

185-188

16种药物对卡介苗加脂多糖引起小鼠免疫性肝损伤的作用<sup>1</sup>

R975.5

杨天健, 魏怀玲, 刘耕陶<sup>2</sup> (中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050, 中国)

## Effects of 16 drugs on immunological liver injury induced by BCG + lipopolysaccharides in mice

YANG Tian-Jian, WEI Hua-Lin, LIU Geng-Tao<sup>2</sup>  
(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of  
Medical Sciences & Peking Union Medical College  
Beijing 100050, China)

**KEY WORDS** BCG vaccine; lipopolysaccharides;  
liver; interferon alfa-2a; vidarabine phosphate;  
hepatocyte growth factor; biphenyl dimethyl  
dicarboxylate; cyclophosphamide; biphenyl com-  
pounds

**AIM:** To evaluate anti-hepatitis drugs.  
**METHODS:** Mice were injected iv with viable BCG  
 $5 \times 10^7$  (live) bacilli/mouse, after 10 d, iv  
lipopolysaccharides (LPS) 5-10  $\mu\text{g}$ /mouse.  
Serum aminotransferase levels and liver tissue were  
examined 10 h after iv LPS. Sixteen drugs were  
evaluated in this model. **RESULTS:** The level of  
AlaAT and AspAT were increased markedly.  
Submassive necrosis and infiltrations of granulocytes  
and lymphocytes were seen, which were not  
recovered till 14 d after iv LPS. Administration of  
interferon  $\alpha$ -2a, Ara-AMP, hepatocyte growth  
factor, biphenyl dimethyl dicarboxylate, bicyclol,  
prednisolone, and cyclophosphamide for 10 d prior  
to iv LPS suppressed the elevation of serum AlaAT  
and AspAT. **CONCLUSION:** The model of  
immunological liver injury reproduced by iv BCG  
+ LPS in mice may be used for evaluating anti-  
hepatitis drugs

**关键词** 卡介苗; 脂多糖; 肝; 干扰素  $\alpha$ -2a;  
阿糖腺苷磷酸; 肝细胞生长因子; 联苯双酯;  
环磷酰胺; 联苯化合物

**目的:** 建立小鼠免疫性肝损伤模型, 用于治肝炎  
药的筛选。 **方法:** 给小鼠 iv 卡介苗 (BCG) 约  
 $5 \times 10^7$  个活菌/0.2 mL/只后 10 d, 再 iv 脂多糖  
(LPS) 5-10  $\mu\text{g}$ /0.2 mL/只, 测定血清转氨酶水  
平及肝组织损伤的程度。 **结果:** 给小鼠 iv BCG 后  
10 d, 再 iv LPS, 12 h 内 AlaAT 水平明显升高。  
肝组织出现炎性细胞浸润、小叶坏死、肉芽肿形  
成, 至 14 d 肝损伤尚未完全恢复。 基因工程干  
扰素  $\alpha$ -2a、肝细胞生长因子、阿糖腺苷单磷酸、双  
环醇、联苯双酯、环磷酰胺及氢化泼尼松能减轻  
BCG+LPS 所致肝损伤。 **结论:** iv BCG 和 LPS 能  
引起小鼠免疫性肝损伤, 此模型可用于评价治肝  
炎药的作用。

免疫系统在肝炎的发病过程中有重要作用,  
尤其是慢性肝炎、肝硬化、酒精中毒性及药物性  
肝损伤<sup>[1,2]</sup>。 虽然肝细胞膜脂蛋白 (LSP) 可造成  
自身免疫性肝损伤<sup>[3]</sup>, 但复制过程缓慢, 需要 4-  
6 个月时间, 且重现性差。 因此, 建立一种新的  
免疫性肝炎模型, 以便从免疫途径寻找治疗病毒  
性肝炎药和研究治肝炎药作用的免疫机制是十分  
必要的。 动物感染寄生虫、细菌及病毒后, 对内  
毒素主要成分脂多糖 (LPS) 非常敏感, 致死剂量明  
显降低<sup>[4]</sup>。 小鼠和大鼠感染卡介苗 (BCG) 或丙酸  
杆菌后, 注射 LPS 可引起血清谷丙转氨酶  
(AlaAT) 和谷草转氨酶 (AspAT) 水平升高<sup>[5,6]</sup>, 其  
损伤机制可能是因 BCG+LPS 后激活致敏 T 淋巴  
细胞尤其是巨噬细胞 (肝内库普弗细胞), 释放大  
量细胞因子, 造成肝细胞损害<sup>[7]</sup>, 故与四氯化碳  
等毒物所致的肝损伤表现大不相同。 本研究观察  
16 种药对这一模型的影响。

