

沙棘与疏肝理气及清热利湿方配伍对脂肪肝大鼠的防治作用

吴振宇, 张云, 李永海, 吴广均, 张红梅, 温中平, 刘晓梅, 王荣梅

张云, 吴广均, 刘晓梅, 王荣梅, 吴振宇, 中国中医科学院广安门医院免疫研究室 北京市 100053
张红梅, 高原圣果沙棘制品有限公司 北京市 100038
温中平, 李永海, 水利部沙棘开发管理中心 北京市 100038
吴振宇, 研究员, 硕士生导师, 主要从事神智和免疫方面的研究。
作者贡献分布: 吴振宇对此文贡献为主; 此课题由吴振宇、李永海设计; 研究过程由张云, 吴广均, 刘晓梅, 王荣梅操作完成; 药材及饲料由张红梅, 温中平提供; 数据分析由张云, 吴广均, 吴振宇完成; 本论文写作由吴振宇审定写作要点; 张云完成文字和图表整理。
通讯作者: 吴振宇, 100053, 北京市宣武区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院免疫研究室. zhenyuwww@126.com
电话: 010-88001436
收稿日期: 2007-08-18 修回日期: 2008-02-19

Preventative and curative function of *Hippophae rhamnoides* L combined with Shugan Liqi or Qingre Lishi drugs in mice with fatty liver diseases

Yun Zhang, Guang-Jun Wu, Hong-Mei Zhang, Zhong-Ping Wen, Xiao-Mei Liu, Rong-Mei Wang, Yong-Hai Li, Zhen-Yu Wu

Yun Zhang, Guang-Jun Wu, Xiao-Mei Liu, Rong-Mei Wang, Zhen-Yu Wu, Department of Immunology, Guang'anmen Hospital, Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Hong-Mei Zhang, Conseco Seabuckthorn Company Ltd., Beijing 100038, China
Zhong-Ping Wen, Yong-Hai Li, Chinese Administration Center for Seabuckthorn Development, Ministry of Water Resources, Beijing 100038, China
Correspondence to: Zhen-Yu Wu, Department of Immunology, Guang'anmen Hospital, Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian Ge, Xuanwu District, Beijing 100053, China. zhenyuwww@126.com
Received: 2007-08-18 Revised: 2008-02-19

Abstract

AIM: To explore the role of *Hippophae rhamnoides* L in combination with Shugan Liqi drugs (Xiao Yao San) or Qingre Lishi drugs (Er Miao San) respectively in experimental mice with fatty liver diseases.

METHODS: Rats were randomly divided into five groups: normal group (N), model (M), Dongbao Gantai (D), *Hippophae rhamnoides* L

with Xiao Yao San (SA) or Er Miao San group (SB); in each group there were 10 rats. The rats in group N were fed with basic feed; the rats in the other groups were fed with food containing high fat for 8 wk, and then treated with the corresponding drugs while fed with high-fat diet and 250 mL/L alcohol 12 mL/kg per day for 1 mo. We observed the quantity of food intake, body weight, index of liver and spleen, and serum levels (mmol/L) of cholesterol (CHO), triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) and high density lipoprotein (HDL) as well as liver pathology before and after drug administration.

RESULTS: Two months after high-fat diet feeding and intervention of drugs, compared with those in group N, the body weights were increased in group M; the levels of serum CHO, TG, and VLD were obviously increased, and those of LDL and HDL were decreased dramatically. In comparison with those in group M, TG and VLDL levels were decreased in group SA and SB (TG: 3.9 ± 0.2 , 4.0 ± 0.1 vs 5.4 ± 0.3 ; VLDL: 2.4 ± 0.1 , 2.7 ± 0.1 vs 3.1 ± 0.2 , $P < 0.05$), and the quantity of food intake was also reduced; meanwhile, TG level was decreased in group D (3.3 ± 0.5 vs 5.4 ± 0.3 , $P < 0.05$). In group M, balloon-like liver cells were extensively observed, while in groups SA and SB, the number and denaturalized severity of rat liver cells reduced.

