

二至丸不同极性部位对抗大鼠酒精性肝损伤的作用及机制

聂映¹, 姚卫峰^{2*}

(1. 中国药科大学, 南京 210009; 2. 南京中医药大学, 南京 210023)

[摘要] **目的:**探讨二至丸不同提取部位对抗大鼠酒精性肝损伤的作用及机制。**方法:**将二至丸水提液依次用不同溶剂萃取,经干燥后得到石油醚、乙酸乙酯、正丁醇和萃余液 4 个部位浸膏,加水溶解配制溶液。取 70 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 7 组,空白对照组,模型组,阳性药硫普罗宁肠溶片组(60 mg·kg⁻¹),二至丸水提液石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取部位和萃余液 4 个部位组(15.12 g·kg⁻¹),造模同时连续 ig 给药 28 d。以乙醇灌胃法连续 28 d 建立酒精性肝损伤模型,末次给药 24 h 后,所有大鼠采用颈动脉采血,分离血清检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乙醇脱氢酶(ADH)、甘油三酯(TG)、血清内毒素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素 18(IL-18)的活性和肝匀浆超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA),观察肝脏病理形态学改变。**结果:**与空白对照组相比,模型组血清 ALT,AST,ADH,TG,血清内毒素,TNF- α ,IFN- γ 及 IL-18 活性明显升高,有显著性差异($P < 0.01$),表明模型制备成功;各给药组 ALT,AST,ADH,TG 指标的升高被显著抑制,与模型组相比有差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与空白对照组相比,模型组肝匀浆中 MDA 含量明显升高,SOD 活性下降($P < 0.01$),与模型组相比硫普罗宁、二至丸水提液石油醚部位组和乙酸乙酯部位组 MDA 的升高被显著抑制($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);与模型组相比,硫普罗宁、乙酸乙酯组、正丁醇组和萃余液组 SOD 的下降被明显抑制($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。通过病理学切片观察,各给药组均一定程度能显著改善肝组织的病理变化。**结论:**二至丸乙酸乙酯部位对抗大鼠酒精性肝损伤作用最显著,其作用机制可能与内毒素-CD14/TLR4 的抑制作用有关。

[关键词] 二至丸; 酒精; 极性部位; 肝损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200145

Protective Effect of Different Polar Fraction of Erzhi Pill on Alcoholic Liver Injury

NIE Ying¹, YAO Wei-feng^{2*}

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effect of different polar fraction of Erzhi pill on acute liver injure of rats induced by alcohol and its mechanism. **Method:** Water decoction of Erzhi pill was extracted in order by different solvents. After drying, petroleum leve, acetoacetate and n-butanol fractions were obtained, and dissolved by water. Seventy male Wistar rats were randomly divided into seven groups. The model of alcoholic liver injury in rats was established by giving alcohol ig per day for 28 days. The serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alcohol dehydrogenase (ADH) and triglycerides (TG), serum endotoxin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-18 (IL-18) were assayed. And hepatic superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) were measured respectively. Hepatic histopathology was observed by microscope. **Result:** Combined with the control group, serum levels of ALT, AST, ADH, TG, serum endotoxin, TNF- α , IFN- γ and IL-18 of the model group increased significantly ($P < 0.01$), indicating that the

[收稿日期] 20140617(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81001599);教育部博士点新教师基金项目(20103237120010)

[第一作者] 聂映, 硕士, 从事药物分析工作, Tel:025-83271017, E-mail:nieyingcpu@yeah.net

[通讯作者] * 姚卫峰, 博士, 副教授, 从事药物分析工作, Tel:025-85811836, E-mail:njweifengyao@163.com

model was established successfully; and the increasing levels of ALT, AST, ADH, TG, serum endotoxin, TNF- α , IFN- γ and IL-18 of all the treatment groups were inhibited (compared with model group, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Combined with the control group, hepatic levels of MDA and SOD in model group increased or decreased significantly ($P < 0.01$), the increasing levels of MDA in the tiopronin group, petroleum leve and acetoacetate groups were inhibited (compared with model group, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The decreasing levels of SOD in the tiopronin group, acetoacetate, n-butanol and raffinose groups were inhibited (compared with model group, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The histopathological analysis suggested that all of the treatment groups could significantly ameliorate pathological changes of hepatocytes. **Conclusion:** Ethyl acetate fraction of Erzhi pill has the protective effect on liver injury of rats induced by alcohol, the mechanism might be related to endotoxin-CD14/TLR4.

