

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 5 月 8 日 第 31 卷 第 9 期 (Volume 31 Number 9)



9 / 2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 347 胃食管反流病与牙周炎的关系
赵锦绣, 张高松, 范一宏

基础研究

- 352 葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎
钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳
- 361 贝飞达、益君康、思连康及金双歧对洛哌丁胺导致便秘的影响
余婧婷, 程小英, 詹扬, 李颖萌, 刘文君

临床研究

- 369 术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值
王晶, 丁雪丽, 田宇彬
- 377 不同病情CHB伴肺结核患者抗病毒联合抗结核治疗中肝损伤情况观察及临床意义
田家发, 桂启芳

病例报告

- 385 蓝色橡皮泡痣综合征消化道大出血并肺栓塞1例
程发辉

消 息

- 351 《世界华人消化杂志》参考文献要求
368 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
376 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

薛博瑜, 教授, 博士生导师, 南京中医药大学. 江苏省及教育部国家重点学科“中医内科学”学科带头人, 国家中医药管理局重点学科“中医肝胆病”学科带头人, 国家精品在线课程、国家精品资源共享课“中医内科学”课程负责人, 江苏省五一劳动奖章获得者. 中华中医药学会内科分会副主任委员. 长期从事中医内科临床、教学及科研工作. 承担部省级以上课题12项, 获得部省级以上奖励6项, 国家发明专利1项. 发表学术论文200余篇. 主编卫生部“十二五”规划教材《中医内科学(第2版)》、《周仲瑛实用中医内科学》等著作19部, 培养境内外硕士研究生60余名, 博士研究生40余名.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 9 May 8, 2023

REVIEW

- 347 Relationship between gastroesophageal reflux disease and periodontitis
Zhao JX, Zhang GS, Fan YH

BASIC RESEARCH

- 352 Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway
Zhong XQ, Li GD, Wang KY, Xu Y
- 361 Effects of Bifido, Yijunkang, Siliankang, and Golden Bifid on loperamide induced constipation
Yu JT, Cheng XY, Zhan Y, Li YM, Liu WJ

CLINICAL RESEARCH

- 369 Value of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index in predicting prognosis of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma
Wang J, Ding XL, Tian ZB
- 377 Clinical significance of liver injury in antiviral plus anti-tuberculosis treatment in patients with different conditions of chronic hepatitis B with pulmonary tuberculosis
Tian JF, Gui QF

CASE REPORT

- 385 Blue rubber bleb nevus syndrome with massive gastrointestinal hemorrhage and pulmonary embolism: A case report
Cheng FH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 9 May 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo-Yu Xue, Professor, PhD, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, No. 2301 Building 9, Langshi Linglong Yu, Tianyuan Middle Road, Jiangning District, Nanjing 211199, Jiangsu Province, China. xueboyu9502@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎

钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐 阳

钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

钟雪晴, 2017年上海交通大学博士, 主治医师, 硕士生导师, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究。

基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目, No. LQ19H030002.

作者贡献分布: 此课题由钟雪晴、李国栋设计; 研究过程由钟雪晴主导, 王可洋和徐阳负责实验和数据分析; 论文写作由钟雪晴和李国栋完成。

通讯作者: 李国栋, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科, liguodongxh@126.com

收稿日期: 2023-03-13

修回日期: 2023-04-04

接受日期: 2023-04-24

在线出版日期: 2023-05-08

Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway

Xue-Qing Zhong, Guo-Dong Li, Ke-Yang Wang, Yang Xu

Xue-Qing Zhong, Guo-Dong Li, Ke-Yang Wang, Yang Xu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 300015, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LQ19H030002.

Corresponding author: Guo-Dong Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. liguodongxh@126.com

Received: 2023-03-13

Revised: 2023-04-04

Accepted: 2023-04-24

Published online: 2023-05-08

Abstract

BACKGROUND

The incidence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is on the rise, and inflammation and oxidative stress play a key role in the progression of NASH. Puerarin has anti-inflammatory and antioxidant activity, but the effect and mechanism of action of puerarin on NASH need to be further explored.

AIM

To explore the effect and mechanisms of action of puerarin in the treatment of NASH.

METHODS

NASH was induced in C57BL/6 mice with a methionine and choline deficiency (MCD) diet. Mice were randomly divided into a normal diet group, a NASH model group, and a puerarin group. Each group were fed the corresponding diet for 4 wk. Serum and liver samples were collected to evaluate histological changes, inflammation, liver function, and oxidative stress.

RESULTS

Compared with the normal diet group, hepatic triglycerides and cholesterol were significantly increased in the NASH model group. Histological analysis showed that there was more significant fatty changes, inflammation, and fibrosis in the liver of mice in the NASH model group compared with those in the normal diet group. Compared with the normal diet group, glutathione and superoxide dismutase were significantly decreased, but malondialdehyde was significantly increased in the NASH model group. Compared with the NASH model group, serum triglycerides and cholesterol in the puerarin group were significantly reduced, and serum inflammatory factors (TNF- α and IL-1 β) were significantly decreased in the puerarin group ($P < 0.05$). The

mRNA expression of fibrosis-related genes (α SMA, PAI-1, COL1A1, and TGF β) in the liver of mice in the puerarin group were sharply decreased compared with those in the NASH model group. Compared with the NASH model group, glutathione and superoxide dismutase were significantly increased in the puerarin group. Nuclear NF-E2-related factor 2 (Nrf2) and hemeoxygenase-1 (HO-1) expression was significantly increased in the puerarin group compared with the NASH model group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Puerarin can significantly improve MCD diet-induced NASH. The mechanisms may be related to its anti-inflammation and anti-fibrosis effects and up-regulation of the Nrf2 pathway. Our study offers novel insights into the pathogenesis of NASH and provides further evidence for the potential use of puerarin as an anti-NASH agent.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic steatohepatitis; Puerarin; Nrf2; Oxidative stress

