

基于 NF- κ B 通路探讨延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠的保护作用

李人鹏¹, 张全书², 谢燕妮², 邱勇², 万星², 吴昊^{1,3*} (1.湖北民族学院科技学院, 湖北 恩施 445000; 2. 湖北民族学院医学院, 湖北 恩施 445000; 3.风湿疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北 恩施 445000)

摘要: 目的 基于 NF- κ B 通路探讨延龄草醇提取物对 CCl₄所致大鼠急性肝损伤的保护作用及机制。方法 把 48 只 SD 大鼠, 随机分为空白对照组、模型组、联苯双酯组(200 mg·kg⁻¹)、延龄草醇提取物低、中、高剂量组(100, 500, 1 000 mg·kg⁻¹)6 组。以 CCl₄ 诱导急性肝损伤模型, 造模后灌胃给药, 治疗持续一段时间后取材。称重后计算大鼠肝脏脏器系数; 检测各组大鼠血清中 ALT、AST 的活性; 利用 HE 染色切片观察各组肝组织形态学的变化; 以 RT-PCR 法检测各组大鼠肝组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的基因表达; 通过 Western blot 检测各组肝组织中 NF- κ B 的表达量。结果 与模型组相比, 延龄草醇提取物各治疗组可降低肝脏脏器系数, 高剂量组肝小叶结构完整, 肝细胞排列规则, 大小均匀; RT-PCR 结果显示, 延龄草醇提取物能够显著降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达。Western blot 结果显示, 延龄草醇提取物显著地降低了 NF- κ B 的表达。结论 延龄草醇提取物能够通过抑制 NF- κ B 的表达, 保护 CCl₄ 诱导的大鼠急性肝损伤。

关键词: 延龄草醇提取物; 急性肝损伤; 炎症因子; NF- κ B

中图分类号: R285.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2018)03-0314-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.003

引用本文: 李人鹏, 张全书, 谢燕妮, 等. 基于 NF- κ B 通路探讨延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 314-318.

Protective Effect of *Trillium tschonoskii* Maxim. Alcohol Extract on Acute Liver Injury Rats Based on NF- κ B Signaling Pathway

LI Renpeng¹, ZHANG Quanshu², XIE Yanni², QIU Yong², WAN Xing², WU Hao^{1,3*} (1.Science and Technology College of Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, China; 2.College of Medicine, Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, China; 3.Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases, Enshi 445000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the protective effect of *Trillium tschonoskii* Maxim.(TTM) based on NF- κ B signaling pathway. **METHODS** The 48 male SD rats were randomly divided into control group, model group, bifendate group (200 mg·kg⁻¹), TTM low, middle and high dose group (100, 500, 1 000 mg·kg⁻¹). After the establishment of liver injury model induced by CCl₄, the rats was treated for some time, then killed for samples. The rat liver was weighed to calculate the liver coefficient; serum ALT and AST were detected; the liver tissue morphology were observed by HE staining; RT-PCR was used to detecte the expression of TNF- α , IL-1 β , IL-6; Western blot was used to detecte the protein expression of NF- κ B. **RESULTS** Compared with the model group, the liver coefficient was reduced by TTM, especially in the high dose group, the morphological structure of hepatic lobule was complete, liver cells arranged with regular size; RT-PCR showed that TTM alcohol extract could decrease gene expression of TNF- α , IL-1 β , IL-6 significantly, and Western blot also showed that TTM could extract decrease the protien expression of NF- κ B compared with model group. **CONCLUSION** TTM improves the acute liver injury induced by CCl₄ in rats, the mechanism may be related to inhibiting the expression of NF- κ B.

KEY WORDS: alcohol extract of *Trillium tschonoskii* Maxim.; acute liver injury; inflammation; NF- κ B

从天然植物或传统草药中提取具有独特的活性与结构的化合物在药物研究和利用中有深远的价值和重大的意义。延龄草(*Trillium tschonoskii* Maxim.)为百合科延龄草属植物, 是湖北恩施地区少数民族应用较多的一种珍稀药材, 由于地域限制及开发利用不足, 目前尚未得到广泛应用。延

龄草具有镇静、安神、活血等功效, 主要治疗高血压、神经衰弱、跌打损伤等疾病^[1]。现代研究显示, 延龄草总皂苷具有抗炎^[2-4]、抗氧化^[5]、抗肿瘤等作用。

