

乙醇性脂肪肝模型大鼠早期生长反应因子1表达及水飞蓟素的干预

周红星(黄陂区人民医院感染性疾病科, 湖北省武汉市 430300)

文章亮点:

1 促炎性转录因子以及炎性因子在乙醇性肝病的发生中起着重要作用,而早期生长反应因子1正是炎症启动的关键因子之一。乙醇性脂肪肝患者肝组织中早期生长反应因子1较正常肝组织高,这可能与肿瘤坏死因子 α 的形成有关。

2 如果在早期生长反应因子1等因子的研究中得到突破,乙醇性肝病在临床的诊疗方面也能有所进展。实验探究并分析水飞蓟素对乙醇性脂肪肝模型大鼠早期生长反应因子1的影响。

关键词:

实验动物: 消化系统损伤动物模型; 水飞蓟素; 乙醇性脂肪肝; 早期生长反应因子1; 肝功能; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶; 肿瘤坏死因子 α ; 苏木精-伊红染色; 模型; 机制

主题词:

组织工程; 水飞蓟素; 脂肪肝; 肝功能试验

摘要

背景: 促炎性转录因子以及炎性因子在乙醇性肝病的发生中起着重要作用,而早期生长反应因子1正是炎症启动的关键因子之一。

目的: 观察并分析水飞蓟素对乙醇性脂肪肝模型大鼠早期生长反应因子1的影响。

方法: 将大鼠采用高脂饮食联合乙醇灌胃方式建立脂肪肝动物模型,每次灌胃后分别给予水飞蓟素高、低剂量(200, 100 mg/kg)干预,并设正常组进行对照,共灌胃8周。

结果与结论: 血清学指标检测和苏木精-伊红染色结果显示,与模型组相比,水飞蓟素高剂量组大鼠体质量增高($P < 0.05$),血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶活性、肝组织早期生长反应因子1和肿瘤坏死因子 α 的表达降低($P < 0.05$),病理分级结果均占优($P < 0.01$)。结果证实,高剂量水飞蓟素能有效保护大鼠肝功能,减少肝功能损害的发生,可能与水飞蓟素抑制大鼠体内早期生长反应因子1,从而减少肿瘤坏死因子 α 的形成有关,但具体机制尚待进一步研究。

周红星. 乙醇性脂肪肝模型大鼠早期生长反应因子1表达及水飞蓟素的干预[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(27):4351-4355.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.27.016

Expression of early growth response factor 1 and intervention of silymarin in rat models of alcoholic fatty liver

Zhou Hong-xing (Department of Infectious Diseases, Huangpi District People's Hospital, Wuhan 430300, Hubei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Proinflammatory transcription factors and inflammatory factors play an important role in the occurrence of alcoholic liver disease. However, early growth response factor 1 is one of the key factors of starting inflammation.

OBJECTIVE: To investigate and analyze the effects of silymarin on early growth response factor1 in rat models of alcoholic fatty liver.

METHODS: The rat models were established using the methods of feeding with high fat diet and intragastrically administering alcohol, in total 8 weeks. Silymarin intervention at high and low doses (200,100 mg/kg) was given after each gavage. The normal group was set as comparison.

RESULTS AND CONCLUSION: Serological indicator detection and hematoxylin-eosin staining results showed that compared with the model group, the body weight of rats was increased ($P < 0.05$); serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase activity, early growth response factor 1 and tumor necrosis factor- α expression in the liver tissue were decreased ($P < 0.05$); pathological grading results were superior in the high-dose silymarin group to in the other groups ($P < 0.01$). The results confirm that high dose of silymarin can protect the liver function of rats, reduce the occurrence of liver function damage, which may be associated with the inhibition on the early growth response factor 1 in the body of rats, thereby reducing the tumor necrosis factor- α formation, but the specific mechanism remains to be further studied.

