

胆石六号颗粒对模型小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用研究[△]

谭丹枫^{1,2*}, 陶月英^{1,2}, 姜媛², 田应彪^{1,2#}, 陈泽慧¹ (1. 遵义医学院附属医院, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563000)

中图分类号 R285.5; R965.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3106-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.18

摘要 目的: 观察胆石六号颗粒对模型小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用。方法: 60只雌性昆明种小鼠随机分成正常对照组(0.9%氯化钠溶液)、模型组(0.9%氯化钠溶液)、辛伐他汀组(3 mg/kg)和胆石六号颗粒低、中、高剂量组(5.5、11、22 g/kg), 每组10只。用高脂饲料连续喂养模型组和各给药组小鼠8周, 以建立非酒精性脂肪肝模型。造模成功后各给药组小鼠灌胃相应药物, 每天1次, 连续4周。末次给药后, 测定小鼠血清中胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)含量和天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)活性; 称定小鼠体质量和肝湿质量, 并计算其肝指数; 观察小鼠肝脏大体形态和肝组织病理形态, 并进行病理形态学评分; 测定小鼠肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量。结果: 与正常对照组比较, 模型组小鼠血清中TC、TG、LDL含量均显著增加, HDL含量显著减少, AST、ALT活性均显著增强($P < 0.01$); 肝指数显著升高($P < 0.01$); 大体形态观察可见肝脏肿大呈灰白色, 质地较硬, 捏之有颗粒及油腻感, 边缘较圆钝; 病理形态观察可见肝小叶界限不清晰, 肝细胞肿胀, 细胞质出现大量球形脂滴, 已进展至非酒精性脂肪肝阶段; 病理形态学评分显著升高($P < 0.01$); 肝组织中SOD活性显著减弱, MDA含量显著增加($P < 0.01$)。与模型组比较, 辛伐他汀组和胆石六号颗粒低、中、高剂量组小鼠血清中TC含量均显著减少, AST、ALT活性均显著减弱($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠血清中TG、LDL含量均显著减少, HDL含量均显著增加; 肝指数均显著降低($P < 0.05$); 肝脏颜色、质地和形态趋于正常; 病理形态明显改善, 脂肪变性细胞明显减少; 病理形态学评分均显著降低($P < 0.01$); 肝组织中SOD活性均显著增强, MDA含量均显著减少($P < 0.01$)。结论: 胆石六号颗粒可以降低高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型小鼠的病变程度, 其机制与改善脂代谢紊乱、抗氧化应激及脂质过氧化有关。

关键词 非酒精性脂肪肝; 胆石六号颗粒; 胆固醇; 三酰甘油; 高密度脂蛋白; 低密度脂蛋白; 天冬氨酸转氨酶; 丙氨酸转氨酶; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 小鼠

Study on Improvement Effects of Danshi VI Granules on Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Model Mice

TAN Danfeng^{1,2}, TAO Yueying^{1,2}, JIANG Yuan², TIAN Yingbiao^{1,2}, CHEN Zehui¹ (1. The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563003, China; 2. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the improvement effects of Danshi VI granules on the non-alcoholic fatty liver disease in model mice. METHODS: Totally 60 female Kunming mice were randomly divided into normal control group (constant volume of 0.9% Sodium chloride solution), model group (constant volume of 0.9% Sodium chloride solution), simvastatin group (3 mg/kg) and Danshi VI granules low-dose, medium-dose and high-dose groups (5.5, 11, 22 g/kg), with 10 mice in each group. The model group and administration groups received high-fat diet for consecutive 8 weeks to establish non-alcoholic fatty liver disease model. After modeling, they were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 4 weeks. After the last administration the contents of TC, TG, HDL, LDL, and the contents of AST, ALT were determined. Body weight and liver wet weight of mice were weighed, and liver indexes were calculated. Gross morphology and pathological changes of liver tissue in mice were observed, and pathological morphology grading was also performed. SOD activity and MDA content were determined in liver tissue of mice. RESULTS: Compared with normal control group, liver indexes of model group were increased significantly ($P < 0.01$); serum contents of TC, TG, LDL, AST and ALT were significantly increased while HDL content was decreased significantly ($P < 0.01$). The gross morphology of liver tissue was swollen, gray-white, hard, pinched with granules and greasy feeling, the edge of the round blunt. Pathomorphology showed that the boundary of hepatic lobules was not clear, hepatocytes were swollen, and a large number of spherical lipid droplets appeared in the cytoplasm, which had progressed to the stage of non-alcoholic fatty liver disease. Pathomorphologic score was increased significantly ($P < 0.01$). In liver tissue, SOD activity decreased significantly, while HDL content decreased significantly ($P < 0.01$). Compared with model group, serum contents of TC were decreased significantly in simvastatin group, Danshi VI granules low-dose, medium-dose and high-dose groups, while AST and ALT activities were decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the contents of TG and LDL were decreased

