蓝莓对肝损伤大鼠肝功能、肝纤维化及组蛋白乙酰化修饰的影响*

李梁和[1**]，陈忠胜[1***]，田 甜[2]，郑 璐[2]，李 珀[3]，詹 玮[4****]
(1. 贵州医科大学 外科学教研室，贵州 贵阳 550004；2. 贵州医科大学 病理生理学教研室，贵州 贵阳 550004；3. 贵州医科大学附院 病理科，贵州 贵阳 550004；4. 贵州医科大学附院 普通外科，贵州 贵阳 550004)

[摘 要] **目的**：研究蓝莓对四氯化碳(CCl_4)致肝损伤大鼠肝功能、肝纤维化及组蛋白乙酰化修饰的影响。**方法**：将 50 只 SD 大鼠随机均分为对照组、模型组、蓝莓治疗组、蓝莓干预组和自然恢复组 5 组；模型组、蓝莓治疗组、蓝莓干预组和自然恢复组均给予 CCl_4 植物油溶液皮下注射 4 周处死；蓝莓治疗组于造模结束后给予蓝莓汁灌胃 8 周，共 12 周；蓝莓干预组在造模 4 周前至造模结束均以蓝莓汁灌胃，共 8 周；自然恢复组在造模 4 周后自然饮食 8 周，共 12 周；检测 5 组大鼠血清中肝功能[丙氨酰胺基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]2 项指标及肝纤维化[血清透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、血清层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PⅢNP)]4 项指标，肝脏切片 HE 染色行肝脏病理检查，肝脏组织进行核浆分离后检测各组大鼠肝脏组织中组蛋白乙酰化 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 蛋白的表达。**结果**：与对照组比较，各组大鼠血清中 ALT、AST、HA 和 CⅣ明显增高($P<0.05$)；与模型组比较，蓝莓治疗组及蓝莓干预组大鼠血清 ALT、AST、HA 和 CⅣ水平均明显下降($P<0.05$)；肝脏 HE 染色显示，4 周 CCl_4 植物油溶液皮下注射造模成功；与模型组比较，蓝莓干预组大鼠肝脏有明显改善，而蓝莓治疗组及自然恢复组大鼠的肝脏有轻微改善；与对照组比较，蓝莓治疗组及蓝莓干预组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 修饰水平的差异不明显($P>0.05$)；与模型组比较，余各组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 蛋白修饰水平增高($P<0.01$)；与自然恢复组比较，蓝莓治疗组和蓝莓干预组肝组织中 acH3K9、acH3K14、acH3K18 修饰降低程度比模型组稍高($P<0.05$)。**结论**：灌胃蓝莓可改善 CCl_4 肝损伤模型大鼠的部分肝功能指标，其机制可能与其影响大鼠肝组织组蛋白乙酰化修饰水平有关。

[关键词] 大鼠，Sprague-Dawley；肝功能实验；肝纤维化；蓝莓；四氯化碳；组蛋白乙酰化
[中图分类号] R363.1；R365 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)07-0762-06
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.07.005

Effects of Blueberry on Liver Function, Fibrosis and Histone Acetylation in Rats with Liver Injury

LI Lianghe[1], CHEN Zhongsheng[1], TIAN Tian[2], ZHENG Lu[2], LI Po[3], ZHAN Wei[4]
(*1. Surgery Teaching and Research Department of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Pathology and Physiology Teaching and Research Department of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Pathology Department in Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 4. General Surgery in Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the effects of blueberry on liver function, fibrosis and histone acetylation in rats with liver injury induced by carbon tetrachloride. **Methods**: 50 SD rats were randomly di-

