

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.002

文章编号: 1005-8982 (2020) 20-0006-06

决明子总蒽醌对脂多糖诱导大鼠急性肝损伤的作用及其机制探讨

蒲加伟, 杨雄, 吴余, 周霞, 王旭

(阆中市人民医院, 四川 阆中 637400)

摘要: **目的** 观察决明子总蒽醌对脂多糖 (LPS) 诱导的急性肝损伤 (ALI) 大鼠的作用及对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的影响。**方法** 将 60 只大鼠随机分为对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 除对照组外其余大鼠给予尾部静脉注射 LPS (5 mg/kg) 复制 ALI 模型, 对照组给予等体积的生理盐水。低、中、高剂量组在模型复制后每日分别给予大鼠灌胃 1 次 10 mg/kg、20 mg/kg 及 40 mg/kg 的决明子总蒽醌, 灌胃剂量 5 ml, 连续给药 14 d; 对照组和模型组给予同等体积生理盐水。检测大鼠丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 及天门冬氨酸基转移酶 (AST), HE 染色观察肝组织病理变化, TUNEL 染色检测各组大鼠肝组织中的细胞凋亡, ELISA 法检测肝组织中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 及白细胞介素-1 β (IL-1 β), Western blotting 检测高迁移率蛋白 B1 (HMGB1)、Toll 样受体 4 (TLR4) 及核因子 κ B (NF- κ B) 蛋白表达量。**结果** 模型组 ALT、AST 及 TBIL 水平较对照组升高 ($P < 0.05$), 中、高剂量组较模型组下降 ($P < 0.05$)。模型组肝细胞凋亡率较对照组升高 ($P < 0.05$), 中、高剂量组较模型组下降 ($P < 0.05$)。模型组肝组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平较对照组升高 ($P < 0.05$), 中剂量组、高剂量组较模型组下降 ($P < 0.05$)。模型组 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白相对表达量较对照组升高 ($P < 0.05$), 中、高剂量组较模型组下降 ($P < 0.05$)。**结论** 决明子总蒽醌可以抑制 LPS 诱导 ALI 大鼠的 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活, 从而减轻炎症反应, 发挥对肝脏的保护作用。

关键词: 药物性肝损伤; 急性病; 决明子总蒽醌 / 中草药; 脂多糖类

中图分类号: R575

文献标识码: A

Protective effect of total anthraquinone in semen cassiae on acute liver injury induced by LPS in rats and its mechanism

Jia-wei Pu, Xiong Yang, Yu Wu, Xia Zhou, Xu Wang

(Langzhong People's Hospital, Langzhong, Sichuan 637400, China)

Abstract: **Objective** To observe the protective effect of total anthraquinone in semen cassiae (TASC) on acute liver injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS) in rats and that on HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway. **Methods** Sixty rats were randomly divided into control group, model group, low dose group, middle dose group and high dose group. All rats were given LPS (5 mg/kg) intravenously to establish ALI model except that the control group was instead administered saline of equal volume. The rats in the low, middle and high dose groups were respectively given 5 ml TASC in 10 mg/kg, 20 mg/kg and 40 mg/kg once a day for consecutive 14 days, while the rats in the control group and the model group were given normal saline of the same volume. The alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and aspartate aminotransferase (AST) were detected to indicate the liver function of

rats. Hematoxylin - eosin (HE) staining was applied to observe the liver tissue pathological changes. TUNEL assay was used to detect cell apoptosis in rat liver tissues. The tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 1 β (IL-1 β) were determined with ELISA. Western blotting (WB) detected high mobility group B1 (HMGB1), toll-like receptor 4 (TLR4), and nuclear factor kappaB (NF- κ B) proteins. **Results** Compared with the control group, the levels of ALT, AST, TBIL, IL-1 β , IL-6, TNF- α and the expressions of HMGB1, TLR4 and NF- κ B in the liver tissues of the model group were all increased, which suggested that the apoptosis in the liver cells of the rats was elevated ($P < 0.05$). Besides, the levels of ALT, AST, TBIL, IL-1 β , IL-6, TNF- α and the expression of HMGB1, TLR4 and NF- κ B proteins in the liver tissues of rats in the middle and high TASC group were all decreased, indicating that the rat liver cells apoptosis was reduced ($P < 0.05$) and that the protective effect of TASC on ALI was dose-dependent. **Conclusions** TASC can inhibit the activation of HMGB1/TLR4/NF- κ B signal pathway in ALI rats induced by LPS, thus ameliorating the inflammatory response and protecting liver against the injury.

