

• 论 著 •

不同因素对黄芩苷镁治疗非酒精性脂肪性
肝炎大鼠模型影响研究*管秀璐¹, 沈诗媛¹, 张琳¹, 宋靖宇¹, 刘金霞², 常金花¹, 毛晓霞¹, 刘翠哲^{1△}

(承德医学院: 1. 河北省中药研究与开发重点实验室; 2. 病原生物学教研室, 河北 承德 067000)

[摘要] 目的 探讨在不同造模时间、给药时间和剂量下黄芩苷镁对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠模型的治疗效果。方法 采用高脂饮食诱导法建立 NASH 大鼠模型, 将 Sprague-Dawley(SD)大鼠随机分为 6 组, 分别为空白组(16 只)、模型组(16 只)、黄芩苷镁 1~4 组(剂量分别为 25、50、100、150 mg/kg, 各 8 只)。尾静脉注射给药, 观察造模时间、给药时间和剂量对大鼠的体重相关指标(体重、肝湿重、肝指数)、血清生化指标及病理结果的影响。结果 造模 6 周时, 模型组大鼠体重相关指标均较空白组增加, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 2 组大鼠血清生化各指标均无显著变化, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 造模 8 周时, 与空白组比较, 模型组大鼠体重、肝湿重、肝指数、血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL-C)水平及非酒精性脂肪性肝病活动度积分(NAS)显著增加, 高密度脂蛋白(HDL-C)水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。给药 1 周时, 黄芩苷镁 1~4 组体重相关指标均无显著变化, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 与模型组比较, 黄芩苷镁 3 组大鼠血清 ALT、LDL-C 水平下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), AST、TC、TG 水平下降, HDL-C 水平升高, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$); 黄芩苷镁 4 组大鼠血清 TG 和 LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。给药 2 周时, 与模型组比较, 黄芩苷镁 2 组大鼠肝湿重及 ALT、AST、TC、TG 水平及 NAS 均显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 黄芩苷镁 3 组、黄芩苷镁 4 组大鼠体重、肝湿重、肝指数, 以及 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 水平及 NAS 明显降低, HDL-C 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 造模 8 周比 6 周更接近于 NASH 模型, 150 mg/kg 的黄芩苷镁给药 2 周对 NASH 大鼠的治疗效果较好, 且其作用具有剂量依赖性。

[关键词] 黄芩苷镁; 非酒精性脂肪性肝炎; 高脂饮食; 剂量; 造模时间

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.001

中图法分类号: R285.5

文章编号: 1009-5519(2023)03-0361-07

文献标识码: A

Study on the effects of different factors on the treatment of non-alcoholic steatohepatitis
rat model with baicalin magnesium*GUAN Xiulu¹, SHEN Shiyuan¹, ZHANG Lin¹, SONG Jingyu¹, LIU Jinxia², CHANG Jinhua¹,
MAO Xiaoxia¹, LIU Cuizhe^{1△}(1. Hebei Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Research and
Development; 2. Department of Pathogen Biology, Chengde Medical
College, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the therapeutic effects of baicalin magnesium on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) rats at different modeling time, administration time and doses. **Methods** NASH rat models were established by the method of high-fat diet induction. Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into six groups: the blank group (16 rats), the model group (16 rats) and the baicalin magnesium 1—4 groups (eight rats in each group at the doses of 25, 50, 100 and 150 mg/kg, respectively). The medicine was injected into caudal vein of the rats to investigate the effects of modeling time, administration time and doses on body weight related indexes (body weight, wet weight of liver, liver index), serum biochemical indexes and patho-

* 基金项目: 河北省自然科学基金中医药联合基金资助项目(H2022406043); 河北省中央引导地方科技发展项目—科技创新基地项目(216Z2502G); 河北省高校重点学科建设项目(冀教高[2013]4); 承德医学院高层次人才科研启动基金项目(202210)。

