DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260509004
引用格式: 王光路, 陈晓婵, 金建文, 等. 西洋参超微粉复方对酒精性肝损伤小鼠的保护作用及安全性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(16): 274–284.
Wang Guanglu, Chen Xiaochan, Jin Jianwen, et al. Study on the protective effects and safety of the American ginseng ultrafine powder compound in mice with alcoholic liver injury [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(16): 274–284. (in Chinese with English abstract).

西洋参超微粉复方对酒精性肝损伤小鼠的保护作用及安全性研究

王光路[1,2], 陈晓婵[1,2], 金建文[1], 李红然[1,2], 李丽丽[2,3], 李寅庆[1,2*]

(1. 河北御芝林生物科技有限公司, 石家庄 050035; 2. 河北省精准营养与健康技术创新中心, 石家庄 050035; 3. 河北御芝林药业有限公司, 邢台 054400)

摘 要: 目的 探究西洋参超微粉复方对酒精性肝损伤小鼠的保护作用及其毒理学安全性。**方法** 将 50 只 ICR 小鼠随机分为阴性对照组、模型对照组、无西洋参复方组、西洋参提取物复方组和西洋参超微粉复方组, 每组 10 只。阴性对照组和模型对照组灌胃等量纯化水, 其余各组每日灌胃相应受试样品, 连续 30 d, 除阴性对照组外, 其余组于末次给药后一次性灌胃 50%乙醇, 建立小鼠急性酒精性肝损伤模型。测定各组小鼠体重、肝组织中丙二醛(malondialdehyd, MDA)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)、甘油三酯(triglyceride, TG)的含量, 并进行肝组织油红 O 染色病理学分析, 以此来评估各受试样品对肝脏的保护作用。筛选出最优复方后, 依据《保健食品检验与评价技术规范(2003 年版)》, 进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验及大鼠 28 d 经口毒性试验, 系统评价其毒理学安全性。**结果** 与模型对照组相比, 西洋参超微粉复方组小鼠肝组织中 MDA 和 TG 含量显著降低(P<0.05), GSH 含量显著升高(P<0.05), 肝细胞脂肪变性程度显著减轻(P<0.05); 无西洋参复方组和西洋参提取物复方组各项指标虽有改善趋势, 但差异均无统计学意义(P>0.05)。安全性评价结果显示, 西洋参超微粉复方对雌雄小鼠的最大耐受剂量均大于 12.0 g/kg BW, 属实际无毒级; Ames 试验、骨髓微核试验及精子畸形试验结果均为阴性, 未显示遗传毒性; 28 d 经口毒性试验未发现该受试样品对大鼠体重、进食量、食物利用率、血液学、血生化、脏/体比值以及主要组织的毒理学效应, 未观察到有害作用剂量为 4.5 g/kg BW。**结论** 西洋参超微粉复方对酒精性肝损伤小鼠具有显著的保护作用, 其效果优于西洋参提取物复方和无西洋参复方, 且该复方在本实验剂量范围内具有较高的食用安全性。

关键词: 西洋参; 超微粉; 复方; 酒精性肝损伤; 保护作用; 安全性
中图分类号: TS201.4 **文献识别码:** A **文章编号:** 2095–0381(2026)16–0274–11

收稿日期: 2026-05-09
基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2024407); 河北省重大科技支撑计划京津冀协同创新专项(24292501Z); 河北省邢台市南和区科技计划项目(Y2)

第一作者: 王光路(1987—), 男, 硕士, 高级工程师, 主要研究方向为保健食品研发及分析。E-mail: wgl0210@163.com
***通信作者:** 李寅庆(1986—), 男, 博士, 高级工程师, 主要研究方向为食品营养与安全。E-mail: wgl0210@163.com

Study on the protective effects and safety of the American ginseng ultrafine powder compound in mice with alcoholic liver injury

WANG Guang-Lu[1,2], CHEN Xiao-Chan[1,2], JIN Jian-Wen[1], LI Hong-Ran[1,2], LI Li-Li[2,3], LI Yin-Qing[1,2*]

(1. *Hebei Yuzhilin Biotechnology Co., Ltd., Shijiazhuang* 050035, *China*; 2. *Hebei Technology Innovation Center of Precise Nutrition and Health*, *Shijiazhuang* 050035, *China*; 3. *Hebei Yuzhilin Pharmaceutical Co., Ltd., Xingtai* 054400, *China*)

ABSTRACT: Objective To investigate the protective effects and toxicological safety of the American ginseng ultrafine powder compound on alcoholic liver injury in mice. **Methods** The 50 ICR mice were randomly divided into 5 groups of 10 mice each, including the negative control group, the model control group, the American ginseng-free compound group, the American ginseng extract compound group and the American ginseng ultrafine powder compound group. The negative control group and model control group were gavaged with the same amount of purified water, and the remaining groups were gavaged with the corresponding test substances daily for 30 days. Except for the negative control group, the rest of groups were gavaged with 50% ethanol once after the last administration to establish an acute alcoholic liver injury model in mice. The body weight of mice, the content of malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and triglyceride (TG) in liver tissue were determined. Additionally, the pathological analysis of liver tissue stained with Oil Red O was performed to evaluate the protective effect of test substances. After screening the optimal compound, according to the *Technical standards for testing & assessment of health food* (*2003 edition*), the tests of acute oral toxicity, genetic toxicity and 28 days oral toxicity were performed to systematically evaluate its toxicological safety. **Results** Compared with the model control group, the content of MDA and TG in the liver tissue of the American ginseng ultrafine powder compound group were significantly decreased (P<0.05), and the content of GSH was significantly increased (P<0.05), and the degree of fatty degeneration of liver cells was significantly reduced (P<0.05). Although the indicators in the American ginseng-free compound group and American ginseng extract compound group showed improvement trends, the differences were not statistically significant (P>0.05). The results of toxicological safety showed that the maximum tolerated dose of the American ginseng ultrafine powder compound for both male and female mice was greater than 12.0 g/kg BW, indicating that it was practically non-toxic. The results of Ames test, bone marrow micronucleus test and sperm malformation test were all negative, indicating that it had no genotoxicity. No toxicological effects on body weight, feed intake, feed utilization rate, blood physiological and biochemical indicators, organ/body weight ratio and main tissues in rats were found in the 28 days oral toxicity test. The no-observed-adverse-effect level of the American ginseng ultrafine powder compound was 4.5 g/kg BW. **Conclusion** The American ginseng ultrafine powder compound has a significant protective effect on alcoholic liver injury in mice, and its effect is better than that of the American ginseng extract compound and the American ginseng-free compound. Moreover, the compound has high food safety within the experimental dose range.

