

酢浆草对四氯化碳致急性肝损伤大鼠的保护作用及机制

陈春¹, 陈毅飞¹, 曹后康¹, 王刚¹, 郭丹¹, 张可锋^{1,2*}

(1. 桂林医学院, 广西 桂林 541004; 2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 目的:拟从 Toll 样受体-2(TLR-2)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,探讨酢浆草对四氯化碳(CCl₄)致急性肝损伤大鼠的保护作用及其机制。方法:48只雌性大鼠随机分为正常组,模型组,水飞蓟素(0.12 g·kg⁻¹)组和酢浆草高、中、低剂量(16,8,4 g·kg⁻¹)组,每组8只。除正常组及模型组给予等体积蒸馏水外,各给药组按5 mL·kg⁻¹灌胃给药,每天按时灌胃2次,共10 d。末次给药2 h后,除正常组以外,其余各组均腹腔注射12% CCl₄ 橄榄油溶液(5 mL·kg⁻¹)建立大鼠肝损伤模型。16 h后,眼球取血,取肝组织制备肝组织切片。生化法检测血清中天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),总超氧化物歧化酶(T-SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性及丙二醛(MDA)含量。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-6含量,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肝组织中TLR-2与NF- κ B蛋白的表达;光镜下观察肝组织结构。结果:与正常组比较,模型组血清中ALT,AST活性和MDA,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$),血清中GSH-Px,T-SOD活性显著降低($P < 0.01$);肝组织中TLR-2,NF- κ B蛋白表达显著增强($P < 0.01$),模型组大鼠肝损伤较为明显。与模型组比较,酢浆草各剂量组血清中ALT,AST活性和MDA含量明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),血清中GSH-Px,T-SOD活性明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),IL-1 β ,IL-6及TNF- α 水平,TLR-2,NF- κ B蛋白表达明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);肝组织切片显示酢浆草对CCl₄致急性肝损伤大鼠有改善作用。结论:酢浆草对CCl₄致急性肝损伤大鼠具有保护作用,其机制可能干预TLR-2/NF- κ B信号通路和抑制氧化应激的作用有关。

[关键词] 酢浆草;急性肝损伤;氧化应激;炎症反应;Toll样受体-2(TLR-2)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路
[中图分类号] R22;R24;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0141-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181627

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180523.1533.015.html>

[网络出版时间] 2018-05-25 9:26

Protective Effect and Mechanism of Oxalidis Corniculatae Herba on Acute Hepatic Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Rats

CHEN Chun¹, CHEN Yi-fei¹, CAO Hou-kang¹, WANG Gang¹, GUO Dan¹, ZHANG Ke-feng^{1,2*}

(1. Guilin Medical University, Guilin 541004, China;

2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effect and related mechanism of Oxalidis Corniculatae Herba on acute hepatic injury induced by carbon tetra-chloride in rats based on Toll-like-receptor-2 (TLR-2) /nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway. **Method:** A total of 48 female rats were randomly divided into normal group, model group, silymarin (0.12 g·kg⁻¹) group, and high, middle and low-dose Oxalidis Corniculatae Herba (16, 8, 4 g·kg⁻¹) groups, with 8 in each group. Except for the normal group and model group, all of the remaining rats were given drugs by gavage for 10 days, twice a day. Two hours later, except for the normal group, all of the remaining rats were injected with 12% carbon tetra-chloride olive oil solution (5 mL·kg⁻¹) via abdominal cavity to establish the acute liver injury model. After 16 hours, the blood was taken from the

[收稿日期] 20180126(005)

[基金项目] 广西八桂学者专项(2017143)

