

葱白提取物对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用

时昭红, 王湘宁, 张长弓, 林丽莉, 郭洁, 刘浩

时昭红, 张长弓, 郭洁, 刘浩, 武汉市第一医院消化内科 湖北省武汉市 430022

王湘宁, 林丽莉, 湖北中医药大学临床医学院 湖北省武汉市 430061

时昭红, 2006年湖北中医学院中医内科学博士, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30873346

作者贡献分布: 时昭红对此文做主要贡献; 此课题由时昭红、张长弓、郭洁及刘浩设计; 研究过程由王湘宁与林丽莉操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王湘宁完成; 数据分析由王湘宁与林丽莉完成; 本论文写作由时昭红、林丽莉及王湘宁完成。

通讯作者: 时昭红, 教授, 430022, 湖北省武汉市中山大道215号, 武汉市第一医院消化内科, ycfyx2000@126.com

电话: 027-85855332

收稿日期: 2010-06-29 修回日期: 2010-08-04

接受日期: 2010-08-17 在线出版日期: 2010-09-28

Therapeutic effects of fistular onion stalk extract on nonalcoholic fatty liver in rats

Zhao-Hong Shi, Xiang-Ning Wang,
Chang-Gong Zhang, Li-Li Lin, Jie Guo, Hao Liu

Zhao-Hong Shi, Chang-Gong Zhang, Jie Guo, Hao Liu,
Department of Gastroenterology, Wuhan First Hospital,
Wuhan 430022, Hubei Province, China

Xiang-Ning Wang, Li-Li Lin, Clinical Medical College,
Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061,
Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 30873346

Correspondence to: Professor Zhao-Hong Shi, Department of Gastroenterology, Wuhan First Hospital, 215 Zhongshan Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. ycfyx2000@126.com

Received: 2010-06-29 Revised: 2010-08-04

Accepted: 2010-08-17 Published online: 2010-09-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effects of fistular onion stalk extract on nonalcoholic fatty liver (NAFL) in rats.

METHODS: Sixty-four Wistar rats were randomly divided into two groups: blank control group ($n = 8$) and fat milk group ($n = 56$). The fat milk group was intragastrically given fat milk once a day to induce NAFL. After induction of NAFL, eight rats from each group were killed. The remaining rats of the fat milk group were further randomly divided into six subgroups: model control subgroup, Jiaogulan subgroup, polyene

phosphatidylcholine subgroup, and low-, medium- and high-dose fistular onion stalk extract subgroups. Except the model control subgroup, each of the other subgroups was given the corresponding drug. After 8 weeks, all the animals were sacrificed. The contents of plasma total triglyceride (TG), cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL) were determined. The levels of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in liver tissue were measured by spectrophotometry. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determined the changes in the content of TNF- α in the liver.

RESULTS: Compared with the model control subgroup, serum lipid levels showed different degrees of improvement in the low-, medium- and high-dose fistular onion stalk extract, Jiaogulan and polyene phosphatidylcholine subgroups: the levels of TG, TC and LDL decreased significantly (TG: $0.57 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.51 \text{ mmol/L} \pm 0.04 \text{ mmol/L}$, $0.58 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.52 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$ and $0.50 \text{ mmol/L} \pm 0.03 \text{ mmol/L}$ vs $0.73 \text{ mmol/L} \pm 0.06 \text{ mmol/L}$, all $P < 0.01$; TC: $2.04 \text{ mmol/L} \pm 0.18 \text{ mmol/L}$, $1.69 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$, $2.03 \text{ mmol/L} \pm 0.41 \text{ mmol/L}$, $1.88 \text{ mmol/L} \pm 0.18 \text{ mmol/L}$ and $1.70 \text{ mmol/L} \pm 0.39 \text{ mmol/L}$ vs $3.42 \text{ mmol/L} \pm 0.42 \text{ mmol/L}$, all $P < 0.01$; LDL: $0.41 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.36 \text{ mmol/L} \pm 0.12 \text{ mmol/L}$, $0.46 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$ and $0.40 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$ vs $0.81 \text{ mmol/L} \pm 0.24 \text{ mmol/L}$, all $P < 0.01$); the levels of MDA and TNF- α were reduced significantly (all $P < 0.01$); and SOD activity increased ($61.79 \text{ U/mg} \pm 5.72 \text{ U/mg}$, $83.03 \text{ U/mg} \pm 7.47 \text{ U/mg}$, $70.51 \text{ U/mg} \pm 4.84 \text{ U/mg}$, $66.66 \text{ U/mg} \pm 9.23 \text{ U/mg}$ and $73.12 \pm 4.87 \text{ U/mg}$ vs $49.50 \text{ U/mg} \pm 9.31 \text{ U/mg}$, all $P < 0.01$).

