

去铁胺对丙戊酸钠诱导药物性肝损伤的保护作用

邓旭坤, 郑珊珊, 宋杨璐, 邓棋, 姚智莉, 舒广文*

(中南民族大学 a. 药学院; b. 民族药国家实验教学示范中心, 武汉 430074)

摘要 丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)为临床常用抗癫痫药物,但因其引起药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)而限制了其应用,目前具体毒性机制尚不明确.本研究探讨了VPA导致肝损伤的机制,并评估了去铁胺(deferoxamine, DFO)对VPA诱导DILI的体内外保护作用.通过细胞活力检测、形态观察和增殖实验评价了AML-12细胞活力;同时检测了C57BL/6小鼠肝脏指数及肝功能指标,并观察了实验小鼠肝脏病理学变化;测定了肝细胞中总铁离子含量、SOD、GSH和MDA的活力或含量;通过免疫荧光、Q-PCR等技术检测了肝细胞内铁死亡标志蛋白铁重链(FTH)、铁轻链(FTL)和谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的表达水平.结果表明:VPA呈剂量依赖性地上调肝功能转氨酶指标(ALT、AST)及造成肝脏组织病变,并导致氧化应激状态;VPA呈剂量依赖性地降低铁死亡标志蛋白GPX4、FTH和FTL的表达.而DFO可以改善VPA诱导的肝功能指标异常和肝脏组织病变,减轻VPA引起的肝细胞氧化应激状态,改善VPA引起铁死亡相关标志蛋白表达水平的下降,这可能与DFO调控铁死亡具有密切的关联性.

关键词 丙戊酸钠;去铁胺;药物性肝损伤;铁死亡;氧化应激

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1672-4321(2026)03-0333-09

doi:10.20056/j.cnki.ZNMDZK.20260701

Protective effect of deferoxamine on drug-induced liver injury induced by sodium valproate

DENG Xukun, ZHENG Shanshan, SONG Yanglu, DENG Qi, YAO Zhili, SHU Guangwen*

(South-Central Minzu University, a. School of Pharmaceutical Sciences; b. National Demonstration Center for Experimental Ethnopharmacology Education, Wuhan 430074, China)

Abstract Sodium valproate (VPA) is a commonly used antiepileptic drug in clinical practice, but its application is limited due to its drug-induced liver injury (DILI). The specific toxic mechanism is currently unclear. This study aims to explore the mechanism of VPA induced liver injury and evaluate the *in vitro* and *in vivo* protective effects of deferoxamine (DFO) on VPA induced DILI. AML-12 cell viability was evaluated through cell viability testing, morphological observation and proliferation experiments. Meanwhile, the liver index and liver function indicators of C57BL/6 mice were detected and pathological changes in the liver of experimental mice were observed; further measurements were taken on the total iron content, SOD, GSH and MDA activity or content in liver cells; the expression levels of ferroptosis marker proteins ferritin heavy chain (FTH), ferritin light chain (FTL) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) in liver cells were detected by immunofluorescence, Q-PCR and other techniques. The results showed that VPA dose dependently upregulated liver function transaminase indicators (ALT, AST) and caused liver tissue lesions, leading to oxidative stress status; VPA dose dependently reduced the expression of ferroptosis marker proteins GPX4, FTH and FTL. DFO can improve the abnormal liver function indicators and liver tissue lesions induced by VPA, alleviate the oxidative stress state

收稿日期 2024-11-29 *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);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(CZD19007);口服头孢菌素母核生产过程关键技术及产业(HZY22045);赣江海智计划(GHZ22018)

of liver cells caused by VPA and improve the decrease in the expression level of ferroptosis related marker proteins caused by VPA. This may be closely related to the regulation of ferroptosis by DFO.

Keywords sodium valproate; deferoxamine; DILI; ferroptosis; oxidative stress

近年来,我国各类肝脏疾病的发病率逐年上升^[1].其中,药物性肝损伤为最严重的肝脏疾病之一^[2].丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)是临床上治疗癫痫病症的一线药物,有关其肝毒性报道越来越频繁,已成为引起急性药物性肝损伤最为常见的药物之一^[3].如果不及时干预,药物性肝损伤有可能发展为非酒精性脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化和肝细胞癌^[4].VPA诱导的肝损伤机制复杂,可能涉及氧化应激和脂质代谢紊乱^[5].铁死亡作为一种铁依赖性的细胞死亡形式,也与氧化应激和脂质过氧化密切相关^[6].由于VPA诱导的肝损伤与铁死亡的某些特征存在重叠,因此,推测VPA可能通过触发铁死亡导致肝细胞损伤.近年来,丙戊酸钠导致肝损伤的病例常有报道^[7].然而,铁死亡对VPA诱导肝损伤的影响尚未得到研究^[8].因此,寻找VPA导致肝损伤的潜在机制,可对长期服用VPA导致肝损伤的患者提供潜在治疗思路.

去铁胺(deferoxamine, DFO)是一种链球菌发酵液中提纯的有机分子,是目前公认的铁离子螯合剂,可以螯合铁蛋白和含铁血黄素中的铁离子,一定程度可以阻止细胞内铁死亡的发生.临床上,DFO主要用于慢性铁负荷过重疾病,如反复输血引起的含铁血黄素沉着病、地中海贫血、铁粒幼细胞型贫血和自身免疫性溶血性贫血等慢性贫血病^[7].铁螯合剂在体内可将游离铁或活性铁络合成无毒的络合物由尿排出^[9],它还能螯合铁蛋白中的氧化态铁离子,抑制铁从铁蛋白中的解离,并通过稳定细胞内铁贮库,减少铁离子的释放^[10-11].然而,DFO对VPA诱导肝细胞铁死亡通路研究较少,本文以AML12细胞和C57BL/6小鼠为实验对象,探究DFO对VPA诱导药物性肝损伤的影响.

