

18 α 、18 β -甘草酸单体抗酒精性肝损伤作用的比较研究

杨飒¹, 孙晓可¹, 孟祥波¹, 赵红红¹, 赵燕燕^{1,2,3}

(1. 河北大学药学院, 河北保定 071002) (2. 河北省药物质量分析控制重点实验室, 河北保定 071002)

(3. 保定市食品药品检测研究重点实验室, 河北保定 071002)

摘要: 本文研究了18 α 、18 β -甘草酸单体抗酒精性肝损伤作用。SD大鼠随机分为4组, 分别为正常组, 模型组, 18 α -甘草酸组, 18 β -甘草酸组。除正常组外, 各组灌胃给予40%酒精, 给药组分别灌胃给予18 α -甘草酸和18 β -甘草酸, 每天给药一次, 持续4周。于第4周, 进行口服葡萄糖耐量实验(OGTT)。给药结束后, 将所有大鼠麻醉处死, 检测血清和肝脏中的生化指标, 并进行肝组织病理学观察。与模型组相比, 18 α -甘草酸和18 β -甘草酸单体对肝功能及抗氧化指标均有显著性改善作用; 18 β -甘草酸对糖、脂质、蛋白质的代谢具有显著性调控作用; 病理切片结果显示, 18 α -甘草酸和18 β -甘草酸均对肝细胞具有较好的保护作用。因此, 18 α -甘草酸和18 β -甘草酸单体对酒精性肝损伤均有较好的保护作用, 其中18 β -甘草酸在调节糖、脂质及蛋白质代谢方面的作用优于18 α -甘草酸。

关键词: 18 α -甘草酸; 18 β -甘草酸; 酒精性肝损伤; 对比研究; 药效

文章编号: 1673-9078(2018)06-57-63

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.6.009

Comparative Study on the Protective Effect of 18 α , β -Glycyrrhizic Acid Monomer on the Alcoholic Liver Injury

YANG Sa¹, SUN Xiao-ke¹, MENG Xiang-bo¹, ZHAO Hong-hong¹, ZHAO Yan-yan^{1,2,3}

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Hebei University, Baoding 071002, China) (2. Key Laboratory of Pharmaceutical Quality Control of Hebei Province, Hebei University, Baoding 071002, China) (3. Key Laboratory of Food and Drug Analysis of Baoding, Hebei University, Baoding 071002, China)

Abstract: The protective effect of 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid on the alcohol liver injury was investigated in this study. The SD rats were randomly divided into four groups: normal control group, model control group, 18 α -glycyrrhizic acid group and 18 β -glycyrrhizic acid group. Except for the normal group, each group was administered intragastrically with 40% alcohol, and the administration group was administered intragastrically with 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid once daily for 4 weeks. At the end of the 4th week, an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. After the administration, all rats were sacrificed, and the blood and liver samples were collected for the detection of biochemical index, liver function, and liver histopathology. Compared with model group, 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid had significant effects on improving liver function and antioxidant indexes. Moreover, treatment with 18 β -glycyrrhizic acid significantly improved the metabolism of glucose, lipid and protein. The results of pathological sections showed that 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid all had better protective effects on hepatocytes. Therefore, 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid had good protective effects on the alcoholic liver injury, among which 18 β -glycyrrhizic acid was superior to 18 α -glycyrrhizic acid in modulating metabolism of glucose, lipid and protein.

Key words: 18 α -glycyrrhizic acid; 18 β -glycyrrhizic acid; alcoholic liver injury; comparative study; pharmacodynamics

收稿日期: 2018-01-10

基金项目: 河北省自然科学基金项目(H2013201203); 河北大学医学学科专项资金建设项目(2014A1003)资助; 河北大学研究生创新资助项目(X201737); 河北大学实验室开放项目(sy201669)

作者简介(共同第一作者): 杨飒(1992—), 女, 在读研究生, 硕士, 研究方向: 药理学; 孙晓可(1989—), 女, 在读研究生, 硕士, 研究方向: 药理学

通讯作者: 赵燕燕(1960—), 女, 博士, 教授, 研究生导师, 研究方向: 药学, 以及将现代分离技术用于临床、药学、食品、环境等方面的研究工作

酒精性肝损伤是由于长期过量饮酒导致的肝脏损害^[1]。长期大量的摄入酒精导致肝脏糖、脂质及蛋白质代谢功能紊乱^[2]；同时产生大量的自由基，引起肝脏脂质过氧化，使肝细胞膜结构遭到破坏，引起肝细胞功能障碍^[3]。酒精性肝损伤的发病率有逐年增高的趋势^[4,5]，已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[6,7]，严重危害着人类健康，并造成了巨大的经济损失。目前酒精性肝损伤的治疗主要通过戒酒、营养支持以及药物治疗。常见的治疗酒精性肝损伤药物主要为糖皮质激素、丙基硫氧嘧啶及谷胱甘肽等，但由于其较大的副作用，不能满足临床的需要。因此开发安全有效的治疗酒精性肝损伤的药物具有重要意义。天然药物由于其安全性有效性受到了广泛的关注。

