

趋势。免疫印迹结果表明, 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Z-IETD-fmk 能有效抑制冬凌草甲素裂解激活 Caspase-8。因此, 研究证明冬凌草甲素能够通过诱导人骨肉瘤 MG-63 细胞发生凋亡而发挥体外抗骨肉瘤作用; 上调 Bax 蛋白水平和下调 Bcl-2 蛋白水平以及活化 Caspase-8 可能是冬凌草甲素体外诱导人骨肉瘤 MG-63 细胞发生凋亡的重要作用机制。

Survivin 是迄今发现最强的凋亡抑制因子, 在抑制细胞凋亡和细胞周期调控中都起重要的作用。本研究结果显示, 用不同浓度的冬凌草甲素作用于 MG-63 细胞后, 细胞中 Survivin 表达明显下降, 且随着冬凌草甲素浓度增加而呈现逐步下降的趋势, 由此可以推断冬凌草甲素诱导人骨肉瘤细胞 MG-63 凋亡的过程有 Survivin 基因的参与, 可能是通过抑制 Survivin 的表达或阻断 Survivin 与微管的相互作用, 从而导致 Survivin 抗凋亡功能丧失, 但确切机制尚需进一步研究。

端粒酶是近年来发现的一种特殊的逆转录酶, 与肿瘤的发生、细胞永生、细胞凋亡存在密切关系, 可能参与了凋亡的调控^[7-9]。同时, 端粒酶的活性也和细胞周期密切相关^[10]。端粒酶活性被抑制后数天甚至数小时内肿瘤细胞即出现凋亡改变, 这并非仅是依靠端粒的缓慢缩短所导致, 可能还有多种促凋亡因子或抗凋亡因子参与这一调控过程。本研究结果显示, 冬凌草甲素作用于 MG-63 细胞 48 h 后可引起端粒酶活性的明显抑制。结合流式细胞仪分析及 Caspase-8 阻断试验结果, 提示冬凌草甲素对端粒酶活性的下调机制可能与抑制 Bcl-2 蛋白表达及减少 S 期细胞百分比率有关。

本实验的结果进一步解释了冬凌草甲素对 MG-63 细胞增殖抑制和诱导凋亡作用的分子机制, 对该药的

深入研究以及作为抗癌新药和化疗辅助药应用于临床提供了重要参考。

参考文献:

- [1] Li XT, Lin C, Li PY. Characteristics of the cytostatic effects of oridonin in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 1986, 7: 361-363.
- [2] Saldanha SN, Andrews LG, Tollefsbol TO. Assessment of telomere length and factors that contribute to its stability[J]. Eur J Biochem, 2003, 270(3): 389-403.
- [3] Bianchi A, Smith S, Chong L, et al. TRF1 is a dimer and bends telomere DNA[J]. EMBOJ, 1997, 16(7): 1785-1794.
- [4] Ikezoe T, Chen SS, Tong XJ, et al. Oridonin induces growth inhibition and apoptosis of a variety of human cancer cells[J]. Int J Oncol, 2003, 23(4): 1187-1193.
- [5] Ren KK, Wang HZ, Xie LP, et al. The effects of Oridonin on cell growth, cell cycle, cell migration and differentiation in melanoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 16(2): 176-180.
- [6] 申家英, 杨波. 冬凌草甲素对 HL-60 细胞的生长抑制作用及其对细胞端粒酶活性的调节[J]. 白血病·淋巴瘤, 2003, 12(4): 224-226.
- [7] Sato N, Mizumoto K, Nagai E, et al. Telomerase as a new target for pancreatic cancer treatment[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9(3): 322-327.
- [8] Jiang YA, Luo HS, Zhang YY, et al. Telomerase activity and cell apoptosis in colon cancer cell by human telomerase reverse transcriptase gene antisense oligodeoxynucleotide[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9): 1981-1984.
- [9] Gabellini C, Antonelli A, Petrinelli P, et al. Telomerase activity, apoptosis and cell cycle progression in ataxia telangiectasia lymphocytes expressing TCL1[J]. Br J Cancer, 2003, 89(6): 1091-1095.
- [10] Zhu XL, Kumar R, Mandal M, et al. Cell cycle-dependent modulation of telomerase activity in tumor cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(7): 6091-6095.

