



王庆涛,高琛,刘畅,赵红琼,郝智慧.盐补骨脂对人 HK-2、人 Hep-G2 及猪 LLC-PK1 的细胞毒性比较分析[J].中国农业大学学报,2023,28(05),120-127.  
WANG Qingtao, GAO Chen, LIU Chang, ZHAO Hongqiong, HAO Zhihui. Comparative analysis on the cytotoxicity of salt Psoraleae Fructus on human HK-2, human Hep-G2 and porcine LLC-PK1[J]. Journal of China Agricultural University, 2023, 28(05): 120-127.  
DOI: 10.11841/j.issn.1007-4333.2023.05.11

## 盐补骨脂对人 HK-2、人 Hep-G2 及猪 LLC-PK1 的 细胞毒性比较分析

王庆涛<sup>1,2</sup> 高琛<sup>2</sup> 刘畅<sup>2,3</sup> 赵红琼<sup>1</sup> 郝智慧<sup>2\*</sup>

(1. 新疆农业大学 动物医学学院, 乌鲁木齐 830052;

2. 中国农业大学 中兽医药创新中心, 北京 100193;

3. 青岛农业大学 化学与药学院, 山东 青岛 266109)

**摘要** 对比分析盐补骨脂不同种提取物对 3 种细胞的毒性,本研究使用 HK-2 细胞、Hep-G2 细胞及 LLC-PK1 细胞作为评价模型,采用 CCK-8 方法检测盐补骨脂水、醇提取物及其主要成分对 3 种细胞活力的影响。结果表明: 1) 盐补骨脂乙醇提取物对 HK-2、Hep-G2 及 LLC-PK1 细胞毒性均强于其水提取物。2) 补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂定、异补骨脂定、甲基补骨脂黄酮 A 对 HK-2、Hep-G2 细胞毒性较强,且补骨脂甲素对 HK-2 细胞和 Hep-G2 细胞毒性要强于其他主要成分,而补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂宁对 HK-2、Hep-G2 细胞毒性相对较小。综上,盐补骨脂水提取物、乙醇提取物对 HK-2 细胞、Hep-G2 细胞及 LLC-PK1 细胞均具有一定的细胞毒性,且盐补骨脂乙醇提取物毒性更大;补骨脂甲素、补骨脂乙素、甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂素、异补骨脂素、异补骨脂定、补骨脂定对 HK-2 细胞、Hep-G2 细胞具有一定的细胞毒性,且补骨脂甲素的毒性要大于补骨脂其他主要成分。本研究可为后续开展补骨脂或补骨脂有效成分的相关研究提供科学依据,在发挥其药理作用的同时,减少其毒性。

**关键词** 盐补骨脂; 细胞毒性; 毒性成分

中图分类号 S859.82

文章编号 1007-4333(2023)05-0120-08

文献标志码 A

## Comparative analysis on the cytotoxicity of salt Psoraleae Fructus on human HK-2, human Hep-G2 and porcine LLC-PK1

WANG Qingtao<sup>1,2</sup>, GAO Chen<sup>2</sup>, LIU Chang<sup>2,3</sup>, ZHAO Hongqiong<sup>1</sup>, HAO Zhihui<sup>2\*</sup>

(1. School of Veterinary Medicine, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China;

2. Innovation Center for Traditional Chinese Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;

3. School of Chemistry and Pharmacy, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, China)

**Abstract** To compare and analyze the toxicity of various extracts of salt Psoraleae Fructus on three kinds of cells, HK-2 cells, Hep-G2 cells and LLC-PK1 cells were used as evaluation models in this study, and CCK-8 method was used to detect the effects of water extract of salt Psoraleae Fructus, alcohol extract and their main components on the viability of three kinds of cells. The results showed that: 1) The ethanol extracts of salt-processed Psoraleae Fructus were more toxic to HK-2, Hep-G2 and LLC-PK1 cells than its aqueous extract. 2) At the same time point and concentration, bavachin, isobavachalcone, psoralidin, isopsoralidin and bavachinin A were more toxic to HK-2 and Hep-G2 cells, and bavachin was more toxic to HK-2 and Hep-G2 cells than the other major components. In contrast, psoralen, isopsoralen, corylin were relatively less toxic to HK-2 and Hep-G2 cells. In conclusion, the water and

收稿日期: 2022-07-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(32172897)

第一作者: 王庆涛(ORCID:0000-0003-0062-5556), 硕士研究生, E-mail:Wqingtao2020@163.com

通讯作者: 郝智慧(ORCID:0000-0001-9516-6270), 教授, 主要从事中兽药药理与毒理的研究, E-mail, haozhihui@cau.edu.cn

ethanolic extracts of salt Psoraleae Fructus had certain cytotoxicity to HK-2 cells, Hep-G2 cells and LLC-PK1 cells, and its ethanolic extract was more toxic; bavachin, isobavachalcone, bavachinin A, psoralen, isopsoralen, psoralidin, corylin were more toxic to HK-2 cells. Based on the results of this study, it can provide scientific basis for subsequent research on psoralea or its effective components, and reduce its toxic effects while exerting its pharmacological effects.