肝脏是人体物质合成和代谢、能量产生和转换的重要脏器, 暴露于有害条件下可引起急性肝

基金项目: 湖北民族学院科技学院自然科学项目(KJZ201610)

作者简介: 李人鹏, 男 Tel: 13477242711 E-mail: 869286239@qq.com *通信作者: 吴昊, 男, 博士生 Tel: 18671895812 E-mail: 3640689@qq.com

损伤, 长期作用则可导致肝纤维化和肝癌。四氯化碳(CCl_4)是诱导肝损伤的经典物质, 常用于药物的药效和分子作用机制研究^[6]。有研究表明, 延龄草对肝损伤有一定保护作用, 能够降低由 CCl_4 引起的肝细胞凋亡^[7]。为进一步加深对其保护机制的认识, 本实验拟基于 NF- κ B 通路探讨延龄草醇提取物对 CCl_4 所致急性大鼠肝损伤的保护机制。

1 材料与方法

1.1 试验药物

延龄草由湖北民族学院中草药标本中心采购, 经湖北民族学院中草药标本中心王从荣主任医师鉴定属百合科延龄草属植物延龄草的干燥根。称量延龄草 100 g, 取粗粉, 乙醇回流提取 3 次, 去渣除醇并浓缩至 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 保存在 $4\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中备用。

1.2 动物

SPF 级健康 SD 大鼠 48 只, ♂ , 体质量为 $180\sim 220\ \text{g}$, 由湖北省实验动物研究中心提供, 许可证号: SCXK(鄂)2015-0018。

1.3 试剂

联苯双酯滴丸(浙江万邦药业股份有限公司, 规格: 每丸 $1.5\ \text{mg}$; 批号: A02150108); CCl_4 (无锡市展望化工试剂有限公司, 批号: 450105); Trizol(美国 Invitrogen 公司); PCR 引物[生工生物工程(上海)股份有限公司]; 实时荧光定量 PCR 逆转录试剂盒(TaKaRa 公司, 批号: RR036Q); NF- κ B(p65)抗体及内参照 β -actin 蛋白抗体(美国 Cell Signaling 公司, 批号分别为 6956 和 3700)。

1.4 仪器

BS-800M 全自动生化分析仪(迈瑞公司); T18 匀浆机(德国 IKA 集团); CFX 96 实时荧光定量 PCR 仪、小型蛋白垂直电泳及转印系统(美国 BIO-RAD 公司)

1.5 方法

48 只 SD 大鼠给予普通饮食适应性喂养 7 d 后, 随机数字表法抽出 8 只为空白对照组(给予等剂量的花生油注射), 余均予以腹腔注射 $5\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 25% CCl_4 花生油溶液进行造模^[6], 再随机将注射过 CCl_4 的大鼠分为 5 组, 每组 8 只, 分别为模型组、联苯双酯组($200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、延龄草醇提取物低、中、高剂量组($100, 500, 1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。各治疗组大鼠予以相应剂量药物灌胃, 每日 2 次, 给药时间间隔为 12 h, 连续给药 3 d。末次给药后予

以禁食不禁水, 24 h 后予以 10%水合氯醛麻醉后腹主动脉采血, 并采取肝脏以备。

1.5.1 肝脏脏器系数测定 大鼠处死前称每只活鼠的体质量, 处死后称取肝脏的湿重。肝脏脏器系数=肝脏湿重(g)/活鼠体质量(g) $\times 100\%$ 。

1.5.2 肝功能检测 大鼠麻醉后用普通抗凝管腹主动脉采血, 以 $4\ ^\circ\text{C}$, $3\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上层血清, 用全自动生化仪测定血清 ALT、AST 活性。

1.5.3 病理组织学检测 用 4%多聚甲醛固定大鼠肝右叶组织, 常规石蜡包埋, 切片, HE 染色, 脱水, 封片后光镜下观察病理组织学改变。

1.5.4 实时定量 PCR 检测 取 $0.1\ \text{g}$ 肝组织充分匀浆后用 Trizol 法提取总 RNA 后逆转录为 cDNA, 再按照实时定量 PCR 试剂盒的说明书进行操作, 检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 表达水平。所有的引物表达水平用 β -actin 归一化, 再应用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 进行数据分析。PCR 引物序列见表 1。

