

# 水飞蓟宾治疗药物性肝损伤的研究进展

邵爽,刘春燕,高沿航

(吉林大学第一医院 肝病科,长春 130021)

**摘要:** 药物性肝损伤是临床上常见的肝损伤类型。抗精神病类药物、抗结核药物、对乙酰氨基酚、他汀类药物等均可能引起药物性肝损伤。水飞蓟宾作为水飞蓟素提取物中最具生物活性的物质,具有抗氧化、抗炎、抗纤维化等作用,总结了水飞蓟宾在防治药物性肝损伤方面的研究进展。

**关键词:** 药物性肝损伤; 水飞蓟素; 综述

中图分类号: R575 文献标志码: A 文章编号: 1001-5256(2017)06-1179-04

## Research advances in silybin in treatment of drug-induced liver injury

SHAO Shuang, LIU Chunyan, GAO Yanhang. (Department of Hepatology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract:** Drug-induced liver injury is commonly seen in clinical practice and is usually caused by antipsychotic drugs, antitubercular agents, paracetamol, and statins. Silybin, a substance with biological activity in silymarin extract, has antioxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrosis effects. This article summarizes the research advances in silybin in the prevention and treatment of drug-induced liver injury.

**Key words:** drug induced liver injury; silymarin; review

肝脏是人体物质代谢、解毒的主要场所,也是毒性物质、药物代谢产物主要累及的器官。药物性肝损伤在所有肝病中约占5%,在急性肝炎患者中约占10%,在急性肝衰竭中约占50%<sup>[1]</sup>。水飞蓟作为较为经典的保肝药物,广泛应用于各种肝损伤的治疗。在欧美国家,65%的肝损伤患者应用中草药制剂治疗,仅德国每年使用水飞蓟宾的费用即高达1.8亿美元<sup>[2]</sup>。在我国,水飞蓟宾已作为包括药物性肝损伤在内的多个指南的推荐用药。水飞蓟宾除了具有保护肝脏的作用以外,还具有抗HCV复制、降血脂、保护心肌、抑制癌细胞增殖、保护神经以及抗抑郁和焦虑等作用。本文就近几年水飞蓟宾在药物性肝损伤治疗领域的应用进展作一综述。

### 1 概述

我国自20世纪80年代从欧洲引进种植水飞蓟,其种子和果实可提取出一种含有7种以上成分的黄酮类化合物,即水飞蓟素,包含水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭等成分。其中水飞蓟宾所占比例约为50%~70%,是水飞蓟素提取物中最具生物活性的物质。水飞蓟宾可分解为两种1:1非对映异构体,即水飞蓟宾A、B。这两种异构体围绕黄酮类骨架分布,总体结构为疏水性,通过设计二者的最佳比例,能够使血浆游离的水飞蓟宾达到并维持有效水平<sup>[3]</sup>。

水飞蓟宾属于低溶解度、低渗透度、低生物利用度药物,约20%~50%的有效成分可经口服后吸收,其中约80%从胆汁分泌,10%进入肠肝循环<sup>[4]</sup>。因此为提高水飞蓟宾的溶解度,一方面可将其与一种溶解性高的物质(如其他黄酮类物质、苯酚衍生物、氨基酸、蛋白质等)相结合,另一方面可增加其底物浓度。目前,已合成有多种水溶性相对较高的水飞蓟宾复合物,如水飞蓟宾-半琥珀酸盐、 $\beta$ -环糊精复合物、水飞蓟宾-N-甲基-葡糖胺、水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物等。酶催化形成 $\beta$ -糖苷复合物的方式也可增加水飞蓟宾的水溶性,如水飞蓟宾- $\beta$ -半乳糖苷、水飞蓟宾- $\beta$ -糖苷、水飞蓟宾- $\beta$ -麦芽糖苷、水飞蓟宾- $\beta$ -乳糖苷<sup>[5]</sup>。此外,有研究<sup>[6]</sup>指出透明质酸盐与脱氧胆酸盐、透明质酸盐与甘草酸盐合成物亦可有效增加水飞蓟宾的水溶性。药物排泄方面,20%~40%的水飞蓟宾以葡萄糖苷酸或硫酸盐结合形式经胆汁重吸收,3%~8%通过尿液排泄,其余部分从粪便排泄。