作者简介: 管秀璐(1997—), 硕士研究生在读, 主要从事中药制剂现代化研究。△ 通信作者, E-mail: liucuihexy@163.com。

logical results. **Results** At six weeks, compared with the blank group, the weight related indexes of rats in the model group were increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant changes in serum biochemical indexes of rats between two groups ($P > 0.05$). At eight weeks, compared with the blank group, the liver index, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C) in serum and non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS) of the model group were significantly increased, while high density lipoprotein (HDL-C) was significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After one week of administration, there were no significant differences in the weight related indexes of baicalin magnesium 1—4 groups ($P > 0.05$). Compared with the model group, the levels of ALT and LDL-C in serum of rats in baicalin magnesium 3 group decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), the levels of AST, TC, TG decreased, HDL-C levels increased, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The levels of ALT, AST, TC, TG and LDL-C in serum of rats in baicalin magnesium 4 group decreased, while the levels of HDL-C increased, with statistical significance ($P < 0.05$). After two weeks of administration, compared with the model group, there were significant decreased in the wet weight of liver, ALT, AST, TC, TG and NAS in the baicalin magnesium 2 group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). And the body weight, wet weight of liver, liver index, ALT, AST, TC, TG, LDL-C and NAS in the baicalin magnesium 3 group and baicalin magnesium 4 group were significantly decreased, while HDL-C was significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The rat model at eight weeks is more similar to the NASH model than six weeks. The therapeutic effect of 150 mg/kg baicalin magnesium on NASH rats is better at two weeks, and its effect is dose-dependent.

[Key words] Baicalin magnesium; Non-alcoholic steatohepatitis; High-fat diet; Dose; Molding time

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)又称代谢性脂肪性肝炎,是病理变化与酒精性肝炎相似但无过量饮酒史的临床综合征,易发于中年且超重肥胖个体^[1]。NASH是非酒精性脂肪性肝病的炎症亚型,可进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等终末期肝病,是慢性肝病的重要病理阶段^[2]。NASH的发病率和致死率在全球范围内呈上升趋势,我国超五分之一的人受到NASH等肝脏疾病的困扰。NASH的发生可能是环境、遗传、饮食和代谢等因素相互作用的结果,其组织病理学改变可能是由于多种机制所致,包括脂肪酸堆积、线粒体功能障碍、自由基的产生、氧化应激、脂质过氧化和内毒素介导的细胞因子释放等^[3]。目前,临床上主要是从改善代谢功能、脂肪性变和抗炎等方面进行NASH治疗药物的研发,但尚缺乏有效治疗NASH的药物^[4-5],现阶段防治NASH的手段主要是控制饮食和锻炼^[6],但绝大多数患者难以有效减重,更难长期维持健康体重,因此,迫切需要寻找新型有效的NASH治疗药物。

黄芩是临床常用中药^[7]。黄芩苷是黄芩的主要有效成分^[8]。现代医学研究发现,黄芩苷具有抗炎、抗氧化、抗脂质沉积和保肝等作用^[9-12],且黄芩苷对病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维化等疾病均具有一定

的保护作用^[13-14]。在2020版《中华人民共和国药典》中收录的中药处方制剂,如清开灵注射剂、三黄片和银黄颗粒等制剂均采用黄芩苷代替黄芩药材投料^[15]。但目前黄芩苷存在溶解度差、生物利用度低等问题^[16]。有文献报道,采用药剂学手段和结构修饰等方法改善这一问题,然而这些方法工艺复杂,难以适应工业生产^[17-18]。针对以上问题,有学者从黄芩水提取物中分离得到一种水溶性较好的黄芩苷,即黄芩苷镁盐(结构为1个镁离子结合2个黄芩苷分子)^[19]。有研究证实,黄芩苷能够改善NASH大鼠的炎症反应和脂质沉积情况^[20],但黄芩苷镁能否治疗NASH尚缺乏相关研究。

本研究拟通过高脂饮食(HFD)建立Sprague-Dawley(SD)大鼠NASH模型,通过测定大鼠的体重、肝湿重、肝指数、血清生化指标及病理等情况,比较不同造模时间、给药时间和给药剂量对大鼠NASH成模及黄芩苷镁对NASH模型大鼠治疗作用的影响,旨在为后期进一步研究黄芩苷镁治疗NASH的作用机制提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取雄性 Sprague-Dawley (SD)

