

· 基础研究 ·

山奈酚干预对 D-氨基半乳糖/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭的保护作用

宋金玥¹ 任 锋² 张向颖² 时红波² 陈德喜² 段钟平² 张桓虎¹

摘要 目的 探讨山奈酚对 D-氨基半乳糖(D-GaIN)/脂多糖(LPS)诱导小鼠急性肝衰竭(acute hepatic failure,AHF)的干预作用。**方法** 37 只 C57BL/6 小鼠按完全随机分组法分为正常对照组(10 只)、AHF 模型组(13 只)、山奈酚干预组(14 只)。AHF 模型组小鼠腹腔注射 D-GaIN (700 mg/kg)/LPS (10 μ g/kg),作用 6 h,建立 AHF 模型;山奈酚干预组小鼠于建模前 2 h 尾静脉注射 5 mg/kg 的山奈酚,后腹腔注射 D-GaIN(700 mg/kg)/LPS(10 μ g/kg),作用 6 h,建立 AHF 模型。正常对照组腹腔注射等量生理盐水。检测血清 ALT、AST 水平,观察肝脏组织病理学变化,检测肝脏组织中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 mRNA 表达,检测 NF- κ B 通路相关分子表达及肝细胞凋亡情况。**结果** 与 AHF 模型组比较,山奈酚干预组小鼠的生存率提高($P < 0.05$)。与正常对照组比较,AHF 模型组血清 ALT 和 AST 水平升高($P < 0.05$),炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 mRNA 表达升高($P < 0.05$),肝脏组织中 NF- κ B 信号通路相关分子 I κ B- α 表达降低($P < 0.05$),p-NF- κ Bp65 表达升高($P < 0.05$),肝脏病理损伤严重,细胞凋亡增多;与 AHF 模型组比较,山奈酚干预组血清 ALT 和 AST 水平降低($P < 0.05$),炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 表达降低($P < 0.05$),肝脏组织中 NF- κ B 信号通路相关分子 I κ B- α 升高($P < 0.05$),p-NF- κ Bp65 表达降低($P < 0.05$),肝脏病理损伤减轻,细胞凋亡减少。**结论** 山奈酚干预通过抑制炎症反应对 D-GaIN 糖/LPS 诱导的小鼠 AHF 发挥保护作用。

关键词 山奈酚;急性肝衰竭;D-氨基半乳糖;脂多糖;炎症反应

Kaempferol Protected D-galactosamine/Lipopolysaccharide Induced Acute Hepatic Failure in Mice
SONG Jin-yue¹, REN Feng², ZHANG Xiang-ying², SHI Hong-bo², CHEN De-xi², DUAN Zhong-ping²,
and ZHANG Huan-hu¹ 1 Department of Gastroenterology, Second Hospital, Shanxi Medical University,
Taiyuan (030001); 2 Beijing Institute of Hepatology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University,
Beijing (100069)

ABSTRACT Objective To observe the interventive effect of kaempferol on D-galactosamine/lipopolysaccharide (LPS) induced acute hepatic failure (AHF) in mice. **Methods** Totally 37 C57BL/6 mice were divided into the normal control group ($n = 10$), the AHF model group ($n = 13$), and the kaempferol intervention group ($n = 14$) by completely randomized design. D-GaIN (700 mg/kg)/LPS (10 μ g/kg) was intraperitoneally injected to mice in the AHF model group. The action lasted for 6 h to establish AHF model. Kaempferol (5 mg/kg) was injected to mice in the kaempferol intervention group from caudal vein 2 h before modeling. Then D-GaIN (700 mg/kg)/LPS (10 μ g/kg) was intraperitoneally injected to them. The action lasted for 6 h to establish AHF model. Equal volume of normal saline (NS) was intraperitoneally injected to mice in the normal control group. Serum levels of ALT and AST were measured. Histopathological changes of the liver tissue were observed. mRNA expressions of inflammatory cyto-

基金项目:国家 125 科技重大专项(No. 2012ZX10002004-006, No. 2012ZX10004904-003-001, No. 2013ZX10002002-006-001);
国家自然科学基金资助项目(No. 81270532);北京市自然科学基金资助项目(No. 7162085);首都特色临床应用研究(No. Z121107001012167);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2013-3-075)

