

基于肝脏代谢组学探讨白鲜皮水提物致大鼠亚慢性肝毒性的作用

黄琳¹, 王宇², 邓戈宇¹, 孙慧娟¹, 高蕊¹, 张萌萌¹, 贺文杰¹, 刘树民^{2*}
(1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: **目的** 探讨白鲜皮水提物致大鼠亚慢性肝脏毒性的作用。**方法** 设置 3 个月给药期和 1 个月恢复期, 给药期间, 大鼠分别灌胃高、中、低剂量 (8.1、2.7、0.9 g/kg) 水提物。在给药期末和恢复期末计算肝脏指数, 检测血清 ALT、AST 活性, 苏木素-伊红 (HE) 染色观察肝脏病理变化, 超高效液相色谱与串联四级杆飞行时间质谱仪联用技术 (UPLC-Q-TOF-MS/MS) 技术进行肝脏代谢组学分析, 筛选差异代谢物, 进行代谢通路富集分析。**结果** 与空白组比较, 给药期末白鲜皮水提物各剂量组大鼠肝脏指数及 ALT、AST 活性升高 ($P<0.01$), 肝细胞出现不同程度的坏死和损伤; 恢复期末白鲜皮水提物高剂量组大鼠肝脏指数降低 ($P<0.05$), 但 ALT、AST 活性仍升高 ($P<0.05$), 肝组织有少量炎症细胞浸润。共筛选出 33 个差异代谢物, 其中给药期末 20 个, 恢复期末 13 个, 给药期和恢复期共有、作用显著的代谢途径为谷胱甘肽代谢、嘌呤代谢。**结论** 白鲜皮水提物各剂量给药 3 个月时会产生一定的肝毒性, 其发生和可逆机制可能与调控谷胱甘肽代谢、嘌呤代谢等相关。

关键词: 白鲜皮水提物; 亚慢性肝毒性; 非靶向代谢组学; 谷胱甘肽代谢; 嘌呤代谢

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3411-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.036

白鲜皮为芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* Turcz. 的干燥根皮, 具有清热燥湿、祛风解毒的作用^[1], 其性寒, 脾胃虚寒者应慎用^[2], 临床常用于治疗皮肤炎症、湿疹、风湿及妇科炎症等疾病, 也可与其他中药配伍使用, 治疗不同类型的皮肤瘙痒症^[3]。然而, 单独摄入白鲜皮可导致肝损伤, 已有六十余例临床报告, 包括 3 例致死病例^[4-5]。此外, 复方青黛丸^[6]、消银片^[7]、痔血胶囊^[8]等也会导致严重的肝损伤, 国家药品不良反应监测中心已对“痔血胶囊和复方青黛丸致肝损伤问题”进行通报, 其肝毒性可能与含有白鲜皮有关, 其中痔血胶囊撤市^[8], 故研究白鲜皮毒性机制有利于未来防控相关中药复方和中成药导致的肝损伤问题, 但目前肝毒性涉及较少, 毒性靶点不够深入。本研究探讨白鲜皮水提物致亚慢性肝毒性的机制, 为临床防控相关中药复方和中成药导致肝毒性的重大安全问题提供风险预警。

1 材料

1.1 动物 40 只 SPF 级 SD 雄性大鼠, 体质量 180~200 g, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (辽) 2020-0001], 饲养于黑龙江中医药大学动物实验室 [实验动物使用许可证号 SYXK (黑) 2021-010]。动物实验均通过黑龙江中医药大学实验动物伦理动物委员会批准 (伦理审批号 2023062501)。

1.2 试剂与药物 白鲜皮 (产地辽宁, 批号 Y057-23-05-001) 购自河北全泰药业有限公司, 经黑龙江中医药大学药学院药用植物教研室南阳副教授鉴定为正品。甲醇、乙腈 (色谱级, 批号 50101、50102) 均购自北京迪科马科技有限公司。戊巴比妥钠 (批号 P11011) 购自德国 Merck 公司。

1.3 仪器 Waters XEVO G2-XS Q-TOF 型液质联用仪 (美国 Waters 公司); M2000Pro 型酶标分析仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); RM2016 型病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司); Eclipse E100 型正置光学显微镜 (日本 Nikon 公司)。