### 2 水飞蓟宾的作用机制

水飞蓟宾的作用机制包括抗氧化、抗炎、抗纤维化、免疫调节、代谢调节、刺激蛋白再生、促肝细胞再生和促进乳汁分泌等。

**2.1 抗氧化机制** 水飞蓟宾的抗氧化作用与细胞内的酚类抗氧化物相关<sup>[7]</sup>,表现为:(1)阻止自由基形成、结合自由基清除物质、干扰膜的脂质过氧化(调节膜的通透性)。在中草药等物质的氧化与氮化的过程中,水飞蓟宾具有阻止超氧阴离子基团与NO的生成,增加ADP磷酸化以促进ATP合成,降低丙二醛合成,拮抗还原型谷胱甘肽、过氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶等作用。同时,水飞蓟

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.06.035

收稿日期: 2017-01-27; 修回日期: 2017-03-03。

作者简介: 邵爽(1992-)女,主要从事肝脏疾病诊断与治疗方面的研究。

通信作者: 高沿航, 电子信箱: gao\_yanhang2015@163.com。

宾还可降低脂质过氧化,影响线粒体的渗透性与呼吸过程<sup>[8-9]</sup>。(2)水飞蓟宾可作为铁整合剂发挥抗氧化作用。研究<sup>[10]</sup>显示,水飞蓟宾氧化复合物的抗氧化作用较水飞蓟宾更强,可能与其中的不饱和键以及更高的脂溶性有关。

**2.2 抗炎与免疫调节机制** 水飞蓟宾的抗炎机制与多种细胞的结构及其旁路相关。TNF $\alpha$ 超家族位于细胞膜上,通过与受体结合而引发凋亡及其他信号转导。水飞蓟宾可以阻断肝细胞中TNF $\alpha$ 诱发 $\alpha$ -鹅膏蕈碱的过程。另有证据显示水飞蓟宾可以抑制一些黏附因子的表达(如E-selectin),这类黏附因子在白细胞膜上表达,并参与炎症反应。水飞蓟宾还可以抑制白细胞与自然杀伤细胞所介导的细胞损伤,但对于抗体型细胞损伤无作用。在细胞质中,水飞蓟宾可以抑制LTB<sub>4</sub>通路,例如在肝Kupffer细胞中,水飞蓟宾具有很强的抑制LTB<sub>4</sub>合成的能力,其半抑制浓度为15  $\mu\text{mol/L}$ ,在人白细胞及视网膜内皮细胞中也发现了这种作用。此外,水飞蓟宾的抗炎机制与阻止核因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )的转导相关。NF- $\kappa\text{B}$ 是一种DNA结合蛋白,在炎症及细胞存活、分化、生长中发挥基因转导作用。一方面,在未受刺激的细胞中,NF- $\kappa\text{B}$ 与一种抑制蛋白结合,当氧化活动时,NF- $\kappa\text{B}$ 与抑制蛋白分离,抑制蛋白随之降解。另一方面,NF- $\kappa\text{B}$ 通过转移至细胞核,诱导激酶磷酸化促进炎症发生。水飞蓟宾可通过抑制NF- $\kappa\text{B}$ 抑制蛋白的磷酸化与降解,从而抑制NF- $\kappa\text{B}$ 的活化与移位<sup>[11]</sup>。当水飞蓟宾达到一定浓度时,可抑制巨噬细胞中NO的形成及NO合成酶的表达,减弱NO合成酶所诱导的mRNA及蛋白质的表达。

**2.3 抗纤维化机制** 水飞蓟宾可直接或间接实现抗肝纤维化作用。肝星状细胞转化为成肌纤维细胞被认为是肝纤维化的一个中心环节。在肝星状细胞中,当水飞蓟宾浓度达到25  $\mu\text{mol/L}$ 时,可降低血小板源性生长因子所诱导的DNA合成及细胞增殖,当水飞蓟宾剂量达到25~50  $\mu\text{mol/L}$ 时,可降低上层漂浮细胞中TGF $\beta$ 所诱导的I型原胶原的合成。此外,IL-1 $\beta$ 是一种潜在的促炎生成因子,水飞蓟宾可抑制IL-1所诱导的人单核细胞趋化蛋白1及上皮细胞中IL-8的合成<sup>[12]</sup>。