*[基金项目]贵州省卫生计生委科学技术基金项目(gzwjkj2018－1－035)；贵阳市科技计划项目[筑科合同(20161001)052 号]
**贵州医科大学 2017 级外科学硕士研究生
***贵州医科大学 2018 级外科学硕士研究生
****通信作者 E-mail：16799507@qq.com
网络出版时间：2018－07－18 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180718.1502.008.html

vided into 5 groups: the control group, the model group, the blueberry treatment group, the blueberry intervention group and the natural recovery group. The model group, blueberry treatment group, blueberry intervention group and natural recovery group were given the carbon tetrachloride oil solution subcutaneously for 4 weeks. Then the blueberry treatment group was treated with blueberry juice by gavage for 8 weeks after the subcutaneous injection, for a total of 12 weeks; the blueberry intervention group was treated with blueberry juice by gavage since 4 weeks before the subcutaneous injection until the injection ended, for a total of 8 weeks, and the natural recovery group had a natural diet for 8 weeks 4 weeks after the subcutaneous injection, for a total of 12 weeks. Two indexes of liver function in serum [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] and four indexes of hepatic fibrosis [serum hyaluronic acid (HA), type Ⅳ collagen (CⅣ), serum laminin (LN), type Ⅲ procollagen] were measured in the 5 groups of rats. Liver pathological examination was performed with HE staining in liver slices. The liver tissue was separated by nuclear plasma separation to detect the expression of acH3K9, acH3K14 and acH3K18 protein in the liver tissues of each group. **Results**: Compared with the control group, the serum levels of ALT, AST, HA and C IV increased significantly ($P<0.05$). Compared with the model group, the serum levels of ALT, AST, HA and C IV in the blueberry treatment group and the blueberry intervention group significantly decreased ($P<0.05$). The liver HE staining showed that the four week's subcutaneous injection of carbon tetrachloride oil solution was successful . Compared with the model group, the liver improvement of the rats in the blueberry intervention group was obvious, but the liver improvements of the blueberry treatment group and the natural recovery group were slight. Compared with the control group, the acH3K9, acH3K14 and acH3K18 modification levels in the liver tissues of the blueberry and blueberry intervention group were not significantly different ($P>0.05$) and the model group. AcH3K9, acH3K14 and acH3K18 protein modification levels in the liver tissues of the remaining groups increased ($P<0.01$). Compared with the natural recovery group, the reduction of modification levels of acH3K9, acH3K14 and acH3K18 in the liver tissues of the blueberry and blueberry intervention group were slightly higher than that in the model group ($P<0.05$). **Conclusion**: Treatment of blueberry by gavage can improve partial liver function indexes in rats with liver injury induced by carbon tetrachloride, and the mechanism may be related to its effects on the modification level of histone acetylation in liver tissues of rats.

[**Key words**] rats, Sprague-Dawley; liver function experiment, hepatic fibrosis; blueberry; carbon tetrachloride; histone acetylation

多种病因造成急性肝功能异常是急性肝病的共同病理基础,其主要机制是有毒物质、病毒感染或肝毒性药物等引起的肝损伤[1]。四氯化碳(carbon tetrachloride,CCl_4)诱导肝损伤模型被广泛用于肝坏死、肝纤维化、肝硬化的病因学和组织学等研究,模型还用于护肝药物和药用植物提取物的评估[2-3]中。有研究显示,蓝莓中含量较高的有效成分—花青素是一类天然色素,对人类的健康有着重要的意义,并具有很多生物活性[4-6]。蓝莓作为目前研究较为热门的一种水果,是否能通过改善肝脏相关代谢而减轻肝损伤,目前尚无相关报道,本文拟观察蓝莓对四氯化碳所致肝损伤大鼠组蛋白乙酰化修饰的作用,为下一步实验提供参考依据,现报道如下。

1　材料和方法

1.1　动物与试剂

选择雄性 SD 大鼠 50 只,体质量(160 ± 10)g,动物许可证编号为 1700107,大鼠及饲料由贵州医

科大学实验动物中心提供。食用植物油由市场自购,蓝莓由贵州省黔东南州麻江县蓝莓种植基地提供,组蛋白乙酰化抗体购自 Abcam 公司。

1.2 肝损伤大鼠模型建立及分组

50 只 SD 大鼠分为对照组、模型组、蓝莓治疗组、蓝莓干预组和自然恢复组 5 组,每组 10 只,造模期间无大鼠死亡。对照组,按每 100 g 体重皮下注射 0.3 mL 食用植物油,每隔 3 d 注射 1 次,注射 4 周末处死(共 4 周,$n=10$);余各组组以 40% CCl_4 植物油溶液,同上剂量及时间皮下注射,造模 4 周末处死(共 4 周,$n=10$);蓝莓治疗组,造模 4 周后给予 8 周蓝莓汁灌胃,5 mL/次,每天 2 次(共 12 周,$n=10$);蓝莓干预组,造模前 4 周给予蓝莓汁灌胃同上剂量及时间至 4 周造模结束(共 8 周,$n=10$);自然恢复组,造模 4 周后给予正常饮食 8 周(共 12 周,$n=10$)。各组造模结束后取大鼠血清检测其肝功能和肝纤维化 4 项指标,取大鼠肝脏组织做 HE 染色检测造模是否成功。

