

紫檀芪对脂多糖诱导的人HL-7702 肝脏细胞损伤作用及机制

杨湘敏¹, 李霞², 苏红领¹, 马志胜¹ (1. 陕西中医药大学附属西电集团医院 消化内科, 西安 710019; 2. 空军军医大学 基础教研室, 西安 710003)

摘要: 目的 探索紫檀芪(pterostilbene, PTE)对细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的人HL-7702肝脏细胞损伤的作用及机制。方法 建立LPS诱导的人HL-7702细胞炎症损伤模型, 分别使用不同浓度(1 $\mu\text{g/ml}$ 、5 $\mu\text{g/ml}$ 、10 $\mu\text{g/ml}$ 、20 $\mu\text{g/ml}$ 、40 $\mu\text{g/ml}$ 、60 $\mu\text{g/ml}$ 、80 $\mu\text{g/ml}$ 、100 $\mu\text{g/ml}$, 6 h)的LPS诱导肝细胞损伤, 选择合适的作用浓度。分别使用10 $\mu\text{g/ml}$ 、15 $\mu\text{g/ml}$ 、20 $\mu\text{g/ml}$ 的PTE预处理HL-7702模型细胞。利用MTT法检测各组细胞存活率。利用Western blot检测各组细胞的B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、B淋巴细胞瘤-2相关的蛋白质X(Bcl2-associated X, Bax)、核因子- κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的蛋白表达水平。结果 与正常对照组相比, 100 $\mu\text{g/ml}$ LPS损伤组细胞A值显著下降(0.54 ± 0.01 vs 0.38 ± 0.02), Bax (0.36 ± 0.07 vs 0.87 ± 0.09)、NF- κB (0.40 ± 0.01 vs 0.90 ± 0.02)、TNF- α (0.35 ± 0.07 vs 0.90 ± 0.04)及IL-6 (0.30 ± 0.04 vs 0.73 ± 0.09)蛋白表达水平显著上升, Bcl-2蛋白表达下调(0.81 ± 0.08 vs 0.32 ± 0.07), 差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。与100 $\mu\text{g/ml}$ LPS组细胞相比, 15 $\mu\text{g/ml}$ PTE预处理组A值显著增加(0.34 ± 0.01 vs 0.46 ± 0.01)、Bax (0.87 ± 0.09 vs 0.61 ± 0.09)、NF- κB (0.90 ± 0.02 vs 0.73 ± 0.06)、TNF- α (0.90 ± 0.04 vs 0.66 ± 0.06)及IL-6 (0.73 ± 0.09 vs 0.53 ± 0.03)蛋白表达水平显著下降, Bcl-2蛋白表达上调(0.32 ± 0.07 vs 0.68 ± 0.02), 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 PTE可抑制LPS诱导的肝细胞凋亡, 减少炎性介质产生, 其机制可能与抑制NF- κB 信号转导通路的激活有关。

关键词: 紫檀芪; 细菌脂多糖; 肝功能损伤; 炎症因子; 保护作用

Effects and mechanisms of pterostilbene on lipopolysaccharide-induced liver injury of HL-7702

Yang Xiangmin¹, Li Xia², Su Hongling¹, Ma Zhisheng¹ (Department of Gastroenterology, Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710019, China; 2. Department of Basic Research, Air Force Medical University, Xi'an, 710003, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects and mechanisms of pterostilbene (PTE) on lipopolysaccharide (LPS) -induced liver injury of HL-7702. **Methods** HL-7702 cells were stimulated with different concentration (1 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$, 40 $\mu\text{g/ml}$, 60 $\mu\text{g/ml}$, 80 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$) of LPS for 6 h to select the appropriate concentration in order to establish the inflammation injury model. HL-7702 cells were treated with PTE (10 $\mu\text{g/ml}$, 15 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$) after inflammation injury model was established. MTT assay was

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.02.006

基金项目: 陕西省科技厅-社会发展领域项目(2019JQ-987); 西安市科技局项目-科技攻关项目[201805094YX2SF28(4)、201805094YX2SF28(1)]

