

## 隐丹参酮对脂多糖诱导肝硬化大鼠肝性脑病的改善作用研究

方 阅, 朱蓓琳, 张 渊\*

上海市第一人民医院 药剂科, 上海 200080

**摘 要:** **目的** 研究隐丹参酮对脂多糖诱导肝硬化大鼠肝性脑病的改善作用, 并探讨其作用机制。**方法** SD 大鼠随机分为对照组、模型组以及隐丹参酮 5、15、45 mg/kg 组, 每组 15 只。模型组和隐丹参酮组背部 sc 40% CCl<sub>4</sub> 橄榄油溶液 0.3 mL/100 g (首次加倍), 制备大鼠肝硬化模型; 对照组背部 sc 等体积橄榄油溶液, 2 次/周。在实验第 10 周结束时开始给药。隐丹参酮组分别 ig 隐丹参酮 5、15、45 mg/kg, 对照组和模型组 ig 等体积生理盐水, 1 次/d, 共 2 周。在第 12 周结束时所有大鼠禁食过夜, 模型组和隐丹参酮组大鼠 iv 脂多糖 2 mg/kg 诱导肝性脑病, 对照组 iv 等剂量无菌生理盐水。观察各组大鼠的肝脏组织病理学形态; 采用血生化法检测大鼠的肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平和血氨水平, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定血浆中内毒素水平; 考察大鼠肝性脑病分期和神经行为; 观察神经细胞 5-溴-2'-脱氧尿嘧啶 (BrdU) 染色情况, 计算 BrdU 阳性率; Western blotting 试验测定脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达。**结果** 隐丹参酮组大鼠肝脏组织病理学形态发生明显改善, 血清中 ALT、AST 水平较模型组明显降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 并呈现一定的剂量相关性。隐丹参酮组大鼠的血氨、内毒素水平均比模型组显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 并具有一定的剂量相关性。隐丹参酮组大鼠的肝性脑病分期评分明显优于模型组 ( $P<0.01$ ), 并且反射评分也得到明显改善, 在隐丹参酮 15、45 mg/kg 组中尤为明显。隐丹参酮组神经细胞再生能力逐渐增强, 在隐丹参酮 45 mg/kg 组中可以检测到明显的 BrdU 阳性细胞。隐丹参酮 15、45 mg/kg 组大鼠的 BrdU 阳性率均比模型组显著升高 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 并具有一定的剂量相关性。随着隐丹参酮剂量的增加, BDNF 的表达与模型组比较出现明显升高。**结论** 隐丹参酮对脂多糖诱导肝硬化大鼠肝性脑病具有明显的改善作用, 其作用机制与隐丹参酮对肝性脑病大鼠肝功能的改善, 血清中血氨、内毒素水平的降低, 肝性脑病分期的改善, 神经行为能力的提高, BDNF 表达的增强以及对神经细胞再生的促进作用有关。

**关键词:** 隐丹参酮; 肝性脑病; 肝硬化; 脂多糖; 神经细胞再生

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)01-0011-06

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.003

## Improvement of cryptotanshinone on hepatic encephalopathy in rats with cirrhosis induced by lipopolysaccharide

FANG Yue, ZHU Bei-lin, ZHANG Yuan

Department of Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

**Abstract: Objective** To study the improvement of cryptotanshinone on hepatic encephalopathy in rats with cirrhosis induced by lipopolysaccharide (LPS) and to explore its mechanism. **Methods** SD rats were randomly divided into control, model, and cryptotanshinone (5, 15, and 45 mg/kg) groups, and each group had 15 rats. Rats in model and cryptotanshinone groups were sc administered with 40% CCl<sub>4</sub> olive oil solution 0.3 mL/100 g (double dosage in first time), and were established liver cirrhosis models. And rats in control group were sc administered with the same volumes of 40% CCl<sub>4</sub> olive oil solution, twice per week. The drugs were administered at the end of the 10th week of the experiment. Rats in cryptotanshinone groups were ig administered with cryptotanshinone 5, 15, and 45 mg/kg, and those in control and model groups were ig administered with the same volume of normal saline. The treatment were carried out once daily, and lasted for 2 weeks. Rats in model and cryptotanshinone groups were iv administered with LPS 2 mg/kg to induce hepatic encephalopathy models. And rats in control group were iv administered with the same volumes of stroke-physiological saline solution. Histopathology of liver in rats was observed. Levels of liver index alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and blood ammonia were determined by blood biochemical method. Levels

