

加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠抗氧化作用 及脂联素表达的影响

卢文艺¹, 刘莲^{1*}, 黄蔚^{2,3}, 黄江荣¹, 赵兴旺¹, 潘丰满¹, 彭小春¹, 黄祥武²
(1. 长江大学医学院, 湖北 荆州 434023; 2. 荆州市中医医院, 湖北 荆州 434000;
3. 长江大学第三临床医学院, 湖北 荆州 434000)

[摘要] 目的:加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠肾周脂肪中脂联素表达水平的影响。方法:取 3 周龄断乳雄性 Wistar 大鼠,随机分为正常组,高脂高盐模型组,阿托伐他汀降脂组(8 mg·kg⁻¹),加味苓桂术甘汤高、中、低剂量组(18, 12, 6 g·kg⁻¹),每组 10 只动物,除正常组外,其他组均给予高脂高盐饲料,并于模型制作当日分别 ig 给予药物治疗,正常组、模型组给予同量生理盐水,每天 1 次,连续喂养 12 周。称体重、肾周脂肪质量,计算肥胖指数及 Lee's 指数,生化法检测血清中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA),苏木素-伊红(HE)染色观察肾周脂肪组织形态学改变,实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)法检测脂肪中过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ)和脂联素(adiponectin)mRNA 基因表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠体重、肾周脂肪、肥胖指数及 Lee's 指数明显升高,脂肪细胞体积明显增加、数量明显减少,血清中 MDA 含量明显升高,SOD 活性明显降低,脂肪组织中 PPAR γ 和 adiponectin mRNA 表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与代谢综合征模型组比较,加味苓桂术甘汤各剂量组大鼠体重、肾周脂肪、肥胖指数及 Lee's 指数明显降低,脂肪细胞体积明显减少、数量明显增多,血清中 MDA 含量明显降低,SOD 活性明显增加,脂肪组织中 PPAR γ 和 adiponectin mRNA 表达均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:加味苓桂术甘汤具有明显改善内脏肥胖和抗氧化作用,其改善代谢综合征大鼠糖脂代谢紊乱可能与增加 PPAR γ 促进脂联素的表达有关。

[关键词] 代谢综合征; 加味苓桂术甘汤; 脂肪组织; 抗氧化; 过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ ; 脂联素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0097-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100097

Effects of Modified Lingui Zhugan Tang on Oxidative Stress and Expression of Adiponectin in Rats with Metabolic Syndrome

LU Wen-yi¹, LIU Lian^{1*}, HUANG Wei^{2,3}, HUANG Jiang-rong¹, ZHAO Xing-wang¹,
PAN Feng-man¹, PENG Xiao-chun¹, HUANG Xiang-wu²

(1. Medical School of Yangtze University, Jingzhou 434023, China;

2. Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou 434000, China;

3. The Third Clinical Medicine School of Yangtze University, Jingzhou 434000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of modified Lingui Zhugan Tang on expression of adiponectin in perirenal fat of rats with metabolic syndrome. **Method:** Male weaning Wistar rats aged 3 weeks, were divided into six groups in randomized manner: normal group treated with distilled water diet; high fat and high salt model group, atorvastatin lipid-lowering group (8 mg·kg⁻¹), modified Lingui Zhugan Tang high dose, middle dose and small dose groups (18, 12, 6 g·kg⁻¹), $n = 10$ in each group. All other groups except normal group received high fat and high salt diet and received drugs by intragastric administration from the same time of

[收稿日期] 20150604(012)

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目(2015CFB320);湖北省卫生计生委 2013-2014 年度中医药、中西医结合科研项目(2013Z-Y48);荆州市科技发展计划项目(2015AC49)

