

洪连对 ANIT 所致肝损伤小鼠的保护作用

朱继孝, 李雪激, 魏春华, 王晓敏, 曾金祥, 刘霞, 梁健*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

【摘要】 目的:研究洪连对 α -异硫氰酸萘酯 (ANIT) 所致黄疸型肝损伤小鼠的保护作用, 并探讨其作用机制。**方法:**采用灌胃 ANIT ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 花生油溶液造成小鼠急性肝损伤模型, 连续给药 7 d, 末次给药 1 h 后取血、肝脏, 检测血清中谷氨酸-丙酮酸转氨酶 (ALT), 天门冬氨酸转氨酶 (AST), 总胆汁酸 (TBA), 总胆红素 (TBIL) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的含量; 检测肝组织匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD), 丙二醛 (MDA), 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的含量, PCR 检测肝组织中 TNF- α mRNA 的表达量, 苏木素-伊红 (HE) 染色观察肝组织病理变化。**结果:**与模型组比较, 洪连 ($1.0, 2.0, 4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可显著降低肝损伤小鼠血清 ALT, AST, TBIL 和 TNF- α 的水平和肝匀浆中 MDA 含量, 同时显著升高小鼠肝匀浆中 GSH-Px 的含量, 洪连 ($2.0, 4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可显著降低肝损伤小鼠血清 TBA 的水平和显著升高肝匀浆中 SOD 含量 ($P < 0.01$), 洪连 ($1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组 TBA, SOD 含量与模型组比较无统计学差异。洪连提取物各剂量组均可显著降低肝组织中 TNF- α mRNA 相对表达量 ($P < 0.01$)。病理切片显示洪连 ($2.0, 4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组能显著改善肝组织的病理变化。**结论:**洪连对 ANIT 所致小鼠黄疸型肝损伤有保护作用。

【关键词】 洪连; 肝损伤; α -异硫氰酸萘酯; 谷氨酸-丙酮酸转氨酶; 天门冬氨酸转氨酶; 总胆汁酸; 总胆红素; 肿瘤坏死因子- α

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903 (2017) 04-0140-05

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040140

Protective Effect of Lagotidis Herba on ANIT-induced Liver Injury in Mice

ZHU Ji-xiao, LI Xue-wei, WEI Chun-hua, WANG Xiao-min, ZENG Jin-xiang, LIU Xia, LIANG Jian*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

【Abstract】 Objective: To study the protective effect of Lagotidis Herba on alpha-naphthyl isothiocyanate (ANIT) induced acute liver injury in mice, and investigate its mechanism of action. **Method:** The acute liver injury models were induced by intragastric administration of ANIT ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). All groups were administered for 7 d, their serum and liver were collected 1 h after the last administration to detect the levels of Alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum, the contents of superoxide dismutase (SOD), malonic dialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in liver homogenate, and the expression levels of TNF- α mRNA in liver tissues. The pathological changes of the liver tissues were observed by hematoxylin and eosin (HE) staining. **Result:** As compared with model group, various doses of Lagotidis Herba ($1.0, 2.0$ and $4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) significantly decreased the levels of ALT, AST, TBIL and TNF- α in blood serum and the activity of MDA in liver homogenate, improved the activity of GSH-Px in liver homogenate, $2.0, 4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Lagotidis Herba significantly decreased the level of TBA in blood serum, improved the activity of SOD in liver homogenate ($P < 0.01$). As compared with model group, the contents of TBA and SOD of Lagotidis Herba ($1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) had no statistical difference in $4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Lagotidis Herba group. All doses of Lagotidis Herba significantly decreased the relative expression level of TNF- α mRNA in liver tissue ($P < 0.01$). Furthermore, Lagotidis Herba ($2.0, 4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)

【收稿日期】 20160624 (006)

【基金项目】 江西民族药现代科技与产业发展协同创新中心开放基金项目 (JXXT201402021, JXXT201402025)

【第一作者】 朱继孝, 博士, 副教授, 从事中药与民族药有效成分与作用机制研究, Tel: 0791-87119065, E-mail: zhuji81@sina.com

【通讯作者】 * 梁健, 博士, 讲师, 从事中药分析研究, Tel: 0791-87118873, E-mail: ocean719@163.com

could ameliorate the hepatic pathological changes. **Conclusion:** Lagotidis Herba has protective effects on acute hepatic injury induced by ANIT in mice.

