

# 芒果苷对APAP诱导小鼠急性药物性肝损伤的保护机制研究

王文祥<sup>1a</sup>, 王萍<sup>2</sup>, 熊伟<sup>1b</sup>, 杨策<sup>1a</sup>, 艾洪莲<sup>3\*</sup>

(1 重庆三峡医药高等专科学校 a.药学院; b.基础医学部, 重庆 404120;

2 长江师范学院 现代农业与生物工程学院, 重庆 408000; 3 中南民族大学 药学院, 武汉 430074)

**摘要** 为了探讨芒果苷(mangiferin, MGF)在对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)诱导的小鼠急性药物性肝损伤上的保护作用及机制, 将36只C57BL/6雄性小鼠随机分成6组: 空白对照组(Control)、模型组(APAP)、阳性对照组(NAC, 300 mg/kg)、APAP+芒果苷低剂量组(25 mg/kg)、APAP+芒果苷中剂量组(50 mg/kg)、APAP+芒果苷高剂量组(100 mg/kg), 每组6只。灌胃给予MGF 7 d, 最后一次灌胃2 h后, 各组小鼠腹腔注射APAP 0.5% CMC-Na溶液构建急性肝损伤模型, 12 h后麻醉小鼠并眼球取血, 解剖摘取肝脏, 用于生化指标测定、肝脏组织病理观察及Keap-1/Nrf2/HO-1通路相关蛋白水平检测。结果显示, 与Control组比较, APAP组小鼠血清中AST、ALT、ALP, 肝组织中MDA、MPO水平和Keap-1蛋白表达显著升高, 肝组织中SOD、GSH-Px和Nrf2、NQO1、HO-1蛋白表达显著降低; 与APAP组比较, MGF各剂量组小鼠血清AST、ALT、ALP, 肝组织中MDA、MPO水平和Keap-1蛋白表达显著降低, 肝组织中SOD、GSH-Px水平和Nrf2、NQO1、HO-1蛋白表达显著提高。MGF对APAP诱导的急性肝损伤小鼠保护作用明显, 其机制可能与调节Keap-1/Nrf2/HO-1信号通路有关。

**关键词** 氧化应激; 对乙酰氨基酚; 芒果苷; 急性药物性肝损伤

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1672-4321(2025)06-0810-07

doi: 10.20056/j.cnki.ZNMDZK.20250818

## Hepatoprotective mechanism of mangiferin on APAP induced acute liver injury in mice

WANG Wenxiang<sup>1a</sup>, WANG Ping<sup>2</sup>, XIONG Wei<sup>1b</sup>, YANG Ce<sup>1a</sup>, AI Honglian<sup>3\*</sup>

(1 Chongqing Three Gorges Medical College, a. School of Pharmacy; b. Faculty of Basic Medical Sciences, Chongqing 404120, China; 2 School of Advanced Agriculture and Bioengineering, Yangtze Normal University, Chongqing 408000, China; 3 School of Pharmaceutical Sciences, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, China)

**Abstract** To investigate the protective effect of mangiferin (MGF) on APAP-induced acute liver injury in mice and its mechanism, thirty-six C57BL/6 male mice were randomly divided into 6 groups: control group (Control), model group (APAP), positive group (NAC, 300 mg/kg), APAP + mangiferin low-dose group (MGF-L, 25 mg/kg), APAP + mangiferin medium-dose group (MGF-M, 50 mg/kg), and APAP + mangiferin high-dose group (MGF-H, 100 mg/kg), 6 mice in each group. The positive group and the low-, medium- and high-dose mangiferin groups were intragastrically administrated for 7 days, and after the last administration for 2 h, APAP was dissolved in 0.5% CMC-Na to prepare a dose of 400 mg/kg, the mice in each group were intraperitoneally injected with APAP to establish acute liver injury model except for the control group, and 12 h later, the mice were anesthetized and the blood was taken from the eyeball, and the liver was dissected and removed. The contents of AST, ALT, ALP in serum and MDA, MPO, SOD, GSH-Px in liver were determined. HE staining was used to observe the histopathological changes. Western Blot was used to detect the protein

收稿日期 2024-07-12

\* 通信作者 艾洪莲(1981-), 女, 副教授, 博士, 研究方向: 中药药效物质基础及其作用机制, E-mail: aihonglian05@163.com