甘草性味甘平，有补脾益气，清热解毒，祛痰止咳，缓急止痛，调和诸药之功，是中国传统医学中应用最广泛的药物之一。甘草酸是甘草的主要活性成分，具有解毒、保肝、调节血脂、降血糖等药理作用。甘草酸由于18位手性碳原子(C-18)构型的不同，存在一对差向异构体，即18 α -甘草酸(18 α -gly)和18 β -甘草酸(18 β -gly)，二者的理化特性、药理作用、不良反应及临床疗效均存在显著差异^[8-10]。目前，18 α -、18 β -甘草酸是临床上广泛使用的治疗各种肝脏疾病的药物^[11-13]，但是尚无二者治疗酒精性肝损伤的疗效对比的研究。因此，本研究使用18 α -甘草酸及18 β -甘草酸单体对酒精性肝损伤大鼠进行干预，从肝功能、物质的代谢，非营养物质的代谢及氧化应激等多角度评价二者的药效，比较18 α -甘草酸及18 β -甘草酸对酒精性肝损伤大鼠的治疗作用，为指导临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂

SPF级雄性SD大鼠，质量(200 \pm 20)g，40只，斯贝福(北京)生物技术有限公司提供，动物许可证号：SCXK(京)2016-0002。于恒温25 \pm 2℃，恒湿45% \pm 5%，各12h明暗周期环境下饲养。提供全价颗粒饲料，自由进食和饮水。

异甘草酸镁注射液，正大天晴药业集团(批号160125104，18 α -甘草酸含量为99.8%^[14])；注射用复方甘草酸单铵S，山西普德药业股份有限公司(批号20151201，18 β -甘草酸含量为99.1%^[14])；无水乙醇，天津市风船化学试剂有限公司(批号20160301)；谷丙转氨酶(ALT)检测试剂盒(批号：20161018)、谷草转氨酶(AST)检测试剂盒(批号：20161018)、碱性磷酸酶(ALP)检测试剂盒(批号：20161018)、 γ -

谷氨酰转氨酶(GGT)检测试剂盒(批号：20161018)、胆碱酯酶(CHE)检测试剂盒(批号：20160928)、肌酸激酶(CK)检测试剂盒(批号：20160928)、乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒(批号：20160928)、胆固醇(TC)检测试剂盒(批号：20160928)、甘油三酯(TG)检测试剂盒(批号：20160928)、高密度脂蛋白(HDL)检测试剂盒(批号：20160928)、低密度脂蛋白(LDL)检测试剂盒(批号：20160928)、总蛋白(TP)检测试剂盒(批号：20160928)、白蛋白(ALB)检测试剂盒(批号：20160928)、球蛋白(GLO)检测试剂盒(批号：20160928)、总胆红素(TBIL)检测试剂盒(批号：20160928)及胆汁酸(TBA)检测试剂盒(批号：20160928)、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(批号：20160928)、丙二醛(MDA)检测试剂盒(批号：20160927)、还原型谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒(批号：20160929)等生化试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。

1.2 主要仪器设备

7600Series全自动生化检测仪，日立建机株式会社；BSA224S万分之一天平，德国赛多利斯集团；H2518D离心机，上海知信实验仪器技术有限公司；MICRRROM手动轮转式石蜡切片机，美国Thermo scientific公司；CM1860UV冰冻切片机，德国莱卡公司；显微镜，德国蔡司公司；Synergy HT全自动酶标仪，美国Bio-TEK仪器有限公司；MTN-2800W氮吹仪，天津奥特赛恩斯仪器有限公司；101-2AB电热鼓风干燥箱，天津市泰斯特仪器有限公司；SHZ-88A水浴恒温振荡器，苏州培英实验设备有限公司；MS-X漩涡混匀器，大龙兴创实验仪器有限公司；制水机，成都浩康科技有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与模型制备

SD大鼠40只，适应性喂养1周后，随机分为4组，即正常组，模型组，18 α -甘草酸组，18 β -甘草酸组。正常组按10 mL/kg给予生理盐水，其余各组按10 mL/kg灌胃给予40%酒精。给药组灌胃给予18 α -Gly和18 β -Gly，每天给药一次，持续给药4周。大鼠禁食12h，麻醉，腹主动脉采血，4℃低温3000 r/min离心15 min，分离血清，-80℃冰箱保存，备用。另取肝组织固定于10%甲醛溶液中，用于病理切片。