**Keywords** salt Psoraleae Fructus; cytotoxic effect; toxic components

补骨脂又称为破骨脂,是补骨脂干燥的成熟果实。通常用作驱虫药、壮阳药和止泻药,临床一般用于治疗皮肤疾病,如牛皮癣、白皮病、麻风和皮肤炎症性疾病等<sup>[1]</sup>。近年来,随着对补骨脂不断的深入研究,补骨脂的一些活性成分具有抗炎、增强机体免疫力、抗肿瘤等功效也逐渐被发现<sup>[2]</sup>。在2015版的《中国药典》中,有41种含有补骨脂的成方制剂被收录<sup>[3-4]</sup>,目前,补骨脂被开发形成的中成药制剂达上百种,在皖西白鹅等动物以及人医临床中现已成为常用的补益类中药,如补肾益脑胶囊、益肾灵颗粒等<sup>[5]</sup>,但是,中国食品药品监督管理局已发布公告称,以补骨脂为主要原料生产的如壮骨关节丸、白蚀丸等中成药可能产生与补骨脂相关的肝损伤等副作用,现已引起国内外研究者和医生对补骨脂的用药问题高度关注<sup>[6]</sup>。目前,利用各种提取方法对补骨脂的活性成分进行提取,共发现了117种活性成分,其中甲基补骨脂黄酮A、补骨脂素、异补骨脂素、异补骨脂定、补骨脂定、补骨脂宁、补骨脂乙素、补骨脂甲素含量较多<sup>[7]</sup>。研究表明,使用盐炙对补骨脂进行炮制的方法,有利于有效成分的煎出<sup>[8]</sup>。然而在一些研究中显示,补骨脂的主要成分中也具有产生肝肾毒性的物质<sup>[7]</sup>,但是其毒性物质基础往往是多种有毒成分的集合,其组成成分的化学特性各异,具体的毒性成分不明确,在相关研究中也缺乏主要成分对肝、肾毒性作用差异的比较,不能为后续的药物开发或临床应用提供直观性的参考和建议。

本研究以人肾小管上皮细胞(HK-2)、人肝癌细胞(Hep-G2)以及猪肾细胞(LLC-PK1)为评价模型,对比研究盐补骨脂水醇提取物及其主要成分甲基补骨脂黄酮A、补骨脂定、异补骨脂定、异补骨脂素、补骨脂素、异补骨脂定、补骨脂宁、补骨脂乙素、补骨脂甲素对HK-2细胞、Hep-G2细胞、LLC-PK1细胞的毒性差异,为后续开展补骨脂或补骨脂有效成分的相关研究提供科学依据,在最大程度发挥其药理作用的同时,减少其毒性的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞与细胞培养

HK-2、LLC-PK1细胞系购于美国ATCC细胞库、Hep-G2细胞系,购自国家生物医学实验细胞资源库。HK-2细胞在含有体积分数100 U/mL青霉素(PG)、100 mL/L胎牛血清(FBS)、0.1 mg/mL链霉素(SM)的DMEM-F12完全培养液中常规培养、LLC-PK1细胞在含有体积分数100 U/mL PG、0.1 mg/mL SM、100 mL/L FBS的DMEM-High Glucose完全培养液中常规培养。Hep-G2细胞在含有体积分数100 U/mL PG、0.1 mg/mL SM和100 mL/L FBS的MEM完全培养液中常规培养。将培养的细胞置于体积分数5%、37℃的CO<sub>2</sub>培养箱中进行培养和传代培养。

### 1.2 药品、试剂与仪器

盐补骨脂购自中国北京同仁堂有限责任公司。

盐补骨脂醇提取物:使用体积分数为70%的乙醇对打粉后的盐补骨脂进行回流提取,加10倍量溶剂,回流提取时间为2 h,使用8层纱布收集滤液,共3次。合并3次醇提取液,经旋转蒸发器减压浓缩,备用。

盐补骨脂水提取物:盐补骨脂以蒸馏水回流提取,加10倍量水后,浸泡1 h,回流提取3次(间隔时间均为2 h),间隔期间使用8层纱布收集滤液,合并3次水提取液,经旋转蒸发器减压浓缩,备用。

甲基补骨脂黄酮A、补骨脂素、异补骨脂定、异补骨脂素、补骨脂宁、补骨脂定、补骨脂乙素、补骨脂甲素,均购自成都德瑞克生物科技有限公司,HPLC纯度均为≥98%;磷酸缓冲液(PBS),购自北京启研生物科技有限公司;CCK-8,购自美国MedChemexpress生物科技有限公司。

### 1.3 检测指标

#### 1.3.1 补骨脂提取物细胞活力测定

取盐补骨脂水提取物、盐补骨脂醇提取物样品适量,经0.22 μm滤膜过滤后,每种成分使用培养

基配制成 0.5、1、2、3、4、5、6、7 和 8 mg/mL 的药液。调整细胞密度, HK-2 细胞密度为 10 000/孔、Hep-2 细胞密度为 25 000/孔、LLC-PK1 细胞密度为 10 000/孔, 将其接种在 96 孔板中, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 培养, 贴壁生长 12 h 后使用不含血清的对应培养基, 饥饿 12 h 后, 弃掉培养液, 给药组加入含补骨脂提取物质量分数为 0.5、1、2、3、4、5、6、7 和 8 mg/mL 的培养基培养 24 h。药物处理 24 h 后, 弃掉药液, 随后加入 100 μL 浓度为 10% 的 CCK-8 试剂, HK-2 细胞和 LLC-PK1 细胞 37 °C 孵育 4 h, Hep-G2 细胞 37 °C 孵育 2 h 后, 使用酶标仪检测吸光度(波长为 450 nm), 计算细胞存活率后, 计算半数抑制率 (IC<sub>50</sub>)。

### 1.3.2 补骨脂主要活性成分细胞活力测定

取甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂素、补骨脂宁、异补骨脂素、补骨脂定、异补骨脂定, 每种成分以 DMSO 配制成 50 mmol/L 浓度的储备液。试验时将其以培养基分别配制成 25、50、75、100、125、150、175 和 200 μmol/L 药液,