Subject headings: Tissue Engineering; Silymarin; Fatty Liver; Liver Function Tests

周红星, 男, 1970年生, 汉族, 湖北省武汉市人, 硕士, 副主任医师。

通讯作者: 周红星, 黄陂区人民医院感染性疾病科, 湖北省武汉市 430300

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)27-04351-05

稿件接受: 2015-04-07

http://www.crter.org

Zhou Hong-xing, Master, Associate chief physician, Department of Infectious Diseases, Huangpi District People's Hospital, Wuhan 430300, Hubei Province, China

Corresponding author: Zhou Hong-xing, Department of Infectious Diseases, Huangpi District People's Hospital, Wuhan 430300, Hubei Province, China

Accepted: 2015-04-07

Zhou HX. Expression of early growth response factor 1 and intervention of silymarin in rat models of alcoholic fatty liver. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(27):4351-4355.

0 引言 Introduction

乙醇性肝病是指长期饮酒引起的肝脏病变, 早期常为脂肪肝, 若继续发展可演变为肝纤维化、肝硬化等。乙醇性肝病早期可无明显临床症状, 主要为恶心呕吐、肝大黄疸, 晚期则会引起各种并发症, 比如最常见的消化道大出血。不仅给患者健康造成巨大威胁, 而且增加患者经济负担^[1-2]。据黄陂区人民医院多年的临床统计, 近年来, 因为长期饮酒导致的肝脏疾病的患者越来越多, 并且在所有肝脏疾病中所占比例也越来越大, 因此, 对于乙醇性肝病的研究也逐渐开展。肝脏是乙醇的主要代谢器官, 长期大量乙醇的摄入可导致乙醇性脂肪肝乙醇性肝炎和乙醇性肝硬化的发生。在这一系列的过程中, 促炎性转录因子及炎性因子对乙醇性脂肪肝的发生发展起着关键作用。慢性乙醇的摄入可激活Kupffer细胞, 而Kupffer细胞又是肝脏炎症和细胞因子产生的主要细胞, Kupffer细胞与内毒素或者肠道内的细菌产生的脂多糖相互作用, 激活核转录因子 κ B, 早期生长反应因子1等转录因子, 产生一系列的细胞因子和炎症递质如肿瘤坏死因子 α 等, 这些细胞因子和炎症递质被认为是早期肝脏损害的关键因素^[3-7]。

早期生长反应因子1其编码的蛋白质有3个重复的锌指结构域, 属锌指蛋白家族成员。早期生长反应因子1是一个广泛表达的转录因子, 可对细胞生长增殖分化及凋亡进行调节^[8-9]。早期生长反应因子1可调节多种炎性细胞因子的表达, 如肿瘤坏死因子等, 肿瘤坏死因子基因启动子内含有早期生长反应因子1结合位点, 通过调节这一结合位点来调控肿瘤坏死因子的表达^[10-13]。另有研究发现, 在给予野生型和早期生长反应因子1基因敲除大鼠乙醇喂养6周后, 发现早期生长反应因子1有助于增加脂多糖介导的肿瘤坏死因子 α 的表达, 而缺少早期生长反应因子1时, 可以阻碍乙醇性脂肪肝的形成^[13-17]。乙醇中毒后, 早期生长反应因子1可以通过调节肿瘤坏死因子 α 等炎症因子发挥作用。

近年来, 研究发现促炎性因子以及炎性因子在乙醇性脂肪肝的发生发展中起着关键作用, 而在肝脏中主要的炎症因子产生于Kupffer细胞。

目前认为, Kupffer细胞能与人体内的毒素以及肠道内细菌产生的脂多糖相互作用, 进而激活早期生长反应因子1等转录因子以及一系列的细胞因子和炎症递质如肿瘤坏死因子 α 等, 这些细胞因子和炎症递质被认为是早期肝脏损害的致病因素^[18-19]。早期生长反应因子1是一个广泛表达的转录因子, 人体内许多生理反应(包括炎症反应、应激、损伤等)都可以引起早期生长反应因子1的表达。有研究表明, 促炎性转录因子以及炎性因子在乙醇性肝病的发生中起着重要作用, 而早期生长反应因子1正是炎症启动的关键因子

