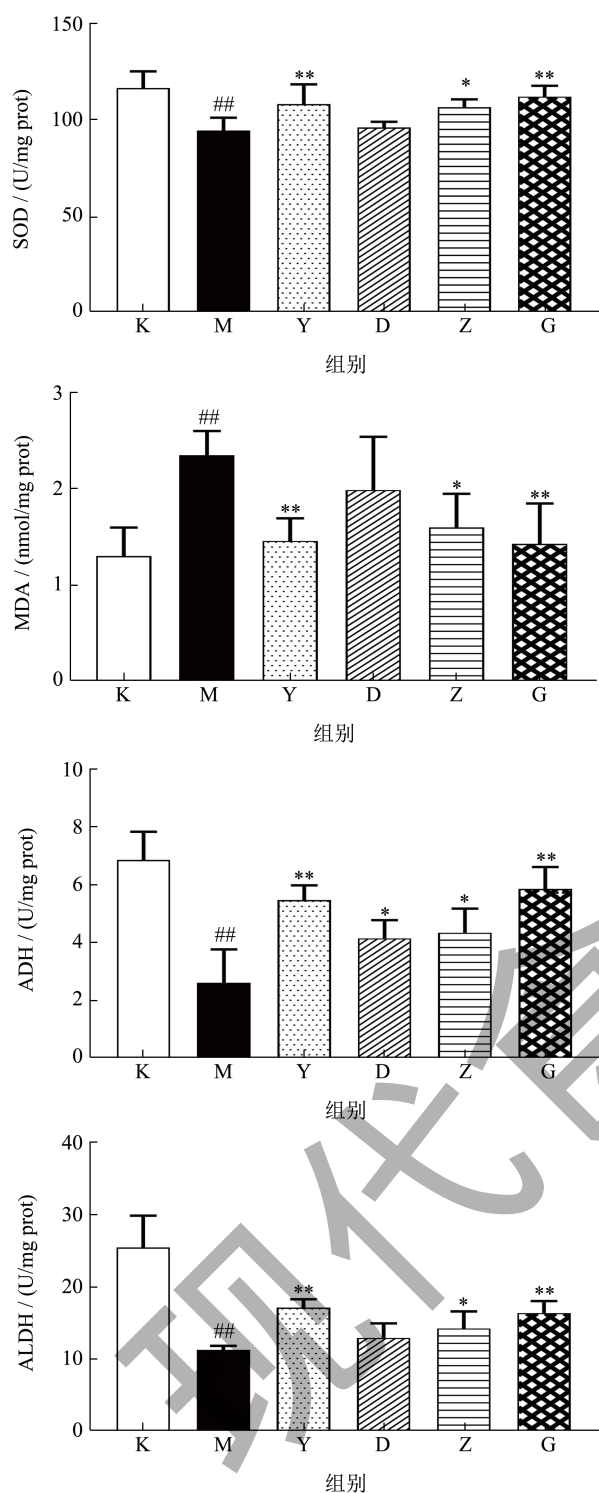


图3 LSSCM对小鼠肝组织中SOD、MDA、ADH、ALDH水平的影响

Fig.3 Effect of LSSCM on the levels of SOD, MDA, ADH and ALDH in mice liver tissue

2.3 LSSCM对小鼠肝组织中酶活性和氧化损伤产物水平的影响

SOD是生物体中主要的抗氧化酶防御体系，

可以有效地将机体发生氧化还原反应时产生的自由基清除，修复细胞损伤，对维持机体内自由基平衡起着至关重要的作用，其活性高低能反映肝细胞的抗氧化水平^[24,25]；MDA是脂质过氧化产物，是用于评价氧化应激对肝脏损害程度的指标之一^[26,27]，酒精在肝脏中代谢不畅时，氧化损伤产物MDA含量便会升高，诱导细胞损伤；ADH、ALDH是参与酒精在肝脏中氧化代谢最主要的两类酶，酒精摄入体内后，经ADH、ALDH催化脱氢转化为乙酸，再进一步氧化成H₂O和CO₂排出体外^[28]。提高肝脏中的ADH和ALDH活力，加快乙醇在肝脏中的代谢分解，对肝脏的保护和ALD的防治具有重要意义。