基金项目 重庆市自然科学基金资助项目(CSTB2024NSCQ-MSX0319); 重庆市万州区博士“直通车”项目(wzstc-20220125)

expressions of Keap-1, Nrf2, NQO1 and HO-1 in liver. Compared with the control group, the levels of AST, ALT, ALP, MDA, MPO and Keap-1 protein in the APAP group significantly increased, and the levels of SOD, GSH-Px, Nrf2, NQO1 and HO-1 significantly decreased. Compared with the APAP group, the levels of AST, ALT, ALP, MDA, MPO and Keap-1 protein in the MGF dose group were significantly reduced, and the levels of SOD, GSH-Px and Nrf2, NQO1 and HO-1 proteins significantly increased. Mangiferin exhibited protective effect on APAP-induced acute liver injury, and its underlying mechanism may be related to the regulation of Keap-1/Nrf2/HO-1 signaling pathway.

**Keywords** oxidative stress; APAP; mangiferin; acute liver injury

肝脏在药物代谢中起着核心作用,全世界范围内引起急性肝损伤的主要原因是药物中毒. 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),可导致肝功能衰竭,甚至威胁生命. 据统计,在欧美地区药物性肝损伤患者占总急性肝衰竭患者一半以上<sup>[1-2]</sup>,中国急性药物性肝损伤患者数量亦逐年增加. 对乙酰氨基酚(APAP)为常用感冒药的核心成分,APAP导致的急性肝损伤在药物中毒引起的急性肝损伤中居主要地位,超剂量服用可造成脏器损伤甚至死亡. APAP所导致的肝损伤模型是最具代表性的药物性肝损伤模型<sup>[3-4]</sup>. 因此,从中药、天然药物中寻找有效的肝保护药物具有重要意义.

川东獐牙菜为龙胆科 Gentianaceae 獐牙菜属植物 *Swertia davidi* Franch. 的干燥全草,系长江三峡库区珍稀濒危药用植物,化学成分多样,药理作用显著<sup>[5]</sup>. 芒果苷(mangiferin, 1, 3, 6, 7-四羟基氧杂蒽酮-C2-β-D-葡萄糖苷, MGF)是一种天然存在的C-葡萄糖基氧杂蒽酮,又称为芒果素,主要从漆树科植物芒果(*Mangifera indica* L.)、龙胆科植物川西獐牙菜(*Swertia musotii* Franch)和川东獐牙菜(*Swertia davidii* Franch.)等植物中分离得到<sup>[6]</sup>. 课题组前期对川东獐牙菜的化学成分进行了系统分离,将川东獐牙菜干燥全草用10倍量50%甲醇/水浸提5次,依次用不同极性有机溶剂(石油醚、乙酸乙酯、正丁醇)萃取3次,将乙酸乙酯萃取部位减压浓缩后以二氯甲烷-甲醇系统(1:0, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0:1)经正相硅胶柱色谱梯度洗脱,得到Fraction A-G共7个组分,其中组分D经反相中压制备色谱(甲醇-水, 1:9~1:0)洗脱得到D1-D6共6个亚组分,组分D2经正相硅胶柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 1:0~0:1)洗脱后得到D2.1-D2.5共5个小组分,其中D2.2经制备型HPLC分离可得到芒果苷. 研究表明,川东獐牙菜全草中芒果苷含量为 $1.87 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ,根、茎、叶中均存在芒果苷,且其含量叶( $2.16 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )>根( $1.51 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )>茎( $0.94 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )<sup>[7]</sup>.

芒果苷具有广泛的药理活性,也是中药川东獐

牙菜的主要活性成分,研究表明芒果苷可以明显改善动物急慢性肝损伤及酒精性肝损伤<sup>[8-9]</sup>. 由于氧杂蒽酮的化学结构,芒果苷具有氧化还原活性芳烃体系,有抗氧化的特性,能够显著降低活性氧(ROS)水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,并降低丙二醛(MDA)含量,改善心衰诱导的炎症反应及氧化应激,这可能是通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路实现的<sup>[10]</sup>.

本研究以 APAP 诱导的小鼠急性肝损伤模型为研究对象,探讨川东獐牙菜的活性成分芒果苷对急性肝损伤的保护作用,从减轻氧化应激反应的角度探讨其改善急性肝损伤可能的分子机制,以阐述芒果苷治疗急性药物性肝损伤的科学基础,为川东獐牙菜产品的研发提供研究基础和科学依据.

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 实验动物

36只SPF级健康雄性C57BL/6小鼠(18~22g),购于湖南斯莱克景达公司[SCXK(湘)2019-0004],适应性喂养一周[温度(22±2)℃,相对湿度60%±10%]. 动物实验均符合动物伦理规范.