## MATERIALS AND METHODS

**小鼠** 实验所用小鼠由中国医学科学院实验动物中心  
提供。 在比较不同品种小鼠对免疫性肝损伤的敏感性实  
验中用昆明、C<sub>57</sub>BL/6 及 BALB/c 种小鼠。 在比较性别  
对 BCG 加 LPS 的敏感性实验中用 ♂ 和 ♀ 昆明种小鼠, 其

<sup>1</sup> Project supported by grant (No 85-922-01-08) from the State  
Pharmaceutical Administration of China.

<sup>2</sup> Correspondence to Prof LIU Geng-Tao.

Received 1995-10-31

Accepted 1996-11-12

余实验均用昆明种小鼠, 小鼠体重均为  $20 \pm 2$  g.

**药品** 卡介苗 (BCG vaccine) 购自北京生物制品研究所, 每 mL 含  $3 \times 10^8$  个活菌 (相当于  $80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  $4^\circ\text{C}$  保存, 使用时用生理盐水稀释成  $25 \times 10^{10}$  个  $\text{BCG} \cdot \text{L}^{-1}$ . LPS 为 Sigma 公司产品. 干扰素  $\alpha$ -2a 系卫生部长春生物制品研究所生产, 阿糖腺苷单磷酸 (Ara-AMP) 和植物血凝素 (PHA) 由广东省药物研究所制药厂生产, 联苯双酯 (biphenyldimethyl dicarboxylate, DDB) 和双环醇 (bicyclol) 由我所研制, 丹参总酚酸由我所植化室黎连娘提供, 猪苓 *Polyporus umbellatus* (Pers) 多糖和甘草甜素 (强力宁) 注射液由江苏连云港东风制药厂出品. 肝细胞生长因子 (HGF) 广东阳江制药厂产品. 云芝 *Coriolus versicolor* (Fr) 肝泰长春制药厂产品. 五仁醇 (*Fructus Schizandrae*) 抚顺市制药厂产品. 垂盆草 (*Sedum sarmentosum* Bunge) 上海静安中药厂产品. 齐墩果酸由原湖南医学院提供. 除注射液外其它药品临时用 0.2% CMC-Na 配制, ig.

**肝炎模型的建立** 每组 10 只小鼠, 由尾静脉 iv 0.2 mL 内含不同剂量 BCG, 10 d 后 iv LPS  $10 \mu\text{g}/\text{鼠}$ , 10 h 后杀鼠, 用改良金氏法<sup>[5]</sup>测定血清 AlaAT 和 AspAT, 取同一叶小块肝组织做病理切片检查. 按炎症、变性、坏死程度分为 4 级: 0 级, 没有损伤; 1 级, 轻度损伤; 2 级, 中度损伤; 3 级, 严重损伤. 电镜观察的肝组织, 在  $4^\circ\text{C}$  用 2.5% 戊二醛固定 2 h, 1% 四氧化锇再固定 2 h, 不同浓度乙醇 (70-100%) 脱水, Epon 100 包埋, LKBIV 型超薄切片机制切片, 电镜下观察病理变化.

**16 种药的作用** 每组 10 只小鼠, BCG 加 LPS 对照组及各给药组于 iv BCG 约  $5 \times 10^7$  个活菌/鼠后次日分别给予不同药物处理, 各药剂量如下: 基因工程干扰素  $\alpha$ -2a  $0.5-1 \text{ MIU} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, Ara-AMP  $25, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, HGF  $20, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, 五仁醇  $5, 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 联苯双酯  $75, 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 双环醇  $75, 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 丹参总酚酸  $100, 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 猪苓多糖  $20, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, 云芝肝泰  $0.75, 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  po, 垂盆草  $5, 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 齐墩果酸  $50, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 甘草甜素  $20, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, PHA  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  sc, 氯化泼尼松  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  sc, 环磷酰胺  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, 雷米封  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig. 除环磷酰胺组隔日给药一次外, 其余组每日给药一次. 于感染 BCG 后 d 10, 末次给药 2 h 后, iv LPS  $10 \mu\text{g}/\text{鼠}$ , 10 h 后测血清转氨酶水平, 并检查肝损伤程度.

