

虾青素在中毒性肝损伤中作用的研究进展

罗永平¹, 耿正祥^{1,2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院急诊科, 云南 大理

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘要

中毒性肝损伤指各种药物、毒物及其代谢产物引起的肝脏损伤性病变。其病因繁多, 机制复杂、病情进展迅速, 病死率高, 越来越受到人们的关注, 寻找能够有效治疗肝脏疾病的解毒药物显得尤为重要。虾青素是一种脂溶性类胡萝卜素, 广泛分布在海洋藻类、菌类和甲壳类动物中, 研究表明, 虾青素在抗氧化、抗炎、免疫调节、抑制细胞凋亡、抑制肝纤维化等方面对肝损伤具有显著作用, 本文就虾青素在中毒性肝损伤的研究现状展开综述, 以期对虾青素的进一步研究及中毒性肝损伤的新药研发提供新的思路。

关键词

虾青素, 中毒性肝损伤, 氧化应激, 炎症反应

Research Progress on the Role of Astaxanthin in Toxic Liver Injury

Yongping Luo¹, Zhengxiang Geng^{1,2*}

¹Clinical College, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

Abstract

Toxic liver injury refers to liver injury caused by various drugs, poisons and their metabolites. With various etiology, complex mechanism, rapid progression and high fatality rate, it has attracted more and more attention. It is particularly important to find detoxification drugs that can effectively

*通讯作者。

treat liver diseases. Astaxanthin is a kind of lipid soluble carotenoid, widely distributed in Marine algae, fungi and crustaceans. Studies have shown that astaxanthin has significant effects on acute liver injury in antioxidant, anti-inflammatory, immune regulation, inhibition of apoptosis, inhibition of liver fibrosis and other aspects. This paper reviews the research status of astaxanthin in toxic liver injury, in order to provide new ideas for further study of astaxanthin and new drug development of toxic liver injury.

Keywords

Astaxanthin, Toxic Liver Injury, Oxidative Stress, Inflammatory Reaction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中毒性肝损伤(Toxic Liver Injury), 也称药物性或化学性肝病(Drug or Chemicals-Induced Hepatopathy), 主要是指药物、外源性毒物及其代谢产物引起的肝脏损伤性病变[1]。随着现代社会科学技术的不断进步, 新药物的产生、新的化合物的制造、各种毒物的误服、职业环境污染等等原因导致中毒性肝损伤的案例时有发生, 其病情发展迅速, 致死率极高, 严重威胁到人类的健康生命安全[2] [3]。虾青素(Astaxanthin, ASX)是一种脂溶性的类胡萝卜素, 存在于大多数的海洋生物, 研究发现[4] [5], 虾青素具有强大的抗氧化、抗炎反应、抗衰老、抗糖尿病、预防心血管疾病、预防和治疗眼疲劳、增强免疫和抗癌活性等作用, 近年来, 虾青素在中毒性肝损伤中的潜在作用备受关注, 成为肝损伤新药开发的热点, 本文将虾青素在中毒性肝损伤中的研究现状作一综述, 为虾青素的深入研究及中毒性肝损伤的新药研发提供参考和依据。

2. 虾青素结构与生物活性

虾青素(Astaxanthin, ASX)是一种广泛分布于浮游植物、藻类、甲壳类动物及其他海洋生物中的脂溶性类胡萝卜素, 其中雨生红球藻含量最为丰富, 是人工提炼虾青素的主要来源[6]。1938年首次从龙虾中分离出来[7], 提纯后呈粉红色, 其化学式为 $C_{40}H_{52}O_4$, 化学名称是 3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素, 分子量为 596.85。由于虾青素的分子结构中含有共轭双键以及羟基、酮基等还原基团, 能够与氧自由基反应, 从而清除自由基, 因此具有强大的抗氧化特性[8]。最初虾青素主要被工业开发用于动物及水产养殖业, 随着虾青素生物活性的深入研究, 其潜在的临床价值也逐渐被发现。

