

# 胡椒碱对CCl<sub>4</sub>诱导小鼠急性肝损伤的保护作用

邓旭坤<sup>1</sup>,王焯<sup>1</sup>,郑珊珊<sup>1</sup>,余惠凡<sup>2</sup>,黎炎梅<sup>3</sup>,舒广文<sup>1\*</sup>

(1 中南民族大学 a.药学院,b.民族药学国家级实验教学示范中心,武汉 430074;  
2 湖北医药学院 a.药学院,b.武当特色中药研究湖北省重点实验室,湖北 十堰 442000;  
3 湖北省疾病预防控制中心 应用毒理湖北省重点实验室,武汉 430079)

**摘要** 研究了胡椒碱(piperine, PIP)对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>)诱导小鼠急性肝损伤的保护作用. 将40只雄性昆明小鼠随机分为正常对照组(normal control, NC)、模型组(CCl<sub>4</sub>)、阳性对照水飞蓟素组(silymarin, SIY)、胡椒碱低剂量组(CCl<sub>4</sub>+PIP 10 mg/kg)和胡椒碱高剂量组(CCl<sub>4</sub>+PIP 20 mg/kg)组. 观察了小鼠肝脏病理学变化, 检测肝脏指数及肝功能指标, 同时检测了肝内SOD、GSH-Px、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的活性或含量. 通过实时荧光定量PCR、免疫印迹和免疫组化法检测肝内NLRP3、ASC、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的基因转录水平和蛋白表达的变化情况. 结果显示: PIP可以有效改善肝功能的各项指标及肝组织病理变化, 并减轻小鼠肝脏的氧化应激状态. 进一步研究显示, PIP可以降低小鼠肝内NLRP3、ASC、caspase-1和IL-1 $\beta$ 编码因子的转录水平和下调这些炎症蛋白的表达. 从以上结果可知, PIP可以通过缓解氧化应激、抑制炎症反应来改善CCl<sub>4</sub>诱导的急性肝损伤.

**关键词** 胡椒碱; 四氯化碳; NLRP3炎症小体; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1672-4321(2025)04-0490-07

doi:10.20056/j.cnki.ZNMDZK.20250408

## Protective effect of piperine on acute liver injury induced by CCl<sub>4</sub> in mice

DENG Xukun<sup>1</sup>, WANG Chuo<sup>1</sup>, ZHENG Shanshan<sup>1</sup>, YU Huifan<sup>2</sup>, LI Yanmei<sup>3</sup>, SHU Guangwen<sup>1\*</sup>

(1 South-Central Minzu University, a. School of Pharmaceutical Sciences; b. National Demonstration Center for Experimental Ethnopharmacology Education, Wuhan 430074, China; 2 Hubei University of Medicine, a. School of Pharmaceutical Sciences, b. Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, Shiyan 442000, Hubei China; 3 Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hubei Provincial Key Laboratory for Applied Toxicology, Wuhan 430079, China)

**Abstract** The protective effect of piperine (PIP) on acute liver injury caused by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) and the potential molecular mechanisms were explored. Forty male Kunming mice were stochastically divided into the normal control (NC) group, model (CCl<sub>4</sub>) group, positive control group treated with silymarin (SIY), low dose of PIP group (10 mg/kg CCl<sub>4</sub>+PIP) and high dose of PIP group (20 mg/kg CCl<sub>4</sub>+PIP). Pathological changes in livers, Liver index and liver function indices of all the mice were detected. While the activities or levels of SOD, GSH-Px, MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in the liver were respectively evaluated by relevant kit assays; Gene transcript levels and protein expression of NLRP3, ASC, Caspase-1 and IL-1 $\beta$  in the liver were measured using quantitative real-time PCR, Western blot, and immunohistochemistry. Results showed PIP effectively improved the indexes of liver function and pathological changes of liver tissue, alleviated the oxidative stress state. Further research showed that PIP reduced the mRNA and the protein expressions of NLRP3, ASC, caspase-1 and IL-1 $\beta$ . In conclusion, PIP may play a protective role in CCl<sub>4</sub>-induced acute

收稿日期 2023-11-02 \* 通信作者 舒广文, 研究方向: 传统药物治疗肝脏疾病的活性物质与作用机理, E-mail: shuguangwen@whu.edu.cn

作者简介 邓旭坤(1972-), 男, 教授, 博士, 研究方向: 药理学和中药炮制学, E-mail: dengxukun@mail.scuec.edu.cn

基金项目 湖北省自然科学基金资助项目(2025AFD508); 江西赣江海智B类人才计划(GHZ22018); 武当地方中药研究湖北省重点实验室(湖北医药学院, WDCM2023012)开放项目; 江西省“双千计划”科技创新高端人才(青年)项目(JXSQ2019201105)

liver injury by alleviating oxidative stress and inhibiting inflammatory reactions.