Citation: Zhong XQ, Li GD, Wang KY, Xu Y. Puerarin alleviates nonalcoholic steatohepatitis by upregulating the Nrf2 pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(9): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/352.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.352>

摘要

背景

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)发病率呈上升趋势, 炎症和氧化应激是该疾病进展的关键。葛根素有抗炎和抗氧化的活性, 葛根素对小鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及其机制尚无定论。

目的

探讨葛根素对非酒精性脂肪性肝炎的改善效应及其机制。

方法

采用蛋氨酸胆碱缺乏饮食构造小鼠非酒精性脂肪性肝炎模型。C57BL/6小鼠随机分为正常饮食组, 模型组, 葛根素组。三种饮食分别予以正常饮食、蛋氨酸胆碱缺乏饮食、蛋氨酸胆碱缺乏饮食加葛根素喂养4 wk; 收集血清和肝脏标本以检测组织学变化、炎症指标、肝功能、氧化应激相关指标。

结果

与正常组比较, 模型组小鼠肝脏甘油三酯和胆固醇均有升高, H&E染色结果显示肝脏出现明显脂肪变性和炎症反应以及纤维化。与正常组相比, 模型组抗氧

化因子谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著降低, 脂质过氧化标志物丙二醛是显著升高的。与模型组比较, 葛根素组小鼠肝脏中甘油三酯和胆固醇明显降低($P < 0.05$), 炎症因子如肿瘤坏死因子 α 及白介素1 β 明显降低($P < 0.05$), 小鼠肝脏中纤维化基因 α SMA、PAI-1、COL1A1、TGF β 表达明显降低($P < 0.05$), 血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶明显降低($P < 0.05$)。与模型组相比, 葛根素组中谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著升高, 丙二醛显著降低, 细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)及其靶基因血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)表达是升高的($P < 0.05$)。

结论

葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎有显著改善作用, 其机制可能与其抑制炎症、抑制纤维化以及上调Nrf2通路有关。本研究为深入了解NASH的发病机制提供了新的思路, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 葛根素; Nrf2; 氧化应激

核心提要: 本研究成功复制小鼠非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)模型, 探讨葛根素减轻小鼠NASH的效果及机制, 结果发现葛根素能够减轻小鼠NASH肝损伤, 减轻肝脏炎症、纤维化及氧化应激水平, 并且能够上调细胞核内转录因子NF-E2相关因子2通路。

文献来源: 钟雪晴, 李国栋, 王可洋, 徐阳. 葛根素通过上调Nrf2通路缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎. *世界华人消化杂志* 2023; 31(9): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i9/352.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i9.352>

0 引言

世界范围内, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率达到32.4%(95%CI: 29.9%-34.9%)^[1]。其中10%-20%的NAFLD患者会进展为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 部分还可能进展为肝硬化或肝癌^[1]。NAFLD进展为NASH的机制目前并不十分清楚, 但炎症和氧化应激起到了很重要的作用。虽然有一些药物对NASH有效, 但是这些药物的副作用限制了药物的应用^[2]。因此, 找到一个安全有效的治疗NASH的药物是非常必要的。

葛根素是从葛根中提取的天然活性成分, 据报道^[3], 葛根素有抗炎、抗氧化的功效。葛根素可以调节葡萄糖和脂肪酸的转运, 其对高血压、糖尿病、动脉粥样硬化

等代谢性疾病有一定治疗作用^[3]. 也有很多学者探索了葛根素对肝脏脂肪变的调节效果及其机制^[4,5], 但目前对葛根素改善NASH的确切机制仍不清楚. 在本研究中, 我们建立了蛋氨酸胆碱缺乏饮食(methionine and choline deficiency diet, MCD)诱导的小鼠NASH模型. 我们发现葛根素可以改善小鼠肝脏的脂肪变、炎症、纤维化和氧化应激反应. 本实验中, 葛根素可上调小鼠肝脏细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)以及细胞浆中血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)的表达. 我们首次发现, 葛根素可能通过上调细胞核内Nrf2的表达, 上调其靶基因HO-1从而抑制氧化应激并改善NASH. 这为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

1 材料和方法

1.1 材料 葛根素购自阿拉丁公司. 逆转录试剂盒购自Takara生物公司. 兔抗小鼠Nrf2抗体, 兔抗小鼠HO-1抗体, HRP抗兔IgG抗体购自ABCAM公司. 苏木精-伊红染色试剂盒、天狼猩红染色试剂盒、细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司. 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等试剂盒购自南京建成生物工程研究所公司. 肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF α)及白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)酶联免疫吸附测定试剂盒购自生工生物工程公司.

1.2 方法

1.2.1 动物实验: 从上海斯莱克实验动物公司购买了18只雄性C57BL/6小鼠(7 wk-8 wk龄, 20 g-25 g), 并将其饲养在无特殊病原体动物房中, 小鼠可自由进食食物和水. 饲料购自南通特洛菲公司. 将老鼠适应性喂养正常饮食2 wk, 然后, 将小鼠随机分为3组, 每组6只小鼠, 分别喂食正常饮食、MCD饮食或含有0.5% w/w葛根素的MCD饮食4 wk. 最后, 以水合氯醛麻醉小鼠. 收集肝脏和血清用于进一步研究. 动物实验方案由杭州师范大学动物实验伦理委员会批准.