2 方法

2.1 水提物制备 称取药材 300 g, 加入 8 倍量蒸馏水充分浸泡 30 min, 回流提取 30 min, 提取液转移至大烧杯中, 药渣再加入 6 倍量蒸馏水, 重复上述操作, 合并 2 次药液, 在旋转蒸发仪上浓缩, 冷冻干燥, 即得。

2.2 分组及给药 40 只大鼠适应性喂养 7 d 后, 随机分为空白组及白鲜皮高、中、低剂量组 (以生药量计, 分别为 8.1、2.7、0.9 g/kg, 相当于成人临床等效量的 9、3、1 倍), 每组 10 只, 各组灌胃给予相应药物, 空白组灌胃给予等体积生理盐水, 连续 3 个月, 并设置 1 个月恢复期。

2.3 取材及肝脏指数计算 在给药期末和恢复期末称定 5

收稿日期: 2025-03-25
基金项目: 国家重点研发计划-中医药现代化 (2022YFC3502100, 2022YFC3502102, 2022YFC3502102-04)
作者简介: 黄琳 (2001—), 女, 硕士生, 从事中药药性理论及其功效研究。Tel: 18845699658, E-mail: huanglin_0421@163.com
* 通信作者: 刘树民 (1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论及其功效研究。Tel: 13945133028, E-mail: keji-liu@163.com

只大鼠体质量和肝脏质量，计算肝脏指数。

2.4 生化指标检测 大鼠腹腔注射 40 mg/kg 3% 戊巴比妥钠麻醉，腹主动脉取血，4 ℃、4 000 r/min 离心 15 min，取上层血清，委托黑龙江省中医药大学附属第一医院检测 ALT、AST 活性。

2.5 肝组织病理学检测 取大鼠肝组织最大叶，生理盐水冲洗后置于 4% 多聚甲醛溶液中固定，剩余肝组织于 -80 ℃ 冰箱中保存，用于后续实验。将固定好的肝组织进行石蜡包埋，切片，HE 染色，中性树胶封片，在正置显微镜下观察病理变化。

2.6 代谢组学分析

2.6.1 肝脏样品制备 精密称取大鼠肝组织 100 mg，加入 900 μL 生理盐水，置于 4 ℃、60 Hz 研磨仪中匀浆 3 次，每次 60 s，4 ℃、13 000 r/min 离心 10 min，取 100 μL 上清至离心管中，加入 300 μL 蛋白质沉淀剂（甲醇-乙腈，2：1），涡旋 2 min，冰水浴超声 30 min，冰上静置 30 min，4 ℃、13 000 r/min 离心 10 min，取上清液 150 μL 用于分析。

另外，加入等体积所有样本提取液的混合液，作为质量控制（QC）样本，用于监测分析过程的重复性。

2.6.2 色谱条件 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）；流动相含 0.1% 甲酸的水（A）- 含 0.1% 甲酸的乙腈（B），梯度洗脱（0~0.5 min，80%~99% A；0.5~2.5 min，40%~80% A；2.5~4 min，34%~40% A；4~5 min，20%~34% A；5~7.5 min，14%~20% A；7.5~8 min，1%~14% A；8~9 min，1% A）；体积流量 0.4 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 5 μL。

2.6.3 质谱条件 电喷雾离子源（ESI）；正负离子扫描；喷雾电压 2、-1.5 kV；锥孔电压 60、-70 V；离子源温度 120 ℃；脱溶剂气温度 500 ℃，体积流量 1 000 L/h；锥孔

气体积流量 50 L/h；碰撞能 15~45 V。

2.6.4 数据处理 将原始数据导入 QI 软件中，根据保留时间、精确质量数进行峰对齐和峰提取，采用主成分分析（PCA）和正交偏最小二乘法-判别分析（OPLS-DA）筛选 VIP>1、P<0.05 的差异代谢物，在人类代谢组数据库（HMDB）、京都基因与基因组百科全书（KEGG）数据库中检索，确定差异代谢物，Meyabo Analyst 6.0 软件对其进行代谢通路富集。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，2 组间比较采用 *t* 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 白鲜皮水提取物对大鼠肝脏指数的影响 与空白组比较，给药期末白鲜皮水提取物各剂量组大鼠肝脏指数均升高（P<0.01）；恢复期末白鲜皮水提取物高剂量组大鼠肝脏指数降低（P<0.05），而中、低剂量组恢复至正常水平，见表 1。