Keywords: total anthraquinone in semen cassiae; acute lung injury; endotoxin; HMGB1; TLR4; NF- κ B

急性肝损伤 (acute liver injury, ALI) 是指肝脏疾病发展至功能衰竭的中间环节。我国是肝病高发国家, 其中感染为主要病因, 由此导致的脂多糖血症是造成肝功能损伤的重要因素^[1]。在疾病进展中, 内毒素可使机体炎症反应失控, 大量的炎症因子和效应细胞相互激活, 引起肝细胞弥漫性坏死^[2]。如果不能得到有效控制, 可引发肝纤维化、肝硬化甚至是脏器衰竭危及患者生命, 但目前 ALI 的病理机制尚未完全阐明^[3]。有学者报道肝损伤与高迁移率族蛋白 B1 (high modility groupbox 1, HMGB1) 活化有关, HMGB1 能够进一步激活 Toll 样受体 4 (Toll like receptor4, TLR4)、核因子 κ B (nuclear factor kappaB, NF- κ B) 通路, 通过大量释放炎症介质, 引起肝损伤^[4]。有研究发现阻断 HMGB1 信号, 能有效抑制四氯化碳诱导的肝损伤小鼠肝脏细胞凋亡^[5], 但未有明确报道证明 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信通路对脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导大鼠 ALI 的保护作用。作为常用中药材, 决明子具有清肝明目的功效, 在临床广泛使用, 有研究发现, 决明子有效成分为蒽醌类化合物^[6]。有研究显示决明子总蒽醌通过对肝细胞增殖与凋亡的影响, 促进肝组织再生修复^[7]。近期有学者报道决明子总蒽醌能够抑制 NF- κ B 通路蛋白的表达, 降低炎症反应^[8]。本研究通过复制 LPS 诱导的 ALI 大鼠模型, 探讨决明子总蒽醌对大鼠肝脏的作用机制, 为临床提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF 级 8 ~ 10 周龄的 SD 雄性大

鼠 60 只, 体重 200 ~ 220 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2016-0011]。依照阆中市人民医院实验动物管理办法, 室温下标准饲料、自由饮水、分笼 (4 笼) 适应性饲养 1 周。动物实验操作均经医院实验动物管理伦理委员会批准 (批准号: 2019-032)。

1.1.2 主要试剂 LPS 购自美国 Sigma 公司, 决明子总蒽醌由本实验室提取 (批号: 20180624), BCA 蛋白测定试剂盒、DAB 化学发光试剂盒购自南京建成生物有限公司, HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 抗体购自德国 Rebstock 公司, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β) 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.1.3 主要仪器 LIOOS600T 生物显微镜购自日本尼康公司, 凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司, -80℃超低温冰箱购自德国维根斯公司, RM2135 组织切片机构自德国 Leica 公司, 高速低温离心机购自北京六一仪器厂。

1.2 模型复制和分组

大鼠均适应性喂养 7 d, 随机分为对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 每组 12 只。除对照组外其余各组大鼠尾部静脉注射 5 mg/kg LPS 复制 ALI 模型, 注射剂量 0.5 ml; 对照组给予同等体积的生理盐水^[9]。低、中、高剂量组大鼠在模型复制后每日分别给予灌胃 1 次 10 mg/kg、20 mg/kg 及 40 mg/kg 的决明子总蒽醌, 灌胃剂量 5 ml, 连续给药 14 d; 对照组和模型组给予等体积生理盐水。

1.3 血清生化指标检测

实验第 15 天清晨抽取大鼠空腹尾部静脉血, 4℃、5 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清, 4 h 内采用全自动生化仪检测各组大鼠肝功能指标, 包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 及天门冬氨酸基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)。

