

葛根芩连汤对高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝炎的影响

续 畅, 王允亮, 张慧芹, 刘泽洲, 郝 钰, 牛建昭, 李军祥

■背景资料

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性单纯性脂肪肝病向肝纤维化、肝硬化转化的关键环节, 是隐源性肝硬化的重要病因之一。

续畅, 张慧芹, 刘泽洲, 郝钰, 牛建昭, 北京中医药大学基础医学院 北京市 100029

王允亮, 李军祥, 北京中医药大学东方医院消化科 北京市 100078

续畅, 在读硕士, 主要从事肝病中药干预的研究。

高等学校学科创新引智计划基金资助项目, No. B07007

作者贡献分布: 课题设计由牛建昭与李军祥完成; 研究过程由续畅、王允亮、张慧芹及刘泽洲完成; 试剂由牛建昭与郝钰提供; 数据分析由续畅与张慧芹; 论文写作由续畅与李军祥完成。

通讯作者: 李军祥, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100078, 北京市丰台区方庄芳星园一区6号, 东方医院消化内科。lijx1226@263.net

电话: 010-64286762

收稿日期: 2013-10-15 修回日期: 2013-11-06

接受日期: 2013-12-13 在线出版日期: 2014-02-08

Effects of Gegen Qinglian Tang on high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats

Chang Xu, Yun-Liang Wang, Hui-Qin Zhang, Ze-Zhou Liu, Yu Hao, Jian-Zhao Niu, Jun-Xiang Li

Chang Xu, Hui-Qin Zhang, Ze-Zhou Liu, Yu Hao, Jian-Zhao Niu, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Yun-Liang Wang, Jun-Xiang Li, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China
Supported by: the Discipline Innovative Intelligence Program Funded Project (project 111), No. B07007

Correspondence to: Jun-Xiang Li, Chief Physician, Professor, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, 6 District 1, Fangxingyuan, Fangzhuang, Fengtai District, Beijing 100078, China. lijx1226@263.net

Received: 2013-10-15 Revised: 2013-11-06

Accepted: 2013-12-13 Published online: 2014-02-08

Abstract

AIM: To explore the effects of Gegen Qinglian Tang on high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis(NASH) in rats.

METHODS: SD rats were fed a high-fat diet to induce nonalcoholic steatohepatitis. Different doses of Gegen Qinglian Tang were administered intragastrically when the rats were fed the high-fat diet. Blood samples were harvested after 8 wk to detect aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), cholesterol

total (CHO), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), fasting plasma glucose (FPG), and fasting insulin (FINS). Liver tissue samples were taken for hematoxylin-eosin (HE) staining and oil-red O staining. In addition, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score (NAS) and homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were assessed .

RESULTS: Compared with the model group, the levels of serum AST, ALT, CHO, LDL and HOMA-IR were significantly decreased and the levels of serum HDL significantly increased in the high dose Gegen Qinlian group. The results of HE staining, oil-red O staining and NAS assessment showed that Gegen Qinlian Tang could significantly inhibit the development of NASH.

CONCLUSION: Gegen Qinglian Tang has therapeutic effects against NASH in SD rats, and it can improve insulin resistance.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gegen Qinlian Tang; Nonalcoholic steatohepatitis; SD rats; High-fat diet; Insulin resistance

Xu C, Wang YL, Zhang HQ, Liu ZZ, Hao Y, Niu JZ, Li JX. Effects of Gegen Qinglian Tang on high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(4): 546-552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/546.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.546>

摘要

目的: 探讨葛根芩连汤对非酒精性脂肪性肝炎的干预作用。

方法: 高脂饲料喂养SD大鼠以制备非酒精性脂肪性肝炎模型, 各给药组在造模的同时进行灌胃给药, 持续8 wk后取材, 血清用比色法对谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆固醇(cholesterol total, CHO)、低密度脂蛋

■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)的含量进行检测, 用放免法对空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)的含量进行检测, 并进行胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)计算; 肝组织制成石蜡切片及冰冻切片进行HE及油红O染色, 并根据“非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)活动度积分”对各组肝组织进行NASH评估。

