

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.05.0573

• 短篇论著 •

## 黄芪多糖对非酒精性脂肪肝病大鼠的治疗作用

袁前发, 唐思梦, 陈思羽, 杨泽民\*

广东药科大学基础学院生物化学与分子生物学系, 广州 510006

**[摘要]** **目的** 研究黄芪多糖(APS)对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝病(NAFLD)大鼠的治疗作用。**方法** 取36只雄性SD大鼠随机分为正常对照组(8只)和疾病模型组(28只),疾病模型组大鼠给予高脂饲料喂养6周建立NAFLD大鼠模型。取其中25只NAFLD模型大鼠随机分为NAFLD模型组(7只)、辛伐他汀组(9只,  $6.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  辛伐他汀灌胃给药)和APS组(9只,  $700 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  APS灌胃给药),正常对照组和NAFLD模型组大鼠给予相同体积双蒸水灌胃,各组均连续灌胃8周。比较各组大鼠的饮水量、能量摄入量、饮水量、排泄量和血清生物化学指标。采集大鼠肝脏组织计算肝脏指数,测定肝组织中总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)含量,并于光学显微镜下观察肝脏组织结构和细胞形态。**结果** NAFLD模型组大鼠的能量摄入量高于正常对照组( $P < 0.05$ ),饮水量、饮水量和排泄量均低于正常对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。辛伐他汀组和APS组大鼠的饮水量、能量摄入量、饮水量和排泄量与NAFLD模型组相比差异均无统计学意义,且两组间差异也均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。与NAFLD模型组相比,辛伐他汀和APS组大鼠血清TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇和丙二醛含量均降低( $P$ 均 $< 0.05$ ),高密度脂蛋白胆固醇含量和总超氧化物歧化酶活性均增加( $P$ 均 $< 0.05$ ),且肝组织中TC和TG含量以及肝脏指数和肝细胞内脂滴数目、脂滴面积均下降( $P$ 均 $< 0.05$ )。APS组大鼠血清中葡萄糖、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平均低于NAFLD模型组( $P$ 均 $< 0.05$ ),但辛伐他汀组与NAFLD模型组相比差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。**结论** APS可有效调节NAFLD大鼠的血清葡萄糖、血脂和肝脏脂滴水平,其机制可能与APS的抗氧化作用有关。

**[关键词]** 非酒精性脂肪肝; 黄芪多糖; 辛伐他汀; 血糖; 脂类

**[中图分类号]** R 575.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)05-0573-06

### Therapeutic effect of astragalus polysaccharides on nonalcoholic fatty liver disease in rats

YUAN Qian-fa, TANG Si-meng, CHEN Si-yu, YANG Ze-min\*

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic College, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the therapeutic effect of astragalus polysaccharides (APS) on high fat-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. **Methods** Totally 36 male SD rats were randomized into normal control group ( $n=8$ ) and disease model group ( $n=28$ ). The rats in the disease model group were fed with high-fat diet for 6 weeks to establish rat model of NAFLD. Twenty-five of 28 NAFLD model rats were randomized into NAFLD model group ( $n=7$ ), simvastatin group ( $n=9$ , intragastric administration of simvastatin [ $6.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]) and APS group ( $n=9$ , intragastric administration of APS [ $700 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]). The rats in the normal control group and the NAFLD model group were intragastrically given the same volume of double distilled water. The rats in each group were continuously fed for 8 weeks. The dietary intake, energy intake, drinking water, excretion and serum biochemical parameters were compared between the four groups. Liver tissues were collected to calculate the liver index and measure the contents of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG). The liver tissue structure and cell morphology were observed under the optical microscope. **Results** The energy intake of rats in the NAFLD model group was significantly higher than that in the normal control group ( $P < 0.05$ ), and

**[收稿日期]** 2017-09-16 **[接受日期]** 2018-01-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81102703),广东省自然科学基金(2017A030313837),广东省科技计划项目(2013A032500005),广东药学院科技处-第一医院联合自然科学基金培育基金(GYFYLH201303). Supported by National Natural Science Foundation of China (81102703), Natural Science Foundation of Guangdong Province (2017A030313837), Science and Technology Plan Projects of Guangdong Province (2013A032500005), and Natural Science Combination Fostering Program of Science and Technology Department-First Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (GYFYLH201303).