1.2.2 组织学检查: 肝脏切片用于常规H&E染色和天狼猩红染色. 使用以下评分标准评估肝脏的NAFLD活动评分(naflD activity score, NAS). 肝脂肪变性评分从0分到3分: 0分, 脂肪肝细胞占肝实质的5%以下; 1分, 脂肪肝细胞占肝实质的6%-33%; 2分, 脂肪肝细胞占肝实质的34%-66%; 3分, 脂肪肝细胞占肝实质的66%以上. 炎症细胞浸

润评分从0分到3分: 0分, 无炎症细胞浸润; 1分, 200倍镜下小于2处炎症细胞浸润; 2分, 200倍镜下可见2至4处炎症细胞浸润; 3分, 200倍镜下有大于4处炎症细胞浸润. 肝脏气球样变评分从0到2分: 0分, 无气球样变; 1分, 少量气球样变细胞; 2分: 许多气球样细胞.

1.2.3 生化检测和Western Blot检测、荧光定量PCR: ALT和AST均采用市售试剂盒测定, 小鼠肝脏TG和TC在肝脏匀浆化后用市售试剂盒测定. 用市售细胞核蛋白和浆蛋白抽提试剂盒抽提细胞核蛋白和细胞浆蛋白, 其中核蛋白用来测定Nrf2的表达, 浆蛋白用来测定HO-1的表达. 核蛋白用Histone 3蛋白作为内参, 浆蛋白用GAPDH作为内参. 用Gel-Pro图像分析软件对蛋白质进行定量. 从肝脏样品中提取总RNA, 然后根据制造商的说明进行实时荧光定量PCR检测mRNA表达. 引物列于表1中. 基因的相对mRNA表达是通过GAPDH校正获得的.

统计学处理 使用Graphpad分析数据. 数据以均值 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示. 分别采用单因素方差分析和独立样本t检验法进行多组和两组数据间差异比较. 小于0.05的P值被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 葛根素对小鼠体重影响及组织学的影响 我们的研究结果显示, MCD饮食会导致小鼠厌食, 模型组小鼠比正常组小鼠进食少, 葛根素并没有改善小鼠的厌食情况. 喂养MCD饮食4 wk后会降低小鼠体重, 葛根素组与模型组小鼠体重无显著性差异. 三组小鼠中肝脏指数无显著性差异(图1). 小鼠H&E染色中, 空泡提示脂肪变. 如图2所示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝脏中出现明显的空泡(脂肪变, 红色箭头), 炎症细胞聚集(黄色箭头)以及纤维化(绿色箭头). 饮食中加入葛根素能够明显改善肝脏的脂肪变、炎症和纤维化. 天狼猩红染色也证实了葛根素可以改善肝脏纤维化情况(图2). NAS评分显示, 模型组小鼠NAS评分显著提高, 而葛根素能够显著降低NAS评分情况(表2).

2.2 葛根素对小鼠肝脏脂质的影响 如图3所示, 与正常组相比, 模型组小鼠肝脏中的甘油三酯和胆固醇含量均显著升高, 葛根素能够明显降低肝脏TG和TC的含量. 图3显示, 与模型组相比, 葛根素组肝脏TG含量降低了30.4%($P<0.01$), 肝脏TC降低了26.2%($P<0.05$). 结果说明葛根素有降低肝脏中脂质含量的作用.

2.3 葛根素对肝功能的影响 如图4所示, 与正常组比较, 模型组小鼠血清ALT显著上升($232.0 \text{ U/L} \pm 60.8 \text{ U/L}$ vs $42.3 \text{ U/L} \pm 15.9 \text{ U/L}$, $P<0.001$); 血清AST明显上升($514.2 \text{ U/L} \pm 150.3 \text{ U/L}$ vs $196.3 \text{ U/L} \pm 61.3 \text{ U/L}$, $P<0.001$). 本实验证明, 葛根素可显著改善肝功能情况. 如图4所示, 与模

表 1 PCR引物

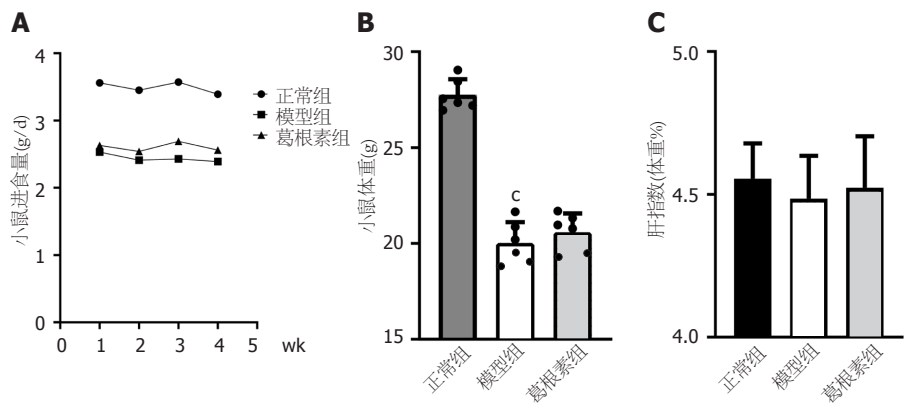
引物名称	引物序列(5'-3')
GAPDH上游	CACTCACGGCAAATTCAACGGCAC
GAPDH下游	GACTCCACGACATACTCAGCAC
IL-1 β 上游	AAGCCTCGTGCTGTCGGACC
IL-1 β 下游	TGAGGCCCAAGGCCACAGG
TNF α 上游	CATCTTCTCAAATTCGAGTGAC
TNF α 下游	TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC
COL1A1上游	GAGAGGTGAACAAGGTCCCG
COL1A1下游	AAACCTCTCTCGCCTCTTGC
α SMA上游	GAGGCACCACTGAACCCTAA
α SMA下游	CATCTCCAGAGTCCAGCACA
PAI-1上游	CCACCTCCAAGGGGCAACGG
PAI-1下游	AGCCAGGCACACACACGTCC
TGF β 上游	TGAGTGGCTGTCTTTTGACG
TGF β 下游	TCTCTGTGGAGCTGAAGCAA

GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; IL- β : 白介素1 β ; TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; COL1A1: α 1-I型胶原蛋白;
 α -SMA: α 平滑肌肌动蛋白; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; TGF β : 转化生长因子- β .

