

赶黄草总黄酮对四氯化碳所致小鼠急性化学性肝损伤的保护作用

付满玲, 九红, 袁叶飞

(西南医科大学药学院, 四川泸州 646000)

摘要: 探讨赶黄草总黄酮对四氯化碳所致小鼠急性化学性肝损伤的保护作用。选取 50 只 SPF 级昆明小鼠分为正常组、模型组、联苯双酯滴丸组 (150 mg/kg)、赶黄草总黄酮高剂量组和低剂量组 (800, 400 mg/kg) 5 个组。各组均灌胃给药, 1 次/d, 连续给药 21 d。末次给药 1 h 后, 除正常组外, 其余各组均腹腔注射 1% CCl₄ 橄榄油溶液 (10 mL/kg), 16 h 后处死小鼠, 全自动生化仪检测小鼠血清 ALT、AST、ALP 和 LDH 水平, ELISA 法检测肝组织 TNF- α 、IL-6、SOD 和 MDA 水平, HE 染色观察肝脏病理组织改变。与模型组比较, 赶黄草总黄酮高剂量组血清 ALT、AST、ALP 和 LDH 活性分别降低了 86.01%、91.03%、25.50% 和 95.54%, 赶黄草总黄酮低剂量组血清 ALT、AST 和 LDH 活性分别降低了 76.06%、84.91% 和 93.87%; 赶黄草总黄酮高剂量组肝组织 TNF- α 、IL-6 和 MDA 含量分别降低了 24.89%、20.91% 和 39.45%, 而 SOD 活性升高了 48.22%; 赶黄草总黄酮低剂量组肝组织 IL-6 和 MDA 含量分别降低了 18.60% 和 25.62%, 而 SOD 活性升高了 42.23%; 赶黄草总黄酮高、低剂量组肝组织病理状态明显改善。赶黄草总黄酮对四氯化碳所致小鼠急性化学性肝损伤具有较好的保护作用, 作用机制可能与其抑制氧化应激反应及炎症反应有关。

关键词: 保护作用; 赶黄草; 总黄酮; 四氯化碳; 化学性肝损伤

文章编号: 1673-9078(2021)06-50-56

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.6.1054

Protective Effect of Total Flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh on Acute Chemical Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Mice

FU Man-ling, JIU Hong, YUAN Ye-fei

(Pharmacy College, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: To study the protective effect of total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh on acute chemical liver injury induced by carbon tetrachloride in mice, in this study, 50 SPF Kunming mice were divided into five groups including normal group, model group, bifendate dropping pills group (150 mg/kg), total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh in high and low dose groups (800, 400 mg/kg). The mice were intragastrically administered with drugs or distilled water according to the body weight once a day for 21 days. One hour after the last administration, the other groups except the normal group were treated with the intraperitoneal injection of 1% CCl₄ olive oil solution (10 mL/kg). Then all mice were killed after 16h, and the serum was collected for the determination of ALT, AST, ALP and LDH levels by automatic biochemical analyzer. Liver was triturated for detecting TNF- α , IL-6, SOD and MDA by ELISA method. The pathological changes of liver tissue were observed by HE staining. Compared with the model group, the activities of serum ALT, AST, ALP and LDH in high dose group were respectively reduced by 86.01%, 91.03%, 25.50% and 95.54%, while in low dose group were respectively decreased by 76.06%, 84.91% and 93.87%; in high dose group, the contents of TNF- α , IL-6 and MDA in liver tissue were respectively decreased by 24.89%, 20.91% and 39.45%, while SOD activity increased by 48.22%; in low dose group, the contents of IL-6 and MDA in liver tissue were respectively decreased by

引文格式:

付满玲,九红,袁叶飞.赶黄草总黄酮对四氯化碳所致小鼠急性化学性肝损伤的保护作用[J].现代食品科技,2021,37(6):50-56

FU Man-ling, JIU Hong, YUAN Ye-fei. Protective effect of total flavonoids of *Penthorum chinense* pursh on acute chemical liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(6): 50-56

收稿日期: 2020-11-15

基金项目: 泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目 (2019LZXNYDZ14); 四川省中医药管理局中医药科研专项课题 (2020CP0029)

作者简介: 付满玲 (1995-), 女, 硕士研究生, 助教, 研究方向: 中药化学与中药药理

通讯作者: 袁叶飞 (1973-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药化学与中药药理

18.60% and 25.62%, while SOD activity increased by 42.23%; and the pathological conditions of liver were significantly improved in high and low dose groups. The results suggest that total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh exhibits the protective effect on acute chemical liver injury induced by CCl_4 in mice, and the mechanism of action may be associated with its inhibition of the oxidative stress reaction and the inflammatory reaction.