通讯作者: 马志胜 Email: 18192395809@189.cn

performed to detect the cell viability and the levels of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), BCL2-associated X (Bax), nuclear factor kappa-B (NF- κ B), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 were evaluated by Western blot. **Results** Compared with blank control group, *A* values of 100 μ g/ml LPS group decreased significantly (0.54 ± 0.01 vs 0.38 ± 0.02), while Bax (0.36 ± 0.07 vs 0.87 ± 0.09), NF- κ B (0.40 ± 0.01 vs 0.90 ± 0.02), TNF- α (0.35 ± 0.07 vs 0.90 ± 0.04) and IL-6 (0.30 ± 0.04 vs 0.73 ± 0.09) levels increased significantly, Bcl-2 level decreased significantly, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with 100 μ g/ml LPS group, *A* values of 15 μ g/ml PTE group increased significantly (0.34 ± 0.01 vs 0.46 ± 0.01), while Bax (0.87 ± 0.09 vs 0.61 ± 0.09), NF- κ B (0.90 ± 0.02 vs 0.73 ± 0.06), TNF- α (0.90 ± 0.04 vs 0.66 ± 0.06) and IL-6 (0.73 ± 0.09 vs 0.53 ± 0.03) levels decreased significantly, Bcl-2 level increased significantly, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** PTE alleviates LPS-induced HL-7702 cells injury by reducing inflammatory response and inhibiting cell apoptosis, the mechanism may be related to the inhibition of the activation of NF- κ B signaling transduction pathway.

Key words: Pterostilbene; Lipopolysaccharide; Liver injury; Inflammatory factor; Protective effect

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征, 可发展为严重的脓毒性休克, 甚至多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 临床研究表明在重症监护室中由脓毒症导致的多器官功能衰竭发生率接近20%^[1-3]。炎症反应在脓毒症发生发展中发挥重要作用, 患者血清中的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 水平显著上升, 可进一步诱发级联炎症反应, 导致器官损伤^[4,5]。肝脏具有代谢、解毒、免疫等重要生理功能, 是脓毒症最常受累的器官之一^[6,7]。肝损伤可出现在脓毒症的各个发展时期, 是MODS和死亡的独立危险因素, 尽早发现和干预肝损伤可改善脓毒症患者的预后^[8,9]。因此, 减轻脓毒症肝损伤的炎症反应可能是治疗靶点。紫檀芪 (pterostilbene, PTE) 是一类非黄酮类多酚化合物, 为白藜芦醇的同系衍生物, 在蓝莓、黑莓等浆果中含量丰富。大量研究表明, PTE也具有白藜芦醇的多种药理活性, 如抗炎、抗衰老、抗氧化、抗肿瘤及保护心血管等重要作用^[10-13]。在小鼠脓毒症的动物模型研究中, PTE可减轻肝脏组织的炎症损伤, 但其具体机制仍未完全明确^[14]。因此, 本研究旨在探讨PTE对细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的人HL-7702肝脏细胞损伤的保护作用及其机制。

1 资料与方法

1.1 实验材料 人HL-7702肝脏细胞购自美国ATCC, PTE购自上海阿拉丁公司, 纯度为97%, LPS购自美国Sigma公司, MTT检测试剂盒、胎牛血清购自西安科浩生物公司, DMEM培养基、BCA试剂盒、DAPI、BSA购自美国Biotool公司, 二甲基亚砜购自美国Sigma公司, GAPDH抗体、羊抗小鼠、羊抗兔抗体购自南京金桥生物技术有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 HL-7702细胞模型制备和分组 将不同浓度 (1 μ g/ml、5 μ g/ml、10 μ g/ml、20 μ g/ml、40 μ g/ml、60 μ g/ml、80 μ g/ml、100 μ g/ml) LPS分别作用于培养良好的HL-7702肝脏细胞6 h, 选择合适的作用浓度建立HL-7702肝细胞损伤模型。HL-7702肝细胞分为对照组、LPS损伤组、不同浓度PTE处理组 (10 μ g/ml、15 μ g/ml、20 μ g/ml, 预处理4 h), 选择合适的PTE作用浓度。