[第一作者] 卢文艺,从事中西医临床医学工作, Tel:0716-8062624, E-mail:925812706@qq.com

[通讯作者] *刘莲,博士,讲师,从事中药药理、药物毒理研究, Tel:0716-8062624, E-mail:liulian@yangtzeu.edu.cn

modeling, once a day for 12 weeks. The rats in normal group and model group received the same volume of normal saline. Obesity index and Lee's index were calculated according to body weight and perirenal fat mass. Superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels in serum were detected by biochemical method; the morphology changes of the perirenal fat tissues were observed by using HE method. The mRNA expression levels of peroxidase proliferation agent activated receptor γ (PPAR γ) and adiponectin were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). **Result:** As compared with the normal group, the body weight, perirenal fat mass, obesity index and Lee's index in model group were significantly increased; the volume of fat cells was increased significantly while the number was significantly reduced; MDA level in serum was significantly increased; SOD activity was significantly reduced; the mRNA expression levels of PPAR γ and adiponectin in fat tissues were significantly reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). As compared with the metabolic syndrome model group, the body weight, perirenal fat mass, obesity index and Lee's index in modified Linggui Zhugan Tang all dose groups were significantly decreased; the volume of fat cells was reduced significantly while the number was significantly increased; MDA level in serum was significantly reduced; SOD activity was significantly increased; the mRNA expression levels of PPAR γ and adiponectin in fat tissues were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The modified Linggui Zhugan Tang can significantly regulate lipid oxidation and improve the visceral obesity in metabolic syndrome model rats. The mechanism may be related to increasing PPAR γ expression and further increasing the expression of adiponectin.

[**Key words**] metabolic syndrome; modified Linggui Zhugan Tang; adipose tissue; anti-oxidation; peroxidase proliferation agent activated receptor γ ; adiponectin

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以多种代谢性疾病 (如中心性肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常等) 合并出现为特点的临床征候群^[1]。最近的调查显示, 在发达国家成人 MS 的患病率约为 34.3% ~ 38.5%^[2], 我国成人 MS 的患病率也高达 14% ~ 16%^[3], MS 已成为影响人类健康的最主要非传染性疾病之一, 是一个十分严重的卫生问题, 引起了医学界的高度关注。近年中医药治疗 MS 多有报道^[4-6]。加味苓桂术甘汤是第 3 批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师、湖北中医大师黄祥武主任医师治疗代谢综合征的经验方剂, 该方具有健脾化痰、温阳活血功效, 临床疗效确切。本实验室前期研究发现, 加味苓桂术甘汤治疗 MS 疗效好, 可增加脂联素分泌, 促进胰岛素释放, 改善胰岛素抵抗, 降低代谢综合征大鼠血糖、胆固醇和甘油三酯水平^[7-9]。本文以高脂高盐饮食诱导大鼠模型, 通过测定血中超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平, 研究加味苓桂术甘汤对脂肪组织中脂联素合成的影响, 以探讨本方治疗 MS 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 雄性 SPF 级 Wistar 3 周龄断乳大鼠 60 只, 体重 (60 ± 10) g, 由湖北省实验动物研究中心提供, 实验动物合格证号 SCXK(鄂)2008-0005。

1.2 药物及试剂 加味苓桂术甘汤方组成为茯苓

12 g, 桂枝 9 g, 白术 12 g, 党参 12 g, 法半夏 12 g, 山楂 30 g, 豨莶草 15 g, 红花 9 g, 川芎 9 g, 制首乌 15 g, 甘草 6 g, 购自荆州市中医医院, 其制剂由荆州市中医医院中药制剂室制备, 该方加 8 倍量水浸泡 30 min 后, 煎煮 40 min, 过滤, 滤液另用容器保存, 药渣再加 6 倍水煎煮 30 min, 过滤, 将 2 次滤液合并, 至于 100 °C 水浴浓缩至 1 mL 相当于生药量的 6 倍, 将上浓缩液置于 4 °C 冰箱中备用。阿托伐他汀 (北京嘉林药业股份有限公司, 批号 H19990258), Trizol (美国 Invitrogen 公司, 批号 66206), SYBR 实时荧光定量试剂及逆转录试剂盒 (日本 TaKaRa 公司, 批号分别为 AK3203, AK2303), SOD 和 MDA 试剂盒 (南京建成生物有限公司, 批号分别为 20140306, 20140909)。

1.3 仪器 T6 型紫外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), 9700 型 PCR 扩增仪 (美国 ABI), 7500 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), ST16R 型高速低温离心机 (美国 Thermo 公司), Eclipse 50i 型显微镜 (日本 Nikon 公司)。

