

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.06.008

CAPE-NO₂ 预处理对 CCl₄ 引起的小鼠肝损伤的保护作用*游莉¹,董志^{2△},路晓钦³

(1. 西南大学医院药剂科,重庆 400715;2. 重庆医科大学药学院,重庆 400016;

3. 重庆市第九人民医院药剂科,重庆 400700)

[摘要] **目的** 研究对硝基咖啡酸苯乙酯(CAPE-NO₂)对 CCl₄ 诱导的小鼠化学性肝损伤的保护作用。**方法** 小鼠分为 7 组,每组 10 只。分组:正常组,CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg)组,模型组,CAPE (2.0 mg/kg) + CCl₄ 组,CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) + CCl₄ 组,CAPE-NO₂ (1.0 mg/kg) + CCl₄ 组,CAPE-NO₂ (0.5 mg/kg) + CCl₄ 组。各组腹腔注射给药 15 d,正常组和模型组给生理盐水 0.1 mL/10 g。第 15 天给药结束后,正常组和 CAPE-NO₂ 组腹腔注射橄榄油溶液(0.1 mL/10g),其余各组腹腔注射 0.15% CCl₄ 橄榄油溶液(0.1 mL/10 g)。测定血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性、三酰甘油(TG)水平,肝组织匀浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、过氧化氢酶(CAT)活性。取肝左叶经 10% 多聚甲醛固定,进行组织病理学检查和 TUNEL 染色。**结果** CAPE-NO₂ 能显著降低 CCl₄ 诱导的肝损伤小鼠血清 ALT、AST 活性、TG 水平,升高小鼠肝组织中 CAT、GSH-Px 的活性,且呈药效剂量依赖性。CAPE-NO₂ 能明显减少肝细胞损伤和降低肝细胞凋亡率,且作用强于 CAPE。**结论** CAPE-NO₂ 对小鼠化学性肝损伤具有一定的保护作用,机制可能与增强肝细胞抗氧化酶的水平,提高机体清除自由基能力和抑制细胞凋亡有关。

[关键词] 肝;损伤;四氯化碳;对硝基咖啡酸苯乙酯;保护作用**[中图分类号]** R961**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)06-0743-04Protective effect of p-nitro caffeic acid phernethyl ester on liver injury induced by CCl₄ in mice*You Li¹, Dong Zhi^{2△}, Lu Xiaolin³

(1. Department of Pharmacy, Southwest University Hospital, Chongqing 400715, China; 2. College of Pharmacy,

Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Pharmacy,

Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of p-nitro caffeic acid phernethyl ester(CAPE-NO₂) pretreatment on liver injury induced by CCl₄ in mice. **Methods** A total of 70 mice were divided into 7 groups, normal group, CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) group, model group, CAPE(2.0 mg/kg) + CCl₄ group, CAPE-NO₂ (1.0 mg/kg) group + CCl₄ group and CAPE-NO₂ (0.5 mg/kg) + CCl₄ group. Each group was given the intraperitoneal medication for 15 d. Normal saline 0.1 mL/10 g was given in the normal group and the model group. After 15 d medication, the normal group and the CAPE-NO₂ group were intraperitoneally injected by olive oil solution 0.1 mL/10 g, the other groups by 0.15% CCl₄-olive oil solution(0.1 mL/10 g). The serum ALT, AST and TG levels and GSH-Px activity and CAT activity in liver homogenate were measured. The left hepatic lobe was taken and fixed by 10% paraformaldehyde for conducting the histopathological examination and TUNEL staining. **Results** CAPE-NO₂ could significantly reduce serum ALT and AST activities and TG level in mice with CCl₄ induced liver damage, and increased the CAT and GSH-Px activities in liver tissue with a dose-dependent manner. CAPE-NO₂ could significantly reduce the hepatocellular injury and decreased the hepatocellular apoptosis rate, moreover its effect was stronger than that of CAPE. **Conclusion** CAPE-NO₂ has certain protective effect on mice chemical liver injury, its mechanism might be associated with enhancing the antioxidase level of liver cells and increase the capability for scavenging free radicals and inhibiting apoptosis.

