

六月青皂苷对四氯化碳诱导大鼠肝损伤的影响

葛文漪, 黄建春, 陈兆霓, 焦杨, 张士军, 黄仁彬*

(广西医科大学药理学教研室, 南宁 530021)

[摘要] **目的:**研究六月青皂苷(LYQS)对四氯化碳诱导大鼠肝损伤的保护作用。**方法:**66只SD大鼠,分为两组,正常组(10只)和造模组(56只),造模组大鼠,采用50% CCl₄花生油溶液 1 mL·kg⁻¹,ig 造模,每周2次,连续6周,正常组用生理盐水代替。随机抽取造模组6只大鼠进行肝脏病理检查,确认肝损伤形成后,将50只SD大鼠随机分为:模型组、秋水仙碱组、LYQS低、中、高剂量组。ig 六月青皂苷 20,40,80 mg·kg⁻¹,秋水仙碱 0.2 mg·kg⁻¹,正常组及模型组给予等量生理盐水,每天ig 给药1次,连续ig 30 d。末次给药24 h后取材,检测大鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)的含量。同时 Western blot 法测定肝组织中环氧合酶2(COX-2)的表达,并观察肝组织病理学变化。**结果:**与模型组 ALT,AST, TNF-α,IL-6 依次为(91.62 ± 4.84) U·L⁻¹, (98.56 ± 9.37) U·L⁻¹, (135.64 ± 5.38) ng·L⁻¹, (147.38 ± 6.34) ng·L⁻¹比较,六月青皂苷低、中、高给药组均有效降低模型大鼠血清中 ALT(80.94 ± 4.68), (69.51 ± 4.07), (65.89 ± 3.85) U·L⁻¹,AST(90.87 ± 8.76), (81.53 ± 6.62), (73.64 ± 5.71) U·L⁻¹,TNF-α(98.57 ± 3.09), (81.74 ± 4.33), (65.93 ± 3.20) ng·L⁻¹,IL-6(115.78 ± 4.81), (95.83 ± 5.34), (74.29 ± 4.76) ng·L⁻¹水平($P < 0.05$);治疗后,与模型组(1.18 ± 0.17)比较,六月青皂苷低、中、高给药组的肝组织中 COX-2 蛋白水平(0.91 ± 0.03), (0.79 ± 0.06), (0.67 ± 0.04)均有所降低($P < 0.05$),并缓解肝损伤病情。**结论:**六月青皂苷对 CCl₄ 诱导的大鼠肝损伤具有一定保护作用,其机制可能与其抗炎作用有关。

[关键词] 六月青; 皂苷; 肝损伤; 抗炎作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0203-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120921.1554.003.html>

[网络出版时间] 2012-09-26 15:54

Effect of Liuyueqing Saponins on Liver Injure Induced by Carbon Tetrachloride in Rats

GE Wen-yi, HUANG Jian-chun, CHEN Zhao-ni, JIAO Yang, ZHANG Shi-jun, HUANG Ren-bin*

(Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To study the protective effect of the Liuyueqing saponins on the CCl₄-induced liver injure in rats. **Method:** Sixty-six SD rats were randomly divided into two groups: 10 in normal group and 56 in hepatic injury model group. The rats in hepatic injury model group were established by 1 mL·kg⁻¹ of 50% CCl₄ ig, twice a week for continuous 6 weeks. The rats in normal control group were given normal saline (NS). Six rats of them were taken for liver pathological inspection, the hepatic injury model was conformed. Fifty rats were randomly divided into 5 groups: model group, positive control group (colchicin, 0.2 mg·kg⁻¹), low-, medium-and high-dosage groups of Liuyueqing saponins (20, 40, 80 mg·kg⁻¹). The rats in the normal control group and model group were given normal saline. The drugs were given to rats one time daily for 30 consecutive days. At the end of 30 days, the blood was collected and examined the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate

[收稿日期] 20120518(009)

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻 10124008-6,桂科攻 0992003A-2);广西重点实验室基金(KFJJ2010-22);广西科技基础条件平台建设(10-108-19,12-97-20)

