

栀子苷干预 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞 炎症反应递质的研究

纪雯婷¹ 尹湘君¹ 刘姝伶¹ 张海霞¹ 王雪茜² 魏 玮²

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 中国中医科学院望京医院,北京,100102)

摘要 目的:通过比较栀子苷水提液、栀子苷标准品与栀子苷敲除液对 LPS 刺激巨噬细胞产生炎症反应的干预,探究栀子苷主要成分栀子苷的抗炎作用。方法:分别检测栀子苷水提液、栀子苷标准品、50% 栀子苷敲除液对巨噬细胞的毒性;设立空白对照组、LPS 模型组、栀子苷水提液组、栀子苷标准品组、50% 栀子苷敲除液组、50% 栀子苷回填组,检测各组对 LPS 刺激巨噬细胞后释放 NO 以及分泌 IL-6 和 TNF- α 的干预作用比较。结果:LPS 刺激巨噬细胞后 NO 释放增多($P < 10^{-4}$),而栀子苷水提液、栀子苷标准品、栀子苷敲除液均能降低 LPS 刺激巨噬细胞后 NO 的释放,其中栀子水提液、50% 栀子苷敲除液以及 50% 栀子苷回填液的作用最强,且其作用差异无统计学意义($P < 10^{-2}$)。而栀子苷标准品的作用相对较小($P < 0.05$)。LPS 刺激巨噬细胞后,巨噬细胞分泌 TNF- α 与 IL-6 较空白对照组增加($P < 10^{-4}$),栀子水提液干、栀子苷标准品、50% 栀子苷敲除液以及含 50% 栀子苷的栀子水提液干预后,能降低上述细胞因子的分泌($P < 0.05$)。结论:栀子中栀子苷与其他成分均具有一定的抗炎作用,各成分之间的抗炎作用各有侧重。

关键词 栀子苷标准品;栀子水提液;栀子敲除液;LPS;巨噬细胞;IL-6;TNF- α ;NO

Study on Geniposide Intervening LPS-induced Inflammatory Mediators in RAW264.7 Macrophages

Ji Wengting¹, Yin Xiangjun¹, Liu Shuling¹, Zhang Haixia¹, Wang Xueqian¹, Wei Wei²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To explore the anti-inflammatory effects of geniposide, a main component of Fructus Gardeniae, by comparing the intervention in aqueous extract of gardenoside, the standard product of geniposide and geniposide-knockout liquid on LPS-stimulated macrophage. **Methods:** Geniposide aqueous extract, geniposide standard product and 50%-geniposide-knockout liquid were used to detect macrophage cytotoxicity. The control group, LPS model group, and aqueous extract of geniposide liquid group, geniposide standard product group, 50%-geniposide-knockout liquid group and 50%-geniposide-backfill liquid group were set up separately. The levels of NO, IL-6 and TNF- α in each group were detected in LPS-stimulated macrophages. **Results:** NO release was increased in LPS-stimulated macrophages ($P < 10^{-4}$), and aqueous extract geniposide, geniposide standard product, and geniposide-knockout liquid reduced the release of NO. Among them, the effects of geniposide aqueous extract, 50%-geniposide-knockout liquid and 50%-geniposide-backfill liquid were the strongest ($P < 10^{-2}$), and there was no significant difference. The effects of geniposide standard product was relatively small ($P < 0.05$). After stimulated by LPS, macrophages secreted more TNF- α and IL-6 than the control group ($P < 10^{-4}$), while geniposide aqueous extract, geniposide standard product, 50%-geniposide-knockout liquid and 50%-geniposide aqueous extract could reduce the secretion of cytokines ($P < 0.05$). **Conclusion:** Geniposide and other components of gardenia have a certain anti-inflammatory effect, and the anti-inflammatory effects of the various components have different emphases.