Key words: protective effect; *Penthorum chinense* Pursh; total flavonoids; carbon tetrachloride; chemical liver injury

肝脏是人体最重要的代谢器官,承担着代谢、氧化、还原等重要的生理功能,肝脏疾病已成为危害人类健康的重要疾病之一^[1]。肝损伤是各类肝病共有的一种病理状态,化学性肝损伤是临床中最为常见的肝损伤类型。化学性肝损伤主要包括环境毒物性肝损伤、酒精性肝损伤和药物性肝损伤^[2]。随着工业发展、环境污染的加重,饮酒人群的增多以及药物的滥用,化学性肝损伤发病率越来越高,严重影响人们的生命健康。如何有效的预防和治疗化学性肝损伤,阻止其进一步恶性发展为脂肪肝、肝硬化、肝癌和肝功能衰竭等严重肝脏疾病,已成为医药及保健食品领域的研究热点。

赶黄草(*Penthorum chinense* Pursh.)是虎耳草科扯根菜属植物扯根菜的干燥地上部分,主产于四川、贵州、湖南等地。赶黄草为药食同源植物,于2020年6月被国家卫健委正式批准为新食品原料。赶黄草性平、味苦、微辛、无毒,归肝、肾经,具有主治黄疸、经闭、水肿、跌打损伤等症。赶黄草有上千年的用药史和食用史,对于肝病治疗^[3],具有独特疗效,被誉为“神仙草”^[4]。

赶黄草对化学性肝损伤具有保护作用^[5-7],但其功效成分尚未阐明。目前已从赶黄草中分离得到约120个化合物,其中黄酮类化合物大约为40个,黄酮类化合物是赶黄草的主要化学成分^[8-10];赶黄草总黄酮在赶黄草中的含量为3.92%,赶黄草总黄酮是赶黄草的主要活性部位^[11]。项目组前期制备了纯度超过50%的赶黄草总黄酮(以乔松素计),赶黄草总黄酮主要由异槲皮苷、乔松素、槲皮素、山奈酚和芹菜素组成^[11](图1),其中乔松素、槲皮素、山奈酚和芹菜素为已报道的保护化学性肝损伤化合物^[12-15]。据此我们推测赶黄草总黄酮可能对化学性肝损伤具有保护作用。

四氯化碳(CCl_4)是公认的复制肝损伤动物模型的化学物质^[16],其优点为造模时间短、方便可行、诱导的动物肝毒性特征与人类相似^[17]。本试验建立 CCl_4 诱导的小鼠急性肝损伤模型,分析小鼠肝脏指数、病理切片、血清和肝脏的生化指标,探讨赶黄草总黄酮对 CCl_4 诱导的急性肝损伤的保护作用及可能机制,阐明赶黄草总黄酮是赶黄草保护化学性肝损伤的功效成分,为其开发为辅助保护化学性肝损伤的保健食品提

供依据。

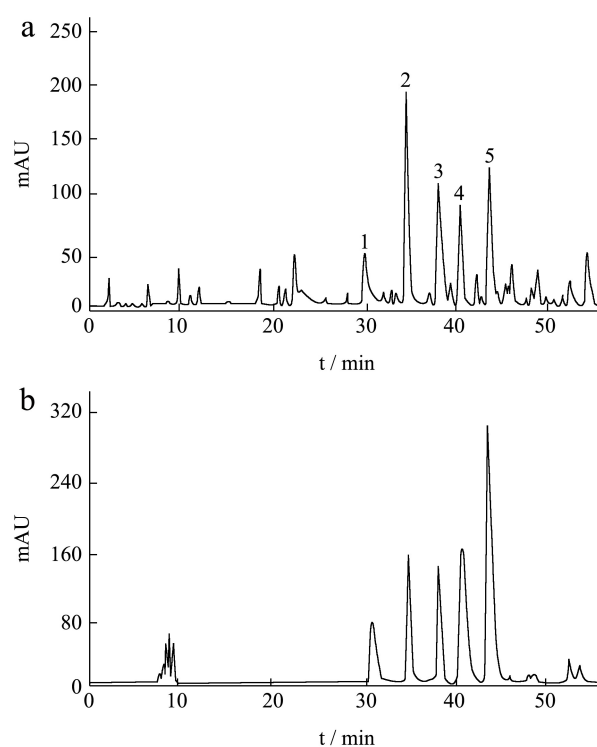


图1 赶黄草总黄酮高效液相色谱图

Fig.1 High performance liquid chromatography (HPLC) on total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh

注: a: 供试品; b: 对照品。1: 异槲皮苷; 2: 乔松素; 3: 槲皮素; 4: 山奈酚; 5: 芹菜素。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂

赶黄草,采自四川古蔺县,经西南医科大学税丕先教授鉴定为虎耳草科植物扯根菜(*Penthorum chinense* Pursh.)的干燥全草;赶黄草总黄酮(自制,纯度为50.34%,批号20200621),以含水乙醇加热回流提取赶黄草,并利用聚酰胺柱色谱纯化而得;联苯双酯滴丸(批号19j200607),万邦德制药有限公司;四氯化碳(CCl_4 ,分析纯,批号01162305),上海泰坦化学有限公司;95%乙醇(分析纯,批号2019022201),成都市科隆化学有限公司;橄榄油(批号692247659371),四川省青川县川珍实业有限公司;

4%多聚甲醛(批号 70081800), 中国 Biosharp 公司; 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒(批号 1219051)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)试剂盒(批号 0120051)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)试剂盒(批号 0120091)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)试剂盒(批号 0720091), 迈克生物股份有限公司; 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, α , TNF- α)试剂盒(批号 EK282/3-96)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)试剂盒(批号 EK206/3-96), 联科生物; 丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒(批号 A003-1)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定试剂盒(批号 A001-3), 南京建成生物工程研究所; PBS 磷酸盐缓冲液(0.01 M, pH 7.2~7.4, 批号 ZLI-9062), 京中杉金桥生物技术有限公司。

1.1.2 动物

SPF 级成年昆明小鼠, 雄性, 体重(20±2 g), 购于西南医科大学实验动物中心[许可证号: SCXK(川)2018-17]。

1.1.3 主要仪器

EYELA OSB-2200 旋转蒸发仪, 东京理化公司; mini spin 离心机, 德国 eppendorf 公司; ME204E/02 电子天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; UPH-1-20L 超纯水系统, 四川优普超纯科技有限公司; 7180 全自动生化分析仪, 日立公司; 移液器, 艾本德公司; HZ-9201K 恒温摇床, 华利达公司; LDZX-40BI 高压灭菌锅, 上海申安医疗器械厂; TD-5Z 离心机, 蜀科公司; TECAN 酶标仪, 瑞士 SUNRISE 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、给药及处理

50 只雄性昆明小鼠适应性饲养一周后, 按体重随机分为正常组、模型组、联苯双酯滴丸阳性对照组(150 mg/kg)、赶黄草总黄酮高剂量组(800 mg/kg)和赶黄草总黄酮低剂量组(400 mg/kg), 每组 10 只。正常组和模型组每日灌胃给药(ig)等体积蒸馏水(0.2 mL/10 g), 其余各组每日 ig 相应药物 1 次, 连续 21 d。末次给药 1 h 后, 除正常组腹腔注射(ip)等体积蒸馏水外, 其余各组均 ip 1% CCl₄ 橄榄油溶液 10 mL/kg。禁食不禁水 16 h, 小鼠眼球取血, 3000 r/min 离心 10 min, 分离得到血清, 小鼠脱臼处死后, 采集肝脏组织, 称量肝脏重量计算脏器系数, 将肝脏组织分为两部分, 一部分肝脏于-80 °C 冻存储备, 另一部分用 4%多聚甲醛固定。

$$\text{肝脏系数} / \% = \frac{\text{肝脏质量(g)}}{\text{体质量(g)}} \times 100\%$$

1.2.2 生化指标检测

取各组小鼠血清上清液, 按照试剂盒说明书进行操作, 采用全自动生化仪测定 ALT、AST、ALP 和 LDH 水平; 同时, 各组取一定的肝组织, 按 1:9 的比例进行肝组织匀浆, 制备 10%肝组织匀浆样本, 取上清液用酶联免疫吸附法(ELISA)按照试剂盒进行操作, 测定 TNF- α 、IL-6 和 MDA 含量, 以及 SOD 活力。

1.2.3 肝脏组织病理切片观察

取出固定于 4%多聚甲醛的肝脏, 进行石蜡包埋并切片, 切片厚度约 4 μ m, 采用苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE 染色法), 光学显微镜下观察肝脏组织病理学改变, 比较各组小鼠肝脏组织损伤情况。

1.3 统计学处理

用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理, 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用单因素方差分析(ANOVA)进行差异性检验, $p < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果与讨论

