

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.006

高浓度藏红花溶液导致大鼠肝损伤中 caspase-3、bcl-2、NF-kB 表达及意义*

汪云¹ 李红霞¹ 梁琦² 冯涛¹ 王媛媛¹ 宋波¹ 梅夏齐¹ 汪佳欣^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 黑龙江省疾病预防控制中心 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要 目的: 通过研究高浓度藏红花溶液引起肝损伤大鼠肝功能、肝组织病理及肝组织中半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3), bcl-2, NF-kB 表达, 探讨半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3), bcl-2, NF-kB 在高浓度藏红花溶液导致的肝损伤中的作用及机制。**方法:** 清洁级雄性大鼠 45 只, 随机分为 3 组, 每组 15 只, 分别标记为 A 组(藏红花组); B 组(酒精组, 阳性对照); C 组(生理盐水组, 阴性对照)。分别给予藏红花高浓度水煎浓缩溶液、60% 酒精、生理盐水灌胃共 6 周。第 6 周末, 心腔取血测定 ALT、AST。肝组织 HE 染色, 免疫组化方法检测细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 及调控基因 Bcl-2、NF-kB 的表达。**结果:** 藏红花组大鼠肝功能 ALT、AST 升高, 肝组织正常结构消失, 肝细胞肿胀坏死, 部分碎裂, 凋亡蛋白 caspase-3, bcl-2, NF-kB 表达增加($69.6\% \pm 16.7\%$ vs $5.3\% \pm 1.6\%$; $55.4\% \pm 14.5\%$ vs $4.5\% \pm 2.8\%$; $44.1\% \pm 12.6\%$ vs $2.5\% \pm 1.9\%$; $P < 0.05$)。**结论:** 高浓度藏红花溶液可以引起大鼠肝损伤, 肝组织 caspase-3, bcl-2, NF-kB 表达增加, 细胞凋亡机制参与了藏红花肝损伤过程。

关键词: 藏红花; 肝损伤; 半胱氨酸蛋白酶-3; bcl-2; 核因子-kB; 免疫组化

中图分类号: R575 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)13-2422-04

Expression of Caspase-3, bcl-2 and NF-kB in Hepatic Tissue of Rats with Saffron Induced Hepatic Injury*

WANG Yun¹, LI Hong-xian¹, LIANG Qi², FENG Tao¹, WANG Yuan-yuan¹, SONG Bo¹, MEI Xia-qi¹, WANG Jia-xin^{1△}

(1 Department of Infectious disease of The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Heilongjiang Province Center for Disease Control and Prevention Harbin, Heilongjiang, 150036, China)

ABSTRACT Objective: To explore the roles of caspase-3, bcl-2 and NF-kB in saffron induced hepatic injury and their mechanisms.

Methods: A total of 45 male wistar rats were randomly divided into saffron group (n=15), normal control group (n=15) and model group (alcohol group, n=15). Rats in the saffron group were fed with saffron 800 mg, kg⁻¹, while rats in the normal control group and model group were fed with physiological saline and alcohol once a day for 6 month. Blood collection was conducted in all rats at 6 month after last intragastric administration, and levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were detected. Caspase-3, bcl-2 and NF-kB assessed by immunohistochemistry, and the apoptotic index of hepatic cells was also measured. **Results:** Compared to normal control group, caspase-3, bcl-2, NF-kB expression in hepatic tissue of rats in saffron group were significantly increased ($69.6\% \pm 16.7\%$ vs $5.3\% \pm 1.6\%$; $55.4\% \pm 14.5\%$ vs $4.5\% \pm 2.8\%$; $44.1\% \pm 12.6\%$ vs $2.5\% \pm 1.9\%$; $P < 0.05$).

Conclusions: High dose saffron can induce hepatic injury. The expression of caspase-3, bcl-2 and NF-kB in hepatic tissue of saffron induced hepatic injury increased and may be play an important role in hepatic injury.

