

赶黄草泡腾片的制备及其对四氯化碳诱导小鼠肝损伤的保护作用

张家伟， 黄国琴， 廖江龙， 熊 飞， 税丕先*
(西南医科大学药学院，四川 泸州 646000)

摘要：目的 优化赶黄草泡腾片制备工艺，探讨其对四氯化碳（CCl₄）诱导小鼠肝损伤的保护作用。方法 在单因素试验基础上，以酸碱总量、酸碱比例、甜味剂用量为影响因素，色泽、澄清度，口感，崩解效果为评价指标，通过响应面法优化制备工艺。将小鼠随机分为空白组、模型组、阳性组（0.15 g/kg）及赶黄草泡腾片高、中、低剂量组（8、4、2 g/kg），灌胃给予相应药物 21 d，末次给药后除空白组外，其余各组腹腔注射 0.1% CCl₄ 花生油溶液，禁食 16 h 后处死，检测小鼠血清中 ALT、AST 活性及 TNF-α 水平，肝组织中 SOD 活性及 GSH、MDA 水平，观察肝组织病理学变化。结果 赶黄草泡腾片的最佳制备工艺条件为崩解剂（柠檬酸：碳酸氢钠=1.4：1）用量 34.0%、赶草浸膏粉用量 10.0%、甜菊糖苷用量 5.0%、PEG6000 用量 6.0%、乳糖用量 45.0%，综合评分为 4.19 分。与模型组比较，赶黄草泡腾片中、高剂量组小鼠肝脏指数降低（*P*<0.05，*P*<0.01），赶黄草泡腾片各剂量组小鼠 ALT、AST 活性降低（*P*<0.01），TNF-α、MDA 水平降低（*P*<0.05），SOD 活性和 GSH 水平升高（*P*<0.05），且对 CCl₄ 诱导的肝脏病理损伤具有一定的保护作用。结论 该方法简单稳定，可用于赶黄草泡腾片的工业生产。赶黄草泡腾片对 CCl₄ 诱导小鼠急性肝损伤具有保护作用，可能是通过抑制 ALT、AST、TNF-α 的释放，抑制脂质过氧化损伤、氧化应激反应，提高抗氧化活性发挥作用。

关键词：赶黄草；泡腾片；制备工艺；四氯化碳（CCl₄）；肝损伤；氧化应激

中图分类号：R944；R285.5 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2023)05-1681-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.052

肝脏是人体重要的器官，是参与人体代谢、解毒等生理活动的重要基础^[1-2]。目前，随着环境变化、经济发展，人们的生活方式有了极大的改变，肝病逐渐年轻化已成为了一个不可忽视的问题，研究预防、治疗肝病的药物成为热点^[3]。

赶黄草是虎耳草科扯根菜属植物扯根菜 *Penthorum chinense* Pursh 的干燥地上部分^[4]，为四川古蔺县地道药材，是苗族民间常用于治疗肝病的药物^[5]。现代药理研究显示，赶黄草具有利胆退黄、解酒保肝、抗氧化、抗突变、抗肝炎病毒、抗突变、抗菌、舒张平滑肌等药理作用^[6-8]，其中含有的没食子酸和槲皮素是抗肝病、保肝的代表性成分^[9-10]，具有一定程度恢复肝功能、减少肝损害的作用。泡腾片因其良好的顺应性、吸收快、生物利用度高等特点广受欢迎，常用于保健食品领域^[11-12]。

四氯化碳（CCl₄）是通过诱导脂质过氧化损伤以及诱导炎症因子的释放导致肝损伤的化学药物，常用来筛选保肝类药物^[13-15]，因此，本实验在优化赶黄草泡腾片的制备

工艺基础上，建立 CCl₄ 诱导小鼠肝损伤模型，探讨赶黄草泡腾片对肝损伤的保护作用，以期赶黄草保健品的合理开发利用提供一定的研究基础。

1 材料

1.1 仪器 LC-2030C 3D Plus 型高效液相色谱仪（日本岛津公司）；GS8024 型单冲式压片机（泰州姜堰德力电机有限公司）；SY-3D 型片剂四用测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；D3024R 型台式高速冷冻离心机（美国 Scilogex 公司）；UPR-II-10T 优普系列超纯水器（四川优普超纯科技有限公司）；BS360S 型全自动生化仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）。

