

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.011

毛菊苣醇提物对高脂血症性脂肪肝大鼠作用机制初探

王小芬¹ 张艳红² 黄燕娟¹ 尚靖³ 杨洁⁴

(1 上海健康职业技术学院 上海 200237; 2 新疆石河子质量与计量检测所 新疆 石河子 832000;

3 中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210038; 4 新疆大学生命科学与技术学院 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:目前,国内外研究集中在毛菊苣降糖降脂方面的作用,并已有相关药物上市,但实验表明毛菊苣在保肝降脂作用方面也具有很好的效果,本文旨在探讨毛菊苣醇提物治疗高脂血症性脂肪肝的作用机制。**方法:**采用高脂饮食喂饲大鼠复制高脂血症性脂肪肝大鼠模型,实验分组为模型组、毛菊苣醇提物治疗高剂量组和低剂量组、苯扎贝特对照组和正常对照组;以高、低剂量毛菊苣醇提物进行干预,然后测定各组大鼠血清及肝组织中乳酸脱氢酶(LDH)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、丙二醛(MDA)等指标的含量。**结果:**模型组大鼠血清及肝组织中 LDH、TG、TC、LDL、MDA 等活性均较正常组明显升高($P<0.05$),说明高脂饲料造模成功;与模型组比较,测得各治疗组大鼠血清、肝组织中相应指标均明显降低($P<0.05$;或 $P<0.1$);毛菊苣醇提物高剂量组与阳性对照组相比无显著差异。**结论:**实验结果表明:通过高脂饮食饲喂 SD 大鼠建立高脂血症动物模型的实验是成功的;同时,毛菊苣醇提物能够使脂肪肝大鼠的体重降低,降低肝脏脂肪性病变,降低脂肪肝大鼠血清 ALT、AST 含量,降低大鼠血清 TC、TG、LDL-c,升高 HDL-c;对模型 SD 大鼠肝脏中异常升高的 MDA、LDH、LD 均有明显的降低作用;形态学检查显示,醇提物高剂组肝脏脂变程度明显减轻,脂滴数量减少,提示该药物具有保肝降脂的药理作用。

关键词:毛菊苣;高脂血症;脂肪肝;大鼠

中图分类号:Q95-3, R589.2, R965.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)19-3642-04

The Mechanism Underlying the Therapeutic Effect of Alcohol Extract of Cichorium Glundulosum Boiss et Hout on Hyperlipidemia in Rats

WANG Xiao-fen¹, ZHANG Yan-hong², HUANG Yan-juan¹, SHANG Jing³, YANG Jie⁴

(1 Shanghai Academy of Health Sciences, Shanghai, 200237, China; 2 Xinjiang Shihezi quality and measurement test, Xinjiang, Shihezi, 832000, China; 3 Drug Screening Center, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210038, China;

4 Xinjiang University Urumuqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: Cichorium glundulosum Boiss et Hout has been well demonstrated to have a role in decreasing blood glucose and lipid levels and some related drugs have been available on the market. In the hyperlipidemia-induced fatty liver disease, it has also been demonstrated to be of curative effect. The current study aims to discuss the underlying mechanism with alcohol extract of Cichorium glundulosum Boiss et Hout in hyperlipidemia rats. **Methods:** High fat diet feeding was used to create hyperlipidemia-induced fatty liver disease model in rats. The experimental rats were divided into model group, treatment groups (the alcohol extract of Sample with high and low group), control group with Benzalkonium Bate and normal control group. And then the levels of LDH, LDL, TG, TC, MDA and LD in serum and liver tissue were measured. **Results:** The LDH, TG, TC, LDL, MDA and LD levels in model group were higher than those in normal group obviously ($P<0.05$). Compared with the model group, the corresponding indicators were significantly reduced in the treated group ($P<0.05$; or $P<0.1$). The alcohol extract of Sample with high group was no significantly different compared with that of positive control group(the Benzalkonium Bate group). **Conclusions:** High-fat diet feeding can be used for the establishment of experimental animal model of hyperlipidemia in SD rats; the alcohol extract of Cichorium glundulosum Boiss et Hout can lead to weight loss, reduce hepatic steatosis, decrease serum ALT, AST, TC, TG and LDL-c, increase HDL-c and suppress the abnormally elevated MDA, LDH, LD in SD rat liver, suggesting it has the pharmacological effects.

