免疫功能降低,从而严重影响生活质量。同时,机体免疫力减退,又进一步导致肿瘤的发展和恶化。本研究中,两组 QLQ - CCC 量表评分均降低,但研究组 QLQ - CCC 量表评分较对照组均较高($P < 0.01$),并 KPS 评分较高($P < 0.05$),这可能与催熟树突状细胞,从而激活和刺激 T 细胞,加强机体免疫功能有关,其具体机制有待于进一步探讨。

有关 rmhTNF 毒性不良反应,国内外文献均有报道。本研究中观察到与 rmhTNF 有关不良反应有畏寒、发热症状,不需做特殊治疗,亦不影响化疗疗效,并停药后均能自行消失。本研究还显示,截至随访日期,研究组生存率高于对照组($P < 0.05$),表明 rmhTNF 联合多西他赛加顺铂可延长晚期 NSCLC 患者生存时间,并提高生存率。综上所述,rmhTNF 联合多西他赛加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌效果确切,能改善机体功能状况和生活质量,并毒性不良反应较轻,均能耐受,有效提高生存率和生活质量,值得临床推广与应用。

参考文献

1 任军龙,薛磊,孙光远,等. 胸腔镜下肺癌根治术治疗早期非小细胞肺癌临床观察[J]. 山东医药,2015,55(23):48 - 50

2 金静思,贺巾钊,周黎明. 非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(17):881 - 885

3 Yun M, Kim EO, Lee D, *et al*. Melatonin sensitizes H1975 non - small - cell lung cancer cells harboring a T790M - targeted epidermal growth factor receptor mutation to the tyrosine kinase inhibitor gefitinib [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3): 865 - 872

4 罗阔,杨志祥. 晚期非小细胞肺癌的化学治疗进展[J]. 中国医药导报,2015,12 (8):37 - 41

5 Yoh K, Kubota K, Ohmatsu H, *et al*. Feasibility study of zoledronic acid plus cisplatin - docetaxel as first - line treatment for advanced non - small cell lung cancer with bone metastases [J]. Anticancer Res, 2012, 32(9): 4131 - 4135

6 穆海玉,沈春燕,胡素萍. 重组改构人肿瘤坏死因子联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2008,13(10):884 - 887

7 王怀碧,李封,陶劲,等. 低剂量重组改构人肿瘤坏死因子联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(30):72 - 73

8 Jang HJ, Kim BC, Kim HS, *et al*. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on computed tomography in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Oncology, 2014, 86(86): 117 - 121

9 赵铎,高宝安. 中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展[J]. 海南医学,2016,27 (3):438 - 441

10 邓新娜,赵淑芳,李阳,等. 康莱特注射液联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(18):1951 - 1953

11 李俊,焦俊云. 多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2014,14(9):1256 - 1258

12 梁勇. 多西他赛联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(9):1129 - 1130

13 Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, *et al*. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non - small - cell lung cancer (LUME - Lung 1): a phase 3, double - blind, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 143

14 刘太省,吴华,庄贤勉,等. 铂类联合多西他赛或长春瑞滨一线治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国肺癌杂志,2014,17(4):327 - 335

15 任莉,周清华,勾红峰,等. 重组改构人肿瘤坏死因子与化疗联合治疗非小细胞肺癌临床疗效及生存情况观察[J]. 华西医学,2008,23(3):521 - 522

16 米丽丽,王伟,王瑞,等. 重组改构人肿瘤坏死因子联合 TC 方案术后辅助治疗非小细胞肺癌的效果[J]. 实用医学杂志,2013,29(18):3051 - 3053

17 马杰,孙茜,李银平. 重组改构人肿瘤坏死因子联合常规化疗治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的系统评价[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19 (5):296 - 299

18 陈旭芳,梁莉,宫薇薇,等. 晚期非小细胞肺癌血清 CEA、CA125 与 Cyfra21 - 1 联合检测临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2016,19(6):826 - 830

