

五味子与黄芪多糖协同保护对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤

燕菲,张巧艳,张宏,韩婷,焦磊,秦路平(第二军医大学药学院生药学教研室,上海 200433)

摘要 目的:研究五味子提取物和黄芪多糖配伍后对对乙酰氨基酚引起小鼠急性肝损伤的协同保护作用及其机制。方法:以对乙酰氨基酚 500 mg/kg腹腔注射给药造成小鼠急性肝损伤模型,通过测定小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)的活性、肝组织还原性谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)含量及观察肝组织病理学改变,以评价五味子提取物、黄芪多糖及其组合物对小鼠肝损伤的保护作用。结果:五味子提取物(270 mg/kg)和黄芪多糖(900 mg/kg)单独给药对对乙酰氨基酚肝损伤小鼠的血清ALT、AST和肝组织GSH和MDA没有显著性影响。30、90和270 mg/kg五味子提取物分别与100、300和900 mg/kg黄芪多糖配伍,可使对乙酰氨基酚肝损伤小鼠血清ALT、AST活性及肝组织MDA含量显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),肝组织GSH含量显著提高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),肝组织细胞的病变程度得到明显改善。在高剂量配伍下,各指标的五味子提取物和黄芪多糖间相互作用指数CD均小于0.7。结论:五味子提取物和黄芪多糖通过协同提高对乙酰氨基酚致肝损伤小鼠肝脏的还原性谷胱甘肽和抗氧化水平,降低血清ALT和AST水平,减轻肝组织细胞的损伤。

关键词 五味子;黄芪多糖;对乙酰氨基酚;肝损伤

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)05-0340-05

Synergistic protective effect of Fructus Schisandrae chinensis with Astragalus polysaccharides on paracetamol-induced acute liver injury in mice

YAN Fei, ZHANG Qiao-yan, ZHANG Hong, HAN Ting, JIAO Lei, QIN Lu-ping(Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To study the synergistic protective effect and mechanism of extracts from *Fructus Schisandrae chinensis* (EFS) with astragalus polysaccharides (APS) on paracetamol-induced liver injury in mice. **Methods:** Mice liver injury was induced by peritoneal injection paracetamol physiologic saline solution at a dose of 500 mg/kg. The activities of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), the contents of malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) in the liver tissue, and the liver histopathological changes were observed to evaluate the effects of EFS, APS and their combination on liver injury. **Results:** The EFS (270 mg/kg) or APS (900 mg/kg) alone did not produce any effect on liver injury induced by paracetamol in mice. The combination of EFS at dose of 30, 90 and 270 mg/kg respectively with APS at dose of 100, 300 and 900 mg/kg significantly decreased the activities of ALT and AST in serum and MDA level in liver tissue ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), increased the GSH content in liver tissue ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and improved liver histopathological changes. The coefficients drug interaction (CDI) of related parameters between EFS (270 mg/kg) and APS (900 mg/kg) were all less than 0.7. **Conclusion:** The combination of EFS and APS reduced the ALT and AST level in serum, improved the liver histopathological changes of liver injury mice through synergistically increasing GSH content and antioxidant ability of liver.

KEY WORDS *Schisandra chinensis*; astragalus polysaccharides; paracetamol; liver injury

中医药防治肝损伤具有悠久历史。中药五味子为木兰科植物 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Bail 的干燥成熟果实,现代药理学研究表明五味子提取物对多种原因引起的肝损伤具有保护作用,其主要活性物质为联苯环辛烯型木脂素类成分^[1]。黄芪多

糖为从中药黄芪 (*Radix Astragali*) 中提取的多糖类物质,具有调节免疫、抗衰老和抗癌等多方面的药理作用^[2]。有文献报道,五味子制剂联合黄芪饮片治疗慢性乙型肝炎,能够增强肝脏解毒功能,有利于肝细胞功能的恢复^[3]。本实验研究五味子提取物、黄芪多糖及其组合物对对乙酰氨基酚引起的小鼠急性肝损伤的保护作用,探讨二者配伍的协同作用机制,为将五味子提取物和黄芪多糖应用于肝损伤的防治

作者简介:燕菲(1983-),女,硕士研究生。Tel: (021) 81871309, E-mail: yanfei31@163.com.

通讯作者:秦路平。Tel: (021) 81871300, E-mail: qinsmmu@126.com.