1.2 动物 SPF 级昆明小鼠 60 只，雌雄各半，体质量（20±2）g，购于西南医科大学动物实验中心，实验动物生产许可证号 SCXK（川）2018-17。小鼠饲养于温度（24±2）℃、相对湿度（60±5）% 的 SPF 级动物房，自由饮水进食，实验经西南医科大学动物伦理学委员会审查，批准文号 20211206-003。

1.3 试剂与药物 赶黄草购自四川省古蔺县，经西南医科

收稿日期：2021-10-09

基金项目：中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”（2018-43）；泸州市科知局“赶黄草泡腾片的开发”项目（2018LZXNYD-YL04）

作者简介：张家伟（1997—），男，硕士生，研究方向为中药资源开发。Tel: 17828054069, E-mail: 2528350272@qq.com

* **通信作者：**税丕先（1967—），男，硕士生导师，研究方向为中药资源开发。Tel: 13982456248, E-mail: 1018989427@qq.com

网络出版日期：2022-03-28

网络出版地址：https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220325.1644.004.html

大学生药理学教研室庄元春副教授鉴定为正品。赶黄草浸膏（槲皮素平均含量为 7.59 mg/g）为实验室自制，经 80% 乙醇回流提取 2 次，浓缩，真空冷冻干燥，即得。柠檬酸（批号 20200428）、乳糖（批号 20200401）、甜菊糖苷（批号 20200412）购自郑州万邦实业有限公司；PEG6000（批号 P1485912）、碳酸氢钠（批号 P1626225）、四氯化碳（批号 P1625835）购自上海泰坦科技股份有限公司；联苯双酯滴丸（批号 19J200607）购自万邦德制药集团有限公司；4% 多聚甲醛（批号 70081942）购自北京兰杰柯科技有限公司；肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）试剂盒（批号 A28201111）购自杭州联科生物技术股份有限公司；丙氨酸氨基转移酶（ALT）试剂盒（批号 140221002）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）试剂盒（批号 140121003）购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司；超氧化物歧化酶（SOD）试剂盒（批号 TBCYWXACDE）、丙二醛（MDA）试剂盒（批号 QCHZ8MBGSN）、还原型谷胱甘肽（GSH）试剂盒（批号 PSKNK8DMNT）购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

2 方法

2.1 赶黄草泡腾片制备工艺

2.1.1 感官评价指标 根据赶黄草泡腾片特点，参考文献 [16] 设计感官评价评分表，满分 5 分，评分标准见表 1。

表 1 泡腾片感官评价表

评价指标	占比	指标特征	评分/分
色泽、澄清度	30%	黄绿色鲜亮、溶液澄清、无沉淀	4~5
		黄绿色较鲜亮、溶液澄清、有少量沉淀	3~4
		黄绿色较暗沉、溶液浑浊、有沉淀	2~3
		黄绿色暗沉、溶液浑浊、沉淀多	0~2
口感	40%	口味过甜	2~3
		口味偏甜	3~4
		口味酸甜适中	4~5
		口味微苦涩、微酸	2~3
		口味较苦涩、较酸	0~2
崩解效果	30%	崩解剧烈迅速	4~5
		崩解较剧烈迅速较快	3~4
		崩解较慢	2~3
		崩解缓慢	0~2

2.1.2 药-辅料配比优化 以赶黄草浸膏为原料，在单因素考察的基础上，以 PEG6000、乳糖、甜菊糖苷、柠檬酸、碳酸氢钠为辅料，通过响应面优化实验方法，以酸碱总量（30%、40%、50%）、酸碱比例（1.2：1、1.4：1、1.6：1）、甜味剂用量（4%、5%、6%）为影响因素，色泽、澄清度、口感、崩解效果为评价指标，选出最佳的原辅料比例，采取酸碱混合制粒压片工艺进行压片。

