网络出版时间:2022-06-28 9:03 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20220624.1740.017.html

白藜芦醇改善野百合碱所致大鼠肝损伤机制的初步研究

卫 霞[1,2],宋育林[1,2],涂倩倩[1,2],徐 魁[3]

摘要 **目的** 探讨沉默信息调节因子1(SIRT1)激动剂白藜芦醇对野百合碱所致肝窦阻塞综合征的保护作用及其可能机制。**方法** 32只雄性SD大鼠随机分为对照组(8只)、野百合碱组(12只)和白藜芦醇组(12只)。野百合碱组和白藜芦醇组给予野百合碱(160 mg/kg)单次灌胃;白藜芦醇组于野百合碱灌胃前1 d开始每天给予白藜芦醇溶液(30 mg/kg)腹腔注射。在给予野百合碱2 d后结束实验。检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBiL)和肝组织内谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)水平,观察肝脏病理变化,应用Western blot检测肝脏SIRT1、HIF-1α和VEGF蛋白的表达水平。**结果** 与对照组相比,野百合碱组大鼠单次灌胃后血清ALT、AST及TBiL有所升高(均$P<0.01$),肝脏GSH水平降低($P<0.01$)、MDA升高($P<0.01$);肝脏组织病理学可见肝细胞排列紊乱,并出现变性、坏死,肝窦淤血扩张,中央静脉内皮损伤,SIRT1蛋白的表达水平降低($P<0.01$),HIF-1α和VEGF蛋白的表达水平有所增加($P<0.01$)。使用白藜芦醇干预后,血清ALT、AST、TBiL指标下降($P<0.05$或$P<0.01$),肝脏GSH水平升高($P<0.01$)、MDA降低($P<0.01$),并可以抑制野百合碱引起的肝脏病理损伤,SIRT1蛋白的表达水平升高($P<0.01$),HIF-1α和VEGF蛋白表达下调($P<0.01$)。**结论** 白藜芦醇可以改善野百合碱引起的大鼠肝窦阻塞综合征,其机制与激活SIRT1、抑制HIF-1α/VEGF信号通路及抗氧化应激相关。

关键词 野百合碱;肝损伤;白藜芦醇;SIRT1;HIF-1α;氧化应激;大鼠
中图分类号 R 575;R 99
文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)07-1111-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.018

在中国,土三七等中草药是肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome,HSOS)的主要致病因素[1]。HSOS确切的发病机制不明,目前认为谷胱甘肽(glutathione,GSH)耗竭[2]、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)[3]等均与其相关。白藜芦醇(resveratrol,RES)是一种多酚类物质,多种植物中存在,被认为是沉默信息调节因子1(silent information regulator 1,SIRT1)的一种有效的激活剂[4],具有激活SIRT1、抗氧化、抗炎等多个方面的作用[4-5],并在多种肝脏疾病中具有保护肝脏作用[5]。白藜芦醇被证实能够通过抑制HIF-1α/VEGF信号通路来减轻肝脏缺

2022-05-18 接收
基金项目:安徽高校自然科学研究项目(编号:KJ2016A337);2016-2018年安徽高校科研平台创新团队建设项目(编号:皖教秘科[2015]49号)
作者单位:[1]安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022
[2]安徽省消化系统疾病重点实验室,合肥 230022
[3]安徽医科大学附属六安医院消化内科,六安 237016
作者简介:卫 霞,女,硕士研究生;
宋育林,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:ylsongcn@163.com

---

of human ovarian cancer cells. ***Methods*** Ovarian cancer cisplatin resistant cell line SKOV3/DDP was used. Cells were divided into five groups: blank control group, negative control group (containing 12.5 μg/ml liposome), cisplatin group (4 μg/ml), LC group (20 μg/ml), and combined group (cisplatin (4 μg/ml) + LC (20 μg/ml). Cell proliferation was detected by CCK8 assay, the content of cisplatin in cells was detected by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry(HPLC-MS), and apoptosis was detected by flow cytometry. The level of P-glycoprotein (P-gp) mRNA was detected by qRT-PCR and the expression of P-gp protein was detected by immunohistochemistry and Western blot. ***Results*** The cell proliferation ability of the combination group was the lowest while the apoptosis rate was the highest ($P<0.05$) among the groups. HPLC-MS showed that the content of cisplatin in combined group was higher than that in cisplatin group ($P<0.05$). P-gp mRNA and protein in the combined group were down-regulated ($P<0.05$). ***Conclusion*** LC can reduce cisplatin resistance of human ovarian cancer cell line SKOV3/DDP by inhibiting the expression of P-gp.