[△] 基金项目: 贵州省科技计划课题(No.黔科合SY字[2015]3028号); 贵州省教育厅自然科学研究项目(No.黔教合K字[2012]054号)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学及新药研发。电话: 0851-28608770。E-mail: danfengtang@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床药学及新药研发。E-mail: tybzh@163.com

significantly, while HDL content was increased significantly; liver indexes of simvastatin group and Danshi VI granules medium-dose and high-dose groups were decreased significantly ($P < 0.05$); liver color, texture and morphology tended to normal; pathomorphology improved significantly; the number of steatosis cells was decreased significantly; pathomorphology score was decreased significantly; SOD activity of liver tissue was enhanced significantly while MDA content was decreased significantly ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: Danshi VI granules can reduce the degree of non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced model mice, the mechanism of which may be associated with improving lipid metabolism disorder, anti-oxidative stress and lipid peroxidation.

KEYWORDS Non-alcoholic fatty liver; Danshi VI granules; TC; TG; HDL; LDL; AST; ALT; MDA; SOD; Mice

脂肪肝指肝脏弥漫性脂肪浸润,可伴有肝内炎症、肝细胞坏死、肝再生受损、肝星状细胞活化及肝纤维化形成等病理学改变^[1]。非酒精性脂肪肝是一种肝组织病理学改变与酒精性脂肪肝相似,但无过量饮酒史的临床病理综合征^[2]。目前,非酒精性脂肪肝流行病学调查显示,其在美国的发病率为15%~40%,亚洲国家的发病率为9%~40%^[3],现已成为严重危害人类健康的三大肝病之一。因此,对非酒精性脂肪肝的防治已成为研究热点。

胆石六号颗粒源自遵义医学院附属医院的经验方胆石六号汤(经现代提取工艺精制而成),该方剂长期应用于临床,主要用于胆囊炎、胆结石等症的治疗,疗效确切、使用安全^[4]。本课题组前期研究表明,胆石六号颗粒具有调脂保肝的作用^[5],但其是否具有治疗非酒精性脂肪肝的作用尚未见文献报道。因此,本研究用高脂饲料连续喂养小鼠以建立非酒精性脂肪肝模型^[6],观察给予胆石六号颗粒后对模型小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用,为其临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Plus384型全波长酶标仪、DX43/DP26型光学显微镜(日本Olympus公司);Vevo2100型超高分辨率小动物超声成像系统[维胜中国(有限)公司];TGL 16M型台式高速冷冻离心机(长沙迈佳森仪器设备有限公司);S10型手持式高速匀浆机(宁波新艺超声设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

胆石六号颗粒(按本课题组前期确定的制备方法^[5]制备,批号:170815,规格:25 g/袋);辛伐他汀片(山东罗欣药业股份有限公司,批号:20170308,规格:20 mg/片);三酰甘油(TG)测定试剂盒(批号:20171203)、总胆固醇(TC)测定试剂盒(批号:20171206)、高密度脂蛋白(HDL)测定试剂盒(批号:20171204)、低密度脂蛋白(LDL)测定试剂盒(批号:20171205)、天冬氨酸转氨酶(AST)测定试剂盒(批号:20171208)、丙氨酸转氨酶(ALT)测定试剂盒(批号:20171207)、超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(批号:20171201)、丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号:20171205)均购自南京建成生物工程研究所;苏木素-伊红(HE)染液(北京雷根生物技术有限公司,批号:20171206);其余试剂为分析纯,水为纯化水。

