

基于转录组学研究京尼平致小鼠肝损伤的毒理机制研究

吴玉倩, 郑羽洁, 张小操, 刘德芳*
贵州中医药大学基础医学院, 贵州贵阳

摘要: 目的: 基于转录组学研究高浓度栀子主要有效成分京尼平苷体内代谢物京尼平致小鼠肝脏损伤的毒理机制。方法: 通过毒理实验对京尼平肝毒性机制进行验证, 将不同浓度京尼平 (低浓度: 50mg/kg·d; 中浓度: 100mg/kg·d; 高浓度: 200mg/kg·d) 给予小鼠灌胃给药一周后, 测定小鼠血清中肝功能相关指标 (ALT、AST) 的水平、观察小鼠肝脏的病理改变和基因的变化。结果: 动物实验结果表明, 中、高浓度京尼平对正常小鼠可造成一定程度的肝损伤, 血清中AST、ALT含量明显升高, 肝组织出现炎性细胞浸润; 通过转录组学数据分析京尼平可能通过激活TNF- α /PI3K/Akt信号通路而致肝损伤。结论: 揭示了京尼平致小鼠肝损伤的毒理机制, 对临床上栀子的毒理学和安全性用药提供理论基础。

关键词: 栀子; 京尼平苷; 京尼平; 转录组学; 肝毒性

Study on the Toxicological Mechanism of Genipin Inducing Liver Injury in Mice Based on Transcriptomics

Yuqian Wu, Yujie Zheng, Xiaocao Zhang, Defang Liu*

School of Basic Medicine, Guizhou University of TCM, Guiyang, Guizhou

Abstract: Objective: Toxicological mechanism of genipin, an in vivo metabolite of geniposide (the main active component of high-concentration Gardenia jasminoides), inducing liver injury in mice based on transcriptomics. Methods: Toxicological experiments were conducted to verify the hepatotoxic mechanism of genipin. Mice were given intragastric administration of genipin at different concentrations (low concentration: 50 mg/kg·d; medium concentration: 100 mg/kg·d; high concentration: 200 mg/kg·d) for one week. After that, the levels of liver function-related indicators (ALT, AST) in mouse serum were measured, and the pathological changes of mouse liver and gene changes were observed. Results: Animal experiment results showed that medium and high concentrations of genipin could cause a certain degree of liver injury in normal mice. The contents of AST and ALT in serum increased significantly, and inflammatory cell infiltration was observed in liver tissue. Transcriptomic data analysis indicated that genipin might induce liver injury by activating the TNF- α /PI3K/Akt signaling pathway. Conclusion: This study

* 基金项目: 贵州中医药大学2023年大学生创新创业训练计划项目“中药肝毒性物质的比较转录组学研究”(贵中医大创合字(2023)42号)、贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2025-187)。

第一作者简介: 吴玉倩, 硕士研究生, 主要研究方向为中药毒性成分致肝损伤的分子机制研究。

通讯作者简介: 刘德芳, 博士, 主要研究方向为中药毒性成分致肝损伤的毒理机制研究。

reveals the toxicological mechanism of genipin-induced liver injury in mice, and provides a theoretical basis for the toxicology and safe clinical application of *Gardenia jasminoides*.

Keywords: *Gardenia jasminoides*; Geniposide; Genipin; Transcriptomics; Hepatotoxicity

中药栀子为茜草科植物栀子 (*Gardenia jasminoides* Ellis) 的干燥成熟果实, 性味苦寒, 具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒等功效, 临床上常用于治疗热病心烦、湿热黄疸、血淋涩痛、血热出血、火毒疮疡以及扭挫伤等病证[1]。栀子是一味传统的药食同源中药, 始载于《神农本草经》, 主要有效成分包括环烯醚萜类、有机酸类以及栀子黄色素等, 其主要成分栀子苷(京尼平苷)含量最高, 也是其主要活性成分[2]。京尼平苷属于环烯醚萜类化合物中的一种, 也存在于杜仲和管花肉苁蓉等植物中, 是植物界广泛分布的一类单萜, 具有环戊烷并吡喃的特殊环状结构, 且多以苷类形式存在, 作为重要的植物次生代谢产物, 其不仅在吲哚生物碱的合成及植物分类学方面具有重要意义, 更具有广泛的生物活性[3]。