Key Words Geniposide standard; Gardenia aqueous extract; Geniposide-knockout liquid; LPS; Macrophages; IL-6; TNF- α ; NO

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.054

栀子是目前公认从古沿用至今的品种,在历代本草中均有详细论述。其首载于《神农本草经》,被列为中品,主治“五脏邪气”“胃中热气”^[1]。《本草纲目》中详细论述了栀子的作用,后代医家更是多有

发挥,总的来说,栀子具有能清热,降火、止血的功效^[2-6]。现代药理学研究证明,栀子苷中含有有机酸类化合物、挥发油类,黄酮类、香豆素类及其他多种化合物及微量元素^[7-9],可用于中枢神经系统疾

基金项目:国家自然科学基金项目(81373886)——利用单克隆抗体特异性敲除技术解析栀子苷与栀子药效关联性的研究

作者简介:纪雯婷(1990.10—),女,在读博士研究生,研究方向:中医临床基础专业,E-mail:1422407135@qq.com

通信作者:王雪茜(1979.05—),女,博士,教授,副主任医师,博士研究生导师,研究方向:经方防治常见病、疑难病研究,E-mail:shirlyding@163.com

病^[10-11]、糖尿病^[12-13]、心血管系统疾病、等^[14-15]。此外, 梔子具有强大的抗炎作用^[16-17]。研究证明, 梔子能抑制炎症反应分子 NO 以及炎症反应分子 TNF- α 等的作用^[18]。

梔子苷, 属于环烯醚萜类化合物, 是梔子中的主要成分^[19]。梔子强大的抗炎作用是由梔子苷单独发挥, 还是梔子中的其他成分主导, 其研究结果尚不明确。本实验比较梔子苷水提液、梔子苷标准品、50% 梔子苷敲除液、50% 梔子苷回填液对 LPS 刺激巨噬细胞后分泌 NO 与细胞因子 IL-6 及 TNF- α 的调控, 试探究梔子发挥抗炎功效的主要成分。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞 细胞为小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7)购买于协和细胞资源中心。

1.1.2 药物 梔子购于北京同仁堂科技发展股份有限公司, 梔子苷标准品(贵州迪大, a0057), 梔子苷敲除液自备。

1.1.3 试剂与仪器 CO₂ 培养箱(Thermo Fisher scientific 公司), 离心机(Eppendorf 公司), 胎牛血清(GBICO 公司, 10099141), DMEM 培养基(GBICO 公司, 11995065), PBS(南京凯基公司, KGB5001), 青链霉素(Hyclone 公司, SV30010), 脂多糖 LPS(Sigma 公司, L2630-100MG), TFN- α ELISA 试剂盒(Protein-tech 公司, KE10002)和 IL-6ELISA 试剂盒(Protein-tech 公司, KE10007), E-Plate 板(艾森生物有限公司, 00300600890), 一氧化氮检测试剂盒(碧云天公司, S0021)

1.2 方法

1.2.1 干预药物的制备 梔子水提液: 梔子 100 g, 用超纯水煎煮药物 1 h, 浓缩药物浓度至 1 g/mL。高速离心 2 次, 5 000 r/min, 离心 10 min/次, 收集上清, 用 0.22 μ m 的微孔滤器过滤除菌并分装, 置 -20 $^{\circ}$ C 冻存备用。50% 梔子苷敲除液: 梔子苷免疫亲和色谱巧除法进行^[20], 敲除约 50% 的梔子苷, 敲除液放入 -20 $^{\circ}$ C 冻存备用。50% 梔子苷回填液用梔子苷水提液会回填 50% 梔子苷标准品, 放入 -20 $^{\circ}$ C 冻存备用。

1.2.2 分组与模型制备 收集培养的巨噬细胞, 调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL, 种于 24 孔培养板中, 每孔 500 μ L。设立空白对照组、LPS 模型组、梔子苷水提液组、梔子苷标准品组、50% 梔子苷敲除液组、50% 梔子苷回填组。除空白对照组外, 其余各组均加入 LPS 建立炎症反应模型, 使 LPS 浓度达 1 μ g/

mL, 空白组则加入等量培养基。

1.2.3 给药方法 梔子苷水提液组, 梔子苷标准品组以及 50% 梔子苷敲除液组分别加入相应药物, 经调整药物浓度, 使梔子苷含量相同而 50% 梔子苷回填液组加入梔子苷回填液, 使回填液组梔子苷含量是上述 3 组中梔子苷的 2 倍。空白对照组与模型组 LPS 模型组加入等量培养基, 使各组终体积相同。把细胞培养板放置于 37 $^{\circ}$ C、含 5% CO₂、饱和湿度培养箱中培育 24 h 后, 收取各组细胞上清, 放入 -20 $^{\circ}$ C 冻存备用。

