

基于肝脏脂质代谢紊乱的白鲜皮水提液致大鼠肝毒性研究

高蕊, 卢芳, 孙慧娟, 张萌萌, 邓戈宇, 黄琳, 刘树民*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要 目的:揭示白鲜皮干扰脂质代谢紊乱导致大鼠肝损伤的机制。方法:32 只 SPF 级 SD 雄性大鼠随机分成空白组、白鲜皮高剂量组(8.1 g/kg)、白鲜皮中剂量组(2.7 g/kg)、白鲜皮低剂量组(0.9 g/kg), 每组 8 只,灌胃给药 8 周,检测大鼠体质量及肝脏体质量比、肝毒性相关指标观察大鼠肝脏的变化;HE 染色与油红 O 染色法评价肝组织的病理变化及脂滴聚集情况;检测肝组织中 AMPK、PPAR- α 、IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 含量;使用高效液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)技术检测大鼠肝脏脂质水平变化,采用多元统计分析筛选其中的差异脂质代谢物。结果:与空白组比较,白鲜皮各剂量组的肝脏体质量比增加($P < 0.01$, $P < 0.001$),大鼠血清中谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)水平显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$),HE 染色与油红 O 染色表明白鲜皮高剂量组可明显引起大鼠肝脏的脂肪性病变,肝组织中炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 水平显著升高($P < 0.01$),PPAR- α 的 mRNA 水平显著降低($P < 0.01$),脂质组学分析发现,与空白组比较,白鲜皮高剂量组有 156 个脂质发生了显著改变,主要有甘油脂类、磷脂酰胆碱类、鞘脂类等,具体表现为 PC(16:0/18:2)、PC(16:0/18:1)、PC(14:0/18:2)、PC(15:0/18:2)、TG(16:0/16:0/16:0)、TG(18:0/16:0/16:0)、SM(d42:1)、SM(d42:2)、SM(d42:3)等在给药后含量明显变化,表明白鲜皮高剂量组给药后引起了大鼠的肝脏脂质代谢水平紊乱。结论:白鲜皮水提液通过干扰鞘磷脂(SM)、神经酰胺(Cer)、甘油三酯(TG)、磷脂酰胆碱(PC)等脂质代谢引起大鼠肝损伤。

关键词 白鲜皮;脂质组学;肝损伤

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)01-0026-07

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260005

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是指人体使用了一定量的药物以后,由于药物本身或其代谢产物所引起的不同程度的肝损伤,轻者可损害身体健康,重者可导致肝衰竭甚至死亡^[1]。中药用量过大,用药时间过长等都是引起肝损伤的主要原因^[2]。与西药相比,中药有着相对安全、不良反应少、副作用小等优势。但近年来,随着中药不良反应报道的事件增加,人们对其安全性的担忧与关注也增加了。由于中药成分的复杂性以及现代研究方法的局限性,目前绝大多数肝损伤中药的损伤成分和机制并不清楚^[3-5]。

中药白鲜皮(*Dictamni Cortex*)是芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* Turcz 的干燥根皮,具有清热燥湿、祛风解毒之功效,用于治疗癣、湿疹、风疹等皮肤疾病^[6]。一些文献报道在白鲜皮给药后出现了肝损伤的病例,如青黛丸、痔血胶囊等都可能引起肝毒性^[7-8]。目前与白鲜皮诱导的肝毒性相关的脂质调节机制尚未明确,本研究探讨了白鲜皮暴露诱导大鼠肝脏脂质成分和水平的变化。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 32 只,体质量 180~200 g,动物生产许可证号:SCXK(辽)2020-0001。所有大鼠饲养在合适的环境下,相对湿度为(55%±5%),温度为(23±2)℃,12 h/12 h 光暗循环交替。实验经由黑龙江中医药大学实验动物伦理动物委员会批准,批号:2023062501。大鼠均以维持饲料进行饲养。

收稿日期:2024-09-14 修回日期:2024-12-19

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:高蕊(1996-),女,硕士研究生,专业:临床中药学。

*通信作者:刘树民(1963-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:中药药性理论及药物功效研究。