京尼平作为栀子主要有效成分京尼平苷在体内的代谢物, 是由京尼平苷经 β -葡萄糖苷酶水解后得到的一种环烯醚萜类化合物(京尼平苷元), 易溶于乙醇、丙酮、乙酸乙酯等有机溶剂, 具有保肝、利胆、镇痛、抗癌、降血糖等药理作用[4]。近年来, 京尼平作为药物中间体和注射剂, 在抗肿瘤、治疗肝硬化、抑制神经退行性变、抗抑郁等方面疗效显著[5-7]。但随着对栀子的深入研究, 发现栀子服用不当存在一定风险, 会引起中毒。栀子的毒性早在明朝就有报道, 明末《医宗必读》已指出: “栀子大苦大寒, 能损胃伐气, 虚者忌之”, 已阐明栀子具有一定毒性须慎用[8]。近年相关研究显示, 京尼平苷对化学性肝损伤具有良好的保护作用, 但超过一定剂量会引起严重的肝损伤, 而京尼平苷在肠道内转化为京尼平则是导致毒性的重要环节, 京尼平苷与其苷元京尼平之间在肝保护和肝损伤相关性发挥何种作用则尚不清楚[9-12]。由于栀子主要有效成

分京尼平苷及其体内代谢物京尼平致肝脏损伤的作用机制还不明确, 从而对中药栀子的临床用药的安全性造成了严重的影响。所以研究和探讨京尼平的肝脏毒性, 可以为进一步探索栀子的毒性机理机制提供建设性的思路, 对深入开展栀子肝脏损害研究与防治, 对于保证安全用药、减少和杜绝药源性肝病的发生具有重要意义。本项目主要通过转录组学探究京尼平对小鼠肝毒性的毒理机制并寻找潜在的关键靶基因。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性昆明小鼠32只, 体重 22 ± 2 g, 购自长沙市天勤生物技术有限公司, 许可证号: SCXK(湘)2024-0019。饲养环境: 室温(25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度(55 ± 5)%, 自由饮水、摄食。经贵州中医药大学实验动物伦理委员会审查批准(20240711)。

1.2 药品

京尼平, 购于南京狄尔格医药科技有限公司, 纯度 $>98\%$ (HPLC), 货号: D105618-5g。

1.3 试剂与仪器

ALT检测试剂盒(南京建成生物工程研究所, 货号: C009-3-1, 批号: 20240324), AST检测试剂盒(南京建成生物工程研究所, 货号: C010-3-1, 批号: 20240317), 4%多聚甲醛固定液通用组织固定液(biosharp, 批号: 23214279); 冷冻离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司, H1850R), 超微量全波长酶标仪(ThermoScientific, Multiskan Go); 全自动数字玻片扫描仪(广州光影细胞科技有限公司, Gscan-12); 实时定量PCR仪(Bio-Rad CFX96)。

1.4 实验方法

1.4.1 分组与给药

将32只昆明小鼠适应性喂养3d，随机分为4组，每组8只：空白对照组（DMSO），京尼平50mg/kg组，京尼平100mg/kg组和京尼平200mg/kg组。小鼠给药方法：空白对照组连续灌胃DMSO，给药组分别按50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg的剂量给予京尼平DMSO溶液，每日1次，连续给药7d。

1.4.2 肝功能指标检测

小鼠连续灌胃7d后，末次给药当晚禁食不禁水，并于次日摘眼球取血，取1mL血液于抗凝EP管中，3600r/min，4℃离心10min，取上层血清，按照试剂盒说明书进行操作并利用超微量全波长酶标仪检测小鼠血清中谷丙转氨酶（ALT）和谷草转氨酶（AST）的含量。

1.4.3 组织病理切片制备及观察

小鼠眼球取血后立即处死并摘取小鼠整个肝脏组织，剪取部分肝脏组织（剩余肝脏组织用液氮快速冷冻后放超低温冰箱冻存备用），用0.9%的生理盐水清洗后，滤纸吸干，然后存放于4%多聚甲醛固定液通用组织固定液中进行固定，待固定24h后进行脱水、石蜡包埋、HE染色等操作。最后用全自动数字玻片扫描仪观察小鼠肝脏组织病理变化。

1.4.4 转录组测序

随机选取1.4.3中超低温冰箱冻存的空白组及高剂量组肝脏组织样本3个送至武汉百易汇能生物科技有限公司进行总RNA提取、文库构建及转录组测序（RNA-Seq）。

1.4.5 转录组数据分析

首先对测序产生的原始数据（raw data/raw reads）进行数据质控（Quality Control，QC）。通过质控筛选获取高质量数据（clean reads），随后将clean reads与参考基因组序列进行比对。通过查看测序结果文件中每个转录本的FPKM值，以倍数|log2FC|≥1和padj<0.05为筛选条件，确定差异表达基因（DEGs）。最后基于

