

# 维药菊苣提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用

秦冬梅<sup>1\*</sup>, 胡利萍<sup>2</sup>, 曹文疆<sup>3</sup>, 王新春<sup>3</sup>, 张永军<sup>3</sup>, 张跃新<sup>2</sup>

(1. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832002; 2. 新疆医科大学第一附属医院感染科, 乌鲁木齐 830054;  
3. 石河子大学第一附属医院, 新疆 石河子 832000)

**[摘要]** 目的: 研究维药菊苣提取物(CG-I, CG-II)对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用。方法: 灌胃 35 度二锅头白酒 16 mL·kg<sup>-1</sup> 造酒精性肝损伤模型, 观察肝脏、脾脏系数, 血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、肝组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)的水平和肝脏病理组织学变化。结果: CG-I, II 各剂量组均可降低小鼠脾脏系数和血清 ALT, TG 活性, 升高肝组织 SOD, GSH-Px 活性, 并降低肝组织 MDA 和 NO 含量( $P < 0.05$ ); CG-I (1.0, 2.0 g·kg<sup>-1</sup>) 和 CG-II (1.2, 2.4 g·kg<sup>-1</sup>) 可以降低肝脏系数( $P < 0.05$ ); CG-I (1.0 g·kg<sup>-1</sup>) 和 CG-II (1.2 g·kg<sup>-1</sup>) 可降低小鼠血清 AST 活性( $P < 0.05$ ), 降低小鼠血清 CHO 活性( $P < 0.05$ ); CG-I, II 均可不同程度地改善肝脏病理组织性损伤。结论: CG-I, CG-II 对小鼠急性酒精性肝损伤具有保护作用。

**[关键词]** 菊苣; 酒精性肝损伤; 小鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0128-04

## Hepatoprotective Effects of *Cichorium glandulosum* Extracts on Alcohol-induced Acute Liver Injury in Mice

QIN Dong-mei<sup>1\*</sup>, HU Li-ping<sup>2</sup>, CAO Wen-jiang<sup>3</sup>, WANG Xin-chun<sup>3</sup>, ZHANG Yong-jun<sup>3</sup>, ZHANG Yue-xing<sup>2</sup>

(1. College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China;

2. The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China;

3. The First Affiliated Hospital, Shihezi University, Shihezi 832000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the hepatoprotective effects of *Cichorium glandulosum* extracts (CG-I and CG-II) against alcohol-induced acute liver injury in mice. **Method:** The acute liver injury animal model was established in mice by alcohol gavage (35% at 16 mL·kg<sup>-1</sup>). The liver and spleen indexes, alanine aminotransferase (ALT), activities of serum aspartate aminotransferase (AST), cholesterol (CHO), triglycerides (TG), activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px), contents of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) in liver homogenate, as well as the histopathological changes were all studied. **Result:** CG-I and CG-II significantly reduced the spleen index and activities of serum ALT and TG, increased the activities of liver SOD and GSH-Px, lowered the contents of MDA and NO ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Specifically, CG-I (1.0, 2.0 g·kg<sup>-1</sup>) and CG-II (1.2, 2.4 g·kg<sup>-1</sup>) decreased the liver index ( $P < 0.05$ ); CG-I (1.0 g·kg<sup>-1</sup>) and CG-II (1.2 g·kg<sup>-1</sup>) decreased the activity of serum AST ( $P < 0.05$ ); CG-I (1.0 g·kg<sup>-1</sup>) and CG-II (2.4 g·kg<sup>-1</sup>) decreased the activity of serum CHO ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); CG-I and CG-II improved liver injuries. **Conclusion:** CG-I and CG-II showed protective effects against acute liver injury induced by alcohol in mice.