KEY WORDS: American ginseng; ultrafine powder; compound; alcoholic liver injury; protective effects; safety

0　引　言

酒精性肝损伤(alcoholic liver injury, ALI)是导致全球肝脏相关疾病发病率居高不下的重要原因之一, 其疾病谱系涵盖可逆的酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化乃至肝细胞癌[1–3]。据世卫组织统计, 全球约有 20 亿人饮酒, 临床上与饮酒相关的疾病占比约 4%~25%[4]。我国饮酒人群基数庞大, 由过量饮酒引发的肝脏健康问题日益凸显, 因此, 开发安全、有效的护肝类产品具有重要的社会价值。

酒精在体内的代谢过程是引发 ALI 的始动环节。90%以上摄入的酒精在肝脏中经乙醇脱氢酶和细胞色素 P450 系统氧化代谢, 此过程产生大量活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和毒性中间产物乙醛[5–6]。ROS 可攻击肝细胞膜触发脂质过氧化, 导致丙二醛(malondialdehyd, MDA)等堆积, 同时消耗超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化物质, 造成肝细胞氧化应激损伤[7–8]。此外, 酒精代谢紊乱会抑制脂肪酸的 β-氧化, 促进甘油三酯(triglyceride, TG)在肝细胞内异常沉积, 引发肝脏脂肪变性[9–10]。鉴于

ALI 多重病理环节的交互作用, 单一靶点的干预往往难以取得理想效果, 而临床上常用的化学护肝药物长期使用可能存在一定副作用[11]。传统药食同源中药在防治 ALI 方面具有多靶点、低毒性的独特优势[12−15], 利用其开发保健食品已成为该领域的重要研究方向。

西洋参(*Panax quinquefolium* L.)、枳椇子(*Hovenia dulcis* Thunb.)、灵芝(*Ganoderma lucidum*)均为药食同源物质。西洋参功能补气养阴、清热生津, 尤宜于酒精所致气阴两伤之证[16]。其人参皂苷和多糖类成分在调节脂质代谢、逆转肝脏脂肪变性及抗氧化应激方面活性显著[17−18]。枳椇子为传统解酒要药, 其提取物可增强乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶活性, 加速酒精代谢, 并减轻肝脏炎症[19−20]。灵芝长于补气安神、扶正固本, 其多糖和三萜类化合物能增强机体抗氧化酶系统活性, 并可通过调控血清坏死因子-*α* (tumor necrosis factor-*α*, TNF-*α*)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等促炎介质的表达减轻肝脏炎症损伤[21−22]。三七[*Panax notoginseng*(Burk.)F. H. Chen]为可用于保健食品的物品, 功能散瘀止血、消肿定痛, 其活性成分三七皂苷可抑制氧化应激和炎症因子释放, 改善肝脏微循环[23−24]。上述 4 种原料均具有明确的食用安全性基础和护肝作用, 其配伍可协同发挥多靶点的整合调控效应, 符合护肝类保健食品开发趋势。

超微粉碎技术能够将药材细胞结构充分破碎, 使粒径达到微米级, 显著增大药材的比表面积和有效成分溶出速率, 从而提高其生物利用度和药效[25−27]。柴梦音等[28]发现黄芪超微粉在极低剂量下即可达到与较高剂量黄芪饮片相当的护肝效果; 江一川等[29]报道人参及灵芝超微粉联用对大鼠慢性 ALI 具有明显的协同保护效应。然而, 目前将西洋参超微粉与三七、枳椇子、灵芝配伍, 用于急性 ALI 保护作用及系统安全性评价的研究尚少见报道。

基于此, 本研究旨在以西洋参超微粉为考察对象制备新复方, 并以无西洋参复方和西洋参提取物复方作为对比, 在保持其他配伍比例一致的前提下, 考察西洋参的加入及其加工形式对复方护肝功效的影响, 评估超微粉技术的应用优势。本研究通过建立小鼠 ALI 模型, 对比 3 组复方在改善肝组织病理和脂质代谢等方面的功能差异, 并依据《保健食品检验与评价技术规范(2003 年版)》, 对优选的西洋参超微粉复方开展急性经口毒性、遗传毒性及大鼠 28 d 经口毒性研究, 全面评价其毒理学安全性, 为开发安全、有效的护肝类保健食品提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级(specific pathogen free, SPF)昆明种的 ICR 小鼠、Wistar 大鼠[湖北省试验动物研究中心, 生产许可证号: SCXK(鄂)2015-0018]; 动物饲料[武汉万千佳兴生物科技有限公司, 许可证号: SCXK(鄂)2011-0011]。饲养环境: SPF 级动物实验室, 温度 20~26 °C, 湿度 40~70%, 使用许可证号: SYXK(鄂)2012-0065。本实验动物伦理委员会批准编号: GZ02720150054。

1.2 材料与试剂

三七(饮片, 文山市苗乡三七实业有限公司); 西洋参(饮片, 安徽贺林中药饮片科技有限公司); 枳椇子提取物(水提, 得率约 10%, 粗多糖不小于 2%, 陕西嘉禾生物科技股份有限公司); 灵芝提取物(水提, 得率约 7%, 粗多糖不小于 10%, 陕西华泽生物科技有限公司)。

丙二醛测定试剂盒(批号 20151218)、还原性谷胱甘肽测定试剂盒(批号 20151216)(南京建成生物工程研究所); 甘油三酯(triglyceride, TG)测定试剂盒(批号 150644)、全套生化质控品及试剂盒(上海丰汇医学科技有限公司); 油红 O 染色试剂盒(批号 20150925, 北京索莱宝科技有限公司); 大鼠肝 S9 液(批号 3509)、经过鉴定符合要求的鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型试验菌株 TA97a、TA98、TA100 和 TA102(美国 Moltox 公司); 环磷酰胺(cyclophosphamide, CP)(批号 13120325, 江苏恒瑞医药股份有限公司); 敌克松(批号 70321)、1,8-二羟基蒽醌(批号 80926)(德国 Dr.Ehrenstorfer Gmbh 公司); 叠氮钠(批号 0703C083, 美国 Amresco 公司); 2-氨基芴(批号 s90850v)、福尔马林溶液(分析纯)(美国 Sigma 公司); 全套血液学质控品及试剂盒(美国 Siemens Healthcare Diagnostics 公司); 戊巴比妥钠(批号 20150611, 上海伊卡生物技术有限公司); 无水乙醇(分析纯, 天津市天力化学试剂有限公司); 纯化水, 一级水, 由本实验室超纯水机制备。

1.3 仪器与设备

GL2204B 分析天平(精度 0.1 mg, 上海佑科仪器仪表有限公司); G&G®T-500 型电子天平(精度 0.1 g, 常州市双杰测试仪器厂); ZX-200 型全自动菌落成像分析系统(杭州泽析生物科技有限公司); Herasafe HS18 生物安全柜(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); AU680 型全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司); MEK-6318K 型自动血球计数仪(日本光电工业株式会社); IX51 型奥利巴斯显微镜(日本 Olympus 公司); DK-600 恒温水浴锅(上海精其仪器有限公司); DE-800g 万能高速粉碎机(浙江红景天工贸有限公司); KC-701 超微粉碎机(北京开创同和科技发展有限公司); 98-1-B 型电热套(天津泰斯特仪器有限公司); R100 旋转蒸发仪(上海泰坦科技股份有限公司); JAN-80 高速离心机(常州金坛良友仪器有限公司); V0101 型真空烘箱(德国 Memmert 公司); FST-I-30 型超纯水机(上海富诗特仪器设

备有限公司)。

1.4　实验方法

1.4.1　受试样品配制方法

西洋参提取物制备: 西洋参饮片经水提取 2 次, 每次 1 h, 提取液减压浓缩后, 离心得上清液, 减压干燥后粉碎过 60 目筛网, 得西洋参提取物(得率约 30%, 总皂苷不小于 5%)。西洋参超微粉制备: 西洋参饮片用万能高速粉碎机初步粉碎, 再采用超微粉碎机进一步粉碎至 300~800 目超细粉末(粒径 20~50 μm)。三七超微粉制备: 三七饮片用万能高速粉碎机初步粉碎, 再采用超微粉碎机进一步粉碎至 300~800 目超细粉末(粒径 20~50 μm)。