CONCLUSION: Fistular onion stalk extract may exert a protective effect on liver function by decreasing the levels of TG and TC and the activity of MDA and increasing the activity of SOD.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver; Fistular onion stalk; Therapeutic effect; Rat

■背景资料

非酒精性脂肪肝是临床上常见的肝脏疾病之一, 发病率呈逐年上升的趋势。中医药特别是通阳药物, 对非酒精性脂肪肝的治疗积累了丰富的经验。葱白提取物作为疏通阳气的要药, 缺少动物实验方面的系统研究。

■同行评议者

唐文富, 副教授, 四川大学华西医院中西医结合科

■研究前沿

对非酒精性脂肪肝的研究是近些年来国内外医学研究的热点,运用中医药治疗此病已经逐渐得到广泛的重视。

Shi ZH, Wang XN, Zhang CG, Lin LL, Guo J, Liu H. Therapeutic effects of fistular onion stalk extract on non-alcoholic fatty liver in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2863-2868

摘要

目的: 研究葱白提取物对非酒精性脂肪肝(non alcoholic fatty liver, NAFL)大鼠的治疗作用。

方法: Wistar大鼠64只,首先随机分为两组,正常组8只、脂肪乳灌胃组56只。通过灌胃脂肪乳的方法复制NAFL大鼠模型。造模结束后,处死正常组8只及模型组8只,观察模型复制情况。确定模型复制成功后,将剩余模型组大鼠随机分为6组:模型(A)组、葱白提取物高剂量(B)组、中剂量(C)组、低剂量(D)组、绞股蓝(E)组、多烯磷脂酰胆碱(F)组。各组分别给予相应剂量的葱白提取物或药物。连续给药8 wk后处死大鼠,HE染色法观察病理变化,生化法检测血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),ELISA法测定肝组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量,比色法检测肝组织匀浆中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)的含量。

结果: 与A组比较,B、C、D、E、F组血清脂类有不同程度的改善。其TG、TC、LDL含量明显下降(TG: $0.57 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.51 \text{ mmol/L} \pm 0.04 \text{ mmol/L}$, $0.58 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.52 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.50 \text{ mmol/L} \pm 0.03 \text{ mmol/L}$ vs $0.73 \text{ mmol/L} \pm 0.06 \text{ mmol/L}$, $P < 0.01$; TC: $2.04 \text{ mmol/L} \pm 0.18 \text{ mmol/L}$, $1.69 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$, $2.03 \text{ mmol/L} \pm 0.41 \text{ mmol/L}$, $1.88 \text{ mmol/L} \pm 0.18 \text{ mmol/L}$, $1.70 \text{ mmol/L} \pm 0.39 \text{ mmol/L}$ vs $3.42 \text{ mmol/L} \pm 0.42 \text{ mmol/L}$, $P < 0.01$; LDL: $0.41 \text{ mmol/L} \pm 0.05 \text{ mmol/L}$, $0.36 \text{ mmol/L} \pm 0.12 \text{ mmol/L}$, $0.46 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$, $0.40 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$ vs $0.81 \text{ mmol/L} \pm 0.24 \text{ mmol/L}$, $P < 0.01$); MDA、TNF- α 含量明显下降($P < 0.01$), SOD活性提高($61.79 \text{ U/mg} \pm 5.72 \text{ U/mg}$, $83.03 \text{ U/mg} \pm 7.47 \text{ U/mg}$, $70.51 \text{ U/mg} \pm 4.84 \text{ U/mg}$, $66.66 \text{ U/mg} \pm 9.23 \text{ U/mg}$, $73.12 \text{ U/mg} \pm 4.87 \text{ U/mg}$ vs $49.50 \text{ U/mg} \pm 9.31 \text{ U/mg}$, $P < 0.01$)。

结论: 葱白提取物可以降低血清中TG、TC的含量,降低肝脏组织中MDA、TNF- α 的含量,提高SOD的活性,从而起到抑制脂肪在肝脏的堆积和NAFL发展的作用。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 葱白提取物; 治疗作用;