与大多数类胡萝卜素相似, 虾青素不溶于水, 呈脂溶性, 易溶于氯仿、苯等有机溶剂。虾青素通过淬灭单线态氧、清除自由基, 防止脂质过氧化以及增加抗氧化酶的表达等方面发挥抗氧化作用, 事实上, 虾青素的抗氧化活性已被证明是 α -生育酚的 100~500 倍, 比其他类胡萝卜素高 5~15 倍[9]。另外, 虾青素可通过激活 PI3K/AKT、Nrf2、NF- κ B 等通路在肾脏疾病、肝脏疾病及胃肠道疾病中发挥抗炎作用[10]。Nakagawa 等[11]研究发现, 中老年受试者补充虾青素可改善红细胞抗氧化状态并降低磷脂氢过氧化物(PLOOH)水平, 有助于预防阿尔茨海默病。虾青素还可通过 Nrf2 通路调控氧化应激和线粒体紊乱等调节血脂、血糖以及血管钙化, 从而预防心血管疾病[12]。Li H 等[13]研究表明, 虾青素在小鼠模型和人角膜上皮细胞实验中可抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、TNF- α 、IL-1 β 的表达, 对于眼病(DED)起到保护作用。在 Cui L 等[14]大鼠食管癌模型实验中, 天然虾青素通过抑制 NF- κ B 和 COX2 蛋白表达水平提高

抗氧化能力和抗炎能力,可显著抑制食管癌的发生。上述研究表明,虾青素在抗氧化、抗炎症、抗衰老、预防心血管疾病、预防眼疾病、以及抗癌活性方面均发挥重要作用。

3. 虾青素在药物致肝损伤中的作用研究

药物性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI)是指由各类药物及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤,是临床常见的药物不良反应,严重者可进展为肝衰竭,最终死亡[15]。常见导致肝损伤的药物有非甾体抗炎药(如对乙酰氨基酚、阿司匹林等)、抗感染药物(包括抗结核药物及抗生素等)、抗肿瘤药物(如阿霉素、环磷酰胺等)、降脂类药物(他汀类)、生物制剂(如利妥昔单抗)及中草药(如雷公藤、何首乌等)等[3][16]。药物性肝损伤发病机制复杂,具体仍未阐明,目前认为主要涉及线粒体损伤、免疫反应、遗传多态性等方面[17],由于天然药物在抗氧化、抗炎、抑制细胞死亡等方面对肝损伤具有多靶点的治疗优势,近年来许多学者对此开展相关研究[18],虾青素作为天然强大的抗氧化剂更是受到人们关注。

3.1. 虾青素在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤中的作用

据统计,在发达国家中,对乙酰氨基酚过量服用引起的急性肝损伤,是导致急性肝衰竭最常见的病因[19]。对乙酰氨基酚(Acetaminophen, APAP)的肝毒性源于药物在体内的代谢过程,APAP的代谢可分为三个途径:85%~90%的APAP在体内经葡萄糖醛酸转移酶(UGT)、磺基转移酶(SULT)代谢,转化为葡萄糖醛酸化和硫酸盐等无毒代谢物,少部分以原形方式经尿液排出,剩余一小部分被细胞色素P450酶氧化,生成高活性和毒性的代谢物N-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI)[20]。目前大多数研究认为,N-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI)是其最主要的肝毒性产物,这种代谢产物能够和还原型谷胱甘肽(GSH)稳定共价结合,结合后被灭毒,并经肾脏排出。因此,在对乙酰氨基酚常用治疗剂量下不会产生肝毒性。但是,当大剂量服用时,原本的代谢饱和,GSH耗竭,多余的NAPQI则会与肝细胞蛋白结合抑制其活性,引起线粒体功能障碍和细胞死亡,最终导致肝损伤[21]。另外,APAP在被细胞色素P450酶氧化的过程中,产生过量的超氧阴离子,后者进一步形成过氧化氢,氧化应激的加重也被认为是对乙酰氨基酚导致肝损伤的一个重要原因[22]。目前临床上针对其治疗的获批的药物仅有N-乙酰半胱氨酸,虽然早期可以促进肝脏GSH的恢复,改善病情,但晚期或中毒剂量过大时,治疗效果就大大减弱,因此研发新的治疗药物受到众多研究者关注[23]。Cai等[24]研究发现,在对乙酰氨基酚诱导肝损伤的小鼠和体外L02细胞模型中,虾青素可以通过抑制NF- κ B途径,减轻炎症反应,还通过Nrf2/HO-1通路增强了抗氧化活性和自噬,并抑制铁死亡,从而减轻对乙酰氨基酚诱导的肝损伤。