表 2 三组小鼠肝脏NAS评分变化(mean $\pm$ SD, $n = 6$)

组别	脂肪变	气球样变	小叶内炎症	NAS评分
正常组	0.17 $\pm$ 0.41	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.17 $\pm$ 0.17
模型组	2.67 $\pm$ 0.52	0.83 $\pm$ 0.41	1.33 $\pm$ 0.82	4.83 $\pm$ 0.98 ^c
葛根素组	1.67 $\pm$ 0.68	0.17 $\pm$ 0.14	1.17 $\pm$ 0.75	3.00 $\pm$ 0.63 ^e

与正常组相比, ^c $P < 0.001$. 与模型组相比, ^e $P < 0.01$.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的NASH小鼠的进食量及体重、肝指数的影响. A: 三组小鼠每日进食量变化; B: 三组小鼠体重变化; C: 三组小鼠肝指数. 与正常组相比, ^c $P < 0.001$. NASH: 非酒精性脂肪性肝炎.

型组比较, 葛根素组ALT是显著降低的($115.2 \text{ U/L} \pm 46.4 \text{ U/L}$ vs $232.0 \text{ U/L} \pm 60.8 \text{ U/L}$, $P < 0.01$), 而AST亦是显著降低的($314.7 \text{ U/L} \pm 112.7 \text{ U/L}$ vs $514.2 \text{ U/L} \pm 150.3 \text{ U/L}$, $P < 0.05$). 实验说明, 葛根素可明显改善MCD饮食诱导的肝功能受损情况.

2.4 葛根素对炎症因子的影响 本研究检测了血清中的IL-1 β 和TNF α 的水平, 并且检测了肝脏中IL-1 β 和TNF α 的mRNA表达水平. 如图5所示, 与正常组相比, 模型组血清中IL-1 β ($32.17 \text{ pg/mL} \pm 3.63 \text{ pg/mL}$ vs $123.50 \text{ pg/mL} \pm 27.75 \text{ pg/mL}$, $P < 0.001$)和TNF α ($36.83 \text{ pg/mL} \pm 6.36$

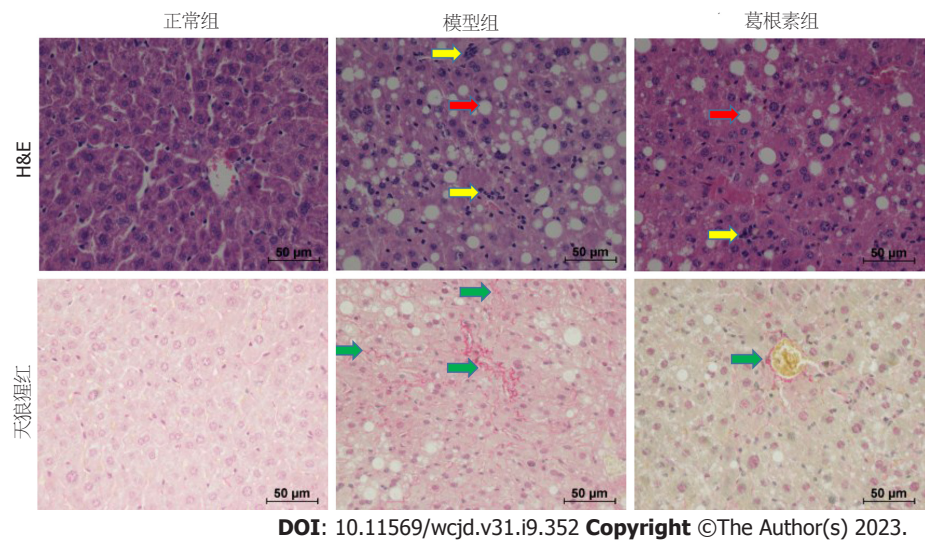


图 2 葛根素对蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎的组织学的影响(400倍镜下). 红色箭头: 提示脂肪变; 黄色箭头: 提示炎症; 绿色箭头: 提示纤维化. H&E: 苏木精-伊红染色.

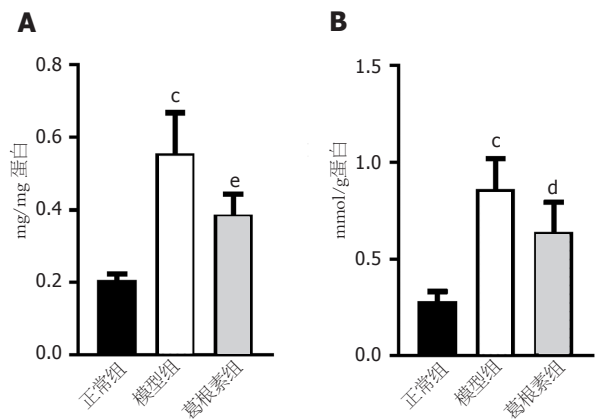


图 3 葛根素对NASH小鼠肝脏总甘油三酯和总胆固醇水平的影响(mean ± SD, $n = 6$). A: 三组小鼠肝脏中甘油三酯含量; B: 三组小鼠肝脏胆固醇含量. 与正常组相比, $P < 0.001$; 与模型组相比, $^d P < 0.05$, $^e P < 0.01$. NASH: 非酒精性脂肪性肝炎.