## RESULTS

**BCG 剂量与肝损伤的关系** 随 BCG 剂量增加, AlaAT 和 AspAT 水平亦相应升高, 当 BCG 剂量约为  $5 \times 10^7$  个活菌/鼠时, AlaAT 为  $8009 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AspAT  $7839 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ . 当 BCG 剂量增加

到  $1 \cdot 10^8$  个菌/鼠时, 9/10 死亡, 仅 1 只存活. 所以, BCG 剂量不宜多于  $5 \times 10^7$  个菌/鼠. 预先不注射 BCG, 而只注射 LPS 组小鼠 AlaAT 和 AspAT 水平略有升高, 但远不如预先注射 BCG 组明显. 肝组织病理损伤程度亦随 BCG 剂量增加而加重 (Tab 1).

Tab 1. Liver injury after injection of BCG + LPS in mice.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs control.

Treatment	AlaAT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AspAT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	Grade of liver injury
Control	$2\ 463 \pm 361$	$2\ 631 \pm 517$	0
BCG $\times 10^7$ (live) bacilli + LPS $10 \mu\text{g}/\text{mouse}$			
0	$4\ 261 \pm 1\ 614^b$	$5\ 006 \pm 951^b$	0
0.5	$4\ 714 \pm 1\ 229^c$	$5\ 384 \pm 771^c$	0.3
1.0	$6\ 007 \pm 2\ 042^c$	$7\ 128 \pm 1\ 759^c$	0.6
5.0	$8\ 009 \pm 1\ 845^c$	$7\ 839 \pm 2\ 158^c$	1.5
10.0	$6\ 777$ (9 died)	$7\ 645$ (9 died)	9 died
Control	$2\ 413 \pm 125$	$3\ 140 \pm 469$	0
BCG $5 \times 10^7$ (live) bacilli + LPS ( $\mu\text{g}/\text{mouse}$ )			
0	$4\ 532 \pm 2\ 198^b$	$3\ 710 \pm 1\ 191^a$	0.5
5	$5\ 778 \pm 2\ 160^c$	$4\ 771 \pm 1\ 220^b$	1.2
7.5	$5\ 368 \pm 1\ 856^c$	$4\ 993 \pm 896^c$	1.5
10.0	$7\ 858 \pm 2\ 220^c$	$7\ 328 \pm 1\ 943^c$	1.0
12.5	$2\ 340$ (9 died)	$2\ 843$ (9 died)	9 died

**LPS 剂量与肝损伤的关系** LPS 剂量在  $5 \mu\text{g}/\text{鼠}$  即引起转氨酶水平明显升高,  $10 \mu\text{g}/\text{鼠}$  剂量组转氨酶水平更高, 剂量加大到  $12.5 \mu\text{g}/\text{鼠}$ , 9/10 鼠死亡. 肝脏损伤程度与转氨酶水平基本平行 (Tab 1).

### 给 BCG 后不同时间 iv LPS 与肝损伤的关系

小鼠感染 BCG 10-12 d 后, iv LPS 引起明显的转氨酶水平升高. d 14 iv LPS, AlaAT 水平达  $9984 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  (Tab 2), 但 4/10 死亡. 所以, 感染 BCG 后于 d 10-12 给 iv LPS 为宜. 肝病理损伤结果与转氨酶变化基本一致 (Tab 2).

### 注射 LPS 后不同时间与肝损伤的效应关系

小鼠在 iv LPS 6-12 h, AlaAT 水平最高, 随后逐渐下降, 至 24 h, AlaAT 与正常小鼠无显著性差异. 然而病理观察发现肝组织损伤是持续性的, 在 iv LPS 后 24, 48, 72 h, 甚至在 14 d 后, 肝脏病理损伤仍甚明显.