1.3.2 生化指标的测定

采用全自动生化检测仪检测血清中ALT、AST、ALP、GGT、CHE、CK、LDH、TC、TG、HDL、LDL、

TP、ALB、GLO、TBIL 及 TBA 水平。取部分肝脏按照 1:9 比例加入生理盐水, 3000 r/min 离心 10 min, 制备成 10% 的肝匀浆。测定肝匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD), 丙二醛 (MDA), 还原型谷胱甘肽 (GSH) 的含量。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行测定。

1.3.3 口服葡萄糖耐量实验

大鼠给药 4 周后, 进行口服葡萄糖耐量实验。大鼠禁食不禁水 12 h, 灌胃给予 50% 葡萄糖 (2.0 g/kg), 给药后 0, 15, 30, 60, 90, 120 min 使用血糖仪检测血糖。根据检测结果绘制葡萄糖耐量曲线, 并计算曲线下面积 (AUC)。

1.3.4 病理学检查

将固定于福尔马林中的肝大叶, 进行石蜡包埋, 切片, 使用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后, 在光学显微镜下观察组织病理变化。

1.3.5 统计学处理

采用 SPSS 19 统计学软件分析数据采用单因素方差分析, 应用 LSD 法进行多重比较, $p < 0.05$ 表示具有统计学意义, 实验结果以 $\bar{X} \pm SD$ 来表示。

2 结果与讨论

2.1 18 α 、18 β -甘草酸单体对大鼠肝组织病理改变的影响

肝脏病理切片直观的反映了肝细胞损伤程度。如图 1 所示, 正常组肝细胞无坏死变性, 肝小叶结构完整, 肝索排列整齐。模型组肝细胞肿胀变性, 肝小叶结构破坏, 肝索排列紊乱, 伴有脂肪变性及炎性细胞浸润, 表明大鼠的酒精性肝损伤模型造模成功。18 α -甘草酸及 18 β -甘草酸组肝细胞变性及肝小叶结构均有较大程度的改善, 未见炎性细胞浸润。18 α -甘草酸组可见少量的脂滴, 18 β -甘草酸组未见脂滴。表明 18 α -甘草酸及 18 β -甘草酸在酒精性肝损伤方面均有较好的

治疗效果。其中, 18 β -甘草酸在调节脂质代谢方面有较好的效果。

2.2 18 α 、18 β -甘草酸单体对大鼠肝功能影响

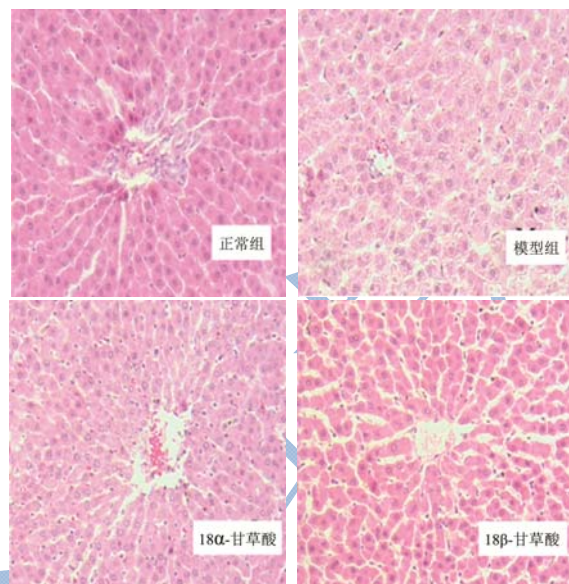


图 1 18 α 、18 β -甘草酸单体对大鼠肝组织病理改变的影响(HE, $\times 400$)

Fig.1 Effects of 18 α -Gly and 18 β -Gly on the pathological changes of liver tissue in rats (HE, $\times 400$)

ALT 及 AST 是评价肝细胞损害的指标^[15,16]。ALT 存在于肝细胞胞浆中, 肝细胞受损时导致肝细胞膜通透性增加, 血清中的 ALT 升高; AST 存在于肝细胞线粒体中, 血清中的 AST 升高, 表明线粒体受损。同时 ALP、GGT、CHE、CK 及 LDH 为临床上检测肝损伤的常规指标。与正常组相比, 模型组大鼠血清中的 ALT、AST、ALP、GGT、CHE、CK、LDH 水平显著升高 ($p < 0.01$)。18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸能够降低大鼠血清中的 ALT、AST、ALP、GGT、CK、LDH 水平, 与模型组比较有显著性差异 ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。此外, 与模型组比较, 18 β -甘草酸显著性降低大鼠血清中的 CHE 水平 ($p < 0.05$)。表明 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸单体在改善肝功能方面均有较好效果 (表 1)。