[**Key words**] Lagotidis Herba; liver injury; alpha-naphthyl isothiocyanate (ANIT) ; Alanine transaminase (ALT) ; aspartate transaminase (AST) ; total bile acid (TBA) ; total bilirubin (TBIL) ; tumor necrosis factor- α (TNF- α)

黄疸临床上常表现为病毒性肝炎、胆管炎、胆道结石等疾病,若肝炎患者黄疸高且持久不退,可发生肝细胞液化性和凝固性坏死而导致患者死亡^[1]。临床多采用大剂量维生素 C 静脉滴注结合口服维生素等,以促进毒素排泄,但治疗效果不佳^[2]。中医对黄疸的认识较早,《素问·平人氣象论》中最早提到“溺黄赤,安卧者,黄疸……目黄者,曰黄疸”。多种传统药物提取物或有效成分可对梗阻性黄疸产生治疗作用^[3-4],临床治疗新生儿黄疸效果良好且安全性高^[5]。由此可见,从传统药用植物中寻找安全有效的退黄药物,有着广阔的前景。

洪连作为常用藏族药^[6],可清热解毒、利湿、平肝,用于治疗湿热黄疸^[7]。目前国内对洪连的药理研究不多,仅有少量报道表明其具有抗炎^[8]、降尿酸^[9]等作用,其总黄酮部位对二甲苯诱导的小鼠耳肿胀有抑制作用;对小鼠棉球肉芽肿实验、大鼠鲜蛋清致足肿胀实验和醋酸导致小鼠毛细血管通透性增加均有明显的抑制作用。本课题组前期采用四氯化碳建立肝损伤模型,研究洪连对小鼠肝脏的保护作用,结果表明洪连提取物 8.0 g·kg⁻¹ 组可通过清除自由基,抑制脂质过氧化反应,从而产生抗肝损伤作用^[10]。目前对其治疗“湿热黄疸”作用及其机制尚未见报道。为探索其对不同类型肝损伤的治疗作用,揭示其“治疗湿热黄疸”的作用机制,本实验采用 α -异硫氰酸萘酯(ANIT)诱导小鼠肝内胆淤积性肝损伤模型,考察洪连对模型动物血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶(ALT),天门冬氨酸转氨酶(AST),总胆汁酸(TBA),总胆红素(TBIL)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的影响,同时检测肝组织匀浆中超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量,及肝组织病理变化,验证洪连对 ANIT 所致胆汁淤积性肝损伤的作用,并通过分析其对 TNF- α mRNA 表达的影响,从分子层面深入探讨其退黄机制,以期为洪连的临床应用与新药开发提供一定的科学依据。

1 材料

1.1 药物 洪连购自成都荷花池药材市场,经江西中医药大学钟国跃研究员鉴定为玄参科植物洪连

Lagotis brevītuba 的干燥全草。称取洪连 20 g,用 60% 乙醇 10 倍体积(200 mL)加热回流 3 次,每次 2 h,合并提取液,用旋转蒸发仪减压回收乙醇,浓缩至 75 mL,即为高剂量(小鼠灌胃量 15 mL·kg⁻¹,给药剂量按生药计为 4.0 g·kg⁻¹),同法制得中剂量和低剂量(给药剂量按生药计分别为 2.0, 1.0 g·kg⁻¹)。给药剂量根据成人临床常规用量等效换算并结合预实验结果确定。联苯双酯滴丸(浙江万邦药业股份有限公司,批号 A02131107)。