作者单位:1. 山西医科大学第二医院消化科(太原 030001);2. 首都医科大学附属北京佑安医院肝病研究所(北京 100069)

通讯作者:张桓虎, Tel: 0351-3365000, E-mail: zhhh31@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170315.042

kines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in liver tissue was detected. NF- κ B signal pathway-related molecular expression and apoptosis of hepatocytes were detected as well. Results Compared with the AHF model group, the survival rate was elevated in the kaempferol intervention group ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, serum levels of ALT and AST were elevated ($P < 0.05$), mRNA expressions of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 was increased ($P < 0.05$), NF- κ B signal pathway-related molecular expression in liver tissue was decreased ($P < 0.05$), the expression of I κ B- α decreased ($P < 0.05$), the expression of p-NF- κ Bp65 was increased ($P < 0.05$) in AHF model group. The histopathological damage was serious and cell apoptosis was increased. Compared with the AHF model group, serum levels of ALT and AST were decreased ($P < 0.05$), mRNA expressions of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 was decreased ($P < 0.05$), NF- κ B signal pathway-related molecular expression in liver tissue was increased ($P < 0.05$), and the expression of p-NF- κ Bp65 was decreased ($P < 0.05$) in the kaempferol intervention group. The histopathological damage was attenuated and cell apoptosis was decreased. Conclusion Kaempferol played a protective role in D-GalN/LPS induced AHF mice by inhibiting inflammatory reactions.

KEYWORDS Kaempferol; acute hepatic failure; D-galactosamine; lipopolysaccharide; inflammatory reaction

急性肝衰竭(acute hepatic failure, AHF)是指由多种因素引起的肝功能损伤,它是可危及生命的严重疾病,其临床表现通常包括肝功能异常、肝脏生化指标异常、凝血功能障碍,多达一半的病例可进展为肝性脑病、多器官功能衰竭和发生死亡。目前,肝衰竭的治疗尚缺乏特效药物和治疗手段,其现代医学治疗方法包括:内科综合治疗、人工肝支持治疗、肝移植^[1]。肝移植是治疗中、晚期肝衰竭最有效的挽救性治疗手段,然而对于 AHF 的意义有限^[2,3]。有研究报道,大黄素^[4]、黄芪^[5]、甘草酸^[6]、红背叶根^[7]、黄花远志^[8]在防治 AHF 方面具有肯定的疗效。以上药物均具有抗炎、抗氧化、保护肝功能的作用。由此可见,中医药在肝衰竭的治疗方面具有独特的优势。

山奈酚(kaempferol)出自《本草纲目》,主产广东、广西和云南。性温,味辛,归胃、脾经。功效:温中除湿,行气消食,止痛。主治:脘腹冷痛,寒湿吐泻,饮食不消,风湿痹痛等。它属于黄酮醇亚属,分子式为 C₁₅H₁₀O₆,相对分子量为 286.23。山奈酚主要来源于姜科植物山奈的根茎,并广泛存在于各种植物的花、叶和果实中,现已从茶叶、椰菜、蜂胶、柚子及其他绿色植物中提取到它的单体^[9]。因山奈酚具有抗炎、抗氧化、防癌等多种功效,可用于癌症、心血管疾病、抗微生物感染等疾病的治疗而受到人们的广泛关注^[10]。本研究探讨山奈酚干预对 D-氨基半乳糖(D-GalN)/脂多糖(LPS)诱导小鼠 AHF 的作用及机制,为山奈酚今后应用于临床治疗急性肝损伤提供实验依据。

材料与方法

1 动物 57 只健康 C57BL/6 小鼠,SPF 级,雄性,8~12 周龄,体质量 18~25 g,购自军事医学科学院,许可证号:SYXK(京)2013-0005。于北京市肝病研究所饲养 1 周,适应环境。实验前 12 h 和实验期间禁食,自由饮水。本动物实验方案通过实验动物伦理委员会审核。