大鼠 64 只, 体重(120±20)g。大鼠购自北京华阜康生物股份有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(京)2019-0008, 动物实验设施许可证编号: SYXK(冀)2017-001。高脂饲料采用 88% 基础饲料+10% 猪油+2% 胆固醇的配比制得, 购自北京华阜康生物股份有限公司。动物伦理号: LAC2021032。

1.1.2 实验仪器 MSE125P 电子分析天平(德国塞多利斯集团), JA-2003 电子天平(上海精科天平有限公司), R2002 型旋转蒸发仪、恒温水浴锅(上海谱振生物股份有限公司), 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦有限公司), R510-25 RWD 麻醉机(瑞沃德科技有限公司), Velocity 14R 型高速低温离心机(澳大利亚生命动力有限公司), LW C400 全自动生化分析仪(深圳蓝韵医疗器械), RM2235 型石蜡切片机和 EG1150 型石蜡包埋机(德国 Leica 公司), Excelsior TMES 型自动组织脱水机(美国赛默飞公司), DM6000 电子显微镜(德国 Leica 公司), LGJ-22D 冷冻干燥机(北京四环有限公司), DW-HL528S 超低温冰箱(中科美菱有限公司), 4510070 移液枪、1 mL 移液枪枪头(德国赛默飞公司)。

1.1.3 实验试剂 黄芩苷镁(纯度 80.98%, 承德医学院中药研究所刘翠哲教授课题组自制); 苏木精-伊红(HE)染色液(珠海贝索生物技术有限公司); 甲醇(色谱纯, 美国迈瑞达科技股份有限公司); 磷酸(色谱纯, 美国迈瑞达科技股份有限公司); 谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)试剂盒(宁波普瑞柏生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 溶液配制 精密称取黄芩苷镁冻干粉 0.14、0.28、0.56、0.84 g, 分别溶于 4 mL 灭菌注射用水中, 得到黄芩苷镁 25、50、100、150 mg/kg 剂量溶液。

1.2.2 实验分组及干预 将 SD 大鼠随机分为 6 组, 分别为空白组、模型组、黄芩苷镁组 1~4 组(剂量分别为 25、50、100、150 mg/kg), 空白组和模型组分别 16 只, 其余每组各 8 只。适应性饲养 1 周后, 空白组喂饲基础饲料, 模型组及黄芩苷镁各剂量组喂饲高脂饲料。在第 6、8 周末禁食、禁饮 12 h 后, 从空白组和

模型组中分别随机选取 4 只大鼠麻醉后腹主动脉取血处死, 其余剩余大鼠及给药组大鼠继续喂饲高脂饲料, 同时给药组尾静脉注射黄芩苷镁, 空白组和模型组尾静脉注射生理盐水。给药 1 周后, 每组随机选取 4 只大鼠处死; 给药 2 周后, 所有大鼠禁食、禁饮 12 h 后麻醉, 腹主动脉取血处死并取肝组织。

1.2.3 指标测定 实验过程中, 每天在同一时间测量大鼠体重, 并观察大鼠的饮食、活力和毛色等情况; 处死前对大鼠进行称重, 处死后取出大鼠完整肝组织, 称重, 计算肝指数(肝湿重/体重×100%)。大鼠麻醉后充分暴露腹腔进行腹主动脉取血, 将血液样本离心后取上清液, 采用全自动生化仪测定大鼠血清 HDL-C、LDL-C、TC、TG、ALT、AST 水平。

1.2.4 病理检查 各组大鼠处死后, 取新鲜肝组织浸泡在 4% 甲醛溶液中固定, 甲醛固定完成后, 进行洗涤、脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片、展片、烤片等处理, 然后进行 HE 染色, 光镜下观察肝组织的病理学变化, 参照《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[21], 并计算非酒精性脂肪性肝病活动度积分(NAS)。