2.1 赶黄草总黄酮对小鼠体重和肝脏系数的影响

表 1 赶黄草总黄酮对小鼠肝脏系数的影响

Table 1 Effects of total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh on liver coefficient in mice ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/(mg/kg)	肝脏系数/%
正常组	-	4.49±0.39
模型组	-	4.94±0.50*
联苯双酯滴丸组	150	4.50±0.61**
赶黄草总黄酮高剂量组	800	4.31±0.19**
赶黄草总黄酮低剂量组	400	4.50±0.33**

注: *与正常组比较, $p < 0.01$; **与模型组比较 $p < 0.05$ 。

正常时, 动物肝脏系数比较稳定; 动物染毒后, 肝脏系数会发生改变。肝脏系数增加, 表明肝脏充血、水肿或增生肥大等。由表 1 可知, 模型组的肝脏系数为 4.94%, 较正常组 4.49%上升了 10.02%, 具有极显著差异($p < 0.01$), 表明模型组小鼠有明显的肝充血和肿胀情况, 与肉眼观察基本一致; 赶黄草总黄酮高剂量组和低剂量组的肝脏系数分别为 4.31%和 4.50%, 较模型组 4.94%分别下降 12.75%和 8.91%, 且均具有显著差异($p < 0.05$), 表明赶黄草总黄酮对四氯化碳所

致小鼠肝充血和肝肿胀具有明显改善作用。

2.2 赶黄草总黄酮对小鼠血清肝功能指标

ALT、AST、ALP、LDH 水平的影响

AST 和 ALT 是检测肝功能最敏感的指标,其活性的高低反映了肝脏受损的程度^[18]。正常状态时,AST 与 ALT 存在于肝细胞浆;肝细胞受到损伤时,二者则会从肝脏渗漏到血液中,导致 AST 与 ALT 在血清中的浓度急剧上升。ALP、LDH 也常用于肝脏疾病的诊断,当肝细胞发生损伤时值会升高,其可在一定范围内可反映生物体内肝细胞损伤程度。由表 2 可知,正常组小鼠血清 ALT、AST、ALP 和 LDH 分别为 41.91、134.58、138.00 和 1078.00 IU/L,而模型组小鼠血清 ALT、AST、ALP 和 LDH 水平均显著升高,分别为 330.89、1871.50、173.00 和 34931.00 IU/L,均具有统

计学差异 ($p<0.05$, $p<0.01$),表明 CCl_4 对小鼠造成了急性肝损伤,造模成功;赶黄草总黄酮高剂量组的 ALT、AST、ALP 和 LDH 较模型组分别显著降低了 86.01% ($p<0.01$)、91.03% ($p<0.01$)、25.50% ($p<0.05$) 和 95.54% ($p<0.01$),赶黄草总黄酮低剂量组的 ALT、AST 和 LDH 活性分别较模型组显著降低了 76.06% ($p<0.01$)、84.91% ($p<0.01$)、93.87% ($p<0.01$);赶黄草总黄酮高、低剂量组 LDH 分别为 1556.90 和 2142.00 IU/L,较阳性药联苯双酯组 23437.45 IU/L 分别降低 93.36% 和 90.86%,均具有极显著性 ($p<0.01$)。上述表明赶黄草总黄酮对 CCl_4 引起的小鼠血清 ALT、AST、ALP 和 LDH 升高具有拮抗作用,并且在拮抗 ALP 和 LDH 方面本试验发现赶黄草总黄酮(800, 400 mg/kg) 优于阳性药联苯双酯滴丸 (150 mg/kg),表明赶黄草总黄酮对 CCl_4 引起的化学性肝损伤具有很好的保护作用。

表 2 赶黄草总黄酮对小鼠血清 ALT、AST、ALP、LDH 水平的影响

Table 2 The effect of total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh on serum ALT, AST, ALP and LDH levels in mice ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	ALT/(IU/L)	AST/(IU/L)	ALP/(IU/L)	LDH/(IU/L)
正常组	41.91±7.09	134.58±34.22	138.00±41.66	1078.00±187.88
模型组	330.89±75.74 ^b	1871.50±648.55 ^b	173.00±49.88 ^a	34931.00±17807.3 ^b
联苯双酯滴丸组	52.00±39.60 ^d	453.28±180.24 ^{ad}	142.81±26.39	23437.45±18355.31 ^{bc}
赶黄草总黄酮高剂量组	46.30±21.01 ^d	166.90±26.57 ^d	128.88±41.33 ^c	1556.90±234.83 ^{de}
赶黄草总黄酮低剂量组	79.22±36.67 ^d	282.33±131.93 ^d	145.50±32.97	2142.00±1166.59 ^{de}