Key words ovarian cancer; cisplatin resistance; liposome curcumol; P-gp

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

损再灌注损伤[6]，但其在 HSOS 的发病过程中能否发挥作用目前尚未可知。为此，本研究通过建立野百合碱（monocrotaline，MCT）导致的 HSOS 大鼠模型，探讨对白藜芦醇对 MCT 所致的大鼠 HSOS 的影响及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 32 只健康雄性 Sprauge-Dawley（SD）大鼠，等级：SPF 级，6 周龄，重量（210 ± 30）g，购于北京斯贝福公司，许可证号：SCXK（京）2019-0010。

1.2 主要实验试剂及仪器 野百合碱、白藜芦醇均购自美国 MCE 制药有限公司；丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）检测试剂盒为罗氏诊断产品（上海）有限公司生产，总胆红素（total bilirubin，TBiL）检测试剂盒为上海科华生物工程股份有限公司产品；GSH 试剂盒、丙二醛（malondialdehyde，MDA）试剂盒、考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒均为南京建成生物工程研究所制造；SIRT1、HIF-1α、VEGF、GAPDH 抗体均购自合肥朵能生物科技有限公司（货号：AB0208501、AB0146701、AB013301、AB010301）；二抗系 Proteintech 公司产品［山羊抗小鼠二抗货号：SA00001-1；山羊抗兔二抗货号：SA00001-2］。Roche Cobas 8000 全自动生化分析仪购自瑞士 Roche 公司；酶标仪产自美国 Thermo 公司；紫外可见分光光度计购于上海菁华公司；SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒购自 Solarbio 公司；垂直、转移电泳槽均购于上海天能公司；化学发光成像分析系统 ZF-670 产自上海嘉鹏公司。

1.3 实验方法 32 只雄性 SD 大鼠随机分为三组：对照（Control）组 8 只、野百合碱（MCT）组 12 只，白藜芦醇（RES）组 12 只。MCT 组和 RES 组均给予 MCT 160 mg/kg 单次灌胃，对照组给予相应剂量的溶剂灌胃处理，RES 组于灌胃前 1 d 起每天予以 RES 溶液 30 mg/kg 腹腔注射给药；对照组和 MCT 组予以相应剂量的溶剂进行相同处理。所有大鼠在行 MCT 灌胃处理 2 d 后处死。处死前予以隔夜禁食，称重后麻醉处理，再腹主动脉采血和取出肝脏。全血室温下静置 2 h 后离心，提取上层血清 -80 ℃冰箱冻存。肝脏取出后称量肝湿重，计算肝指数（%）=（肝脏湿重/处死前大鼠体质量）×100%，10% 福尔马林缓冲液固定的部分肝左叶留做病理学检查，余肝脏组织于液氮中暂存，后转移至 -80 ℃冰箱贮存。

1.4 肝功能指标检测 全自动生化分析仪检测大鼠血清 ALT、AST、TBiL 水平。

1.5 肝组织匀浆检测 GSH、MDA 含量 剪取一定量的肝组织，洗涤干净后每克组织加入 9ml 的 0.9% 氯化钠溶液，冰浴条件下制备 10% 肝组织匀浆，离心后提取上清液，-20 ℃冰箱保存待测。按照试剂盒说明书步骤操作，分别采用微板法和硫代巴比妥酸法检测 GSH 和 MDA，考马斯亮兰法测定肝组织总蛋白。

1.6 HE、Masson 染色观察肝组织形态 经福尔马林固定的肝组织经常规脱水、包埋、切片后按步骤行 HE 和 Masson 染色。于电子显微镜下观察并拍照，按 Dleve[7] 病理评分标准打分，根据各项积分之和分为轻、中、重度 HSOS。

1.7 蛋白免疫印记法检测肝组织中 SIRT1、HIF-1α、VEGF 蛋白表达水平 取部分大鼠肝组织匀浆，离心，提取总蛋白，后按步骤行凝胶电泳，再经电转与封闭，一抗及相应浓度分别为：SIRT1 抗体（1∶250）、HIF-1α 抗体（1∶250）、VEGF 抗体（1∶200）。4 ℃环境下孵育过夜，二抗于室温下孵育 2 h，以 GAPDH（1∶2 000）作为此次实验的内参，使用化学发光仪显影，Image J 软件分析所获得的数据，结果以光密度值比值（目的蛋白/内参蛋白）形式表示。