1.2 主要试剂及仪器

白鲜皮药材购于河北全泰药业有限公司;RNAiso Plus, 哈尔滨宝士德生物科技有限公司 (AM61579A); RNase-free water, 哈尔滨宝士德生物科技有限公司 (AM91570A); Water Nuclease-Free 购于武汉赛维尔生物科技有限公司 (G4700); RNA 溶解液购于武汉赛维尔生物科技有限公司 (G3029); 引物购于武汉赛维尔生物科技有限公司; 乙腈、异丙醇、甲醇购于 Thermo Fisher。

Q-Exactive Plus 质谱仪 (Thermo Scientific); UH-PLC Nexera LC-30A 超高效液相色谱仪 (SHIMADZU); 低温高速离心机 (Eppendorf 5430R); 色谱柱: Waters, ACQUITY UPLC CSH C18 (1.7 μm, 2.1 mm × 100 mm)。实时荧光定量仪器购于沃特世科技有限公司 (Quantstudio 3)。

2 方法

2.1 白鲜皮水提物提取

称取白鲜皮 300 g, 加入 8 倍蒸馏水, 浸泡 30 min, 回流提取 30 min, 转移药液到大烧杯中, 再加 6 倍蒸馏水, 提取 30 min。合并两次药液, 旋转蒸发仪浓缩后冻干备用。

2.2 实验动物分组、给药及样本采集

将 SD 雄性大鼠随机分为 4 组, 空白组、白鲜皮高剂量组 (8.1 g/kg, 简称 CD8.1)、白鲜皮中剂量组 (2.7 g/kg, 简称 CD2.7)、白鲜皮低剂量组 (0.9 g/kg, 简称 CD0.9), 每组 8 只。每日 1 次灌胃, 给药 8 周后, 禁食 12 h, 3% 戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉, 腹主动脉采血, 离心后收集上层血清, -20℃ 保存用于生化指标检测。将肝脏组织以 4% 多聚甲醛固定, 用于 HE 及油红 O 染色; 血清和肝脏的剩余部分立即冻存在 -80℃ 冰箱, 用于 q-PCR、脂质组学检测。

2.3 肝组织病理学检测

2.3.1 HE 染色

每组随机取 3 个固定的肝脏组织, 石蜡包埋、切片后行 HE 及免疫组化染色, 镜下观察各组组织的形态并采集图像, 评价肝脏病理变化。NASH 病理诊断标准采用 NAFLD 活动度积分 (NAS) 进行评估^[9]。

2.3.2 油红 O 染色

取每组固定的肝组织, 进行切片, 使用图像处理软件 Image pro plus 6.0 (Media Cybernetics, 美国) 对各组油红 O 染色的肝脏脂滴空泡状面积率进行计算, 公式为 Oil red 阳性面积比 = 阳性面积/组织面积^[10]。

2.4 大鼠肝功能生化指标检测

采用全自动生化分析仪测定各组大鼠血清中

ALT、AST、ALP、ALB 的含量。

2.5 qPCR 检测 mRNA 的表达水平

根据 q-PCR 试剂盒提取细胞总 RNA, 并检测总 RNA 纯度, 将得到的 RNA 通过逆转录 (HiFiScriptcDNA 第一链合成试剂盒) 合成 cDNA, 最后扩增, 利用 2^{-ΔΔCT} 法进行分析。引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列

基因引物		引物序列 (5'-3')
GAPDH	F	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG
	R	GGTGAAGAATGCGGAGTTGCT
AMPK	F	ATAGCCGACTTCGGTCTTTCA
	R	CTTCAGGGCCTGCGTACAATC
PPAR-α	F	TCCACAAGTGCCTGTCCGTC
	R	CTTCAGGTAGGCTTCGTGATT
IL-1β	F	CCTATGTCTTGCCCGTGGAG
	R	CACACACTAGCAGGTCGTCA
TNF-α	F	GTGATCGGTCCCAACAAGGA
	R	CTCCGCTTGGTGGTTTGCTA

2.6 肝脏组织样本预处理方法

取适量样本, 加入 200 μL 水, MP 涡旋, 加入 800 μL MTBE, 涡旋混合, 加入 240 μL 预冷甲醇, 涡旋混合, 低温水浴中超声 20 min, 室温放置 30 min, 11 952 r/min 10℃ 离心 15 min, 取上层有机相, 氮气吹干, 质谱分析时加入 200 μL 90% 异丙醇/乙腈溶液复溶, 充分涡旋, 取 90 μL 复溶液, 11 952 r/min 10℃ 离心 15 min, 取上清进样分析。