表 1 各组大鼠肝脏指数比较（ $\bar{x}\pm s$ ，n=5）

组别	给药期末	恢复期末
空白组	3.23±0.15	3.32±0.37
白鲜皮水提取物高剂量组	3.86±0.33**	2.85±0.24*
白鲜皮水提取物中剂量组	3.66±0.16**	3.17±0.37
白鲜皮水提取物低剂量组	3.71±0.19**	3.32±0.38

注：与空白组比较，* P<0.05，** P<0.01。

3.2 白鲜皮水提取物对大鼠血清 ALT、AST 活性的影响 与空白组比较，给药期末白鲜皮水提取物各剂量组大鼠血清 ALT、AST 活性升高（P<0.05，P<0.01）；恢复期末白鲜皮水提取物高剂量组大鼠血清 ALT、AST 活性仍升高（P<0.05），而中、低剂量组恢复至正常水平，见表 2。

表 2 各组大鼠血清 ALT、AST 活性比较（ $\bar{x}\pm s$ ，n=5）

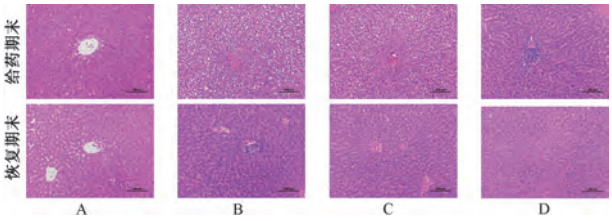
组别	给药期末		恢复期末	
	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
空白组	44.60±3.36	133.20±11.58	76.60±6.19	148.60±4.51
白鲜皮水提取物高剂量组	63.00±3.74**	152.60±3.43**	84.00±6.12*	160.80±6.14*
白鲜皮水提取物中剂量组	55.60±5.77**	146.00±4.47**	74.80±2.59	149.20±14.38
白鲜皮水提取物低剂量组	50.40±3.36*	145.40±4.39*	76.00±4.00	146.40±7.02

注：与空白组比较，* P<0.05，** P<0.01。

3.3 白鲜皮水提取物对大鼠肝组织病理形态的影响 空白组大鼠肝细胞排列有序，结构清晰，肝小叶结构完整，肝窦内无明显充血或炎症细胞浸润现象；给药期末白鲜皮水提取物各剂量组大鼠肝组织出现不同程度的肝细胞变性、坏死，肝细胞排列紊乱，小叶结构不完整，细胞核增大，核浆比升高，出现炎症细胞的浸润等现象，其中高剂量损伤最严重；恢复期末白鲜皮水提取物高剂量组大鼠肝组织有少量炎症细胞浸润现象，中、低剂量组与空白组相似，无明显充血或炎症细胞浸润现象，见图 1。

