

牛磺酸对肝纤维化模型小鼠肝组织超氧化物歧化酶和丙二醛的影响

白剑^{1,2}, 肖漓¹, 韩永¹, 毕丽丽¹, 孔祥瑞², 王学良², 张丽萍², 刘喜成³ (解放军第三〇九医院器官移植研究所, 北京市 100091; ²辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市 110032; ³深圳市人民医院麻醉科, 广东省深圳市 518020)

文章亮点:

- 1 牛磺酸在大多数组织中具有生理和药理功能, 有研究报道牛磺酸对神经系统、心血管系统、免疫系统和消化系统的多种动物疾病模型均有一定的治疗作用。牛磺酸的作用机制可能与多个因素有关, 这些机制包括平衡细胞渗透压、维持细胞膜稳定性、调节钙稳态和对抗氧自由基损伤、抗脂质过氧化作用等。
- 2 实验证明牛磺酸可以改善四氯化碳所致小鼠肝纤维化模型中多项肝功能指标, 包括透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶。
- 3 实验证明牛磺酸可以通过口服的途径发挥其抗氧化作用, 其可以明显提高肝组织内超氧化物歧化酶水平, 降低丙二醛水平。

关键词:

实验动物: 消化系统损伤动物模型; 牛磺酸; 肝纤维化; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 辽宁省自然科学基金

主题词:

牛磺酸; 细胞保护; 肝硬化

基金资助:

辽宁省自然科学基金(201101142), “从脾论治”肝纤维化对相关因子水平影响的实验研究; 辽宁省社会发展攻关计划(2012225018), 中医治疗优势病种的关键技术研究及产品开发

白剑, 1979年生, 辽宁省营口市人, 汉族, 博士, 实验师, 主要从事中药对肝脏免疫功能作用的相关研究。

通讯作者: 刘喜成, 硕士, 深圳市人民医院麻醉科, 广东省深圳市 518020

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2015)27-04379-05

稿件接受: 2015-05-14

http://www.crter.org

摘要

背景: 有研究报道牛磺酸对神经系统、心血管系统、免疫系统和消化系统的多种动物疾病模型均有一定的治疗作用。肝脏是牛磺酸代谢的主要场所, 也是其重要的靶器官, 因此牛磺酸与肝病的关系近年来成为研究热点。

目的: 观察牛磺酸对四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠肝组织中超氧化物歧化酶和丙二醛的影响。

方法: 将30只雄性SPF级C57B/L小鼠随机分为空白对照组, 模型组和牛磺酸组, 每组10只。空白对照组给予100%花生油1 mL/kg腹腔注射, 每周2次, 共10周; 模型组给予含20%四氯化碳的花生油1 mL/kg腹腔注射, 每周2次, 共10周; 牛磺酸组给予含20%四氯化碳的花生油1 mL/kg腹腔注射, 每周2次, 共10周, 并从第3周起给予牛磺酸500 mg/(kg·d)灌胃至第10周。

结果与结论: 模型组与空白对照组相比小鼠血清中透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平显著升高($P < 0.05$), 肝组织中超氧化物歧化酶水平降低($P < 0.05$), 丙二醛水平显著升高($P < 0.05$), 肝脏指数增加($P < 0.05$), 病理检查显示肝细胞坏死并出现脂肪空泡、纤维组织增生和炎细胞浸润; 牛磺酸组与模型组相比小鼠血清中透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平显著降低($P < 0.05$), 肝组织中超氧化物歧化酶水平显著升高($P < 0.05$), 丙二醛水平显著降低($P < 0.05$), 肝脏指数降低($P < 0.05$), 病理检查显示肝脏组织中无炎性浸润、脂肪空泡和纤维组织沉积。结果表明牛磺酸可以降低肝纤维化小鼠血清中超氧化物歧化酶和丙二醛含量, 通过发挥其抗氧化作用减轻四氯化碳诱导的肝纤维化程度。

