

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0547-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.12

## 小檗碱对何首乌致药物性肝损伤的保护作用

武冰<sup>a</sup>, 田晓鹏<sup>b</sup>, 景绍君<sup>c</sup>

(邢台市人民医院 a. 肝病科, b. 消化科, c. 药剂科, 河北 邢台 054000)

[关键词] 化学性与药物性肝损伤; 小檗碱; PPAR $\gamma$ ; 炎症

[摘要] 目的 探究小檗碱对何首乌致药物性肝损伤的保护作用机制。方法 SD 大鼠随机分为 sham(假手术)组、PM(何首乌 40 g·kg<sup>-1</sup>)组、PM+NS(生理盐水 1 mL)组和 PM+BBR(小檗碱 50 mg·kg<sup>-1</sup>)组(均 n=12); 另选 24 只大鼠均分为 PM+BBR+sh-PPAR- $\gamma$ 组和 PM+BBR+sh-NC组, 分别尾静脉注射 shRNA-PPAR- $\gamma$  100  $\mu$ L 和 shRNA-NC 100  $\mu$ L, 持续给药 8 周。HE 染色观察肝组织病理学变化, ELISA 法检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)水平及肝组织白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 水平。通过 RT-qPCR 及 Western blot 法检测大鼠肝组织 PPAR- $\gamma$  表达水平。结果 与 sham 组相比, PM 组和 PM+NS 组血清 ALT、AST、ALP 水平均显著升高, 肝组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著增加, IL-10 水平显著降低, PPAR- $\gamma$  表达显著下调(均  $P < 0.05$ )。与 PM+NS 组相比, PM+BBR 组血清 ALT、AST、ALP 水平显著降低, IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著下降, IL-10 水平显著上升, PPAR- $\gamma$  表达显著增加(均  $P < 0.05$ )。与 PM+BBR+sh-NC 组相比, PM+BBR+sh-PPAR- $\gamma$  组 PPAR- $\gamma$  表达显著降低( $P < 0.05$ ), 血清 ALT、AST、ALP 水平以及肝组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著增加( $P < 0.05$ ), IL-10 水平显著降低( $P < 0.05$ )。结论 小檗碱可能通过上调 PPAR- $\gamma$  的表达减轻何首乌诱发的大鼠肝损伤。

[中图分类号] R978.3

[文献标志码] A

## Protective effect of berberine against drug-induced hepatic injury caused by *Polygonum multiflorum* thunb.

WU Bing<sup>a</sup>, TIAN Xiao-peng<sup>b</sup>, JING Shao-jun<sup>c</sup>

(a. Department of Hepatology, b. Department of Gastroenterology, c. Department of Pharmacy, Xingtai People's Hospital, Xingtai HEBEI 054000, China)

[KEY WORDS] chemical and drug induced liver injury; berberine; PPAR gamma; inflammation

[ABSTRACT] AIM To investigate the protective mechanism of berberine against *Polygonum multiflorum* thunb. induced liver injury. METHODS SD rats were randomly divided into sham group, PM (*Polygonum multiflorum* thunb. 40 g·kg<sup>-1</sup>) group, PM+NS (saline 1 mL) group, PM+BBR (berberine 50 mg·kg<sup>-1</sup>) group (n=12 in each group). Another 24 rats were divided into PM+BBR+sh-PPAR- $\gamma$  group and PM+BBR+sh-NC group, which were injected with 100  $\mu$ L of shRNA-PPAR- $\gamma$  and 100  $\mu$ L of shRNA-NC into the tail vein. The administration of each group lasted for 8 weeks. HE staining was used to observe the pathological changes in liver tissue, and serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) levels and the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 in liver tissues were detected by ELISA. PPAR- $\gamma$  expression was knocked down by transfecting shRNA-PPAR $\gamma$  into rats. The expression levels

[收稿日期] 2022-09-20

[接受日期] 2024-03-25

[基金项目] 2020 年度河北省医学科研课题计划 (20201576)

