

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.20.016

酒精诱导大鼠脂肪肝 8-异前列腺素 F2 α 活性变化及益肝降脂方的干预时效

赵远红¹, 杨彩霞², 李全征², 李正[※], 董承超³,
李小江¹, 尹纪红², 侯珊珊², 张小瑞², 贾英杰¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193; 2. 天津中医药大学研究生院; 3. 天津中医药大学针灸研究所)

基金项目: 天津市应用基础及前沿技术研究的资助项目 (11JCZDJC19900)

摘要 **目的** 观察 8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α) 在大鼠酒精性脂肪肝病 (AFLD) 造模过程中的活性变化及与益肝降脂方干预的时效关系。 **方法** 将 97 只 SD 大鼠随机分为模型组 22 只和中药干预组 75 只, 予高脂联合梯度酒精灌胃建立 AFLD 模型; 中药干预组随机分为第 3 周组、第 6 周组、第 9 周组, 分别于造模第 3 周、第 6 周、第 9 周起给予益肝降脂方浸膏 1 ml (含生药 1.33 g/ml) 灌胃, 模型组给予等剂量生理盐水, 至造模 12 周。各组在不同时间点检测血清 8-iso-PGF2 α 活性, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 含量, 肝组织丙二醛 (MDA)、黄嘌呤氧化酶 (XOD) 活性; 观察肝组织病理变化。 **结果** 随着造模时间延长, 大鼠血清 8-iso-PGF2 α 活性与 ALT、AST、TG、TC 水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 第 3 周组 (3~6 周) 和 (3~12 周) 与第 9 周组 (9~12 周) 比较, 8-iso-PGF2 α 、ALT、AST、TC、MDA、XOD 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。光镜下模型组脂肪变性随着造模时间延长呈现逐渐加重趋势, 至 12 周末呈中、重度脂肪变性伴水样变性 3~4 度, 各中药干预组病变程度均较模型组减轻, 第 3 周组较第 9 周组 (9~12 周) 脂肪变性及水样变性程度减轻。 **结论** 大鼠血清 8-iso-PGF2 α 活性、肝损伤程度与造模时间正相关; 益肝降脂方对 AFLD 肝损伤具有保护作用, 且干预时间越早效果越明显, 其机制可能与降低 8-iso-PGF2 α 活性, 减轻氧化应激及脂质过氧化相关。

关键词 益肝降脂方; 酒精性脂肪肝病; 8-异前列腺素 F2 α ; 脂质过氧化

氧化应激和脂质过氧化是酒精性脂肪肝病 (alcoholic fatty liver disease, AFLD) 最重要的发病机制之一, 在 AFLD 的形成和发展过程中起重要作用^[1]。8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α) 的产生与机体氧化应激损伤关系极为密切, 成为近年来人们研究和评估氧化损伤性疾病的热点^[2]。益肝降脂方是防治 AFLD 的临床经验方, 前期研究其具有类抗氧化剂样效用, 临床上能较好地逆转 AFLD 和酒精性肝炎进展^[3]。本实验通过不同时段益肝降脂方干预 AFLD 模型大鼠, 检测大鼠血清 8-iso-PGF2 α 水平, 评估其在 AFLD 大鼠的表达及益肝降脂方的干预效应, 为探究 AFLD 的防治提供实验基础。

1 资料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 97 只, 体重 (180 $\pm$ 20) g, 由中国人民解放军军事医学科学院提供, 实验动物许可证: SCXK- (军) 2007-004。

1.2 药物与试剂

益肝降脂方 (黄芪、葛根、丹参、紫苏叶、黄连、水红花子) 由本院制剂室按照 2: 3: 1: 1.3: 0.8: 2 比例制备成浸膏 (含生药 1.33 g/ml); 56 $^{\circ}$ 牛栏山二锅头酒由北京顺鑫农业股份有限公司出产 (批号: 20121207); 高脂饲料 (1% 胆固醇、10% 猪油、0.3% 胆酸钠、8% 蛋黄粉、80.7% 基础饲料) 由中国医学科学院放射医学研究所提供; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇

* 通讯作者: lizheng@shitian.com, (022) 83969660

(TC) 生化试剂盒 (中生北控生物科技股份有限公司, 批号分别为: 20991、122011、125811、121461); 丙二醛 (MDA)、黄嘌呤氧化酶 (XOD) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号分别为: 20130215、20130218); ELISA 试剂盒 (上海宝曼生物科技有限公司, 批号: 20130201A)。