结果: 与空白组比较, NASH大鼠血清中AST、ALT、CHO、LDL的含量显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), HDL的含量显著降低($P<0.01$), HOMA-IR指数显著升高($P<0.05$), 葛根芩连汤可显著抑制高脂饲料喂养SD大鼠过程中血清AST、ALT、CHO、LDL含量($P<0.01$)及HOMA-IR指数的升高($P<0.05$)以及HDL含量的降低($P<0.01$); HE染色、油红O染色及NAFLD活动度积分结果显示, 葛根芩连汤可显著抑制NASH及相关病理变化的发生发展。

结论: 葛根芩连汤对非酒精性脂肪性肝炎有一定的干预作用, 并可改善胰岛素抵抗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 葛根芩连汤; 非酒精性脂肪性肝炎; 大鼠; 高脂饮食; 胰岛素抵抗

核心提示: 在“异病同治”中医理论指导下, 现代中医应用该方治疗湿热内蕴证2型糖尿病疗效明确, 具有明显降糖、降血脂、改善胰岛素抵抗及抗氧化等作用。本课题组应用临床流行病学调查及因子分析等方法研究了NASH的病机、证型及证候要素, 认为NASH的核心病机、主要证型及证候要素与2型糖尿病类似, 符合“异病-同证-同治”的原则。

续畅, 王允亮, 张慧芹, 刘泽洲, 郝钰, 牛建昭, 李军祥. 葛根芩连汤对高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(4): 546-552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/546.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i4.546>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是一种无过量饮酒, 以肝实质细胞脂肪变和脂肪贮积为特征, 伴随弥漫性肝小叶轻度炎症和/或肝中央静脉、肝窦周围胶原沉积的

临床病理综合征^[1]。研究表明, NASH是非酒精性单纯性脂肪肝向肝纤维化、肝硬化转化的关键环节, 是隐匿性肝硬化的重要病因之一^[2]。NASH的发病机制至今尚不清楚, “二次打击”学说目前被广泛认可^[3]。其中, 第一次打击源于肝细胞的脂肪变性, 其核心病理机制是胰岛素抵抗^[4]。进而, 肝组织出现脂质过氧化、氧自由基损伤、线粒体功能障碍以及炎性细胞因子增多等病理过程, 形成“二次打击”^[5]。另有学者认为, NASH属代谢综合征表现之一, 与肥胖、高脂血症、2型糖尿病等常常并发或相互转化^[6]。因此, 理想的NASH防治药物应具有多靶点、能干预多个病理环节。

目前, 西医临床尚无治疗NASH疗效确切的药物。现有的治疗方案主要用于: (1)改善糖、脂肪代谢(吡格列酮、罗格列酮、二甲双胍等); (2)抗氧化、抗炎(N-乙酰半胱氨酸、维生素E、熊去氧胆酸等); (3)降脂(他汀、贝特类药物等)。上述药物虽然有各自的理论依据, 但缺少明确的临床疗效和大规模RCT试验数据支持^[7]。因此, 开发疗效肯定的NASH防治药物仍然是研究者关注的热点。

葛根芩连汤源自《伤寒论》, 由4味中药组成(葛根、黄芩、黄连、甘草), 用于治疗湿热所致腹泻和痢疾, 是治疗急性腹泻的经典方剂^[8]。在“异病同治”中医理论指导下, 现代中医应用该方治疗湿热内蕴证2型糖尿病疗效明确, 具有明显降糖、降血脂、改善胰岛素抵抗及抗氧化等作用^[9,10]。本课题组应用临床流行病学调查及因子分析等方法研究了NASH的病机、证型及证候要素, 认为NASH的核心病机、主要证型及证候要素与2型糖尿病类似, 符合“异病-同证-同治”的原则^[11]。为此, 本实验采用高脂饲料诱导NASH大鼠模型, 系统观察了葛根芩连汤对NASH大鼠胰岛素抵抗、脂肪代谢、肝细胞脂肪沉积的影响, 期望为开发防治NASH及其并发症有效的中药制剂提供新思路 and 实验数据。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠购自北京维通利华实验动物有限公司[SCXK(京)2012-0001]。被试药(葛根芩连汤颗粒剂)由北京中医药大学东方医院制剂室提供。谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆固醇(cholesterol total, CHO)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密