**[作者简介]** 袁前发, 硕士生. E-mail: 13246871896@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 020-39352192, E-mail: yzm3102001@gmail.com

the dietary intake, drinking water and excretion were significantly lower than those in the normal control group (all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in dietary intake, energy intake, drinking water or excretion between the simvastatin, APS and NAFLD model groups (all  $P > 0.05$ ). Compared with the NAFLD model group, serum levels of TC, TG, low-density lipoprotein-cholesterol and malondialdehyde were significantly decreased, and the level of high-density lipoprotein-cholesterol and the activity of total superoxide dismutase were significantly increased in the APS and simvastatin groups (all  $P < 0.05$ ). The contents of TC and TG in liver tissues, and the number and area of lipid droplets in hepatocytes were significantly decreased in the APS and simvastatin groups versus the NAFLD model group (all  $P < 0.05$ ). The serum levels of glucose, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were significantly lower in the APS group than those in the NAFLD model group (all  $P < 0.05$ ), while there were no significant differences between the NAFLD model group and the simvastatin group (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** APS can effectively regulate the levels of serum glucose, blood lipids and hepatic lipid droplets in NAFLD rats, which may be related to the antioxidant effect of APS.

**[Key words]** nonalcoholic fatty liver; astragalus; simvastatin; blood glucose; lipids

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(5): 573-578]

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指无过量酗酒史而出现以肝脏细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征, 主要包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎相关性肝硬化。随着社会生活水平的提高和饮食结构的改善, 其发病率逐年升高且呈低龄化趋势<sup>[1]</sup>。目前临床用于治疗 NAFLD 的药物主要是他汀类药物, 但动物实验表明, 其在改善 NAFLD 的脂代谢的同时可使血脂更集中于肝脏代谢, 反而加重了对肝功能的损害<sup>[2]</sup>。因此, 目前对 NAFLD 的治疗仍缺乏有效手段。随着传统医药的发展, 近年来我国中草药治疗 NAFLD 逐渐引起了人们的关注。

黄芪多糖 (astragalus polysaccharides, APS) 是从中药黄芪干燥根中提取的大分子多糖成分, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗衰老等功效。有研究显示, APS 能调节高脂血症大鼠和 NAFLD 大鼠的血脂水平<sup>[3-4]</sup>, 但缺乏进一步的机制研究。研究发现 APS 注射液能通过降低肝脏的炎症反应治疗 NAFLD 模型大鼠<sup>[5]</sup>。近年来有研究显示氧化应激可能与 NAFLD 的发生密切相关<sup>[6]</sup>, 然而 APS 通过抗氧化途径治疗 NAFLD 的报道很少。本实验拟通过高脂饮食诱导 NAFLD 大鼠模型观察 APS 的治疗作用, 并通过抗氧化途径探讨 APS 对 NAFLD 大鼠的治疗机制。

## 1 材料和方法

1.1 试剂与仪器 APS (批号: RL20150412, 西安瑞林生物科技有限公司) 是从陕西黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. Shaanxi] 中

采用超声波水提的方法获得, 紫外分光光度法检测其总多糖含量为 70%。辛伐他汀片 (20 mg/片, 批号: M004168, 杭州默沙东制药有限公司)。药物配制 (日剂量): 取辛伐他汀片 0.4 g、APS 颗粒 5.84 g 分别溶于 19.14 mL、19.2 mL 双蒸水中配制成混悬液。

血糖检测试剂盒、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 检测试剂盒、三酰甘油 (triglyceride, TG) 检测试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 检测试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 检测试剂盒、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 检测试剂盒、天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 检测试剂盒均购于深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒和总超氧化物歧化酶 (total superoxide dismutase, T-SOD) 检测试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。BS-180 型全自动生化分析仪购于深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, AA63/UV1800 型紫外可见分光光度计购于上海棱光技术有限公司。

1.2 实验动物与分组 36 只无特定病原体级雄性 SD 大鼠, 8 周龄, 体质量为 195~200 g, 随机分为正常对照组 (8 只) 和疾病模型组 (28 只)。疾病模型组大鼠采用高脂饲料喂养 6 周后, 随机选取 3 只取其肝脏行病理切片观察。单位面积超过 1/3 的肝细胞发生脂肪变性且肝细胞明显肿大则判定 NAFLD 大鼠模型构建成功<sup>[7]</sup>。造模成功后, 将 25 只 NAFLD 大鼠再随机分为

