

DOI: 10.13652/j.spjx.1003.5788.2022.90055

胶红酵母胞外多糖抗氧化活性及其对 药物性肝损伤的护肝机制

Antioxidant activity of exo-polysaccharide from *Rhodotorula mucilaginosa*
CM-1 and its protective mechanism against drug-induced liver injury

李梅林 马文锦 王 博 周彦兵

LI Mei-lin MA Wen-jin WANG Bo ZHOU Yan-bing

张永显 于长青 彭 涛

ZHANG Yong-xian YU Chang-qing PENG Tao

(甘肃省轻工研究院有限责任公司, 甘肃 兰州 730000)

(Gansu Institute of Light Industry Limited Liability Company, Lanzhou, Gansu 730000, China)

摘要:目的: 研究胶红酵母(*Rhodotorula mucilaginosa* CM-1)胞外多糖对小鼠药物引起肝损伤的保护作用, 分析其潜在的分子机制。方法: 在多糖抗氧化活性的基础上评估胶红酵母胞外多糖组分 RmEPS-11 对小鼠异烟肼(INH)和利福平(RIF)引起的肝脏毒性的影响。结果: 与 INH 和 RIF 处理的小鼠相比, RmEPS-11 给药后血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平和肝脏丙二醛(MDA)含量显著降低, 肝脏超氧化物(SOD)活性和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)含量显著恢复; 此外, 肝脏的组织病理学损伤和凋亡肝细胞数量改善显著; 保护作用主要是由于细胞色素 P450E1(CYP2E1) mRNA 表达水平的调节, 导致有害自由基和活性氧的形成减少, 同时伴随着其抗氧化能力的显著诱导。结论: 由胶红酵母 *R. mucilaginosa* CM-1 菌株提取的多糖 RmEPS-11 能够对 INH 和 RIF 引起的小鼠急性肝损伤有一定的保护作用。

关键词: 胶红酵母; 胞外多糖; 抗氧化; 护肝

Abstract: Objective: To study the protective effects of exo-polysaccharide of *Rhodotorula mucilaginosa* on drug-induced liver injury in mice and analyze its potential molecular mechanism, so as to provide scientific basis for the application of exo-polysaccharide of *Rhodotorula mucilaginosa* in functional food and drugs. **Meth-**

ods: Based on the antioxidant activity of polysaccharides, the effects of exo-polysaccharide component RmEPS-11 from *Rhodotorula mucilaginosa* on liver toxicity induced by INH and RIF in mice were evaluated. **Results:** Compared with the mice treated with INH and RIF, the levels of ALT and AST in serum and the content of MDA in liver were significantly decreased, while the activity of SOD and the content of GSH in liver were significantly restored. In addition, the histopathological damage of liver and the number of apoptotic hepatocytes were also significantly improved. The mechanism study showed that the protective effect was mainly due to the regulation of CYP2E1 mRNA expression level, resulting in the reduction of harmful free radicals and ROS formation, accompanied by the significant induction of antioxidant capacity. **Conclusion:** The polysaccharide RmEPS-11 extracted from *R. mucilaginosa* CM-1 can protect mice from acute liver injury induced by INH and RIF.

Keywords: *Rhodotorula mucilaginosa*; exo-polysaccharide; antioxidation; liver protection

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是指在应用治疗剂量的药物时, 由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤, 或肝脏对药物及代谢产物的过敏反应所致的疾病^[1]。DILI 约占所有药物不良反应的 3.0%~9.0%, 占肝炎患者的 10%, 随着临床药物种类的不断增多, DILI 的发病率也随之增多。DILI 目前尚无特效疗法, 关键是早发现、早停药, 并特异性地给予保肝解毒药物, 其治疗基本原则是停止用药、查明原因、对症支持治疗^[2]。因此, 重视和加强 DILI 的发生与防治尤为重要。

基金项目: 甘肃省重点人才项目(编号: 2020RCXM078); 西北特色农畜产品深加工国家地方联合工程研究中心项目(编号: 发改高技[2015]3173 号)