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

AML-12细胞(武汉普诺赛);雄性SPF级小鼠C57BL/6共计64只(湖北省实验动物研究中心,实验方案由中南民族大学实验动物与生物医学伦理委员会审查和批准,批准号:SCUEC-AEC-014).

丙戊酸钠(上海迈瑞尔);枸橼酸铁胺(上海阿

拉丁);DMEM/F12基础培养基、胎牛血清(武汉普诺赛);PBS缓冲液(武汉塞维尔);胰蛋白酶(美国赛默飞);去铁胺(纯度 $\geq 92\%$)、水飞蓟宾(上海源叶);CCK8、MTT检测细胞毒性试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天);Trizol裂解液(南京诺唯赞);乳酸脱氢酶(LDH)、还原性谷胱甘肽(GSH)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成);铁离子含量检测试剂盒(Iron)(北京普利莱);FTH、FTL、GPX4、 β -actin、HRP-conjugated Goat anti-Rabbit IgG (H+L)抗体(武汉爱博泰克).

倒置显微镜(CX27,上海蔡康);细胞培养箱(MCO-15AC型,日本三洋);全自动酶标仪(MuLTI-SKAN型,深圳菲特立).

1.2 方法

1.2.1 细胞实验

AML-12细胞由实验室自传代储存.细胞贴壁生长在DMEM/F12培养基中,其中含有10%的胎牛血清、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 地塞米松、100 U/mL青霉素、100 U/mL链霉素、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 胰岛素,在5% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 条件下培养.

分别取VPA、DFO粉末溶于0.9% NaCl溶液中,配成100 mmol/L母液,加入不完全培养基稀释成特定浓度后给药.取对数生长期的AML-12细胞接种于96孔板中,每孔细胞密度为 1×10^5 个,待细胞完全贴壁后,模型组中加入VPA刺激24 h,弃去给药组培养液,加入DFO刺激24 h后,进行后续实验.

1.2.2 细胞活力测试

参考文献[12],取对数生长期的AML-12细胞接种于96孔板中,每孔细胞密度为 1×10^5 个,待细胞完全贴壁后,进行细胞活力的CKK8以及MTT检测.

1.2.3 细胞形态学观察

细胞给药培养满24 h后,在倒置显微镜下观察AML-12细胞的形态并拍照记录^[13].

1.2.4 Western Bolt检测细胞内蛋白的表达

参考文献方法^[14],细胞给药24 h后,弃原培养基,提取总蛋白,BCA法测蛋白质浓度.每泳道上样20 μg 蛋白进行SDS-PAGE电泳,转膜至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭1 h,4 $^\circ\text{C}$ 孵育一抗过夜,次日回收一抗,TBST洗3次,室温孵育二抗1 h,TBST洗3次,显影. Image J分析蛋白质条带灰度值,以 β -Actin为

内参计算目的蛋白相对表达水平.

1.2.5 免疫荧光检测

培养细胞并给药满24 h后,弃各孔中原培养基,加入免疫染色固定液固定20 min,5% BSA封闭1 h,4 °C孵育一抗过夜,次日回收一抗,TBST洗3次,避光室温孵育二抗1 h,TBST洗3次,按说明书进行荧光染色,在荧光显微镜下观察并拍照^[15].

1.2.6 动物实验

(1)将24只C57BL/6小鼠随机分为3组($n=8$):1)空白组、2)低剂量模型组(250 mg/kg)、3)高剂量模型组(500 mg/kg).将VPA溶于0.9%的NaCl溶液中,每天灌胃给药一次,持续14 d,最后一次灌胃VPA 24 h后,处死小鼠,收集肝脏和血液.

(2)将40只C57BL/6小鼠随机分为5组($n=8$):1)空白组、2)VPA模型组(500 mg/kg)、3)DFO低剂量组(100 mg/kg)、4)DFO高剂量组(200 mg/kg)、5)水飞蓟宾阳性组(100 mg/kg).将VPA、DFO分别溶于0.9%的NaCl溶液中,VPA通过灌胃给药30 min后,DFO通过腹腔注射给药,每天给药一次,持续14 d.最后一次给药24 h后,处死小鼠,收集肝脏和血液进行下一步实验^[8].

1.2.7 肝组织病理分析

按照说明书,使用苏木精伊红染色观察小鼠肝脏的微观结构.

1.2.8 生化试剂盒测试

按照生化试剂盒检测说明书分别检测小鼠血清中ALT、AST水平,按照生化试剂盒说明书分别检测小鼠肝脏组织中MDA、SOD、GSH、铁的水平.

1.2.9 定量反转录PCR(qRT-PCR)检测铁蛋白相关基因表达水平变化

使用Trizol试剂盒提取小鼠肝脏总RNA,然后按照说明书进行Q-PCR,扩增引物的序列如表1所示^[16].Q-PCR的扩增次数为40个循环,实验结果通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算得到.

表1 反转录PCR引物序列

Tab. 1 Primer sequences used for PCR

名称	正向(5'-3')
<i>FTH</i> /正向(5'-3')	GCTGCCATCAACCGCCAGATC
<i>FTH</i> /反向(5'-3')	TCGTCCACCTCGCTGTTCTG
<i>FTL</i> /正向(5'-3')	CCGTGAACCGCCTGGTCAAC
<i>FTL</i> /反向(5'-3')	CGCTTCTCCTCGGCCAATTCCG
<i>GAPDH</i> /正向(5'-3')	GCAAGAGCACAAGAGGAAGA
<i>GAPDH</i> /反向(5'-3')	ACTGTGAGGAGGGGAGATTC

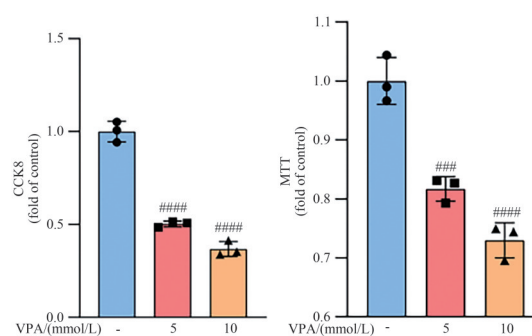
1.2.10 统计学分析

实验结果均以均数 \pm 标准差(Mean \pm SE)表示,所有数据差异通过单因素方差分析(ANOVA)进行统计学分析, $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义.