[第一作者] 陈春,从事生药质量和保肝药物筛选研究,Tel:0773-2303431,E-mail:svidy@163.com

[通信作者] *张可锋,博士,副教授,硕士生导师,从事生药质量和保肝药物筛选研究,E-mail:xueshengcailiao@163.com

retrobulbar arteries, and the liver tissues were collected to make htoxylin eosin (HE) pathological sections. The activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total-superoxide dismutase (T-SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and the content of malondialdehyde (MDA) in serum of rats were detected by biochemical method. The level of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) in serum were assayed by enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA); and protein expressions of TLR-2 and NF- κ B in liver tissue of rats were tested by Western blot. HE pathological sections of liver tissues of rats were observed under microscope. **Result:** Compared with the normal group, the serum activity of ALT, AST and the content of MDA significantly increased, whereas T-SOD and GSH-Px activity decreased ($P < 0.01$), and the levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6 in serum and the hepatic expressions of TLR-2, NF- κ B increased in the model group ($P < 0.01$). After intervention with Oxalidis Corniculatae Herba, the activities of ALT, AST and the levels of MDA, IL-1 β , IL-6, TNF- α in serum were obviously reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the activities of GSH-Px and SOD in serum were improved ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the expressions of TLR-2 and NF- κ B in liver tissue were inhibited ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The pathological sections also showed that the liver injury degree in rats was significantly alleviated. **Conclusion:** Oxalidis Corniculatae Herba can ease the acute liver injury in rats induced by carbon tetra-chloride olive oil solution, the mechanism may be related with the intervention of TLR-2/NF- κ B signaling pathway and the inhibition of oxidative stress and inflammatory responses.

[**Key words**] Oxalidis Corniculatae Herba; acute liver injury; oxidative stress; inflammatory response; Toll-like-receptor-2 (TLR-2) /nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway

肝主疏泄,而肝炎病毒,化学毒物(酒精、药物、黄曲霉毒素等),胆汁淤积,营养不良等因素易伤及肝脏^[1-2]。目前,虽有诸多护肝药物,但潜在的毒副作用不可忽视,从传统的中草药中寻求肝脏疾病的安全、有效药物现已备受关注。酢浆科植物酢浆草为苗族传统药材,广泛分布于华南、华北、四川、云南等地,其性寒,味酸,归小肠、肝经,干燥全草或鲜品均可入药,具有平肝定惊、利湿消肿、消炎止痛、凉血散瘀等功效,坊间多用于治疗黄疸、急性肝炎、腮腺炎等疾病^[3-5]。研究表明,酢浆草含有黄酮,牡荆素,刺槐素, β -生育酚,胡萝卜苷等多种成分,药理研究显示酢浆草具有抗菌、抗氧化、抗炎、镇痛等功效^[5-7]。前期关于酢浆草治疗肝脏疾病的报道主要集于民间,其常与清热利湿、解毒消肿和活血通窍药配伍使用^[8]。研究发现酢浆草对肝损伤小鼠升高的转氨酶有降低作用^[9],除此,未见有关其防治肝损伤的药理作用及机制报道。因此,本研究根据肝损伤发病机制,探究酢浆草对四氯化碳(CCl₄)诱导的急性肝损伤大鼠的保护作用,着重拟从Toll样受体-2(TLR-2)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路探讨其作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠48只,SPF级,雌性,体质量(200~220)g,由桂林医学院SPF实验动物中心提供,动物质量合格证号SCXK(桂)2013-0001,动物

伦理委员会编号GLMC201703006。

1.2 药物及试剂 酢浆草购买于广西桂林市七星区六合路中药材市场,经桂林医学院生药教研室陈旭教授鉴定为酢浆科酢浆草 *Oxalis corniculata* 的干燥全草。取酢浆草全草2kg粉碎,蒸馏水浸没药材,浸泡30min,沸水加热1h,过滤,药渣继续加水煮沸30min,合并2次提取液,减压浓缩得醋浆草水提物原液,储存于4℃冰箱中备用。AR级CCl₄(广东汕头市西陇化工厂,批号0710262);水飞蓟素(浙江万邦药业有限公司,批号A02140101);天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),丙二醛(MDA),总超氧化物歧化酶(T-SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20170601,20170801,20170614,20170728,20170721);大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α),大鼠白介素-1 β (IL-1 β)和 大鼠白介素-6(IL-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号分别为20170821,20170821,20170821);兔抗鼠NF- κ B单克隆抗体,兔抗鼠TLR-2多克隆抗体,兔抗鼠 β -肌动蛋白(β -actin)多克隆抗体,山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G抗体(英国Abcam公司,批号分别为ab59346,ab72622,ab64556,ab67532)。

1.3 仪器 H2050R型台式高速冷冻离心机(湖南湘仪离心机厂);Epoch型全波长酶标仪(美国Bio-

Tek 公司); BX51 型正置荧光显微镜(日本奥林巴斯公司); 4530 型转膜仪(美国 Bio-Rad 公司); Tanon5200 型全自动化学发光图像分析系统(上海天能科技有限公司); KD-3358 生物组织切片机, KD-TS3A 组织脱水机, KD-BL 冷冻台, KD-BM II 电脑生物组织石蜡包埋机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司)。