Key words: Cichorium glundulosum Boiss et Hout; Hyperlipidemia; Fatty liver; Rats

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R589.2, R965.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3642-04

前言

毛菊苣(Cichorium glundulosum Boiss et Hout.)是菊科菊苣

作者简介:王小芬(1981-),女,硕士研究生,

E-mail:susei-ang@163.com

(收稿日期:2013-12-26 接受日期:2014-01-25)

属的一年生或二年生草本植物,根粗壮,圆锥状,全株被粗毛,叶全缘,卵形,基部半包茎,花与菊苣相似,主要分布于新疆的南部。毛菊苣是维吾尔族习用药材,维吾尔称卡申纳,《维吾尔药志》上有记载:“菊苣可入药,有清肝利胆、健胃消食、利尿消肿之功效,用于湿热黄疸、胃痛食少、水肿尿少等症。”^[1-7]。

目前,国内外对菊苣的研究主要集中在菊苣利尿降糖方

面,对于毛菊苣的研究也仅限于此。因此,本实验在成功建立高脂 SD 大鼠模型的基础之上,以临床常用降脂药物苯扎贝特为阳性对照,对模型 SD 大鼠分正常对照组、模型对照组、阳性对照组、毛菊苣醇提取物高剂组和低剂组进行毛菊苣降脂作用的实验研究,毛菊苣醇提取物体内实验的剂量是通过体外肝细胞药理实验初筛确定的,因此,通过一系列的体内外实验,最终能够为进一步研究毛菊苣保肝降脂作用提供较好的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验药物 毛菊苣醇提取物,为深绿色稠膏,由本实验室制备(中国药科大学生药实验室,课题组监制)。实验时,采用 0.5%的羧甲基纤维素钠将毛菊苣醇提取物配制所需浓度的混悬液。苯扎贝特片:天士力有限公司,批号为 06050103。实验时用 0.5%的羧甲基纤维素钠配制所需浓度的混悬液^[8]。

1.1.2 实验动物 健康雄性 SD 大鼠 60 只,体重 180 g~200 g,由江苏省青龙山实验动物中心提供。

1.1.3 主要试剂 LDH 试剂盒(批号:20060906)、MDA 试剂盒(批号:20060906)、考马斯亮蓝试剂盒(批号:20060110)均由南京建成生物工程研究所提供。

1.1.4 主要仪器 Safire2 型微孔板酶联免疫检测仪,瑞士 TECAN 公司;BS210S 电子天平,德国 Sartorius 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 按文献方法^[9-13]SD 大鼠自由饮水进食,饲养于明暗各 12 h 的清洁级动物实验室内,正常喂养 1 周后,随机分为 5 组:(1)正常对照组:灌服生理盐水;(2)模型对照组:灌服 0.5%的羧甲基纤维素钠混悬液;(3)毛菊苣低剂量组(简称低剂组):每日用药剂量为 4.8 g/kg;(4)毛菊苣高剂量组(简称

高剂组):每日用药剂量为 9.6 g/kg;(5)阳性对照组:每日用药剂量为 100 mg/kg;各组 1 次/d 灌胃,每次用药体积均按 1 ml/100 g 体重计算。

1.2.2 模型复制及标本制作 按文献方法^[9-13]除正常组喂饲普通饲料外,其余各组均喂饲高脂饲料。同时,各治疗组灌服对照药或治疗药,正常镜下观察肝组织形态变化。

1.2.3 高脂饲料配方 按文献方法^[9-13]胆固醇 1%,10%猪油,胆盐 0.5%,奶粉 5%,蛋黄粉 3%,糖 5%,甲基硫氧嘧啶 0.2%,基础饲料 75.3%。

1.2.4 体重测定 分别在实验的第 0、6、12、18、24 d 称取体重,观察大鼠生长情况。

1.2.5 血清 ALT、AST 及脂质含量 按文献方法^[9-13]末次给药后禁食 12 h 后,大鼠股静脉取血,分离血清,检测大鼠血清中 ALT、AST 含量及 TG、TC、HDL-c、LDL-c 水平。