3.2. 虾青素在抗肿瘤药物诱导的肝损伤中的作用

抗肿瘤药物也是临床常见的致肝损伤药物。阿霉素(Doxorubicin, DOX)是柔红霉素的一种羟基化衍生物,具有广泛的抗肿瘤活性,常作为化疗药物用于急性白血病、淋巴瘤和乳腺癌等疾病,肝损伤是其最常见的副作用之一[25]。Haotian Ma等[26]研究发现,DOX诱导小鼠的肝损伤中,虾青素通过调控Keap1/Nrf2/HO-1通路,上调Nrf2和HO-1的表达,使下游的抗氧化酶合成增加,提高肝脏抗氧化水平,防止肝细胞的凋亡和坏死。同样作为抗肿瘤药物之一的环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX),在杀灭肿瘤细胞过程中,因不具备选择识别能力,常常会损伤正常的肝细胞,引起肝损伤,其主要毒性机制是CTX在肝脏代谢中产生磷酰胺氮芥和丙烯醛两种毒性代谢产物,毒性代谢产物可以和体内谷胱甘肽(GSH)结合达到解毒作用,当毒性产物过量时,GSH被消耗,导致氧化应激及炎症反应加剧,损伤肝脏[27][28]。在环磷酰胺诱导的大鼠肝损伤研究中,Tripathi DN等[29]证实,虾青素可以显著恢复谷胱甘肽水平,减少丙二醛的生成,显著降低P38、P53水平,在一定程度上通过减轻氧化应激、DNA损伤、细胞死亡,

改善环磷酰胺诱导的大鼠肝损伤。

4. 虾青素在毒物致肝损伤中的作用研究

常见致肝损伤的毒物按导致肝损伤的途径大致可分为两类, 直接毒物和间接毒物。直接毒物是指能直接损伤肝细胞和(或)胆管细胞的毒性物质, 间接毒物是指通过干扰肝细胞代谢和(或)胆汁排泄导致肝损伤的毒性物质, 肝毒物主要以间接毒物为主。直接毒物主要有卤代脂肪族(四氯化碳)、氯仿、磷、铁、铜、百草枯等, 间接毒物包括乙硫氨酸、二甲基亚硝胺、黄曲霉素 B1、肝毒性蕈类、甲基苯胂、石胆酸等[30]。

4.1. 虾青素在四氯化碳诱导的肝损伤中的作用

四氯化碳(Carbon Tetrachloride, CCl₄)是一种无色透明、易挥发的有毒液体, 在工业上被用作溶剂, 也是一种常见的肝毒性化合物诱导剂, 可诱发急性肝损伤、肝纤维化、肝硬化和肝癌等肝脏疾病。CCl₄在进入机体后, 经肝微粒体细胞色素 P450 激活, 生成三氯甲基自由基, 使膜脂质过氧化, 损伤肝细胞, 释放细胞因子和氧自由基[31] [32]; 同时, 激活枯否细胞和中性粒细胞, 影响肝细胞的 DNA 合成和分裂, 引起肝损伤[33]。Kang JO 等[34]通过四氯化碳诱导大鼠肝损伤模型中发现, 虾青素可以提高谷胱甘肽(GSH)水平和超氧化物歧化酶(SOD)活性, 通过抑制脂质过氧化和刺激细胞抗氧化系统, 减轻四氯化碳诱导的肝损伤。Islam MA 等[35]的实验也发现, 与染毒组相比, 虾青素干预后的大鼠, AST、ALT 等肝酶指标明显下降, 血浆及肝脏组织中过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性升高, 过氧化产物丙二醛(MDA)显著降低, 另外还抑制了肝脏组织中的炎症细胞浸润, 减少了肝脏组织的游离铁沉淀, 进一步证实虾青素通过抗氧化及抗炎症反应等多方面在 CCl₄ 诱导的肝损伤中发挥保护作用。