1.2.2 MTT检测各组HL-7702肝脏细胞活性 调整HL-7702细胞密度为 1.5×10^5 个/ml, 接种于96孔板, 加入含10%胎牛血清的培养液, 于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂及饱和湿度常规培养, 细胞80%左右贴壁生长时, 用不同浓度 (1 μ g/ml、5 μ g/ml、10 μ g/ml、20 μ g/ml、40 μ g/ml、60 μ g/ml、80 μ g/ml、100 μ g/ml) LPS处理, 继续培养6 h取出, 每孔加入20 μ l MTT溶液 (5 mg/ml), 弃去上清, 每孔加入150 μ l 二甲基亚砜溶液, 充分震荡溶解结晶, 于酶标仪490 nm波长处测定吸光度 (*A*) 值, 细胞存活率 = $A_{\text{不同浓度LPS组}} / A_{\text{空白组}} \times 100\%$ 。

1.2.3 Western blot法检测各组HL-7702肝脏细胞炎症因子及凋亡蛋白水平 按照前述方法分组和常规方法提取蛋白,用BCA蛋白定量试剂盒进行蛋白定量。经SDS-PAGE分析,半干转移法转至PVDF膜,用50 g/L脱脂牛奶室温封闭1 h。分别加入兔抗B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、B淋巴细胞瘤-2相关的蛋白质(Bcl-2-associated X, Bax)、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、TNF- α 、IL-6多克隆抗体(1:1000),4℃孵育过夜。次日,TBST洗膜3次,每次10 min,加入HRP标记的山羊抗兔IgG(1:2000)或者HRP标记的山羊抗小鼠IgG(1:5000),室温孵育1 h;TBST洗膜3次,每次10 min,后用ECL化学发光试剂盒在Tanon凝胶图像处理系统显影。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, A 值、Bcl-2、Bax、NF- κ B、TNF- α 及IL-6均为正态分布的计量资料,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度LPS处理HL-7702肝脏细胞的存活率 随着LPS浓度增加,HL-7702细胞活力减弱,存活率下降。而100 μ g/ml LPS组细胞 A 值下降幅度最大,此时细胞存活率为67%,见表1。结合相关文献^[15],采用100 μ g/ml LPS处理细胞6 h建立肝脏细胞炎症损伤

表1 不同浓度LPS处理对HL-7702肝脏细胞存活率的影响

组别	A 值($\bar{x} \pm s$)	存活率(%)
正常对照组	0.54 ± 0.01	100
1 μ g/ml LPS组	0.51 ± 0.01	95
5 μ g/ml LPS组	0.50 ± 0.02	92
10 μ g/ml LPS组	0.48 ± 0.03	89
20 μ g/ml LPS组	0.47 ± 0.01	86
40 μ g/ml LPS组	0.43 ± 0.05	78
60 μ g/ml LPS组	0.41 ± 0.01	74
80 μ g/ml LPS组	0.39 ± 0.01	71
100 μ g/ml LPS组	0.38 ± 0.02	67

模型组,进行后续实验。

2.2 不同浓度PTE预处理HL-7702肝脏细胞的存活率 各组细胞 A 值差异有统计学意义($F = 20.034$, $P = 0.002$)。与100 μ g/ml LPS模型组相比,15 μ g/ml PTE和20 μ g/ml PTE预处理组细胞的 A 值均升高,存活率显著提高,差异有统计学意义($t = -31.44$ 、 -20.15 , $P = 0.014$ 、 0.002)。而10 μ g/ml PTE预处理组细胞 A 值无显著变化($t = 17.44$, $P = 0.075$)。15 μ g/ml PTE和20 μ g/ml PTE预处理相比,两组细胞 A 值差异无统计学意义($t = 6.82$, $P = 0.684$)。见表2。因此,本研究采用15 μ g/ml PTE预处理细胞,进行后续实验。

2.3 PTE预处理对LPS诱导HL-7702细胞损伤的形态影响 与正常对照组细胞相比,相差显微镜下观察到浓度为100 μ g/ml LPS诱导炎症损伤后细胞数量显著减少,细胞状态变差,不贴壁细胞较多;与100 μ g/ml LPS诱导损伤组细胞相比,经15 μ g/ml PTE预处理后,细胞数量增多、贴壁能力增强,见图1。

