

· 论 著 ·

## 荔枝核总黄酮抗肝纤维化作用的实验研究\*

罗伟生<sup>1,2</sup>, 欧士钰<sup>1</sup>, 靳雅玲<sup>1</sup>, 覃浩<sup>1</sup>, 孙旭锐<sup>1</sup>, 喻勤<sup>1</sup>, 傅向阳<sup>1</sup>

(1. 桂林医学院附属医院消化内科, 广西桂林 541001; 2. 广西中医药大学第一附属医院消化科, 南宁 530001)

**摘要:**目的 观察荔枝核总黄酮(TFL)抗大鼠肝纤维化作用,并探讨其中的可能机制。方法 以二甲基亚硝胺(DMN)腹腔注射制作大鼠肝纤维化模型;造模同时 TFL 给药组以 TFL 灌胃给药,秋水仙碱为阳性对照组,苏木素-伊红(HE)染色、马松染色观察大鼠肝纤维化程度,检测血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,检测肝组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)含量,免疫组化检测肝组织核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达。结果 与模型组比较 TFL 给药组血清 AST、ALT 水平及肝组织 MDA 含量明显降低( $P < 0.05$ ),SOD 含量明显升高( $P < 0.05$ );TFL 可明显抑制肝组织 NF- $\kappa$ B 的表达( $P < 0.05$ ),改善大鼠肝纤维化程度( $P < 0.05$ )。结论 TFL 具有显著的抗肝纤维化作用,减轻机体脂质过氧化反应及抑制 NF- $\kappa$ B 的表达可能参与了其抗肝纤维化作用的机制。

**关键词:**肝硬化;脂质过氧化作用;荔枝核总黄酮;核转录因子- $\kappa$ B;大鼠

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.04.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)04-0373-03

## A research of the effect of total flavone from Litchi chinensis Sonn on hepatic fibrosis in rats\*

Luo Weisheng<sup>1,2</sup>, Ou Shiyu<sup>1</sup>, Jin Yaling<sup>1</sup>, Qin Hao<sup>1</sup>, Sun Xu Rui<sup>1</sup>, Yu Qin<sup>1</sup>, Fu Xiangyang<sup>1</sup>

(1. Department of Digestive Medicine, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541004, China; 2. Department of Digestive Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China)

**Abstract:** Objective To observe the effects of total flavone from Litchi chinensis Sonn(TFL) on rats with hepatic fibrosis and research the possible mechanisms in it. Methods Rat hepatic fibrosis model was induced by intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine (DMN). Meanwhile TFL was orally given to fibrosis rats and these rats constituted the medicine group, and colchicine was used as a positive control. The degrees of fibrosis were evaluated by H. E and Masson straining, and serum trail levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were detected. The activity of superoxide dismutase (SOD) and content of malondialdehyde(MDA) in liver tissues were detected. The expression levels of NF- $\kappa$ B in liver tissue were assessed by S-P immunohistochemical staining. Results Compared with the hepatic fibrosis model group, the levels of AST, ALT in serum trail and MDA in liver tissues of the TFL medicine group decreased significantly( $P < 0.05$ ) while the levels of SOD increased significantly( $P < 0.05$ ). TFL could inhibit the expression of NF- $\kappa$ B in the liver tissues significantly ( $P < 0.05$ ) and alleviate the hepatic fibrosis in rats ( $P < 0.05$ ). Conclusion TEL has an anti-hepatic fibrosis action and the mechanisms possibly involve effectively alleviating lipid peroxidation and inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B.

**Key words:** liver cirrhosis; lipid peroxidation; flavone from Litchi chinensis Sonn; nuclear factor- $\kappa$ B; rats

肝纤维化是肝脏细胞外基质的合成与降解平衡被破坏,导致细胞外基质过度沉积的病理过程,是各种慢性肝病进一步向肝硬化发展的必经阶段<sup>[1-2]</sup>。目前认为,肝纤维化乃至早期肝硬化均可逆<sup>[3]</sup>。因此,对肝纤维化的防治具有重要意义。荔枝为广西东南部特产,其核仁作为广西特色中药已有几千年的应用历史。荔枝核总黄酮(total flavone from Litchi chinensis Sonn, TFL)是从荔枝核提取的有效药理成分。实验研究表明,TFL可通过促进活化肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)凋亡而发挥抗肝纤维化作用<sup>[4]</sup>。本实验旨在进一步观察 TFL 抗肝纤维化作用,并对其可能机制进行探讨。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 本实验采用 40 只健康雄性 SD 大鼠,SPF 级,质量(200±20)g,由桂林医学院实验动物中心提供(合格证号:SCXK 桂 2007-0001)。主要试剂及药品:丙二醛(malondialdehyde,MDA)测试盒,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