2 结果和分析

2.1 VPA对细胞活力的影响

通过CCK8和MTT指标可看出(图1),与空白组相比,随着VPA给药浓度增加,AML-12细胞活力逐渐减弱,结果表明VPA会抑制AML-12细胞活力.



与正常对照组相比,### $P<0.005$,#### $P<0.001$.

图1 VPA对AML-12细胞活力的影响

Fig. 1 Effect of VPA on AML-12 cell viability

2.2 VPA对细胞增殖的影响

通过Edu检测判断细胞增殖情况,对比空白组,模型组中荧光信号显著减弱,AML-12细胞增殖减少,结果表明VPA能抑制AML-12细胞增殖(图2).

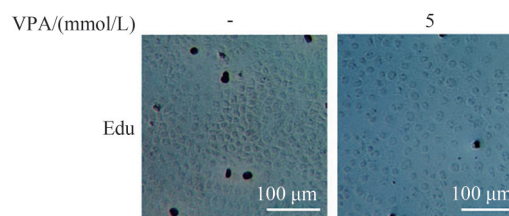


图2 VPA对AML-12细胞增殖的影响

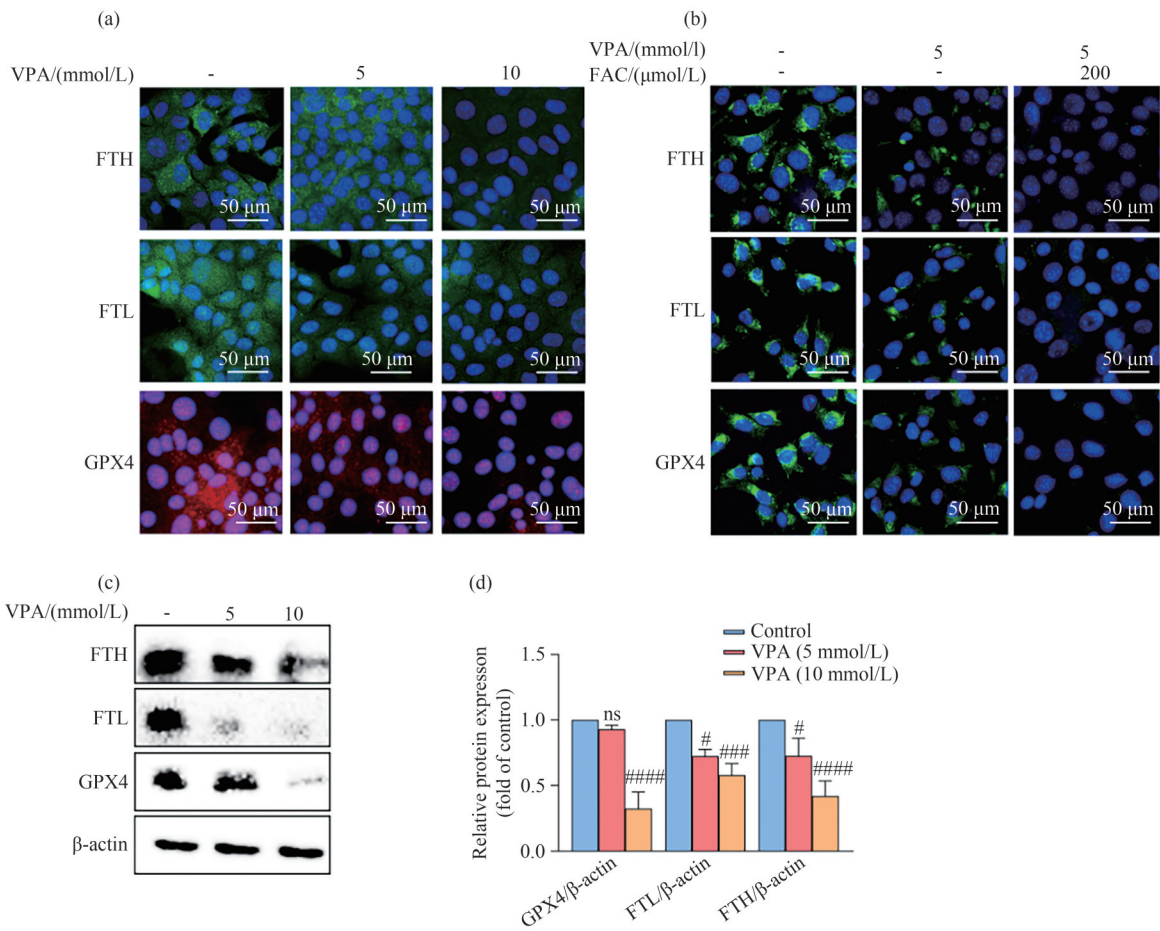
Fig. 2 The effect of VPA on the proliferation of AML-12 cells

2.3 VPA对AML-12细胞铁死亡标志蛋白的影响

GPX4、FTH、FTL为铁死亡标志蛋白,能反映细胞铁死亡程度.模型组相比空白组GPX4、FTH、FTL荧光强度显著减弱($P<0.01$)(图3(a)).VPA能下调FTH、FTL、GPX4蛋白的表达,而枸橼酸铁胺(ferric ammonium citrate, FAC)能加剧VPA下调FTH、FTL、GPX4蛋白(图3(b)).

