

果王素对小鼠肺腺癌 GP 方案化疗肝脏损害的防治作用*

贺兼斌¹, 张贻秋¹, 向志¹, 唐建新¹, 邓湘², 张平²

(1. 湖南医学院附属怀化市第一人民医院呼吸内科 418000;

2. 南华大学附属第一医院呼吸内科, 湖南衡阳 421001)

[摘要] **目的** 本研究旨在观察果王素对肺腺癌小鼠使用 GP 方案化疗过程中对肝脏的保护作用, 并初步探讨果王素护肝作用的相关机制。**方法** 32 只接种 Lewis 肺腺癌的 C57BL/6J 小鼠按随机数字表法随机分成 4 组: 对照组、化疗组、低剂量果王素联合化疗组及高剂量果王素联合化疗组。给予相应药物干预, 于接种后 24 d 处死各组小鼠, 经眼球静脉丛取各组小鼠血液样本 2 mL, 全自动生化分析仪检测肝功能相关指标, 酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的浓度, 测定肝匀浆中氧化及抗氧化酶活性, 逆转录 PCR (RT-PCR) 检测肝脏 TNF- α mRNA 表达。**结果** 化疗组有明显肝功能损害, 予以果王素干预后, 肝功能损害减轻; 化疗组氧化应激指标升高, 抗氧化酶活性降低, 果王素干预后, 氧化应激指标降低, 抗氧化酶活性升高; 化疗组血清中炎症因子 TNF- α 的浓度升高, 肝脏中 TNF- α 表达增强, 果王素干预后, TNF- α 的表达降低。**结论** 果王素能明显减轻化疗中肝功能损害的程度, 起到护肝作用, 其可能机制与清除氧自由基, 抑制氧化应激及下调 TNF- α 表达抑制炎症反应有关。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; α 亚麻酸; 药物疗法; 氧化应激; 肝损伤; 炎症反应; 果王素**[中图分类号]** R734.2; R284.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)06-0740-03

Effect of kiwi essence for prevention and treatment of liver injury caused by GP chemotherapy in mice with lung adenocarcinoma*

He Jianbin¹, Zhang Yiqiu¹, Xiang Zhi¹, Tang Jianxin¹, Deng Xiang², Zhang Ping²

(1. Department of Respiration, the First People's Hospital of Huaihua, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China; 2. Department of Respiration, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the liver protective effect of kiwi essence in the mice with lung adenocarcinoma during using GP chemotherapeutic regimen, and to explore its related mechanism. **Methods** Thirty-two C57BL/6J mice bearing Lewis lung adenocarcinoma were randomly divided into 4 groups: control group, chemotherapy group, low dose kiwi essence combined chemotherapy group and high dose kiwi essence combined chemotherapy group. The mice in each group were given the corresponding medication intervention and sacrificed on 24 d after inoculation for taking 2 mL of blood sample by eye venous llexus. The automatic biochemical analyzer was used to detect the live function related indicators, the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the tumor necrosis factor- α (TNF- α) level, the oxidase and antioxidase activities in liver homogenates were measured and the liver TNF- α mRNA expression was detected by using RT-PCR. **Results** The chemotherapy group had significant liver damage, which was alleviated after giving the kiwi essence intervention; the oxidation stress indicators in the chemotherapy group were elevated and the antioxidase activity was decreased, after kiwi essence intervention, the oxidation stress indicators were decreased, while antioxidase activity was increased; the serum inflammation factor TNF- α concentration in the chemotherapy group was elevated, the TNF- α expression in liver was enhanced, after kiwi essence intervention, the TNF- α expression was decreased. **Conclusion** Kiwi essence could significantly reduce the degree of liver damage in chemotherapy and plays the liver-protecting effect. Its possible mechanism might be associated with scavenging the oxygen free radicals, inhibiting oxidative stress, down-regulating TNF- α expression and inhibiting the inflammatory reactions.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung; alpha-linolenic acid; drug therapy; oxidative stress; liver injury; inflammation; kiwi essence

