

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00544

## 丹参素对 STAT1、PPAR $\gamma$ 和 HGF 在糖尿病小鼠肝脏中表达的影响

刘金苹<sup>1,2</sup>, 翟乃亮<sup>3</sup>, 刘伟丽<sup>2</sup>, 张璐萍<sup>2</sup>, 丁 华<sup>1\*</sup>

1. 山东大学医学院药理学研究所, 济南 250012

2. 滨州医学院, 滨州 256603

3. 滨州医学院附属医院呼吸内科, 滨州 256603

**[摘要]** **目的** 观察丹参素对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠肝脏组织中信号转导和转录活化因子1(STAT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )以及肝细胞生长因子(HGF)表达的影响,探讨其对糖尿病小鼠肝脏保护作用的机制。**方法** 60只健康雄性C57BL/6小鼠中随机选取10只作为正常对照组,剩余50只小鼠按200 mg/kg一次性腹腔注射STZ 500 mg,72 h后尾尖取血测空腹血糖,血糖值大于20 mmol/L为糖尿病小鼠。40只糖尿病小鼠随机分为糖尿病模型组,丹参素低剂量组(15 mg/kg)、中剂量组(30 mg/kg)、高剂量组(60 mg/kg)。丹参素组小鼠1次/d灌胃给药,连续给药12周,末次给药12 h后检测空腹血糖、胰岛素、糖基化血红蛋白(GHb)的水平,及天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)水平。用蛋白质印迹分析法检测小鼠肝脏组织中STAT1、PPAR $\gamma$ 和HGF蛋白的表达。**结果** (1)与正常对照组相比,糖尿病模型组及丹参素组的血糖及GHb水平均增高( $P<0.01$ ),胰岛素水平降低( $P<0.01$ ),丹参素各剂量组间血糖、胰岛素及GHb水平差异无统计学意义。(2)糖尿病模型组血清AST、ALT水平较正常对照组升高( $P<0.05$ );丹参素组血清AST、ALT水平较糖尿病模型组下降( $P<0.05$ );丹参素各剂量组间AST、ALT水平差异无统计学意义。(3)糖尿病模型组小鼠肝组织中STAT1表达高于正常对照组( $P<0.01$ ),而PPAR $\gamma$ 和HGF的表达则降低( $P<0.01$ );与糖尿病模型组比较,丹参素组的小鼠肝脏组织中PPAR $\gamma$ 和HGF的表达上调( $P<0.01$ ),STAT1表达减少( $P<0.01$ ),且呈剂量依赖性。**结论** 丹参素对糖尿病肝损害的保护作用可能与上调糖尿病小鼠肝脏组织中PPAR $\gamma$ 和HGF的表达,抑制STAT1介导的炎症反应有关。

**[关键词]** 糖尿病;丹参素;肝;STAT1转录因子;PPAR $\gamma$ ;肝细胞生长因子

**[中图分类号]** R 587.29

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2012)05-0544-05

### Effect of Danshensu on expression of STAT1, PPAR $\gamma$ and hepatocyte growth factor in the liver of mice with streptozotocin-induced diabetes

LIU Jin-ping<sup>1,2</sup>, ZHAI Nai-liang<sup>3</sup>, LIU Wei-li<sup>2</sup>, ZHANG Lu-ping<sup>2</sup>, DING Hua<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacology, Shandong University School of Medicine, Jinan 250012, Shandong, China

2. Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong, China

3. Department of Respiratory Diseases, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong, China

**[Abstract]** **Objective** To study the effect of Danshensu on the expressions of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1), peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) and hepatocyte growth factor (HGF) in streptozotocin-induced diabetic mice, and to assess its protective effect on the liver of mice. **Methods** Diabetic mice were induced by intraperitoneal injection of 500 mg streptozotocin (200 mg/kg). Then the diabetic mice were randomly divided into four groups: diabetic model group, low-dose Danshensu (15 mg/kg) group, middle-dose Danshensu (30 mg/kg) group and high-dose Danshensu (60 mg/kg) group, with 10 mice in each group. Danshensu (sodium salt of Danshensu) was administered intragastrically once a day for 12 weeks. Ten normal mice were taken as controls. The fasting blood glucose, insulin and glycosylated hemoglobin (GHb) levels were examined at 12 h after the last administration of the drug. The aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) levels in sera drawn from inner canthus were determined by automatic biochemical analyser. Western blotting analysis was used to examine the expression of STAT1, PPAR $\gamma$  and HGF in the liver tissues. **Results** (1) Compared with control group, the diabetic model group and Danshensu groups had significantly higher blood glucose and GHb levels ( $P<0.01$ ) and significantly lower insulin level ( $P<0.01$ ). There were no significant differences