1.3 动物与饲料

清洁级雌性昆明种小鼠,8周龄,体质量(20 ± 2)g,

由陆军军医大学实验动物中心提供[动物生产许可证号:SCXK(渝)2012-0005]。标准条件饲养,自由进食、饮水,适宜温度、湿度,人工黑暗和光照交替。普通饲料、高脂饲料(猪油15%、胆固醇2%、胆酸0.5%、普通混合饲料粉82.5%)均由陆军军医大学实验动物中心提供。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

适应性喂养1周后,60只小鼠随机分成正常对照组(等体积0.9%氯化钠溶液)、模型组(等体积0.9%氯化钠溶液)、辛伐他汀组(阳性对照,3 mg/kg)^[6]和胆石六号颗粒低、中、高剂量组(5.5、11、22 g/kg)^[5],每组10只。用高脂饲料连续喂养模型组、辛伐他汀组和胆石六号颗粒低、中、高剂量组小鼠8周,以建立非酒精性脂肪肝模型^[6];采用小动物超声成像系统对其进行肝脏B超检测,以确定造模成功与否。造模成功后各给药组小鼠均灌胃相应药物,每天1次,连续4周。

2.2 血清相关指标的测定

末次给药后禁食不禁水12 h,经小鼠眼球取血约1 mL,置于1.5 mL离心管中,3 000 r/min离心10 min,取上清液。采用酶标仪测定血清中TC、TG、HDL、LDL、AST和ALT的吸光度,并计算其含量或活性,严格按照测定试剂盒说明书操作。

2.3 肝指数的计算

取血后,称定小鼠体质量,处死小鼠后取出肝脏,以冰0.9%氯化钠溶液洗净血污,以滤纸吸干多余水分,称定肝湿质量,并计算肝指数(肝湿质量/体质量)。

2.4 肝脏大体形态和肝组织病理形态的观察及病理形态学评分

取上述小鼠肝脏,肉眼观察其大体形态;取肝左叶同一部位的肝组织约1 cm²,以10%甲醛溶液固定,石蜡包埋后切片(厚度:3 μm),经脱蜡、水化、染色、脱水、封片后,置于光学显微镜下随机选取5个视野观察肝组织病理形态学变化。同时,进行肝组织病理形态学评分,相关标准参考文献[8]:0分为无损伤,脂肪变性的肝细胞<5%;1分为轻度损伤,脂肪变性的肝细胞为5%~<33%;2分为中度损伤,脂肪变性的肝细胞为33%~<66%;3分为重度损伤,脂肪变性的肝细胞≥66%。

2.5 肝组织相关指标的测定

取“2.4”项下小鼠肝脏相同部位的肝组织100 mg,置于0.9 mL 0.9%氯化钠溶液(匀浆介质)中,冰浴条件

下2 000 r/min匀浆3~5 min,制成10%肝组织匀浆。采用酶标仪测定肝组织中SOD和MDA的吸光度,根据公式计算其活性或含量,严格按照测定试剂盒说明书操作。

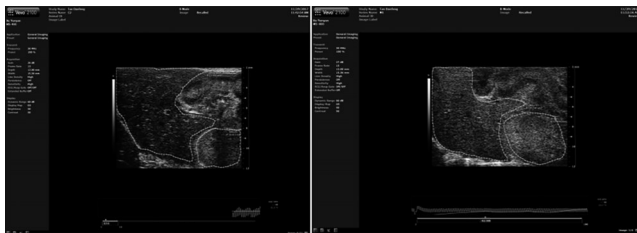
2.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠肝脏B超声像图