1.3 主要仪器

Microlab300 半自动生化分析仪 (荷兰威图科学公司), LDZ5-2 型离心机 (雷勃公司); LAUDA-C3 型循环恒温水箱 (北京泰克仪器有限公司)、光学显微镜 (日本 Olympus 公司)、ELX800 全自动酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司)。

1.4 动物造模及给药方法

97 只大鼠采用随机数字表法分为模型组 22 只, 中药干预组 75 只, 参考文献 [4-5] 采用高脂 + 酒精灌胃法建立 AFLD 大鼠模型, 给予 1.5 ml/100 g 灌胃, 每天 2 次, 时间相差 > 8 h, 酒精体积分数为 40%, 每只大鼠酒精摄入量为 4.8 g/(kg·d) 至第 4 周; 增加酒精体积分数为 45%, 每只大鼠酒精摄入量为 5.4 g/(kg·d) 至第 8 周; 增加酒精体积分数为 50%, 每只大鼠酒精摄入量增至 6.0 g/(kg·d) 至 12 周。中药干预组采用随机数字表法分为第 3 周组、第 6 周组、第 9 周组, 每组大鼠分别为 27 只、24 只、24 只; 分别于造模第 3 周、6 周、9 周予益肝降脂方浸膏 1 ml (含生药 1.33 g/ml) 灌胃至 12 周, 模型组给予等剂量生理盐水。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 一般情况 观察各组大鼠精神状况、皮毛、活动度、进食、大小便情况, 各组大鼠每周测 2 次体重。

1.5.2 体重、肝湿重和肝指数检测 模型组 (第 6 周、第 9 周、第 12 周)、第 3 周组 (第 6 周、第 12 周)、第 6 周组 (第 9 周、第 12 周)、第 9 周组 (第 12 周) 测量体重, 各组分别在第 6 周末或第 9 周末采用随机抽样法选取一定数量大鼠称重, 其余大鼠均在第 12 周末称重, 眼眶静脉取血后处死, 取肝脏称重, 计算肝脏指数 (肝脏湿重/大鼠体重 × 100%)。

1.5.3 8-iso-PGF2α、TC、TG、AST、ALT、MDA、XOD 检测 各组大鼠在不同时间点乙醚麻醉, 眼眶静脉取血, 静置 30 min, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 4℃ 保存备用, ELISA 检测血清 8-iso-PGF2α 活性, 半自动生化分析仪检测大鼠血清 TC、

TG、AST、ALT 含量。取血后处死大鼠, 取肝脏, 生理盐水冲洗后匀浆, 4℃ 4000 r/min 离心 10 min, 取上清, -20℃ 保存备用, 硫代巴比妥酸 (TBA) 比色分析法检测肝组织 MDA 含量和 XOD 活性。

1.5.4 肝组织形态学观察 肉眼观察肝脏的大小、颜色、质地等情况。肝右叶 4% 多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, 苏木精—伊红 (HE) 染色, 参考《酒精性肝病诊疗指南》^[6], 光镜下 100 倍观察组织结构及肝细胞脂肪变性, 病变程度依据肝细胞脂肪变性占镜下肝组织比例, 分为 4 度: 肝细胞脂肪变 < 5% 为 0 度; 肝细胞脂肪变在 5% ~ 33% 为 1 度; 肝细胞脂肪变在 33% ~ 66% 为 2 度; 肝细胞脂肪变在 66% ~ 75% 为 3 度; 肝细胞脂肪变 > 75% 为 4 度。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析, 计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。病理分级采用 Ridit 分析, 计量资料采用单因素的方差分析, 等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 一般情况

实验中大鼠死亡 27 只, 其中模型组死亡 9 只, 第 3 周组死亡 8 只, 第 6 周组死亡 5 只, 第 9 周组死亡 5 只。解剖发现, 模型组大鼠因急性酒精中毒致肠坏死死亡 2 只, 发生率为 15.3%; 中药组 5 只, 发生率为 8.7%。

各组大鼠均在酒精灌胃 15 min 后行走不稳、拖地似醉态, 重者眼球充血、嗜睡, 约 2 h 后恢复常态; 酒精灌胃后第 4 周逐渐出现精神萎靡, 毛发光泽度差, 活动较少, 模型组大鼠情况更明显; 中药干预组大鼠在给予中药灌胃后第 2 天出现大便偏软, 色深呈黑色, 模型组大鼠棕黄色软便, 偶偏稀。