SOD)测试盒购于南京建成生物工程研究所;兔抗大鼠核转录因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factors-kappa B, NF- $\kappa$ B)多克隆抗体购于北京中杉金桥生物技术有限公司;免疫组织化学二抗试剂、3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-Diaminobenzidine, DAB)显色剂购于福建迈新生物科技有限公司;秋水仙碱-二甲基亚硝胺(DMN)购于 Sigma 公司;TFL 购于广州广弘中药材公司,经鉴定为无患子科植物荔枝的成熟种子,桂林医学院药理实验室提取分离,荔枝核总黄酮含量达 54.2%,用蒸馏水稀释为 40 g/L 溶液。

## 1.2 方法

**1.2.1 大鼠分组及处理** 大鼠随机分为正常对照组、模型组、TFL 给药组、秋水仙碱组,每组 10 只。正常对照组以等体积的生理盐水灌胃。模型组、TFL 给药组、秋水仙碱组按 Ala-Kokko 等方法腹腔注射 0.5% DMN 制作肝纤维化模型<sup>[5]</sup>。造模与给药同时。模型组、TFL 给药组、秋水仙碱组分别用 5

\* 基金项目:广西卫生厅重点课题资助项目(2010052);广西中医药药效研究重点实验室开放课题资助项目(10-046-04-K12)。作者简介:罗伟生(1959~),教授,博士,主要从事慢性肝病的基础与临床研究。

mL/kg 生理盐水、200 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> TFL 及 0.1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 秋水仙碱灌胃<sup>[4]</sup>, 每日 1 次, 共 6 周。6 周后处死大鼠, 抽取下腔静脉血, 常规分离血清, 取部分肝脏组织加冷生理盐水制成 10% 肝组织匀浆, 取同一部位新鲜肝脏组织固定于体积分数为 10% 的中性甲醛溶液中 1 d, 制作石蜡切片。大鼠处死前禁食不禁水 24 h。

**1.2.2 血清及肝组织匀浆生化指标检测** 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)用全自动生化分析仪测定, 严格按试剂盒说明进行 MDA、SOD 指标的检测。

**1.2.3 肝组织病理学检查** 苏木素-伊红(hematoxylin and eosin staining, HE)染色、马松染色按常规方法进行。纤维化分级评分参照 2002 年中华肝病学会肝纤维化分级法进行胶原纤维增生程度半定量分析<sup>[6]</sup>, 最低 0 分, 最高 29 分; 得分越高, 表示纤维化程度越重。

**1.2.4 免疫组化检测 NF-κB 蛋白的表达** 防脱切片经过常规脱蜡、脱水; 2% 乙二胺四乙酸二钠(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)高温修复 20 min 冷却后磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)冲洗; 3% 过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)阻断 10 min, PBS 冲洗; 滴加 NF-κB 多克隆抗体(1:200), 1 h 后 PBS 洗; 滴加二抗, 15 min 后 PBS 冲洗; DAB 显色; 苏木精复染, 常规脱水, 透明, 中性树脂封固, 光镜下观察。用已知阳性切片作为阳性对照, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照。NF-κB p65 采用半定量计分方法, 以细胞核或胞浆呈棕黄色为(+). 参照免疫组化显色标准<sup>[7]</sup>: 按显色程度分弱、中、强 3 种, 分别记以 1、2、3 分。每个指标的每个标本, 取 10 个较好的高倍视野, 按显色范围分为 4 度: + 为显色范围占高倍视野小于 25%; ++ 为显色占高倍视野 25%~50%; +++ 为显色占高倍视野 >50%~75%; ++++ 为显色占高倍视野大于 75%。将每个高倍视野显色程度和范围换算成显色指数, 显色指数 = 显色程度 × 显色范围(+ 为 1 分、++ 为 2 分、+++ 为 3 分、++++ 为 4 分), 取其均数作为每个检测指标的最终显色指数。

**1.3 统计学处理** 各组数据均数  $\bar{x} \pm s$  表示。先进行数据的正态性检验及方差齐性检验, 符合上述条件的行单因素方差分析(ANOVA), 组间比较应用 Student-Newman-Keuls(SNK)检验, 相关性分析采用 Pearson 检验。非参数资料应用秩和检验。采用 SPSS17.0 统计软件做相关分析。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 实验过程中共有 4 只大鼠死亡, 尸检及肝脏 HE 染色检查, 死因均为急性肝衰竭, 死亡动物不计入统计学处理。