肺癌是我国人群肿瘤的第 1 位死因, 其中 75% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。对于不能手术根治的中晚期患者, 综合治疗中化疗是重要的治疗手段。目前常用抗肿瘤药多为化学合成的细胞毒类药物, 对正常细胞和癌细胞选择性差, 治疗中带来的毒副作用严重影响患者的生命质量, 有的甚至不能耐受化疗而中断治疗。其中, 肝脏损害是化疗中常见的毒副作用, 防治化疗过程中的毒副作用, 提高患者

对化疗药物的耐受性是一项重要课题。虽然目前有较多减少毒副作用的西药用于临床, 但大多价格昂贵, 有时作用欠佳, 中成药在脏器功能保护方面有独到的优势。本实验通过小鼠肺腺癌模型, 行 GP 方案化疗, 研究果王素 (即猕猴桃果仁油脂脂肪酸) 对小鼠肺腺癌 GP 方案化疗肝脏损害的防治作用。

1 材料与方法

1.1 材料 C57BL/6J 小鼠 32 只, 雄性, 体质量 (20 \pm 2) g, 购

自中国医学科学院肿瘤医院实验动物中心, 许可证号: SCXK11-00-0005, 由南华大学肿瘤研究所提供 SPF 级饲养环境。Lewis 肺腺癌(鼠源)由中国医学科学院基础医学研究所细胞中心提供; 顺铂购于江苏豪森药业股份有限公司(生产批号: 040605); 健择(注射用盐酸吉西他滨)规格 0.2 g/瓶, 批号: A570546A, 法国礼来有限公司(LILLY FRANCE)生产; 果王素(浓度 60%)由湖南湘西老爹生物有限公司惠赠; 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione-SH peroxidase, GSH-Px)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒由南京建成生物工程研究所提供(批号: 20090311); 丙氨酸氨基转移酶(alanine amino tranferase, ALT)测试盒, 南京建成生物工程研究所, 批号: 200509; 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)测试盒, 南京建成生物工程研究所, 批号: 200509; 小鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒为美国 Bio Sources 公司产品; MMLV 第 1 链 cDNA 合成试剂盒, 即用 PCR 扩增试剂盒, 购于上海生工生物工程技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 按文献[1]方法建立动物肿瘤模型。

1.2.2 分组及用药 32 只小鼠皮下移植处均成瘤, 接种后第 4 天开始药物干预, 小鼠分为 4 组: 对照组、化疗组、低剂量果王素联合化疗组及高剂量果王素联合化疗组, 每组 8 只。药物干预如下, (1)对照组: 生理盐水每只小鼠 0.4 mL/次, 于 5、12、19 d 腹腔注射 1 次, 蒸馏水 0.3 mL/次, 每日灌胃 1 次; (2)化疗组: 接种 4 d 后开始腹腔注射药物, 按 GP 方案, 顺铂于接种后第 5、12、19 天各腹腔注射 1 次, 剂量为 3 mg/kg, 体积为 0.2 mL/次, 吉西他滨于接种后第 5、12、19 天各腹腔注射 1 次, 剂量每次为 50 mg/kg, 体积为 0.2 mL/次; (3)低剂量果王素联合化疗组: 化疗方案同化疗组, 于接种后每天灌胃 1 次, 剂量每次为果王素 60 mg/kg, 体积为 0.3 mL/次; (4)高剂量果王素联合化疗组: 化疗方案同化疗组, 于接种后每天灌胃 1 次, 剂量每次为果王素 180 mg/kg, 体积为 0.3 mL/次。肿瘤接种 24 d 处死全部小鼠。

1.2.3 观察指标及方法

1.2.3.1 肝功能的测定 用雅培 C8000 全自动生化分析仪检测 ALT、AST、胆红素(total bilirubin, TBIL)。

1.2.3.2 肝组织匀浆中氧化酶及抗氧化酶活性的测定 制备 10% 的肝组织匀浆, GSH-Px、SOD、LPO、MDA 的测定按照南京建成公司的试剂盒说明书进行。

1.2.3.3 血浆中 TNF- α 的测定 将血清按 1:2 稀释, 作为捕获抗体, 加入用兔抗小鼠 TNF- α 单克隆抗体(IgG)包被的微孔板中, 37 °C 孵育 2 h, 洗板后, 加入与 HPR 连接的兔抗小鼠