提供科学依据。

1 材料与方

1.1 药物与试剂 联苯双酯滴丸(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,批号:070703);对乙酰氨基酚片(天津市健生制药有限公司,批号:070805);GSH、MDA、蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.2 仪器 Mettler Toledo电子天平(梅特勒-托利多仪器厂);Anke TGL-16G离心机(上海安亭科学仪器厂);紫外分光光度计UV1120(上海天美有限公司);日立全自动血清生化分析仪(7600-020,日本);Agilent 1100高效液相色谱仪(美国Agilent公司)。

1.3 动物 昆明种小鼠,18~20 g,80只,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号:SCXK(沪)2007-0005。

1.4 五味子提取物和黄芪多糖的制备 五味子药材 1 kg,以 10 倍量 95%乙醇回流提取 2 次,每次 120 min,过滤,提取液减压浓缩至无醇味,浓缩液加 30%乙醇稀释到 1 000 mL(即每 mL 含 1 g 药材),作为上柱样品液。将样品液按 1 BV 上样量通入装有 AB-8 型大孔吸附树脂的色谱柱中,依次用 5 BV 的 30%乙醇、10 BV 的 95%乙醇洗脱,收集 95%乙醇洗脱液,减压浓缩至无醇味,50 °C 干燥至恒重后,HPLC 方法测定其中木脂素类成分的含量。色谱条件:Agilent 1100 高效液相色谱仪,C₁₈柱(Eclipse XDB, 5 μm, 4.6 × 250 mm),保护柱 Extend-C₁₈柱(5 μm, 4.6 × 12.5 mm)。检测波长为 254 nm;柱温为 30 °C;进样量 20 μL,流速为 0.8 mL/min。以水(A)-乙腈(C)为流动相进行梯度洗脱:0~15 min,A:C(50:50~45:55);15~25 min,A:C(45:55~25:75);25~35 min,A:C(25:75~20:80)测得其五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素的总含量为 28.3%,色谱图见图 1。

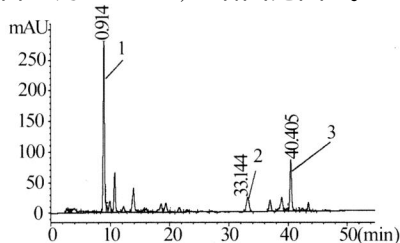


图 1 五味子木脂素含量测定 HPLC 色谱图

1 五味子醇甲,2 五味子甲素,3 五味子乙素

黄芪药材 1 kg,以 12 倍量水煎煮提取 3 次,每次 90 min,过滤,合并水提液,减压浓缩至约 830 mL(即每 mL 含黄芪药材 1.2 g),加入 4 倍量体积的 95%乙醇,静置 24 h,收集沉淀,于 50 °C 真空干燥至

恒重,粉碎,得黄芪多糖,用苯酚硫酸法测得多糖的含量为 49.7%。

1.5 实验设计 昆明种小鼠 80 只,适应性喂养 3 d 后,按体重分层后随机分为 8 组:正常对照组(生理盐水 25 mL/kg);模型组(生理盐水 25 mL/kg);阳性对照组(联苯双酯滴丸 150 mg/kg);黄芪多糖组(900 mg/kg);五味子提取物组(270 mg/kg);配伍低剂量组(五味子提取物 30 mg/kg + 黄芪多糖 100 mg/kg);配伍中剂量组(五味子提取物 90 mg/kg + 黄芪多糖 300 mg/kg);配伍高剂量组(五味子提取物 270 mg/kg + 黄芪多糖 900 mg/kg)。按剂量每日灌胃给药一次,连续 5 d,末次给药后 1 h,除正常对照组外,其余各组均腹腔注射对乙酰氨基酚无菌生理盐水溶液 500 mg/kg 造模^[4]。小鼠禁食不禁水 24 h,摘除小鼠眼球取血,用于测定血清生化指标;取出肝脏以制备肝组织匀浆和肝组织病理学检查。

1.6 指标的测定

1.6.1 血清 ALT 和 AST 的测定 小鼠造模后禁食不禁水 24 h,摘除小鼠眼球取血,静置 1 h,3 000 r/min,离心 15 min 取血清,冷藏 4 °C 待用自动生化分析仪测 ALT、AST。

1.6.2 肝组织匀浆中的 GSH 和 MDA 的测定 取出肝脏,冰的生理盐水洗去血渍,滤纸吸干水分,右肝叶每个样本精密称取 0.1 g,放入小烧杯中加 0.9 mL 冰的 0.9%生理盐水:用眼科小剪剪碎组织块,倒入玻璃匀浆管中,左手持匀浆管将下端插入盛有冰水混合物的器皿中,上下研磨,充分研碎,使组织匀浆化,将制备好的匀浆离心 15 min,3 000 r/min,取上清液为 10%的肝组织匀浆备用。GSH、MDA 及蛋白含量测定严格按照试剂盒(南京建成生物工程研究所提供)说明书操作。