**Keywords** piperine; CCl<sub>4</sub>; NLRP3 inflammasome; oxidative stress; inflammatory reaction

急性肝损伤(acute liver injury, ALI)是一种以代谢紊乱、内部环境失衡和肝功能丧失为主要特征的严重肝损伤性疾病. 主要是指短期内由化学物质、酒精、药物、细菌、病毒等大剂量外源物质暴露于生物体而导致肝脏严重受损<sup>[1-2]</sup>. 长期肝损伤常可导致肝纤维化,也是肝硬化和肝细胞癌发生的重要诱发因素<sup>[3]</sup>. 四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)作为一种经典的肝毒性物质被广泛应用于动物模型诱导急慢性肝损伤<sup>[4-5]</sup>,其作用机制多是激发肝脏内的氧化应激和炎症反应来对肝细胞造成损伤<sup>[6]</sup>.

胡椒碱(PIP)是从胡椒科胡椒属植物胡椒(*Piper nigrum* L.)的干燥成熟果实或种子中提取的一种酰胺类生物碱(图1),具有抗惊厥、抗菌、抗炎、抗氧化、免疫调节、肝保护等药理作用<sup>[7]</sup>. 有研究表明,胡椒碱可以通过降低氧化应激、缓解炎症反应、调节TGF-β1/Smad轴等方式来发挥保肝护肝作用<sup>[8-9]</sup>. 然而,胡椒碱是否能缓解CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤的报道还较少. 因此,本研究旨在评价胡椒碱对CCl<sub>4</sub>所致小鼠急性肝损伤的影响,并探讨其可能的作用机制.

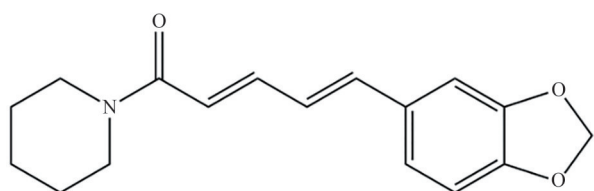


图1 胡椒碱化学式(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO)

Fig. 1 Chemical structure of Piperine(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO)

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF级雄性昆明种小鼠,8周龄,体质量18~22g,由辽宁长生公司提供,许可证号:SCXK(辽)2020-0001. 在正常光照饲养7d后进行实验.

### 1.2 试剂与仪器

胡椒碱(纯度≥98%)和水飞蓟素(Silymarin, SIY)(上海源叶);天冬氨酸转移酶(aspartate aminotrans)检测试剂盒、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)和白介素-6(IL-6)(上海江莱);苏木素伊红(HE)染色(上海碧云天). 兔抗NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)抗体、兔抗胱天蛋白酶-1

(caspase-1)抗体、兔抗凋亡相关斑点样蛋白(ASC)抗体、兔抗白细胞介素-1β(IL-1β)抗体和兔抗β-肌动蛋白(β-actin)抗体(武汉爱博泰克). 实时荧光定量PCR仪(美国应用生物系统有限公司);全波长酶标仪(美国赛默飞);低温高速离心机(长沙平凡)、微型漩涡混匀仪(上海沪西分析仪器厂).

### 1.3 动物模型建立、生化分析与ELISA实验

将40只雄性昆明小鼠随机分组,每组8只. 分为正常对照组(NC)、四氯化碳模型组(CCl<sub>4</sub>组,25% 10 mL/kg,溶于橄榄油)、阳性对照水飞蓟素给药组(CCl<sub>4</sub>+SIY 100 mg/kg)、胡椒碱低高剂量给药组(CCl<sub>4</sub>+PIP 10 mg/kg, CCl<sub>4</sub>+PIP 20 mg/kg). 采用预防给药方法并依据课题组之前的研究选择PIP的剂量<sup>[10-11]</sup>. 正常对照组、模型组分别灌胃生理盐水,阳性对照组灌胃100 mg/kg的SIY, PIP给药组灌胃不同剂量PIP,连续7d,1次/d<sup>[12]</sup>. 末次给药2h后,对模型组和给药组的小鼠进行腹腔注射25% CCl<sub>4</sub><sup>[13]</sup>. 24h后,采集血液、肝脏标本,进行下一步实验. 根据生化检测试剂盒说明,对小鼠血清中AST和ALT的活力、肝脏中MDA的含量以及SOD和GSH-P<sub>x</sub>的活性进行检测,ELISA试剂盒测定小鼠肝脏内IL-6、IL-1β和TNF-α的含量.

### 1.4 小鼠肝组织总蛋白免疫印迹分析

称取小鼠肝组织提取总蛋白,进行Western blot分析,用Image J软件对蛋白条带灰度进行定量分析<sup>[14]</sup>.

### 1.5 小鼠肝组织切片的HE染色和免疫组化染色

将固定好的小鼠肝脏用石蜡包裹,并将其切成5 μm厚的组织切片,随后按照HE染色试剂盒说明,对组织切片进行HE染色. 并依照文献说明,对组织切片进行免疫组织化学染色<sup>[15]</sup>.

### 1.6 定量反转录PCR(qRT-PCR)检测炎症小体相关基因表达水平变化

称取小鼠肝组织,使用TRIzol试剂盒抽取总RNA,按照试剂盒说明书对其进行反转录,采用qPCR法对待测样品进行扩增,引物序列见表1.