**2.2 TFL 对肝纤维化大鼠血清 AST、ALT 水平的影响** 模型组 AST、ALT 水平最高, 与正常对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), TFL 给药组、秋水仙碱组 ALT、AST 水平明

显低于模型组( $P < 0.05$ )。TFL 给药组 ALT、AST 与秋水仙碱组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 TFL 对各组大鼠血清 AST、ALT 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	10	45.45 ± 11.05	84.95 ± 14.50
模型组	8	194.63 ± 22.86*	293.99 ± 23.78*
TFL 给药组	9	109.78 ± 18.69*#△	156.50 ± 26.29*#△
秋水仙碱组	9	147.11 ± 27.29*#	213.83 ± 31.53*#

\*:  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; #:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; △:  $P < 0.05$ , 与秋水仙碱组比较。

**2.3 TFL 对肝纤维化大鼠肝组织 MDA、SOD 的影响** 与正常对照组比较, 模型组大鼠肝组织 MDA 含量显著升高, SOD 含量明显减低( $P < 0.05$ )。与模型组比较, TFL 给药组大鼠肝组织 MDA 的含量明显降低, SOD 含量显著升高( $P < 0.05$ )。TFL 给药组与秋水仙碱组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果提示: TFL 能显著降低 DMN 诱导的肝纤维化大鼠肝组织中 MDA 含量, 升高 SOD 含量。见表 2。

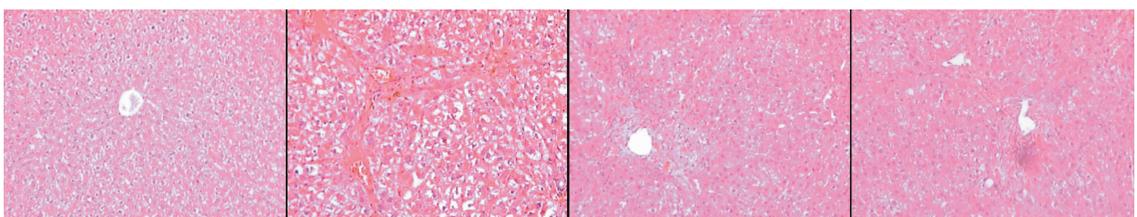
表 2 TFL 对各组大鼠肝组织 MDA、SOD 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)
正常对照组	10	6.19 ± 1.35	345.30 ± 20.02
模型组	8	15.08 ± 2.93*	242.73 ± 48.32*
TFL 给药组	9	8.54 ± 1.96*#△	286.68 ± 30.15*#△
秋水仙碱组	9	8.64 ± 2.30*#	276.60 ± 29.26*#

\*:  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; #:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; △:  $P > 0.05$ , 与秋水仙碱组比较。

**2.4 肝组织病理学检测结果** 光镜观察, 与正常对照组相比, 模型组肝细胞索排列紊乱, 肝细胞水肿, 脂肪变性, 增生纤维分割、包绕肝小叶, 多数正常小叶结构破坏或消失, 汇管区周围粗大胶原沉积, 纤维隔内大量炎细胞浸润。TFL 给药组和秋水仙碱组 HE、马松染色均显示肝细胞水肿及变性不明显, 肝小叶结构破坏明显减轻, 胶原纤维增生较少, 纤维疏松变窄, 炎性细胞浸润较少。见图 1、表 3。

**2.5 免疫组化 NF-κB p65 蛋白表达结果** 正常肝组织 NF-κB 呈弱阳性表达, 分布在汇管区、窦周及少数肝细胞中, 显色淡; 模型组 NF-κB 呈强阳性表达, 与正常对照组比较表达明显增强( $P < 0.05$ ), 主要表达于汇管区和纤维间隔及肝细胞中, 显色最深呈棕黄色; TFL 给药组 NF-κB 蛋白表达与模型组比较明显下降( $P < 0.05$ ), 显色较淡; 秋水仙碱组 NF-κB 蛋白表达水平低于模型组( $P < 0.05$ )。TFL 给药组与秋水仙碱组比较具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2、表 3。



正常对照组

模型组

TFL 给药组

秋水仙碱组

图 1 各组肝组织光镜检查(HE × 100)