白剑, 肖漓, 韩永, 毕丽丽, 孔祥瑞, 王学良, 张丽萍, 刘喜成. 牛磺酸对肝纤维化模型小鼠肝组织超氧化物歧化酶和丙二醛的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(27):4379-4383.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.27.021

The influence of taurine on superoxide dismutase and malondialdehyde in liver tissue of rat models of liver fibrosis

Bai Jian^{1,2}, Xiao Li¹, Han Yong¹, Bi Li-li¹, Kong Xiang-ru², Wang Xue-liang², Zhang Li-ping², Liu Xi-cheng³ (1Institute of Organ Transplantation, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China; 2Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China; 3Department of Anesthesiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Studies have reported that taurine has a certain therapeutic effect on the disease of various systems, such as nervous system, cardiovascular system, immune system and digestive system. The liver is the main place, also the important target organ, of taurine metabolism. Therefore, the relationship between taurine and hepatopathy has become a hot topic in recent years.

Bai Jian, M.D., Institute of Organ Transplantation, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Corresponding author: Liu Xi-cheng, Master, Department of Anesthesiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Accepted: 2015-05-14

OBJECTIVE: To investigate the influence of taurine on superoxide dismutase and malondialdehyde expression in the liver tissue of rat models of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride.

METHODS: Thirty male C57B/L rats of SPF grade were randomly and evenly divided into blank control, model and taurine groups. Rats in the blank control group were intraperitoneally injected with 100% peanut oil of 1 mL/kg, twice a week, in total 10 weeks. Rats in the model group were intraperitoneally injected with peanut oil of 1 mL/kg containing 20% carbon tetrachloride, twice a week, in total 10 weeks. Rats in the taurine group were intraperitoneally injected with peanut oil of 1 mL/kg containing 20% carbon tetrachloride, twice a week, in total 10 weeks, and were intragastrically administered taurine of 500 mg/kg per day starting from the 3rd week till the 10th week.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the blank control group, the serum levels of hyaluronic acid, laminin, type III procollagen, type IV collagen, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase were significantly increased ($P < 0.05$), the level of superoxide dismutase in the liver tissue was lowered ($P < 0.05$), the level of malondialdehyde in liver tissue was significantly increased ($P < 0.05$), and liver index was increased ($P < 0.05$) in the model group. Pathological examination showed that there were necrosis of liver cells, fat vacuoles, fibrous tissue hyperplasia and inflammatory cell infiltration in the rats of the model group. Compared with the model group, the serum levels of hyaluronic acid, laminin, type III procollagen, type IV collagen, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase were significantly lowered ($P < 0.05$), the level of superoxide dismutase in the liver tissue was significantly increased ($P < 0.05$), the level of malondialdehyde in the liver tissue was significantly lowered ($P < 0.05$), and liver index was significantly decreased ($P < 0.05$) in the taurine group. Pathological examination showed that there were no inflammatory cell infiltration, fat vacuoles, and fibrous tissue deposition in the liver tissue. The results indicate that taurine can decrease the contents of superoxide dismutase and malondialdehyde, and relieve the degree of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride via exerting its antioxidative effects.

Subject headings: Taurine; Cytoprotection; Liver Fibrosis

Funding: the Natural Science Foundation of Liaoning Province of China, No. 201101142; a grant from Key Plan Program of Society Development of Liaoning Province of China, No. 2012225018

Bai J, Xiao L, Han Y, Bi LL, Kong XR, Wang XL, Zhang LP, Liu XC. The influence of taurine on superoxide dismutase and malondialdehyde in liver tissue of rat models of liver fibrosis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(27):4379-4383.