■研发前沿
NASH的发病机制至今尚不清楚, “二次打击”学说目前被广泛认可。

■相关报道

葛根素(葛根的主要成分)可显著改善高脂饲料诱导大鼠肝脏脂肪变性,抑制炎症因子表达。小檗碱(黄连的主要成分)可改善db/db小鼠脂代谢、增强外周组织AMP活化激酶(AMPK)活性及脂肪酸氧化能力;黄芩苷(黄芩的主要成分)可降低脂肪肝模型大鼠血清中TC、FFA及胰岛素的浓度,并增强AMPK和乙酰辅酶A羧化酶磷酸化的能力。

表 1 NAFLD活动度积分组织学评分判断标准

程度评分	肝脂肪变	小叶内炎症	肝细胞气球样变
0	<5%	无病灶	无
1	5%~33%	<2	少量气球样细胞
2	34%~66%	2~4	较多/显著气球样变
3	>66%	>4	

NAS \geq 5分者可明确NASH的诊断; NAS<3分则可排除NASH; 两者之间者为NASH可能。

度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)比色法试剂盒, 购自中生北控股份有限公司。空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)放免法试剂盒, 购自北京华英生物技术研究所。高脂饲料(88%基础饲料+10%猪油+2%胆固醇), 购自北京华阜康生物科技股份有限公司; 阳性药水飞蓟宾胶囊(水林佳, 批准文号: 国药准字H20040299)为天津天士力制药股份有限公司产品; UCT超薄切片机, 德国莱卡; BS224S电子天平, 德国赛多利斯; 超低温冰箱, 海尔集团; SC3616低速离心机, 安徽中科中佳科学仪器有限公司; BX40光学显微镜, 日本OLYMPUS; CamERC5s照相系统, 德国蔡司ZEISS; MVLTIKAN MK3酶标仪, 美国Thermo公司; 7160全自动生化仪, 日本日立公司; r-911全自动放免计数仪, 中国科技大学实业总公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处置: ♂ SD大鼠(SPF级)50只(120 g \pm 5 g)随机分为5组: 正常对照组、NASH模型组、水飞蓟宾组(21 mg/kg, 按人临床用量换算)、葛根芩连汤高剂量组(9.6 g/kg, 按生药量换算)和葛根芩连汤低剂量组(4.8 g/kg, 按生药量换算), 每组10只。依照本实验室常规方法^[12], 全部大鼠适应性喂养7 d后, 正常对照组饲喂普通饲料, 其余各组均饲喂高脂饲料, 持续8 wk。本实验采用预防给药的方式, 每天上午灌胃给药1次, 正常对照组及模型组灌胃给予同体积蒸馏水。大鼠自由饮水, 每天观察动物进食、二便、活动、毛发等情况。每周计量体质量1次。第8周实验结束时, 全部大鼠禁食24 h, 称质量、麻醉(10%水合氯醛, 0.04 mL/kg体质量)、腹主动脉取血、静置30 min后离心制备血清(3000 r/min)。取相同部位肝组织, 一部分经4%多聚甲醛固定, 用于制备石蜡切片; 另一部分经OCT包埋、制备冰冻切片。

1.2.2 血清AST、ALT、CHO、LDL及HDL含量测定: 采用比色法, 全自动生化分析仪依照常规

方法检测。

1.2.3 胰岛素抵抗水平测定: 比色法检测血清中FPG的含量, 放免法检测血清中FINS的浓度, 根据公式计算HOMA-IR指数, 即HOMA-IR = FPG(mmol/L)×FINS(mIU/L)/22.5。