[作者简介] 武冰, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事肝病方面的研究, E-mail: vwt74357064@21cn.com

of PPAR- $\gamma$  in rat liver tissues was detected by RT-qPCR and Western blot. RESULTS Compared with the sham group, the levels of serum ALT, AST, ALP were significantly increased, the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 in liver tissue were increased and IL-10 level was decreased, and PPAR- $\gamma$  expression was significantly downregulated in the PM group and PM+NS group (all  $P < 0.05$ ). Compared with the PM+NS group, serum ALT, AST, ALP levels were significantly decreased, IL-1 $\beta$  and IL-6 levels were significantly decreased, IL-10 level was significantly increased, and PPAR- $\gamma$  expression was significantly increased in the PM+BBR group (all  $P < 0.05$ ). Compared with the PM+BBR+sh-NC group, PPAR- $\gamma$  expression was significantly decreased, serum ALT, AST, ALP levels were significantly increased, IL-1 $\beta$  and IL-6 levels were significantly increased, IL-10 level was significantly decreased in the PM+BBR+sh-PPAR- $\gamma$  group (all  $P < 0.05$ ). CONCLUSION Berberine may alleviate hepatic injury induced by *Polygonum multiflorum* thunb. by up-regulating PPAR- $\gamma$  expression.

蓼科植物何首乌 (*Polygonum multiflorum* thunb.) 的干燥块根加工产品为驰名中草药, 已在中国和东亚许多国家使用长达一千多年。传统上, 生的何首乌产品用于解毒、润肠、通便, 而加工的何首乌产品则用作滋补剂和抗衰老剂, 治疗高脂血症、炎症、学习记忆功能障碍、动脉粥样硬化和免疫功能障碍等<sup>[1,2]</sup>, 但何首乌引起的肝损伤日益受到关注。

小檗碱 (berberine) 是一种植物生物碱, 存在于小檗科、罂粟科、毛茛科、芸香科和酸浆科植物中<sup>[3]</sup>, 具有价格低廉、副作用小、来源多样的优势<sup>[4]</sup>。小檗碱具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、保护心脏和降血糖等药理作用, 它还具有调节脂质代谢和免疫功能, 以及保护中枢神经系统的作用<sup>[5,6]</sup>。小檗碱能缓解多柔比星和环磷酰胺在小鼠中引起的肝毒性, 具有抗氧化和抗炎作用<sup>[7]</sup>, 还可激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) / 血红素加氧酶 -1 (HO-1) 通路和过氧化物酶体增殖激活受体 (PPAR)  $\gamma$ , 减轻甲氨蝶呤诱导的大鼠肝损伤<sup>[8]</sup>。PPAR 是核激素受体超家族的一部分, 可分为 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$ , 都具有特定的功能特征来控制肝脏中的一系列生理功能, 包括氧化应激、脂质和葡萄糖代谢、炎症反应、再生机制以及细胞分化和增殖<sup>[9]</sup>。本研究探讨小檗碱对何首乌致大鼠药物性肝损伤的保护作用机制。

### 材料与方法

**药物** 何首乌饮片 (3 年生, 贵州省遵义市湄潭县西河镇万兴村, 批号: 20180202), 为蓼科植物何首乌的干燥块根。何首乌水提物的制备: 何首乌饮片磨成粉末 (过 4 号筛), 将 30 g 粉末于 10 倍体积的水中煎煮 2 h 后, 再在 8 倍体积的水中煎煮 1.5 h。将提取物合并在一起并使用旋转蒸发仪浓缩,  $-80^{\circ}\text{C}$  下冷冻并使用真空冷冻干燥箱冻干, 配置  $5.0\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  何首乌水溶液。小檗碱购自美国 Sigma 公司, 纯度  $\geq 98\%$ , 制成浓度为  $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液。