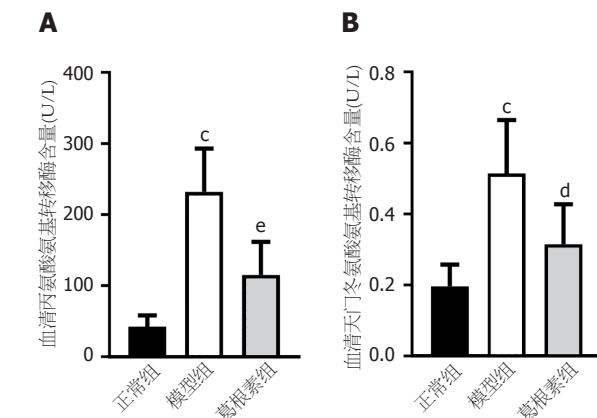
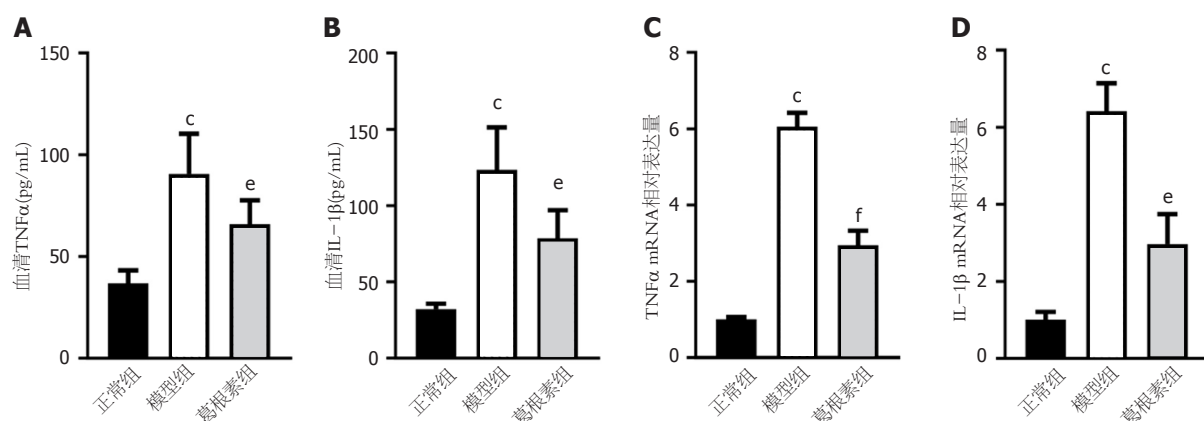
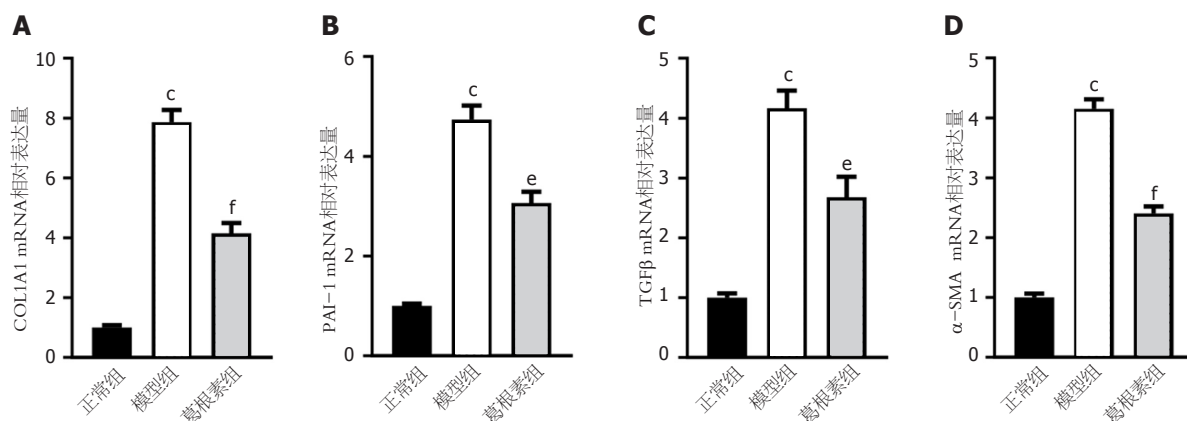


图 4 葛根素对小鼠肝功能的影响. A: 小鼠血清丙氨酸氨基转移酶含量; B: 小鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶含量. 与正常组相比, $P < 0.001$; 与模型组相比, $^d P < 0.05$, $^e P < 0.01$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 葛根素对非酒精性脂肪性肝炎小鼠炎症的影响. A: 小鼠血清中TNF α 的水平; B: 小鼠血清中IL-1 β 的水平; C: 小鼠肝脏中TNF α 的mRNA相对表达量(内参为GADPH); D: 小鼠肝脏中IL-1 β 的mRNA相对表达量(内参为GADPH). TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白细胞介素1 β ; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与正常组相比, $P<0.001$; 与模型组相比, $P<0.01$, $P<0.001$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 葛根素对肝纤维化基因的影响. A: COL1A1 mRNA相对表达量; B: PAI-1 mRNA相对表达量; C: TGF β mRNA相对表达量; D: α -SMA mRNA相对表达量. 内参为GAPDH. COL1A1: α 1-I型胶原蛋白; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; TGF β : 转化生长因子- β ; α -SMA: α 平滑肌肌动蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与正常组相比, $P<0.001$; 与模型组相比, $P<0.01$, $P<0.001$.