### 1.2 实验试剂与仪器

芒果苷(成都德思特公司/DM0031),N-乙酰半胱氨酸(上海源叶),对乙酰氨基酚(湖北威德利),GPT试剂盒、GOT试剂盒、碱性磷酸酶(ALP/AKP)试剂盒(南京建成),小鼠(GSH-Px)ELISA试剂盒、小鼠(MPO)ELISA试剂盒(江苏酶标生物),超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒(艾迪生),Nrf2抗体、Keap-1抗体、HO-1抗体、NQO1抗体(Immunoway生物),Western Blot二抗稀释液、10%快速凝胶试剂盒(上海碧云天),RIPA裂解液(苏州新赛美),BCA试剂盒(上海雅酶生物).

高速冷冻离心机(美国赛默飞),优普系列超纯水机(四川优普),恒温水浴锅(上海力辰邦西),全波长酶标仪(北京凯奥),荧光倒置显微成像系统

(德国徕卡),免染蛋白印迹检测分析系统(美国伯乐),生物组织摊烤片机(YD-AB2,金华益迪医疗)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 实验动物分组、造模与给药

将适应性喂养后的雄性C57BL/6小鼠随机分为6组,分别为空白对照(Control)组,模型对照(APAP,  $400 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组,阳性对照组(NAC,  $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),芒果苷低剂量组(MGF-L,  $25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),芒果苷中剂量组(MGF-M,  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),芒果苷高剂量组(MGF-H,  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )。芒果苷溶于0.5%的羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)水溶液中,连续灌胃7 d,阳性对照组灌胃给予  $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC),空白对照组与APAP模型对照组灌胃给予等量的0.5% CMC-Na水溶液。末次给药2 h后,各组(空白对照组除外)均腹腔注射  $400 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  APAP建立小鼠急性肝损伤模型。造模12 h后,麻醉小鼠并眼球取血、摘取肝脏,保存备用。

#### 1.3.2 血清肝功能指标检测

将各组小鼠血液室温下静置1 h后离心( $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 10 min),取上清液,运用ELISA法检测小鼠血清肝功指标ALT、AST及ALP水平变化,所有操作步骤均严格遵循试剂盒的说明手册进行。

#### 1.3.3 肝组织氧化应激指标的检测

将各组肝组织用匀浆器进行匀浆,按照100 mg的肝脏样品,加1 g生理盐水制备成10%匀浆, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下  $2500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液,通过相关试剂盒检测各组肝脏中MPO、GSH-Px、SOD和MDA的水平,所有操作步骤均在严格遵循试剂盒的说明手册下进行。

#### 1.3.4 肝脏组织病理学观察

解剖并取小鼠肝脏,将部分肝脏置于组织固定液中,依次经过脱水、透明、浸蜡,包埋、切片,苏木精-伊红(HE)染色后,在光学显微镜下观察各组小鼠肝脏组织病理形态学特征。

#### 1.3.5 Western Blot检测蛋白表达水平

运用蛋白质印迹法(Western Blot)检测小鼠肝脏组织中氧化应激通路相关蛋白Keap-1、Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达情况。各组小鼠肝脏匀浆后,提取蛋白,进行SDS-PAGE电泳,然后转膜、染色、封闭、一抗孵育、二抗孵育、ECL化学发光曝光显影等步骤,用Image J软件对蛋白表达条带进行半定量分析<sup>[11]</sup>。

#### 1.3.6 统计学分析

采用GraphPad Prism 7.0对数据进行统计分析,

实验数据均以平均值 $\pm$ 标准差表示,两组数据间的差异采用独立样本*t*检验评估,多组数据间的比较通过one-way ANOVA方差进行分析, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MGF对小鼠血清肝功指标AST、ALT及ALP的影响

肝功受损异常的ALP、ALT、AST是反应急性肝损伤的常规指标(图1),与Control组相比,APAP组小鼠血清中ALT、AST及ALP水平显著上升( $P<0.01$ ),表明模型构建成功。与APAP组相比,MGF各组小鼠血清中ALT、AST及ALP水平均明显降低( $P<0.05$ ),尤其高剂量组效果更为显著。结果表明,MGF能够明显降低急性药物性肝损伤小鼠血清中AST、ALT及ALP水平。