2.2 各组大鼠不同时间点体重、肝湿重、肝指数比较

表 1 示, 与模型组 6 周比较, 中药第 3 周组 (3 ~ 6 周) 体重及肝湿重明显增加 ($P < 0.05$), 与模型组 12 周比较, 中药第 6 周组 (6 ~ 12 周)、第 9 周组 (9 ~ 12 周) 体重明显增加 ($P < 0.05$)。各组间肝指数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 各组不同时间点大鼠血清 8-iso-PGF2α、ALT、AST、TG、TC 水平比较

表 2 示, 与模型组 6 周比较, 模型组 9 周和模型组 12 周大鼠血清 8-iso-PGF2α、ALT、AST、TG、

表 1 各组大鼠体重、肝湿重、肝指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	鼠数	体重 (g)	肝湿重 (g)	肝指数 (%)
模型组	6 周	4	262.00 ± 2.30	11.00 ± 1.15	4.20 ± 0.47
	9 周	4	376.22 ± 33.97	13.92 ± 1.89	3.91 ± 0.30
	12 周	5	378.40 ± 79.73	6.50 ± 3.98	3.70 ± 0.12
第 3 周组	3 ~ 6 周	9	368.00 ± 11.55*	14.38 ± 1.69*	3.77 ± 0.30
	3 ~ 12 周	10	435.60 ± 42.35 Δ	17.15 ± 3.19	4.36 ± 0.45
第 6 周组	6 ~ 9 周	9	383.78 ± 34.99	14.47 ± 1.84	3.94 ± 0.38
	6 ~ 12 周	10	442.91 ± 50.68 Δ	17.86 ± 3.79	4.03 ± 0.55
第 9 周组	9 ~ 12 周	19	440.05 ± 65.80 Δ	17.50 ± 4.60	3.98 ± 0.55

注: 与模型组 6 周比较, * $P < 0.05$; 与模型组 12 周比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠血清 8-iso-PGF2 α 、ALT、AST、TG、TC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	鼠数	8-iso-PGF2 α (ng/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
模型组	6 周	4	12.50 ± 1.71	56.75 ± 6.96	133.65 ± 20.87	0.43 ± 0.06	2.78 ± 0.37
	9 周	4	17.06 ± 1.21*	82.73 ± 8.67*	174.72 ± 21.74*	0.57 ± 0.08*	3.49 ± 0.27*
	12 周	5	30.17 ± 2.90**	109.54 ± 15.93** $\Delta\Delta$	278.18 ± 32.24** $\Delta\Delta$	0.69 ± 0.06** Δ	4.38 ± 0.58** Δ
第 3 周组	3 ~ 6 周	9	10.29 ± 2.81* $\Delta\Delta$	39.17 ± 6.61 $\Delta\Delta$	105.37 ± 15.09 $\Delta\Delta$	0.33 ± 0.06	2.04 ± 0.52 Δ
	3 ~ 12 周	10	14.83 ± 2.41 $\nabla\Delta\Delta$	52.67 ± 9.07 $\nabla\Delta\Delta$	173.72 ± 39.20 $\nabla\Delta\Delta$	0.27 ± 0.11 $\nabla\Delta$	1.73 ± 0.31 $\nabla\Delta\Delta$
第 6 周组	6 ~ 9 周	9	14.27 ± 1.45 Δ	50.80 ± 5.34 $\Delta\Delta$	120.45 ± 22.21 Δ	0.35 ± 0.10 $\Delta\Delta$	2.25 ± 0.50 $\Delta\Delta$
	6 ~ 12 周	10	15.94 ± 2.45 ∇	67.28 ± 16.44 ∇	192.78 ± 23.13 ∇	0.30 ± 0.10 ∇	2.08 ± 0.39 ∇
第 9 周组	9 ~ 12 周	19	22.13 ± 4.41 ∇	74.19 ± 18.02 ∇	214.07 ± 48.87 ∇	0.39 ± 0.10 ∇	2.41 ± 0.45 ∇

注: 与模型组 6 周比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组 9 周比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组 12 周比较, $\nabla P < 0.01$; 与第 9 周组 (9 ~ 12 周) 比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