2.7 肝脏组织 LC-MS/MS 条件

色谱条件: 样本采用超高效液相色谱系统进行分离。柱温: 45℃; 流速: 300 μL/min。流动相组成 A: 乙腈水溶液 (乙腈: 水 = 6: 4, v/v) + 0.1% 甲酸 + 0.1 mmol/L 甲酸铵, 流动相组成 B: 乙腈异丙醇溶液 (乙腈: 异丙醇 = 1: 9, v/v) + 0.1% 甲酸 + 0.1 mmol/L 甲酸铵。梯度洗脱程序如下: 0 ~ 2 min, 30% B; 2 ~ 25 min, 30% ~ 100% B; 25 ~ 35 min, 30% B。整个分析过程自动进样器保持 10℃。采用随机顺序, 进行样本的连续分析。

质谱条件: 分别采用电喷雾电离 (ESI) 正离子和负离子模式进行检测。样品经超高效液相色谱进行分离后进行质谱分析。脂质分子和脂质碎片的质量电荷比, 按照下列方法采集: 每次全扫描 (full scan) 后采集 10 个碎片图谱 (MS2 scan, HCD)。MS1 在 M/Z 200 时分辨率为 70 000, MS2 在 M/Z 200 时分辨率为 17 500。

2.8 统计与分析

实验结果采用 GraphPad Prism 8.3.0、IBM SPSS Statistics26 软件统计处理。数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间统计学差异采用单因素方差 (One-way ANOVA) 分

析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 白鲜皮水提液对大鼠体质量与肝脏体质量比的影响

研究结果表明,与空白组相比,白鲜皮高剂量组的体质量下降明显($P < 0.01$),给药各组肝脏质量比均上升($P < 0.01, P < 0.001$),其中白鲜皮高剂量组上升最为明显($P < 0.001$)。见表 2。

3.2 白鲜皮水提液对大鼠肝功能生化指标的影响

与空白组比较,白鲜皮各剂量组 ALT、AST、ALB

水平显著升高($P < 0.05, P < 0.001$),见表 3。

表 2 给药 8 周后大鼠体质量及肝脏体质量比的变化($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g/kg)	体质量/g	肝脏质量比/%
空白组	0	399.67 ± 36.22	2.66 ± 0.13
白鲜皮高剂量组	8.1	342.00 ± 9.09 **	3.50 ± 0.16 ***
白鲜皮中剂量组	2.7	381.67 ± 26.60	3.13 ± 0.22 ***
白鲜皮低剂量组	0.9	402.67 ± 50.41	3.01 ± 0.15 **

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

表 3 大鼠肝功能检测结果($\bar{x} \pm s, n = 8$)

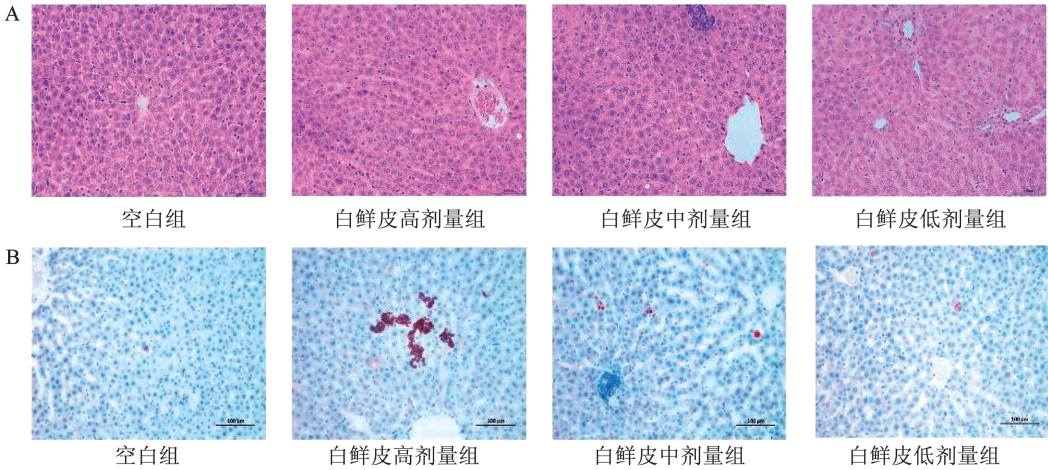
组别	剂量/(g/kg)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALP/(U/L)	ALB/(g/L)
空白组	0	49.40 ± 2.67	141.63 ± 15.60	133.60 ± 15.27	24.14 ± 1.63
白鲜皮高剂量组	8.1	65.80 ± 2.43 ***	161.80 ± 22.52 *	100.80 ± 9.98	27.46 ± 0.61 ***
白鲜皮中剂量组	2.7	66.25 ± 3.49 ***	161.13 ± 21.13 *	118.60 ± 9.08	26.66 ± 1.75 ***
白鲜皮低剂量组	0.9	54.25 ± 6.07 *	161.25 ± 15.68 *	165.00 ± 11.32	25.78 ± 1.19 *

