

## • 实验研究 •

# 化浊颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠血脂代谢的影响

康学东<sup>1</sup> 余臣祖<sup>2\*</sup> 朱 瑾<sup>1</sup> 杨维杰<sup>1</sup> 王苑铭<sup>1</sup> 安小平<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医学院附属医院内分泌科, 甘肃省兰州市城关区嘉峪关西路 732 号, 730020;

2. 甘肃中医学院内科教研室)

基金项目: 甘肃省中医药科研项目 (GZK-2008-25)

\* 通讯作者: 442940743@qq.com, 13919288584

**[摘要]** 目的 探讨化浊颗粒对非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 大鼠模型血脂代谢的干预作用。方法 将 50 只大鼠随机分为空白组、模型组、罗格列酮组、化浊颗粒高、低剂量组各 10 只, 空白组以标准饲料喂养; 其余大鼠以高脂饲料喂养 8 周建立 NAFLD 大鼠模型, 罗格列酮组给予罗格列酮片 0.36mg/kg 灌胃, 化浊颗粒高、低剂量组分别给予化浊颗粒 2.025、0.675g/kg 灌胃, 模型组予等量生理盐水灌胃, 均每日 1 次。治疗 4 周后观察各组大鼠体重、肝指数、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ )、肝细胞脂肪变性的变化。结果 化浊颗粒高剂量组大鼠治疗后体重较治疗前降低 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 化浊颗粒高剂量组及罗格列酮组肝指数、TG、TC、TNF- $\alpha$  均降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 化浊颗粒可降低 NAFLD 大鼠 TG、TC、TNF- $\alpha$ , 从而改善 NAFLD 大鼠的血脂代谢异常和病理改变。

**[关键词]** 化浊颗粒; 非酒精性脂肪肝病; 脂肪变性; 血脂

Effect of Huazhuo Granules on Lipid Metabolism of Rats with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

KANG Xuedong<sup>1</sup>, YU Chenzu<sup>2</sup>, ZHU Jin<sup>1</sup>, YANG Weijie<sup>1</sup>, WANG Yuanming<sup>1</sup>, AN Xiaoping<sup>1</sup>

(1. The Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020; 2. Teaching and Research Section of Internal Medicine, Gansu University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** **Objective** To discuss the intervention effect of Huazhuo Granules (Granules for dissolving turbidity) on the lipid metabolism of rat models with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Fifty rats were randomized into blank group, model group, rosiglitazone group, and Huazhuo Granules high-dose and low-dose group. The blank group was fed with standard feed, and the rest were given high fat feed for 8 weeks for setting up NAFLD models. Rosiglitazone group was given rosiglitazone 0.36mg/kg for gastric perfusion. Huazhuo Granules high-dose and low-dose group were given the granules 2.025 and 0.675g/kg respectively for gastric perfusion. The model group was given normal saline of the same volume. All groups were observed on the changes of weight, liver index, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), free fatty acid (FFA), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and fatty degeneration of hepatocytes. **Results** The body weight of Huazhuo Granule high-dose group decrease significantly after treatment ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the Huazhuo Granules high-dose group and the rosiglitazone group showed decrease in liver index, TG, TC and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Huazhuo Granules is effective in lowering TG, TC, and TNF- $\alpha$  of NAFLD rat models, thus improved their abnormal lipid metabolism and pathological changes.

**Key Words** Huazhuo Granules (Granules for dissolving turbidity); non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); fatty degeneration of hepatocytes; blood lipid

非酒精性脂肪肝 (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 包括脂肪肝变、脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化 4 个病理阶段, 其病理特征与酒精性脂肪肝相同, 但无长期过量饮酒史<sup>[1]</sup>。临床上我科长期应用化浊颗粒治疗 NAFLD。本研究旨在进一步验证此法的作用及机制。