4.2. 虾青素在脂多糖诱导的肝损伤中的作用

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性菌外膜的主要成分, 是由脂和多糖构成的一类脂多糖类物质, 被认为是诱导机体产生全身性炎症的主要因子之一, 可诱导肝损伤。LPS 主要通过内毒素结合蛋白等结合, 激活胞浆内 NF- κ B, 导致细胞因子 TNF α 、IL-1、IL-6 等基因启动转录, 大量炎症因子的释放损伤肝脏, 另外, LPS 还能刺激肝脏枯否细胞产生大量炎症因子加重肝损伤[36]。Du L 等[37]利用脂多糖诱导小鼠急性肝损伤实验中, 虾青素显著抑制血清和肝脏中促炎因子 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平, 降低肝脏 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 和蛋白水平, 减少肝脏炎症细胞浸润, 实验还发现虾青素可以通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路, 发挥抗氧化和减轻炎症反应作用, 对脂多糖诱发的小鼠急性肝损伤具有显著的保护作用。

4.3. 虾青素在砷诱导的肝损伤中的作用

由于工业环境等污染, 地下水受到砷污染, 长期饮用被污染的地下水容易引起砷中毒, 肝脏是砷中毒重要的靶器官, 常引起肝损伤、肝硬化等肝脏疾病的发生。鉴于砷中毒机制复杂, 尚不明确, 目前对其防治仍然存在很大挑战。最近一项研究发现[38], 在砷暴露致大鼠肝损伤模型中, 砷中毒引起肝酶升高, 肝组织结构破坏, 炎症浸润和细胞坏死, 促炎因子表达升高, 给予虾青素后, 上述情况均不同程度恢复, 研究认为, 虾青素可减轻参与 NF- κ B 信号通路的肝脏炎症反应, 同时在抑制氧化应激反应中也起到至关重要的作用。值得注意的是, 由于砷具有一定的药理作用, 某些中药如牛黄解毒片也含有砷, 长期服用可能导致慢性砷中毒。有人通过灌胃牛黄解毒片诱导小鼠肝损伤[39], 在虾青素干预 6 周后, 发现小鼠肝脏炎性相关细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的 mRNA 表达水平明显减低, 可能通过抑制 MAPK 信号通路及下游 NF- κ B 的活化, 减轻炎性损伤。另外虾青素还影响 Nrf2 信号通路及其下游相关抗氧化酶的表达,

起到抗氧化作用。实验还观察到虾青素可以促进小鼠砷的代谢和排泄,减轻砷的肝毒性。

4.4. 虾青素在噻虫啉诱导的肝损伤中的作用

噻虫啉(Thiacloprid, THI)是一种新型氯代烟碱类杀虫剂,对动物和人类具有毒性危害,其结构中含有氰基,容易在肝脏和脾脏组织中蓄积,新烟碱代谢中间过程中形成的羟胺代谢物可导致机体内 DNA 甲基化损伤,使肝脏中 O6-甲基脱氧鸟苷生物标志物水平升高[40],另外 THI 还使体内自由基增多,导致脂质过氧化,损伤肝细胞[41]。在 Abou-Zeid 等[42]构建的噻虫啉诱导大鼠肝损伤模型中,虾青素干预后,肝酶及肝脏组织学上均有明显恢复,与造模组相比,虾青素治疗的大鼠肝脏、脾脏及胸腺中的抗氧化酶均有明显改善,实验证实,虾青素通过抗氧化、基因保护和抗炎机制等途径在噻虫啉诱导的肝损伤中起到抑制作用。