1.3 统计学处理 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 多组比较采用单因素方差分析(ANOVA), 两两组间比较采用 *t* 检验, *P*<0.05 表明差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 造模时间对 NASH 大鼠模型形成的影响 造模 6 周时, 与空白组比较, 模型组大鼠体重、肝湿重和肝指数均显著增加, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 模型组大鼠血清中 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 水平升高, HDL-C 水平降低, 但差异均无统计学意义(*P*>0.05); 造模 8 周时, 与空白组比较, 模型组大鼠毛发粗糙, 活动减弱, 体重、肝湿重和肝指数, 以及血清中 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 水平明显升高, HDL-C 水平明显降低, 差异均有统计学意义(*P*<0.05), 见表 1、2。如图 1 病理结果显示, 造模 8 周时模型组大鼠肝脏表面有油脂覆盖, 边缘轮廓钝厚, 炎症细胞浸润, 与造模 6 周时的模型组相比, 肝指数和血清生化指标较空白组的差异更大。

表 1 不同造模时间的大鼠体重相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=4$)

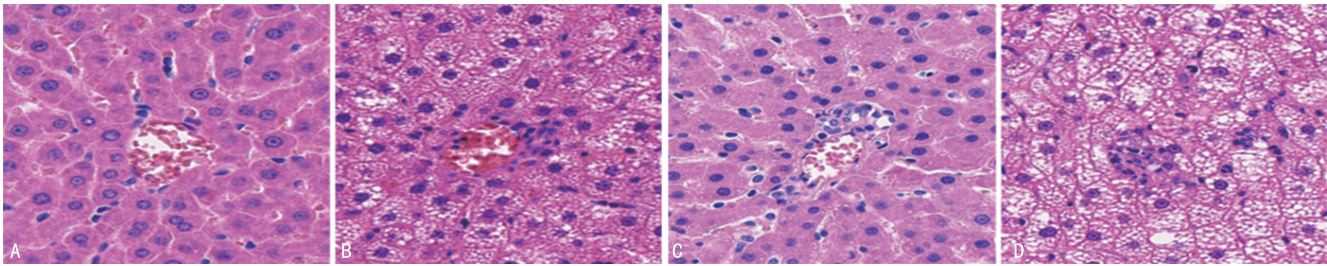
组别	体重(g)		肝湿重(g)		肝指数(%)	
	6 周	8 周	6 周	8 周	6 周	8 周
空白组	387.00±6.32	430.50±4.80	10.03±0.23	11.27±0.07	2.59±0.03	2.62±0.03
模型组	480.25±3.40 ^a	529.25±2.87 ^a	15.59±0.17 ^a	17.85±0.85 ^a	3.25±0.04 ^a	3.37±0.03 ^a

注: 与空白组同时时间点比较, ^a*P*<0.05。

表 2 不同造模时间的大鼠血清生化指标比较($\bar{x} \pm s, n=4$)

血清生化指标	空白组		模型组	
	6 周	8 周	6 周	8 周
ALT(U/L)	41.67±1.08	43.05±1.91	42.51±1.54	106.32±1.53 ^a
AST(U/L)	99.58±0.82	100.16±2.02	102.55±1.72	184.64±2.51 ^a
TC(mmol/L)	1.03±0.02	1.08±0.04	1.06±0.03	1.48±0.04 ^a
TG(mmol/L)	0.40±0.01	0.40±0.02	0.42±0.02	0.72±0.03 ^a
HDL-C(mmol/L)	0.75±0.02	0.80±0.02	0.70±0.03	0.44±0.03 ^a
LDL-C(mmol/L)	0.72±0.01	0.73±0.02	0.72±0.03	1.37±0.05 ^a

注:与空白组同时时间点比较,^a $P<0.05$ 。



注:A.造模 6 周空白组;B.造模 6 周模型组;C.造模 8 周空白组;D.造模 8 周模型组。

图 1 造模 6、8 周空白组和模型组大鼠肝脏病理图(HE 染色,400×)

2.2 给药时间和剂量对黄芩苷镁治疗 NASH 模型大鼠各指标的影响 给药 1 周时,与模型组比较,空白组各指标差别明显,差异均有统计学意义($P<0.05$);黄芩苷镁 1 组各指标无显著性变化,差异均无统计学意义($P>0.05$);黄芩苷镁 2 组大鼠部分指标水平降低,但差异均无统计学意义($P>0.05$);黄芩苷镁 3、4 组大鼠体重相关指标有所下降,但差异均无统计学意义($P>0.05$);黄芩苷镁 3 组大鼠血清 ALT、LDL-C 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),AST、TC、TG 水平降低,HDL-C 水平升高,但差异均无统计学意义($P>0.05$);黄芩苷镁 4 组大鼠血清

