

# 枳椇子和决明子不同比例配伍预防酒精性脂肪肝实验研究

朱小区<sup>1</sup>, 戴海东<sup>2</sup>, 吴春明<sup>1</sup>, 张磊<sup>3</sup>, 叶小丹<sup>1</sup>

1. 温州市中医院, 浙江 温州 325000
2. 洞头县大门人民医院, 浙江 洞头 325701
3. 温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325000

**[摘要]** 目的: 探讨枳椇子和决明子不同比例配伍对酒精性脂肪肝模型大鼠的预防作用。方法: 以酒脂混合溶液灌胃建立酒精性脂肪肝大鼠模型, 随机分为空白对照组、模型组、决明子组、枳椇子组、决积 2:1 组、决积 1:1 组、决积 1:2 组, 分别予以相应方法灌胃 8 周, 观察肝脏指数、肝组织脂肪变性程度, 检测谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)。结果: 决明子组、决积 2:1 组和决积 1:1 组与模型组比较, 肝脏指数均升高 ( $P < 0.05$ ); 决积 2:1 组和决积 1:1 组与模型组比较, 肝脏脂肪变性程度显著改善 ( $P < 0.05$ ); 决积 1:1 组、决积 1:2 组与模型组比较, AST 降低 ( $P < 0.05$ ); 决明子组、决积 2:1 组、决积 1:1 组与模型组比较, TC 降低 ( $P < 0.05$ ); 决明子组、枳椇子组、决积 2:1 组、决积 1:1 组与模型组比较, TG 降低 ( $P < 0.05$ ); 决明子组、决积 1:1 组与模型组比较, HDL-C 和 LDL-C 均有显著差异 ( $P < 0.05$ ); 决明子组、决积 2:1 组、决积 1:1 组与模型组肝组织 SOD 和 MDA 比较, 差异均有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 枳椇子和决明子配伍对酒精性脂肪肝有不同程度的预防作用, 枳椇子和决明子 1:1 配伍作用更为显著。

**[关键词]** 酒精性脂肪肝; 决明子; 枳椇子; 预防

**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 01-0181-03

酒精性脂肪肝(AFL)是酒精性肝病的初起阶段, 近年来发病率明显升高, 部分患者可引起肝脏的炎症和纤维化, 并进一步发展为肝硬化和肝脏肿瘤, 通过早期有效干预可显著减少肝硬化的发生。临床与实验研究均表明, 枳椇子和决明子在解酒和降脂方面均有显著作用, 本研究拟通过动物实验进一步探讨其不同配伍比例对酒精性脂肪肝的作用及可能的机制, 为酒精性脂肪肝有效方药的筛选提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 清洁级雄性 Wistar 大鼠共 70 只, 体重 ( $180 \pm 20$ )g, 购于温州医学院实验动物中心; 中药枳椇子、决明子提取液的制备均由本院制剂室统一按不同比例浓缩成相当于 1.5 g 生药 /mL 的中药浓缩液;

超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)购自南京建成生物工程研究所; 55 度白酒红星二锅头由北京酿酒总厂生产, 其余试剂均为国产分析纯试剂。酒脂混合溶液配制采用猪油 500 g、胆固醇 100 g、胆酸 33 g、丙二醇 150 mL 和蒸馏水 200 mL 配制成均匀乳剂, 并与白酒按体积比 3:2 混合, 形成乳白色溶液<sup>[1]</sup>。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物分组与模型建立** 将实验大鼠随机分成 7 组, 即空白对照组、模型组、决明子组、枳椇子组、决积 2:1 组(决明子:枳椇子=2:1)、决积 1:1 组(决明子:枳椇子=1:1)、决积 1:2 组(决明子:枳椇子=1:2), 每组 10 只。给药方法参照相关文献<sup>[1]</sup>方法: 各组大鼠均予以基础饲料喂养; 模型组和各中

**[收稿日期]** 2013-07-22

**[基金项目]** 浙江省中医药科技计划项目 (编号: 2008YA027)

**[作者简介]** 朱小区 (1975-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医肝病的临床与基础研究。

药组均给予酒脂混合溶液灌胃,从 15 mL/kg 开始,每 3 天按 2.5 mL/kg 增加直至 25 mL/kg,之后保持 25 mL/kg 灌胃;空白对照组予以相应量生理盐水灌胃;灌胃 6 h 后各中药组分别予以灌服相应中药配方浓缩液 10 mL/kg,空白对照组和模型组给予等量生理盐水灌胃;各组大鼠连续灌胃 8 周。