DEGs运用clusterProfiler软件进行GO功能富集分析，以校正p值（FDR）作为显著性判断标准，筛选在差异基因中显著富集的GO条目。同时采用clusterProfiler软件进行通路富集分析，以校正p值（FDR）<0.05为阈值，识别显著富集的KEGG信号通路。

1.4.6 RT-qPCR验证差异表达基因

根据转录组数据结果随机挑选出差异表达基因中变化较明显的上调基因（5个）和下调基因（5个）利用Primer Premier 6.0软件设计引物进行qPCR验证，引物序列如下表1所示，引物由武汉擎科生物科技有限公司合成。反应模板按以下方法进行制备：用Trizol试剂提取各组小鼠肝组织总RNA，取1μL RNA，使用反转录试剂盒反转成cDNA，以其为模板进行PCR扩增。使用SYBR®Green Realtime PCR Master Mix在Bio-Rad CFX96实时荧光定量PCR仪器上运行，反应条件为：94℃预变性5min；95℃变性60s，60℃退火45s，72℃延伸60s，共40个循环，熔解曲线95℃ 15s、60℃ 1min、95℃ 15s。

表1. RT-qPCR引物序列

引物名称	引物序列（5' → 3'）
β-Actin-F	TCCCTGTATGCCTCTGGTCG
β-Actin-R	GGCGTGAGGGAGAGCATAG
Ctrb1-F	CCAGGATCGTCAACGGAGAG
Ctrb1-R	AGCAGTGACCACCCAGTTTT
Rnfl38rt1-F	AACTGGCTTCCATTCTGCG
Rnfl38rt1-R	CCCGAACTGGCGTTTGAAG
Cel-F	GCTTGTGCTGCAAAGTTGGG
Cel-R	TGTCAACAGAGTCACCACCC
Cpb1-F	GCCTGCCTTCTTCATCGACT
Cpb1-R	GCCTCTCTCACAAACCACTGA
Radx-F	GGATGAGCCACGGGATACAG
Radx-R	GCACCTCTCCTGGTACACCC
SPT4B-F	AGTGGCAGCGAGTCAGTAAC
SPT4B-R	GGCCACTCCTCGACTTTTCA
A4gnt-F	GCTGTGGAGTCTGCTGCTAA
A4gnt-R	TTAATGGCCGAGAGGAGGGA
Patl2-F	GGGATCCAGCCATAGTGAGC
Patl2-R	TGATGACATCCCCAAGGCAC
Scd4-F	AACATCATGGAACCCCACTCC
Scd4-R	CCTGGTAGCTGGGGTCATAC
PHEX-F	GGGGTTTATCCTTGGCTGAGA
PHEX-R	TTCTGTACGGCTTCAGTGTCC

1.4.7 数据统计与分析

运用GraphPad Prism 8软件对数据进行统计学分析，数据表达采用 $\bar{x} \pm s$ 格式，多组间差异比较采用单因素方差分析，组间两两比较环节选用LSD-t检验方法。

2 结果

2.1 不同浓度京尼平致小鼠体内ALT、AST含量的影响

从表1可以看出，相较于空白组，京尼平低剂量组小鼠ALT、AST均没有明显的变化，而京尼平中、高剂量组小鼠ALT、AST含量均有不同程度升高，且呈一定的剂量效应。从检测数据可以看出京尼平中、高剂量可能造成了小鼠肝脏功能的损伤或异常。

表2. 不同浓度京尼平对小鼠体内ALT、AST含量的影响

组别	ALT	AST
对照组	68.76 ± 7.25	79.18 ± 9.34
低剂量组	70.57 ± 10.18	78.92 ± 8.97
中剂量组	101.66 ± 14.32*	108.73 ± 13.20*
高剂量组	158.49 ± 22.13***	152.24 ± 29.61***

注：“*” $P > 0.05$ ，“***” $P > 0.001$ 。

2.2 小鼠肝脏组织病理学观察

在图1的病理切片可以观察到经过低、中、高剂量京尼平灌胃的小鼠和空白组小鼠的肝脏病变情况。

在镜下可以观察到空白组小鼠的肝细胞排列整齐，细胞形态正常完好，可见正常肝索肝窦，肝细胞无肿胀，核无明显增生，核大小均匀一致，胞浆无明显脂肪变性，胞浆密度均匀一致（图1A）。京尼平低剂量组和中剂量组小鼠肝脏组织镜下可见肝细胞略有肿胀，胞浆有轻度脂肪变性，有少量炎性细胞浸润（图1B、C）。京尼平高剂量组可见肝细胞肿胀，核增生和核大小不等，小叶中央静脉受挤压变窄周围并伴有炎性细胞浸润（图1D中箭头），细胞发生了变形，细胞的排列和结构都发生紊乱，细胞核有发生浓缩，部分细胞有发生崩解、坏死和变形（图1D）。