ALT、AST、TC、TG 及 LDL-C 水平降低,HDL-C 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。给药 2 周时,与模型组比较,黄芩苷镁 1 组各指标无显著性变化,差异均无统计学意义($P>0.05$);黄芩苷镁 2 组大鼠肝湿重、ALT、AST、TC、TG 水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标稍有变化,但差异无统计学意义($P>0.05$);黄芩苷镁 3、4 组大鼠体重、肝湿重和肝指数显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),血清生化指标 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 的水平显著降低,HDL-C 水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3~6。

表 3 不同给药时间各组大鼠体重相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=4$)

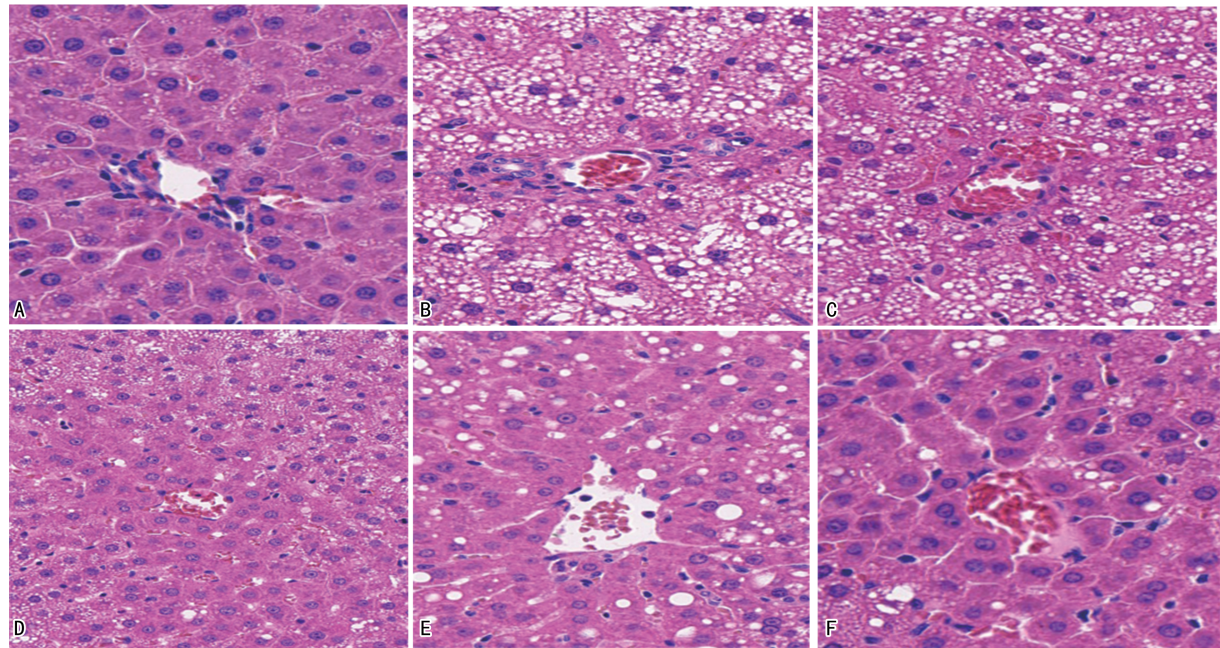
组别	体重(g)		肝湿重(g)		肝指数(%)	
	给药 1 周	给药 2 周	给药 1 周	给药 2 周	给药 1 周	给药 2 周
空白组	448.50±2.65 ^a	463.25±4.03 ^b	12.07±0.21 ^a	12.63±0.10 ^b	2.69±0.03 ^a	2.73±0.03 ^b
模型组	529.50±2.89	544.25±5.12	19.37±0.28	20.10±0.25	3.66±0.03	3.69±0.03
黄芩苷镁 1 组	523.25±3.30	542.75±4.27	18.90±0.07	19.87±0.17	3.61±0.01	3.66±0.01
黄芩苷镁 2 组	519.25±0.96	535.00±3.74	18.62±0.09	19.54±0.30 ^a	3.58±0.01	3.65±0.04
黄芩苷镁 3 组	516.00±1.83	501.25±4.35 ^a	18.22±0.14	16.02±0.36 ^a	3.53±0.02	3.20±0.06 ^a
黄芩苷镁 4 组	512.25±1.71	473.50±5.00 ^b	17.85±0.06	13.89±0.35 ^b	3.49±0.01	2.93±0.06 ^b