1.4 HE 染色观察肝组织病理变化

采血后引颈处死大鼠, 沿腹中线切开腹壁, 暴露腹腔组织, 小心分离肝脏, 采用 10% 多聚甲醛固定 24 h 后切片, HE 染色后光镜下观察其病理改变。

1.5 TUNEL 染色检测各组大鼠肝组织中的细胞凋亡

从冰箱中取出 10% 大鼠肝组织, 常规方法固定, 冷冻切片, 二甲苯浸洗 2 次, 梯度酒精浸洗 5 min, 风干后用 3% 双氧水-甲醇浸泡 10 min, PBS 漂洗 3 次, 3 min/次。采用 4℃ 乙醇预冷的 0.1% TritonX-100、0.1% 缓冲液处理 2 min, PBS 漂洗 3 次, 3 min/次, 加入 TUNEL 反应混合液, 加封口膜在暗湿盒中反应 1 h, 温度 37℃。采用 PBS 漂洗, 二甲苯处理并用中性树脂封片后, 显微镜下观察各组大鼠肝细胞凋亡情况。

1.6 ELISA 检测 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平

取肝脏组织并用匀浆器打碎, 4℃、8 000 r/min 离心 15 min, 收集上清液, 采用 ELISA 试剂盒检测肝组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平, 严格按照试剂盒说明书步骤进行, 用酶标仪记录光密度值, 并根据标准曲线计算各因素水平。

1.7 Western blotting 检测 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白

取大鼠部分肝组织, 加入 RIPA 组织裂解液, 匀浆器打碎, 4℃、8 000 r/min 离心 10 min, 取上清液提取总蛋白并定量。在蛋白样品中加入上样缓冲液, 然后在 95℃ 或更高温度下变性 10 min。将样品加入 SDS-PAGE 胶样品孔中。膜转移后用 2% BSA 密封过夜。用 TBST 清洗 4 次后, 在 4℃ 条件下用一级抗体孵育过夜, TBST 清洗 4 次后, 将二级抗体在 37℃ 条件下孵育 1 h, TBST 清洗 4 次, 反应 30 s 后显影, 在成像系统进行曝光和图像采集, 并以 GAPDH 作为内参蛋白计算蛋白相对表达量。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝功能的影响

各组 ALT、AST 及 TBIL 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组较对照组升高 ($P < 0.05$), 中、高剂量组较模型组下降 ($P < 0.05$)。决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝功能的保护具有剂量依赖性。见表 1。

表 1 各组 ALT、AST 及 TBIL 水平比较

($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT/ (u/L)	TBIL/ (μ mol/L)	AST/ (u/L)
对照组	42.30 $\pm$ 6.49	9.05 $\pm$ 3.42	142.26 $\pm$ 15.63
模型组	240.68 $\pm$ 9.27 ^①	43.49 $\pm$ 2.71 ^①	343.55 $\pm$ 16.54 ^①
低剂量组	234.12 $\pm$ 7.59	41.92 $\pm$ 2.32	340.46 $\pm$ 14.63
中剂量组	154.41 $\pm$ 5.06 ^②	24.40 $\pm$ 3.25 ^②	238.72 $\pm$ 13.85 ^②
高剂量组	88.98 $\pm$ 4.81 ^②	14.51 $\pm$ 3.01 ^②	201.82 $\pm$ 12.61 ^②
F 值	153.232	182.532	128.458
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$, ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝脏的影响

对照组大鼠肝脏细胞结构完整, 清晰可辨; 细胞整齐排列, 细胞间质无水肿, 肝脏横纹清晰且规则。模型组大鼠肝脏细胞肿胀且排列不规则; 细胞间质水肿明显及细胞外基质增多, 可见较多炎症细胞浸润, 成纤维细胞增多。低剂量组大鼠肝脏细胞排列更加紊乱, 部分核膜破裂、消失, 可见部分细胞胞膜缺失, 细胞呈现凋亡状态, 肝脏细胞间质充血严重, 肝脏横纹消失, 出现炎症细胞浸润。与模型组相比, 中、高剂量组大鼠肝脏细胞较模型组排列规则, 炎症细胞浸润明显减少, 肝脏细胞损伤症状明显减轻, 细胞凋亡状态明显改善, 并呈剂量依赖性。见图 1。