1.2.4 肝组织病理学检测: 常规石蜡包埋、石蜡切片(4 μ m)及HE染色、光镜观察并摄片; 冰冻切片(10 μ m)行常规油红O染色、光镜观察并摄片。NASH病理诊断标准采用“亚太地区非酒精性脂肪性肝病诊断与治疗共识”推荐的美国国立卫生研究院NASH临床研究网络病理委员会2005年制定的NAFLD活动度积分^[13](NAFLD activity score, NAS)进行评估。NAS组织学评分系统对14项病理改变, 3项指标进行了半定量评估计分(表1)。

统计学处理 定量数据采用SPSS18.0软件对血清生化指标检测结果进行统计学分析。计量资料采用mean \pm SD的形式表示对符合正态分布且方差齐性的计量资料组间比较采用ANOVA单因素方差分析; 对符合正态分布且方差不齐的计量资料组间比较采用Welch检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 各组大鼠实验期间均无死亡。正常对照大鼠毛发柔顺、有光泽, 精神状态良好, 取材时肉眼观察肝脏颜色红润, 与周边脏器边缘清晰。NASH模型大鼠体质量在前4 wk快速增长, 4 wk后增长速度显著下降, 大鼠毛发紊乱、无光泽, 精神萎靡, 取材时肉眼观察肝脏颜色变黄, 肝脏肿大(部分肝表面可见结节及与周边组织粘连)。葛根芩连汤高、低剂量组及阳性对照大鼠肝组织肉眼观察颜色变浅, 肿大不明显, 与周边脏器少有黏连。

2.2 血清生化指标检测 如表2所示, 与正常对照组比较, 模型组大鼠血清中AST、ALT、CHO、LDL的含量均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而

表 2 各组大鼠血清中AST、ALT、CHO、LDL、HDL含量($n=10$, mean \pm SD)

分组	AST(U/L)	ALT(U/L)	CHO(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)
正常组	299.88 \pm 3.74	19.49 \pm 4.68	1.68 \pm 0.19	0.16 \pm 0.02	1.41 \pm 0.13
模型组	424.13 \pm 15.69 ^a	38.46 \pm 5.22 ^b	2.81 \pm 0.79 ^b	1.13 \pm 0.30 ^b	1.00 \pm 0.06 ^b
阳性药组	230.97 \pm 12.74 ^d	22.40 \pm 7.08 ^c	1.77 \pm 0.13 ^d	0.52 \pm 0.04 ^d	1.11 \pm 0.16
高剂量组	251.31 \pm 33.62 ^d	19.32 \pm 2.37 ^d	1.53 \pm 0.11 ^d	0.10 \pm 0.01 ^d	1.54 \pm 0.18 ^d
低剂量组	256.60 \pm 27.15 ^d	24.76 \pm 6.89 ^c	1.94 \pm 0.39 ^c	0.55 \pm 0.25 ^d	1.09 \pm 0.19

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; CHO: 总胆固醇; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白.

表 3 各组大鼠血清中FPG、INS含量及HOMA-IR指数($n=10$, mean \pm SD)

分组	FPG(mmol/L)	FINS(miU/L)	HOMA-IR
正常组	3.51 \pm 0.67	16.67 \pm 4.00	2.56 \pm 0.50
模型组	4.74 \pm 2.20 ^a	17.09 \pm 2.40	3.72 \pm 2.18 ^a
阳性药组	2.24 \pm 1.17	12.74 \pm 2.49 ^b	1.20 \pm 0.53 ^c
高剂量组	1.90 \pm 0.87 ^c	15.79 \pm 2.41	1.31 \pm 0.60 ^c
低剂量组	2.96 \pm 2.52	17.48 \pm 1.67	2.40 \pm 2.18

^a $P<0.05$ vs 正常组; ^b $P<0.01$, ^c $P<0.05$ vs 模型组. FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

HDL的含量则显著降低($P<0.01$); 与模型组比较, 阳性药组、葛根芩连汤高剂量组及低剂量组大鼠血清中AST、ALT、CHO、LDL的含量均显著降低($P<0.01$), 除高剂量组外, 阳性药及低剂量组大鼠血清中HDL的含量无明显改变.