2.4 DFO对VPA诱导的AML-12细胞活力和形态的影响

细胞形态观察结果表明(图4(a)),空白对照组

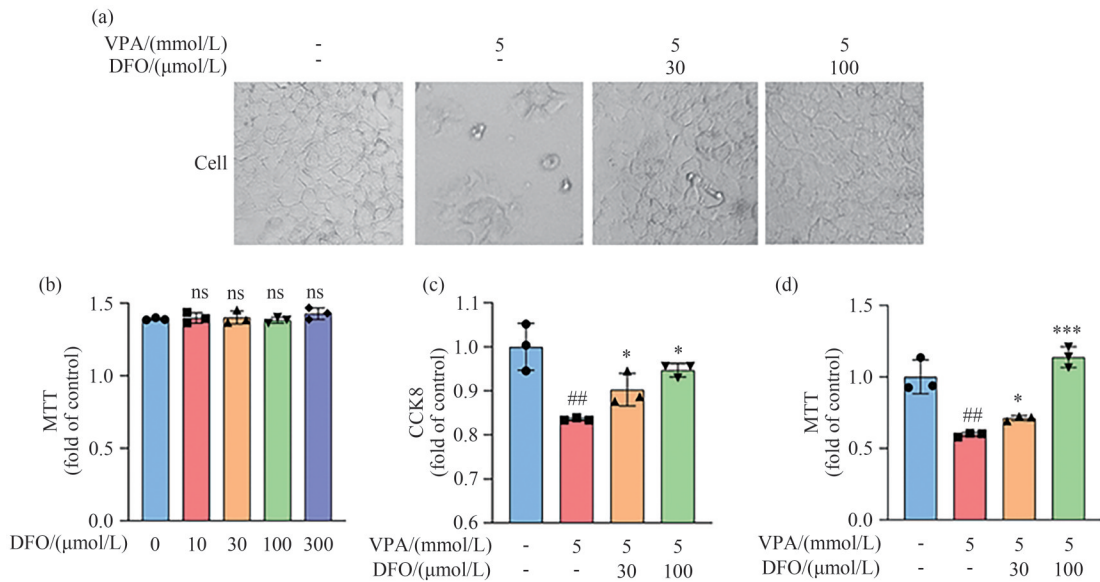


与正常对照组相比[#] $P < 0.05$,^{###} $P < 0.005$,^{####} $P < 0.001$.

(a)(b) AML-12 细胞免疫荧光; (c) AML-12 细胞免疫印迹; (d) 为图(c)的统计图($n=3$)

图 3 AML-12 细胞内铁死亡标志蛋白的表达水平

Fig. 3 Expression levels of ferroptosis marker proteins in AML-12 cells



与正常对照组相比,[#] $P < 0.01$,与 VPA 模型组相比,^{*} $P < 0.05$,^{***} $P < 0.005$.

(a) AML-12 细胞形态; (b)(c)(d) AML-12 细胞 MTT、CCK8、MTT 指标

图 4 DFO 对 AML-12 细胞的形态和活力影响

Fig. 4 Effects of DFO on the morphology and viability of AML-12 cells

细胞呈大小均一、边缘清晰的规则多角形,模型组细胞边缘模糊,细胞破碎明显,DFO 给药浓度为 30 $\mu\text{mol/L}$ 时,AML-12 细胞部分恢复正常形态,DFO 给药浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 时,AML-12 细胞绝大多数恢复正常形态,细胞破碎情况明显减少.MTT 法对 AML-12 细胞活力的检测结果表明,随着 DFO 给药浓度的增加,AML-12 细胞活力基本不变.图 4(c)和图 4(d)

的结果表明,VPA 给药后降低细胞活力,而 DFO 呈剂量依赖性上调细胞活力.

2.5 DFO 对 VPA 诱导的 AML-12 细胞铁死亡标志蛋白的影响

免疫荧光结果如图 5 所示,模型组相比空白组 GPX4、FTH、FTL 表达显著减弱,而 DFO 给药组铁死亡标志蛋白呈明显上升趋势.

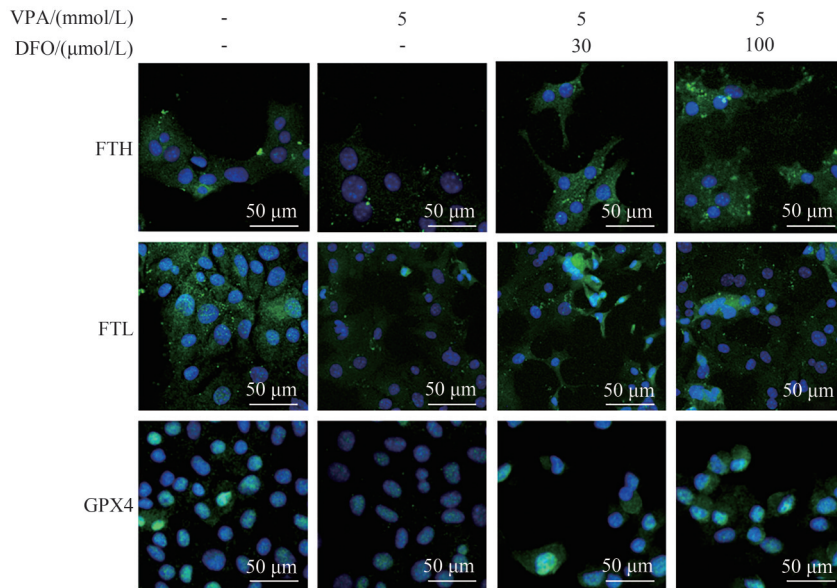


图 5 AML-12 细胞内铁死亡标志蛋白的表达水平

Fig. 5 Expression levels of ferroptosis marker proteins in AML-12 cells

2.6 VPA 对小鼠肝功能的影响

VPA 会诱导 C57BL/6 小鼠肝损伤(图 6),C57BL/6 小鼠的正常肝脏表面红润有光泽,而在 VPA 刺激后,肝脏发生肿胀,颜色由红润变暗淡.HE 染色结果显示,低剂量和高剂量模型组都呈现肝脏微观结构异常,肝细胞脂肪变性,胞质内含有微小的圆形空泡,为脂滴,多见炎性细胞灶性浸润,肝板细胞排列不规则.小鼠肝脏指数和血清 ALT、AST 水平显示,VPA 呈剂量依赖性地诱导了小鼠肝功能异常.