2 方法

2.1 分组、给药与造模 将 48 只雌性大鼠随机分为正常组, 模型组, 水飞蓟素($0.12 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 酢浆草高、中、低剂量($16, 8, 4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 共 6 组, 每组 8 只。除正常组以外, 其余各组大鼠均腹腔注射 12% CCl_4 橄榄油溶液($5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)诱导形成急性肝损伤^[10]。除正常组与模型组给予等量蒸馏水以外, 其余各组均按 $5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给药, 每天按时灌胃 2 次, 连续 10 d。末次给药 2 h 后, 禁食不禁水, 16 h 后摘除眼球取血, 取肝组织。

2.2 指标检测

2.2.1 生化指标检测 室温全血静置 2 h, $4 \text{ 500 r}\cdot\text{min}^{-1}$, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下离心 15 min, 收集血清放入 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱储存备用。按照相应试剂盒说明书步骤操作, 检测血清中 ALT, AST, GSH-Px, T-SOD 活性及 MDA 含量; ELISA 试剂盒检测血清中的 IL-1 β , IL-6 及 TNF- α 的含量。

2.2.2 蛋白免疫印迹法(Western blot)分析肝组织中 TLR-2 与 NF- κ B 蛋白表达 取相同位置肝组织约 50 mg, 加入组织裂解液, 冰浴下充分研磨, 离心($15 \text{ 000 r}\cdot\text{min}^{-1}$, $4 \text{ }^\circ\text{C}$, 15 min), 取上清液, 按照

BCA 试剂盒测定蛋白含量, 加入上样缓冲液, 沸水加热 5 min, 于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存。配制 10% 分离胶, 5% 浓缩胶, 加入样品, 先以 80 V 恒压电泳, 后转为 110 V 恒压电泳, 待蛋白充分分离后, 电泳结束; 200 mA 恒流条件下转膜 1.5 h, 将蛋白转于 PVDF 膜上, 封闭 3 h, 用 TBST 洗膜 3 次, 每次 5 min, 加入一抗(1:1 000) $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下孵育过夜; TBST 洗膜 3 次, 加入二抗(1:1 000), 室温孵育 2 h, 再次用 TBST 洗涤 3 次, 将 ECL 试剂盒中 A 液与 B 液按 1:1 体积比配制发光液, 将发光液均匀敷于膜上, 采用全自动化学发光成像系统显影, 用 Quantity One 软件分析蛋白灰度, 计算目的蛋白相对表达量。

2.2.3 肝组织切片制备及苏木素-伊红(HE)染色

肝组织经 4% 多聚甲醛固定 24 h, 石蜡包埋, 切片, 经 HE 染色, 光镜下观察肝组织病理改变。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组比较间采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 CCl_4 致急性肝损伤大鼠血清中 ALT, AST, GSH-Px, T-SOD 活性及 MDA 含量的影响 与正常组比较, 模型组血清中 ALT, AST 活性和 MDA 含量显著升高($P < 0.01$), 而血清中 GSH-Px, T-SOD 活性显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较, 水飞蓟素组和酢浆草各剂量组血清 ALT, AST 活性及 MDA 含量明显降低($P < 0.05, P < 0.01$), 而 GSH-Px 和 T-SOD 活性则明显升高($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 酢浆草对 CCl_4 致急性肝损伤大鼠血清中 ALT, AST, GSH-Px, T-SOD 活性及 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of htoxylin eosin on serum activity of ALT, AST, GSH-Px, T-SOD and content of MDA in acute hepatic injury rats induced by CCl_4 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	ALT $/\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST $/\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	GSH-Px $/\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	T-SOD $/\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	MDA $/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	47.82 ± 3.98	59.74 ± 4.83	143.42 ± 15.53	374.89 ± 36.58	1.36 ± 0.11
模型	-	136.53 ± 18.78 ¹⁾	229.66 ± 25.63 ¹⁾	91.58 ± 10.76 ¹⁾	256.72 ± 27.54 ¹⁾	2.17 ± 0.19 ¹⁾
水飞蓟素	0.12	92.37 ± 10.53 ³⁾	169.37 ± 18.62 ³⁾	117.59 ± 9.74 ³⁾	294.19 ± 28.54 ³⁾	1.84 ± 0.16 ³⁾
酢浆草	16	85.31 ± 9.62 ³⁾	157.64 ± 17.38 ³⁾	119.54 ± 12.31 ³⁾	302.46 ± 31.59 ³⁾	1.79 ± 0.16 ³⁾
	8	97.38 ± 11.56 ³⁾	173.59 ± 19.42 ³⁾	112.39 ± 11.78 ³⁾	290.31 ± 31.42 ²⁾	1.86 ± 0.19 ³⁾
	4	112.29 ± 13.56 ²⁾	188.63 ± 23.57 ³⁾	107.38 ± 11.26 ²⁾	281.59 ± 30.21	1.91 ± 0.17 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 对 CCl_4 致急性肝损伤大鼠血清中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 含量及肝组织中 TLR-2 与 NF- κ B 蛋白