2.3 胰岛素抵抗检测 如表3所示, 与正常对照组比较, 模型组大鼠血清中FPG与FINS的含量均呈升高的趋势, 经计算HOMA-IR值显著升高($P<0.05$); 与模型组比较, 除低剂量外, 阳性药组、葛根芩连汤高剂量组大鼠HOMA-IR值均显著降低($P<0.05$).

2.4 肝组织病理学检测 正常对照大鼠肝组织石蜡切片、光镜下可见: 肝组织着色均匀, 肝细胞索排列规则, 肝细胞结构清晰(图1A); 模型组大鼠肝组织呈大面积脂肪样变, 中央静脉周围肝细胞呈严重空泡化, 部分可见炎性细胞浸润(图1B); 阳性药、葛根芩连汤高低剂量干预组大鼠肝组织脂肪变程度明显减弱, 炎性细胞浸润减少(图1C-E). 为显示肝细胞内脂滴的多少、分布, 我们对肝组织冰冻切片行油红O染色(红色示脂滴), 染色结果显示, 正常对照组大鼠肝组织不着色(图2A); 模型组大鼠肝组织可见大量脂滴(图2B); 阳性药、葛根芩连汤高低剂量干预组大鼠肝组织中脂滴明显减少、呈不均匀分

布(图1C-E). NAS组织学病理评分结果显示: 模型组NAS为 $8 \pm 0.00(>5)$, 表明NASH模型复制成功; 阳性药组、葛根芩连汤高剂量组NAS评分分别为 2.8 ± 1.94 及 $2.8 \pm 2.55(<3)$, 提示药物的干预作用有效; 而葛根芩连汤低剂量组NAS评分为 $4.4 \pm 1.99(>3-<5)$, 提示药物干预作用不明显(表4).

3 讨论

NASH是以肝小叶为病变主体的, 以弥散性肝细胞大泡性脂肪变性及弥散性肝小叶轻度炎症为病理特征的临床病理综合征^[12]. 现代中医根据其肝郁脾虚、痰湿阻滞、湿热内蕴、痰瘀互结、肝肾不足等主要临床特征, 将NASH归属于“肝癖”、“肝胀”、“痞满”、“胁痛”、“积聚”、“肥气”、“痰浊”、“肝痞”、“瘀证”等病证范畴. 李军祥教授根据本病的病位、病因、病机特点认为: 脾虚肝郁、痰瘀互结、湿热等是NASH临床主要证候要素, 对应的治法当以疏肝健脾、祛痰化瘀、清热化湿^[13].

葛根芩连汤通常用于治疗太阳表邪内陷所致热下利证. 现代中医在大量临床实践中发现, 该方对改善2型糖尿病脾胃湿热、脾失健运等临床证候疗效显著, 并通过动物实验及多中心

■创新盘点
在“异病同治”中医理论指导下, 应用葛根芩连汤干预NASH的发生发展.