1.2.4 检测指标与方法

1.2.4.1 梔子水提液、梔子苷标准品及 50% 梔子苷敲除液对巨噬细胞的毒性作用 按照 RTCA 仪器说明操作。本实验采用无标记细胞功能分析技术(Real Time Cellular Analysis, RTCA), 能高效率、客观、完整的获取细胞的毒性动力学曲线。收集培养的巨噬细胞, 调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL, 吹打均匀, 加入 16 孔板, 100 μ L/孔, 10 倍稀释等比例稀释梔子水提液、梔子苷标准品及 50% 梔子苷敲除, 按顺序加入 16 孔中, 每个浓度药物设 3 复孔, 把细胞培养板放置于 RTCA 仪之中培育 72 h 后, 结束实验, 记录干预 24 h 实验数据并分析。

1.2.4.2 Griess 法检测各组 NO 含量 按照说明书法检测 NO 的含量。取各组细胞培养上清液 50 μ L 加入 96 孔板中, 每组设 6 个复孔, 依次加入氨基苯磺酸、萘基乙二胺, 室温避光孵育 10 min, 酶标仪 540 nm 波长检测, 并计算出各组 NO 的含量(浓度)。

1.2.4.3 ELISA 法检测细胞培养上清 IL-6 与 TNF- α 含量 按照试剂盒说明书推荐方法测定。根据说明书要求配制标准品液、 $10 \times$ 标本稀释液及洗涤液。于 96 孔酶标板中每孔各加入标准品与待测样品 100 μ L, 将反应板充分混匀后置 37 $^{\circ}$ C 2 h, 用洗涤液将反应板充分洗涤 4 ~ 6 次, 向滤纸上印干; 每孔加入蒸馏水和第一抗体工作液各 100 μ L(空白除外), 将反应板充分混匀后置 37 $^{\circ}$ C 1 h, 同前洗板; 每孔加酶标抗体工作液 100 μ L。将反应板置 37 $^{\circ}$ C 30 min, 同前洗板; 每孔加入底物工作液 100 μ L, 置 37 $^{\circ}$ C 暗处反应 10 min; 每孔加入 100 μ L 终止液混匀; 5 min 内用酶标仪检测 OD 值, 计算出各组相应 IL-6 与 TNF- α 含量。

1.3 统计学方法 采用 SAS 8.3 版本进行数据处理, 各种计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组采用单因素方差分析, SNK 两两比较; 2 组比较用独立 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 梔子水提液、梔子苷标准品、50% 梔子敲除液对巨噬细胞的毒性研究 实验可知,梔子水提液与梔子苷表标准品对巨噬细胞毒性很小,细胞培养 24 h 后,10 mg/mL 的梔子水提液与梔子苷标准品对巨噬细胞较空白对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而浓度为 150 $\mu\text{g/mL}$ 的 50% 梔子苷敲除液干预巨噬细胞 24 h 后即可表现出细胞毒性 ($P < 0.05$)。值得注意的是,50% 的梔子苷敲除液在干预巨噬细胞的过程中,随着敲除液浓度的增大,巨噬细胞的细胞指数反而上升,具有一定的促细胞增殖作用,75 $\mu\text{g/mL}$ 的敲除液效果最为突出 ($P < 10^{-4}$)。后续实验各组干预药物的浓度依据 50% 敲除液毒性浓度进行选择。

2.2 各组巨噬细胞炎性反应递质 NO 表达 (Griess

法)实验可知,LPS 刺激巨噬细胞后 NO 释放增多 ($P < 10^{-4}$),而梔子苷水提液、梔子苷标准品、梔子苷敲除液均能降低 LPS 刺激巨噬细胞后 NO 的释放,其中梔子水提液、50% 梔子苷敲除液以及 50% 梔子苷回填液的作用最强,且作用差异有统计学意义 ($P < 10^{-2}$)。而梔子苷标准品的作用相对较小 ($P < 0.05$)。

表 1 实验各组细胞上清 NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/mL}$)

组别	NO
空白对照组	0.00 $\pm$ 0.00
LPS 模型组	5.85 $\pm$ 0.28 ****
梔子水提液组	4.12 $\pm$ 0.38 **** $\Delta\Delta$
梔子苷标准品组	4.97 $\pm$ 0.37 **** Δ
50% 梔子苷敲除液组	1.73 $\pm$ 0.88 * $\Delta\Delta$
50% 梔子苷回填液组	4.04 $\pm$ 0.49 *** $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 10^{-2}$, *** $P < 10^{-3}$, **** $P < 10^{-4}$;与 LPS 模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 10^{-2}$