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$ 。

3.3 白鲜皮水提液对大鼠肝脏病理学影响

白鲜皮各剂量组呈现不同程度的肝细胞脂肪变性、肝组织脂质蓄积,与空白组相比,白鲜皮高剂量组、白鲜皮中剂量组肝小叶内炎症坏死灶显著增多($P < 0.05$),各给药组 NAS 评分显著升高($P < 0.01, P <$

0.001),见表 4。中央静脉炎细胞浸润,白鲜皮高剂量组最为明显,中、低剂量组次之,见图 1A。油红 O 染色结果显示,与空白组相比,白鲜皮高剂量组大鼠出现了明显的脂滴堆积,见图 1B。



注:A. HE 染色($\times 200$);B. 油红 O 染色($\times 200$)。

图 1 各组大鼠肝脏组织染色结果

表 4 各组大鼠肝脏 NAS 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	剂量/(g/kg)	n	脂肪变性	小叶内炎症	气球样变	NAS
空白组	0	3	0	0	0	0
白鲜皮高剂量组	8.1	3	1.33 ± 0.33 *	1.67 ± 0.33 *	2.00 ± 0.00 ***	5.33 ± 0.33 ***
白鲜皮中剂量组	2.7	3	1.33 ± 0.33 *	1.33 ± 0.33 *	1.67 ± 0.33 **	4.33 ± 0.33 ***
白鲜皮低剂量组	0.9	3	0.67 ± 0.33	1.00 ± 0.58	0.33 ± 0.33	2.00 ± 0.58 **

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

3.4 白鲜皮对肝脏组织 AMPK、PPAR- α 、IL-1 β 、TNF- α mRNA 相对表达量的影响

与空白组比较,白鲜皮高剂量组肝组织 PPAR- α 、

表 5 各组 AMPK、PPAR- α 、IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 相对表达量比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

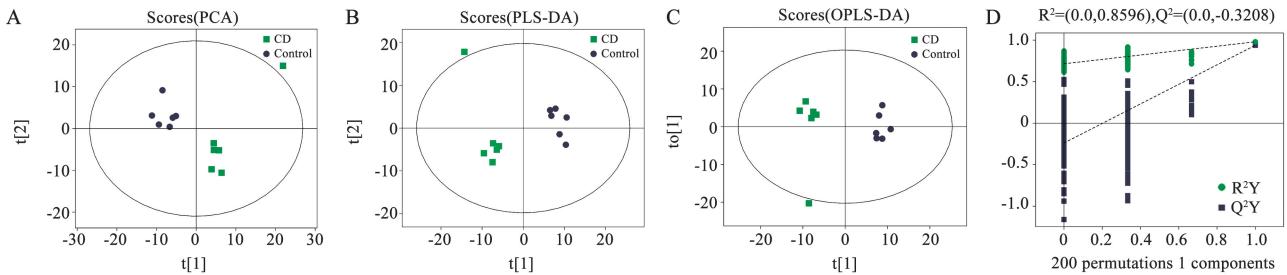
组别	剂量/(g/kg)	AMPK	PPAR- α	TNF- α	IL-1 β
空白组	0	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
白鲜皮高剂量组	8.1	0.70 $\pm$ 0.49	0.39 $\pm$ 0.11**	4.74 $\pm$ 0.22**	2.81 $\pm$ 0.17**
白鲜皮中剂量组	2.7	1.03 $\pm$ 0.29	1.05 $\pm$ 0.08	1.23 $\pm$ 0.18	2.73 $\pm$ 0.10**
白鲜皮低剂量组	0.9	0.94 $\pm$ 0.36	1.60 $\pm$ 0.35**	1.93 $\pm$ 0.15*	1.14 $\pm$ 0.04