作者简介: 李梅林(1991—), 女, 甘肃省轻工研究院有限责任公司工程师, 硕士。E-mail: 18298432550@163.com

收稿日期: 2021-06-01

胶红酵母(*R. mucilaginosa*)是酵母种属的一种,为单细胞真核生物^[3-4]。课题组前期通过形态学、碳源/氮源同化试验及 18S rDNA 生物学方法,鉴定菌株 CM-1 为胶红酵母菌(*R. mucilaginosa*)。从 *R. mucilaginosa* CM-1 无机培养基中分离得到水溶性胞外多糖 RmEPS,其产量为 7.35 g/L,多糖 RmEPS 经纤维素交换柱、凝胶渗透等纯化方法可得到单一组分多糖 RmEPS-11。文章拟通过研究胶红酵母胞外多糖对小鼠药物引起肝损伤的保护作用,分析其潜在的分子机制,为胶红酵母胞外多糖在功能性食品与药品中的应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 材料与试剂

昆明小鼠:体重 16~24 g,雄性,动物许可证号 SCXK(京)2016-0006,北京维通利华实验动物技术有限公司;

胶红酵母(*Rhodotorula mucilaginosa* CM-1)菌株:陕西科技大学食品与生物工程学院微生物研究室;

抗坏血酸:分析纯,河北鸿韬生物工程有限公司;

1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH):分析纯,北京百奥莱博科技有限公司;

2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐(ABTS):分析纯,湖南韵邦生物医药有限公司;

偶氮二异丁脒盐酸盐(AAPH):分析纯,上海基星生物科技有限公司;

异烟肼(INH):生物试剂,西安利君制药有限责任公司;

利福平(RIF):生物试剂,钟祥市耀威生物科技有限公司;

水飞蓟素(Silymarin):生物试剂,上海西宝生物科技股份有限公司;

超氧化物歧化酶(SOD)测试盒、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)检测试剂盒:上海朝瑞生物科技有限公司;

2,4-二硝基苯肼:分析纯,成都联禾化工医药有限责任公司。

1.1.2 仪器与设备

酶标分析仪:HBS-1096A 型,南京德铁实验设备有限公司;

高速冷冻离心机:CT15RT 型,上海天美生化仪器设备有限公司;

数显恒温水浴锅:HH-4 型,金坛市宏华仪器厂;

实时荧光定量 PCR 仪:M381409 型,北京中西远大科技有限公司。

1.2 试验方法

1.2.1 抗氧化活性 根据课题组^[5]前期研究测定 DPPH 自由基、ABTS 自由基和氧自由基清除能力,以及还原力。

1.2.2 对异烟肼和利福平肝毒性的保护作用 将雌雄小鼠随机分为 4 组,雌雄各半,每组 8 只。小鼠饲养 1 周后,采用相同给药方式,每天给药 1 次,持续给药 7 d,其他饲养条件正常,最后 1 d 给药后,禁食禁水 12 h 后进行采样处理。试验组:① 空白对照组:注射 0.9% NaCl 溶液(20 mL/kg 的 0.9% NaCl 注射液);② INH 模型对照组:灌胃给药 INH(以 0.74 mmol/kg 按 0.2 mL/10 g 体重);③ RmEPS-11 模型处理组:在 INH 模型组基础上,注射 RmEPS-11 溶液(按 100 mg/kg 进行肝保护)和 300 mg/kg RIF;④ 水飞蓟素组:100 mg/kg 水飞蓟素和 300 mg/kg RIF 体重灌胃。

1.2.3 脏器指数测定及样品处理

(1) 血样处理和脏器指数测定:根据文献^[6-9]并修改。每只小鼠称重后,摘取眼球取血,将血样保存用于后期生物理化指标测定,包括丙氨酸转氨酶(ALT/GPT)、天冬氨酸转氨酶(AST/GOT)、超氧化物歧化酶(SOD)、蛋白质总浓度(T-Protein),丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)等。脱臼处死小鼠,剖腹取出肝和肾,观察其颜色及大小变化程度,称重。取肝脏右叶部分组织,一部分冻存用于测定生物指标,一部分样品用锡箔纸包好放入无 RNAase 的 EP 管中,液氮速冻后转入 -80 °C 冰箱用于后期分子学试验;另一部分用 10% 福尔马林固定后,用于后续光镜下检验其病理学变化。