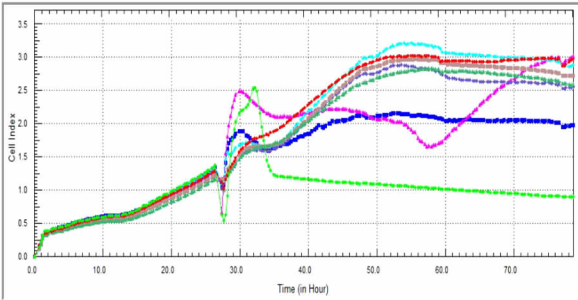


图 1 梔子水提液对巨噬细胞的毒性研究

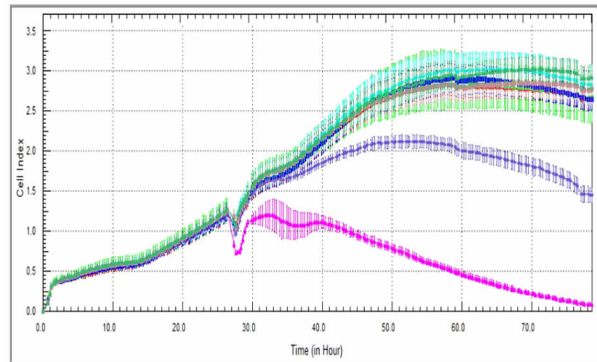
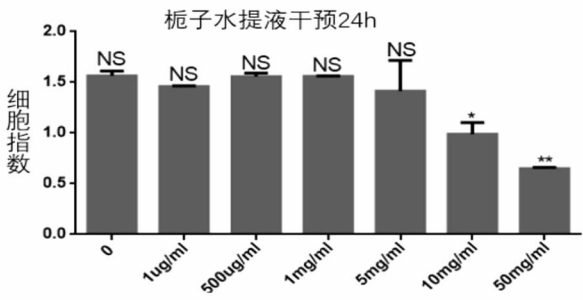


图 2 梔子苷标准品对巨噬细胞的毒性研究

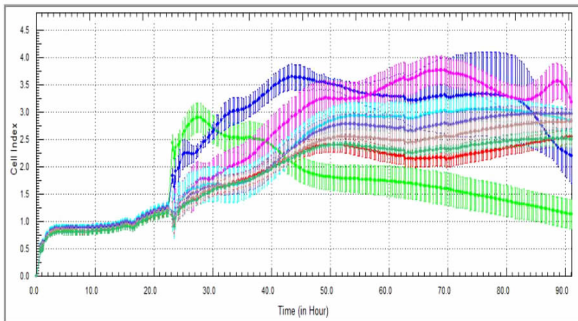
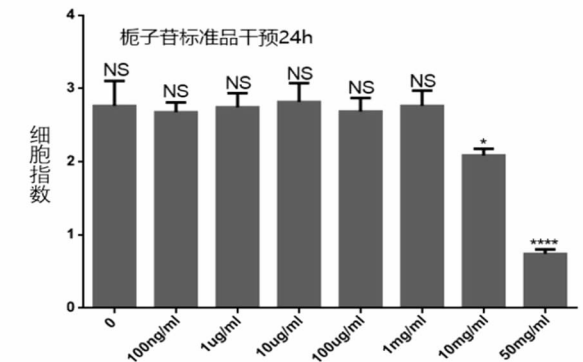
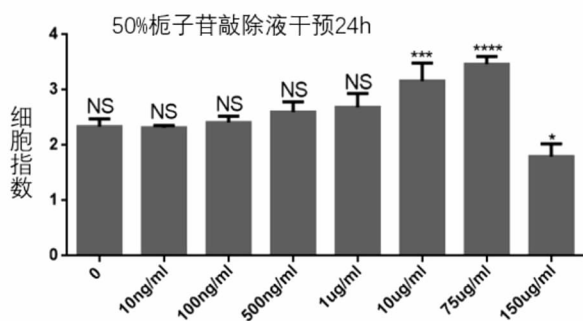