4.5. 虾青素在黄曲霉素 B1 诱导的肝损伤中的作用

黄曲霉素 B1 (Aflatoxin B1, AFB1)是世界公认的具有明显致肝损伤,甚至致癌的毒物。早在 1997 年就有文献报道,虾青素作为 P4501A 诱导剂可以降低黄曲霉素 B1 的肝毒性[43]。最近几项研究证实[44] [45],虾青素可以清除黄曲霉素 B1 诱导产生的氧自由基,降低细胞色素 C 以及黄曲霉素激活的 Bax/Bcl2 比值,降低 Caspase-9 和 Caspase-3 促凋亡蛋白的表达,研究还发现虾青素可以激活 Nrf2 信号通路,上调 HO-1、NQO1、SOD2 和 HSP70 基因的表达,提高抗氧化作用,通过多途径减轻黄曲霉素 B1 诱导的肝损伤。

5. 虾青素在酒精致肝损伤中的作用研究

与药物及毒物中毒性质不同,酗酒致酒精中毒大多为主动摄取,发病率高,据报道,酗酒每年造成近 250 万人死亡,占有所有死亡的 4%,酒精中毒导致的大多数死亡是由酒精性肝病引起的[46]。长期和过度饮酒会导致肝脏脂肪的变性,进而发展为炎症、纤维化,最终导致肝硬化,甚至肝癌,在美国及欧洲,酒精性肝病成为慢性肝病的主要原因[47]。研究发现,乙醇中毒致病机制包括线粒体和微粒体功能障碍、氧化应激、炎症免疫反应、肠道功能异常、细胞自噬等[48] [49]。目前除肝移植外,尚无明显有效的治疗。Liu, H 等[50]在乙醇诱导的小鼠肝损伤模型中发现,虾青素能干预细菌嘧啶代谢、能量代谢等生物合成过程,恢复体内肠道微生物群水平,提高肠道中有益菌如阿克曼氏菌的丰度,从而缓解肝脏脂肪变性,另外虾青素还通过减轻肝脏中的脂质堆积,降低 IL-1 α 和 MIP-2 等促炎因子表达,减轻炎症反应和细胞坏死来保护小鼠免受乙醇诱导的肝损伤。

6. 总结

中毒性肝损伤在临床上十分常见,而且发病率高,仅次于病毒性肝炎,严重威胁人们的健康安全[3],然而治疗上至今尚缺乏令人满意的药物,对于中毒性肝损伤的药物开发一直是困扰许多研究者的挑战。虾青素起初被用于养殖产业的添加剂,随着其抗氧化、抗炎、抗癌以及预防心血管疾病等作用被发现,逐渐被应用到基础和临床的疾病药物开发研究。诸多的细胞及动物实验表明,虾青素在各种药物及毒物等引起的中毒性肝损伤中,有抑制损伤促进恢复的作用,其保护机制包括降低促炎因子表达,减轻炎症反应,通过调控 Keap1/Nrf2/HO-1 等氧化 - 抗氧化相关通路,减少肝脏的脂质堆积、清除氧自由基,增加 GSH、SOD、CAT 等抗氧化酶表达,减少 MDA 等氧化产物堆积,起到抗氧化作用,另外,虾青素在增强自噬,抑制铁死亡,下调促凋亡蛋白基因表达等方面也发挥重要作用。本文章通过概述虾青素在中毒性肝损伤中的研究进展,总结虾青素在肝损伤中的作用,为虾青素在中毒性肝损伤中的药物开发提供参考和依据。