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

2.3 给药时间和剂量对黄芩苷镁治疗 NASH 病理学的影响 如图 2 病理结果显示,空白组大鼠肝索排列整齐,肝组织结构正常。与模型组比较,黄芩苷镁 1 组大鼠 NAS 无明显变化,差异无统计学意义($P>$

0.05);脂肪变性程度强,气球样变多,有炎性细胞浸润,黄芩苷镁 2~4 组大鼠的脂质沉积和炎性反应均显著改善,NAS 均显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。特别是黄芩苷镁 4 组,从图 2 可见其对

病理损伤的改善作用更明显,且 NAS 更低。给药 2 周时各组大鼠 NAS 比较见图 3。



A. 空白组;B. 模型组;C. 黄芩苷镁 1 组;D. 黄芩苷镁 2 组;E. 黄芩苷镁 3 组;F. 黄芩苷镁 4 组。

图 2 给药 2 周时各组大鼠肝脏病理图(HE 染色,400×)

表 4 不同给药时间各组大鼠 ALT、AST 指标比较($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)	
	给药 1 周	给药 2 周	给药 1 周	给药 2 周
空白组	43.36±1.94 ^a	43.63±2.01 ^a	100.42±3.42 ^a	102.73±5.52 ^a
模型组	107.41±2.27	106.88±2.70	186.72±2.49	187.73±5.28
黄芩苷镁 1 组	106.79±1.31	106.25±2.67	187.15±1.31	184.29±3.77
黄芩苷镁 2 组	106.94±1.30	94.70±1.85 ^b	185.42±0.82	134.92±5.14 ^b
黄芩苷镁 3 组	102.04±1.55 ^b	69.99±1.10 ^b	184.54±0.99	130.44±2.74 ^b
黄芩苷镁 4 组	94.60±1.04 ^b	58.69±0.77 ^a	178.92±1.28 ^b	116.80±4.11 ^a

注:与模型组同时时间点比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$ 。

表 5 不同给药时间各组大鼠 TC、TG 指标比较($\bar{x} \pm s, n=4$)

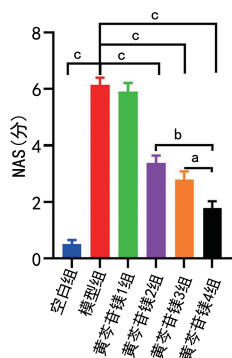
组别	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
	给药 1 周	给药 2 周	给药 1 周	给药 2 周
空白组	1.08±0.09 ^a	1.08±0.09 ^a	0.41±0.01 ^a	0.41±0.03 ^a
模型组	1.53±0.03	1.55±0.08	0.75±0.05	0.79±0.02
黄芩苷镁 1 组	1.51±0.02	1.48±0.05	0.73±0.03	0.78±0.03
黄芩苷镁 2 组	1.50±0.02	1.45±0.03 ^b	0.75±0.04	0.74±0.02 ^b
黄芩苷镁 3 组	1.49±0.01	1.28±0.04 ^b	0.75±0.01	0.57±0.03 ^b
黄芩苷镁 4 组	1.38±0.02 ^b	1.21±0.03 ^a	0.63±0.02 ^b	0.49±0.02 ^a