[**Key words**] Erzhi pill; alcohol; different polar fraction; liver injury

现代医学对酒精性肝病的发病机制目前尚未完全清楚,目前西医治疗该疾病以戒酒、对症支持治疗为主,而中医在防治该病方面有独到之处。二至丸原名“女贞丹”,由女贞子、墨旱莲2味药组成。女贞子冬至日采,墨旱莲夏至日采,故名曰二至丸。二至丸具有益肝肾、补阴血、壮筋骨、乌须发的功效,主治肝肾阴虚证,是滋养肝肾的著名基础方之一,其保肝作用已得到多方肯定,但其保肝作用的主要部位和机制尚不甚清晰。在前期二至丸对乙醇诱导的大鼠急性肝损伤的保护作用研究基础上^[1],本实验以多指标为依据,从多方面探讨二至丸不同提取部位对抗大鼠酒精性肝损伤的作用机制,为二至丸保肝药物的进一步研究和开发提供实验依据。

1 材料

1.1 药物和试剂 女贞子(批号20120101)和墨旱莲(批号20120214)购于亳州市永刚饮片厂有限公司,经南京中医药大学吴启南教授鉴定为女贞子 *Ligustrum lucidum* 和墨旱莲 *Eclipta prostrata*。天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(批号20130417),丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒(批号20130417),乙醇脱氢酶试剂盒(ADH,批号20130424),MDA试剂盒(批号20130420),SOD试剂盒(批号20130419)及考马斯亮蓝蛋白试剂盒(批号20130416)均购于南京建成生物工程研究所;LPS试剂盒(批号ISC10330EIA),TNF- α 试剂盒(批号ISC20140EIA),IFN- γ 试剂盒(批号ISC04511EIA),IL-18试剂盒(批号ISC68045EIA),均购自南京赛研生物技术有限公司,甘油三酯试剂盒(TG,北京北化康泰临床试剂有限公司,批号20130112),56度红星二锅头(北京红星股份有限公司),凯西莱硫普罗宁肠溶片(硫普罗宁,河南省新谊药业股份有限公司,批号20120116)。

1.2 动物 Wistar大鼠,SPF级,雄性,体重(200 \pm

20)g,由苏州工业园区艾尔麦特科技有限公司提供,合格证号SCXK(苏)2009-0001。动物常规喂养,自由饮水。饲养室光照12h,黑暗12h,室温(25 \pm 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度35%~45%,实验开始前适应性饲养1周。

1.3 仪器 Centri-Fuge(AX120)型电子天平(日本产);PowerWave X 340型酶标仪(美国Bio-Tek Instruments,INS.公司);Anke(LXJ-11B)离心机(上海安寿科学仪器厂);XW-80型旋涡混合器(上海医大仪器厂)。

2 方法

2.1 样品的制备 取女贞子、墨旱莲药材各1kg,回流提取3次(第1次加10倍量水,第2次加8倍量水,第3次加8倍量水),每次2h,合并3次滤液,回收溶剂,得总浸膏935g,加水溶解再依次用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇分别萃取,回收溶剂,经真空干燥箱干燥后得石油醚部位2.0g,乙酸乙酯部位18.7g,得正丁醇部位51.2g,萃余物803.4g。分别用水配成含生药量为15.12 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的药液。

2.2 动物分组和造模方法 取雄性Wistar大鼠70只,随机分成7组,每组10只,分别为空白对照组,乙醇模型组,二至丸石油醚萃取部位组、乙酸乙酯萃取部位组、正丁醇萃取部位组、萃余液组,阳性对照组硫普罗宁。模型组及给药组给予乙醇溶液连续28d(剂量从3.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 增至6.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4天增加0.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[2],空白对照组持续给予等量蒸馏水,3h后二至丸各化学部位组和阳性组给药(15.12 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),空白对照组持续给予等量蒸馏水。末次灌胃24h后,所有大鼠采用颈动脉采血,分离血清,测定血清中ALT,AST,TG,ADH,血清内毒素,TNF- α ,IFN- γ ,IL-18^[3]的活性。取血后每只大鼠立即剖腹,称取肝、肾的脏器质量;取1小块肝组织,用10%的福尔马林溶液固定,进行石蜡包埋切片。同