大鼠

时昭红, 王湘宁, 张长弓, 林丽莉, 郭洁, 刘浩. 葱白提取物对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(27): 2863-2868

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2863.asp>

0 引言

非酒精性脂肪肝(non alcoholic fatty liver, NAFL)是指无过量饮酒史,以肝脏实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床综合征^[1]。随着生活水平和饮食结构的不断改变,NAFL发病率逐年增高,目前西方国家NAFL的发病率在20%-30%^[2],而全球流行病学调查表明,NAFL的发病率在17%-33%^[3]。在我国,NAFL现已成为最常见的慢性肝病之一,其检出率位居各大医院健康体检项目中的第1位^[4]。随着病情的进展,NAFL患者可以发生不同程度的肝纤维化,并可发展成肝硬化,甚至导致肝癌^[5]。其发病机制目前尚未完全阐明,且缺乏有效的治疗手段。中医学认为脂肪在肝脏的过度贮积,与体内阳气不通密切相关。葱白,为百合科植物葱的近根部的茎,主要成分有二烯丙基硫醚、儿茶素等,其性辛散,具有很强的通阳作用^[6]。本研究将通过探讨葱白提取物对NAFL的治疗作用,为其临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级Wistar大鼠64只,体质量 $200 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$,购自湖北省疾病控制中心(合格证编号:SCXK鄂2003-0005)。胆固醇(武汉市天益生化试剂有限公司)、丙塞优(上海朝晖药业有限公司,国药准字H31021082)、1,2-丙二醇(天津市博迪化工有限公司,批号:津Q/HG 31018-85)、脱氧胆酸钠(上海如吉生物科技有限公司)、吐温80(天津市博迪化工有限公司,批号:津Q/HG 3020-99)、猪油为市场采购。多烯磷脂酰胆碱胶囊(多烯磷脂酰胆碱,由赛诺菲·安万特公司生产,国药准字:HZ20059010)配置成 14.25 g/L 的溶液,绞股蓝总甙片(由广州白云山和记黄埔中药有限公司生产,国药准字Z44021756)配置成 1.875 g/L 的溶液,葱白提取物(由武汉市第一医院制剂中心提供,批号080304)用植物油调匀,分别配置成高剂量 7.5 g/L 、中剂量 5 g/L 、低剂量 2.5 g/L 的混悬液。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所,大鼠肿

瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)检测试剂盒(由美国RD公司生产), 电子恒温不锈钢水浴锅(由上海光地仪器设备有限公司生产), TU-1800S紫外可见分光光度计(由北京普析通用仪器有限责任公司生产), 医学图文分析系统(由武汉千屏影像技术有限责任公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 造模: 64只Wistar大鼠饲养于SPF级动物房, 给予普通饲料喂养, 自由饮水进食, 环境温度为17℃-24℃, 适应性喂养1 wk后, 随机分为2组: 正常组8只, 脂肪乳灌胃组56只。参照Charles方法制备脂肪乳, 以脂肪乳灌胃法造模^[7]。正常组: 按10 mL/(kg·d)灌胃生理盐水; 脂肪乳灌胃组: 按10 mL/(kg·d)灌胃脂肪乳。

1.2.2 脂肪乳的制作: 取2 000 mL烧杯, 加入猪油250 g, 磁力搅拌至100℃, 加入100 g胆固醇, 待融化后再加入10 g丙塞优, 搅拌均匀后加入250 mL吐温80, 制成油相; 取另一烧杯, 加入300 mL水和200 mL丙二醇, 加热至60℃, 再加入20 g脱氧胆酸钠, 搅拌后混匀, 制成水相。油相与水相相混, 制备成脂肪乳。于灌胃造模16 wk后处死8只正常组和8只脂肪乳灌胃组大鼠。比较两组的肝组织病理切片及肝组织生化检测结果, 以脂肪乳灌胃组大鼠肝脏30%^[8]以上的肝细胞均已形成大泡伴小泡性脂肪变性, 及肝脏脂肪含量水平上升为标准, 确定造模成功。

1.2.3 药物干预: 造模结束后, 将剩余脂肪乳灌胃组大鼠随机分为6组(每组8只), 各自进行灌胃治疗: 模型组[灌胃生理盐水10 mL/(kg·d)]、葱白高剂量组[灌胃高浓度葱白提取物75 mg/(kg·d)]、葱白中剂量组[灌胃中浓度葱白提取物50 mg/(kg·d)]、葱白低剂量组[灌胃低浓度葱白提取物25 mg/(kg·d)]、绞股蓝组[灌胃绞股蓝溶液18.75 mg/(kg·d)]、多烯磷脂酰胆碱组[灌胃多烯磷脂酰胆碱溶液142.5 mg/(kg·d)]。8 wk后处死动物, 采集血液和肝脏标本备用。