收稿日期: 2015-12-04

作者简介: 方 阅 (1974—), 女, 上海人, 副主任药师, 从事临床药学研究。Tel: 13916729174 E-mail: shfy0909@163.com

\*通信作者 张 渊 (1965—), 女, 浙江杭州人, 主任药师, 从事临床药学研究。Tel: 13386259706

of endotoxin in serum were determined by ELISA method. Hepatic encephalopathy stage and nervous behavior were studied. BrdU staining of hippocampal nerve cell was observed, and positive rates were calculated. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) express was determined by Western blotting method. **Results** Histopathology of liver in rats from cryptotanshinone groups were obviously improved, and levels of ALT and AST in serum were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ) compared with model group which presented a certain dose-related. Compared with model group, levels of blood ammonia and endotoxin in rats from cryptotanshinone groups were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ) with dose-dependent manner. Hepatic encephalopathy stage scores and reflection score of rats in cryptotanshinone groups (especially 15 and 45 mg/kg groups) were better than those of model group ( $P < 0.01$ ). Regeneration ability of hippocampal neural cell in rats from cryptotanshinone groups were promoted, and BrdU positive cells were obvious in cryptotanshinone 45 mg/kg group. Compared with model group, BrdU positive rate of hippocampal nerve cell in rats from cryptotanshinone 15 and 45 mg/kg groups were significantly increased ( $P < 0.05, 0.01$ ) with a certain dose-related. Compared with model group, BDNF express was significantly increased with the increase of cryptotanshinone dose. **Conclusion** Cryptotanshinone has significant improvement on hepatic encephalopathy in rats with cirrhosis induced by endotoxin, whose mechanism may be related to improvement of liver index, decrease of levels of blood ammonia and endotoxin, improvement of hepatic encephalopathy stage and nervous behavior, promotion of BDNF expression, and enhancement of regeneration ability of hippocampal neural cells.

**Key words:** cryptotanshinone; cirrhosis; hepatic encephalopathy; endotoxin; nerve cell regeneration

肝性脑病是由严重肝病引起的中枢神经系统疾病, 表现为代谢紊乱、意识改变和昏迷<sup>[1]</sup>。目前在临床治疗上尚无有效的治疗药物。肝性脑病发病后, 新生的神经元能够向病变部位迁移, 并经过分化形成成熟的神经细胞, 整合入大脑中发挥作用, 因此神经再生是人体内存在的一种内在的修复机制, 如果能够有效地促进内源性神经再生, 那么将会为治疗肝性脑病提供新的治疗靶点。在对肝性脑病治疗的认识上, 中医中药有自己的独到之处, 但能够有效治疗肝性脑病的中药或中成药尚未被开发出来。隐丹参酮是丹参中脂溶性活性成分, 易通过血脑屏障, 能与氨等在温和条件下反应生成无毒的代谢产物<sup>[2-3]</sup>。本研究试图通过肝性脑病大鼠模型证明隐丹参酮能够进入大鼠的血液、肝、脑组织中, 并与组织中的游离氨作用, 达到降低血氨和脑氨浓度且改善肝性脑病症状并促进内源性神经再生的目的, 为隐丹参酮治疗肝性脑病的临床应用提供实验依据, 为进一步开发抗氨毒性的肝性脑病治疗药物提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物

隐丹参酮购自中国食品药品检定研究院, 批号 0852-9902, 溶解于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 经过滤过除菌后 4℃ 避光保存。脂多糖 (规格 055:B5, 货号 L2880, Sigma 公司), 用无菌生理盐水稀释成 1 mg/mL。