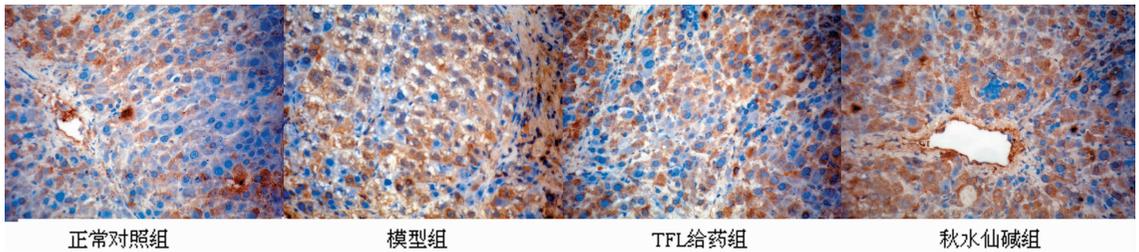


图 2 各组肝组织 NF-κB 蛋白的表达 (×400)

表 3 各组肝组织纤维化评分及 NF-κB 表达情况 (x̄±s)

组别	n	纤维化评分	显色指数
正常对照组	10	0.80±0.42	1.40±0.70
模型组	8	21.13±5.46*	9.00±2.51*
TFL 给药组	9	6.78±3.93*#△	4.11±2.26*#△
秋水仙碱组	9	15.67±5.74*#	6.44±2.74*#

\*: P<0.05, 与正常对照组比较; #: P<0.05, 与模型组比较; △: P<0.05, 与秋水仙碱组比较。

**2.6 肝纤维化评分与 MDA、SOD、NF-κB 相关性分析** 肝组织病理学肝纤维化评分与 MDA、NF-κB 呈正相关 (r=0.72, 0.66), 与 SOD 呈负相关 (r=-0.57)。

### 3 讨论

本实验中,作者采用 DMN 建造大鼠肝纤维化模型研究 TFL 抗肝纤维化的作用机制。DMN 诱导的肝纤维动物模型,与人类肝硬化早期改变的胶原沉积特点相似,DMN 是一种肝毒性化合物,一方面可在线粒体中代谢为乙醛,进而与蛋白质交联;另一方面 DMN 代谢产生活性甲基化基因,引起核酸、蛋白质的甲基化,导致肝细胞坏死与肝脏脂质过氧化,刺激 HSC 活化与胶原基因表达,导致肝纤维化。

脂质过氧化反应是连结组织损伤与纤维化两个过程的纽带,抑制过氧化反应,不仅可促进肝损伤修复,而且也可防止纤维化的发生和发展<sup>[8]</sup>。本实验研究发现,模型组肝组织有较多的成纤维细胞出现,肝索排列紊乱,纤维结缔组织增生纤维间隔形成,提示大鼠肝纤维化模型复制成功。TFL 防治干预 6 周后,血清 ALT、AST、MDA 含量明显降低,SOD 水平明显升高,肝组织损伤程度呈好转趋势,肝细胞坏死减少,病理学检查肝纤维化程度明显改善。结果提示,TFL 有较好的保护肝细胞、改善肝功能及抗肝纤维化作用,其机制可能与其提高 SOD 活性,降低 MDA 含量,清除氧自由基,保护肝细胞,抑制机体脂质过氧化反应有关。

NF-κB 是一种具有转录激活功能的蛋白质,普遍存在于多种组织的多种细胞中。研究表明,静止的 HSC 向活化的 HSC 转化时,NF-κB 的结合活性增加,在细胞受到病毒、细菌毒素感染、缺血缺氧、组织损伤等各种因素作用下 NF-κB 活化,进入细胞核与相应的靶基因结合,启动细胞黏附分子 NOS 和环氧化酶-2 等基因转录,导致促炎因子、自由基、前列腺素等炎症介质的产生,从而引起相应病变,并同时以自分泌或旁分泌的形式激活未活化枯否细胞中的 NF-κB,产生更多的炎症介质,形成“炎性瀑布”,造成肝脏炎症反应,激活 HSC 参与肝纤维化进程<sup>[9-10]</sup>。而且 NF-κB 还具有抗 HSC 凋亡的作用,使得活化的 HSC 的数量维持在一定的水平,一定程度上促进了纤维化的发生和发展<sup>[11-12]</sup>。因此,抑制 NF-κB 的表达和增殖,可以作为抗肝纤维化治疗的有效途径之一<sup>[13-14]</sup>。