时另取相同部位的1小块肝组织用生理盐水制备成10%的肝匀浆,硫代巴比妥酸法测定每克肝组织中MDA含量,黄嘌呤氧化酶法测定SOD活力,按照公式计算脏器系数。

$$\text{脏器系数} = \frac{\text{脏器质量(g)}}{\text{体质量(g)}} \times 100\%$$

2.3 生化指标检测 按照相应的说明书测定血清ALT,AST,TG,ADH,TNF- α ,IFN- γ ,IL-18,血清内毒素的含量采用人脂多糖/内毒素(LPS)ELISA试剂盒处理后酶标仪在450 nm处测定,硫代巴比妥酸法测定肝匀浆中MDA含量,考马斯亮蓝蛋白法测定肝匀浆中蛋白质含量,黄嘌呤氧化酶法测定SOD活力。

2.4 病理学检查 用10%的福尔马林溶液固定肝组织,常规石蜡包埋、切片、HE染色,光镜观察,评价肝组织的脂肪变性、炎症坏死等病理变化。

2.5 统计学分析 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 16.0软件对所得数据进行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 判定具有统计学意义。

3 结果

3.1 模型动物一般状态 空白组大鼠皮毛光泽,行动灵活,食量及大便正常。模型组大鼠在每日给酒后,出现行走不稳,平衡能力下降,反应迟钝,多在半小时后醉倒酣睡,大便稀软,饮食减少,毛发干枯无

光泽。各给药组一般情况好于模型组,醒酒时间较短,精神、活动较好。

3.2 各项指标检测

3.2.1 血清ALT,AST,TG,ADH活性 模型组大鼠血清中ALT,AST,ADH,TG明显高于空白组($P < 0.01$),说明本次实验的大鼠急性肝损伤造模成功。二至丸石油醚部位组、乙酸乙酯部位组、正丁醇部位组、萃余液组和硫普罗宁组ALT,AST,ADH,TG指标的升高被显著抑制,与模型组相比有差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。二至丸水提液萃取所得的各极性部位均能降低大鼠血清ALT,AST,ADH,TG水平,其中以乙酸乙酯部位的效果最明显,与阳性对照药硫普罗宁效果接近。见表1。

3.2.2 血清内毒素,TNF- α ,IFN- γ ,IL-18 模型组大鼠血清中内毒素,TNF- α ,IFN- γ ,IL-18的含量明显高于空白组($P < 0.01$),说明本次实验的大鼠急性肝损伤造模成功。二至丸石油醚部位组、二至丸乙酸乙酯部位组、二至丸正丁醇部位组、二至丸萃余液组和硫普罗宁的内毒素,TNF- α ,IFN- γ ,IL-18指标升高被显著抑制,与模型组相比有差异($P < 0.01$)。二至丸水提液萃取所得的各极性部位均能降低大鼠血清内毒素、TNF- α ,IFN- γ ,IL-18水平,其中以乙酸乙酯部位的效果最明显。见表2。

表1 二至丸不同极性部位对肝损伤大鼠血清ALT,AST,ADH和TG的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ADH/U·mL ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹
空白	-	10	30.20 ± 6.92	17.00 ± 4.80	28.73 ± 8.20	0.43 ± 0.10
模型	-	8	60.47 ± 9.86 ¹⁾	43.14 ± 13.17 ¹⁾	59.80 ± 13.55 ¹⁾	1.56 ± 0.60 ¹⁾
硫普罗宁	0.06	8	45.87 ± 9.08 ³⁾	26.58 ± 3.28 ²⁾	41.96 ± 7.21 ³⁾	0.63 ± 0.28 ³⁾
二至丸石油醚部位	15.12	8	34.78 ± 5.13 ³⁾	27.84 ± 3.31 ²⁾	41.34 ± 11.69 ³⁾	0.84 ± 0.38 ²⁾
二至丸乙酸乙酯部位	15.12	8	42.56 ± 9.12 ³⁾	23.19 ± 6.50 ³⁾	36.31 ± 6.00 ³⁾	0.81 ± 0.25 ³⁾
二至丸正丁醇部位	15.12	8	48.33 ± 10.18 ²⁾	29.12 ± 7.52 ²⁾	44.30 ± 5.63 ²⁾	0.48 ± 0.08 ³⁾
二至丸萃余液	15.12	9	47.483 ± 12.64 ²⁾	27.51 ± 7.38 ²⁾	37.69 ± 9.49 ²⁾	0.61 ± 0.28 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表2~4同)。