1.2 动物 60 只昆明种雄性小鼠,SPF 级,体重 18 ~ 22 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号 SCXK(湘)2013-0004。本实验获得江西中医药大学实验动物伦理委员会批准,符合中国伦理委员会指导原则。

1.3 试剂 ALT 测试盒(IFCC 法),AST 测试盒(速率法),TBA 测试盒(钼酸氧化法)及 TBIL 测试盒(钼酸氧化法)(南昌百特生物高新技术股份有限公司,批号分别为 150820, 150818, 150812, 150806);SOD,MDA,GSH-Px 及考马斯亮蓝试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20150309, 20150309,20150313,20150309);TNF- α 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(欣博盛生物科技有限公司,批号 M150310-102a); α -异硫氰酸萘酯[西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司,批号 20150825];苏木素-伊红染液(HE,南京建隶生物工程研究所,批号 20151216002)。总 RNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,批号 N3306];反转录试剂盒[普洛麦格(北京)生物技术有限公司,批号 0000123572];TNF- α 和内参(GAPDH)引物均由上海捷瑞生物工程有限公司合成,具体引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence		
引物	序列	长度/bp
TNF- α	上游 5'-GGCAGGTCTACTTTGGAGTCATTGC-3'	300
	下游 5'-ACATTTCGAGGCTCCAGTGAATTCGG-3'	
GAPDH	上游 5'-GAGGGGCCATCCACACTCTTC-3'	357
	下游 5'-CATCACCATCTTCCAGGAGCC-3'	

1.4 仪器 AU480 型全自动生化分析仪, Allegra64R 型高速冷冻离心机(美国贝克曼库尔特公司);UV-2100 型紫外分光光度计(北京瑞利分析仪器公司);DY89-II 型电动匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司);Multiskan GO 型全波长酶标仪(美国 Thermo 公司);TC-XP 型 PCR 仪(杭州博日科技有限公司);ChemiDoc XRS⁺ 型凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 60 只小鼠随机分为 6 组,分别为正常组,模型组,联苯双酯组,洪连 1.0,2.0,4.0 g·kg⁻¹ 组,每组 10 只。参考文献[11]造模,连续给药 7 d,正常组和模型组灌胃(*ig*)给予生理盐水,联苯双酯组给予联苯双酯 0.15 g·kg⁻¹,洪连 1.0,2.0,4.0 g·kg⁻¹ 组分别给予相应提取物。第 5 天给药 1 h 后,*ig* ANIT 100 mg·kg⁻¹ (ANIT 0.5 g 溶解于花生油 75 mL),0.15 mL·(10 g)⁻¹,*ig* 前禁食 16 h,*ig* 后禁食 4 h,采血前禁食 12 h,*ig* 48 h 后取血、取肝脏 4 份,全血 5 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取血清分为两份,置于 4 ℃ 冰箱备用。取血后处死小鼠,于冰台上迅速分取小鼠肝脏,每只小鼠选择相同部位肝组织,于 10% 甲醛溶液固定;另取相同部位肝组织投入液氮冷冻,取出后置于 -80 ℃ 保存。

2.2 指标检测

2.2.1 生化指标检测 采用全自动生化分析仪以速率法检测血清中 ALT,AST,TBA,TBIL 水平,ELISA 法检测血清中 TNF-α 含量;小鼠肝脏固定后,石蜡包埋,HE 染色,显微镜下观察肝组织形态学变化;采用比色法检测肝组织匀浆中 SOD,MDA,