2.7 VPA 对小鼠肝细胞铁死亡的影响

铁死亡与 VPA 诱导的肝损伤密切相关,如图 7 所示,在 VPA 诱导的小鼠肝损伤的过程中,小鼠肝脏表现出铁蓄积、脂质过氧化、氧化应激和铁死亡关键调节剂异常等铁死亡特征.免疫组化的结果显示,在 VPA 的刺激下,肝脏组织内储铁蛋白 FTH、FTL 明显下调,伴有肝内铁死亡调节剂 GPX4 下调.同样的,VPA 还下调了 FTH、FTL 肝脏转录水平.此外,与空白组相比,模型组中小鼠肝内总铁含量增加,MDA 含量成剂量依赖性的上调,而 GSH 和 SOD

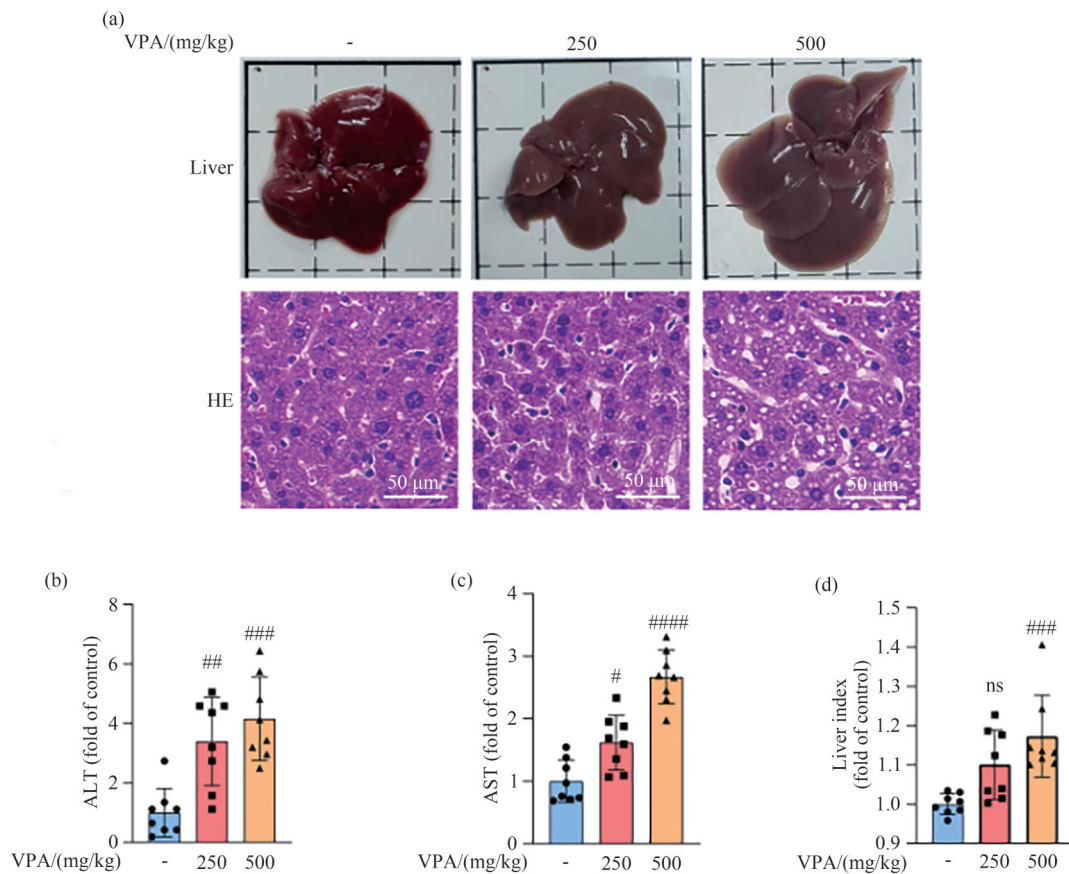
含量呈剂量依赖性的下调.

2.8 DFO 对 VPA 诱导的小鼠肝损伤的影响

DFO 对 VPA 诱导的 C57BL/6 小鼠肝损伤有一定的缓解作用.如图 8 所示,与模型组对比,给药组呈剂量依赖性地缓解肝脏表观异常,且高剂量的 DFO 与阳性药组水飞蓟宾药效几乎一致.HE 染色结果表明,DFO 给药组和阳性药组都明显缓解肝细胞排列不规则,肝细胞破碎等情况,并且 DFO 对小鼠肝功能指标 ALT、AST 异常有一定的缓解作用.

2.9 DFO 对 VPA 诱导的小鼠肝细胞铁死亡的影响

免疫组化如结果所示(图 9),模型组中铁储存蛋白 FTH、FTL 下调,且铁死亡调节剂 GPX4 也呈下调趋势,而 DFO 给药组能显著提高 FTH、FTL 和 GPX4 的表达.与此同时,模型肝脏组织中总铁含量和 MDA 含量均呈上调趋势,而 DFO 可以改善 VPA 诱导的总铁含量和 MDA 含量上调趋势.



与正常对照组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.005$, #### $P < 0.001$.