[第一作者] 葛文漪,硕士研究生,从事药物质量控制和生化药理学研究,Tel:15994443433, E-mail:gewenyi198612@163.com

[通讯作者] * 黄仁彬,教授,博士研究生导师,从事抗病毒性肝炎药物和生化药理学研究,Tel: 0771-5339805, E-mail:huangrenbin518@163.com

aminotransferase (AST), tumor necrosis factor α (TNF- α), and Interleukin-6 (IL-6) in serum; then expression of COX-2 in liver was detected by using Western blot analysis. HE staining of rats pathomorphological change was observed. **Result:** Compared to model control group ALT, AST, TNF- α , IL-6 was $(91.62 \pm 4.84) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $(98.56 \pm 9.37) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $(135.64 \pm 5.38) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $(147.38 \pm 6.34) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, low-, medium-and high-dosage groups of Liuyueqing saponins significantly decreased the levels of ALT (80.94 ± 4.68) , (69.51 ± 4.07) , $(65.89 \pm 3.85) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST (90.87 ± 8.76) , (81.53 ± 6.62) , $(73.64 \pm 5.71) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, TNF- α (98.57 ± 3.09) , (81.74 ± 4.33) , $(65.93 \pm 3.20) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, IL-6 (115.78 ± 4.81) , (95.83 ± 5.34) , $(74.29 \pm 4.76) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ in rat liver injury induced by CCl_4 ($P < 0.05$); down-regulated the expression of COX-2 level (0.91 ± 0.03) , (0.79 ± 0.06) , (0.67 ± 0.04) in hepatic tissue ($P < 0.05$), and alleviated the liver damage condition. **Conclusion:** The results suggest that Liuyueqing saponins has protective effect on the CCl_4 -induced liver injury in rats, which mechanism may be related to anti-inflammatory effect.

[**Key words**] Liuyueqing; saponins; liver injure; anti-inflammatory effects

六月青(LYQ)为广西民间特色草药,系爵床科(*Acanthaceae*)肖鸡笼属植物肖鸡笼(顶花马兰)*Taraphochlamays affinis* (Giff) Bremekhu 的干燥地上部分^[1]。前期实验研究表明,六月青皂苷对大鼠化学性肝损伤具有一定程度治疗作用^[2]。本实验建立四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导的肝损伤大鼠模型,探讨六月青皂苷(LYQS)对 CCl_4 致肝损伤大鼠的保护作用及特点。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠 66 只,SPF 级,雌雄各半,体重 180 ~ 200 g,由广西医科大学动物实验中心提供。试验动物生产许可证 SCXK(桂)2003-0003,试验动物使用许可证 SCXK(桂)2009-0002。常规鼠饲料喂养,自由饮水。

1.2 药物与试剂 六月青皂苷(LYQS),由本课题组自行提取完成。四氯化碳(成都市科龙化工试剂厂,分析纯,批号 20110415),秋水仙碱片(西双版纳药业有限责任公司,批号 110905),丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST,批号 20120218),肿瘤坏死因子(TNF- α) ELISA 测定试剂盒(批号 2012036),白介素 6(IL-6) ELISA 测定试剂盒(批号 2012031)均为南京建成生物工程研究所生产,SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液(碧云天生物技术研究,批号 DZ12037),鼠抗人环氧化酶-2(COX-2)单抗(Santa Cruz Biotechnology,批号 SC-1236),HRP 标记的羊抗兔 IgG 抗体(Santa Cruz Biotechnology,批号 SC-1235),预染蛋白 Marker(Fermentas 公司,批号 SM1203)。

1.3 仪器 722S 紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司),DFM-96 型多管放射免疫计数器(众成机电技术公司),WBZ-2 微波真空干燥机

(贵阳新奇微波工业有限责任公司),DDL-5 高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂),5810 型高速低温离心机(德国,Eppendorf 公司),凝胶电泳成像分析系统(美国,Bio-Rad 公司),9602A 酶标仪(北京艾普生物设备有限公司),垂直电泳仪、转膜及显影设备(BIO-RAD 公司)。