表 1 实时定量 PCR 引物序列

Tab. 1 Primer sequence for real time quantitative PCR

| 基因 | 上游序列(5'-3') | 下游序列(5'-3') |
|----------------|------------------------|-------------------------|
| TNF- α | ACGGCATGGATCTCAAAGAC | CGGACTCCGCAAAGTCTAAG |
| IL-1 β | CATCCAGCTTCAAATCTCGCAG | CACACACCAGCAGGTTATCATC |
| IL-6 | CATGTTCTCTGGGAAATCGTGG | GTACTCCAGGTAGCTATGGTAC |
| β -actin | TACCACCATGTACCCAGGCA | CTCAGGAGGAGAATGATCTTGAT |

1.5.5 Western blot 检测蛋白 将肝组织置于冰冷的裂解液收集目的总蛋白, 采用 BCA 法测定干蛋白含量, 并定量为 $50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 再配置 10% SDS-PAGE 胶, 点样 $20\ \mu\text{L}$, 分离出组织蛋白样本转印至 PVDF 膜, 5%脱脂奶粉室温封闭 2 h, 与 NF- κ B 一抗孵育(浓度 1:2 000), 2 h 后洗脱, 再次二抗杂交(浓度 1:10 000); 最后采用 ECL 显色液进行化学发光显示电泳条带, 用目的蛋白灰度值除以内参 β -actin 以校正误差, 所得结果代表某样品的目的蛋白相对含量。

1.5.6 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件进行分析, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用方差分析检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 延龄草醇提取物对大鼠肝脏脏器系数的影响

CCl_4 造模后, 肝脏脏器系数较对照组显著增加($P<0.01$); 联苯双酯组与模型组相比肝脏脏器系数明显降低($P<0.05$), 延龄草醇提取物中、高剂量组

肝脏脏器系数与模型组相比显著降低($P<0.01$), 结果见表 2。

表 2 延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠肝脏脏器系数的影响($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effect of *Trillium tschonoskii* Maxim. alcohol extract on the liver index in acute liver injury rats($n=8, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 体质量/g | 肝脏湿重/g | 系数/% |
|-------------|--------------|-----------|-------------------------|
| 对照组 | 179.34±13.54 | 5.54±0.56 | 3.04±0.13 |
| 模型组 | 171.21±24.33 | 9.41±1.54 | 5.44±0.64 ¹⁾ |
| 联苯双酯组 | 172.32±20.87 | 6.76±0.86 | 4.99±0.39 ²⁾ |
| 延龄草醇提取物低剂量组 | 176.96±10.75 | 6.59±0.65 | 3.71±0.32 ²⁾ |
| 延龄草醇提取物中剂量组 | 170.39±4.65 | 6.04±0.48 | 3.55±0.28 ³⁾ |
| 延龄草醇提取物高剂量组 | 165.89±0.87 | 5.69±0.87 | 3.44±0.29 ³⁾ |

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组相比, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。
Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

2.2 延龄草醇提取物对大鼠血清 ALT、AST 活性的影响

CCl₄ 造模后与对照组相比, ALT、AST 活性显著升高($P<0.01$); 经过治疗后, 联苯双酯组与模型组比较, ALT、AST 活性明显降低($P<0.05$), 延龄草醇提取物中、高剂量组与模型组相比的 ALT、AST 活性显著降低($P<0.01$), 结果见表 3。

表 3 延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠血清 ALT、AST 活性的影响($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of *Trillium tschonoskii* Maxim. alcohol extract on the activity of the serum ALT and AST in acute liver injury rats($n=8, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | ALT/U·L ⁻¹ | AST/U·L ⁻¹ |
|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 51.13±5.28 | 136.00±6.99 |
| 模型组 | 153.25±14.50 ¹⁾ | 233.50±25.39 ¹⁾ |
| 联苯双酯组 | 78.00±7.12 ²⁾ | 157.25±7.17 ²⁾ |
| 延龄草醇提取物低剂量组 | 89.00±6.85 ²⁾ | 177.50±9.97 ²⁾ |
| 延龄草醇提取物中剂量组 | 74.50±6.41 ³⁾ | 146.13±9.03 ³⁾ |
| 延龄草醇提取物高剂量组 | 57.00±4.47 ³⁾ | 137.75±6.71 ³⁾ |