1.8 统计学处理 本次实验所获得的所有数据均使用 SPSS 23.0 软件分析。对符合正态分布的计量资料采用单素方差分析，组间比较采用 LSD-t 法；方差不齐的计量资料则采用多组秩和检验，组间比较采用 Bonferroni 校正法。等级资料间的比较采用秩和检验。实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况及肝指数变化 在实验期间，与 Control 组大鼠相比，MCT 组和 RES 组大鼠逐渐出现不同程度的食欲减退、行动缓慢、毛色暗淡、反应迟钝，解剖后可见肠道淤血水肿及腹腔积液，且 MCT 组大鼠较 RES 组整体情况更差，至实验结束，各组均无大鼠死亡。MCT 组大鼠处死前体质量、肝湿重及肝指数较 Control 组均有所增加（$P < 0.01$），RES 组三种指标均较 MCT 组有所减少（$P < 0.01$）。见表 1。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 各组大鼠重量情况变化($\bar{x} \pm s$)

组别	数量	处死前体质量(g)	肝脏湿重(g)	肝指数(%)
Control	8	214.80±8.12	7.47±0.79	3.47±0.32
MCT	12	248.65±8.67**	11.79±0.92**	4.74±0.22**
RES	12	233.63±14.14##	10.10±0.69##	4.32±0.17##
F 值		22.936	69.007	72.944
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

与 Control 组比较: $^{**}P<0.01$; 与 MCT 组比较: $^{\#\#}P<0.01$

2.2 各组大鼠血清肝功能变化 与 Control 组相比,MCT 组大鼠 ALT、AST、TBiL 均有所升高(均 $P<0.01$),而在使用 RES 干预后各指标均有降低($P<0.05$,$P<0.05$,$P<0.01$)。见表2。

表2 各组大鼠各组大鼠血清 ALT、AST、TBiL 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	数量	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBiL(μmol/L)
Control	8	38.00±10.41	125.25±33.01	1.29±0.16
MCT	12	660.33±189.93**	1 983.25±722.49**	5.49±1.21**
RES	12	366.83±164.82#	1 059.25±362.85#	2.56±0.56##
χ^2 值		23.394	23.612	27.318
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

与 Control 组比较: $^{**}P<0.01$; 与 MCT 组比较: $^{\#}P<0.05$; $^{\#\#}P<0.01$

2.3 各组大鼠肝组织氧化应激相关指标 GSH、MDA 的变化 与 Control 组相比,MCT 处理后大鼠肝脏组织中 GSH 下降,MDA 上升(均 $P<0.01$)。使用白藜芦醇干预后 GSH 水平提高,MDA 水平降低(均 $P<0.01$)。见表3。

表3 各组大鼠肝组织 GSH、MDA 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	数量	GSH(μmol/gprot)	MDA(nmol/mgprot)
Control	8	4.70±0.21	2.95±0.16
MCT	12	2.79±0.20**	4.31±0.17**
RES	12	3.80±0.27##	3.73±0.33##
F 值		167.497	77.352
P 值		<0.01	<0.01

与 Control 组比较: $^{**}P<0.01$; 与 MCT 组比较: $^{\#\#}P<0.01$

2.4 各组大鼠肝脏病理损伤变化 Control 组大鼠肝脏 HE 和 Masson 染色所见结构符合正常大鼠肝脏病理表现,肝小叶结构完整。MCT 组大鼠可见肝窦淤血扩张、中央静脉内皮损伤、内皮下出血及胶原纤维沉积,肝细胞出现变性、坏死及排列紊乱。RES 组大鼠肝脏病理变化较 MCT 组得到改善,本实验表明使用白藜芦醇处理能有效减轻 HSOS 的严重程度。见表4、图1。

表4 各组大鼠肝组织病理评分

组别	数量	正常	轻度 HSOS	中度 HSOS	重度 HSOS
Control	8	8	0	0	0
MCT	12	0	0	9	3
RES	12	0	11	1	0
χ^2 值			28.560		
P 值			<0.01		