图 3 50% 梔子苷敲除液对巨噬细胞的毒性研究



注:图 1、图 2、图 3 中 RTCA 法检测梔子水提液、梔子苷表标准品以及 50% 梔子苷敲除液对巨噬细胞的毒性研究,与空白对照组 (0 mg/mL) 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 10^{-2}$, *** $P < 10^{-3}$, **** $P < 10^{-4}$, NS:差异无统计学意义

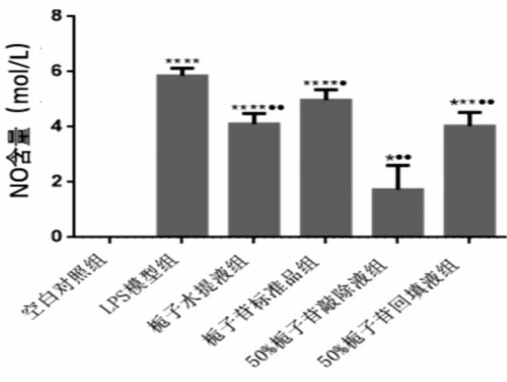


图4 检测各组 NO 的表达统计结果

注:与空白组比较* $P < 0.05$,** $P < 10^{-2}$,*** $P < 10^{-3}$,**** $P < 10^{-4}$;与LPS组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 10^{-2}$

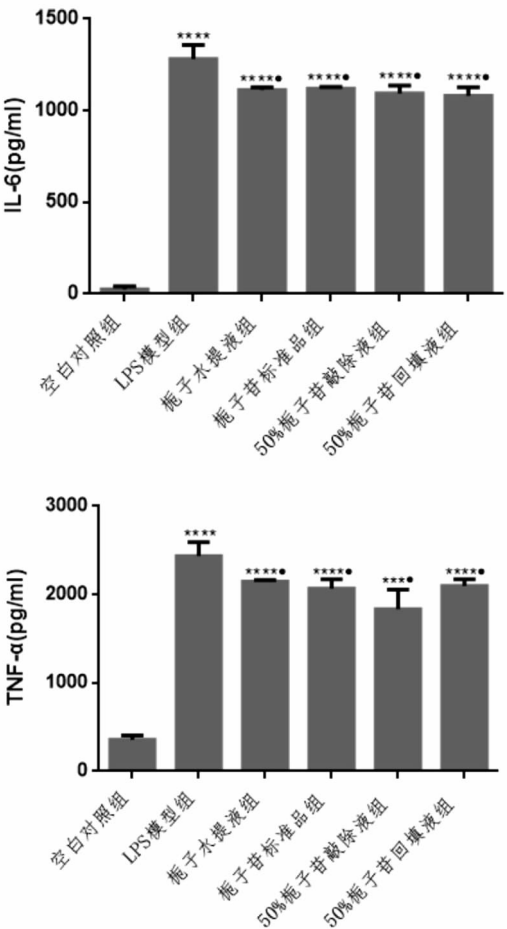


图5 检测各组 IL-6 与 TNF-α 的表达统计结果

注:与空白组比较* $P < 0.05$,** $P < 10^{-2}$,*** $P < 10^{-3}$,**** $P < 10^{-4}$;与LPS组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 10^{-2}$

2.3 各组巨噬细胞 IL-6 与 TNF-α 炎症反应因子表达 (ELISA 检测) 实验可知 LPS 刺激巨噬细胞后,巨噬细胞分泌 TNF-α 与 IL-6 较空白对照组增加($P < 10^{-4}$),栀子水提液干、栀子苷标准品、50% 栀子苷敲除液以及含 50% 栀子苷的栀子水提液干预后,能降低上述细胞因子的分泌($P < 0.05$),但各组调控作

用差异无统计学意义。

表2 实验各组细胞上清中 IL-6 与 TNF-α 水平
($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-6	TNF-α
空白对照组	25.48 ± 16.25739	355.88 ± 49.31
LPS 模型组	1281.15 ± 76.74 ****	2432.89 ± 159.08 ****
栀子水提液组	1113.47 ± 14.73 ****△	2146.10 ± 20.51 ****△
栀子苷标准品组	1120.41 ± 8.86 ****△	2067.81 ± 104.46 ****△
50% 栀子苷敲除液组	1094.11 ± 42.54 ****△	1833.47 ± 224.03 ****△
50% 栀子苷回填液组	1080.78 ± 47.67 ****△	2098.54 ± 75.77 ****△