2.3 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝脏细胞凋亡的影响

对照组、模型组、低剂量组、中剂量组及高剂量组肝细胞凋亡率分别为 (12.76 $\pm$ 1.39) %、

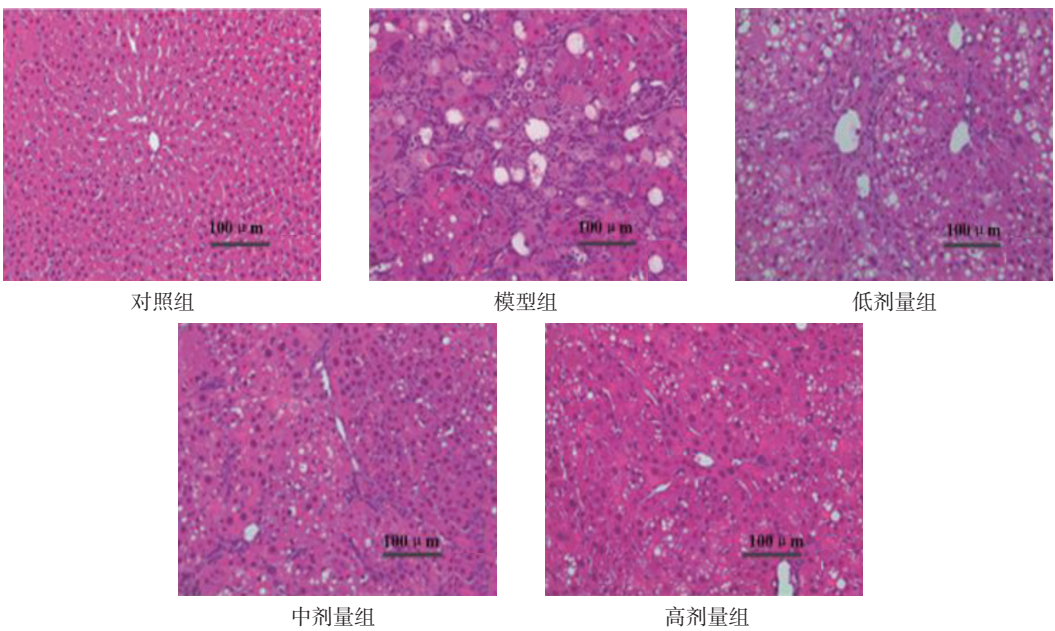


图 1 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝脏的影响 (HE × 200)

(79.26 ± 6.97) %、(75.51 ± 4.22) %、(61.41 ± 2.48) % 和 (47.87 ± 8.29) %，经方差分析，差异有统计学意义 ($F=56.384$, $P=0.000$)；模型组较对照组升高 ($P<0.05$)，中、高剂量组较模型组下降 ($P<0.05$)。决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝细胞凋亡的抑制作用具有剂量依赖性。见图 2。