2.4 PTE预处理对LPS诱导HL-7702肝脏细胞损伤的影响 Western blot结果提示,与正常对照组细胞相比,LPS损伤组和PTE预处理组细胞Bax、NF- κ B、TNF- α 、IL-6蛋白表达水平显著上升,Bcl-2表达水平显著下降,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。而与LPS损伤组相比,PTE预处理组Bax、NF- κ B、TNF- α 、IL-6蛋白表达水平显著下降,Bcl-2表达水平显著升高,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。见图2、表3。

表2 不同浓度PTE处理对各组HL-7702肝脏细胞增殖的影响

组别	A 值($\bar{x} \pm s$)	存活率(%)
正常对照组	0.52 ± 0.01	100
100 μ g/ml LPS组	0.34 ± 0.01	68
10 μ g/ml PTE组	0.38 ± 0.02	73
15 μ g/ml PTE组	0.46 ± 0.01	83
20 μ g/ml PTE组	0.45 ± 0.02	82

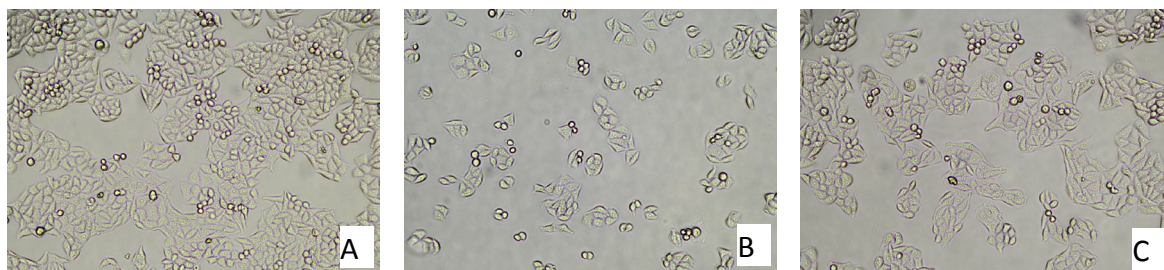


图1 相差显微镜下各组细胞生长状态($\times 200$)

注:A为正常对照组,B为100 μ g/ml LPS损伤组,C为15 μ g/ml PTE预处理组。

表3 紫檀芪对LPS诱导的HL-7702肝脏细胞损伤的Bcl-2、Bax、NF-κB、TNF-α、IL-6蛋白相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Bax	Bcl-2	NF-κB	TNF-α	IL-6
正常对照组	0.36 ± 0.07	0.81 ± 0.08	0.40 ± 0.01	0.35 ± 0.07	0.30 ± 0.04
LPS损伤组	0.87 ± 0.09	0.32 ± 0.07	0.90 ± 0.02	0.90 ± 0.04	0.73 ± 0.09
PTE预处理组	0.61 ± 0.09	0.68 ± 0.02	0.73 ± 0.06	0.66 ± 0.06	0.53 ± 0.03
F值	115.702	117.877	19.132	18.297	10.107
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t ₁ 值	12.30	5.50	6.11	7.84	5.46
P ₁ 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t ₂ 值	6.85	6.36	3.25	3.62	-8.24
P ₂ 值	0.010	0.040	0.002	0.001	0.002
t ₃ 值	-10.33	10.84	17.45	7.83	6.90
P ₃ 值	0.013	< 0.001	0.034	0.003	0.024