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组相比, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。
Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

2.3 延龄草醇提取物对大鼠肝组织病理学的影响

常规肝组织 HE 染色可见, 正常对照组大鼠肝

小叶结构及肝细胞排列正常, 无肝细胞变性、坏死等征象。模型组可见肝细胞广泛性水肿、肝小叶结构破坏、排列紊乱, 呈空泡片状样病变、坏死及细胞核破碎, 可见炎细胞浸润。延龄草醇提取物低剂量组以及联苯双酯组肝病程度与模型组相比, 仅有较轻的改善, 局部仍可见肝细胞坏死。延龄草醇提取物中剂量组肝细胞排列整齐、形态大小均匀, 但肝小叶中心部稍可见少量肝细胞病变。延龄草醇提取物高剂量组肝组织结构与正常组织未见明显坏死灶, 仅部分区域轻度肿胀。组织病理图见图 1。

2.4 延龄草醇提取物对大鼠肝组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的影响

与对照组相比, 模型组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平显著上调($P<0.01$); 与模型组相比, 延龄草中、高剂量组均能显著减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平($P<0.01$), 低剂量组能显著减少 TNF- α 、IL-1 β 的表达水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 但联苯双酯组无差异性。结果见图 2。

2.5 延龄草醇提取物对大鼠肝组织中 NF- κ B 表达的影响

与正常对照组相比, 模型组大鼠肝组织中 NF- κ B 水平显著增加($P<0.01$), 下游炎症通路中的转核因子 NF- κ B 被激活。与模型组相比, 联苯双酯组 NF- κ B 的表达水平明显降低($P<0.05$), 延龄草醇提取物各剂量组 NF- κ B 的表达水平显著降低($P<0.01$)。结果见图 3。

3 讨论

肝脏是机体重要的代谢器官, 当肝脏出现损伤时, 体内发生物质代谢紊乱, 并影响其他器官的功能, 甚至是器官衰竭, 严重时危及生命^[6]。

急性肝损伤发病机制复杂, 很多因素都可导致肝脏损伤, 包括外伤、病毒感染、有毒物质的摄入等。研究表明, 各种原因导致的肝损伤与氧化自由基、炎症因子和细胞凋亡密切相关^[8-9]。CCl₄ 所致的肝损伤是目前公认的一种肝损伤模型, CCl₄

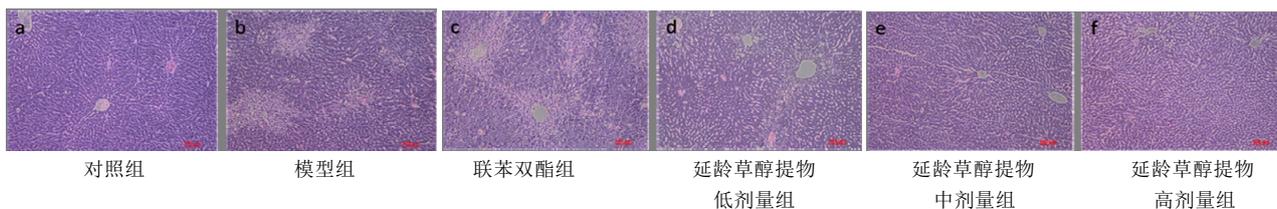


图 1 延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠肝组织的影响

Fig. 1 Effect of *Trillium tschonoskii* Maxim. alcohol extract on liver tissue in acute liver injury rats