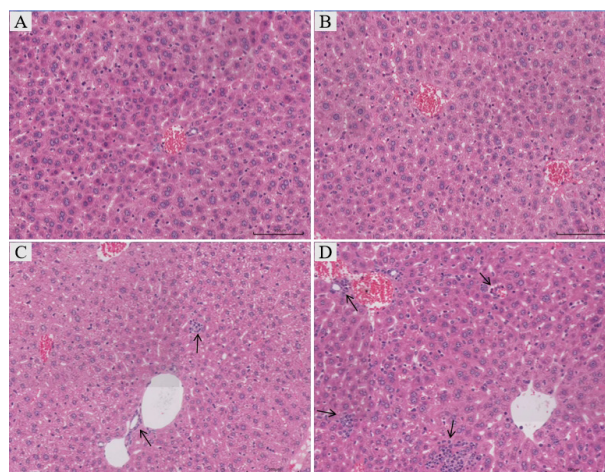


图1. 小鼠肝脏组织石蜡切片（HE染色）

图中A为空白对照组，B、C、D分别为低剂量（50mg/kg·d）、中剂量（100mg/kg·d）、高剂量（200mg/kg·d）京尼平组，切片使用全自动数字玻片扫描仪进行观察分析，图中标尺100μm。

由此可见，不同剂量京尼平特别是高剂量京尼平会对小鼠肝脏组织造成不同程度的肝损伤，表现出了一定程度的肝毒性，且肝毒性与京尼平浓度呈正相关。

2.3 转录组数据分析结果

2.3.1 差异基因的表达分析

差异表达基因（DEGs）分析结果显示，与空白对照组（图2 control）相比京尼平高剂量组（200mg/kg·d，Genipin）产生了511个差异表达基因，其中414个表达量上调，97个表达量下调，如图2所示。上调倍数最明显的前10个差异基因分别为Cttrb1、Amy2a5、Amy2a3、Amy2a2、Pnlip、Amy2a1、Amy2b、Cel、Cpb1、Rnf138rt1；下调倍数最多的前10个基因，分别为Slc2a4、SPT4B、Brsk2、Gm5928、A4gnt、PHEX、Htr1d、Patl2、Scd4、Camk2b，具体见表3。

2.3.2 差异基因GO富集分析

GO数据库可以对选择的基因集中的基因进行分类，如图3A所示，GO功能注释是从免疫应答、信号转导、脂质代谢过程、细胞内信号转导、抗原加工与提呈、基于微管的运动、炎症反应、Toll样受体信号通路、氧气运输、整合素介导的信号

表3. 表达差异显著的基因信息表

基因名称	基因ID	差异倍数	P值	基因描述	调节
Ctrb1	NM_025583.2	9.6308	0.013709	chymotrypsinogen B precursor	up
Amy2a5	NM_001042711.2	8.2398	0.035003	pancreatic alpha-amylase precursor	up
Amy2a3	NM_001042711.2	8.1780	0.036397	pancreatic alpha-amylase precursor	up
Amy2a2	NM_001042711.2	8.0795	0.038714	pancreatic alpha-amylase precursor	up
Amy2a1	NM_001411494.1	7.7226	0.048194	pancreatic alpha-amylase	up
Amy2b	NM_001190403.1	6.7287	0.033273	amylase 2b isoform 1 precursor	up
Cel	NM_009885.2	6.4459	0.009890	bile salt-activated lipase precursor	up
Cpb1	NM_029706.2	6.4232	0.011141	carboxypeptidase B precursor	up
Rnf138rt1	NM_028842.3	6.2115	0.018163	E3 ubiquitin-protein ligase RNF138-like	up
Radx	NM_175326.6	5.9168	0.016048	RPA-related protein RADX isoform 1	up
Slc2a4	NM_009204.3	-3.7361	0.000006	solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 isoform 1	down
SPT4B	NM_011509.2	-3.7896	0.044356	transcription elongation factor SPT4-B	down
BRSK2	NM_001009930.3	-4.5894	0.038969	serine/threonine-protein kinase BRSK2 isoform gamma	down
Gm5928	XM_036158273.1	-4.7097	0.032502	ubiquitin-40S ribosomal protein S27a-like	down
A4gnt	NM_001077424.2	-5.3831	0.005865	alpha-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase isoform X1	down
PHEX	NM_011077.2	-5.5469	0.003992	phosphate-regulating neutral endopeptidase PHEX	down
Htr1d	NM_001285482.1	-6.0295	0.015878	5-hydroxytryptamine receptor 1D	down
Pat12	NM_026251.2	-6.7592	0.006958	protein PAT1 homolog 2	down
Scd4	NM_183216.3	-7.2999	0.016564	stearoyl-CoA desaturase 4	down
Camk2b	XM_006514464.4	-7.7146	0.000262	calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II subunit beta isoform X1	down