1.6.3 肝组织病理学检查 左肝叶切成 0.5 cm × 0.5 cm × 0.2 cm 的薄片并用 10%的福尔马林固定,常规石蜡包埋,HE 染色。光镜下观察肝组织病理学变化,肝组织病变分级参照有关文献^[5]。0 级:无病变;1 级:肝细胞疏松肿胀,散在嗜酸性小体和肝细胞坏死灶,伴轻度炎性细胞浸润;2 级:肝细胞脂肪变性、空泡变性灶性坏死,可见多个炎性细胞浸润;3 级:广泛肝细胞空泡变性灶性坏死,肝小叶内细胞浸润明显。

1.7 药物联合作用评价^[6] 采用两药相互作用指数(coefficient of drug interaction, CDI)评价两药相互作用性质,CDI 按下列公式计算:CDI = AB / (A × B)。根据各指标的酶活水平或含量进行计算,AB 为两药联合组与对照组指标的比值;A 或 B 是各药物单独使用组与对照组指标的比值。当 CDI < 1 时

两药作用性质为协同;当 $CDI < 0.7$ 时,协同作用非常显著; $CDI = 1$,则两药作用性质为相加; $CDI > 1$,则两药作用性质为拮抗。

1.8 数据处理 计量资料数据以均数 ± 标准差表示,组间差异用 t 检验。多组等级资料的分析采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Nemenyi 法。

2 结果

2.1 对小鼠血清转氨酶水平的影响 五味子提取物、黄芪多糖及其配伍对对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤血清转氨酶的影响结果见表 1。与正常对照组相比较,模型组小鼠血清 ALT、AST 均显著升高

($P < 0.001$)。阳性对照药物联苯双酯滴丸可以显著降低对乙酰氨基酚引起的小鼠血清转氨酶升高,黄芪多糖对小鼠血清转氨酶水平没有显著的影响,五味子提取物可显著降低小鼠血清的 ALT 活性 ($P < 0.005$)。五味子提取物和黄芪多糖配伍后,剂量依赖性地显著降低小鼠血清的 ALT、AST 水平。在 270 mg/kg LFS + 900 mg/kg APS 剂量下,ALT 和 AST 分别降低了 49.6% 和 25.8%,与同剂量的黄芪多糖和五味子提取物相比,ALT 和 AST 的药物相互作用指数 CDI 分别为 0.47、0.73,表明黄芪多糖和五味子提取物协同降低对乙酰氨基酚引起的小鼠血清转氨酶升高。

表 1 五味子提取物、黄芪多糖及其配伍对小鼠血清转氨酶水平的影响

组别	动物只数	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	10	20.01 ± 2.12	86.80 ± 7.12
模型组	8	48.70 ± 9.14 ²⁾	136.60 ± 13.46 ²⁾
联苯双酯滴丸组 (150 mg/kg)	9	24.27 ± 7.66 ⁴⁾	118.27 ± 9.71 ³⁾
黄芪多糖组 (900 mg/kg)	10	37.43 ± 6.14	114.25 ± 15.54
五味子提取物组 (270 mg/kg)	10	34.98 ± 7.04 ³⁾	111.80 ± 23.80
配伍低剂量组 (EFS30 mg/kg + APS100 mg/kg)	10	29.29 ± 3.44 ⁴⁾ (0.56)	111.50 ± 17.45 ⁴⁾ (0.80)
配伍中剂量组 (EFS90 mg/kg + APS300 mg/kg)	10	25.82 ± 4.92 ⁴⁾ (0.50)	105.91 ± 15.02 ⁴⁾ (0.76)
配伍高剂量组 (EFS270 mg/kg + APS900 mg/kg)	10	24.56 ± 3.73 ⁴⁾ (0.47)	101.42 ± 6.63 ⁴⁾ (0.73)

¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$, 与正常对照组比较; ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$, 与模型组比较。