1.2.6 肝脏指数及肝匀浆中 MDA、LDH、LD 含量 按文献方法^[9-13]取大鼠左叶肝组织 0.2 g,制成 10%生理盐水匀浆液,离心后取上清液,按试剂盒说明测定。

1.2.7 形态学检查 按文献方法^[13,14]取左叶肝组织,用 10%甲醛固定,HE 染色后进行光镜检查。

1.2.8 统计学处理 实验数据采用 SPSS12.0 软件进行统计分析,用(均数±标准差)即($\bar{x} \pm s$)表示,同时多组比较采用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 对体重的影响

实验期间,正常组大鼠体重持续增加,模型组大鼠体重相对呈下降趋势,其余各组相对正常组体重增加较缓慢,但苯扎贝特组与药物高剂组相对体重增加的程度较明显,结果见表 1^[13]。

表 1 试验期间大鼠体重(g)的变化($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 1 The data of rats weight (g) ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Group	Dose (g/kg)	0d	6d	12d	18d	24d
A	0	230.5± 2.1	267.3± 12.7	277.7± 17.0	283.8± 8.3*	291.8± 10.4*
B	0	231.5± 2.1	254.5± 20.5	259.7± 4.5	264.8± 14.2	257.4± 28.7
C	0.1	226.0± 11.8	263.2± 11.0	265± 15.5	268.8± 7.3	277.3± 11.5
D	9.6	231.0± 4.2	258.3± 8.5	269.3± 14.7	277.0± 14.9	283.2± 21.8
E	4.8	226.3± 16.4	245.0± 29.2	257.0± 9.3	267.4± 10.1	267.3± 11.3

*注:A,B,C,D,E 分别代表正常组、模型组、苯扎贝特组、高剂组、低剂组;与模型比较 *P<0.05, **P<0.01(下同)

*Note:A,B,C,D,E represents the Normal Group, Model Group, Bezafibrate Group, High-dose Group, Low-dose Group; Compared with model group *P<0.05, **P<0.01(the same below)

2.2 对大鼠肝损伤的影响

模型组大鼠血清中 ALT、AST 活性增加,苯扎贝特组及药

物高低剂量组治疗大鼠血清中 ALT、AST 有显著降低,结果见表 2^[13]。

表 2 对大鼠肝损伤的影响($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 2 Effect on liver injury in rats ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Group	Dose (g/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)
A	0	76.3± 14.8**	199.3± 26.8**
B	0	268.0± 17.0	337.0± 58.0
C	0.1	87.6± 11.1**	217.8± 33.9**
D	9.6	74.8± 9.9**	174.0± 14.7**
E	4.8	89.3± 14.7**	205.8± 26.7**

2.3 对大鼠血清脂质的影响

模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-c 均明显增高, HDL-c 则明显降低。苯扎贝特及药物高剂组均明显降低大鼠 TC、TG、

LDL-c, 药物高剂组明显升高 HDL-c 含量, 提示该药物对实验性脂肪肝大鼠有一定的治疗作用, 结果见表 3^[13,14]。

表 3 对大鼠血清脂质的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 3 Effect on rat serum lipid($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	Dose(g/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/ L)	HDL-c (mmol/ L)	LDL-c (mmol/ L)
A	0	0.84± 0.13**	0.65± 0.14**	1.69± 0.17*	0.41± 0.08**
B	0	2.67± 0.47	1.87± 0.31	1.10± 0.20	2.00± 0.50
C	0.1	1.58± 0.17*	0.87± 0.12**	1.50± 0.29	0.5± 0.3**
D	9.6	1.04± 0.39**	0.63± 0.07**	1.49± 0.12*	0.5± 0.1**
E	4.8	1.78± 0.66	0.97± 0.18*	0.80± 0.28	0.8± 0.3**