对照组为含体积分数 0.4% 的 DMSO。细胞铺板同 1.3.1.1。给药组加入含不同补骨脂的主要成分 (25、50、75、100、125、150、175 和 200 μmol/L) 的培养基培养 24 h, 药物处理 24 h 后, 弃掉药液。随后同 1.3.1 中使用 CCK-8 法测定细胞存活率, 并计算 IC<sub>50</sub> 值。

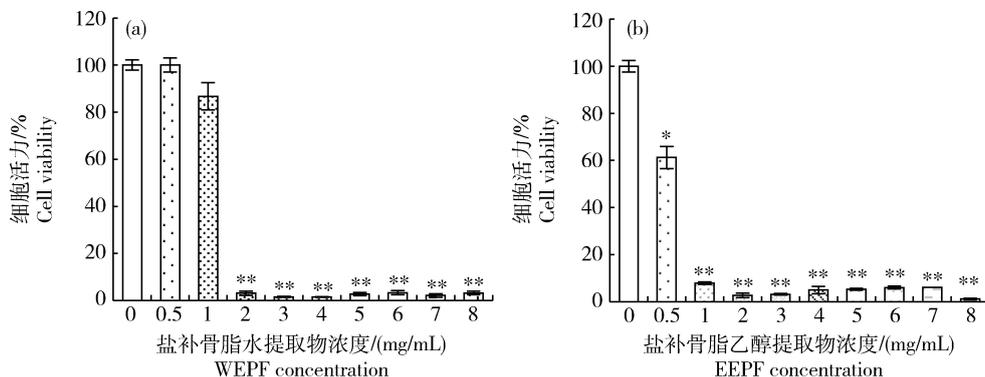
### 1.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 9 分析软件处理。采用 Excel 2021 软件进行作图, 与对照组相比, \*  $P < 0.05$  表示差异显著, \*\*  $P < 0.01$  表示差异极显著。

## 2 结果与分析

### 2.1 补骨脂提取物对 HK-2 细胞活力的影响

给药培养 24 h 后检测, 发现盐补骨脂醇提取物、水提取物能够抑制 HK-2 细胞的活力。24 h 的 IC<sub>50</sub> 值显示, 在相同给药条件下, 盐补骨脂水提取物的 IC<sub>50</sub> 值为 1.736 mg/mL, 盐补骨脂醇提取物的 IC<sub>50</sub> 值为 0.558 mg/mL。由此可见, 盐补骨脂水提取物的毒性小于盐补骨脂醇提取物(图 1)。



(a) 盐补骨脂水提取物; (b) 盐补骨脂乙醇提取物。

(a) Water extract of salt Psoraleae Fructus; (b) Ethanolic extract of salt Psoraleae Fructus.

图 1 不同盐补骨脂提取物对 HK-2 细胞活力的影响

Fig. 1 Effect of different salt Psoraleae Fructus extracts on the viability of HK-2 cells