Key words: Saffron; Hepatic injury; Caspase-3; Bcl-2; Nuclear factor-kappa B; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification (CLC): R575 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2422-04

前言

藏红花是我国重点开发的 39 种中药之一。药理学表明藏红花具有扩张支气管^[1,2], 减轻肾脏^[3]、脑^[4,5]、骨骼肌^[6]的缺血再灌注损伤, 预防庆大霉素导致的肾毒性^[7], 减轻亚磷酸的亚急性毒性反应^[8], 具有降血压^[9], 抗惊厥^[10,12], 抗抑郁^[13], 抗氧化^[14,15], 镇痛^[16]、抗癌^[17]、抗肝纤维化^[18]的作用。在藏红花亚急性毒性实验中, 藏红花柱头和花瓣提取物小鼠腹腔注射的 LD50 分别为

1.6 和 6 g/kg, 藏红花提取物减少血细胞、红细胞容积、血红蛋白压积, 而柱头提取物未引起脏器的病理损伤^[19]。有志愿者服用 1.6-2 克藏红花可以引起恶心、呕吐、腹泻及出血等不良反应^[20]。

我们在临床工作中发现藏红花引起肝损伤病例, 进一步动物实验证实高浓度藏红花溶液可以引起肝损伤^[21], 其引起肝损伤的机制尚不明确。研究显示肝细胞凋亡的增强或减弱与许多肝脏疾病的发生密切相关, 如乙型肝炎、丙型肝炎、肝癌、自身

* 基金项目: 黑龙江省教育厅基金项目(11551250)

作者简介: 汪云(1966-), 女, 硕士生导师, 副主任医师, 主要研究方向: 慢性乙型肝炎的发病机制, E-mail: wangyunwy@sohu.com

△ 通讯作者: 汪佳欣, 电话: 0451-85939563, E-mail: wangyun85939563@163.com

(收稿日期: 2013-10-07 接受日期: 2013-10-30)

免疫性肝病等。半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的激活在细胞凋亡过程中起重要作用。多个基因参与了肝细胞凋亡的发生,其中最有效的调控因子是 Bcl-2 基因家族成员,它们在凋亡的基因调控中起着主导作用。在细胞凋亡中不同的刺激因素及细胞类型决定了 NF- κ B 是起抑制凋亡作用还是促进凋亡作用,并与激活的 NF- κ B 亚单位的种类及数量有关^[2],其具体机制尚不明确。

我们检测了藏红花引起肝损伤大鼠肝组织细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 及调控基因 Bcl-2、NF- κ B 的表达,探讨细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 及调控基因 Bcl-2、NF- κ B 在藏红花引起肝损伤中的作用,为临床安全用药、规避其毒副作用,有效的预防肝损伤提供理论根据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级雄性大鼠 45 只,体重(100 $\pm$ 20) g,购自哈尔滨医科大学实验动物基地。

1.1.2 试剂 藏红花,产地:西藏,经黑龙江省中医药大学鉴定。58%酒精,哈尔滨酒精厂生产。血清谷丙转氨酶(ALT)、血清谷草转氨酶(AST)测试试剂盒购自波音特生物科技(上海)有限公司。生理盐水哈尔滨制药六厂生产。

1.2 方法

1.2.1 随机将 45 只大鼠分为 3 组,每组 15 只,分笼饲养,分别标记为 A 组(藏红花组);B 组(酒精组,阳性对照);C 组(生理盐水组,阴性对照)。实验室适应环境 1 周后,A 组予藏红花高浓度水煎浓缩溶液(80 ml $\cdot$ kg⁻¹)10 ml $\cdot$ kg⁻¹ 体重灌胃,每日一次,B 组(酒精组)予以 60%酒精 20 ml $\cdot$ kg⁻¹ 灌胃,每日 2 次,共 6 周;c 组予以生理盐水 10 ml $\cdot$ kg⁻¹ 灌胃,每日一次,共 6 周。观察各组大鼠的饮食情况、活动度、粪便、毛色及体重等一般状态,观察大鼠的生长速度,根据体重调整藏红花、酒精溶液用量。

1.2.2 实验开始后第 6 周末,每组取 10 只,引颈处死,心腔取血

1-2 mL,分离血清,全自动生化分析仪测定 ALT、AST。

1.2.3 取肝右叶相同部位组织用 10% 甲醛固定、石蜡包埋切片备检。

1.2.4 HE 染色,观察肝组织病理变化。

1.2.5 免疫组化方法(采用 SABC 法) 检测细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 及调控基因 Bcl-2、NF- κ B 的表达。