**[Key words]** *Cichorium glandulosum*; alcohol-induced liver injury; mice

**[收稿日期]** 20101009(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81060255)

**[通讯作者]** \* 秦冬梅, 讲师, 硕士, Tel: 13999738518, E-mail: dongmeiqinli@163.com

菊苣根是菊科植物毛菊苣 *Cichorium glandulosum* Boiss 的根,有开通阻滞、利尿、消肿、清热、营养胃肝等之功效。维吾尔医临床广泛应用于肝炎、胆囊炎等肝胆疾病的治疗。实验分别制备了维药菊苣的脂溶性和水溶性提取物,并观察了其对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用,初步探讨了其作用机制,旨在为维药菊苣作为新型保肝药物提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 仪器、药品与试剂** WH-861 旋涡混合器(上海环球物化仪器厂);LD5-2A 低速离心机(北京医用离心机厂);DY89-1 型电动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司);AEROSSET 型全自动生化分析仪(美国雅培公司);721 型分光光度计(上海第三分析仪器厂)。维药菊苣(简称 CG,)购于新疆中邦投资集团,批号 20090315,品种鉴定由石河子大学药学院实验中心陈玉怀完成;将其干燥根粉碎,经提取分离得到其脂溶性提取物 CG-I,得率为 22.9%;水溶性提取物 CG-II,得率为 15.6%。;临用前用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制成所需浓度的混悬液备用);联苯双酯滴丸(北京协和制药厂,批号 09060108;临用前用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制成所需浓度的混悬液备用);35 度二锅头白酒(用蒸馏水稀释 56% 白酒配制成含乙醇 35% 备用);超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)试剂盒(均由南京建成生物工程研究所提供),丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆固醇(CHO)和甘油三酯(TG)(均由南京建成生物工程研究所提供,批号 C009)。

**1.2 动物** 昆明种小鼠,普通级,体重(20.3 ± 2.1)g,雌雄兼用,由石河子大学实验动物中心提供,合格证号 2009-0006。

## 2 方法

**2.1 分组与给药方法** 正常对照组、模型组、溶剂对照组、阳性对照组(联苯双酯组,0.2 g·kg<sup>-1</sup>),CG-I 低、中、高剂量组(0.5, 1.0, 2.0 g·kg<sup>-1</sup>),CG-II 低、中、高剂量组(0.6, 1.2, 2.4 g·kg<sup>-1</sup>)。均 ig 给药,1 次/d,连续 10 d,ig 容积为 0.02 mL·g<sup>-1</sup>。正常对照组和模型组 ig 蒸馏水,溶剂对照组给予 0.5% 羧甲基纤维素钠。

**2.2 动物模型的制备** 每日 ig 给药 30 min 后,除正常对照组外,其余各组小鼠均 ig 35 度二锅头白酒

16 mL·kg<sup>-1</sup>,正常对照组 ig 等容积的蒸馏水。第 10 天给酒后禁食不禁水,24 h 后称重,采集血和肝脏、脾脏标本,作相关检测。

## 2.3 检查指标及方法

**2.3.1 肝脏、脾脏系数的检测** 小鼠取血后立即断颈椎处死,剖腹取肝脏、脾脏,用 4 ℃ 生理盐水冲洗,滤纸吸干,称质量,计算肝脏、脾脏系数。

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

**2.3.2 生化指标的检测** 实验结束时,每鼠摘眼球取血,3 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,分离血清,用全自动生化分析仪检测血清 ALT,AST,CHO,TG)的活性;取肝右叶相同部位的一小块肝组织,以 4 ℃ 生理盐水制成 10% 肝匀浆,2 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取上清液按试剂盒说明书测定肝组织 SOD,GSH-Px 的活性及 MDA,NO 的含量。

**2.3.3 肝脏病理组织学检查** 取每只小鼠肝左叶相同部位的一小块肝组织,用 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肝脏病理组织学改变。

**2.4 统计学处理** 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,应用 SPSS 12.0 统计软件包进行处理。组间比较采用方差分析, $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 肝脏病理组织学检查** 正常对照组小鼠肝组织结构正常,肝细胞无明显病变。模型组小鼠肝与正常对照组比较有显著的改变,肝正常组织结构消失,肝细胞明显肿胀,呈气球样变及脂肪变性,胞质疏松,其内可见大小不一,数量不等的脂滴,肝细胞点状坏死和灶性坏死,尤以汇管区明显,坏死灶内有大量炎性细胞浸润。CG 对急性酒精性肝损伤的病理改变有恢复作用,可减轻肝细胞浊肿,炎性细胞浸润和脂肪变性程度,减少点状坏死,促进肝细胞再生。表明 CG 对乙醇所致小鼠肝脏损伤具有保护作用(图 1)。