### 2.2 MGF对小鼠肝脏氧化应激指标的影响

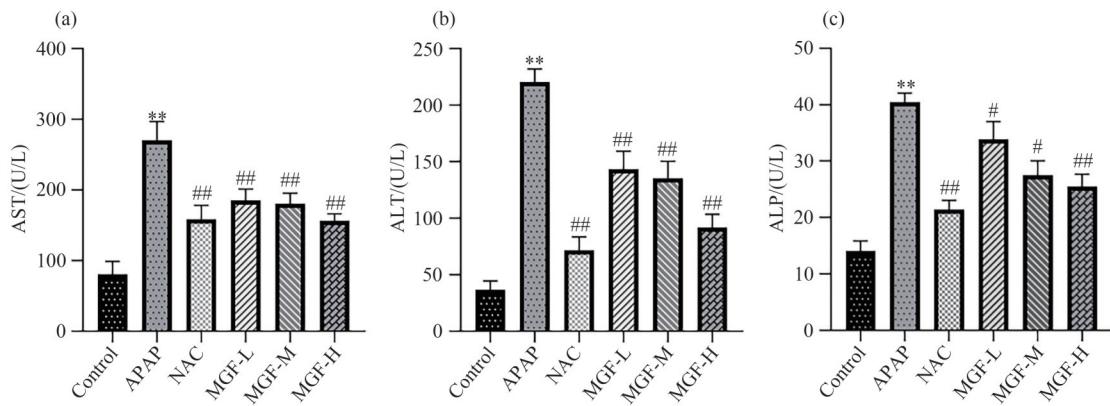
如图2所示,与Control组相比,APAP组小鼠肝脏中MPO和MDA水平显著升高,SOD和GSH-Px水平显著降低,均有统计学差异( $P<0.01$ );与APAP组相比较,MGF各剂量组小鼠肝脏中MPO和MDA水平均降低,SOD和GSH-Px水平均显著升高( $P<0.05$ )。结果表明,MGF能够明显降低急性肝损伤小鼠肝脏中MPO、MDA水平,并升高SOD和GSH-Px活性,改善肝脏内的抗氧化酶系统,提高小鼠的抗氧化能力,进而改善小鼠急性肝损伤。

### 2.3 MGF对小鼠肝脏组织病理变化的影响

如图3所示,HE染色后,Control组小鼠肝脏细胞排列整齐,肝小叶和中央静脉内皮结构正常。与Control组相比,APAP组小鼠的肝小叶出现明显损伤,表现为汇管区肝细胞水肿,呈空泡状,肝血窦挤压消失。与APAP组相比,MGF各剂量组小鼠的肝小叶结构较清晰,肝索呈放射状排列,肝损伤明显减轻。肝脏的病理学评价结果进一步证实了MGF在小鼠急性肝损伤中的保护作用。

### 2.4 MGF对小鼠肝脏中氧化应激相关蛋白表达的影响

如图4所示,与APAP组相比,MGF各剂量组小鼠肝脏中Nrf2、NQO1和HO-1蛋白表达水平均显著升高( $P<0.05$ ),Keap-1蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ )。该结果表明,MGF可能通过调节氧化应激通路Keap-1/Nrf2/HO-1相关蛋白的表达来缓解和减轻

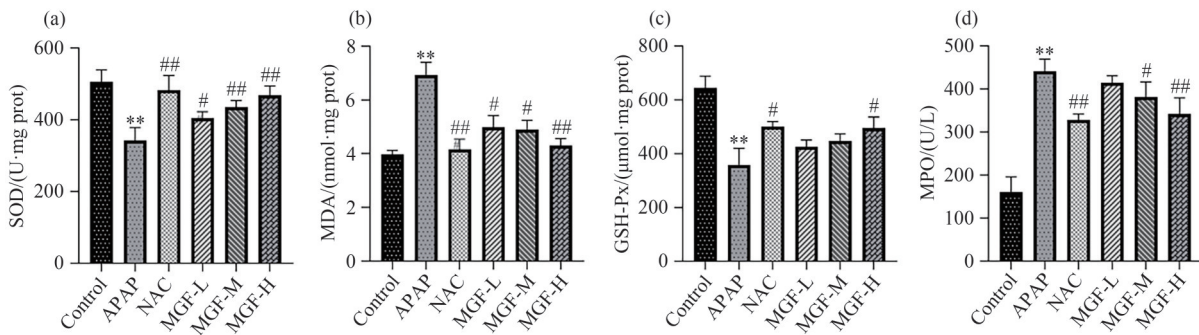


与 Control 组相比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 APAP 组相比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