[Key words] liver; injury; carbon tetrachloride; p-nitro caffeic acid phenethyl ester; protective effects

咖啡酸苯乙酯(CAPE)是蜂胶中的一种主要活性组分,属于多酚类化合物,是一种强抗氧化剂,有清除自由基的功效。在抗氧化^[1]、延迟肝纤维化^[2]、保护由 CCl₄ 诱导的肝损伤^[3]和阻止甲氨蝶呤引起的肝肾氧化损伤^[4]等方面表现出独特的药理作用。前期有实验研究,通过对 CAPE 邻二羟基进行修饰,得到咖啡酸苯乙酯的一种衍生物,即对硝基咖啡酸苯乙酯(CAPE-NO₂),显示出比咖啡酸苯乙酯更强的抗氧化和免疫调节作用^[5]。本文采用 CCl₄ 所致小鼠肝损伤模型,研究 CAPE-NO₂ 对肝损伤的保护作用及其可能的作用机制,为寻找有效的抗氧化物质治疗肝脏疾病提供药理学基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康昆明小鼠 70 只,雄性,体质量(20±2)g,由重庆医科大学实验动物中心提供,实验动物使用许可证号:SCXK(渝)2007-0006。

1.1.2 药品及试剂 CAPE-NO₂ 由西南大学药学院药理教研室提供;四氯化碳(CCl₄),成都市科龙化工试剂厂,批号 20100925;市售橄榄油;谷丙转氨酶(ALT)试剂盒、谷草转氨酶(AST)试剂盒、三酰甘油(TG)试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒、过氧化氢酶(CAT)试剂盒、考马斯亮蓝检测

* 基金项目:重庆市科委重点攻关项目(Cstc2011ggc10006-33)。

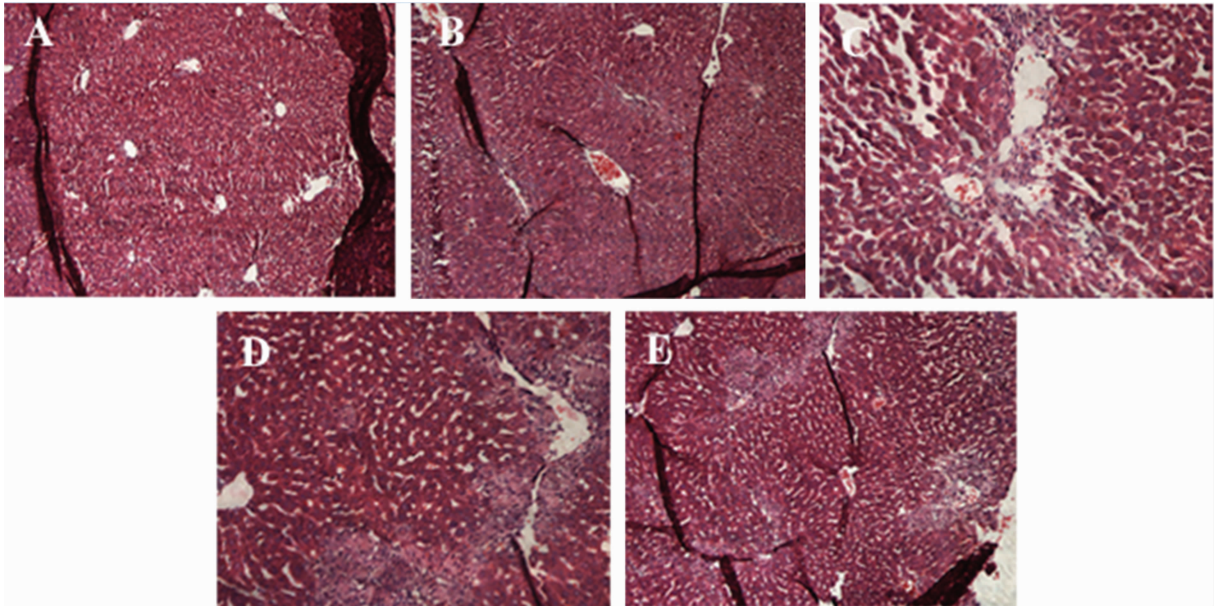
作者简介:游莉(1981-),主管药师,硕士,主要从事临床药理学研究。

△ 通讯作者, E-mail: zhidong073@hotmail.com。

表 1 CAPE-NO₂ 对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 和 TG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	n	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TG(mmol/L)
正常组	10	28.78±1.74	87.00±3.48	0.48±0.07
CAPE-NO ₂ (2.0 mg/kg)组	10	29.46±1.23	95.38±4.11	0.50±0.07
模型组	10	94.90±2.78 ^a	154.70±8.02 ^a	1.58±0.07 ^a
CAPE(2.0 mg/kg)+CCl ₄ 组	10	66.55±2.34 ^b	130.81±11.90 ^b	1.11±0.06 ^b
CAPE-NO ₂ (2.0 mg/kg)+CCl ₄ 组	10	45.43±2.67 ^{bc}	107.07±6.96 ^{bc}	0.77±0.06 ^{bc}
CAPE-NO ₂ (1.0 mg/kg)+CCl ₄ 组	10	52.06±2.45 ^{bc}	126.61±9.29 ^{bc}	0.89±0.05 ^{bc}
CAPE-NO ₂ (0.5 mg/kg)+CCl ₄ 组	10	70.49±2.50 ^b	133.41±10.42 ^b	0.97±0.04 ^b