2.1.3 验证实验 按“2.1.2”项下所得最佳原辅料比例，制备 3 批赶黄草泡腾片（槲皮素平均含量为 0.76 mg/g）样品，根据感官评价表对其口感、色泽、崩解时限进行评价。

2.2 药效学评价

2.2.1 分组、造模及给药 参考文献 [17] 报道，将 60 只小鼠适应性喂养 7 d 后，分为空白组，模型组，阳性组（0.15 g/kg），赶黄草泡腾片低、中、高剂量组（2、4、8 g/kg），每组 10 只。除空白组外其余各组小鼠第 21 天腹腔注射 0.1% CCl₄ 花生油溶液 10 mL/kg，空白组小鼠注射等量生理盐水，以小鼠肝脏系数、血清 ALT 和 AST 水平判断肝损伤模型是否成功。按 0.1 mL/10 g 灌胃给予相应药物，每天 1 次，连续灌胃 21 d，空白组和模型组小鼠每天灌胃给予等体积生理盐水。

2.2.2 血清、肝匀浆指标检测 小鼠腹腔注射 0.1% CCl₄ 花生油溶液后禁食不禁水 16 h。摘眼球取血，静置 2 h，3 500 r/min 离心 15 min，取上清液，即得血清，取部分小鼠血清，严格按照试剂盒说明书检测血清 ALT、AST、TNF- α 水平。小鼠脱颈椎处死，采集肝脏组织，生理盐水洗净，滤纸吸干水分，称定质量并计算肝脏系数，将肝右叶于-80 ℃冷冻保存，肝左叶用 4% 多聚甲醛溶液固定。取部分肝右叶组织，解冻后按 1：9 比例加入冷生理盐水制成 10% 肝组织匀浆，3 500 r/min 低温离心 10 min，取上清液，严格按照试剂盒说明书检测 SOD 活性和 GSH、MDA 水平。

2.2.3 肝组织病理学观察 取固定的肝左叶进行常规石蜡包埋、切片（厚度约 4 μ m），再经苏木精-伊红染色法（HE）染色后，置于显微镜下观察小鼠肝组织病理学变化。

2.2.4 统计学分析 通过 SPSS 17.0 软件进行处理，数据以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 泡腾片制备工艺

3.1.1 响应面优化设计 通过单因素实验得原料赶黄草浸膏的用量为 10%，润滑剂 PEG6000 用量为 6%，响应面优化实验设计及结果见表 2。

表 2 实验设计与结果

试验号	A 酸碱总量/%	B 酸碱比例	C 甜味剂用量/%	Y 感官评分/分
1	30	1.4：1	6	3.9
2	40	1.6：1	6	3.2
3	40	1.2：1	4	3.2
4	40	1.2：1	6	3.0
5	40	1.4：1	5	4.0
6	50	1.6：1	5	2.5
7	30	1.4：1	4	3.2
8	30	1.6：1	5	3.1
9	50	1.2：1	5	3.2
10	40	1.4：1	5	4.0
11	30	1.2：1	5	3.8
12	40	1.6：1	4	2.5
13	40	1.4：1	5	3.9
14	50	1.4：1	4	2.6
15	40	1.4：1	5	4.0
16	50	1.4：1	6	2.7
17	40	1.4：1	5	3.8

对表2数据进行拟合,得到二次回归方程为 $Y=3.94-0.38A-0.24B+0.16C-0.15AC+0.23BC-0.33A^2-0.46B^2-0.51C^2$ 。由回归拟合方程的一次项系数可看出酸碱总量因素对评分的影响最大、甜味剂用量因素对评分影响最小。由表3可知,模型极显著($P<0.001$),表明其充分拟合,能准确反映各自变量对感官评分的影响;相关系数 $R^2>0.95$,表明预测值和真实值有很好的相关性;失拟项 $P>0.05$,表明偏差较小,此拟合模型稳定、拟合度好、可靠性高,可用此回归曲线准确的预测真实情况。 A 、 B 、 C 之间的交互作用对感官评分影响, A 、 C 的交互作用对评分的影响最为显著, A 、 B 的交互作用的影响其次。感官评分随着 A 、 B 、 C 的增大呈现先增后降的趋势,响应面分析见图1。