3.4 白鲜皮水提取物对大鼠肝脏非靶向代谢组学的影响

3.4.1 肝脏代谢轮廓分析 对各组大鼠肝组织进行分离和数据采集，获得正负离子模式下基峰离子流图，见图 2。由

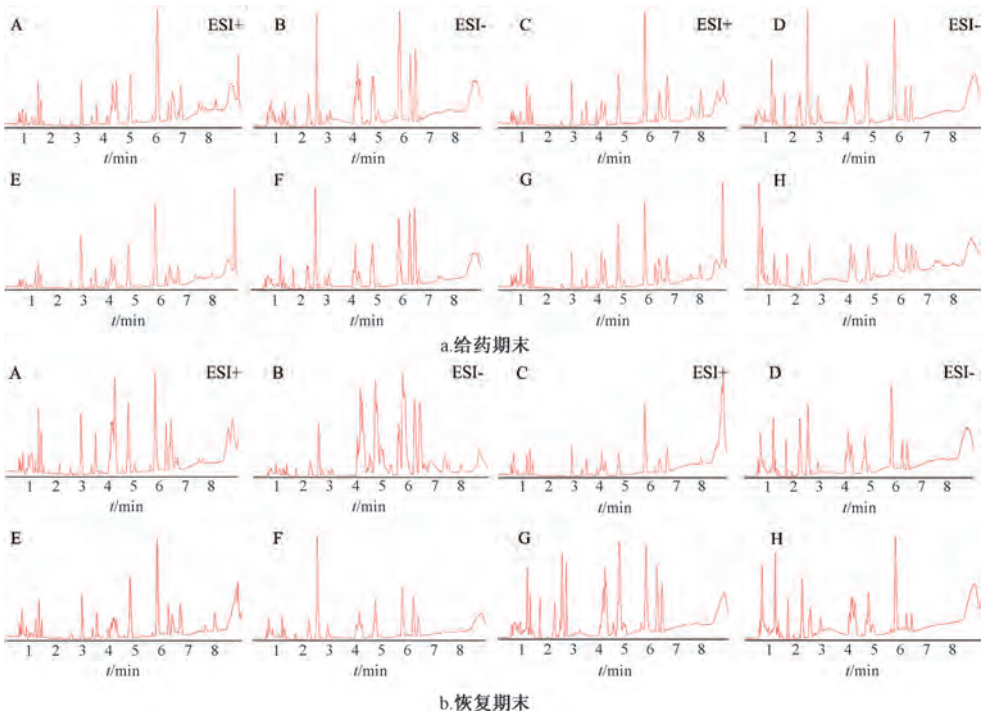


注：A 为空白组，B~D 分别为白鲜皮水提取物高、中、低剂量组。

图 1 各组大鼠肝组织形态（HE 染色，×200）

此可知，各组样本中峰强度、峰形和相对丰度均有明显差异，说明大鼠体内源性代谢物在给药期和恢复期存在不同程度的改变。

3.4.2 PCA 和 OPLS-DA 由 PCA 得分图可知，空白组与



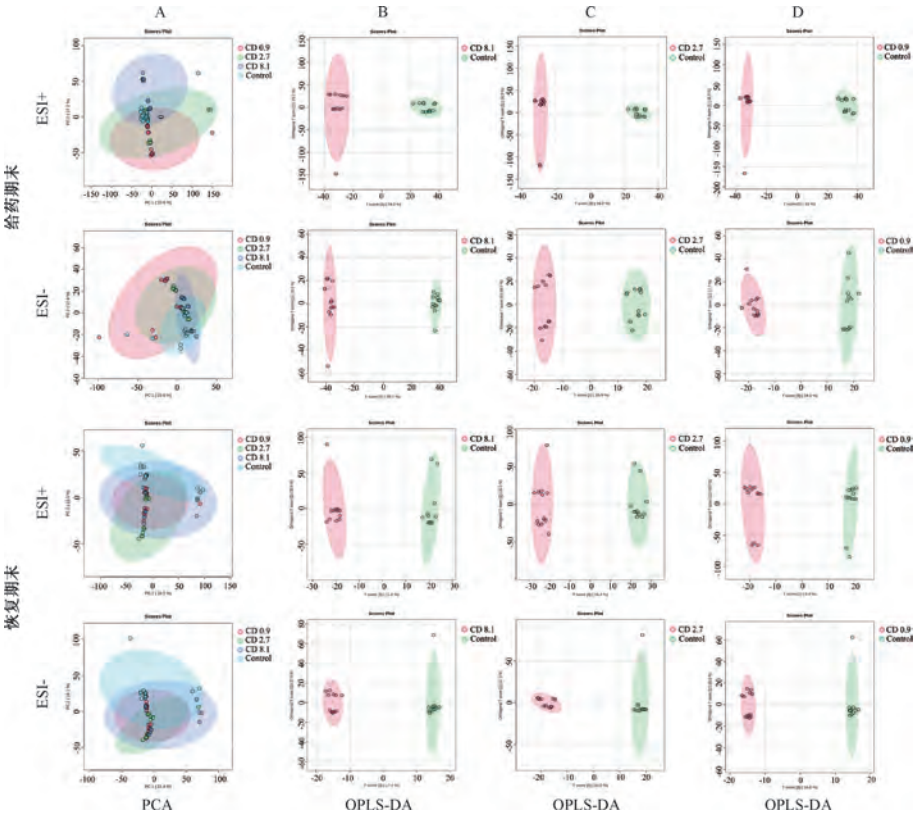
注：A、B 为空白组，C~H 为白鲜皮水提物高、中、低剂量组。

图 2 各组大鼠肝组织样本离子流图

白鲜皮水提物各剂量组并没有清晰分开，故进一步采用 OPLS-DA 来观察组内样品差异，发现在正负离子模式下组内样品点聚类良好，组间明显分离，见图 3。

3.4.3 差异代谢物分析 与空白组比较，给药期末、恢复

期末分别筛选出 20、13 个差异代谢物有明显变化。其中，给药期末有 13 个上调 ($P<0.05$, $P<0.01$)，7 个下调 ($P<0.05$, $P<0.01$)；恢复期末有 5 个上调 ($P<0.05$, $P<0.01$)，8 个下调 ($P<0.05$, $P<0.01$)，见表 3~4、图 4。



注：A 为空白组与白鲜皮水提物高、中、低剂量组的 PCA，B~D 为空白组分别与白鲜皮水提物高、中、低剂量组的 OPLS-DA。

图 3 正负离子模式下 PCA、OPLS-DA 图

表 3 给药期末大鼠肝脏潜在标志物

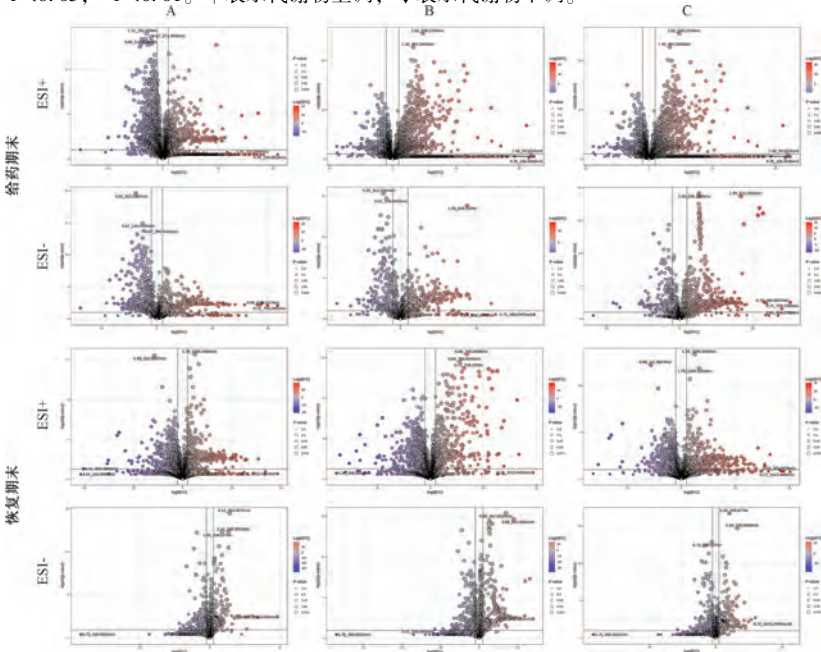
编号	代谢物	化学式	<i>m/z</i> 实测值	离子模式	高剂量组 <i>vs</i> 空白组	中剂量组 <i>vs</i> 空白组	低剂量组 <i>vs</i> 空白组
1	5-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2,4-二酮	C ₁₀ H ₉ NO ₃	192.066 2	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
2	牛磺胆酸	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	498.288 4	ESI+	↑ **	↑ **	↑ **
3	吡哆胺	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂	191.077 3	ESI+	↑ **	↑ **	↑ **
4	牛磺鹅去氧胆酸	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	500.304 2	ESI+	↑ *	↓ **	↑ **