**[收稿日期]** 2012-02-22

**[接受日期]** 2012-04-25

**[作者简介]** 刘金苹, 硕士, 讲师. E-mail: byljp@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0543-3256845, E-mail: dinghua@sdu.edu.cn

between the three Danshensu groups concerning the three parameters. (2) The levels of AST and ALT in diabetic model group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); their levels in the three Danshensu groups were significantly lower than those of the diabetic model group ( $P < 0.05$ ); there were no significant differences among the three Danshensu groups. (3) The expression of STAT1 in diabetic model group was significantly higher and the expression of PPAR $\gamma$  and HGF was significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Compared with the diabetic model group, PPAR $\gamma$  and HGF expression in the liver tissues was significantly increased and STAT1 expression was significantly decreased in a dose-dependent manner with Danshensu ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The protective effect of Danshensu on liver tissues in streptozotocin-induced diabetic mice might be associated with increase of PPAR $\gamma$  and HGF expression and decrease of STAT1 expression.

[Key words] diabetes mellitus; Danshensu; liver; STAT1 transcription factor; PPAR $\gamma$ ; hepatocyte growth factor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(5): 544-548]

糖尿病可导致肝、肾等重要脏器受损,并引发严重并发症。有关糖尿病肾病的研究较多,近年来糖尿病所致肝损伤也引起了关注,加强对糖尿病早期肝脏损伤机制的研究有助于寻找有效的治疗方法。氧化应激和炎症反应广泛存在于糖尿病及其并发症的发生、发展过程中。JAK/STAT 信号通路能够介导多种细胞因子和生长因子的细胞内信号转导过程,是炎症反应中重要的信号调控通路<sup>[1]</sup>。肝细胞生长因子(HGF)是一种多功能的细胞因子,可以促进肝、肾组织损害后的生长修复,对糖尿病肾病具有保护作用<sup>[2]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 激动剂通过诱导肾间质成纤维细胞中 HGF 的表达,抑制 TGF $\beta$ 1 介导的肌成纤维细胞活性,从而发挥抗纤维化作用,HGF 可能是 PPAR $\gamma$  激动剂抗纤维化作用的下游效应因子<sup>[3]</sup>。肝损伤过程中炎症介质释放和肝纤维化的进展与 PPAR $\gamma$  的表达量减少和功能异常有关<sup>[4]</sup>。在糖尿病引起的肝损伤中它们是否发挥作用尚不清楚。

丹参素是丹参的水溶性成分中的主要有效成分之一,能有效改善肝脏炎症、减轻细胞外基质沉积和胶原蛋白的表达,具有较好的抗肝纤维化作用<sup>[5]</sup>。有研究表明,丹参素能上调肝星状细胞(HSCs)内 Smad7 mRNA 表达和下调 Smad2、Smad3 mRNA 的表达,抑制 HSCs 活化,并抑制 TGF $\beta$ 1 及其下游细胞因子结缔组织生长因子(CTGF)的表达,发挥免疫调节作用<sup>[6-7]</sup>。本研究通过观察信号转导和转录活化因子 1(STAT1)、PPAR $\gamma$  和 HGF 在糖尿病小鼠肝脏组织中的表达以及丹参素对其表达的干预,探讨丹参素对糖尿病所致肝损伤的保护作用及可能机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 健康雄性 C57BL/6 小鼠 60 只,体质量

18~22 g,购于中国医学科学院实验动物研究所,动物合格证号: SCXK(京)2009-0004。链脲佐菌素(STZ)购于 Sigma 公司,STAT1、PPAR $\gamma$ 、HGF 多克隆一抗购于美国 RB 公司,内参照  $\alpha$ -tubulin 购于 Santa Cruz 公司,丹参素钠由山东绿叶制药股份有限公司提供(批号: 090208)。血糖测定采用美国罗氏公司 Glucotrend 2 型血糖测试仪,胰岛素及糖基化血红蛋白(GHb) ELISA 检测试剂盒购于美国 RD 公司。