### 1 材料与方

#### 1.1 动物及饲料

SPF 级 Wistar 大鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (200

$\pm 20$ )g, 由甘肃中医学院动物实验中心提供, 合格证号 SYXK(甘)2004-0006。高脂饲料由北京科澳协力饲料有限公司提供。

#### 1.2 药物和试剂

化浊颗粒 (黄连 10g、黄柏 10g、鸡内金 15g、山楂 30g、丹参 15g、枳壳 15g); 甘肃中医学院附属医院制剂中心提供 (院内制剂号 081006); 罗格列酮片: 成都恒瑞制药有限公司 (批号: 20090422); 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、总胆固醇 (TC)、甘油三酯

(TG)测试盒均由南京建成科技有限公司生产(批号分别为 20090831、20092536、20091523)。

### 1.3 仪器

FT-630G 微机多探头  $\gamma$  计数器:北京核仪器厂;KDC-2044 低速冷冻离心机:科大创新股份有限公司中佳分公司;721 分光光度仪:北京第二光学仪器厂,型号 VIS-7220;显微镜:日本 Olympus 公司,型号 BX60-32FB3-F01;低速离心机:北京医疗仪器修理厂,型号 LXJ-64-01;光学读数分析天平:湘仪天平仪器厂,型号 TG328B;全自动生化分析仪:法国奥斯龙(ALCYON)公司,型号 ALCYON300。

### 1.4 造模及分组

适应性喂养 1 周后,将 50 只大鼠按体重、性别编号,以随机数字表法抽取 10 只为空白组,用基础饲料喂养(总热量 15.335J/g,碳水化合物占 53%,脂肪占 9%,蛋白质占 20%);其余 40 只均喂以高脂饲料<sup>[2]</sup>(胆固醇 2%,猪油 10%,基础饲料 88%)。至第 8 周末,40 只高脂饲料组大鼠按随机数字表分为模型组、罗格列酮组(0.36mg/kg)、化油颗粒高、低剂量组(2.025、0.675g/kg)各 10 只。各组动物分别灌胃药物或生理盐水,每日 1 次,同时均继续喂以高脂饲料 4 周,实验期间观察体重、饮食及尿量。

### 1.5 样本采集和制作

治疗 4 周后称重,隔夜禁食 12h,脱臼处死所有大鼠,股动脉采血,以 3500r/min 离心 10min,分离血清,于 -25℃ 保存以检测 TC、TG、TNF- $\alpha$ 。并迅速取出肝脏,称其湿质量,计算其肝指数,肝指数=肝脏质量/体重 $\times 100\%$ ,然后从每只大鼠肝脏左叶切取两部分,一部分放置 -70℃ 低温冰箱保存备用,一部分用 4% 甲醛固定,石蜡包埋,制成 4 $\mu$ m 切片,HE 染色,光镜下观察肝组织形态学变化。

### 1.6 肝组织脂变程度分级

肝组织脂变程度分级参照文献<sup>[3]</sup>。轻度:肝小叶结构清晰,浊肿与气球样变肝细胞不超过肝小叶 1/3,无明显肝细胞脂肪变性;中度:肝小叶结构欠清

晰,浊肿与气球样变肝细胞占肝小叶的 1/3~2/3,无明显脂肪变性、点状坏死;重度:未见清晰肝小叶结构,浊肿及气球样变严重,伴有脂肪变性,病变呈弥漫性,变性肝细胞超过 2/3,胞浆内脂滴明显,并见点状坏死。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。组间均数比较采用单因素方差分析及配对  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠治疗前后体重和肝脏指数比较

表 1 示,化油颗粒高剂量组大鼠治疗后体重降低,与治疗前差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其余各组治疗后体重均增高。与空白组比较,模型组肝指数明显升高( $P<0.01$ );与模型组比较,罗格列酮组、化油颗粒高、低剂量组肝指数均降低( $P<0.01$ )。