### 1.2 实验动物

健康雄性 SD 大鼠, 90 只, SPF 级, 体质量 180~

210 g, 购自上海市第一人民医院实验动物中心, 动物合格证号 SYXK (沪) 2009-0086。

### 1.3 分组及给药

SD 大鼠随机分为 6 组, 每组 15 只, 分为对照组、模型组以及隐丹参酮 5、15、45 mg/kg 组。模型组和隐丹参酮组背部 sc 40% CCl<sub>4</sub> 橄榄油溶液 0.3 mL/100 g (首次加倍), 制备大鼠肝硬化模型; 对照组背部 sc 等体积橄榄油溶液, 2 次/周。在实验第 10 周结束时开始给药。隐丹参酮组分别 ig 隐丹参酮 5、15、45 mg/kg (给药剂量为前期实验室的预实验结果), 对照组和模型组 ig 等体积生理盐水, 1 次/d, 共 2 周。在第 12 周结束时所有大鼠禁食过夜, 模型组和隐丹参酮组大鼠 iv 脂多糖 2 mg/kg, 对照组 iv 等剂量无菌生理盐水。大鼠注射脂多糖后, 如果出现嗜睡、反应迟缓、自主活动减少、共济失调、昏迷等症状之一, 可诊断为肝性脑病。

### 1.4 组织病理学观察

将每组的大鼠麻醉后处死, 剪开胸腹腔, 将肝右叶取出并采用甲醛固定, 然后石蜡包埋, 进行组织病理学切片, 使用苏木精-伊红进行 HE 染色, 显微镜下观察组织中是否出现假小叶生成等病理学变化。

### 1.5 指标检测

使用血生化法检测大鼠的肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平和血氨水平 (血生化分析仪购自迈瑞公司); 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定血浆中内毒素水平 (试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司)。

## 1.6 肝性脑病的分期评分和反射评分<sup>[4]</sup>

根据大鼠主要神经行为异常症状, 以及包括平衡反射、置位反射、角膜反射等的神经反射情况, 按照 West-Haven 分级标准将大鼠肝性脑病划分为 4 期, 分别为 I 期: 表现为嗜睡、反应迟缓、自主活动减少、神经反射正常, 总评分为 14; II 期: 表现为反射基本正常, 但出现共济失调, 总评分为 13~14 分; III 期: 表现为一些神经反射如痛觉反射、置位反射逐渐消失, 总评分为 2~12 分; IV 期: 表现为角膜反射消失, 动物出现昏迷, 总评分为 0~2 分。

## 1.7 神经细胞再生检测

使用 5-溴-2'-脱氧尿嘧啶 (BrdU) 标记及检测试剂盒 (购自罗氏公司)。参照试剂盒使用说明, 将脑组织的冰冻切片用 PBS 漂洗 3 遍, 每遍 10 min, 于 45 °C 水浴锅中孵育 45 min, 之后置于 0.1 mol/L 硼酸缓冲液中 10 min, 漂洗 3 遍, 每遍 10 min。使用封闭液室温封闭 1 h, 再分别用一抗和二抗孵育, 其中一抗为小鼠的抗 BrdU 抗体, 二抗为带 TRITC 的抗小鼠的荧光抗体, 进行免疫反应。缓冲液冲洗 3 遍后进行封片, 于荧光倒置显微镜下观察。随机

选取 5 个视野进行统计, 计算 BrdU 阳性率。

$$\text{BrdU 阳性率} = \frac{\text{阳性细胞数}}{\text{细胞总数}}$$

## 1.8 Western blotting 试验

对收集到的脑组织切片加入细胞裂解液进行裂解, 离心后取上清, 进行蛋白测定。加入上样缓冲液煮沸后进行 SDS 凝胶电泳, 之后转膜、封闭、一抗 4 °C 过夜, 二抗室温孵育 1.5 h 后使用化学发光液进行曝光。GAPDH 为对照。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 抗体购买自 Santa Cruz 公司。