之一。有学者发现在乙醇性脂肪肝患者肝组织中早期生长反应因子1较正常肝组织高, 这可能与肿瘤坏死因子 α 的形成有关^[20]。

因此, 实验观察并分析水飞蓟素对乙醇性脂肪肝模型大鼠早期生长反应因子1的影响。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 造模动物及材料 SD雌性大鼠80只, 鼠龄70-85 d, 平均(76.4 \pm 8.3) d, 体质量(200 \pm 20) g。购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 动物许可证号: SCXK(湘)2009-0004。

乙醇性脂肪肝模型大鼠构建实验相关试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
水飞蓟素	浙江康乐药业股份有限公司
水合氯醛	湘雅制药有限公司
SABC 法免疫组织化学试剂盒	武汉博士德生物有限公司
乙醇	湖南化学试剂厂
NikonEclipse 8ic 显微镜	日本 Nikon 公司
血液用全自动生化分析仪	迈瑞生物医疗电子股份有限公司

1.2 造模方法 实验于2013年1月至2014年1月在黄陂区人民医院实验室完成。将80只大鼠随机分为正常组、模型组、水飞蓟素低、高剂量组, 每组20只大鼠。

对各组大鼠每日测体质量, 所有大鼠正常喂养, 模型组大鼠采用高脂饮食联合乙醇灌胃8周以建立脂肪肝模型, 具体喂养方法: 所有大鼠按照先前饮食正常喂养1周, 随后给予混合型饲料喂养(1%胆固醇+84%基础饲料+10%玉米油+5%猪油)。从第1周开始, 模型组、水飞蓟素组分别采用体积分数40%乙醇灌胃, 2次/d, 剂量为6 g/(kg·d), 两次中间间隔时间为8 h, 正常对照组给予等体积的生理盐水灌胃。以后每周黄陂区人民医院根据具体情况对乙醇量进行调整, 第2周时, 黄陂区人民医院将乙醇浓度和剂量调整为体积分数50%乙醇7 g/(kg·d), 第3、4周调整为体积分数50%乙醇8 g/(kg·d), 第5-8周调整为体积分数50%乙醇8 g/(kg·d), 以上灌胃时间间隔不变。水飞蓟素高、低剂量组在每天早上灌胃后2 h给予水飞蓟素200, 100 mg/kg灌胃^[10]。

水飞蓟素高、低剂量组在模型组基础上, 每次灌胃后分别给予水飞蓟素(浙江康乐药业股份有限公司, 国药准字h33022700)200, 100 mg/kg。8周后禁食不禁水12 h后, 给予体积分数10%水合氯醛3 mL/kg麻醉, 于腹主动脉取血。取血后夹闭大鼠肝脏周围动脉, 立即取出大鼠肝脏, 称质量后取肝左叶用甲醛固定, 同时, 在肝右叶对称部位取相同大小肝脏组织放入液氮中备用。

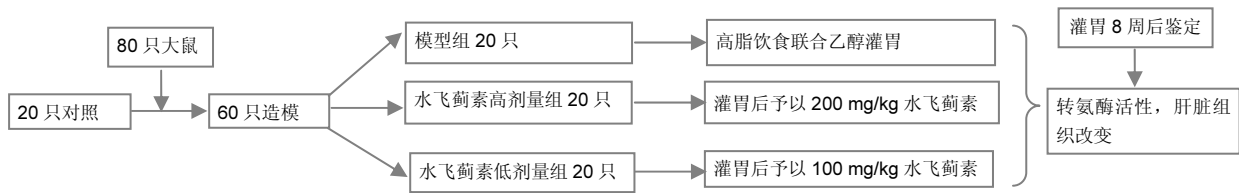


图1 造模流程图

Figure 1 Flowchart of establishing rat models of alcoholic fatty liver

1.3 造模成功的检测标准 取血后即刻进行检测, 使用高速冷冻离心机于4℃下离心(3 000 r/min)5 min后取上层血清。通过日立-7110型全自动生化分析仪对谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平进行检测。