NAFLD 模型组 (7 只)、辛伐他汀组 (9 只) 和 APS 组 (9 只)。辛伐他汀组和 APS 组大鼠分别每天灌胃给予辛伐他汀 6.7 mg/kg (按临床剂量每天 40 mg/60 kg 折算, 并结合预实验结果和文献 [8] 确定) 和 APS 700 mg/kg (结合预实验结果和文献 [9] 确定), 正常对照组和 NAFLD 模型组大鼠给予相同体积双蒸水灌胃, 连续灌胃 8 周。实验期间, 每 3 d 测 1 次体质量和饮水量, 每 2 d 测 1 次饮水量和排泄量。大鼠实验获得广东药科大学实验动物伦理委员会授权, 实验动物由广东药科大学实验动物中心提供 [实验动物使用许可证号: SYXK (粤) 2012-0125], 饲养环境: 温度为 22~25 °C, 相对湿度为 60%~70%, 光照周期为 12 h : 12 h。

1.3 标本采集与处理 大鼠连续灌胃 8 周后, 禁食 12 h, 称体质量; 随后用乙醚麻醉大鼠, 眼眶取血 2 mL, 将血液标本于室温静置 2 h, 600×g 离心 15 min, 取血清于 -80 °C 保存备用。取血后处死大鼠, 取肝脏和脾脏组织称质量并拍照, 计算肝脏指数和脾脏指数, 肝脏或脾脏指数 (%) = (肝或脾质量/体质量) × 100%。将肝脏组织分成 2 份, 1 份置于 4% 的多聚甲醛溶液中固定, 另 1 份和脾脏组织一起直接用液氮速冻后于 -80 °C 保存。

1.4 大鼠血清指标测定 用 BS-180 型全自动生化分析仪测定大鼠血清中葡萄糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的含量及 ALT 和 AST 的活性, MDA 含量的检测采用硫代巴比妥酸法, T-SOD 活性的测定采用羟胺法。操作方法均严格按照试剂盒说明和仪器操作说明进行。

1.5 大鼠肝组织中 TC、TG 含量测定 取 -80 °C 保存的大鼠肝组织进行匀浆, 4 °C、9 500×g 离心 10 min, 取上清液, 按试剂盒操作说明测定肝组织

中 TC 和 TG 的含量。

1.6 大鼠肝组织结构与形态学观察 取 4% 多聚甲醛溶液固定的大鼠肝脏组织, 经脱水、石蜡包埋、切片和展片处理后, 行常规 H-E 染色, 于光学显微镜下观察肝组织结构和肝细胞形态。

1.7 大鼠肝细胞脂肪变性等级评价 各组取 7 只大鼠的组织病理切片, 每张组织病理切片随机选取 5 个视野观察并计数, 取平均值, 评价肝细胞脂滴数目、脂滴面积和脂肪变性程度。肝细胞脂肪变性分级参照文献 [10] 提出的评价方法: + 表示脂肪变性程度 ≤ 25%, ++ 表示脂肪变性程度 > 25% 但 ≤ 50%, +++ 表示脂肪变性程度 > 50% 但 ≤ 75%, ++++ 表示脂肪变性程度 > 75%; 计分依次为 1~4 分。

1.8 统计学处理 采用 ImageJ 和 Eviews 8.0 软件计算肝细胞脂滴数目和面积。应用 SPSS 17.0 软件对实验数据进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用非配对 *t* 检验; 等级资料用例数表示, 组间比较采用秩和检验。统计结果使用 Origin 9.0 软件绘图。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 APS 对 NAFLD 大鼠日常指标的影响 NAFLD 模型组大鼠的能量摄入量高于正常对照组 ( $t=4.599$ ,  $P<0.05$ ), 饮水量、饮水量和排泄量均低于正常对照组 ( $t=3.020$ 、 $2.157$ 、 $2.602$ ,  $P$  均 < 0.05)。辛伐他汀组和 APS 组大鼠的饮水量、能量摄入量、饮水量和排泄量与模型组相比差异均无统计学意义, 且辛伐他汀组和 APS 组比较差异也无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。见表 1。

表 1 各组大鼠日常指标的比较

组别	饲料	饮食量 ( $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ )	能量摄入量 ( $\text{kcal} \cdot \text{d}^{-1}$ )	饮水量 ( $\text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$ )	排泄量 ( $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ )
正常对照组 $n=8$	基础饲料	10.07±0.49	31.22±1.50	14.13±0.67	6.12±0.50
NAFLD 模型组 $n=7$	高脂饲料	9.53±0.62*	41.32±1.73*	10.42±1.28*	4.07±0.33*
辛伐他汀组 $n=9$	高脂饲料	9.42±0.57*	40.36±1.92*	9.43±1.59*	4.98±0.35*
APS 组 $n=9$	高脂饲料	9.37±0.56*	39.02±1.52*	8.97±0.96*	4.26±0.84*