(a) AST 的水平; (b) ALT 的水平; (c) ALP 的水平

图 1 MGF 对 APAP 小鼠血清肝功指标的影响

Fig. 1 The effect of MGF on serum liver function indicators in APAP mice



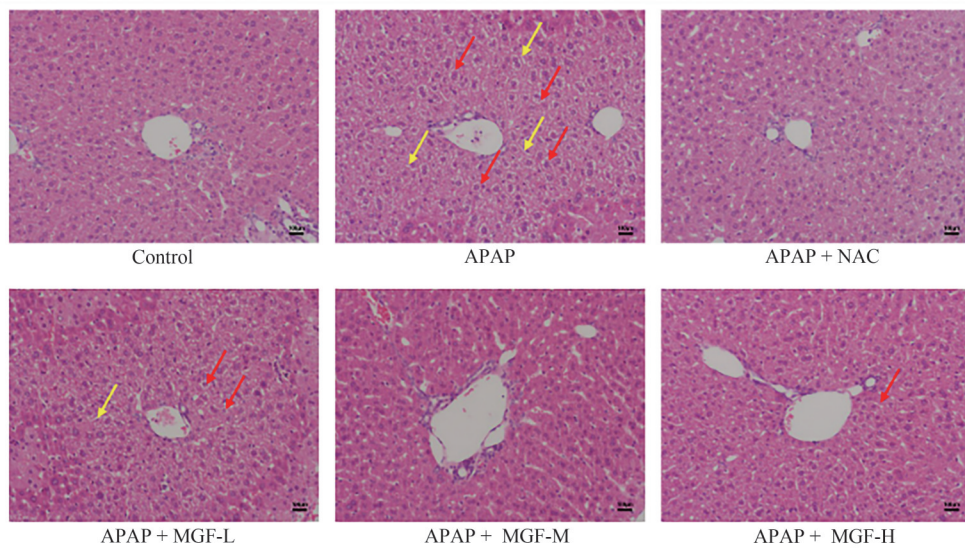
与 Control 组相比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 APAP 组相比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

(a) SOD 的水平; (b) MDA 的水平; (c) GSH-Px 的水平; (d) MPO 的水平

图 2 MGF 对 APAP 小鼠肝组织中氧化应激指标的影响

Fig. 2 The effect of MGF on oxidative stress indicators in the liver tissue of APAP mice

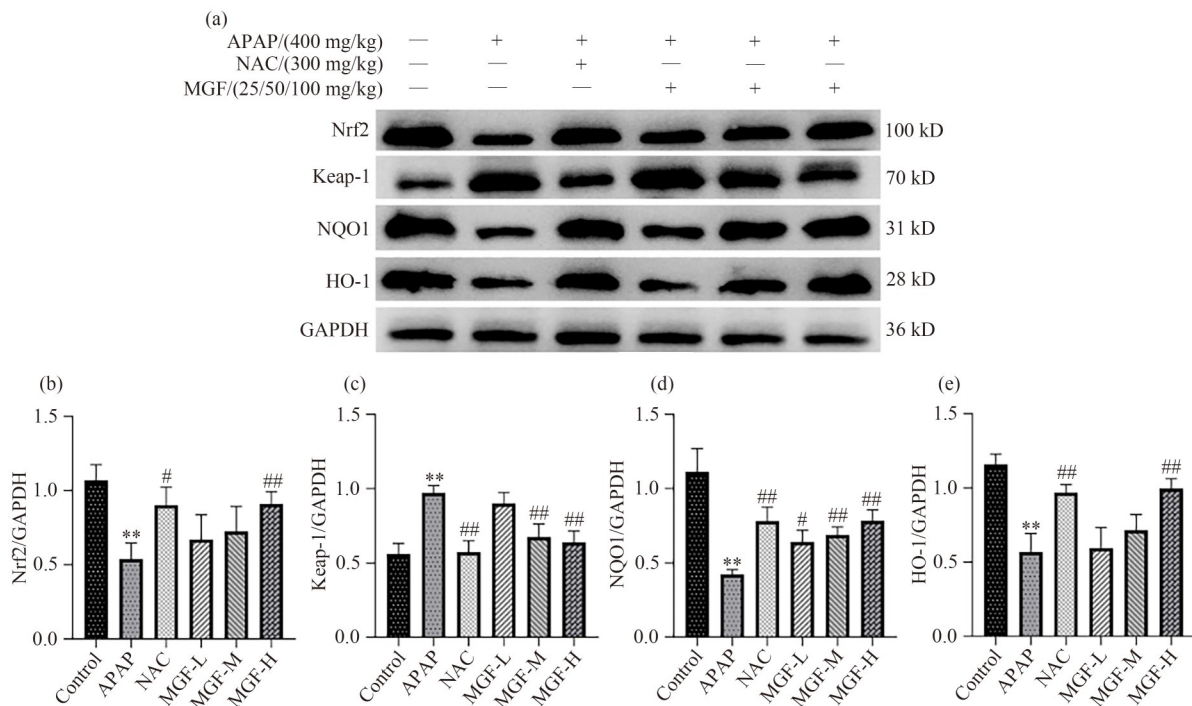
氧化应激反应, 进而改善 APAP 诱导的小鼠急性肝损伤.