在本次实验中发现正常对照组 NF-κB 呈弱阳性表达,模

型组强阳性表达,而运用 TFL 及秋水仙碱处理后治疗组肝组织 NF-κB 的表达明显减弱,表明 NF-κB 参与了 DMN 诱导的肝纤维化进程。模型组肝组织病理学表现为广泛纤维组织增生假小叶形成;而采用 TFL 处理后 TFL 组肝组织 NF-κB 活性显著下降,病理学显示其纤维化程度较模型组明显改善,仅见少量纤维间隔及炎细胞浸润,肝小叶结构基本正常,无肝硬化形成。相关性分析表明,NF-κB 在肝内表达的增强程度与病理学上纤维化程度评分呈一定正相关,提示 TFL 抗肝纤维化作用可能与其下调 NF-κB 表达,进而抑制 HSC 活化、促进活化的 HSC 凋亡有关。

综上所述,TFL 对 DMN 诱导的肝纤维化具有较好的防治作用,其机制可能与减轻机体脂质过氧化反应、抑制 NF-κB 的高表达有关。然而 TFL 抗肝纤维化的具体体内生物过程尚有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Tsukada S,Parsons CJ,Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis[J]. Clin Chim Acta,2006,364(1/2):33-60.
- [2] Manning DS,Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis[J]. Gastroenterology,2008,134(6):1670-1681.
- [3] Benyon RC,Iredale JP. Is liver fibrosis reversible[J]. Gut,2000,46(4):443-446.
- [4] 覃浩,孙旭锐,欧仕玉,等. 荔枝核总黄酮预防大鼠肝纤维化的初步研究[J]. 第三军医大学学报,2011,33(22):2353-2356.
- [5] Ala-Kokko L,Pihlajaniemi T,Myers JC,et al. Gene expression of type I,III and IV collagens in hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine in the rat[J]. Biochem J,1987,244(1):75-79.
- [6] 曾民德,王泰龄,王宝恩. 肝纤维化及疗效评估共识[J]. 肝脏,2002,7(2):3-4.
- [7] 徐列明,刘平,吕刚,等. I、IV 型胶原及板层素在肝纤维化大鼠肝窦周围的变化[J]. 中华消化杂志,1995,15(3):146-147.
- [8] 杨杰,周力. 凯西莱抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究[J]. 重庆医学,2006,35(8):697-702.
- [9] Elsharkawy AM,Mann DA. Nuclear factor-kappa B and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis[J]. Hepatology,2007,46(2):590-597.
- [10] 吕鹏,罗和生,Shelley Chireyath Paul,等. 沙立度胺对大鼠肝纤维化核因子-κB 和肿瘤坏死因子-α 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(9):1811-1816.
- [11] Ruddell RG,Hoang-Le D,Barwood JM,et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase Czeta /nuclear (下转第 378 页)

代谢。有学者推测 ApoA5 可能具有脂质转运功能<sup>[9]</sup>,能清除组织中的脂质和抗动脉粥样硬化。在后续的实验中发现,ApoA5 主要影响血浆 TG 代谢,ApoA5 基因变异与血浆 TG 水平增高及家族性混合型高脂血症有关,血浆 ApoA5 浓度与 TG 浓度呈负相关,提示 ApoA5 有降 TG 的作用。带 ApoA5 腺病毒载体小鼠的血浆 TG 和 TC 浓度分别降低了 70% 和 40%,原因是 ApoA5 过度表达后极大地降低了 VLDL 的比例,从而降低 TG 水平,也使脂蛋白中的胆固醇减少,其中 HDL 中的胆固醇降低幅度最大,从而使血浆 TC 浓度降低<sup>[10]</sup>。在老年人群中,血清 ApoA5 水平与血清 TG 水平呈显著负相关,这也支持 ApoA5 是 TG 代谢的一个重要决定因素<sup>[11]</sup>。何成毓等<sup>[12]</sup>和 Grosskopf 等<sup>[13]</sup>的研究均显示,ApoA5 与 TG 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关,多元回归分析显示,TG、HDL 与 ApoA5 有关。

辛伐他汀不仅可以有效地降低血清中的 TC 和 LDL-C,而且也有增高 HDL-C 及降低 TG 的作用,曾群英等<sup>[14]</sup>在一项关于辛伐他汀治疗 69 岁以上老年高脂血症患者的安全性及临床疗效的报道中指出,辛伐他汀治疗 24 周后 TC、TG、LDL-C 均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),HDL-C 则较治疗前显著上升( $P < 0.01$ ),与安慰剂比较,辛伐他汀显著降低 TC、TG、LDL-C ( $P < 0.01$ ),显著升高 HDL-C 水平( $P < 0.01$ )。