注:与正常组比较 a: $p<0.05$, b: $p<0.01$;与模型组比较 c: $p<0.05$, d: $p<0.01$;与联苯双酯组比较 e: $p<0.01$ 。

2.3 赶黄草总黄酮对小鼠肝组织中炎症因子

TNF- α 、IL-6 水平的影响

表 3 赶黄草总黄酮对小鼠肝组织中 TNF- α 、IL-6 水平的情况

Table 3 The effect of total flavonoids of *Penthorum chinense* Pursh on the levels of TNF- α and IL-6 in the liver of mice ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
正常组	201.77±71.76	205.37±28.04
模型组	339.19±109.39 ^a	279.49±37.07 ^a
联苯双酯滴丸组	229.67±46.28 ^c	219.84±38.30 ^c
赶黄草总黄酮高剂量组	254.75±64.92 ^b	221.05±35.63 ^c
赶黄草总黄酮低剂量组	311.81±108.20	227.50±59.18 ^b

注:与空白组比较 a: $p<0.01$;与模型组比较 b: $p<0.05$, c: $p<0.01$ 。

肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 等炎症因子的释放和浸润,会促使细胞凋亡坏死,引发炎症反应而导致肝损伤甚至肝纤维化^[19,20]。由表 3 可知,模型组的 TNF- α 和 IL-6 水平分别为 339.19 和 279.49

pg/mL,正常组分别为 201.77 和 205.37 pg/mL,模型组较正常组均显著升高 ($p<0.01$);赶黄草总黄酮高剂量组的 TNF- α 为 254.75 pg/mL,与模型组比较显著降低了 24.89% ($p<0.05$);赶黄草总黄酮高剂量组、低剂量组的 IL-6 活性分别为 221.05 和 227.50 pg/mL,与模型组相比分别降低 20.91% 和 18.60%,均具有显著性差异 ($p<0.05$),表明赶黄草总黄酮可通过抑制 TNF- α 和 IL-6 活性而对 CCl_4 引起的小鼠急性肝损伤具有保护作用。

2.4 赶黄草总黄酮对小鼠肝组织中氧化应激

指标 SOD 和 MDA 水平的影响

在 CCl_4 刺激肝脏导致急性肝损伤过程中,机体内的氧化和抗氧化过程失衡从而激活氧化应激过程,产生的大量氧化中间产物诱导一系列的炎症反应,加剧疾病进展。当 CCl_4 进入肝脏后产生大量的氧自由基,与细胞膜上的磷脂结合后会生成脂质过氧化物,最终形成丙二醛 (MDA) 引起细胞进一步损伤。超氧化物歧化酶 (SOD) 是机体内重要的抗氧化酶,能清除 CCl_4

生成的自由基,减少过氧化物对肝细胞的侵袭损害^[21]。MDA 作为脂质过氧化终产物,是反映组织损伤时出现过氧化作用的指标之一,其活性越高,表明氧化活性越强,组织受损程度越大^[18]。由表 4 可知,模型组小鼠肝组织中的 SOD 活力为 122.78 U/mg,正常组为 203.66 U/mg,模型组显著低于正常组 ($p<0.01$);模型组的 MDA 含量为 181.48 U/mg,正常组为 85.65 U/mg,模型组显著高于正常组 ($p<0.01$),表明 CCl₄ 造模成功,也说明 CCl₄ 损伤肝脏后,机体内氧化和抗氧化失衡,清除自由基能力明显降低,导致 SOD 活性下降和脂质过氧化产物 MDA 增加。赶黄草总黄酮高、低剂量组小鼠肝脏组织 SOD 活力分别为 181.99 和 174.63 U/mg,与模型组比较分别升高了 48.22%和 42.23%,均具有极显著性差异 ($p<0.01$);赶黄草总黄酮高、低剂量组小鼠肝脏组织 MDA 含量分别为 109.88 和 134.98 U/mg,与模型组比较分别降低了 39.45%和 25.62%,具有极显著或显著性差异 ($p<0.01$, $p<0.05$),表明赶黄草总黄酮可能通过上调 SOD 活性,降低 MDA 含量来缓解氧化应激,从而改善 CCl₄ 诱导的小鼠肝损伤。