如图3，与空白组相比，模型组的SOD、ADH、ALDH水平均显著降低18.98%、61.99%、55.11%，氧化损伤产物MDA含量显著升高80.22%，小鼠出现肝细胞损伤，并且发生氧化应激，说明小鼠急性酒精性肝损伤模型建立成功。与模型组相比，阳性对照组小鼠的SOD、ADH、ALDH水平均显著升高14.62%、109.90%、51.75%；MDA的含量显著降低37.85%。LSSCM低剂量组与模型组相比，差异性不明显($P>0.05$)，但中、高剂量组的SOD水平均显著升高12.88%、18.61%；ADH水平均显著升高66.71%、124.61%；ALDH水平均显著升高24.56%、44.59%；其对应的MDA含量显著降低31.90%、39.10%；且呈现一定的量效关系。说明LSSCM可通过降低体内MDA含量，增加体内SOD活性来改善氧化应激损伤，提高体内ADH、ALDH的活性，降低酒精对肝细胞的损伤。

2.4 LSSCM对小鼠肝组织病理变化的影响

肝脏组织病理学是判断肝脏受损程度的重要标准，广泛应用于各类肝损伤模型^[29]。肝组织HE染色病理切片，可以观察肝组织的受损情况，是评估肝脏受损的有力证据。由图4可以看出，空白组小鼠肝细胞形态完整，排列较为规则，细胞核圆而清晰且无炎性浸润和脂肪病变，无明显空泡；模型组小鼠肝细胞发生肿胀、细胞核固缩，细胞间隙变大，局部细胞出现脂肪变性，细胞质中出现脂滴，空泡明显；LSSCM低、中、高、阳性组各组肝细胞损伤较模型组均有所改善，且并未观察到明显的炎性浸润和空泡，能够一定程度的抑制病变情况。

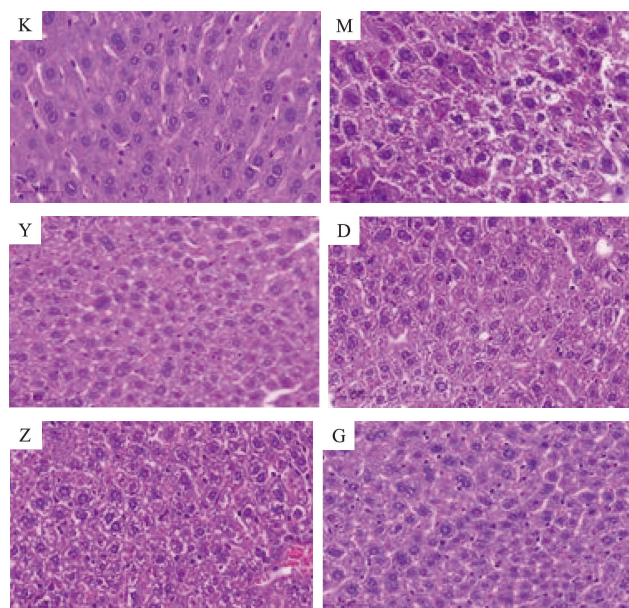


图4 LSSCM对小鼠肝组织病理变化的影响(10×20)

Fig.4 Effect of LSSCM on histopathological changes in mice liver (10×20)

注: K: 空白组; M: 模型组; Y: 阳性组; D: 低剂量组; Z: 中剂量组; G: 高剂量组。

3 结论

本实验通过构建小鼠急性酒精性肝损伤模型,从小鼠肝脏指数变化,血清和肝组织中相应生化指标以及肝脏组织病理变化等方面来探究LSSCM对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用。研究发现LSSCM可以降低急性酒精性肝损伤小鼠的肝脏指数、改善脂质代谢紊乱和肝脏的氧化损伤、提高肝脏应对氧化应激的能力,清除乙醇代谢过程中产生的有害自由基,提高抗氧化水平,促使乙醇快速代谢,保护其肝脏形态结构及功能,从而发挥解酒保肝的作用。综上,LSSCM可有效预防和改善急性酒精性肝损伤,可为护肝醒酒等产品的开发提供理论依据。

参考文献

[1] 王秋艳,丁慧敏,朱亚男,等.多汁乳菇多糖对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].食品工业科技,2021,42(24):313-319.

[2] 刘鑫,侯若琳,麦梦贤,等.粗毛纤孔菌子实体与菌丝体粗多糖改善小鼠急性酒精肝损伤的比较研究[J].菌物学报,2018,37(11):1532-1539.

[3] LIU X, HOU R L, YAN J J, et al. Purification and characterization of ino notus hispidus exo polysaccharide and its protective effect on acute alcoholic liver injury in mice [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019,

129(15): 41-49.