## 1.9 统计学处理

使用 SPSS 13.0 软件分析处理数据, 所测得的数据以  $\bar{x} \pm s$  来表示, 采用成对 *t* 检验进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 隐丹参酮对肝性脑病大鼠组织病理学的影响

由大鼠肝脏的 HE 染色结果可以看出, 与对照组比较, 模型组中大鼠肝脏组织病理学形态发生明显病变。隐丹参酮 45 mg/kg 组中肝脏组织病理学形态发生明显改善, 与对照组类似。见图 1。

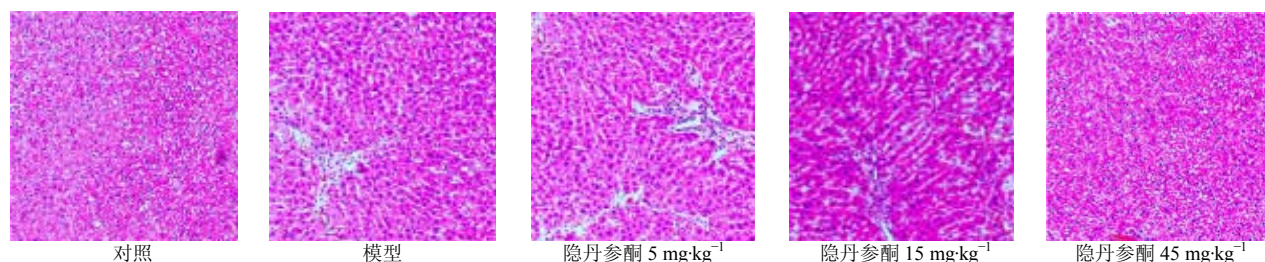


图 1 肝脏组织病理学 (HE 染色)

Fig. 1 Histopathology of liver (HE staining)

### 2.2 隐丹参酮对肝性脑病大鼠肝功能的影响

与对照组比较, 模型组中大鼠肝功能各项指标均发生显著变化, ALT、AST 水平均明显升高 ( $P < 0.01$ )。隐丹参酮组大鼠血清中 ALT、AST 水平较模型组明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 并呈现一定的剂量相关性。提示隐丹参酮对肝性脑病大鼠的肝功能具有改善作用。见表 1。

### 2.3 隐丹参酮对肝性脑病大鼠血氨、内毒素水平的影响

与对照组比较, 模型组大鼠的血氨、内毒素水平均明显升高 ( $P < 0.01$ )。隐丹参酮组大鼠的血氨、内毒素水平均比模型组显著降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 并具有一定的剂量相关性。提示隐丹参酮对肝性脑

表 1 隐丹参酮对肝性脑病大鼠血清中 ALT 和 AST 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

Table 1 Effect of cryptotanshinone on levels of ALT and AST in serum of rats with hepatic encephalopathy ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

| 组别   | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | ALT/(U·L <sup>-1</sup> )     | AST/(U·L <sup>-1</sup> )     |
|------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照   | —                         | 57.42 ± 8.35                 | 117.31 ± 17.39               |
| 模型   | —                         | 284.56 ± 26.31 <sup>##</sup> | 481.44 ± 51.32 <sup>##</sup> |
| 隐丹参酮 | 5                         | 195.11 ± 16.74 <sup>*</sup>  | 448.76 ± 42.19 <sup>*</sup>  |
|      | 15                        | 120.32 ± 11.18 <sup>**</sup> | 396.32 ± 41.40 <sup>**</sup> |
|      | 45                        | 93.28 ± 10.48 <sup>**</sup>  | 342.17 ± 36.74 <sup>**</sup> |

