

木犀草素改善高脂诱导的 ApoE^{-/-}小鼠非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化作用研究

罗云¹ 卢珊¹ 周平² 孙桂波¹ 孙晓波¹

(1 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所药理毒理中心, 北京, 100193;

2 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 哈尔滨, 150076)

摘要 目的:探讨木犀草素对高脂诱导的 ApoE^{-/-}小鼠非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化的改善作用。方法:采用高脂饲料喂养诱导非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化模型,木犀草素低、高剂量(70,140 mg/kg)灌胃给药,每天1次,连续12周。给药结束后,检测血清血脂四项、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),肝脏匀浆检测谷丙转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶(AST);观察肝脏组织 HE 染色和油红 O 染色以及主动脉根部的油红 O 染色;通过 TUNEL 试验检测肝脏细胞的凋亡;应用免疫组化检测肝脏 bcl-2 和 caspase-3 的表达。结果:木犀草素能够使肝脏 ALT、AST 水平降低;提高血清中 SOD、GSH-Px,降低血清 MDA 的表达;改善肝脏中脂质堆积以及脂肪泡的形成,减少主动脉根部的脂质堆积;降低 TUNEL 阳性细胞数,以及提高肝脏中 bcl-2 和减少 caspase-3 的表达。结论:本研究表明木犀草素可通过减少氧化损伤来改善高脂诱导的 ApoE^{-/-}小鼠非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化。

关键词 木犀草素;非酒精性脂肪肝;动脉粥样硬化;氧化损伤;ApoE^{-/-}小鼠

Effects of Luteolin on High Fat Diet-induced ApoE^{-/-}mice With Non-alcoholic Steatohepatitis and Atherosclerosis

Luo Yun¹, Lu Shan¹, Zhou Ping², Sun Guibo¹, Sun Xiaobo¹

(1 Pharmacology and Toxicology Research Center, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences&Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 2 Research Center on Life Sciences and Environment Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

Abstract Objective: This study was to explore the possible effects of luteolin on ApoE^{-/-}mice with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet as well as the efficacy on atherosclerosis. **Methods:** The model was induced by high fat diet, and luteolin were administered by gastric perfusion at 70 and 140 mg/kg qd for 12 weeks. The serum level of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px) were measured. The contents of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) were measured in liver tissue of grout. The pathological changes of liver tissue were examined by HE staining and the lipid accumulation in the liver and aortic root was tested by oil red O staining. The apoptotic hepatocytes were detected by TUNEL assay and the expression levels of Bcl-2 and caspase-3 were observed by immunohistochemistry. **Results:** The results showed that Luteolin (70, 140 mg/kg) improved the liver function significantly through reducing the level of ALT, AST, and increasing the content of SOD, GSH-Px and Bcl-2 while reducing the content of MDA, lipid accumulation, hepatic steatosis, TUNEL-positive cells and the expression of caspase-3. **Conclusion:** The results suggest that Luteolin may inhibit the liver injury and atherosclerosis induced by high fat diet by decreasing the oxidative stress.

Key Words Luteolin; Non-alcoholic steatohepatitis; Atherosclerosis; Oxidative injury; ApoE^{-/-}mice

中图分类号:R965.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.004

当今社会,慢性疾病已经成为人类健康的头号威胁。在中国,最新统计《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》表明,慢性病的死亡人数已超过总死亡人数的80%以上。因此,对于慢性病的预防与控制进入了关键时期^[1]。非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)和动脉粥样硬化

(Atherosclerosis, AS)引起的心血管疾病在慢性疾病中占有相当大的比例。非酒精性脂肪肝的病理形成过程由简单的脂肪变性到纤维化、肝硬化以及最后肝癌的形成^[2-3]。然而关于非酒精性脂肪肝的病理机制目前所公认的是 Day 在 1998 年提出的“二次打击”学说^[4],该学说认为,第一次打击主要是引起肝

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81374010);国家科技重大专项课题,重大新药创制基金(编号:2012ZX09501001-004)