GSH-Px 的含量。

2.2.2 TNF-α mRNA 表达检测 采用逆转录-PCR (RT-PCR) 检测小鼠肝组织中 TNF-α mRNA 的表达,每只小鼠取肝组织 15 mg,用 Eastap Super 总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA。每个样品管中取总 RNA 4.0 μL 用于 cDNA 合成。反应体系在 25 ℃ 孵化 5 min,42 ℃ 孵化 60 min。进行 PCR 反应,GAPDH 反应条件为 94 ℃ 3 min 预变性,94 ℃ 30 s 变性,56 ℃ 30 s 退火,72 ℃ 1 min 延伸,共循环 30 次;TNF-α 反应条件为 94 ℃ 3 min 预变性,94 ℃ 45 s 变性,60 ℃ 45 s 退火,72 ℃ 1 min 延伸,共循环 30 次。末次循环后,样品放入 72 ℃ 恒温箱中孵化 10 min。所有的 PCR 扩增产物在 75 V 下经 1.0% 的琼脂糖凝胶电泳 30 min,用 GelRed 染色。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 One-way ANOVA 单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 洪连提取物对 ANIT 致肝损伤小鼠血清 ALT,AST,TBA,TBIL,TNF-α 水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠血清 ALT,AST,TBA,TBIL,TNF-α 水平均显著升高 ($P < 0.01$),表明造模成功。与模型组比较,联苯双酯组小鼠血清 ALT,TBIL,TNF-α 水平均显著下降 ($P < 0.01$);洪连提取物 1.0 g·kg⁻¹ 组可明显降低小鼠血清 ALT,AST,TBIL 水平 ($P < 0.05$),并可显著降低 TNF-α 水平 ($P < 0.01$);洪连提取物 2.0,4.0 g·kg⁻¹ 组与模型组比较,均可显著降低血清 ALT,AST,TBA,TBIL,TNF-α 水平 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 洪连提取物对 ANIT 致肝损伤小鼠血清 ALT,AST,TBA,TBIL,TNF-α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 2 Effect of extracts from Lagotidis Herba on ALT, AST, TBA, TBIL, TNF-α contents in serum of mice with ANIT-induced acute liver injury ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBA/μmol·L ⁻¹	TBIL/μmol·L ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹
正常	-	35.75 ± 10.21	132.41 ± 40.12	4.34 ± 1.54	0.82 ± 0.27	29.21 ± 7.18
模型	-	329.83 ± 97.68 ²⁾	530.10 ± 138.92 ²⁾	165.13 ± 46.70 ²⁾	1.72 ± 0.51 ²⁾	171.02 ± 35.02 ²⁾
联苯双酯	0.15	114.36 ± 37.51 ⁴⁾	404.25 ± 118.03	151.06 ± 33.07	0.86 ± 0.28 ⁴⁾	67.75 ± 14.19 ⁴⁾
洪连	1.0	191.34 ± 58.44 ³⁾	377.43 ± 112.58 ³⁾	139.30 ± 35.71	1.09 ± 0.33 ³⁾	47.26 ± 16.90 ⁴⁾
	2.0	113.00 ± 38.04 ⁴⁾	214.04 ± 69.40 ⁴⁾	44.83 ± 10.97 ⁴⁾	0.72 ± 0.22 ⁴⁾	58.97 ± 18.34 ⁴⁾
	4.0	153.17 ± 45.72 ⁴⁾	247.06 ± 79.10 ⁴⁾	111.17 ± 27.20 ⁴⁾	0.68 ± 0.23 ⁴⁾	43.28 ± 12.14 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2,图 1 同)。

3.2 洪连提取物对 ANIT 致肝损伤小鼠肝组织匀浆 SOD,MDA,GSH-Px 水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠肝组织匀浆中 SOD 和 GSH 水平显著降低 ($P < 0.01$),MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,联苯双酯组小鼠 MDA 含量显著降

低 ($P < 0.01$),SOD 和 GSH-Px 水平显著升高 ($P < 0.01$);洪连提取物 2.0,4.0 g·kg⁻¹ 组均可显著升高小鼠肝匀浆中 SOD 和 GSH-Px 的水平 ($P < 0.01$),显著降低肝匀浆中 MDA 的含量 ($P < 0.01$),洪连提取物 1.0 g·kg⁻¹ 组可明显升高小鼠肝匀浆中 GSH-