表3 方差分析

来源	离均差平方和	自由度	均方	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
模型	4.79	9	0.53	19.64	0.000 4
<i>A</i>	1.12	1	1.12	41.56	0.000 4
<i>B</i>	0.45	1	0.45	16.67	0.004 7
<i>C</i>	0.21	1	0.21	7.8	0.026 8
<i>AB</i>	0	1	0	0	1
<i>AC</i>	0.09	1	0.09	3.32	0.111 0
<i>BC</i>	0.20	1	0.2	7.48	0.029 1
<i>A</i> ²	0.47	1	0.47	17.2	0.004 3
<i>B</i> ²	0.88	1	0.88	32.55	0.000 7
<i>C</i> ²	1.08	1	1.08	40.06	0.000 4
残差	0.19	7	0.027	—	—
失拟项	0.16	3	0.053	6.56	0.050 4
纯误差	0.032	4	0.008	—	—
总离差	4.98	16	—	—	—

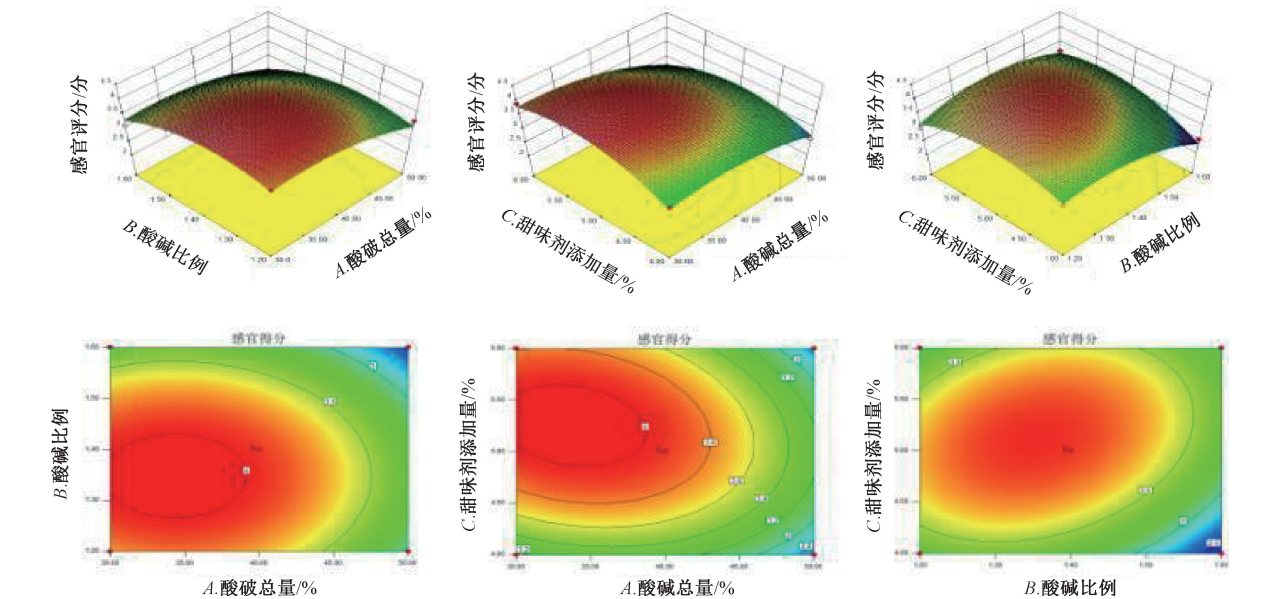


图1 各因素响应面图

最佳原辅料配比由回归拟合方程和响应面分析,得到最优工艺为酸碱总量33.9%、酸碱比例1.36:1、甜味剂用量5.2%,预测感官评分为4.1分。根据实际生产需求调整配方为酸碱总量34%、酸碱比例1.4:1、甜味剂用量5%,所以赶黄草泡腾片的最佳配比为柠檬酸-碳酸氢钠(1.36:

1),崩解剂34%、赶黄草浸膏粉用量10%、甜菊糖苷用量5%、PEG6000用量6%、乳糖用量45%。
3.1.2 验证试验结果 根据工艺优化结果,进行3批验证试验,结果见表4,可知该工艺具有一定实用意义,可以应用并指导实际生产需求。

表4 验证试验结果 (n=3)

序号	崩解效果评分/分	色泽、澄明度评分/分	口感评分/分	感官评分/分	平均感官评分/分
1	3.2	4	5	4.16	4.19
2	3.3	4.1	4.9	4.18	
3	3.2	4.2	5	4.22	

3.2 保肝作用研究

3.2.1 赶黄草泡腾片对小鼠肝脏指数的影响 与空白组比较,模型组小鼠肝脏指数升高($P<0.01$);与模型组比较,阳性组与赶黄草泡腾片中、高剂量组小鼠肝脏指数降低($P<0.05$, $P<0.01$),结果见表5。提示,赶黄草泡腾片对 CCl_4 导致小鼠肝损伤具有一定的保护作用。

3.2.2 赶黄草泡腾片对小鼠血清中ALT、AST活性及TNF-

α 水平的影响 与空白组比较,模型组小鼠血清中ALT、AST活性及TNF- α 水平升高($P<0.01$),表明肝脏受损,造模成功;与模型组比较,阳性组与赶黄草泡腾片各剂量组小鼠ALT、AST活性及TNF- α 水平降低($P<0.05$, $P<0.01$),表明赶黄草泡腾片可能通过抑制ALT、AST活性和炎症因子的释放保护肝脏,见表6。

3.2.3 赶黄草泡腾片对小鼠肝组织中SOD活性及GSH、

MDA 水平的影响 与空白组比较,模型组小鼠肝匀浆中 SOD 活性及 GSH 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),MDA 水平升高 ($P<0.05$),表明肝损伤后组织中氧自由基破坏细胞内氧化还原稳态,导致脂质过氧化产物增加;与模型组比较,阳性组与赶黄草泡腾片各剂量组小鼠肝组织中 SOD 活

性及 GSH 水平升高 ($P<0.05$),MDA 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),结果见表 7。提示,赶黄草泡腾片可能通过抑制脂质过氧化损伤、氧化应激反应,升高抗氧化活性,从而起到对 CCl₄ 诱导急性肝损伤小鼠的保护作用。

表 5 赶黄草泡腾片对小鼠肝重和肝脏指数的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	体质量/g	肝质量/g	肝脏指数/%
空白组	36.02±4.45	1.39±0.20	3.84±0.20
模型组	34.30±4.80	1.51±0.18	4.42±0.21 **
阳性组	34.67±5.86	1.38±0.29	3.97±0.26 ^{##}
赶黄草泡腾片低剂量组	34.69±3.11	1.48±0.13	4.27±0.20
赶黄草泡腾片中剂量组	33.31±2.43	1.39±0.13	4.16±0.17 ^{##}
赶黄草泡腾片高剂量组	31.82±3.75	1.46±0.14	4.19±0.23 [#]

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

表 6 赶黄草泡腾片对小鼠血清中 ALT、AST 活性及 TNF-α 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
空白组	-	43.82±6.82	172.77±30.51	134.87±7.17
模型组	-	7 328.13±5 865.82 **	3 951.76±2 833.81 **	166.97±25.15 **
阳性组	0.15	2 849.71±1 864.17 ^{##}	793.24±266.03 ^{##}	150.02±13.73 [#]
赶黄草泡腾片低剂量组	2	3 927.50±1 548.09 ^{##}	1 336.64±770.57 ^{##}	146.23±15.77 [#]
赶黄草泡腾片中剂量组	4	2 802.65±2 429.38 ^{##}	891.47±550.89 ^{##}	148.45±23.84 [#]
赶黄草泡腾片高剂量组	8	2 414.53±1 251.37 ^{##}	709.48±373.35 ^{##}	147.02±14.44 [#]