作者简介:罗云(1989—),男,在读博士研究生,从事心血管药理学、中药药效物质基础及其作用机制研究, E-mail: ly20040423@126.com

通信作者:孙桂波(1973—),女,博士,教授,从事中药及天然药物药效物质基础, Tel./Fax: (010)57833013. E-mails: sunguibo@126.com; 孙

晓波(1958—),男,研究员,研究方向:心血管药理学, Tel./Fax: (010)57833013, E-mails: sun_xiaobo163@163.com

脏的脂肪堆积,第二次打击包括缺氧,细胞因子,药物等这些引起由简单脂肪变性至脂肪肝的因素,导致肝细胞内活性氧簇 ROS 的大量产生引起脂质过氧化,最终诱导肝星形细胞激活导致炎症反应和纤维化^[5-6]。与此同时,文献资料表明氧化应激损伤参与了 AS 形成的各个阶段^[7]。而肝脏的脂肪变性能够加速 AS 的形成^[8]。因此如何减少氧化应激以及脂肪堆积成为预防和控制这两种慢性疾病的治疗靶点。

木犀草素主要以糖基化形式存在于许多植物中,包括水果、蔬菜以及中草药中,具有明显的抗氧化,抗炎,以及抗肿瘤活性^[9-11]。我们课题组前期已经发现木犀草素及木犀草苷具有较强的保护心肌细胞氧化损伤的作用^[12-13]。文献报道表明,木犀草素还能减少平滑肌细胞的增殖^[14]。流行病学统计数据表明,长期高饮食摄入木犀草素能够显著降低心血管疾病的发生^[15]。以上的这些研究表明,木犀草素在氧化应激损伤疾病中的具有潜在的治疗作用,但是其是否能够减少高脂诱导的非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化还未见报道。

我们通过高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠,并同时给予木犀草素,研究其改善非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化的作用,首次证实了木犀草素能够减缓高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化的形成,旨在为后续木犀草素的进一步作用机制研究及临床开发与利用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 木犀草素(分子量 = 286.24;纯度,98%)(上海融禾医药科技发展有限公司)。总胆固醇(TC),总甘油(TG),低密度脂蛋白(LDL-C),高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒,辣根过氧化物酶标记的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),丙二醛(MDA),过氧化物歧化酶(SOD),谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。TUNEL试剂盒购(德国罗氏公司)。油红 O,羧甲基纤维素钠(CMC-Na)以及其他试剂(美国 Sigma 公司)。Bcl-2,caspase-3(美国 Santa Cruz)。

1.2 动物 所有动物操作及干预都按照中国医学科学院 & 北京协和医学院动物管理办法执行,并得到动物管理委员会的认可。40 只 6 周龄的小鼠随机分为 4 个实验组,对照组 C57BL/6N 小鼠,模型组,木犀草素低剂量组(70 mg/kg 每天,i.g.)、高剂量组(140 mg/kg 每天,i.g.),均为 C57BL/6N 小鼠

背景 ApoE^{-/-}小鼠,恒温饲养(温度:22℃±1℃;湿度:60%),2 周适应期后,给予高脂饲料(HFD,0.3%胆固醇以及 20%脂肪)持续灌胃 12 周。每次取血前,禁食过夜,眼球取血,并置于-80℃保存。实验结束后,脱臼处死,取出心脏和主动脉,肝脏组织。多聚甲醛固定肝脏组织并进行组织石蜡和冰冻切片。

1.3 血脂四项,肝脏损伤酶以及炎症因子的检测 在灌胃 12 周结束后,摘眼球取血,离心获取血清,通过 Hitachi7600 全自动生化仪检测血脂四项。肝脏匀浆,生化仪检测 ALT、AST 酶的表达情况,通过试剂盒检测血清中 SOD,MDA 和 GSH-Px 的表达。

1.4 肝脏 HE 染色 多聚甲醛固定,采用石蜡切片,并随机选择肝脏上相聚 50 μm 部位相邻的 2 个观测点的连续 5 张切片,采用 HE 染色,在光镜下观察肝脏的脂肪变性。