无西洋参复方: 取三七超微粉(200 g)、枳椇子提取物(83 g)、灵芝提取物(67 g), 混合均匀; 西洋参提取物复方: 取三七超微粉(200 g)、枳椇子提取物(83 g)、灵芝提取物(67 g)、西洋参提取物(30 g), 混合均匀; 西洋参超微粉复方: 取三七超微粉(200 g)、枳椇子提取物(83 g)、灵芝提取物(67 g)、西洋参超微粉(100 g), 混合均匀。

1.4.2　酒精性肝损伤保护功能评价

依次准确称取上述混合均匀的无西洋参复方、西洋参提取物复方、西洋参超微粉复方样品分别 5.25、5.70、6.75 g 加纯化水定容至 100 mL, 配制时及使用前充分摇匀。50 只 ICR 小鼠随机分为阴性对照组、模型对照组、无西洋参复方组(1.05 g/kg BW)、西洋参提取物复方组(1.14 g/kg BW)、西洋参超微粉复方组(1.35 g/kg BW), 共 5 组, 每组 10 只。各试验组每日经口灌胃相应浓度的受试样品, 小鼠灌胃容量均为 0.2 mL/10 g BW, 阴性对照组和模型对照组给予等量纯化水。动物每周称重两次, 按体重变化调整受试样品灌胃量, 试验第 30 d 模型组及各试验组一次灌胃给予 50%乙醇 14 mL/kg BW, 建立急性 ALI 模型, 阴性对照组给予等量的纯化水。

(1)体重测定

末次灌胃后禁食 16 h, 完成各组小鼠体重的称量。

(2)肝匀浆中各指标检测

剪取 0.5 g 肝组织, 加入不同体积的生理盐水, 冰上制备匀浆。MDA、GSH 的检测及计算方法均参照试剂盒说明, TG 采用全自动生化分析仪检测。

(3)肝组织病理学观察

将各组动物肝组织从肝左叶中部做横切面取材, 冰冻切片, 油红 O 染色。镜检, 从肝组织的一端视野开始记录细胞的病理变化, 用 40 倍物镜连续观察整个组织切片。主要观察脂滴在肝组织的分布、范围和面积。分别记录每个视野中的各种病变所占视野的面积, 累计所观察视野的病变总分。

评分标准: 肝细胞内脂滴散在, 稀少(0 分); 含脂滴的肝细胞不超过 1/4 (1 分); 含脂滴的肝细胞不超过 1/2 (2 分); 含脂滴的肝细胞不超过 3/4 (3 分); 肝组织几乎被脂滴替代(4 分)。

1.4.3　小鼠急性经口毒性试验

选用体重为 18~22 g 的 SPF 的 ICR 小鼠, 雌雄各 10 只。剂量设计: 设置单一剂量 12.0 g/kg BW。准确称取西洋参超微粉复方受试样品 12.0 g, 加入适量纯化水定容至 40 mL, 质量浓度为 0.3 g/mL, 此浓度为配制样品小鼠最高可灌胃浓度, 配制时和使用前充分混匀。动物适应性喂养 3 d。给予受试样品前禁食不禁水, 16 h 后称重, 按体重分两次灌胃, 时间间隔为 4 h, 灌胃容量为 0.2 mL/10 g BW。灌胃当天连续观察, 以后每天观察直至第 14 d, 并记录动物中毒症状及死亡数, 试验结束时对未死亡动物进行称重。

1.4.4　遗传毒性试验

(1)细菌回复突变试验

采用菌株 TA97a、TA98、TA100 和 TA102 进行试验。试验采用 5 组不同浓度梯度(8、40、200、1000 和 5000 μg/皿); 另设 3 个对照组, 分别为自发回变对照、溶剂对照和阳性对照。各菌株及对照组在同一浓度均做 3 个培养皿作平行以确保数据准确。以上各皿在顶层琼脂中加入 0.1 mL 试验菌株增菌液、0.1 mL 受试样品溶液和 0.5 mL 肝匀浆 S9 混合液(当需要代谢活化时), 混匀后倒入底层培养基平板上。在 37 °C 培养 48 h, 计数每皿回变菌落数。如果受试样品的回变菌落数是自发回变组菌落数两倍以上, 并具有剂量反应关系者则定为阳性。整个试验在相同条件下重复做一次。

(2)小鼠骨髓细胞微核试验

选用体重为 25~30 g 的 SPF 的 ICR 小鼠, 雌雄各 25 只。适应性喂养 3 d 后, 随机分成 5 组, 每组雌雄各 5 只。西洋参超微粉复方受试样品设置 3 个剂量组(1.5、3.0 和 6.0 g/kg BW), 另设纯化水对照组和阳性对照组(环磷酰胺 40 mg/kg BW)。试验采用 30 h 试验法, 即分两次灌胃给予受试样品, 间隔 24 h, 灌胃容量为 0.2 mL/10 g BW/次。于第二次给予受试样品后 6 h 处死动物制备标本, 在显微镜下观察时, 每只动物观察 1000 个嗜多染红细胞(polychromatic erythrocytes, PCE)中含微核的细胞数; 计数 200 个 PCE, 同时计数成熟红细胞(normochromatic erythrocytes, NCE)的数量, 据此计算 PCE 占红细胞总数(PCE+NCE)的百分比。

(3)小鼠精子畸形试验

选用体重为 25~35 g 的 SPF 的 ICR 雄性小鼠, 25 只。适应性喂养 3 d 后, 随机分成 5 组, 每组 5 只。西洋参超微粉复方受试样品设置 3 个剂量组(1.5、3.0 和 6.0 g/kg BW), 另设纯化水对照组和阳性对照组(环磷酰胺 40 mg/kg BW)。各组小鼠均连续 5 d 给予相应的受试样品, 灌胃容量为 0.2 mL/10g BW, 继续喂养 30 d 后(即在首次给受试样品后的第 35 d)处死动物。取两侧附睾置于 0.5 mL 生理盐水中, 用眼科剪将附睾纵向剪 1~2 刀, 用 4 层擦镜纸过滤后涂片, 自然干燥后, 甲醇固定, 再用 1%伊红染色。每只动物高倍镜下观察 1000 个精子, 记录畸形精子数, 计算畸形精子发生率(以千分率计), 并进行统计处理。

1.4.5 大鼠 28 d 经口毒性试验

选择 4 周龄的 SPF 的 Wistar 大鼠, 雌雄各 40 只, 体重差异不超平均体重的±20%。适应性喂养 4 d 后, 随机分成低、中、高 3 个剂量组(1.125、2.250 和 4.500 g/kg BW 西洋参超微粉复方)和阴性对照组(给予纯化水), 每组雌雄各 10 只。试验采用 28 d 重复给药设计, 每日经口灌胃 1 次, 观察动物一般临床症状, 体重、进食量、食物利用率; 末次给药后禁食 16 h, 称重后采用 2%戊巴比妥钠溶液麻醉动物, 腹主动脉采血进行血液、生化指标的检测, 放血处死动物, 进行大体解剖观察、脏器称重和脏器的病理组织学检查。