表 1 18 α 、18 β -甘草酸单体对肝功能的影响

Table 1 Effects of 18 α -Gly and 18 β -Gly on the liver function in rats (n = 8, $\bar{x} \pm s$)

Groups	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALP/(U/L)	GGT/(U/K)	CHE/(KU/L)	CK/(KU/L)	LDH/(KU/L)
正常组	47.40 \pm 1.41	168.52 \pm 17.01	114.47 \pm 4.92	1.70 \pm 0.10	0.20 \pm 0.05	1.87 \pm 0.08	1.63 \pm 0.26
模型组	73.80 \pm 2.84**	198.25 \pm 16.85**	164.78 \pm 3.71**	2.55 \pm 0.07**	0.33 \pm 0.03**	2.70 \pm 0.43**	2.08 \pm 0.09**
18 α -甘草酸	58.35 \pm 4.31 ^{##}	179.03 \pm 15.96 [#]	139.50 \pm 9.76 ^{##}	2.17 \pm 0.25 [#]	0.29 \pm 0.03	2.12 \pm 0.39 [#]	1.71 \pm 0.22 [#]
18 β -甘草酸	50.83 \pm 4.52 ^{##}	170.38 \pm 16.20 ^{##}	147.24 \pm 7.93 [#]	2.16 \pm 0.11 ^{##}	0.25 \pm 0.05 [#]	1.96 \pm 0.31 [#]	1.63 \pm 0.13 ^{##}

注: 与正常组比较: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; 与模型组比较: [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$ 。