TC 水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组 9 周比较, 模型组 12 周 ALT、AST、TG、TC 水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 第 6 周组 (6 ~ 9 周) 8-iso-PGF2 α 、ALT、AST、TG、TC 水平明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组 12 周比较, 第 3 周组 (3 ~ 12 周)、第 6 周组 (6 ~ 12 周)、第 9 周组 (9 ~ 12 周) 大鼠血清 8-iso-PGF2 α 、ALT、AST、TG、TC 均明显降低 (均 $P < 0.01$); 与第 9 周组 (9 ~ 12 周) 比较, 第 3 周组 (3 ~ 6 周) 和 (3 ~ 12 周) 大鼠血清 8-iso-PGF2 α 、ALT、AST、TC 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 第 3 周组 (3 ~ 12 周) TG 水平明显降低 ($P < 0.05$)。

2.4 各组不同时间点肝组织 MDA、XOD 活性比较

表 3 示, 与模型组 6 周比较, 模型组 9 周和模型组 12 周肝组织 MDA、XOD 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组 9 周比较, 模型组 12 周 XOD 明显上升 ($P < 0.05$); 第 6 周组 (6 ~ 9 周) MDA 水平明显下降 ($P < 0.01$); 与模型组 12 周比较, 第 3 周组 (3 ~ 12 周)、第 6 周组 (6 ~ 12 周)、第 9 周组 (9 ~ 12 周) 肝组织 MDA、XOD 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与第 9 周组 (9 ~ 12 周) 比较, 第 3 周组 (3 ~ 6 周) 和 (3 ~ 12 周) 肝组

表 3 各组大鼠肝组织 MDA 及 XOD 活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	鼠数	MDA (nmol/mg)	XOD (U/g)
模型组	6 周	4	1.13 ± 0.16	13.83 ± 2.29
	9 周	4	1.73 ± 0.15*	17.45 ± 2.09*
	12 周	5	2.06 ± 0.48*	21.62 ± 3.41* Δ
第 3 周组	3 ~ 6 周	9	0.69 ± 0.16* $\Delta\Delta$	12.21 ± 2.29 Δ
	3 ~ 12 周	10	0.76 ± 0.28 $\nabla\Delta\Delta$	12.59 ± 2.78 $\nabla\Delta$
第 6 周组	6 ~ 9 周	9	0.93 ± 0.28 Δ	14.82 ± 3.13
	6 ~ 12 周	10	0.83 ± 0.22 $\nabla\Delta\Delta$	13.65 ± 3.31 ∇
第 9 周组	9 ~ 12 周	19	1.07 ± 0.33 $\nabla\Delta\Delta$	16.01 ± 3.01 ∇

注: 与模型组 6 周比较, * $P < 0.05$; 与模型组 9 周比较, $\Delta P < 0.01$; 与模型组 12 周比较, $\nabla P < 0.05$, $\nabla\Delta P < 0.01$; 与第 9 周组 (9 ~ 12 周) 比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

织 MDA、XOD 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 各组大鼠形态学变化

肉眼观察: 模型组大鼠肝脏色泽较正常肝脏暗淡, 表面呈灰黄色或布有白色脂肪斑点, 质地偏硬, 被膜与周围组织粘连, 包膜紧张, 边缘钝而厚; 中药干预组大鼠肝脏呈红褐色, 质地稍软, 被膜与周围组织有轻度粘连, 边缘稍钝。

光镜观察: 模型组 6 周大鼠肝脏中、重度水样变性, 细胞肿胀较明显, 细胞核浓缩深染, 肝小叶周边出现少量脂肪变细胞, 脂肪变性 1 ~ 2 度, 但以水样变性为主; 中药第 3 周组 (3 ~ 6 周) 肝组

织中度水样变性，较模型组轻，部分点灶状坏死，汇管区可见少量炎细胞浸润，肝小叶周边出现少量脂肪变细胞，脂肪变性 1 度；模型组 9 周脂肪变性程度较模型组 6 周加重，可达到 2~3 度伴随水样变性；中药第 6 周组（6~9 周）肝组织均出现点灶状坏死，中度水样变性，脂肪变为 2~3 度；模型组 12 周肝组织可见中、重度脂肪变性伴随水样变性，脂肪病变程度 3~4 度，肝细胞边界不清，细胞核浓缩深染，汇管区有炎性细胞浸润，细胞胞质呈现空泡状，肝细胞内出现大小不等的脂滴；中药第 3 周组（3~12 周）脂肪病变程度较模型 12 周组明显减轻，大部分为 2 度；中药第 6 周组（6~12 周）脂肪变程度为 2~3 度，但水样变性较明显，中药第 9 周组（9~12 周）出现点灶状坏死，中度水样变性，脂肪变为 2~3 度。