### 1.7 统计学分析

所有的实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用GraphPad Prism 8软件对实验结果进行了统计分析,用单因素方差分析(one way ANOVA)或Turkey法来进行检验, $P < 0.05$ 表示差异显著.

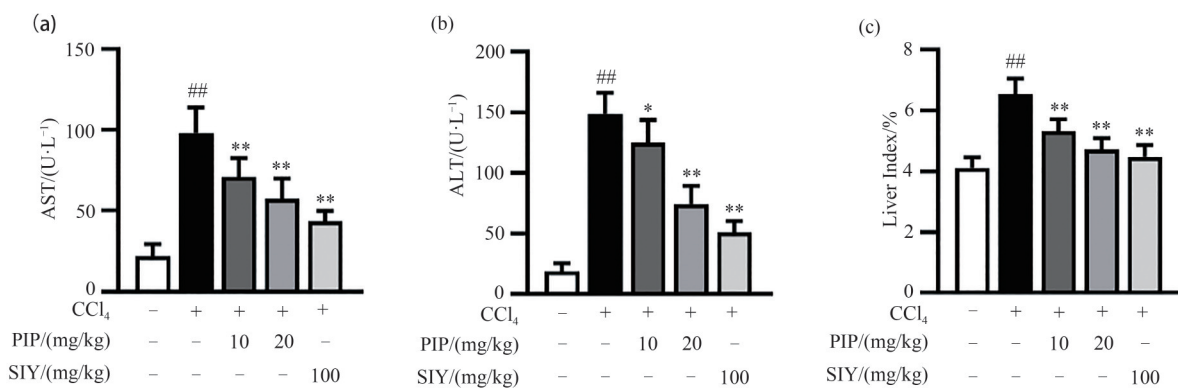
表1 反转录PCR引物序列  
Tab. 1 Primer sequences used for PCR

Target gene	Primer
<i>GAPDH</i> (mouse)-Forward	5'-AGGTCGGTGAACGGATTG-3'
<i>GAPDH</i> (mouse)-Reverse	5'-TGTAGACCATCTAGTTGAGGTCA-3'
<i>IL-1<math>\beta</math></i> (mouse)-Forward	5'-GCATCCAGCTTCAAATCTCA-3'
<i>IL-1<math>\beta</math></i> (mouse)-Reverse	5'-ATCATCCCACGAGTCACAGA-3'
<i>NLRP3</i> (mouse)-Forward	5'-ATCACAGGCGAGACCTCTG-3'
<i>NLRP3</i> (mouse)-Reverse	5'-GTCCTCTGGCATAACATAGA-3'
<i>ASC</i> (mouse)-Forward	5'-GAAGTGGACGGAGTGTGGATG-3'
<i>ASC</i> (mouse)-Reverse	5'-CTTGTCTTGGCTGGTGTCTCTG-3'
<i>Caspase-1</i> (mouse)-Forward	5'-CATCCTGTCTAGGGGCTCACTTTTC-3'
<i>Caspase-1</i> (mouse)-Reverse	5'-CTATCAGCAGTGGCATCTGTAGC-3'

## 2 结果与分析

### 2.1 PIP对CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤小鼠肝功能的影响

如图2所示,与正常对照组相比,CCl<sub>4</sub>模型组小鼠血清AST、ALT活性和肝指数极显著升高( $P < 0.01$ ).与CCl<sub>4</sub>模型组相比,SIY组和PIP低、高剂量组小鼠血清AST活性以及肝指数极显著降低( $P < 0.01$ );PIP低剂量组小鼠血清ALT活性也显著降低( $P < 0.05$ ),SIY组和PIP高剂量组小鼠血清ALT活性极显著降低( $P < 0.01$ ).这表明,PIP能够缓解CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝功能异常及肝肿大.



与正常对照组相比, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与CCl<sub>4</sub>模型组相比, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ .

图2 PIP对CCl<sub>4</sub>诱导的急性肝损伤小鼠肝脏指数及肝功能指标的影响( $n=8$ )

Fig. 2 Effects of PIP on liver index and liver function in CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury mice ( $n=8$ )

### 2.2 PIP对CCl<sub>4</sub>诱导小鼠肝组织病理学变化的影响

正常对照组小鼠肝脏外观呈红褐色,表面光滑,质地柔软,无肿胀(图3).与正常对照组相比,CCl<sub>4</sub>模型组小鼠外观呈灰白色,表面粗糙,肿胀严重且有明显的颗粒感.与CCl<sub>4</sub>模型组相比,SIY组和PIP低、高剂量给药组小鼠外观较红润,颗粒感和肿胀有所缓解.此外,H&E染色结果表明,正常对照组小鼠肝小叶表面平滑且构造完整,没有显著的炎症细胞浸润和变性坏死现象.与正常对照组相比,CCl<sub>4</sub>模型组小鼠肝细胞肿胀严重,结构破坏,出现显著的脂肪空泡,肝内出血严重,肝血窦受压、狭窄.与CCl<sub>4</sub>模型组相比,SIY组和PIP低、高剂量给药组小鼠肝小叶结构逐渐清晰、肝血窦挤压情况有所缓解,病理损伤程度显著减轻.这说明,PIP能够缓解CCl<sub>4</sub>诱导的肝脏组织病理学变化.