注:括号内为药物相互作用指数 CDI 值

2.2 对小鼠肝组织 GSH 和 MDA 的影响 五味子提取物、黄芪多糖及其配伍对对乙酰氨基酚致急性肝损伤小鼠肝组织 GSH、MDA 含量的影响结果见图 2A 和图 2B。模型组小鼠肝组织 GSH 含量与正常对照组相比较显著降低 ($P < 0.01$), MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$)。五味子提取物及黄芪多糖对对乙酰氨基酚肝损伤小鼠肝组织 GSH 及 MDA 含量没有显著影响。五味子提取物和黄芪多糖配伍可显著降低肝组织 GSH 和 MDA 含量,在 270 mg/kg EFS + 900 mg/kg APS 剂量下, GSH 含量从 0.80 (mg/g prot) 提高到 1.10 (mg/g prot), MDA 含量从 1.92 (nmol/mg prot) 降至 1.19 (nmol/mg prot), 药物相互作用指数 CDI 分别为 0.69、0.70, 表明黄芪多糖和五味子木脂素的协同作用抑制对乙酰氨基酚引起的肝组织脂质过氧化水平。

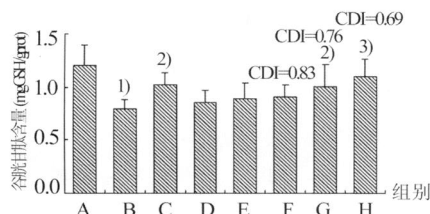


图 2A 五味子提取物、黄芪多糖及其配伍对小鼠肝组织谷胱甘肽含量的影响

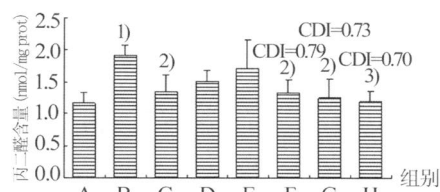


图 2B 五味子提取物、黄芪多糖及其配伍对小鼠肝组织丙二醛含量的影响

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

- A 正常对照组; B 模型组; C 阳性对照组 (150 mg/kg);
- D 黄芪多糖组 (900 mg/kg); E 五味子提取物组 (270 mg/kg);
- F 配伍低剂量组 (EFS30 mg/kg + APS100 mg/kg);
- G 配伍中剂量组 (EFS90 mg/kg + APS300 mg/kg);
- H 配伍高剂量组 (EFS270 mg/kg + APS900 mg/kg)。

2.3 对肝组织细胞的病理学变化的影响 光镜下正常对照组小鼠肝细胞排列整齐,肝细胞以中央静脉为中心呈放射性排列,肝小叶结构完整,无病理改变(图 3A)。对乙酰氨基酚使小鼠肝细胞出现空泡和灶性坏死,小叶内和汇管区有大量酸性粒细胞浸润(图 3B)。黄芪多糖、五味子提取物及其配伍均可改善对乙酰氨基酚引起的小鼠肝组织细胞形态变化(见图 3C~H)。五味子木脂素与黄芪多糖配伍给药在 EFS (270 mg/kg) + APS (900 mg/kg) 剂量下,小鼠肝细胞变性、坏死程度明显

减轻,炎性细胞浸润减少,肝组织病变明显改善(图 3H)。采用 Kruskal-Wallis法进行检验,结果显示组间肝细胞坏死、炎性细胞浸润的病理学改变差异均有显著性意义 ($P < 0.001$),采用 Neme-

ny法两两比较,结果显示五味子木脂素和黄芪多糖配伍的高剂量组以及阳性对照组的肝细胞坏死、炎性细胞浸润病理改变均明显低于模型组,差异具有显著性意义 ($P < 0.05$,表 2)。

表 2 五味子提取物、黄芪多糖及其配伍对小鼠肝组织病理学的影响

组别	动物只数	肝组织病理分级			
		0	1	2	3
正常对照组	10	10	0	0	0
模型组 ¹⁾	8	0	1	2	5
阳性对照组 (150 mg/kg) ²⁾	9	0	4	3	2
黄芪多糖组 (900 mg/kg)	10	0	2	5	3
五味子提取物组 (270 mg/kg)	10	0	3	4	3
配伍低剂量组 (EFS30 mg/kg + APS100 mg/kg)	10	0	2	6	2
配伍中剂量组 (EFS90mg/kg + APS300 mg/kg)	10	0	4	4	2
配伍高剂量组 (EFS270 mg/kg + APS900 mg/kg) ²⁾	10	0	5	4	1

¹⁾ $P < 0.001$,与正常对照组比较;²⁾ $P < 0.05$,与模型组比较.