2 主要试剂及仪器 主要试剂: β -肌动蛋白抗体(生产批号:4970S)、I κ B- α (生产批号:8219)、p-NF- κ B(生产批号:8214)和兔抗鼠多克隆抗体(生产批号:ab6728)均购自美国 Cell Signaling 公司;ECL 发光试剂(生产批号:QE217003A)购自美国 Thermo 公司;蛋白质定量试剂盒(生产批号:500-0113、500-0114、500-0115)购自美国 Bio-Rad 公司;SuperScript III Platinum Two-step qRT-PCR 试剂盒(生产批号:AK3801)购自美国 Invitrogen 公司,TRIzol 试剂(生产批号:15596-026)购自美国 Invitrogen 公司,2 $\times$ Laemmli Sample Buffer(生产批号:161-0737)购自美国 Bio-Rad 公司,山奈酚(纯度>95%)(生产批号:60010)、D-GalN(生产批号:G0500)、LPS(生产批号:L2630)均购自美国 Sigma 公司。主要仪器:Allegra X-22RCentrifuge(Beckman Coulter 公司),医用 X 光洗片机(Rochester 公司 NY 14608),超微量紫外可见分光光度计 ND500(Bio Teke 公司),BioRad DNA Engine PTC-200 Peltier Thermal Cycle(Bio-Rad 公司),iQ5 多重实时荧光定量 PCR 仪(Bio-Rad 公司),酶标仪(美国

Bio-Rad 公司 PR4100)。

3 动物分组 参照参考文献[11,12]。37 只小鼠按完全随机设计的方法随机分为正常对照组(10 只)、AHF 模型组(13 只)和山奈酚干预组(14 只)。AHF 模型组小鼠腹腔注射 D-GaIN (700 mg/kg)/LPS(10 μg/kg),作用 6 h,建立 AHF 模型;山奈酚干预组小鼠于建模前 2 h 尾静脉注射 5 mg/kg 的山奈酚^[13],后腹腔注射 D-GaIN (700 mg/kg)/LPS (10 μg/kg),作用 6 h,建立 AHF 模型。正常对照组腹腔注射等量生理盐水。通过肝功能水平和肝脏组织的病理改变判定造模是否成功。建立 AHF 模型 6 h 后,在同一时间同一地点用颈椎脱臼法处死小鼠并收集肝组织及外周血。肝组织贮存于 -80 ℃ 保存,用于总 RNA 和蛋白质提取;外周血 4 ℃、3 000 r/min,离心 10 min,分离血清,-20 ℃ 贮存,用于肝功能检测。

20 只小鼠按完全随机设计的方法随机分为 AHF 模型组(10 只)和山奈酚干预组(10 只),按以上方法处理建模,只用于观察小鼠 24 h 生存率,通过肝功能水平和肝脏组织的病理改变判定造模是否成功,不参与实验指标的检测。

4 检测指标及方法

4.1 血清 ALT 和 AST 水平检测 采用全自动生物化学分析仪检测。

4.2 肝组织损伤情况 采用病理学检测常规石蜡包埋,切片、HE 染色,光学显微镜下观察肝组织损伤情况。

4.3 炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 表达水平采用实时荧光定量 PCR 检测。用 TRIzol 试剂提取肝组织总 RNA,具体操作按照说明书进行;测定总 RNA 浓度,并配制等量总 RNA 溶液;用 Super-Script III Platinum Two-step qRT-PCR 试剂盒合成 cDNA 第一链,随后进行实时荧光定量 PCR 检测,具体操作按试剂盒说明书进行;引物合成由上海生工生物工程股份有限公司完成。

4.4 NF-κB 信号通路中 IκB-α 和 p-NF-κBp65 分子表达 采用蛋白免疫印迹法检测。用 RIPA 试剂提取肝脏组织蛋白质,4 ℃、3 000 r/min,离心 5 min,取其上清进行蛋白浓度测定,测定浓度为 5 μg/μL,体积为 400 μL,配制等量蛋白溶液。蛋白免疫印迹操作如下:取组织等量蛋白溶液上样、蛋白样品的电泳、蛋白转膜、一抗(1:1 000 稀释)和二抗(1:2 000 稀释)结合、TBST 漂洗 3 次,30 min/次,取等量的 ECL 发光试剂 A 液和 B 液混匀后孵育

PVDF 膜,压片曝光。

4.5 肝细胞凋亡情况 采用转移酶介导的三磷酸脱氧鸟苷-生物素刻痕末端标记(TUNEL)检测。根据试剂盒说明书进行。

5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间均数比较采用单因素方差分析,Levene 法检验方差齐性,方差齐时多样本均数之间两两比较用 LSD-t 检验,方差不齐者用 Games-Howell 法;对于小鼠的生存分析,应用两两比较的 Logrank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 山奈酚干预组及 AHF 模型组小鼠的生存率比较(图 1) AHF 模型组 8 h 后小鼠开始死亡,截止到观察点 24 h,AHF 模型组小鼠的存活率是 40%(4/10);山奈酚干预组增加了 D-GaIN/LPS 诱导 AHF 小鼠的存活率,小鼠于 17 h 开始死亡,且其存活率在较长时间内保持稳定,截止到观察点 24 h 存活率为 90%(9/10);两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