0 引言 Introduction

肝纤维化是临床上的常见病, 是肝癌发生的重要始动因素^[1-3]。目前, 肝纤维化动物模型的建立方法很多, 包括四氯化碳中毒模型、二甲基亚硝胺致肝纤维化模型、硫代乙酰胺致肝纤维化模型和其他方法^[4-8], 其中四氯化碳中毒模型是国内外最广泛应用的肝纤维化和肝损伤模型, 这种建立动物模型的方法具有成模效率高、死亡率低、可重复性好等优点, 而且试剂毒性小, 操作简单易行。这种方式造模与人类疾病模型极为相似, 是一种简单实用的构建动物模型方法^[9-10]。

牛磺酸化学名为2-氨基乙磺酸, 是体内一种含量较高的必须氨基酸, 1827年首次从公牛胆汁中分离出来, 故又名牛黄酸、牛胆酸、牛胆碱、牛胆素。牛磺酸在细胞中发挥多种功能, 包括调节氧化应激、改善糖脂代谢、免疫调节、调节细胞质钙水平、抗炎、稳定细胞膜、对外源化合物的解毒和调节渗透压等^[11-13]。有研究表明, 牛磺酸可以保护对乙酰氨基酚所致的大鼠肝损伤, 其作用机制可能与减少肝细胞内酶释放和抗氧化作用有关。本实验在此基础上, 通过分析牛磺酸对四氯化碳所致肝纤维化模型小鼠血液生化指标和肝脏内超氧化物歧化酶与丙二醛含量的影响^[5, 14-15], 探讨牛磺酸对肝纤维化小鼠模型的保护机制。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 造模动物及材料

实验动物: SPF级C57B/L雄性小鼠30只, 体质量(20±1)g, 四四周龄, 由辽宁长生生物技术有限公司提供。

牛磺酸干预后肝纤维化模型小鼠肝组织超氧化物歧化酶和丙二醛水平检测所用主要试剂和仪器:

试剂和仪器	来源
水合氯醛和四氯化碳分析纯	北京鼎国昌盛生物技术有限公司
透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原试剂盒	上海研晶生物科技有限公司
丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶检测试剂	四川迈克生物科技有限公司
牛磺酸(纯度≥ 99%)	北京嘉康源化工有限公司
TBA-40FR全自动生化检测仪	日本东芝公司
721分光光度计	上海精密科学仪器厂

1.2 造模方法 取C57B/L雄性小鼠随机为空白对照组、模型组和牛磺酸组, 每组10只。空白对照组给予100%花生油1 mL/kg腹腔注射, 每周2次, 共10周; 模型组给予含20%四氯化碳的花生油1 mL/kg腹腔注射, 每周2次, 共10周; 牛磺酸组给予含20%四氯化碳的花生油1 mL/kg腹腔注射, 每周2次, 共10周, 并从第3周起给予牛磺酸20 mg/(kg·d)灌胃至第10周。

1.3 组织采样及相关指标检测 在第10周通过摘除眼球取血, 采用TBA-40FR全自动生化检测仪检测小鼠血清中透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平。

将取血后的小鼠处死后摘取肝脏, 计算肝脏指数=肝脏质量/小鼠质量; 使用相关试剂盒检测肝脏组织中超氧化物歧化酶和丙二醛水平; 将剩余肝脏组织浸泡于体积分数为

5%的甲醛溶液中固定, 制备肝脏组织切片经苏木精-伊红染色和Masson染色后, 脱水透明, 中性树胶封固。

1.4 统计学分析 实验数据用SPSS 11.5软件处理, 以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 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 参加实验30只SPF级C57B/L雄性小鼠, 均进入结果分析数量, 中途无脱落。造模流程见图1。