各组大鼠肝脏脂肪变性程度分布见表 4。

表 4 各组大鼠肝脂肪变性程度分布（只）

组别	时间点	鼠数	脂肪病变程度分级			
			1 度	2 度	3 度	4 度
模型组	6 周	4	1	3	0	0
	9 周	4	0	2	2	0
	12 周	5	0	0	2	3
第 3 周组	3~6 周	9	6	3	0	0
	3~12 周	10	0	5	3	2
第 6 周组	6~9 周	9	0	5	4	0
	6~12 周	10	0	2	5	3
第 9 周组	9~12 周	19	0	2	10	7

3 讨论

长期大量摄入乙醇可导致酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化的发生，活性氧自由基引发的氧化应激是其发病的病理基础^[1]。前列腺素最终生成 iso-PGF2 α ^[2]，8-iso-PGF2 α 是体内形成的众多 F2-前列腺素之一^[3]，是氧化应激的代谢产物，具有明显生物活性，可引起成纤维细胞的增殖和分化^[4]。在炎症反应早期，8-iso-PGF2 α 可通过直接作用或第二信使系统促使单核细胞黏附于微血管内皮细胞，导致内皮受损^[5]。因此 8-iso-PGF2 α 是一种能够准确、稳定地反映体内脂质氧化应激的特异性标志物^[6]。MDA 和 XOD^[7] 作为反映脂质过氧化的敏感指标，能间接反映出机体组织和细胞损伤的程度，与肝损伤发生、发展密切相关，MDA 和 8-iso-PGF2 α 可作为氧化应激的共同生物标志物。Tsikas 等研究发现前列腺素 H 合成酶（PGHS）催化花生四烯酸（AA）在不同的酶学条件下可生成 MDA 和 15（S）-8-iso-PGF2 α ，谷胱甘

肽可促进该反应过程的进行^[8]。

本实验显示模型组大鼠随着饮酒时间的延长肝损伤呈明显加重趋势，中药不同时间点开始干预各组大鼠血清 8-iso-PGF2 α 活力，肝组织 MDA、XOD 活性均降低，AST、ALT、TG、TC 水平也同步降低，第 3 周组（3~6 周）和（3~12 周）效果优于第 9 周组（9~12 周），8-iso-PGF2 α 、ALT、AST、MDA、XOD 水平明显降低（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ），肝脏保护作用较好。病理显示模型组大鼠肝组织损伤较重，早期水样变性明显，脂肪变性处于持续进展状态；中药干预后的脂肪变性程度较模型组明显减轻，随着中药干预时间的延长，中药干预组弥漫性水样变性减轻，点灶状坏死灶较前减少，炎细胞浸润也较模型组有所减轻，损伤程度与血清学指标相一致，提示中药早期干预效果较好。

本研究结果显示，AFLD 早期即存在氧化应激及脂质过氧化损伤，血清 8-iso-PGF2 α 活性与肝组织 MDA、XOD 水平及病理损伤呈正相关，提示 8-iso-PGF2 α 参与 AFLD 的发病过程，检测血清 8-iso-PGF2 α 对预测酒精性肝损伤具有肯定的临床意义。益肝降脂方药不同时段干预均对 AFLD 损伤具有保护作用，且干预用药时间越早效果越明显，可能的机制与减轻肝脏氧化应激及脂质过氧化损伤有关。

参考文献

[1] Smathers RL, Galligan JJ, Stewart BJ. Overview of lipid peroxidation products and hepatic protein modification in alcoholic liver disease [J]. Chem Biol Interact, 2011, 192(1-2): 107-112.

[2] Kim JY, Lee JW, Youn YJ, et al. Urinary levels of 8-iso-prostaglandin f2 α and 8-hydroxydeoxyguanine as markers of oxidative stress in patients with coronary artery disease [J]. Korean Circ J, 2012, 42(9): 614-617.

[3] 赵远红, 贾英杰, 董承超, 等. 益肝降脂方预处理对早期酒精性肝损伤的保护作用研究 [J]. 天津中医药, 2010, 3(1): 1672-1519.

[4] 谢超敏, 谭巧燕, 饶子亮, 等. 结合高脂饲料建立酒精性肝损伤大鼠模型的研究 [J]. 实验动物科学, 2009, 26(3): 11-13.

[5] 徐雨, 赵远红, 左小娜, 等. 高脂加酒精灌胃法诱导大鼠脂肪肝成模及思考 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 2986-2988.

[6] 中国医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 酒精性肝病诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(3): 229-232.