表 4 赶黄草总黄酮对小鼠肝组织中 SOD、MDA 活性的影响

Table 4 The effect of total flavonoids of *Penthorum chinense Pursh* on SOD and MDA activities in the liver of mice ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	SOD/(U/mg)	MDA/(U/mg)
正常组	203.66±33.61	85.65±28.45
模型组	122.78±41.23 ^a	181.48±63.47 ^a
联苯双酯滴丸组	182.49±51.36 ^c	122.68±28.65 ^c
赶黄草总黄酮高剂量组	181.99±46.05 ^c	109.88±27.09 ^c
赶黄草总黄酮低剂量组	174.63±26.98 ^c	134.98±38.14 ^b

注:与空白组比较 a: $p<0.01$;与模型组比较 b: $p<0.05$, c: $p<0.01$ 。

2.5 赶黄草总黄酮对小鼠肝组织病理变化的影响

2.5.1 大体肉眼观察

正常组小鼠肝脏外观呈红褐色,质软富有弹性;模型组小鼠肝脏颜色偏白,体积明显增大,有肿胀感;联苯双酯滴丸组、赶黄草总黄酮高剂量组、赶黄草总黄酮低剂量组肝脏状态有所改善,接近正常组。

2.5.2 肝脏组织 HE 染色光镜观察

肝脏病理学检查被认为是判断肝脏损伤的金标准^[22],小鼠肝组织病理检测结果如图 2 所示。正常组小鼠肝小叶结构完整清晰,以中央静脉为中心呈放射状

排布,肝细胞索排列整齐,肝细胞形态正常,无细胞坏死等病变,与王凯^[23]等报道基本一致;模型组小鼠肝小叶结构模糊,肝细胞索排列紊乱,肝细胞正常结构消失出现片状坏死(1号箭头),有炎性细胞浸润小灶(2号箭头),残留的细胞胞体肿胀,出现空泡变性(蓝色箭头),胞质疏松淡然,表明 CCl₄ 引起了小鼠肝组织损伤,造模成功,与翟红月^[24]等报道基本一致;联苯双酯组肝小叶结构尚模糊,肝细胞索排列紊乱,较多肝细胞胞质中有微小的空泡(3号箭头),细胞状态较模型组有所改善;赶黄草总黄酮高剂量组肝细胞索排列整齐,无炎性细胞,有少量空泡细胞(蓝色箭头),肝小叶结构和细胞形态基本正常较模型组改善状态较好;赶黄草总黄酮低剂量组肝细胞索排列尚整齐,肝小叶结构清晰,无炎性细胞,胞体略肿胀,有少量空泡细胞(蓝色箭头),较模型组有所改善,表明赶黄草总黄酮具有改善 CCl₄ 对肝脏的病理损伤。

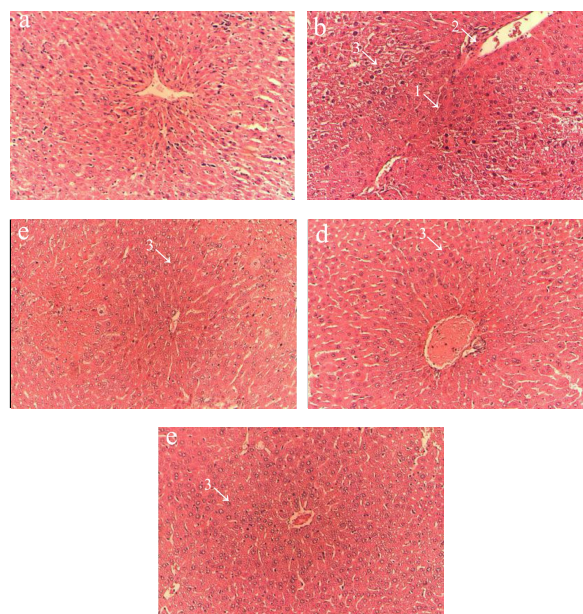


图 2 CCl₄ 对小鼠肝组织病理变化的影响 (HE 染色, ×200)

Fig.2 Effects of CCl₄ on pathological changes of liver tissues in mice

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 联苯双酯组; d: 赶黄草总黄酮高剂量组; e: 赶黄草总黄酮低剂量组。

3 结论

赶黄草对化学性肝损伤具有保护作用,但其功效成分尚未阐明。项目组前期制备了纯度超过 50%的赶黄草总黄酮,赶黄草总黄酮作为中药活性部位,具有功效成分富集、功效作用强的特点。本研究我们发现赶黄草总黄酮能有效降低 CCl₄ 所致肝损伤小鼠体内肝脏系数、血清肝功能相关指标酶 (ALT、AST、ALP、LDH) 和肝组织炎症因子 (TNF- α 、IL-6) 水平,赶