### 2.3 PIP对CCl<sub>4</sub>诱导小鼠肝脏内氧化应激的影响

由表2可知,与正常对照组相比,模型组小鼠肝脏中MDA的含量极显著升高且SOD和GSH-Px活性

下降极明显( $P < 0.01$ ).与模型组相比,PIP低剂量给药组小鼠MDA含量显著降低,SOD和GSH-Px活性显著升高( $P < 0.05$ );PIP高剂量给药组小鼠MDA含量极显著降低,SOD和GSH-Px活性极显著升高( $P < 0.01$ ).这说明PIP能够减轻CCl<sub>4</sub>诱导肝损伤小鼠的氧化应激状态.

### 2.4 PIP对CCl<sub>4</sub>诱导小鼠肝脏炎症反应的影响

与正常对照组相比(表2),模型组小鼠极显著提高了肝脏IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达( $P < 0.01$ ).与模型组相比,PIP低、高剂量给药组小鼠极显著降低了TNF- $\alpha$ 的表达( $P < 0.01$ );PIP低剂量给药组显著降低了IL-6和IL-1 $\beta$ 的表达( $P < 0.05$ ),PIP高剂量给药组极显著降低了IL-6和IL-1 $\beta$ 的表达( $P < 0.01$ ),这说明PIP可以减轻CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤小鼠的炎症反应.

### 2.5 PIP对CCl<sub>4</sub>诱导的肝损伤小鼠炎症因子的影响

如图4所示,与正常对照组相比,通过qPCR检测,CCl<sub>4</sub>模型组极显著上调了小鼠肝组织中NLRP3、

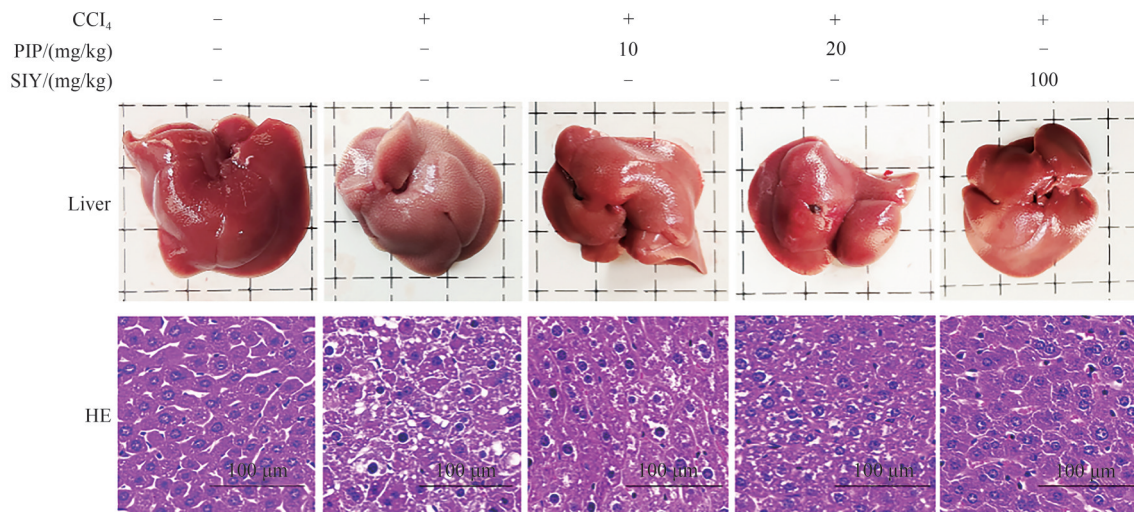


图 3 PIP 对 CCl<sub>4</sub>诱导的急性肝损伤小鼠病理学形态的影响(200 ×)

Fig. 3 Effect of PIP on pathological morphology of CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in mice (200 ×)

表 2 胡椒碱对急性肝损伤小鼠肝脏中氧化应激指标及炎症反应水平的影响(n=8)

Tab. 2 Effect of piperine on the levels of oxidative stress indices in the liver of mice with acute liver injury (n=8)

Group	SOD /(U/mg protein)	MDA /(nM/mg protein)	GSH-P <sub>x</sub> /(μM/g protein)	IL-1β /(pg/mg protein)	IL-6 /(pg/mg protein)	TNF-α /(pg/mg protein)
Normal	283.35±18.13	17.85±4.92	237.01±28.10	136.43±20.58	135.19±16.90	319.14±23.16
CCl <sub>4</sub>	157.14±23.02 <sup>#</sup>	45.76±3.95 <sup>#</sup>	124.42±28.93 <sup>#</sup>	319.27±29.65 <sup>#</sup>	270.79±22.72 <sup>#</sup>	729.88±73.57 <sup>#</sup>
CCl <sub>4</sub> +PIP(10 mg/kg)	219.22±27.15*	37.59±5.27*	163.51±26.50*	278.53±31.21*	235.76±33.16*	562.24±89.42**
CCl <sub>4</sub> +PIP(20 mg/kg)	246.81±23.24**	33.07±5.44**	202.85±20.61**	228.77±34.09**	197.95±20.01**	486.81±58.56**

注:与正常对照组相比,<sup>#</sup>P<0.01;与 CCl<sub>4</sub>模型组相比,\*P<0.05,\*\*P<0.01.

