

菊三七致肝损伤及其毒性机制的研究进展[△]

李云鹤^{1*}, 苟小军², 王夏雷¹, 詹美榕¹, 李修龙¹, 贾益群^{1#}(1.上海中医药大学科技实验中心分析测试室,上海 201203;2.上海市宝山区中西医结合医院中心实验室,上海 201900)

中图分类号 R996.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)14-2013-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.14.28

摘要 目的:为深入研究菊三七的毒性机制提供参考。方法:以“菊三七”“毒性机制”“肝损伤”“肝窦阻塞综合征”“*Gynura segetum*”“Toxicity mechanism”“Liver damage”“HSOS”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2000年1月—2019年1月发表的中英文相关文献,对菊三七致肝损伤及其毒性机制研究进展进行综述。结果与结论:共检索到文献70 922篇,最终纳入有效文献42篇。菊三七致病的靶器官为肝脏,而菊三七诱发肝功能衰竭的毒性机制尚不明确,目前较多研究者普遍认为菊三七致肝损伤是与其所含的吡咯里西啶类生物碱(PAs)经肝代谢后生成的毒性成分有关系。不饱和型PAs、PAs毒性代谢物及细胞色素P₄₅₀酶3A在菊三七诱发肝毒性的发生和发展中起重要作用。细胞分子学水平的研究表明,不饱和型PAs可使细胞器受损、内皮细胞损伤、细胞凋亡等,进而产生较强的肝细胞毒性;且PAs诱导的肝损伤与谷胱甘肽的减少和细胞外基质降解也有密切关系。代谢组学的相关研究则从机体的整体角度出发证明了胆汁酸和氨基酸等代谢异常亦可能与其肝毒性有关。但目前对于菊三七致肝损伤的研究多集中于从毒性代谢物和细胞分子毒性的角度来研究,大多仅通过对某一两个毒性成分从某个单一角度采用多种分析方法进行中药毒性及其机制的探究,而对于菊三七致肝损伤的系统性和整体性研究较少。因此,今后研究者可应用系统生物学和生物信息科学,采用系统的、综合的研究思路和手段从整体水平上动态的对一个体系加以阐述探究。

关键词 菊三七;吡咯里西啶类生物碱;肝损伤;肝窦阻塞综合征;毒性机制;研究进展

随着中医药现代化与国际化的迅速发展,中药及其制剂在全球医疗和保健中的应用都愈发广泛^[1]。而近年来,中药安全性问题却日渐突显。由于我国地袤物博,各地区自然环境与人物环境差异巨大,加之中草药的种类复杂繁多,导致存在因地域差别而带来的同名异物现象较普遍^[2],真伪混淆、同名错用带来的严重后果如造成患者肝损伤甚至中毒致死^[3],应引起高度重视。

三七和景天三七作为心脑血管疾病的常用中药,均具有活血化瘀、止血止痛的功效,在临床上应用广泛^[4-5]。菊三七为菊科菊三七属植物菊叶三七[*Gynura segetum* (Lour.) Merr.]的根或全草,又名“红背三七”“狗头三七”,有破血散瘀、消肿止血之功效,始载于《滇南本草》。景天三七(*Sedum aizoon* L.)为景天科景天属多年生草本植物,又名“费菜”,是我国历史悠久的药食两用植物^[6]。菊三七因含有吡咯里西啶类生物碱(PAs),可引起肝小静脉损伤,导致肝窦阻塞综合征(HSOS)^[7]。而具有毒性的菊三七因与三七、景天三七有相似的功效,加之菊三七与景天三七在民间又都被称作“土三七”,因此菊三七容易被误食而引发肝血窦等肝损伤病症,后果严重^[8]。笔者以“菊三七”“毒性机制”“肝损伤”“肝窦阻塞综合征”“*Gynura segetum*”“Toxicity mechanism”“Liver damage”“HSOS”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2000年1月—2019年1月发表的中文

英文相关文献。结果,共检索到文献70 922篇,最终纳入有效文献42篇。现对菊三七致肝损伤的发展及其毒性机制进行综述,旨在为深入研究菊三七的毒性机制提供依据,同时为临床寻求有效的治疗方法提供思路。