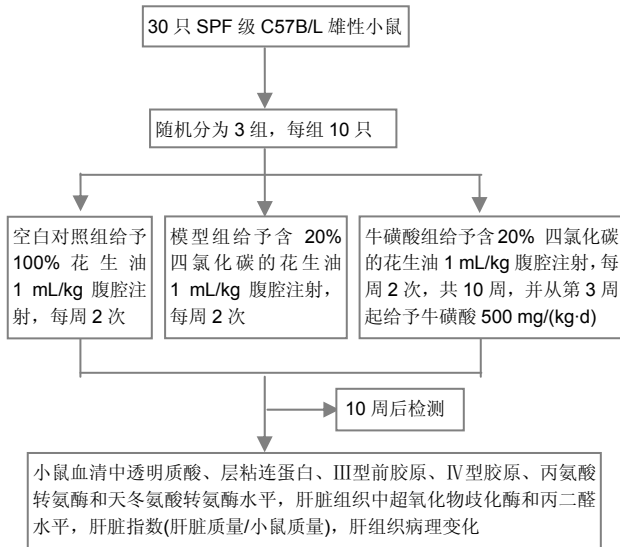


图1 肝纤维化造模及相关指标检测流程

Figure 1 Flowchart describing establishment of rat liver fibrosis models and the testing procedures of related indicators

2.2 模型更接近人类临床实践及模型稳定性较好 该模型造模时间短, 效果稳定, 可重复性好, 各项血生化指标病理改变均与人类疾病相似。

2.3 牛磺酸对四氯化碳肝纤维化小鼠肝脏指数的影响 通过称量小鼠的质量和肝脏的质量, 按照公式计算肝脏的质量/小鼠的质量=肝脏指数。结果显示, 模型组与空白对照组相比差异有显著性意义($P < 0.05$); 牛磺酸组与模型组相比差异有显著性意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 牛磺酸对四氯化碳性肝纤维化小鼠肝脏指数的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Table 1 Influence of taurine on liver index of rats with liver fibrosis induced by carbon tetrachloride

组别	给药剂量	肝脏指数(%)
空白对照组	-	3.1±0.9 ^b
模型组	-	4.7±1.5 ^a
牛磺酸组	500 mg/kg	3.3±1.4 ^a

表注: 与空白对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组相比, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 牛磺酸对四氯化碳肝纤维化小鼠肝功能指标的影响 通过透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原试剂盒检测上述物质在小鼠血清中的含量(表2); 通过TBA-40FR全自动血液生化分析仪检测丙氨酸转氨酶和天

冬氨酸转氨酶在小鼠血清中的含量(表3)。结果表明小鼠腹腔注射四氯化碳后, 血清中的透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶的水平明显增加, 提示肝细胞受损, 在经过牛磺酸治疗后, 各组相关指标明显下降。

表2 牛磺酸对四氯化碳肝纤维化小鼠血清中透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原的影响
($\bar{x}\pm s$, $n=10$, $\mu\text{g/L}$)

Table 2 Influence of taurine on hyaluronic acid, laminin, type III procollagen, type IV collagen in serum of rats with liver fibrosis induced by carbon tetrachloride

组别	透明质酸	层粘连蛋白	III型前胶原	IV型胶原
空白对照组	120.22±11.31	128.26±23.21	120.23±30.66	100.24±29.24
模型组	480.11±62.12 ^a	411.65±30.63 ^a	454.12±41.81 ^a	311.15±31.61 ^a
牛磺酸组	142.71±28.91 ^b	126.85±30.67 ^b	145.32±31.26 ^b	125.24±32.13 ^b

表注: 与空白对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组相比, ^b $P < 0.05$ 。

表3 牛磺酸对四氯化碳性肝纤维化小鼠血清中丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶的影响
($\bar{x}\pm s$, $n=10$, U/L)

Table 3 Influence of taurine on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels in serum of rats with liver fibrosis induced by carbon tetrachloride

组别	丙氨酸转氨酶	天冬氨酸转氨酶
空白对照组	33.7±4.5	41.7±6.5
模型组	140.4±9.8 ^a	198.2±9.7 ^a
牛磺酸组	102.1±6.5 ^{ab}	133.1±10.1 ^{ab}

表注: 与空白对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组相比, ^b $P < 0.05$ 。

2.5 牛磺酸对四氯化碳性肝纤维化小鼠肝组织内超氧化物歧化酶和丙二醛的影响 通过超氧化物歧化酶和丙二醛试剂盒检测小鼠肝组织内超氧化物歧化酶和丙二醛的活性(表4)。结果表明小鼠腹腔注射四氯化碳后, 肝组织中的超氧化物歧化酶水平明显降低, 丙二醛的含量明显升高, 提示肝细胞受损, 在经过牛磺酸治疗后, 各组相关指标恢复。