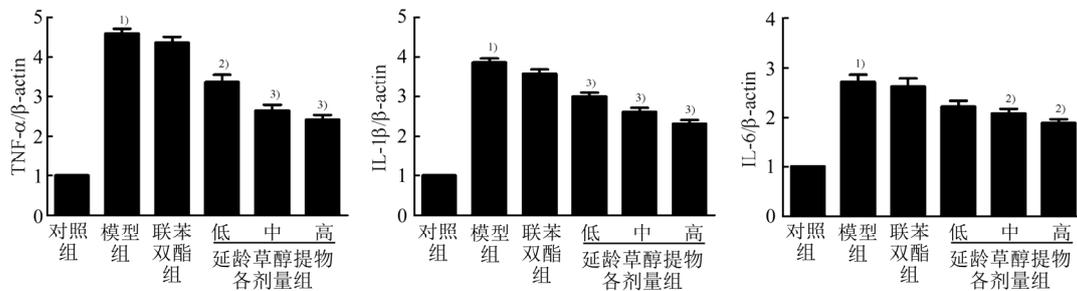


图2 延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠肝组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平的影响($n=8$, $\bar{x} \pm s$)
与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Effect of *Trillium tschonoskii* Maxim. alcohol extract on the expression TNF- α , IL-1 β , IL-6 in acute liver injury rats($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

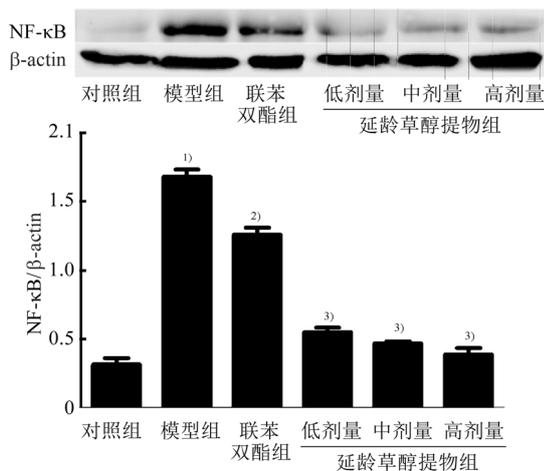


图3 延龄草醇提取物对急性肝损伤大鼠肝组织中 NF- κ B 表达的影响($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effect of *Trillium tschonoskii* Maxim. alcohol extract on the expression of NF- κ B in acute liver injury rats($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

进入机体后被肝细胞色素(P450)激活代谢产生自由基攻击肝细胞膜上的磷脂分子,引起细胞膜的通透性增高,导致肝细胞出现肿胀,甚至坏死,引发局部炎症反应,致使炎性细胞的大量浸润和肝组织的充血水肿,出现一系列急性损伤的症状。既有研究表明,延龄草具有抑制由 CCl₄ 引起的肝细胞凋亡,为进一步了解其对肝脏的保护作用,笔者从抑制炎症反应方面探讨延龄草醇提取物对 CCl₄ 所致急性大鼠肝损伤的保护机制。

肝脏脏器系数可以反映肝脏病变的情况及机体的营养状况,血清 ALT、AST 是目前公认的判断肝损伤严重程度的指标。实验结果表明,延龄草醇提取物可明显降低肝脏脏器系数($P<0.01$ 或

$P<0.05$),减轻肝脏充血水肿,也可显著降低血清 ALT、AST 的活性($P<0.01$ 或 $P<0.05$),促进肝功能的恢复,该结果与之前的文献报道一致^[7]。目前研究已证明 TNF- α 在诱导肝脏炎症和引起肝脏损伤过程中发挥重要作用^[10-11]。正常生理状态下,低浓度的 TNF- α 是诱导肝再生必须的调节因子;肝损伤之后,高浓度的 TNF- α 迅速迁移到损伤组织部位,导致细胞坏死或者凋亡^[12]。在静息状态下, NF- κ B 与和转录抑制因子 I κ B 结合,以失活复合体的状态存在于细胞胞浆中,但当肝脏受损时, TNF- α 可激活 NF- κ B 诱导酶,使 NF- κ B 进入细胞核,进而激活一系列细胞炎症基因的表达^[13-15],加快肝细胞的凋亡和坏死。本实验发现,延龄草醇提取物可以明显抑制 TNF- α 在急性肝损伤组织中的表达,从而减少对 NF- κ B 诱导酶的激活,导致 NF- κ B 的表达显著下降,缓解 CCl₄ 引起的肝细胞损伤^[16]。IL-1 β 作为重要的促炎因子,可以与其他促炎因子来促进 NO、花生四烯酸代谢产物、组织胺等的产生,并相互作用形成许多正反馈进一步加重炎症损伤,造成肝细胞大量坏死。经过延龄草醇提取物治疗,可以明显抑制 IL-1 β 在急性肝损伤组织中的表达,进一步证实延龄草醇提取物抑制急性肝损伤中炎症反应的作用。IL-6 作为促炎性细胞因子激活的重要指标,多是受到 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子的刺激后而再次产生,因而推测 IL-6 可能在 CCl₄ 刺激大鼠的肝组织中的表达相对偏低,故虽然延龄草醇提取物有降低组织中 IL-6 的趋势,但是没有显著性差异。因此,笔者认为延龄草醇提取物可以通过抑制炎症反应而达到对肝脏的保护作用。