1 kcal=4.18 kJ. 高脂饲料供能为 4.5 kcal/g, 基础饲料供能为 3.1 kcal/g. NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖. \* $P<0.05$  与正常对照组比较

2.2 APS 对 NAFLD 大鼠血清生物化学指标的影响 NAFLD 模型组大鼠血清中 TC、TG、

LDL-C 和 MDA 含量以及 ALT、AST 和 T-SOD 活性均高于正常对照组, 且差异有统计学意义 ( $t=$

2.823、2.899、5.975、3.607、8.243、3.582、2.568,  $P$  均 $<0.05$ ), 血清中 HDL-C 含量低于正常对照组且差异有统计学意义 ( $t=4.051$ ,  $P<0.05$ )。与 NAFLD 模型组相比, 辛伐他汀组和 APS 组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 和 MDA 含量以及 T-SOD 活性均降低, 且差异均有统计学意义 ( $t_{\text{辛伐他汀组}}=2.320、2.262、4.727、2.743、2.503$ ,  $t_{\text{APS 组}}=2.677、2.405、5.615、3.102、3.452$ ;  $P$  均 $<0.05$ ), 血清中 HDL-C 含

量均增加且差异有统计学意义 ( $t_{\text{辛伐他汀组}}=2.203$ ,  $t_{\text{APS 组}}=2.128$ ;  $P$  均 $<0.05$ ), 但辛伐他汀组和 APS 组比较差异均无统计学意义 ( $P$  均 $>0.05$ )。与 NAFLD 模型组相比, APS 可降低 NAFLD 大鼠血清中葡萄糖含量和 ALT、AST 活性, 差异均有统计学意义 ( $t=2.536、2.752、5.356$ ,  $P$  均 $<0.05$ ), 而辛伐他汀组与 NAFLD 模型组比较差异均无统计学意义 ( $P$  均 $>0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠血清生物化学指标的比较

组别	$\bar{x} \pm s$				
	葡萄糖 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	TC $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	TG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	HDL-C $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	LDL-C $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$
正常对照组 $n=8$	5.83±0.72	1.73±0.13	0.84±0.14	0.94±0.09	0.40±0.04
NAFLD 模型组 $n=7$	6.43±0.78	1.91±0.12*	1.05±0.13*	0.73±0.11*	0.81±0.16*
辛伐他汀组 $n=9$	5.93±0.78	1.80±0.14 $\Delta$	0.90±0.14 $\Delta$	0.85±0.10 $\Delta$	0.62±0.09 $\Delta$
APS 组 $n=9$	5.45±0.82 $\Delta$	1.79±0.24 $\Delta$	0.92±0.12 $\Delta$	0.82±0.11 $\Delta$	0.58±0.07 $\Delta$

组别	ALT $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	AST $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	MDA $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	T-SOD $z_B/(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$
	正常对照组 $n=8$	34.37±7.16	119.81±22.53	8.44±0.57
NAFLD 模型组 $n=7$	56.11±4.86*	172.10±23.44*	10.76±0.53*	178.96±1.63*
辛伐他汀组 $n=9$	46.96±5.67	153.32±21.72	9.67±0.72 $\Delta$	185.13±1.01 $\Delta$
APS 组 $n=9$	40.21±4.05 $\Delta$	138.69±23.79 $\Delta$	9.01±0.63 $\Delta$	186.34±1.39 $\Delta$

NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; MDA: 丙二醛; T-SOD: 总超氧化物歧化酶。\* $P<0.05$  与正常对照组比较;  $\Delta P<0.05$  与 NAFLD 模型组比较

2.3 APS 对 NAFLD 大鼠肝脏形态和肝脏、脾脏指数以及肝组织中 TC、TG 含量的影响 肝脏形态学观察结果如图 1 所示。正常对照组大鼠肝脏无异常, 色泽鲜红; NAFLD 模型组大鼠肝脏质量增加, 边缘圆钝, 表面呈白色糜烂状, 属典型的肝细胞脂肪变性; 辛伐他汀组和 APS 组大鼠肝脏色泽由白色向鲜红色变化。与正常对照组相比, NAFLD 模型组大鼠体质量和肝脏指数均增加, 且差异均有统计学意义 ( $t=5.376、13.504$ ,  $P$  均 $<0.05$ ); 与 NAFLD 模型组相比, 辛伐他汀组和 APS 组大鼠体质量和肝脏指数均下降, 且差异均