■应用要点

葛根芩连汤干预NASH发生、发展的物质基础明确、可靠,为进一步探讨该复方中药的分子药理机制提供很好的背景资料。

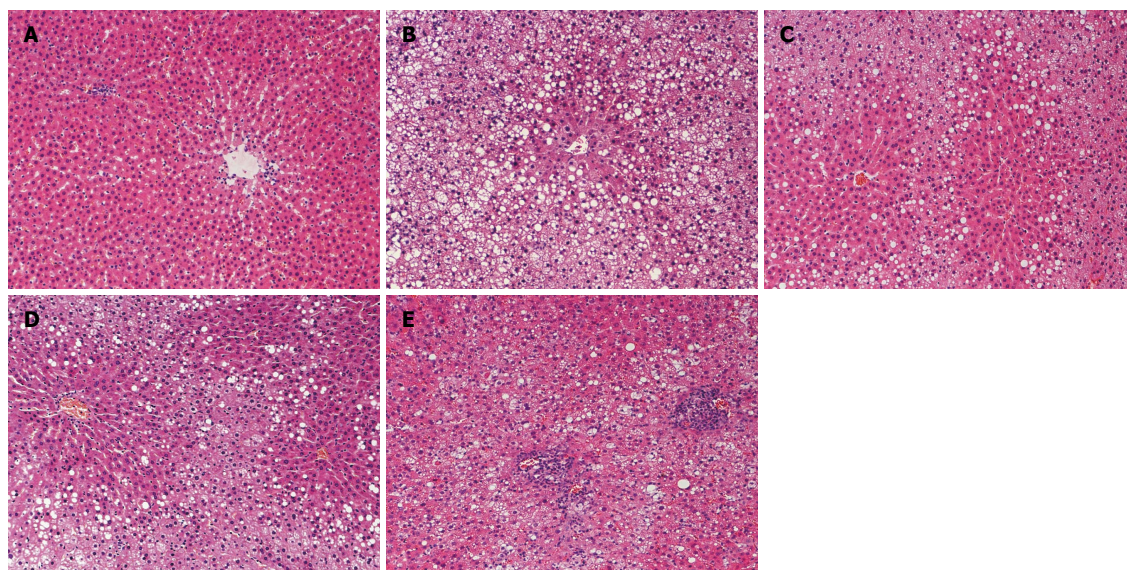


图1 大鼠肝组织石蜡切片HE染色光镜观察结果($\times 100$)。A: 正常对照组; B: 模型组; C: 阳性干预对照组; D: 葛根芩连汤高剂量干预组; E: 葛根芩连汤低剂量干预组。

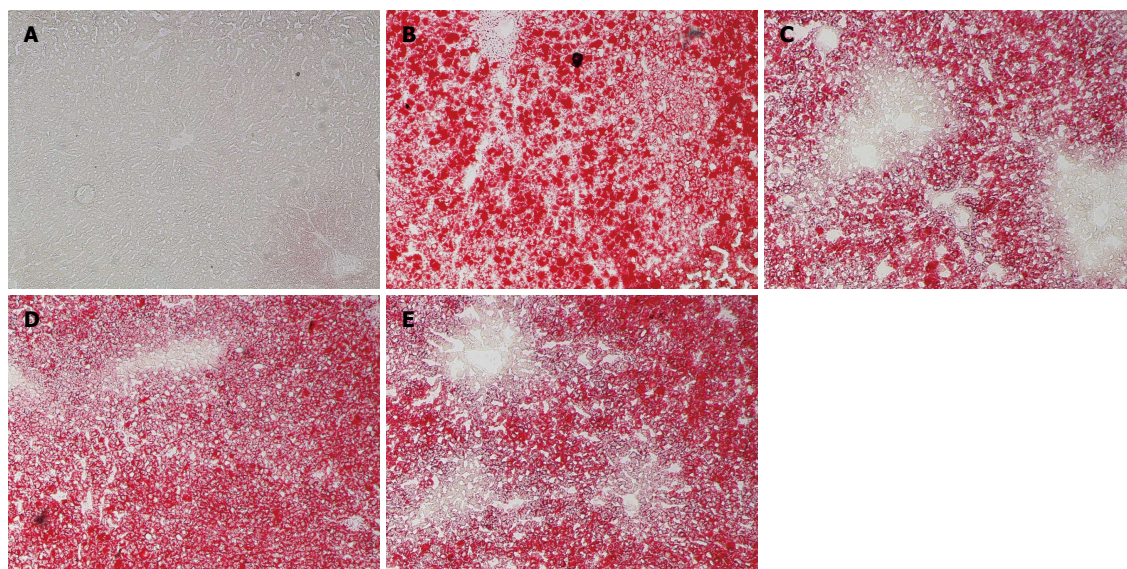


图2 大鼠肝组织冰冻切片油红O染色光镜观察结果($\times 100$)。A: 正常对照组; B: 模型组; C: 阳性干预对照组; D: 葛根芩连汤高剂量干预组; E: 葛根芩连汤低剂量干预组。