TNF- α 单克隆抗体, 37 °C 孵育 2 h, 加入过氧化氢和四甲基联苯胺, ELISA 测定 450 nm 吸光度值, 与标准曲线对比, 计算 TNF- α 浓度(ng/mL)。

1.2.3.4 逆转录 PCR(RT-PCR)半定量检测 TNF- α mRNA 表达 从 GenBank 查取 TNF- α mRNA 基因序列, 以 Primer5 软件设计引物, TNF- α : 上游 5'-CCA AAG GGA TGA GAA GTT CC-3', 下游 5'-CTC CAC TTG GTG GTT TGC TA-3' 扩增产物片段 133 bp; 内参三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH): 上游 5'-GCA AGT TCA ACG GCA CAG-3', 下游 5'-CGC CAG TAG ACT CCA CG AC -3', 片段大小 141 bp, 上述引物均由上海生工生物技术服务有限公司合成。采用 TRIzol 法提取肝组织总 RNA, 按两步法 RT-PCR 试剂盒操作说明逆转录 cDNA, 并进行 PCR 扩增。PCR 的反应时序为: (1)94 °C 预变性 2 min; (2)96 °C, 15 s; (3)62 °C, 20 s; (4)70 °C, 60 s; 共 35 个循环后 72 °C 延伸 5 min 延伸, PCR 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳, 紫外灯下观察扩增条带结果, 以 Mkerker(上海鼎国生物公司)作为标准相对分子质量参照进行产物鉴定。用 Total-lab 分析软件进行条带扫描分析, 测量电泳条带密度, 计算 mRNA 相对量。mRNA 相对量 = 目标基因扫描值/GAPDH 扫描值 \times 100。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用率表示, 组间采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肝功能的测定结果 化疗对小鼠肝功能造成一定损害, 与对照组比较, 化疗组肝功能指标包括 ALT、AST 和 TBIL 皆明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 高、低剂量果王素联合化疗组与化疗组相比, ALT、AST、TBIL 降低 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 肝组织匀浆中氧化及抗氧化酶的测定结果 化疗使小鼠肝组织内 MDA 和 LPO 水平急剧上升, 氧化活性增加, 肝功能损害加重, 予以果王素干预, MDA 和 LPO 水平呈下降趋势, 低、高剂量果王素联合化疗组 MDA 和 LPO 水平与化疗组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 化疗亦使小鼠肝组织 SOD 和 GSH-Px 活性明显减低, 果王素能提高 SOD 和 GSH-Px 的活性, 低、高剂量果王素联合化疗组 SOD 和 GSH-Px 水平与化疗组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 具体情况见表 2。

2.3 各组小鼠血浆 TNF- α 水平及肝 TNF- α mRNA 表达 化疗组血清中 TNF- α 水平明显升高, 其肝组织中 TNF- α mRNA 表达亦明显升高, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 予以果王素处理后血清中 TNF- α 水平和肝组织中 TNF- α mRNA 表达明显下降, 与果王素有剂量相关性, 具体情况见表 3、图 1。

表 1 各组小鼠肝功能的测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(umol/L)
对照组	8	69.15 \pm 7.38	201.24 \pm 13.35	11.47 \pm 7.37
化疗组	8	481.73 \pm 57.21 ^a	647.54 \pm 48.83 ^a	71.11 \pm 8.34 ^a
低剂量果王素联合化疗组	8	239.17 \pm 47.33 ^{ab}	319.17 \pm 27.76 ^{ab}	41.16 \pm 7.82 ^{ab}
高剂量果王素联合化疗组	8	91.52 \pm 9.81 ^b	235.56 \pm 23.39 ^b	19.25 \pm 6.87 ^{ab}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较, ^b: $P < 0.01$, 与化疗组比较。

表 2 肝组织匀浆中氧化酶及抗氧化酶活性的测定结果($\bar{x} \pm s$)