**2.4 代谢调节机制** 既往研究<sup>[13]</sup>表明,低剂量胰岛素可降低线粒体活性氧的形成,从而抑制导致糖酵解产生的碳类物质的氧化过程。水飞蓟宾还可通过抑制胰岛素相关葡萄糖转运体4提高脂肪细胞中的葡萄糖水平。在大鼠模型实验<sup>[14]</sup>中,当水飞蓟宾浓度达到25~100  $\mu\text{mol/L}$ 时,可通过抑制丙酮酸激酶活性,降低各种底物的糖异生作用。此外,在基础状态下或胰高血糖素刺激下,水飞蓟宾还可通过抑制葡萄糖-6-磷酸酶活性,抑制糖原生、分解。

**2.5 细胞信号转导作用** 在肿瘤细胞中可见血小板衍生生长因子受体、表皮生长因子受体等过度表达,水飞蓟宾可有效抑制表皮生长因子受体,通过抑制依赖周期蛋白的激酶表达,提

高依赖周期蛋白激酶的抑制体,调节细胞周期并诱导细胞凋亡。该作用与抗氧化、抗炎、抑制生长因子有丝分裂原信号、酪氨酸激酶活化等相关。

肿瘤细胞生长的必要条件是血管再生,该过程受刺激因子(如缺氧、血管内皮生长因子等)诱导。水飞蓟宾一方面可减少血管内皮生长因子的分泌,另一方面可以抑制毛细血管形成、毛细血管网分解,同时抑制基质的入侵和迁移<sup>[15]</sup>。

**2.6 提高蛋白质合成能力** 肝细胞再生是治疗慢性肝炎的重要目标。动物实验<sup>[16]</sup>显示腹膜内水飞蓟宾的吸收可提高rRNA的合成,继而增加蛋白质的合成,但具体机制尚不明确。在切除肝脏的大鼠中,上述作用仍然存在,但在健康对照组、肝癌组大鼠中水飞蓟宾则不发挥这种作用。

**2.7 抗毒物机制** 水飞蓟宾可用于治疗医源性、药源性肝脏疾病,增加膜的稳定性,机制如下:(1)通过占用毒物相关的连接位点,抑制肝细胞与有毒物质结合;(2)有机阴离子转运多肽为跨膜转运体的超家族,是肝细胞特有的一种蕈伞素传导系统,可清除门静脉系统中的胆盐、亲脂类的激素和外源性有毒物质,同时可增加毒蕈肽在肝细胞中的表达,导致肝细胞坏死<sup>[17-18]</sup>。而水飞蓟宾在不影响膜的流动性的情况下可竞争性抑制该传导系统的上述作用。

**2.8 促进乳汁分泌** 有报道<sup>[19]</sup>称水飞蓟宾可用于促进乳汁的形成,但具体机制尚不明确,可能与多巴胺受体系统相关。随着研究的深入,水飞蓟宾未来可能被用于治疗催乳素缺乏的患者。

### 3 水飞蓟宾在药物性肝损伤中的应用

**3.1 抗精神病类药物所致肝损伤** 近年来,精神疾病的患者数量逐渐增加,其治疗方法主要为长疗程、不间断口服抗精神病类药物,部分患者甚至需要终身服药。长期服用抗精神病类药物(以氯丙嗪居多)可导致肝损伤,主要表现为血清ALT升高,少数患者可出现黄疸。抗精神病类药物导致肝损伤的机制尚不明确,可能是由于药物对肝细胞的毒性损伤或肝脏对药物的变态反应所致。有研究<sup>[20]</sup>显示应用水飞蓟宾治疗抗精神病类药物所致肝损伤,可有效降低血清ALT水平。另有报道<sup>[21]</sup>指出水飞蓟宾对于HBV携带者服用抗精神病类药物所致肝损伤具有一定的预防作用,且安全性较好。