2 方法

2.1 六月青皂苷提取 取干燥的六月青粗粉,加入 10 倍量 60% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h,合并提取液,减压浓缩至每毫升含 0.5 g 生药,石油醚萃取 3 次,每次用量为浓缩液体积的 1/3,至醚层颜色无变化,弃去醚层,合并提取液,用等量的水饱和和正丁醇萃取 5 次,至正丁醇层颜色无变化,收集正丁醇层,减压浓缩至干膏,干燥,得浅黄色粉末,经常规化学定性试验表明为皂苷类,利用香草醛-冰醋酸法测定皂苷含量为 56.91%。

2.2 大鼠肝损伤模型建立 参照文献[3]方法,将 SD 大鼠随机分成两组:正常对照组及肝损伤模型组。肝损伤模型组,采用花生油配成体积分数为 50% 的 CCl_4 溶液,按 CCl_4 1 mL·kg⁻¹ 体重每周 ig 2 次,每周称体重 1 次,按实际体重调整给药剂量。正常对照组采用生理盐水 ig,剂量同 50% CCl_4 花生油溶液,每周 2 次。造模后第 6 周抽取肝损伤模型组大鼠 6 只,进行病理学检查,确认肝损伤的形成。

2.3 分组及给药 大鼠 ig CCl_4 建立实验性肝损伤大鼠模型。随机抽取 6 只大鼠,取肝组织进行 HE 染色,观察其病理学变化。所随机抽取大鼠的肝小叶结构稍紊乱,肝细胞体积增大,胞浆染色淡,呈水样变性,证明造模成功。随机分为 5 组:模型对照组、阳性对照组、LYQS 低、中、高剂量组,并设正常对照组。ig 给予六月青皂苷 20,40,80 mg·kg⁻¹,阳

性组给予秋水仙碱 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 正常对照组及模型组给予等量生理盐水, 每天给药 1 次, 连续 ig 30 d。末次给药 24 h 后取血, 检测大鼠血清中 ALT, AST, TNF- α , IL-6 的含量。取肝组织固定、包埋、切片、观察病理学变化。Western blot 法检测肝脏中 COX-2 的表达。

2.4 WB 法检测肝损伤大鼠肝脏中 COX-2 的表达 取肝脏标本加 $100 \mu\text{L}$ 蛋白裂解液 (Tris-HCl, pH 7.5; $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ EDTA, $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ PMSF) 裂解, 高速离心 15 min。取上清测蛋白浓度至 $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, SDS-PAGE 蛋白缓冲液按比例加热混合, 低温离心 10 min, 取上清分装置 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。制备 SDS-PAGE 胶, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存过夜, 之后上样进行垂直电泳, 用 SDS-PAGE 胶分离后转移到 PVDF 膜上, PVDF 膜用含有 5% 脱脂奶粉的 TBST (Tris-HCl, pH 7.4; 0.2% Tween-20) 溶液封闭 1 h 后, 加入相应一抗在 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 摇床孵育过夜, 用 TBST 洗 3 次, 每次 5 min, 加相应二抗 (1:2 000) 在室温共摇床孵育 1 h, 经 TBST 洗 3 次, 每次 5 min。在暗房内用发光剂发光, 显影, 定影。以灰度值比值处理和分析结果。

2.5 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经方差齐性检验, 方差齐者采用 t 检验, 方差不齐者采用校正 t 检验进行统计处理。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对肝损伤大鼠肝功能的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清中 ALT, AST 水平明显升高 ($P < 0.05$), 说明造模成功。与模型组相比, 秋水仙碱组和六月青皂苷给药组血清中 ALT, AST 水平显著降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

3.2 对肝损伤大鼠血清 TNF- α , IL-6 的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 的含量显著增加 ($P < 0.05$)。经治疗后, 与模型组比, 秋水仙碱组和六月青皂苷各组大鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 的含量显著降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 大鼠肝组织病理学观察 在光学显微镜下, 正常大鼠肝小叶肝细胞排列整齐呈多角形, 核仁明显, 细胞质丰富, 有较多的嗜碱质, 胞质内无脂滴。损伤模型组肝小叶结构稍紊乱, 肝细胞体积增大, 胞浆染色淡, 呈水样变性, 严重者可见圆形空泡变性。汇管区有明显炎细胞浸润, 点状坏死灶。围绕中央静脉周围许多肝细胞核浓染成黑色固缩。秋水仙碱和六月青皂苷各组均能减轻肝细胞损伤程度。其中以六