**3.2 对肝脏、脾脏系数的影响** 与模型组比较,CG-I 中、高剂量组可以降低肝脏系数( $P < 0.05$ ),CG-II 中、高剂量组可以降低肝脏系数( $P < 0.05$ );各给药组均可以降低脾脏系数( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 1。

**3.3 对血清 ALT,AST 活性的影响** 与正常对照组比较 CG-I 高、中、低剂量组均可降低小鼠血清 ALT,AST 活性,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

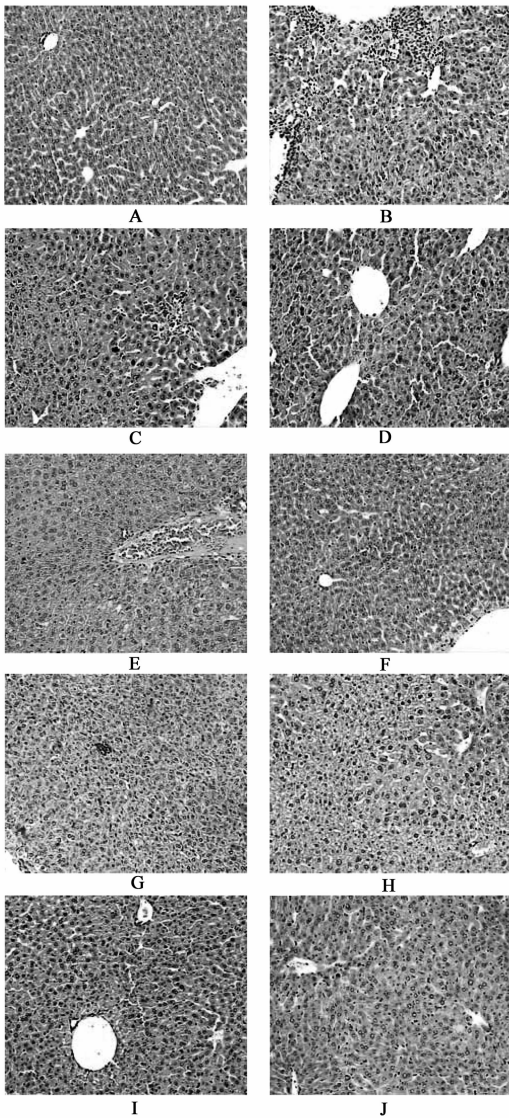


图 1 菊苣提取物对酒精性肝损伤的肝组织病理切片 (HE, ×100)

A. 正常对照组; B. 模型组; C. 溶剂对照组; D. 联苯双酯 0.2 g/kg; E. CG-I 0.5 g·kg<sup>-1</sup> 组; F. CG-I 1.0 g·kg<sup>-1</sup> 组; G. CG-I 2.0 g·kg<sup>-1</sup> 组; H. CG-II 0.6 g·kg<sup>-1</sup> 组; I. CG-II 2.0 g·kg<sup>-1</sup> 组; J. CG-II 2.4 g·kg<sup>-1</sup> 组

或  $P < 0.01$ ); CG-II 高、低剂量组均可降低小鼠血清 ALT 活性, CG-II 中、高剂量组可降低小鼠血清 AST 活性, 其差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.4 CG 对肝组织 SOD, GSH-Px 活性和 MDA, NO 含量的影响** 与模型组比较, 各给药组均可以升高小鼠肝组织 SOD, GSH-Px 活性, 并降低肝组织 MDA 和 NO 的含量 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 3。