2.5 各组大鼠肝脏 SIRT1、HIF-1α 以及 VEGF 蛋白表达水平 与 Control 组相比,MCT 组大鼠肝脏 SIRT1 蛋白表达减少,而 HIF-1α 和 VEGF 蛋白的表达增加(均 $P<0.01$)。与 MCT 组比较,RES 组中,SIRT1 蛋白增多,HIF-1α 和 VEGF 蛋白含量减少。见图2。

3 讨论

HSOS 是一种终末肝小静脉闭塞性小静脉炎,病理表现主要为肝窦和中央静脉向心性、非血栓性阻塞,临床表现与其他类型肝脏疾病相似,缺乏特异性[8]。中国引起 HSOS 的常见药物有土三七等,其主要致病成分为吡咯里西啶生物碱(pyrrolizidine alkaloids,PAs),PAs-HSOS 在不同疾病阶段具有不同的病理表现,最初可见肝窦Ⅲ区内皮细胞损伤、坏死和脱落,并与血液中的红、白细胞共同沉积于 Disse 腔隙,使小静脉管壁增厚,管腔变窄和闭塞,又被称为肝小静脉闭塞症,后期大量细胞外基质沉积,引起肝血窦和小静脉的胶原纤维化[2]。关于 PAs-HSOS 动物模型的建立,目前最常用的方法为 MCT 160 mg/kg 单次灌胃法[9]。该实验中,采用 MCT 160 mg/kg 单次灌胃后检测大鼠血清肝功能指标异常,肝脏病理出现细胞排列紊乱,其间伴有变性、坏死,肝窦出现淤血扩张,合并有中央静脉内皮损伤,与文献[9]报道的损伤表现相符,表明本实验成功复制出 MCT 诱导的大鼠 HSOS 模型。

VEGF 与细胞表面受体结合后发挥调节内皮细胞的通透性的作用,并有利于内皮细胞的增殖、迁移和存活[10]。在使用土三七造模的小鼠实验中,可以观察到 VEGF 蛋白和 mRNA 表达水平较正常组均有所提高[3],该实验中,MCT 组大鼠 VEGF 表达含量较 Control 组增加,说明 VEGF 参与 PAs-HSOS 发病过程。Mizrahi et al[11] 的实验观察到使用人源化的 VEGF 单克隆抗体-贝伐单抗干预,可以减轻奥沙利铂诱导的肝窦内皮细胞损伤,提示抑制 VEGF 可能对 HSOS 具有保护作用。