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3.5 多元统计分析

本实验通过脂质组学探究白鲜皮高剂量组对大鼠肝脏脂质代谢相关的脂质分子的变化,反映白鲜皮水提液对大鼠脂代谢水平的影响。对鉴定到的脂质分子进行主成分分析(Principal component analysis,PCA),空白组与白鲜皮高剂量组在 PCA 得分图上均有不同的总体分布趋势和组间样本的差异度(图 2A)。偏最小二成判别分析(Partial least squares discrimination analysis,PLS-DA)得分图显示,空白组与白鲜皮高剂量组样本聚集情况较好,且各组之间显著分离(图 2B),正交偏最小二乘法判别分析(Orthogonal partial least squares discriminant analysis,OPLS-DA)得分

图显示,白鲜皮高剂量组样本均远离空白组样本(图 2C)。同时,对各组进行 OPLS-DA 检验结果表明模型的拟合准确性较高,经 200 次循环交互验证得到的置换检验显示,OPLS-DA 模型评价质量较好,其中肝脏组织中 $R^2Y = 0.98$; $Q^2 = 0.938$; $R^2X = 0.567$,见图 2D。对所有检测到的脂质分子进行了差异分析,并将分析结果以火山图的形式进行展示,满足 $FC > 1.5$ 或 $FC < 0.67$, $Pvalue < 0.05$ 的差异脂质分子用不同的颜色来表示(图 3)。以上检验均提示空白组和白鲜皮高剂量组样本之间存在显著差异,表明白鲜皮高剂量组引起大鼠脂质代谢发生了显著改变。



注:A. PCA 得分图;B. PLS-DA 得分图;C. OPLS-DA 得分图;D. PLS-DA 置换检验。

图 2 多元统计分析结果

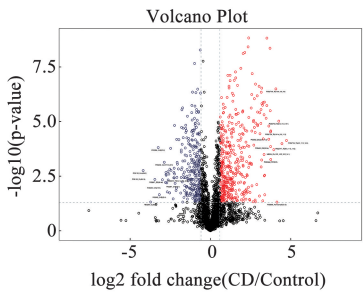
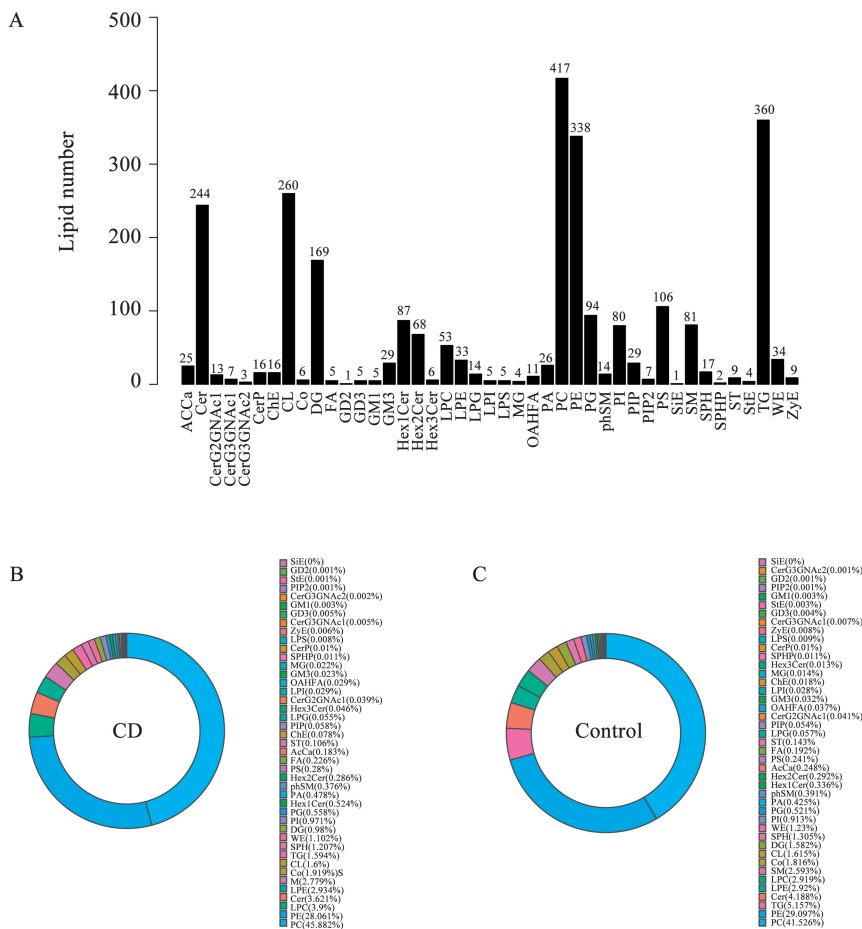