表 1 六月青皂苷对肝损伤大鼠肝功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	
		ALT	AST
六月青皂苷	20	$80.94 \pm 4.68^{2)}$	$90.87 \pm 8.76^{3)}$
	40	$69.51 \pm 4.07^{2)}$	$81.53 \pm 6.62^{2)}$
	80	$65.89 \pm 3.85^{2)}$	$73.64 \pm 5.71^{2)}$
秋水仙碱	0.2	$67.73 \pm 3.71^{2)}$	$75.18 \pm 5.62^{2)}$
模型	-	$91.62 \pm 4.84^{1)}$	$98.56 \pm 9.37^{1)}$
正常	-	43.83 ± 2.59	63.79 ± 7.24

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.05$ (表 2-3 同)。

表 2 六月青皂苷对肝损伤大鼠血清中

TNF- α 和 IL-6 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	
		TNF- α	IL-6
六月青皂苷	20	$98.57 \pm 3.09^{2)}$	$115.78 \pm 4.81^{2)}$
	40	$81.74 \pm 4.33^{2)}$	$95.83 \pm 5.34^{2)}$
	80	$65.93 \pm 3.20^{2)}$	$74.29 \pm 4.76^{2)}$
秋水仙碱	0.2	$63.82 \pm 4.83^{2)}$	$71.58 \pm 5.94^{2)}$
模型	-	$135.64 \pm 5.38^{1)}$	$147.38 \pm 6.34^{1)}$
正常	-	52.45 ± 3.16	64.52 ± 4.27

月青皂苷高剂量效果最明显, 肝小叶结构较清晰, 中央静脉周围点状坏死减轻, 炎细胞浸润减少。六月青皂苷中剂量及低剂量组肝小叶结构也有所恢复, 细胞坏死明显, 汇管区炎细胞浸润明显减少。见图 1。

3.4 对肝损伤大鼠肝脏中 COX-2 蛋白表达的影响

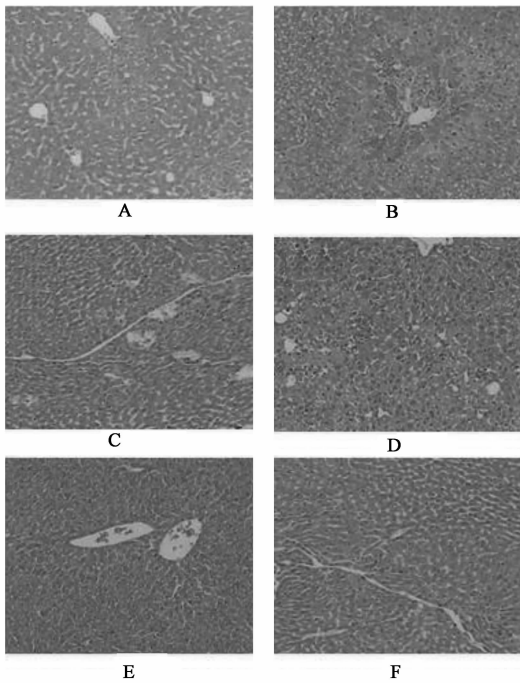
与正常组比, 肝损伤模型组大鼠肝脏组织中 COX-2 蛋白水平明显上调 ($P < 0.05$)。给药后, 与模型组比, 秋水仙碱组和六月青皂苷组显著降低肝损伤大鼠的肝脏中 COX-2 蛋白水平 ($P < 0.05$)。见表 3, 图 2。

表 3 六月青皂苷对肝损伤大鼠肝脏中 COX-2 蛋白相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	灰度 COX-2/ β -actin
六月青皂苷	20	$0.91 \pm 0.03^{2)}$
	40	$0.79 \pm 0.06^{2)}$
	80	$0.67 \pm 0.04^{2)}$
秋水仙碱	0.2	$0.62 \pm 0.09^{2)}$
模型	-	$1.18 \pm 0.17^{1)}$
正常	-	0.47 ± 0.02