1.2.2 观察项目与检测指标 所有大鼠于最后 1 次灌胃后禁食 12 h,2% 戊巴比妥钠腹腔内注射麻醉,下腔静脉采血后处死,离心制备血清检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);立即取出肝脏,称重,计算肝脏指数(肝脏指数 = 肝脏湿重 / 体重 × 100%);取肝组织 1 g,漂洗,制成匀浆,离心取上清液,行 SOD 和 MDA 测定;另取一部分肝脏 10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜下行组织学检查。判断标准参考酒精性肝病诊断标准<sup>[2]</sup>,F0: <5% 肝细胞发生脂肪变;F1: 5% ~ 32% 肝细胞发生脂肪变;F2: 33% ~ 65% 肝细胞发生脂肪变;F3: 66% ~ 75% 肝细胞发生脂肪变;F4: 75% 以上肝细胞发生脂肪变。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;等级资料用 Wilcoxon 秩和检验。

## 2 结果

2.1 大鼠一般情况 空白对照组的大鼠活跃,反应灵敏,毛色光滑,体重持续增长;模型组大鼠反应迟钝,皮毛蓬乱,欠光泽,体重增长缓慢;各中药组较

模型组一般情况均有不同程度改善。动物死亡情况:模型组和决积 2:1 组各 1 只,枳椇子组 2 只。

2.2 各组大鼠体重、肝重和肝脏指数比较 见表 1。肝脏指数除枳椇子组、决积 1:2 组外,各组与模型组比较,差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。

表 1 各组大鼠体重、肝重和肝脏指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	体重(g)	肝重(g)	肝脏指数(%)
空白对照组	10	375.4 ± 26.8	8.72 ± 0.53	2.79 ± 0.29 <sup>①</sup>
模型组	9	341.5 ± 29.3	10.48 ± 0.87	3.85 ± 0.21
决明子组	10	369.1 ± 22.4	8.92 ± 0.67	2.92 ± 0.33 <sup>①</sup>
枳椇子组	8	359.8 ± 41.2	9.36 ± 0.45	3.21 ± 0.77
决积 2:1 组	9	371.2 ± 46.7	8.96 ± 0.31	2.81 ± 0.42 <sup>①</sup>
决积 1:1 组	10	387.1 ± 38.6	8.93 ± 0.43	3.08 ± 0.50 <sup>①</sup>
决积 1:2 组	10	361.4 ± 25.1	9.15 ± 0.79	3.91 ± 0.67

与模型组比较,① $P < 0.05$

2.3 各组大鼠肝组织病理变化和肝脂肪变性程度比较 见图 1、表 2。空白对照组大鼠肝色鲜红,边缘锐利,质地柔韧而富有弹性,表面光滑,光镜下肝小叶结构清晰,未见中央静脉周围的肝细胞胞质空泡、炎症细胞浸润及脂肪变;模型组肝脏肿大,组织色泽偏灰黄或黄白,切面呈淡黄色,甚至苍白色,光镜下肝细胞结构紊乱,胞质内可见大小不等、数量不一的脂滴空泡,内皮细胞增生肿胀,部分见汇管区有炎症细胞浸润和点状坏死;其余各组肝组织病理均有不同程度改变。决积 2:1 组、决积 1:1 组 F4 与模型组比较,差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。



①空白对照组;②模型组;③决明子组;④枳椇子组;⑤决积 2:1 组;⑥决积 1:1 组;⑦决积 1:2 组

图 1 各组大鼠肝组织病理变化

2.4 各组大鼠肝组织匀浆 SOD 和 MDA 比较 见表 3。决明子组、决积 2:1 组、决积 1:1 组 SOD、MDA 与模型组比较,差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。

2.5 各组大鼠血生化指标比较 见表 4。决明子组、决积 1:1 组 TG、TC、LDL-C、HDL-C 与模型组比较,差异均有显著性意义( $P < 0.05$ );决积 2:1 组 TG、TC 与模型组比较,差异均有显著性意义( $P <$

0.05);枳椇子组 TG 与模型组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。决积 1:1 组、决积 1:2 组与模型组比较,AST 降低( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

中医药在防治酒精性肝病方面疗效卓著,其中枳椇子和决明子均广泛应用于酒精性脂肪肝的治疗。枳椇子有清热利尿、善解酒毒、养阴润燥之功,可治酒毒、烦热、口渴等症;决明子可清肝明目、润肠通

表2 各组大鼠肝脂肪变性程度比较

组别	n	F0	F1	F2	F3	F4
空白对照组	10	10	0	0	0	0
模型组	9	0	1	3	4	1
决明子组	10	1	3	4	1	1
枳椇子组	8	1	2	4	1	0
决积2:1组	9	3	3	2	1	0
决积1:1组	10	2	5	1	2	0
决积1:2组	10	1	3	4	1	1