2.3 18 α 、18 β -甘草酸单体对大鼠糖、脂质、蛋白质代谢的影响

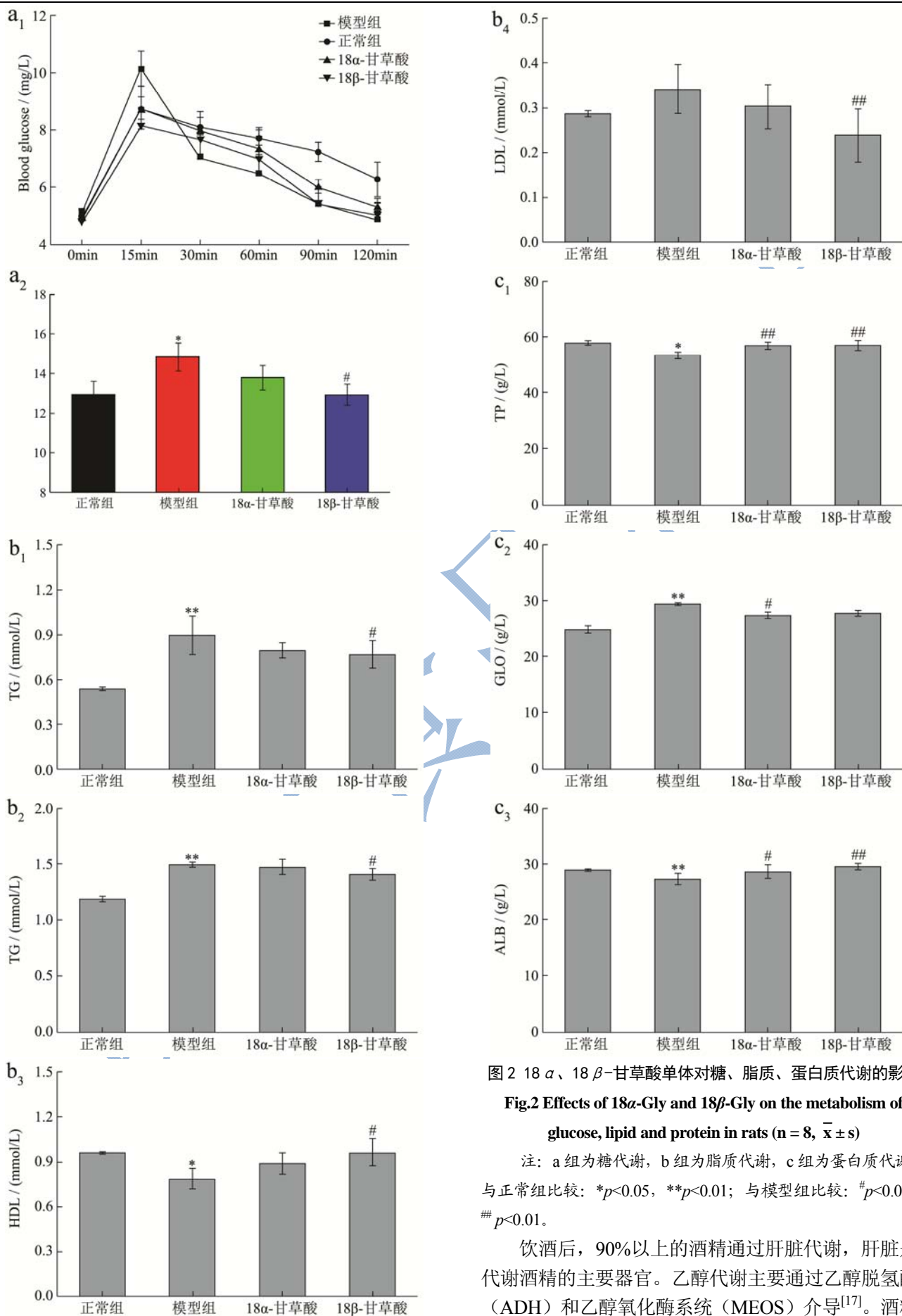


图2 18α、18β-甘草酸单体对糖、脂质、蛋白质代谢的影响

Fig.2 Effects of 18α-Gly and 18β-Gly on the metabolism of glucose, lipid and protein in rats (n = 8, $\bar{x} \pm s$)

注: a组为糖代谢, b组为脂质代谢, c组为蛋白质代谢; 与正常组比较: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; 与模型组比较: # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ 。

饮酒后, 90%以上的酒精通过肝脏代谢, 肝脏是代谢酒精的主要器官。乙醇代谢主要通过乙醇脱氢酶 (ADH) 和乙醇氧化酶系统 (MEOS) 介导^[17]。酒精

代谢过程中, 消耗 NAD^+ 生成过量 $NADH$, 造成 $NADH/NAD^+$ 比例升高, 影响了三羧酸循环, 进而影响葡萄糖代谢、脂质代谢以及蛋白质的合成^[18,19]。OGTT 试验用来检测葡萄糖的代谢, TC、TG、HDL 和 LDL 是评价脂质代谢的指标, TP、ALB、GLO 反映了蛋白质的合成。如图 a₁-a₂ 所示, 与正常对照组比较, 模型组大鼠的 AUC 增大, 18 β -甘草酸作用后 AUC 明显降低 ($p<0.01$)。表明 18 β -甘草酸能显著改善酒精引起的糖代谢紊乱。如图 b₁-b₄ 所示, 与正常对照组比较, 模型组大鼠的 TG、TC 水平升高, HDL 水平降低 ($p<0.01$, $p<0.05$)。

而 18 β -甘草酸能够显著降低 TG、TC 水平, 升高 HDL 水平, 与模型对照组比较有显著性差异 ($p<0.01$, $p<0.05$)。此外, 模型组大鼠的 TP、ALB 水平降低, GLO 水平升高, 与正常对照组比较有显著性差异 ($p<0.05$)。18 α 、18 β -甘草酸均能够显著改善酒精引起的 TP、ALB 水平降低及 GLO 水平升高 ($p<0.01$, $p<0.05$), 见图 c₁-c₃。以上结果表明酒精能够引起糖代谢, 脂质代谢, 蛋白质代谢紊乱, 与文献报道一致^[22]。18 α -甘草酸组大鼠的蛋白质代谢得到改善; 18 β -甘草酸组大鼠的糖代谢、脂质代谢、蛋白质代谢均得到改善, 提示 18 β -甘草酸在改善酒精性损伤大鼠的营养物质代谢方面有较好的作用。

2.4 18 α 、18 β -甘草酸单体对大鼠胆汁酸及胆红素的影响

胆汁酸在肝脏中合成并分泌, 反映肝细胞合成、摄取和分泌功能。同时肝细胞对胆红素的摄取、结合起着重要作用。肝细胞受损时, 胆红素代谢减少, 胆汁酸摄取受阻, 导致外周血中总胆汁酸升高^[20]。如图 3 所示, 与正常组相比, 模型组大鼠血清中的 TBIL、TBA 水平显著性升高 ($p<0.01$)。18 β -甘草酸组大鼠血清中的 TBIL、TBA 水平均显著性降低, 与模型对照组相比有显著性差异 ($p<0.05$), 而 18 α -甘草酸组则无显著性变化。