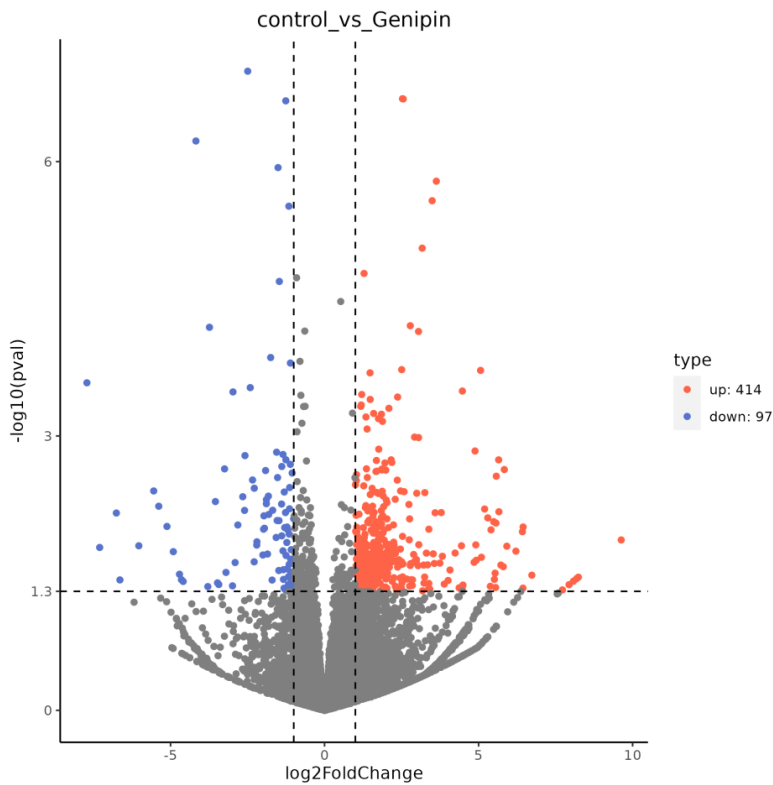


图2. 表达量差异统计火山图（空白对照组（control）和高剂量京尼平组（Genipin））

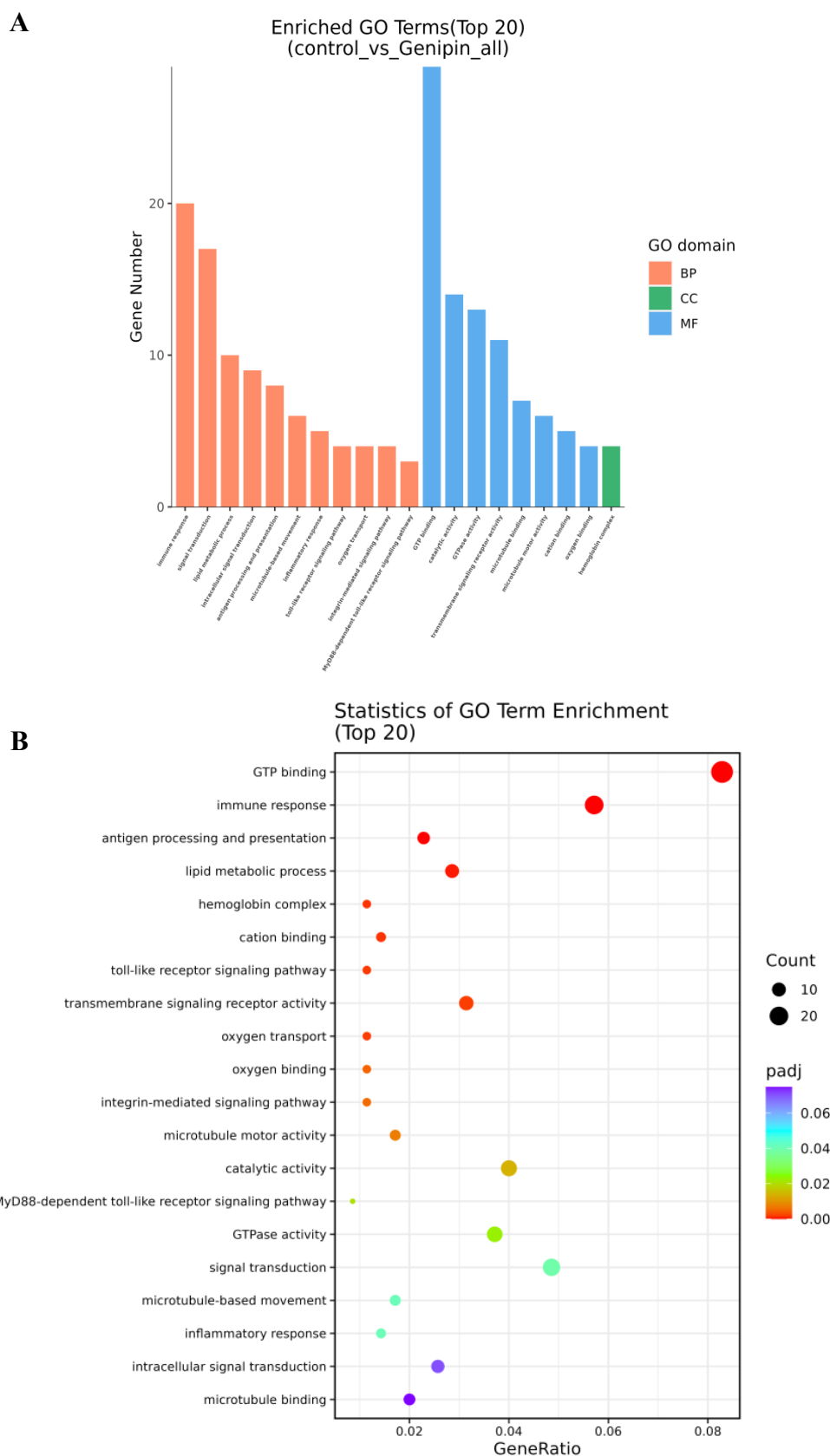


图3. GO功能注释与富集分析

A. GO功能注释分析；B. GO功能富集分析

通路、MyD88依赖的Toll样受体信号通路、GTP结合、催化活性、GTP酶活性、跨膜信号受体活性、微管结合、微管马达活性、阳离子结合、氧气结合、血红蛋白复合物等。GO功能富集分析是对DEGs的功能进行注释，从而判断不同条件下的样品在基因功能上的差异。如图3B所示，DEGs主要的功能涉及免疫与炎症调控、细胞信号转导、脂质代谢与运输以及细胞结构和功能执行等方面。

2.3.3 差异基因KEGG分析

KEGG是系统分析基因功能、联系基因组信息和功能信息的知识库，利用数据库将基因按照参与的pathway通路或行使的功能进行分类，通过对差异基因涉及的KEGG通路进行散点图绘制显示top20的富集结果。如图4所示，差异基因共涉及20条KEGG

通路，主要涉及免疫调控、细胞结构与功能和物质代谢等信号通路，具体为破骨细胞分化、吞噬体、B细胞受体信号通路、抗原加工与提呈、细胞黏附分子Fc γ 受体介导的吞噬作用、胰腺分泌、中性粒细胞胞外陷阱形成、趋化因子信号通路、淀粉与蔗糖代谢、碳水化合物消化与吸收、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、Fc ϵ RI信号通路、NOD样受体信号通路、造血细胞谱系、甘油脂质代谢、白细胞跨内皮迁移、Th1和Th2细胞分化、肠道免疫网络中IgA的产生、Rap1信号通路等。

2.4 RT-qPCR验证差异基因表达情况

分别对所选的上下调差异表达基因各前5个进行RT-qPCR验证，验证转录组测序结果的准确度。结果如图5所示，转录组数据和RT-qPCR检测数据上下调基因差异趋势基本一致，除个别基因幅度不