注: t₁、P₁为正常对照组与LPS损伤组相比, t₂、P₂为对照组与PTE预处理组相比, t₃、P₃为LPS损伤组与PTE预处理组相比。

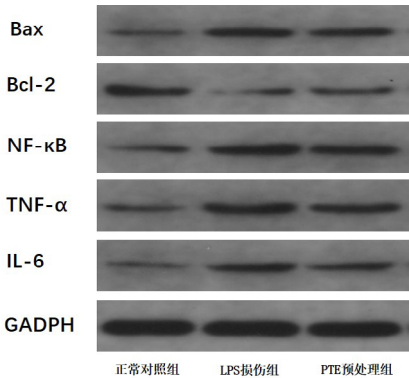


图2 Western blot 检测各组细胞中Bcl-2、Bax、NF-κB、TNF-α、IL-6蛋白水平

3 讨论

炎症细胞过度激活并释放大量炎症因子是脓毒症发生发展的重要机制之一^[16],而肝脏是炎症介质的主要来源,是机体启动炎症反应及清除细菌内毒素的主要场所。脓毒症时受损肝脏还可诱导其他器官发生有害炎症反应,因此肝脏在脓毒症炎症反应和多器官功能损伤过程中发挥重要作用^[17],减轻肝脏炎症反应及肝损伤对改善患者预后至关重要^[17,18]。研究表明,PTE具有抗肿瘤、抗增殖、抗炎、抗氧化、抗凋亡及心脑血管保护作用等多种生物活性^[13]。目前关于PTE在脓毒症治疗方面的研究逐渐成为热点,一项有关小鼠脓毒症模型的研究表明,PTE可通过调节MAPKs/NF-κB信号转导通路减轻小鼠机体炎症反应和多器官功能损伤^[19],可减轻小鼠肝组织炎症损伤,降低血清ALT及AST表达,但其分子机制尚未阐明^[14]。因此,本实验拟通过细胞学实验,构建肝脏细胞炎症损伤模型,以PTE作为研究药物,进一步揭示PTE在LPS诱导肝细胞损伤中

的作用并探讨其具体机制。首先,本实验使用不同浓度LPS作用于HL-7702肝脏细胞以筛选合适的作用浓度,100 μg/ml LPS处理后细胞数量显著减少,存活的细胞生长状态变差,不贴壁细胞较多,增殖率最低,抑制凋亡蛋白Bcl-2表达下调,促凋亡蛋白Bax表达上升,因此采用该浓度LPS作用6 h构建肝脏细胞炎症损伤模型组。15 μg/ml PTE组存活的细胞数量明显增多、生长状态明显改善,贴壁能力明显增强,而抑制凋亡蛋白Bcl-2表达上调,促凋亡蛋白Bax表达下降,提示PTE可显著抑制LPS诱导HL-7702肝脏细胞的凋亡。目前已发现多种炎症因子及信号转导通路参与调控脓毒症相关肝损伤,如TNF-α/MAPK信号转导通路、IL-6及IL-18^[17]。研究表明TNF-α是脓毒症的启动因子^[20],也是脓毒症相关肝损伤的关键调控因子^[21]。发生脓毒症时,肝脏细胞会大量表达TNF-α,与细胞膜上TNF-α受体相结合,并进一步诱导IL-6及IL-18等炎症因子的表达,导致细胞炎症反应和凋亡^[22,23]。对急性胰腺炎大鼠的研究发现PTE可抑制NF-κB表达,减轻下游炎症介质TNF-α等表达,从而减轻急性胰腺炎引起的炎症反应^[24]。本研究表明,LPS可引起HL-7702肝脏细胞NF-κB和下游炎症因子TNF-α、IL-6表达增加,导致细胞损伤和凋亡,PTE预处理组NF-κB表达显著下降,并抑制其下游TNF-α、IL-1β炎症因子表达,从而改善肝细胞损伤和凋亡。证明PTE在体外能够通过抑制NF-κB炎症通路激活而有效抑制LPS诱导的炎症反应,从而减轻肝脏细胞损伤。综上,PTE对LPS诱导的肝细胞损伤有保护作用,其作用可能是通过抑制NF-κB信号转导通路的