4 讨论

肝病是严重威胁人类健康的重大疾病之一, 具



A. 正常组; B. 模型组; C. 秋水仙碱 $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;
D. 六月青皂苷 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; E. 六月青皂苷
 $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; F. 六月青皂苷 $80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组(图 2 同)

图 1 六月青皂苷对肝损伤大鼠肝组织病理组织学的影响(HE 染色, $\times 100$)

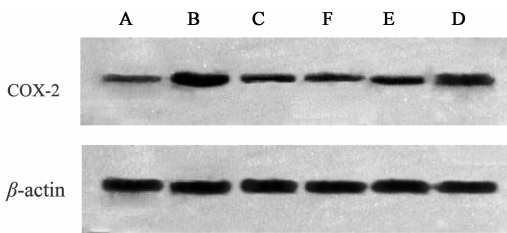


图 2 六月青皂苷对肝损伤大鼠肝脏中 COX-2 蛋白表达的影响

有发病率高、难以根治的特点^[4]。肝损伤涉及多因素的复杂病理过程,其中体内多种酶的生化代谢途径均有较大的紊乱^[5-6]。CCl₄ 致肝损害的主要机制为肝内活化后产生强毒性二氯甲基自由基($\cdot\text{CCl}_2$)及过氧化甲基自由基($\cdot\text{OCCl}_2$),引发脂质过氧化,造成肝细胞变性坏死而胞浆内转氨酶渗出,导致血清中的 ALT 和 AST 含量上升,故检测血清中的 ALT、AST 活性可反映肝细胞的损伤程度^[7]。在本实验 CCl₄ 所致化学性肝损伤中,秋水仙碱组和 LYQS 给药组对大鼠血清 ALT、AST 活性均有明显的降低作用。提示六月青皂苷能够有效恢复肝损伤大鼠的肝功能。

TNF- α 和 IL-6 都是炎症因子。TNF- α 是一种细胞反应因子,是由单核巨噬细胞、NK 细胞等细胞分

泌出来。TNF- α 与肝脏局部炎症反应有关,其可刺激花生四烯酸类炎性物质释放,诱发过度炎症反应。单核细胞核巨噬细胞等多种细胞均可产生 IL-6。肝脏局部炎症中,IL-6 参与肝脏的损伤-修复循环,使肝脏大量合成和沉积 ECM,导致肝纤维化^[8-9]。本实验结果表明,模型组大鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 的含量明显增高。秋水仙碱组和 LYQS 给药组对大鼠血清 TNF- α 和 IL-6 均有明显的降低作用。提示六月青皂苷能够通过抑制炎症因子,降低血清中炎症因子的含量来治疗和保护肝脏。

研究表明,COX-2 及其产物通过介导蛋白质、糖类及脂肪的代谢,干扰肝脏正常的代谢功能,从而影响肝病的发生、发展^[10]。Tokyay 等^[11]报道,肝脏氧化应激可能通过氧依赖的 COX 途径介导,当使用 COX 抑制剂可缓解氧应激所致的肝损害。Basu 等^[12]通过 CCl₄ 致大鼠肝损伤实验发现,环氧合酶催化的花生四烯酸氧化产物与肝细胞毒性过程有关,并提出氧化应激(自由基)参与了初始肝脏损伤。而 COX-2 的表达增多是由体内内毒素、炎症因子以及脂质过氧化物所诱导,进而触发炎症介质和血管活性类花生四烯酸(TXB₂)的生成增加而加重肝脏损害^[11]。因此,抗炎症反应是防治肝损伤的重要策略之一。实验结果显示,模型大鼠肝脏组织中 COX-2 蛋白表达较多,推测其通过激活环氧合酶途径介导肝细胞损伤。六月青皂苷能有效抑制肝损伤大鼠模型肝脏组织中 COX-2 表达,逆转炎症因子对肝细胞所造成的损伤,进而改善肝功能。

[参考文献]