**3.5 对血脂的影响** 与模型组比较, 溶剂对照组并不能改变这种情况 ( $P > 0.05$ ); CG-I 和 CG-II 高剂量组均可降低小鼠血清 CHO 的活性 ( $P < 0.05$  或

表 1 CG 对小鼠急性酒精性肝损伤肝脏脾脏系数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / g·kg <sup>-1</sup>	肝脏系数	脾脏系数
正常	-	3.90 ± 0.36	0.24 ± 0.05
模型	-	4.35 ± 0.36	0.33 ± 0.07
溶剂对照	-	4.34 ± 0.25	0.29 ± 0.05
联苯双酯	0.2	3.98 ± 0.36	0.25 ± 0.05 <sup>1)</sup>
CG-I	0.5	3.99 ± 0.39	0.25 ± 0.03 <sup>1)</sup>
	1.0	3.82 ± 0.13 <sup>1)</sup>	0.23 ± 0.04 <sup>2)</sup>
	2.0	3.79 ± 0.12 <sup>1)</sup>	0.23 ± 0.04 <sup>2)</sup>
CG-II	0.6	4.00 ± 0.25	0.24 ± 0.07 <sup>1)</sup>
	1.2	3.85 ± 0.22 <sup>1)</sup>	0.23 ± 0.04 <sup>2)</sup>
	2.4	3.88 ± 0.24 <sup>1)</sup>	0.23 ± 0.04 <sup>2)</sup>

注: 与模型组比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2 ~ 4 同)。

表 2 CG 对小鼠急性酒精性肝损伤血清 ALT 及 AST 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / g·kg <sup>-1</sup>	ALT	AST
正常	-	38.50 ± 12.77	109.30 ± 28.64
模型	-	126.00 ± 49.31	192.20 ± 55.91
溶剂对照	-	113.50 ± 45.68	183.20 ± 57.65
联苯双酯	0.2	46.20 ± 15.72 <sup>2)</sup>	130.70 ± 32.48 <sup>1)</sup>
CG-I	0.5	72.30 ± 34.56 <sup>2)</sup>	144.50 ± 22.20 <sup>1)</sup>
	1.0	62.80 ± 23.68 <sup>2)</sup>	135.50 ± 28.89 <sup>1)</sup>
	2.0	56.64 ± 15.52 <sup>2)</sup>	126.48 ± 26.98 <sup>1)</sup>
CG-II	0.6	87.80 ± 36.91 <sup>1)</sup>	151.80 ± 42.36
	1.2	75.80 ± 37.42 <sup>1)</sup>	134.60 ± 36.09 <sup>1)</sup>
	2.4	66.92 ± 31.58 <sup>1)</sup>	142.50 ± 32.23 <sup>1)</sup>

$P < 0.01$ ), 各给药组均可降低小鼠血清 TG 的活性 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 4。

#### 4 讨论

由酒精性肝损伤引起的酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 已成为一种世界性的疾病, 发病率呈明显上升趋势, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。ALD 发病率高、后果严重, 加之酒精中毒对神经系统、生殖系统的影响, 已成为一种严重危害人民健康的疾病。研究表明, 机体大量摄入乙醇后, 在乙醇脱氢酶的催化下大量脱氢氧化, 使三羧酸循环障碍和脂肪酸氧化减弱而影响脂肪代谢, 致使脂肪在肝细胞内沉积, 同时乙醇能激活氧分子, 产生氧自由基导致肝细胞膜的脂质过氧化及体内还原型谷胱甘肽的耗竭, 同时研究证实乙醇中毒可以直

表3 CG对小鼠急性酒精性肝损伤肝组织SOD,GSH-Px活性和MDA,NO含量的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	SOD /U·mg <sup>-1</sup>	GSH-Px /U·mg <sup>-1</sup>	MDA /nmol·mg <sup>-1</sup>	NO /nmol·mg <sup>-1</sup>
正常	-	72.90 ± 10.38	169.29 ± 14.82	1.78 ± 0.48	1.01 ± 0.29
模型	-	47.12 ± 11.63	114.19 ± 22.14	4.69 ± 0.77	2.74 ± 0.48
溶剂对照	-	51.86 ± 11.72	120.59 ± 19.07	4.60 ± 0.54	2.83 ± 0.65
联苯双酯	0.2	65.85 ± 10.22 <sup>1)</sup>	162.35 ± 18.40 <sup>2)</sup>	2.86 ± 0.40 <sup>2)</sup>	1.65 ± 0.39 <sup>2)</sup>
CG-I	0.5	61.78 ± 15.90 <sup>1)</sup>	153.71 ± 15.77 <sup>2)</sup>	3.31 ± 0.58 <sup>2)</sup>	1.79 ± 0.40 <sup>2)</sup>
	1.0	67.30 ± 11.03 <sup>2)</sup>	166.28 ± 12.03 <sup>2)</sup>	2.32 ± 0.32 <sup>2)</sup>	1.36 ± 0.26 <sup>2)</sup>
	2.0	71.28 ± 10.02 <sup>2)</sup>	178.16 ± 16.02 <sup>2)</sup>	1.35 ± 0.22 <sup>2)</sup>	0.96 ± 0.25 <sup>2)</sup>
CG-II	0.6	63.37 ± 13.31 <sup>1)</sup>	147.27 ± 20.83 <sup>2)</sup>	3.02 ± 0.33 <sup>2)</sup>	1.68 ± 0.51 <sup>2)</sup>
	1.2	62.84 ± 12.04 <sup>1)</sup>	159.95 ± 14.17 <sup>2)</sup>	2.75 ± 0.55 <sup>2)</sup>	1.59 ± 0.31 <sup>2)</sup>
	2.4	66.54 ± 15.12 <sup>1)</sup>	165.86 ± 21.16 <sup>2)</sup>	2.21 ± 0.54 <sup>2)</sup>	1.44 ± 0.23 <sup>2)</sup>