### BCG 加 LPS 所致小鼠肝组织损伤的病理特征

**Tab 2. Time-course of BCG ( $5 \times 10^7$  (live) bacilli/mouse) and LPS ( $7.5 \mu\text{g}/\text{mouse}$ )-induced liver injury in mice.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs control.**

Time	AlaAT/ U·L <sup>-1</sup>	Grade of liver injury
Day of LPS injection after BCG injection		
0	1 622 ± 651	0
6	2 284 ± 756 <sup>a</sup>	0.7
8	5 856 ± 3 838 <sup>a</sup>	1.6
10	7 591 ± 3 699 <sup>a</sup>	1.6
12	9 090 ± 2 512 <sup>c</sup>	1.1
14	9 984 ± 2 102 <sup>c</sup>	2.6
Hours after LPS injection		
0	2 261 ± 337	0
6	6 315 ± 987 <sup>a</sup>	1.5
10	6 239 ± 1 574 <sup>a</sup>	1.2
12	6 632 ± 698 <sup>a</sup>	1.2
24	3 423 ± 2 225 <sup>a</sup>	1.0
48	3 187 ± 439 <sup>a</sup>	1.9
72	3 840 ± 1 074 <sup>a</sup>	1.8

及电镜观察 小鼠感染 BCG  $5 \times 10^7$  个活菌/鼠 10 d 后 iv LPS  $7.5 \mu\text{g}/\text{鼠}$ , 于不同时间处死小鼠, 取肝脏做病理检查。注射 LPS 10 h 后, 肝小叶炎症细胞呈围管性浸润, 肝小叶内亦呈现多数炎症细胞浸润灶 (Fig 1B, Plate 2) 及坏死 (Fig 1C)。虽然 AlaAT 呈现一过性升高, 于 24 h 后接近正常, 但此时病理损伤未见恢复, 并呈加重趋势, 注射 LPS 后 48 h, 肝小叶病灶开始纤维化, 72 h 未见恢复。Fig 1D 为给 LPS 14 d 后肝组织照片, 其损伤仍未完全恢复。注射 BCG 加 LPS 10 d 后, 可见小鼠肝组织中肉芽肿形成, 肝细胞坏死明显, 胶原纤维出现。

**BCG 加 LPS 对其它脏器的影响** 小鼠 iv BCG 约  $5 \times 10^7$  个菌/鼠, 10 d 后 iv LPS  $10 \mu\text{g}/\text{鼠}$ , 10 h 后取心、肝、脾、肺、肾做病理观察。结果表明, 除肝脏病理损伤严重外, 脾脏亦呈现一定损伤, 而心、肺、肾无明显病变。

**小鼠性别、种属的敏感性** 昆明种小鼠 3 组, 对照组♀♂各 10 只, 另外 2 组分别为♀组和♂组。BALB/c 种小鼠 2 组分为对照组及实验组。C<sub>57</sub>BL/6 种小鼠亦分为对照组及实验组, 每组均 10 只。所有实验组均 iv BCG 约  $5 \times 10^7$  菌/鼠, 10 d 后 iv LPS  $7.5 \mu\text{g}/\text{鼠}$ , 10 h 后杀鼠, 测血清转氨酶水平, 做肝脏病理损伤检查。BCG 加 LPS 对昆

明种、BALB/c 和 C<sub>57</sub>BL/6 种小鼠均可造成明显肝损伤, 种属间无显著差异; 对昆明种♂及♀小鼠造成的肝损伤亦无明显差异。说明 BCG 加 LPS 在昆明、BALB/c、C<sub>57</sub>BL/6 三种小鼠同样均可引起肝损伤 (Tab 3)。

**Tab 3. Liver injury induced by BCG ( $5 \times 10^7$  (live) bacilli/mouse) + LPS ( $7.5 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) in mice.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs control.**

Strain	Group	AlaAT/ U·L <sup>-1</sup>	Grade of liver injury
Kunming	Control (♂♀)	1 749 ± 196	0
	BCG + LPS (♂)	7 493 ± 3 472 <sup>a</sup>	1.6
	BCG + LPS (♀)	7 245 ± 3 846 <sup>a</sup>	1.4
BALB/c	Control (♂)	1 929 ± 351	0
	BCG + LPS (♂)	8 364 ± 3 043 <sup>c</sup>	2.2
C <sub>57</sub> BL/6	Control (♂)	1 942 ± 188	0
	BCG + LPS (♂)	8 811 ± 4 929 <sup>a</sup>	2.4