1.5 油红 O 染色 小鼠经乙醚麻醉后开胸,生理盐水经心室灌流 5 min 后,取出肝脏和心脏,并在体式显微镜下分离主动脉,OCT 包埋心脏肝脏,制作 6 μm 厚冰冻切片。从第一张血管腔及主动脉瓣可见处开始留取切片,附于除脱玻片上,每只鼠连续切 40 张,-80℃冰箱保存。每 5 张抽取一张切片室温放置 15 min,自来水洗 15 min×2 次,蒸馏水洗 2 min,加入 60%异丙醇稍洗,油红 60%异丙醇的油红 O 染液 60℃下作用 1 h,60%异丙醇分化,自来水终止分化,苏木素复染核 30 s,自来水返蓝,甘油明胶封片。组织切片在 20 倍显微镜下摄取图像,参照文献的方法作病变面积定量分析。用 Image Pro plus 6.0 分析斑块面积,计算斑块面积占总血管面积之比。

1.6 TUNEL 染色 肝脏组织中肝细胞的凋亡通过 TUNEL 阳性细胞在 30 个随机选择的视野下进行分析。简之,3 μm 的石蜡切片在 60℃下脱蜡 60 min,二甲苯 10 min。组织切片然后进行以下操作:100%乙醇两次;95%,90%,85%,70%,50%乙醇;以及双蒸水。TUNEL 实验是按照生产商说明进行。然后在显微镜下观察,并统计。

1.7 免疫组织化学 取出肝脏,生理盐水清洗,进行 3 μm 厚的石蜡切片,通过二甲苯脱蜡并进行了 Bcl-2,caspase-3 免疫组化染色。染色完成后,拍片,并通过 Image Pro-Plus software 6.0 进行统计。

1.8 数据统计 全部数据用 SPSS 13.0 分析,实验数据用 mean±SD 表示。各组间数据的比较用单因素方差分析(one-way ANOVA)检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 木犀草素减少肝脏损伤以及脂肪变性 我们首先检测了木犀草素对于血脂四项 TG, TC, LDL-C, HDL-C 的影响。如图 1A, 模型组中血脂四项明显高于对照组, 木犀草素低、高剂量组与模型组相比没有统计学意义。ALT 和 AST 水平的上升是非酒精性脂肪肝的一个重要特征。为了评价木犀草素对于其表达的影响, 我们检测了肝脏匀浆液中的 AST 和 ALT 的水平。如图 2B, 木犀草素低、高剂量均能显著性降低这两种酶的表达。这表明了木犀草素能够减少肝脏的损伤。

肝脏脂肪变性是脂肪肝形成的病理性特征。我们通过 HE 和油红 O 染色, 证明木犀草素能够减少肝脏脂肪变性 (图 2C 和 2D)。因此, 木犀草素能够显著降低肝脏脂肪变性。