1.2.4 观察指标及检测: (1)一般情况: 实验过程中每周称质量1次, 观察大鼠毛发、精神及食欲等情况。处死动物时称质量及肝脏湿质量, 计算肝指数(liver index, LI, 肝指数 = 肝湿质量/体质量×100%)。 (2)血清生化: 测定血清三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)含量。采集血液标本送交武汉市中西医结合医院检验科完成。 (3)组织学病检: 40 g/L多聚甲醛固定标本, 石蜡切片进行HE染色, 在光镜下观察肝脏脂肪变性的情况。肝细胞脂肪变性程度

表 1 各组大鼠肝指数的比较 ($n = 8$, mean \pm SD, %)

分组	肝指数
正常组	2.25 \pm 0.08
模型组	3.31 \pm 0.44 ^b
葱白高剂量组	2.49 \pm 0.15 ^d
葱白中剂量组	2.40 \pm 0.14 ^d
葱白低剂量组	2.42 \pm 0.21 ^d
绞股蓝组	2.76 \pm 0.33 ^d
多烯磷脂酰胆碱组	2.58 \pm 0.16 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

判断标准参考文献[9], 以肝小叶内含脂滴细胞数/总细胞数比值计算。 (4)ELISA法测定肝组织TNF- α 含量: 在相同部位精确称取肝组织约100 mg加入匀浆器中, 制作10%组织匀浆液。采用ELISA法检测TNF- α 含量。按照试剂盒说明书进行操作。 (5)比色法测定肝组织MDA、SOD的含量: 在相同部位精确称取肝脏300 mg, 加入预冷的2 700 μ L生理盐水中, 在冰水中制成10%的匀浆, 4℃ 3 000 r/min离心10 min, 提取上清液测定MDA含量。余下操作按试剂盒说明书进行。紫外分光光度计下比色, 记录光度, 按试剂盒给出的公式计算出组织中MDA的含量。在相同部位精确称取肝脏300 mg, 加入预冷的2 700 μ L生理盐水中, 在冰水中制成10%的匀浆, 然后从10%的组织匀浆中用微量移液器取出10 μ L, 加入另一100 μ L的生理盐水, 制备成1%的组织匀浆。4℃ 3 000 r/min离心10 min, 提取上清液测定SOD含量。余下操作按试剂盒说明书进行。紫外分光光度计下比色, 记录吸光度值, 按试剂盒给出的公式计算出组织中SOD的含量。

统计学处理 实验数据以mean \pm SD来表示, 结果用单因素方差分析, 组间用 q 检验, $P < 0.05$ 为有显著差异性; $P < 0.01$ 为有非常显著差异性; $P > 0.05$ 则为无统计学意义。软件选用SPSS13.0软件包。

2 结果

2.1 一般情况 实验期间各组大鼠体质量无明显差异性; 模型组大鼠精神较差, 偶见有腹泻、便溏的情况, 活动度明显不及5个治疗组($P < 0.01$, 表1)。

2.2 血清TG、TC、HDL、LDL变化 与正常组比较, 模型组TG、TC、LDL均显著升高, HDL显著降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 各治疗组TG、TC、LDL有不同程度的下降($P < 0.01$)。给药治疗有提高HDL的作用, 但与模型组比较, 无统计学

■ 相关报道

吴佳等对目前中医药治疗非酒精性脂肪肝的研究做出了综述。葛仁美等就血清脂类变化与非酒精性脂肪肝的关系进行了深入探讨。

■创新盘点

本课题改传统的多味中药汤剂为单味中药提取物,从与非酒精性脂肪肝病发展密切相关的脂类指标入手,探讨葱白提取物的作用机制,充分体现了中医药的特色与优势。

表 2 各组大鼠血清TG、TC、HDL、LDL的变化 ($n = 8$, mean \pm SD, mmol/L)