2.4 对大鼠肝脏指数及肝匀浆中 MDA、LDH、LD 的影响

模型组大鼠肝脏 MDA、LDH、LD 明显增加, 苯扎贝特组及

药物高剂组大鼠 MDA、LDH、LD 活性有不同程度的降低, 提示药物高剂组对实验性脂肪肝大鼠有一定治疗作用, 结果见表 4^[13]。

表 4 对大鼠肝匀浆中 MDA、LDH、LD 的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 4 The effect of MDA、LDH、LD In rat liver homogenate($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	Dose(g/kg)	MDA(nmol/mg)	LDH(U/gprot)	LD(mmol/gprot)
A	0	0.67± 0.14**	1053± 161**	0.31± 0.07**
B	0	1.32± 0.18	1912± 185	0.78± 0.14
C	0.1	0.80± 0.13*	1221± 82**	0.38± 0.08*
D	9.6	0.81± 0.08*	1333± 185*	0.47± 0.10*
E	4.8	0.99± 0.13	1588± 195	0.57± 0.05

2.5 肝脏病理改变观察

镜下观察病理切片显示: 正常组大鼠肝组织结构清晰、完整, 肝小叶结构正常; 模型组大鼠肝细胞出现少量肝细胞坏死, 绝大多数肝细胞内有明显脂肪变性, 并且出现部分脂滴融合(见图 B 中白色的大脂滴空泡), 为脂肪变性明显表征; 苯扎贝

特组仅少量肝细胞有脂滴空泡, 核清晰, 显示, 明显改善模型大鼠肝细胞脂肪病变结果; 而药物治疗高剂量组大鼠肝结构清晰, 脂滴数量较模型组明显减少, 镜下可见清晰的细胞核, 与模型组相比, 低剂组、高剂组与阳性对照组大鼠肝脂变程度均有显著的改善。结果见图 1^[14]。

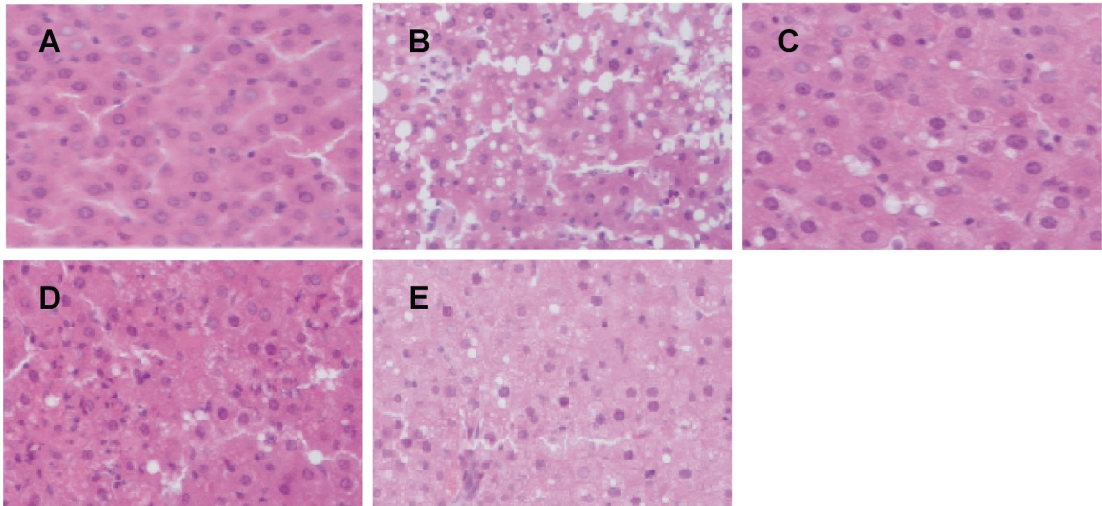


图 1 大鼠肝组织切片镜检结果

A. 正常组: 大鼠肝脏无异常病变; B. 模型组: 大鼠肝小叶中央静脉周围大量脂肪细胞变性, 多为脂滴性脂肪变, 细胞内有大小不等的脂滴将细胞核推向一侧; C. 苯扎贝特组: 大鼠肝小叶中央静脉周围有中等程度肝细胞脂肪变, 脂变数量明显少于模型组; D. 低剂组: 与模型比较脂滴明显减少, 但仍有部分脂肪变细胞; E. 高剂组: 视野内有少量脂肪变细胞, 与模型组比较, 脂肪变的少量细胞脂滴也明显较小