CONCLUSION: *Hippophae rhamnoides* L combined with Xiao Yao San or Er Miao San can protect liver against the damages caused by alcohol and high fat, and the combination of *Hippophae rhamnoides* L with Xiao Yao San has a better preventative function.

Key Words: *Hippophae rhamnoides* L; High-fat food; Alcohol; Fatty liver disease

Wu ZY, Zhang Y, Li YH, Wu GJ, Zhang HM, Wen ZP, Liu XM, Wang RM. Preventative and curative function of *Hippophae rhamnoides* L combined with Shugan Liqi or

背景资料
我国是世界上沙棘产量最大的国家。近年来, 沙棘作为保健品开发利用较多, 但用于临床治疗疾病的研究不多。为了更好地利用我国的优势资源, 根据沙棘的成分和功效, 本课题将其引用到对脂肪肝的防治研究中。

同行评议者
宣世英, 主任医师, 青岛市市立医院肝病内科

研发前沿
尽管沙棘成分多,
功效多,但单味药
作用有限,与有效
组方配伍,将是今
后研究的切入点.

Qingre Lishi drugs in mice with fatty liver diseases. Shijie
Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(7): 701-705

摘要

目的: 探讨沙棘分别与逍遥散及二妙散配伍
对实验性脂肪肝大鼠的防治作用.

方法: 大鼠随机分为5组: 正常组(N)、模型
组(M)、西药(东宝肝泰)组(D)、沙棘配逍遥
丸组(SA)、沙棘配二妙散组(SB), 每组10只.
正常组基础饲料喂养, 其余各组高脂饲料喂
养8 wk后行药物干预, 并继续高脂每日加250
mL/L乙醇12 mL/kg, ig, 1 mo后观察进食量、
体质量、肝脾指数、用药前后血清总胆固醇
(CHO, mmol/L)、三酰甘油(TG, mmol/L)、低
密度脂蛋白(LDL, mmol/L)、极低密度脂蛋白
(VLDL, mmol/L)、高密度脂蛋白(HDL, mmol/L)
及肝脏病理改变.

结果: 高脂喂养2 mo和药物干预后, 与N组相
比, M组大鼠体质量增长加快, CHO, TG, LDL
和VLD明显升高, HDL明显下降; 与M组相比,
SA和SB组大鼠进食量减少、TG和VLDL下降
(TG: 3.9 ± 0.2 , 4.0 ± 0.1 vs 5.4 ± 0.3 ; VLDL: 2.4
 ± 0.1 , 2.7 ± 0.1 vs 3.1 ± 0.2 , $P < 0.05$), D组TG下
降(3.3 ± 0.5 vs 5.4 ± 0.3 , $P < 0.05$). 肝脏病理方
面, M组肝细胞呈广泛的气球样变, SA和SB组均
能明显减少病变的肝细胞数和减轻病变程度.

结论: 沙棘与逍遥散及二妙散配伍对肝脏损
伤有保护作用, 以沙棘与逍遥散配伍防治作用
更好.

关键词: 沙棘; 高脂饲料; 酒精; 脂肪肝

吴振宇, 张云, 李永海, 吴广均, 张红梅, 温中平, 刘晓梅, 王荣
梅. 沙棘与疏肝理气及清热利湿方配伍对脂肪肝大鼠的防治作
用. 世界华人消化杂志 2008; 16(7): 701 - 705

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/701.asp>

0 引言

沙棘的药理作用有很多^[1], 大多研究都是针对沙
棘单味药, 我们将沙棘和逍遥散及二妙散配伍
使用, 研究两种组方的作用, 更加符合中医药临
床实践. 目前国内外脂肪肝的常用造模方法是:
单纯高脂饲料喂养3 mo^[2]、单纯乙醇喂养、高
脂加酒精混合喂养以及高脂饲料喂养加四氯化
碳^[3], 我们参照陆付耳 *et al*^[4]采用的造模方法,
在持续2 mo高脂饲料喂养的基础上加乙醇喂
养造成脂肪肝动物模型, 观察沙棘与逍遥散及
二妙散配伍对脂肪肝的防治作用.