表达的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清中 IL-1 β , IL-6 及 TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$), 模

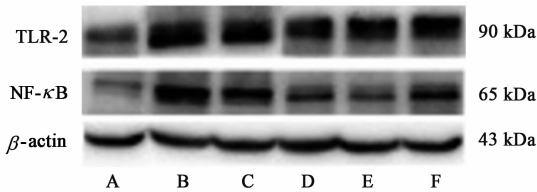
型组大鼠肝组织中 TLR-2 与 NF- κ B 蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 酢浆草高、中剂量组大鼠血清中 IL-1 β , IL-6 及 TNF- α 含量均显著下降 ($P < 0.05, P < 0.01$); 酢浆草低剂量组大鼠

血清 IL-1 β 和 IL-6 水平亦显著下降 ($P < 0.05$); 酢浆草各剂量组大鼠肝组织中 TLR-2 与 NF- κ B 蛋白表达均明显下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2 和图 1。

表 2 酢浆草对 CCl₄ 致急性肝损伤大鼠血清中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 含量及肝组织中 TLR-2 与 NF- κ B 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Oxalidis Corniculatae Herba on content of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum and hepatic expression of TLR-2 and NF- κ B protein in acute hepatic injury rats induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血清/ μ g·L ⁻¹ (n=8)			肝组织 (n=3)	
		TNF- α	IL-6	IL-1 β	NF- κ B/ β -actin	TLR-2/ β -actin
正常	-	113.58 \pm 13.46	62.38 \pm 5.72	21.57 \pm 1.98	0.412 \pm 0.065	0.604 \pm 0.095
模型	-	198.75 \pm 23.92 ¹⁾	116.54 \pm 12.93 ¹⁾	39.72 \pm 3.53 ¹⁾	1.783 \pm 0.225 ¹⁾	1.542 \pm 0.173 ¹⁾
水飞蓟素	0.12	168.73 \pm 17.52 ²⁾	93.46 \pm 9.69 ³⁾	33.23 \pm 2.74 ³⁾	1.265 \pm 0.152 ³⁾	1.176 \pm 0.143 ²⁾
酢浆草	16	163.72 \pm 15.49 ³⁾	89.67 \pm 10.55 ³⁾	30.16 \pm 2.65 ³⁾	1.148 \pm 0.136 ³⁾	0.957 \pm 0.125 ³⁾
	8	172.37 \pm 18.64 ²⁾	95.57 \pm 10.85 ³⁾	32.98 \pm 2.84 ³⁾	1.326 \pm 0.154 ³⁾	1.147 \pm 0.133 ³⁾
	4	179.73 \pm 19.21	102.37 \pm 11.65 ²⁾	35.43 \pm 3.12 ²⁾	1.393 \pm 0.175 ²⁾	1.253 \pm 0.146 ²⁾