5	鸟苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	301.121 8	ESI+	↑ *	↑ *	↑ **
6	LysoPC(15 : 0/0 : 0)	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	482.324 2	ESI+	↑ *	↑ **	↑ **
7	LysoPC(17 : 0/0 : 0)	C ₂₅ H ₅₂ NO ₇ P	510.355 4	ESI+	↑ *	↑ **	↑ **
8	<i>L</i> -天冬氨酰-4-磷酸	C ₄ H ₈ NO ₇ P	214.007 1	ESI+	↓ *	↓ **	↓ *
9	γ-谷氨酰半胱氨酸	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	233.064 0	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
10	胞苷	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅	266.075 6	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
11	4-胍基丁酸	C ₅ H ₁₁ N ₃ O ₂	146.092 8	ESI+	↑ **	↑ **	↑ **
12	<i>N</i> -(3-甲基丁-2-烯-1-基)-9 <i>H</i> -嘌呤-6-胺	C ₁₀ H ₁₃ N ₅	204.124 1	ESI+	↑ **	↑ **	↑ *
13	苯乙酸	C ₈ H ₈ O ₂	119.048 7	ESI+	↓ *	↓ *	↓ *
14	<i>L</i> -异亮氨酸	C ₆ H ₁₃ NO ₂	132.102 2	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
15	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	250.094 4	ESI+	↑ **	↑ *	↑ *
16	泛酰巯基乙胺	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	261.129 4	ESI+	↑ *	↑ **	↑ *
17	乙酰异烟肼	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂	359.147 0	ESI+	↑ *	↑ **	↑ **
18	蔗糖酸	C ₄ H ₈ O ₅	137.046 2	ESI+	↑ **	↑ **	↑ **
19	肌苷	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	267.071 0	ESI-	↑ **	↑ **	↑ **
20	氧化型谷胱甘肽	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₁₂ S ₂	611.145 6	ESI-	↑ **	↑ **	↑ *