1.3 标本采集及检测

对照组和模型组大鼠于实验 4 周结束时、蓝莓干预组大鼠于实验 8 周结束时、蓝莓治疗组和自然恢复组大鼠于实验 12 周结束时,自左髂血管取血检测血清中肝功能[丙氨酰胺基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)2 项指标及肝纤维化中血清透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、血清层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PⅢNP)]4 项;取肝脏组织镜下进行组织观察,剩余肝脏置于 -80 ℃冰箱备用;称取 60 mg 大鼠肝脏组织,参照博奥德(Bioworld)核浆分离试剂盒提取核蛋白,使用 BAC 蛋白定量试剂盒进行核蛋白定量。Western blot 分别取 40 μg 的核蛋白与浆蛋白进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,电泳完成后转移到 PVDF 膜,然后按照常规方法添加一抗和二抗进行孵育,ECL 发光试剂孵育 1 ~2 min 后,使用 BIO - RAD 凝胶成像仪曝光成像,每组实验重复 3 次,检测组蛋白的乙酰化水平(acH3K9、acH3K14、acH3K18 蛋白修饰水平。)

1.4 统计学处理

用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用最小显著性差异法(*LSD* 法)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALT 和 AST 水平

与对照组比较,各组大鼠血清 ALT 及 AST 增高($P<0.05$);与模型组比较,蓝莓治疗组、蓝莓干预组及自然恢复组大鼠血清 ALT 及 AST 均降低($P<0.05$);与蓝莓治疗组比较,蓝莓干预组及自然恢复组大鼠血清 ALT 及 AST 无明显改变($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清 ALT 及 AST 水平($\bar{x}\pm s$,$n=10$)

Tab. 1 Serum levels of ALT and AST in rats of each group

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	25.12 ± 2.66	108.07 ± 9.16
模型组	134.06 ± 11.12$^{(1)}$	247.23 ± 19.32$^{(1)}$
蓝莓治疗组	57.55 ± 6.19$^{(1)(2)}$	146.96 ± 30.19$^{(1)(2)}$
蓝莓干预组	44.86 ± 7.42$^{(1)(2)(3)}$	111.52 ± 8.56$^{(1)(2)(3)}$
自然恢复组	64.91 ± 11.03$^{(1)(2)(3)}$	160.52 ± 25.98$^{(1)(2)(3)}$

$^{(1)}$ 与对照组比较,$P<0.05$;$^{(2)}$ 与模型组比较,$P<0.05$;$^{(3)}$ 与蓝莓治疗组比较,$P>0.05$

2.2 HA、CⅣ、LN 及 PⅢNP 水平

与对照组比较,另外 4 组大鼠血清 HA 和 CⅣ增加($P<0.05$);与模型组比较,蓝莓治疗组、蓝莓干预组大鼠血清 HA 和 CⅣ降低($P<0.05$),自然恢复组大鼠血清 HA 和 CⅣ也降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);与蓝莓治疗组比较,蓝莓干预组大鼠血清 HA 和 CⅣ降低($P<0.05$),自然恢复组大鼠血清 HA 和 CⅣ也降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);与蓝莓干预组比较,自然恢复组大鼠血清 HA 和 CⅣ增加,差异有统计学意义($P<0.01$);各组大鼠血清 LN、PⅢNP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 各组大鼠肝脏组织学观察