1 菊三七与HSOS

HSOS,又被称为肝小静脉闭塞症(Hepatic veno-occlusive disease, HVOD),是以肝窦内皮细胞毒性损伤引起的肝肿大、腹水和高胆红素血症为特征的一种肝功能异常和门静脉高压的肝脏血管性疾病^[9-10]。临床症状主要以腹水、腹胀、腹痛、黄疸、肝肿大、肝区疼痛等为特征表现,实验室检查以肝功能损害为主,血清生化指标上以丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)升高和白蛋白(ALB)降低为主,病理上是以肝小静脉壁增厚、肝纤维化、管腔狭窄,继而发生肝细胞萎缩、弥散性肝纤维化和肝硬化门脉高压为主要特征^[11]。在西方国家,HSOS被认为是一种常见的与大剂量化疗、放疗和骨髓造血干细胞移植(HSCT)有关的并发症^[12-13]。而在国内,多数HSOS患者则是因服用含PAs的中草药所致^[14]。我国学者侯景贵^[15]在1980年首次报道了关于服用菊三七致HVOD的2例临床病例,引起了人们的关注。近年来,国内因服用菊三七而引发的中毒报道日益增多,已逐渐引起临床重视^[16-18]。中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组的报告曾指出,我国以PAs导致HSOS的患者中,因误食菊三七而导致HSOS的患者约占50.0%~88.6%^[19]。由此可见,菊三七因含有PAs,其所致的HSOS应引起临床高度重视。

△ 基金项目:上海市宝山区中西医结合医院国家自然科学基金培育专项项目(No.GZRPYJJ-201605)

* 硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:021-51322387。E-mail:herblyh@163.com

通信作者:高级工程师,硕士生导师。研究方向:药物分析。电话:021-51323028。E-mail:yqjia1961@126.com

2 菊三七主要毒性成分的分离鉴定及菊三七致肝损伤动物模型的建立

菊三七主要含有生物碱类、黄酮类、色原酮类、香豆素类、酚酸类、萜类、甾醇类等多种结构类型的化合物^[20]。其中, PAs为菊三七的主要肝毒性成分^[21],可引起肝细胞出血性坏死并引发HSOS^[22]。早在1990年,我国研究者袁珊琴等^[23]就已开始对菊三七中的生物碱进行研究,分离并鉴定了包括已知的千里光碱(Senecionine)、千里光菲灵碱(Seneciphylline),和未知的新成分菊三七碱甲(Sineciphyllinine)、菊三七碱乙[(E)-sineciphylline]在内的4个生物碱。直至2006年,高新生等^[24]从菊三七根部中提取并鉴定了超过5种以上的有毒性的PAs成分,其中包括具有强肝毒性的千里光碱、全缘千里光碱和千里光菲灵碱;同时,该研究初步建立了菊三七致小鼠HSOS模型。

为了更深入地研究其发病机制,2011年,宋宇等^[25]给大鼠灌胃不同浓度的菊三七水煎剂,结果发现灌胃的给药浓度、剂量以及大鼠的性别均直接影响着造模的成功率;结合给药后的大鼠肝脏病理切片变化,该研究最终使用雄性SD大鼠成功建立了HSOS模型。苟小军等^[26]也通过实验证明菊三七水煎剂灌胃法能够成功复制HSOS模型,且在病理机制上与人类HSOS相似。

3 菊三七致肝损伤的发病机制

菊三七诱发肝功能衰竭的毒性机制尚不明确,目前研究者普遍认为菊三七致肝毒性是与其所含的PAs经肝代谢后生成的毒性成分有关系;此外,细胞分子水平的相关研究也表明,不饱和型PAs可使细胞器受损、内皮细胞损伤、细胞凋亡等,进而产生较强的肝细胞毒性;近年来兴起的代谢组学的相关研究也从机体整体角度出发证明了PAs可通过介导胆汁酸代谢、氨基酸代谢等代谢异常致肝损伤的毒性机制。