综上所述,延龄草醇提取物能降低肝组织

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平, 阻断 NF- κ B 的炎症信号通路导致炎症的级联放大效应, 降低病理损伤, 达到保护肝脏的目的。这为延龄草在急性肝损伤的应用提供了更多的实验基础, 有利于其在临床的广泛应用。但其是否通过其他途径进行修复尚不清楚, 比如, 延龄草醇提物是否促进肝脏的再生, 是否提高机体抗氧化能力保护肝细胞免受自由基的损伤, 需要进一步探讨。

REFERENCES

- [1] 赵敬华. 土家族医药学概论[M]. 中医古籍出版社, 2005(4): 150.
- [2] ZHANG M, LI Z Y, XI Z L, et al. Textual research and pharmacognosic identification of ethnic-medicine Rhizoma et Radix Trillii [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2011, 22(10): 2504-2506.
- [3] YANG H Y, GUO H, CHAI L J, et al. Inhibition of trillin on inflammation of microglia cells induced by lipopolysaccharides [J]. Drug Evaluat Res(药物评价研究), 2014, 37(3): 218-221.
- [4] WANG F J, CHEN X B, ZHANG S, et al. Effects of totals aponins of trillium on myocardial cell apoptosis in diabetic rats [J]. J Hubei Univ Nationalities(Med Ed)(湖北民族学院学报: 医学版), 2015, 32(4): 1-4.
- [5] 刘红, 艾明仙, 阳辉. 头顶一棵珠对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 66-68.
- [6] YIN L H, YU H, PENG J Y. Molecular mechanism and intervention of Chinese medicine of carbon tetrachloride induced liver injury [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(9): 1147-1155.
- [7] QIU Y, LI R P, LIU S, et al. Effects of ethanol extract of *Trillium tschonoskii* Maxim. on acute liver injury induced by CCl₄ [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37(5): 435-438.
- [8] ABOUZIED M M, ELTAHIR H M, TAYE A, et al. Experimental evidence for the therapeutic potential of tempol in the treatment of acute liver injury [J]. Mol Cell Biochem, 2016; 411(1): 1-9.
- [9] CHAN C C, LEE K C, HUANG Y H, et al. Regulation by resveratrol of the cellular factors mediating liver damage and regeneration after acute toxic liver injury [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 603-613.
- [10] BABITHA S, BANJI D, BANJI O J. Antioxidant and hepatoprotective effects of flower extract of *Millingtonia hortensis* Linn. on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2012, 4(4): 307-312.
- [11] ABOUZIED M M, ELTAHIR H M, TAYE A, et al. Experimental evidence for the therapeutic potential of tempol in the treatment of acute liver injury [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 411(1/2): 107-115.
- [12] KURAI SHY A, KARIN M, GRIVENNIKOV S I. Tumor promotion via injury and death-induced inflammation [J]. Immunity, 2011; 35(4): 467-477.
- [13] DING J, HUANG S L, WANG Y, et al. Genome-wide screening reveals that miR-195 targets the TNF-alpha/NF-kappaB pathway by down-regulating IkappaB kinase alpha and TAB3 in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2013, 58(2): 654-666.
- [14] LUEDDE T, SCHWABE R F. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(2): 108-118.
- [15] BETTERMANN K, VUCUR MHAYBAECK J, KOPPE C et al. TAK1 suppresses a NEMO-dependent but NF-kappaB independent pathway to liver cancer [J]. Cancer Cell, 2010, 17(5): 481-496.
- [16] PANG Y H, GUO S G, LI Z Q, et al. Expressions of IL-1 β and IL-1 β R of liver tissue in rats with hepatic fibrosis induced by CCl₄ [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2006, 29(2): 98-100.

收稿日期: 2017-07-21
(本文责编: 曹粤锋)