取血后立刻取出大鼠肝组织, 经体积分数10%甲醛固定, 由梯度脱水机进行脱水后浸蜡、包埋, 用石蜡切片机做4 μm连续切片, 然后脱蜡到水透明, 用苏木精进行染色15 min, 后使用自来水冲洗3 min, 1%盐酸乙醇进行分化30 s, 待切片变红, 用自来水进行冲洗3 min, 体积分数1%氨水进行反蓝30 s, 再冲洗1 min, 伊红进行染色30 s, 随后乙醇梯度脱水, 二甲苯透明, 用甘油明胶进行封固。并依据下列标准进行肝脏脂肪变性的程度分级, 于光学显微镜下观察, 以脂肪病变细胞占全部肝细胞比例表示肝脏脂肪的变性程度^[17]: 0级, 肝细胞没有脂肪变; 1级: 脂肪变性肝细胞比例<25%; 2级: 25%<脂肪变性肝细胞比例<50%; 3级: 50%<脂肪变性肝细胞比例<75%; 4级: 脂肪变性肝细胞比例>75%。

使用保存于液氮的肝组织于第2日进行检测。用免疫组织化学法测定早期生长反应因子1, 肿瘤坏死因子α的表达状态。用SABC法免疫组织化学试剂盒(武汉博士德生物有限公司)检测肝组织早期生长反应因子1, 肿瘤坏死因子α的表达, 简述如下: 石蜡切片后二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、蒸馏水冲洗, 再用体积分数3%过氧化氢去除内源性过氧化物酶, 经0.01 mol/L枸橼酸盐缓冲液微波修复抗原, 加羊血清封闭液, 滴加稀释的一抗(早期生长反应因子1抗体1:400稀释, 肿瘤坏死因子α抗体1:300稀释, 阴性对照以PBS缓冲液代替一抗), 滴加生物素化二抗工作液, 加辣根酶标记链霉卵白素工作液, DAB显色, 苏木精复染, 中性树脂胶封固, 光学显微镜下观察, 细胞内有明显黄色/棕黄色颗粒时判定为阳性细胞。在Nikon显微镜下, 每张切片随机选取4个不连续视野(×400)保存, 使用Image-Pro Plus医学图像分析软件测量各个图像吸光度值, 取平均值作为早期生长反应因子1, 肿瘤坏死因子α相对表达量。

1.4 主要观察指标 测量并记录所有大鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶的活性、早期生长反应因子1, 肿瘤坏死因子α等指标以及苏木精-伊红染色观察肝脏病理学变化。定期观察大鼠精神状态、食欲和毛发光泽度等情况。

1.5 统计学分析 采用SPSS 13.0统计软件处理, 计量资料结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 等级资料(病理分级)采用Ridit分析; 计量资料采用单因素的方差分析, 组间数据两两比较采用

LSD法检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 造模成功动物数量及过程 纳入大鼠84只, 4只备用, 对照组和水飞蓟素低剂量组在喂养过程中分别出现1只大鼠死亡, 均及时予以补充, 无脱失, 最终80只进入结果分析。造模流程图见图1。

2.2 模型稳定性更好

体质量和肝指数状态对比: 模型组大鼠体质量明显低于正常组($P < 0.01$), 肝指数明显高于正常组($P < 0.05$); 水飞蓟素高剂量组大鼠体质量明显高于模型组($P < 0.01$)。详见表1。

表1 各组大鼠体质量和肝指数状态 ($\bar{x}\pm s, n=20$)
Table 1 The body weight and hepatic index of rat models in each group

组别	体质量(g)	肝指数(%)
正常组	58.78±27.89	3.64±0.24
模型组	31.34±13.41 ^b	4.11±0.54 ^a
水飞蓟素低剂量组	42.21±11.02	3.85±0.47
水飞蓟素高剂量组	48.41±11.23 ^c	3.92±0.59