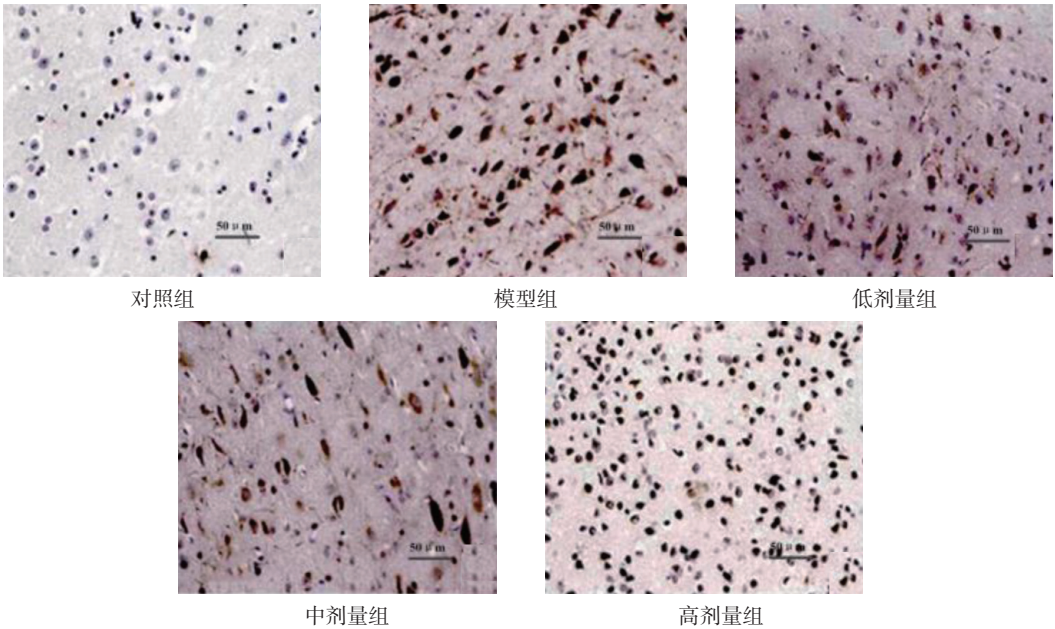


图 2 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝脏细胞凋亡的影响 (TUNEL 染色 × 400)

2.4 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的影响

各组肝组织中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；模型组

较对照组升高 ($P<0.05$)，中、高剂量组较模型组下降 ($P<0.05$)。决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝脏炎症因子水平的抑制作用具有剂量依赖性。见表 2。

表 2 各组肝组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平比较
($n=12$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6	IL-1 β	TNF- α
对照组	61.18 $\pm$ 6.62	20.92 $\pm$ 1.40	156.45 $\pm$ 5.45
模型组	336.61 $\pm$ 14.29 ^①	58.90 $\pm$ 6.35 ^①	632.16 $\pm$ 14.57 ^①
低剂量组	330.68 $\pm$ 4.14	55.49 $\pm$ 3.79	623.37 $\pm$ 10.02
中剂量组	221.77 $\pm$ 9.45 ^②	41.92 $\pm$ 4.00 ^②	377.85 $\pm$ 15.33 ^②
高剂量组	138.44 $\pm$ 4.37 ^②	32.26 $\pm$ 4.13 ^②	288.44 $\pm$ 6.72 ^②
F 值	192.515	32.394	168.302
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$, ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝组织中 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白表达的影响

各组肝组织中 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组较对照组升高 ($P < 0.05$), 中、高剂量组较模型组下降 ($P < 0.05$)。决明子总蒽醌对 ALI 大鼠肝脏 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白的调控作用具有剂量依赖性。见表 3 和图 3。

表 3 各组肝组织中 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白相对表达量比较 ($n=12$, $\bar{x} \pm s$)

组别	HMGB1	TLR4	NF- κ B
对照组	0.96 $\pm$ 0.08	0.97 $\pm$ 0.07	0.98 $\pm$ 0.07
模型组	3.90 $\pm$ 0.28 ^①	4.60 $\pm$ 0.13 ^①	2.66 $\pm$ 0.24 ^①
低剂量组	3.79 $\pm$ 0.21	4.50 $\pm$ 0.18	2.54 $\pm$ 0.19
中剂量组	2.89 $\pm$ 0.33 ^②	2.88 $\pm$ 0.29 ^②	1.98 $\pm$ 0.23 ^②
高剂量组	2.32 $\pm$ 0.18 ^②	2.36 $\pm$ 0.18 ^②	1.58 $\pm$ 0.10 ^②
F 值	20.482	23.434	13.523
P 值	0.002	0.000	0.003