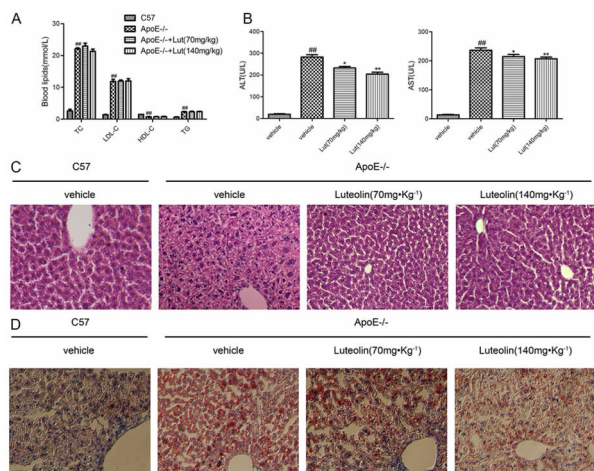


图1 木犀草素减少高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠肝脏损伤和肝脏脂肪变性

Figure 1. Luteolin reduces liver injury and hepatic steatosis in HFD-induced ApoE^{-/-} mice. All mice were fed with HFD and treated with TASAES (75, 150 mg/kg, i. g. in normal saline) or normal saline for 12 weeks. At the end of the administration, the mice were fasted for 4h prior to collection of blood at inner canthus and tissue samples. (A) Levels of serum lipids (TC, LDL-C, HDL-C, and TG) at the end of the administration. (B) Levels of serum ALT and AST at the end of the administration. (C) Representative light photomicrographs and morphometric analysis of liver H&E staining (original magnification: 20 ×) (D) Representative light photomicrographs and morphometric analysis of liver Oil-Red-O staining and haematoxylin stain of the nuclei (original magnification: 20 ×). Values (n = 10 per group) are expressed as means ± S. E. (bar = 100 μm). ##P < 0.01 compared with C57 control group; *P < 0.05, **P < 0.01, compared with vehicle treated ApoE^{-/-} group.

2.2 木犀草素能够调控氧化损伤相关的酶 根据“二次打击”学说, 氧化损伤是脂肪肝形成过程中的重要因素。因此, 我们检测了氧化损伤相关酶的表

达情况。如图 2, 木犀草素能够显著上调 SOD, GSH-Px 的表达, 显著下调 MDA 的表达。结果表明木犀草素能够通过减少促氧化损伤酶的表达, 增加抗氧化酶的表达来保护肝脏损伤。

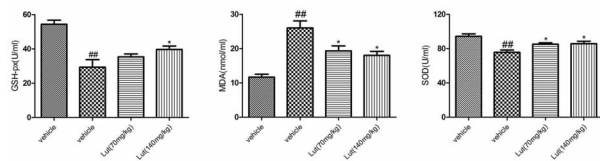


图2 木犀草素调节高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠 GSH-Px, MDA, SOD 的表达

Figure 2. Luteolin regulates GSH-Px, MDA, SOD expression in HFD-induced ApoE^{-/-} mice. All mice were fed with HFD and treated with Luteolin (70, 140 mg/kg, i. g. in 0.05% CMC-Na) or 0.05% CMC-Na for 12 weeks. At the end of the administration, the mice were fasted for 4h prior to collection of blood at inner canthus and tissue samples. Expression levels of serum GSH-Px, MDA, SOD at the end of the administration. Values (n = 10 per group) are expressed as means ± S. E. (bar = 100 μm). ##P < 0.01 compared with C57 control group; *P < 0.05, **P < 0.01, compared with vehicle treated ApoE^{-/-} group.

2.3 木犀草素能够减少肝细胞的凋亡 氧化损伤能够诱导细胞凋亡的发生^[16]。我们接下来通过 TUNEL 试验检测了肝细胞的凋亡。如图 3A 和 3C, 与模型组相比较, 木犀草素能够显著降低 TUNEL 阳性细胞数。我们同时还通过免疫组化检测了肝脏组织中凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 caspase-3 的表达情况, 如图 3B, 3D 和 3E, 结果表明木犀草素能够显著降低促凋亡蛋白 caspase-3 的表达和上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。以上的结果证明了, 木犀草素能够保护肝脏细胞的凋亡。

2.4 木犀草素能够改善 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的形成 前期我们已经通过高脂诱导 ApoE^{-/-}小鼠建立了动脉粥样硬化模型^[17], 在此基础上我们研究了木犀草素的抗动脉粥样硬化作用。通过主动脉根部的油红 O 染色, 结果证明了木犀草素能够显著降低其脂质堆积 (如图 4)。

3 讨论

“二次打击”学说是目前广泛接受的非酒精性脂肪肝形成机制的假说^[4]。第一次打击主要包括脂肪的堆积, 第二次打击主要是肝细胞氧化损伤以及凋亡。为了能够模拟非酒精性脂肪肝的形成, 我们根据先前的报道建立了 ApoE^{-/-}非酒精性脂肪肝小鼠模型^[18]。木犀草素具有较强的保护内皮细胞氧化损伤^[19]以及保护心肌损伤的活性^[20]。本研究证实了木犀草素能够减少肝脏脂肪变性、氧化损伤和肝脏细胞的凋亡以及动脉粥样硬化。