表2 二至丸不同极性部位对肝损伤大鼠血清内毒素,TNF- α ,IFN- γ ,IL-18的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	内毒素/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IFN- γ /ng·L ⁻¹	IL-18/ng·L ⁻¹
空白	-	10	48.55 ± 3.96	17.30 ± 2.45	40.68 ± 3.92	6.86 ± 0.10
模型	-	8	120.00 ± 17.45 ¹⁾	45.46 ± 6.69 ¹⁾	337.21 ± 47.71 ¹⁾	2.79 ± 0.60 ¹⁾
硫普罗宁	0.06	8	65.45 ± 2.41 ³⁾	23.41 ± 0.95 ³⁾	92.24 ± 3.21 ³⁾	61.60 ± 8.67 ³⁾
二至丸石油醚部位	15.12	8	79.96 ± 4.43 ³⁾	29.16 ± 1.79 ³⁾	41.34 ± 11.69 ³⁾	17.42 ± 3.89 ³⁾
二至丸乙酸乙酯部位	15.12	8	75.24 ± 2.29 ³⁾	27.35 ± 0.99 ³⁾	113.08 ± 6.13 ³⁾	27.24 ± 3.34 ³⁾
二至丸正丁醇部位	15.12	8	78.94 ± 3.15 ³⁾	31.37 ± 8.58 ³⁾	106.16 ± 3.19 ³⁾	29.53 ± 5.60 ³⁾
二至丸萃余液	15.12	9	91.12 ± 3.79 ³⁾	33.78 ± 1.46 ³⁾	120.84 ± 29.76 ³⁾	32.46 ± 14.46 ³⁾

3.2.3 肝组织 SOD 活性及 MDA 含量 乙醇所致大鼠急性肝损伤模型的 MDA 含量明显增大 ($P < 0.01$), SOD 活性明显降低 ($P < 0.01$), 说明本次实验的急性肝损伤造模成功。硫普罗宁、二至丸石油醚部位组和二至丸乙酸乙酯部位组 MDA 的升高被显著抑制, 与模型组相比有差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 二至丸正丁醇部位组和二至丸萃余液组无显著性差异; 硫普罗宁、二至丸乙酸乙酯部位组、二至丸正丁醇部位组和二至丸萃余液组 SOD 的下降被明显抑制, 与模型组相比有差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 石油醚组无显著性差异。见表 3。

表 3 二至丸不同极性部位对肝损伤大鼠肝匀浆 MDA, SOD 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	MDA /nmol·mg ⁻¹	SOD /U·mg ⁻¹
空白	-	10	2.06 ± 0.95	309.77 ± 72.51
模型	-	8	9.68 ± 3.56 ¹⁾	140.23 ± 44.35 ¹⁾
硫普罗宁	0.06	8	3.19 ± 1.10 ³⁾	237.13 ± 76.76 ³⁾
二至丸石油醚部位	15.12	8	3.94 ± 1.43 ²⁾	199.79 ± 51.59
二至丸乙酸乙酯部位	15.12	8	5.04 ± 2.87 ²⁾	200.43 ± 54.64 ²⁾
二至丸正丁醇部位	15.12	8	7.50 ± 3.01	198.37 ± 32.23 ²⁾
二至丸萃余液	15.12	9	7.07 ± 2.40	179.26 ± 48.24 ³⁾