参考文献

- [1] 温韬, 赵金垣. 中毒性肝损伤发病机制的研究动态[J]. 中国工业医学杂志, 2009, 22(6): 434-438.
- [2] Frenzel, C. and Teschke, R. (2016) Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 588. <https://doi.org/10.3390/ijms17050588>
- [3] Garcia-Cortes, M., Robles-Diaz, M., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Lucena, M.I. and Andrade, R.J. (2020) Drug Induced Liver Injury: An Update. *Archives of Toxicology*, **94**, 3381-3407. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
- [4] Li, J., Guo, C. and Wu, J. (2020) Astaxanthin in Liver Health and Disease: A Potential Therapeutic Agent. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 2275-2285. <https://doi.org/10.2147/dddt.s230749>
- [5] 胡艺琪, 史瑞雅, 陈佳音, 等. 虾青素临床研究现状及其在特医食品开发中的应用前景[J]. 中国海洋药物, 2022, 41(4): 89-94.
- [6] 余小元, 谢子健, 曹月琴, 等. 虾青素的主要来源物种——雨生红球藻[J]. 生物学通报, 2022, 57(2): 7-11.
- [7] Lorenz, R.T. and Cysewski, G.R. (2000) Commercial Potential for Haematococcus Microalgae as a Natural Source of Astaxanthin. *Trends in Biotechnology*, **18**, 160-167. [https://doi.org/10.1016/s0167-7799\(00\)01433-5](https://doi.org/10.1016/s0167-7799(00)01433-5)
- [8] Stachowiak, B. and Szulc, P. (2021) Astaxanthin for the Food Industry. *Molecules*, **26**, Article 2666. <https://doi.org/10.3390/molecules26092666>
- [9] Naguib, Y.M.A. (2000) Antioxidant Activities of Astaxanthin and Related Carotenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48**, 1150-1154. <https://doi.org/10.1021/jf991106k>
- [10] Kohandel, Z., Farkhondeh, T., Aschner, M., Pourbagher-Shahri, A.M. and Samarghandian, S. (2022) Anti-Inflammatory Action of Astaxanthin and Its Use in the Treatment of Various Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article ID: 112179. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112179>
- [11] Nakagawa, K., Kiko, T., Miyazawa, T., Carpennero Burdeos, G., Kimura, F., Satoh, A., et al. (2011) Antioxidant Effect of Astaxanthin on Phospholipid Peroxidation in Human Erythrocytes. *British Journal of Nutrition*, **105**, 1563-1571. <https://doi.org/10.1017/s0007114510005398>
- [12] 陆婵君, 郭艺, 胡可, 等. 虾青素调控 Nrf2 通路发挥心血管保护作用的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(5): 284-288.
- [13] Li, H., Li, J., Hou, C., Li, J., Peng, H. and Wang, Q. (2020) The Effect of Astaxanthin on Inflammation in Hyperosmolarity of Experimental Dry Eye Model *in Vitro* and *in Vivo*. *Experimental Eye Research*, **197**, Article ID: 108113. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108113>
- [14] Cui, L., Xu, F., Wang, M., Li, L., Qiao, T., Cui, H., et al. (2019) Dietary Natural Astaxanthin at an Early Stage Inhibits N-Nitrosomethylbenzylamine-Induced Esophageal Cancer Oxidative Stress and Inflammation via Downregulation of NFκB and COX2 in F344 Rats. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 5087-5096. <https://doi.org/10.2147/ott.s197044>
- [15] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会全科医学分会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868-875.
- [16] 章晨怡, 茹清静. 浅议“药毒”与药物性肝损伤[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(2): 179-181.
- [17] 朱蓉蓉, 谢治强, 马瑞萍. 药物性肝损伤研究现状[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(10): 535-539.
- [18] 卢伟, 潘梦, 方亦可, 等. 中药治疗急性肝损伤作用机制研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1504-1507.
- [19] Stravitz, R.T. and Lee, W.M. (2019) Acute Liver Failure. *The Lancet*, **394**, 869-881. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31894-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31894-x)
- [20] Moles, A., Torres, S., Baulies, A., Garcia-Ruiz, C. and Fernandez-Checa, J.C. (2018) Mitochondrial-Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 453. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00453>
- [21] da Rocha, B.A., Ritter, A.M.V., Ames, F.Q., Gonçalves, O.H., Leimann, F.V., Bracht, L., et al. (2017) Acetaminophen-induced Hepatotoxicity: Preventive Effect of Trans Anethole. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **86**, 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.014>
- [22] Yan, M., Huo, Y., Yin, S. and Hu, H. (2018) Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Injury and Its Implications for Therapeutic Interventions. *Redox Biology*, **17**, 274-283. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>
- [23] Jaeschke, H., Akakpo, J.Y., Umbaugh, D.S. and Ramachandran, A. (2020) Novel Therapeutic Approaches against Acetaminophen-Induced Liver Injury and Acute Liver Failure. *Toxicological Sciences*, **174**, 159-167. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa002>
- [24] Cai, X., Hua, S., Deng, J., Du, Z., Zhang, D., Liu, Z., et al. (2022) Astaxanthin Activated the Nrf2/HO-1 Pathway to