李琰<sup>[15]</sup>调查 78 例患者经 16 周口服辛伐他汀治疗后,与治疗前相比,TG、TC、LDL-C 值均显著下降( $P < 0.05$ ),HDL-C 值显著上升( $P < 0.05$ )。

在本实验中,作者以不同浓度的辛伐他汀(1、5、10、25、50  $\mu\text{mol/L}$ )作用于 HepG2 细胞,体外培养 48 h 后,以 PCR 和 Western Blot 法,于基因水平及蛋白水平分别检测 ApoA5,结果发现,随着辛伐他汀浓度的增加(1、5、10、25、50  $\mu\text{mol/L}$ ),ApoA5 的表达明显增加,通过单因素方差分析检验,各组间水平差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),通过实验所得 IOD 值,可以直观地看到当辛伐他汀达到一定浓度时(50  $\mu\text{mol/L}$ ),载脂蛋白的表达量反而较前一组(25  $\mu\text{mol/L}$ )有所下降,推测辛伐他汀上 ApoA5 的表达有一定的浓度上限,两种方法测量所得结果一致。由此推测辛伐他汀可通过上调 ApoA5 而达到影响血脂水平的作用,这为进一步研究辛伐他汀的调脂机制提供又一个新的思路,并为其提供一定的理论基础。

#### 参考文献:

[1] Fruchart JC, Duriez P. HDL and triglyceride as therapeutic targets. [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13(6): 605-616.  
 [2] Plosker GL, Tavish D. Simvastatin: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolaemia[J]. *Drugs*, 1995, 50(2): 334-363.  
 [3] 戚慧,戚晶,李广军,等. 氟伐他汀与辛伐他汀对冠心病患者调脂疗效的观察[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2005, 3

(4): 299-300.

[4] Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease; the framing-ham study[J]. *Am J Med*, 1984, 27(4): 4-6.  
 [5] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing[J]. *Science*, 2001, 294(5540): 169-173.  
 [6] van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration[J]. *Biol Chem*, 2001, 276(48): 44512-44520.  
 [7] Pennacchio LA, Rubin EM. Comparative genomic tools and databases: providing insights into the human genome[J]. *Clin Invest*, 2003, 111(8): 1099-1106.  
 [8] O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 351-355.  
 [9] Endo K, Yanagi H, Araki J, et al. Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren[J]. *Hum Genet*, 2002, 111(6): 570-572.  
 [10] van der Vliet HN, Schaap FG, Levels JH, et al. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295(5): 1156-1159.  
 [11] 孙秀芳,陈焕芹,李保应,等. 老年人载脂蛋白 A5 与血脂、脂蛋白及血糖的相关性[J]. *山东大学学报:医学版*, 2008, 46(7): 729-732.  
 [12] 何成毓,李洁琪. 血清载脂蛋白 A5 与冠心病的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(12): 948-949.  
 [13] Grosskopf I, Baroukh N, Lee SJ, et al. Apolipoprotein A-V deficiency results in marked hypertriglyceridemia attributable to decreased lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins and removal of their remnants[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(12): 2573-2579.  
 [14] 曾群英,麦炜颐. 辛伐他汀治疗 69 岁以上老年高脂血症患者的安全性及临床疗效[J]. *新医学*, 2002, 33(4): 209-210.  
 [15] 李琰. 辛伐他汀对高脂血症患者疗效及安全性的观察[J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(9): 162-163.

(收稿日期: 2012-09-03 修回日期: 2012-10-05)

(上接第 375 页)

factor kappa B-regulated signaling in rat hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 887-889.  
 [12] Son G, Iimuro Y, Seki E, et al. Selective inactivation of NF- $\kappa$ B in the liver using NF- $\kappa$ B decoy suppresses CCL4-induced liver injury and fibrosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(3): G631-G639.  
 [13] 吴义春,吴强,杨雁,等. 肝组织中 NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1 及其 I

型受体 mRNA 和 HSC 在肝纤维化中的改变及护肝片对其的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2011, 20(3): 212-219.

[14] 宋维芳,徐军全,许瑞玲,等. 核转录因子- $\kappa$ B 在实验性肝纤维化中的表达、分布及意义[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(1): 12-16.

(收稿日期: 2012-09-11 修回日期: 2012-10-13)