^a: $P < 0.01$, 与正常组比较; ^b: $P < 0.01$, 与模型组比较; ^c: $P < 0.01$, 与 CAPE(2.0 mg/kg)+CCl₄ 组比较。



A: 正常组; B: CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) 组; C: 模型组; D: CAPE(2.0 mg/kg)+CCl₄ 组; E: CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg)+CCl₄ 组。

图 1 小鼠肝脏病理切片 (HE×200)

试剂盒均为南京建成生物工程研究所产品; TG 试剂盒为上海继锦化学科技有限公司产品。

1.1.3 仪器 JY92.2D 型超声波细粉碎机(宁波新芝科器研究所); 1901 型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); 组织匀浆机(江苏麒麟贝尔); LEICA2135 转速切片(德国 LEICA 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组和给药 小鼠分为 7 组, 每组 10 只。分组: 正常组, CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) 组, 模型组, CAPE(2.0 mg/kg)+CCl₄ 组, CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg)+CCl₄ 组, CAPE-NO₂ (1.0 mg/kg)+CCl₄ 组, CAPE-NO₂ (0.5 mg/kg)+CCl₄ 组。各组腹腔注射给药 15 d, 正常组和模型组给生理盐水 0.1 mL/10g。第 15 天给药结束后, 正常组和 CAPE-NO₂ 组腹腔注射橄榄油溶液 (0.1 mL/10 g), 其余各组腹腔注射 0.15% CCl₄ 橄榄油溶液 (0.1 mL/10 g), 禁食, 16 h 后心脏采血, 并分离小鼠肝脏, 检测各项生化指标。

1.2.2 肝组织匀浆制备及其酶学指标测量 小鼠血样 4℃ 3 500 r/min 离心 10 min, 取血清, 自动生化分析仪检测血清 ALT、AST 和 TG 的活性。腹腔分离肝脏, 用冰生理盐水洗去多余血渍等, 用滤纸拭干, 天平称质量, 以体积质量比 = 9 : 1 置于冷冻的生理盐水中, 制备 10% 肝组织匀浆, 将匀浆置于 4℃ 冷冻离心机离心 (4 000 r/min, 10 min)。取出上清液, 按照试剂盒说明书进行 GSH-Px 和 CAT 水平测定。

1.2.3 肝脏组织的病理切片观察 用 4℃ 生理盐水冲洗肝脏

后, 滤纸吸干, 取距肝左叶边缘 0.5 cm 处同一部位的一小块肝组织, 于 10% 多聚甲醛固定液中固定, 石蜡包埋, 常规切片, 苏木素-伊红(HE)染色, 封片后, 光学显微镜观察肝组织的病理形态学变化。

1.2.4 组织凋亡检查(TUNEL 染色) 取肝左叶经 10% 多聚甲醛固定采用 TUNEL(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling)法按试剂盒说明书进行。显微镜(×200)观察, 拍摄图谱, 用 Image-ProPlus 6.0 分析凋亡率。

1.3 统计学处理 采用 PASW statistics 18.0 统计软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间显著性由 One-way ANOVA 中的 Tukey 检测。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 CAPE-NO₂ 对 ALT、AST 和 TG 的影响 与模型组比, CAPE-NO₂ 各剂量组均能显著降低 CCl₄ 所引起的 ALT、AST、TG 的升高 ($P < 0.01$), 且具有浓度依赖性。CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg、1.0 mg/kg) 降低作用与 CAPE(2.0 mg/kg)+CCl₄ 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 CAPE-NO₂ 对 GSH-Px 活性和 CAT 活性的影响 与模型组比, CAPE-NO₂ 各剂量组均能显著升高 GSH-Px 与 CAT 在血清中的水平, 且具有浓度依赖性。CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg)+CCl₄ 升高作用明显优于同剂量的 CAPE(2.0 mg/kg)+CCl₄ 组, 见表 2。