分组	TG	TC	HDL	LDL
正常组	0.48 \pm 0.08	1.32 \pm 0.19	1.18 \pm 0.23	0.29 \pm 0.09
模型组	0.73 \pm 0.06 ^b	3.42 \pm 0.42 ^b	0.61 \pm 0.07 ^b	0.81 \pm 0.24 ^b
葱白高剂量组	0.57 \pm 0.05 ^d	2.04 \pm 0.18 ^d	0.64 \pm 0.07	0.41 \pm 0.05 ^d
葱白中剂量组	0.51 \pm 0.04 ^d	1.69 \pm 0.15 ^d	0.74 \pm 0.10	0.36 \pm 0.12 ^d
葱白低剂量组	0.58 \pm 0.05 ^d	2.03 \pm 0.41 ^d	0.62 \pm 0.11	0.46 \pm 0.13 ^d
绞股蓝组	0.52 \pm 0.05 ^d	1.88 \pm 0.18 ^d	0.70 \pm 0.12	0.40 \pm 0.15 ^d
多烯磷脂酰胆碱组	0.50 \pm 0.03 ^d	1.70 \pm 0.39 ^d	0.69 \pm 0.12	0.36 \pm 0.13 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

表 3 各组大鼠肝组织脂肪变性结果比较 ($n = 8$)

分组	脂肪变性程度 (n)				脂肪变性(%)
	-	+	++	+++	
正常组	8	0	0	0	0.0
模型组	0	2	5	1	100.0
葱白高剂量组	5	2	1	0	37.5
葱白中剂量组	6	1	1	0	25.0
葱白低剂量组	3	3	1	1	62.5
绞股蓝组	4	2	2	0	50.0
多烯磷脂酰胆碱组	7	1	0	0	12.5

表 4 各组大鼠肝组织TNF- α 含量比较 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	TNF- α (pg/mL)
正常组	290.36 \pm 78.11
模型组	806.58 \pm 157.32 ^b
高剂量组	445.86 \pm 119.73 ^d
中剂量组	416.77 \pm 94.49 ^d
低剂量组	500.17 \pm 86.84 ^d
绞股蓝组	553.03 \pm 77.86 ^d
多烯磷脂酰胆碱组	437.87 \pm 130.65 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

表 5 各组大鼠肝组织MDA和SOD含量比较 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	MDA(nmol/mg \cdot prot)	SOD(U/mg \cdot prot)
正常组	1.24 \pm 0.26	95.67 \pm 3.76
模型组	3.26 \pm 0.66 ^b	49.50 \pm 9.31 ^b
葱白高剂量组	2.46 \pm 0.47 ^d	61.79 \pm 5.72 ^d
葱白中剂量组	2.18 \pm 0.42 ^d	83.03 \pm 7.47 ^{de}
葱白低剂量组	2.29 \pm 0.55 ^d	70.51 \pm 4.84 ^d
绞股蓝组	2.13 \pm 0.57 ^d	66.66 \pm 9.23 ^d
多烯磷脂酰胆碱组	2.05 \pm 0.19 ^d	73.12 \pm 4.87 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$ vs 多烯磷脂酰胆碱组。

差异(表2)。

2.3 肝脏病理学变化 光镜下, 正常组大鼠肝脏基本无异常变化, 未见明显脂滴分布。模型组大鼠均出现不同程度的弥漫性肝细胞脂肪变性, 肝细胞发生明显的肿胀, 呈圆形, 细胞质内可见大量的脂肪空泡, 空泡之间界限模糊。少量肝细胞发生坏死(图1, 表3)。