(编辑: 梁进权)

姜酚对胶原诱导性关节炎的抗炎作用及其机制研究

马武开, 姚血明, 陆道敏, 龙小琴, 周 静, 唐 芳, 黄 颖(贵阳中医学院第二附属医院风湿免疫科, 贵州 贵阳 550003)

摘要: **目的** 探讨姜酚对牛 II 型胶原诱导性关节炎 (Collagen Induced Arthritis, CIA) 大鼠的抗炎作用及其机制。**方法** 将 6 周龄雌性 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、模型组、姜酚组和雷公藤多苷组, 每组 10 只。制备 CIA 模型, 观察姜酚对 CIA 大鼠关节病理、关节炎指数的变化及对大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 (IL-1)、白介素-1 β (IL-1 β) 表达的影响。**结果** 姜酚能够抑制 CIA 大鼠踝关节肿胀, 降低关节炎指

收稿日期: 2012-06-12

作者简介: 马武开, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中西医结合防治风湿免疫病。Email: walker55@163.com。

基金项目: 贵州省中医药管理局项目 (QZY2011-20); 贵州省中医药民族医药重点学科项目 (2011 年)。

数,并能降低血清 TNF- α 、IL-1 及 IL-1 β 水平,减轻关节滑膜细胞增生、滑膜层及滑膜下层淋巴细胞浸润,其疗效与雷公藤多苷组相当($P > 0.05$)。结论 姜酚对 CIA 大鼠关节炎具有治疗作用,其机制可能与下调 TNF- α 、IL-1 和 IL-1 β 有关。

关键词: 姜酚; 胶原诱导性关节炎; 肿瘤坏死因子 α ; 白介素-1; 白介素-1 β

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2013)01-0047-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.013

Anti-inflammatory Effect and Mechanism of Gingerol on Collagen-induced Arthritis

MA Wukai, YAO Xueming, LU Daoming, LONG Xiaoqin, ZHOU Jing, TANG Fang, HUANG Ying (Immunology Department for Rheumatism, the Second Affiliated Hospital of Guiyang College of TCM, Guiyang 550001 Guizhou, China)

Abstract: Objective To study the anti-inflammatory effect and mechanism of gingerol on collagen-induced arthritis in rats. **Methods** Forty 6-week-aged females Wistar rats were randomly divided into 4 groups, blank group, model group, gingerol treatment group and tripterygium glycosides control group. Rat CIA model was established for the observation of the effect of gingerol on CIA rat ankle pathology, arthritis index and serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1(IL-1), and IL-1 β levels in rats. **Results** Gingerol could inhibit the swelling of ankle joint of CIA rats, reduce arthritis index, and decrease the serum levels of TNF- α , IL-1 and IL-1 β , and significantly relieve the synovial cells proliferation and lymphocyte infiltration in synovial layer and synovial underlayer, which was similar to tripterygium glycosides($P > 0.05$). **Conclusion** Gingerol has remarkable curative effect on CIA in rats, and the therapeutic mechanism may be related with the down-regulation of serum inflammation factors levels of TNF- α , IL-1 and IL-1 β in CIA rats.

Keywords: Gingerol; Collagen-induced arthritis; TNF- α ; IL-1; IL-1 β

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以多关节滑膜慢性炎症导致滑膜纤维母细胞增生,大量淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润为特征的一种常见自身免疫性疾病,目前发病机制尚不清楚。近年来诸多研究表明,部分免疫细胞及其分泌的细胞因子在 RA 的滑膜炎反应、血管翳形成和骨质的破坏起了非常重要的作用。本研究通过建立胶原诱导性关节炎(CIA)模型大鼠,观察姜酚对 CIA 模型大鼠关节炎及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)、白介素-1 β (IL-1 β)的影响。

1 材料与方法

1.1 动物 6 周龄 Wistar 大鼠 40 只,雌性,体质量(160 $\pm$ 20) g,重庆滕鑫生物技术有限公司,合格证号: SCXK(京)2009-0004。

1.2 试剂及药品 牛 II 型胶原(Collagen Type II,批号: C7806-2)、弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA,批号: F5881),美国 Sigma 公司; TNF- α 、IL-1、IL-1 β ELISA 试剂盒,美国 ADL 公司,批号: RT110371; 姜酚,贵州百灵企业集团制药股份有限公司,批号: 20120308142128663; 雷公藤多苷片,湖南协力药业有限公司,批号: 20101101。