Caspase-1、ASC 和 IL-1β 的转录 (P<0.01);与模型组相比,PIP 低剂量给药组可以显著降低 NLRP3 的转录 (P<0.05),PIP 高剂量给药组可以极显著降低 ASC、Caspase-1 和 IL-1β 的转录 (P<0.01). 这些结果说明 PIP 对 CCl<sub>4</sub>引起小鼠急性肝损伤的保护作用与抑制肝组织中炎症反应有关.

### 2.6 PIP 对小鼠肝脏中炎症相关蛋白 NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1β 表达的影响

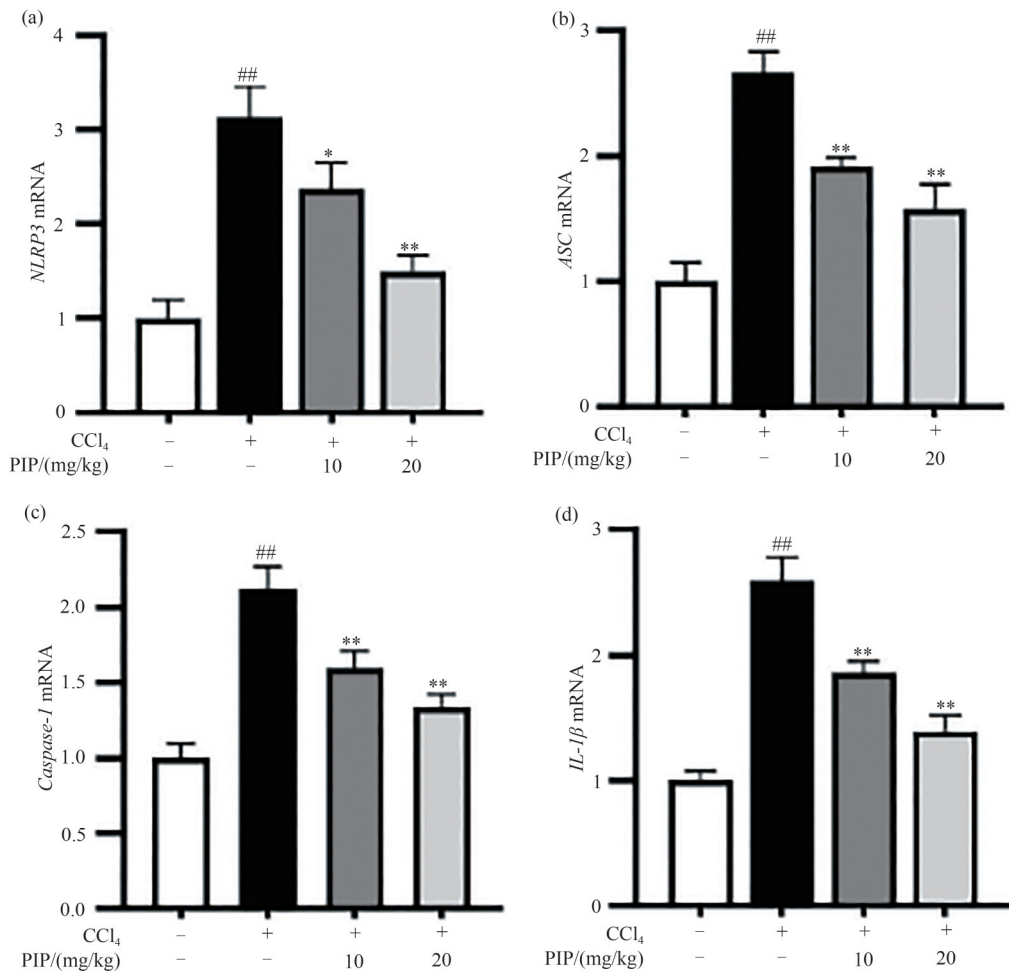
如图 5 所示,与正常对照组相比,模型组小鼠显著提高了肝组织中 NLRP3、caspase-1、ASC、IL-1β 蛋白的表达水平 (P<0.01). 与模型组相比,PIP 给药组明显下调了这些蛋白的表达 (P<0.01). 以上的研究结果通过免疫组织化学方法进行了验证 (图 6). 这说明 PIP 可能是通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来保护 CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠急性肝损伤.