**试剂与仪器** ELISA 试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司, RIPA 裂解缓冲液中购自上海碧云天生物技术有限公司, BCA 法蛋白定量试剂盒 (Thermo Fisher Scientific, Inc.), 兔单抗 anti-PPAR- $\gamma$ 、兔多抗 GAPDH、山羊抗兔二抗均购自英国 Abcam 公司, 增强化学发光检测试剂购自美国 EMD Millipore 公司, shRNA-PPAR- $\gamma$  ( $1 \times 10^8$  pfu  $\cdot 200\ \mu\text{L}^{-1}$ ) 和空对照载体 shRNA-NC 购自苏州吉玛基因股份有限公司。全自动生化分析仪 (HITA-CHI7600, HITACHI 公司, 日本), 切片仪 (KD-2258, 金华市 KEDEE 公司), 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 仪 (FX300, 美国 Bio-rad 公司)。**分组、造模及给药** 雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 ( $200 \pm 10\text{ g}$ ) 购自谱尼生物医药科技 (上海) 有限公司 [使用许可 SYXK (沪) 2022-0005]。适应性饲养一周后, 按随机数法随机分为: (1) sham 组, 每日灌胃给予 1 mL 生理盐水, (2) PM 组, 每日灌胃给予何首乌  $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  构建肝损伤模型, (3) PM+BBR 组, 每日灌胃给予何首乌  $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  和小檗碱  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , (4) PM+NS 组, 每日灌胃给予何首乌  $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  和生理盐水 1 mL, 均  $n=12$ 。另选 24 只大鼠均分为 PM+BBR+sh-PPAR- $\gamma$  组和 PM+BBR+sh-NC 组, 分别尾静脉注射 shRNA-PPAR- $\gamma$   $100\ \mu\text{L}$  ( $1 \times 10^8$  pfu  $\cdot 200\ \mu\text{L}^{-1}$ ) 或 shRNA-NC  $100\ \mu\text{L}$ , 每日灌胃给予 PM  $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  和小檗碱  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。给药持续 8 周。

治疗结束后, 使用 1% 戊巴比妥  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  麻醉大鼠, 通过心脏穿刺抽取 5 mL 血液入肝素管, 储存在  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱中, 直到进一步分析生化参数。采血后立即用过量戊巴比妥 ( $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , ip) 处死动物, 迅速取出肝脏, 称重, 每组各取 6 只大鼠肝脏脱水后用 4% 多聚甲醛固定后石蜡包埋进行 HE 染色观察肝脏组织病理学, 另取 6 只大鼠肝脏匀浆后用于 RT-qPCR、Western blot 检测。所有与动物相关的实验程序均并经本院动物伦理委员会批准。

**肝功能及炎症指标** 将血液 1.5 mL 置于无菌 EP 管中, 使

血液静置 10 min 并在凝固后离心 10 min ( $1\ 000 \times g$ ,  $4\ ^\circ\text{C}$ )。根据 ELISA 试剂盒说明书测定大鼠血清中的丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平。

取大鼠肝组织匀浆, 根据 ELISA 检测试剂盒说明书检测炎症因子白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 水平。

**PPAR- $\gamma$  蛋白表达** 采用 Western blot 法。上述各组大鼠肝组织匀浆, 置于冰预冷的 RIPA 裂解缓冲液中 30 min, 随后在  $4\ ^\circ\text{C}$  环境下  $12\ 000 \times g$  离心 10 min, 取上清液用于分析。测定总蛋白质浓度, 通过 8% SDS-PAGE 电泳分离, 并通过电印迹转移到聚偏二氟乙烯膜上。随后, 将膜与 5% 脱脂奶粉在  $37\ ^\circ\text{C}$  下封闭 3 h, 然后在  $4\ ^\circ\text{C}$  下与兔抗 anti-PPAR- $\gamma$  (1:1 000)、GAPDH (1:1 000) 过夜孵育, 洗膜后在  $37\ ^\circ\text{C}$  下与山羊抗兔二抗孵育。增强化学发光用于检测免疫反应条带, GAPDH 作为内参。使用 Image Lab 软件 4.0 版对条带进行光密度分析。

**统计学分析** 采用 GraphPad Prism 8.01 (GraphPad Software Inc) 和 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析和作图, 实验数据以均数  $\pm$  标准差表示, 2 组之间的比较采用独立样本 *t* 检验, 多组之间的比较采用单因素方差分析, 事后检验采用 Tukey's 检验进行组间差异分析。*P* 为双侧检验, 以  $P < 0.05$  为有显著差异。

## 结 果

**肝脏的组织病理学及肝功能变化** 如图 1 所示, sham 组大鼠肝组织细胞排列整齐, 连接紧密, 门区结构清晰, 肝组织结构完整; 而 PM 组和 PM+NS 组大鼠肝组织整体结构异常, 肝细胞结构疏松, 组织内可见大量充血, 炎性浸润严重; 与 PM+NS 组相比, PM+BBR 组细胞