采用 SABC 法,主要步骤:切片常规二甲苯脱蜡—梯度酒精水化—PBS 洗涤 5 min—30 mL $\cdot$ L⁻¹ H₂O₂ 室温 10 min—PBS 洗涤 5 min—抗原修复 10 min—PBS 洗涤 5 min—100 mL $\cdot$ L⁻¹ 山羊血清封闭 20 min—加一抗 37 $^{\circ}$ C 60 min—PBS 洗涤 5 min—生物标记二抗 37 $^{\circ}$ C 20 min—PBS 洗涤 5 min—SABC 37 $^{\circ}$ C 20 min—PBS 洗涤 5 min—DAB 显色 5-30 min—苏木素复染—脱水—透明—封片。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

免疫组化结果判断:Caspase-3 以胞浆或胞膜中出现棕黄色颗粒为阳性表达细胞。NF- κ B 细胞染色呈黄色或棕黄色为阳性,定位于细胞核和(或)细胞质。Bcl-2 细胞染色呈黄色或棕黄色为阳性,定位于细胞质。根据各指标的显色强度和范围,分为 4 级:以低倍镜下阳性细胞少于 1/3 为 I 级;1/3—2/3 为 II 级;大于 2/3 为 III 级;未见阳性细胞为 0 级。

1.3 统计学方法分析结果

采用 SPSS13.0 软件处理数据。实验数据以 mean $\pm$ SD 表示,组间比较用 t 检验,P<0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

在实验期间,酒精组动物一般状态最差、藏红花组次之,表现为精神不振、反应迟钝、食欲不佳、体重增长缓慢、毛发光泽差、蓬松,生理盐水组大鼠均生长较快,毛色光滑,食欲好。实验结束时藏红花组死亡 3 只,酒精组死亡 4 只,生理盐水组死亡 1 只。

2.2 大鼠肝功能情况

2.3 肝脏病理结果

表 1 实验第六周各组大鼠肝功能指标($\bar{X} \pm S$,n=10)(单位 U/L)

Table 1 The liver function index of each group of rats in the sixth week

Groups	Number of animals	ALT	AST
Affron group A	10	99.6 $\pm$ 26.5	254.4 $\pm$ 27.9*
Alcohol group B	10	87.7 $\pm$ 22.8	234.7 $\pm$ 31.2*
Saline group C	10	45.3 $\pm$ 25.3	142.5 $\pm$ 24.7

* 与 C 组比较,P<0.05。

Compared with group C,P<0.05.

从表 1 可以看出,藏红花组、酒精组大鼠 AST、ALT 水平较对照组升高 P<0.05。

表 2 实验第六周各组大鼠肝组织 caspase-3、Bcl-2、NF- κ B 表达($\bar{X} \pm S$,n=10)(单位%)

Table 2 The expression of caspase-3, bcl-2 and NF- κ B in hepatic tissue in the sixth week

Groups	Number of animals	caspase-3	Bcl-2	NF- κ B
Saffron group A	10	69.6 $\pm$ 16.7	55.4 $\pm$ 14.5	44.1 $\pm$ 12.6*
Alcohol group B	10	67.7 $\pm$ 20.2	64.7 $\pm$ 12.2	47.3 $\pm$ 12.7*
Saline group C	10	5.3 $\pm$ 1.6	4.5 $\pm$ 2.8	2.5 $\pm$ 1.9

* 与 C 组比较,P<0.05。

Compared with group C,P<0.05.