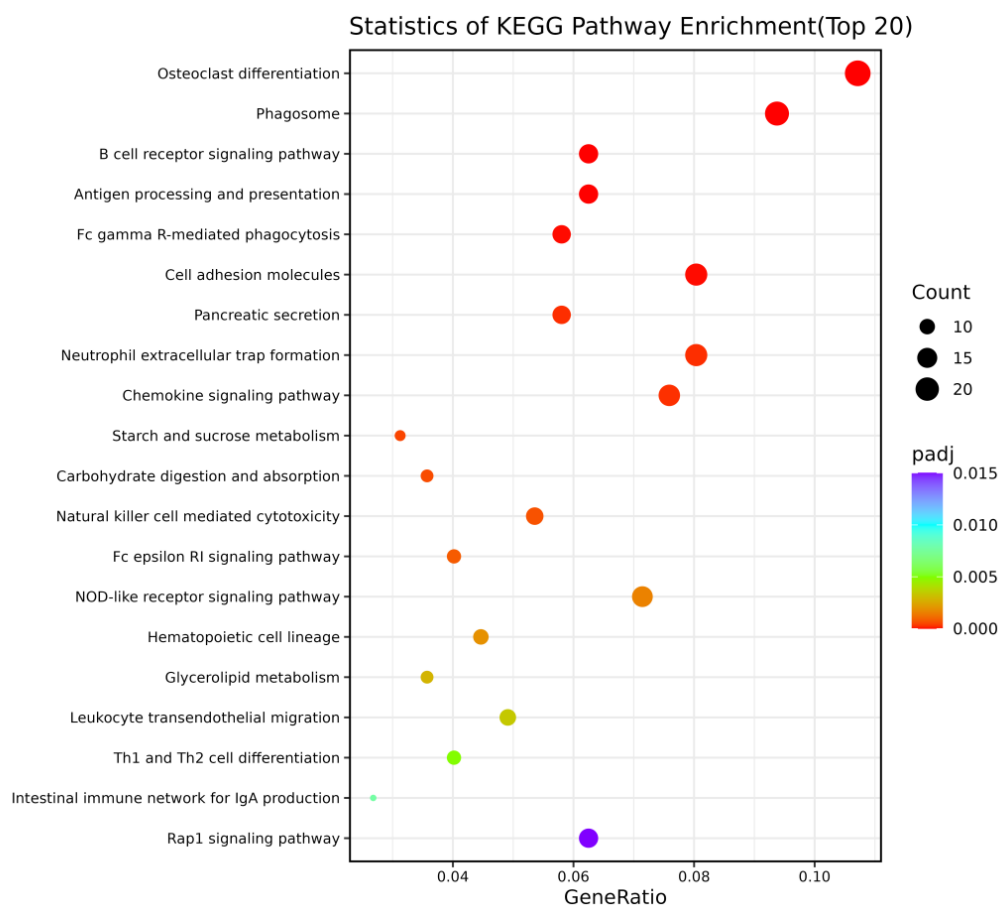


图4. KEGG功能富集分析

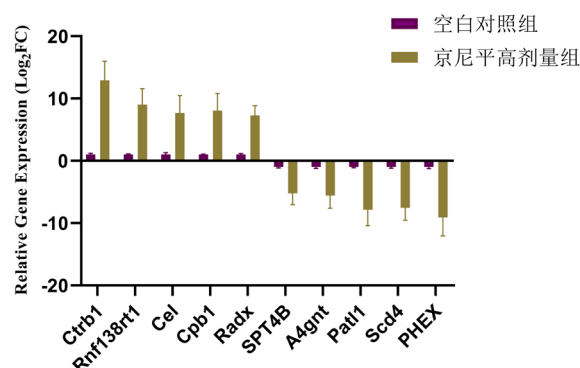


图5. RT-qPCR验证差异表达基因

一致外，其他基因幅度大致相同，可能与两种方法的敏感性及其定量原理的差异相关。从RT-qPCR检测数据证实了转录组测序结果可靠性。

3 讨论

本研究通过动物实验证实了京尼平对小鼠肝脏具剂量依赖性毒性。低剂量对小鼠肝组织形态几乎无影响，而中、高剂量使ALT、AST显著升高且呈剂量效应，肝组织出现病理变化，高剂量下肝细胞肿胀、核异常、炎症浸润甚至坏死。推测高剂量京尼平超过肝脏代谢能力，蓄积后损伤肝细胞结构与功能，引发病理变化。转录组分析显示，京尼平致小鼠肝损伤与免疫炎症激活、代谢通路紊乱、细胞信号失调相关。免疫上，Toll样受体等通路激活，促炎因子释放，免疫细胞聚集加重炎症；代谢上，脂质与碳水化合物代谢通路异常，致脂肪变性、能量失衡；细胞信号上，PI3K/AKT等通路失调，影响细胞增殖、凋亡，破坏肝细胞生理功能。