- Enhance Autophagy and Inhibit Ferroptosis, Ameliorating Acetaminophen-Induced Liver Injury. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 42887-42903. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c10506>
- [25] Mohan, M., Kamble, S., Gadhi, P. and Kasture, S. (2010) Protective Effect of Solanum Torvum on Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, **48**, 436-440. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.10.042>
- [26] Ma, H., Chen, S., Xiong, H., Wang, M., Hang, W., Zhu, X., et al. (2020) Astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* Ameliorates the Chemotherapeutic Drug (Doxorubicin) Induced Liver Injury through the Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway in Mice. *Food & Function*, **11**, 4659-4671. <https://doi.org/10.1039/c9fo02429h>
- [27] Belfayol-Pisanté, L., Guillevin, L., Tod, M. and Fauvelle, F. (2000) Pharmacokinetics of Cyclophosphamide (CP) and 4-OH-CP/aldophosphamide in Systemic Vasculitis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **14**, 415-421. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00424.x>
- [28] Zhong, S., Huang, M., Yang, X., Liang, L., Wang, Y., Romkes, M., et al. (2006) Relationship of Glutathione S-Transferase Genotypes with Side-effects of Pulsed Cyclophosphamide Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **62**, 457-472. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02690.x>
- [29] Tripathi, D.N. and Jena, G.B. (2010) Astaxanthin Intervention Ameliorates Cyclophosphamide-Induced Oxidative Stress, DNA Damage and Early Hepatocarcinogenesis in Rat: Role of Nrf2, P53, P38 and Phase-Ii Enzymes. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **696**, 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.12.014>
- [30] 邓亮, 徐可树. 中毒性肝病诊治的相关问题[J]. 中国临床医生, 2014, 42(10): 14-17.
- [31] Ohta, Y., Kongo-Nishimura, M., Matsura, T., Yamada, K., Kitagawa, A. and Kishikawa, T. (2003) Melatonin Prevents Disruption of Hepatic Reactive Oxygen Species Metabolism in Rats Treated with Carbon Tetrachloride. *Journal of Pineal Research*, **36**, 10-17. <https://doi.org/10.1046/j.1600-079x.2003.00091.x>
- [32] Zhang, C., Han, C., Zhao, B. and Yu, H. (2012) The Protective Effects of Aqueous Extracts of Wild-Growing and Fermented Royal Sun Mushroom, *Agaricus brasiliensis* S. Wasser et al. (Higher Basidiomycetes), in CCl₄-Induced Oxidative Damage in Rats. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, **14**, 557-561. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushr.v14.i6.30>
- [33] Ohta, Y., Imai, Y., Matsura, T., Kitagawa, A. and Yamada, K. (2006) Preventive Effect of Neutropenia on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Applied Toxicology*, **26**, 178-186. <https://doi.org/10.1002/jat.1122>
- [34] Kang, J.O., Kim, S.J. and Kim, H. (2001) Effect of Astaxanthin on the Hepatotoxicity, Lipid Peroxidation and Antioxidative Enzymes in the Liver of CCl₄-Treated Rats. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, **23**, 79. <https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.2.627931>
- [35] Alam, M.A., Islam, M.A., Al Mamun, M.A., Faruk, M., Ul Islam, M.T., Rahman, M.M., et al. (2017) Astaxanthin Ameliorates Hepatic Damage and Oxidative Stress in Carbon Tetrachloride-Administered Rats. *Pharmacognosy Research*, **9**, s84-s91. <https://doi.org/10.4103/pr.26.17>
- [36] Lee, J.Y. and Hwang, D.H. (2006) The Modulation of Inflammatory Gene Expression by Lipids: Mediation through Toll-Like Receptors. *Molecules and Cells*, **21**, 174-185. [https://doi.org/10.1016/s1016-8478\(23\)12877-9](https://doi.org/10.1016/s1016-8478(23)12877-9)
- [37] Du, L., Zheng, Y., Yang, Y., Huang, Y., Hao, Y., Chen, C., et al. (2022) Krill Oil Prevents Lipopolysaccharide-Evoked Acute Liver Injury in Mice through Inhibition of Oxidative Stress and Inflammation. *Food & Function*, **13**, 3853-3864. <https://doi.org/10.1039/d1fo04136c>
- [38] Zhang, Z., Guo, C., Jiang, H., Han, B., Wang, X., Li, S., et al. (2020) Inflammation Response after the Cessation of Chronic Arsenic Exposure and Post-Treatment of Natural Astaxanthin in Liver: Potential Role of Cytokine-Mediated Cell-Cell Interactions. *Food & Function*, **11**, 9252-9262. <https://doi.org/10.1039/d0fo01223h>
- [39] 陈金丽. 虾青素对牛黄解毒片所致小鼠肝脏损伤的保护作用及其可能机制[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [40] Xu, L., Xu, X., Guo, L., Wang, Z., Wu, X., Kuang, H., et al. (2021) Potential Environmental Health Risk Analysis of Neonicotinoids and a Synergist. *Environmental Science & Technology*, **55**, 7541-7550. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c00872>
- [41] Sarkaya, R., Sepici-Dinçel, A., Çağlan Karasu Benli, A., Selvi, M. and Erkoç, F. (2010) The Acute Toxicity of Fenitrothion on Narrow-Clawed Crayfish (*Astacus leptodactylus* Eschscholtz, 1823) in Association with Biomarkers of Lipid Peroxidation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **25**, 169-174. <https://doi.org/10.1002/jbt.20373>
- [42] Abou-Zeid, S.M., Aljuaydi, S.H., AbuBakr, H.O., Tahoun, E.A., Di Cerbo, A., Alagawany, M., et al. (2021) Astaxanthin Mitigates Thiocloprid-Induced Liver Injury and Immunotoxicity in Male Rats. *Marine Drugs*, **19**, Article 525. <https://doi.org/10.3390/md19090525>