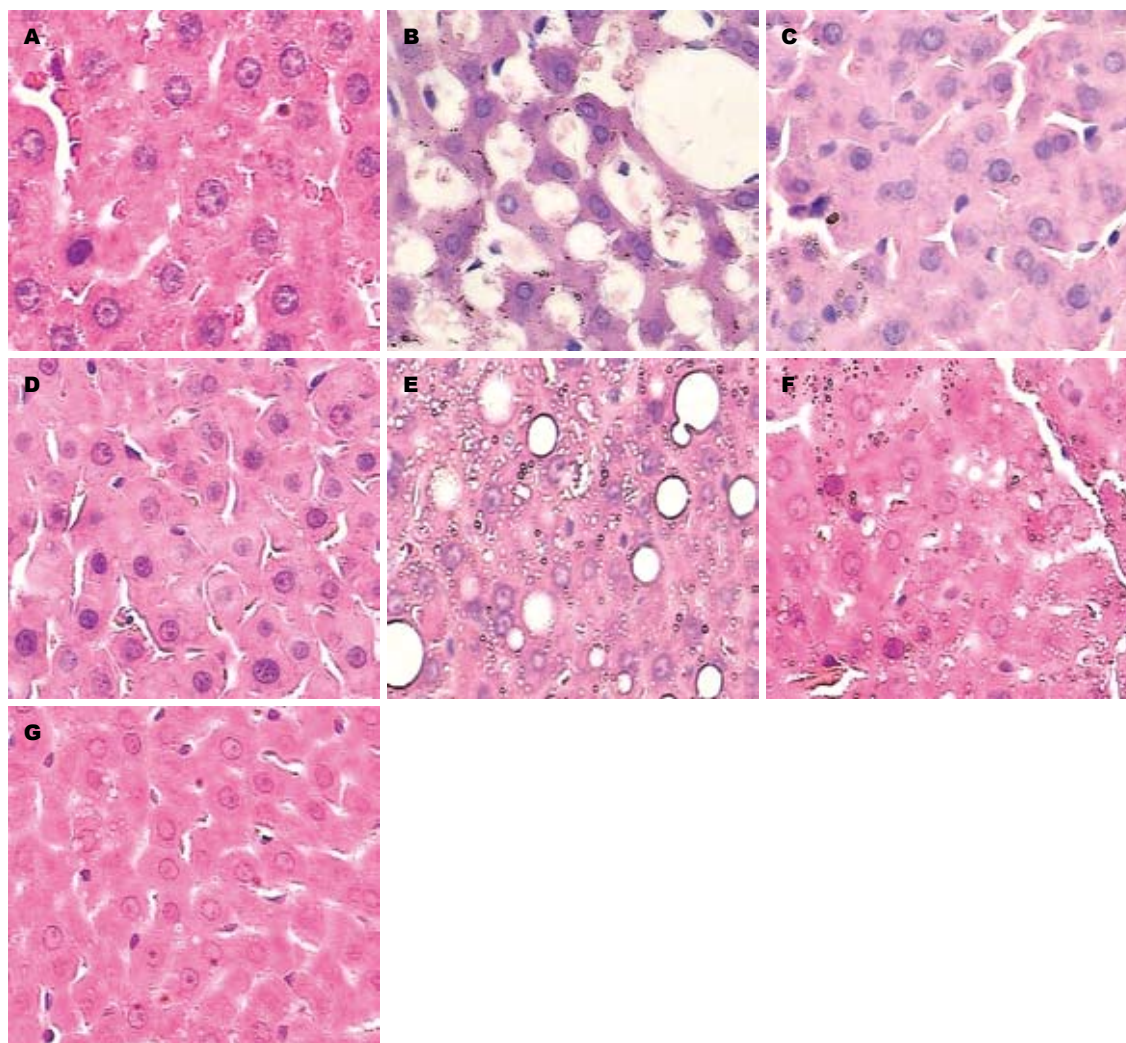
2.4 肝脏TNF- α 含量变化 与正常组比较, 模型组TNF- α 明显升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 各治疗组TNF- α 均显著下降($P < 0.01$, 表4)。

2.5 肝脏MDA和SOD变化 与正常组比较, 模型组MDA明显升高, SOD则降低($P < 0.01$); 与模型

组比较, 各治疗组MDA降低, SOD升高($P < 0.01$, 表5)。

3 讨论

NAFL是由于过量脂肪向肝细胞内渗透, 堆积形成脂肪浸润变化。目前大多数人认同NAFL发病机制的“二次打击”学说^[10]。“初次打击”主要是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 他通过促使外周脂肪分解增加和高胰岛素血症引起肝细胞脂肪储积, 并诱使肝细胞对损害因子的敏感性增高; “二次打击”主要是氧应激、脂质



■应用要点

葱白提取物是治疗非酒精性脂肪肝的有效制剂, 对其在脂类代谢等方面的作用机制的研究有助于进一步明确其作用范围, 在临床上推广应用。

图 1 光镜示各组大鼠肝脏细胞(HE × 400). A: 正常组; B: 模型组; C: 葱白高剂量组; D: 葱白中剂量组; E: 葱白低剂量组; F: 绞股蓝组; G: 多烯磷脂酰胆碱组。

过氧化、线粒体解偶联蛋白(TNF- α 的调节基因)表达增加、细胞因子及Fas配体被诱导活化, 从而引起炎症和纤维化。“二次打击”学说强调了NAFL发病机制中线粒体、氧应激、脂质过氧化及细胞防御机制改变的作用及其相互关联的关系^[11-13]。