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar ♂ 大鼠50只, 体质量 180 ± 20 g, 购
自军事医学科学院动物中心. 高脂饲料购自中国
医学科学院动物中心, 250 mL/L乙醇(42度二锅
头白酒配制), 沙棘果汁(北京高原圣果有限公司
提供), 东宝肝泰(通化东宝药业股份有限公司生
产), 逍遥散和二妙散由中国中医科学院广安门
医院制剂中心提供.

1.2 方法 大鼠随机分为5组: 正常组(N)、模型
组(M)、西药(东宝肝泰)组(D)、沙棘配逍遥
丸组(SA)和沙棘配二妙散组(SB), 每组10只. 正
常组基础饲料喂养, 其余各组予高脂饲料喂养, 8
wk后行药物干预1 mo, 给药剂量是沙棘果汁8
mL/kg, 逍遥散3 g/kg, 二妙散3 g/kg, 正常组和
模型组每天喂等体积的生理盐水. 模型及各给
药组继续高脂饲料喂养, 另加250 mL/L乙醇12
mL/kg ig. 动物禁食禁水12 h后, 球后静脉丛取
血, 全自动生化分析仪检测血脂. 北医三院病理
科石蜡切片, HE染色($\times 200$), Olympus IX70光学
显微镜观察肝脏病理.

统计学处理 用SPSS13.0进行统计分析, 数
据用mean \pm SD表示, 组间比较用单因素方差分
析(F 检验), 检验水准 $P < 0.05$.

2 结果

2.1 进食量和体质量 药物干预前, 进食量没有明
显差异, 药物干预18 d, 各用药组进食量较模型
组明显减少, 沙棘二种配方组减少更明显. 给药
29 d沙棘配方组进食量较模型组减少, 较用药初
期有所增加, 东宝肝泰组进食量较模型组无差
异(表1). 体质量增长总趋势减少, d 1-31高脂饲
料喂养各组体质量增长与正常组比较无明显差
异, d 32-59高脂饲料喂养各组体质量增长较正
常组明显加快($P < 0.05$), 给药29 d后, 各用药组体
质量增长较模型组明显减慢($P < 0.05$), 和正常组
比较无显著性差异. 模型及各给药组肝脾指数较
正常组均增加($P < 0.01$), 脾指数均减少($P < 0.01$). 沙
棘与逍遥散及二妙散配伍组较模型组肝、脾指
数均无统计学差异, 有降低肝指数的趋势(表2).

2.2 给药前后血脂比较 单纯高脂喂养2 mo, 和
正常组比较, 模型组和各用药组血清总胆固醇
(CHO), 三酰甘油(TG), 低密度脂蛋白(LDL), 极
低密度脂蛋白(VLDL)明显升高($P < 0.01$), 高密
度脂蛋白(HDL)明显下降($P < 0.01$). 加乙醇喂
养并药物干预后, 和正常组比较, 模型组和各用
药组CHO, TG, LDL和VLDL均明显升高($P < 0.05$)

创新盘点
 本文将沙棘和逍遥散及二妙散配伍使用, 研究两种组方的作用, 更加符合中医药临床实践。

表 1 各组大鼠进食量比较(mean ± SD, g, $n = 10$)

分组	高脂			用药	
	1-31 d	32-49 d	50-59 d	1-18 d	19-29 d
M	20.9 ± 3.7	24.7 ± 3.3	23.0 ± 2.7	22.3 ± 2.3	24.0 ± 4.2
SA	20.5 ± 5.1	23.6 ± 2.5	20.2 ± 5.4	16.9 ± 3.4 ^a	21.2 ± 9.9 ^a
SB	20.6 ± 4.3	20.9 ± 6.5	22.3 ± 3.0	17.6 ± 2.8 ^a	21.1 ± 2.0 ^a
D	22.7 ± 2.8	25.4 ± 4.9	23.3 ± 2.1	18.7 ± 7.6 ^a	22.9 ± 3.4