(2) 肝匀浆制备:将保存的部分肝脏用生理盐水清洗,精确称重,剪碎,与生理盐水混匀制备肝匀浆组织^[10],离心,上清液于 4 °C 保存。

(3) ALT/GPT 的测定:按照试剂盒要求测定。

(4) AST/GOT 的测定:按照试剂盒要求测定。

1.2.4 T-Protein 测定 按照试剂盒要求测定。

1.2.5 SOD 测定 按照试剂盒要求测定。

1.2.6 MDA 测定 按照试剂盒要求测定。

1.2.7 GSH-PX 测定 按照试剂盒要求测定。

1.2.8 病理学研究 经 HE 染色剂染色后^[11],光镜下观察肝组织的病理学变化。正常:肝组织结构相对正常,无变性等;1 级:小叶结构正常,肝细胞略有脂肪变性,伴有轻度坏死;2 级:变性程度加重,肝小叶可见明显坏死;3 级(+++):肝小叶结构不清,可见明显的大片状坏死病灶。

1.2.9 相关基因 *CYP2E1* 及表达 采用荧光实时定量 PCR 对其相关基因 *CYP2E* 进行定量表达。以 *GAPDH* 为内参基因,将 -80 °C 冻存的小鼠肝脏在 mRNA 转录水平上进行 *CYP2E1* 和 *CYP1A2* 的差异研究。

1.2.10 总 RNA 的提取纯化 根据文献^[12-15]并修改。

(1) 破碎匀浆:将样品分别从 -80 °C 冰箱中取出,加入液氮用研钵反复研磨成粉末状,并于冻融前研碎,转至

加入 RNAiso Plus 的裂解液中, 振荡混匀。将匀浆液转移至离心管中, 室温静置 5 min, 4 °C、12 000 r/min 离心 5 min。

(2) 提取: 将氯仿加至匀浆裂解液中, 振荡混匀, 静置。4 °C、12 000 r/min 离心 5 min, 吸取上清液, 加入等体积异丙醇, 混匀, 静置, 4 °C、12 000 r/min 离心 5 min。

(3) RNA 沉淀的清洗和溶解: 向沉淀中加入乙醇溶液, 4 °C、12 000 r/min 离心 5 min, 除去乙醇, 添加一定量的 RNase-free 水溶解沉淀, 待 RNA 沉淀完全溶解后于 -80 °C 保存。

(4) 荧光实时定量 PCR: 按照试剂盒说明加样, 在普通 PCR 的退火温度附近选择几个温度, 用同一样品, 得到 C_t 值最小的为最佳温度。

(5) 统计学处理: 采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理。

2 结果与分析

2.1 抗氧化活性分析

2.1.1 DPPH 自由基清除能力 由图 1(a) 可知, DPPH 自由基清除活性随样品质量浓度的增加而增加。当样品质量浓度为 8 mg/mL 时, RmEPS-11 和维生素 C 的清除率分别为 66.15%, 97.62%。RmEPS-11 的 IC_{50} 值为 2.96 mg/mL。综上, RmEPS-11 具有较高的 DPPH 自由基清除能力, 提示 RmEPS-11 可以将电子或氢供给

DPPH 自由基。

2.1.2 ABTS 自由基清除能力 由图 1(b) 可知, RmEPS-11 对 ABTS 自由基的清除能力随样品质量浓度的增加而增加。当样品质量浓度为 8 mg/mL 时, RmEPS-11 和维生素 C 的清除率分别为 82.80%, 99.57%, 说明 RmEPS-11 表现出一定的 ABTS 自由基清除活性。

2.1.3 还原力 由图 1(c) 可知, 当样品质量浓度为 0~8 mg/mL 时, 还原能力随样品浓度的增加而增大, 当样品质量浓度为 8 mg/mL 时, 还原力高达 0.753。

2.1.4 氧自由基清除能力(ORAC 值) 经计算, RmEPS-11 的 ORAC 值为 $(560.38 \pm 6.45) \mu\text{mol TE/g}$ 。由图 1(d) 可知, RmEPS-11 具有强的氧自由基清除能力, 主要因为多糖的氢原子贡献给了环上的 C—H 键或醛糖、糖醛酸上的 O—H 和其他位点来清除自由基。