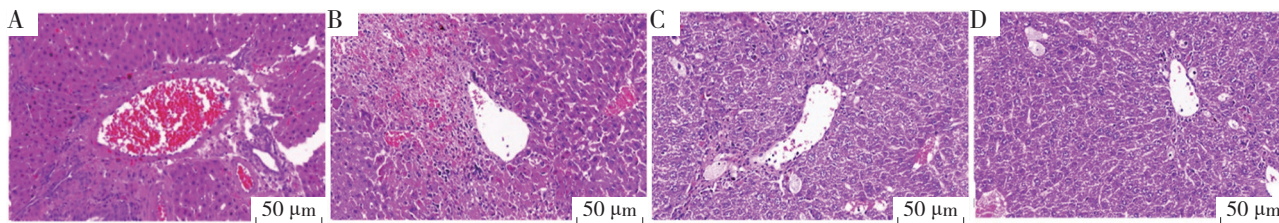


图 1 各组肝脏病理学变化 (HE 染色,  $n=6$ ) A: sham 组, B: PM 组, C: PM+NS 组, D: PM+BBR 组

表 1 各组肝功能和炎症因子水平比较

组别	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-1 $\beta$ / $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$	IL-6/ $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$	IL-10/ $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$
sham	98.75 $\pm$ 7.19	117.42 $\pm$ 4.49	300.02 $\pm$ 20.25	19.63 $\pm$ 1.75	18.9 $\pm$ 2.23	50.24 $\pm$ 7.17
PM	550.20 $\pm$ 35.05 <sup>b</sup>	1 018.22 $\pm$ 68.22 <sup>b</sup>	595.68 $\pm$ 55.30 <sup>b</sup>	39.25 $\pm$ 3.73 <sup>b</sup>	79.49 $\pm$ 6.14 <sup>b</sup>	26.53 $\pm$ 2.52 <sup>b</sup>
PM+NS	586.35 $\pm$ 85.97 <sup>b</sup>	1 018.54 $\pm$ 46.46 <sup>b</sup>	574.78 $\pm$ 27.69 <sup>b</sup>	38.00 $\pm$ 4.11 <sup>b</sup>	82.17 $\pm$ 4.27 <sup>b</sup>	25.39 $\pm$ 1.44 <sup>b</sup>
PM+BBR	210.51 $\pm$ 22.55 <sup>c</sup>	646.85 $\pm$ 52.54 <sup>c</sup>	429.12 $\pm$ 14.27 <sup>c</sup>	29.46 $\pm$ 2.87 <sup>c</sup>	33.57 $\pm$ 2.51 <sup>c</sup>	36.25 $\pm$ 1.32 <sup>c</sup>

ALT: 丙氨酸转氨酶, AST: 天冬氨酸转氨酶, ALP: 碱性磷酸酶, IL: 白细胞介素。经单因素方差分析: 与 sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 PM+NS 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

结构疏松及充血得到改善。与 sham 组相比, PM 组和 PM+NS 组血清 ALT、AST、ALP 水平均有显著升高; 与 PM+NS 组相比, PM+BBR 组血清 ALT、AST、ALP 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**炎症因子** 与 sham 组相比, PM 组和 PM+NS 组肝组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 PM+NS 组比较, PM+BBR 组 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著下降 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平显著上升 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**PPAR- $\gamma$  表达水平** 与 sham 组 ( $1.10 \pm 0.12$ ) 相比, PM 组 ( $0.42 \pm 0.03$ ) 和 PM+NS 组 ( $0.41 \pm 0.04$ ) PPAR- $\gamma$  表达显著下调, PM+BBR 组 PPAR- $\gamma$  表达 ( $0.65 \pm 0.05$ ) 显著高于 PM+NS 组, 见图 2。

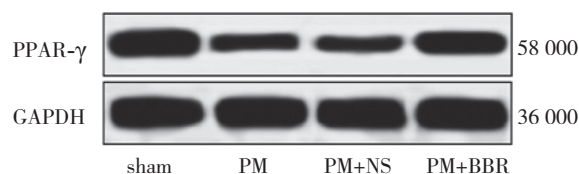


图 2 各组 PPAR- $\gamma$  蛋白表达

**PPAR- $\gamma$  相关作用机制** 与 PM+BBR+sh-NC 组相比, PM+BBR+sh-PPAR- $\gamma$  组 PPAR- $\gamma$  表达显著降低 ( $P < 0.05$ ), 血清 ALT、AST、ALP 水平以及肝组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 见图 3、表 3。