表4 牛磺酸对四氯化碳性肝纤维化小鼠肝组织脂质过氧化损伤的影响
($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 4 Influence of taurine on lipid peroxidation injury in liver tissue of rats with liver fibrosis induced by carbon tetrachloride

组别	超氧化物歧化酶(U/mg)	丙二醛($\mu\text{mol/g}$)
空白对照组	211.51±12.76 ^b	1.12±0.15 ^b
模型组	122.53±7.68 ^a	5.59±0.33 ^a
牛磺酸组	181.23±4.89 ^{ab}	2.23±0.19 ^{ab}

表注: 与空白对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组相比, ^b $P < 0.05$ 。

2.6 牛磺酸对四氯化碳性肝纤维化小鼠肝脏病理变化的影响 空白对照组小鼠肝细胞体积较大, 呈多面体形, 核大而圆, 核膜完整, 位于细胞中央, 肝细胞索以中央静脉为中心向四周呈放射状排列, 板间为不规则的肝窦, 肝细胞间连接紧密(图2A); Masson染色显示在中央静脉和门管区无纤维增生(图2B)。模型组小鼠肝小叶界限不清, 胞质内还可见多个大小不等的脂肪空泡, 出现炎性细胞浸润, 肝细胞

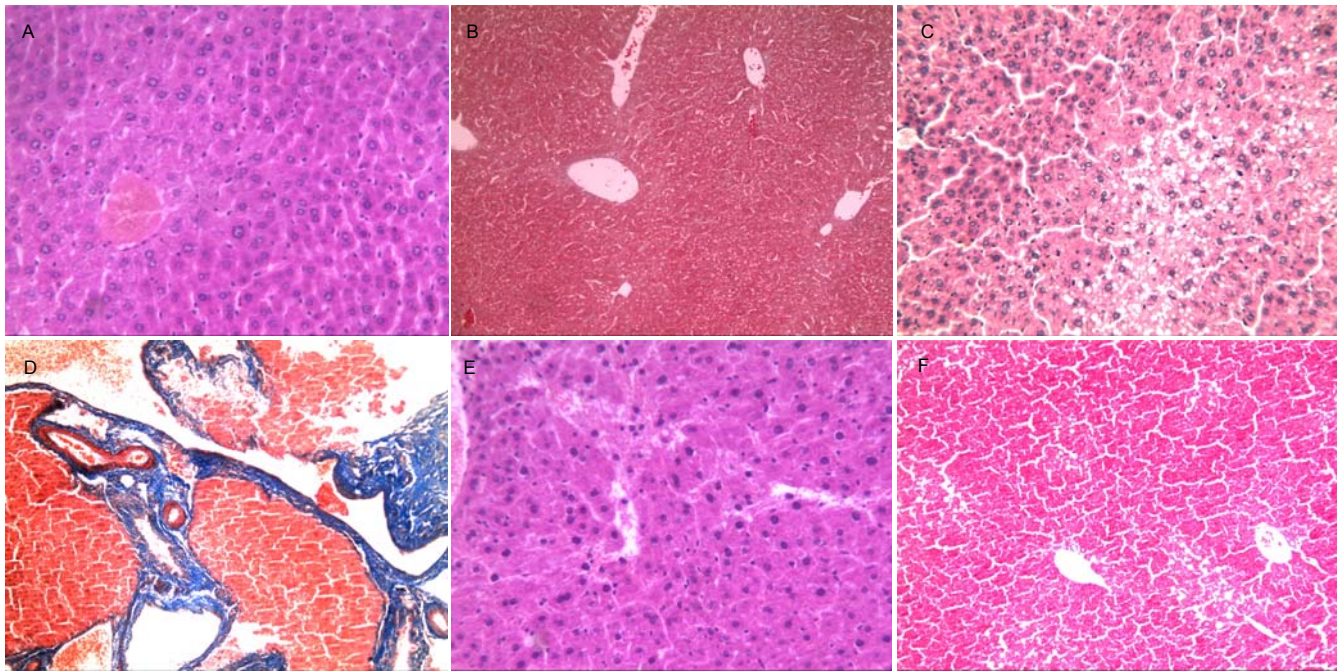


图2 肝纤维化小鼠肝脏病理变化($\times 200$)