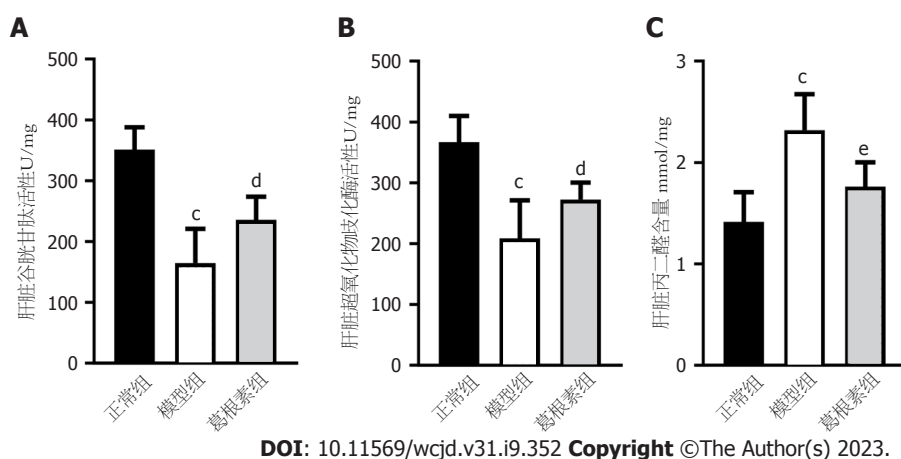
pg/mL vs 90.67 pg/mL $\pm$ 19.70 pg/mL, $P<0.001$)是显著升高的. 与模型组相比, 葛根素组血清中IL-1 β (78.67 pg/mL $\pm$ 18.28 pg/mL vs 123.50 pg/mL $\pm$ 27.75 pg/mL, $P<0.01$)和TNF α (65.83 pg/mL $\pm$ 11.80 pg/mL vs 90.67 pg/mL $\pm$ 19.70 pg/mL, $P<0.01$)是明显降低的. 实时荧光定量PCR结果(图5C和D)也证明, 葛根素可以明显降低肝组织中炎症因子IL-1 β 和TNF α 的mRNA表达水平($P<0.01$).

2.5 葛根素对肝脏纤维化的影响 如图2所示, 天狼猩红染色显示MCD饮食会引起肝脏纤维化, 葛根素能够明显改善肝脏纤维化. 同时, 我们测定了肝脏中纤维化基因(COL1A1、TGF β 、PAI-1和 α SMA)mRNA的表达情况(图6). 与正常饮食组相比模型组血清中纤维化基因(COL1A1、TGF β 、PAI-1和 α SMA)的mRNA表达是显著升高的, 葛根素能够明显降低纤维化基因的mRNA水平.

2.6 葛根素对氧化应激的影响 MDA能反映脂质过氧化

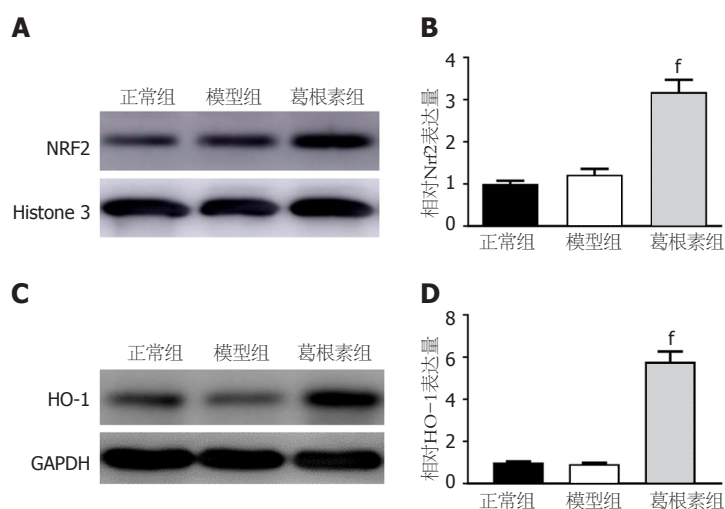
程度, GSH和SOD是抗氧化物质. 本实验发现, MCD饮食能够显著降低肝脏中SOD和GSH的活性, 并且能够显著升高肝脏中的MDA含量(图7). 葛根素能够明显升高肝脏中的SOD和GSH的活性, 并且能够明显降低肝脏中的MDA含量(图7). 本实验说明, 葛根素有抗氧化的作用, 能够上调抗氧化物质GSH和SOD的水平, 且能够降低脂质过氧化水平.

2.7 葛根素对Nrf2通路的影响 Nrf2是抑制氧化应激反应的关键调节因子, 在氧化应激时, 游离的Nrf2易位到细胞核并结合到抗氧化酶反应元件上, 促进多种抗氧化酶的转录, 发挥抗氧化作用^[6,7]. 我们测定了肝脏细胞核内的Nrf2蛋白表达水平, 并以Histone 3为内参. 如图8所示, 模型组小鼠中肝脏细胞的核内Nrf2蛋白表达较正常组稍有升高(1.00 $\pm$ 0.08 vs 1.22 $\pm$ 0.14, $P = 0.073$), 但两者区别无显著意义. 葛根素组小鼠肝脏中Nrf2的蛋白表达较



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 7 葛根素对小鼠肝脏氧化应激的影响. A: 小鼠肝脏中每毫克蛋白中谷胱甘肽的水平; B: 超氧化物歧化酶的水平; C: 丙二醛的水平. 与正常组相比, $P < 0.001$; 与模型组相比, $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i9.352 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 8 小鼠肝脏中核Nrf2及其靶基因HO-1的蛋白表达情况. A: 小鼠肝脏中细胞核内Nrf2的蛋白表达水平(以Histone 3为内参); B: 小鼠肝脏中细胞核内Nrf2蛋白的相对表达水平(以柱状图显示); C: 小鼠肝脏中细胞质蛋白HO-1蛋白表达水平(以GAPDH为内参); D: 小鼠肝脏中细胞质蛋白HO-1蛋白的相对表达水平(以柱状图显示). Nrf2: 细胞核内转录因子NF-E2相关因子2; HO-1: 血红素加氧酶-1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. Histone 3: 组蛋白H3抗体. 与模型组相比, $^fP < 0.001$.