^a $P < 0.05$, $F = 3.19$ vs 模型组。

表 2 各组大鼠体质量增长数(g)、肝指数和脾指数比较(mean ± SD, $n = 10$)

分组	高脂1-31 d	高脂32-59 d	用药1-29 d	肝指数(%)	脾指数(%)
N	149.6 ± 18.6	79.0 ± 16.8 ^c	49.3 ± 18.3 ^c	3.0 ± 0.5 ^d	0.2 ± 0.1 ^d
M	149.4 ± 17.8	105 ± 19.1 ^a	71.8 ± 10.9 ^a	3.8 ± 0.2 ^b	0.2 ± 0 ^b
SA	140.2 ± 41.3	108.3 ± 19.1 ^a	50 ± 13.4 ^c	3.6 ± 0.4 ^b	0.1 ± 0 ^b
SB	149.8 ± 24.6	103.2 ± 15.8 ^a	45.5 ± 37.4 ^c	3.6 ± 0.3 ^b	0.1 ± 0 ^b
D	160.1 ± 15.7	116.8 ± 12.4 ^a	45.2 ± 10.5 ^c	3.7 ± 0.4 ^b	0.2 ± 0 ^b

^a $P < 0.05$, $F = 3.59$, ^b $P < 0.01$, $F = 5.43$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, $F = 3.26$, ^d $P < 0.01$, $F = 5.75$ vs 模型组。

表 3 单纯高脂饲料喂养2 mo用药前血脂(mmol/L, mean ± SD, $n = 10$)

分组	CHO	TG	HDL	LDL	VLDL
单纯高脂2 mo					
N	2.41 ± 0.14 ^d	2.02 ± 0.24 ^d	1.90 ± 0.13 ^d	0.85 ± 0.10 ^d	0.92 ± 0.20 ^d
M	3.77 ± 0.41 ^b	4.31 ± 0.88 ^b	1.08 ± 0.07 ^b	1.84 ± 0.18 ^b	1.96 ± 0.85 ^b
SA	3.66 ± 0.50 ^b	3.61 ± 0.50 ^b	1.16 ± 0.08 ^b	1.88 ± 0.39 ^b	1.64 ± 0.23 ^b
SB	3.59 ± 0.17 ^b	4.62 ± 0.71 ^b	1.09 ± 0.40 ^b	1.77 ± 0.14 ^b	2.10 ± 0.32 ^b
D	3.77 ± 0.59 ^b	3.82 ± 0.56 ^b	1.06 ± 0.05 ^b	1.90 ± 0.33 ^b	1.74 ± 0.71 ^b
药物干预1 mo					
N	2.46 ± 0.33 ^d	3.11 ± 0.27 ^{de}	1.59 ± 0.20 ^{ce}	0.95 ± 0.13 ^d	1.41 ± 0.31 ^{de}
M	6.25 ± 0.20 ^{bf}	5.44 ± 0.34 ^{be}	1.01 ± 0.10 ^a	2.92 ± 0.38 ^{bf}	3.11 ± 0.15 ^{bf}
SA	5.85 ± 0.68 ^{bf}	3.94 ± 0.21 ^{bc}	1.04 ± 0.19 ^a	2.61 ± 0.26 ^{be}	2.44 ± 0.09 ^{ace}
SB	5.92 ± 0.33 ^{bf}	3.99 ± 0.13 ^{bc}	1.06 ± 0.15 ^a	2.62 ± 0.19 ^{be}	2.65 ± 0.06 ^{ace}
D	5.97 ± 0.56 ^{bf}	3.26 ± 0.49 ^{bc}	1.09 ± 0.19 ^a	2.57 ± 0.22 ^{be}	2.97 ± 0.22 ^{ae}