图 3 火山图

3.6 肝脏组织中差异脂质筛选

本研究基于 OPLS-DA 等模型筛选出肝脏组织

中与白鲜皮高剂量组密切相关的差异代谢物,正、负离子模式下鉴定到的样本中脂质亚类共 43 种,包含各类中鉴定到的脂质分子共 2 718 个(见图 4)。肝脏脂质组成分析发现,与空白组相比,给药组磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酶 C(LPC)、溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)、鞘磷脂(SM)、辅酶(Co)、鞘氨醇(SPH)占比减少,磷脂酰乙醇胺(PE)、鞘神经酰胺(Cer)、心磷脂(CL)、二酰甘油(DG)、三酰甘油(TG)占比增加,提示白鲜皮高剂量组肝组织含甘油占比上升。

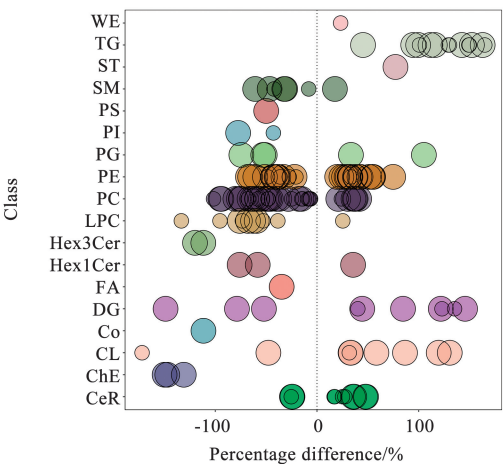


注:A.空白组与白鲜皮高剂量组脂质亚类和脂质分子数量统计图;B.白鲜皮高剂量组脂质亚类组成;C.白鲜皮空白组脂质亚类组成。

图4 脂质亚类组成图和脂质分子数量统计图

3.7 显著性差异脂质分子的鉴定

以 $VIP > 1$ 和 $P < 0.05$ 为筛选标准,筛选到肝组织中 156 个具有显著性差异的脂质分子,有 69 种差异脂质分子上调,87 种差异脂质分子下调,共涉及 18 种脂质亚类见图 5 气泡图,图 6 聚类热图。