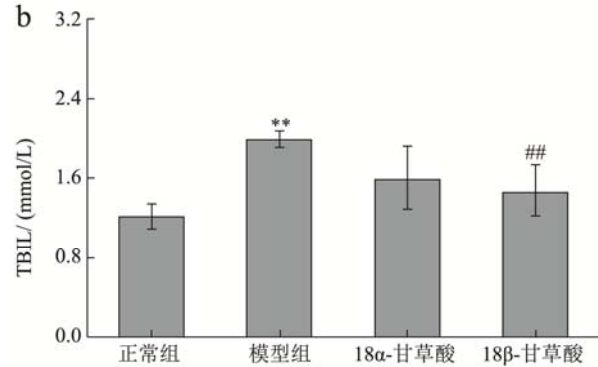
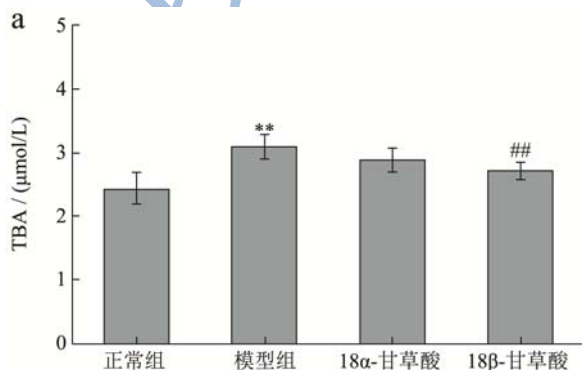


图 3 18 α 、18 β -甘草酸单体对胆汁酸及胆红素的影响 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

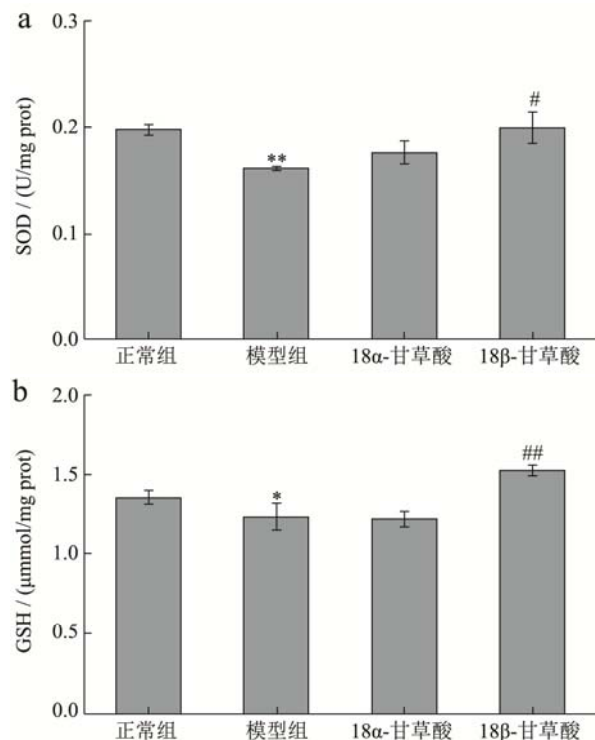
Fig.3 Effects of 18 α -Gly and 18 β -Gly on the TBA and TBIL in rats

注: A 血清 TBA 水平, B 血清 TBIL 水平; 与正常组比较: * $p<0.05$, ** $p<0.01$; 与模型组比较: # $p<0.05$, ## $p<0.01$ 。

这表明 18 α -甘草酸对胆汁酸以及胆红素没有调节作用, 而 18 β -甘草酸在胆汁酸以及胆红素的调节方面有较好效果。

2.5 18 α 、18 β -甘草酸单体对大鼠抗氧化能力的影响

酒精代谢过程中产生大量的自由基, 改变了细胞膜的通透性及流动性, 同时产生脂质过氧化物, 如 MDA, 并大量消耗抗氧化物质, 如 SOD 及 GSH 等。过多的自由基与抗氧化系统的失衡, 最终造成氧化应激, 对肝脏造成损害^[21]。



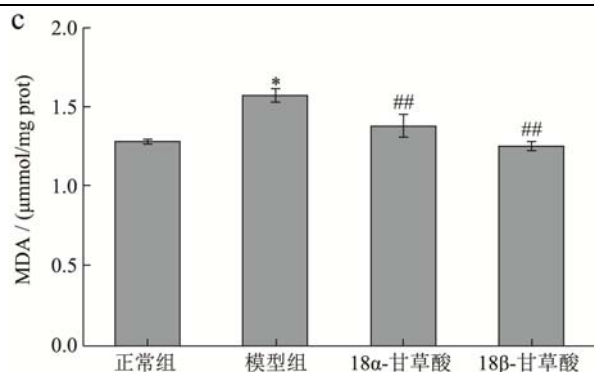


图4 18 α -、18 β -甘草酸单体对SOD、MDA、GSH水平的影响

Fig.4 Effects of 18 α -Gly and 18 β -Gly on the levels of SOD, MDA and GSH in rats (n = 8, $\bar{x} \pm s$)