1.5 数据处理

所有实验均重复 3 次, 结果采用平均值±标准偏差形式表示。所得结果采用 Microsoft Excel 2016 建立数据库, 使用统计分析软件进行显著性分析, 绘图采用 Graphpad Pism 9.5 软件进行, 计量资料采用独立样本 t 检验比较两组之间的差异, 计数资料采用 χ^2 检验比较两组之间差异, P 小于 0.05 表示有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 不同复方对酒精性肝损伤保护作用评价

2.1.1 小鼠体重变化

由表 1 结果可知, 各受试样品对试验组小鼠体重均无明显影响, 与模型对照组和阴性对照组比较, 差异均无显著性(P>0.05)。体重是评估小鼠生长状况的重要指标, 以上结果表明, 随着小鼠的生长, 体重增加, 各受试样品灌胃未对小鼠的生长造成影响。

2.1.2 小鼠肝匀浆各指标检测

由表 2 结果可知, 与阴性对照组比较, 模型对照组小鼠肝匀浆中 MDA、TG 含量升高, GSH 含量降低, 均有极显著性差异(P<0.01), 说明本次试验模型成功。与模型对照组比较, 西洋参超微粉复方组小鼠肝匀浆中 MDA、TG 含量降低, GSH 含量升高, 差异均有显著性(P<0.05); 而无西洋参复方组和西洋参提取物复方组小鼠肝匀浆中 MDA、TG 含量均有降低趋势, GSH 含量有升高趋势, 但均无显著性差异(P>0.05)。以上结果表明, 西洋参超微粉复方对酒精性肝损伤具有显著保护作用, 其效果优于西洋参提取物复方及无西洋参复方。

2.1.3 小鼠肝组织病理学观察

各组病理学观察结果见图 1, 阴性对照组小鼠肝组织无明显红色脂滴, 模型对照组小鼠肝组织中弥散分布着大量的红色脂滴且形状较大, 表明大量脂质沉积; 与模型对照组相比, 无西洋参复方组和西洋参提取物复方组也存在一定程度的红色脂滴, 而西洋参超微粉复方组脂滴数量和形状大量降低。由表 3 结果可知, 模型对照组与阴性对照组比较, 肝组织脂肪变性评分有极显著性差异(P<0.01), 说明该小鼠酒精性肝损伤模型成立; 西洋参超微粉复方组与模型对照组相比较, 肝细胞脂肪变性程度明显减轻, 差异具有统计学意义(P<0.05), 判断为阳性。以上结果表明, 西洋参超微粉复方能显著减轻酒精性肝损伤小鼠肝组织脂肪变性程度, 其效果优于西洋参提取物复方及无西洋参复方。

表 1 小鼠体重变化情况

Table 1 Changes in body weight of mice

组别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	0 周重/g	1 周重/g	2 周重/g	3 周重/g	4 周重/g
阴性对照组	0	10	19.5±1.0	30.6±0.9	37.0±1.5	41.2±2.3	43.7±2.1
模型对照组	0	10	19.4±1.0	31.6±1.4	36.4±1.8	40.1±2.0	42.6±1.4
无西洋参复方组	1.05	10	19.7±1.0	30.8±1.0	36.7±2.7	40.5±3.2	42.5±1.7
西洋参提取物复方组	1.14	10	19.9±1.0	31.0±0.8	36.8±1.3	40.7±2.4	42.9±1.9
西洋参超微粉复方组	1.35	10	19.9±0.9	31.4±1.4	36.2±1.4	40.8±2.6	42.5±2.8

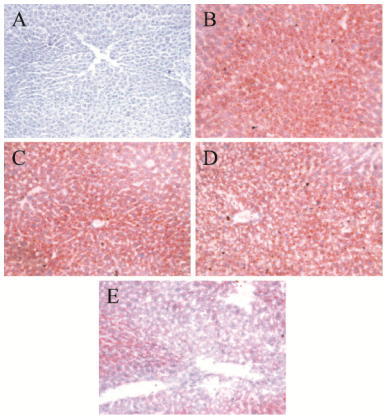
注: 各试验组与模型对照组和阴性对照组比较均无显著性差异, P>0.05。

表 2 小鼠肝组织 MDA、GSH、TG 测定结果

Table 2 Results of MDA, GSH and TG determination in liver tissues from mice

组别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	MDA/(nmol/mL)	GSH/(μmol/mL)	TG/(mmol/mL)
阴性对照组	0	10	6.07±1.10**	8.45±1.84**	0.69±0.21**
模型对照组	0	10	8.85±2.03	6.43±1.60	1.30±0.44
无西洋参复方组	1.05	10	7.84±1.64	6.79±1.38	1.16±0.44
西洋参提取物复方组	1.14	10	7.78±1.71	6.89±1.51	1.08±0.37
西洋参超微粉复方组	1.35	10	6.92±1.67*	8.25±1.42*	0.80±0.41*

注: 各组与模型对照组比较, *表示有显著性差异(P<0.05); **表示有极显著性差异(P<0.01)。表 3 同。



注: A. 阴性对照组; B. 模型对照组; C. 无西洋参复方组; D. 西洋参提取物复方组; E. 西洋参超微粉复方组。

图 1　小鼠肝组织油红 O 染色(200×)

Fig.1　Oil Red O staining of liver tissues from mice (200×)

表 3　小鼠肝组织脂肪变性评分结果

Table 3　Results of adipocyte degeneration score in liver tissues from mice

组别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	变性评分/分
阴性对照组	0	10	1.00±0.75**
模型对照组	0	10	3.05±0.48
无西洋参复方组	1.05	10	2.84±0.81
西洋参提取物复方组	1.14	10	2.78±0.62
西洋参超微粉复方组	1.35	10	2.55±0.64*

2.2　小鼠急性经口毒性试验

由表 4 结果可知, 灌胃西洋参超微粉复方受试样品后, 在 14 d 的观察期内, 动物未见明显中毒症状, 亦无动物死亡。该样品最大耐受剂量(maximum tolerable dose, MTD)值大于 12.0 g/kg BW, 按急性毒性分级标准评价, 该受试样品属实际无毒级。

2.3　遗传毒性试验

2.3.1　细菌回复突变试验

由表 5 结果可知, 采用 Ames 试验平板掺入法, 在相同条件下先后进行 2 次试验, 在加与不加 S9 液(代谢活化系统)时, 设置 8、40、200、1000、5000 μg/皿共 5 个剂量组, 西洋参超微粉复方受试样品对测试菌株无明显抑菌作用, 且各剂量组回变菌落数均未超过阴性对照菌落数 2 倍, 亦无剂量-反应关系, Ames 试验结果为阴性。

2.3.2　小鼠骨髓细胞微核试验

由表 6 结果可知, 阳性对照组雌雄小鼠微核率分别为 20.2%和 21.8%, 与阴性对照组比较, 有极显著性差异(P<0.01); 与阴性对照组比较, 西洋参超微粉复方受试样品各剂量组雌雄小鼠微核率差异均无显著性(P>0.05), 也无剂量-反应关系, 且均在试验正常值范围内。以上结果表明, 西洋参超微粉复方在小鼠骨髓细胞微核试验中不具有遗传毒性。

2.3.3　小鼠精子畸形试验

由表 7 结果可知, 阳性对照组小鼠精子畸形发生率为 78.8%, 与阴性对照组比较, 有极显著性差异(P<0.01); 与阴性对照组比较, 西洋参超微粉复方受试样品各剂量组精子畸形发生率差异均无显著性(P>0.05)。以上结果表明, 西洋参超微粉复方在小鼠精母细胞染色体畸变试验中不具有遗传毒性。