Fig. 1 Microscopic examination of rat liver tissue

A.No abnormal lesions in rat liver; B.Extensive fat degeneration in lobule cells around the central vein in model group, most of which is lipid droplet steatosis with intracellular lipid droplets of varying sizes pushing the nucleus aside; C.Moderate hepatic steatosis in rat hepatic lobule around the central vein in the Benzalkonium Bate group. Fatty change was significantly less than that in model group; D.Compared with the model group, lipid droplets in the treatment group with low dose of Cichorium glandulosum Boiss et Hout was decreased; E.There was few hepatic steatosis in the treatment group with high dose of Cichorium glandulosum Boiss et Hout, and if any, the lipid droplets were significantly smaller compared with those in the model group

3 讨论

肝脏除部分合成磷脂和胆固醇外,在长期大量摄入高脂饮食时,过量合成的胆固醇会合成甘油三酯,再与肝细胞粗面内质网上合成的载脂蛋白结合,形成极低密度脂蛋白—甘油三酯(LDL-c)释放入血,当这两个指标中的任何一项超过正常水平时均可导致甘油三酯在肝细胞内质网堆积而发生脂肪肝。同时,当肝脏因外界因素受损时,比如药物因素或者饮食因素等,均会使血液中 ALT、AST 异常升高;肝脏脂肪变时,血液中 TC、TG、HDL-c、LDL-c 也会有不同程度的改变,这些指标可以用来评价肝脏细胞受损程度^[12-14]。

研究表明,自由基脂质过氧化与肝脏损伤密切相关,而丙二醛(MDA)为细胞发生脂质过氧化的产物之一,因此测定MDA 常可反映细胞脂质过氧化程度,从而间接反映细胞受损程度。本实验结果表明,毛茛苣醇提取物可降低由高脂饮食引起的SD大鼠脂肪肝模型的血清TG、TC、LDH等指标,提示该药物具有降脂的药理作用;同时该药物可以降低受损肝细胞中的MDA和LD的含量,提示该药物具有保肝的作用^[14-16]。

动物实验研究结果表明,毛茛苣醇提取物能够改善脂肪肝大鼠的体重降低,降低大鼠血清TC、TG、LDL-c,升高HDL-c,降低肝脏脂肪性病变,降低脂肪肝大鼠血清ALT、AST含量,对模型SD大鼠肝脏中异常升高的MDA、LDH、LD均有明显的降低作用;形态学检查显示,醇提取物高剂组肝脏脂变程度明显减轻,脂滴数量减少,与体外细胞模型实验结果一致。根据上述结果,推测毛茛苣醇提取物对脂肪肝细胞的保护作用可能与其保护细胞膜结构,保护细胞器免受损害,阻止膜脂质过氧化有关,其确切的作用机制还有待进一步的深入研究^[17-24]。

本研究旨在探讨毛茛苣保肝降脂的作用,目前,国内外的研究集中在对茛苣降糖降脂作用以及降尿酸作用方面,而茛苣与毛茛苣在《中华人民共和国药典2005》统称为“茛苣”,已有的部分研究发现毛茛苣在保肝降脂方面具有较好的作用,并且已经推出以毛茛苣为主要成分的具有治疗肝炎的作用的制剂——卡森冲剂。但是系统的对其有效作用部位的筛选工作目前还没有具体展开。本研究确定出毛茛苣具有保肝降脂作用的有效部位,以此能够对其有效部位及有效成分的开发做一参考,对毛茛苣新疗效的开发做一前瞻性的探索研究。

参考文献(References)

- [1] 中国国家药典委员会,《中华人民共和国药典》(第一部)[S]. 中国:化学工业出版社,2005. 217-219
Chinese Pharmacopoeia Commission,《Chinese Pharmacopoeia》(Part I)[S]. China: Chemical Industry Press, 2005. 217-219
- [2] Augustin J. Optimization of isolation of inulin from Cichorium intybus L. and some of its uses in social practice [J]. Ceska Slov Farm, 2005, 54(3): 145-150
- [3] Petrovic J. Antibacterial activity of Cichorium intybus [J]. Fitoterapia. 2004, 75(7-8): 737-739
- [4] 游凯. 贝特类调脂药调脂效果的评价及地位[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 6: 475-478
You Kai. The Evaluation and status of the Fibrates regulating lipid effect[J]. Chin J Cardiol, 2006, 6: 475-478
- [5] 孔悦, 张冰, 刘小青, 等. 茛苣提取物对高甘油三酯、高尿酸并高血糖