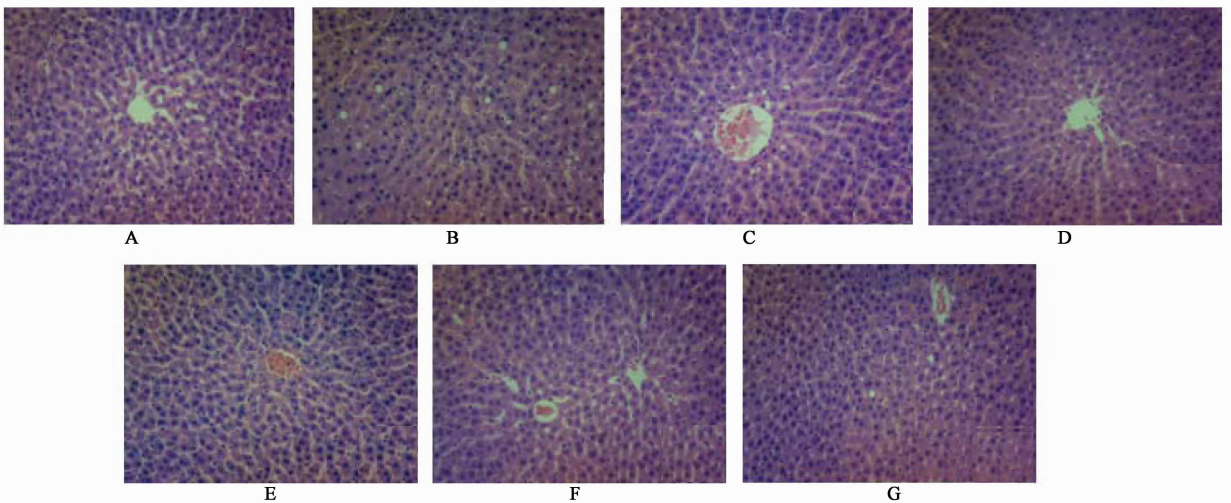
3.2.4 脏器系数比较 模型组大鼠的肝脏系数、肾脏系数显著高于空白组 ($P < 0.01$), 说明酒精造模导致大鼠肝脏、肾脏肿大。硫普罗宁组、二至丸石油

醚部位组、二至丸乙酸乙酯部位组和二至丸萃余液组的肝脏系数和肾脏系数均显著低于模型组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。二至丸正丁醇部位组的肝脏系数和肾脏系数与模型组相比无显著性差异, 可能是由于溶剂残留所致。见表 4。

表 4 二至丸不同极性部位对肝损伤大鼠脏器系数影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	肝系数 /%	肾系数 /%
空白	-	10	2.65 ± 0.13	0.62 ± 0.03
模型	-	8	3.10 ± 0.23 ¹⁾	0.71 ± 0.04 ¹⁾
硫普罗宁	0.06	8	2.82 ± 0.16 ³⁾	0.63 ± 0.01 ³⁾
二至丸石油醚部位	15.12	8	2.68 ± 0.27 ³⁾	0.62 ± 0.07 ³⁾
二至丸乙酸乙酯部位	15.12	8	2.88 ± 0.16 ²⁾	0.65 ± 0.02 ³⁾
二至丸正丁醇部位	15.12	8	2.94 ± 0.25	0.70 ± 0.06
二至丸萃余液	15.12	9	2.79 ± 0.13 ³⁾	0.66 ± 0.04 ²⁾

3.3 肝脏组织学观察 图 1 表明, 空白组大鼠肝组织结构正常, 肝小叶清晰, 界板整齐, 肝索呈放射状排列, 肝窦正常, 胞核结构清晰, 中央静脉居中, 未见肝细胞变性、坏死等病理变化。模型组大鼠肝组织结构镜下可见局部灶样性坏死, 中度脂肪变性, 胞质疏松, 伴炎性细胞浸润等病理改变。与模型组相比, 硫普罗宁组和二至丸各极性部位组肝组织损伤程度均明显减轻, 坏死面积明显减小, 脂肪变性及炎性细胞浸润程度均有较强的减轻, 表明有较好的保护肝损伤作用。



A. 空白组; B. 模型组; C. 硫普罗宁组 (0.06 g·kg⁻¹); D. 二至丸石油醚部位组 (15.12 g·kg⁻¹); E. 二至丸乙酸乙酯部位组 (15.12 g·kg⁻¹); F. 二至丸正丁醇部位组 (15.12 g·kg⁻¹); G. 二至丸萃余液组 (15.12 g·kg⁻¹)

图 1 二至丸不同极性部位对肝损伤大鼠肝组织病变的影响 (HE, ×100)