表注: 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与模型组比较, ^c $P < 0.05$ 。

血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶指标比较: 模型组大鼠血清谷丙转氨酶, 谷草转氨酶明显高于正常组($P < 0.01$, $P < 0.05$); 水飞蓟素高剂量组大鼠血清谷丙转氨酶, 谷草转氨酶活性明显低于模型组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 各组大鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶活性比较 ($\bar{x}\pm s, n=20, \text{nkatal/L}$)
Table 2 Comparisons of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities in rats between groups

组别	谷丙转氨酶	谷草转氨酶
正常组	746.15±307.89	2 039.07±721.31
模型组	1 451.96±707.31 ^b	2 821.06±1 072.21 ^a
水飞蓟素低剂量组	1 248.92±468.76	2 369.14±575.78
水飞蓟素高剂量组	905.51±265.39 ^c	1 970.56±642.79 ^c

表注: 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与模型组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.3 乙醇性脂肪肝大鼠以及正常大鼠病理学组织学变化 模型组大鼠病理组织分级主要集中在2级以上, 正常组大鼠肝组织病理分级主要集中在0级和1级, 分别为12例和8例, 明显优于模型组($P < 0.01$); 水飞蓟素高剂量组大鼠病理组织1、2、3级分别为11、6、3例, 明显优于模型组

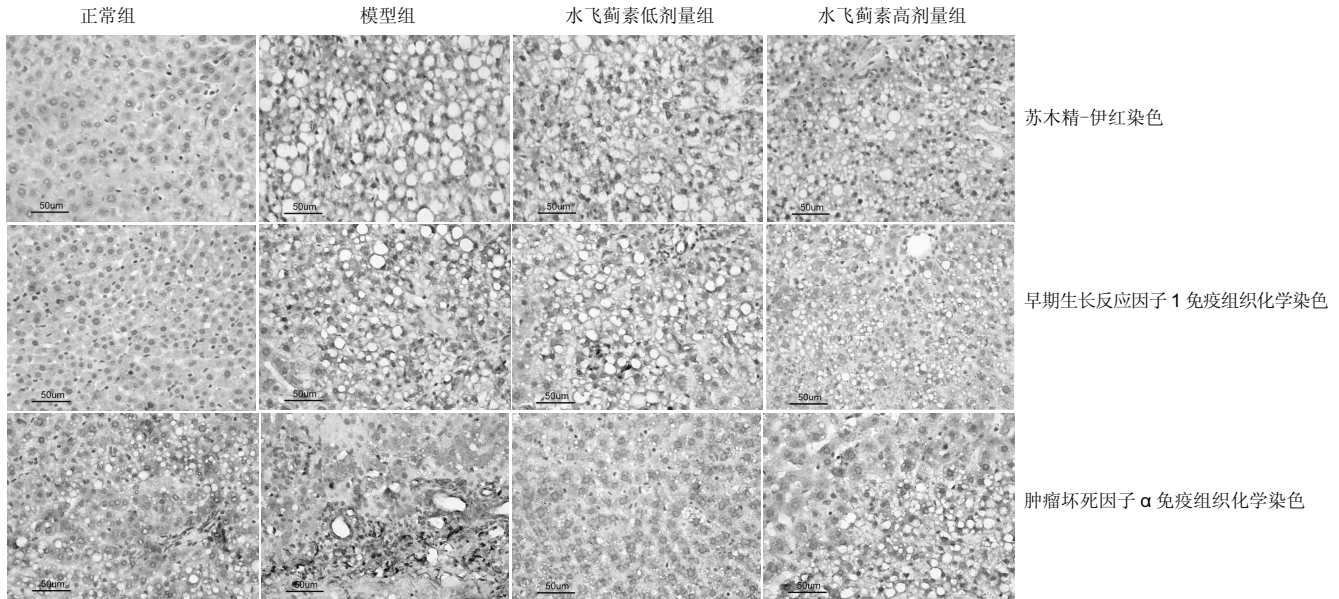


图2 乙醇性脂肪肝大鼠肝脏组织学变化、早期生长反应因子1、肿瘤坏死因子 α 的表达(标尺: 50 μm)