2 方法

2.1 动物分组给药及模型建立 60 只 Wistar 3 周龄断乳雌性大鼠, 光照明暗各 12 h, 适应喂养 1 周后, 随机分为正常组、高脂高盐模型组、阿托伐他汀降脂组、加味苓桂术甘汤高、中、低剂量组。代谢综

合征大鼠模型参照文献[7-10]建立。每组 10 只动物,除正常组外,给予高脂高盐饲料(基础饲料 50%,猪油 25%,蔗糖 15%,NaCl 10%)^[9]。由长江大学医学院动物实验中心配制,连续喂养 12 周于模型制作当日向各治疗组大鼠分别给予相应药物 *ig* 治疗,给药剂量参照人和大鼠体表面积换算公式计算,其中阳性药组以 8 g·kg⁻¹阿托伐他汀 *ig*,加味苓桂术甘汤高、中、低剂量组分别以 18,12,6 g·kg⁻¹加味苓桂术甘汤浓缩液 *ig*,正常组、模型组进行等量生理盐水 *ig*。每日 1 次,连续 12 周。

2.2 检测指标及方法

2.2.1 标本采集 处死动物前,禁食 12 h,次日乙醚麻醉后称体重,用卷尺测定大鼠鼻尖到肛门长度为体长,计算 Lee's 指数,颈动脉取血处死动物后,冰上完整剥离双侧肾周脂肪(visceral adipose tissue, VAT),称质量。摘取的肾周脂肪一部分至于 4% 多聚甲醛中固定,一部分至于 80 °C 冰箱保存待用。

$$\text{Lee's 指数} = \text{体重}^{1/3}(\text{g}) \times 1\,000 / \text{体长}(\text{cm})$$

$$\text{肥胖指数} = \text{双肾周脂肪} / \text{体重} \times 100\%$$

2.2.2 血清 MDA, SOD 水平测定 取颈动脉血后,静置 2 h,以 3 500 r·min⁻¹ 的转速离心 10 min,取血清,放置低温冰箱中待用。分别采用紫外-可见分光光度计硫代巴比妥酸法、黄嘌呤氧化酶法测定血清 MDA, SOD 水平。

2.2.3 脂肪组织病理形态学观察 制作脂肪组织石蜡切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察拍照,显微照相后采用 Image-Pro Plus 图像分析软件测定视野下脂肪细胞直径,脂肪细胞体积变化;将脂肪细胞看成球体^[11],推算 VAT 细胞平均体积与数目。

$$\begin{aligned} \text{脂肪细胞数目} &= \text{VAT 质量} / \text{单个脂肪细胞的平均质量} \\ &(\text{细胞质量} = \text{细胞体积} \times \text{细胞密度}, \text{脂肪细胞密度 } 0.915 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}, \text{计算脂肪细胞平均质量})^{[12]} \end{aligned}$$

2.2.4 脂联素(adiponectin)及过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ) mRNA 表达 使用实时荧光定量 PCR(qPCR),取肾周脂肪组织 150 mg,Trizol 法提取组织总 RNA,紫外分光光度计测 RNA 浓度及纯度。使用 PCR 试剂盒,退火温度均为 60 °C,30 s 按照说明书取总 RNA 1 μg 逆转录为 cDNA,以肾周脂肪 cDNA 为模板,根据荧光定量试剂盒说明书操作,以 18S 为内参,实验数据使用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 计算其目的基因上下游引物及扩增条件具体见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 检测中各基因的扩增引物

基因	引物序列	产物长度 /bp
Adiponectin	上游 5'-TGGTACAATGGGATACCGG-3'	298
	下游 5'-GCTGCCGCATAATGATTCTGTT-3'	
PPAR γ	上游 5'-CATCAGTGGGAATTAAGGCAAAT-3'	252
	下游 5'-ATGTCAAAGGAATGGGAGTGGT-3'	
18S	上游 5'-GGAGAGGGAGCCTGAGAAAC-3'	159
	下游 5'-CAATTACAGGGCCTCGAAAG-3'	