**3.2 抗结核药物所致肝损伤** 全球抗结核药所致药物性肝损伤占有肝损伤的比例为2%~30%,我国的该项数据最高达8%~30%。目前的结核病控制策略强调为控制结核病情,推荐联合应用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和(或)链霉素6~9个月的规范抗结核治疗,但长时间用药会导致耐药性的产生,同时可能导致不同程度的肝损伤<sup>[22-23]</sup>。

有研究<sup>[24]</sup>显示,当应用异烟肼或联合其他抗结核药物时,10%~30%的患者可出现肝衰竭、脂肪肝样变性、肝坏死。异烟肼在体内经N-乙酰基转氨酶和酰胺水解酶催化直接或间接生成乙酰肼和肼是引起肝损伤的重要代谢产物。利福平是一种细胞色素P450活化的诱发剂,可增加异烟肼的活化代谢

产物与肝细胞大分子的共价结合,从而导致肝细胞膜损伤。同时,利福平也是一种较强的肝药酶诱导剂,可加速异烟肼代谢为具有肝毒性的代谢物而增加肝毒性。对此,水飞蓟宾可拮抗肝细胞坏死、稳定细胞膜结构及代谢,促进功能恢复<sup>[25]</sup>。此外,水飞蓟宾具有强脂溶性,可强效地清除异烟肼代谢产物所产生的氧自由基,阻止利福平对代谢产物的诱导,从而对肝脏起到良好的保护作用。有研究<sup>[26]</sup>表明,水飞蓟宾预防性保肝治疗可降低药物作用的间断率,提高患者的依从性,并提高抗结核治疗的效果。但另有研究<sup>[27]</sup>提示,对于无肝损伤的人群,水飞蓟宾预防性保肝治疗的意义不大,同时认为抗结核治疗过程中的转氨酶异常是肝脏的适应性表现。

3.3 对乙酰氨基酚类药物所致肝损伤 对乙酰氨基酚在临床上主要应用于镇痛、退热治疗,按治疗剂量应用对人体无过多的损伤。但如果对乙酰氨基酚急剧累积,则可导致致命的肝坏死或肾坏死。在发达国家中,对乙酰氨基酚在体内急剧聚集已成为急性肝衰竭发生的主要原因<sup>[28]</sup>。对于酗酒、营养不良、脱水患者而言,对乙酰氨基酚引起毒性作用的剂量临界值更低。

对乙酰氨基酚类药物主要通过胃肠道吸收,在肝脏结合葡萄糖醛酸或硫酸盐转化成无毒物质<sup>[29]</sup>。如果该代谢途径饱和,对乙酰氨基酚则通过氧化酶 P450 系统转变成一种有毒的代谢产物——N-乙酸-对苯醌亚胺(NAPQI)与谷胱甘肽结合,当体内 NAPQI 产生过多或谷胱甘肽含量较少时, NAPQI 会与肝细胞膜上的蛋白质与脂质结合,从而导致肝细胞死亡<sup>[30]</sup>。

水飞蓟宾可通过直接抗氧化、细胞膜脂质清除自由基或调节氧化酶 P450 系统抑制对乙酰氨基酚所致肝损伤,有研究<sup>[31]</sup>表明,水飞蓟宾可增加体内还原型谷胱甘肽水平,破坏对乙酰氨基酚所诱导的 DNA 岛以发挥抑制肝损伤的作用。

3.4 他汀类药物所致肝损伤 他汀类药物主要用于降低肝脏中胆固醇的合成,从而降低血液中胆固醇水平,还可以发挥抗炎、抗纤维化作用。有研究<sup>[32]</sup>显示他汀类药物通过抗炎、抗纤维化作用,可延缓非酒精性脂肪性肝病的进展。但应用他汀类药物也存在一定的肝损伤风险,虽然临床上较为罕见,但是仍有部分患者因此停药。目前认为大剂量和高龄是他汀类药物引起肝损伤的主要危险因素,常发生于连续应用他汀类药物治疗 3~12 个月,其潜伏期在不同区域有所差异:美国平均为 155 d<sup>[33]</sup>,瑞典为 3 个月<sup>[34]</sup>,西班牙为 57 d<sup>[35]</sup>,台湾地区为 56 d<sup>[36-38]</sup>。虽然水飞蓟宾有抗炎、抗纤维化、免疫调节等作用,但目前尚未有明确证据表明水飞蓟宾对他汀类药物所致肝损伤的有效性,故仍需进一步研究探索。