### 2.2 各组大鼠血脂及 TNF- $\alpha$ 比较

表 2 示,模型组血清 TG、TC、TNF- $\alpha$  较空白组明显升高( $P<0.05$ );罗格列酮组、化油颗粒高剂量组 TG、TC、TNF- $\alpha$  较模型组降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );化油颗粒低剂量组 TG 较模型组降低( $P<0.01$ ),TC、TNF- $\alpha$  与模型组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.3 各组大鼠肝组织形态学比较

图 1 示,空白组大鼠肝脏基本无异常病变,肝小叶结构完整,组织切片表现肝索排列整齐,肝细胞胞浆红染。模型组大鼠肝脏体积增大,薄膜紧张,边缘圆钝,呈奶黄色,有油腻感,组织切片表现脂肪变性的肝细胞肿胀呈圆形,胞浆内出现大小不等的脂肪空泡,肝索排列不整齐,在靠近小叶边缘较明显。罗格列酮组、化油颗粒高剂量组大鼠肝脏呈淡红色,体积增大,组织切片表现肝索排列整齐,肝小叶周围有散在脂肪空泡。化油颗粒低剂量组肝细胞中重度脂肪变性,细胞内见中等大小空泡,并伴有轻度细胞水肿,基本与模型组相同。

表 1 各组大鼠治疗前后体重和肝指数比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | 鼠数 | 治疗前体重(g)           | 治疗后体重(g)                        | 肝指数(%)                       |
|----------|----|--------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 空白组      | 10 | 324.21 $\pm$ 77.64 | 340.54 $\pm$ 85.47              | 3.03 $\pm$ 0.11              |
| 模型组      | 10 | 343.28 $\pm$ 96.23 | 358.8 $\pm$ 100.74              | 4.78 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup> |
| 罗格列酮组    | 10 | 336.30 $\pm$ 76.83 | 354.21 $\pm$ 76.94              | 3.80 $\pm$ 0.12 <sup>△</sup> |
| 化油颗粒高剂量组 | 10 | 333.70 $\pm$ 68.61 | 329.88 $\pm$ 67.46 <sup>*</sup> | 3.81 $\pm$ 0.13 <sup>△</sup> |
| 化油颗粒低剂量组 | 10 | 324.79 $\pm$ 73.52 | 350.63 $\pm$ 88.64              | 4.21 $\pm$ 0.16 <sup>△</sup> |

注:与本组治疗前相比,<sup>\*</sup> $P<0.01$ ;与空白组比较,<sup>#</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P<0.01$

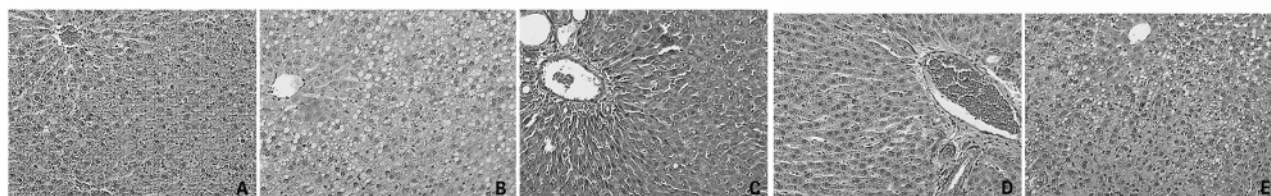


图 1 各组大鼠肝组织形态学的变化(×200)

(A:空白组 B:模型组 C:罗格列酮组 D:化浊颗粒高剂量组 E:化浊颗粒低剂量组)

表 2 各组大鼠 TG、TC、TNF- $\alpha$  比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 鼠数 | TG(mmol/L)                     | TC(mmol/L)                     | TNF- $\alpha$ (ng/L)           |
|----------|----|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 空白组      | 10 | 1.34 $\pm$ 0.22                | 3.13 $\pm$ 0.32                | 0.79 $\pm$ 0.11                |
| 模型组      | 10 | 4.86 $\pm$ 0.80*               | 7.58 $\pm$ 0.86*               | 1.83 $\pm$ 0.13*               |
| 罗格列酮组    | 10 | 2.93 $\pm$ 0.42 $\Delta\Delta$ | 5.98 $\pm$ 0.85 $\Delta\Delta$ | 1.03 $\pm$ 0.15 $\Delta\Delta$ |
| 化浊颗粒高剂量组 | 10 | 3.33 $\pm$ 0.42 $\Delta\Delta$ | 6.68 $\pm$ 0.97 $\Delta$       | 1.17 $\pm$ 0.13 $\Delta\Delta$ |
| 化浊颗粒低剂量组 | 10 | 3.99 $\pm$ 0.51 $\Delta$       | 6.81 $\pm$ 0.92                | 1.44 $\pm$ 0.25                |