1.3 仪器 LD25-2 自动平衡离心机,北京医用离心机厂; DG5033A 酶联免疫检测仪,上海同舸工贸有限公司。YLS-7B 大鼠足趾容积测量仪,淮北正华生物仪器设备有限公司,校零误差: $\leq \pm 5 \mu\text{L}$ 。

1.4 模型复制 参照文献方法^[1],用电子秤称取牛 II 型胶原 20 mg 置于试管中,加入 0.1 mol·L⁻¹ 醋酸 5 mL 搅拌混匀,再加入弗氏完全佐剂 5 mL 充分混合乳化,制成 2 mg·mL⁻¹ 的 II 型胶原抗原注射液,于每只大鼠尾根部及背部多点注射 0.2 mL,同时于大鼠膝关节注射 0.1 mL,第 7 天和第 15 天加强免疫 2 次,每天观察大鼠关节肿胀程度。

1.5 分组及给药 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、模型组、姜酚组(0.21 mg·kg⁻¹)和雷公藤多苷阳性对照组(7 mg·kg⁻¹),每组 10 只。致炎 21 d 后灌胃给药,空白对照组和模型组给予等容积生理盐水。给药 28 d 后,断头处死大鼠采血,离心取血清用于细胞因子活性测定,取大鼠膝关节滑膜及软骨于 10 % 的中性福尔马林固定,用于病理检测。

1.6 足趾肿胀度测定 于致炎前用水容积置换法测量各组大鼠双后肢踝关节毛际以下容积,取平均值,致炎后再次测量双后肢踝关节毛际以下容积,每周 1

次，计算足肿胀度(肿胀度=致炎后足跖容积-致炎前足跖容积)。

1.7 关节炎指数测定 采用关节炎指数积分法评定，根据关节红肿程度和范围以及关节肿大变形情况进行评定：0 分，无关节受累；1 分，一个关节或关节区受累(出现关节红肿)；2 分，两个关节或两个关节区受累；3 分，两个或两个以上关节区受累；4 分，整个肢体受累；4 只肢体评分相加得到关节炎总分。关节区为趾骨关节、跗骨关节、踝关节。

1.8 关节滑膜组织病理观察 取 CIA 大鼠右膝关节滑膜及部分软骨置于 10 %的中性福尔马林中固定，8 % EDTA 溶液脱钙，常规梯度脱水、浸蜡、包埋、切片，HE 染色。光镜下观察关节滑膜细胞和血管的增生，滑膜层及滑膜下层淋巴细胞浸润和软骨的增生及破坏等情况。

1.9 TNF-α、IL-1 及 IL-1β 检测 采用 ELISA 法，按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作，先加入标准品和待测样品，设置阴性对照，用封板膜封板后置 37 ℃温育 30 min，揭去封膜，弃去液体，甩干，加洗涤液重复洗板 5 次。加入酶标试剂，再次置 37 ℃温育 30 min，洗板 5 次，加显色液 A、B 各 50 μL，37 ℃避光显色 15 min，加入终止液终止反应，于 450 nm 波长酶标仪检测吸光度(OD 值)。

1.10 统计学处理方法 采用 SPSS15.0 统计软件，多组间比较用单因素方差分析，方差齐时，各组间两两比较采用 LSD 检验，方差不齐时，则采用 Tamhance’s T2 检验， $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义， $P < 0.01$ 表示差异有非常显著性意义。

2 结果

2.1 姜酚对大鼠足趾关节肿胀程度的影响 模型组大鼠踝关节肿胀明显，双后肢踝关节肿胀，与空白对照组比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。给药 1~4 周，姜酚组和雷公藤多苷组大鼠踝关节肿胀均有明显减轻 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，两给药组间比较无统计学意义($P > 0.05$)，见表 1。