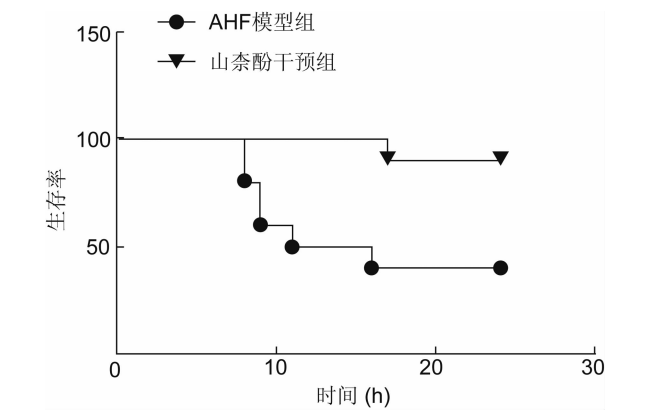


图 1 山奈酚干预组及 AHF 模型组小鼠的生存率比较

2 各组小鼠血清 ALT 和 AST 水平比较(表 1) 与正常对照组比较,AHF 模型组血清 ALT 和 AST 水平均升高($P < 0.05$);与 AHF 模型组比较,山奈酚干预组血清 ALT 和 AST 水平降低($P < 0.05$)。

表 1 各组小鼠血清 ALT 和 AST 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)			
组别	n	ALT	AST
正常对照	10	25.87 ± 3.60	33.15 ± 8.54
AHF 模型	13	2156.40 ± 541.20 *	1788.20 ± 332.40 *
山奈酚干预	14	777.60 ± 68.30 Δ	801.50 ± 100.80 Δ

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与 AHF 模型组比较, $\Delta P < 0.05$

3 各组小鼠肝脏病理损伤情况比较(图2) 正常对照组肝脏组织肝小叶形态结构完整,无细胞变形、凋亡,无坏死区域,无炎性细胞浸润;AHF 模型组肝脏组织部分肝小叶出现结构紊乱,细胞肿胀变形、细胞凋亡及炎症细胞浸润,可见大块坏死区;山奈酚干预组肝脏组织肝细胞变形、坏死明显减轻,炎性细胞浸润减少,坏死区明显减少。

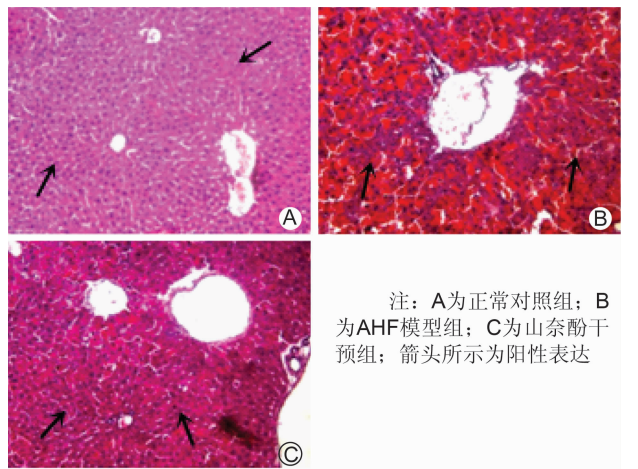


图2 各组小鼠肝脏病理损伤情况比较
(HE, ×200)

4 各组小鼠肝脏组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 相对表达水平比较(表2) 与正常对照组比较,AHF 模型组 TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 表达均升高($P < 0.05$)。与 AHF 模型组比较,山奈酚干预组中 TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 表达均明显降低($P < 0.05$)。

表2 各组小鼠肝脏组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β mRNA 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α/ HPRT	IL-1β/ HPRT	IL-6/HPRT
正常对照	10	0.20 ± 0.04	1.10 ± 0.07	1.02 ± 0.40
AHF 模型	13	106.70 ± 61.30 *	24.90 ± 6.98 *	3.45 ± 0.67 *
山奈酚干预	14	35.70 ± 14.60 Δ	9.40 ± 1.60 Δ	1.34 ± 0.22 Δ