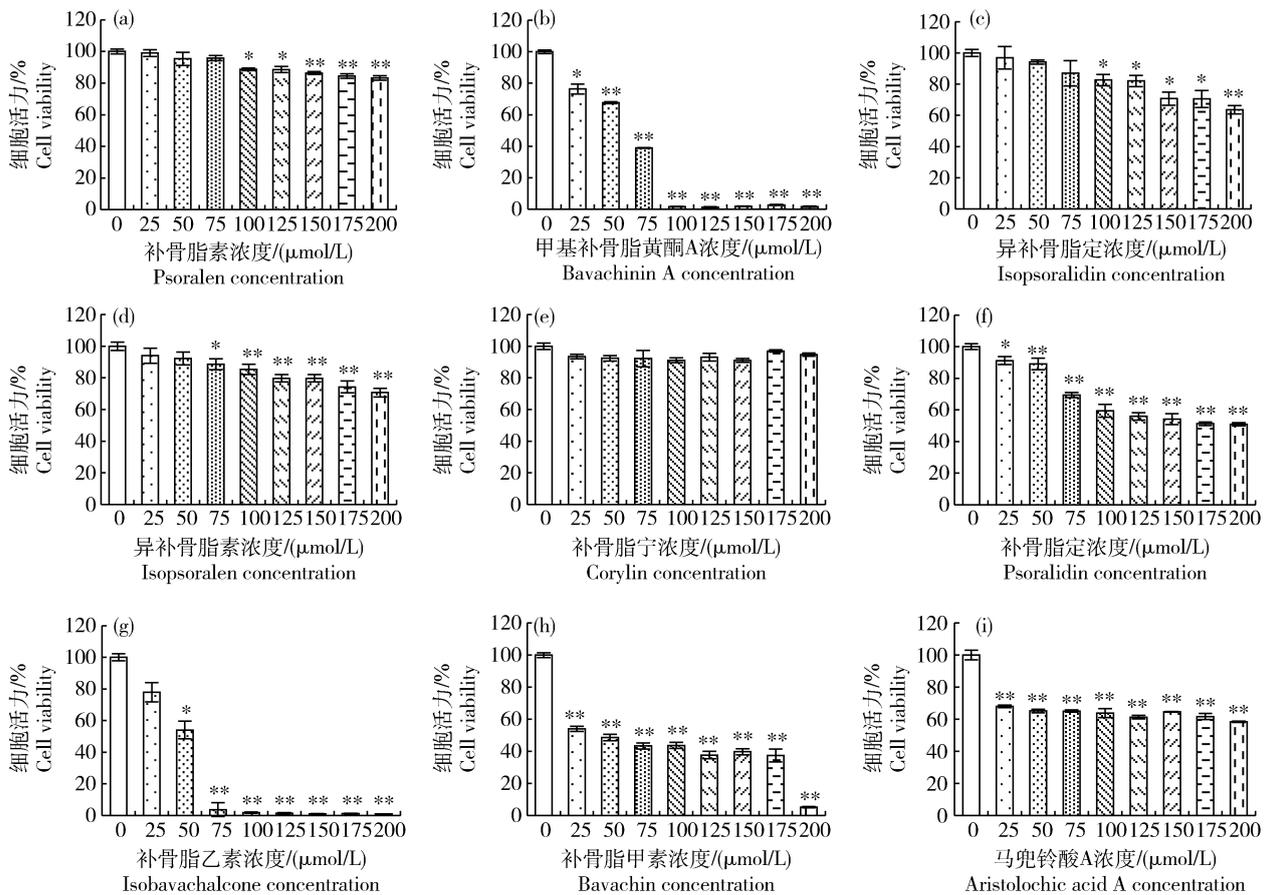
### 2.2 补骨脂主要成分对 HK-2 细胞活力的影响

给药培养 24 h 后检测, 发现甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂定、异补骨脂定能够抑制 HK-2 细胞的活力, 而补骨脂宁在本试验剂量下没有显著毒性 ( $P > 0.05$ )。24 h 的 IC<sub>50</sub> 值排序为 (补骨脂宁 > 补骨脂素 > 异补骨脂素 > 异补骨脂定 > 补骨脂定 > 甲基补骨脂黄酮 A > 补骨脂乙素 > 补骨脂甲素)。24 h 的 IC<sub>50</sub> 值显示, 在相同给药条件下, 补骨脂甲素对

HK-2 细胞毒性较其他成分对 HK-2 细胞的毒性强。此外, 还比较了补骨脂主要成分与马兜铃酸 A 对于 HK-2 细胞的毒性, 结果发现甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂乙素、补骨脂甲素、补骨脂定的毒性强于马兜铃酸 A (图 2)。

### 2.3 补骨脂提取物对 Hep-G2 细胞活力的影响

给药培养 24 h 后检测, 发现盐补骨脂醇提取物、水提取物能够抑制 Hep-G2 细胞的活力。24 h 的 IC<sub>50</sub> 值显示, 在相同给药的条件下, 盐补骨脂水提



(a) 补骨脂素; (b) 甲基补骨脂黄酮 A; (c) 异补骨脂定; (d) 异补骨脂素; (e) 补骨脂宁;  
 (f) 补骨脂定; (g) 补骨脂乙素; (h) 补骨脂甲素; (i) 马兜铃酸 A。  
 (a) Psoralen; (b) Bavachinin A; (c) Isopsoralidin; (d) Isopsoralen; (e) Corylin;  
 (f) Psoralidin; (g) Isobavachalcone; (h) Bavachin; (i) Aristolochic acid A.

图 2 补骨脂主要成分对 HK-2 细胞活力的影响

Fig. 2 Effect of the main components of Psoraleae Fructus on the viability of HK-2 cells

取物的 IC<sub>50</sub> 值为 3.891 mg/mL, 盐补骨脂醇提取物的 IC<sub>50</sub> 值为 1.049 mg/mL, 由此可见, 盐补骨脂水提取物的毒性要小于盐补骨脂醇提取物。研究显示, 美国每年因对乙酰氨基酚引起的急性肝功能衰竭(AHF)的发生率呈逐年上升趋势(1998年 21%, 2003年 51%)<sup>[9]</sup>, 所以对比分析盐补骨脂醇提取物、水提取物和对乙酰氨基酚对于 Hep-G2 细胞毒性的影响, 发现盐补骨脂水提取物的毒性要小于对乙酰氨基酚, 但是盐补骨脂乙醇提取物的毒性大于对乙酰氨基酚(图 3)。

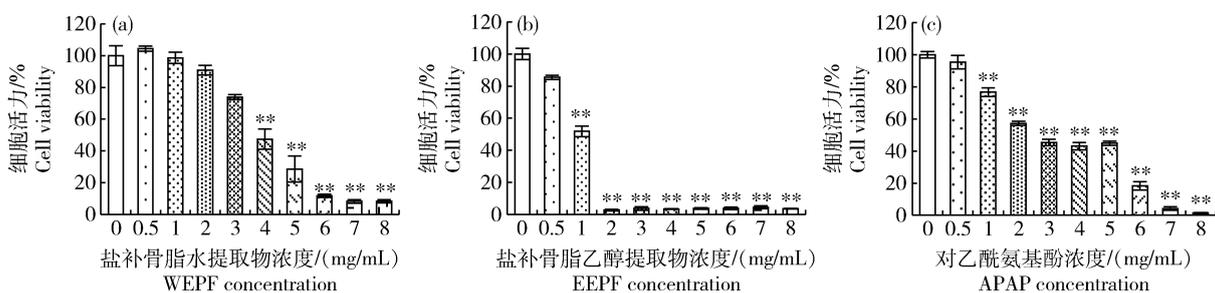
#### 2.4 补骨脂主要成分对 Hep-G2 细胞活力的影响

给药培养 24 h 后检测, 发现甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂定、异补骨脂定能够抑制 Hep-G2 细胞的

活力, 而补骨脂宁在本试验剂量下基本没有毒性 ( $P > 0.05$ )。24 h 的 IC<sub>50</sub> 值排序为(补骨脂宁 > 补骨脂素 > 异补骨脂定 > 异补骨脂素 > 补骨脂定 > 补骨脂乙素 > 甲基补骨脂黄酮 A > 补骨脂甲素)。IC<sub>50</sub> 值显示, 在相同给药条件下, 补骨脂甲素对 Hep-G2 细胞毒性较其他成分对 Hep-G2 细胞的毒性强(图 4)。