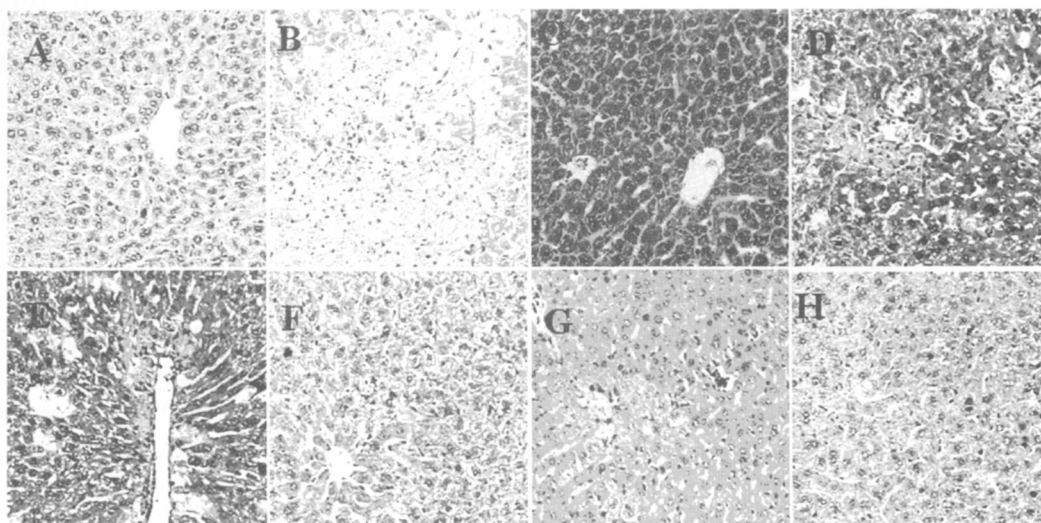


图 3 小鼠肝组织病理组织学变化 (×100)

A 正常对照组;B 模型组;C 阳性对照组 (150 mg/kg);D 黄芪多糖组 (900 mg/kg);E 五味子提取物组 (270 mg/kg);F 配伍低剂量组 (EFS30 mg/kg + APS100 mg/kg);G 配伍中剂量组 (EFS90 mg/kg + APS300 mg/kg);H 配伍高剂量组 (EFS270 mg/kg + APS900 mg/kg);染色方法:苏木素伊红

3 讨论

药物性肝损伤是指在使用某种或几种药物后,由药物本身或其代谢产物引起的肝脏损伤。据报道在已上市应用的化合性或生物性药物中,有 1 100 种以上的药物具有潜在的肝毒性,很多药物的赋形剂、中草药以及保健药亦有导致肝损伤的可能性^[7]。药物性肝损伤可表现为目前所知的任何类型急性或慢性肝脏疾病,但以急性肝损伤最常见,约占报告病例数的 90%以上,少数患者可发生威胁生命的爆发性或重症肝功能衰竭,是药物肝毒性临床

监测和防治的重点。对乙酰氨基酚是一种温和解热镇痛药,治疗剂量下无毒性,但对于易感者,或在日剂量大于 4 g (成人)或 150 mg/kg (儿童)时^[8],则可成为强肝毒性物质,引起肝组织细胞的病变和损伤。在药理学研究中,对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤常被用来作为药物性急性肝损伤模型^[9]进行保肝药物作用的研究。

当机体摄入过量的对乙酰氨基酚时,其代谢过程中产生的大量 N-乙酰基对苯醌亚胺 (NAPQI)超过了 GSH 的解毒能力,未被清除的 NAPQI 与生物大分子共价结合,导致蛋白质巯基被氧化和芳香化

从而改变蛋白质的功能,特别是与膜相关的钙泵,引起肝细胞内钙稳态的破坏,造成肝细胞坏死和肝功能减退。丙氨酸氨基转移酶 (ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)是肝内的主要功能酶,在肝脏组织损伤及坏死时,酶从细胞内溢入血液,使得血清相关转氨酶的水平显著升高。此外,对乙酰氨基酚在肝内代谢过程中产生的自由基可引起肝细胞膜脂质过氧化, GSH 含量降低, MDA 升高^[10]。我们通过比较药物组小鼠和模型组小鼠血清 ALT、AST 活力水平,肝组织 GSH 含量以及脂质过氧化产物 MDA 含量,发现五味子提取物单独给药对对乙酰氨基酚引起的小鼠肝损伤没有显著的保护作用,而五味子提取物和黄芪多糖配伍,可降低对乙酰氨基酚引起的小鼠血清转氨酶和肝组织 MDA 水平,提高肝组织 GSH 含量,使肝组织细胞损伤得到一定程度的恢复,从而具有保护肝损伤的作用。CD 1 结果表明,二者配伍应用具有协同的保肝作用。