注: A 肝脏 SOD 水平, B 肝脏 GSH 水平, C 肝脏 MDA 水平; 与正常组比较: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; 与模型组比较: # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ 。

如图4所示,与正常组相比,模型组大鼠肝脏组织中的MDA水平显著升高,SOD、GSH水平显著降低($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

与模型组比较,18 α -甘草酸组及18 β -甘草酸组大鼠肝脏组织中MDA水平显著降低($p < 0.01$);同时,18 β -甘草酸组的SOD、GSH水平显著升高($p < 0.01$, $p < 0.05$)。表明18 α -甘草酸及18 β -甘草酸单体均有较好的抗氧化作用,18 β -甘草酸在调节SOD、GSH方面效果优于18 α -甘草酸。

3 结论

在本研究中,我们采用大鼠的酒精性肝损伤模型,研究了18 α -、18 β -甘草酸单体对酒精性肝损伤大鼠糖代谢、脂质代谢和蛋白质代谢的改善作用。结果表明,18 α -甘草酸及18 β -甘草酸能够改善酒精性肝损伤大鼠肝细胞肿胀变性,肝小叶结构破坏,肝索排列紊乱,脂肪变性及炎性细胞浸润等病理损伤;两者均能够降低大鼠血清中的ALT、AST、ALP、GGT、CK、LDH水平,具有抗酒精性肝损伤的作用;18 α -甘草酸能够明显改善酒精引起的蛋白质代谢紊乱,18 β -甘草酸对酒精引起的糖代谢、脂质代谢、蛋白质代谢均有明显的改善作用;18 α -甘草酸及18 β -甘草酸能够显著降低肝脏组织中的MDA水平,此外,18 β -甘草酸能够显著提高SOD及GSH的水平,两者均能对抗酒精引起的肝细胞氧化应激损伤。因此,18 α -甘草酸和18 β -甘草酸单体对酒精性肝损伤均有较好的保护作用,其中18 β -甘草酸在调节糖、脂质及蛋白质代谢方面的作用优于18 α -甘草酸。造成二者药理活性差距的原因可能是二者18-H构象的不同。研究表明,18 α -甘草酸为反式旋光异构体,在体内易与类固醇激素的靶细胞受体

结合,其保护肝功、抗炎作用强于18 β -甘草酸。而18 β -甘草酸是顺式旋光异构体,具有较强的调节代谢的作用,在抑制脂质的合成、促进脂肪酸的氧化、抑制糖异生和促进糖原的合成方面具有较强的药理活性^[23]。此外,这两种异构体的水解产物在药代动力学方面也存在着较为明显的差异。这些都可能是造成18 α -甘草酸和18 β -甘草酸单体在肝损伤保护及糖、脂质、蛋白质代谢调节方面存在差异的原因,仍有待于深入研究。综上,18 α -甘草酸和18 β -甘草酸单体对酒精性肝损伤具有较好的保护作用,其中18 β -甘草酸在调节糖、脂质、蛋白质代谢方面有较好的作用,本研究将为指导临床用药提供实验依据。

参考文献

- [1] J Rehm, C Mathers, S Popova M, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders [J]. *Lancet*, 2009, 373(9682): 2223-2233
- [2] R Parker, S J Kim, B Gao. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15: 50-59
- [3] T P D Orkhontuya, C S P D Kirsten. ROS: Redux and paradox in fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1210-1212
- [4] M Wang, X J Zhang, K Feng, et al. Dietary α -linolenic acid-rich flaxseed oil prevents against alcoholic hepatic steatosis via ameliorating lipid homeostasis at adipose tissue-liver axis in mice [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 26826
- [5] 徐博,吴畏难,李传甲等. 萱草花总黄酮对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用及机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 23: 139-143
XU Bo, WU Wei-nan, LI Chuan-jia, et al. Protection mechanism of total flavones from *Hemerocallis fulva* on alcohol-induced liver injury in mice [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2016, 23: 139-143
- [6] F S Wang, J G Fan, Z Zhang, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China [J]. *Hepatology*, 2015, 60(6): 2099-2108
- [7] 张洁,虞朝辉. 酒精性肝病的流行病学与自然史[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(1): 3-4
ZHANG Jie, YU Zhao-hui. Epidemiology and natural history of alcoholic liver disease [J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2017, 33(1): 3-4