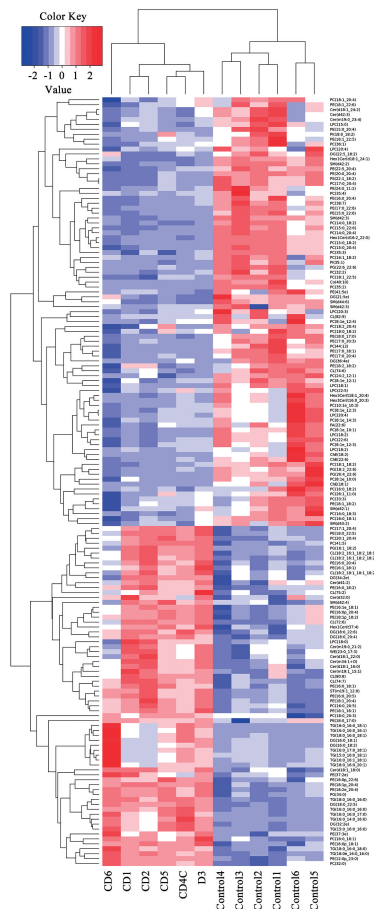
注:气泡图;纵坐标表示各脂质亚类,气泡越大差异越显著。

图5 气泡图

4 讨论

肝脏是控制脂质稳态的中枢器官,本研究基于脂质组学探讨白鲜皮水提液对肝脏的影响,本研究结果表明,给药 8 周后大鼠的体质量与空白组相比呈下降趋势,肝脏体质量比与给药剂量成正比。在毒理学研究中,身体和器官重量能够反映机体代谢状态和药物毒性^[11],现阶段肝功能(ALT、AST、ALB 等)仍是判断肝损伤的重要检测指标,且 ALT 的特异性显著高于 AST^[12],白鲜皮各剂量组 ALT、AST、ALB 均明显增加,高剂量组最为显著,提示肝脏组织损伤。组织病理学是评估损伤的重要指标^[13],白鲜皮水提液各剂量组可见不同程度肝细胞肿胀、融合、破裂,中央静脉炎细胞浸润,高剂量组最为明显。油红 O 染色检测显示白鲜皮高剂量组肝细胞有明显的脂质累积。白鲜皮水提液高剂量组可以下调 PPAR- α 的 mRNA 水平,上调 IL-1 β 和 TNF- α 的炎症因子的 mRNA 水平。

脂质种类及含量变化与疾病的发生存在密切的关系,脂质组学是代谢组学重要分支之一^[14],肝脏中脂质代谢平衡的破坏可能导致脂质累积,从而导致肝损



注:聚类热图;红色表示正相关,蓝色表示负相关,颜色深浅与相关性系数的相对值大小有关,即正相关或负相关的程度越高,颜色越深。

图 6 聚类热图

伤。本实验基于 LC - MC 技术分析大鼠肝组织中脂质成分,探究白鲜皮高剂量组对肝组织中脂质代谢的影响,白鲜皮高剂量组脂质代谢物发生显著变化,可引起大鼠肝组织中多种亚型 PC 显著下调,TG、Cer 均显著上调。甘油磷脂(PC)作为细胞膜的重要组成部分,也是胆汁酸的重要组成部分,在脂肪性病变与炎症反应中占据重要作用^[15],实验发现,白鲜皮水提液会导致肝组织中磷脂类物质的紊乱,如 PC(16:0/18:2)、PC(16:0/18:1)、PC(14:0/18:2)、PC(15:0/18:2)在给药白鲜皮水提液后含量明显下调。PE 作为甘油磷脂的一种,是第二丰富的脂质,细胞中 PE 的缺乏与自噬功能障碍和活性氧化形成有关^[16],白鲜皮高剂量组多种 PC、PE 脂质亚型显著下调,说明白鲜皮水提液可引起甘油磷脂代谢紊乱。鞘磷脂类是以鞘氨醇(SM)为骨架的化合物,在细胞膜结构、能量供应和信号转导方面发挥重要作用^[17],同时 Cer、SM 等都是鞘脂代谢的关键分子,它们是肝内稳态和肝再生的调节因子,同时也是肝损伤的标志物^[18]。本实验中 SM(d42:1)、SM(d42:2)、SM(d42:3)在给药后含量显著下调,多种鞘神

经酰胺(Cer)亚型显著上调,包括 Cer(d18:1/16:0)和 Cer(d18:1/18:0)等。

综上所述,本研究通过脂质组学分析发现,白鲜皮水提液高剂量组可能通过多种机制影响肝脏代谢及脂质稳态,导致肝脏损伤和脂质代谢紊乱。其造成的脂质紊乱可能会发展为非酒精性脂肪性肝病,未来的研究需要进一步探讨这些机制的具体作用,以及其在不同病理条件下的潜在应用和风险。

参考文献:

- [1] 沈波,黄昕,王誉雅,等.我国药物性肝损伤流行病学研究现状[J].临床肝胆病杂志,2018,34(6):1152-1155.
- [2] 何婷婷,柏兆方,王伽伯,等.中草药相关肝损伤的表型特征及毒理机制[J].临床肝胆病杂志,2024,40(8):1525-1532.
- [3] 张王宁,李爱平,李科,等.中药药效物质基础研究方法进展[J].中国药理学杂志,2018,53(10):761-764.
- [4] LI Y H, TAI W C, XUE J Y, et al. Proteomic study of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in rats[J]. Chem Res Toxicol, 2015, 28(9):1715-1727.
- [5] HASLAN H, SUHAIMI F H, DAS S. Herbal supplements and hepatotoxicity: a short review[J]. Nat Prod Commun, 2015, 10(10):1779-1784.
- [6] 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, 2015:111-112.
- [7] 贾旭晨,许妍妍,李遇伯,等.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.
- [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] 范建高.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].现代医药卫生, 2011, 27(5):641-644.
- [10] FAN Q, ZHAO B, WANG C, et al. Subchronic Toxicity studies of Cortex Dictamnii extracts in mice and its potential hepatotoxicity mechanisms in vitro[J]. Molecules, 2018, 23(10):2486.
- [11] 牛露娜,王春国,荆鲁,等.白鲜皮-苦参致 Wistar 大鼠肝损伤的微生物-脂代谢机制[J].中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11):34-42.
- [12] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced Liver Injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5):878-898.
- [13] KLEINER D E, CHALASANI N P, LEE W M, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations[J]. Hepatology, 2014, 59(2):661-670.
- [14] 周小理,张欢,周一鸣,等.基于代谢组学研究苦荞蛋白对高脂血症小鼠的干预作用[J].食品科学, 2019, 40(5):149-155.
- [15] DJEKIC D, PINTO R, REPSILBER D, et al. Serum untargeted lipidomic profiling reveals dysfunction of phospholipid metabolism in sub-clinical coronary artery disease[J]. Vasc Health Risk Manag, 2019, 15:123-135.
- [16] ROCKENFELLER P, KOSKA M, PIETROCOLA F, et al. Phosphatidylethanolamine positively regulates autophagy and longevity[J]. Cell

Death Differ, 2015, 22(3): 499–508.

- [17] HANNUN Y A, OBEID L M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(3): 175–191.

- [18] LI L, WANG H, JONES J W. Sphingolipid metabolism as a marker of hepatotoxicity in drug-induced liver injury[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2020, 151: 106484.

Study on Hepatotoxicity of Dictamni Cortex Water Extract in Rats Based on Liver Lipid Metabolism Disorder

GAO Rui, LU Fang, SUN Huijuan, ZHANG Mengmeng, DENG Geyu, HUANG Lin, LIU Shumin

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract Objective: To explore the mechanism of liver injury induced by Dictamni Cortex water extract through interference with lipid metabolism in the liver. Methods: Thirty-two SPF-grade male SD rats were randomly divided into four groups: control group, high-dose Dictamni Cortex group (8.1 g/kg), medium-dose group (2.7 g/kg), and low-dose group (0.9 g/kg), with 8 rats in each group. The rats were administered by gavage for 8 weeks. Liver weight, liver-to-body weight ratio, and liver toxicity-related indicators were measured to observe changes in the rats' liver. Hematoxylin-eosin (HE) staining and Oil Red O staining were used to assess the pathological changes and lipid droplet accumulation in liver tissues. The mRNA levels of AMPK, PPAR- α , IL-1 β , and TNF- α were detected in liver tissues. Lipid levels in the liver were analyzed by LC-MS/MS, and multivariate statistical analysis was used to identify differentially expressed lipid metabolites. Results: Compared with the control group, the liver-to-body weight ratio was increased in all Dictamni Cortex dose groups ($P < 0.01$, $P < 0.001$). In the high-dose group, AST, ALT, ALB levels were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.001$). HE and Oil Red O staining showed that the high-dose group significantly induced fatty liver lesions in rats. The mRNA levels of inflammatory factors IL-1 β and TNF- α were significantly increased ($P < 0.01$), while the mRNA levels of PPAR- α were significantly reduced ($P < 0.01$). Lipidomics analysis showed that, compared to the control group, 156 lipid species were significantly altered in the high-dose group, including glycerolipids, phosphatidylcholine, sphingolipids, etc. Specific lipids such as PC(16:0/18:2), PC(16:0/18:1), PC(14:0/18:2), PC(15:0/18:2), TG(16:0/16:0/16:0), TG(18:0/16:0/16:0), SM(d42:1), SM(d42:2), SM(d42:3) showed significant variation levels after treatment. These results suggest that the high-dose Dictamni Cortex water extract disturbed lipid metabolism in the liver of rats. Conclusion: The water extract of Dictamni Cortex induces liver injury in rats by interfering with lipid metabolism, particularly sphingolipids (SM), ceramides (Cer), triglycerides (TG), and phosphatidylcholine (PC).

Key words Dictamni Cortex; Lipidomics; Liver injury