注:与模型组同时时间点比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$ 。

表 6 不同给药时间各组大鼠 HDL-C、LDL-C 指标比较($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	HDL-C(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)	
	给药 1 周	给药 2 周	给药 1 周	给药 2 周
空白组	0.82±0.07 ^a	0.84±0.06 ^a	0.75±0.03 ^a	0.76±0.05 ^a
模型组	0.44±0.04	0.46±0.04	1.40±0.03	1.39±0.04
黄芩苷镁 1 组	0.42±0.01	0.43±0.03	1.41±0.01	1.39±0.01
黄芩苷镁 2 组	0.42±0.02	0.43±0.01	1.40±0.01	1.34±0.03
黄芩苷镁 3 组	0.46±0.04	0.59±0.03 ^b	1.38±0.03 ^b	1.07±0.04 ^b
黄芩苷镁 4 组	0.52±0.02 ^b	0.55±0.04 ^a	1.32±0.02 ^b	0.95±0.04 ^a

注:与模型组同时时间点比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$ 。



注:与黄芩苷镁 4 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$;与模型组比较, ^c $P < 0.01$ 。

图 3 给药 2 周时各组大鼠 NAS 比较

3 讨 论

近年来, NASH 的发病率逐年上升, 已严重威胁到人类身体健康^[22], 目前尚缺乏有效的治疗手段。NASH 发病机制复杂且造模方式多样, 因此, NASH 动物模型的成功复制对于深入研究 NASH 的发病机制和合理治疗意义重大。饮食模型是最常用的 NASH 模型, HFD 诱导的 NASH 可引起增重、肥胖和胰岛素抵抗等, 与人类的发病机制相近^[23], 所以本研究采用 HFD 诱导方式建立 NASH 大鼠模型, 通过比较造模 6、8 周时体重、肝湿重、肝指数、血清生化指标和病理情况, 最终选取 8 周为 HFD 诱导 NASH 的成模时间。

黄芩苷可以抑制毒性物质对肝细胞的损伤^[24], 减轻肝损伤过程中的炎性反应及纤维化改变; 在急性肝损伤模型中, 黄芩苷能够显著改善肝功能, 减轻肝脏病理损伤^[25]。目前, 黄芩苷在调节脂质代谢、胰岛素抵抗、肝细胞凋亡和氧化应激方面的作用已被证实^[26-28]。QIAO 等^[29]研究发现, 黄芩苷对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化具有治疗作用; ZHAO 等^[30]研究者运用葛根素、黄芩苷和小檗碱联合治疗来改善高脂饮食诱导的大鼠 NASH。基于此, 本研究评价了黄芩苷镁对 NASH 大鼠模型的治疗作用, 结果显示, 尾静脉注射黄芩苷镁 1 周时治疗效果不明显, 给药 2 周时, NASH 大鼠体重相关指标、血清生化指标和病理状况明显好转。通过考察不同给药剂量下大鼠血清指标及病理学改变发现, 给药剂量为 25 mg/kg 时对 NASH 大鼠治疗效果不明显, 50、100、150 mg/kg 对相关指标均具有不同程度的改善作用, 且呈剂量依赖性。

综上所述, 黄芩苷镁对 NASH 大鼠模型具有治疗作用, 且呈剂量依赖性, 给药 2 周时治疗效果更好, 为后期进一步深入研究黄芩苷镁治疗 NASH 的作用机制奠定了研究基础。

参考文献

- [1] 李进鹏. 法尼醇受体在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(12): 1149-1152.
- [2] 金虎, 江克清, 钟伏弟, 等. 非酒精性脂肪性肝炎治疗研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(10): 2055-2060.
- [3] 池肇春. 非酒精性脂肪性肝病研究现状与进展[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(19): 933-950.
- [4] 范茂思, 王明月, 孙泽锐, 等. 非酒精性脂肪性肝炎治疗研究进展[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2022, 31(3): 257-265.
- [5] 宁娜, 赵春阳, 贺学林, 等. 非酒精性脂肪性肝炎治疗药物非临床安全性评价的思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 35(1): 89-93.
- [6] 李小林, 何伟, 刘盛扶. 老年 2 型糖尿病患者中非酒精性脂肪性肝病与代谢性指标的相关性[J]. 实用预防医学, 2022, 29(2): 145-148.
- [7] 房城, 于兴博, 郑秀茜, 等. 黄芩的化学成分及药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2021, 306(3): 52-54.
- [8] 严宝飞, 朱邵晴, 宿树兰, 等. 不同产地黄芩茎叶中氨基酸类成分的 UPLC-TQ-MS 分析与评价[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(7): 1165-1173.
- [9] PENG L Y, YUAN M, WU Z M, et al. Anti-bacterial activity of baicalin against APEC through inhibition of quorum sensing and inflammatory responses[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-11.
- [10] LIANG S, HAO Z X, ZHANG S B, et al. Baicalein and baicalin alleviate acetaminophen-induced liver injury by activating Nrf2 antioxidative pathway: the involvement of ERK1/2 and PKC[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 150: 9-23.
- [11] SU L, WANG R, QIU T. The protective effect of baicalin on duck hepatitis A virus type 1-induced duck hepatic mitochondria dysfunction by activating nuclear erythroid 2-related factor 2/antioxidant responsive element signaling pathway[J]. Poult Sci, 2021, 100(5): 101032.
- [12] ZHOU H, CHEN X, CHEN L. Anti-fibrosis effect of scutellarin via inhibition of endothelial-mesenchymal transition on isoprenaline-induced myocardial fibrosis in rats[J]. Molecules, 2014, 19(10): 15611-15623.
- [13] 沈佳妍, 徐婧淇, 刘森, 等. 天然黄酮类化合物改