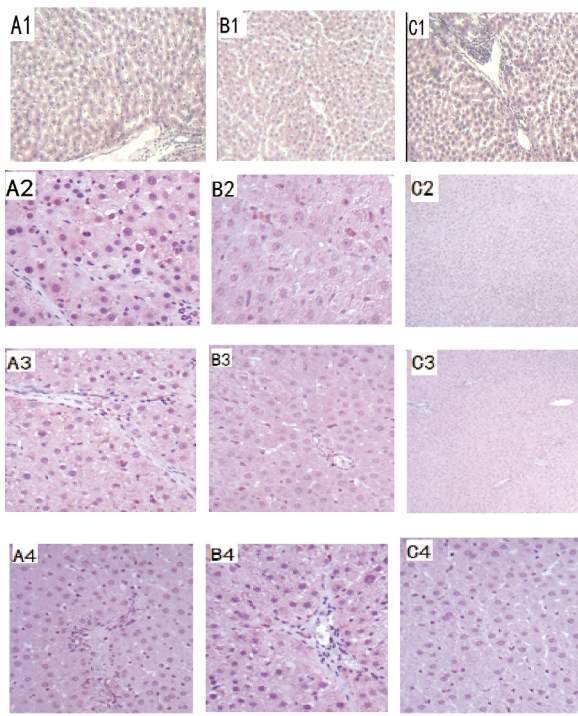


图 1 各组大鼠肝组织 HE 染色及 caspase-3, bcl-2 and NF-kB 表达

Fig. 1 The expression of caspase-3, bcl-2 and NF-kB in rats tissue

注: A1-A4: 藏红花组 HE 染色, caspase-3 表达, bcl-2 表达, NF-kB 表达; B1-B4: 酒精组 HE 染色, caspase-3 表达, bcl-2 表达, NF-kB 表达; C1-C4: 正常对照组 HE 染色, caspase-3 表达, bcl-2 表达, NF-kB 表达。从图中可见藏红花组和酒精组 caspase-3 表达, bcl-2 表达, NF-kB 表达增加。

Note: A1-A4: HE staining of Saffron group, expressions of caspase-3, bcl-2 and NF-kB; B1-B4: HE staining of Alcohol group, expressions of caspase-3, bcl-2 and NF-kB; C1-C4: HE staining of control group, expressions of caspase-3, bcl-2 and NF-kB. The expressions of caspase-3, bcl-2 and NF-kB in the Saffron group and Alcohol group increased.

藏红花高浓度组(A组)大鼠肝组织结构紊乱,条索状结构消失,呈小泡状脂变,炎细胞浸润,部分呈结节状,caspase-3, bcl-2 and NF-kB 表达增强,酒精组(B组,阳性对照)caspase-3, bcl-2 and NF-kB 表达增强,正常对照组无 caspase-3, bcl-2 and NF-kB 表达。见图 1。

3 讨论

药物的肝毒性表现可从无症状、轻微、非特异性的生化改变到急性肝炎、慢性肝炎、急性肝衰、胆汁淤积,甚至肝硬化、肝脏肿瘤,尚有一些药物可致脂肪肝(类似酒精性肝病)和肉芽肿(类似于肉状瘤病)、继发的磷脂沉积症或布一加氏综合征^[23]。肝细胞凋亡是造成肝脏损伤和肝脏疾病最基本的中心环节,慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎和酒精性脂肪性肝炎的发病机制均与肝细胞凋亡关系密切^[24]。细胞凋亡又称程序化细胞死亡,是多细胞生物体清除自身有害细胞或潜在有害细胞的一种过程,是半胱氨酸蛋白酶 caspase 级联反应的结果。细胞外途径和细胞内途径是两条经典的细胞凋亡途径^[25]。在细胞外途径中 caspase -3 及其他下游的 caspase 成员是凋亡事件的真正执行者^[26]。受体介导是肝细胞凋亡细胞外途径最主要途径之一。

Caspase-3 的激活,直接导致细胞凋亡。在促进凋亡因子和抑制凋亡因子共同调节细胞凋亡过程中,Bcl-2 和 Caspase-3 家族发挥最主要作用。Bcl-2 家族中 bcl-2 和 bax 与细胞凋亡关系最为密切。Bcl-2 蛋白发挥抗凋亡作用,而 bax 蛋白发挥促凋亡作用,二者共同作用决定细胞的生死。单体 bax 不能诱导细胞凋亡,与 bcl-2 结合成异源二聚体而抑制 bcl-2 的抗凋亡作用是其诱导细胞凋亡的一种方式,另一种方式是 bax 表达过量,形成同源二聚体,直接导致细胞凋亡^[27]。

细胞核因子 NF-KB 是一种具有多向性调节作用的蛋白质因子。NF-KB 除了能介导多种炎性介质转录表达外,也参与了细胞凋亡的调控。主要是通过调控凋亡相关的重要基因表达,其对细胞凋亡的调控具有 2 种截然不同的作用:抗凋亡或促凋亡。Wang 等^[28]研究显示 CCL4 导致的肝损伤组织 NF-KB 表达明显增加。