小鼠摄入过量的对乙酰氨基酚诱发急性肝损伤,药物活性代谢产物可与肝蛋白如细胞色素酶 P450 共价结合使其发生改变,这种改变的蛋白以外来物被机体免疫系统识别,导致对正常肝细胞成分的自动免疫攻击,引起免疫反应和免疫介导的损伤^[11]。本研究中,当五味子提取物单独作用时,其降酶保肝的作用并不显著,而与黄芪多糖配伍后,便表现出显著的肝保护作用。有文献报道黄芪多糖具有免疫调节作用,并且对于外源性物质引起的免疫性肝损伤有良好的保护作用。所以,黄芪多糖可能

通过调节肝损伤小鼠的免疫功能,协同五味子提取物提高肝脏的还原性谷胱甘肽和抗氧化水平,保护肝细胞,有效地对抗对乙酰氨基酚过量引起的肝毒性。

参考文献:

- [1] 李小光,高勤,翁文,等. 五味子有效部位及其药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2005, 28(2): 156
- [2] 杨觉民,钱义顺. 五味子联合黄芪饮片治疗慢性乙型肝炎 [J]. 江西中医药, 2003, 5(34): 18
- [3] 黄楨. 黄芪多糖研究现状与进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(15): 896
- [4] 袁伯俊,廖明旭,李波,等. 药物毒理学实验方法与技术 [M]. 北京:化学工业出版社, 2007: 533
- [5] 范兴良,张丹丹,王灵台,等. 补肾方及其拆方对 D-氨基半乳糖致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 实验研究, 2008, 28(6): 475
- [6] 彭万仁,宛新安,孙国平,等. 丹皮酚协同顺铂抑制人食管癌 Eca-109 细胞的增殖 [J]. 安徽医药, 2007; 11(6): 492
- [7] Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reaction health effecting the liver [J]. Semin Liver Dis 2002, 22(2): 145
- [8] 张彩霞. 对乙酰氨基酚过量引起的肝脏损害及防治 [J]. 中华当代医学, 2008, 3(8): 45
- [9] 陈雪龙. 实验性肝损伤动物模型的研究进展 [J]. 实验动物科学, 2008, 25(3): 47
- [10] 姚光弼,陈成伟. 药物与中毒性肝病 [M]. 上海:上海科学技术出版社. 2002: 64
- [11] 张喜红,阎明. 药物性肝损伤的发病机制和临床特点及其易感因素 [J]. 国际消化病杂志, 2007, 27(1): 21

收稿日期: 2009-01-06

(上接第 323 页)

- [23] Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway [J]. J Clin Invest, 2001, 108(3): 391
- [24] Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. J Clin Invest, 2001, 108(3): 399
- [25] Min TQ, Zhu CJ, Xiang WX, et al. Improvement in Endothelial Progenitor Cells from Peripheral Blood by Ramipril Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2004, 18(3): 203
- [26] Bahmann FH, Groot K, Mueller O, et al. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin receptor antagonists [J]. Hypertension, 2005, 45: 526
- [27] Benndorf RA, Gehling UM, Appel D, et al. Mobilization of Putative High-Proliferative-Potential Endothelial Colony-Forming Cells during Antihypertensive Treatment in Patients with Essential Hypertension [J]. Stem Cells Dev, 2007, 16(2): 329
- [28] Ando H, Nakanishi K, Shibata M, et al. Benidipine, a dihydropyridine-Ca²⁺ channel blocker, increases the endothelial differentiation of endothelial progenitor cells in vitro [J]. Hypertens Res, 2006, 29(12): 1047
- [29] Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U, et al. PPAR gamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells [J]. Atherosclerosis, 2005, 183(1): 163
- [30] Inanishi T, Kobayashi K, Kuroi A, et al. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced senescence of endothelial progenitor cells [J]. Hypertens Res, 2008, 31(4): 757
- [31] Marchetti V, Menghini R, Rizza S, et al. Benfotiamine Counteracts Glucose Toxicity Effects on Endothelial Progenitor Cell Differentiation via Akt/FoxO Signaling [J]. Diabetes, 2006, 55: 2231
- [32] Hamed S, Barshack I, Luboshits G, et al. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. Eur Heart J, 2006, 27: 1876
- [33] Bahmann FH, de Groot K, Spandau JM, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells [J]. Blood, 2004, 103: 921

收稿日期: 2009-06-17