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与 AHF 模型组比较, $\Delta P < 0.05$

5 各组小鼠肝脏组织中 IκB-α、p-NF-κBp65 蛋白相对表达水平比较(表3,图3) 与正常对照组比较,AHF 模型组中 IκB-α 表达降低($P < 0.05$),p-NF-κBp65 表达升高($P < 0.05$);与 AHF 模型组比较,山奈酚干预组中 IκB-α 表达明显升高($P < 0.05$),p-NF-κBp65 表达明显降低($P < 0.05$)。

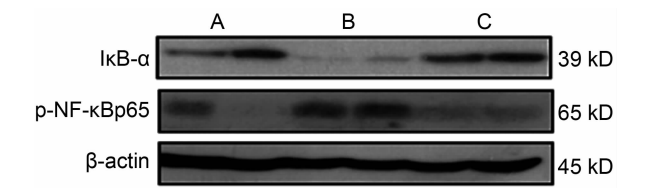
6 各组小鼠肝脏细胞凋亡情况(图4) TUNEL 的结果表明,与正常对照组比较,AHF 模型组 6 h 肝细胞凋亡数量明显增多;与 AHF 模型组比较,山奈酚

干预组肝细胞凋亡数量明显减少。

表3 各组小鼠肝脏组织中 IκB-α 和 p-NF-κBp65 蛋白相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

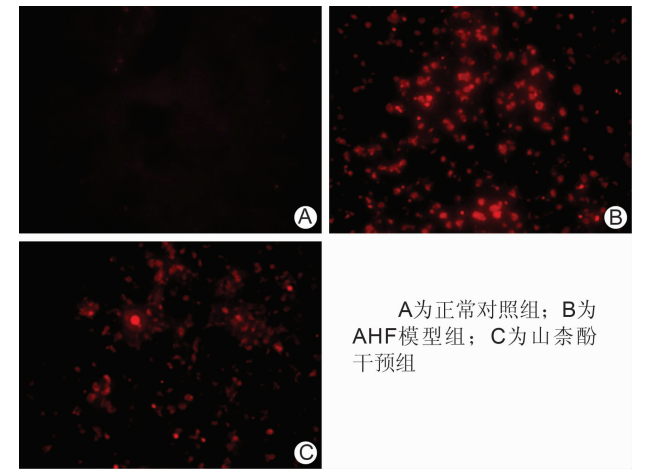
组别	n	IκB-α/β-actin	p-NF-κBp65/ β-actin
正常对照	10	0.24 ± 0.05	0.10 ± 0.03
AHF 模型	13	0.07 ± 0.01 *	0.21 ± 0.03 *
山奈酚干预	14	0.26 ± 0.01 Δ	0.11 ± 0.02 Δ

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$;与 AHF 模型组比较, $\Delta P < 0.05$



注:A 为正常对照组;B 为 AHF 模型组;C 为山奈酚干预组

图3 各组小鼠肝脏组织中 IκB-α 及 p-NF-κBp65 蛋白表达



A 为正常对照组; B 为 AHF 模型组; C 为山奈酚干预组

图4 各组小鼠肝脏细胞凋亡情况

讨 论

AHF 的病死率很高 ($> 80\%$)^[14], 如何治疗 AHF 成为临床医学中具有挑战的难题之一,本实验中采用 D-GaIN 联合 LPS 的方法建造型。D-GaIN 和 LPS 联合用药是大、小鼠 AHF 模型最常用的方法之一。LPS 是革兰氏阴性菌外膜的主要成分,D-GaIN 能加强 LPS 的急性毒性,而 LPS 能刺激巨噬细胞、枯氏细胞产生 TNF-α,TNF-α 在 LPS/D-GaIN 诱导的小鼠肝炎的早期阶段能诱导肝细胞凋亡^[15]。已有研究证实 D-GaIN 致敏小鼠被 LPS 攻击后,所引发的肝脏病理反应是以细胞凋亡为重要特征的 AHF^[16]。