注：与空白组比较，* *P*<0.05，** *P*<0.01。↑表示代谢物上调，↓表示代谢物下调。

表 4 恢复期末大鼠肝脏潜在标志物

编号	代谢物	化学式	<i>m/z</i> 实测值	离子模式	高剂量组 <i>vs</i> 空白组	中剂量组 <i>vs</i> 空白组	低剂量组 <i>vs</i> 空白组
1	次黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O	137.045 0	ESI+	↑ **	↓ **	↓ **
2	水苏糖	C ₂₄ H ₄₂ O ₂₁	689.210 5	ESI+	↑ *	↑ **	↑ *
3	脱氧鸟苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	250.093 5	ESI+	↑ *	↑ **	↑ **
4	LysoPC(15 : 0/0 : 0)	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	482.323 9	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
5	赤霉素 A19	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	385.166 9	ESI+	↓ **	↓ *	↓ **
6	十六醇	C ₁₆ H ₃₄ O	265.253 1	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
7	开环异落叶松树脂酚	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	380.209 7	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
8	4-氨基联苯	C ₁₂ H ₁₁ N	339.182 8	ESI+	↓ **	↓ **	↓ **
9	三苯氧胺	C ₂₆ H ₂₉ NO	179.048 3	ESI+	↑ **	↓ **	↓ **
10	半胱氨酸-甘氨酸	C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	308.090 6	ESI+	↑ **	↑ *	↑ *
11	谷胱甘肽	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	365.105 6	ESI+	↑ *	↑ **	↑ *
12	蔗糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	137.045 0	ESI+	↑ **	↑ **	↑ *
13	二十二碳五烯酸(22n-3)	C ₂₂ H ₃₄ O ₂	329.246 9	ESI-	↓ *	↓ *	↓ *

注：与空白组比较，* *P*<0.05，** *P*<0.01。↑表示代谢物上调，↓表示代谢物下调。



注：A~C 分别为空白组与白鲢皮水提取物高、中、低剂量组差异代谢物。

图 4 不同离子模式下火山图

3.4.4 代谢通路分析 将差异代谢物导入 Metabo Analyst 6.0 数据库进行代谢通路富集, 见图 5。由此可知, 给药期末涉及的代谢通路主要有谷胱甘肽代谢、嘌呤代谢、初级