表3 各组大鼠肝组织匀浆 SOD 和 MDA 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg)
空白对照组	10	38.06±4.02	2.12±0.32
模型组	9	13.46±2.91 <sup>①</sup>	10.13±1.57 <sup>①</sup>
决明子组	10	25.15±4.09 <sup>②</sup>	7.09±1.27 <sup>②</sup>
枳椇子组	8	18.24±3.28	7.54±0.56
决积2:1组	9	26.18±4.97 <sup>②</sup>	6.18±0.95 <sup>②</sup>
决积1:1组	10	31.25±4.19 <sup>②</sup>	4.02±0.48 <sup>②</sup>
决积1:2组	10	22.13±3.18	4.25±0.69

与空白对照组比较, ① $P < 0.05$ ; 与模型组比较, ② $P < 0.05$

表4 各组大鼠血生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(UL)	AST(UL)	TC(nmol/L)	TG(nmol/L)	HDL-C(nmol/L)	LDL-C(nmol/L)
空白对照组	10	32.17±4.12	41.47±7.24	1.68±0.21	1.32±0.38	1.45±0.21	0.55±0.21
模型组	9	64.28±10.15	139.19±10.87 <sup>①</sup>	2.91±0.78 <sup>①</sup>	2.49±0.94 <sup>①</sup>	1.03±0.14 <sup>①</sup>	1.31±0.32 <sup>①</sup>
决明子组	10	51.27±8.19	106.12±12.14	2.04±0.41 <sup>②</sup>	1.65±0.24 <sup>②</sup>	1.39±0.22 <sup>②</sup>	0.94±0.22 <sup>②</sup>
枳椇子组	8	39.54±5.56	97.12±9.28	2.45±0.81	2.04±0.47 <sup>②</sup>	1.16±0.18	1.14±0.41
决积2:1组	9	48.77±6.18	100.31±11.35	2.12±0.57 <sup>②</sup>	1.79±0.45 <sup>②</sup>	1.21±0.26	1.08±0.37
决积1:1组	10	38.95±9.13	71.28±6.84 <sup>②</sup>	1.96±0.39 <sup>②</sup>	1.58±0.32 <sup>②</sup>	1.35±0.31 <sup>②</sup>	0.85±0.19 <sup>②</sup>
决积1:2组	10	41.72±7.37	80.40±9.47 <sup>②</sup>	2.24±0.62	2.12±0.82	1.18±0.25	1.21±0.43

与空白对照组比较, ① $P < 0.05$ ; 与模型组比较, ② $P < 0.05$

便, 多用于目赤肿痛、肠燥便秘等症。

本实验采用不同比例的决明子与枳椇子进行联合干预, 结果提示, 决明子与枳椇子配伍, 在降低肝脏指数、减轻肝脏脂肪变性程度、减轻肝内炎症和氧化应激反应等方面均有不同程度的作用, 提示中药的协同作用疗效优于单药。这可能与枳椇子具有抗脂质过氧化、保护肝细胞活性和促进肝细胞修复再生等作用<sup>[3-4]</sup>, 以及决明子可抑制 ALT 和 AST 升高、降低 TC 和 TG 水平、提高大鼠血清及肝线粒体中 SOD 水平, 降低大鼠血清及肝线粒体中 MDA 的含量<sup>[5]</sup>有关。枳椇子善于解酒毒、养阴清热, 决明子善于清肝、润肠通便, 两者配伍应用, 加快酒毒之邪排出体外、增强了护肝降脂的功效。实验中发现, 决明子与枳椇子 1:1 配伍在降低肝脏指数、改善肝脏病理组织、降低 AST 水平和减轻氧化应激反应等方面较其他配伍疗效更佳, 可能与药物本身作用或者实验误差有关。本研究亦提示, 决明子和以决明子为主的配伍方式能减轻脂肪变性和脂质代谢; 而枳椇子和以枳椇子为主的配伍方式在减轻炎症和改善氧化应激反应方面有明显的优势。在临床中应该取长补短, 根据患者具体情况决定药物剂量配伍。

本研究显示, 枳椇子和决明子配伍对酒精性脂肪肝有良好的预防作用, 不同比例之间存在差异, 枳椇子和决明子同等剂量配伍疗效更为显著, 可能在酒精性脂肪肝形成的不同环节发挥作用, 为临床对药和复方应用提供参考。

#### [参考文献]

- [1] 张龚之, 毛新民, 李琳琳, 等. 酒脂混合溶液建立酒精性脂肪肝大鼠模型的方法探讨[J]. 新疆中医药, 2005, 24(5): 19-22.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(3): 229-231.
- [3] 王文香, 田菊霞, 关媛媛, 等. 枳椇子对大鼠酒精性肝损害的影响[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(5): 370-371.
- [4] 徐晶莹, 朱肖鸿, 胡洁, 等. 枳椇子对非酒精性脂肪肝大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 35-36.
- [5] 牛艳芬, 赵彤, 曾涛, 等. 决明子提取物对小鼠酒精性肝损伤保护作用的研究[J]. 毒理学杂志, 2010, 24(1): 58-61.

(责任编辑: 马力)