表 4　小鼠急性毒性试验结果

Table 4　Results of acute oral toxicity test in mice

性别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	初体重/g	终体重/g	死亡动物数/只	MTD/(g/kg BW)
雌	12.0	10	20.1±1.3	30.4±1.4	0	>12.0
雄	12.0	10	20.0±1.0	35.3±2.1	0	>12.0

表 5　Ames 试验结果

Table 5　Results of Ames test

组别			受试样品组					溶剂对照组	自发回变组	阳性对照组			
			8 μg/皿	40 μg/皿	200 μg/皿	1000 μg/皿	5000 μg/皿			50 μg/皿 敌克松	10 μg/皿 2-氨基芴	2 μg/皿叠氮钠	50 μg/皿 1,8-二羟基蒽醌
试验第一次	TA97a	-S9	129±15	122±5	130±7	128±7	129±5	109±9	97±8	1105±30*			
		+S9	137±6	139±12	141±5	143±8	141±4	135±15	154±7		1210±40*		
	TA98	-S9	35±3	41±10	37±4	39±4	33±2	45±1	46±8	1049±116*			
		+S9	38±8	39±11	38±4	42±2	42±3	42±9	49±2		872±56*		
	TA100	-S9	181±8	174±17	177±6	185±11	178±5	177±6	160±16			1178±22*	
		+S9	190±19	194±22	193±4	203±9	188±6	189±14	213±14		1187±113*		
	TA102	-S9	298±18	294±11	281±6	275±6	291±4	291±9	294±22	1240±137*			
		+S9	294±19	294±13	297±4	307±10	292±10	297±21	306±1				1250±55*

表 5(续)

组别			受试样品组					溶剂对照组	自发回变组	阳性对照组			
			8 μg/皿	40 μg/皿	200 μg/皿	1000 μg/皿	5000 μg/皿			50 μg/皿 敌克松	10 μg/皿 2-氨基芴	2 μg/皿 叠氮钠	50 μg/皿 1,8-二羟基蒽醌
试验第二次	TA97a	-S9	121±7	120±4	125±11	119±16	120±6	131±5	107±10	1200±64*			
		+S9	129±15	123±13	131±3	132±6	127±14	142±5	118±12		1336±20*		
	TA98	-S9	40±11	42±2	37±8	37±7	38±8	38±5	36±1	862±15*			
		+S9	39±9	41±9	35±2	43±7	37±9	43±8	39±10		958±177*		
	TA100	-S9	160±8	165±18	154±7	157±10	151±3	180±11	174±13			1145±195*	
		+S9	188±12	188±19	187±13	173±19	180±17	187±11	182±14		1169±189*		
	TA102	-S9	293±14	289±16	301±19	295±8	286±12	291±8	307±13	1165±174*			
		+S9	305±3	288±5	310±9	295±13	293±18	301±13	299±11				1128±63*

注: *表示超过溶剂对照 2 倍以上。

表 6 小鼠骨髓细胞微核试验结果

Table 6 Results of bone marrow micronucleus test in mice

性别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	PCE/个	NCE/个	PCE 比例/%	微核		
						观察 PCE/个	含微核的 PCE/个	微核率/‰
雌性	阴性对照组	5	1000	864	53.6	5000	12	2.4±1.7
	1.50	5	1000	856	53.9	5000	9	1.8±0.8
	3.00	5	1000	861	53.7	5000	12	2.4±0.9
	6.00	5	1000	851	54.0	5000	10	2.0±1.0
	0.04 (CP)	5	1000	1089	47.9	5000	101	20.2±3.6**
雄性	阴性对照组	5	1000	855	53.9	5000	11	2.2±0.8
	1.50	5	1000	847	54.1	5000	11	2.2±0.8
	3.00	5	1000	866	53.6	5000	9	1.8±0.8
	6.00	5	1000	864	53.6	5000	10	2.0±1.0
	0.04 (CP)	5	1000	1079	48.1	5000	109	21.8±5.0**

注: 与阴性对照组比较, **P<0.01。表 7 同。

表 7 小鼠精子畸形试验结果

Table 7 Results of sperm malformation test in mice

组别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	观察精子总数/个	畸形精子类型/个						精子畸形率/‰
				无钩	香蕉形	胖头	无定形	其他▲	总数	
阴性对照组	0.00	5	5000	21	12	9	52	0	94	18.8±3.1
低剂量	1.50	5	5000	19	11	7	53	0	90	18.0±1.9
中剂量	3.00	5	5000	22	10	10	53	0	95	19.0±2.5
高剂量	6.00	5	5000	19	13	8	56	0	96	19.2±2.6
阳性对照组	0.04 (CP)	5	5000	123	71	29	167	4	394	78.8±5.2**

注: ▲其他畸形: 包括尾折叠、双头、双尾等。

2.4 大鼠 28 d 经口毒性试验

2.4.1 对大鼠一般表现、体重、进食量、食物利用率的影响

试验过程中动物无死亡, 毛发正常, 无异常行为表现。由表 8 结果可知, 28 d 喂养期间, 西洋参超微粉复方高剂量组雌、雄大鼠增重分别为 140.0 g 和 262.1 g, 总进食量分别为 624.5 g 和 749.2 g, 总食物利用率分别为 22.4%和 35.0%。与阴性对照组比较, 受试样品各剂量组大鼠每周体重、进食量、食物利用率差异均无显著性(P>0.05); 受试样品各剂量组大鼠体重增重、总进食量和总食物利用率差异均无显著性(P>0.05)。以上结果表明, 西洋参超微粉复方对大鼠体重、进食量和食物利用率无明显影响。

表 8　大鼠体重、进食量、食物利用率结果

Table 8　Results of body weight, feed intake and feed utilization rate in rats

组别		雌性				雄性			
		阴性对照组	1.125 g/kg BW	2.250 g/kg BW	4.500 g/kg BW	阴性对照组	1.125 g/kg BW	2.250 g/kg BW	4.500 g/kg BW
体重/g	第 0 周	82.9±5.1	78.3±6.8	78.4±8.2	79.0±7.8	83.8±5.9	87.4±5.3	85.5±6.3	86.2±7.6
	第 1 周	132.8±8.1	128.4±10.0	129.3±10.7	129.0±8.7	149.9±9.7	154.8±14.0	152.6±9.4	154.8±15.6
	第 2 周	166.1±8.1	160.0±12.1	163.0±13.2	161.7±12.4	215.4±14.6	219.7±15.2	217.5±16.1	220.2±17.7
	第 3 周	195.9±8.4	189.2±12.0	193.8±13.9	192.2±14.9	285.2±20.4	288.8±21.2	285.8±21.0	288.5±17.4
	第 4 周	222.6±9.4	216.8±12.1	220.7±14.6	219.0±16.5	346.3±26.0	350.3±22.0	345.4±26.9	348.2±18.5
增重/g		139.7±9.1	138.5±9.8	142.4±12.4	140.0±11.3	262.6±26.0	262.9±20.6	260.0±26.3	262.1±15.3
进食量/g	第 1 周	130.4±6.7	128.8±13.9	131.0±12.8	130.4±7.3	149.8±11.4	151.3±12.1	152.4±12.2	148.7±14.6
	第 2 周	150.8±7.8	145.3±11.3	147.0±12.1	150.0±7.5	173.6±13.2	175.4±14.7	174.6±12.1	172.7±13.9
	第 3 周	166.8±8.8	160.2±10.5	161.5±11.2	165.0±8.0	197.2±12.9	203.0±12.5	200.0±16.5	203.9±11.6
	第 4 周	182.8±7.2	178.3±9.0	176.2±9.5	179.2±11.1	218.0±16.9	223.2±12.1	221.7±21.3	223.9±13.4
总进食量/g		630.7±25.8	612.6±39.5	615.8±42.7	624.5±27.8	738.6±48.6	752.9±42.2	748.7±51.1	749.2±48.3
食物利用率/%	第 1 周	38.2±2.3	38.9±3.1	39.0±2.1	38.4±3.2	44.2±2.6	44.5±5.5	44.1±3.0	46.1±3.1
	第 2 周	22.1±1.5	21.7±3.3	22.9±1.1	21.7±3.3	37.7±2.6	37.3±5.2	37.1±4.8	38.0±3.3
	第 3 周	17.9±2.4	18.2±3.3	19.1±2.4	18.5±2.4	35.3±3.8	34.1±5.2	34.2±2.9	33.6±2.9
	第 4 周	14.6±1.5	15.5±3.3	15.3±4.5	14.9±1.4	27.9±4.9	27.6±3.6	26.9±3.0	26.7±2.5
总食物利用率/%		22.2±1.1	22.6±1.5	23.2±2.0	22.4±1.2	35.5±1.9	35.0±2.6	34.7±2.2	35.0±1.8