红色箭头为肝细胞水肿, 黄色箭头为肝血窦挤压.

图 3 MGF 对 APAP 小鼠肝组织形态的影响 (200 ×)

Fig. 3 The effect of MGF on the morphology of liver tissue in APAP mice (200 ×)



与 Control 组相比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 APAP 组相比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

(a) APAP 小鼠肝脏中 Nrf2、Keap-1、NQO-1、HO-1 的蛋白表达水平; (b) Nrf2 蛋白表达量相对灰度值; (c) Keap-1 蛋白表达量相对灰度值; (d) NQO1 蛋白表达量相对灰度值; (e) HO-1 蛋白表达量相对灰度值

图 4 MGF 对 APAP 小鼠肝脏氧化应激相关蛋白表达的影响

Fig. 4 The effect of MGF on the expression of oxidative stress proteins in the liver of APAP mice

### 3 讨论

对乙酰氨基酚(APAP)是一种非甾体抗炎药,广泛用于治疗疼痛和发热,在推荐剂量下通常是安全的.然而,过量服用 APAP 会导致严重的肝损伤、肝衰竭甚至死亡<sup>[12]</sup>. APAP 过量是发达国家急性肝功能衰竭(ALF)最常见的原因,在美国和英国占 ALF 病例的 50%~60%<sup>[13-14]</sup>.

在 APAP 诱导的肝毒性中,其毒性代谢产物 *N*-乙酰基对苯醌亚胺(NAPQI)的产生至关重要.在治疗剂量下,约 85%~90% 的 APAP 通过 II 期结合酶 UDP 葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)和硫酸转移酶(SULT)代谢为无毒物质从尿液排出<sup>[15]</sup>.只有 5%~9% 的 APAP 被细胞色素 P450 酶(主要是 CYP2E1)代谢为高活性亲电氧化剂 NAPQI<sup>[16]</sup>.尽管 NAPQI 可以通过与 GSH 结合而快速解毒,但在 APAP 过量的情况下,当 II 期代谢酶饱和且 GSH 耗尽时,过量的 NAPQI 会导致线粒体氧化应激和功能障碍,并最终导致肝细胞坏死<sup>[17-18]</sup>.

目前,抗氧化剂乙酰半胱氨酸(NAC)是治疗 APAP 过量早期的唯一药物.然而,由于其狭窄的治疗窗口,很大一部分患者错过了 NAC 治疗的机会,

使肝移植成为唯一的治疗选择<sup>[19]</sup>. NAC 虽能有效治疗 APAP 急性过量用药,但是静脉注射 NAC 会导致荨麻疹、瘙痒或其他副作用的出现<sup>[20]</sup>.因此,迫切需要探索和鉴定来源于天然产物的生物活性成分,用于治疗 APAP 引发的肝损伤.

Nrf2 是由 *NFE2L2* 基因编码的碱性亮氨酸拉链(bZIP)蛋白<sup>[21]</sup>.它通过调节抗氧化基因的表达发挥抗氧化作用.在非应激条件下,Nrf2 被 Keap1 E3 连接酶靶向蛋白酶体降解,因此丰度较低.在氧化应激时,Nrf2 被稳定并转运到细胞核,在那里它通过与启动子上的抗氧化反应元件(ARE)结合,促进广泛的抗氧化和抗炎基因的表达,如谷胱甘肽-S-转移酶(Gst)和 NAD(P)H:醌氧化还原酶 1(Nqo1)<sup>[22-23]</sup>.因此,Nrf2 在许多疾病中发挥保护作用,其中氧化应激是病理过程的基础.这些疾病包括代谢性疾病、炎症、免疫紊乱、癌症等<sup>[24]</sup>.