1.2 糖尿病小鼠模型的建立与分组 健康雄性 C57BL/6 小鼠适应性喂养 1 周后,随机选取 10 只作为正常对照组,剩余小鼠按 200 mg/kg 一次性腹腔注射 STZ(STZ 500 mg,加 0.1 mol/L 柠檬酸溶液定容至 50 ml),72 h 后尾尖取血测量小鼠空腹血糖,以血糖值大于 20 mmol/L 确定糖尿病造模成功,正常对照组一次性腹腔注射等量 0.1 mol/L 柠檬酸溶液。将筛选合格的糖尿病小鼠再随机分为糖尿病模型组、小剂量丹参素组(15 mg/kg)、中剂量丹参素组(30 mg/kg)和大剂量丹参素组(60 mg/kg),每组 10 只。丹参素组小鼠 1 次/d 灌胃给药,连续给药 12 周,正常组和糖尿病组小鼠灌胃给予同体积生理盐水。末次给药 12 h 后检测小鼠空腹血糖、胰岛素及 GHb 水平,并取肝脏,-80 $^{\circ}$ C 保存备用。

1.3 肝脏组织病理观察 常规石蜡包埋,切片,H-E 染色,在显微镜下观察肝组织病理学改变。

1.4 空腹血糖、胰岛素和 GHb 水平检测 末次给药 12 h 后用 Accu-Chek Active 血糖试纸检测小鼠空腹血糖;小鼠眼内眦静脉取血,1 500  $\times$  g 离心 15 min 后分离血清,按照试剂盒操作说明用 Synergy HT 型酶标仪(美国 BioTek 公司)于 450 nm 波长处检测光密度,并按标准曲线计算血清胰岛素和 GHb 水平。

1.5 肝功能指标检测 小鼠眼内眦静脉取血, 1 500×g离心 15 min 后分离血清, Olympus AU-5400 型自动化分析仪检测天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)。

1.6 蛋白质印迹分析检测肝脏 STAT1、PPAR $\gamma$ 、HGF 蛋白的表达 取冻存肝组织,按蛋白裂解液说明书提取蛋白质,用二喹啉甲酸 (BCA)法测定蛋白浓度。根据蛋白的定量结果,将样品浓度调整至 3 mg/ml,加入 5×上样缓冲液,沸水中煮沸 5 min,冰浴中冷却后每泳道上样 30  $\mu$ g,行 10%SDS-PAGE。电泳后转移至 PVDF 膜上,7%脱脂奶粉封闭 2 h 后洗膜 3 次,移入含有 STAT1 (1 : 250)、PPAR $\gamma$  (1 : 200)、HGF(1 : 200)多克隆一抗和内参照  $\alpha$ -tubulin(1 : 1 000)的小袋中,4℃孵育过夜;移入含有辣根过氧化物酶标记山羊抗兔(碧云天生物技术研究)的小袋中,室温孵育 2 h;洗膜 3 次。在暗室中

应用免疫印迹化学发光试剂(ECL)发光液覆盖膜 5 min, X 线胶片曝光、显影、定影,用 Gel-Pro 软件分析蛋白的相对表达量。

1.7 统计学处理 用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析及直线相关分析,多组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

2 结果

2.1 肝脏组织病理形态学改变 正常对照组小鼠肝组织结构完整、清晰,肝细胞排列规则,胞浆均匀,胞核形态正常,肝血窦结构无异常改变。模型组小鼠肝小叶界限不清,肝细胞脂肪变性,排列紊乱,未见明显肝间质纤维化。丹参素组小鼠肝小叶紊乱程度较轻,肝细胞排列基本规则,细胞脂肪变性明显减少,不同剂量组间无明显差异(图 1)。