2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件分析,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 *t* 检验,组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠体重、肾周脂肪、肥胖指数及 Lee's 指数的影响 与正常组比较,模型组中大鼠体重, VAT 质量,肥胖指数及 Lee's 指数明显增高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,加味苓桂术甘汤各剂量组中大鼠体重, VAT 质量和肥胖指数呈剂量依赖性降低, Lee's 指数也出现明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),但未出现剂量依赖性改变。见表 2。

3.2 对大鼠脂肪组织的影响 与正常组比较,高脂模型组大鼠肾周脂肪细胞体积显著增大($P < 0.01$),细胞数目明显减少($P < 0.01$);与模型组比

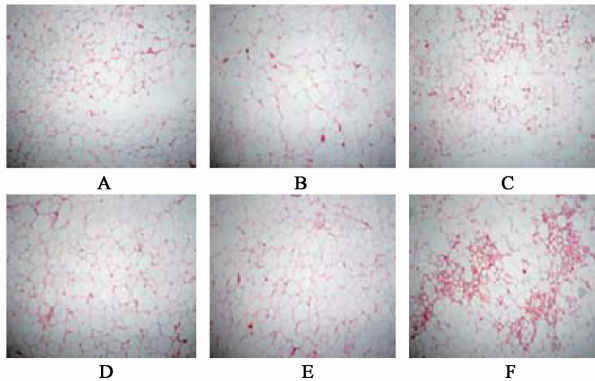
表 2 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠体重, VAT, 肥胖指数和 Lee's 指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of reformatted modified Linggui Zhugan Tang on body weight, visceral adipose tissue, obesity index and Lee's index of metabolic syndrome rat ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体重/g	VAT 质量/g	肥胖指数/%	Lee's 指数/g·cm ⁻¹
正常	-	338.70 ± 16.23	6.84 ± 1.27	2.02 ± 0.30	341.68 ± 9.41
模型	-	389.46 ± 17.92 ²⁾	10.19 ± 1.83 ²⁾	2.61 ± 0.18 ²⁾	352.96 ± 4.94 ¹⁾
加味苓桂术甘汤	6	363.36 ± 18.19 ⁴⁾	9.39 ± 3.20	2.42 ± 0.39	344.67 ± 6.40 ³⁾
	12	341.16 ± 29.13 ⁴⁾	7.69 ± 1.83 ⁴⁾	2.24 ± 0.40 ³⁾	343.35 ± 6.72 ⁴⁾
	18	335.09 ± 20.13 ⁴⁾	7.34 ± 1.64 ⁴⁾	2.18 ± 0.41 ³⁾	346.26 ± 6.14 ³⁾
阿托伐他汀	8	347.58 ± 19.11 ⁴⁾	6.37 ± 1.19 ⁴⁾	1.82 ± 0.31 ⁴⁾	339.80 ± 6.47 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3~4,图 2 同)。

较,加味苓桂术甘汤各剂量组动物的细胞体积呈剂量依赖性减小,数量呈剂量依赖性增多($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 1,表 3。



A. 正常组;B. 模型组;C. 阿托伐他汀 $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;D. 加味苓桂术甘汤 $6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;E. 加味苓桂术甘汤 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;F. 加味苓桂术甘汤 $18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(图 2 同)

图 1 加味苓桂术甘汤对大鼠肾周脂肪组织病理学的影响 (HE, $\times 100$)

Fig.1 Effects of reformatted modified Lingui Zhugan Tang on rat visceral adipose of pathological structures (HE, $\times 100$)

表 3 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠肾周脂肪细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of reformatted modified Lingui Zhugan Tang on visceral adipose cell of metabolic syndrome rat ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	肾周脂肪细胞 直径/ μm	肾周脂肪细胞 数目 $\times 10^6/\text{个}$
正常	-	86.67 ± 21.81	24.99 ± 5.93
模型	-	$122.22 \pm 17.35^{2)}$	$9.72 \pm 3.14^{2)}$
加味苓桂术甘汤	6	$104.10 \pm 12.40^{3)}$	9.81 ± 3.11
	12	$81.20 \pm 18.18^{4)}$	$15.25 \pm 3.17^{4)}$
	18	$66.10 \pm 29.06^{4)}$	$18.79 \pm 4.81^{4)}$
阿托伐他汀	8	$64.10 \pm 20.49^{4)}$	$17.70 \pm 4.30^{4)}$