2.2 肝功能活性分析

由表 1 可知, 通过异烟肼和利福平处理后 AST 和 ALT 含量显著提高 ($P < 0.01$), 表明其增大了肝脏的氧化应激。与空白对照组相比, 模型组 AST 和 ALT 含量显著升高 ($P < 0.01$)。阳性对照组和 RmEPS-11 治疗组与 INH 模型对照组相比, AST、ALT 含量显著降低 ($P < 0.01$), 因此 AST、ALT 可作为异烟肼和利福平肝毒性的评估指标。MDA、SOD 和 GSH 含量也有类似变化。异烟肼和利福平处理后, 试验鼠体内 MDA 含量升高, SOD

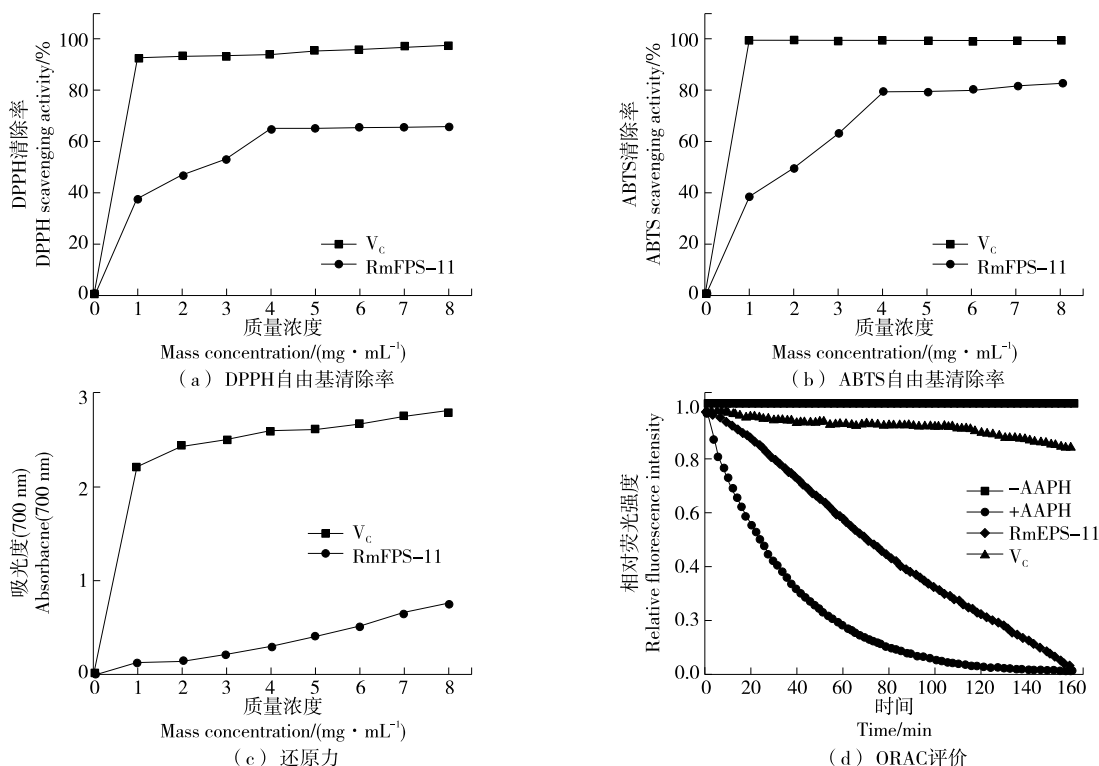


图 1 多糖 RmEPS-11 和抗坏血酸的抗氧化活性

Figure 1 Free radical scavenging and reducing power activities of ascorbic acid and RmEPS-11

表 1 通过 RmEPS-11 治疗后血清中 ALT、AST、SOD、MDA、GSH 含量[†]

Table 1 Effects of RmEPS-11 on serum ALT, AST levels and hepatic SOD activity, MDA and GSH content in rats