研究发现,caspase 家族在细胞凋亡中同样起着非常重要的作用。caspase 活化而降解其作用底物产生终末效应事件,引起细胞特征性的形态学上调亡的改变。caspase-3 在 caspase 家族的作用尤为重要,通过降解 ADP 核糖多聚合成酶(PARP)激活核内核酸内切酶使核小体间 DNA 链水解断裂产生凋亡特有的 DNA 片段化。特异性地阻断 caspase-3 活性从而抑制凋亡的发生。Fas 系统、Bcl-2 家族、NO 等因素参与了 caspase-3 促凋亡的作用^[29-31]。Fas 与 Caspase 家族关系密切的,在 Fas 介导细胞凋亡的过程中,caspase-3 是其信号途径下游的重要因子,经过水解过程酶切 PARP,导致 DNA 片段化而引起细胞凋亡。

本研究表明,caspase-3、BCL-2、NF-KB 的表达强弱与肝细胞损伤程度相一致,提示在高浓度藏红花导致的肝损伤模型中,BCL-2、NF-KB 与 caspase-3 对肝细胞凋亡均起促进作用。藏红花组大鼠肝组织 Caspase-3、BCL-2、NF-KB 在表达上调,明显高于对照组,其酶活性均升高,说明肝损伤后凋亡分子 Caspase-3 被激活,进一步激活 BCL-2、NF-KB,导致肝细胞凋亡,但何种途径激活 Caspase-3,有待于进一步研究。藏红花引起的肝损伤中细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 及调控基因 Bcl-2、NF-kB 在肝损伤中高表达,提示细胞凋亡机制参与了肝损伤过程。

参考文献(References)

- [1] Boskabady MH, Aslani MR. Relaxant effect of Crocus sativus (saffron) on guinea-pig tracheal chains and its possible mechanisms [J]. J Pharm. Pharmacol, 2006,58:1385-1390
- [2] Nemati H, Boskabady MH, Ahmadzadeh Vostakolaei H. Stimulatory effect of Crocus sativus (saffron) on beta2-adrenoceptors of guinea pig tracheal chains[J]. Phytomed, 2008,15:1038-1045
- [3] Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, et al. Protective effect of aqueous saffron extract (Crocus sativus L) and crocin, its active constituent on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats [J]. J. Pharm Pharmacol. Sci, 2005,8:387-393
- [4] Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Safranin, a constituent of Crocus sativus (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus [J]. J. Pharm. Pharm. Sci, 2005,8:394-399
- [5] Khalili M, Roghani M, Ekhlesi M. The Effect of Aqueous Crocus sativus L. Extract on Intracerebroventricular Streptozotocin-induced Cognitive Deficits in Rat: a Behavioral Analysis[J]. Iranian J. Pharm.