2.3 CAPE-NO₂ 对组织病理变化的影响 显微镜观察各组

小鼠肝组织,正常组和 CAPE-NO₂ 组肝组织结构正常,肝索排列整齐,无水腫、无脂肪变性,见图 1。模型组小鼠肝组织可见肝细胞明显的脂肪变性,细胞内形成脂滴,可见小泡性脂变,细胞核固缩较严重;胞质解离,可见炎症细胞浸润。CAPE(2.0 mg/kg) + CCl₄ 组症状较模型组有所减轻,但肝细胞仍可见明显气球样变;CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) + CCl₄ 组仅在中央静脉周围有脂肪变性,肝细胞排列较整齐,结构完整。

2.4 CAPE-NO₂ 对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠肝脏组织细胞凋亡的影响 用 TUNEL 法检测各组小鼠肝组织细胞凋亡情况。正常组和 CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) 组细胞显蓝色,小鼠肝组织凋亡细胞较少。模型组经 DAB 显色阳性细胞呈棕黄色,表明大量的细胞凋亡,与正常组相比,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);与模型组比较,CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) + CCl₄ 组的凋亡细胞明显减少 ($P < 0.01$),与同剂量的 CAPE 相比 CAPE-NO₂

(2.0 mg/kg) + CCl₄ 组肝组织细胞凋亡率更低 ($P < 0.01$),见图 2。

表 2 肝组织中 GSH-Px 与 CAT 活性的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	GSH-Px (mmol/g prot)	CAT (U/g prot)
正常组	61.24 ± 5.56	1 490 ± 122
CAPE-NO ₂ (2.0 mg/kg) 组	64.47 ± 6.09	1 500 ± 135
模型组	21.98 ± 2.75 ^a	540 ± 47 ^a
CAPE(2.0 mg/kg) + CCl ₄ 组	35.77 ± 3.99 ^b	897 ± 78 ^c
CAPE-NO ₂ (2.0 mg/kg) + CCl ₄ 组	50.12 ± 5.87 ^{cd}	1 208 ± 111 ^{cd}
CAPE-NO ₂ (1.0 mg/kg) + CCl ₄ 组	43.96 ± 4.67 ^c	1 156 ± 101 ^c
CAPE-NO ₂ (0.5 mg/kg) + CCl ₄ 组	36.87 ± 3.96 ^b	987 ± 90 ^c

^a: $P < 0.01$, 与正常组比较; ^b: $P < 0.05$; ^c: $P < 0.01$, 与模型组比较; ^d: $P < 0.05$, 与 CAPE(2.0 mg/kg) + CCl₄ 组比较。