血症大鼠影响的试验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(6): 379-381

- Kong Yue, Zhang Bing, Liu Xiao-qing, et al. Chicory extract on high triglycerides, high uric acid and hyperglycemia Experimental Study in Rats [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2005, 20(6): 379-381
- [6] 张冰, 刘小青, 胡京红, 等. 茛苣提取物 amyirin 对家兔主动脉平滑肌细胞膜微粘度的影响[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(2): 170-172
Zhang Bing, Liu Xiao-qing, Hu Jing-hong, et al. The effect of Chicory Extract amyirin on rabbit aortic smooth muscle cell membrane micro viscosity[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 1999, 15(2): 170-172
- [7] 李鹏, 赵红, 吴远芳, 等. 茛苣的生药鉴定[J]. 农垦医学, 2001, 23(3): 149-151
Li Peng, Zhao Hong, Wu Yuan-fang, et al. Crude drug identification of Chicory [J]. Agricultural Reclamation Medicine, 2001, 23 (3): 149-151
- [8] 赵润生, 张一昕, 苗卉, 等. 消痰化痰方对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞凋亡和 Caspase3 蛋白表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20 (8): 1948-1949
Zhao Run-sheng, Zhang Yi-xin, Miao Hui, et al. Nonalcoholic fatty liver disease on the stasis phlegm elimination party and Caspase3 rat hepatocyte apoptosis protein expression [J]. Li Shizhen Medicine and Materia Medica Research, 2009, 20(8): 1948-1949
- [9] 张玉峰, 陈文慧. 非酒精性脂肪肝动物模型造模方法的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(2): 123-125
Zhang Yu-feng, Chen Wen-hui. Non-alcoholic fatty liver disease animal model studies modeling methods [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2002, 12(2): 123-125
- [10] 钟岚, 范建高. 非酒精性脂肪肝动物模型 [J]. 国外医学: 消化系疾病分册, 1999, 19(3): 175-178
Zhong Lan, Fan Jian-gao. Non-alcoholic fatty liver disease animal model[J]. International Journal of Disease, 1999, 3: 175-178
- [11] 倪鸿昌, 李俊, 金涌, 等. 大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(6): 703-706
Ni Hong-chang, Li Jun, Jin Yong, et al. Effects of XCHT and bupleurum root-scutellaria root on hepatocyte injury model induced by CCl4 in vitro [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2004, 20(6): 703-706
- [12] 李文彪, 王毅仁. 清源调脂胶囊治疗高脂血症性脂肪肝实验研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(3): 159-161
Li Wen-biao, Wang Yi-ren. The experimental study of Qingyu antiaozhi Capsule treatment of hyperlipidemia fatty liver [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2001, 11(3): 159-161
- [13] 时艳, 许惠琴. 脂肪肝灵对实验性大鼠脂肪肝的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(6): 77-79
Shi Yan, Xu Hui-qin. Fatty liver spirit research on the role of experimental rats with fatty liver [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2005, 21(6): 77-79
- [14] 杨牧祥, 张一昕, 王占波, 等. 脂肝泰胶囊对高脂血症性脂肪肝大鼠肝脏形态学改变的影响[J]. 疑难病杂志, 2002, (03): 130-132

- [12] Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V, et al. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30(7): 1111-1118
- [13] Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, et al. Psychosocial factors and asthma in a community sample of older adults [J]. *J Psychosom Res*, 2007, 62(3): 357-361
- [14] Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Asthma in relation to personality traits, life satisfaction, and stress: a prospective study among 11000 adults[J]. *Allergy*, 2001, 56(10): 971-977
- [15] Goodwin RD, Eaton WW. Asthma and the risk of panic attacks among adults in the community [J]. *Psychol Med*, 2003, 33 (5): 879-885
- [16] Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community [J]. *Psychol Med*, 2004, 34(8): 1465-1474
- [17] Tonelli LH, Holmes A, Postolache TT. Intranasal immune challenge induces sex-dependent depressive-like behavior and cytokine expression in the brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(5): 1038-1048
- [18] Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1024(12): 138-146
- [19] Chrousos GP. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(5): 275-279
- [20] Chida Y, Sudo N, Sonoda J, et al. Early-life psychological stress exacerbates adult mouse asthma via the hypothalamus- pituitary-adrenal axis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4): 316-22
- [21] Wright RJ. Stress and atopic disorders [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(6): 1301-1306