注:与空白对照组比较* $P < 0.05$,** $P < 10^{-2}$,*** $P < 10^{-3}$,**** $P < 10^{-4}$;与LPS模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 10^{-2}$

3 讨论

经 LPS 刺激的巨噬细胞是成熟的炎症反应模型^[21]。在炎症反应过程中,巨噬细胞作为重要的效应细胞,一方面通过抗原识别及呈递,激活免疫反应;另一方面分泌大量的炎症反应递质,导致广泛的炎症反应级联反应^[22]。NO 作为主要的炎症反应递质,在炎症反应的发生和发展中发挥着重要作用。实验结果可知,栀子水提液、栀子苷标准品、50% 栀子苷敲除液、以及 50% 栀子苷回填液均对 NO 的分泌有抑制作用。其中,栀子苷标准品的作用较其他温和。可见,栀子中并不是单一成分栀子苷对 NO 的分泌起到抑制作用,栀子苷中的其他成分对 NO 的抑制作用可能更大。

TNF-α 与 IL-6 均是巨噬细胞在炎症反应中分泌的非常重要的促炎因子和调节免疫因子^[23]。LPS 刺激巨噬细胞促进 IL-12、IFN-γ、IL-6、IL-1β 等细胞因子的分泌^[24]。IL-6、TNF-α 细胞因子的增多,无疑介导或加重机体炎症反应。当栀子水提液、栀子苷标准品、50% 栀子苷敲除液、以及 50% 栀子苷回填液均对 TNF-α 与 IL-6 的分泌有抑制作用,且作用差异无统计学意义。可见栀子苷在栀子抗炎这一功效中发挥了作用,这种抗炎作用可能与栀子苷的含量相关。一定范围内的栀子苷能较为稳定的发挥抗炎功效。此外,栀子中的其他成分也不能排除其抗炎的效能,其很可能与栀子苷共同调节炎症反应,使炎症反应的其他症状得到改善。

综上所述,栀子具有强大的抗炎作用,这种功效不仅仅体现在其主要成分栀子苷上,栀子中的其他成分也发挥了抗炎的作用。且栀子中不同成分很可能从不同的方面调节炎症反应,成分之间可能具有相互协助或者抑制的作用,从而改善炎症反应。本次实验仅从炎症反应下游的致炎成分展开,尚需要进一步研究栀子苷与栀子在其他药效作用上的关联性,全面了解栀子苷对栀子的药效贡献。