使用山奈酚造模前干预的方式以期能够找到预防或延缓 AHF 发生发展的有效方式,从而更好地保护肝脏,提高临床患者的生活质量。已有文献报道,通过山奈酚干预的方式对自发 2 型糖尿病小鼠早期的肾脏损害起到了保护作用,其作用机制是抑制 NF- κ B 介导的炎症反应^[17]。有研究表明,山奈酚对急性肺损伤^[18]、乳腺炎^[19]、关节炎^[20]等炎症疾病可能有潜在的治疗效果。另有报道称,山奈酚可通过抑制促炎因子的表达,在人类肝细胞和牙龈上皮细胞中产生有效的炎症抑制作用,达到抗炎效果^[21,22]。

通过本实验 24 h 存活率的观察,山奈酚干预组不仅存活率远高于 AHF 模型组,且其存活时间在一定时间内保持稳定。由小鼠肝脏功能检测及 HE 染色病理片结果可以看出山奈酚干预组小鼠的肝脏组织情况明显优于 AHF 模型组。说明山奈酚干预对小鼠肝脏存在保护作用。

炎症反应涉及很多介质和细胞的信号通路,其中 NF- κ B 起主导作用^[23]。标准的 NF- κ B 为 p50 和 p65 的二聚体,在静息状态下,NF- κ B 以无活性的潜在状态存在于细胞浆中,它与抑制因子 I κ B 结合组成一个三聚体 p50-p65-I κ B,可由 LPS、前炎性细胞因子,如 TNF、IL-1 激活,进而调控炎症反应。已有研究发现,NF- κ B 信号通路中相关蛋白与炎症反应和免疫应答的调节密切相关^[24,25]。TNF- α 及 IL-1 是介导炎症反应的两个重要细胞因子,它们的表达情况可以反应炎症的情况。在 qRT-PCR 结果中,发现山奈酚干预组中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 基因表达明显低于 AHF 模型组。由此可见,山奈酚干预可以有效的抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 基因表达。AHF 模型组中 I κ B- α 和 p-NF- κ Bp65 蛋白活性减弱,表明 NF- κ B 信号通路激活,并开始调控炎症反应,使其炎症反应高表达。而山奈酚干预组中 I κ B- α 和 p-NF- κ Bp65 的活性明显较 AHF 模型组增强,表明 NF- κ B 信号通路激活受到抑制,通路的激活并不完全,山奈酚干预组的炎症表达较 AHF 模型组低。qRT-PCR 与蛋白免疫印迹法结果一致,证明山奈酚干预可以有效抑制炎症的表达,其抑制炎症是通过抑制 NF- κ B 信号通路激活,进而调控 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 基因表达,从而起到保护肝脏的作用。

有研究表明 LPS 使 D-GalN 致敏小鼠的肝细胞凋亡是由释放入血的 TNF- α 所致。抗 TNF- α 的抗体可以完全阻止这种凋亡的发生^[8]。在 TUNEL 结果中,山奈酚干预组细胞凋亡明显减少,说明肝脏中细胞凋亡明显减少,可能与 TNF- α 的表达受到抑制有关。由此可见,AHF 中肝脏细胞凋亡的减少与山奈酚干预

抑制 TNF- α 的表达密切相关。

TNF- α 的下游有三条通路:MAPK 通路、NF- κ B 通路和 Caspase 通路。本研究中只对 NF- κ B 通路做了检测,未能对其余两条通路作出检测,虽然实验结果能够证明山奈酚通过调控 NF- κ B 通路,抑制炎症,而对 AHF 肝损伤起到保护作用,但结论仍不十分严谨,以期在日后的实验中加以完善。

综上所述,在 AHF 发生时,山奈酚干预可对 AHF 肝损伤提供有效的保护作用,而这种保护作用可能通过调控 NF- κ B 信号通路有效的减轻肝脏炎症反应而达到。本研究为山奈酚治疗 AHF 提供了可靠的实验室数据,为山奈酚应用于临床应用提供了理论依据。期望山奈酚早日应用于临床,为肝脏的保护做出贡献。