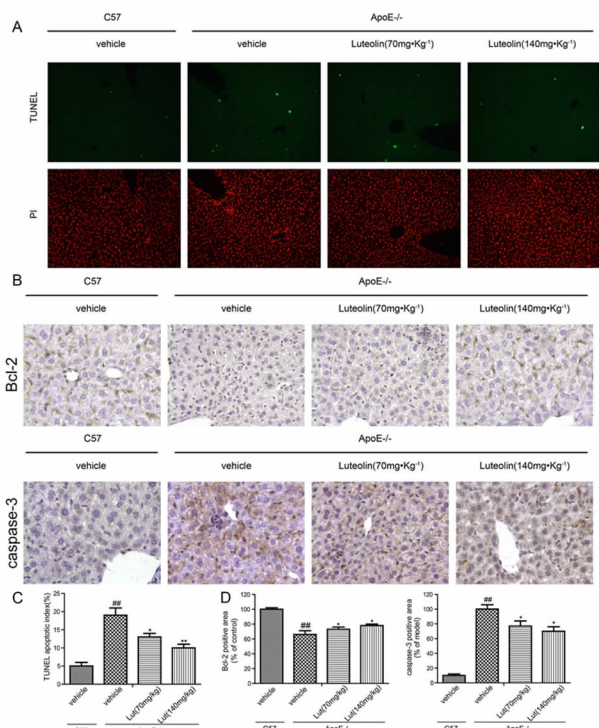


图3 木犀草素减少高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠肝细胞凋亡

Figure 3. Luteolin reduces hepatic apoptotic activity in HFD-induced ApoE^{-/-} mice. All mice were fed with HFD and treated with Lut (70, 140 mg/kg, i. g. in 0.05% Na-CNC) or 0.05% Na-CNC for 12 weeks. At the end of the administration, the mice were fasted for 4 h prior to collection of tissue samples. (A) Representative photographs of the liver tissue with TUNEL-positive cells were stained by TUNEL assay (original magnification; 20 ×). (B) Representative pictures of bcl-2, caspase-3 (original magnification; 40 ×) expressions in the liver tissue determined by immunohistochemistry. (C) TUNEL apoptotic index was determined by calculating the ratio of TUNEL-positive cells to the total number of cells. (D) Statistical results of the immunohistochemistry. ##*P* < 0.01 compared with C57 control group; **P* < 0.05, ***P* < 0.01, compared with vehicle-treated ApoE^{-/-} group.

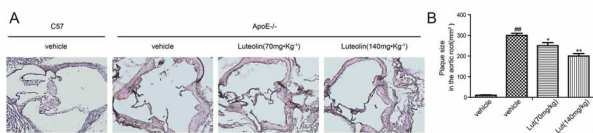


图4 木犀草素减少高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠主动脉根部的脂质堆积

Figure 4. Luteolin relieves lipid accumulation in the aortic root of ApoE^{-/-} mice. Mice were fed HFC. ApoE^{-/-} mice were treated with Lut (70 mg/kg, 140 mg/kg, i. g.), or its vehicle (as model group) for 12 weeks; C57 mice were used as the control group. (A) Representative light photomicrographs of oil red O-stained sections from the aortic root. (B) Statistical results of the oil red O-stained sections. Values (n = 10 per group) are expressed as the mean ± SD. ##*P* < 0.01 compared with the C57 control group; **P* < 0.05, ***P* < 0.01, compared with the vehicle-treated ApoE^{-/-} model group.