#### 2.5 补骨脂提取物对 LLC-PK1 细胞活力的影响

在给药培养 24 h 后检测, 发现盐补骨脂醇提取物、水提取物能够抑制 LLC-PK1 细胞的活力。24 h 的 IC<sub>50</sub> 值显示, 在相同给药质量分数条件下, 盐补骨脂水提取物的 IC<sub>50</sub> 值为 1.759 mg/mL, 盐补骨脂醇提取物的 IC<sub>50</sub> 值为 0.737 mg/mL。由此可见, 盐补骨脂水提取物的毒性要小于盐补骨脂醇提取物(图 5)。

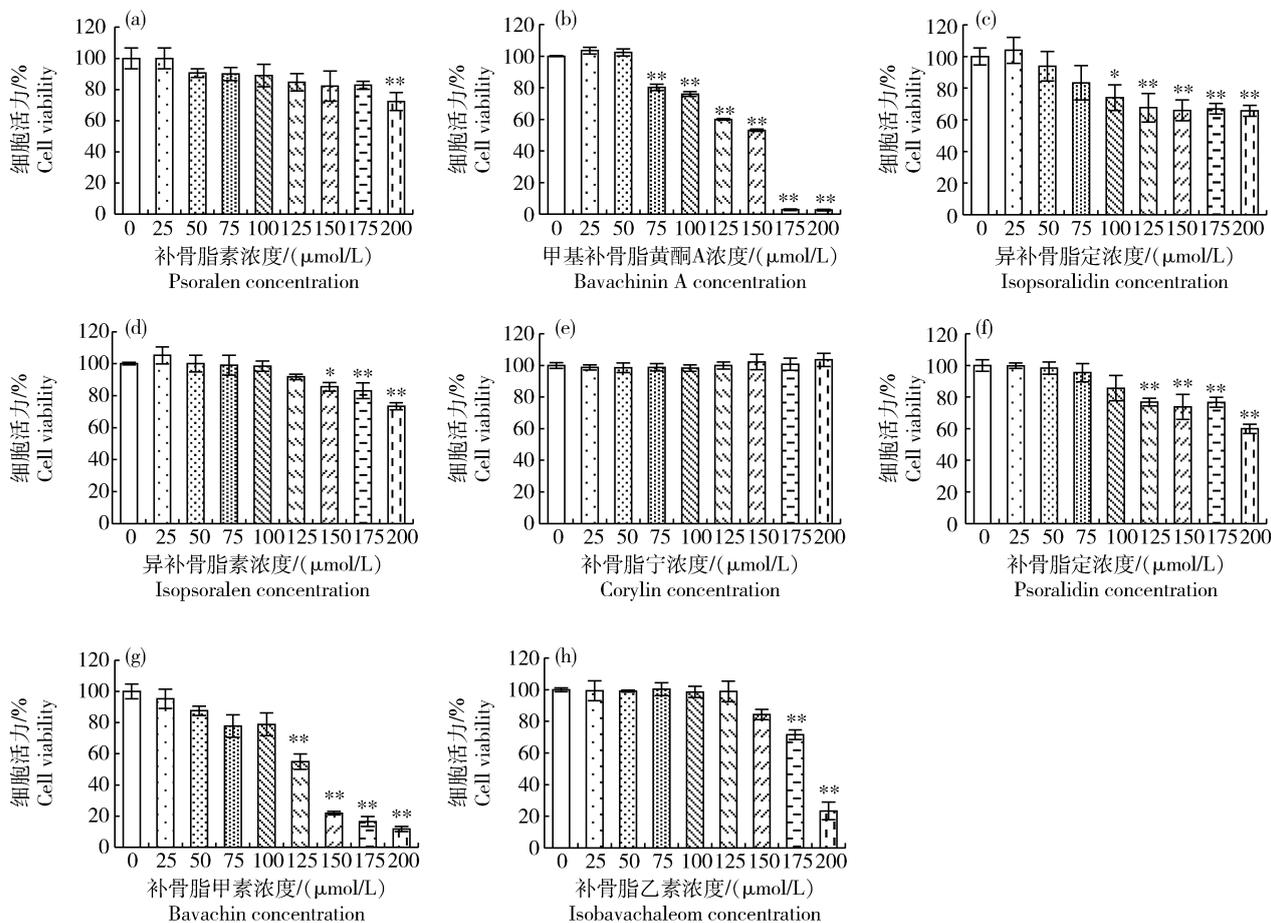


(a) 盐补骨脂水提取物; (b) 盐补骨脂乙醇提取物; (c) 对乙酰氨基酚。

(a) Water extract salt *Psoraleae Fructus*; (b) Ethanolic extract of salt *Psoraleae Fructus*; (c) Acetaminophen.

图3 不同盐补骨脂提取物对 Hep-G2 细胞活力的影响

Fig. 3 Effects of different salt *Psoraleae Fructus* extracts and acetaminophen on the viability of Hep-G2 cells



(a) 补骨脂素; (b) 甲基补骨脂黄酮 A; (c) 异补骨脂定; (d) 异补骨脂素; (e) 补骨脂宁; (f) 补骨脂定; (g) 补骨脂甲素; (h) 补骨脂乙素。

(a) Psoralen; (b) Bavachinin A; (c) Isopsoralidin; (d) Isopsoralen; (e) Corylin; (f) Psoralidin; (g) Bavachin; (h) Isobavachalcone.