## 3 讨论

CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤动物模型是公认的经典急性肝损伤模型<sup>[16-17]</sup>. 研究表明,很多天然产物及活性化合物对 CCl<sub>4</sub>所致的急性肝损伤有良好的防治作

用<sup>[18]</sup>. 王磊等通过调节 Nrf2 和 NF-κB 信号通路探讨了花青素对 CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤作用<sup>[19]</sup>. 本课题组之前研究发现 PIP 对肝纤维化具有很好的预防治疗作用<sup>[8,11]</sup>,在此基础上,本文重点探究了 PIP 对 CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤的保护作用. AST 和 ALT 是反映肝细胞损伤的生化指标<sup>[20]</sup>. 给小鼠腹腔注射 CCl<sub>4</sub>后,血清中的 ASL 和 ALT 水平显著增加. H&E 染色检测也有明显的肝脏组织病理学变化. 而 PIP 的预处理可以有效地缓解这些病变. 这表明,PIP 对 CCl<sub>4</sub>引起的急性肝损伤具有保护作用.

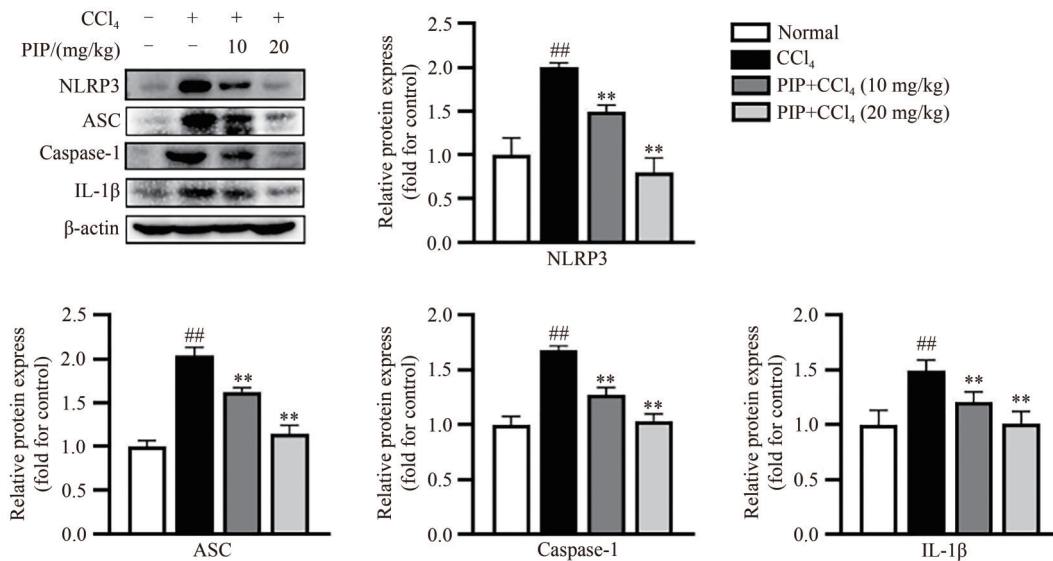
氧化应激是 CCl<sub>4</sub>诱导急性肝损伤的一个重要因素,CCl<sub>4</sub>可导致氧化应激相关自由基的过量产生,最终导致急性肝功能障碍<sup>[21]</sup>. SOD 和 GSH-Px 是重要的抗氧化酶,可以降低肝脏的脂质过氧化水平,减轻肝脏受到的氧化损伤. 脂质过氧化的产物 MDA 的增加被认为是异常过氧化和抗氧化防御受损的直接指标<sup>[22]</sup>. PIP 预处理可以提高 SOD 和 GSH-Px 的表达水平并降低 MDA 的表达水平. 这表明 PIP 可以提高肝脏的抗氧化能力. 炎症因子与 CCl<sub>4</sub>诱导的急性肝损伤关系密切<sup>[23]</sup>. CCl<sub>4</sub>可通过激活单核/巨噬细胞 (M1/M2) 系统,使炎症反应加剧,从而造成肝脏损



与正常对照组相比,## $P < 0.01$ ;与 CCl<sub>4</sub>模型组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ .

图4 胡椒碱对各组小鼠肝组织中NLRP3炎症小体各组分mRNA表达水平的分析( $n=3$ )

Fig. 4 Analysis of mRNA expression level of NLRP3 inflammatory factor in mouse liver tissue by piperine( $n=3$ )



与正常对照组相比,## $P < 0.01$ ;与 CCl<sub>4</sub>模型组相比,\*\* $P < 0.01$ .

图5 小鼠肝组织中NLRP3炎症小体相关蛋白的表达水平( $n=3$ )

Fig. 5 Expression level of NLRP3 inflammasome-related protein in mouse liver tissue ( $n=3$ )