3.3 对大鼠血清 MDA 含量与 SOD 活性的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清中 MDA 含量显著增加,SOD 活性显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,加味苓桂术甘汤各组大鼠血清 MDA 含量呈剂量依赖性降低($P < 0.01$),SOD 活性呈剂量依赖性增加($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

3.4 对大鼠 VAT 的 adiponectin 和 PPAR γ 基因 mRNA 表达的影响 与正常组比较,模型组动物脂肪 diponectim 及其转录因子 PPAR γ mRNA 表达显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,加味苓桂术甘汤剂量依赖性升高 diponectim 及 PPAR γ mRNA 表达($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 2。

4 讨论

全国第 3 批师带徒指导老师、湖北省中医大师

表 4 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠 MDA 和 SOD 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of reformatted modified Lingui Zhugan Tang on levels of MDA and SOD of metabolic syndrome rat ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$
正常	-	6.77 ± 0.33	386.10 ± 86.92
模型	-	$14.48 \pm 0.83^{2)}$	$145.38 \pm 57.25^{2)}$
加味苓桂术甘汤	6	$10.14 \pm 0.84^{4)}$	$218.48 \pm 95.21^{3)}$
	12	$9.51 \pm 0.60^{4)}$	$282.04 \pm 72.35^{4)}$
	18	$8.48 \pm 1.24^{4)}$	$319.51 \pm 61.44^{4)}$
阿托伐他汀	8	$8.21 \pm 0.65^{4)}$	$349.33 \pm 98.08^{4)}$

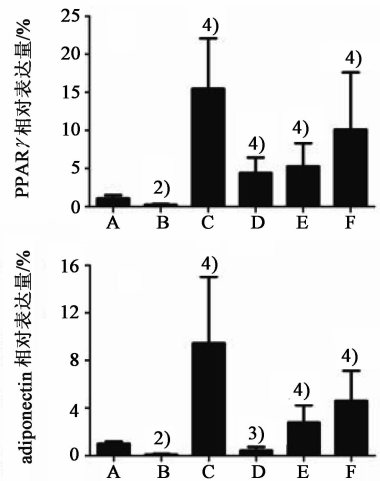


图 2 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠肾周脂肪中脂联素和 PPAR γ mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig.2 Effects of reformatted modified Lingui Zhugan Tang on adiponectin and PPAR γ mRNA expressions in rat visceral adipose ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

黄祥武主任医师认为^[13]:MS 的发生发展过程中,脾胃的运化功能、肝的疏泄功能和肾阳的温煦功能正常与否至关重要。脾胃运化失常,一方面可导致过多水谷积聚体内,化为膏脂。另一方面可导致湿浊内生,郁久生热,炼液为痰。然脾胃为后天之本,肾为先天之本,脾阳赖肾阳温煦,肾阳虚脾阳无以温煦,则进一步加重病情。根据此病机自拟具有健脾化痰、温阳活血功效的加味苓桂术甘汤治疗代谢综合征,疗效理想。

本实验观察到高脂诱导 MS 大鼠出现脱毛、腹型肥胖和活动度减少等症状特点。加味苓桂术甘汤各剂量组能够显著的降低 MS 大鼠体重,肾周脂肪质量、肥胖指数及 Lee's 指数。提示加味苓桂术甘汤对 MS 大鼠有明显的减肥作用。通过 VAT HE 染色结果发现,加味苓桂术甘汤能明显缩小 MS 大鼠 VAT 细胞体积,但增加其数量,然而决定脂肪组织

质量的是脂肪细胞数目^[14],因此设法干预减少脂肪细胞数目才是减肥的关键,为此笔者推测加味苓桂术甘汤改善 MS 脂肪代谢可能还存在其他机制。

肥胖患者体内氧化应激水平明显升高,反映脂质氧化的血清 MDA 显著升高,同时 SOD 显著下调^[15]。文献报道,使用芳香植物提取物、中药单体或复方可有效提高机体抗氧化能力^[16]。本研究通过加味苓桂术甘汤干预处理发现高、中、低剂量组对血清 MDA, SOD 均影响显著,表明加味苓桂术甘汤同时具有抗脂质氧化的作用。