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

病大鼠血清中血氨、内毒素水平具有较好的降低作用。见表 2。

## 2.4 隐丹参酮对大鼠肝性脑病分期和神经行为的影响

隐丹参酮组大鼠的肝性脑病分期评分明显优于模型组 ( $P < 0.01$ ), 并且反射评分也得到明显改善, 在隐丹参酮 15、45 mg/kg 组中尤为明显。提示隐丹参酮能够改善大鼠肝性脑病分期, 提高大鼠的神经行为能力。见表 3。

表 2 隐丹参酮对肝性脑病大鼠血氨和内毒素水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

Table 2 Effect of cryptotanshinone on levels of blood ammonia and endotoxin in rats with hepatic encephalopathy ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

| 组别   | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 血氨/(mg·L <sup>-1</sup> )  | 内毒素/(EU·L <sup>-1</sup> ) |
|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照   | —                         | 0.96 ± 0.26               | 0.26 ± 0.07               |
| 模型   | —                         | 5.72 ± 1.41 <sup>##</sup> | 1.80 ± 0.49 <sup>##</sup> |
| 隐丹参酮 | 5                         | 3.95 ± 0.94 <sup>*</sup>  | 1.46 ± 0.38               |
|      | 15                        | 2.69 ± 0.88 <sup>**</sup> | 0.97 ± 0.31 <sup>**</sup> |
|      | 45                        | 2.01 ± 0.47 <sup>**</sup> | 0.66 ± 0.24 <sup>**</sup> |

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

表 3 隐丹参酮对肝性脑病大鼠肝性脑病分期和神经行为的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

Table 3 Effect of cryptotanshinone on hepatic encephalopathy stage and nervous behavior in rats with hepatic encephalopathy ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

| 组别   | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 分期评分/分                  | 反射评分/分 |
|------|---------------------------|-------------------------|--------|
| 对照   | —                         | 0                       | 11     |
| 模型   | —                         | 3.1 ± 0.8 <sup>##</sup> | 2~10   |
| 隐丹参酮 | 5                         | 2.7 ± 0.6               | 2~10   |
|      | 15                        | 2.2 ± 0.5 <sup>**</sup> | 10~11  |
|      | 45                        | 1.9 ± 0.4 <sup>**</sup> | 10~11  |

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

## 2.5 隐丹参酮对肝性脑病大鼠海马神经细胞再生的影响

对肝性脑病模型大鼠的脑切片进行 BrdU 染色, 观察海马齿状回中神经细胞的再生情况, 见图 2。对照组中有少量神经细胞再生; 模型组中神经细胞再生能力受到明显的抑制, 几乎观测不到 BrdU 阳性细胞。使用隐丹参酮进行治疗后, 神经细胞再生能力逐渐增强, 在隐丹参酮 45 mg/kg 组中可以检测到明显的 BrdU 阳性细胞, 提示隐丹参酮对肝性脑病大鼠的神经细胞再生有促进作用。

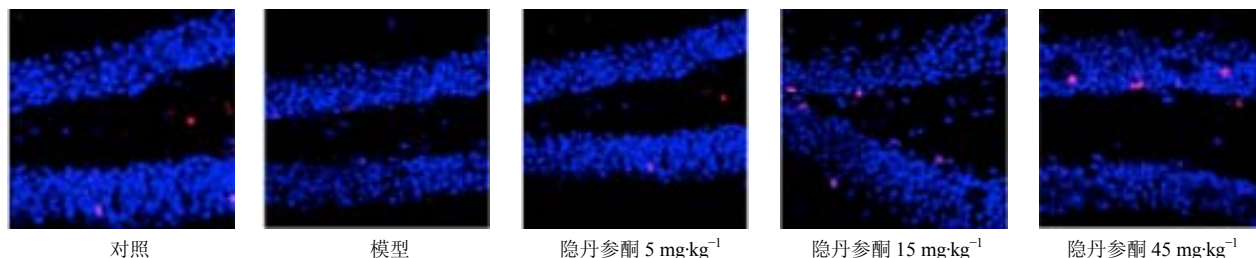


图 2 肝性脑病大鼠海马神经细胞再生情况 (BrdU 染色)