4 讨论

酒精性肝损伤 (alcoholic liver disease, ALD) 是

因长期过量饮酒引起的中毒性肝脏疾病, ALD 是西方国家患者导致肝硬化的最主要原因。在我国酒精

性肝病近年来有逐渐增加的趋势,目前已成为仅次于病毒性肝炎的第二大病因^[4]。

ALT,AST 是临床应用最广泛且用于肝脏疾病检查的转氨酶,正常时它们的血清含量很低,当肝细胞损伤时,它们的血清浓度会发生变化。而乙醇脱氢酶则是一种专一的含锌金属酶,其在肝脏催化乙醇生成乙醛,乙醛再经过乙醛脱氢酶转化为乙酸,后者以乙酰辅酶 A (CoA) 的形式进入三羧酸循环,最终氧化成二氧化碳和水排出体外;TG 过多,会造成高甘油三酯血症,酒精性脂肪性肝的高甘油三酯血症来源于乙醇及其氧化产物与肝内脂质代谢的相互作用^[4]。乙醇能诱导大鼠表达 CD14 基因和 CD14 蛋白,而这些基因或蛋白的表达能增加大鼠肝脏对乙醇的敏感性,增加肝脏 Kupffer 细胞释放 TNF- α 、氧自由基、白介素及其他因子释放,最终导致肝细胞损害。现已有大量研究阐明了“酒精-内毒素-Kupffer 细胞-TNF- α 等细胞因子-肝脏炎症”这一损伤途径和机制,酒精性肝损伤与酒精对肠道功能的损伤和内毒素渗漏有密切的关系,而 TNF- α ,INF- γ 等细胞因子对肝纤维化具有调控作用^[5-8]。IL-18 是新近发现的一种细胞因子,可大量表达并可通过诱导多种多肽介质(如 TNF- α ,INF- γ 等)的产生而致肝损伤,在诱导炎症损伤方面具有十分重要的作用^[9]。本实验中,硫普罗宁及二至丸水煎液各极性部位组均可不同程度的降低血清中 ALT,AST,ADH 及 TG 活性。而各给药组的血清内毒素、TNF- α ,IFN- γ ,IL-18 含量相对于模型组均显著降低,尤以乙酸乙酯部位效果最好。

SOD 可催化 O_2^- 生成 O_2 和 H_2O_2 , H_2O_2 则由 GSH-Px 进一步催化转变成 O_2 和 H_2O ,防止体内自由基引起膜脂质过氧化。MDA 为脂质过氧化反应的终产物,MDA 的增加表明组织细胞脂质过氧化物量的增加,MDA 含量可以间接的反映出机体细胞受自由基攻击的程度。本实验研究结果显示各给药组肝组织中 MDA 含量均有所下降,SOD 的活性升高,拮抗氧化反应,抑制氧自由基的产生,提高组织抗氧化能力。

综上所述,二至丸水提液的乙酸乙酯部位比较其他部位的作用在对抗大鼠酒精性肝损伤的作用中

活性最强,说明其能调节体内代谢酶活性,降低体内甘油三酯的积聚,加强乙醇在肝脏的排除作用,并且可能与内毒素-CD14/TLR4 的抑制作用有关,从而达到防治乙醇性肝损伤和提升肝功能的作用。保肝机制可能与其中所具有的抗物质脂质过氧化作用的有关,这为进一步研究二至丸的保肝作用提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] 聂映,姚卫峰. 二至丸对乙醇诱导的大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(12):153.
- [2] Szachowicz-Petelska B, Dobrzyńska I, Skrzydlewska E, et al. Protective effect of blackcurrant on liver cell membrane of rats intoxicated with ethanol[J]. J Membr Biol,2012,245(4):191.
- [3] Shi Q Z, Wang L W, Zhang W, et al. Betaine inhibits Toll-like receptor 4 expression in rats with ethanol-induced liver injury[J]. World J Gastroenterol,2010,21,16(7):897.
- [4] 柳海艳,钟赣生,李怡文,等. 醇提和水提葛花枳椇子及其配伍对酒精性肝损伤大鼠肝脏抗氧化功能的影响[J]. 中华中医药杂志,2012,27(4):1181.
- [5] 吴光健. 白桦脂醇对大鼠酒精性肝损伤的保护作用[D]. 长春:吉林大学,2009.
- [6] Yin M, Ikejima K, Wheeler M D, et al. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in a rat enteral feeding model[J]. Hepatology,2000,31(1):117.
- [7] Enomoto N, Ikejima K, Yamashina S, et al. Kupffer cell-derived prostaglandin E(2) is involved in alcohol-induced fat accumulation in rat liver[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2000,279(1):G100.
- [8] Tsukamoto H, Shelly C L. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury[J]. FASEB J,2001,15(8):1335.
- [9] Baltaziak M, Skrzydlewska E, Sulik A, et al. Green tea as an antioxidant which protects against alcohol induced injury in rats-a histopatho-logical examination[J]. Folia Morphol (Warsz),2004,63(1):123.

[责任编辑 聂淑琴]