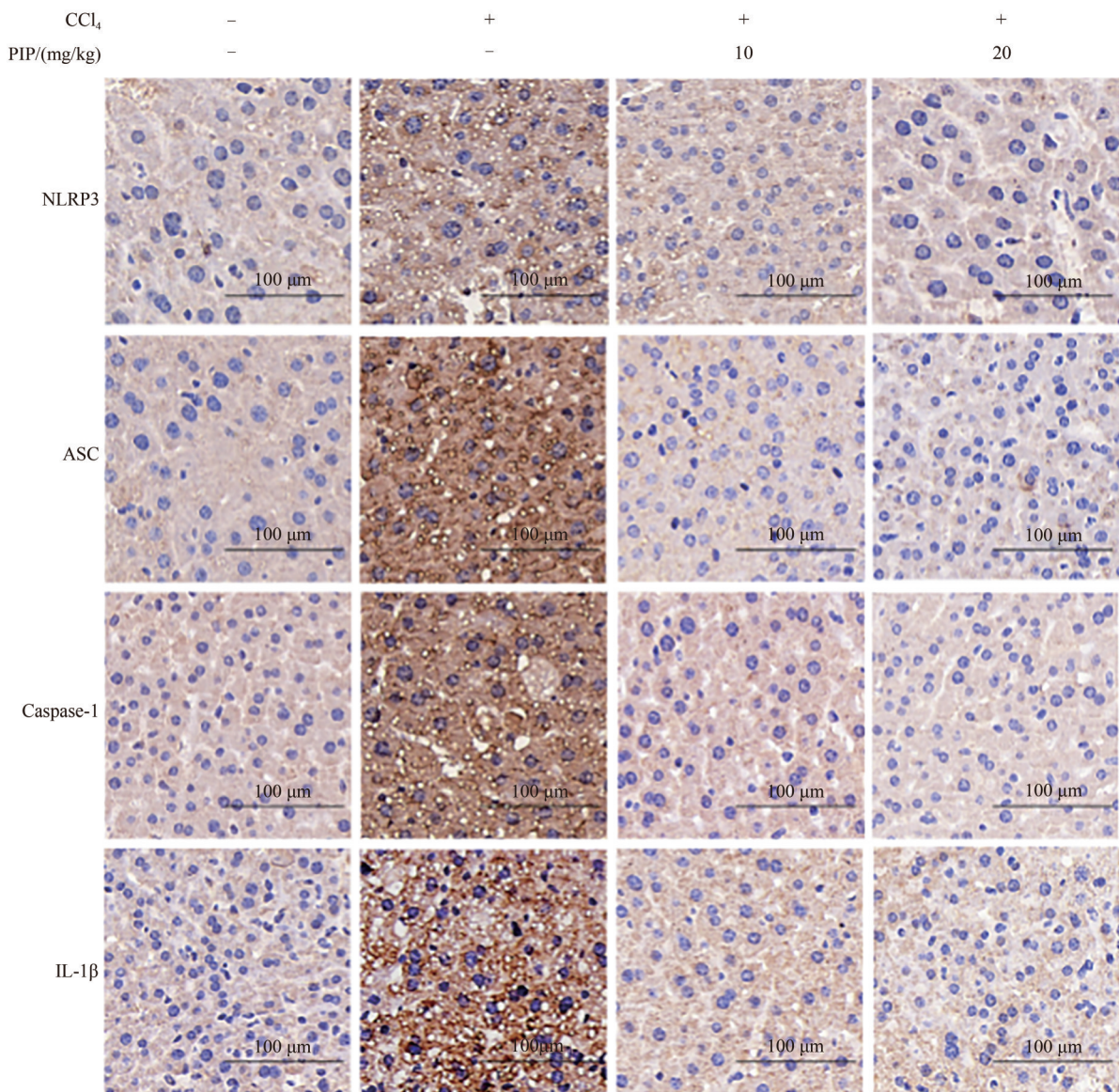


图 6 小鼠肝组织中 NLRP3 炎症小体相关蛋白的表达水平 (200 ×)

Fig. 6 The expression level of NLRP3 inflammator-related protein in mouse liver (200 ×)

伤<sup>[24]</sup>. 而炎症因子的产生又与 NLRP3 炎症小体关系密切<sup>[25]</sup>. CCl<sub>4</sub>诱导的肝细胞损伤可以激活 NLRP3 炎症小体,进而释放 TNF-α、IL-6 和 IL-β 等促炎因子,招募炎症细胞,参与炎症反应<sup>[26]</sup>. 结果显示,在 CCl<sub>4</sub>模型组小鼠中,IL-6、IL-β 和 TNF-α 表达明显升高,胡椒碱的预处理降低了这些促炎因子的表达水平. NLRP3 炎症小体的转录水平和蛋白表达显著上调,进而引起炎症和组织损伤. 而 PIP 的预处理有效地降低了这些转录水平和蛋白的表达. 这表明,胡椒碱可能通过抑制炎症反应,发挥抗 CCl<sub>4</sub>诱导小鼠急性肝损伤的作用.

综上,PIP 对四氯化碳所致的小鼠急性肝损伤有明显的改善作用,机理可能与增加抗氧化酶 GSH-P<sub>x</sub>、GSH 活性,降低 MDA 水平;减少肝脏中炎症因子

TNF-α、IL-6、IL-β 的释放以及抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关,PIP 主要显示抗氧化和抗炎的作用.

参 考 文 献

[1] LEI Y C, LEI X, ZHU A Q, et al. Ethanol extract of *Rosa rugosa* ameliorates acetaminophen-induced liver injury via upregulating Sirt1 and subsequent potentiation of LKB1/AMPK/Nrf2 cascade in hepatocytes[J]. *Molecules*, 2023, 28(21): 7307.

[2] 舒广文, 邱韵涵, 付千, 等. 桑葚总多糖对对乙酰氨基酚诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2019, 38(3): 377-382.