(收稿日期:2017 - 09 - 01)
(修回日期:2017 - 09 - 10)

红花提取物对肝纤维化大鼠肝线粒体的作用

胡志伟

摘　要　目的　探讨红花提取物对肝纤维化大鼠肝细胞线粒体的保护作用。**方法**　二乙基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型,实验组口服红花提取物,分离各组肝组织细胞线粒体,观察肝细胞线粒体形态学改变,检测 MDA 和 SOD 在肝细胞线粒体中的水

作者单位:010017　呼和浩特,内蒙古自治区人民医院肝胆外科

平。观察线粒体膜势能和线粒体 ATP 的水平改变,并观察线粒体的呼吸功能变化,以研究红花提取物对肝纤维化大鼠肝细胞线粒体是否具有保护作用。**结果** 正常组大鼠肝线粒体排列整齐、形态正常,对照组的大鼠线粒体肿胀且形态不规则,边界不清晰,且大小不一致,而实验组线粒体的肿胀、结构不清晰、大小不一等情况有明显改善;肝纤维化大鼠肝细胞线粒体中 MDA 的水平明显升高,而 SOD 的含量明显下降,红花提取物处理则能明显降低线粒体 MDA 的水平,并提高 SOD 的含量;与正常组相比,肝纤维化大鼠的线粒体膜势能明显降低,而红花提取物处理能够提高线粒体膜势能;大鼠由于肝纤维化可加重消耗肝细胞线粒体中的 ATP,而红花提取物能明显减少大鼠线粒体中的 ATP 消耗。与之一致的是,实验组大鼠线粒体中的磷氧比明显高于对照组。**结论** 红花提取物能明显降低大鼠肝纤维化诱导的肝细胞线粒体氧化应激。能维持肝细胞线粒体 ATP 水平、呼吸控制率及磷氧比来保护线粒体的功能。

关键词 红花提取物 二乙基亚硝胺 大鼠肝纤维化 线粒体功能

中图分类号 R657.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.027

Effects of Safflower Extract on Liver Tissue Cell Mitochondria of Hepatic Fibrosis in Rats. *Hu Zhiwei. Inner Mongolia People's Hospital Department of Hepatobiliary Surgery, Inner Mongolia 010017, China*

Abstract **Objective** To investigate the protective effect of safflower extract on hepatocyte mitochondria in hepatic fibrosis rats. **Methods** Rat model of hepatic fibrosis was induced by diethyl nitrosamine. Oral safflower extract was taken orally in the experimental group. Hepatic mitochondria were isolated from each group. Morphological changes of hepatocyte mitochondria were observed and MDA and SOD were detected in the level hepatocyte mitochondria. Observe changes in mitochondrial membrane potential and mitochondrial ATP levels and observe changes in mitochondrial respiratory function to investigate whether safflower extract has protective effects on hepatocyte mitochondria in rats with hepatic fibrosis or not. **Results** In the normal group, the rat mitochondria were arranged neatly and the morphology was normal. In the control group, the mitochondria of the rats were swollen with irregular morphology, the borders were unclear, and the sizes were inconsistent. In the experimental group, the mitochondria were swollen, the structures were not clear, and the sizes were different. The above condition is significantly improved; liver fibrosis in rats' mitochondria MDA levels increased significantly, while SOD content decreased significantly, safflower extract treatment can significantly reduce mitochondrial MDA levels, and it can increase SOD content. Compared with the normal group, the mitochondrial membrane potential of liver fibrosis rats was significantly reduced, while the safflower extract treatment can increase the mitochondrial membrane potential; due to liver fibrosis, rats can increase the consumption of ATP in liver mitochondria and safflower extract can significantly reduce ATP consumption in rat mitochondria. Consistent with this, the phosphor – to – oxygen ratio in the rat mitochondria of the experimental group was significantly higher than that of the control group. **Conclusion** The safflower extract can significantly reduce the hepatocyte mitochondrial oxidative stress induced by hepatic fibrosis in rats. It can maintain mitochondrial ATP level, respiratory control rate and phosphorus – oxygen ratio to protect mitochondrial function.