氧自由基可降低脂肪细胞 adiponectin 的表达,其机制可能与激活 AKT, JAK/STAT 信号转导通路进而下调 adiponectin 的表达^[17]。本研究发现加味苓桂术甘汤能够剂量依赖性增加 adiponectin mRNA 表达,可能与其降低氧化应激,抑制 AKT 或 JAK/STAT 信号通路有关。

PPAR γ 和 MS 之间的联系可通过调控脂肪细胞分化和脂质代谢,调控糖稳态及胰岛素敏感性来发挥作用^[18]。有研究发现,PPAR γ 激活剂处理可以显著增加血浆 adiponectin 的水平,也可以增加脂肪组织中 adiponectin mRNA 的表达^[19]。本研究进一步发现味苓桂术甘汤同时促进其脂肪中 PPAR γ 和 adiponectin mRNA 的表达。由此笔者推测加味苓桂术甘汤一方面通过抑制机体氧化应激,另一方面促进脂肪中关键转录因子 PPAR γ 表达,同时增加其脂联素的表达和分泌,从而缓解代谢综合征症状。然而加味苓桂术甘汤如何改善机体氧化应激,以及 PPAR γ 在加味苓桂术甘汤促进 adiponectin 表达中的具体机制,均有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Alberti K G, Zimmet P Z, Shaw J E. The metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation[J]. Diabet Med, 2006, 23(5):469-480.

[2] Ford E S, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US[J]. J Diabetes, 2010, 2(3):180-193.

[3] 顾东风, Reynolds K, 杨文杰, 等. 中国成年人代谢综合征的患病率[J]. 中国糖尿病杂志, 2005, 13(3):181-186.

[4] 冀天威, 石岩, 杨宇峰. 从脾论治代谢综合征[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7):1280-1281.

[5] 李文东, 王元松, 苏秀海, 等. 从痰湿瘀热论治 2 型糖尿病代谢综合征 52 例[J]. 中西医结合心脑血管病

杂志, 2011, 9(7):797-798.

[6] 邢民军, 康建录. 补阳还五汤治疗气虚血瘀型代谢综合征的临床观察[J]. 中医医药指南, 2012, 10(14):268-269.

[7] 黄江荣, 李祥华, 杜亚明, 等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠糖代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3):167-169.

[8] 黄江荣, 杜亚明, 鄢进, 等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠血清抵抗素、脂联素、胰岛素、胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6):227-230.

[9] 杜亚明, 黄江荣, 李祥华, 等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠体质量、血压和脂代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1):111-113.

[10] 蓝忠, 龙惠东, 曾昭华, 等. 代谢综合征模型的建立及其靶器官改变[J]. 现代预防医学, 2012, 39(3):725-727.

[11] Pasarica M, Xie H, Hymel D, et al. Lower total adipocyte number but no evidence for small adipocyte depletion in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5):900-902.

[12] Schroeder M, Shbiro L, Gelber V, et al. Post-weaning voluntary exercise exerts long-term moderation of adiposity in males but not in females in an animal model of early-onset obesity[J]. Horm Behav, 2010, 57(4):496-505.

[13] 黄江荣, 黄蔚. 黄祥武以健脾化痰、温阳活血法治疗代谢综合征经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6):81.

[14] Arner P, Spalding K L. Fat cell turnover in humans[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(1):101-104.

[15] Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2014, 16(1):378-400.

[16] 王会宁, 李淑颖, 吴亚妮, 等. 复方芳香植物提取物对营养型肥胖大鼠的减肥作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1):168-172.

[17] 陈宝莹, 魏经国, 王玮, 等. 氧自由基降低脂肪细胞脂联素表达的机制研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(1):52-55.

[18] Wagner K D, Wagner N. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions[J]. Pharmacol Ther, 2010, 125(3):423-435.