**干扰素等 16 种药物对肝损伤的影响** 干扰素  $\alpha$ -2a、Ara-AMP、HGF、五仁醇、联苯双酯、双环醇、环磷酰胺等保护作用显著, 植物血凝素有加重肝损伤趋势; 氢化泼尼松虽对转氨酶水平升高无明显影响, 但可减轻肝脏病理损伤如炎症、坏死减轻。雷米封亦可降低 BCG 加 LPS 所致的转氨酶升高, 但抗病理损伤作用不明显 (Tab 4)。甘草甜素、齐墩果酸、垂盆草、云芝肝泰、猪苓多糖等均无作用。

## DISCUSSION

目前用于治疗慢性肝炎的药品种甚多, 其中一些称有免疫调节作用, 究竟这些药物对肝细胞损伤有无修复作用, 大都缺少药理实验依据。从本文结果来看, 临床上改善肝功能作用比较肯定的药物如五仁醇、联苯双酯、双环醇、HGF 以及有一定抑制肝炎病毒复制的药物如干扰素和 Ara-AMP 对 BCG + LPS 诱发的肝损伤均有显著的防治作用。其它药物如甘草甜素、齐墩果酸、垂盆草、云芝肝泰、猪苓多糖等均未显示出有保护作用。由此看来, BCG + LPS 诱发的免疫性肝损伤模型对药物的反应性有一定的特异性。PHA 加重这种模型的肝损伤, 氢化泼尼松由于还能促进肝脏转氨酶蛋白合成, 可使血清转氨酶升高,

**Tab 4. Effect of 16 drugs on liver injury induced by BCG + LPS in mice.  $n = 10$ .  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs BCG + LPS control.**

Group	Dosage $\cdot$ kg <sup>-1</sup>	AlaAT/U $\cdot$ L <sup>-1</sup>
Normal control	-	762 $\pm$ 192 <sup>c</sup>
BCG + LPS control	-	10 293 $\pm$ 5 827
Interferon $\gamma$ -2a	0.5 MIU ip	4 964 $\pm$ 2 858 <sup>a</sup>
	1.0 MIU ip	2 247 $\pm$ 1 077 <sup>b</sup>
Ara-AMP	25 mg ip	2 956 $\pm$ 2 030 <sup>c</sup>
	50 mg ip	1 969 $\pm$ 1 161 <sup>c</sup>
HGF	20 mg ip	3 774 $\pm$ 3 740 <sup>a</sup>
	40 mg ip	2 444 $\pm$ 2 664 <sup>c</sup>
BCG + LPS control	-	7 399 $\pm$ 1 836
<i>Fructus Schisandrae</i>	5 g ig	5 892 $\pm$ 1 796 <sup>c</sup>
	10 g ig	3 774 $\pm$ 2 463 <sup>c</sup>
DDB	75 mg ig	4 169 $\pm$ 992 <sup>c</sup>
	150 mg ig	4 273 $\pm$ 1 737 <sup>b</sup>
Bicyclol	75 mg ig	3 106 $\pm$ 1 750 <sup>c</sup>
	150 mg ig	2 399 $\pm$ 1 397 <sup>c</sup>
Control		1 088 $\pm$ 362
BCG + LPS control		5 384 $\pm$ 2 091
PHA	30 mg ip	5 695 $\pm$ 1 282 <sup>a</sup>
Prednisolone	25 mg ip	5 254 $\pm$ 1 186 <sup>b</sup>
Cyclophosphamide	25 mg ip	2 556 $\pm$ 815 <sup>c</sup>
Isoniazid	50 mg ip	2 914 $\pm$ 940 <sup>b</sup>
BCG + LPS control	-	11 647 $\pm$ 3 038
Oleanolic acid	50 mg ig	14 763 $\pm$ 2 939 <sup>a</sup>
	100 mg ig	13 047 $\pm$ 2 156 <sup>a</sup>
Total phenolic acid of <i>Salvia miltiorrhiza</i>		
	100 mg ig	8 944 $\pm$ 1 969 <sup>a</sup>
	200 mg ig	12 184 $\pm$ 6 186 <sup>a</sup>
<i>Sedum sarmentosum</i>	5 g ig	10 850 $\pm$ 4 826 <sup>a</sup>
	10 g ig	7 457 $\pm$ 5 375 <sup>a</sup>
BCG + LPS control	-	13 357 $\pm$ 5 462
<i>Polyporus umbellatus</i> polysaccharide	20 mg ip	11 943 $\pm$ 5 117 <sup>a</sup>
	40 mg ip	16 380 $\pm$ 4 445 <sup>a</sup>
Glycyrrhizin	20 mg ip	16 530 $\pm$ 5 490 <sup>a</sup>
	40 mg ip	14 223 $\pm$ 5 813 <sup>a</sup>
<i>Criolus versicolor</i>	0.75 g ig	12 235 $\pm$ 4 673 <sup>a</sup>
	1.5 g ig	12 810 $\pm$ 1450 <sup>a</sup>