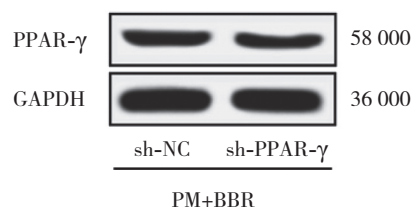


图 3 基因敲除 2 组 PPAR- $\gamma$  蛋白表达印迹图

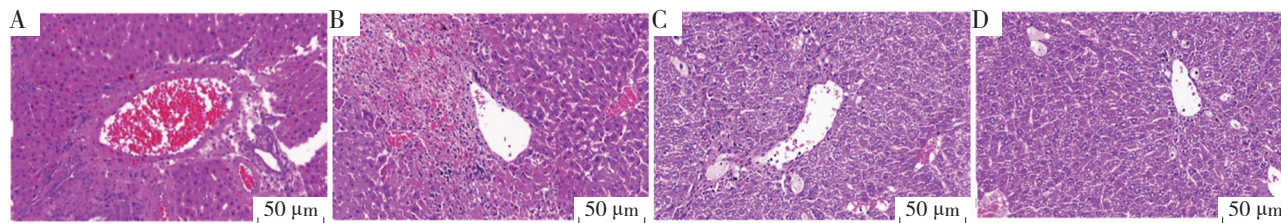


图 1 各组肝脏病理学变化 (HE 染色,  $n=6$ ) A: sham 组, B: PM 组, C: PM+NS 组, D: PM+BBR 组

表 1 各组肝功能和炎症因子水平比较

组别	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-1 $\beta$ / $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$	IL-6/ $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$	IL-10/ $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$
sham	98.75 $\pm$ 7.19	117.42 $\pm$ 4.49	300.02 $\pm$ 20.25	19.63 $\pm$ 1.75	18.9 $\pm$ 2.23	50.24 $\pm$ 7.17
PM	550.20 $\pm$ 35.05 <sup>b</sup>	1 018.22 $\pm$ 68.22 <sup>b</sup>	595.68 $\pm$ 55.30 <sup>b</sup>	39.25 $\pm$ 3.73 <sup>b</sup>	79.49 $\pm$ 6.14 <sup>b</sup>	26.53 $\pm$ 2.52 <sup>b</sup>
PM+NS	586.35 $\pm$ 85.97 <sup>b</sup>	1 018.54 $\pm$ 46.46 <sup>b</sup>	574.78 $\pm$ 27.69 <sup>b</sup>	38.00 $\pm$ 4.11 <sup>b</sup>	82.17 $\pm$ 4.27 <sup>b</sup>	25.39 $\pm$ 1.44 <sup>b</sup>
PM+BBR	210.51 $\pm$ 22.55 <sup>c</sup>	646.85 $\pm$ 52.54 <sup>c</sup>	429.12 $\pm$ 14.27 <sup>c</sup>	29.46 $\pm$ 2.87 <sup>c</sup>	33.57 $\pm$ 2.51 <sup>c</sup>	36.25 $\pm$ 1.32 <sup>c</sup>

ALT: 丙氨酸转氨酶, AST: 天冬氨酸转氨酶, ALP: 碱性磷酸酶, IL: 白细胞介素。经单因素方差分析: 与 sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 PM+NS 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

表 3 基因敲除 2 组肝功能和炎症因子水平比较

n=6,  $\bar{x} \pm s$ 

组别	ALT/U · L <sup>-1</sup>	AST/U · L <sup>-1</sup>	ALP/U · L <sup>-1</sup>	IL-1β/pg · mg <sup>-1</sup>	IL-6/pg · mg <sup>-1</sup>	IL-10/pg · mg <sup>-1</sup>
PM+BBR+sh-NC	217.26 ± 17.42	692.63 ± 51.57	439.21 ± 30.63	30.51 ± 2.60	34.18 ± 3.19	37.27 ± 1.80
PM+BBR+sh-PPAR-γ	363.01 ± 45.58 <sup>b</sup>	783.47 ± 49.45 <sup>b</sup>	509.82 ± 8.08 <sup>b</sup>	35.26 ± 3.79 <sup>b</sup>	55.81 ± 2.05 <sup>b</sup>	28.14 ± 1.80 <sup>b</sup>

ALT: 丙氨酸转氨酶, AST: 天冬氨酸转氨酶, ALP: 碱性磷酸酶, IL: 白细胞介素。经独立样本 *t* 检验: 与 PM+BBR+sh-NC 组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05。