超过肝脏解毒能力的毒性代谢产物 NAPQI 的积累是 APAP 诱导的急性肝损伤的潜在机制. NAC 是美国食品药品监督管理局批准的唯一抗 APAP 过量的解药,可以增加 GSH 的合成并提高抗氧化能力<sup>[25]</sup>. Nrf2 作为体内抗氧化机制的核心调控因子,在 APAP 诱导的急性肝损伤中受到越来越多的关注和

研究.研究表明,肠道中的乳酸杆菌可以强烈激活 Nrf2,以抵抗 APAP 过量引起的氧化性肝损伤<sup>[26]</sup>.在 APAP 过量小鼠模型中,Farrerol 治疗可显著提高模型小鼠的存活率.其机制主要是 Farrerol 通过 AMPK/AKT 途径激活 Nrf2 并诱导自噬,以防止线粒体功能障碍并减少 APAP 诱导的急性肝损伤<sup>[27]</sup>.更多研究表明,尿锂蛋白 A、桑色素和虾青素可以通过激活 Nrf2 对 APAP 诱导的急性肝损伤发挥抗氧化作用<sup>[28-29]</sup>.

MGF 可通过降低 ROS<sup>[30]</sup>、铁和脂质过氧化物调节 Nrf2-GPX4 轴抑制铁死亡,增加抗铁死亡酶的表达抑制 MIRI 引起的心肌铁死亡.芒果苷作为一种天然活性成分,具有广泛的应用前景,研究表明芒果苷对肝脏疾病有治疗作用,包括肝损伤、非酒精

性脂肪性肝病、酒精性肝病、肝纤维化和肝细胞癌<sup>[31-32]</sup>,这表明芒果苷在肝脏中具有重要的调节功能,在治疗肝脏疾病中发挥着重要作用.

本研究以 APAP 诱导的小鼠急性肝损伤为模型,初步探讨了川东獐牙菜的活性成分芒果苷对小鼠血清中 ALT、AST 及 ALP 水平、肝脏中氧化应激酶的含量和相关蛋白表达的影响.结果证实芒果苷对 APAP 诱导的急性药物性肝损伤小鼠具有明显的保护作用,其作用机制可能涉及 Keap-1/Nrf2/HO-1 信号通路的调节,从而减轻氧化应激反应来改善小鼠的急性肝损伤(图 5).本研究可以为川东獐牙菜及其活性成分芒果苷的应用开发提供研究基础和科学依据.

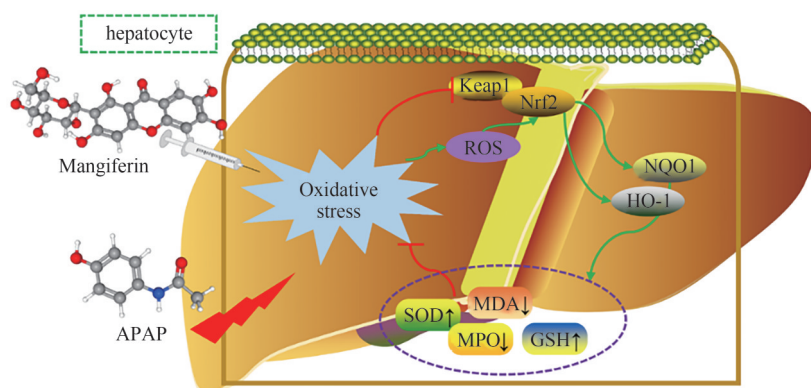


图5 MGF改善APAP诱导小鼠急性肝损伤的作用机制图

Fig. 5 Mechanism diagram of MGF improving acute liver injury induced by APAP in mice