因而对 AlaAT 水平未显示降低作用。雷米封在这种肝损伤模型的部分保护作用则可能是由于其具有杀死 BCG 作用的缘故。

本模型肝脏损伤以肉芽肿性炎症浸润为主，此乃免疫性肝损伤特征的表现，但临床自身免疫

性肝损伤诱发的病因与本文模型完全不同，肝脏形态损伤亦不尽相同，任何药理动物模型均有其实用意义，同时又有局限性的缺点。本文用 BCG 和 LPS 造成的免疫性肝损伤模型只需要半个月时间，方法简便易行，损伤持续时间较长，有其实用意义，可试用于从免疫途径筛选新药，亦可用于从理论上研究免疫与肝细胞损伤的关系。我们正在进行这两方面的研究。有关结果将另文报道。最后应当指出，实验中由于每批使用的 BCG 与 LPS 批号不尽相同，实验前应当摸索一下 BCG ( $1 \times 10^7 - 1 \times 10^6$  个活菌/鼠) 与 LPS (5-7  $\mu$ g/鼠) 的剂量范围较为稳妥，而且要选用活 BCG 为好，死 BCG 作用差。小鼠感染 BCG 至少 8 天后再 iv LPS 为妥，注射 LPS 10-16 h 后杀鼠测定血清转氨酶比较合适。另外，实验中会有个别动物死亡，故每组动物数以 12-15 只为宜。

**ACKNOWLEDGMENTS** 本所赵德育教授和潘延同志协助病理切片及观察。

**REFERENCES**

- 1 Ferluga J, Kaplan A, Allison AC. Protection of mice against endotoxin-induced liver damage by anti-inflammatory drugs. *Agents Actions* 1979; **9**: 566-74.
- 2 McFarlane IG. Autoimmunity in liver disease. *Clin Sci* 1984; **67**: 569-78.
- 3 McFarlane IG, Wojcicka BM, Zucker GM, Eddleston ALWF, Williams R. Purification and characterization of human liver-specific membrane lipoprotein (LSP). *Clin Exp Immunol* 1977; **27**: 381-90.
- 4 Ferluga J, Doenhoff MJ, Allison AC. Increased hepatotoxicity of bacterial lipopolysaccharide in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasite Immunol* 1979; **1**: 289-94.
- 5 Shands JW Jr, Senterfitt VC. Endotoxin-induced hepatic damage in BCG-infected mice. *Am J Pathol* 1972; **67**: 23-40.
- 6 Nagai H, Yakuo I, Yamada H, Shimazawa T, Koda A, Niu K, et al. Liver injury model in mice for immunopharmacological study. *Jpn J Pharmacol* 1988; **46**: 247-54.
- 7 Liu GT. Present status of anti-hepatitis drugs and its perspective. In: Society Office of China Association for Sciences and Technology, editor. *Research on prevention and therapy of viral hepatitis. Proceedings of the National Symposium on Prevention and Therapy of Viral Hepatitis*. Beijing: Chin Sci Tech Press, 1991: 337-41.
- 8 King J. A study of human serum transaminase. *J Med Lab Technol* 1960; **17**: 1-6.