参 考 文 献

- [1] 李兰娟,段钟平.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华肝病杂志,2013,21(3):210-216.
- [2] Steadman RH, Van Rensburg A, Kramer DJ. Transplantation for acute liver failure: perioperative management [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(3): 368-373.
- [3] Ling Q, Xu X, Wei Q, et al. Down-grading MELD improves the outcomes after liver transplantation in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30322.
- [4] 于盈,王凤玲.大黄素治疗大鼠急性肝衰竭时核因子- κ B 的动态变化[J].中国药业,2016,25(22):23-26.
- [5] 卞云云,李萍.蒙古黄芪中不同提取部位抗氧化活性的研究[J].中国中药杂志,2009,34(22):3924-3927.
- [6] 张留鲁,罗新华,危敏.甘草酸二铵对小鼠急性肝衰竭发生过程中 HMGB1 表达的影响[J].贵州医药,2016,40(5):456-459.
- [7] 沈海荣.红背叶根提取物抗乙肝病毒和抗肝损伤的药效学研究[D].广州:南方医科大学,2014.
- [8] 谢伟容,高斐雄,林燕燕,等.黄花远志根和叶提取物对急性肝损伤小鼠的保护作用[J].天津药学,2016,28(6):15-17.
- [9] Calderon JM, Burgos E, Perez C, et al. A review on the dietary flavonoid kaempferol[J]. Mini Rev Med Chem, 2011, 11(4): 298-344.
- [10] 张燕玲,薛小平.山奈酚的作用机理研究[J].化学与生物工程,2011,28(12):1-3.
- [11] 陈海鸥,谢玉桃,傅爱.罗格列酮对 D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导的小鼠急性肝衰竭的保护作用[J].胃肠病

- 学和肝病杂志, 2010, 19(3): 238-241.
- [12] 赵妍. 山奈酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [13] 郭媛媛. 山奈酚对急性肝衰竭模型的作用及对内质网应激诱导肝细胞凋亡的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [14] 翟叶清. 急性肝衰竭动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(8): 57-61.
- [15] Silverstein R. D-galactosamine lethality model: scope and limitations[J]. Endotoxin Res, 2004, 10(3): 147-162.
- [16] Morikawa A, Sugiyama T, Kato Y, et al. Apoptotic cell death in the response of D-galactosamine-sensitized mice to lipopolysaccharide as an experimental endotoxic shock model[J]. Infect Immun, 1996, 64(3): 734-738.
- [17] 吴巧敏, 倪海祥, 卢笑, 等. 山奈酚延缓自发性肥胖 2 型糖尿病小鼠肾损伤研究[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 19-22.
- [18] Chen X, Yang X, Liu T, et al. Kaempferol regulates MAPKs and NF- κ B signaling pathways to attenuate LPS-induced acute lung injury in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(2): 209-216.
- [19] Cao R, Fu K, Lv X, et al. Protective effects of kaempferol on lipopolysaccharide-induced mastitis in mice[J]. Inflammation, 2014, 37(5): 1453-1458.
- [20] Lee WS, Lee EG, Sung MS, et al. Kaempferol inhibits IL-1 β -stimulated, RANKL-mediated osteoclastogenesis via down-regulation of MAPKs, c-Fos, and NFATc1[J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1221-1230.
- [21] García-mediavilla V, Crespo I, Collado S, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and C reactive protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in liver cells[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 557(2-3): 221-229.
- [22] Kou Y, Inaba H, Kato T, et al. Inflammatory responses of gingival epithelial cells stimulated with propionibacterium gingivalis vesicles are inhibited by hop-associated polyphenols[J]. J Periodontol, 2008, 79(1): 174-180.
- [23] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.
- [24] 卫智权, 阎莉, 邓家刚, 等. 芒果苷调控单核细胞 NF- κ B (P65) 与 I κ B α 表达对慢性支气管炎大鼠的保护作用[J]. 药学报, 2014, 49(5): 596-601.
- [25] Choi EY, Kim HJ, Han JS. Anti-inflammatory effects of calcium citrate in RAW 264.7 cells via suppression of NF- κ B activation[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39(1): 27-34.
- (收稿: 2016-01-19 修回: 2017-01-08)
- 责任编辑: 白霞
- 英文责编: 张晶晶

《中国中西医结合杂志》获 2015 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号

中国科技信息研究所(简称中信所)2016 年 10 月 21 日公布了最新的中国科技论文统计结果。《中国中西医结合杂志》再次获得 2015 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号。自 2002 年中信所评选此荣誉称号以来,共计十四次评选中,我刊第十三次获得此荣誉称号。同时,我刊继续获评为“中国科技核心期刊”,并有 22 篇文章入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文”(F5 000)。