注: 各剂量组与阴性对照组比较无显著性差异, P>0.05。表 9 同。

2.4.2　对大鼠血液学和血生化指标的影响

由表 9 结果可知, 血液学指标方面, 与阴性对照组比较, 西洋参超微粉复方受试样品各剂量组白细胞、红细胞、血红蛋白和白细胞分类指标差异均无显著性(P>0.05)。血生化指标方面, 受试样品低剂量组大鼠血清肌酐、总蛋白与阴性对照组比较, 有显著性差异(P<0.05), 中、高剂量组与阴性对照组比较均无显著性差异(P>0.05), 且各剂量组肌酐、总蛋白值均在本实验室正常值范围内(肌酐正常值范围为 35.7~60.1 μmol/L; 总蛋白正常值范围为 54.29~72.89 g/L), 故该差异无毒理学意义; 与阴性对照组比较, 受试样品各剂量组大鼠血清丙氨酸转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血糖、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、白蛋白及白球比测定结果差异均无显著性(P>0.05)。以上结果表明, 西洋参超微粉复方对大鼠血液学和血生化指标均无明显影响。

2.4.3　对大鼠脏体比的影响

由表 10 结果可知, 与阴性对照组比较, 受试样品各剂量组脏器重量和脏/体比值差异均无显著性(P>0.05), 结果表明, 西洋参超微粉复方对大鼠的主要脏器发育未产生明显影响。

2.4.4　大鼠组织病理学检查

实验动物经大体解剖观察, 各脏器外形、体积、色泽及结构均未见明显异常。选取阴性对照组和高剂量组全部动物的多个重要器官进行系统的组织病理学检查, 结果显示, 阴性对照组个别动物肝脏内少量炎性细胞浸润(1/20, 雌性 0/10, 雄性 1/10), 个别动物肝脏内少量肝细胞灶状坏死(1/20, 雌性 1/10, 雄性 0/10), 个别动物肾脏间质内少量炎性细胞浸润(1/20, 雌性 0/10, 雄性 1/10), 脾脏、胃、肠道、卵巢、睾丸等脏器未见明显异常; 高剂量组个别动物也可见类似病变, 其中肝脏内少量炎性细胞浸润(3/20, 雌性 1/10, 雄性 2/10), 肝脏内少量肝细胞灶状坏死(1/20, 雌性 1/10, 雄性 0/10), 肾脏间质内少量炎性细胞浸润(1/20, 雌性 1/10, 雄性 0/10), 脾脏、胃、肠道、卵巢、睾丸等脏器未见明显异常。上述病变在两组间发生率和病变程度未见明显差异, 且为大鼠常见的自发性病变[30], 综合判断与受试样品无关。

表 9 大鼠血液学和血生化指标结果

Table 9 Results of blood physiological and biochemical indicators in rats

性别	雌性				雄性			
	阴性对照组	1.125 g/kg BW	2.250 g/kg BW	4.500 g/kg BW	阴性对照组	1.125 g/kg BW	2.250 g/kg BW	4.500 g/kg BW
白细胞/($\times10^9$/L)	13.8±2.2	12.8±2.4	13.4±2.1	13.0±2.0	13.4±1.9	13.3±1.7	13.7±1.6	13.8±1.5
红细胞/($\times10^{12}$/L)	6.76±0.45	6.87±0.32	6.92±0.46	6.72±0.68	6.90±0.43	6.85±0.82	6.96±0.46	6.87±0.56
血红蛋白/(g/L)	136.3±16.3	137.8±16.8	137.4±12.6	136.8±15.0	135.5±16.0	133.6±12.6	135.2±16.2	135.0±16.9
淋巴细胞/%	76.4±3.2	75.6±4.5	76.1±3.7	77.5±3.9	76.4±4.1	77.4±3.8	77.2±4.0	76.9±4.1
单核细胞/%	4.0±0.6	4.0±0.4	4.0±0.4	4.0±0.6	4.1±0.8	4.1±0.6	4.0±0.7	4.0±0.7
粒细胞/%	19.6±3.1	20.4±4.2	20.0±3.5	18.6±3.7	19.5±4.1	18.5±4.0	18.8±3.8	19.2±3.6
血糖/(mmol/L)	6.16±0.63	5.67±0.57	6.01±0.58	6.12±0.53	6.08±0.85	6.08±0.99	5.72±0.54	6.09±0.87
尿素氮/(mmol/L)	3.91±0.98	3.65±0.72	3.58±0.70	3.61±0.70	3.95±0.67	4.02±0.87	4.06±0.81	4.18±0.47
肌酐/(μmol/L)	55.2±3.7	51.9±2.4*	52.8±2.6	53.2±3.1	50.4±2.0	50.5±2.9	50.1±3.2	51.1±3.6
总胆固醇/(mmol/L)	1.62±0.22	1.58±0.31	1.60±0.33	1.60±0.28	1.08±0.42	1.10±0.21	0.96±0.15	1.18±0.39
甘油三酯/(mmol/L)	0.49±0.15	0.71±0.40	0.49±0.09	0.55±0.11	0.83±0.80	0.66±0.45	0.55±0.24	0.61±0.28
丙氨酸转移酶/(U/L)	27.2±4.1	26.1±4.4	29.1±2.8	27.2±3.9	34.9±5.6	37.8±6.6	33.5±5.7	33.6±5.1
天门冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	75.4±7.8	74.7±8.1	80.5±10.4	82.5±11.4	86.5±8.3	94.1±17.1	87.2±13.0	82.2±7.6
总蛋白/(g/L)	62.7±3.7	62.3±2.0	60.8±2.8	62.9±3.0	59.2±2.0	61.1±1.9*	58.9±2.3	60.9±1.6
白蛋白/(g/L)	33.4±1.9	33.4±1.2	32.2±1.5	33.3±1.9	29.8±1.1	30.6±1.0	30.1±1.0	30.2±1.2
白球比	1.14±0.04	1.16±0.04	1.13±0.05	1.13±0.05	1.01±0.06	1.00±0.03	1.05±0.04	0.99±0.06