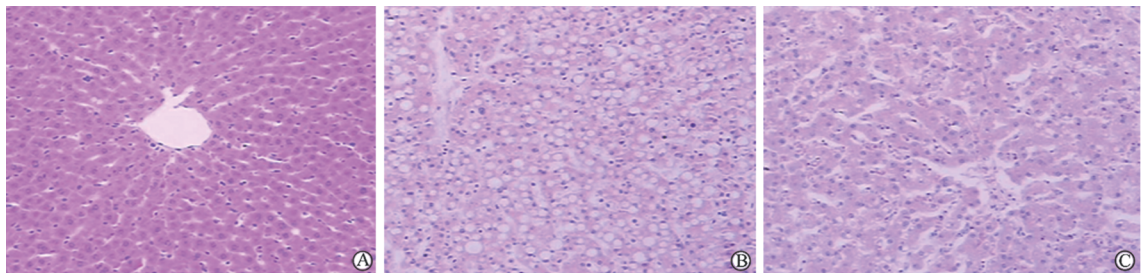


图 1 各组肝脏组织病理形态学观察

Fig 1 Pathological features of liver tissues in each group

A: Control group; B: Diabetic model group; C: Danshensu group. H-E staining. Original magnification: ×100

2.2 空腹血糖、胰岛素和 GHb 水平检测结果 与正常对照组相比,糖尿病模型组及丹参素组的血糖、GHb 水平均增高 ( $P < 0.01$ ),胰岛素水平则降低

( $P < 0.01$ )。丹参素各剂量组间血糖、胰岛素及 GHb 水平差异无统计学意义(表 1)。

表 1 丹参素对糖尿病小鼠血糖、胰岛素、GHb 及肝功能水平的影响

Tab 1 Effect of Danshensu on blood glucose, insulin and glycosylated hemoglobin in diabetic mice

Group	Blood glucose $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	Insulin $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	GHb $c_B / (\text{pmol} \cdot \text{ml}^{-1})$	$n = 10, \bar{x} \pm s$	
				AST $z_B / (\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	ALT $z_B / (\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$
Control	7.1 ± 0.6	906.5 ± 56.0	689.9 ± 89.1	42.40 ± 6.78	43.00 ± 4.90
Diabetic model	21.3 ± 3.3**	566.8 ± 85.7**	1 077.3 ± 166.4**	79.00 ± 9.20*	61.50 ± 9.15*
Danshensu					
15 mg · kg <sup>-1</sup>	20.8 ± 3.5**	572.1 ± 83.4**	1 063.4 ± 127.4**	52.33 ± 8.24*△	51.33 ± 8.55*△
30 mg · kg <sup>-1</sup>	21.7 ± 2.4**	569.2 ± 87.9**	1 030.5 ± 156.5**	51.20 ± 7.25*△	54.40 ± 8.79*△
60 mg · kg <sup>-1</sup>	21.2 ± 3.0**	576.8 ± 67.1**	1 056.9 ± 129.4**	50.34 ± 8.14*△	52.33 ± 7.42*△

GHb: Glycosylated hemoglobin; AST: Aspartate transaminase; ALT: Alanine aminotransferase. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group; △  $P < 0.05$  vs diabetic model group

2.3 肝功能检测结果 与正常对照组比较,糖尿病模型组血清 AST、ALT 水平升高( $P < 0.05$ )。与糖尿病模型组比较,丹参素组血清 AST、ALT 水平下降( $P < 0.05$ )。丹参素各剂量组间 AST、ALT 水平差异无统计学意义,但仍高于正常对照组( $P < 0.05$ ,表 1)。

2.4 丹参素对糖尿病小鼠肝脏组织中 STAT1、PPAR $\gamma$  和 HGF 蛋白表达的影响 与正常对照组比较,糖尿病模型组小鼠肝组织中 STAT1 表达增高( $P < 0.01$ ),PPAR $\gamma$  和 HGF 的表达降低( $P < 0.01$ )。与糖尿病模型组比较,丹参素组的小鼠肝脏组织中 PPAR $\gamma$  和 HGF 的表达上调( $P < 0.01$ ),STAT1 表达减少( $P < 0.01$ ),且呈剂量依赖性。丹参素 60 mg/kg 组 STAT1 表达与正常对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 2。

2.5 相关性分析 糖尿病小鼠肝脏组织中 PPAR $\gamma$  和 HGF 蛋白的表达呈正相关( $r = 0.934, P = 0.000$ ),而 STAT1 蛋白与 PPAR $\gamma$  和 HGF 蛋白的表达均呈负相关( $r = -0.825, P = 0.000$ ;  $r = -0.910, P = 0.000$ )。