Figure 2 Histological changes of the liver tissue and the expression of early growth response factor 1 and tumor necrosis factor α in the liver tissue of rats with alcoholic fatty liver

图注: 与模型组比, 水飞蓟素高剂量组大鼠肝组织早期生长反应因子1和肿瘤坏死因子 α 的表达降低, 病理形态改善。

表3 乙醇性脂肪肝大鼠以及正常大鼠病理学组织学变化 (n)

Table 3 The histopathological changes of liver tissue of alcoholic fatty liver and normal rats

组别	n	乙醇性脂肪肝病理分级(级)					u 值
		0	1	2	3	4	
正常组	20	12	8	0	0	0	3.55 ^a
模型组	20	0	0	7	9	4	-
水飞蓟素低剂量组	20	0	0	11	9	0	0.99
水飞蓟素高剂量组	20	0	11	6	3	0	2.82 ^a

表注: $P < 0.05$ 表明 $u > 1.96$; $P < 0.01$ 表明 $u > 2.58$; 与模型组比较, ^a $P < 0.01$ 。

($P < 0.01$), 病理形态改善。见表3, 图2。

2.4 各组大鼠肝组织早期生长反应因子1、肿瘤坏死因子 α 表达的比较 模型组大鼠早期生长反应因子1、肿瘤坏死因子 α 的表达明显高于正常组($P < 0.01$); 水飞蓟素高剂量组大鼠肝组织早期生长反应因子1、肿瘤坏死因子 α 的表达明显低于模型组大鼠($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见图2, 表4。

3 讨论 Discussion

肝脏是重要的代谢转化器官, 人体摄入的乙醇大部分经过肝脏代谢, 长期过量饮酒将会导致肝细胞功能衰竭甚至死亡。近年来, 研究发现促炎性因子以及炎症因子在乙醇性脂肪肝的发生发展中起着关键作用, 而在肝脏中主要的炎症因子产生于Kupffer细胞^[28-29]。目前认为, Kupffer细胞能与人体内的毒素以及肠道内细菌产生的脂多糖相互作用, 进而激活早期生长反应因子1等转录因子以及一系列的细胞因子和炎症递质如肿瘤坏死因子 α 等, 这些细胞因子和炎症递质被认为是早期肝脏损害的致病因素。早期生长反应因子1是一个广泛表达的转录因子, 人体内许多生理反

表4 各组大鼠肝组织早期生长反应因子1、肿瘤坏死因子 α 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$, 吸光度值)

Table 4 Comparisons of early growth response factor 1 and tumor necrosis factor α expression in rat liver tissue between groups

组别	早期生长反应因子1	肿瘤坏死因子 α
正常组	0.064 \pm 0.032	0.192 \pm 0.012
模型组	0.163 \pm 0.027 ^a	0.258 \pm 0.014 ^a
水飞蓟素低剂量组	0.142 \pm 0.036	0.241 \pm 0.062
水飞蓟素高剂量组	0.131 \pm 0.016 ^b	0.187 \pm 0.032 ^c

表注: 与正常组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较 ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ 。

应(包括炎症反应、应激和损伤等)都可以引起早期生长反应因子1的表达。有研究表明, 乙醇性脂肪肝患者肝组织中早期生长反应因子1明显高于正常肝组织, 早期生长反应因子1可能在乙醇性肝病的发生发展中起着重要作用^[30]。