注: 低剂量组与阴性对照组比较, *表示有显著性差异(P<0.05)。

表 10 大鼠脏体比结果

Table 10 Results of organ/body weight ratio in rats

性别	剂量/(g/kg BW)	动物数/只	剖杀时体重/g	肝脏		脾脏		肾脏		睾丸	
				重量/g	脏/体比/%	重量/g	脏/体比/%	重量/g	脏/体比/%	重量/g	脏/体比/%
雌	阴性对照组	10	205.6±9.4	7.02±0.41	3.42±0.24	0.60±0.06	0.29±0.03	1.75±0.16	0.85±0.07	-	-
	1.125	10	199.8±13.1	6.99±0.50	3.51±0.29	0.58±0.10	0.29±0.06	1.69±0.13	0.85±0.07	-	-
	2.250	10	203.0±13.3	6.77±0.89	3.34±0.40	0.56±0.07	0.28±0.04	1.70±0.16	0.84±0.09	-	-
	4.500	10	199.6±15.1	6.94±0.46	3.48±0.17	0.56±0.08	0.28±0.03	1.71±0.16	0.86±0.09	-	-
雄	阴性对照组	10	323.1±23.2	11.59±0.94	3.59±0.25	0.90±0.07	0.28±0.01	2.66±0.14	0.82±0.04	3.26±0.20	1.01±0.09
	1.125	10	325.3±24.2	11.53±0.71	3.56±0.35	0.93±0.09	0.29±0.02	2.62±0.22	0.81±0.08	3.34±0.25	1.03±0.05
	2.250	10	321.4±24.5	11.50±0.92	3.59±0.29	0.92±0.05	0.29±0.01	2.63±0.24	0.82±0.09	3.35±0.28	1.04±0.05
	4.500	10	323.7±19.2	11.60±0.70	3.59±0.26	0.91±0.07	0.28±0.02	2.65±0.32	0.82±0.07	3.30±0.23	1.02±0.04

注: -表示雌性大鼠无此脏器, 未进行测定。

3 结 论

本研究通过对比 3 组复方的功效差异, 结合系统的毒理学安全性评价, 为西洋参超微粉复方在护肝类保健食品领域的应用提供了实验依据。结果显示, 西洋参超微粉复方组小鼠肝组织中 MDA 和 TG 水平较模型对照组显著降低(P<0.05), GSH 水平显著升高(P<0.05), 肝细胞脂肪变性程度明显减轻(P<0.05); 而无西洋参复方组和西洋参提取物复方组各项指标虽有改善趋势, 但均未达到统计学显著水平(P>0.05)。这表明, 西洋参的加入是复方发挥护肝功效的核心要素, 而超微粉碎技术的应用则进一步增强了其药效表达。李志满等[18]报道西洋参枳椇子提取物配伍可降低 ALI 小鼠血清转氨酶活性及肝组织粉直接入药, 肝组织 GSH 水平提升幅度更为显著, MDA 含量, 但其给药方式为水提液灌胃, 而本研究采用超微 提示超微粉碎可能通过提高皂苷等活性成分的溶出度而增强了抗氧化效应。江一

川等[29]发现人参与灵芝超微粉联用对慢性酒精性肝损伤大鼠具有协同保护作用, 但其研究未设置提取物对照, 难以区分超微粉碎工艺的独立贡献, 本研究通过 3 组复方的平行设计弥补了这一不足, 为“超微粉增效”提供了因果证据。安全性评价结果显示, 西洋参超微粉复方对雌雄小鼠的最大耐受剂量均大于 12.0 g/kg BW, 属实际无毒级; Ames 试验、骨髓微核试验及精子畸形试验结果均为阴性, 未显示遗传毒性; 28 d 经口毒性试验未发现其对大鼠体重、进食量、食物利用率、血液学、血生化、脏/体比值以及主要组织的毒理学效应, 该结果为西洋参超微粉复方的食用安全性提供了可靠的数据支撑。

本研究仍存在一定局限性: 如对护肝机制的探讨停留于生化指标和组织病理层面, 尚未涉及具体信号通路的分子机制研究; 且毒理学评价以短期暴露试验为主, 缺乏 90 d 经口毒性试验等慢性毒理学数据支撑。后续研究可整合蛋白质免疫印迹分析、实时荧光定量聚合酶链式反应及代谢组学等多组学技术系统揭示分子机制, 补充慢性毒理学试验, 并针对超微粉粒径与有效成分溶出度及生物利用度之间的量效关系开展系统工艺优化研究, 为该复方的产业化开发提供更充分的科学依据。

参考文献

[1] Baxley P D, Richardson C T, Singal A K. Epidemiology of alcohol consumption and societal burden of alcoholism and alcoholic liver injury [J]. Clinics in Liver Disease, 2019, 23(1): 39–50.

[2] Lai W, Zhou S, Bai Y, et al. Glucosamine attenuates alcohol-induced acute liver injury via inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. Current Research in Food Science, 2024, 8: 100699.

[3] Ren R, He Y, Ding D, et al. Aging exaggerates acute-on-chronic alcohol-induced liver injury in mice and humans by inhibiting neutrophilic sirtuin 1-C/EBP*α*-miRNA-223 axis [J]. Hepatology, 2022, 75(3): 646–660.

[4] Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders [J]. The Lancet, 2009, 373(9682): 2223–2233.

[5] 陈玮钰, 舒发明, 王涵, 等. 细胞色素 P450 家族在肝脏代谢相关疾病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 2182–2187.
Chen Weiyu, Shu Faming, Wang Han, et al. Role of the cytochrome P450 family in metabolic-associated liver diseases [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(9): 2182–2187.

[6] 何林枫, 罗涛, 王聪, 等. 功能活性肽防治酒精性肝损伤的研究进展[J]. 中国酿造, 2024, 43(8): 20–23.
He Linfeng, Luo Tao, Wang Cong, et al. Research progress of functional active peptides in the prevention and treatment of alcoholic liver injury [J]. China Brewing, 2024, 43(8): 20–23.

[7] 丁晢研, 王嘉明, 刘延鑫, 等. 抗氧化肽的保肝作用机制及产品应用研究进展[J]. 食品工业科技, 2026, 47(4): 470–479.
Ding Xiyan, Wang Jiaming, Liu Yanxin, et al. Research progress on the hepatoprotective mechanisms of antioxidant peptides and product application [J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(4): 470–479.

[8] 王宇慧, 张帅佳, 汪明, 等. 外源性谷胱甘肽对乙醇诱导氧化损伤小鼠的抗氧化效应影响[J]. 中国食品添加剂, 2025, 36(12): 86–91.
Wang Yuhui, Zhang Shuaijia, Wang Ming, et al. Effect of exogenous glutathione on antioxidant responses in ethanol-induced oxidative injury in mice [J]. China Food Additives, 2025, 36(12): 86–91.

[9] 张玉秀, 贺博, 张立君, 等. 酒精性肝病的发病机制和药物干预研究新进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2026, 31(3): 409–419.
Zhang Yuxiu, He Bo, Zhang Lijun, et al. Research progress on pathogenesis and drug intervention of alcoholic liver injury [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2026, 31(3): 409–419.

[10] Li Suqun, Wu Jinhua, Zhou Ying, et al. Hepatocyte nuclear factors dynamically regulate triglyceride metabolic reprogramming in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms and implications [J]. World Journal of Hepatology, 2025, 17(10): 109898.