[3] ZHANG T T, WANG C, SONG A N, et al. Water extract of earthworms mitigates mouse liver fibrosis by potentiating

- hepatic LKB1/Nrf2 axis to inhibit HSC activation and hepatocyte death[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 321: 117495.
- [4] SHU G W, LEI X, LI G Q, et al. Ergothioneine suppresses hepatic stellate cell activation via promoting Foxa3-dependent potentiation of the Hint1/Smad7 cascade and improves CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice[J]. *Food & Function*, 2023, 14(23): 10591-10604.
- [5] SHEN B D, CHEN H G, SHEN C Y, et al. Hepatoprotective effects of lignans extract from *Herpetospermum caudigerum* against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 164: 46-52.
- [6] ULLAH H, KHAN A, BAIG M W, et al. Poncirin attenuates CCl<sub>4</sub>-induced liver injury through inhibition of oxidative stress and inflammatory cytokines in mice[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2020, 20(1): 115.
- [7] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 胡椒碱的药理作用及机制研究进展[J]. *中国药房*, 2022, 33(13): 1653-1659.
- [8] SHU G, YUSUF A, DAI C, et al. Piperine inhibits AML-12 hepatocyte EMT and LX-2 HSC activation and alleviates mouse liver fibrosis provoked by CCl<sub>4</sub>: Roles in the activation of the Nrf2 cascade and subsequent suppression of the TGF- $\beta$ 1/Smad axis[J]. *Food Funct*, 2021, 12(22): 11686-11703.
- [9] COELHO A M, QUEIROZ I F, PERUCCI L O, et al. Piperine as therapeutic agent in paracetamol-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1800.
- [10] 王琪瑶, 张艳蕾, 龚张斌, 等. 紫苏叶抗急性肝损伤活性组分筛选及机制研究[J]. *中成药*, 2023, 45(12): 4119-4124.
- [11] 阿尔斯拉·玉苏甫. 胡椒碱对四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的保护作用及机制研究[D]. 武汉: 中南民族大学, 2022.
- [12] 刘丹, 曹硕, 刘阳, 等. 地鳖肽对CCl<sub>4</sub>诱导的慢性肝损伤小鼠的抗氧化保护作用的研究[J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(1): 73-80.
- [13] 黎晶晶, 余天, 袁娟丽, 等. 大蒜素分解产物二烯丙基二硫对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(5): 308-316.
- [14] 邓旭坤, 戴晨曦, 段欢, 等. 竹节参皂苷成分对对乙酰氨基酚诱导急性肝损伤的保护作用[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2022, 41(2): 161-168.
- [15] 舒广文, 阿尔斯拉·玉苏甫, 邱韵涵, 等. 维吾尔药复方待比地力对顺铂所致小鼠肾损伤的保护作用[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2020, 39(5): 478-482.
- [16] WEI Y Y, WANG H R, FAN Y M, et al. Acute liver injury induced by carbon tetrachloride reversal by Gandankang aqueous extracts through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 251: 114527.
- [17] IQBAL N, ZUBAIR H M, ALMUTAIRI M H, et al. Hepatoprotective effect of *Cordia rothii* extract against CCl<sub>4</sub>-induced oxidative stress via Nrf2-NF $\kappa$ B pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113840.
- [18] WANG W, ZHANG Y, LIU X, et al. Polysaccharides from *Oudemansiella radicata* residues attenuate carbon tetrachloride-induced liver injury[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242(Pt 2): 124823.
- [19] WANG B L, CUI S M, MAO B Y, et al. Cyanidin alleviated CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury by regulating the Nrf2 and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2383.
- [20] 张志豪, 陈晓, 陈湘, 等. 黄秦艽对ANIT诱导的小鼠胆汁淤积性肝损伤保护研究[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2023, 42(3): 306-312.
- [21] ZHOU C, LIU A, LIU G, et al. Protective effects of *Sophorae tonkinensis* Gagnep. (Fabaceae) Radix et Rhizoma water extract on carbon tetrachloride-induced acute liver injury[J]. *Molecules*, 2022, 27(24): 8650.
- [22] 邓旭坤, 付千, 舒广文, 等. 鞣花酸对顺铂引起小鼠急性肾损伤的影响[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2019, 38(2): 210-214.
- [23] WANG M, NIU J, OU L, et al. Zerumbone protects against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced acute liver injury in mice via inhibiting oxidative stress and the inflammatory response: Involving the TLR4/NF- $\kappa$ B/COX-2 pathway[J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1964.
- [24] EL-KASHEF D H, ZAGHLOUL R A. Ameliorative effect of montelukast against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Targeting NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Life Sci*, 2022, 304: 120707.
- [25] 苏悦, 宋虹霏, 王鑫, 等. 黄芪甲苷经CXCL12/CXCR4信号轴及TXNIP/NLRP3炎性体路径抗肝纤维化的机制研究[J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2453-2461.
- [26] ZHANG X, KUANG G, WAN J, et al. Salidroside protects mice against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury via down-regulating CYP2E1 expression and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106662.