Key words Safflower extract; Diethyl nitrosamine; Hepatic fibrosis; Mitochondrial function

肝纤维化是一种较常见的慢性肝病,临床上主要表现为肝功能的损伤,严重时累及其他脏器组织。研究认为,肝纤维化的致病机制主要有肝成纤维细胞和肝星型细胞的增殖与迁移,炎症引起的氧化应激,以及肝细胞凋亡等[1]。近年来,肝纤维化的发生率日益升高,而因其病理病因复杂,使得其发病机制及治疗干预方法依然不甚明了,已经成为备受关注的社会健康问题。

目前关于肝纤维化的治疗,主要是通过药物干预的方式。因中药具有长期服用不良反应较小的特点,因此临床上常采用中药汤剂或中成药进行抗纤维化治疗[2,3]。其机制主要包括抑制病毒复制、减轻肝组织免疫损伤,减轻肝组织细胞炎性浸润、抑制肝细胞变性坏死,清除自由基、减轻肝组织细胞氧化损伤,提高肝细胞线粒体功能、抑制其凋亡、提高肝细胞的活性,改善肝脏组织的血液循环、促进肝细胞的再生等[4~7]。

红花为菊科植物,含有红花黄色素和红花苷,有抗凝血、抗血栓形成、增加冠状动脉血流量和降低冠状动脉阻力、扩张血管、改善微循环等作用。近年来关于红花在肝病中的研究也日益增多,但是,尽管红花在肝病中的治疗作用已经日益受到关注,然而其对肝纤维化抑制作用机制的研究仍不完善。

材料与方法

1. 肝纤维化模型建立及标本制备:Wistar 大鼠,雄性,鼠龄相同,体重 180 ~ 220g,常规条件下标准饲养,实验前适应性饲养 1 周。冷浸提取法获得红花提取物(CTLE)。大鼠随机分为 3 组,每组 10 只。第 1 组为正常组,每周腹腔注射 1 次生理盐水,每日口服生理盐水(SI),量同实验组,处理 8 周;第 2 组

为二乙基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型(对照组),每周腹腔注射 1 次 70mg/(2ml · kg)浓度的二乙基亚硝胺(DEN),每日口服生理盐水,处理 8 周;第 3 组为二乙基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型(实验组),每周腹腔注射 1 次 70mg/(2ml · kg)浓度的 DEN,每日口服 40mg/(10ml · kg)浓度的 CTLE,处理 8 周。在第 8 周处死大鼠并取大鼠肝组织等进行后续检测。

2. 电镜样品制备及肝细胞线粒体提取:取肝组织,依次固定、包埋、固化,常规 Masson 染色,光镜下观察肝组织切片,并利用超薄切片机切片,厚度约 60nm;然后予以醋酸铀 - 枸橼酸铅双染色处理,制备透射电镜样品,然后用透射电镜观察并采片。另取肝组织,差速离心法分离肝组织细胞线粒体。

3. 线粒体中 MDA、SOD 的测定:取肝组织线粒体溶液,采用比色法检测 MDA 和 SOD 的水平。利用 MDA 和硫代巴比妥酸发生反应可以产生红色产物的原理来测定 MDA 水平,利用 SOD 和二硫代二硝基苯甲酸发生反应可以生成黄色产物的原理来测定 SOD 水平。测定吸光度 A 值,分别按照 MDA 及 SOD 试剂盒说明书公式进行计算。

4. 线粒体膜势能的检测:利用线粒体膜电位试剂盒分别检测各组大鼠肝线粒体的跨膜电位。分光光度计测定各组吸光度 A 值,波长取 542nm。最后依据说明书公式计算,获得各组大鼠肝线粒体膜势能的值。