[19] Wu Y, Huang M, Zhao P, et al. Vanadyl acetylacetonate upregulates PPAR γ and adiponectin expression in differentiated rat adipocytes[J]. J Biol Inorg Chem, 2013, 18(6):623-631.

[责任编辑 周冰冰]

水飞蓟宾对小鼠急性肝损伤的保护作用

杨婷婷¹, 王伟², 李国全³, 王佩贤², 黎明¹, 谭许朋¹, 齐绍云¹, 周龙艳¹, 胡旭光^{1*}

(1. 广东药科大学 中药学院, 广州 510006; 2. 安健药物研究院, 广州 510224;
3. 广州市医疗救助服务中心, 广州 510023)

[摘要] 目的:研究水飞蓟宾对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)与D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-Gal)所致的急性肝损伤的保护作用。方法:分别取健康昆明种小鼠84只,随机分为6组,即正常组、急性肝损伤模型组、水飞蓟宾低、中、高剂量组、阳性药组,除正常组外,分别ip 0.2% CCl₄和800 mg·kg⁻¹ D-Gal,造模后1,6 h这2个时间点,尾静脉注射不同剂量的水飞蓟宾(120,240,480 mg·kg⁻¹),CCl₄所致的急性肝损伤给予阳性药硫普罗宁(40 mg·kg⁻¹),D-Gal所致的肝损伤给予甘草酸二铵组(30 mg·kg⁻¹);造模24 h后,检测血清中天门冬氨酸氨基转移酶(AST),谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平及肝组织匀浆中超氧化歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),还原型谷胱甘肽(GSH)水平,苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织切片的病理变化。结果:与正常组比较,CCl₄和D-Gal所致的急性肝损伤模型中AST,ALT,MDA的水平明显升高(P<0.01),SOD,GSH的水平明显降低(P<0.01);与CCl₄,D-Gal所致的急性肝损伤模型组比较,水飞蓟宾低、中、高3个剂量组明显降低AST,ALT和MDA的水平及升高SOD,GSH的水平(P<0.01)。肝脏的病理切片结果显示,模型组肝细胞明显的坏死、变性等病变,水飞蓟宾给药后肝小叶结构尚完整,肝细胞未见明显病灶。结论:水飞蓟宾对CCl₄和D-Gal所致的小鼠急性肝损伤具有良好的保护作用。

[关键词] 水飞蓟宾; 四氯化碳; 氨基半乳糖; 急性肝损伤; 保护作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0102-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100102

Protective Effects of Silibinin on Acute Liver Injury in Mice

YANG Ting-ting¹, WANG Wei², LI Guo-quan³, WANG Pei-xian², LI Ming¹, TAN Xu-peng¹,
QI Shao-yun¹, ZHOU Long-yan¹, HU Xu-guang^{1*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. Anjian Drug Research Institute, Guangzhou 510224, China;
3. The Medical Treatment Service Center in Guangzhou, Guangzhou 510023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects of Silibinin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride (CCl₄) and D-galactosamine (D-Gal). **Method:** Totally 84 healthy Kunming mice were randomly divided into normal group, acute liver injury model group, silibinin low dose group, middle dose group and high dose group, and positive drug group. All the other groups except normal group received intraperitoneal injection of carbon tetrachloride (0.2%) and galactosamine (800 mg·kg⁻¹). 1 hour and 6 hours after modeling, silibinin of different doses (120, 240, 480 mg·kg⁻¹) was applied by the tail vein injection. Positive drug Tiopronin (40 mg·kg⁻¹) was given for the acute liver injury induced by CCl₄, and diammonium glycyrrhizinate (30 mg·kg⁻¹) was given for the liver injury induced by D-Gal. 24 hours after modeling, the levels of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) in serum, and superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde

[收稿日期] 20150813(007)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2013125)

[第一作者] 杨婷婷,在读硕士,从事新药药效与安全性评价研究,E-mail:yangt201321@163.com

[通讯作者] *胡旭光,博士,副教授,从事中医药防治消化系统疾病的作用及机制研究,Tel:020-39352180,E-mail:hxguang21@163.com