(a)小鼠肝脏外观和HE染色;(b)(c)小鼠血清ALT、AST指标;(d)小鼠肝脏指数

图6 VPA对C57BL/6小鼠肝功能的影响

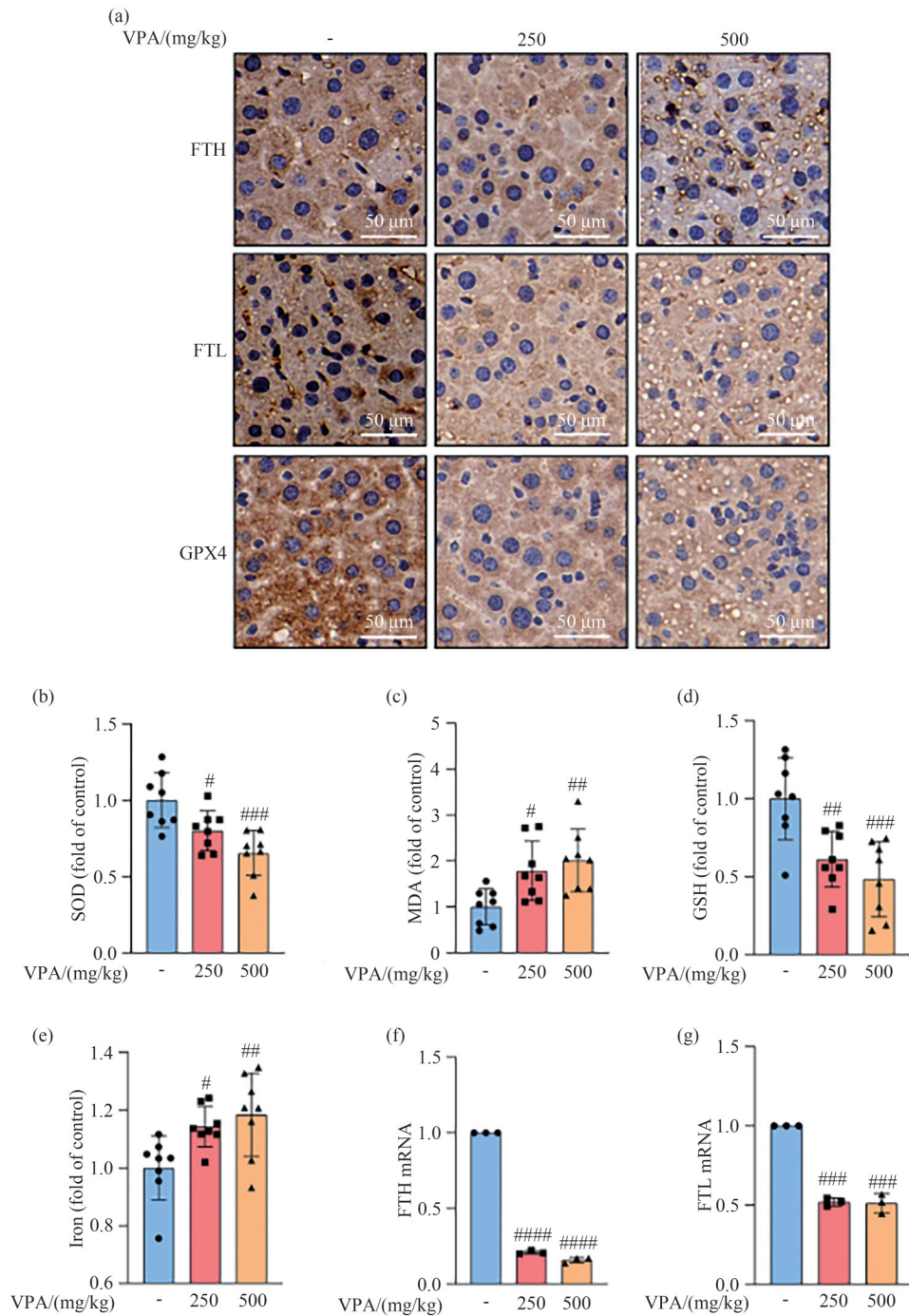
Fig. 6 The effect of VPA on liver function in C57BL/6 mice

3 讨论

本文采用VPA建立小鼠药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)模型,观察VPA对正常小鼠肝脏的影响.谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)是判断肝损伤的重要指标^[17].研究结果显示,DILI模型构建成功,低剂量和高剂量的DFO能够显著降低VPA诱导的DILI小鼠体内的AST、ALT水平.HE染色结果显示,VPA组小鼠肝细胞大量坏死,伴随脂肪空泡,多有炎症细胞浸润,而DFO各剂量治疗组小鼠肝脏损伤出现一定好转.以AML-12细胞为对象的体外实验也表明低剂量和高剂量的DFO能够对VPA所致AML-12细胞损伤有缓解作用.结合体内和体外实验结果观察,表明DFO对于VPA导致的药物性肝损伤具有治疗作用.

VPA诱导的肝损伤发病机制十分复杂,其中氧化应激是非常关键的步骤^[18-19].健康生物体内,氧化系统和抗氧化系统处于动态平衡状态^[20],但是由于多种因素导致体内的活性氧水平与抗氧化剂平衡

失调,即产生氧化应激,其特征是产生自由基^[21].SOD是机体内重要的抗氧化酶,具有清除自由基,减轻自由基对机体组织损伤的能力^[22].GSH是生物体内绝大多数细胞中巯基的主要来源,是机体抗自由基的主要成分,在维持机体氧化还原平衡中发挥着十分重要的作用^[23-24].MDA是生物体内自由基攻击生物膜中多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化而形成的产物,常用来评价机体的脂质过氧化和氧化损伤程度^[25],体内MDA含量越高说明机体氧化损伤越严重^[26].本文结果显示,VPA会导致小鼠肝脏组织GSH含量和SOD活性下降,显著升高MDA含量,表明其可以导致氧化应激,从而导致药物性肝损伤.本实验还研究了VPA对DILI铁死亡的影响.FTH和FTL是铁储存蛋白,GPX4是谷胱甘肽过氧化物酶,当细胞发生铁死亡时,GPX4活性下降,脂质过氧化物无法通过GPX4催化的谷胱甘肽还原酶被有效代谢,FTH和FTL使储存的 Fe^{2+} 大量释放出来.此时, Fe^{2+} 会催化更多的脂质转化为活性氧,最终导致细胞膜的破坏和细胞死亡.此外,本文研究了



与正常对照组相比, # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.005$, #### $P<0.001$.