5. 线粒体 ATP 含量的测定:利用 ATP 检测试剂盒来测定各组大鼠肝线粒体的 ATP 含量,将肝组织细胞线粒体离心,然后取上清液,按照说明书操作,分别得到各组大鼠肝线粒体的 ATP 含量标准曲线,然后依据说明书计算方法分别得出各组大鼠肝线粒体的 ATP 含量。

6. 线粒体呼吸功能的测定:利用 Clark 氧化电极法来测定各组大鼠肝线粒体的呼吸功能。配制反应液。取线粒体溶液加至反应液中,先后测得呼吸 3 态和呼吸 4 态的各自氧消耗率。然后根据公式分别计算出各组大鼠肝线粒体的呼吸控制率(RCR)和磷氧比(P/O)的值,从而评测各组大鼠肝线粒体呼吸功能的改变。

7. 统计学方法:统计学分析使用 SPSS 16.0 软件进行,数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组数据之间采用 t 检验进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 红花提取物能明显改善大鼠肝组织结构纤维化:对各组大鼠所取肝组织进行切片及 Masson 染色。光学显微镜下观察结果显示,正常组肝组织结构整齐且正常;对照组的肝组织出现明显的纤维化及结节形成,并且可以看见明显的炎性细胞浸润和组织损伤,组织细胞形态出现异常;而经红花提取物处理的实验组,上述组织损伤得到明显减轻,可见纤维化及结节明显减少,炎性细胞浸润和组织细胞形态变化明显减弱(图 1)。

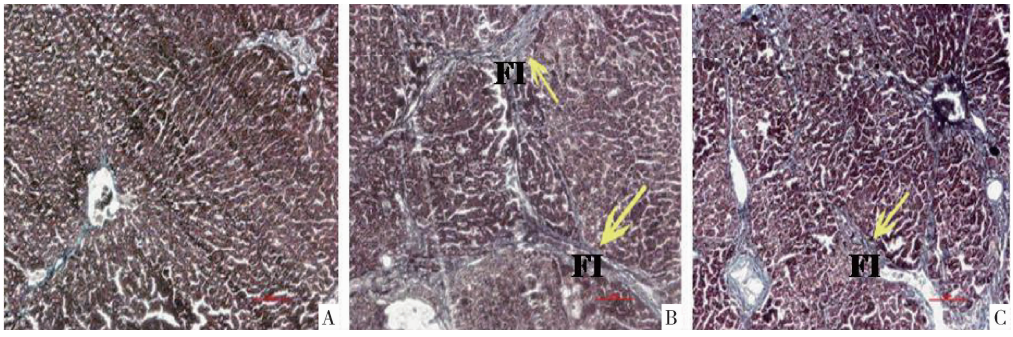


图 1　红花提取物对肝纤维化大鼠肝组织形态结构有保护作用(Masson, ×200)

A. 正常组(SI 组)大鼠肝组织结构;B. 对照组(DEN 组)大鼠肝组织结构;C. 实验组(DEN + CTLE 组)大鼠肝组织结构;FI. 纤维化

2. 红花提取物能够减轻肝纤维化导致的肝细胞线粒体形态改变:透射电镜下观察各组大鼠肝线粒体的结构变化,发现正常组大鼠肝线粒体形态正常,而肝纤维化对照组肝线粒体结构紊乱,具体表现为线粒体整体肿大、外形不规则、边界欠清晰等;而红花提取物处理的大鼠线粒体结构明显得到了改善,和正常组的大鼠肝线粒体存在类似的结构(图 2)。

3. 红花提取物能明显减轻肝纤维化引起的肝组织线粒体的氧化应激:结果发现,与正常组对比,二乙基亚硝胺诱导肝纤维化后对照组大鼠线粒体中的 MDA 水平明显升高, SOD 的含量明显下降,提示对照组中大鼠肝组织线粒体中存在显著升高的氧化应