黄草总黄酮(800, 400 mg/kg)在拮抗 ALP 和 LDH 方面优于阳性药联苯双酯滴丸(150 mg/kg); 赶黄草总黄酮能有效提高 CCl_4 所致肝损伤小鼠肝脏中抗氧化酶 SOD 活性, 降低脂质过氧化物 MDA 含量, 改善肝损伤病理状态。上述表明赶黄草总黄酮对四氯化碳所致急性化学性肝损伤具有较好的保护作用, 作用机制可能与其抑制氧化应激反应及炎症反应有关。本试验阐明了赶黄草总黄酮是赶黄草保护化学性肝损伤的功效成分, 为把赶黄草总黄酮开发为辅助保护化学性肝损伤的保健食品提供了依据。

参考文献

- [1] 洪珊珊. 肝脏疾病临床流行病学与肝脏生化临床价值研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014
HONG Shan-shan. Clinical epidemiology of liver diseases and clinical value of liver biochemistry [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014
- [2] 付双楠, 朱平生, 高达. 中医药防治化学性肝损伤的研究进展 [J]. 中医学报, 2017, 32(3): 449-454
FU Shuang-nan, ZHU Ping-sheng, GAO Da. Progress of TCM studies in TCM treatment of liver injury due to chemical factors [J]. Acta Chinese Medicine, 2017, 32(3): 449-454
- [3] Qinchao Ding, Zhuo Jin, Jiahui Dong, et al. Bioactivity evaluation of pinocembrin derivatives from *Penthorum chinense* Pursh stems [J]. Natural Product Communications, 2019, 14(9): 1-9
- [4] Anqi Wang, Mingxing Li, Huimin Huang, et al. A review of *Penthorum chinense* Pursh for hepatoprotection: traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicology and clinical trials [J]. Journal of Ethnopharmacol, 2020, 251(6): 11256
- [5] 范玲, 谢星星, 陈立, 等. 赶黄草 3 种提取物对小鼠内毒素性肝损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 291-297
FAN Ling, XIE Xing-xing, CHEN Li, et al. Protective effects of three *Penthorum chinense* Pursh extracts on endotoxin-induced liver injury in mice [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(2): 291-297
- [6] 覃俊媛, 谢晓芳, 杨雪, 等. 2 个产地赶黄草对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2018, 40(7): 1592-1594
QIN Jun-yuan, XIE Xiao-fang, YANG Xue, et al. The protective effect of *Penthorum chinense* Pursh on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats from 2 habitats [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(7): 1592-1594
- [7] Meng Wang, Xiaojiao Zhang, Ruibing Feng, et al. Hepatoprotective properties of *Penthorum chinense* Pursh against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. Chinese Medicine, 2017, 12(1): 32-43
- [8] Doudou Huang, Yun Jiang, Wansheng Chen, et al. Polyphenols with anti-proliferative activities from *Penthorum chinense* Pursh [J]. Molecules, 2014, 19(8): 11045-11055
- [9] 张剑, 伍淑明, 杨肖, 等. 赶黄草中化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4571-4577
ZHANG Jian, WU Shu-ming, YANG Xiao, et al. Advances in chemical constituents of *Penthorum chinense* Pursh [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(21): 4571-4577
- [10] Xiaolei Sun, Anguo Wu, Betty Yuen Kwan Law, et al. The active components derived from *Penthorum chinense* Pursh protect against oxidative-stress-induced vascular injury via autophagy induction [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 146: 160-180
- [11] 袁叶飞, 白雪. 赶黄草总黄酮制备方法: 中国, 201811373488.7(申请号) [P]. 2019-01-25
YUAN Ye-fei, BAI Xue. Preparation method of totalflavone of *Penthorum chinense* Pursh: China, 201811373488.7 (application number) [P]. 2019-01-25
- [12] 杜毅超, 张浩仲, 富瑞, 等. 乔松素对对乙酰氨基酚诱发的肝损伤小鼠模型的保护作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 608-611
DU Yi-chao, ZHANG Hao-zhong, FU Rui, et al. Protective effect of pinocembrin in a mouse model of liver injury induced by acetaminophen [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2020, 36(3): 608-611
- [13] 钟瑾, 蒋立文, 覃思, 等. 槲皮素对化学性肝损伤保护机制的研究及应用进展 [J]. 中国食物与营养, 2019, 25(9): 65-70
ZHONG Jin, JIANG Li-wen, QIN Si, et al. Research and application progress in the protective mechanism of quercetin on chemical liver injury [J]. Food and Nutrition in China, 2019, 25(9): 65-70
- [14] 张伟贤. 山奈酚改善对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤的作用及其机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019
ZHANG Wei-xian. Protectives effects of kaempferol against acetaminophen-induced acute liver injury in mouse [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2019
- [15] 周瑞君. 芹菜素对 D-GalN/LPS 诱发急性肝损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018
ZHOU Rui-jun. Protective effect of apigenin on D-GalN/LPS-induced acute liver injury and its possible mechanisms [D]. Suzhou: Suzhou University, 2018