模型组显著升高(3.18 ± 0.29 vs 1.22 ± 0.14 , $P < 0.001$). 葛根素也升高了Nrf2靶基因HO-1的表达. 这说明, 葛根素能够上调Nrf2通路, 发挥抗氧化作用.

3 讨论

众所周知, MCD饮食可诱导C57BL/6小鼠出现NASH的典型病理生理特征. 在本研究中, 喂养MCD饮食4 wk形成小鼠NASH模型. 我们发现, MCD饮食4 wk后小鼠肝脏出现明显的脂肪变、炎症以及纤维化, 表明NASH模型复制成功. 在MCD饮食中加入葛根素干预, 小鼠肝脏中脂肪变、炎症及氧化应激是明显减轻的. 结果说明葛根素可以改善NASH.

NASH是NAFLD进展为肝硬化或肝癌的关键阶段,

目前认为, 炎症和氧化应激是引起NASH的最主要的原因^[8]. 葛根素有抗炎和抗氧化的活性^[9]. 有研究提示^[10], 葛根素可以减轻肝脏中脂质沉积以及改善肝功能并能改善小鼠NASH, 但其具体机制并不清楚. 本研究首次发现, 葛根素对NASH的保护作用可能与其上调肝脏细胞核内Nrf2的表达有关.

在NASH进展过程中, 炎症因子不仅促进肝脏的炎症反应, 同时也能激活炎症细胞, 诱导炎症反应和氧化应激的发生, 从而进一步引起纤维化的发生^[11,12]. $\text{TNF}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 是NASH发生发展过程中重要的炎症介质, 因为它们能够激活分泌促炎因子的库佛细胞^[13]. 既往也有研究表明^[5,14], 葛根素能够改善肝脏的炎症. Zhou等报道^[14], 葛根素可以改善2型糖尿病大鼠血清和肝脏中的炎症,

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病向肝硬化和肝癌发展的关键阶段. 目前仍然缺乏治疗NASH的有效药物. 葛根素对NASH有改善作用, 但其机制未明确.

实验动机

本研究试图探讨葛根素对小鼠NASH的改善作用及对细胞核内转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)信号通路的影响, 旨在为开发的治疗药物提供思路.

实验目标

本研究旨在通过建立蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型, 观察葛根素对肝炎的改善作用以及对炎症和氧化应激的影响, 并分析其对Nrf2信号通路相关蛋白的影响.

实验方法

本研究成功建立蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型, 并给予葛根素口服治疗, 观察小鼠肝脏标本和炎症标本以检测肝脏组织病理损伤情况, 血清转氨酶、肝脏脂质、肝脏炎症指标、肝脏氧化应激标志物的水平.

实验结果

给予葛根素治疗后, 小鼠血清中的转氨酶下降, 肝脏中甘油三酯含量和胆固醇含量降低, 炎症和纤维化改善, 抗氧化因子谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性显著升高, 脂质过氧化标志物丙二醛是显著降低.

实验结论

葛根素能够改善NASH小鼠转氨酶水平、肝脏炎症、纤维化和氧化应激水平, 其机制可能是通过调控Nrf2通路实现的.

展望前景

目前仅对动物实验进行研究, 未来需要Nrf2基因敲除小鼠实验来进一步证实我们的结论, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供进一步的证据.

5 参考文献

- 1 Riaz K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, Swain MG, Congly SE, Kaplan GG, Shaheen AA. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 851-861 [PMID: 35798021 DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00165-0]

可以降低血清中的IL-18、IL-1 β 、TNF α 的水平. 在本实验中, 模型组小鼠血清TNF α 和IL-1 β 上升到了2倍以上, 而肝脏中TNF α 和IL-1 β 的mRNA表达水平也是升高的. 葛根素能够明显下调血清中TNF α 和IL-1 β 的水平和肝脏中这两者的mRNA水平, 这说明葛根素在MCD诱导的NASH模型中具有抗炎作用. H&E染色也证实了这一点. 模型组小鼠肝脏中炎性细胞集聚明显, 而葛根素干预后其炎性细胞浸润明显减少(图2). 除了改善炎症之外, 葛根素还改善了小鼠肝脏的纤维化情况. 本研究肝脏天狼猩红染色显示, MCD饮食能够引起肝脏纤维化, 而加入葛根素后, 肝脏纤维化明显改善. 实时荧光定量PCR显示, 葛根素能够明显下调纤维化基因的表达(图6). 综上, 本研究证明, 葛根素可以改善肝脏损伤、改善肝脏炎症和纤维化.

氧化应激是NASH发生发展的重要因素^[15]. 氧化应激促进脂质的沉积和脂质过氧化, 激活库佛细胞和肝星状细胞从而引起炎症反应和肝纤维化^[15,16]. 与模型组相比, 葛根素可以显著上调肝脏中抗氧化因子GSH和SOD的活性, 并且能够降低肝脏中脂质过氧化产物MDA的水平(图7).