用普通饲料或高脂饲料连续喂养小鼠8周后,肝脏B超声像图显示、正常对照组小鼠肝左叶较小、肝右叶较大,肝左叶较薄、肝右叶较厚,边缘较钝;肝实质回声呈均匀弥散分布的细小光点回声,与肾实质回声相似,比胰腺实质回声稍弱。与正常对照组比较,模型组、辛伐他汀组和胆石六号颗粒低、中、高剂量组小鼠肝内脉管显示不清;肝实质内弥散分布细密高回声斑点,回声水平高于肾实质,可证实非酒精性脂肪肝模型建立成功,详见图1。



A.正常对照组 B.模型组、辛伐他汀组和胆石六号颗粒组

图1 各组小鼠肝脏B超声像图

Fig 1 B-ultrasonograms of liver in mice of each group

3.2 各组小鼠存活情况

模型组、辛伐他汀组和胆石六号颗粒低剂量组各有1只小鼠死亡,胆石六号颗粒高剂量组有2只小鼠死亡。

3.3 各组小鼠血清中TC、TG、HDL、LDL含量比较

与正常对照组比较,模型组小鼠血清中TC、TG、LDL含量均显著增加,HDL含量显著减少,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠血清中TG、LDL含量均显著减少,HDL含量均显著增加;辛伐他汀组和胆石六号颗粒低、中、高剂量组小鼠血清中TC含量均显著减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表1。

3.4 各组小鼠血清中AST、ALT活性比较

与正常对照组比较,模型组小鼠血清AST、ALT活性均显著增强,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,辛伐他汀组和胆石六号颗粒低、中、高剂量组小鼠血清中AST、ALT活性均显著减弱,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表2。

3.5 各组小鼠体质量、肝湿质量和肝指数比较

与正常对照组比较,模型组小鼠肝指数显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠肝指数均显著降

表1 各组小鼠血清中TC、TG、HDL、LDL含量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of serum contents of TC, TG, HDL and LDL in mice of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	TC,mmol/L	TG,mmol/L	HDL,mmol/L	LDL,mmol/L
正常对照组		10	2.53±0.07	0.66±0.04	0.51±0.11	0.29±0.25
模型组		9	6.88±0.67*	2.80±0.21*	0.09±0.50*	0.47±0.37*
辛伐他汀组	3 mg/kg	9	3.39±0.17**	0.87±0.11**	0.53±0.16**	0.31±0.30**
胆石六号颗粒低剂量组	5.5 g/kg	9	5.53±0.52*	2.67±0.19	0.17±0.67	0.44±0.48
胆石六号颗粒中剂量组	11 g/kg	10	3.43±0.16**	0.93±0.02**	0.45±0.15**	0.32±0.13**
胆石六号颗粒高剂量组	22 g/kg	8	3.41±0.10**	0.92±0.47**	0.47±0.48**	0.31±0.37**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.05$,*** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group,* $P < 0.01$; vs. model group,** $P < 0.05$,*** $P < 0.01$

表2 各组小鼠血清中AST、ALT活性比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of serum activities of AST and ALT in mice of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	AST,U/L	ALT,U/L
正常对照组		10	41.36±4.80	15.46±5.10
模型组		9	235.02±48.93*	171.66±7.46*
辛伐他汀组	3 mg/kg	9	78.92±9.78**	38.30±11.53**
胆石六号颗粒低剂量组	5.5 g/kg	9	146.11±15.22**	120.45±27.37**
胆石六号颗粒中剂量组	11 g/kg	10	82.97±8.25**	64.65±19.86**
胆石六号颗粒高剂量组	22 g/kg	8	81.10±5.65**	60.54±16.16**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group,* $P < 0.01$; vs. model group,** $P < 0.01$