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

表 7 赶黄草泡腾片对小鼠肝组织中 SOD 活性及 GSH、MDA 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	GSH/(μmol·g ⁻¹)	MDA/(μmol·g ⁻¹)
空白组	-	161.12±46.78	22.57±8.11	0.56±0.13
模型组	-	62.03±22.48 *	8.10±8.96 **	0.89±0.42 *
阳性组	0.15	144.75±60.39 [#]	19.00±8.96 [#]	0.38±0.31 ^{##}
赶黄草泡腾片低剂量组	2	136.83±57.36 [#]	15.34±6.72	0.63±0.48
赶黄草泡腾片中剂量组	4	138.75±75.77 [#]	16.88±8.77 [#]	0.51±0.28 [#]
赶黄草泡腾片高剂量组	8	141.03±114.24 [#]	16.94±12.41 [#]	0.55±0.46 [#]

注:与空白组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

3.2.4 肝组织病理学观察 正常组小鼠肝细胞形态未见破坏,肝小叶结构清晰、肝细胞索排列整齐,未见病理损伤改变;模型组小鼠有中央静脉周围大范围肝细胞脂肪变性坏死,多炎性细胞浸润,有肝细胞溶解,且肝小叶结构边缘模糊;阳性药物组小鼠肝细胞间肿胀,有轻微肝细胞水泡变性和轻微脂肪变性,但肝小叶结构完整清晰,肝细胞索也排列整齐;赶黄草泡腾片低剂量组小鼠中央静脉周围

肝细胞变性坏死,较多炎性细胞浸润,但相对模型组有改善;赶黄草泡腾片中剂量组小鼠部分肝细胞坏死,炎性细胞浸润,肝小叶、肝细胞索均较正常;赶黄草泡腾片高剂量小鼠组肝细胞少部分脂肪变性坏死,无炎性细胞,与模型组比较在细胞结构、排列有较大改善。提示,赶黄草泡腾片对 CCl₄ 造成的肝脏损伤具有一定的改善和保护作用,见图 2。

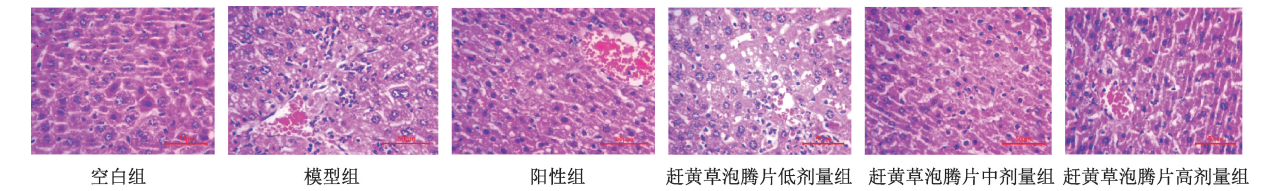


图 2 各组小鼠肝组织 HE 染色病理图 (×400)

4 讨论

泡腾片较其他剂型更适合大多数人服用且生物利用度高,是保健食品剂型的优良选择,但是其对环境湿度敏感,所以应该使用铝塑泡罩密封保存于干燥阴凉处^[18]。CCl₄ 是经典的制备急性肝损伤模型药物^[19],研究表明,赶黄草对

CCl₄ 诱导肝损伤有很好的保护作用^[20],本实验采用腹腔注射 CCl₄ 花生油溶液制备肝损伤模型,CCl₄ 进入人体后会诱导脂质过氧化损伤,降低细胞膜通透性,释放大量的 ALT、AST 到血液中,因此 ALT、AST 常被作为肝功能是否受损的指标成分^[21]。肝脏受损导致 TNF-α 等促炎因子的释放,

同时抑制肝脏细胞中 SOD 清除氧自由基水平，导致氧化应激水平升高，产生过氧化产物 MDA，使维持肝细胞正常生物功能的 GSH 水平下降。肝细胞受损后，肝脏组织肿大变形，光泽暗淡，颜色淡白，质地脆碎，病理切片显示有明显的炎性细胞浸润、细胞坏死现象。