Nrf2是抑制氧化应激反应的关键调节因子, 在氧化应激时, 游离的Nrf2易位到细胞核并结合到抗氧化酶反应元件上, 促进多种抗氧化酶的转录, 发挥抗氧化作用^[6,7]. Sharma等^[17]发现, 激活Nrf2可明显降低内质网应激反应, 下调炎症基因的表达, 改善肝脏纤维化, 降低氧化应激标志物的表达, 并进一步减轻NASH中的纤维化. 既往研究表明^[18,19], 上调Nrf2能够明显改善饮食诱导的小鼠肝脏中的气球样变、脂肪变和炎症. 上调小鼠肝脏Nrf2后, 可预防NASH的纤维化进展^[20]. 本实验饮食中加入葛根素后, 小鼠肝脏组织细胞核内的Nrf2的表达明显上调, 其靶基因HO-1在细胞浆中的表达也上调, 说明葛根素对小鼠MCD饮食诱导的NASH的改善作用可能与上调Nrf2通路抑制肝细胞氧化应激有关. 本研究首次发现, 葛根素可能能够通过上调Nrf2改善MCD诱导的小鼠NASH. 未来, 需要Nrf2基因敲除小鼠实验来进一步证实这一点.

4 结论

葛根素对MCD诱导的小鼠NASH模型有保护作用, 其主要通过减轻氧化应激, 抑制炎症反应从而减少脂质沉积, 减弱肝脏纤维化. 葛根素抑制NASH的进展, 减轻炎症和纤维化, 可能与葛根素上调Nrf2通路抑制氧化应激相关. 本研究为深入了解NASH的发病机制提供了新的思路, 并为葛根素作为抗NASH的潜在药物提供了进一步的证据.

- 2 Yan M, Man S, Ma L, Gao W. Comprehensive molecular mechanisms and clinical therapy in nonalcoholic steatohepatitis: An overview and current perspectives. *Metabolism* 2022; 134: 155264 [PMID: 35810782 DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155264]
- 3 Jing X, Zhou J, Zhang N, Zhao L, Wang S, Zhang L, Zhou F. A Review of the Effects of Puerarin on Glucose and Lipid Metabolism in Metabolic Syndrome: Mechanisms and Opportunities. *Foods* 2022; 11 [PMID: 36496749 DOI: 10.3390/foods11233941]
- 4 冷超, 李大威, 李强. 不同强度的运动联合葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠模型的治疗及其机制研究. *中华中医药学刊* 2018; 36: 452-455 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.02.052]
- 5 胡波, 徐颖, 丁辉, 方学奇, 王天宝. 葛根素通过抑制*ikbα/nf-κb* p65信号轴缓解大鼠非酒精性脂肪肝损伤. *广州中医药大学学报* 2021; 38: 366-372 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.026]
- 6 He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32640524 DOI: 10.3390/ijms21134777]
- 7 G Bardallo R, Panisello-Roselló A, Sanchez-Nuno S, Alva N, Roselló-Catafau J, Carbonell T. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury. *FEBS J* 2022; 289: 5463-5479 [PMID: 34967991 DOI: 10.1111/febs.16336]
- 8 Barreby E, Chen P, Aouadi M. Macrophage functional diversity in NAFLD - more than inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 461-472 [PMID: 35534573 DOI: 10.1038/s41574-022-00675-6]
- 9 Wang D, Bu T, Li Y, He Y, Yang F, Zou L. Pharmacological Activity, Pharmacokinetics, and Clinical Research Progress of Puerarin. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 36358493 DOI: 10.3390/antiox11112121]
- 10 Gong MJ, Zhu CY, Zou ZJ, Han B, Huang P. Therapeutic potential of puerarin against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis determined by combination of (1) H NMR spectroscopy-based metabonomics and 16S rRNA gene sequencing. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 197: 113964 [PMID: 33601157 DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113964]
- 11 Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 99-128 [PMID: 30343320 DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0]
- 12 Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 429-443 [PMID: 34741169 DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3]
- 13 Xin X, Jin Y, Wang X, Cai B, An Z, Hu YY, Feng Q. A Combination of Geniposide and Chlorogenic Acid Combination Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice by Inhibiting Kupffer Cell Activation. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 6615881 [PMID: 34095305 DOI: 10.1155/2021/6615881]
- 14 Zhou J, Zhang N, Aldhahrani A, Soliman MM, Zhang L, Zhou F. Puerarin ameliorates nonalcoholic fatty liver in rats by regulating hepatic lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation. *Front Immunol* 2022; 13: 956688 [PMID: 35958617 DOI: 10.3389/fimmu.2022.956688]
- 15 Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020; 152: 116-141 [PMID: 32156524 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025]
- 16 Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 23-37 [PMID: 29128059 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.007]
- 17 Sharma RS, Harrison DJ, Kisilewski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, Walsh SV, Honda T, McCrimmon RJ, Dinkova-Kostova AT, Ashford MLJ, Dillon JF, Hayes JD. Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 367-398 [PMID: 29552625 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.016]
- 18 Liu X, Huang K, Niu Z, Mei D, Zhang B. Protective effect of isochlorogenic acid B on liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis of mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 144-153 [PMID: 30180301 DOI: 10.1111/bcpt.13122]
- 19 李国莺, 陈文静, 贾步云, 何祥, 汪丹丹, 陈光亮. 地奥心血康上调nrf2/ho-1信号通路改善小鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究. *中国中药杂志* 2022; 47: 2491-2499 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211115.401]
- 20 Mohs A, Otto T, Schneider KM, Peltzer M, Boekschoten M, Holland CH, Hudert CA, Kalveram L, Wiegand S, Saez-Rodriguez J, Longerich T, Hengstler JG, Trautwein C. Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis. *J Hepatol* 2021; 74: 638-648 [PMID: 33342543 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.037]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