低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而各给药组小鼠体质量、肝湿质量与模型组比较,胆石六号颗粒低剂量组小鼠肝指数与模型组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 各组小鼠体质量、肝湿质量和肝指数比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of weight, liver wet weight and liver indexes in mice of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	体质量,g	肝湿质量,g	肝指数
正常对照组		10	36.12±0.93	1.34±0.53	0.37±0.02
模型组		9	38.57±0.55	2.41±0.15	0.62±0.04*
辛伐他汀组	3 mg/kg	9	37.01±0.68	1.82±0.12	0.49±0.01*
胆石六号颗粒低剂量组	5.5 g/kg	9	38.40±0.62	2.32±0.55	0.60±0.15
胆石六号颗粒中剂量组	11 g/kg	10	37.31±0.79	1.84±0.09	0.49±0.00*
胆石六号颗粒高剂量组	22 g/kg	8	38.74±0.52	1.83±0.20	0.48±0.05*

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. normal control group,* $P < 0.01$; vs. model group,** $P < 0.05$

3.6 各组小鼠肝脏大体形态比较

正常对照组小鼠肝脏呈红棕色,质地柔软而脆弱,肝略呈楔形,右端圆钝而厚,左端窄而薄;模型组小鼠肝脏肿大呈灰白色,质地较硬,捏之有颗粒及油腻感,边缘较圆钝;辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠肝脏颜色介于正常对照组与模型组之间,质地和形态趋于正常组。

3.7 各组小鼠肝组织病理形态比较

正常对照组小鼠肝组织结构正常,肝小叶结构清晰,中央静脉均匀分布,周围细胞索呈放射状排列,肝窦

正常,细胞中央有大而圆的核,细胞质均匀,无脂肪变性细胞。模型组小鼠肝小叶界限不清晰,肝细胞肿胀,细胞质出现大量球形脂滴,呈空泡状,细胞核被挤压至细胞边缘,伴有不同程度的肝细胞坏死,汇管区有以单核、淋巴细胞为主的炎症细胞浸润,部分细胞出现点状坏死和灶状坏死,已进展至非酒精性脂肪肝阶段。与模型组比较,辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠肝组织病理形态明显改善,脂肪变性空泡状肝细胞明显减少,且接近正常细胞,详见图2。

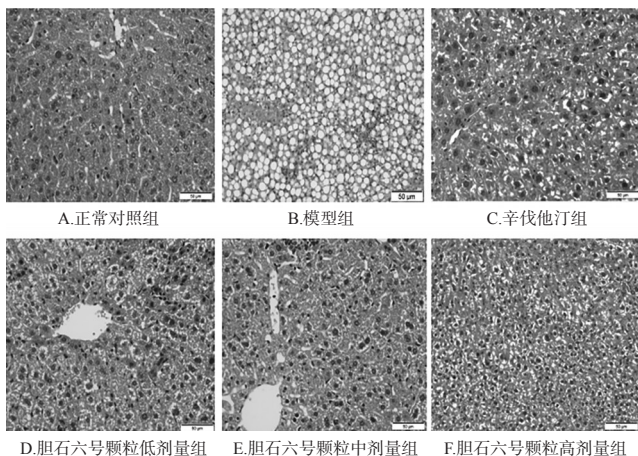


图2 各组小鼠肝组织病理形态学显微图(HE, ×200)

Fig 2 Pathological micrographs of liver tissue in mice of each group (HE, ×200)

3.8 各组小鼠肝组织病理形态学评分比较

与正常对照组比较,模型组小鼠肝组织病理形态学评分显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠肝组织病理形态学评分均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表4。

表4 各组小鼠肝组织病理形态学评分比较

Tab 4 Comparison of pathmorphological score of liver tissue in mice of each group

组别	n	评分分布,只				评分均值($\bar{x} \pm s$),分
		0分	1分	2分	3分	
正常组对照组	10	6	4	0	0	0.40 ± 0.52
模型组	9	0	0	4	5	2.56 ± 0.53*
辛伐他汀组	9	0	8	1	0	1.11 ± 0.33**
胆石六号颗粒低剂量组	9	0	1	6	2	2.11 ± 0.60
胆石六号颗粒中剂量组	10	0	1	4	5	1.50 ± 0.53**
胆石六号颗粒高剂量组	8	0	6	2	0	1.25 ± 0.46**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ** $P < 0.01$