Fig. 2 Regeneration of hippocampal nerve cell in rats with hepatic encephalopathy (BrdU staining)

与对照组比较, 模型组大鼠神经细胞 BrdU 阳性率明显降低 ( $P < 0.01$ )。隐丹参酮 15、45 mg/kg 组大鼠的 BrdU 阳性率均比模型组显著升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 并具有一定的剂量相关性。见表 4。

## 2.6 Western blotting 试验

与对照组比较, 模型组中 BDNF 表达明显降低。随着隐丹参酮剂量的增加, BDNF 的表达与模型组比较出现明显升高, 见图 3。BDNF 对神经细胞发挥重要的作用, 具有保护神经元免受损伤以及促进神经元再生的作用。Western blotting 结果显示隐丹

参酮能够增强 BDNF 的表达, 这从另一方面证实了隐丹参酮具有促进神经再生的作用。

## 3 讨论

肝性脑病是以临床上各种严重肝脏疾病所致的以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征<sup>[5]</sup>。肝硬化患者发生肝性脑病的比例可达 70%<sup>[6]</sup>。肝性脑病还见于重症病毒性肝炎、中毒性肝炎和药物性肝病的急性或暴发性肝功能衰竭阶段。其临床表现有意识障碍、行为异常、昏迷、脑电图异常、血氨升高等<sup>[7]</sup>。肝性脑病是肝脏解毒功能不全和衰

表 4 肝性脑病大鼠海马神经细胞 BrdU 阳性率的比较  
( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )

Table 4 Comparison on BrdU positive rate of hippocampal nerve cell in rats with hepatic encephalopathy  
( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )

| 组别   | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | BrdU 阳性率/%               |
|------|---------------------------|--------------------------|
| 对照   | —                         | 2.54±0.25                |
| 模型   | —                         | 0.23±0.05 <sup>###</sup> |
| 隐丹参酮 | 5                         | 0.33±0.06                |
|      | 15                        | 1.25±0.11 <sup>*</sup>   |
|      | 45                        | 1.98±0.19 <sup>**</sup>  |

与对照组比较: <sup>###</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>###</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

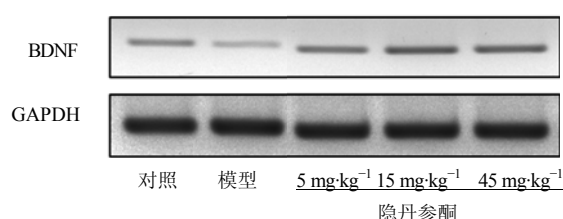


图 3 Western blotting 检测不同组中 BDNF 的表达情况  
Fig. 3 BDNF express in various teams determined by Western blotting method

竭的表现,其发病机制尚未完全阐明。在众多学说中,氨中毒学说在肝性脑病众多发病机制假说中认可度较高,处于中心地位<sup>[8]</sup>。因此,降低血液中的氨水平是治疗肝性脑病的有效措施之一。

目前,国际上对神经再生的研究主要集中在神经干细胞和神经祖细胞上<sup>[9]</sup>。神经干细胞具有多种分化潜能,能够分化为神经元细胞和星形胶质细胞等多种细胞,并能通过自我更新不断增殖,以提供一定基数的神经干细胞<sup>[10]</sup>。而祖细胞与干细胞则有些许不同,祖细胞也具有自我更新和多分化潜能,但其分化潜力受到限制,只能分化为某几种神经细胞<sup>[11]</sup>。在许多生理和病理情况下,神经细胞再生能力会严重受损,此时如果能够激发神经干细胞或神经祖细胞进行增殖和分化,或许会为治疗疾病提供可靠的保障<sup>[12]</sup>。

脑中神经再生主要来自于两个部位,即侧脑室的室管膜下层和海马体齿状回的颗粒下层,这两个部位新生的神经元会通过迁移到达不同的部位,进而成为新的神经元。BDNF 是一种相对分子质量为  $2.7 \times 10^4$  的多肽,广泛表达于中枢神经系统中,海