(a)小鼠肝脏免疫组化;(b)(c)(d)(e)小鼠肝脏SOD、MDA、GSH、Iron指标;(f)(g)肝脏Q-PCR表达水平

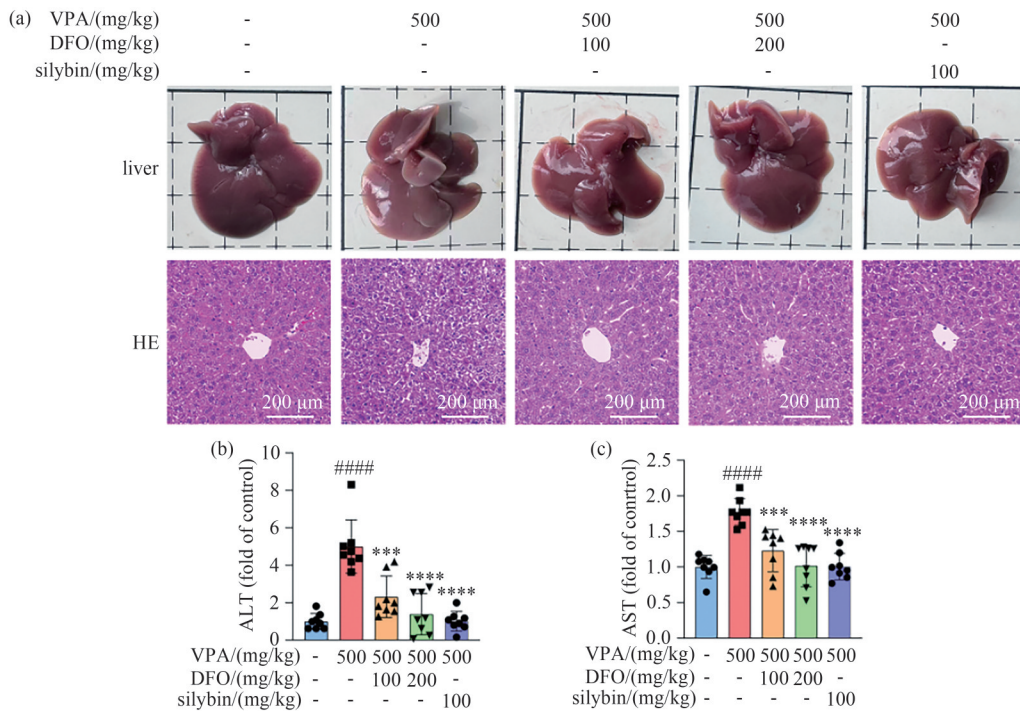
图7 C57BL/6小鼠肝细胞铁死亡相关蛋白表达情况

Fig. 7 Expression of ferroptosis marker proteins in C57BL/6 mice liver cells

FAC对VPA诱导DILI铁死亡的影响.研究表明VPA能在体内下调肝细胞中铁死亡相关蛋白FTH、FTL和GPX4的表达,导致肝细胞内 Fe^{2+} 过载,并且FAC能够加重VPA对铁死亡相关蛋白的影响,而DFO可以上调FTH、FTL、GPX4的表达,缓解 Fe^{2+} 过载,说明其可以缓解VPA所致肝细胞铁死亡.

综上所述,DFO能缓解VPA诱导的AML-12细

胞和C57BL/6小鼠的药物性肝损伤.DFO能降低肝细胞 Fe^{2+} 水平,降低细胞内氧化应激组分MDA水平,上调铁死亡信号通路水平.本文的实验结果表明,VPA通过铁死亡通路诱导肝细胞损伤,而DFO对VPA诱导的DILI有保护作用.

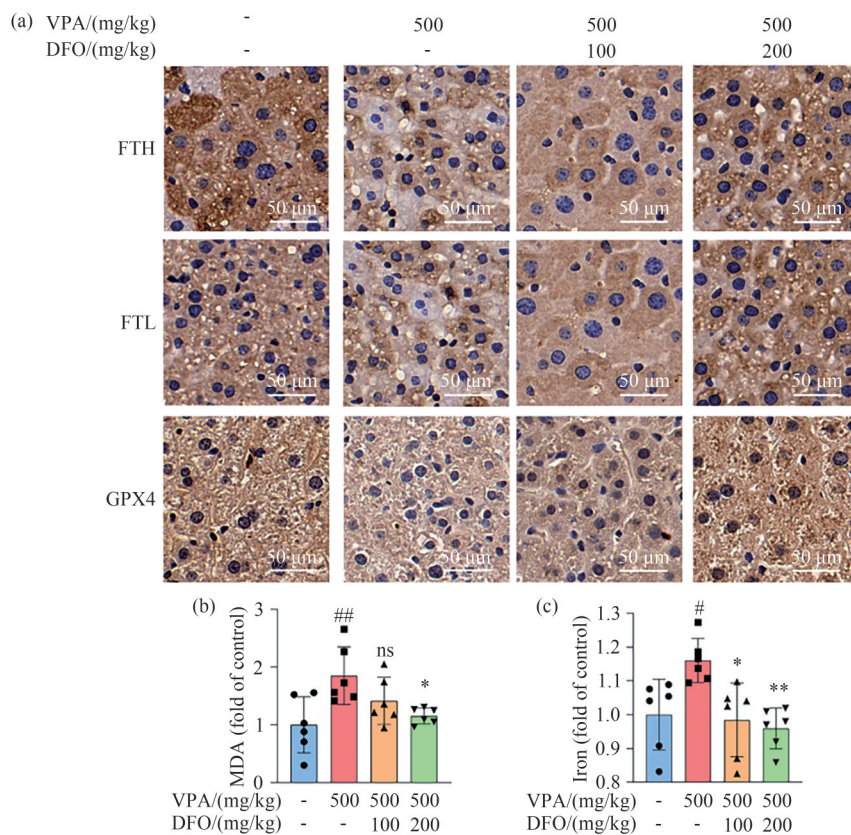


与正常对照组相比,#### $P < 0.001$;与VPA模型组相比,**** $P < 0.005$,**** $P < 0.001$.