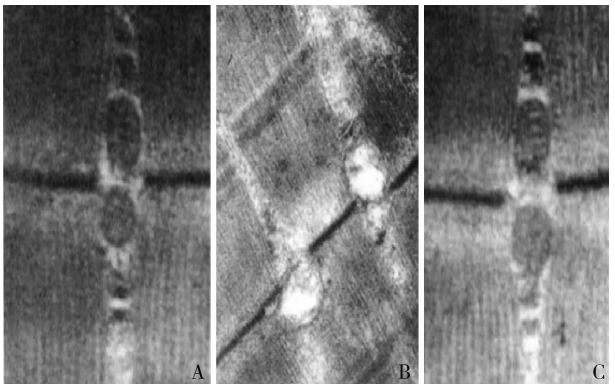


图 2　红花提取物对大鼠肝细胞线粒体电镜结构的影响（×21000）

A. 正常组（SI 组）大鼠肝组织细胞线粒体电镜结构；B. 对照组（DEN 组）大鼠肝组织细胞线粒体电镜结构；C. 实验组（DEN + CTLE 组）大鼠肝组织细胞线粒体电镜结构

激水平；而与对照组相比，实验组大鼠肝细胞线粒体的 MDA 水平有了明显下降，同时 SOD 的水平有着显著上升（表 1）。

表 1　红花提取物对肝组织线粒体中 MDA 和 SOD 含量的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	MDA（μmol/L）	SOD（U/mg）
正常组	0.05 ± 0.01	0.76 ± 0.11
对照组	0.21 ± 0.02 **	0.34 ± 0.07 **
实验组	0.09 ± 0.01 ##	0.68 ± 0.08 ##

与正常组比较，** $P<0.01$；与对照组比较，## $P<0.01$

4. 红花提取物能帮助改善肝纤维化引起的肝细胞线粒体膜势能改变：为了进一步研究红花提取物是否对肝纤维化大鼠肝线粒体的膜具有保护作用，课题分别检测了各组大鼠肝细胞线粒体的膜势能。与正常组比较，肝硬化大鼠肝线粒体膜势能明显降低，而实验组大鼠肝组织细胞线粒体膜势能明显高于对照组（图 3）。

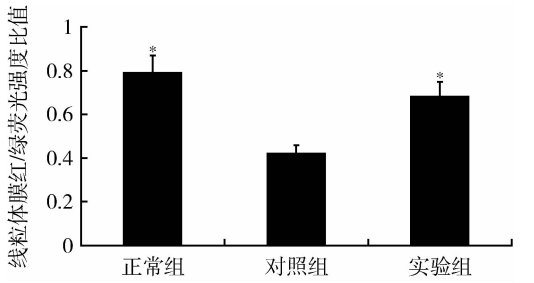


图 3　红花提取物对大鼠肝组织细胞线粒体膜势能的影响

与对照组比较，* $P<0.05$

5. 红花提取物能明显保护肝纤维化大鼠肝细胞线粒体的功能：笔者检测了 3 组大鼠肝组织细胞线粒体的 ATP 水平，同时还检测了线粒体呼吸控制率以及磷氧比。与正常组比较，对照组大鼠肝细胞线粒体 ATP 水平显著下降，与其一致的是，对照组线粒体呼吸控制率及磷氧比也显著下降；与对照组比较，实验组大鼠肝细胞线粒体 ATP 水平有了一定程度的提高，同时实验组线粒体呼吸控制率以及磷氧比也显著升高（图 4，表 2）。说明诱导肝纤维化的大鼠肝组织线粒体的功能受到明显的损伤，而红花提取物则有效的减轻了肝纤维化引起的肝组织线粒体功能损伤。