注:与空白组比较,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$

### 3 讨论

NAFLD 多由嗜食肥甘厚味、饮食不节、情志抑郁、肝气郁结损伤脾胃,使脾失健运,以致湿浊内停,凝结成痰。痰阻气机,血行不畅,脉络壅阻,痰浊与气血相搏,形成本病。故痰浊、血瘀为本病的病理基础,肝郁气滞、痰瘀凝结乃本病的病机关键,中医学根据其症状,可将其归纳为“胁痛”、“痞满”、“痰湿”、“积聚”、“肥胖”等范畴。

陈建杰认为,NAFLD 总的病机为本虚标实,本虚表现为脾气虚弱;标实表现为痰湿内蕴。故从脾论治、促脾运化是治疗脂肪肝的一个基本要素<sup>[4]</sup>。我们认为,NAFLD 系特异性体质的人群长期饮食失常(如过食肥甘)与体力活动减少等共同作用使人体气化失常、浊毒积聚,进而阻碍气血运行,影响脏腑功能所致。宜从浊毒论治,解毒化浊、调气活血。所以

选用具有清热燥湿、泻火解毒的黄连、黄柏,消积化浊、健运脾胃的鸡内金、山楂,活血化瘀的丹参和健脾疏肝的枳壳组方。在临床试用后具有良好的调节血脂、血糖异常和改善胰岛素抵抗(IR)等作用。

实验结果表明,化浊颗粒在改善 NAFLD 大鼠体重、肝细胞变性及脂质代谢紊乱方面有一定的疗效,对 NAFLD 有较好的预防和治疗作用,可在一定程度上防止肥胖、防止肝脏脂肪过度沉积,改善肝细胞脂肪变性。

### 参考文献

- [1]谢晶日,齐妍.中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究概况[J].中医杂志,2010,51(6):560-562.
- [2]徐正捷,范建高,王国良,等.高脂饮食致大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化模型[J].世界华人消化杂志,2002,10(4):392-396.
- [3]Kalkman CJ, Boezemam EH, Ribberink AA, et al. Influence of change in arterial carbon dioxide tension on the electroencephalogram and posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil/nitrous oxide anesthesia[J]. Anesthesiology, 1991, 75(1): 68-74.
- [4]奚骏,张盛杰,陈建杰.陈建杰治疗非酒精性脂肪肝的经验[J].中医杂志,2010,51(S2):117-118.

(收稿日期:2011-03-31;修回日期:2011-07-07)

[编辑:行之]

## 欢迎订阅 2012 年《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办方针,是我国中医界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级医药期刊,是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖,并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。被国内外多种检索系统收录。《中医杂志》英文版 2010 年起被列为美国《科学引文索引(扩展库)》(SCI-E)来源期刊。本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验;“临床研究”、“临床报道”介绍中医药治疗的新方法、新成果;“临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题。此外,还辟有学术探讨、思路与方法、方法学与临床评价、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目,可掌握最新信息与治疗方法,成为学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

2012 年《中医杂志》为半月刊,每月 2 日和 17 日出版。每期 9.80 元,为大 16 开本。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号:2—698),也可以与本刊读者服务部联系邮购,邮购免邮费。电话:010-64014411 转 3036/3041。国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱,邮编:100044,代号:M140)。

本社地址:北京市东直门内南小街 16 号,邮编:100700,电话:010-64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。