[1] 林兴,黄权芳,黄仁彬,等. 广西民间药六月青的性状与显微鉴定[J]. 中药材,2005, 28(7): 541.
[2] 陈兆霓,张士军,黄仁彬,等. 六月青皂苷对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的影响[J]. 时珍国医国药, 2010,21(8): 1911.
[3] 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1350.
[4] Morgan M, Keeffe E B. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update [J]. Minerva Gastroenterol Dietol,2009, 55(1):5.
[5] 黄兆胜,黎俏梅. 虎金丸对 CCl₄ 所致实验性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(2):21.
[6] 张国民,万绍晖,蒲晓辉,等. 肝宁颗粒剂对四氯化碳所致大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2008, 14(7):70.

痰瘀同治方含药血清的药效强度与采血时间的关系

朱盛, 刘建勋*, 李彭, 马悦颖

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] **目的:**探讨痰瘀同治方含药血清(TY TZ)的药效强度与采血时间的关系。**方法:**用两种不同的方案(TY TZ 78.0 g·kg⁻¹每日灌胃给药2次,持续5日和仅1次灌胃给药)制备痰瘀同治方的含药血清,分别在末次给药后0.5,1,1.5,2,3 h采血,应用MTT比色法检测不同方案制备的痰瘀同治方含药血清对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)增殖作用的影响,并测定各组血清中基质细胞衍生因子(SDF-1)的含量,观察各组间的差异。**结果:**各组含药血清同空白血清比较,都能促进细胞增殖,且存在时间依赖;血清中SDF-1含量,同空白血清比较,差异有统计学意义。两种不同的给药方案相比,细胞增殖能力差异无统计学意义;血清中SDF-1含量差异有统计学意义。**结论:**在本实验条件下,制备含药血清不必拘泥于传统的“通法”,制备方案可根据具体实验情况而定。

[关键词] 痰瘀同治方; 中药血清药理学; 时效关系; 细胞增殖

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0207-03

Time-effect of Serum Containing Formula of Tanyu Tongzhi

ZHU Sheng, LIU Jian-xun*, LI Peng, MA Yue-ying

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To study the time-effect of serum containing the formula of Tanyu Tongzhi (TYTZ). **Method:** Serum containing TYTZ was obtained in 2 ways: administration was twice and once, respectively, a day or for 5 days. The blood was collected at 0.5, 1, 1.5, 2, 3 h after last administration. The influence of the serum containing TYTZ on cell proliferation was detected with MTT colorimetric method, the stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) content in the different serum was detected with the kit. **Result:** Compared with blank serum, the serum containing medicine could promote cell proliferation, which showed time-dependent. There was significant difference in SDF-1 content between the serum containing medicine and blank serum. While there was no significant difference in cell proliferation between the two ways of obtaining serum. And there was a

[收稿日期] 20120313(020)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09303-003,2009ZX09301-005-2-6)

[第一作者] 朱盛, 硕士研究生, 中药药理学, Tel:18911058067, E-mail:zhusheng0812@126.com

[通讯作者] *刘建勋, 研究员, 博士生导师, Tel:010-62835601, E-mail: Liujsx0324@sina.com

[7] 李峰杰, 姚广涛, 金若敏, 等. 山豆根致大鼠肝毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18):190.
[8] 周俐, 曹性玲, 熊小琴, 等. 佛甲草对实验性肝纤维化大鼠脂质过氧化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16):174.
[9] 赵霞, 姚希贤. 白介素与肝纤维化[J]. 中国全科医学, 2006, 9(10):853.
[10] Begay C K, Gandolfi A J. Late administration of COX-2 inhibitors minimize hepatic necrosis in chloroform

induced liver injury[J]. Toxicology, 2003, 185(2):79.
[11] Tokyay R, Kaya E, Gur E S, et al. Prostaglandin synthetase inhibition reduces peritonitis-induced early liver oxidant stress[J]. Surg Today, 1999, 29(1):42.
[12] Mantawy E M, Tadros M G, Awad A S, et al. Insights antifibrotic mechanism of methyl palmitate: impact on nuclear factor kappa B and proinflammatory cytokines [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 258(1):134.

[责任编辑 聂淑琴]