图4 补骨脂主要成分对 Hep-G2 细胞活力的影响

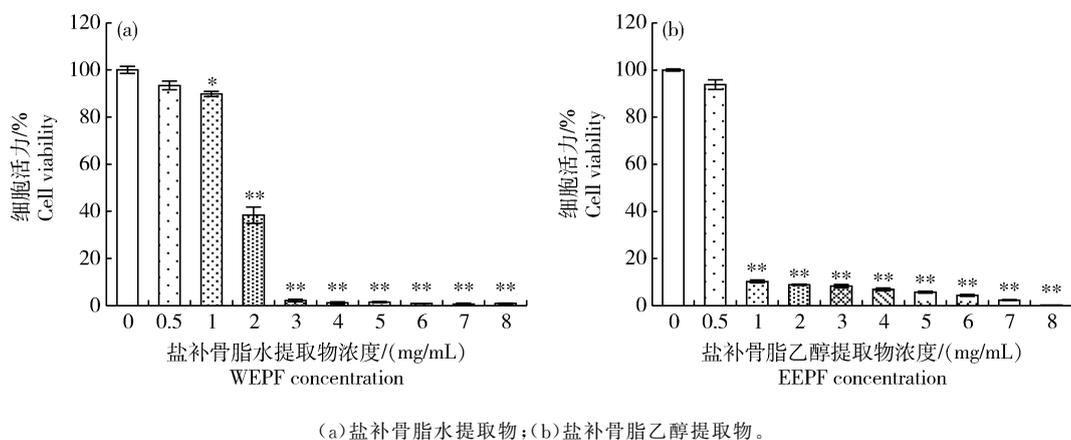
Fig. 4 Effect of the main components of *Psoraleae Fructus* on the viability of Hep-G2 cells

### 3 讨论与结论

由于中药具有多成分、多途径、多靶点综合作用的整体性特点,其毒性物质基础往往是多种有毒成

分的集合,且组成成分的化学特性各异,有些成分毒-效关系不明确,这也增加了中药毒性物质基础研究的难度,需借助有效的方法明确中药毒性物质。

补骨脂最早记载于《雷公炮炙论》,未言明其毒



(a) 盐补骨脂水提取物; (b) 盐补骨脂乙醇提取物。  
(a) Water extract of salt Psoraleae Fructus; (b) Ethanolic extract of salt Psoraleae Fructus.

图5 不同盐补骨脂提取物对 LLC-PK1 细胞活力的影响

Fig. 5 Effect of different salt Psoraleae Fructus extracts on the viability of LLC-PK1 cells

性。但近年来,国内外学者对补骨脂及其制剂肝肾毒性的关注度越来越高<sup>[10]</sup>。如王宇等<sup>[11]</sup>发现对鼠使用灌胃的给药方式给予补骨脂乙醇提取物后,相关胆汁合成和转运酶受到破坏,发生胆汁淤积型的肝脏损伤,且补骨脂的毒性呈性别依赖性,对雌性大鼠更易造成肝脏损伤,又如 Wang 等<sup>[12]</sup>发现补骨脂甲素等黄酮类成分可通过抑制肝脏微粒体中的葡萄糖醛酸转移酶 1A1,从而使胆红素水平升高,造成肝脏毒性。本研究依据补骨脂致肝、肾损害的药理学特点,以 HK-2 细胞、Hep-G2 细胞及 LLC-PK1 作为研究对象,以细胞活力作为检测指标,对盐补骨脂水、醇提取物及其主要成分对于各细胞的毒性进行评估。结果表明盐补骨脂醇提取物及水提取物可能对肝、肾损伤产生影响,且盐补骨脂醇提取物对于肝、肾细胞的毒性要大于补骨脂水提取物。尤力都孜等<sup>[13]</sup>和阿卜杜米吉提等<sup>[14]</sup>研究表明,使用补骨脂乙醇提取物给小鼠灌胃后发现,其肝脏呈现明显的损伤,且郭兆娟<sup>[15]</sup>在使用水和乙醇对盐补骨脂进行提取后,其盐补骨脂水提取物中补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂定等毒性成分明显少于乙醇提取物,含量差异较大,在使用肝细胞对比研究后发现,补骨脂醇提取物对于肝细胞的毒性要大于补骨脂水提取物,其结果与本试验的结果相一致。由此可知,不同的提取方式可能会影响补骨脂的毒性,其原因可能是盐补骨脂在使用乙醇提取后,其毒性成分发生了改变。一些相关研究表明在补骨脂醇提取物中有效成分的含量要高于水提取物<sup>[15]</sup>,在未来的应用中,怎样平衡两者之间的关系,是以后需要进行

探讨的问题。

毒性成分方面,甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂甲素、补骨脂乙素、异补骨脂定、补骨脂定、补骨脂素、异补骨脂素可能是补骨脂致肝、肾细胞损伤的潜在成分,在 HK-2 细胞和 Hep-G2 细胞中,补骨脂甲素的毒性均大于补骨脂其他主要成分。在本研究中,虽然使用了 2 种不同物种细胞进行比较,但是在有毒成分作用的细胞中,都呈现出了剂量依赖性的毒性。研究表明,在使用异补骨脂素灌胃后发现,大鼠的肾脏系数升高,体重减轻,血清中尿素氮含量显著升高,经病理组织学检查后发现,肾脏远曲小管皮质层出现了明显的空泡变性,说明异补骨脂素可引起大鼠肾毒性<sup>[16-18]</sup>,而吴娅丽等<sup>[19]</sup>使用网络药理学方法筛选补骨脂毒性成分的推测与本研究结果相符。

对乙酰氨基酚是解热镇痛药的一种,过量使用是造成药物性肝损伤主要原因之一<sup>[20]</sup>,而马兜铃酸 A 是马兜铃酸中主要的组成物质,其靶器官为肾脏,长期使用含马兜铃酸 A 的药物会导致马兜铃酸肾病,严重时可能会发展成终末期肾病<sup>[21]</sup>。本研究对盐补骨脂的提取物与对乙酰氨基酚、补骨脂的毒性成分与马兜铃酸 A 的毒性分别进行比较后发现其毒性成分中的甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂乙素、补骨脂甲素、补骨脂定的毒性要大于马兜铃酸 A,盐补骨脂乙醇提取物的毒性要大于对乙酰氨基酚,从侧面说明了盐补骨脂及其毒性成分对肝、肾毒性的程度。