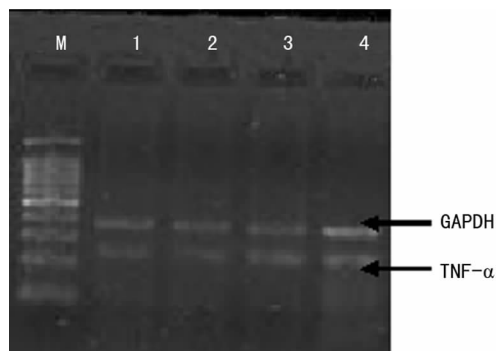
组别	n	MDA(nmol/mg · port)	SOD(U/mg · port)	LPO(10^{-9} mmol/L)	GSH-Px(U/mg · port)
对照组	8	31.27 ± 5.01	3.79 ± 0.57	6.24 ± 0.71	35.26 ± 2.24
化疗组	8	58.36 ± 7.80 ^a	1.83 ± 0.61 ^a	18.79 ± 3.21 ^a	16.77 ± 1.28 ^a
低剂量果王素联合化疗组	8	48.73 ± 7.27 ^{ab}	2.52 ± 0.67 ^{ab}	11.88 ± 1.95 ^{ab}	23.31 ± 1.25 ^{ab}
高剂量果王素联合化疗组	8	41.02 ± 6.21 ^{ab}	3.11 ± 0.63 ^{ab}	8.67 ± 1.26 ^{ab}	30.14 ± 1.17 ^{ab}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较, ^b: $P < 0.01$, 与化疗组比较。

表 3 各组小鼠血浆 TNF- α 水平及肝 TNF- α mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/mL)	TNF- α mRNA 相对量
对照组	8	82.46 ± 4.09	21.26 ± 3.37
化疗组	8	317.53 ± 25.57 ^a	78.54 ± 5.79 ^a
低果王素联合化疗组	8	231.28 ± 23.01 ^{ab}	59.75 ± 5.28 ^{ab}
高果王素联合化疗组	8	139.76 ± 18.62 ^{ab}	36.87 ± 5.33 ^{ab}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较, ^b: $P < 0.01$, 与化疗组比较。



M: maker. 1: 对照组; 2: 高剂量果王素联合化疗组; 3: 低剂量果王素联合化疗组; 4: 化疗组。

图 1 肝 TNF- α mRNA 表达

3 讨论

化疗是恶性肿瘤综合治疗的重要手段,目前常用抗肿瘤药多为化学合成的细胞毒类药物,对正常细胞和癌细胞选择性较差,治疗过程中可能带来严重的毒副作用影响患者的生命质量^[2]。因化疗药物大多经肝脏代谢,药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是化疗常见的毒副作用,顺铂和吉西他滨是肺癌化疗的常用药物,两药联用为 GP 方案是 NSCLC 化疗的一线方案,两药皆有一定的肝功能损害,联用肝损害的风险增加^[3],甚至有些患者因难以耐受其不良反应而中断治疗,限制了 GP 方案的应用,因此在化疗过程中的护肝治疗成了一项重要课题。中国医学在护肝治疗中具有一定优势,本研究初步探讨果王素在 GP 方案化疗中的护肝作用及其机制。

果王素为猕猴桃果仁经临界 CO_2 萃取法提取的果仁油,主要成分为 α -亚麻酸,其还含有一定量的维生素 E 及微量元素硒等^[4]。研究表明果王素及其主要成分具有抗氧化、抗肿瘤、抗衰老等作用^[5-6]。其对化疗药物肝损害的保护作用鲜见报道。本研究中,化疗组小鼠肝功能指标较对照组明显升高,说明 GP 方案在抗肿瘤的同时,亦具有一定的肝功能损害。给予果王素干预后,肝功能指标明显下降,且其下降程度与果王素的剂量呈相关性,说明果王素对化疗引起的肝功能损害具有保护作用,高剂量的果王素护肝作用更明显。目前对肝功能损