[4] YUAN R S, 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]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 99: 537-542.

[5] 吕佳敏,刘同亭,田璞.刺梨的主要医学功效及应用研究进展[J].实用医药杂志,2018,35(4):370-372.

[6] 罗鹏,龚小川,谭丽春,等.刺梨的化学组成和药理作用研究进展[J].山东化工,2022,51(21):90-94.

[7] RENSBURG C J V, ERASMUS E, LOOTS D T, et al. Rosa roxburghii supplementation in a controlled feeding study increases plasma antioxidant capacity and glutathione redox state [J]. European Journal of Nutrition, 2005, 44(7): 452-457.

[8] 陈醇,郝靖宇,冯昊天,等.一种枳椇子、葛根、益生菌配方产品醒酒及肝损伤保护作用研究[J].食品科技,2020,45(2):91-97.

[9] 管咏梅,许攀,沈倩,等.葛根解酒的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(2):210-217.

[10] 许皖,李娜,柳海艳,等.基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路探讨葛花、枳椇子及其配伍对急性酒精性肝损伤小鼠抗氧化应激的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(1):37-44.

[11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.

[12] 梁金强,陶施民,余庆涛,等.葛根枳椇子提取物对大鼠酒精性脂肪肝的作用研究[J].药物评价研究,2018,41(11):1981-1988.

[13] 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.

[14] 李晶,廖卫波,曾慧婷,等.车前不同部位利尿及对急性高尿酸血症大鼠保护作用的比较[J].时珍国医国药,2022,33(5):1080-1082.

[15] 陈洪锁,孟宪梅.酒精性肝病分子机制的研究进展[J].包头医学院学报,2018,34(8):127-129.

[16] YANG YM, CHO YE, HWANGS. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(2): 774.

[17] ZHOU C Y, LAI Y L, HUANG P, et al. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress [J]. Life Sciences, 2019, 216: 305-312.

[18] PEREZBS, RUFIAN H J, PASTORIZA S, et al. Towards an improved global antioxidant response method (GAR plus): physiological-resembling *in vitro* digestion-fermentation method [J]. Food Chemistry, 2018, 239: 1253-1262.

[19] 陈芮莹,林以宁.肝脏脂质代谢在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的生物学机制[J].江西医药,2021,56(3):399-

- 401.
- [20] BIAN L, CHEN H, ZHOU X. Untargeted lipidomics analysis of morifructus polysaccharide on acute alcoholic liver injury in mice using ultra performance liquid chromatography-quadrupole-orbitrap-high resolution mass spectrometry [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 97: 107521.
- [21] TESCHKE R. Alcoholic liver disease: alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects [J]. *Biomedicines*, 2018, 6(4): 106.
- [22] ZHOU T, ZHANG Y J, XU D P, et al. Protective effects of lemon juice on alcohol-induced liver injury in mice [J]. *Biomed Research International*, 2017, 2017(4): 7463571.
- [23] 都梦帆,胥冰,向汝,等.苦参碱注射液对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].*中国现代医学杂志*,2021,31(24): 13-18.
- [24] ZHANG Z, ZHOU H, BAI L, et al. Protective effects of probiotics on acute alcohol-induced liver injury in mice through alcohol metabolizing enzymes activation and hepatic TNF- α response reduction [J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 59: 234.
- [25] 陶施民,卢贤欢,郭雅娟,等.葛根枳椇子栀子胶囊解酒护肝功效研究[J].*中医药导报*,2018,24(10):19-22.
- [26] 王英,刘慧芳,楼招欢.抹茶对实验性小鼠急性酒精性肝损伤的干预作用研究[J].*浙江中西医结合杂志*,2019,29(1):25-27.
- [27] SALOMONE F, BARBAGALLO I, PUZZO L, et al. Efficacy of adipose tissue mesenchymal stem cell transplantation in rats with acetaminophen liver injury [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 11(3): 1037-1044.
- [28] ENG MY, LUCZAK S E, WALL T L. Aldh2, Adh1b, and Adh1c genotypes in Asians: a literature review [J]. *Alcohol Res Health*, 2007, 30(1): 22-27.
- [29] 李园园,郝海波,刘加洪,等.益生菌补充改善吡嗪酰胺致大鼠肝损伤及肠道菌群紊乱的效果[J].*食品科学*,2018, 39(13):159-165.