3.9 各组小鼠肝组织中SOD活性和MDA含量比较

与正常对照组比较,模型组小鼠肝组织中SOD活性显著减弱,MDA含量显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,辛伐他汀组和胆石六号颗粒中、高剂量组小鼠肝组织中SOD活性均显著增强,MDA含量均显著减少,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表5。

4 讨论

表5 各组小鼠肝组织中SOD活性和MDA含量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of SOD activity and MDA content in liver tissue in mice of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	SOD, U/mL	MDA/mmol/mL
正常对照组		10	57.45 ± 2.99	1.44 ± 0.32
模型组		9	44.53 ± 4.16*	3.57 ± 0.45*
辛伐他汀组	3 mg/kg	9	52.90 ± 5.16**	1.43 ± 0.28**
胆石六号颗粒低剂量组	5.5 g/kg	9	46.01 ± 5.17	3.03 ± 0.49
胆石六号颗粒中剂量组	11 g/kg	10	55.17 ± 4.47**	1.56 ± 0.22**
胆石六号颗粒高剂量组	22 g/kg	8	54.67 ± 2.66**	1.54 ± 0.17**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ** $P < 0.01$

肝胆疾病是现代临床最常见的疾病,其中非酒精性脂肪肝发展迅速,且常常伴随明显的血脂代谢紊乱,易从单纯性脂肪肝演变成脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝癌^[9]。而50岁后女性非酒精性脂肪肝的发病率是同年龄男性的1.5倍^[10],且呈低龄化发展趋势。因此,有效治疗非酒精性脂肪肝具有重要意义。

目前,治疗非酒精性脂肪肝的药物较多,包括多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、维生素E、熊去氧胆酸、他汀类药物、还原性谷胱甘肽、硫普罗宁等^[11]。现有研究表明,上述药物可使非酒精性脂肪肝模型动物血清转氨酶活性减弱,肝组织病变程度降低,血脂代谢改善,但作用较为单一,无法全面地改善非酒精性脂肪肝的病理状态或恢复肝功能^[12]。胆石六号颗粒由金钱草、大黄、枳壳、元胡、木香、虎杖、栀子、芒硝等8味中药组成,根据中医理论,方中金钱草、大黄为君药,枳壳、元胡为臣药,木香、虎杖为佐药,栀子、芒硝为使药。其中,金钱草具有清热、利尿、排石和保肝作用^[13];大黄具有泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经的作用^[14];栀子具有清热解毒、泻热通便、清火消肿的作用^[15]。本实验结果显示,连续4周给予模型小鼠灌胃胆石六号颗粒,其血清中TC、TG、LDL含量均显著减少,HDL含量均显著增加,说明该药具有调脂作用;其血清中AST、ALT活性均显著减弱,说明该药具有改善肝功能的作用;其肝组织中SOD活性均显著增强,MDA含量均显著减少,说明该药具有抗氧化应激及抗脂质过氧化的作用。其肝脏大体形态观察可见病理形态可见胆组织脂肪变性情况改善,且肝病病理形态学评分显著降低,说明该药具有保护肝脏的作用。

综上所述,胆石六号颗粒可以降低高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型小鼠的病变程度,其机制与改善脂代谢紊乱、抗氧化应激及脂质过氧化有关。

参考文献

- [1] ROTMAN Y, SANYAL AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 180-192.
- [2] BELLENTANI S, SCAGLIONI F, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis*, 2017, 28(1): 155-161.
- [3] BENEDICT M, ZHANG X. Non-alcoholic fatty liver dis-

蒙药复方述达格-4特征图谱初步分析^Δ

杜银飞*, 嵇增云, 信莎莎, 董玉*(内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3110-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.19