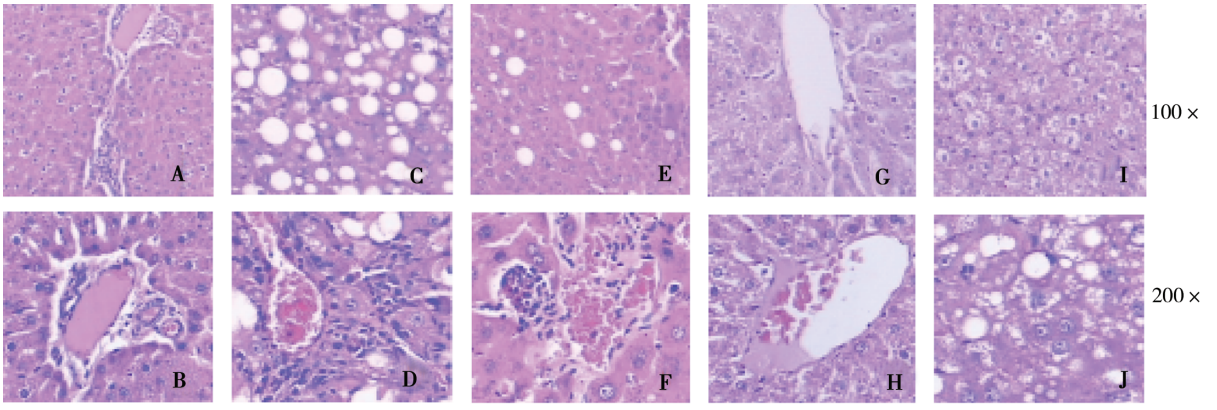
肝脏组织切片 HE 染色可见,对照组大鼠肝脏细胞大小均一,未见脂肪空泡;模型组大鼠肝脏中肝小叶结构异常,部分肝细胞中 - 重度肿胀及脂肪变性,细胞核受到一定挤压,有脂肪空泡形成;蓝莓治疗组大鼠肝脏脂肪变性减轻,可见少许灶状坏死;蓝莓干预组大鼠肝脏中肝小叶结构正常,肝细胞轻度水肿,仅见少许点状坏死;自然恢复组大鼠肝脏中肝小叶尚存在,肝细胞呈中度水肿,可见少量炎症细胞浸润及灶状坏死。见图 1。

表 2　各组大鼠血清 HA、CⅣ、LN 及 PⅢNP 水平($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab. 2　Sserum levels of HA, CⅣ, LN and PⅢNP in rats of each group

组别	HA(μg/L)	LN(μg/L)	PⅢNP(μg/L)	CⅣ(μg/L)
对照组	102.96 ± 2.01	0.23 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.00
模型组	210.25 ± 46.25$^{(1)}$	0.20 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.43 ± 0.05$^{(1)}$
蓝莓治疗组	145.88 ± 8.34$^{(1)(2)}$	0.20 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.29 ± 0.01$^{(1)(2)}$
蓝莓干预组	116.00 ± 7.23$^{(1)(2)(3)}$	0.20 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.01$^{(1)(2)(3)}$
自然恢复组	163.43 ± 8.31$^{(1)(2)(4)}$	0.20 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.36 ± 0.03$^{(1)(2)(3)(4)}$

$^{(1)}$ 与对照组比较,$P<0.05$;$^{(2)}$ 与模型组比较,$P<0.05$;$^{(3)}$ 与蓝莓治疗组比较 $P<0.05$;$^{(4)}$ 与蓝莓干预组比较,$P<0.05$



注:A、B 为对照组;C、D 为模型组;E、F 为蓝莓治疗组;G、H 为蓝莓干预组;I、J 为自然恢复组

图 1　各组大鼠肝脏组织学切片

Fig. 1　Pathological examination of liver slices of rats in each group

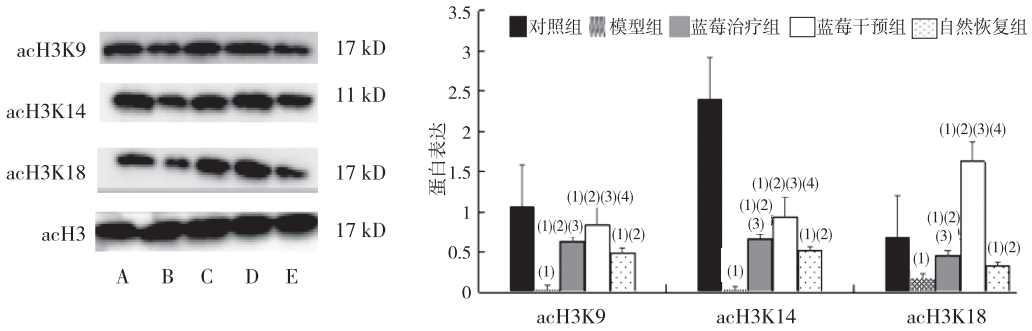
2.4　肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 及 acH3K18 蛋白表达