^a $P < 0.05$, $F = 3.18$, ^b $P < 0.01$, $F = 5.47$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, $F = 3.16$, ^d $P < 0.01$, $F = 6.28$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$, $F = 3.61$, ^f $P < 0.01$, $F = 6.93$ vs 用药前。

或 $P < 0.01$), HDL明显下降($P < 0.05$)。和模型组比较, 沙棘与逍遥散及沙棘与二妙散配伍组TG和VLDL下降, 东宝肝泰组TG下降($P < 0.05$)。用药后与用药前自身配对比较, 正常组TG, VLDL升高, HDL下降($P < 0.05$), 模型组CHO, TG, LDL, VLDL升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 各给药组CHO, LDL, VLDL升高($P < 0.05$), TG, HDL无统计学差异(表3)。

2.3 肝脏病理分析 整体观察正常组肝脏红润, 质

软, 模型组呈白色, 质硬。沙棘配逍遥散组及沙棘配二妙散组较模型组改善明显, 呈红色, 质较软, 东宝肝泰组黄白色, 质硬(图1)。光镜下正常组门管区肝细胞呈窦状整齐排列, 细胞致密。细胞核位于细胞中央, 多为双核, 核仁清楚, 模型组肝细胞呈广泛的气球样变, 细胞排列不规则, 细胞核多挤向细胞边缘, 核仁不清, 出现Mallory小体和凋亡小体, 门管区及其周围出现中度炎症, 可见中性粒细胞和多形核巨细胞浸润。沙棘

应用要点

本课题发现沙棘与疏肝理气方逍遥散及清热利湿方二妙散配伍均能较好地控制脂肪肝大鼠的进食量和体质量增长,调节部分血脂紊乱,减轻肝脏病理损伤,沙棘与疏肝理气方配伍改善肝脏病理损伤效果更加显著。