3.1 毒性代谢物相关研究

3.1.1 PAs毒性代谢物 PAs的结构是由千里光次酸和千里光次碱两种基本成分构成,属于双环氨基醇衍生物,可分为饱和型和不饱和型。饱和型无明显毒性或低毒性,而不饱和型具有极强的肝毒性^[27]。不饱和型PAs进入肝脏后,可通过细胞色素P₄₅₀酶(CYP)3A的催化发生氧化和去甲基化反应,生成活性中间代谢物脱氢吡咯烷生物碱(DHPAs),再经水解后生成脱氢裂碱(DHR)。DHPAs和DHR可以与蛋白结合形成吡咯蛋白加合物(PPAs),进而损伤肝窦内皮细胞^[28],这可能是PAs诱导HSOS的主要原因。Yang M等^[28]以人肝窦内皮细胞(HSEC)和人肝癌细胞HepG2这两种缺乏CYP酶活性的细胞为对象,测定了DHPAs和DHR的直接细胞毒性,证明了活性代谢物可介导PAs中毒,并在研究中揭示了DHPAs和DHR(尤其是DHPAs)为导致PAs诱发肝损伤的重要反应代谢物。该研究还对DHPAs和DHR的毒性强弱进行了直接比较,发现DHPAs具有比DHR更高的毒性效力,因此DHPAs被证明是主要引起PAs中毒的主

要致病代谢物^[29]。Chojkier M等^[27]还发现CYP3A的诱导剂和抑制剂可分别加速和阻断PAs的代谢,通常CYP3A诱导剂会增强PAs的毒性,而CYP3A抑制剂则会减弱PAs的毒性。

由此可见,不饱和型PAs、PAs毒性代谢物及CYP3A酶在菊三七诱发肝损伤的发生和发展中具有重要的作用。

3.1.2 PA氮-氧化物代谢物的激活 在多种植物中,PAs与PA氮-氧化物是共存的,Yang MB等^[29]在研究中确定了PA氮-氧化物可在人体内诱发HSOS,也证实了PA氮-氧化物在啮齿类动物体内的肝毒性。该研究还利用啮齿类动物模型确定了由PAs代谢激活形成的PPAs是由PA氮-氧化物代谢产生的,其中PPAs可引起肝毒性,但PA氮-氧化物诱导的肝毒性一般远低于其相应的PAs。虽然PA氮-氧化物代谢物一般无活性,可通过尿液排出,但过量的代谢物可进一步转化为有毒的环氧化合物,损害细胞功能^[30]。

3.2 细胞分子学相关研究

对于菊三七致肝毒性的前期研究大多集中于PAs的代谢毒性,近年来,随着细胞分子生物学的发展,研究方向开始转向了细胞毒性层面,并发现在菊三七致肝损伤发生与发展的整个过程中,不仅代谢物起了关键作用,体内细胞毒性的作用也不可忽视。

3.2.1 PAs的细胞毒性 有研究表明,不饱和型PAs的环1,2位双键上能形成烯丙醇酯结构,此结构通过与肝细胞中DNA、RNA、酶和蛋白质等亲核基团的结合而发生烷基化反应,进而使肝细胞的细胞膜、线粒体、内质网等细胞器受损而产生功能性障碍,最终表现出较强的肝细胞毒性^[31]。

3.2.2 PAs诱导的肝损伤与谷胱甘肽(GSH)的减少有关 细胞内的GSH一般以还原形式存在,在氧化应激过程中可转化为氧化形式。GSH是一种重要的细胞内抗氧化剂,其能与有毒物质结合,参与致癌物质、自由基和过氧化物的解毒过程,从而最终保护细胞和器官免受氧化应激诱导的毒性损伤。而PAs和PA氮-氧化物会消耗体内的GSH,这使得肝小叶第三区域的肝窦内皮细胞更容易受损^[28]。有研究表明,肝腺泡第三区的肝细胞含有丰富的CYP酶,因此PAs所致HSOS主要集中于肝腺泡分区的第三区,该区中具有解毒作用的GSH含量较少,且肝窦内皮细胞中的GSH更少,故PAs在氧化应激后更容易造成肝窦及内皮细胞损伤^[32]。Chen Y等^[33]的体外研究也表明,细胞内GSH在调节PAs诱导的细胞毒性中起重要作用。Yang MB等^[29]的体外研究同样表明,PAs诱导的HSOS与血窦内皮细胞中GSH的消耗有关,这表明PAs诱导的氧化应激反应能促进肝窦内皮细胞损伤,进而造成肝损伤。