实验通过对大鼠进行造模, 同时应用水飞蓟素干预研究发现, 模型组大鼠体质量明显低于正常组, 而肝指数明显高于正常组; 水飞蓟素高剂量组大鼠体质量明显高于模型组。此外对各组大鼠的肝功能进行比较发现, 模型组大鼠谷丙转氨酶和谷草转氨酶均明显高于正常组; 而水飞蓟素高剂量组大鼠谷丙转氨酶和谷草转氨酶均明显低于模型组。因此提示, 高剂量水飞蓟素能有效改善肝功能, 降低大鼠转氨酶和肝指数, 增加大鼠体质量。对大鼠病理学组织变化研究表明, 高剂量水飞蓟素能有效改善大鼠肝功能, 防止或者减缓高脂以及高浓度乙醇下肝功能的病变。实验还考察了各组大鼠肿瘤坏死因子 α 的表达情况, 由于肿瘤坏死因子 α 会因乙醇的摄入而大量释放, 从而加重炎症, 使肝脏受损严重, 研究结果表明, 正常组肿瘤坏死因子 α 的表达程度显著低于造模组大鼠, 其趋势与早期生长反应

因子1相一致,提示早期生长反应因子1与乙醇性脂肪肝的发生有着密切关系,并且高剂量水飞蓟素能有效降低早期生长反应因子1的产生。

综上所述,高剂量水飞蓟素能有效保护大鼠肝功能,减少肝功能损害的发生,可能与水飞蓟素抑制大鼠体内早期生长反应因子1,从而减少肿瘤坏死因子 α 的形成有关,但具体机制尚待进一步研究。