- [8] Q Zou, P Wei, J Li, et al. Ouyang. Simultaneous determination of 18α - and 18β -glycyrrhetic acid in human plasma by LC-ESI-MS and its application to pharmacokinetics [J]. *Biomedical Chromatography BMC*, 2009, 23(1): 54
- [9] Wang C Y, Kao T C, Lo W H, et al. Glycyrrhizic Acid and 18β -Glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF-kappa B through PI3K p110 delta and p110 gamma Inhibitions [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2011, 59(14): 7726-7733
- [10] 丁楠,高晓黎. 18α -甘草酸和 18β -甘草酸差向异构体的比较研究概况[J].*中国现代应用药学*,2011,28(s1):1312-1315
DING Nan, GAO Xiao-li. Recent research progress of 18α -glycyrrhizic acid and 18β -glycyrrhizic acid [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2011, 28(s1): 1312-1315
- [11] 张慧,裴志东,陈莹,等. 18α 、 18β -甘草酸对小鼠急性肝损伤的保护作用及其联合用药配伍比例探讨[J].*中国实验方剂学杂志*,2016,2:103-106
ZHANG Hui, PEI Zhi-dong, CHEN Ying, et al. Protective effect and combination proportion of 18α , 18β -glycyrrhizic acid on acute liver injury in mice [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2016, 2: 103-106
- [12] L J Ming, A C Yin. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid [J]. *Natural Product Communications*, 2013, 8(3): 415
- [13] J C Jung, Y H Lee, S H Kim, et al. Jung. Hepatoprotective effect of licorice, the root of *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, in alcohol-induced fatty liver disease [J]. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, 2015, 16(1): 1-10
- [14] 赵燕燕,石敏健,刘丽艳,等.4代甘草酸制剂主成分异构体及有关物质含量差异分析与变化趋势[J].*药物分析杂志*, 2014,2:247-254
ZHAO Yan-yan, SHI Min-jian, LIU Li-yan, et al. Analysis of content differences and variation trends of the principal component isomers and related substances in the four generations of glycyrrhizin preparations [J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2014, 2: 247-254
- [15] J H van Beek, M H de Moor, E J de Geus, et al. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST [J]. *Behavior Genetics*, 2013, 43(4): 329-339
- [16] R M Allam, D A Selim, A I Ghoneim, et al. Hepatoprotective effects of *Astragalus kahiricus* root extract against ethanol-induced liver apoptosis in rats [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2013, 11(4): 354
- [17] Elisabetta, Tommaso Mello, Andrea Galli. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(47): 17756-17772
- [18] T Ramirez, M Tong, W C Chen, et al. Chronic alcohol-induced hepatic insulin resistance and endoplasmic reticulum stress ameliorated by peroxisome-proliferator activated receptor- δ agonist treatment [J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 28(1): 179-187
- [19] Y W Cao, Y Jiang, D Y. Zhang X J. et al. The hepatoprotective effect of aqueous extracts of *Penthorum chinense Pursh* against acute alcohol-induced liver injury is associated with ameliorating hepatic steatosis and reducing oxidative stress [J]. *Food & Function*, 2015, 6(5): 1510-1517
- [20] 盛云华,金若敏,姚广涛,等.黄药子醇提取物致大鼠肝损伤血清总胆汁酸早期变化研究[J].*中药药理与临床*,2012, 1:118-121
SHENG Yun-hua, JIN Ruo-min, YAO Guang-tao, et al. Study on the early change of serum total bile acid in liver injury rats induced by ethanol extract of *Dioscorea bulbifera* Linn [J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2012, 1: 118-121
- [21] 许文莹,张自力,赵士峰,等.法尼酯衍生物 X 受体在慢性肝病中的作用及机制研究进展[J].*中国药理学通报*,2016,32(3):314-319
XU Wen-xuan, ZHANG Zi-li, ZHAO Shi-feng, et al. Progress on roles and mechanisms of farnesoid X receptor (FXR) in chronic liver diseases [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2016, 32(3): 314-319
- [22] 王红英,刘敏,刘美,等.参龟固本酒对大鼠酒精性肝损伤的作用[J].*西安交通大学学报(医学版)*,2015,36(5):707-710
WANG Hong-ying, LIU Min, LIU Mei, et al. The protective effect of ShenGui Ben Wine on alcoholic liver injury in rats [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Science)*, 2015, 36(5): 707-710
- [23] Xue S, Duan X, Wang C, et al. Protective effects of glycyrrhizic acid against non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 806: 75-82