组别	ALT/U	AST/U	SOD/(U · mg ⁻¹)	MDA/(nmol · L ⁻¹)	GSH/(μmol · L ⁻¹)
空白对照组	64.5 ± 6.3	70.5 ± 9.6	81.4 ± 10.8	21.6 ± 5.6	68.2 ± 8.8
INH 模型对照组	168.2 ± 13.0 ^a	170.6 ± 12.6 ^a	40.2 ± 9.6 ^a	50.2 ± 6.9 ^a	39.4 ± 10.2 ^a
RmEPS-11 模型处理组	79.5 ± 8.5 ^b	80.8 ± 9.7 ^b	72.5 ± 8.2 ^b	24.2 ± 9.0 ^b	59.4 ± 7.5 ^b
水飞蓟素组	81.2 ± 12.4 ^b	86.5 ± 8.9 ^b	73.5 ± 7.3 ^b	25.4 ± 8.2 ^b	58.4 ± 8.3 ^b

[†] a 表示与空白对照相比 $P < 0.01$; b 表示与 INH 模型对照组相比 $P < 0.05$ 。

和 GSH 含量降低 ($P < 0.01$), 与空白对照组相比, 表明脂质过氧化, 导致异烟肼和利福平中毒。阳性对照组和 RmEPS-11 治疗组与 INH 模型对照组相比, 能降低 MDA 含量、调高 SOD 和 GSH 含量, 最终接近模型组 ($P < 0.01$), 表明 RmEPS-11 在逆转肝损伤过程中起到一定作用。

由图 2 可知, 对照组的小鼠肝脏病理切片显示正常组织形态; 用异烟肼和利福平处理的试验鼠呈现肝硬化、经典的组织凝固性坏死、大量纤维化、单核细胞浸润、出血、脂肪变性和再生结节的形成。RmEPS-11 治疗组和阳性对照组中未发现组织病理学变化。综上, RmEPS-11 能够治疗和改善异烟肼和利福平引起的肝损伤。

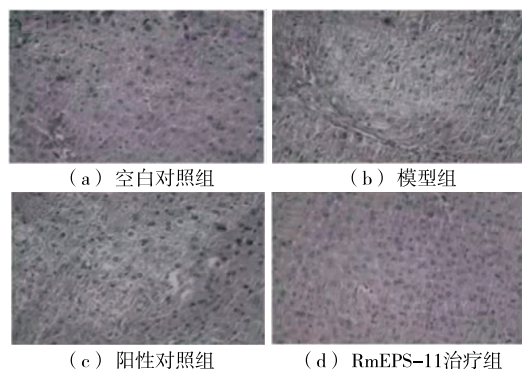


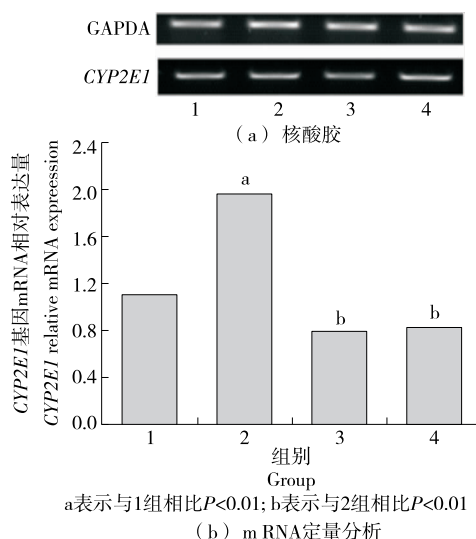
图 2 小鼠肝组织的病理切片

Figure 2 Histological examination of liver tissue sections stained with HE (×400)

2.3 CYP2E1 的表达

由图 3 可知, CYP2E1 在 INH 模型组中的表达量 (1.90 ± 0.42) 与空白组 (0.98 ± 0.26) 相比极显著升高 ($P < 0.01$), 但 SC 阳性对照组 (0.75 ± 0.19) 和 RmEPS-11 治疗组 (0.82 ± 0.22) 与 INH 模型组差异显著 ($P < 0.05$), CYP2E1 表达量明显降低。