马和大脑皮层中的表达量尤其明显<sup>[13]</sup>,BDNF 对神经元的存活以及神经再生具有非常重要的作用<sup>[14]</sup>。在正常情况下,神经再生每时每刻都在发生,但是在一些病理状态下,如肝性脑病中,神经元的再生能力会受到明显的破坏,这将导致人的神经行为等受到不可逆转的破坏。本实验构建了大鼠肝性脑病模型,运用神经行为学,免疫荧光技术以及 Western blotting 技术对隐丹参酮在肝性脑病中的作用进行了剖析,结果提示隐丹参酮具有促进神经再生的作用,能够很好地改善肝性脑病大鼠的神经行为能力。接下来,将进一步研究隐丹参酮是如何调控 BDNF 表达的分子生物学机制,并探究隐丹参酮是否主要通过调控 BDNF 来影响神经元的再生能力,并寻找隐丹参酮新的靶点,为使用隐丹参酮治疗肝性脑病引发的神经受损提供依据,为将隐丹参酮用于改善临床治疗肝性脑病及神经再生提供可靠的实验数据。

丹参是一种临床常用的中药,有活血化瘀的功效。隐丹参酮是丹参的一种脂溶性成分,目前对于隐丹参酮的作用和发挥作用的具体分子生物学机制研究较少。本实验的研究结果有助于更好地认识隐丹参酮在治疗肝性脑病中的作用,也为隐丹参酮应用于临床治疗肝性脑病及神经再生提供依据。

#### 参考文献

- [1] 陆伦根. 肝性脑病的发病机制 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(5): 304.
- [2] Zhang J, Huang M, Guan S, *et al.* A mechanistic study of the intestinal absorption of cryptotanshinone, the major active constituent of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1285-1294.
- [3] An L, Bu X, Wu H, *et al.* Reaction of tanshinones with biogenic amine metabolites *in vitro* [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(52): 10315-10321.
- [4] Zimmermann C, Ferenci P, Pifl C, *et al.* Hepatic encephalopathy in thioacetamide-induced acute liver failure in rats: characterization of an improved model and study of amino acid-ergic neurotransmission [J]. *Hepatology*, 1989, 9(4): 594-601.
- [5] Wahib A A, El-Deen Salem M N, Ahmed M A, *et al.* Evaluation of rifaximin in management of hepatic encephalopathy [J]. *J Egypt Soc Parasitol*, 2014, 44(3): 677-685.
- [6] Moiseienko V O, Manzhali E H, Solonovych O S, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatic encephalopathies in patients with liver cirrhosis [J]. *Likarska*

- Sprava*, 2014(11): 39-47.
- [7] Iwasa M, Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: Ammonia toxicity and hyponatremia [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(12): 1155-1162.
- [8] Rao K V, Panickar K S, Jayakumar A R, *et al.* Astrocytes protect neurons from ammonia toxicity [J]. *Neurochem Res*, 2005, 30(10): 1311-1318.
- [9] Prozorovski T, Schneider R, Berndt C, *et al.* Redox-regulated fate of neural stem progenitor cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(8): 1543-1554.
- [10] Li Z, Zhao W, Liu W, *et al.* Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cell-induced neural stem cells to treat spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(24): 2197-2204.
- [11] Zhang H, Shao B, Zhuge Q, *et al.* Cross-talk between human neural stem/progenitor cells and peripheral blood mononuclear cells in an allogeneic co-culture model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117432.
- [12] Yeh D C, Chan T M, Harn H J, *et al.* Adipose tissue-derived stem cells in neural regenerative medicine [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3): 487-492.
- [13] Wessels J M, Leyland N A, Agarwal S K, *et al.* Estrogen induced changes in uterine brain-derived neurotrophic factor and its receptors [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(4): 925-936.
- [14] Frias B, Santos J, Morgado M, *et al.* The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the development of neurogenic detrusor overactivity (NDO) [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(5): 2146-2160.