同时，本研究在实验设计、研究方法等方面存在一定的局限性。在实验对象上，仅选择了雄性昆明小鼠进行研究，未考虑性别差异对京尼平肝毒性的影响，其次有研究显示小鼠对京尼平敏感性较大鼠要低[13]。因此，应该选择对京尼平敏感性更高的大鼠进行实验，且雌雄都应纳入实验。在研究方法上，主要采用了转录组学技术来探究京尼平致肝损伤的机制，但转录组学只能反映基因的表

达水平变化，无法直接确定基因的功能和蛋白质的相互作用。未来的研究可以深入研究关键信号通路，进一步明确京尼平在这些信号通路中的作用靶点和分子机制。可以通过基因敲除、过表达等技术，验证关键基因在京尼平致肝损伤中的作用。开展人体研究也是未来的重要方向之一，虽然动物实验为研究提供了重要的基础，但动物和人体在生理和代谢方面存在差异，人体研究能够更直接地评估京尼平对人类肝脏的毒性作用。但人体研究需要考虑伦理和安全等多方面因素，需要更加谨慎地设计和实施。

4 结论

本研究通过多维度实验，全面且系统地揭示了高浓度京尼平致小鼠肝损伤的毒理机制。实验结果明确显示，中、高浓度的京尼平会对小鼠肝脏造成损伤，表现为血清中AST、ALT含量显著升高，肝组织出现炎症细胞浸润等病理变化，且肝毒性与京尼平浓度呈正相关。转录组学数据分析进一步表明，京尼平可能通过激活TNF- α /PI3K/AKT等信号通路，引发免疫炎症激活、代谢通路紊乱及细胞信号失调，进而导致肝损伤。本研究为深入理解京尼平的肝毒性机制提供了关键线索，对临床上中药栀子的毒理学研究和安全性用药具有重要的理论指导意义。未来的研究可在此基础上，进一步深入探究京尼平在体内的代谢过程和作用靶点，以及各信号通路之间的相互作用关系，为中药栀子的安全合理

应用提供更坚实的科学依据。

参考文献

- [1] 任艳青, 田宇柔, 李琛, 何颖娜, 麻景梅, 牛丽颖, 王鑫国. 京尼平苷及其体内代谢产物京尼平对HepG2细胞毒性的比较及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32 (12):1755-1760.
- [2] 商缘君, 耿波, 陈新, 王琪, 郑国华, 李春, 詹志来, 胡俊杰. 基于传统品质评价的野生与栽培栀子比较[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251665>.
- [3] Songyuan Tang, Guangli Yan, Ling Kong, Hui Sun1, Chang Liu, Ying Han and Xijun Wang. (2025)Research progress on the hepatoprotective effect, pharmacokinetic properties, and hepatotoxicity of geniposide[J]. Acupuncture and Herbal Medicine,5(02):136-146.
- [4] 张帆, 吕东霞, 董毓松, 秦佳琪, 王国旭, 骆洋, 饶志, 魏玉辉. 京尼平所致肝细胞毒性的物质基础研究[J]. 药学报, 2023, 58(10): 3032-3039.
- [5] 张红霞. 京尼平对糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用[J]. 医药导报, 2015, 34(01):26-30.
- [6] 白涛. 京尼平苷的抗糖尿病作用及机制研究[D]:[博士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [7] 陈光辉, 陈强, 张玲莉, 周本宏. 栀子苷及其苷元京尼平的抗抑郁作用及其潜在分子机制[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10):1877-1882.
- [8] 陈榕, 何梓炫, 颜烨, 郑博瀚, 黄小红, 林昭妍. 栀子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54 (18): 6092-6105.
- [9] 王晓慧, 张帆, 王利军, 石阿茜, 靳永文, 夏文彬, 沈闻闻, 魏玉辉. 京尼平苷和京尼平的肝毒性比较研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(01):44-47.
- [10] 王晓慧, 张帆, 夏文彬, 魏玉辉. 基于网络药理学和转录组学探讨京尼平致肝毒性机制[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(02):177-180+218.
- [11] 李晓静, 严东明, 冯琴, 胡义扬. 栀子苷及京尼平的动物肝毒性机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16 (17):2652-2656.
- [12] 罗羽莎, 闻俊, 周婷婷. 栀子肝毒性及配伍减毒研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7):119-123.