- 善酒精性肝病作用及机制的研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(2): 371-381.
- [14] 赵红心, 李术先, 张志勇, 等. 疏肝活血汤治疗酒精性肝病的临床疗效及对肝功能和肝纤维化指标的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(11): 1813-1817.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 445-1901.
- [16] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. 中草药, 2019, 659(24): 6142-6148.
- [17] 江慧, 刘翠哲, 常金花. 急性肝损伤对黄芩苷镁在大鼠体内药代动力学和组织分布的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 116-123.
- [18] 张慧杰, 安雅婷, 梁颖, 等. 多成分体系下中药活性成分生物药剂学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 196-202.
- [19] 白冰, 郭亚春, 石凯行. 黄芩苷镁对脂多糖联合 D-氨基半乳糖致急性肝损伤大鼠炎症因子的影响[J]. 医学信息, 2022, 35(16): 70-72.
- [20] 李淑娣, 陈欣菊, 刘江凯, 等. 虎杖活性成分治疗非酒精性脂肪性肝病的相关信号通路及相互作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 902-907.
- [21] 李军祥, 陈喆, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.
- [22] 王洁, 杨旋, 乔治园, 等. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 新疆中医药, 2018, 36(2): 145-147.
- [23] 于洋, 付晓燕, 吴艳红, 等. 低剂量 LPS 通过上调巨噬细胞 TLR4 表达促进非酒精性脂肪性肝炎进展[J]. 第三军医大学学报, 2021, 621(22): 2423-2434.
- [24] 郭亚春, 李卫, 黄群, 等. 黄芩苷镁盐对 CCl₄ 诱导的 SD 大鼠急性肝损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(12): 3017-3020.
- [25] WAN J Y, GONG X, ZHANG L. Protective effect of baicalin against lipopolysaccharide/ D-galactosamine-induced liver injury in mice by up-regulation of heme oxygenase-1[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 587(1/3): 302-308.
- [26] 侯腾飞, 陈媛媛, 张群群, 等. 3 类 16 味临床常用抗动脉粥样硬化中药的作用机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(17): 2432-2438.
- [27] 连宇航, 范景辉, 高馨, 等. 黄芩总黄酮通过 PPARs 通路防治代谢综合征的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(16): 1811-1814.
- [28] 田雨青, 任宏丽, 梁阿娟. 黄芩苷通过调控 miR-451 对高糖诱导滋养层细胞损伤的保护作用[J]. 中成药, 2022, 44(4): 1314-1317.
- [29] QIAO H, HAN H, HONG D, et al. Protective effects of baicalin on carbon tetrachloride induced liver injury by activating PPAR γ and inhibiting TGF β 1[J]. Pharm Biol, 2011, 49(1): 38-45.
- [30] ZHAO W, LIU L, WANG Y, et al. Effects of a combination of puerarin, baicalin and berberine on the expression of proliferator-activated receptor- γ and insulin receptor in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(1): 183-190.

(收稿日期: 2022-05-07 修回日期: 2022-12-05)