参考文献

- [1] 陈瑞生, 陈相银. 栀子的鉴别[J]. 首都医药, 2010, 17(13): 38.
 - [2] 孟祥乐, 李红伟, 韩永龙, 等. 栀子-连翘药对清热、利胆作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, (7): 1486-1491.
 - [3] 张利敏, 侯志飞, 崔蕾, 等. 栀子炮制品研究进展[J]. 河北医药, 2013, (19): 2988-2989.
 - [4] 徐莘. 焦栀子炮制机制及质量研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
 - [5] 杨宜花, 洪婷. 中药栀子复方配伍中的功效发微[J]. 中医文献杂志, 2016, 34(5): 24-26.
 - [6] 马丽. 浅论焦栀子的药理作用及用其治疗血证的效果[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(9): 21-22.
 - [7] 杨全军, 范明松, 孙兆林, 等. 栀子化学成分、药理作用及体内过程研究进展[J]. 中国现代中药, 2010, 12(9): 7-12.
 - [8] 刘益华, 李晶, 林曼婷, 等. 栀子有效成分栀子苷的现代研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(6): 406-409.
 - [9] 王亭. 中药栀子有效成分及药理作用的研究进展[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1782-1784.
 - [10] 王竞涛, 龚记叶, 黄志远, 等. 黄芩苷与栀子苷相使配伍治疗脑血管病的机制研究进展[J]. 中国全科医学, 2014, (24): 2885-2889.
 - [11] 李敏, 王斌, 曹慧, 等. 基于 AQP4、P-gp 黄芩苷、栀子苷配伍对缺血/再灌注损伤大鼠血脑屏障保护机制研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 443-444.
 - [12] 姚冬冬, 舒雯, 杨蕾, 等. 栀子及其活性成分栀子苷防治糖尿病作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1368-1373.
 - [13] 付正伟. 栀子苷治疗脑缺血损伤的分子机制研究[J]. 河南中医, 2014, 6(11): 97-98.
 - [14] 张海燕. 栀子苷/黄芩苷心血管作用及应用于血管支架药物涂层研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2014.
 - [15] 赵飞, 巩凡, 李晓亮, 等. 急性闭合性跟腱断裂 28 例患者的 5 年随访研究[J]. 中华显微外科杂志, 2017, 40(4): 324-327.
 - [16] 万亮琴, 张子剑, 谭琰, 等. 栀子及栀子苷抗炎作用机制的最新研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(3): 80-83.
 - [17] 江国杰. 中药栀子不同炮制方法的含量变化与抗炎效果的影响[J]. 北方药学, 2015, 12(12): 106-107.
 - [18] 蔡智慧, 王晋, 郑亚萍. 栀子苷对通过 TLR4-NF- κ B 信号通路抑制缺氧/复氧心肌细胞前炎症反应因子释放的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(2): 234-237.
 - [19] 冯筱懿. 中药栀子及其成分栀子苷对肾脏毒性及机制初步研究[D]. 北京: 首都医科大学, 2016.
 - [20] 王梓淞. 基于单克隆抗体特异性敲除技术的栀子苷与栀子改善 HUVEC 细胞氧化应激损伤作用的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
 - [21] 王艳艳. LPS-TLR4 复合物的内化在 LPS 诱导巨噬细胞活化中的作用及其机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
 - [22] 徐志鹏, 左国平, 靳建亮. 巨噬细胞异质性及其在炎症反应调控中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(12): 1711-1714.
 - [23] 董玉, 杨爱雄, 戚好文, 等. 白藜芦醇对小鼠肺泡巨噬细胞释放 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(9): 1131-1133.
 - [24] 杨雪梅, 吴刚. 苦参碱抑制 LPS 诱导巨噬细胞 IL-1 β 、TNF- α 分泌及机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(6): 820-824, 837. (2017-12-17 收稿 责任编辑: 芮莉莉)
-
- (上接第 2584 页)
- [6] Gao B, Doan A, Hybertson BM. The clinical potential of influencing Nrf2 signaling in degenerative and immunological disorders[J]. Clin Pharmacol, 2014, 6: 19-34.
 - [7] 刘冲, 彭御冰, 王忠. Keap1-Nrf2-ARE 信号通路在多器官疾病中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2015, (2): 239-243.
 - [8] 胡流芳, 王迎, 任汝静, 等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制[J]. 国际药学研究杂志, 2016, (1): 146-152, 166.
 - [9] Liu J, Zhou ZX, Zhang W, et al. MPChanges in hepatic gene expression in response to hepatoprotective levels of zinc[J]. Liver International, 2009, 29(8): 1222-1229.
 - [10] In Woo Lee, Hee Yoon Choi, et al. Saeng-Kankunbi-Tang Protects Liver against Oxidative Damage through Activation of ERK/Nrf2 Pathway[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2016, 22(8): 1-10.
 - [11] 那淑媛, 朱银洪. GST 和 GDH 在抗结核药物引起肝损伤中的水平改变及临床意义[J]. 浙江实用医学, 2014, (5): 319-321.
 - [12] 武志明, 任锋, 刘焱, 等. HO-1 诱导对大鼠急性肝损伤的保护作用及其机制[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2007, 16(2): 165-168.
 - [13] Zhang JQ, Shi L, Xu XN, et al. Therapeutic detoxification of quercetin against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice and its mechanism[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(12): 1039-47.
 - [14] Jiang T, Huang Z, Lin Y, et al. The protective role of Nrf2 in STZ-induced diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2010, 59(4): 850-860.
 - [15] 邓青芳, 周欣, 陈华国. 多糖抗肝损伤作用及其机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 2958-2967.
 - [16] Zhengyang Z, Xiaojin L, Tuo L, et al. Polypeptide from Chlamys farrieri inhibits UVB-induced apoptosis of HaCaT cells via iNOS/NO and HSP90[J]. 中国海洋湖沼学报(英文版), 2009, 27(3): 594-599. (2017-03-30 收稿 责任编辑: 杨阳)