致谢: 感谢黄陂区人民医院感染性疾病科胡启江、汪惠兰、侯光华等在课题设计实施中给予的帮助,在此致以衷心的感谢。

作者贡献: 周红星是实验的主要执行者,文章设计、资料收集、成文和审校为周红星。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置应符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语: 早期生长反应因子1-属即刻早期基因家族一员。早期生长反应因子1是一种重要的核转录因子,它是细胞增殖、分化的重要的上游分子。该因子在心血管系统、消化系统、神经系统发育以及肿瘤、白内障等疾病发生中发挥重要作用,同时也参与体内、体外耐受性反应。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 孙屹峰,郭李柯,秦咏梅,等.参芪扶正注射液对乙醇性肝纤维化大鼠ROS, SOD, LPO, NF- κ B及CTGF mRNA表达的干预作用[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(16):1463-1467.
- [2] 田图磊.Egr-1在大鼠乙醇性脂肪肝中的表达及水飞蓟素对其干预作用[D].合肥:安徽医科大学,2013.
- [3] 孙惠,赵彩彦.肿瘤坏死因子 α 在非乙醇性脂肪性肝病中的作用机制及其综合治疗[J].河北医药,2009,31(15):1978-1978.
- [4] 田图磊,洪汝涛,徐德祥,等.Egr-1在大鼠乙醇性脂肪肝中的表达及水飞蓟素对其干预作用[J].安徽医药,2013,01(21):23-26.
- [5] 田德安,洪捷敏,刘南植,等.L-精氨酸对乙醇性肝脂肪变大鼠肝组织NOS表达及氧应激的影响[J].世界华人消化杂志, 2004,12(3):702-705.
- [6] 谭海荣,吴谦,潘竞锵,等.水飞蓟宾对抗大鼠乙醇性脂肪肝作用及机制[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(7):803-806.
- [7] 徐光福,褚月虎,王晓阳,等.中药调肝理脾方对大鼠乙醇性肝病肝纤维化的影响[J].世界华人消化杂志,2006,14(24):2386-2394.
- [8] 梁基智,林洁茹,谭海荣,等.水飞蓟宾对抗大鼠乙醇性脂肪肝改善肝功能的作用[J].中国临床康复,2006,10(7):183-185.
- [9] 杨慧莹,林克荣.水飞蓟素治疗脂肪肝的作用机制[J].中华现代内科学杂志,2006,3(8):876-878.
- [10] 陈世林,洪汝涛,刁磊,等.水飞蓟素对大鼠急性乙醇性肝损伤的保护作用[J].安徽医科大学学报,2010,(2):209-212.
- [11] 苗羊,金瑞.当飞利肝宁对实验大鼠乙醇性肝损伤防治作用的实验研究[J].中医杂志,2003,44(1):21-22.
- [12] Woo SM, Min KJ, Kim S, et al. Silibinin induces apoptosis of HT29 colon carcinoma cells through early growth response-1 (EGR-1)-mediated non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 (NAG-1) up-regulation. Chem Biol Int. 2014;21(1):32-34.
- [13] Hahn SS, Tang Q, Zheng F, et al. GW1929 inhibits α 7 nAChR expression through PPAR γ -independent activation of p38 MAPK and inactivation of PI3-K/mTOR: the role of Egr-1. Cell Signal. 2014;2(64):15-17.
- [14] Schreiber WB, Asok A, Jablonski SA, et al. Egr-1 mRNA expression patterns in the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala during variants of contextual fear conditioning in adolescent rats. Brain Res. 2014;15(76):23-25.
- [15] Klenke S, Rump K, Buschkamp K, et al. Characterization of the PLCB1 promoter and regulation by early growth response transcription factor EGR-1. Eur J Pharmacol. 2014;74(2):14-16.
- [16] Zhang BL, Ni HB, Liu J, et al. Egr-1 participates in abnormally high gdnf gene transcription mediated by histone hyperacetylation in glioma cells. Biochim Biophys Acta. 2014;18(3911):12-13.
- [17] 祁慧,薛斌,祁慧,等. EGR-1在肝损伤中的作用[J].世界华人消化杂志,2011,19(18):1914-1921.
- [18] 宋奎,何群.抗氧化剂An7845对K562白血病细胞的增殖抑制和凋亡诱导活性[J].中南大学学报(医学版),2004,29(3):257-260.
- [19] 谢正元,文艺,张吉翔.5-脂氧合酶与肝脏疾病[J].世界华人消化杂志,2004,12(8):1905-1908.
- [20] Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. J Neuroendocrinol. 2000;12(11):1047-1049.
- [21] Fan YY, Ye GH, Lin KZ, et al. Time-dependent expression and distribution of Egr-1 during skeletal muscle wound healing in rats. J Mol Histol. 2013;44(1):75-81.
- [22] 邹岚,朱波,陈敬,等.pEgr-MIP3 α 重组质粒的构建及其在Lewis肺癌细胞中的辐射诱导表达[J].重庆医学,2004,33(7):968-970.
- [23] 李灏,姜颖,贺福初.乙醇肝毒性及治疗的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2008, 22(5):396-400.
- [24] Asok A, Schreiber WB, Jablonski SA, et al. Egr-1 increases in the prefrontal cortex following training in the context preexposure facilitation effect (CPFE) paradigm. Neurobiol Learn Mem. 2013;106:145-153.
- [25] 于乐成,顾长海.水飞蓟素与乙醇性肝病[J].肝脏,2000,5(3):182-183.
- [26] 冷亮,蒋卓勤,纪桂元,等.抗氧化剂防治非乙醇性脂肪肝的研究进展[J].现代预防医学,2012,39(3):564-565.
- [27] Weaver IC, Hellstrom IC, Brown SE, et al. The methylated-DNA binding protein MBD2 enhances NGFI-A (egr-1)-mediated transcriptional activation of the glucocorticoid receptor. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369(1652).
- [28] Katche C, Goldin A, Gonzalez C, et al. Maintenance of long-term memory storage is dependent on late posttraining Egr-1 expression. Neurobiol Learn Mem. 2012;98(3):220-227.
- [29] Brown KC, Lau JK, Dom AM, et al. MG624, an α 7-nAChR antagonist, inhibits angiogenesis via the Egr-1/FGF2 pathway. Angiogenesis. 2012;15(1):99-114.
- [30] 古颖娟,吴谦,陈少娟,等.茵陈蒿汤对抗大鼠乙醇性脂肪肝作用[J].中国新医药,2004,3(7):17-19.