3.2.3 PAs诱导的细胞凋亡 Liu W等^[34]的体外研究结果显示,PAs能抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,且呈剂量依赖性。上述作用的机制之一是其可降低抗凋亡蛋白Bcl-xL的表达和提高促凋亡蛋白Bax的表达,其中Bax

可促进细胞色素C从线粒体中释放从而促进细胞凋亡。另一种观点则认为, PAs诱导细胞凋亡的机制是通过降低抗凋亡蛋白Bcl-xL或p53的表达和增加促凋亡蛋白Bax的表达, 以达到抑制肝细胞增殖的目的, 从而实现PAs诱导细胞凋亡^[28]。Zuckenman M等^[35]进行的体外研究发现, PAs在高浓度下可导致细胞坏死, 在较低浓度下还会加快细胞凋亡, 促使β微管蛋白破坏以及核染色体异常。进一步研究发现, PAs能刺激单核细胞分泌肿瘤坏死因子α(TNF-α)、内皮素1(ET-1)和白细胞介素1β(IL-1β)等细胞因子。其中, TNF-α能诱导正常的内皮细胞发生凋亡, TNF-α、IL-1β则可维持血液高凝状态^[31]。这表明细胞凋亡在HSOS的发生、发展中也具有重要作用。

3.2.4 细胞外基质(ECM)降解 ECM起着维持细胞正常结构和生理功能的作用, 基质金属蛋白酶(MMPs)能够降解大部分ECM成分。当MMPs异常增长时, ECM则被过度降解, 进而促使原本正常的细胞表型和功能被破坏^[36]。Yu XZ等^[37]通过建立HSOS大鼠模型发现在菊三七致HSOS的早期, 肝窦内皮细胞损伤与MMPs表达增加有相关性, MMPs表达增多会使ECM降解增多, 从而破坏肝窦内皮细胞的连续性。因此, 在菊三七致HSOS的初期病理阶段, 发生肝窦内皮细胞结构的不连续性有可能与该区肝窦细胞内高表达的MMPs有关, 从而最终导致细胞功能和表型的破坏。

3.3 代谢组学相关研究

代谢组学的研究可以揭示生物体在受到药物干扰后自身内源性代谢产物的变化引起的内在毒性机制^[38], 从而从整体角度来评价菊三七致肝损伤的机制。房莲相^[39]对小鼠HSOS模型及临床HSOS患者进行血清代谢图谱分析, 结果发现, 菊三七致肝损伤与其胆汁酸的肠肝循环遭到破坏、进而使胆汁酸代谢紊乱有关。仇守蓓^[40]应用超高效液相-质谱法对不同时间点、不同给药剂量下的菊三七灌胃大鼠的血清、尿液和肝组织代谢物进行代谢轮廓分析, 并对给药组与空白组的内源性代谢物进行多元统计学分析, 在得到差异代谢物的基础上进一步鉴定筛选出16个潜在标志物, 以及12条代谢通路, 该研究最终表明菊三七致肝损伤机制可能与氨基酸代谢、脂肪代谢及能量代谢等紊乱有关, 从而揭示了菊三七的毒性机制。林珠灿等^[41]采用超高效液相-四极杆飞行时间质谱法建立了空白组与菊三七总生物碱给药组大鼠的血清代谢指纹图谱, 并利用多元统计分析比较了两组间代谢物的图谱差异, 筛选鉴定出34个可作为肝毒性潜在生物标记物的差异代谢物, 该研究表明菊三七总生物碱致肝损伤可能与氨基酸代谢、核苷酸代谢及脂质代谢等途径的异常有关, 最终从代谢组学的角度初步探索了菊三七总生物碱致肝损伤的作用机制。詹美榕等^[42]在基于液相色谱-串联质谱技术的基础上, 检测给予菊三七后大鼠尿液内源性代谢物的变化, 并进行多元统计分析, 筛选并鉴定出40个差异代谢物, 7条主要代谢通路, 该研究表明菊三七诱导大鼠肝损伤的机制可能与苯丙