害的机制研究中,氧化应激机制已被广泛认可^[7],活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一种普遍存在的活性氧分子,正常情况下与机体的抗氧化维持平衡,病理状态下,如 ROS 数量升高或抗氧化失常,就会导致体内微环境处于氧化应激状态,其中 MDA 是氧自由基使细胞膜中的多价不饱和脂肪酸发生过氧化的终产物,对细胞毒性作用很大,其含量能直接反映脂质过氧化速率和强度,并与自由基的浓度成正相关。SOD 通过促进歧化超氧化物转变成过氧化氢而处理氧自由基,发挥抗氧化的作用。MDA 水平的升高和 SOD 活性的降低是机体发生氧化应激的重要标志, SOD 和 MDA 是评价氧化应激的重要指标。LPO 为脂质过氧化物浓度, GSH-Px 催化氧化谷胱甘肽转变成二硫化谷胱甘肽和过氧化氢,使有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物,同时促进过氧化氢的分解,从而防止过氧化氢引起的细胞损伤, LPO 和 GSH-Px 在氧化应激的动态平衡中亦起重要作用。在本研究中,化疗组肝脏中氧化指标 MDA、LPO 明显升高,而抗氧化指标 SOD、GSH-Px 明显下降,说明氧化应激在化疗肝功能损害中亦为重要的机制,氧化应激导致了肝功能损害。予以果王素干预后,肝功能各项指标明显好转,抗氧化酶升高,氧化应激指标下降,且与果王素的剂量呈相关性,说明果王素可以通过抑制氧化应激反应在化疗中起到保护肝脏的作用,大剂量的果王素抗氧化作用更为明显。细胞因子是一类调节机体免疫和神经内分泌功能的生物活性物质,它们与靶细胞表面的受体结合后,通过激活细胞内信号传导通路而诱导产生多种生物学效应。TNF- α 是一种炎症反应细胞因子,有证据表明 TNF- α 参与了多种脏器损害的病理过程^[8],其可能机制为: TNF- α 引起炎症细胞的聚集、浸润,进而释放更多的炎症介质,加重炎症的级放大,增加炎症损伤,进一步加重对组织的损害。本研究中亦发现,在化疗组小鼠血清中, TNF- α 的浓度明显升高,其肝组织中 TNF- α 基因表达亦明显升高,说明 TNF- α 在化疗肝损害中起重要作用,予以果王素干预后,能明显降低血清 TNF- α 的浓度和抑制肝组织 TNF- α 的表达,降低肝功能损害,说明果王素能下调 TNF- α 的表达起到护肝作用。亦有研究表明,使用 TNF- α 抑制剂后, TNF- α 表达下调,而脏器功能损害减轻,进一步说明 TNF- α 在脏器功能损害中的作用^[9]。有研究表明氧化应激可与炎症反应相互影响,参与脏器损伤过程,其共同的枢纽可能在于核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B),局部产生的氧自由基可激活 NF- κ B 转位入核,诱导相关炎症基因的表达,而炎症损伤的细胞可进一步产生大量活性氧分子,加重脂质过氧化反应和氧化应激损伤^[10]。果王素在 GP 方案化疗过程中的护肝作用机理可能与减轻氧化应激及抑制炎症反应皆有一定关系。

综上所述,果王素能明显减轻化疗中肝功能损害的程度,起到护肝作用,其可能机制为清除氧自由基,抑制氧化应激及下调 TNF- α 表达抑制炎症反应,果王素在抑(下转第 746 页)

AST 和 TG 水平显著下降,可通过增强肝细胞抗氧酶的水平提高机体清除自由基能力,减少肝细胞凋亡,从而减轻肝脏的病理损伤。作为一种半合成、具有邻二酚羟基化学结构的 CAPE-NO₂ 对化学性肝损伤具有明确的保护作用,预示了其在防治肝细胞损伤等疾病中的应用前景,具有开发利用成为肝脏保护剂的可能。

参考文献

- [1] Okutan H, Ozcelik N, Yilmaz HR, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart[J]. Clin Biochem, 2005, 38(2):191-196.
- [2] Tomur A, Kanter M, Gurel A, et al. The efficiency of CAPE on retardation of hepatic fibrosis in biliary obstructed rats[J]. J Mol Histol, 2011, 42(5):451-458.
- [3] Colakoglu N, Kus I, Kukner A, et al. Protective effects of CAPE on liver injury induced by CCl₄: an electron microscopy study[J]. Ultrastruct Pathol, 2011, 35(1):26-30.
- [4] Cakir T, Ozkan E, Dulundu E, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(12):1566-1571.
- [5] 邓莉, 咖啡酸苯乙酯衍生物的设计合成及生物活性测定[D]. 重庆:西南大学, 2011.
- [6] Berson A, Fau D, Fornacciarri R, et al. Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation[J]. J Hepatol, 2001, 34(2):261-269.
- [7] Saito C, Yan HM, Artigues A, et al. Mechanism of protection by metallothionein against acetaminophen hepatotoxicity[J]. Toxicol Appl Pharm, 2010, 242(2):182-190.