Figure 2 Pathological changes of liver tissue in rats with liver fibrosis ($\times 200$)

图注: A 为空白对照组小鼠肝组织苏木精-伊红染色切片, 可见肝细胞多面体形, 核大而圆, 核膜完整, 位于细胞中央; 肝细胞索以中央静脉为中心向四周呈放射状排列, 板间为不规则的肝窦; 肝细胞间连接紧密; B 为空白对照组小鼠肝组织 Masson 染色切片, 可见中央静脉和门管区无纤维增生; C 为模型组小鼠肝组织苏木精-伊红染色切片, 可见小鼠肝小叶界限不清, 胞质内还可见多个大小不等的脂肪空泡; 出现炎性细胞浸润; 肝细胞索排列紊乱; D 为模型组小鼠肝组织 Masson 染色切片, 可见肝脏中纤维组织增生分割包绕假小叶; E 为牛磺酸处理组小鼠肝组织苏木精-伊红染色切片, 可见肝组织结构有较明显改善, 肝细胞脂肪变性显著减轻, 未见炎性细胞浸润与假小叶形成; F 为牛磺酸处理组小鼠肝组织 Masson 染色切片, 可见汇管区纤维沉积显著减少。

索排列紊乱(图2C); Masson染色显示模型组肝脏中纤维组织增生分割包绕假小叶(图2D)。牛磺酸处理组肝组织结构有较明显改善, 肝细胞脂肪变性显著减轻, 未见炎性细胞浸润与假小叶形成(图2E); Masson染色显示纤维沉积显著减少(图2F)。

3 讨论 Discussion

肝纤维化是由于肝炎病毒、乙醇、药物、毒物、血吸虫等多种损伤因素长期刺激肝脏造成的一种常见慢性肝脏疾病, 往往是导致肝硬化或肝癌发生的重要始动因素。肝纤维化的病因复杂, 包括饮食原因引起的肝纤维化(酒精性和高脂高热量性肝纤维化), 先天代谢性肝纤维化(肝豆状核变性), 感染性肝纤维化(病毒性肝炎), 肿瘤性肝纤维化, 基因缺陷性肝纤维化, 自身免疫性肝纤维化, 化学药物性肝纤维化和先天性肝脏畸形肝纤维化等^[8, 16-20]。肝纤维化动物模型的构建方法很多, 但是最经典的是Cameron等于1936年建立的四氯化碳诱导的肝纤维化动物模型。四氯化碳是一种化学毒物, 它反复作用于肝脏引起急、慢性肝脏损害, 对肝脏损害有量效关系。四氯化碳对肝功能的损伤是由于其可以激活肝微粒体内依赖于Cyt.P450的混合功能酶, 同时四氯化碳可以在肝脏中分解为 $\cdot\text{CCl}_3$ 和 Cl , 其中 $\cdot\text{CCl}_3$ 可通过共用电子对和细胞色素P450酶的磷脂部分结合, 使得肝脏细胞受损^[21-23]。此外, $\cdot\text{CCl}_3$ 与 Cl 均可以导致微粒体钙泵

活性下降, 使得胞质 Ca^{2+} 升高, 细胞内 Ca^{2+} 稳态遭到破坏, 并最终导致细胞代谢紊乱甚至死亡。虽然用四氯化碳构建肝纤维化模型已经使用了多年, 但因其具有简便、易行、价廉且耗时短的特点, 在形态学、病理生理学的某些方面与人的肝硬化疾病相近, 目前仍然是常规的造模方法^[24-26]。