异烟肼 (INH) 和利福平 (RIF) 是用于抗结核化疗的一线药物, 具有潜在的肝毒性, 可能导致药物引起的肝损伤, 如果这种肝毒性不能及早识别, 后果是致命的, 且引起肝毒性的发病机制是多方面的^[16-17]。一些研究^[18-20]表明, CYP2E1 参与 INH 和 RIF 肝毒性的形成过程, 可能是细胞内过多自由基或毒性代谢产物堆积, 造成氧化

a 表示与 1 组相比 $P < 0.01$; b 表示与 2 组相比 $P < 0.01$

(b) m RNA 定量分析

1. 空白对照组 2. 模型组 3. 阳性对照组 4. RmEPS-11 治疗组

图 3 CYP2E1 mRNA 的表达

Figure 3 The CYP2E1 mRNA expression in all groups

应激引起肝毒性, 而抗氧化剂可以保护细胞和组织免受各种疾病中活性氧和其他自由基的有害影响。

3 结论

在多糖抗氧化活性的基础上评估了 RmEPS-11 对小鼠异烟肼和利福平引起的肝脏毒性的影响。结果显示, 与异烟肼和利福平处理的小鼠相比, RmEPS-11 给药后血清丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平和肝脏丙二醛含量显著降低, 肝脏超氧化物歧化酶活性和谷胱甘肽过氧化物酶含量显著恢复。此外, 肝脏的组织病理学损伤和凋亡肝细胞数量改善显著。机制研究表明, 保护作用主要是由于 CYP2E1 mRNA 表达水平的调节, 导致有害自由基和 ROS 的形成减少, 同时抗氧化能力提高, 多糖 RmEPS-11 通过抑制肝 CYP2E1 抑制脂质过氧化, 增加自由基的清除。在此基础上, 后续应开展展红酵母胞外多糖的急毒研究, 研究半数致死量或最大耐受量, 为其后期的开发利用提供安全依据。