以脂肪乳灌胃复制出来的NAFL模型, 动物血清中TG、TC含量显著上升, 病理切片也显示肝脏脂质过度沉积, 并且有不同程度的大泡或小泡的脂肪变性, 符合人类NAFL的发病机制^[14,15]。我们进一步采用药物进行治疗, 观察药物对血清脂类物质的影响以及改善脂肪过度堆积的状况。有研究证实, NAFL与血清中TG、TC有密切关系^[16]。正常情况下肝脏在脂类代谢中保持着动态平衡, 一方面摄取游离脂肪酸合成TG, 另一方面又以脂蛋白的形式将TG运入血清中, 如果该动态平衡失调, 脂肪就在肝脏堆积, 形成脂肪肝^[17]。

“二次打击”中的脂质过氧化在NAFL的

发病过程中起着十分重要的作用^[18]。MDA为脂质过氧化最终产物, 可作用于线粒体的膜脂、膜蛋白NH₂, 使膜的流动性降低, 影响膜中酶的活性, 干扰了脂肪酸的 β -氧化, 加重了脂肪在肝内的蓄积, 形成恶性循环; 亦可激活NF- κ B, 他通过调节多种前炎症细胞因子如TNF- α 、IL-8、ICAM-1和E-selectin等引起炎症反应, 他们与蛋白形成复合物后还可妨碍TG的运转^[19]。因此, 测定TNF- α 、MDA可以反映机体内脂质过氧化的程度, 间接反映肝细胞受损的程度; 机体的抗氧化系统分为内源性酶类抗氧化剂和外源性营养抗氧化剂, 两者均具有中和, 减轻活性氧毒性反应的功能。内源性酶类抗氧化剂主要是SOD和过氧化氢等。因此SOD活性的高低直接反应了机体清除脂质过氧化最终产物能力的大小, 局部提高SOD活性可以有效地预防NAFL的进一步发展^[20,21]。

实验结果显示, 模型组大鼠TG、TC水平明

■同行评价

本文选题新颖,具有一定临床参考价值。

显升高,血脂含量异常是导致NAFL发生的主要原因。而模型组大鼠MDA、TNF- α 表达的增加,SOD表达的减少则可能是脂质过氧化最终产物造成肝脏损伤的结果。

NALFD属中医“胁痛”、“积聚”、“痞满”等病范畴,病位虽在肝脏,但阳气不通是其基本病机,气滞血瘀是其病理关键^[22,23]。气血津液的化生和运行依赖于一身阳气的温煦和推动。阳气通则水津四布,五津并行;阳气瘀滞则津聚为痰、血停为瘀^[24,25]。葱白提取物为百合科植物葱的近根部茎萃取处理后的产物,在中医理论中具有性温通阳的作用,能使血清中TG、TC含量减少,进而改善肝脏脂肪过度堆积的状态;降低肝组织中MDA的含量,提高SOD的活性,抑制NAFL的进一步发展,促进肝组织的修复。因此,葱白提取物就是通过调节血清中TG、TC的含量,进而改善脂质代谢,恢复肝脏的功能,维持正常代谢平衡。

与模型组比较,葱白提取物高、中、低3个剂量组大鼠肝组织TNF- α 均有不同程度的下降($P<0.01$),MDA均有不同程度的降低($P<0.01$),SOD有不同程度的升高($P<0.01$);其中葱白高、中、低剂量组对MDA、SOD、TNF- α 作用与多烯磷脂酰胆碱组无明显差异性;葱白中剂量组对SOD的作用优于多烯磷脂酰胆碱组($P<0.05$),这可能与葱白提取物的通阳、和里作用有关,与西医的降脂药有相同的功效。降脂药主要功效仅局限为降低血脂,并且存在着肝毒性、不能恢复肝脏脂类代谢平衡等诸多问题^[26,27]。肝脏脂类代谢失衡属于中医“阳气瘀滞”范畴,应责其阳气不通,而致阴邪阻滞。前期的实验研究表明,葱白对降低血脂、对抗动脉粥样硬化有较好的作用,对肝脏脂类代谢失衡也有一定的改善^[28-30]。