本次研究采用方法较为稳定的四氯化碳造模的方式。四氯化碳在肝细胞的滑面内质网内可分解为 $\cdot\text{CCl}_3$ 和 Cl , 其中 $\cdot\text{CCl}_3$ 可通过共用电子对和细胞色素P450酶的磷脂部分结合, 使得细胞色素P450 2E1酶(CYP2E1)活性升高, 产生大量活性氧簇和RNS^[27-28]。有研究报道, 补充牛磺酸可抑制活性氧簇的生成, 从而实现减轻四氯化碳所致肝纤维化的作用。本研究为了能够分析牛磺酸是否通过其抗氧化作用实现对纤维化肝脏的保护, 选取了超氧化物歧化酶和丙二醛的活性来判断肝脏损伤情况。丙二醛是氧化应激常用的标志物, 由多不饱和脂肪酸过氧化分解产生, 常被用来间接反应机体的自由基代谢变化及细胞的损伤程度。实验结果表明牛磺酸能够显著降低肝脏组织中丙二醛水平, 减轻过氧化反应, 减轻丙二醛对机体的损伤。超氧化物歧化酶广泛存在于需氧有机体中, 是一种抗氧化的酶, 主要功能是保护遭受氧化性损伤。机体内超氧化物歧化酶和丙二醛的水平能够反映出机体清除自由基的能力和受到自由基损伤的程度。经牛磺酸治疗8周后, 肝脏组织中超氧化物歧化酶水平显著提高, 使细胞中有足够的超氧化物歧化酶

对抗过氧化反应, 清除氧自由基, 保护细胞膜免受自由基的攻击。

此外, 通过对实验小鼠血清中透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶含量的检测以及观察肝脏指数、肝脏病理组织学改变, 可见牛磺酸可以明显改善四氯化碳肝纤维化模型小鼠血清中肝纤维化、肝功能指标, 并使小鼠肝脏的炎性浸润和脂肪空泡消失、汇管区无纤维素沉积, 具有明显的保肝作用, 为临床的治疗提供了动物实验基础。

作者贡献: 实验设计为白剑, 实验实施为肖漓、韩永、毕丽丽、孔祥瑞, 实验评估为刘喜成, 资料收集为王学良、张丽萍。白剑成文, 刘喜成审校, 白剑、刘喜成对文章负责。

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: 超氧化物歧化酶是生物体内重要的抗氧化酶, 广泛分布于各种生物体内, 如动物、植物和微生物等。超氧化物歧化酶具有特殊的生理活性, 是生物体内清除自由基的首要物质, 它可对抗与阻断因氧自由基对细胞造成的损害, 并及时修复受损细胞, 复理由自由基造成的细胞损伤。