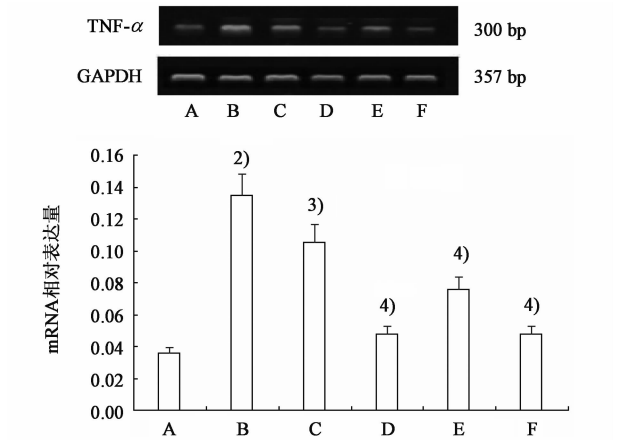
Px 的含量 ($P < 0.05$), 明显降低肝匀浆中 MDA 的含量 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 洪连提取物对 ANIT 致肝损伤小鼠肝匀浆 SOD,MDA,GSH-Px 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of extracts from Lagotidis Herba on SOD, MDA and GSH-Px activities in liver homogenates of mice with ANIT-induced acute liver injury ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	MDA/μmol·g ⁻¹	GSH-Px/mg·g ⁻¹
正常	—	116.05 ± 6.18	1.65 ± 0.48	90.83 ± 13.43
模型	—	82.17 ± 5.48 ²⁾	4.96 ± 1.19 ²⁾	65.77 ± 7.81 ²⁾
联苯双酯	0.15	124.84 ± 7.74 ⁴⁾	1.67 ± 0.53 ⁴⁾	85.58 ± 8.60 ⁴⁾
洪连	1.0	85.35 ± 9.20	3.62 ± 0.75 ³⁾	79.28 ± 11.08 ³⁾
	2.0	111.21 ± 12.44 ⁴⁾	2.55 ± 0.52 ⁴⁾	99.44 ± 12.60 ⁴⁾
	4.0	139.69 ± 15.21 ⁴⁾	1.43 ± 0.40 ⁴⁾	86.01 ± 8.24 ⁴⁾

3.3 洪连提取物对 ANIT 致肝损伤小鼠肝组织 TNF-α mRNA 表达的影响 与正常组比较,模型组小鼠肝组织中 TNF-α mRNA 相对表达量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,联苯双酯组小鼠肝组织中 TNF-α mRNA 相对表达量明显降低 ($P < 0.05$);洪连各剂量组小鼠肝组织中 TNF-α mRNA 相对表达量显著降低 ($P < 0.01$)。见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 联苯双酯组;D. 洪连 1.0 g·kg⁻¹组;E. 洪连 2.0 g·kg⁻¹组;F. 洪连 4.0 g·kg⁻¹组(图 2 同)

图 1 洪连提取物对小鼠肝组织 TNF-α mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig.1 Effect of extracts from Lagotidis Herba on TNF-α mRNA expression in mice liver tissue ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.4 洪连提取物对 ANIT 致肝损伤小鼠肝脏组织病变的影响 正常组肝小叶结构清楚,肝细胞核大而圆,居中,染色体丰富,肝细胞排列成条索状,肝血窦清晰。模型组中央静脉附近有片状或灶状的肝细胞坏死,且有部分肝细胞肿胀,有炎性细胞浸润,肝血窦扩张,可见红细胞。与模型组比较,联苯双酯组的肝损伤有一定程度的减轻。洪连 1.0 g·kg⁻¹组肝小叶结构尚可,中央静脉附近有肝细胞坏死,呈灶状,有炎性细胞浸润,部分肝细胞肿胀或气球样变性。洪连 2.0,4.0 g·kg⁻¹组肝小叶结构均较清楚,