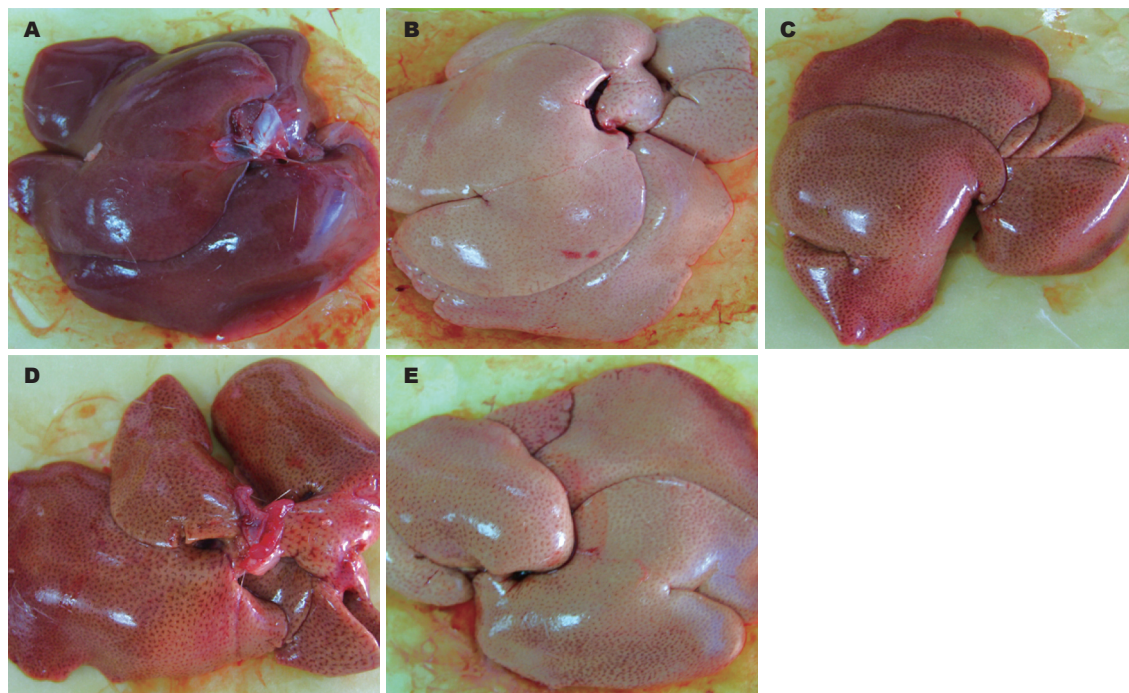


图1 大鼠肝脏整体观察. A: 正常组; B: 模型组; C: 沙棘配逍遥散组; D: 沙棘配二妙散组; E: 东宝肝泰组.

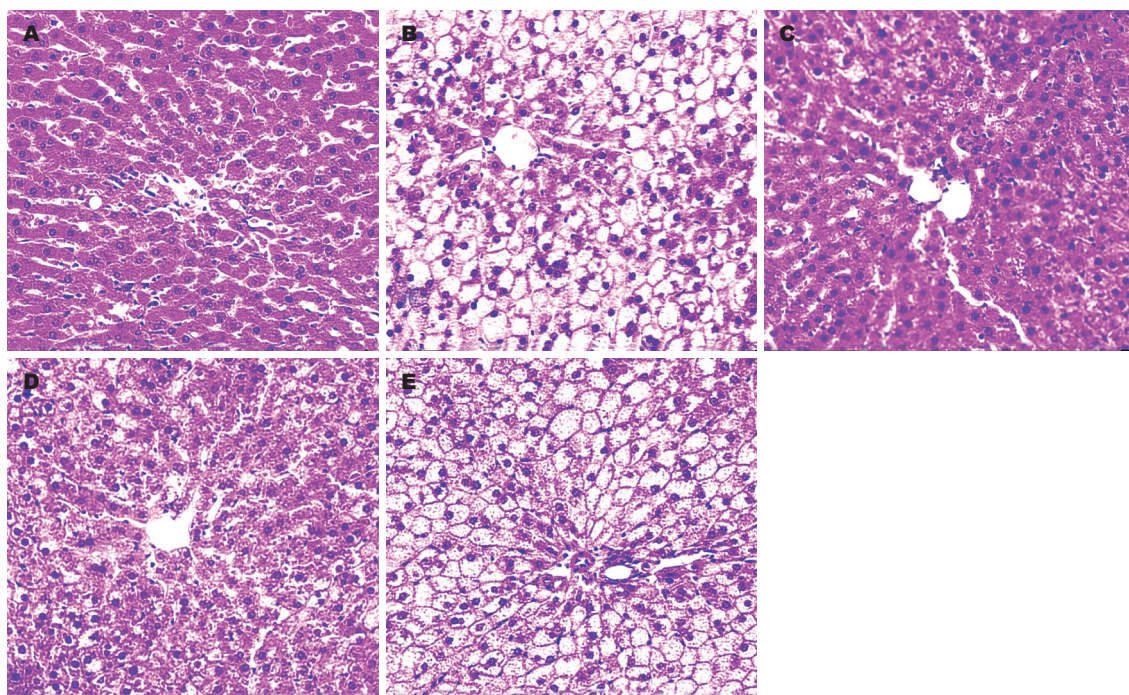


图2 大鼠肝脏病理学光镜下(H&E × 200). A: 正常组; B: 模型组; C: 沙棘配逍遥散组; D: 沙棘配二妙散组; E: 东宝肝泰组.

配逍遥散组及沙棘配二妙散组较模型组均有明显改善,以沙棘配逍遥散组效果更佳.东宝肝泰组较模型组无明显改善(图2).