与对照组比较,模型组、自然恢复组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 蛋白表达降低($P<0.01$),蓝莓治疗组及蓝莓干预组变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。与模型比较,蓝莓治疗组、蓝莓干预组和自然恢复组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 蛋白表达增高,差异有统计学意义($P<0.01$)。与蓝莓治疗组比较,蓝莓干预组大鼠的肝脏组织中这些指标变化不明显($P>0.05$),而自然恢复组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与蓝莓干预组比较,自然恢复组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 和 acH3K18 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 2。

3　讨论

CCl_4 具有肝脏毒性,研究表明其对肝脏的毒性作用与脂质过氧化反应及氧化应激相关。CCl_4 进入肝细胞后可产生多种自由基,并与肝细胞膜、内质网及线粒体膜上的磷脂分子结合,发生脂质过氧化反应,从而损伤相应膜的结构及功能[7-9]。CCl_4 的代谢产物能刺激肝脏的枯否细胞(Kupffer cells)并释放促炎性细胞因子,加重肝脏的损伤[10];肝细胞膜受损后,细胞内的 ALT、AST 溢出,使得血浆中 ALT、AST 增高[11];因而,ALT、AST 增高的程度可作为判断肝细胞损伤严重程度的重要指标[12]。

表观遗传学调控是不通过脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)序列改变就能影响基因表达的、可遗传的调控方式,包括 DNA 甲基化、微小 RNA(microRNA,miRNA)和组蛋白修饰等[13-14]。组蛋白乙酰化是在组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase,HAT)作用下将乙酰基转移到核心组蛋白富含赖氨酸(lysine,K)残基的尾巴上来中和掉组蛋白氨基端赖氨酸残基的正电荷,削弱组蛋白与缠绕在其上的 DNA 之间的接触,产生一个更加开放的染色质环境,有利于转录因子与



注:A 为对照组,B 为模型组,C 为蓝莓治疗组,D 为蓝莓干预组,E 为自然恢复组;(1) 与对照组比较,$P<0.05$;(2) 与模型组比较,$P<0.05$;(3) 与蓝莓治疗组比较 $P<0.05$;(4) 与蓝莓干预组比较,$P<0.05$

图 2 各组大鼠肝脏组织中 acH3K9、acH3K14 及 acH3K18 蛋白表达

Fig. 2 Expressions of acH3K9, acH3K14 and acH3K18 protein in liver tissues of rats in each group

DNA 的结合,从而促进转录[15-16]。

蓝莓,又名越橘,富含蛋白质、脂肪、碳水化合物、膳食纤维和超氧化物歧化酶(SOD),具有抗氧化性、清除氧自由基的作用,对肿瘤、高脂血症和肥胖等多种疾病有一定的效果[17]。Kalt 等[18]将蓝莓饲养猪后,发现肝、眼、脑均含有花青素。

本研究发现,模型组大鼠血清 ALT、AST 含量及血清 HA、CⅣ含量均较对照组大鼠显著升高,肝组织病理学检测发现模型组大鼠肝细胞空泡样变严重,提示大鼠肝损伤模型复制是成功的;而蓝莓治疗组及蓝莓干预组大鼠上述指标较模型组均有不同程度下降,且以蓝莓干预组更为明显,提示蓝莓可在一定程度上改善大鼠的肝功能及肝损伤,但具体机制尚不清楚。Rimando 等[19]发现蓝莓中含有具有抗氧化作用的物质的存在。还有研究发现蓝莓对大鼠肝纤维化的抑制可能与增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的活性,从而抑制血小板源性生长因子-B,减少细胞外基质的生成有关[20]。本研究发现蓝莓可使得 CCl_4 所致的肝纤维化大鼠中肝功能得以恢复,并能使得其的 acH3K9、acH3K14、acH3K18 修饰水平上调。因此,蓝莓能使 CCl_4 所致的肝损伤大鼠的损伤程度得以一定的恢复,推测可能与蓝莓改善了大鼠肝组织中组蛋白乙酰化修饰水平有关,其机制需要进一步的探讨。

4 参考文献

[1] YU H, ZHENG L, YIN L, et al. Protective effects of the total saponins from Dioscorea nipponica Makino against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice through suppression of apoptosis and inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 19(2): 233-244.