表 1 姜酚对 CIA 大鼠足趾关节肿胀的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	大鼠足趾肿胀度/mL				
		用药前	药后 7 d	药后 14 d	药后 21 d	药后 28 d
空白对照组	-	0.48 ± 0.05	0.52 ± 0.10	0.45 ± 0.10	0.56 ± 0.14	0.54 ± 0.16
模型组	-	0.47 ± 0.06	0.86 ± 0.07 [△]	1.30 ± 0.15 ^{△△}	1.59 ± 0.34 ^{△△}	1.29 ± 1.04 ^{△△}
姜酚组	0.21	0.42 ± 0.07	0.54 ± 0.09*	0.49 ± 0.08**	0.58 ± 0.12**	0.65 ± 0.17**
雷公藤多苷组	7	0.44 ± 0.04	0.52 ± 0.11*	0.53 ± 0.16**	0.56 ± 0.15**	0.61 ± 0.19**

注：与空白对照组比较，[△] $P < 0.05$ ，^{△△} $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.2 关节炎指数积分比较 大鼠致炎后 20 d 至给药后 14 d，各组关节炎指数积分无显著性意义，且随着免疫时间延长，关节炎指数积分增加。给药第 3 周(21 d)后，姜酚组和雷公藤多苷组关节积分明显低于模型组 ($P < 0.01$)，两给药组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 姜酚对 CIA 大鼠关节炎指数的影响($\bar{x} \pm s$, 分, $n=10$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	关节炎指数				
		用药前	药后 7 d	药后 14 d	药后 21 d	药后 28 d
空白对照组	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
模型组	-	9.63 ± 0.52	11.63 ± 0.52	13.63 ± 0.62	15.63 ± 0.62	13.13 ± 0.83
姜酚组	0.21	9.63 ± 0.52	11.00 ± 0.76	12.00 ± 0.76	9.75 ± 0.71**	9.50 ± 0.53**
雷公藤多苷组	7	9.63 ± 0.52	10.06 ± 0.64	11.88 ± 0.64	9.61 ± 0.71**	9.72 ± 0.71**

注：与模型组比较，** $P < 0.01$ 。

2.3 姜酚对 CIA 大鼠膝关节滑膜、软骨组织病理的影响 空白对照组大鼠膝关节滑膜未见明显的血管扩张、增生及炎细胞浸润。模型组滑膜组织可见明显的血管增生、增厚、炎细胞浸润、水肿，软骨组织增生。姜酚组滑膜组织可见少量新生血管及滑膜轻度增生，未见炎细胞浸润、水肿，软骨组织可见轻度增生及关节面骨质损伤，未见骨小梁结构改变。雷公藤多苷组可见较多滑膜血管新生和部分炎性细胞浸润、水肿，见图 1。

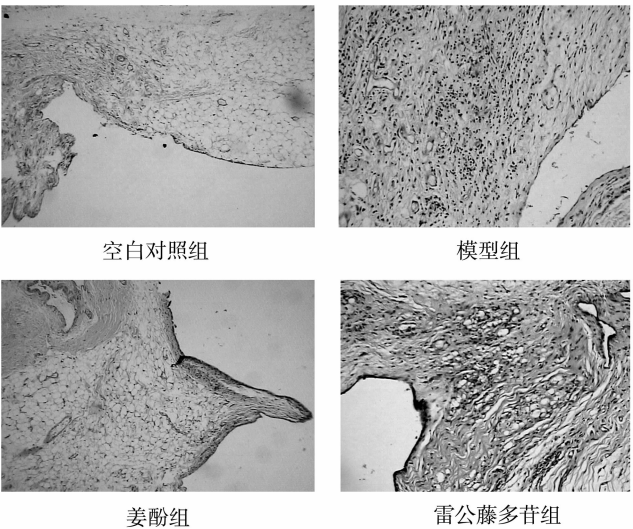


图 1 各组大鼠关节滑膜组织病理学结果(HE 染色, ×40)
 Figure 1 Each rat synovium tissue pathology(HE, ×40)

2.4 姜酚对大鼠血清TNF-α、IL-1、IL-1β 的影响 与空白对照组比较，模型组 TNF-α、IL-1、IL-1β 明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较，姜酚组、雷公藤

多昔组 TNF- α 、IL-1、IL-1 β 水平明显下降($P < 0.01$); 两给药组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 3 姜酚对 CIA 大鼠血清 TNF- α 、IL-1、IL-1 β 表达的影响
($\bar{x} \pm s$, ng·mL⁻¹, $n=10$)