参考文献

[1] 杨博, 李婧, 杨长青. 药物性肝损伤的易感因素研究进展[J]. 肝

- 脏, 2018, 23(9): 78-80.
- YANG Bo, LI Jing, YANG Chang-qing. Research progress on susceptibility factors of drug-induced liver injury[J]. Liver, 2018, 23(9): 78-80.
- [2] 王菲, 王允野. 引起肝损害的药物及临床治疗[J]. 中国处方药, 2015(9): 9-10.
- WANG Fei, WANG Yun-ye. Drugs causing liver damage and clinical treatment[J]. Chinese Prescription Drugs, 2015(9): 9-10.
- [3] GILDOMAR L, VALASQUES Junior. Extraction optimization and antinociceptive activity of (1→3)- β -D-glucan from *Rhodotorula mucilaginosa*[J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 105(1): 293-299.
- [4] MA Wen-jin, CHEN Xue-feng, WANG Bo, et al. Characterization, antioxidant, and anti-carcinoma activity of exopolysaccharide extract from *Rhodotorula mucilaginosa* CICC 33013 [J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 181: 768-777.
- [5] 马文锦, 李梅林, 王博, 等. 胶红酵母 *Rhodotorula mucilaginosa* CICC 33013 胞外多糖的分离纯化及抗氧化活性研究[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(11): 65-70.
- MA Wen-jin, LI Mei-lin, WANG Bo, et al. Purification and antioxidant activity of exopolysaccharide from *Rhodotorula mucilaginosa* CICC 33013 [J]. Food and Fermentation Industry, 2019, 45(11): 65-70.
- [6] 朱亚男, 徐崧阳, 丁慧敏, 等. 白玉菇多糖对免疫抑制型小鼠的免疫调节作用[J]. 食品工业科技, 2020(7): 295-300.
- ZHU Ya-nan, XU Song-yang, DING Hui-min, et al. Immunomodulatory effects of white hypsizygus marmoreus polysaccharides on immunosuppressive mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020(7): 295-300.
- [7] WANG Wen-cheng, LI Jin-lian, WANG Zhi, et al. Oral hepatoprotective ability evaluation of purple sweet potato anthocyanins on acute and chronic chemical liver injuries[J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2014, 69(3): 539-548.
- [8] 韦秀桂, 王红园, 黄秀昆, 等. 老鼠筋生物碱 A 对小鼠药物性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019(15): 103-107.
- WEI Xiu-gui, WANG Hong-yuan, HUANG Xiu-kun, et al. Protective effect of *Acanthus ilicifolius* alkaloid A on drug-induced liver injury in mice[J]. Chinese Journal of Experimental Prescriptions, 2019(15): 103-107.
- [9] 郑俏然, 张恒, 李文峰, 等. 美味牛肝菌多糖对急性肝损伤小鼠的保肝作用[J]. 食品与机械, 2019, 35(12): 141-145.
- ZHENG Qiao-ran, ZHANG Heng, LI Wen-feng, et al. Hepatoprotective effect of *Boletus edulis* polysaccharide on mice with acute liver injury[J]. Food & Machinery, 2019, 35(12): 141-145.
- [10] 张扬, 朱彩平, 林杨楠, 等. 平菇多糖对四氯化碳诱导雄性昆明种小鼠肝损伤的保护作用[J]. 食品科学, 2019, 40(23): 157-162.
- ZHANG Yang, ZHU Cai-ping, LIN Yang-nan, et al. Hepatoprotective effect of *Pleurotus ostreatus* polysaccharides on carbon tetrachloride-induced liver injury in male Kunming mice[J]. Food Science, 2019, 40(23): 157-162.
- [11] 林素珍, 胡臻, 金斌斌, 等. 升降降糖合剂对 1 型糖尿病小鼠胰岛细胞形态功能及凋亡相关基因的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016(9): 253-257.
- LIN Su-zhen, HU Zhen, JIN Bin-bin, et al. Effect of Shengqing Jiangtang mixture on morphology and function of pancreatic islet cells and apoptosis related genes in type 1 diabetic mice [J]. Chinese Journal of traditional Chinese medicine, 2016(9): 253-257.
- [12] 陈小凤, 曾奇峰, 邓旭, 等. 一种大量提取红豆杉中总 RNA 的方法研究[J]. 生物技术通报, 2017, 33(11): 60-66.
- CHEN Xiao-feng, ZENG Qi-feng, DENG Xu, et al. Study on a method of extracting total RNA from *Taxus chinensis*[J]. Biotechnology Bulletin, 2017, 33(11): 60-66.
- [13] GREEN M R, SAMBROOK J. Purification of total RNA from mammalian cells and tissues [J]. Cold Spring Harbor Protocols, 2020(1): 101659.
- [14] 王颖芳, 陈艳琳, 王文娟. 适用于转录组测序的人参根总 RNA 提取方法的筛选[J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(1): 18-22.
- WANG Yin-fang, CHEN Yan-lin, WANG Wen-juan. Screening of total RNA extraction methods from *Panax ginseng* root for transcriptome sequencing [J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2017, 33(1): 18-22.
- [15] 张树伟, 丁峰, 黄羽, 等. 适用于转录组测序的毛葡萄叶片总 RNA 提取方法筛选[J]. 分子植物育种, 2020, 18(11): 147-151.
- ZHANG Shu-wei, DING Feng, HUANG Yu, et al. Screening of total RNA extraction methods for transcriptome sequencing of *Vitis tomentosa*[J]. Molecular Plant Breeding, 2020, 18(11): 147-151.
- [16] 刘遥, 王宪波. 药物性肝损伤常见药物发病机制的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 20-23.
- WANG Yao, WANG Xian-bo. Research progress on the pathogenesis of common drugs in drug-induced liver injury[J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Liver Disease, 2020, 30(1): 20-23.
- [17] UENG Y F, SHYU C C, LIN Y L, et al. Effects of baicalein and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice[J]. Life Sciences, 2000, 67(18): 2189-2200.
- [18] LEE S S T, BUTERS J T M, PINEAU T, et al. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(20): 12063-12067.
- [19] 郭丁妮, 吴红海, 薛改, 等. 异烟肼和利福平致小鼠原代肝细胞损伤时 CYP2E1 和 CYP3A 酶活性的变化[J]. 解放军药学报, 2011(3): 221-223.
- GUO Ding-ni, WU Hong-hai, XUE Gai, et al. The hepatocyte toxicity and the effect of isoniazid and rifampicin on the activities of CYP2E1 and CYP3A in mouse primary hepatocytes[J]. Journal of PLA Pharmacy, 2011(3): 221-223.
- [20] LIAN Yong, ZHAN Jing, XU Pei-yu, et al. Protective effects of metallothionein on isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72058.