氨酸代谢、烟酸代谢、烟酰胺代谢及维生素B₂代谢有关。

代谢组学方面的研究表明, 菊三七进入机体后使内源性代谢物发生明显的差异变化, 导致体内氨基酸、胆汁酸等代谢紊乱, 进而导致肝毒性。这点与前期大量研究中的观点“PAs激活体内毒性代谢物进而引发肝损伤”的结论相照应。

4 结论

由于中药对机体的调控作用是整体性的, 因此对于中药引发的药源性肝损伤, 也应从整体的角度出发进行研究, 以符合中医药的“整体性”理论。而目前, 对于菊三七致肝损伤的研究多集中于从毒性代谢物和细胞分子毒性的角度来研究, 大多仅通过对某一两个毒性成分或从某个单一角度采用多种分析方法进行中药毒性作用及其机制的探究, 而对于菊三七致肝损伤的系统性和整体性研究较少, 不利于全面的阐明中药菊三七对机体的影响。因此, 今后研究者可应用系统生物学和生物信息科学等方法, 采用系统的、综合的研究思路 and 手段从整体水平上动态地对一个集合体系(组织、细胞或生物体)的特征、活动规律和相互联系加以研究, 这可能会是菊三七致肝损伤相关机制研究的一个突破口, 从而有助于临床医务人员在了解其中毒机制的水平上寻求更有效的治疗手段。

参考文献

- [1] 宋海波, 韩玲. 中药肝损伤的流行特点、风险因素及评价[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(4): 291-305.
- [2] 朱彦, 高博, 崔蒙. 中药名称同名异物及同物异名情况统计分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4422-4425.
- [3] 高燕菁, 闫杰, 杨玉英, 等. 菊三七致药物性肝损伤3例分析[J]. 北京中医药, 2018, 37(6): 577-579.
- [4] 张洁. 中药三七的药理作用及研究进展[J]. 中国卫生产业, 2017, 14(28): 40-41.
- [5] 韩炜, 李明晓, 吕重宁, 等. 景天三七茎叶的化学成分研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(27): 33-36.
- [6] 陈克克, 强毅. 费菜不同部位脂溶性成分的GC-MS比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 77-81.
- [7] LIN G, WANG JY, LI N, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*[J]. *J Hepatology*, 2011, 54(4): 666-673.
- [8] QIU SB, ZHANG HX, FEI QQ, et al. Urine and plasma metabolomics study on potential hepatotoxic biomarkers identification in rats induced by *Gynura segetum*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 216(1): 202-210.
- [9] FAN CQ, CRAWFORD JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease) [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4): 332-346.
- [10] WANG JY, GAO H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *J Digest Dis*, 2014, 15(3): 105-107.
- [11] 朱晚林, 陈韶华, 陈卫星, 等. 肝小静脉闭塞病50例临床分析[J]. 中华消化杂志, 2012, 3(9): 620-624.
- [12] DELEVE LD, SHULMAN HM, MCDNAL GB. Toxic in-