### 3 讨论

临床结果和动物实验均证明炎症参与糖尿病发生发展的全过程,因此研究人员提出糖尿病是一种慢性炎症性疾病<sup>[8]</sup>。有研究发现,糖尿病大鼠胰岛组织中 JAK1/STAT1 蛋白表达水平较正常对照组明显升高<sup>[9]</sup>,而 STAT1<sup>-/-</sup>小鼠对链脲佐菌素诱导的糖尿病,以及 IFN- $\gamma$  和 IL-1 $\beta$  诱发的 B 细胞凋亡有一定的抵抗作用<sup>[10]</sup>。当 PPAR $\gamma$  与配体结合并激活后,可竞争性结合协同活化因子 CBP 及 p300,抑制 STAT1 的活化,阻断与 STAT1 相关的促炎症细胞因子(IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ )的生成<sup>[11]</sup>。本研究发现糖尿病小鼠发生了肝损伤,血清 AST、ALT 水平较正常对照组升高( $P < 0.05$ ),同时肝脏组织内 STAT1 蛋白表达增加( $P < 0.01$ ),PPAR $\gamma$ 、HGF 表达降低( $P < 0.01$ ),STAT1 与 PPAR $\gamma$ 、HGF 的表达均呈负相关( $r = -0.825, P = 0.000$ ;  $r = -0.910, P = 0.000$ )。本研究还发现与模型组比较,丹参素组的肝脏组织中 PPAR $\gamma$  和 HGF 蛋白的表达上调( $P < 0.01$ ),STAT1 蛋白的表达降低( $P < 0.01$ ),且呈剂量依赖性,丹参素 60 mg/kg 组 STAT1 蛋白表达与正常对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );糖尿病小鼠肝脏组织中 PPAR $\gamma$  和 HGF 蛋白的表达呈正相关( $r = 0.934, P = 0.000$ )。丁钢等<sup>[12]</sup>研究发现丹参素可以明显改善脂肪肝细胞对葡萄糖的利用,提高对胰岛素的反应性,降低胰岛素抵抗的现象,一些对糖尿病肾病具有疗效的药物如 PPAR $\gamma$  激动剂、前列腺素 E1 等均通过诱导 HGF 的产生来延缓糖尿病肾病的病变进展<sup>[3,13]</sup>。李彩蓉等<sup>[14]</sup>研究发现 HGF 能抑制高糖诱导的 pSTAT3 蛋白表达,并能拮抗高糖环境下炎症因子 MCP-1、ICAM-1 的表达,进一步研究发现 HGF 是通过抑制 GSK-3 $\beta$  磷酸化位点 Ser9,从而抑制 pSTAT3 蛋白表达。因此我们推测 STAT1 与 PPAR $\gamma$  和 HGF 之间可能存在相互制约的关系,STAT1 可抑制 PPAR $\gamma$  和 HGF 的产生,而 PPAR $\gamma$  和 HGF 也可抑制 STAT1 的生成,在糖尿病发生后,肝脏中 STAT1 过度表达、抑制了 PPAR $\gamma$  和 HGF 的产生,使炎症反应增强而导致了肝脏损伤。而丹参素可上调 PPAR $\gamma$  和 HGF 的表达,抑制 STAT1 的表达,减轻肝脏组织的炎症反应,改善胰岛素抵抗,增强肝细

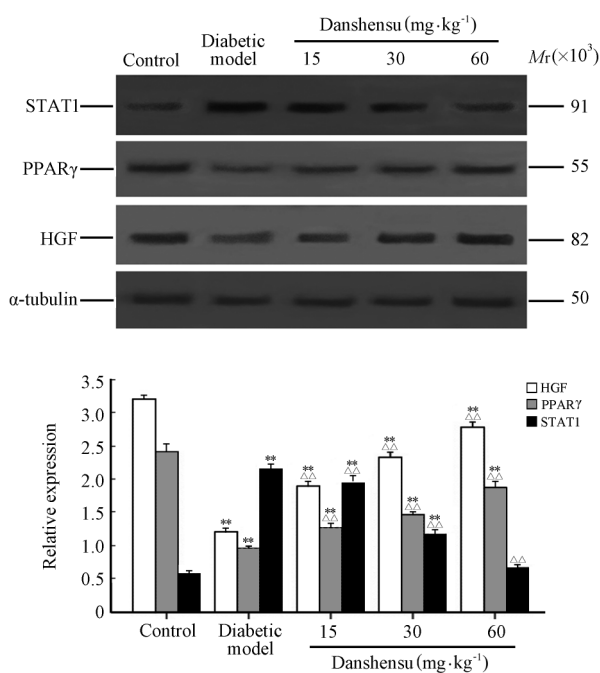


图 2 各组小鼠肝脏组织中 STAT1、PPAR $\gamma$  和 HGF 蛋白的表达

Fig 2 Expression of STAT1, PPAR $\gamma$  and HGF protein in mouse liver tissues of each group

\*\*  $P < 0.01$  vs control group;  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs diabetic model group.