注: ①与对照组相比, $P < 0.05$, ②与模型组相比, $P < 0.05$ 。

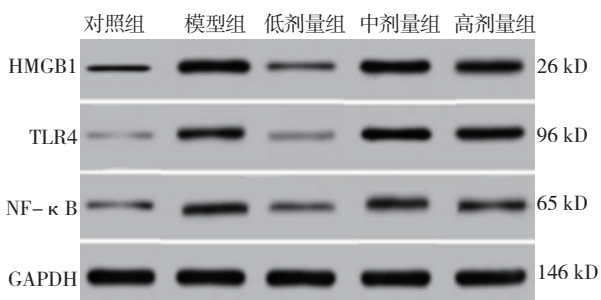


图 3 肝组织中 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白的表达

3 讨论

ALI 可由多种因素引起, 是以肝功能迅速恶化为临床特点的急性综合征, 影响肝脏的解毒、生物转化和排泄等功能, 严重者会出现肝脏大面积坏死直至衰竭^[10]。ALI 病死率较高, 给患者家庭及社会造成沉重负担, 如何治疗 ALI 仍是临床医学中具有挑战的课题之一。因此研究 ALI 的发病机制, 探索新的治疗药物和方法具有重要的临床价值。

现代药理学研究表明, 决明子具有良好的抗炎、抗纤维化、降血压、抗氧化等多种生物学功能^[11]。有研究发现, 决明子总蒽醌能明显降低免疫性肝损伤大鼠肝组织炎症因子的表达水平^[12]。MENG 等^[13]研究证实, 决明子总蒽醌能影响血清中 CTGF 和 TGF- β 1 的含量, 改善慢性肝衰竭大鼠的肝功能。有报道称, 决明子总蒽醌能明显抑制病毒感染大鼠的肝组织纤维化^[14]。有学者通过构建四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠模型发现, 大鼠经决明子总蒽醌治疗后肝脏组织中凋亡蛋白水平降低, 免疫系统被激活, 炎症细胞浸润明显好转^[15]。以上结果提示决明子总蒽醌对多种原因引起的肝细胞凋亡能起到保护作用。然而决明子总蒽醌在 LPS 诱导 ALI 中的研究目前少有报道。本研究发现, 与对照组相比, 模型组大鼠肝功能明显降低, 肝脏细胞肿胀变形, 并可见较多炎症细胞浸润, 肝脏组织细胞凋亡数目明显增多。经过决明子总蒽醌处理后, 与模型组相比, 肝脏病理改变明显, 肝细胞凋亡受到明显抑制, 呈剂量依赖性。

有研究发现, ALI 伴有大量的炎症细胞浸润, 肝上皮细胞通透性在逐级放大的炎症反应中增强, 最终引起肝组织纤维化和肝水肿^[16]。IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 作为反映炎症水平的重要因子, 在诱导肝衰竭过程中发挥重要作用^[17]。本研究结果显示, 经决明子总蒽醌治疗后的 ALI 大鼠肝组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平明显降低。说明决明子总蒽醌可以有效降低 LPS 诱导 ALI 大鼠肝脏的炎症水平。HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 是与炎症相关的重要信号通路, 有学者研究发现外周血中 HMGB1 水平升高, 会伴有炎症症状加重, HMGB1 与炎症介质相互作用构成免疫刺激复合物是促进这一过程的重要机制^[18]。另有文献报道 HMGB1 可通过 TLR4 信号通路调控非酒精性肝损伤大鼠炎症反应, TLR4 在 HMGB1 调控下, 其下游磷酸化水平升高, 进而活化 NF- κ B, 而 NF- κ B 蛋白与细胞炎症反应及其凋亡作用密切相关^[19]。本研究结果显

示,模型组大鼠 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白相对表达量明显升高,中、高剂量组大鼠 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量降低,提示决明子总蒽醌可能通过 HMGB1 介导 TLR4、NF- κ B 通路,对 LPS 诱导的 ALI 发挥保护作用。