有统计学意义 ( $t_{\text{辛伐他汀组}}=2.478、3.272$ ,  $t_{\text{APS 组}}=4.651、2.799$ ;  $P$  均 $<0.05$ ); 各组大鼠的脾脏指数差异均无统计学意义 ( $P$  均 $>0.05$ )。见表 3。

与正常对照组相比, NAFLD 模型组大鼠肝组织中 TC 和 TG 含量均升高, 且差异均有统计学意义 ( $t=6.027、7.164$ ,  $P$  均 $<0.05$ ); 与 NAFLD 模型组比, 辛伐他汀组和 APS 组大鼠肝组织中 TC 和 TG 含量均下降, 且差异均有统计学意义 ( $t_{\text{辛伐他汀组}}=4.801、3.769$ ,  $t_{\text{APS 组}}=4.326、4.021$ ;  $P$  均 $<0.05$ ), 但辛伐他汀组和 APS 组比较差异均无统计学意义 ( $P$  均 $>0.05$ )。见表 3。

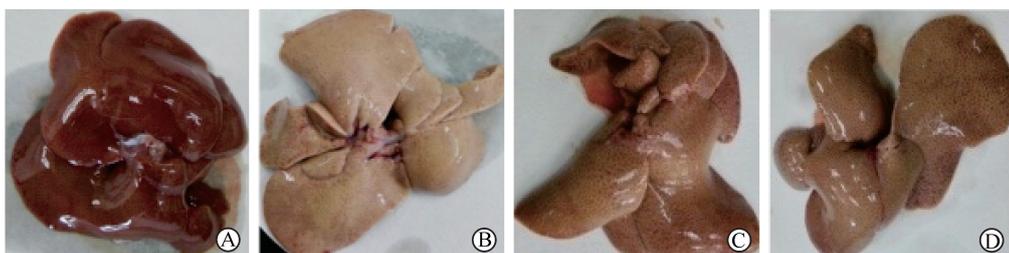


图 1 各组大鼠肝脏形态图

A: 正常对照组; B: NAFLD 模型组; C: 辛伐他汀组; D: APS 组。NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖

表 3 各组大鼠肝脏、脾脏指数和肝组织中 TC 和 TG 含量比较

组别	体质量 $m/g$	肝脏指数 (%)	脾脏指数 (%)	TC $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	TG $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$
正常对照组 $n=8$	231.48±23.65	2.33±0.18	0.15±0.01	0.06±0.01	0.12±0.03
NAFLD 模型组 $n=7$	267.29±18.56*	3.79±0.24*	0.14±0.01	0.13±0.02*	0.24±0.03*
辛伐他汀组 $n=9$	258.64±12.69 <sup>△</sup>	3.49±0.14 <sup>△</sup>	0.13±0.01	0.09±0.01 <sup>△</sup>	0.20±0.04 <sup>△</sup>
APS 组 $n=9$	247.29±17.68 <sup>△</sup>	3.40±0.32 <sup>△</sup>	0.13±0.02	0.10±0.01 <sup>△</sup>	0.20±0.05 <sup>△</sup>

NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油. \* $P<0.05$  与正常对照组比较; <sup>△</sup> $P<0.05$  与 NAFLD 模型组比较

2.4 APS 对 NAFLD 大鼠肝细胞中脂滴数目和脂滴面积的影响 正常对照组大鼠肝小叶结构清晰完整, 肝细胞呈放射性索状, 无空泡化; NAFLD 模型组大鼠肝脏组织呈现明显的病理性形态学, 肝小叶轮廓不清, 细胞内空泡化严重, 细胞核固缩, 呈炎性浸润; 辛伐他汀组和 APS 组大鼠肝脏组织的病理性形态学相比 NAFLD 模型组有不同程度改善, 细胞内空泡化明显改善 (图 2)。与正常对照组相比, NAFLD 模型组大鼠肝细胞内脂滴数目和脂滴面积均增加 ( $t=13.822、15.372$ ,  $P$  均  $<0.05$ ) ; 与 NAFLD 模型组比较, 辛伐他汀组和 APS 组大鼠肝细胞内脂滴数目和脂滴面积均减少 ( $t_{辛伐他汀组}=6.882、5.470$ ,  $t_{APS 组}=7.360、7.177$ ;  $P$  均  $<0.05$ ) , 且 APS 组比辛伐他汀组降低程度大, 但两组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) 。见图 3。