激活而实现。目前关于PTE的研究以基础性研究为主,尚缺乏临床实践方面的资料,本研究为PTE的临床应用提供了基础数据及理论支持。

参考文献

- [1] KIERS H D, KOX M, VAN DER HEIJDEN W A, et al. Aspirin may improve outcome in sepsis by augmentation of the inflammatory response[J]. *Intensive Care Med*,2016,42(6):1096.
- [2] MALACARNE P, LANGER M, NASCIMBEN E, et al. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units[J]. *Crit Care Med*,2008,36 (4):1105-1113.
- [3] 沈灵芝, 李莉, 严静. 焦亡在脓毒症中的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*,2019,31(4):498-500.
- [4] REINHART K, KARZAI W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned[J]. *Crit Care Med*,2021,29(7 Suppl):S121-S125.
- [5] BACHLER M, HELL T, SCHAUSBERGER L, et al. Response patterns of routinely measured inflammatory and coagulatory parameters in sepsis[J]. *PeerJ*,2019,7:e7147.
- [6] KRAMER L, JORDAN B, DRUML W, et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study[J]. *Crit Care Med*,2007,35(4):1099-1104.
- [7] CRAGER S. Critically ill patients with end-stage liver disease[J]. *Emerg Med Clin North Am*,2019,37(3):511-527.
- [8] STRNAD P, TACKE F, KOCH A, et al. Liver - guardian, modifier and target of sepsis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2017,14(1):55-66.
- [9] BAKALLI I. Liver dysfunction in severe sepsis from respiratory syncytial virus[J]. *J Pediatr Intensive Care*,2018,7(2):110-114.
- [10] LI J, RUZHI DENG, HUA X, et al. Blueberry component pterostilbene protects corneal epithelial cells from inflammation via anti-oxidative pathway[J]. *Sci Rep*,2016,6:19408.
- [11] BENLLOCH M, OBRADOR E, VALLES S L, et al. Pterostilbene decreases the antioxidant defenses of aggressive cancer cells in vivo: a physiological glucocorticoids- and Nrf2-dependent mechanism[J]. *Antioxid Redox Signa*,2016,24(17):974-990.
- [12] WANG W, DING X Q, GU T T, et al. Pterostilbene and allopurinol reduce fructose-induced podocyte oxidative stress and inflammation via microRNA-377[J]. *Free Radic Biol Med*,2015,83:214-226.
- [13] OBRADOR E, SALVADOR-PALMER R, JIHAD-JEBBAR A, et al. Pterostilbene in cancer therapy[J]. *Antioxidants (Basel)*,2021,10(3):492.
- [14] LIU X, YANG X, HAN L, et al. Pterostilbene alleviates polymicrobial sepsis-induced liver injury: Possible role of SIRT1 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*,2017,49:50-59.
- [15] BHATIA M, HE M, ZHANG H, et al. Sepsis as a model of SIRS[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*,2009,14:4703-4711.
- [16] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*,2013,13(12):862-874.
- [17] KIM T S, CHOI D H. Liver dysfunction in sepsis[J]. *Korean J Gastroenterol*,2020,75(4):182-187.
- [18] YARBAKHT M, PRADHAN P, KÖSE-VOGEL N, et al. Nonlinear multimodal imaging characteristics of early septic liver injury in a mouse model of peritonitis[J]. *Anal Chem*,2019,91(17):11116-11121.
- [19] FANG M, ZOU T, YANG X, et al. Discovery of novel pterostilbene derivatives that might treat sepsis by attenuating oxidative stress and inflammation through modulation of MAPKs/NF-κB signaling pathways[J]. *Antioxidants (Basel)*,2021,10(9):1333.
- [20] KUMAR S, RIZVI M. Serum tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings[J]. *Indian J Pathol Microbiol*,2020,53(3):494-497.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis[J]. *J Hepatol*,2010,53(1):3-22.
- [22] TIAN T, TIAN W, YANG F, et al. Sphingosine kinase 1 inhibition improves lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure by inhibiting mitogen-activated protein kinases pathway[J]. *United European Gastroenterol J*,2016,4(5):677-685.
- [23] 卢光全, 李儒贵. 56例儿童脓毒症患者的临床分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,9(6):55-58.
- [24] LIN Y J, DING Y, WU J, et al. Pterostilbene as treatment for severe acute pancreatitis[EB/OL]. (2016-08-12)[2021-09-23].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525946/>.

收稿日期: 2021-09-23

杨湘敏, 李霞, 苏红领, 等. 紫檀芪对脂多糖诱导的人HL-7702肝脏细胞损伤作用及机制[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022,14(2):37-41.