摘要 目的:分析蒙药复方述达格-4的特征图谱。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为 Agilent Extend C₁₈, 流动相为 0.4% 乙酸溶液-甲醇(梯度洗脱), 流速为 0.6 mL/min, 检测波长为 286 nm, 柱温为 30 ℃, 进样量为 20 μL。分别对复方述达格-4 全方及各单味药体内特征图谱进行分析和对比。结果:复方述达格-4 全方体外特征图谱有 47 个峰;其体内特征图谱有 24 个峰, 其中峰 1、4、7~9、12、14、18~20、22、25、38~41、44、46 对应的 18 个成分为体外直接入血成分;各单味药体内特征图谱中峰 1、4、7、8、12、14、18~22、25、40、46 来源于高良姜药材;峰 14、18、19、22、44 来源于木香药材;峰 1、4、7~9、12、14、18、19、22 来源于石菖蒲药材。结论:直接入血成分及代谢产物可能为复方述达格-4 在体内发挥作用的有效成分;该方法可用于其特征图谱的分析。

关键词 蒙药;复方述达格-4;特征图谱;化学成分;体内;体外

Preliminary Analysis of Characteristic Chromatograms of Mongolian Medicine Compound Shudage-4

DU Yinfei, JI Zengyun, XIN Shasha, DONG Yu (College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyse characteristic chromatograms of Mongolian Compound Shudage-4. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Agilent Extend C₁₈ with mobile phase consisted of 0.4% acetic acid solution-methanol (gradient elution) at the flow rate of 0.6 mL/min. The detection wavelength was set at 286 nm, and column temperature was 30 ℃. The sample size was 20 μL. The *in vivo* and *in vitro* characteristic chromatograms of allsquare of Compound Shudage-4 and single ingredients were analysed and compared respectively. RESULTS: Totally 47 peaks were identified from *in vitro* characteristic chromatograms of allsquare of Compound Shudage-4. There were 24 common peaks from *in vivo* characteristic chromatograms, among which 18 ingredients corresponding to common peaks 1, 4, 7-9, 12, 14, 18-20, 22, 25, 38-41, 44, 46 were direct blood components *in vitro*; peaks 1, 4, 7, 8, 12, 14, 18-22, 25, 40 and 46 of serum test sample were from *Alpinia officinarum*; peaks 14, 18, 19, 22, 44 were from *Aucklandia lappa*; peaks 1, 4, 7-9, 12, 14, 18, 19, 22 were from *Acorus tatarinowii*. CONCLUSIONS: Blood components and some metabolites may be effective components of Compound Shudage-4. The method can be used for the analysis of characteristic chromatograms of it.

KEYWORDS Mongolian medicine; Compound Shudage-4; Characteristic chromatogram; Chemical component; *in vivo*; *in vitro*

- ease: an expanded review[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9 (16):715-732.
- [4] 易学东, 罗亚文. 胆石六号浓缩液在黄疸型肝炎 44 例临床分析[J]. 遵义医学院学报, 2005, 28(1):45.
- [5] 刘燕. 胆石六号颗粒剂的制备工艺、质量控制及初步药效学研究[D]. 遵义:遵义医学院, 2017.
- [6] 胡文兵, 赵静, 陈婷婷, 等. 青钱柳多糖对高脂血症小鼠的降血脂作用及机制初探[J]. 现代食品科技, 2015, 31(11):39-44.
- [7] VAN HERCK MA, VONGHIA L. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: a starter's guide[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10):1072-1085.
- [8] 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:115-116.
- [9] BEDOSSA P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2017, 37(S1):85-90.
- [10] 葛晓春, 王英南, 刘晓燕, 等. 血脂康胶囊治疗绝经后女性 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(33):4641-4643.
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病防治指南:2018 年更新版[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):177-186.
- [12] 陈婷, 叶晓光. 常用非酒精性脂肪性肝病药物治疗方案的药物经济学评价[J]. 肝脏, 2017, 22(9):794-799.
- [13] 熊颖, 王俊文, 邓君. 金钱草和广金钱草的药理作用比较[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11):2106-2111.
- [14] 张荣臻, 毛德文, 王璐, 等. 不同剂量大黄、赤芍对肝衰竭大鼠肝功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7):1518-1519.
- [15] 肖日传, 罗光明, 张风波, 等. 栀子根醇提物对 CCl₄ 致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3):114-117.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-03-16)

(编辑:张静)