SIRT1 主要存在于细胞核中,在体内广泛表达,通过去乙酰化各种组蛋白/非组蛋白的赖氨酸残基来调控多种基因表达,做为 SIRT1 激动剂,白藜芦醇

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

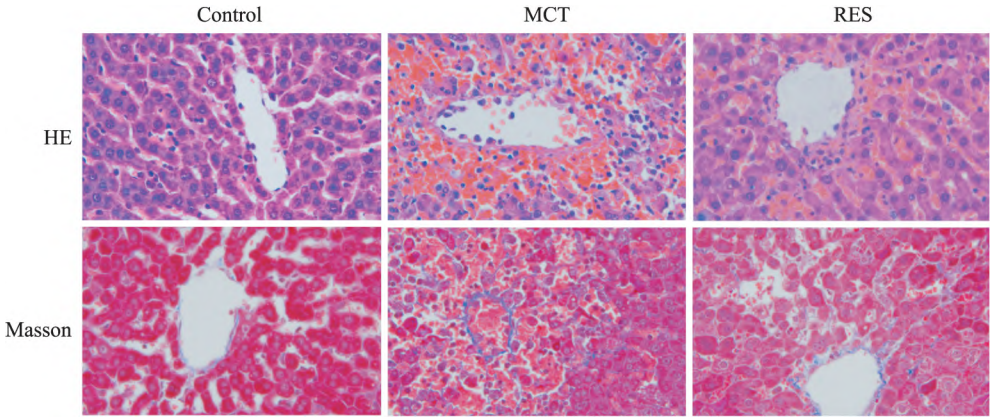

图1 各组大鼠肝脏病理变化情况 HE **染色和** Masson **染色** ×400

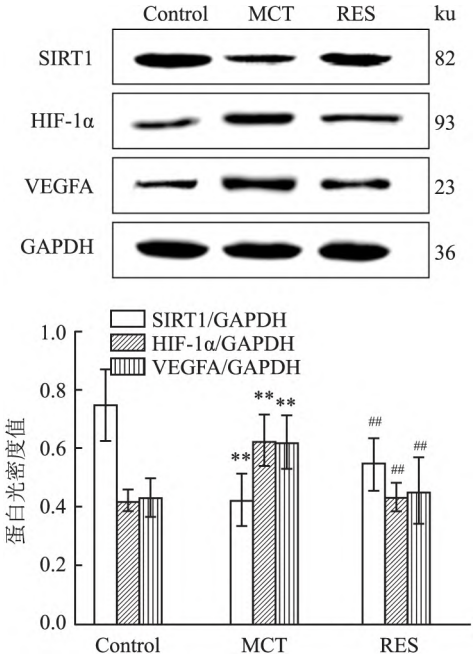

图2 各组大鼠肝组织 SIRT1、HIF-1α、VEGF 蛋白表达情况
与 Control **组比较:** $^{**}P<0.01$; **与** MCT **组比较:** $^{\#\#}P<0.01$

能够在体内环境中促进 SIRT1 与底物分子结合，从而增强其去乙酰化能力[12]。SIRT1 能够在 Lys709 位置上去乙酰化抑制 HIF-1α 的表达，使 HIF-1α 去乙酰化失活，从而参与调控氧化应激、细胞凋亡、能量代谢等多个过程，发挥其重要作用[13]。活性 HIF-1α 分子能够激活 VEGF 并使其稳定表达，在血管形成的过程中发挥重要调节作用[14]。在一项缺血再灌注性肝损伤研究[6]中，于再灌注前 30 min 对大鼠行白藜芦醇预处理，观察到 HIF-1α、VEGF 的表达被抑制，结合血清学指标检测及病理学观察大鼠肝损伤得到改善。该实验中，白藜芦醇组大鼠的 SIRT1 表达水平较 MCT 组提高，同时 HIF-1α 和 VEGF 的表达减少，大鼠肝功能损伤指标有所好转，病理损伤程度改善，说明白藜芦醇能够通过上调 SIRT1 的表达，抑制 HIF-1α/VEGF 信号通路对 MCT 所致的 HSOS 起保护作用。

目前认为 PAs 经胃肠道吸收后主要被肝脏内细胞色素 P40 酶系代谢，其代谢产物与 GSH 结合后解毒，或蛋白质反应生成毒性吡咯蛋白加合物；肝窦内皮细胞内的 GSH 含量较低，容易受到反映性代谢产物的影响，导致 GSH 严重消耗和吡咯蛋白加合物生成增加[2]。在该实验中，野百合碱处理后大鼠肝组织匀浆检测 GSH 较 Control 组降低，MDA 升高，说明 GSH 不足引发的氧化应激损伤是 HSOS 的重要发病机制。通过抑制氧化应激损伤，提升肝细胞内的 GSH 水平能够有效减轻野百合碱诱导的 HSOS[15]。该实验发现，在使用白藜芦醇干预后，肝功能损伤相关指标下降，大鼠肝组织 GSH 水平提高，MDA 降低，HSOS 病理学评分也有所改善，说明白藜芦醇可以通过升高肝脏 GSH 水平、减少 MDA 的表达，保护野百合碱引起的肝损伤。

综上，本研究表明，白藜芦醇能够通过增加 SIRT1 的表达，抑制 HIF-1α/VEGF 信号通路及抗氧化应激损伤来保护 MCT 引起的大鼠肝损伤，这将为有效防治含 PAs 的中草药引起的肝损伤提供重要的理论依据和治疗靶点。

参考文献

[1] 任晓非，许建明，诸葛宇征，等. 土三七相关肝窦阻塞综合征的全国多中心临床调研分析[J]. 中华消化杂志，2017，37(8)：513－22.

[2] Yang X Q，Ye J，Li X，et al. Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome：Pathogenesis，clinical manifestations，diagnosis，treatment，and outcomes[J]. World J Gastroenterol，2019，5(28)：3753－63.