A. 正常组; B. 模型组; C. 水飞蓟素组; D. 酢浆草 16 g·kg⁻¹ 组; E. 酢浆草 8 g·kg⁻¹ 组; F. 酢浆草 4 g·kg⁻¹ 组 (图 2 同)

图 1 各组大鼠肝组织中 TLR-2 和 NF- κ B 蛋白表达

Fig. 1 Expression of TLR-2 and NF- κ B in each group rats

3.3 对 CCl₄ 致急性肝损伤大鼠肝脏形态结构的影响 肉眼观, 正常组大鼠肝脏颜色红润, 有光泽, 质地细腻, 无颗粒感。模型组肝脏颜色暗沉、稍有泛黄, 表面粗糙, 有大小不一颗粒, 体积略微变大, 个别腹腔内还存在少量炎性渗出液。与模型组比较, 水飞蓟素组与和酢浆草高、中、低剂量组肝脏病理变化均有不同程度改善, 其中, 酢浆草高剂量组改善最为明显。镜下观察, 正常组大鼠肝小叶结构完整, 肝细胞核完整清晰, 无核固缩, 胞质丰富, 肝细胞索排列整齐。与正常组比较, 模型组大鼠肝组织结构紊乱, 中央静脉和汇管区周围大量肝细胞破裂、坏死, 炎症细胞明显增多。与模型组比较, 水飞蓟素组和酢浆草各剂量组肝细胞坏死和炎症细胞浸润现象明显改善。见图 2。

4 讨论

CCl₄ 导致的肝损伤是经典的肝损伤造模方式之一^[10]。腹腔注入大鼠体内的 CCl₄ 可吸收经血液进入肝脏, 经细胞色素 P450 (CYP450) 代谢, 产生三氯甲基自由基 (CCl₃) 和三氯甲基过氧自由基

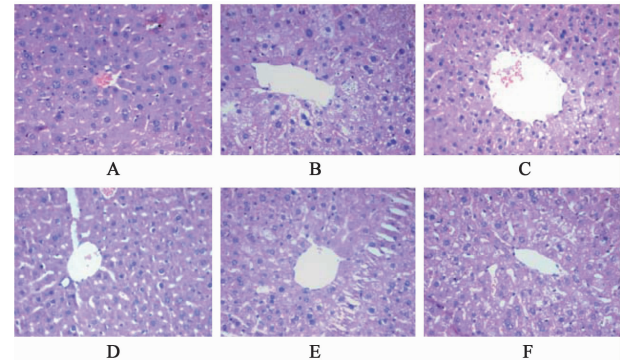


图 2 酢浆草对 CCl₄ 致急性肝损伤大鼠肝组织病变的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of Oxalidis Corniculatae Herba on pathological changes of liver tissue in acute hepatic injury rats induced by CCl₄ (HE, $\times 200$)

(CCl₃O₂), 该类自由基能直接引起细胞膜发生脂质过氧化反应, 破坏细胞膜, 产生氧化应激, 使肝细胞变性、坏死^[11]。肝细胞损伤时, ALT, AST 溢入血液, 血清中 ALT 和 AST 活性会显著升高, 因此 ALT, AST 活性可反映肝损伤程度^[12]。本实验结果显示酢浆草能够显著降低肝损伤大鼠血清 ALT, AST 活性, 同时, HE 切片显示, 酢浆草各剂量组肝脏组织中炎症细胞浸润减轻、肝细胞坏死减少, 表明酢浆草能够抵抗 CCl₄ 诱导的急性肝损伤, 对肝脏有较好保护作用。

氧化应激参与肝损伤^[11]。MDA 是细胞脂质过氧化产物, SOD 是机体中重要的自由基清除剂, 能淬灭肝组织中的自由基, 抑制脂质过氧化反应, 保护肝细胞; GSH-Px 是体内重要抗氧化酶, 能消除过氧化氢和抑制脂质过氧化反应, 阻止肝细胞膜结构与

功能遭到自由基的破坏,缓解肝组织损伤^[13]。因此,检测 MDA 含量及 SOD, GSH-Px 活性可反映肝损伤的严重程度和氧化应激水平。本研究结果显示,经 CCl₄ 造模后,模型组血清中 MDA 含量显著高于正常组, T-SOD 和 GSH-Px 活性与正常组相比则急剧下降,这表明 CCl₄ 可引起大鼠发生氧化应激。酢浆草干预可降低大鼠血清中 MDA 含量,增强 T-SOD 和 GSH-Px 活性,提示酢浆草缓解肝损伤,可能是通过抑制氧化应激途径实现。