## 讨 论

近年来, 随着草药和膳食补充剂在全球范围内的广泛使用, 引起的肝损伤变得更加突出<sup>[10]</sup>。何首乌引起肝损伤的机制尚不清楚, 根据目前的文献报道, 何首乌引起的肝损伤包括内在性肝损伤和特异性肝损伤, 且在临床应用中存在明显的个体差异<sup>[11]</sup>。本研究选择灌胃给予大鼠何首乌 40 g · kg<sup>-1</sup> 持续 8 周建立药物性肝损伤模型<sup>[12]</sup>。结果显示, PM 组和 PM+NS 组大鼠血清 ALT、AST、ALP 水平均显著升高, 说明大鼠受何首乌刺激后出现肝功能损伤, 造模成功。本研究发现给予小檗碱治疗后, 药物性肝损伤模型大鼠血清 ALT、AST、ALP 水平明显下降, 肝损伤程度减轻, 说明小檗碱可在一定程度上缓解何首乌诱导的肝损伤。作为一种长期用于治疗炎症性疾病的草药活性化合物, 小檗碱已被充分证明具有强大的抗炎特性。小檗碱可以调节由 LPS 诱导的乳腺炎模型小鼠的炎症反应, 使得乳腺组织 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平显著下降<sup>[13]</sup>。KE 等<sup>[14]</sup> 研究发现, 小檗碱可缓解酒精性肝损伤大鼠的炎症因子、血脂、ALT 和 AST 等因素异常, 显著逆转了酒精对肝产生的负面影响。在本研究中, 同样观察到小檗碱对大鼠血清炎症因子 IL-1β、IL-6 的抑制。

PPAR-γ 可抑制氧化应激引起的炎症, 具有抑制炎症反应的作用<sup>[15]</sup>。有研究报道, 对乙酰氨基酚引起的肝毒性诱导 PPAR-γ 表达下降<sup>[16]</sup>。本研究中, PM 组 PPAR-γ 的表达显著下降, 而给予小檗碱可以逆转 PPAR-γ 表达的下降。为了进一步探究 PPAR-γ 在肝损伤中的作用, 本研究通过给大鼠尾静脉注射 shRNA-PPAR-γ 敲低肝损伤大鼠体内的 PPAR-γ 表达, 结果显示敲低 PPAR-γ 表达水平后, 小檗碱对大鼠药物性肝损伤的治疗效果均下降, 提示小檗碱是通过上调 PPAR-γ 表达减缓何首乌导致的药物肝损伤。

综上所述, 小檗碱可以改善何首乌导致的药物性肝损伤, 其机制可能是通过上调 PPAR-γ 表达实现的。

## [ 参考文献 ]

[ 1 ] LIN L, NI B, LIN H, *et al.* Traditional usages, botany, phytochemistry,

pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 158–183.

[ 2 ] LIU Y, WANG Q, YANG J, *et al.* *Polygonum multiflorum* Thunb.: a review on chemical analysis, processing mechanism, quality evaluation, and hepatotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 364.

[ 3 ] IMANSHAHIDI M, HOSSEINZADEH H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine [J]. *Phytother Res*, 2008, 22 ( 8 ) : 999–1012.

[ 4 ] FENG WW, KUANG SY, TU C, *et al.* Natural products berberine and curcumin exhibited better ameliorative effects on rats with non-alcohol fatty liver disease than lovastatin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 325–333.

[ 5 ] 韩俊全, 边红芝, 胡建平. 小檗碱对侵袭性肺曲霉病大鼠肺损伤的保护作用 [J]. *西北药学杂志*, 2022, 37 ( 5 ) : 70–75. HAN JL, BIAN HZ, HU JP. Protection effect of berberine on lung injury in rats with invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Northwest Pharm J*, 2022, 37 ( 5 ) : 70–75.

[ 6 ] 黄庆洋, 纪东东, 田绣云, 等. 小檗碱通过激活 Nrf2-HO-1/GPX4 通路抑制小鼠海马神经元 HT22 细胞的铁死亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42 ( 6 ) : 937–943. HUANG QY, JI DD, TIAN XY, *et al.* Berberine inhibits erastin-induced ferroptosis of mouse hippocampal neuronal cells possibly by activating the Nrf2-HO-1/GPX4 pathway [J]. *J Southern Med Univ*, 2022, 42 ( 6 ) : 937–943.