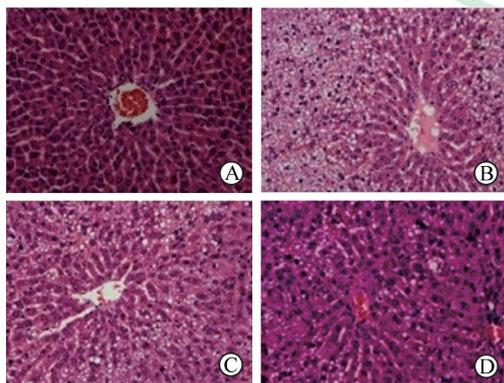


图 2 各组大鼠肝组织细胞形态学变化

A: 正常对照组; B: NAFLD 模型组; C: 辛伐他汀组; D: APS 组. NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖. H-E 染色. Original magnification:  $\times 200$

2.5 APS 对 NAFLD 大鼠肝细胞脂肪变性程度的影响 各组大鼠肝细胞脂肪变性程度见表 4。NAFLD 模型组大鼠肝细胞病变程度评分高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $Z=21.376$ ,

$P<0.05$ ) ; 与 NAFLD 模型组比, 辛伐他汀组和 APS 组肝细胞脂肪变性程度评分均降低, 且差异均有统计学意义 ( $Z=8.947、9.701$ ;  $P$  均  $<0.05$ ) , 但辛伐他汀组与 APS 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) 。

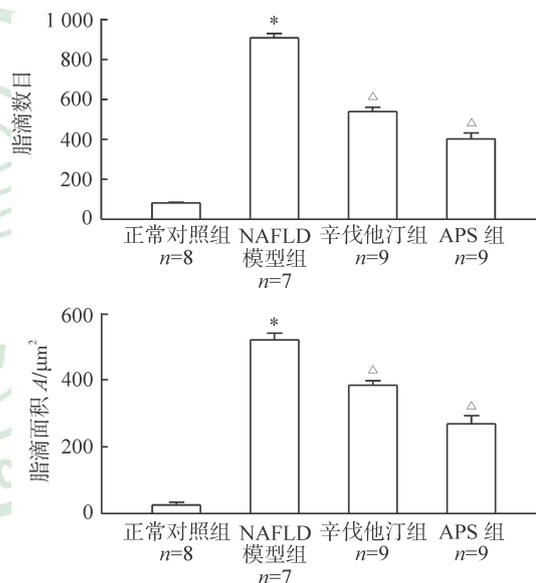


图 3 各组大鼠单位视野肝细胞内脂滴数目和脂滴面积的比较

NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖. \* $P<0.05$  与正常对照组比较; <sup>△</sup> $P<0.05$  与 NAFLD 模型组比较.  $\bar{x} \pm s$

表 4 各组大鼠肝细胞脂肪变性程度比较

组别	脂肪变性程度等级 $n$					总分
	-	+	++	+++	++++	
正常对照组	6	1	0	0	0	1
NAFLD 模型组	0	0	0	1	6	27*
辛伐他汀组	0	1	4	2	0	15 <sup>△</sup>
APS 组	0	2	4	1	0	13 <sup>△</sup>

NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; APS: 黄芪多糖. \* $P<0.05$  与正常对照组比较; <sup>△</sup> $P<0.05$  与 NAFLD 模型组比较