TLR-2/NF- κ B 及其诱导的细胞因子加剧肝脏组织炎症反应。Toll 样受体(TLR)是一种 I 型跨膜蛋白受体,广泛分布于肝、脾等组织中,哺乳动物中已发现了 11 种 TLR,称为 TLRs 家族,研究表明,TLRs 家族中的 TLR-2 表达与肝脏炎症程度、肝纤维化程度等肝病进程明显相关^[14]。TNF- α 是重要的促炎因子,血清与肝组织中过度表达的 TNF- α 刺激单核细胞等相关免疫细胞产生大量 IL-1 β , IL-6 等细胞因子,进一步诱导炎症细胞趋化、促进炎症细胞浸润,循环促进肝组织炎症反应^[15]。在肝损伤的炎症反应中的 TNF- α , IL-1 β 及 IL-6 诱导肝星状细胞表达 TLR-2^[16]。TLR-2 导致 NF- κ B 蛋白过度表达,从而激活 NF- κ B 炎症信号通路^[17],NF- κ B 诱导促炎因子 TNF- α , IL-1 β 及 IL-6 转录,使 TNF- α , IL-1 β 及 IL-6 含量进一步增加,由此形成正反馈回路,炎症信号放大,加剧肝脏组织炎症反应^[18]。本实验结果表明,酢浆草可下调 TNF- α , IL-1 β 及 IL-6 水平,抑制 TLR-2 与 NF- κ B 蛋白表达,提示酢浆草抑制炎症反应可能与影响 TLR-2/NF- κ B 信号通路相关。

综上所述,酢浆草对 CCl₄ 致急性肝损伤大鼠具有明显保护作用,其作用机制可能通过抑制 TLR-2/NF- κ B 信号通路,干预氧化应激及炎症有关,但其具体分子机制还有待深入研究。

[参考文献]

[1] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure [J]. *New Engl J Med*, 2010, 369 (26): 2525-2534.

[2] YAO H, QIAO Y J, ZHAO Y L et al. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6890-6905.

[3] 冯华, 邓丽娟, 吴林菁, 等. 酢浆草高效液相色谱指纹图谱的鉴别研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(10): 2414-2416.

[4] 刘晓艳, 董莉, 刘亭, 等. 酢浆草提取物对成骨细胞增殖及分化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(1): 117-120.

[5] 崔璐, 刘星星, 李月婷, 等. 贵州苗族药酢浆草不同溶剂提取物的药效比较及 HPLC 测定[J]. *中国实验方*

剂学杂志, 2015, 21(2): 53-56.

[6] 丁良, 李静, 杨慧. 酢浆草提取物体外抗氧化活性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 28(10): 2055-2057.

[7] Mukherjee S, Koley H, Barman S, et al. Oxalis corniculata (Oxalidaceae) leaf extract exerts in vitro antimicrobial and in vivo anticolonizing activities against *Shigella dysenteriae* 1 (NT4907) and *Shigella flexneri* 2a (2457T) in induced diarrhea in suckling mice [J]. *J Med Food*, 2013, 16(9): 1-9.

[8] 张萌, 王俊丽. 酢浆草研究进展[J]. *黑龙江农业科学*, 2012, 8(8): 150-155.

[9] 陈应康, 罗国忠, 田培燕, 等. 水药酢浆草对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(36): 12-15.

[10] 马蓉, 李茂星, 贾正平, 等. 螃蟹甲大孔吸附树脂 50% 乙醇洗脱物对大鼠 CCl₄ 肝损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(4): 132-136.

[11] Emine C, Cengiz U M, Neslihan T, et al. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1-9.

[12] ZHAO J, HU H, WAN Y, et al. Pien Tze Huang Gan Bao ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Eep Ther Med*, 2017, 13(5): 1820-1826.

[13] Sheik A S, Thiruvengadam D. Effect of lycopene on oxidative stress induced during *D*-galac tosamine/lipopoly saccharide-sensitized liver injury in rats [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(12): 1592-1599.

[14] Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling [J]. *Nature*, 2004, 430(6996): 257-263.

[15] HE Y J, Kuchta K, DENG Y M, et al. Curcumin promotes apoptosis of activated hepatic stellate cells by inhibiting protein expression of the MyD88 pathway [J]. *Planta Med*, 2017, 83(18): 1392-1396.

[16] TU C T, HAN B, YAO Q Y, et al. Curcumin attenuates concanavalin a-induced liver injury in mice by inhibition of Toll-like receptor (TLR) 2, TLR4 and TLR9 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 151-157.

[17] Hojo K, Tamai R, Kobayashi Sakamoto M, et al. Etidronate down-regulates Toll-like receptor (TLR) 2 ligand-induced proinflammatory cytokine production by inhibiting NF- κ B activation [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(4): 773-778.

[18] 高雅, 王刚, 杜沛霖, 等. 白马骨水提取物对急性肝损伤小鼠氧化应激及炎症反应的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21): 136-140.

[责任编辑 周冰冰]