肝索排列较整齐,肝血窦稍扩张,少量肝细胞胞质内可见水样变性,或者灶状坏死。见图 2。

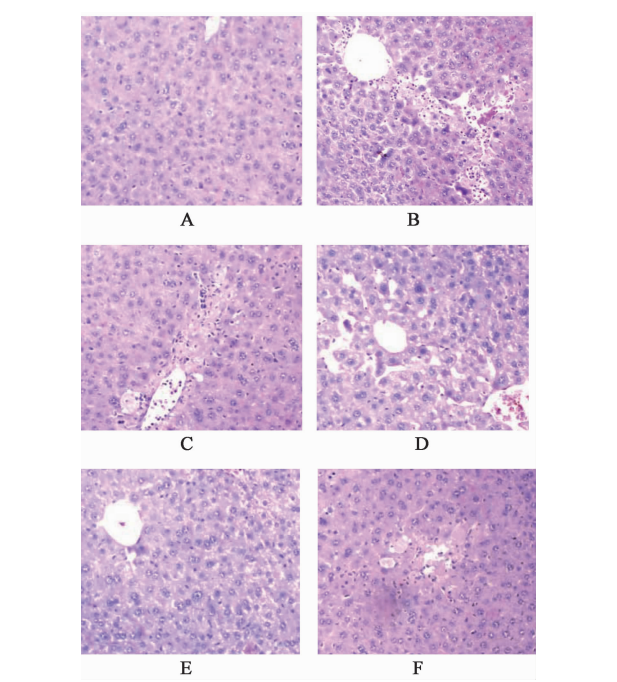


图 2 洪连对 ANIT 致肝损伤小鼠肝脏组织病变的影响 (HE, ×200)

Fig. 2 Effect of extracts from Lagotidis Herba on liver histopathology of mice induced by ANIT(HE, ×200)

4 讨论

藏族药历史悠久,理论体系完整、健全,药物来源纯净,疗效显著。但由于藏民族地区社会、经济、医药科技发展程度相对较低,科研人才缺乏等综合因素的影响,藏族药普遍存在基源混乱的现象,这种现象严重影响了藏族药标准化和现代化进程。洪连为藏族习用药材,被 2015 版《中国药典》收载。但在其他藏族药论著中,洪连的基源有多种,除短管兔耳草外,圆穗兔耳草 *L. ramalana*, 草叶兔耳草 *L. alutacea*,美丽兔耳草 *L. spectabilis* 和全缘兔耳草 *L. integra* 等均可以洪连入药^[12-13]。课题组前期研究结果表明洪连提取物 8.0 g·kg⁻¹对小鼠肝损伤有

治疗作用^[10]。本实验在前期基础上,研究了洪连抗 ANIT 所致肝损伤的保护作用,结果表明洪连提取物各剂量均对小鼠肝损伤有治疗作用,并通过对 TNF- α mRNA 表达的影响,从分子层面更深入探讨其作用机制。课题组同时开展了短穗兔耳草对 ANIT 致肝损伤的作用,研究结果表明短穗兔耳草提取物各剂量均对小鼠肝损伤有治疗作用,其中短穗兔耳草提取物 2.0 g·kg⁻¹组效果更优。

ANIT 作为一种间接肝毒剂,广泛应用于诱导急性肝内胆胆汁淤积的肝损伤模型^[14]。ANIT 与 GSH-Px 结合,并在胆汁中聚集,损伤胆管上皮细胞,引起肝内胆管增生及小叶间胆管周围炎症,阻塞胆管,导致胆汁酸和其他胆汁成分在肝脏中积累,最终对肝脏产生损伤^[15];同时募集大量中性粒细胞,通过 NADPH 氧化酶产生大量的活性氧,氧化肝脏中的还原酶如 SOD,MDA 等,降低或减弱其活性,引起肝脏的炎症反应,加重胆汁淤积和肝脏坏死^[16]。洪连各剂量组均可显著降低肝脏血清中 ALT,AST,TBA,TBIL 水平,显著升高小鼠肝匀浆中 SOD 和 GSH-Px 的水平,同时降低 MDA 含量,表明洪连可通过抑制脂质过氧化反应和清除自由基产生抗肝损伤作用。TNF- α 在细胞因子网络中介导肝损伤,大量的 TNF- α 会引起肝细胞脂肪变性、炎症及坏死等,刺激肝细胞增生,抑制胶原酶活性,促进肝纤维的形成;同时,还能与 IL-6,IL-1 β 等其他炎性因子相互激发,进一步加重肝损伤^[17]。洪连各剂量组均可显著降低肝损伤小鼠血清 TNF- α 水平,同时下调肝组织 TNF- α mRNA 表达,表明洪连还可通过抑制 TNF- α mRNA 表达,降低血清中 TNF- α 水平,从而减轻肝细胞损伤。