#### 4 结语

水飞蓟宾现已广泛用于治疗药物性肝损伤、抗抑郁和焦虑、降血脂、保护心肌、抑制癌细胞增殖以及神经保护等多个领域,目前临床以口服给药为主。如何增加水飞蓟宾的水溶性以及深入研究明确其作用机制,对未来进一步发挥其功能以及拓宽其治疗领域具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] PANDIT A, SACHDEVA T, BAFNA P. Drug induced hepatotoxicity: a review [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2012, 2(5): 233-243.
- [2] LOGUERCIO C, FESTI D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(18): 2288-2301.
- [3] TROUILLAS P, MARSAL P, SVOBODOVÁ A, et al. Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2- $\beta$ -dehydrosilybin flavonolignans: a joint experimental and theoretical study [J]. *J Phys Chem A*, 2008, 112(5): 1054-1063.
- [4] ABENAVOLI L, CAPASSO R, MILIC N. Milk thistle in liver diseases: past, present, future [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(10): 1423-1432.
- [5] LOGUERCIO C, FESTI D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(18): 2288-2301.
- [6] HAN X, WANG Z, WANG M. Liver-targeting self-assembled hyaluronic acid-glycyrrhetic acid micelles enhance hepatoprotective effect of silybin after oral administration [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(5): 1818-1829.
- [7] DEEP G, AGARWAL R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer [J]. *Cancer Metast Rev*, 2010, 29(3): 447-463.
- [8] LIGERET H, BRAULT A, VALLERAND D, et al. Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation-warm reperfusion liver injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(3): 507-514.
- [9] LUANGCHOSIRI C, THAKKINSTAIN A, CHITPHUK S, et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *BMC*, 2015, 15: 334.
- [10] GHARAGOZLOO M, KHOSHDEL Z, AMIRGHOFAN Z. The effect of an iron (III) chelator, silybin, on the proliferation and cell cycle of Jurkat cells: a comparison with desferrioxamine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 589(1-3): 1-7.
- [11] GHARAGOZLOO M, VELARDI E, BRUSCOLI S, et al. Silymarin suppress CD4<sup>+</sup> T cell activation and proliferation: effects on NF- $\kappa$ B activity and IL-2 production [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(5): 405-409.
- [12] TRAPPOLIERE M, CALIGIURI A, SCHMID M, et al. Silybin, a component of silymarin, exerts antiinflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(6): 1102-1111.
- [13] DETAILLE D, SANCHEZ C, SANZ N, et al. Interrelation between the inhibition of glycolytic flux by silibinin and the lowering of mitochondrial ROS production in perfused rat hepatocytes [J]. *Life Sci*, 2008, 82(21-22): 1070-1076.
- [14] NOMURA M, TAKAHASHI T, NAGATA N, et al. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin-stimulated glucose uptake in MC3T3-G2/PA6 adipose cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(7): 1403-1409.
- [15] LOGUERCIO C, FESTI D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(18): 2288-2301.