ALT 和 AST 是肝脏损伤的两种标记酶,在正常的情况下,ALT 与 AST 主要存在于肝脏细胞内,而在肝脏损伤的病理情况下,从肝细胞中释放到血液中,增加血液中的酶水平。我们的结果表明木犀草素能够显著降低 ALT 以及 AST 水平。然而,木犀草素对血脂四项的表达没有影响。另外,从形态学的结果可以看出木犀草素能够显著降低其脂肪变性。

简单的脂肪变性与非酒精性脂肪肝的区别在于肝脏的氧化损伤。诱导氧化损伤不仅会引起坏死,以及凋亡,还能引起肝癌^[21]。结果表明,木犀草素能够上调 SOD, GSH-Px 的表达,降低 MDA 的表达。已有文献报道肝脏细胞的凋亡能够使得非酒精性脂肪肝到肝癌的转变,我们的研究结果证实木犀草素能够通过减少促凋亡蛋白的表达以及促进抗凋亡蛋白的表达以减少肝脏细胞的凋亡。

氧化应激参与了动脉粥样硬化的形成^[6],为了进一步研究其减缓动脉粥样硬化的作用,我们评估了木犀草素对主动脉根部的脂质堆积。实验结果表明,木犀草素能够减少该处的脂质堆积,提示其具有减缓动脉粥样硬化的作用。

本研究证实了木犀草素能够通过调控氧化损伤相关的酶与肝细胞凋亡保护高脂饲料诱导的肝脏脂肪变性以及肝损伤,同时还能减缓动脉粥样硬化的形成。这为我们后续进一步深入机制研究提供了实验基础。因此,木犀草素可能是一个潜在的药物来预防慢性病的发生,而其临床应用还需进一步研究。

参考文献

- [1] 金书仪. 权威专家独家解读—慢性疾病正在窒息中国[J]. 中国网络传播中国专家视野, 2011, 12(7): 9-23.
- [2] Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, et al. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2007, 27: 423-433.
- [3] Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33: 525-540.
- [4] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"[J]. Gastroenterology, 1998, 114: 842-845.
- [5] Eslamparast T1, Eghtesad S1, Poustchi H, et al. Recent advances in dietary supplementation, in treating non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2015, 7(2): 204-212.
- [6] Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, et al. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis[J]. World J Hepatol, 2015, 7(10): 1325-36.
- [7] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead[J]. Cell, 2001, 104: 503-516.

(下接第 1151 页)

系。本研究表明施用复合肥能对丹参的连作障碍有一定的修复作用,但效果不如微生物肥明显,可能与微生物肥含多种植物营养成分有关。值得注意的是微生物 + 复合肥修复效果不如单独施用微生物肥或复合肥,是否与复合肥使用量较大有关系值得进一步探讨(一般复合肥作基肥施用量为 60 ~ 75 kg)。

中药作用的特点是多种有效成分综合作用,目前中药质量评价主要以化学方法为主,通过一个或几个成分的含量来评价药材的质量;然而几个有效成分的含量能否全面反应药材的质量仍需进一步研究,因此以简单、可靠的药效指标直接评价药材的质量也是很好的研究方法。1,1-二苯基-2-苦肼基自由基(DPPH)是一种稳定的以氮为中心的自由基,常用于体外评价物质的抗氧化能力。丹参为中药活血化瘀常用药现代药理研究表明其在心血管及抗氧化方面具有活性,因此可以通过测定丹参药材清除 DPPH 自由基的能力从抗氧化的角度来评价丹参药材的质量。本研究表明连作虽然对丹参的有效成分含量的影响不明显,但对丹参的抗氧化活性产生明显影响,这一点值得特别注意。从另外一方面来看,仅以有效成分含量多少来评价药材的质量存在一定