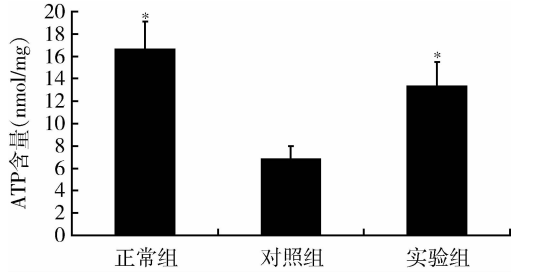


图 4　红花提取物对大鼠肝组织细胞线粒体中 ATP 含量的影响

与对照组比较，* $P<0.05$

表 2　3 组大鼠肝组织细胞线粒体的呼吸功能（$\bar{x} \pm s$）

组别	呼吸 3 态［nmol/（min · mg）］	呼吸 4 态［nmol/（min · mg）］	呼吸控制率（RCR）	磷氧比（P/O）
正常组	59.26 ± 4.02	14.38 ± 1.23	4.55 ± 0.27	1.56 ± 0.02
对照组	44.39 ± 3.11 **	17.77 ± 1.03 *	2.68 ± 0.09 *	1.13 ± 0.01 *
实验组	52.45 ± 2.14 #	16.56 ± 1.05	3.23 ± 0.10 #	1.53 ± 0.02 #

与正常组（SI 组）比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$；与对照组（DEN 组）比较，# $P<0.05$

讨　论

研究证实，氧化应激是肝组织损伤、肝纤维化形成的重要因素[8]。多项研究发现，肝组织的损伤会导致肝组织自由基增加，导致脂质过氧化，加重组织氧化应激的水平，组织氧化损伤的最终产物是丙二醛（MDA），同时 MDA 也作为脂质过氧化的标志物，超氧化物酶（SOD）是可以清除过氧化物的酶类，其水平的升高标志着组织过氧化得到减轻[9~11]。

机体氧化反应最重要的场所是线粒体,组织重要的氧化过程基本都在线粒体中进行。同时,介导细胞凋亡的源头也是线粒体,线粒体在消耗掉机体摄入的氧后将其转化为自由基等物质,当自由基清除不及时而累积过多时,线粒体的膜势能会受到影响,线粒体内膜会受到损伤,最后导致线粒体形态与功能均受到影响[12]。研究表明,肝纤维化是肝脏细胞凋亡过度的结果,且已有研究证实通过对线粒体的保护可以起到保护肝脏细胞、抑制肝纤维形成的作用[13,14]。

肝纤维化是一个慢性病程,需长期服药治疗,已有研究报道,红花对肝组织的纤维化具有抑制作用[15~17]。Gao 等[18]在临床研究中发现,在对肝硬化患者进行常规治疗的同时,进行注射红花提取物干预,发现比对照组具有更明显的疗效,能够明显抑制患者的肝组织纤维化。Zhang 等[19]在大鼠肝纤维化模型中发现,使用红花干预的大鼠肝组织纤维化水平明显降低,且没有发现不良反应。而既往红花提取物均需静脉给药,患者依从性差,而口服给药相对依从性较好,本课题取肝细胞线粒体进行研究,观察口服红花提取物是否对肝纤维化大鼠肝组织细胞中线粒体的功能有保护作用。本课题首次发现,在 DEN 诱导的大鼠肝纤维化模型中,红花提取物能有效抑制肝纤维化引起的氧化应激,能明显减轻肝纤维化引起的肝细胞线粒体结构损伤,保护线粒体功能。

研究显示,大鼠诱导肝纤维化后,口服红花提取物的方式可以明显减轻肝细胞线粒体的结构损伤及功能紊乱,进而加强了线粒体的抗氧化能力,从而减轻氧化损伤对线粒体带来的损害,另外,口服红花提取物可以维持线粒体的膜势,平衡线粒体渗透压,减轻肝组织的氧化应激,提高肝组织的抗氧化能力,抑制肝细胞的坏死和肝组织的纤维化,从而有效保护肝纤维化引起的肝组织的功能损伤。本研究为口服红花提取物应用于临床辅助治疗肝纤维化提供理论支持。但是,红花提取物包括多种成分,具体是哪一种或几种成分起到抗肝纤维化的作用尚需进一步研究。