[ 7 ] ZHAO X, ZHANG J, TONG N, *et al.* Protective effects of berberine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35 ( 5 ) : 796–800.

[ 8 ] MAHMOUD AM, HOZAYEN WG, RAMADAN SM. Berberine ameliorates methotrexate-induced liver injury by activating Nrf2/HO-1 pathway and PPARγ, and suppressing oxidative stress and apoptosis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 280–291.

[ 9 ] MIRZA AZ, ALTHAGAFI II, SHAMSHAD H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: physiological importance and clinical implications [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 502–513.

[ 10 ] TU C, HE Q, LI CY, *et al.* Susceptibility-related factor and biomarkers of dietary supplement polygonum multiflorum-induced liver injury in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 335.

[ 11 ] LIU Y, WANG W, SUN M, *et al.* *Polygonum multiflorum*-induced liver injury: clinical characteristics, risk factors, material basis, action mechanism and current challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1467.

- [12] LI DK, CHEN J, GE ZZ, *et al.* Hepatotoxicity in rats induced by aqueous extract of polygoni multiflori radix, root of *Polygonum multiflorum* related to the activity inhibition of CYP1A2 or CYP2E1 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9456785.
- [13] WANG X, FENG S, DING N, *et al.* Anti-inflammatory effects of berberine hydrochloride in an LPS-induced murine model of mastitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5164314.
- [14] KE X, ZHANG R, LI P, *et al.* Hydrochloride berberine ameliorates alcohol-induced liver injury by regulating inflammation and lipid metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 610: 49–55.
- [15] MARTIN H. Role of PPAR-gamma in inflammation. Prospects for therapeutic intervention by food components [J]. *Mutat Res*, 2010, 690 (1-2): 57–63.
- [16] MOHAMED KG, HARAHSHEH E, HUSSEIN S. Diacerein ameliorates acetaminophen hepatotoxicity in rats via inhibiting HMGB1/TLR4/NF-κB and upregulating PPAR-γ signal [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49 (7): 5863–5874.

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0551-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.13

## 住院患者新型口服抗凝药物相关问题调查与分析

杨 翠, 宋奇修

(安徽医科大学第一附属医院 / 安徽省公共卫生临床中心 药学部, 安徽 合肥 230012)

[关键词] 新型口服抗凝药物; 药物相关问题; 心房颤动; 用药审查; 安全

[摘要] 目的 探讨住院患者新型口服抗凝药物 (NOACs) 的使用情况和临床应用药物相关问题 (DRPs), 为促进 NOACs 的合理使用提供参考。方法 收集安徽医科大学第一附属医院 2021 年 10 月至 2022 年 9 月使用 NOACs 的住院患者病历共 586 份, 依据相关指南、法规等对其进行回顾性点评, 参考符合中国人群和医疗模式的《中国药物相关问题分类系统(V1.0)》使用标准对所发现的 DRPs 汇总分析。结果 586 份住院病历中, 女性居多(52.4%), 年龄为 (69.5 ± 12.6) 岁, 使用 NOACs 最常见的病因是非瓣膜性心房颤动 (272 例, 46.4%), 涉及 3 个品种、8 个品规; 其中 358 例患者发生了 DRPs, 累计发生 389 个 DRPs, 包括 213 个 (54.8%) DRP1.1、72 个 (18.5%) DRP2.1、4 个 (1.0%) DRP3.1、65 个 (16.7%) DRP3.2 和 35 个 (9.0%) DRP3.3。结论 本院 NOACs 的使用问题主要表现为单次剂量过低、给药频次过少及无指征用药。

[中图分类号] R969.3; R973.2

[文献标志码] A

## Investigation and analysis on drug-related problems of new oral anticoagulants in hospitalized patients

YANG Cui, SONG Qi-xiu

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Anhui Public Health Clinical Center, Hefei ANHUI 230012, China)

[KEY WORDS] new oral anticoagulants; drug-related problems; atrial fibrillation; medication review; safety

[ABSTRACT] AIM To investigate the use of new oral anticoagulants (NOACs) and clinically relevant drug-related

[收稿日期] 2023-02-24

[接受日期] 2024-04-25

[作者简介] 杨 翠, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: yangcuiquaile@163.com