[2] LEE C H, PARK S W, KIM Y S, et al. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(10): 1898-1904.

[3] YE J F, ZHU H, ZHOU Z F, et al. Protective mechanism of andrographolide against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(11): 1666-1670.

[4] HUANG W Y, ZHANG H C, LIU W X, et al. Survey of antioxidant capacity and phenolic composition of blueberry, blackberry, and strawberry in Nanjing[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13(2): 94-102.

[5] YOSHIMURA Y, ENOMOTO H, MORIYAMA T, et al. Visualization of anthocyanin species in rabbiteye blueberry Vaccinium ashei by matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry[J]. Anal Bioanal Chem, 2012, 403(7): 1885-1895.

[6] KOCIC B, FILIPOVIC S, NIKOLIC M, et al. Effects of anthocyanins and anthocyanin-rich extracts on the risk for cancers of the gastrointestinal tract[J]. J BUON, 2011, 16(4): 602-608.

[7] WEBER L W, BOLL M, STAMPFL A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model[J]. Crit Rev Toxicol, 2003,33(2):105 – 136.

[8] PRAMYOTHIN P, JANTHASOOT W, PONGNIMITPRASERT N,et al. Hepatotoxic effect of (+)usnic acid from Usnea siamensis Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria[J]. J Ethnopharmacol, 2004,90(2 – 3):381 – 387.

[9] INGAWALE D K, MANDLIK S K, NAIK S R. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014,37(1):118 – 133.

[10] LIN X, HUANG R, ZHANG S, et al. Methyl helicterate protects against CCl4-induced liver injury in rats by inhibiting oxidative stress, NF-κB activation, Fas/FasL pathway and cytochrome P4502E1 level[J]. Food Chem Toxicol, 2012,50(10):3413 – 3420.

[11] DONG D, ZHANG S, YIN L,et al. Protective effects of the total saponins from Rosa laevigata Michx fruit against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. Food Chem Toxicol, 2013,62:120 – 130.

[12] LEE H S, KIM H H, KU S K. Hepatoprotective effects of Artemisiae capillaris herba and Picrorrhiza rhizoma combinations on carbon tetrachloride-induced subacute liver damage in rats[J]. Nutr Res, 2008,28(4):270 – 277.

[13] HABU Y,MATHIEU O,TARIQ M,et al. Epigenetic regulation of transcription in intermediate heterochromatin[J]. J Biol Chem, 2007,282(18):13854 – 13863.

[14] KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell, 2007,128(4):693 – 705.

[15] BINDA O. On your histone mark, SET, methylate[J]. Epigenetics, 2013,8(5):457 – 463.

[16] SANTOS-ROSA H, CALDAS C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer[J]. Eur J Cancer, 2005,41(16):2381 – 2402.

[17] KONG J M, CHIA L S, GOH N K, et al. Analysis and biological activities of anthocyanins[J]. Phytochemistry, 2003,64(5):923 – 933.

[18] KALT W, BLUMBERG J B, MCDONALD J E,et al. Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs[J]. J Agric Food Chem, 2008,56(3):705 – 712.

[19] RIMANDO A M, KALT W, Magee JB,et al. Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries[J]. J Agric Food Chem, 2004,52(15):4713 – 4719.

[20] WANG Y P, CHENG M L, ZHANG B F,et al. Effects of blueberry on the expression of PPARγ and PDGF-B in rat hepatic fibrosis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013,93(3):218 – 221.

(2018-03-28 收稿,2018-06-15 修回)

中文编辑: 文箐颍; 英文编辑: 雷　妍