参考文献

1 Lakshmi DS, Anuradha CV. Mitochondrial damage, cytotoxicity and apoptosis in iron – potentiated alcoholic liver fibrosis: amelioration by taurine[J]. Amino Acids, 2010, 38(1): 869 – 879

2 杜莹,方蕾. 中药汤剂/中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 68 – 73

3 Cho S, Lee H, Kim T, *et al*. Effects of defatted safflower seed extract and phenolic compounds in diet on plasma and liver lipid in ovariectomized rats fed high – cholesterol diets[J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2004, 50(1): 32 – 37

4 Lu B, Xu Y, Xu L, *et al*. Mechanism investigation of dioscin against CCl4 – induced acute liver damage in mice[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 34(2): 127 – 135

5 吴坚芳,许邹华,陆喜荣,等. 补阳还五汤治疗肝硬化门脉高压 25 例临床观察[J]. 吉林中医药, 2013, 33(7): 690 – 691

6 朱铁兵,徐丰,邹冬侠,等. 丹红注射液对肝硬化的肝功能、肝纤维化指标、血流变的影响[J]. 现代生物医学进展, 2010, 22(3): 4316 – 4319

7 王磊,刘平,王春树,等. 不同功效古典方剂对肝硬化大鼠肝组织氧化应激反应的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 435 – 439

8 Jin N, Deng J, Chadashvili T, *et al*. Carbogen gas – challenge BOLD MR imaging in a rat model of diethylnitro – samine – induced liver fibrosis[J]. Radiology, 2010, 254(1): 129 – 137

9 Kumar NS, Simmy T, Prabhu R, *et al*. Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: a comparison of two different experimental models[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(6): 947 – 957

10 李绍强,梁力建,黄洁夫,等. 肝细胞凋亡在肝硬化大鼠肝缺血再灌注损伤中的意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 8(11): 35 – 38

11 Natùlia F, Judit M, Jordi C, *et al*. Paraoxonase – 1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases[J]. J Hepatol, 2006, 45(1): 51 – 59

12 姚定康,谢渭芬,陈伟忠,等. 抗线粒体抗体及其分型对原发性胆汁性肝硬化的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(1): 25 – 27

13 刘然,陆伦根. 抗线粒体抗体对原发性胆汁性肝硬化诊断价值研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2): 218 – 221

14 陈妤,田虹,黄晓丽,等. 肝硬化合并非静脉曲张性上消化道出血临床分析[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2014, 35(2): 278 – 283

15 Motoh I, Yoshinao K, Rumi M, *et al*. Branched – chain amino acid supplementation reduces oxidative stress and prolongs survival in rats with advanced liver cirrhosis[J]. PLoS One, 2013, 8(7): 58 – 67

16 Hanan AH, Naglaa Z, Hanan AH, *et al*. Evaluation of the diagnostic value of serum and tissue apoptotic cytokeratin – 18 in patients with chronic hepatitis C[J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14(2): 68 – 72

17 Salama SM, Ameen AM, Ahmed S, *et al*. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Curcuma longa on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats[J]. BMC Complement Alternat Med, 2013, 13(2): 56 – 73

18 Gao L, Yan K, Cui Y, *et al*. Protective effect of Salvia miltiorrhiza and Carthamus tinctorius extract against lipopolysaccharide – induced liver injury[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(30): 9079 – 9092

19 Zhang L, Zhang H, Lv M, *et al*. Increased expression of 78 kD glucose – regulated protein promotes cardiomyocyte apoptosis in a rat model of liver cirrhosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9256 – 9263

（收稿日期:2017 – 07 – 25）
（修回日期:2017 – 09 – 07）