以最优原辅料配比工艺制备的泡腾片表面光滑、颜色均匀、无松片裂片现象，表面呈浅黄绿色，口味佳，风味好且制备工艺简便高效，适合实际的生产需求。本实验结果显示，制备的赶黄草泡腾片具有降低 CCl₄ 急性肝损伤小鼠肝脏指数，降低血清 ALT、AST 活性及 TNF-α 水平，降低肝脏组织中 MDA 水平以及升高肝组织中 SOD 活性和 GSH 水平的作用，表明赶黄草泡腾片可能通过抑制脂质过氧化损伤、氧化应激反应、炎症因子的释放以及稳定细胞生物功能、清除自由基的作用来减轻 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤。赶黄草泡腾片具有较好的保肝作用，作为保健品，丰富了赶黄草产品的多样性，具有广阔的市场前景。

参考文献：

[1] 余文豪, 刘 汶. 药物性肝病研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(5): 398-402.

[2] 陈亚琼, 刘雅欣, 王 蕾, 等. 生物钟节律与肝脏代谢稳态[J]. 生理学报, 2021, 73(5): 734-744.

[3] 韩 敏, 聂 静, 李 萃, 等. 脏器纤维化的研究进展和重要科学问题[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(8): 1518-1526.

[4] 中国科学院植物研究所. 中国高等植物属检索表[M]. 北京: 科学出版社, 1979: 205.

[5] 何述敏, 李 敏, 吴 众, 等. 扯根菜的研究进展[J]. 中草药, 2002, 33(6): 附 5-附 6.

[6] 李 杰, 蒋志涛, 刘晓燕, 等. 赶黄草药理作用及其质量标志物研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 757-760.

[7] 王国强. 全国中草药汇编 (卷二) [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 768.

[8] Xia X D, Chen J, Fan S, *et al.* Antioxidant activity, DNA damage protection and phenolic contents of *Penthorum chinese* Pursh[J]. *J Med Plants Res*, 2012, 6: 4292-4298.

[9] Zhang J Q, Shi L, Xu X N, *et al.* Therapeutic detoxification

of quercetin against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice and its mechanism[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(12): 1039-1047.

[10] 杨丽娜, 周承芳, 曾棋平, 等. 赶黄草保肝活性成分的提取纯化工艺研究进展[J]. 解放军药学报, 2018, 34(2): 169-171; 195.

[11] 严利平, 郭 丹, 练学燕, 等. 红茶泡腾片制备工艺[J]. 食品工业, 2020, 41(12): 67-72.

[12] 王慧竹, 王禹衡, 张兴涛, 等. 罗布麻总黄酮泡腾片的制备工艺及抗氧化活性[J]. 食品工业, 2020, 41(8): 130-135.

[13] 张红阳, 李雪激, 姚雪莲, 等. 肝损伤的分子机制及其中药药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 448-455.

[14] 刘利平, 陶旭锋, 韩 旭, 等. 中药抗四氯化碳所致急性肝损伤作用研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1638-1642.

[15] Lin X, Huang R B, Zhang S J, *et al.* Methyl helicaterate protects against CCl₄-induced liver injury in rats by inhibiting oxidative stress, NF-κB activation, Fas/FasL pathway and cytochrome P4502E1 level[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3413-3420.

[16] 罗 静, 陈诗晴, 李玉锋, 等. 基于 Box-Behnken 设计优化复方葛根黄酮泡腾片的制备工艺研究[J]. 食品工业, 2018, 39(7): 170-175.

[17] 伍智慧, 冉 喆, 张晴晴, 等. 枸杞多糖对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(4): 364-370.

[18] 何晓明, 王晓晖, 律 涛, 等. 黄芩苷泡腾片制备工艺研究[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(5): 640-644.

[19] 伍沙沙, 王 延, 徐 婷, 等. 八月瓜对四氯化碳所致肝损伤小鼠的保护作用[J]. 安徽农业科学, 2021, 49(4): 163-165; 174.

[20] 覃俊媛, 谢晓芳, 杨 雪, 等. 2 个产地赶黄草对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1592-1594.

[21] 王 惠, 冯玛莉, 张 越, 等. 醋制藏柴胡对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1637-1641.