$n = 10, \bar{x} \pm s$

胞对葡萄糖的利用,从而发挥对糖尿病肝损害的保护作用。

综上所述,JAK/STAT1 与 PPAR $\gamma$  信号转导通路可能在糖尿病肝损害的发生发展中具有重要作用,而 STAT1 与 PPAR $\gamma$  是其中的重要靶点。丹参素对糖尿病小鼠血糖、胰岛素及 GHb 的水平均无明显影响,提示丹参素对糖尿病性肝损伤的治疗作用并不是通过降低血糖实现的,其作用可能与上调肝脏组织中 PPAR $\gamma$  的表达,同时上调 HGF 表达、抑制 STAT1 表达,从而减轻 JAK/STAT 途径介导的炎症反应有关。针对 JAK/STAT1 与 PPAR $\gamma$  信号转导通路的研究有望为糖尿病的治疗提供新的治疗靶点。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] Fan X M, Wang Z L, Li Z H. STAT1 activation and STAT1-dependent immune-response gene ICAM-1 expression in alveolar macrophages of rats suffered from interstitial pulmonary fibrosis[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2003, 19: 3-6.

[2] 刘冬舟,贾汝汉,丁国华,黄从新. 肝细胞生长因子在糖尿病大鼠肾小管间质的表达及意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19: 125-127.

[3] Li Y, Wen X, Spataro B C, Hu K, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor is a downstream effector that mediates the antifibrotic action of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: 54-65.

[4] Yang H, Zhao L F, Zhao Z F, Wang Y, Zhao J J, Zhang L. Heme oxygenase-1 prevents liver fibrosis in rats by regulating the expression of PPAR $\gamma$  and NF- $\kappa$ B[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18: 1680-1688.

[5] 李欣,彭小东,张文利,戴立里. 四种中药单体的抗肝纤维化作用及其机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16: 193-197.

[6] 戴晴,李欣,郑磊,董志. 丹参素对肝星状细胞 TGF- $\beta$  信号转导的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25: 1988-1994.

[7] 周锐,王建祥,刘峰,王平. 丹参素对 TGF- $\beta$ 1 诱导的肝星状细胞增殖与活化的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27: 461-462.

[8] Pickup J C, Mattock M B. Activation of the innate immune system as a predictor of cardiovascular mortality in Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2003, 20: 723-726.

[9] 王奇金,邹大进,田建卿,丁薇,丁长花,冯正康. Exenatide 抑制 2 型糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠 JAK1/STAT1 的表达及胰岛 B 细胞凋亡[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31: 1189-1192. Wang Q J, Zou D J, Tian J Q, Ding W, Ding C H, Feng Z K. Exenatide inhibits JAK1/STAT1 expression and B cell apoptosis in insulin resistant rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31: 1189-1192.

[10] Gysemans C A, Ladrière L, Callewaert H, Rasschaert J, Flamez D, Levy D E, et al. Disruption of the gamma-interferon signaling pathway at the level of signal transducer and activator of transcription-1 prevents immune destruction of beta-cells[J]. Diabetes, 2005, 54: 2396-2403.

[11] Li M, Pascual G, Glass C K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20: 4699-4707.

[12] 丁钢,王宝仁,陈乐明. 丹参素、熊去氧胆酸对大鼠脂肪肝细胞糖代谢的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13: 1907-1909.

[13] Hills C E, Willars G B, Brunskill N J. Proinsulin C-peptide antagonizes the profibrotic effects of TGF-beta1 via up-regulation of retinoic acid and HGF-related signaling pathways[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24: 822-831.

[14] 李彩蓉,蔡飞,赵辛元,杨颖乔,余亚娟. 肝细胞生长因子对高糖刺激的系膜细胞 GSK-3 $\beta$  和 STAT3 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26: 1439-1444.

[本文编辑] 商素芳