综上所述,决明子总蒽醌可以抑制 LPS 诱导 ALI 模型大鼠的 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,从而减轻对脏器的损害,改善肝功能。但决明子总蒽醌是否还能通过调节其他信号通路发挥作用,以及如何将决明子总蒽醌应用于 ALI 患者的临床治疗,仍需进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] 郑天慧,刘伟,李淑萍,等.不同 ALI 大鼠模型对 5 种 CYP450 酶的影响[J].中国药理学杂志,2017,52(12):1023-1028.
- [2] HILLMAN L, GOTTFRIED M, WHITSETT M, et al. Corrigendum: clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2016, 111(7): 958.
- [3] KUMAR S, WWANG J, SHANMUKHAPPA S K, et al. Toll-like receptor 4-independent carbon tetrachloride-induced fibrosis and lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice: role of hepatic stellate cells[J]. The American Journal of Pathology, 2017, 187(6): 1356-1367.
- [4] CAO C, YIN C F, SHOU S, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF- κ B pathway activation and reducing inflammatory mediators[J]. Shock, 2018, 50(5): 595-605.
- [5] SHI X L, GAO Y, YAN Y, et al. Improved survival of porcine acute liver failure by a bioartificial liver device implanted with induced human functional hepatocytes[J]. Cell Research, 2016, 26(2): 206.
- [6] 李续娥,郭宝江.决明子蛋白质和蒽醌苷对高脂血症大鼠血脂的影响(英文)[J].中国组织工程研究,2004,27(18):429-431.
- [7] DONG X X, FU J, YIN X B, et al. Cassiae semen: a review of its phytochemistry and pharmacology (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(3): 2331-2346.
- [8] ALEXOPOULOU A, KOSKINAS J, DEUTSCH M, et al. Acute liver failure as the initial manifestation of hepatic infiltration by a solid tumor: report of 5 cases and review of the literature[J]. Tumori, 2016, 92(4): 354.
- [9] LI L, YIN H Y, ZHAO Y, et al. Protective role of puerarin on LPS/D-Gal induced acute liver injury via restoring autophagy[J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(3): 957-965.
- [10] 时红波,时红林,张向颖,等.细胞自噬在 D-氨基半乳糖/脂多糖诱导的小鼠 ALI 模型中的保护作用及机制[J].临床肝胆病杂志,2017,33(2):329-333.
- [11] 杨冰,任娟,秦昆明,等.决明子药理作用及其机制研究进展[J].中药材,2018,41(5),1247-1250.
- [12] 梅璐.降脂益生菌联合决明子总蒽醌对大鼠非酒精性脂肪肝形成的影响及相关机制研究[D].郑州:郑州大学,2016.
- [13] MENG Y Y, LIU Y, FANG N N, et al. Hepatoprotective effects of Cassia semen ethanol extract on non-alcoholic fatty liver disease in experimental rat[J]. Pharmaceutical biology, 2019, 57(1): 98-104.
- [14] 田立元.决明子的不同提取物及炮制品对四氯化碳致小鼠 ALI 的保护作用[J].时珍国医国药,2008,19(8):2005-2006.
- [15] 罗先钦,徐晓玉,黄崇刚,等.决明子总蒽醌对酒精性脂肪肝大鼠肝组织脂质过氧化与 PPAR- γ 表达的影响[J].中国中药杂志,2011,36(12):1654-1659.
- [16] 刘扬,张海月,焦方舟,等.组蛋白去乙酰化酶抑制剂 ACY1215 对急性肝衰竭小鼠肝脏炎症反应的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2018,27(2):177-181.
- [17] LUO J X, ZHANG Y, HU X Y, et al. Aqueous extract from Aconitum carmichaelii Debeaux reduces liver injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/ NF- κ B/ caspase-3 and PCNA signaling pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 183(13): 187-192.
- [18] PAN L F, YU L, WANG L M, et al. Augmenter of liver regeneration (ALR) regulates acute pancreatitis via inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(2): 402.
- [19] GUO Z G, ZHAO F, WANG Y, et al. Sevoflurane exerts an anti-depressive action by blocking the HMGB1/TLR4 pathway in unpredictable chronic mild stress rats[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2019, 69(4): 546-556.

(李科 编辑)

本文引用格式:蒲加伟,杨雄,吴余,等.决明子总蒽醌对脂多糖诱导大鼠急性肝损伤的作用及其机制探讨[J].中国现代医学杂志,2020,30(20):6-11.