[11] 袁颐捷, 邱季, 熊杰. 36 例药物性肝损伤病例的特征及保肝药物合理应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(8): 995–998.
Yuan Yijie, Qiu Ji, Xiong Jie, et al. Clinical characteristics of 36 cases of drug-induced liver injury and rational application of hepatoprotective drugs [J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2025, 25(8): 995–998.

[12] 孟文文, 刘慧茹, 张文光, 等. 中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(3): 868–881.
Meng Wenwen, Liu Huiru, Zhang Wenguang, et al. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating alcoholic liver injury [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(3): 868–881.

[13] 叶敬榕, 林彦, 段涵怡, 等. 天然药食单体防治酒精性肝损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2476–2484.
Ye Jingrong, Lin Yan, Duan Hanyi, et al. Research advances in natural drug and food monomers in prevention and treatment of alcoholic liver injury [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2023, 39(10): 2476–2484.

[14] 和梦杰, 魏嵘, 任吴疆, 等. 水飞蓟复方制剂对急性酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(12): 58–65.
He Mengjie, Wei Rong, Ren Wujiang, et al. Research on the protective effects of silymarin compound preparation on acute alcoholic liver injury [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2024, 15(12): 58–65.

[15] 黄诗涵, 刘心语, 刘延鑫, 等. 中药多糖治疗酒精性肝损伤的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(3): 610–622.
Huang Shihan, Liu Xinyu, Liu Yanxin, et al. Research progress on polysaccharides in TCM for treatment of alcoholic liver injury [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2026, 51(3): 610–622.

[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 140–141.
Chinese Pharmacopoeia Commission. China Pharmacopeia First Volume [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2025: 140–141.

[17] 冯颖童, 扈觐玺, 刘佳琪, 等. 西洋参红景天复配方对氧化损伤模型小鼠的抗氧化作用及机制[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(4): 397–402.
Feng Yingtong, Hu Jinxi, Liu Jiaqi, et al. Antioxidant effect and mechanism of *Panax quinquefolium* L rhodiola formula on oxidative damage model mice [J]. International Journal of Geriatrics, 2024, 45(4): 397–402.

[18] 李志满, 臧爱梅, 沙纪越, 等. 西洋参枳椇子配伍对急性酒精性肝损伤

的保护作用[J]. 食品工业科技, 2022, 43(1): 375–380.
Li Zhiman, Zang Aimei, Sha Jiyue, et al. Protective effect of extract from *Panax quinquefolium* L and *Hovenia dulcis* thunb against acute alcohol-induced liver injury in mice [J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(1): 375–380.

[19] 李朝阳, 黄文淑, 陆子游, 等. 枳椇子、葛花对小鼠酒精性肝损伤及胃溃疡的保护作用研究[J]. 智慧健康, 2023, 9(20): 167–170.
Li Chaoyang, Huang Wenshu, Lu Ziyou, et al. Protective effect study of *Hovenia dulcis* and *Pueraria lobata* on alcoholic liver injury and gastric ulcer of mice [J]. Smart Healthcare, 2023, 9(20): 167–170.

[20] 郑郭芳, 徐睿绮, 曹宇旺, 等. 葛根枳椇子复合发酵膏的解酒护肝作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(3): 248–256.
Zheng guofang, Xu Yuiqi, Cao Yuwang, et al. Study on the alcohol detoxification and hepatoprotection effects of fermented *Pueraria lobata-Hovenia dulcis* compound paste [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(3): 248–256.

[21] 陈皓, 郭丽, 于晓涛, 等. 灵芝提取物通过 Nrf2/ARE 通路对肝硬化小鼠肝功能的保护作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(1): 21–29.
Chen Hao, Guo Li, Yu Xiaotao, et al. Protective effect of *Ganoderma lucidum* extract on liver function of cirrhotic mice through Nrf2/ARE pathway [J]. Journal of Zhejiang Chinese Medical University, 2024, 48(1): 21–29.

[22] 刘洋, 韩忠明, 张瑞, 等. 灵芝保肝作用的研究进展[J]. 特产研究, 2023, 45(6): 159–165.
Liu Yang, Han Zhongming, Zhang Rui, et al. Research progress on the hepatoprotective effect of *Ganoderma lucidum* [J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research, 2023, 45(6): 159–165.

[23] 程云飞, 吕晓君. 三七护肝胶囊对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(8): 13–17.
Cheng Yunfei, Lv Xiaojun. Study on protective effect of Sanqi hugan capsules against alcoholic liver injury in mice [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2018, 28(8): 13–17.

[24] 翟明昊, 秦光和, 赵青剑, 等. 三七须根提取液对小鼠酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(3): 220–225.
Zhai Minghao, Qin Guanghe, Zhao Qinjian, et al. Protective effects of *Panax notoginseng* fibrous root extract on alcoholic liver injury in mice [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(3): 220–225.

[25] 李蕊汐, 王闯, 刘燕, 等. 超微粉碎技术在中药制备领域的应用与研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(2): 187–195, 216.
Li Ruixi, Wang Chuang, Liu Yan, et al. Application and research progress of ultrafine pulverization technology in preparation of traditional Chinese medicines [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2024, 55(2): 187–195, 216.

[26] 谢向良, 易延逵, 邓婉莹, 等. 超微神安颗粒与普通神安颗粒的体外溶出和生物利用度的比较研究[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(6): 171–175.
Xie Xiangliang, Yi Yankui, Deng Wanying, et al. *In vitro* dissolution and bioavailability of ultrafine versus ordinary Shen'an granules: a comparative analysis [J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 33(6): 171–175.

[27] 李书迪, 张一凡, 齐和日玛, 等. 超微粉碎对七味广枣散体外溶出度及大鼠体内药动学的影响[J]. 中南药学, 2023, 21(1): 37–43.
Li Shudi, Zhang Yifan, Qi He Rima, et al. Effect of ultrafine grinding on the *in vitro* dissolution and pharmacokinetics of Qiwei Guangzao powder in rats [J]. Central South Pharmacy, 2023, 21(1): 37–43.

[28] 柴梦音, 寇卜心, 豆双双, 等. 黄芪超微粉抗急性肝损伤、抗疲劳作用及黄芪甲苷含量的变化[J]. 现代中医药, 2022, 42(5): 26–32.
Chai Mengyin, Kou Boxin, Dou Shuangshuang, et al. Anti acute liver injury and anti fatigue effects of *Huanggi ultrafine* powder and changes of astragaloside iv content [J]. Modern Chinese Medicine, 2022, 42(5): 26–32.

[29] 江一川, 吴雪记, 刘珊, 等. 人参及灵芝超微粉对酒精所致大鼠慢性肝损伤的保护作用[J]. 人参研究, 2019, 31(1): 2–4.
Jiang Yichuan, Wu Xueji, Liu Shan, et al. The protective effect of ginseng and *Ganoderma lucidum* super powder on chronic liver injury induced by alcohol in rats [J]. Ginseng Research, 2019, 31(1): 2–4.

[30] 武新月, 张薇, 施伟庆, 等. 鹿茸灵芝酒的毒理学安全性评价[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(2): 350–358.
Wu Xinyue, Zhang Wei, Shi Weiqing, et al. Toxicological safety evaluation of *Cornu cervi pantotrichum-Ganoderma lucidum* liquor [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(2): 350–358.

(责任编辑: 蔡世佳 曹岱琳)