因此根据本研究结果,可在后续深入研究其体内内外肝、肾损伤及机制和临床应用时,选择合适的有

效成分或提取方式,为后续的研究提供科学依据。本研究存在一些局限性,使用 HK-2 肾小管上皮细胞、LLC-PK1 猪肾细胞以及 Hep-G2 人肝癌细胞进行体外试验并不能完全反映药物对于机体的毒副作用。因此,后续试验将基于以上结果,开展补骨脂水、醇提取物及其主要成分体内毒性的比较及相关的体内外机制方面的研究。此外,一些研究表明,不同动物种属及性别存在药物毒性的差异,后续我们将根据试验结果,开展不同种属、性别方面的研究,为后续深入研究补骨脂毒性及其机制提供试验依据,也为含补骨脂中成药的减毒研究提供思路。

综上所述,盐补骨脂水提取物、醇提取物对 HK-2 细胞、Hep-G2 细胞及 LLC-PK1 细胞均具有一定的细胞毒性,且盐补骨脂醇提取物毒性更大,补骨脂甲素、补骨脂乙素、甲基补骨脂黄酮 A、补骨脂素、异补骨脂素、异补骨脂定、补骨脂定对 HK-2 细胞、Hep-G2 细胞具有一定的细胞毒性,且补骨脂甲素的毒性要大于补骨脂其他主要成分。

## 参考文献 References

- [1] Uikei S, Yadav A S, Sharma A K, Rai A K, Raghuvanshi D K, Badkhane Y. The botany, chemistry, pharmacological and therapeutic application of *Psoralea corylifolia* L. -A review[J]. *International Journal of Phytomedicine*, 2010, 2(2): 100-107
- [2] 谭伟. 补骨脂化学成分和药理作用研究[D]. 上海: 东华大学, 2017  
Tan W. Study on chemical constituents and pharmacological action of the *Psoraleae Fructus* [D]. Shanghai: Donghua University, 2017 (in Chinese)
- [3] 中华人民共和国药典 2015 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015  
*Pharmacopoeia of People's Republic of China (PRC) 2015 edition* [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2015 (in Chinese)
- [4] 吴晓雪. 基于高速逆流色谱指纹图谱的三种含香豆素中药的质量控制研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2019  
Wu X X. Quality control study on three kinds of traditional Chinese medicine riched in coumarin based on high-speed countercurrent chromatographic fingerprint[D]. Xiamen: Xiamen University, 2019 (in Chinese)
- [5] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 张书琦, 宋少华, 王炎, 唐进法. 补骨脂及其主要成分对人正常肝细胞 L02 的损伤作用研究[J]. 中医研究, 2020, 33(4): 59-63  
Wang X Y, Li W X, Zhang H, Zhang S Q, Song S H, Wang Y, Tang J F. Study on the damage effect of *Psoraleae Fructus* and its main components on human normal hepatocyte L02[J]. *Traditional Chinese Medicinal Research*, 2020, 33(4): 59-63 (in Chinese)
- [6] 刘巧, 郭延丽, 董泰琦, 高峰, 李敏, 欧莉, 张磊, 卫培峰. 补骨脂肝损伤机制及减毒方法研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 233-239  
Liu Q, Guo Y L, Dong T W, Gao F, Li M, Ou L, Zhang L, Wei P F. Research progress on hepatotoxicity mechanism and attenuation methods of *Psoraleae Fructus*[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2021, 27(11): 233-239 (in Chinese)
- [7] 魏蒙蒙, 王树瑶, 杨维, 李鹰飞, 李川. 补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 207-219  
Wei M M, Wang S Y, Yang W, Li Y F, Li C. Chemical constituents of *Psoraleae Fructus* and its main toxic ingredients[J]. *Chinese Journal of Experimental Formulas*, 2019, 25(7): 207-219 (in Chinese)
- [8] 余凌英. 补骨脂盐炙原理及相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2010  
Yu L Y. Study on the principle and correlation of salted *Psoraleae Fructus*[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2010. (in Chinese)
- [9] Larson A M, Polson J, Fontana R J, 宋平. 对乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭: 一项美国多中心前瞻性研究结果[J]. 世界核心医学期刊文摘: 胃肠病学分册, 2006(8): 43-44  
Larson A M, Polson J, Fontana R J, Song P. Acetaminophen-induced acute liver failure caused by acetaminophen: Results of a United States multicenter, prospective study[J]. *Digest of the World Core Medical Journal: Gastroenterology*, 2006(8): 43-44 (in Chinese)
- [10] 辛丹, 颜冬梅, 王跃飞, 苏艳芳, 王虹, 高秀梅. 补骨脂及其相关化学成分的药理与毒理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(7): 70-72  
Xin D, Yan D M, Wang Y F, Su Y F, Wang H, Gao X M. *Psoraleae Fructus* and its related chemical constituents[J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2009, 11(7): 70-72 (in Chinese)
- [11] 王宇, 蒋嘉明, 孔思远, 谭红胜, 肖涟波, 张洪. 补骨脂 ADME 及其相关毒性的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(2): 276-281  
Wang Y, Jiang J M, Kong S Y, Tan H S, Xiao L B, Zhang H. A progress on ADME and the toxicity of *Psoraleae Fructus* [J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2017, 19(2): 276-281 (in Chinese)
- [12] Wang X X, Lv X, Li S Y, Hou J, Ning J, Wang J Y, Cao Y F, Ge G B, Guo B, Yang L. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Psoraleae Fructus* (*Bur-gu-Zhi*)[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 289(1): 70-78
- [13] 尤力都孜·买买提, 艾西木江·热甫卡提, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 祖力喀尔·买买提, 买合素提·卡德尔, 李治建. 补骨脂水提取物小鼠灌胃急性毒性及亚急性毒性试验研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 147-148  
MAIMAITI Youliduzi, REFUKATI Aiximujiang, ABUDUAINI Abudujilili, MAIMAITI Zulikaer, KADEER Maimhesuti, Li Z J. Acute toxicity and subacute toxicity of aqueous extract of *Psoraleae Fructus* in mice[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2017, 33(1): 147-148 (in Chinese)
- [14] 阿卜杜米吉提·阿卜力孜, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 艾西木江·热甫卡提, 尤力都孜·买买提, 李治建, 斯拉甫·艾白. 补骨脂乙醇提取物小鼠灌胃急性及亚急性毒性试验研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(31): 20-24  
Abudumijiti ABULIZI, Abudujilili ABUDUAINI, Aiximujiang REFUKATI, Youlidouzi MAIMAITI, Li Z J, Silafu AIBAI. Study on acute toxicity and subacute toxicity of ethanol of *Psoraleae Fructus* in mice by intragastric administration[J]. *China Medical Herald*, 2016, 13(31): 20-24 (in Chinese)
- [15] 郭兆娟. 补骨脂肝毒性的药物因素、毒性机制及物质基础研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021  
Guo Z J. Study on the drug factors, toxic mechanism and material basis of *Psoraleae Fructus* hepatotoxicity[D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2021 (in Chinese)
- [16] Yu Y L, Wang P L, Yu R L, Lu J X, Jiang M M, Zhou K. Long-term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats[J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): 263
- [17] 张羽, 杨莉, 毕亚男, 袁晓美, 史红, 周昆. 异补骨脂素灌胃 7 d 对大鼠的毒性及血清代谢组学研究[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(4): 289-293  
Zhang Y, Yang L, Bi Y N, Yuan X M, Shi H, Zhou K. Seven-day intragastric administration of isopsoralen induced hepatotoxicity and