### 参 考 文 献

- [1] LEE W M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—Isn't it time for APAP to go away [J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(6): 1324-1331.
- [2] DONNELLY M C, DAVIDSON J S, MARTIN K, et al. Acute liver failure in Scotland: Changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study) [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 45(6): 833-843.
- [3] 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.
- [4] 孟庆霖,褚齐,宋健,等.紫苏叶总黄酮对APAP诱导的急性肝损伤的保护作用[J].*食品工业科技*, 2024, 45(14): 344-351.
- [5] 于叶霞,林虎斌,王元忠,等.川东獐牙菜体外高效再生体系的建立[J].*核农学报*, 2020, 34(11): 2444-2451.
- [6] LI L, DONG Y, LIU X, et al. Mangiferin for the management of liver diseases: A review [J]. *Foods*, 2023, 12(13): 2469.
- [7] 张有理,郑一敏,胥秀英,等.川东獐牙菜不同部位芒果苷的含量测定研究[J].*时珍国医国药*, 2007, 18(4): 789-790.
- [8] 任晓光,李东伟,何彩梅,等.芒果苷药理活性研究进展[J].*中成药*, 2011, 33(5): 860-863.
- [9] 范香成,焦广洋,张凤,等.芒果苷的药效作用研究进展[J].*海军军医大学学报*, 2024, 45(2): 219-226.
- [10] 刘国鑫,雷建军,龙朕,等.芒果苷对心肌梗死后慢性心衰大鼠的保护作用及对Nrf2/HO-1信号通路的影响[J].*解剖科学进展*, 2022, 28(1): 26-30.
- [11] 张帆,汪锋,钗丽干,等.TrkB抑制剂对前列腺癌细胞生物学效应及VEGF表达的影响[J].*贵州医科大学学报*, 2022(2): 203-208.
- [12] 雷钟.血人参化学成分及其保肝活性研究[D].贵阳:贵州医科大学,2019.
- [13] KATAREY D, VERMA S. Drug-induced liver injury [J]. *Clin Med*, 2016, 16(Suppl 6): s104-s109.

- [14] SHINGINA A, MUKHTAR N, WAKIM-FLEMING J, et al. Acute liver failure guidelines [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2023, 118(7): 1128-1153.
- [15] COEN M. Metabolic phenotyping applied to pre-clinical and clinical studies of acetaminophen metabolism and hepatotoxicity [J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2015, 47(1): 29-44.
- [16] ARNOLD C G, DYLLA L, MONTE A A, et al. Metabolomic evaluation of *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine protein adduct formation with therapeutic acetaminophen administration: Sex-based physiologic differences [J]. *Journal of Medical Toxicology*, 2022, 18(4): 297-310.
- [17] MOLES A, TORRES S, BAULIES A, et al. Mitochondrial-lysosomal axis in acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 453.
- [18] TORRES S, BAULIES A, INSAUSTI-URKIA N, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 552-568.
- [19] YAN M, HUO Y, YIN S, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions [J]. *Redox Biology*, 2018, 17: 274-283.
- [20] JOHNSON M T, MCCAMMON C A, MULLINS M E, et al. Evaluation of a simplified *N*-acetylcysteine dosing regimen for the treatment of acetaminophen toxicity [J]. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2011, 45(6): 713-720.
- [21] 邓旭坤,张甜甜,刘靖,等.鞣花酸调控 Nrf2 和 NLRP3 通路影响 TGF- $\beta$  所致 AML-12 细胞 EMT 的作用 [J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2023, 42(6): 745-751.
- [22] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [23] SUN J, WEN Y, ZHOU Y, et al. p53 attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity by regulating drug-metabolizing enzymes and transporter expression [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(5): 536.
- [24] MA Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2013, 53: 401-426.
- [25] RUMACK B H, BATEMAN D N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: Past, present and future [J]. *Clinical Toxicology*, 2012, 50(2): 91-98.
- [26] SAEEDI B J, LIU K H, OWENS J A, et al. Gut-resident lactobacilli activate hepatic Nrf2 and protect against oxidative liver injury [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 31(5): 956-968.e5.
- [27] WANG L, WEI W, XIAO Q, et al. Ferrerol ameliorates APAP-induced hepatotoxicity via activation of Nrf2 and autophagy [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2019, 15(4): 788-799.
- [28] CAI X, HUA S, DENG J, et al. Astaxanthin activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis, ameliorating acetaminophen-induced liver injury [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(38): 42887-42903.
- [29] GAO Z, YI W, TANG J, et al. Urolithin A protects against acetaminophen-induced liver injury in mice via sustained activation of Nrf2 [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(5): 2146-2162.
- [30] 潘敏丽,黄国定,蔡冠虎,等.基于 Nrf2-GPX4 铁死亡途径探讨芒果苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(4): 646-652.
- [31] DONG M, LI L, LI G, et al. Mangiferin protects against alcoholic liver injury via suppression of inflammation-induced adipose hyperlipolysis [J]. *Food & Function*, 2020, 11(10): 8837-8851.
- [32] ZHANG L, LIU C, YIN L, et al. Mangiferin relieves CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 4172.

(责编&校对 姚春娜)