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

- 林冰, 张鹏, 郎锦义, 等. 化纤汤防治放射性肺纤维化的实验研究[J]. 四川中医, 2015, 33(4): 54-57.
- 王传敏, 孟忠吉, 柯昌征, 等. GSH联合复方鳖甲软肝片治疗代偿期乙型肝炎后肝硬化的疗效分析及对肝纤维化指标和炎症因子水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 651-653.
- 杨跃青, 张燕, 何瑾瑜, 等. 化瘀疏肝汤治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(5): 725-727.
- Karayutug S, Sevgiler Y, Karayakar F. Comparison of the protective effects of antioxidant compounds in the liver and kidney of Cd- and Cr-exposed common carp. Environ Toxicol. 2014;29(2):129-137.
- Perumal P, Vupru K, Rajkhowa C. Effect of Addition of Taurine on the Liquid Storage (5°C) of Mithun (Bos frontalis) Semen. Vet Med Int. 2013;2013:165348.
- Wang GG, Li W, Lu XH, et al. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats. Croat Med J. 2013;54(2):171-179.
- Yu C, Mei XT, Zheng YP, et al. Gastroprotective effect of taurine zinc solid dispersions against absolute ethanol-induced gastric lesions is mediated by enhancement of antioxidant activity and endogenous PGE2 production and attenuation of NO production. Eur J Pharmacol. 2014;740:329-336.
- 盛婷, 傅念, 阳学风, 等. 肝纤维化发病机制中细胞和分子机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(12): 2358-2362.
- Feroz Z, Khan RA, Mahayrookh A. Hepatoprotective effect of herbal drug on CCl₄ induced liver damage. Pak J Pharm Sci. 2013;26(1):99-103.
- Mejia-Garcia A, Sanchez-Ocampo EM, Galindo-Gomez S, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin enhances CCl₄-induced hepatotoxicity in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. Xenobiotica. 2013;43(2):161-168.
- 刘志媛, 吴高峰, 徐哲, 等. 牛磺酸与肝脏疾病-牛磺酸多种护肝作用的重点阐述[J]. 现代畜牧兽医, 2013, 8(3): 60-64.
- Ashkani-Esfahani S, Zarifi F, Asgari Q, et al. Taurine improves the wound healing process in cutaneous leishmaniasis in mice model, based on stereological parameters. Adv Biomed Res. 2014;3:204.
- 张莎莎, 吕文良, 张旭, 等. 肝纤维化的治疗研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(4): 471-475.
- Maia AR, Batista TM, Victorio JA, et al. Taurine supplementation reduces blood pressure and prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in post-weaning protein-restricted rats. PLoS One. 2014;9(8):e105851.
- Miao J, Zhang J, Ma Z, et al. The role of NADPH oxidase in taurine attenuation of Streptococcus uberis-induced mastitis in rats. Int Immunopharmacol. 2013;16(4):429-435.
- Deng Y, Wang W, Yu P, et al. Comparison of taurine, GABA, Glu, and Asp as scavengers of malondialdehyde in vitro and in vivo. Nanoscale Res Lett. 2013;8(1):190.
- 蔡磊, 侯外林, 程远, 等. 急性肝衰竭大鼠肝脏的蛋白质组学研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(12): 1592-1595.
- 崔承虎, 韩明子, 金世柱, 等. 肝硬化动物模型造模方法的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(12): 2393-1396.
- 付德才, 吴杭源. 甲珠对肝纤维化大鼠肝组织病理变化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6105-6107.
- 付珍珠, 郑婷, 张永生. TGF- β /Smad信号转导通路与肝纤维化研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(10): 1189-1195.
- Aghsaei M, Drakon A, Eremin A, et al. Experimental investigation and modeling of the kinetics of CCl₄ pyrolysis behind reflected shock waves using high-repetition-rate time-of-flight mass spectrometry. Phys Chem Chem Phys. 2013;15(8):2821-2828.
- Ahmad M, Ali S, Mehmood MS, et al. Ex vivo assessment of carbon tetrachloride (CCl₄)-induced chronic injury using polarized light spectroscopy. Appl Spectrosc. 2013;67(12): 1382-1389.
- 梁健, 邓鑫, 吴发胜. 牛磺酸抗肝纤维化的研究进展[J]. 广西医学, 2009, 31(6): 863-865.
- Nussler AK, Wildemann B, Freude T, et al. Chronic CCl₄ intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: a mouse model to analyse the liver-bone axis. Arch Toxicol. 2014;88(4):997-1006.
- Seo KW, Sohn SY, Bhang DH, et al. Therapeutic effects of hepatocyte growth factor-overexpressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats. Cell Biol Int. 2014;38(1):106-116.
- Wang J, Tang L, White J, et al. Inhibitory effect of gallic acid on CCl₄-mediated liver fibrosis in mice. Cell Biochem Biophys. 2014;69(1):21-26.
- 吕秋凤, 董公麟, 曹双, 等. 牛磺酸抗应激作用的研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2014, 50(21): 78-81.
- Ma R, He S, Liang X, et al. Decorin prevents the development of CCl₄-induced liver fibrosis in mice. Chin Med J (Engl). 2014; 127(6):1100-1104.