因此,葱白提取物可能通过降低血清中TG、TC的含量来改善脂肪在肝脏过度蓄积的状态;降低肝脏中MDA、TNF- α 的含量,提高SOD的活性,抑制脂质代谢终产物对肝脏的进一步损伤,使肝脏脂质代谢恢复到平衡的状态。从而阻止脂肪肝的进一步发展,达到改善临床症状,治疗NAFL的目的。

4 参考文献

- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single

- Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219
- 曾民德. 葡萄糖毒性、脂肪毒性与非酒精性脂肪性肝病. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 81-82
- 范建高. 第二讲非酒精性脂肪肝的临床流行病学研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 106-107
- 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 200-201
- 常青, 赵立波, 郝建军. 华夏小葱制剂对脂肪肝大鼠的防治作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 683-685
- 杨坤, 孔华丽, 黄正明. 脂肪肝动物实验模型的方法学研究进展. *解放军药学报* 2005; 21: 374-400
- 江庆澜, 徐邦牢, 杨辉, 聂玉强, 李瑜元. 多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝大鼠的干预效果. *广州医学院学报* 2005; 33: 4-6
- 钟岚, 范建高, 王国良, 李为真, 吴伟清, 姜军梅. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的实验研究. *中华消化杂志* 2001; 21: 481-484
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845
- 李洁, 王坚. 非酒精性脂肪肝病的研究进展. *东南国防医药* 2008; 10: 280-282
- 何淑梅, 孔俭, 牛俊奇. 非酒精性脂肪性肝病研究现状及进展. *中国老年学杂志* 2008; 28: 725-727
- 黄颖秋. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3181-3188
- 南月敏, 王蕾, 李良宵, 付娜. 非酒精性脂肪肝动物模型研究进展. *河北医科大学学报* 2007; 28: 67-69
- 王倩, 管小琴. 大鼠非酒精性脂肪肝造模方法的改进. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1219-1224
- 葛仁美, 钱开成, 于银坤, 陈万珍. 非酒精性脂肪肝患者血清脂类变化. *检验医学与临床* 2008; 5: 348-349
- 赵树波, 邢国雄, 于娟. 血脂、血糖与血液流变相关性的探讨. *检验医学与临床* 2007; 4: 1047-1048
- George J, Pera N, Phung N, Leclercq I, Yun Hou J, Farrell G. Lipid peroxidation, stellate cell activation and hepatic fibrogenesis in a rat model of chronic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 39: 756-764
- 黄妙珍. 脂肪肝脂质过氧化与细胞因子TNF- α 、IGF-1水平的临床观察. *临床肝胆病杂志* 2006; 22: 211-212
- 张晓兰, 张志钢, 海春旭, 王旭霞, 冯国华, 闻勤生. 网络抗氧化剂对大鼠非酒精性脂肪肝模型疗效的动态观察. *现代生物医学进展* 2008; 8: 213-218
- 叶宝华, 王智明, 钟伟华, 卢兵, 陈明远. 穿心莲内酯对大鼠非酒精性脂肪肝的防治作用. *安徽医药* 2008; 12: 582-584
- 李焕荣. 非酒精性脂肪肝的中医药治疗现状. *中华中医药杂志* 2007; 22: 876-878
- 武润梅, 苏娟萍. 非酒精性脂肪肝的中医研究进展. *山西中医* 2008; 24: 52-53
- 张玉宇. 论通阳扶阳的重要性. *光明中医* 2008; 33: 600-601
- 王勇. 论湿温病救阴与通阳. *中国中医急症* 2008; 17: 199-200
- 王浩, 周岳君. 中医药治疗非酒精性脂肪肝的概况. *医学研究杂志* 2008; 37: 121-122, 134
- 韩雪晶, 曲德伟. 非酒精性脂肪肝病与代谢综合征. *浙江临床医学* 2009; 11: 1066-1067
- 张介眉, 时昭红, 郝建军, 邢飞虹. 搏心通对动脉粥样硬化兔生长调节因子影响的实验研究. *中华中医药杂志* 2005; 20: 692-694
- 柯于鹤, 张介眉, 郝建军, 郭洁, 苏文, 关江锋, 何娟娟. 张介眉运用葱白防治支架术后狭窄研究报告. *山东中医药大学学报* 2008; 32: 213-214
- 时昭红, 张介眉, 郑亚琼, 陈洲, 朱旭, 冯云霞. 鲜葱白提取物对实验性非酒精性脂肪肝的药效作用. *现代消化及介入诊疗* 2009; 14: 137-140

编辑 李军亮 电编 何基才