(上接第 3645 页)

- Yang Mu-xiang, Zhang Yi-xin, Wang Zhan-bo, et al. Fatty liver capsule on hyperlipidemia fatty liver rat liver changes in morphology [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2002, 03: 130-132
- [15] 杨牧祥, 张一昕, 王占波, 等. 脂肝泰胶囊对高脂血症性脂肪肝大鼠胰高血糖素及胰岛素含量的影响 [J]. *山东中医杂志*, 2002(03): 39-42
- Yang Mu-xiang, Zhang Yi-xin, Wang Zhan-bo, et al. Fatty liver capsule on hyperlipidemia fatty liver rats glucagon and insulin levels [J]. *Shandong traditional Chinese medicine journal*, 2002, 03: 39-42
- [16] 张一昕, 杨牧祥, 王占波, 等. 脂肝泰胶囊对高脂血症性脂肪肝大鼠血清和肝组织 SOD, CAT 活性及 MDA 含量的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(12): 35-38
- Zhang Yi-xin, Yang Mu-xiang, Wang Zhan-bo, et al. Fatty liver capsule on hyperlipidemia fatty liver rats serum and liver tissue SOD, CAT activity and MDA content [J]. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2002, 8(12): 35-38
- [17] 杨牧祥, 张一昕, 王占波, 等. 脂肝泰胶囊对高脂血症性脂肪肝大鼠血清和肝脏游离脂肪酸的影响 [J]. *中国医药学报*, 2003, 18(1): 6-8
- Yang Mu-xiang, Zhang Yi-xin, Wang Zhan-bo, et al. Fatty liver capsule on hyperlipidemia fatty liver rats serum and liver of free fatty acids [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2003, 18(1): 6-8
- [18] 杨牧祥, 张一昕, 李万辉, 等. 脂肝泰胶囊对高脂血症性脂肪肝大鼠血浆 ET-1 含量的影响[J]. *中国全科医学*, 2002, 5(8): 610-611
- Yang Mu-xiang, Zhang Yi-xin, Li Wan-hui, et al. Fatty liver capsule on hyperlipidemia fatty liver rats plasma ET 1 levels [J]. *Chinese General Practice*, 2002, 5(8): 610-611
- [19] 范建高, 曾民德, 王国良. 脂肪肝的发病机制 [J]. *世界华人消化杂志*, 1999, 7(1): 75-76
- Fan Jian-gao, Zeng Min-de, Wang Guo-liang. The pathogenesis of fatty liver[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 1999, 7(1): 75-76
- [20] 戴宁, 曾民德, 李继强, 等. 非酒精性脂肪肝病肝细胞色素 P450II E1 的表达与氧化抗氧化的关系 [J]. *中华肝脏病杂志*, 1999, 7(2): 104-106
- Dai Ning, Zeng Min-de, Li Ji-qiang, et al. Correlation between hepatocyte cytochrome P450 II E1 expression and oxidation, antioxidation in rat nonalcoholic steatosis model [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 1999, 7(2): 104-106
- [21] 滕宇, 张秋菊, 齐治家. 中药抗脂肪肝的研究进展[J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2004, 3(12-02): 97-101
- Teng Yu, Zhang Qiu-ju, Qi Zhi-jia. Development of Study on Treatment of Adiposis Hepatica with Chinese Medicine[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (Clinical Medicine)*, 2004, 3(12-02): 97-101
- [22] 鄂征. 组织培养技术及其在医学研究中的应用[M]. 中国: 协和医科大学出版, 2004: 204-208
- E Zheng. Tissue culture technology and its application in medical research [M]. China: Peking Union Medical College Press, 2004: 204-208
- [23] Ozdemirer G, Aykac G, Uysal M, et al. Liver lipid peroxidation and glutathione -related defence enzyme system in mice treated with paracetamol[J]. *J Appl Toxicol*, 1994, 14: 297-299
- [24] Tony KT, Andre C, Gary FL, et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284: 863-873