-
- [43] Gradelet, S., Astorg, P., Le Bon, A., Bergès, R. and Suschetet, M. (1997) Modulation of Aflatoxin B1 Carcinogenicity, Genotoxicity and Metabolism in Rat Liver by Dietary Carotenoids: Evidence for a Protective Effect of CYP1A Inducers. *Cancer Letters*, **114**, 221-223. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(97\)04668-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(97)04668-5)
- [44] Monmeesil, P., Fungfuang, W., Tulayakul, P. and Pongchairerk, U. (2019) The Effects of Astaxanthin on Liver Histopathology and Expression of Superoxide Dismutase in Rat Aflatoxicosis. *Journal of Veterinary Medical Science*, **81**, 1162-1172. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0690>
- [45] Tian, Y., Che, H., Yang, J., Jin, Y., Yu, H., Wang, C., *et al.* (2023) Astaxanthin Alleviates Aflatoxin B1-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in IPEC-J2 Cells *via* the Nrf2 Signaling Pathway. *Toxins*, **15**, Article 232. <https://doi.org/10.3390/toxins15030232>
- [46] Jaurigue, M.M. (2014) Therapy for Alcoholic Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 2143-2158. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2143>
- [47] Hosseini, N., Shor, J. and Szabo, G. (2019) Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and Alcoholism*, **54**, 408-416. <https://doi.org/10.1093/alcacalc/agz036>
- [48] Dunn, W. and Shah, V.H. (2016) Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, **20**, 445-456. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.004>
- [49] Yan, J., Nie, Y., Luo, M., Chen, Z. and He, B. (2021) Natural Compounds: A Potential Treatment for Alcoholic Liver Disease? *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 694475. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.694475>
- [50] Liu, H., Liu, M., Fu, X., Zhang, Z., Zhu, L., Zheng, X., *et al.* (2018) Astaxanthin Prevents Alcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Mouse Gut Microbiota. *Nutrients*, **10**, Article 1298. <https://doi.org/10.3390/nu10091298>