[3] 杨 丽，王向阳，徐晓平，等. 血管内皮生长因子表达与丹参预

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

防肝小静脉闭塞病机制的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(7):731-4.
[4] Cao W, Dou Y, Li A. Resveratrol Boosts Cognitive Function by Targeting SIRT1[J]. Neurochem Res,2018;43(9):1705-13.
[5] McGill M R, Du K, Weemhoff J L, et al. Critical review of resveratrol in xenobiotic-induced hepatotoxicity[J]. Food Chem Toxicol,2015,86:309-18.
[6] Zhang M, Li W, Yu L, et al. The suppressive effect of resveratrol on HIF-1α and VEGF expression after warm ischemia and reperfusion in rat liver[J]. PLoS One,2014,9(10):e109589.
[7] DeLeve L D, McCuskey R S, Wang X, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease[J]. Hepatology,1999,29(6):1779-91.
[8] de Lédinghen V, Villate A, Robin M,et al. Sinusoidal obstruction syndrome[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2020,44(4):480-5.
[9] Kumar A, Palek R, Liska V. A critical analysis of experimental animal models of sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Clin Exp Hepatol,2019,9(3):345-53.
[10] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell,2019,176(6):1248-64.
[11] Mizrahi J D, Overman M J. Bevacizumab as a chemoprotectant: reducing oxaliplatin induced hepatic sinusoidal injury[J].? Oncotarget,2018,9(79):34857-8.
[12] Gomes B A Q, Silva J P B, Romeiro C F R,et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in alzheimer's disease: role of SIRT1[J]. Oxid Med Cell Longev,2018,2018:8152373.
[13] Ryu D R, Yu M R, Kong K H, et al. Sirt1-hypoxia-inducible factor-1α interaction is a key mediator of tubulointerstitial damage in the aged kidney[J]. Aging Cell,2019,18(2):e12904.
[14] 韩晓宇,师永红. 低氧诱导因子-1α参与肿瘤血管形成的生物学机制研究进展[J]. 疾病监测与控制,2021,15(1):77-80.
[15] Huang Z, Sheng Y, Chen M, et al. Liquiritigenin and liquiritin alleviated MCT-induced HSOS by activating Nrf2 antioxidative defense system[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2018,355:18-27.

A preliminary study on the mechanism of resveratrol in improving rat liver injury induced by monocrotaline

Wei Xia[1,2], Song Yulin[1,2], Tu Qianqian[1,2], Xu Kui[3]
([1]*Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230022; [2]*The Key laboratory of digestive disease of Anhui Province, Hefei* 230022; [3]*Dept of Gastroenterology, Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an* 237016)

Abstract ***Objective*** To investigate the protective effect and mechanisms of silent information regulator 1(SIRT1) agonist resveratrol on monocrotaline-induced Hepatic sinusoidal obstruction syndrome(HSOS) in rats. ***Methods*** Thirty-two male Sprauge-Dawley(SD) rats were randomly divided into three group, with 8 rats in the control group and 12 rats in each of the monocrotaline group and resveratrol group. The monocrotaline group and resveratrol group were given monocrotaline (160 mg/kg) by single gavage. The resveratrol group was intraperitoneally injected with resveratrol solution [30 mg/(kg·d)] one day before intragastric administration. The experiment was terminated 2 days after the monocrotaline administration. Serum alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), total bilirubin(TBiL), glutathione(GSH) and malondialdehyde(MDA) in liver homogenate were detected. The pathological change of liver tissue was observed. The protein expression levels of SIRT1, hypoxia-inducible factor-1α(HIF-1α), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in liver were detected by Westernblot. ***Results*** Compared with the control group, the serum ALT, AST and TBiL in monocrotaline group increased(all $P<0.01$), GSH in liver homogenate decreased ($P<0.01$), MDA increased($P<0.01$). Disordered arrangement, degeneration and necrosis of liver cells, congestion and dilation of hepatic sinuses and damage of central vein endothelium were observed. SIRT1 decreased ($P<0.01$), HIF-1α and VEGF protein expression increased(all $P<0.01$). After resveratrol treatment, serum ALT, AST and TBiL obviously decreased($P<0.05$; $P<0.05$; $P<0.01$). GSH in liver homogenate increased ($P<0.01$), MDA decreased($P<0.01$). And resveratrol also could inhibit the liver pathological damage caused by monocrotaline. SIRT1 protein expression increased ($P<0.01$), HIF-1α and VEGF protein expression also decreased(all $P<0.01$). ***Conclusion*** Resveratrol can improve Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by monocrotaline in rats, and the mechanism is related to its activation of SIRT1, inhibition of HIF-1α/VEGF signaling pathway and antioxidanion.

Key words monocrotaline; liver injury; resveratrol; SIRT1; HIF-1α; oxidative stress; rat

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net