胆汁酸合成等, 恢复期末涉及的代谢通路主要有半乳糖代谢、谷胱甘肽代谢、嘌呤代谢等。

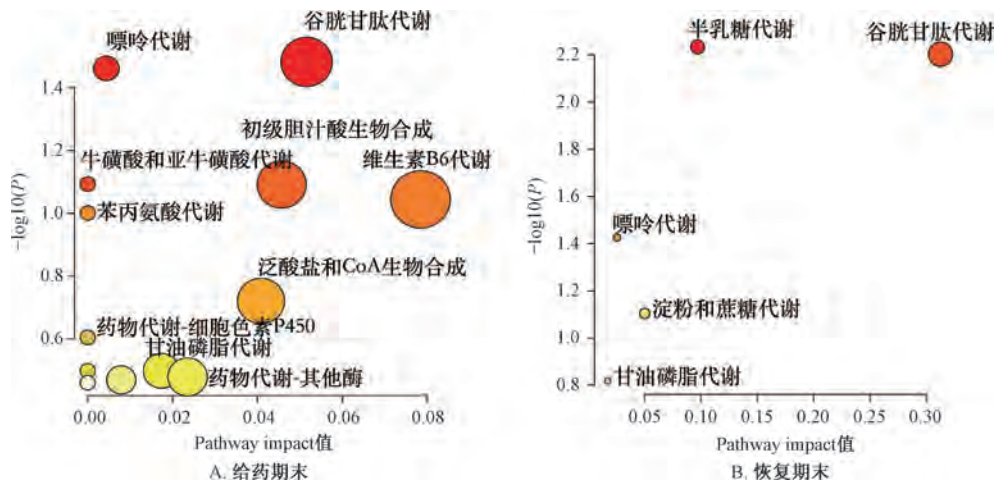


图 5 生物标志物代谢通路富集气泡图

4 讨论

药源性肝损伤是中药常见的不良反应之一^[9], 在临床药毒性肝损伤中占比 4.8%~32.6%^[10]。本研究发现, 给药期末白鲜皮水提物各剂量组肝脏指数和转氨酶水平升高, 肝组织出现损伤, 而恢复期末中、低剂量组均恢复至正常水平, 表明白鲜皮水提物引起的肝损伤具有可逆性, 可能与肝脏自身的修复机制和停药后体内代谢变化有关。

代谢组学分析表明, 谷胱甘肽代谢和嘌呤代谢是给药期末和恢复期末共有且显著的代谢通路。谷胱甘肽代谢与肝损伤密切相关^[11-12], 谷胱甘肽 (GSH) 是肝细胞主要的抗氧化剂之一^[13], 谷氨酸和半胱氨酸在 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -GCS) 催化下形成 γ -GC, 再与甘氨酸缩合生成 GSH, 维持氧化还原平衡^[14], GSH 水平下降, GSSG 水平升高, 导致 GSH/GSSG 比值降低, GSSG 积累, 从而加剧氧化应激和肝损伤^[15]。本研究发现, 给药期末白鲜皮水提物各剂量组大鼠 γ -GC 表达降低, 提示肝细胞抗氧化系统功能障碍; GSSG 表达增加, 表明肝脏氧化应激状态加剧, 而恢复期末白鲜皮水提物组 GSH 表达增加, 表明肝脏抗氧化能力有所改善; Cys-Gly 在中、低剂量组恢复到正常水平, 说明停药后肝脏氧化应激得到明显改善。

嘌呤代谢异常不仅影响肝脏功能, 还能直接引发肝损伤^[16-17], 当肝损伤发生时, ATP 释放增加, 导致腺苷过量, 进而加剧肝纤维化^[18-19]。肌苷对肝脏的保护作用主要通过提高 ATP 水平, 产生抗炎因子, 加速肝细胞修复^[20-21]; 腺苷能通过肌苷转化为次黄嘌呤^[22]; 次黄嘌呤能激活黄嘌呤脱氢酶, 使其转化为黄嘌呤, 生成尿酸, 并伴随大量 ROS 的释放^[23]; 在 ROS 作用下脱氧鸟苷生成氧化产物 8-oxo-dGsn, 后者累积可致肝脏功能障碍、炎症反应和纤维化^[24]。本研究发现, 给药期末白鲜皮水提物组腺苷表达升高, 反映胶原可能在肝脏内大量蓄积; 脱氧鸟苷表达升高,

可能是体内 8-oxo-dGsn 增多导致肝细胞抗炎、抗纤维化功能障碍, 而恢复期末中、低剂量组次黄嘌呤表达降低, 说明停药后肝脏的抗氧化能力可能得到了改善, 见图 6。