[7] Tilg H, Moschen AR, Kaneider NC, et al. Pathways of liver

- injury in alcoholic liver disease [J]. J Hepatol, 2011, 55 (5): 1159 – 1161.
- [8] Milne GL, Morrow JD. Isoprostanes and related compounds: update 2006 [J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8 (7 – 8): 1379 – 1384.
- [9] Sciascia S, Roccatello D, Bertero MT, et al. 8-isoprostane, prostaglandin E2, C-reactive protein and serum amyloid A as markers of inflammation and oxidative stress in antiphospholipid syndrome: a pilot study [J]. Inflamm Res, 2012, 61 (8): 809 – 816.
- [10] Comporti M, Arezzini B, Signorini C, et al. Oxidative stress, isoprostanes and hepatic fibrosis [J]. Histol Histopathol, 2009, 24 (7): 893 – 900.
- [11] Kumar A, Kingdon E, Norman J. The isoprostane 8-iso-PGF2 alpha suppresses monocyte adhesion to human microvascular endothelial cells via two independent mechanisms [J]. FASEB J, 2005, 19 (3): 443 – 445.
- [12] Nassar H, Furukado S, Tanaka M, et al. The relation between carotid plaque echogenicity and oxidative stress marker 8-iso-prostaglandin F2α [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38 (3): 487 – 491.
- [13] 赵远红, 邵凤珍. 黄嘌呤氧化酶与肝病关系的探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15 (3): 188 – 190.
- [14] Tsikas D, Suchy MT, Niemann J, et al. Glutathione promotes prostaglandin H synthase (cyclooxygenase) – dependent formation of malondialdehyde and 15 (S) -8-iso-prostaglandin F2α [J]. FEBS Lett, 2012, 586 (20): 3723 – 3730.

The Activity Changes of 8-Iso-PGF2α in AFLD Rats and Timeliness of Yigan Jiangzhi Formula

ZHAO Yuanhong¹, YANG Caixia², LI Quanzheng², LI Zheng¹, DONG Chengchao², LI Xiaojiang¹, YIN Jihong², HOU Shanshan², ZHANG Xiaorui², JIA Yingjie¹

(1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the activity changes of 8-iso-prostaglandin F2α (8-iso-PGF2α) in rats with alcoholic fatty liver disease (AFLD) and time-effect relationship with *Yigan Jiangzhi Formula* (liver-supplementing lipid-lowering formula). **Methods** Totally 97 cases of SD rats were randomized into the model group of 22 cases and Chinese medicine group of 75 cases. The AFLD rat models were established with high-fat diet and graded ethanol feeding. The Chinese medicine group was divided into the 3rd week group, 6th week group and 9th week group. The rats in the 3rd week group, 6th week group and 9th week group were gavaged with 1ml extract of *Yigan Jiangzhi Formula* (containing crude drug 1.33 g/ml) from the 3rd week, 6th week and 9th week respectively. The model group was given the same volume of normal saline. The rats were sacrificed in all groups at different time points. The activity of 8-iso-PGF2α and contents of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) in serum and the activities of malondialdehyde (MDA) and xanthine oxidase (XOD) in liver tissue were detected. The pathological changes in liver tissue were observed. **Results** The activity of 8-iso-PGF2α and the levels of ALT, AST, TG and TC in serum were significantly increased with the modeling time ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the 9th week group, the activity of 8-iso-PGF2α and the levels of ALT, AST, MDA and XOD in the 3rd week group (3rd to 6th week and 3rd to 12th week) were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Under light microscope, the steatosis was gradually increased with the modeling time in the model group. Moderate to severe steatosis accompanied by 3-degree to 4-degree hydropic degeneration could be seen in the model group at the end of the 12th week. Comparing with the model group, the pathological changes were relieved in all Chinese medicine groups. Comparing with the 3rd week group, the steatosis and hydropic degeneration was significantly decreased in the 9th week group. **Conclusion** The activity of 8-iso-PGF2α and the degree of liver damage are positively correlated with modeling time. *Yigan Jiangzhi Formula* has a protective effect on AFLD. The earlier the intervention is given, the better effect is gained. Its mechanism may be relevant to reducing the activity of 8-iso-PGF2α, oxidative stress and lipid peroxidation.

Keywords *Yigan Jiangzhi Formula*; alcoholic fatty liver disease (AFLD); 8-iso-prostaglandin F2α (8-iso-PGF2α); timeliness; lipid oxidation

(收稿日期: 2013 – 11 – 25; 修回日期: 2014 – 08 – 28)

[编辑: 洪涛]