### 3 讨论

NAFLD 的致病因素复杂,高脂血症是主要病因之一,其发病机制可能是由于血 TC、TG 等含量上升诱发高脂血症,增加肝细胞线粒体  $\beta$  氧化,产生大量活性氧触发链式过氧化反应,形成过氧化脂,导致中性粒细胞炎性浸润、蛋白酶分泌增加,最终导致 NAFLD 发生<sup>[11]</sup>。可见,氧化损伤是引起 NAFLD 的首要原因。MDA 是脂质过氧化反应的最终产物,过多的 MDA 会降低体内超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性,导致机体清除氧自由基的能力下降,加重机体组织、细胞损伤<sup>[11]</sup>。因此,测定 MDA 含量和 SOD 活性常可反映机体内脂质过氧化程度,间接反映肝细胞受损程度。黄芪是常见的益气中药,具有抗氧化作用,APS 是从黄芪中提取的主要有效成分,能清除活性自由基、提高 SOD 的活性、有效抗脂质过氧化<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,APS 不仅能降低 NAFLD 模型组大鼠血脂和 MDA 含量、提高 T-SOD 活性,还能降低 NAFLD 模型组大鼠血清中葡萄糖和肝组织中 TC 和 TG 含量,改善肝组织形态,减少肝细胞内的脂滴数目和脂滴面积,改善肝组织脂肪变性程度。上述结果提示 APS 可通过提高 NAFLD 大鼠的抗氧化能力改善大鼠糖脂代谢水平,从而治疗 NAFLD。

长期严重的 NAFLD 会损伤肝脏,诱发肝纤维化及肝硬化<sup>[13]</sup>。因此,预防和治疗 NAFLD 尤为重要。他汀类药物是一种常用的降脂药物,虽然其降血脂疗效确切,但长期服用对肝脏存在一定的不良反应<sup>[2]</sup>。本实验选用辛伐他汀作为阳性对照药物,结果显示辛伐他汀虽然能降低大鼠血脂水平,但其对 NAFLD 大鼠血清中 AST 和 ALT 活性无明显改善效果 ( $P > 0.05$ ); 而 APS 不仅可改善 NAFLD 大鼠血脂水平,也能降低血清中 AST 和 ALT 活性。该结果表明 APS 在改善 NAFLD 的同时对肝组织有一定的保护作用。

综上所述,APS 通过提高大鼠的总抗氧化能力调节 NAFLD 大鼠的糖脂水平、降低血清 AST

和 ALT 含量,改善肝脏脂肪变性,对 NAFLD 大鼠具有治疗作用。APS 治疗 NAFLD 时不仅具有与辛伐他汀相当的降血脂作用,而且其护肝作用更优。

### 参考文献

- [1] 韩雪,张凤霞. 非酒精性脂肪肝病的中西医研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2016,37:72-74.
- [2] 范鸿儒,杨之娴,王雨晴,刘珍清. 三草水煎剂对非酒精性脂肪肝大鼠治疗作用实验研究[J]. 中华中医药学刊,2015,33:865-868.
- [3] 童红莉,田亚平,汪德清,邓心新,董振南. 黄芪多糖对高脂血症大鼠血脂的调节[J]. 中国临床康复,2006,10:68-70.
- [4] 唐姣玉,刘兆辉,杨海,周东升. 黄芪多糖对非酒精性脂肪肝大鼠血脂的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医,2016,18:171-172.
- [5] 梁栋,梁钢,刘云峰,杨静. 黄芪注射液对糖尿病非酒精性脂肪肝模型大鼠血糖、血脂及肝脏脂肪分化相关蛋白表达水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12:464-465.
- [6] CHEN Z W, CHEN L Y, DAI H L, CHEN J H, FANG L Z. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomedicine & Biotechnology), 2008, 9: 616-622.
- [7] 魏来,赵春景. 番茄红素对大鼠非酒精性脂肪肝的作用研究[J]. 中国药业,2010,19:3-5.
- [8] FAN Y, LI J, YIN Q, ZHANG Y, XU H, ZHOU C, et al. Effect of extractions from *Ephedra sinica* Stapf on hyperlipidemia in mice[J]. Exp Ther Med, 2015, 9: 619-625.
- [9] CHEN W, XIA Y P, CHEN W J, YU M H, LI Y M, YE H Y. Improvement of myocardial glycolipid metabolic disorder in diabetic hamster with Astragalus polysaccharides treatment[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39: 7609-7615.
- [10] 王晓旭. 防治 SD 大鼠非酒精性脂肪肝中药研究[D]. 大庆:黑龙江八一农垦大学,2019.
- [11] 江娜,张金华,王湘宁,刘志平,徐莹. 胆宁片对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠 SOD、MDA 的影响[J]. 中国社区医师,2017,33:5-9.
- [12] 李孟伟,陈清华. 自由基对动物体氧化损伤及黄芪多糖抗氧化作用的研究[J]. 饲料研究,2014,21:15-17.
- [13] 吴小兰,刘先洲. 脂肪肝与谷丙转氨酶、血糖及血脂的相关性分析[J]. 公共卫生与预防医学,2007,18:10-12.

[本文编辑] 曾奇峰