Table 3 Effect of Gingerol on CIA rats serum TNF- α , IL-1 and IL-1 β levels

组别	剂量 / mg·kg ⁻¹	TNF- α	IL-1	IL-1 β
空白对照组	-	15.21 $\pm$ 3.50 $\Delta\Delta$	15.71 $\pm$ 2.94 $\Delta\Delta$	12.47 $\pm$ 3.25 $\Delta\Delta$
模型组	-	50.35 $\pm$ 15.42	51.80 $\pm$ 11.59	48.28 $\pm$ 11.15
姜酚治疗组	0.21	22.24 $\pm$ 7.58**	24.42 $\pm$ 5.07**	23.09 $\pm$ 5.27**
雷公藤多苷组	7	21.33 $\pm$ 6.04**	24.65 $\pm$ 6.01**	23.32 $\pm$ 5.18**

注: 与空白对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

RA 是以对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、进行性、侵袭性疾病, 进行性的关节结构破坏为其病理学的主要特点, 其主要原因是血管翳的形成及骨的侵蚀, 主要的病理变化为关节滑膜的慢性炎症, 初期滑膜充血、水肿、增厚, 血管翳形成, 软骨和软骨下骨破坏^[2]。在其发病过程中主要发生 T 细胞免疫反应、滑膜细胞免疫反应、细胞因子的自分泌及旁分泌作用、B 细胞产生自身抗体等。RA 病变关节局部免疫细胞、炎性细胞、细胞因子、炎症介质等大量聚集, 尤其是 Th 细胞及其所分泌的细胞因子在 RA 发病和整个病程中起着非常重要的作用。过量的 Th1 细胞因子可引起局部慢性炎症和基质破坏, 其中 TNF- α 、IL-1 是 2 种主要的促炎细胞因子, 它们在类风湿血管翳的形成中共同起到“中心罪犯”的作用^[3]。在 RA 时 IL-1 和 TNF- α 均可以刺激滑膜成纤维细胞和软骨细胞产生包括基质金属蛋白酶(MMP) 在内的炎性介质, 从而降解关节软骨、蛋白多糖、胶原。IL-1 和 TNF- α 协同作用刺激内皮细胞表达黏附分子, 增加白细胞由血流向关节的移动。此外, 在 IL-1 和 TNF- α 的共同作用下, 滑膜巨噬细胞可以进一步分化为破骨细胞, 导致边缘骨质的破坏^[4-5]。而 IL-1 β 在 RA 早期能增加内皮细胞间黏附分子的表达, 诱导中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的趋化, 诱导 IL-6 参与免疫调节过程, 刺激成纤维细胞的增生^[6]。RA 关节腔损伤机理中, IL-1 β 的局部生物效应发挥充分^[7], IL-1 β 进一步诱导成纤维细胞和软骨的前列腺素 E2、胶原酶的产生, 增强破骨细胞活性, 促进关节软骨和骨破坏^[8]。

姜酚是生姜中提取的主要辣味物质, 包括 6-姜

酚、8-姜酚、10-姜酚、12-姜酚等 10 余种成分, 这些成分分子结构类似, 都有 β -羟基酮结构。姜酚以 6-姜酚含量最高, 其生物活性也最强^[9]。6-姜酚通过抑制花生四烯酸代谢过程中环氧酶及脂氧酶, 减少炎性介质前列腺素和白三烯的生物合成, 拮抗佐剂性关节炎大鼠产生原发性和继发性炎症反应^[9]。我们根据其抗炎作用机制, 将姜酚用于治疗类风湿关节炎, 研究结果显示姜酚对 RA 有较好临床疗效, 能够明显改善 RA 患者关节疼痛、关节压痛指数、关节功能、关节肿胀及僵晨时间, 并能够降低血沉、C 反应蛋白^[10]。