- [16] 张红阳,李雪澂,姚雪莲,等.肝损伤的分子机制及其中草药药理研究进展[J].中药新药与临床药理,2016,27(3):448-455
ZHANG Hong-yang, LI Xue-wei, YAO Xue-lian, et al. Progress in molecular mechanism and traditional Chinese medicine pharmacology for liver injury [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2016, 27(3): 448-455
- [17] Zarezade V, Moludi J, Mostafazadeh M, et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Artemisia dracunculoides* against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats [J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2018, 8(1): 51-62
- [18] 何国鑫,邓青芳,陈华国,等.杠板归乙醇提取物对化学性肝损伤小鼠的保护作用[J].中成药,2019,41(6):1253-1257
HE Guo-xin, DENG Qing-fang, CHEN Hua-guo, et al. Protective effects of ethanol extract of *Polygonum perfoliatum* on chemical liver injury in mice [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(6): 1253-1257
- [19] Bing-Ya Yang, Xiang-Yu Zhang, Sheng-Wen Guan, et al. Protective effect of procyanidin B2 against CCl₄-induced acute liver injury in mice [J]. Molecules, 2015, 20(7): 12250-12265
- [20] Pol J G, Lekbaby B, Redelsperger F, et al. Alternative splicing-regulated protein of hepatitis B virus hacks the TNF- α stimulated signaling pathways and limits the extent of liver inflammation [J]. Faseb J, 2015, 29(5): 1879-1889
- [21] 林慧娇,张馨芸,刘嘉玮,等.安五脂素对大鼠肠缺血再灌注致肝损伤的保护作用[J/OL].食品工业科技:1-12
[2020-10-11].<https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020050348>
- [22] 杨淑贤,赵青舟,单宇,等.牛樟芝对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的保护作用[J].现代食品科技,2018,34(2):38-43,5
YANG Shu-xian, ZHAO Qing-zhou, SHAN Yu, et al. Protective effects of *Antrodia cinnamomea* on chronic liver injury induced by carbon tetrachloride [J]. Modern Food Science and Technology, 2018, 34(2): 38-43, 5
- [23] 王凯,睦丹娟,王长锁,等.5种石斛对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2017,42(10):1945-1950
WANG Kai, SUI Dan-juan, WANG Chang-suo, et al. Protective effects of five different types of *Dendrobium* on CCl₄-induced liver injury in mice [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(10): 1945-1950
- [24] 翟红月,敬思群,柴文杰,等.昆仑雪菊原花青素对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用[J].现代食品科技,2018,34(10):22-28,48
ZHAI Hong-yue, JING Si-qun, CHAI Wen-jie, et al. Protection of liver injury induced by carbon tetrachloride of Kunlun chrysanthemum by proanthocyanidin [J]. Modern Food Science and Technology, 2018, 34(10): 22-28, 48

(上接第 216 页)

- [22] 甘淑珍,付一帆,赵思明.小麦淀粉糊化的影响因素及黏度稳定性研究[J].中国粮油学报,2009,24(2):36-39
GAN Shu-zhen, FU Yi-fan, ZHAO Si-ming. Forming and viscosity stability of wheat starch paste [J]. Journal of the Chinese Cereals and Association, 2009, 24(2): 36-39
- [23] 黄峻榕,唐晓东,蒲华寅.淀粉凝胶的微观结构、质构及稳定性研究进展[J].食品与生物技术学报,2017,36(7):673-679
HUANG Jun-rong, TANG Xiao-dong, PU Hua-yin. Research progress on the micro-Structure, texture property and stability of starch gel [J]. Journal of Food and Biotechnology, 2017, 36(7): 673-679
- [24] 黄峻榕,董贝贝,刘树兴,等.3种薯类淀粉的流变与凝胶特性研究[J].粮食与油脂,2017,30(4):25-29
HUANG Jun-rong, DONG Bei-bei, LIU Shu-xing, et al. Study of rheological and gel properties of three tuber starches [J]. Journal of Cereals and Oils, 2017, 30(4): 25-29