(a)小鼠肝脏外观和HE染色;(b)(c)小鼠血清ALT、AST指标

图8 DFO对VPA诱导的C57BL/6小鼠肝损伤的影响

Fig. 8 The effect of DFO on VPA induced liver injury in C57BL/6 mice



与正常对照组相比,* $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与VPA模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

(a)小鼠肝脏免疫组化;(b)(c)小鼠肝脏MDA、iron指标

图9 DFO对VPA诱导的C57BL/6小鼠肝细胞铁死亡的影响

Fig. 9 Effect of DFO on VPA induced ferroptosis in C57BL/6 mice liver cells

参 考 文 献

- [1] 邓旭坤,张甜甜,刘靖,等.鞣花酸调控Nrf2和NLRP3通路影响TGF- β 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.
- [2] 杜红丽,李旭,闪雪纯,等.145例药物性肝损伤患者的临床特征及预后因素分析[J].海军军医大学学报,2024,45(10):1259-1265.
- [3] 章静欣,赵明明,郭帅帅,等.丙戊酸致肝毒性影响因素及早期预警标志物研究进展[J].中国药学杂志,2021,56(24):1957-1961.
- [4] ZHANG T, WANG C, SONG A, 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.
- [5] 尹争,李沛,李柯婧,等.丙戊酸钠治疗成人癫痫合并非酒精性脂肪性肝病的临床研究进展[J].医药导报,2024,43(9):1429-1434.
- [6] 谭睿敏,闫娅婷,葛晨,等.铁死亡机制及其在缺血/再灌注损伤中的研究进展[J].中国急救医学,2025,45(2):163-170.
- [7] EZHILARASAN D, MANI U. Valproic acid induced liver injury: An insight into molecular toxicological mechanism [J]. Environ Toxicol Phar, 2022, 95: 103967.
- [8] YAN X, MA L, CHEN X, et al. Ferroptosis promotes valproate-induced liver steatosis *in vitro* and *in vivo* [J]. Food and Chemical Toxicology, 2024, 192: 114926.
- [9] ZHOU H, ZHOU Y L, MAO J A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy is involved in ionizing radiation-induced ferroptosis of intestinal epithelial cells[J]. Redox Biology, 2022, 55: 102413.
- [10] 刘禄林,王啸,李光飞,等.甲磺酸去铁胺治疗铁蓄积致骨量下降雄性小鼠的实验研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(1):88-93.
- [11] 张小敏,吴泽彬,蓝惠璇,等.去铁胺促进亚致死剂量X射线辐照小鼠的骨髓造血功能恢复[J].南方医科大学学报,2023,43(9):1577-1584.
- [12] FARR A C, XIONG M P. Challenges and opportunities of deferoxamine delivery for treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and intracerebral hemorrhage [J]. Molecular Pharmaceutics, 2021, 18(2): 593-609.
- [13] 徐瑞,刘钊,付千,等.竹节参多糖对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤的保护作用[J].中南民族大学学报(自然科学版),2020,39(1):51-55.
- [14] 邓旭坤,戴晨曦,段欢,等.竹节参皂苷成分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] 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 CCl₄: Roles in the activation of the Nrf2 cascade and subsequent suppression of the TGF- β /Smad axis [J]. Food & Function, 2021, 12(22): 11686-11703.
- [16] 舒广文,雷霄,付千,等.鞣花酸对马兜铃酸I所致肾小管上皮细胞毒性的保护作用[J].中南民族大学学报(自然科学版),2023,42(4):462-468.
- [17] 舒广文,邱韵涵,付千,等.桑葚总多糖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.
- [18] SONG W, YAN X, ZHAI Y, et al. Probiotics attenuate valproate-induced liver steatosis and oxidative stress in mice[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0294363.
- [19] SHU G, WANG C, SONG A, et al. Water extract of earthworms mitigates kidney injury triggered by oxidative stress *via* activating intrarenal Sirt1/Nrf2 cascade and ameliorating mitochondrial damage [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 335: 118648.
- [20] SHU G, DAI C, YUSUF A, et al. Limonin relieves TGF- β -induced hepatocyte EMT and hepatic stellate cell activation *in vitro* and CCl₄-induced liver fibrosis in mice *via* upregulating Smad7 and subsequent suppression of TGF- β /Smad cascade [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2022, 107: 109039.
- [21] 刘敏,张岚,王丹,等.山药硒多糖对镉暴露小鼠镉蓄积和氧化应激的缓解作用[J].食品研究与开发,2023,44(21):51-56.
- [22] YUAN R, 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.
- [23] 张运辉,张训浩,杨梦琳,等.涤痰汤通过JNK/p53信号通路改善阿尔茨海默病大鼠铁死亡及认知功能障碍[J].中国现代应用药学,2025,42(2):190-198.
- [24] 贾贵阳,倪元萍,王梦茹,等.熊胆粉及熊去氧胆酸对肝癌癌前病变的作用[J].中国实验动物学报,2024,32(11):1424-1432.
- [25] 刘成,常丽莉,王强,等.异甘草素对脑缺血再灌注损伤大鼠Notch信号通路的影响[J].中华神经外科疾病研究杂志,2025,19(2):37-44.
- [26] 马利,郝美美,高博,等.高压氧联合经颅电刺激对CO中毒迟发性脑病患者血清SOD和MDA水平的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2025,28(4):487-491.