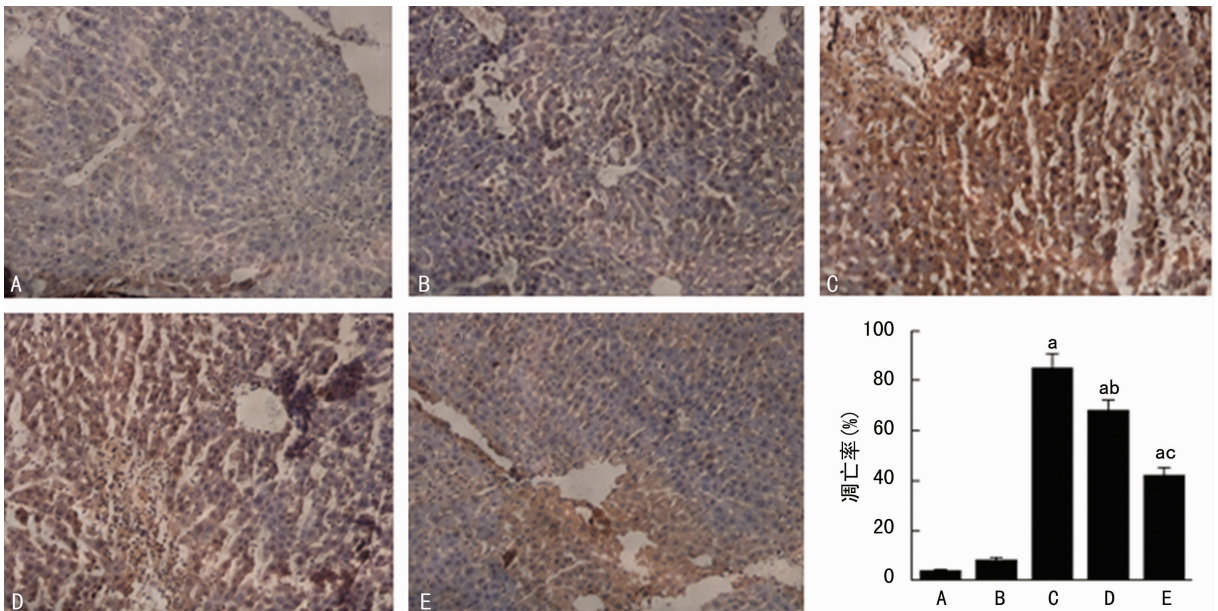


图 2 CAPE-NO₂ 对 CCl₄ 所致肝损伤小鼠肝细胞凋亡的 DAB 染色 ($\times 200$)
A: 正常组; B: CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) 组; C: 模型组; D: CAPE(2.0 mg/kg) + CCl₄ 组; E: CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg) + CCl₄ 组; ^a: $P < 0.01$, 与正常组比较; ^b: $P < 0.01$, 与模型组比较; ^c: $P < 0.01$, 与 CAPE(2.0 mg/kg) + CCl₄ 组比较。

3 讨 论

肝损伤是由多种因素参与的复杂过程,当肝脏内自由基的产生和清除的动态平衡被打破后,会产生大量过剩自由基,将会导致肝细胞大小膜泡的形成、膜通透性流动性丧失、DNA 损伤及诱发细胞凋亡,在造成肝损伤同时氧自由基也可以促进肝星状细胞(HSC)的增殖和胶原合成,促进肝纤维化形成^[6-9]。

肝细胞膜的结构和功能损伤后,胞内的转氨酶 ALT、AST 溢出,使血浆 ALT、AST 升高^[10],这在一定程度上反映了肝细胞的损伤程度,因此血浆 ALT、AST 升高被认为是判断急性肝损伤严重程度的重要指标^[11]。有研究表明,CAPE 对 CCl₄ 所诱引的化学性肝损伤具有保护作用,明显降低 CCl₄ 等复合因素诱导大鼠肝损伤的 ALT 和 AST 水平^[12]。本研究中,CAPE-NO₂ 对 ALT、AST 和 TG 无显著影响,表明 CAPE-NO₂ 本身不对肝组织造成损伤。CAPE-NO₂ 可使 CCl₄ 诱导的肝损伤小鼠血清 ALT、AST 和 TG 水平显著下降,且有明显的药物量效关系。且 CAPE-NO₂ (2.0 mg/kg、1.0 mg/kg) 对 ALT、AST 和 TG 的降低作用优于 CAPE(2.0 mg/kg)。研究表明,CCl₄ 肝损伤早期肝脏 CAT 活性降低。GSH-Px 催化

GSH 参与过氧化反应,清除在细胞呼吸代谢过程中产生的过氧化物和羟自由基,从而减轻细胞膜多不饱和脂肪酸的过氧化作用^[13];GSH-Px 和 CAT 能与 SOD 等酶相互配合,最终可起到预防肝损伤或修复肝损伤的作用^[14]。有研究表明,CAPE 明显升高肝损伤大鼠 GSH 水平和增加 CAT 活力^[15]。本研究中,CAPE-NO₂ 和 CAPE 均能显著升高由 CCl₄ 引起的 GSH-Px 和 CAT 水平下降,且 CAPE-NO₂ 升高作用更加显著,表明 CAPE-NO₂ 能提高细胞清除自由基的能力,减轻自由基对肝细胞攻击发生的损伤,CCl₄ 急性肝损伤模型组小鼠肝脏 HE 染色可见肝细胞坏死、肝细胞肿胀、细胞核固缩、核溶解等变化并伴有炎症细胞浸润等病理改变。CAPE-NO₂ 对肝损伤保护效果较 CAPE 更好。凋亡是正常细胞现象,但也可被许多外部因素激发,肝细胞凋亡发生在肝发育和成人肝的肝细胞更新时,也发生在各种病毒、免疫、肿瘤和药物引起的肝脏疾病。实验中可见 TUNEL 阳性细胞核染成棕色,与周围肝细胞比,体积缩小、核固缩明显。CAPE-NO₂ 与同剂量的 CAPE 比较,CAPE-NO₂ 具有更强的抗肝细胞凋亡能力。

综上所述,CAPE-NO₂ 可使 CCl₄ 肝损伤小鼠血清 ALT、

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)