洪连抗肝损伤的有效成分仍有待进一步探索。以往文献显示其主要成分为黄酮类化合物,如木犀草素、柯伊利素及其糖苷^[18-19],本课题组目前已开始对洪连的化学成分进行提取分离,并获得了部分黄酮类化合物,下一步将开展其抗肝损伤活性成分的研究。

[参考文献]

[1] 王萍. 茵陈五苓散加味治疗重度黄疸型肝炎疗效分析[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(1):55-56.

[2] 李佳. 茵陈蒿汤治疗急性黄疸型肝炎(湿热蕴结证)的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2009.

[3] 宋仕军,李忠廉,张西波,等. 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸

大鼠肝细胞中 IRE1 α 蛋白表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2016,24(16):2520-2524.

[4] 许朝龙,邬善敏,苗志钊,等. 小檗碱对梗阻性黄疸大鼠肝细胞线粒体能量代谢的保护作用[J]. 武汉大学学报:医学版,2016,37(2):183-186.

[5] 李洁,窦蕾. 茵陈五苓散联合蓝光治疗新生儿黄疸 37 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2016,25(10):107.

[6] 刘利敏. 藏药短管兔耳草总黄酮抗炎解热镇痛作用研究[D]. 西宁:青海大学,2010.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药出版社,2015:266.

[8] 刘利敏,朱俊博,戴亚妮,等. 藏药短管兔耳草总黄酮抗炎作用研究[J]. 中国药师,2010,13(4):503-505.

[9] 曾金祥,许兵兵,李敏,等. 藏药短管兔耳草醇提物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究[J]. 中国新药杂志,2015,24(21):2489-2493.

[10] 朱继孝,张红阳,李雪微,等. 两种兔耳草对四氯化碳致肝损伤小鼠保护作用的比较研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(2):210-214.

[11] 肖小华,徐丽瑛,周艳艳,等. 栀子苷和西红花苷 I 对 ANIT 致小鼠肝损伤的保肝作用研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(7):1600-1601.

[12] 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,2012:18.

[13] 中国科学院西北高原生物研究所. 藏药志[M]. 西宁:青海人民出版社,1991:447.

[14] 肖小华,姚闽,徐丽瑛,等. 联苯双酯和齐墩果酸对 ANIT 致小鼠、大鼠肝损伤的作用研究[J]. 中华中医药学刊,2015,32(1):20-24.

[15] Kobayashi M,Higuchi S,Mizuno K,et al. Interleukin-17 is involved in alphanaphthylisothiocyanate-induced liver injury in mice[J]. Toxicol,2010,275(1/3):50-57.

[16] 陈新瑜,李小清,况舸,等. 退黄合剂对 ANIT 致胆汁淤积性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中医急症,2014,23(9):1614-1617.

[17] 熊章鄂,仝巧云,郑世华,等. 二苯乙烯苷对急性酒精性肝损伤小鼠炎症相关因子的影响[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(36):3649-3655.

[18] 郝峰,邓君,王彦涵. 藏药短管兔耳草的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(7):869-871.

[19] 史高峰,黄新异,鲁润华. 藏药短管兔耳草的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(2):164-165.

[责任编辑 张丰丰]

• 144 •