临床试验证明了葛根芩连汤防治2型糖尿病的药效作用^[10]。2型糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病同属代谢综合征,他们之间具有共同的病理特征(如胰岛素抵抗、肝脏脂肪代谢紊乱、氧化应激等),并在一定条件下可相互诱发或转化。根据中医“异病-同证-同治”原则,本课题组提出葛根芩连汤可通过调节胰岛素抵抗、改善脂代谢等影响NASH形成的假说。为验证该假说是否成立,本实验制备了高脂饲料诱导大鼠NASH模型,选取水飞蓟宾胶囊(水林佳)为阳性对照药,观察了葛根芩连汤对NASH形成过程中胰岛素抵抗、脂代谢、肝脂肪变等病理

环节的干预作用。水飞蓟宾胶囊主要成分为水飞蓟宾,是从水飞蓟的种皮中提取的一种黄酮化合物,用于治疗高血脂和非酒精性脂肪肝,临床应用广泛、药理机制较明确。

本实验的结果表明:水飞蓟宾胶囊和葛根芩连汤预防性给药均能显著改善高脂饲料诱导的脂肪性肝病的发生、发展,可显著降低大鼠血清中AST、ALT、CHO及LDL含量,促进血清中HDL水平的增多。血清中FPG、FINS及HOMA-IR指数检测结果提示,葛根芩连汤对高脂饲料引发的NAFID大鼠胰岛素抵抗具有显著改善作用。而肝组织病理学检测结果提示,葛根

表 4 各组肝组织NAFLD活动度积分(NAS)组织学评分($n = 10$, mean \pm SD)

分组	肝脂肪变	小叶内炎症	肝细胞气球样变	NAS总分
正常对照组	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00
NASH模型组	3.0 \pm 0.00	3.0 \pm 0.00	2.0 \pm 0.00	8.0 \pm 0.00
阳性对照组	1.4 \pm 0.55	0.6 \pm 0.55	0.8 \pm 0.84	2.8 \pm 1.94
葛根芩连汤高剂量组	1.0 \pm 0.71	0.8 \pm 0.84	1.0 \pm 1.00	2.8 \pm 2.55
葛根芩连汤低剂量组	1.6 \pm 0.55	1.4 \pm 0.89	1.4 \pm 0.55	4.4 \pm 1.99

NAS ≥ 5 分者可明确NASH的诊断; NAS < 3 分则可排除NASH; 两者之间者为NASH可能。

芩连汤对肝细胞脂肪变及炎性细胞浸润有明显保护作用。高脂饮食诱发的大鼠NASH模型是经典的代谢综合征模型之一, 其在形态学、病理生理学方面与人的NASH病理特点相似, 广泛用于研究NASH发生机制及抗NASH药物的评价上^[14]。该造模方法的主要原理: 通过增加饮食中脂质的摄入量, 显著提高血液中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)含量。过剩的FFA一方面引起机体脂肪酸代谢紊乱, 导致肝细胞内甘油三酯(triglyceride, TG)蓄积; 另一方面诱发胰岛素抵抗, 对肝脏形成“第一次打击”。脂肪酸代谢紊乱及胰岛素抵抗又增加肝细胞对各种损伤因素及炎症的敏感性, 易产生大量活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 进而启动氧化应激, 形成对肝脏的“第二次打击”, 最终导致NASH的发生。本实验结果表明: 葛根芩连汤对大鼠NASH的发生、发展具有明显的抑制作用, 提示其药理机制可能是: 通过调节脂代谢和改善胰岛素抵抗, 干预了NASH发生的早期环节(一次打击)。