(上接第 742 页)

制肝脏损害的病理过程中更为具体机制尚不明确,有待进一步研究,但果王素在作为化疗中护肝的药物,无疑具有潜在的前景。

参考文献

- [1] 贺兼斌, 易高众, 陈智魁, 等. 果王素对提高吉西他滨联合顺铂治疗肺腺癌小鼠移植瘤敏感性的影响[J]. 肿瘤, 2014, 34(12):1120-1125.
- [2] 刘美岑, 郭丽珍, 沈洁, 等. 恶性肿瘤化疗药物性肝损伤 109 例临床特点分析[J]. 福建医药杂志, 2014, 36(1):24-27.
- [3] 张友文, 魏怀玲, 鲍秀琦, 等. 双环醇对顺铂联合吉西他滨致荷瘤小鼠肝肾损伤的保护作用[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(5):257-263.
- [4] 张永康, 蒋剑波, 陈莉华, 等. 猕猴桃果仁油脂肪酸的测定及其利用[J]. 吉首大学学报:自然科学版, 2001, 22(1):37-39.
- [5] 赵要武, 付娟, 周绍良, 等. α -亚麻酸对高糖下人红细胞抗氧化系统和膜的影响[J]. 江苏预防医学, 2013, 24(2):1-4.
- [6] Beaulieu A, Poncin G, Belaid-Choucair Z, et al. Leptin re-

- [8] Amin A, Hamza AA. Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats; a possible role of DNA fragmentation[J]. Toxicology, 2005, 208(3):367-375.
- [9] Zhang F, Ni C, Kong D, et al. Ligustrazine attenuates oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells by interrupting platelet-derived growth factor-beta receptor-mediated ERK and p38 pathways [J]. Toxicol Appl Pharm, 2012, 265(1):51-60.
- [10] Dong D, Zhang S, Yin L, et al. Protective effects of the total saponins from Rosa laevigata michx fruit against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 62:120-130.
- [11] Lee HS, Kim HH, Ku SK. Hepatoprotective effects of Artemisiae capillaris herba and Picrorrhiza rhizoma combinations on carbon tetrachloride-induced subacute liver damage in rats[J]. Nutr Res, 2008, 28(4):270-277.
- [12] 翟嵩, 党双锁, 王秀芳, 等. 咖啡酸苯乙酯对实验性肝损伤大鼠的保护作用[J]. 肝脏, 2011, 16(5):384-388.
- [13] Jiang W, Gao M, Sun S, et al. Protective effect of L-theanine on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. Biochem Bioph Res Commun, 2012, 422(2):344-350.
- [14] 王君明, 崔瑛, 王峥涛, 等. 超氧化物歧化酶参与肝损伤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7):265-269.
- [15] 王秀芳, 党双锁, 翟嵩, 等. 咖啡酸苯乙酯对实验性肝损伤大鼠的抗氧化作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(8):856-860.

(收稿日期:2015-07-18 修回日期:2015-09-25)

verts pro-apoptotic and antiproliferative effects of α -linolenic acids in BCR-ABL positive leukemic cells; involvement of PI3K pathway [J]. PLoS One, 2011, 6(10):e25651.

- [7] 史才兴, 杜晓东, 姜政辰, 等. N-acetylserotonin 对肝缺血再灌注小鼠氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(1):13-16.
- [8] 马毅, 胡斌, 黄凯军, 等. SOCS-1 在小鼠内毒素急性肝损伤的表达变化及其抗免疫损伤作用[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(2):285-287.
- [9] del Fresno C, García-Río F, Gómez-Piña V, et al. Potent phagocytic activity with impaired antigen presentation identifying lipopolysaccharide-tolerant human monocytes: demonstration in isolated monocytes from cystic fibrosis patients[J]. Immunol, 2009, 182(10):6494-6507.
- [10] Park CH, Tanaka T, Cho EJ, et al. Glycerol-induced renal damage improved by 7-O-gallogl-D-sed oheptulose treatment through attenuating oxidative stress[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(1):34-41.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2015-10-16)