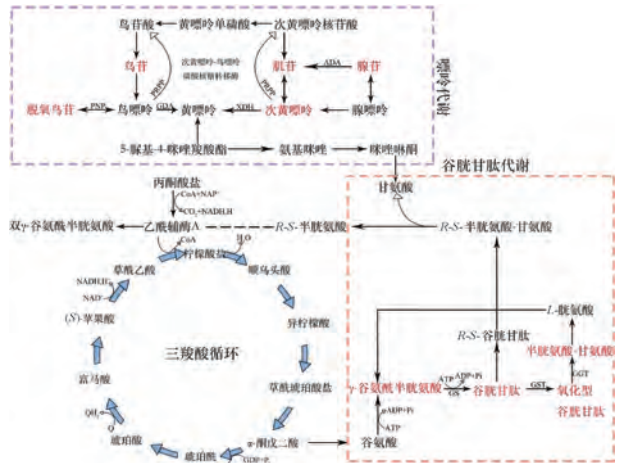


图 6 白鲜皮水提物致亚慢性肝毒性代谢机制图

综上所述, 白鲜皮水提物给药 3 个月后会产肝毒性, 其发生及停药后肝脏修复过程可能与谷胱甘肽代谢和嘌呤代谢相关。本研究为白鲜皮水提物的安全应用及减毒研究提供了依据, 后续将对其代谢通路进行体内外验证。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[2] 李 旭, 孙文松, 沈宝宇. 中药白鲜皮的本草考证[J]. 园艺与种苗, 2023, 43(3): 48-53.
[3] 何平鸽, 巩祥贺, 吴 辉. 重构本草——白鲜皮[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(6): 612-614.
[4] McRae C A, Agarwal K, Mutimer D, et al. Hepatitis associated

with Chinese herbs[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(5): 559-562.

[5] 黄奕雪, 郭玉明, 周永峰, 等. 基于整合证据链的白鲜皮粉末致肝损伤病例实验研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 600-606.

[6] 贾旭晨, 许妍妍, 李遇伯. 复方青黛制剂及单味药的毒性研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(24): 8282-8289.

[7] 吴宇宇. 485 例药物性肝损伤的临床特征分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[8] 范琼尹, 赵保胜, 张晶璇, 等. 痔血胶囊肝毒性药物因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 150-157.

[9] Teschke R. Traditional Chinese medicine induced liver injury[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(2): 80-94.

[10] 彭 朋, 元唯安. 中药药源性肝毒性的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1783-1792.

[11] 吴琳静, 余雪纯, 柯佳群, 等. 基于代谢组学的中药治疗化学性肝损伤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 202-215.

[12] Laddha A P, Wu H, Manautou J E. Deciphering acetaminophen-induced hepatotoxicity: the crucial role of transcription factors like nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as genetic determinants of susceptibility to drug-induced liver injury[J]. *Drug Metab Dispos*, 2024, 52(8): 740-753.

[13] Yuan L, Kaplowitz N. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity[J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1-2): 29-41.

[14] Lapenna D. Glutathione and glutathione-dependent enzymes: from biochemistry to gerontology and successful aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 92: 102066.

[15] Florea C M, Rosu R, Moldovan R, et al. The impact of chronic trimethylamine N-oxide administration on liver oxidative stress, inflammation, and fibrosis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 184: 114429.

[16] Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(5): E827-E834.

[17] Shi W, Jiang Y, Zhao D S, et al. Metabolomic-transcriptomic landscape of 8-epidiosbulbin E acetate-a major diterpenoid lactone from *Dioscorea bulbifera* tuber induces hepatotoxicity[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 110887.

[18] Dranoff J A. Coffee, adenosine, and the liver[J]. *Purinergic Signal*, 2024, 20(1): 21-28.

[19] Fausther M. Extracellular adenosine: a critical signal in liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(1): G12-G19.

[20] Welihinda A A, Kaur M, Raveendran K S, et al. Enhancement of inosine-mediated A_{2A} R signaling through positive allosteric modulation[J]. *Cell Signal*, 2018, 42: 227-235.

[21] Pfeifer A, Mikhael M, Niemann B. Inosine: novel activator of brown adipose tissue and energy homeostasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(1): 72-82.

[22] Duan J, Dong W, Xie L, et al. Integrative proteomics-metabolomics strategy reveals the mechanism of hepatotoxicity induced by *Fructus Psoraleae*[J]. *J Proteomics*, 2020, 221: 103767.

[23] Liu N, Xu H, Sun Q, et al. The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1470380.

[24] Xu X M, Zhou X Y, Li X Y, et al. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(4): 426-433.