葛根芩连汤中主要组分(葛根、黄连、黄芩)的生物活性已有报道, 如葛根素(葛根的主要成分)可显著改善高脂饲料诱导大鼠肝脏脂肪变性, 抑制炎症因子表达^[15]。小檗碱(黄连的主要成分)可改善db/db小鼠脂代谢、增强外周组织AMP活化激酶(AMP activated kinase, AMPK)活性及脂肪酸氧化能力^[16]; 黄芩苷(黄芩的主要成分)可降低脂肪肝模型大鼠血清中TC、FFA及胰岛素的浓度, 并增强AMPK和乙酰辅酶A羧化酶磷酸化的能力^[17]。上述文献资料提示, 葛根芩连汤干预NASH发生、发展的物质基础明确、可靠, 为进一步探讨该复方中药的分子药理机制提供很好的背景资料。

总之, 本文仅对葛根芩连汤防治NASH的药效学做了初步观察, 其深入的药理机制探讨正在进行中, 尤其对该药在改善胰岛素抵抗及脂

代谢调节的分子机制上开展了大量的实验研究, 相关研究成果将陆续报道。

4 参考文献

- Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-465 [PMID: 17064291 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02416.x]
- Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 396-406 [PMID: 18956296 DOI: 10.1055/s-0028-1091984]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379 [PMID: 11826411 DOI: 10.1053/jhep.2002.30692]
- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-723 [PMID: 11522755 DOI: 10.1053/gast.2001.27126]
- Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 456-465 [PMID: 21556019 DOI: 10.1038/nrendo.2011.72]
- 周琦, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 18: 189-192
- 张明俊. 葛根芩连汤临床应用. *河南中医* 2011; 31: 457-461
- Tong XL, Zhao LH, Lian FM, Zhou Q, Xia L, Zhang JC, Chen XY, Ji HY. Clinical observations on the dose-effect relationship of gegen qin lian decoction on 54 out-patients with type 2 diabetes. *J Tradit Chin Med* 2011; 31: 56-59 [PMID: 21563509 DOI: 10.1016/S0254-6272(11)60013-7]
- 赵林华, 姬航宇, 冀博文, 宋军, 仝小林. 葛根芩连汤治疗糖尿病理论探讨. *中华中医药杂志* 2012; 27: 280-284
- 李军祥, 陈润花, 苏冬梅, 李立. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病研究述评. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1443-1451
- 李军祥, 陈润花. 非酒精性脂肪性肝病的中医药研究进展. *现代消化及介入诊疗* 2009; 14: 180-185
- 陈润花, 张海鹏, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病的中医证候研究进展. *中西医结合肝病杂志* 2008; 18: 63-65
- 曹玉珍, 张秀英, 王鑫, 王媛媛. 非酒精性脂肪性肝炎动物模型的研究进展. *黑龙江畜牧兽医(科技版)* 2011; 1: 17-20

■名词解释

胰岛素抵抗指数: 用于评价机体的胰岛素抵抗水平的指标。HOMA-IR = FPG, (mmol/L) \times FINS, (mIU/L)/22.5。该值随着胰岛素抵抗水平的升高而升高。

■同行评价

《葛根芩连汤对高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病的影响》一文是一篇好文章和好研究。该研究提出了葛根芩连汤治疗非酒精性脂肪性肝病的学术观点依据,用合理的设计进行了动物实验,试验结果可信,别人可以重复。该文具科学性、创新性和可读性,在一定程度上反映了我国胃肠病学基础研究的先进水平。

- 15 郑培永, 马赞颂, 柳涛, 邢练军, 季光. 葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂质的影响. 上海中医药杂志 2008; 42: 61-63
- 16 Kim WS, Lee YS, Cha SH, Jeong HW, Choe SS, Lee MR, Oh GT, Park HS, Lee KU, Lane MD, Kim JB. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296:

E812-E819 [PMID: 19176354 DOI: 10.1152/ajpendo.90710.2008]

- 17 Guo HX, Liu DH, Ma Y, Liu JF, Wang Y, Du ZY, Wang X, Shen JK, Peng HL. Long-term baicalin administration ameliorates metabolic disorders and hepatic steatosis in rats given a high-fat diet. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 1505-1512 [PMID: 19890358 DOI: 10.1038/aps.2009.150]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益,本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。