的缺陷。

参考文献

- [1] Wang X B, Morris-Natschke S L, Lee K H. New Developments in the Chemistry and Biology of the Bioactive Constituents of Tanshen[J]. Med. Res. Rev, 2007, 27(1): 133 - 148.
 - [2] 刘梅, 夏鑫华, 张志敏, 等. 丹参素、原儿茶醛、咖啡酸和丹酚酸 B 体外抗氧化活性比较研究[J]. 中药材, 2009, 32(2): 265 - 267.
 - [3] Weng X C, Gordon M H. Antioxidant Activity of Quinones Extracted from Tanshen (*Salvia Miltiorrhiza* Bunge) [J]. Journal of Agric. and Food Chem, 1992, 40(8): 1331 - 1336.
 - [4] 张辰露, 孙群, 叶青. 连作对丹参生长的障碍效应[J]. 西北植物学报, 2005, 25(5): 1029 - 1034.
 - [5] Liu A H, Lin Y H, Yang M, et al. Development of the fingerprints for the quality of the roots of *Salvia miltiorrhiza* and its related preparations by HPLC-DAD and LC - MS [J]. Journal of Chromatography B, 2007, 846: 32 - 41.
 - [6] 夏鑫华, 刘梅, 张志敏等. 丹参中水溶性化学成分体外抗氧化活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5): 1085 - 1086.
 - [7] 郑良永, 胡剑非, 林昌华, 等. 作物连作障碍的产生及防治[J]. 热带农业科学, 2005, 25(2): 58 - 62.
 - [8] 张梦昌, 金裕姬, 马晶. 老参地改良后微生物生态类群的变化[J]. 吉林农业大学学报, 1990, 12(4): 42 - 46.
- (2015 - 06 - 29 收稿 责任编辑: 洪志强)
-
- (上接第 1147 页)
- [8] Lonardo A, Sookoian S, Chonchol M, et al. Cardiovascular and Systemic Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Atherosclerosis as a Major Player in the Natural Course of NAFLD [J]. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19: 5177-5192.
 - [9] Kritas SK, Saggini A, Varvara G, et al. Luteolin inhibits mast cell-mediated allergic inflammation[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2013, 27(4): 955-959.
 - [10] Pandurangan AK, Esa NM. Luteolin, a bioflavonoid inhibits colorectal cancer through modulation of multiple signaling pathways: a review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(14): 5501-5508.
 - [11] Park SH, Jang JH, Li MH et al. Nrf2-mediated heme oxygenase-1 induction confers adaptive survival response to tetrahydropapaveroline-induced oxidative PC12 cell death. Antioxid [J]. Redox Signal, 2007, 9(12): 2075-2086.
 - [12] Sun GB, Sun X, Wang M, et al. Oxidative stress suppression by luteolin-induced heme oxygenase-1 expression[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 265(2): 229-240.
 - [13] Sun X, Sun GB, Wang M, et al. Protective Effects of Cynaroside A against H₂O₂-Induced Apoptosis in H9c2 Cardiomyoblasts[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(8): 2019-2029.
 - [14] Jiang D, Li D, Wu W. Inhibitory effects and mechanisms of luteolin on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells[J]. Nutrients, 2013, 5(5): 1648-1659.
 - [15] Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects[J]. Nutr Metab Cardiovasc, 2005, 15(3): 188-197.
 - [16] Alkhoury N, Carter-Kent C, Feldstein AE. Apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(2): 201-212.
 - [17] Sun GB, Qin M, Ye JX, et al. Inhibitory effects of myricitrin on oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 271(1): 114-126.
 - [18] Tous M, Ferré N, Camps J, et al. Feeding apolipoprotein E-knockout mice with cholesterol and fat enriched diets may be a model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Mol Cell Biochem, 2005, 268(1-2): 53-58.
 - [19] 陈洪忠, 李海珍, 任冬梅. 木犀草素对 EA. hy926 细胞 Nrf2 信号通路的激活作用及 H₂O₂ 致氧化损伤的保护作用[J]. 山东大学学报: 医学版, 2014, 52(11): 6-11.
 - [20] 李梦雯, 于东升, 田友清, 等. 木犀草素对心肌细胞物理性及化学性缺氧/复氧损伤的作用[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(17): 1257-1261.
 - [21] Nakamura Y, Mizuguchi T, Tanimizu N, et al. Preoperative hepatocyte transplantation improves the survival of rats with nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis after partial hepatectomy [J]. Cell Transplant, 2014, 23(10): 1243-54.
- (2015 - 06 - 29 收稿 责任编辑: 洪志强)