3 讨论

单纯高脂喂养2 mo后,进食量和体质量增长明显加速,血脂代谢发生紊乱: HDL明显下降、TG,

CHO, LDL和VLDL升高.继续高脂加酒精喂养1 mo后,正常组血清TG, VLDL升高, HDL下降,可能是正常大鼠随着年龄增长自然产生的现象.模型组血脂代谢紊乱进一步加重, CHO, TG, LDL和VLDL继续升高,沙棘两种配方组对TG和VLDL有较强的下调作用,对CHO, LDL和HDL无明显调节作用,但有改善的趋势,东宝肝泰只

对TG有显著下调作用. 高脂喂养2 mo基础上, 高脂加乙醇喂养1 mo后, 模型组肝指数增加、脾指数减小, 肝脏质地变硬、颜色变白, 肝细胞呈广泛的气球样变, 细胞排列不规则, 细胞核多挤向细胞边缘, 核仁不清, 出现Mallory小体等重度脂肪肝病变, 说明本实验造模方法成功. 沙棘两种配方组均能使肝脏病理损伤减轻, 肝脏质地变软、颜色变红、细胞气球样变和脂肪变明显减轻, 东宝肝泰对肝脏病理损伤无明显保护作用.

沙棘果汁是从沙棘果实中提炼出的一类天然植物产品, 含有丰富的维生素C、糖类、氨基酸、脂肪酸以及多种微量元素、黄酮、甾体类化合物, 其性温、味酸涩, 入肝、胃、大肠、小肠经, 是蒙古族、藏族和维吾尔族民间传统草药, 具有活血化瘀通络、化痰宽胸、补脾健胃等功效^[5]. 沙棘能对抗脂质过氧化, 从而保护肝细胞膜, 同时能对抗肝受损后所致的肝丙二醛和谷丙转氨酶增高^[1]. 逍遥散主要由柴胡、白术、茯苓、当归、白芍、炙甘草等组成, 具疏肝、健脾、养血柔肝等功效; 二妙散主要由黄柏、苍术组成, 有清热利湿的功效. 张春光^[6]认

为脂肪肝主要由于嗜酒嗜食肥甘厚味, 脾被湿困, 痰湿内生, 阻滞气机, 痰阻血瘀, 结于胁下而为痞块. 其根本不离脾胃升降失调、肝木失其疏泄. 治疗方法有调理脾胃法、疏肝理气法、祛痰利湿法等. 我们发现沙棘与疏肝理气方逍遥散及清热利湿方二妙散配伍均能很好地控制脂肪肝大鼠的进食量和体质量增长, 调节部分血脂紊乱, 减轻肝脏病理损伤, 沙棘与疏肝理气方配伍改善肝脏病理损伤效果更加显著.

同行评价
本课题设计合理,
方法得当, 数据可靠,
具有很好的学术价值.

4 参考文献

- 1 田涛. 沙棘药理作用. 西南国防医药 2006; 16: 115-117
- 2 Dong H, Lu FE, Gao ZQ, Xu LJ, Wang KF, Zou X. Effects of emodin on treating murine nonalcoholic fatty liver induced by high caloric laboratory chaw. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1339-1344
- 3 孙要武, 何宝国, 吴嘉慧, 李省三. 大鼠脂肪肝实验模型的建立. 齐齐哈尔医学院学报 2005; 26: 361-363
- 4 陆付耳, 董慧, 高志强, 徐丽君, 魏世超, 王开富, 邹欣. 中药肝脂复煎剂对酒精和高脂饲养诱导的大鼠脂肪肝的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1596-1599
- 5 葛志红, 梁毅, 伍耀衡. 沙棘汁对再生障碍性贫血小鼠骨髓红系祖细胞、粒单系祖细胞的影响. 新中医 2003; 35: 73-74
- 6 张春光. 脾升胃降、肝木疏泄论治脂肪肝. 浙江中医药大学学报 2007; 31: 358-359

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志被收录情况

本刊讯 世界华人消化杂志被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录. (常务副总编辑: 张海宁 2008-03-08)