serum metabonomics in rats[J]. *Journal of Toxicology*, 2019, 33(4): 289-293 (in Chinese)

- [18] 杨阔, 高茸, 申宝德, 杭凌宇, 马亚中, 袁海龙. 异补骨脂素的药理作用和肝肾损伤机制研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(11): 1399-1403, 1408
- Yang K, Gao R, Shen B D, Hang L Y, Ma Y Z, Yuan H L. Progress of pharmacological effects of isopsoralen and the mechanism of hepatic and renal damage of isopsoralen[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2021, 21(11): 1399-1403, 1408 (in Chinese)
- [19] 吴娅丽, 王晓艳, 张辉, 陈毓龙, 张明亮, 陈小菲, 牛璐, 李伟霞, 唐进法. 基于网络药理学和细胞实验的甘草缓解补骨脂所致肝损伤的药效作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1): 176-187

Wu Y L, Wang X Y, Zhang H, Chen Y L, Zhang M L, Chen X F, Niu L, Li W X, Tang J F Study on alleviating effect of Glycyrrhizae Radix Rhizoma on Psoraleae Fructus-induced liver injury based on network pharmacology and cell experiments[J]. *China Journal of Traditional Chinese Materia Medica*, 2022, 47(1): 176-187 (in Chinese)

- [20] Rajaram P, Subramanian R. Acute liver failure [J]. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 39(5): 513-522
- [21] 阳晓, 吴娟, 余学清. 马兜铃酸肾病: 仍需关注的全球性公共卫生问题[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(1): 4-7
- Yang X, Wu J, Yu X Q Aristolochic acid nephropathy: A global public health issue that still needs attention[J]. *Chinese Journal of Kidney Disease Investigation: Electronic Edition*, 2018, 7(1): 4-7 (in Chinese)

责任编辑: 秦梅



**第一作者简介:** 王庆涛, 硕士, 新疆农业大学动物医学学院, 兽医专业。2020年进入新疆农业大学学习, 同年在 中国农业大学中兽医创新研究中心进行联合培养。主要从事兽药药理与毒理方向的研究。在校期间连续两年获得学校学业奖学金, 参与国家自然科学基金面上项目和名贵中药资源可持续利用能力建设项 目。在 *Food and Chemical Toxicology*, *Food and Agricultural Immunology*, *International Journal of Molecular Sciences* 等期刊参与发表文章。始终保持着对科研的热情和期待, 具有很强的团队合作精 神, 希望能在探索生命的过程中发挥自己的价值。



**通讯作者简介:** 郝智慧, 博士, 中国农业大学教授。担任农业部新兽药审评委员会委员、农业部耐药性监控与残留委员会委员、农业部兽药典委员会委员、农业部中药材专家指导组成员。兼任中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会副秘书长、中国畜牧兽医学会动物药品学分会常务理事、中国畜牧兽医学会动物毒理学分会秘书长兼委员。主要从事中兽药药理学与毒理学、中兽药现代化、新兽药创制和兽医公共卫生相关研究工作。主持或参与科研项目 40 余项, 包括国家重点研发计划、国家 948 计划项目、国家十二五支撑计划、国际合作交流专项、国家自然科学基金项目、农业部公益性行业专项项目等, 在 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, *Phytotherapy Research* 等国内外期刊杂志发表论文 130 余篇, 获得授权发明专利 51 项; 主编(译)或副主编、参编《小动物毒理学》、《山东省药用植物志》等著作 18 部。