表4 CG对小鼠急性酒精性肝损伤血清CHO及TG活性的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	CHO	TG
正常	-	38.50 ± 12.77	109.30 ± 28.64
模型	-	126.00 ± 49.31	192.20 ± 55.91
溶剂对照	-	113.50 ± 45.68	183.20 ± 57.65
联苯双酯	0.2	46.20 ± 15.72 <sup>2)</sup>	130.70 ± 32.48 <sup>1)</sup>
CG-I	0.5	72.30 ± 34.56 <sup>2)</sup>	144.50 ± 22.20 <sup>1)</sup>
	1.0	70.46 ± 25.63 <sup>2)</sup>	141.26 ± 46.38 <sup>1)</sup>
	2.0	62.80 ± 23.68 <sup>2)</sup>	135.50 ± 28.89 <sup>1)</sup>
CG-II	0.6	87.80 ± 36.91 <sup>1)</sup>	151.80 ± 42.36 <sup>1)</sup>
	1.2	83.62 ± 38.56 <sup>1)</sup>	142.45 ± 21.47 <sup>1)</sup>
	2.4	75.80 ± 37.42 <sup>1)</sup>	134.60 ± 36.09 <sup>1)</sup>

接引起肝纤维化,并由纤维化直接进入肝硬化。我们研究发现,CG-I和CG-II对酒精性肝损伤小鼠的肝、脾肿胀大有一定抑制作用,能改善肝脏病变状况,使血清ALT,AST,CHO,TG和肝组织SOD,GSH-Px,MDA及NO向正常水平恢复。提示CG-I和CG-II对酒精引起的肝损伤均具有保护作用,菊苣脂溶性及水溶性提取物中保肝有效成分目前未作深入研究,据文献[7],可能是香豆素类及萜类化合物。

因此,可以对其化合物的作用进行更进一步的探讨,并且其确切机制还有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 维吾尔药志(上册).2005.100.
- [2] 艾尼瓦尔·塔利甫,努尔买买提·艾买提,丽吐孜.维药菊苣对小鼠急性化学性肝损伤的保护作用[J].中药药理与临床2006,22(5):34.
- [3] Gonzalo T,Beljaars L,van de Bovenkamp M,et al. Local inhibition of liver fibrosis by specific delivery of a platelet derived growth factor kinase inhibitor to hepatic stellate cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 32(1):856.
- [4] Rachmawati H,Reker-Smit C,Lub-de Hooge M N, et al. Chemical modification of interleukin-10 with mannose 6-phosphate groups yields a liver-selective cytokine [J]. Drug Metab Dispos,2007,36(5):814.
- [5] ЁкрыловаСГ//РастРесурсы[J].2007,43(2):289.
- [6] 马春梅,贾盛杰,朱军,等.维药毛菊苣不同部位化学成分初步分析[J].新疆中医药,2009,22(5):82.
- [7] 罗娜,刘晟,方鲁延,等. HPLC测定菊苣药材中的有效成分[J]. 华西药学杂志,2007,22(6):671.

[责任编辑 聂淑琴]