- jury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) [J]. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(1):27-42.
- [13] GOZDZIK J, KRASOWSKAKWIECIEŃ A, WEDRYCHOWICZ A. Sinusoidal obstruction disease (SOS), previous hepatic venoocclusive disease (VOD) still serious complication after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Przegląd Lekarski*, 2008, 65(4):203-208.
- [14] 张艳亭, 李爽, 周东辉, 等. 肝窦阻塞综合征 35 例临床分析及文献复习 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(12):936-939.
- [15] 侯景贵. 肝小静脉闭塞病: 附 2 例报告 [J]. *中华内科杂志*, 1980, 19(3):187-191.
- [16] WANG X, QI X, GUO X. Tusanqi-related sinusoidal obstruction syndrome in China [J]. *Medicine*, 2015, 94(23):e942.
- [17] GAO H, RUAN JQ, CHEN J, et al. Blood pyrrole-protein adducts as a diagnostic and prognostic index in pyrrolizidine alkaloid-hepatic sinusoidal obstruction syndrome [J]. *Drug Des Devl Ther*, 2015, 9(25):4861-4868.
- [18] 魏霞, 李高升. 28 例土三七致肝小静脉闭塞综合征的临床特点分析 [J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(5):649-651.
- [19] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见: 2017 年, 南京 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9):1627-1637.
- [20] 程敏, 汤俊. 菊三七中吡咯里西啶类化学成分及其药理毒理作用的研究进展 [J]. *中国药师*, 2018, 21(12):2206-2210.
- [21] 朱柏仁, 濮社班, 徐德然, 等. 菊三七属植物化学成分及药理作用的研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2012, 31(4):1-4.
- [22] 高虹, 王吉耀. 吡咯里西啶生物碱相关肝窦阻塞综合征的循证临床研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(9):979-980.
- [23] 袁珊琴, 顾国明. 菊叶三七生物碱成分的研究 [J]. *药学报*, 1990, 25(3):191-197.
- [24] 高新生, 肖绍树, 贺降福. 土三七生物碱成分分析及肝小静脉闭塞病小鼠模型建立 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2006, 14(5):311-313.
- [25] 宋宇, 禹铮, 樊艳华, 等. 土三七水煎剂所致肝小静脉闭塞病大鼠模型的建立 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(8):860-864.
- [26] 苟小军, 曹健美, 侯立新. 土三七诱导肝小静脉闭塞病大鼠模型研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(5):86-90, 101.
- [27] CHOJKIER M. Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids [J]. *J Hepatol*, 2003, 39(3):437-446.
- [28] YANG M, RUAN J, FU PP, et al. Cytotoxicity of pyrrolizidine alkaloid in human hepatic parenchymal and sinusoidal endothelial cells: firm evidence for the reactive metabolites mediated pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity [J]. *Chemico Biological Interactions*, 2016, 243(5):119-126.
- [29] YANG MB, RUAN JQ, GAO H, et al. First evidence of pyrrolizidine alkaloid N-oxide-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in humans [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(12):3913-3925.
- [30] CHOU MW, WANG YP, YAN J, et al. Riddelliine N-oxide is a photochemical and mammalian metabolite with genotoxic activity that is comparable to the parent pyrrolizidine alkaloid riddelliine [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 145(3):239-247.
- [31] NEUMAN MG, COHEN L, OPRIS M, et al. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloids [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(4):825-843.
- [32] 文良志, 孙文静, 刘凯军, 等. 吡咯里西啶生物碱性肝损伤研究进展 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(4):35-37, 52.
- [33] CHEN Y, JI L, WANG H, et al. Intracellular glutathione plays important roles in pyrrolizidine alkaloids-induced growth inhibition on hepatocytes [J]. *Environ Toxicol Phar*, 2009, 28(3):357-362.
- [34] LIU W, LI X, ZHOU B, et al. Differential induction of apoptosis and autophagy by pyrrolizidine alkaloid clivorine in human hepatoma Huh-7.5 cells and its toxic implication [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179379.
- [35] ZUCKERMAN M, STEENKAMP V, STEWART MJ. Hepatic veno-occlusive disease as a result of a traditional remedy: confirmation of toxic pyrrolizidine alkaloids as the cause, using an in vitro technique [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(9):676-679.
- [36] 李世英, 汪艳. 土三七致肝窦阻塞综合征的发生机制与临床诊治研究进展 [J]. *肝脏*, 2018, 23(6):540-542.
- [37] YU XZ, JI T, BAI XL, et al. Expression of MMP-9 in hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by *Gynura segetum* [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(1):68-75.
- [38] 林寓淞, 张再良, 周里钢. 基于系统生物学探讨中医气化学说在糖尿病的应用 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(5):780-783.
- [39] 房莲相. 菊三七中肝毒性吡咯里西啶生物碱的分析与毒性研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2014.
- [40] 仇守蓓. 基于代谢组学的中药菊三七致肝毒性机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [41] 林珠灿, 易开, 许文, 等. 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法研究菊三七总生物碱致肝毒性的血清代谢组学 [J]. *分析科学学报*, 2018, 34(3):297-302.
- [42] 詹美榕, 苟小军, 陈龙, 等. 基于尿液代谢组学的土三七诱导大鼠肝损伤的机制研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(1):60-65.

(收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-06-18)

(编辑: 孙冰)