- [16] PRADHAN SC, GIRISH C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine [J]. *J Med Res*, 2006, 124(5): 491-504.
- [17] FEHRENBACH T, CUI Y, FAULSTICH H, et al. Characterization of the transport of the bicyclic peptide phalloidin by human hepatic transport proteins [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2003, 368(5): 415-420.
- [18] ŠEBESTIAN J, ŠEBESTIANOVÁ ŠB, MOULISOVÁ V, et al. The role of cyclosporines and silymarines structures for their interactions with lipids of hepatocyte plasma membrane [J]. *Mater Struct*, 2004, 11(1): 15-17.
- [19] TEDESCO D, DOMENEGHINI C, SCIANNIMANICO D, et al. Silymarin, a possible hepatoprotector in dairy cows: biochemical and histological observations [J]. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2004, 51(2): 85-89.
- [20] ZHANG H. Clinical effect of silibinin in treatment of liver injury induced by antipsychotic drugs [J]. *Xinjiang Med J*, 2014, 44(10): 27-28. (in Chinese)  
张红. 水飞蓟宾治疗抗精神病药物引起的肝功能损害的疗效观察 [J]. *新疆医学*, 2014, 44(10): 27-28.
- [21] KIM NC, GRAF TN, SPARACINO CM, et al. Complete isolation and characterization of silybins and isosilybins from milk thistle (*silybum marianum*) [J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1: 1684-1689.
- [22] AWODELE O, AGBAJE EO, ADESINA EA, et al. Hepatoprotective role of neutrosecR on hepatic damage induced by combination of zidovudine and combined anti-tuberculous agents in rat [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2011, 36(2): 31-36.
- [23] SHARIFZADEH M, RASOULINEJAD M, VALIPOUR F, et al. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(4): 353-358.
- [24] AWODELE O, AGBAJE EO, ADESINA EA, et al. Hepatoprotective role of neutrosecR on hepatic damage induced by combination of zidovudine and combined anti-tuberculous agents in rats [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2011, 36(2): 31-36.
- [25] SHI QH, ZHOU BG, GUO P, et al. Preventive effect of silibinin against liver injury induced by anti-tuberculosis drugs: a meta-analysis [J]. *Shandong Med J*, 2016, 56(8): 44-46. (in Chinese)  
石清红, 周本刚, 郭鹏, 等. 水飞蓟宾预防抗结核药所致肝损伤效果的 Meta 分析 [J]. *山东医药*, 2016, 56(8): 44-46.
- [26] DUAN HQ. Preventive effect of silibinin capsules against drug-induced liver injury in hepatitis B virus carriers [J]. *J Chin Tradit Chin Med Inf*, 2009, 1(4): 88. (in Chinese)  
段宏秋. 水飞蓟宾胶囊预防乙型肝炎病毒携带者药物性肝损伤的临床疗效 [J]. *中国中医药咨讯*, 2009, 1(4): 88.
- [27] GU J, TANG SJ, TAN SY, et al. An open-label randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury [J]. *J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4320-4327.
- [28] LEE WS, MCKIERMAN P, KELLY D. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40(5): 575-581.
- [29] TOES MJ, JONES AL, PRESCOTT L. Drug interactions with paracetamol [J]. *Am J Ther*, 2005, 12(1): 56-66.
- [30] BARLETT D. Acetaminophen toxicity [J]. *J Emerg Nurs*, 2004, 30(3): 281-283.
- [31] DARGAN PI, JONES AL. Management of paracetamol poisoning [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(4): 154-157.
- [32] ZIRA A, MIKROS E, GIANNIOTI K, et al. Acute liver acetaminophen toxicity in rabbits and the use of antidotes: a metabonomic approach in serum [J]. *J Appl Toxicol*, 2009, 29(5): 395-402.
- [33] LEWERENZ V, HANELT S, NASTEVSKA C, et al. Antioxidants protect primary rat hepatocyte cultures against acetaminophen-induced DNA strand breaks but not against acetaminophen-induced cytotoxicity [J]. *Toxicology*, 2003, 191(2-3): 179-187.
- [34] OKADA Y, YAMAGUCHI K, NAKAJIMA T, et al. Rosuvastatin ameliorates high-fat and high-cholesterol diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats [J]. *Liver Int*, 2013, 33(2): 301-311.
- [35] RUSSO MW, HOOFNAGLE JH, GU J, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 679-686.
- [36] BJÖRNSSON E, JACOBSEN EI, KALAITZAKIS E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 374-380.
- [37] PERDICES EV, MEDINA-CÁLIZ I, HERNANDO S, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish hepatotoxicity registry [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2014, 106(4): 246-254.
- [38] WANG LY, HUANG YS, PERNG CL. Statin-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B virus infection: risk factors and outcome analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(3): 823-830.
- 引证本文: SHAO S, LIU CY, GAO YH. Research advances in silybin in treatment of drug-induced liver injury [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(6): 1179-1182. (in Chinese)  
邵爽, 刘春燕, 高沿航. 水飞蓟宾治疗药物性肝损伤的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(6): 1179-1182.

(本文编辑: 邢翔宇)