- Res, 2009, 8:185-191
- [6] Hosseinzadeh H, Modaghegh MH, Saffari Z. Crocus sativus L (saffron) extract and its active constituents (crocin and safranal) on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle[J]. eCAM, 2009, 6:343-350
- [7] Boroushaki MT, Mofidpour HB, Sadeghnia HR. Protective effect of safranal against hexachlorobutadiene-induced nephrotoxicity in rat [J]. Ir. J. Med. Sci, 2007, 32:173-176
- [8] Timcheh Hariri A, Moallem SA, Mahmoudi M, et al. Sub-acute effects of diazinon on biochemical indices and specific biomarkers in rats: Protective effects of crocin and safranal [J]. Food Chem. Toxicol, 2010, 48:2803-2808
- [9] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javadpour Y. Hypotensive effect of aqueous saffron extract (Crocus sativus L) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats [J]. Phytother. Res, 2010, 24:990-994
- [10] Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from Crocus sativus in mice [J]. Fitoterapia, 2005, 76: 722-724
- [11] Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: Involvement of GABAergic and opioids systems[J]. Phytomed, 2007, 14:256-262
- [12] Sadeghnia HR, Cortez MA, Liu D, et al. Antiabsence effects of safranal in acute experimental seizure models: EEG and autoradiography[J]. J. Pharm. Pharm. Sci, 2008, 11:1-15
- [13] Hosseinzadeh H, Karimi G, Niapoor M. Antidepressant effects of Crocus sativus stigma extracts and its constituents, crocin and safranal, in mice[J]. Acta Hort, 2004, 650:435-445
- [14] Hosseinzadeh H, Shamsaie F, Mehri S. Antioxidant activity of aqueous and ethanolic extracts of Crocus sativus L stigma and its bioactive constituent, crocin and safranal [J]. Pharmacog. Mag., 2009, 5:419-424
- [15] Firouzi M, Moshayedi P, Sabouni F, Sabouni F, Keshavarz M. The effect of crocin (a derivative of Crocus sativus L) on neural development and regeneration of rat: in-vivo and in-vitro study[J]. Iranian J. Pharm. Res, 2004, Suppl1:95-95
- [16] Hosseinzadeh H, Shariaty VM. Anti-nociceptive effect of safranal, a constituent of Crocus sativus (saffron), in mice [J]. Pharmacologyonline, 2007, 2:498-503
- [17] Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernández JA. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (Crocus sativus L) inhibit the growth of human cancer cells in vitro[J]. Cancer Lett, 1996, 100:23-30
- [18] 汪云, 朱丽影. 藏红花抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(17):3244-3247
- Wang Yun, Zhu Li-ying. Experimental study on the treatment of rat hepatic fibrosis with saffron [J]. PROGRESS IN MODERN BIOMEDICINE, 2010, 10(17):3244-3247
- [19] Karimi G, Tabibi N, Hosseinzadeh H, et al. Sub-acute toxicity of saffron (Crocus sativus L) stigma and petal in rats[J]. J. Med. Plants. 2004, 12:32-39
- [20] Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses [J]. Wien. Med Wochenschr, 2007, 157:315-319
- [21] 汪云, 李红霞, 朱丽影. 藏红花对大鼠肝毒性实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2010, 44(2):133-135
- Wang Yun, Li Hong-xia, Zhu Li-ying. Experimental study of Saffron hepatotoxicity in rats [J]. Journal of Harbin Medical University, 2010, 44(2):133-135
- [22] 王春妍, 范玉强, 迟宝荣. 核因子- κ B 及其下游因子 TNF- α , Bcl-2 在急性肝损伤中的作用及机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(25):2804-2808
- Wang Chun-Yan, Fan Yu-Qiang, Chi Bao-Rong. Roles of nuclear factor- κ B, tumor necrosis factor- α and Bcl-2 in acute hepatic injury and their mechanisms [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008, 16(25):2804-2808
- [23] Willis C, Maddrey W. Drug-induced hepatotoxicity [J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(4 Suppl 2):S83
- [24] Casey CA, Lee SM, Aziz-Seible R, et al. Impaired receptor mediated endocytosis: its role in alcohol-induced apoptosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(1):46-49
- [25] 陈绪军, 艾中立, 刘志苏, 等. 细胞凋亡—奥曲肽抑制人肝癌生长的机制的探讨[J]. 中华医学杂志, 2001, 114(11):1167-1170
- Chen Xu-jun, Ai Zhong-li, Liu Zhi-su, et al. Antineoplastic mechanism of Octreotide in human hepatoma [J]. Chinese Medical Journal, 2001, 114(11):1167-1170
- [26] 周卫平, 张定凤. 肝细胞凋亡在暴发性肝炎发病中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 1996, 21:1996-1999
- Zhou Wei-ping, Zhang Ding-feng. The role of hepatocyte apoptosis on the pathogenesis of fulminant hepatitis [J]. Journal of Chongqing Medical University, 1996, 21:1996-1999
- [27] Klemm K, Eipel C, Cantre D, et al. Multiple doses of erythropoietin impair liver regeneration by increasing TNF- α , the Bax to Bcl-xL ratio and apoptotic cell death [J]. PLOS One, 2008, 3(12):e3924
- [28] Inhibitory effects of salvianolic acid B on CCl₄ - induced hepatic fibrosis through regulating NF- κ B/I κ Ba signaling Rong Wanga, Xiao-YanYu a, Zhu-YingGuo b, Yu-JieWang a, YanWua, Yong-FangYuan a, n Journal of Ethnopharmacology, 2012, 144: 592-598
- [29] XIA M, XU C, JI S, et al. Shedding of Fas ectodomain that affects apoptosis of hepatocytes occurring in regenerative liver [J]. J Gastroenterol, 2002, 37(12):1042-1047
- [30] BAJT ML'VONDERFECHT SL JAESCHKE H. Differential protection with inhibitors of caspase-8 and caspase-3 in murine models of tumor necrosis factor and Fas receptor-mediated hepatocellular apoptosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 175(3):243-252
- [31] MATSUI H, HIKICHI Y, TSUJI I, et al. LIGHT, a member of the tumor necrosis factor ligand superfamily, prevents tumor necrosis factor- α -mediated human primary hepatocyte apoptosis, but not Fas-mediated apoptosis[J]. J Biol Chem, 2002, 277(51):50054-50061