本研究结果显示, 模型组大鼠踝关节肿胀明显, 滑膜关节组织可见血管增生、增厚, 炎细胞浸润、水肿, 软骨组织增生, 关节炎指数积分逐渐增加, 于免疫后 41 d 左右达到高峰, 说明造模成功。姜酚组大鼠踝关节肿胀明显减轻, 关节滑膜组织可见轻度新生血管及滑膜增生, 无明显炎细胞浸润、水肿, 关节炎指数积分明显下降, 说明姜酚能够抑制 CIA 大鼠关节滑膜炎反应。血清学检测结果显示, CIA 大鼠关节滑膜炎性介质 TNF- α 、IL-1 和 IL-1 β 明显升高, 而姜酚能降低 CIA 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 和 IL-1 β 的水平。因此, 姜酚能够抑制 CIA 大鼠足趾肿胀, 降低关节炎指数, 明显减轻关节滑膜细胞增生、滑膜层及滑膜下层淋巴细胞浸润, 其抗炎作用机制可能与其降低血清中 TNF- α 、IL-1 和 IL-1 β 表达有关。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 357.
- [2] Paleolog EM, Miotla JM. Rheumatoid arthritis: A target for antian-giogenic therapy[J]. Humana Press Inc, 2001, 8(6): 129-149.
- [3] Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage[J]. Rheumatology, 2002, 41: 972-980.
- [4] Vuolteenaho K, Moilanen T, Hamalainen M, et al. Regulation of nitric oxide production in osteoarthritic and rheumatoid cartilage, Role of endogenous IL-1 inhibitors [J]. Scand J Rheumatol, 2003, 32: 19-24.
- [5] Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha in bone destruction[J]. Bone, 2002, 30: 340-346.
- [6] Pelletier JP, Mccollum R, Cloutier JM, et al. Synthesis of metallo-proteases and interleukin 6 (IL-6) in human osteoarthritic syn-

- ovial membrane is an IL-1 mediated process [J]. J Rheumatol, 1995, 43 (Supl): 109-114.
- [7] Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(3): 305-315.
- [8] 施光其, 陈国会, 刘春燕, 等. 祛风方对佐剂性关节炎大鼠滑膜白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 基因表达的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1138-1140.
- [9] 宣伟东, 卞俊, 王朝武, 等. 生姜中 6-姜酚的提取方法比较及质量控制研究[J]. 解放军药学学报, 2008, 24(4): 329-331
- [10] 马武开, 周静, 刘丽敏, 等. 姜酚胶丸治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(10): 60-61.
- (编辑: 梁进权)

白芍总苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Apelin 和 Visfatin 表达的影响

郑琳颖¹, 潘竞锵¹, 杨以琳¹, 吕俊华², 赵汝霞², 肖 瑛², 周永标³, 潘卫松³(1. 广州市中医医院, 广东 广州 510130; 2. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632, 3. 广州市药品检验所, 广东 广州 510160)

摘要: **目的** 观察白芍总苷(TGP)对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠及脂肪因子 apelin 和 visfatin 的影响。**方法** 以果糖-高脂诱导非酒精性脂肪性肝病大鼠模型, 模型大鼠随机分为模型组, 二甲双胍组(200 mg·kg⁻¹), TGP 高、低剂量组 (200, 100 mg·kg⁻¹), 另设正常对照组。用药 4 周后观察各组大鼠空腹血糖 (FBG)、胰岛素 (Fins)、胰岛素敏感指数 (ISI)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)、游离脂肪酸 (FFA)、apelin-36、visfatin、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、谷胱甘肽转移酶 (GST) 和肝脏指数。**结果** TGP 高、低剂量组 FBG、Fins、LDL-C、TG、apelin-36 和 visfatin 均明显降低, ISI 和 HDL-C 含量明显升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), TGP 高剂量组能显著降低 ALT、AST 和 GST 的活性及肝脏指数 ($P < 0.01$), TGP 低剂量也能显著降低 AST 和 GST 的活性 ($P < 0.01$) 及肝脏指数 ($P < 0.05$)。**结论** TGP 能改善果糖-高脂诱导 NAFLD 大鼠糖脂代谢异常及拮抗胰岛素抵抗, 增强胰岛素敏感性, 下调 apelin 和 visfatin 的表达, 改善肝功能。

关键词: 白芍总苷; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 二甲双胍; apelin; visfatin

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)01-0051-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.014

Effect of Total Glucosides of Paeony on Apelin and Visfatin Expression in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ZHENG Linying¹, PAN Jingqiang¹, YANG Yilin¹, LV Junhua², ZHAO Ruxia², XIAO Ying², ZHOU Yongbiao³, PAN Weisong³ (1. Guangzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130 Guangdong, China; 2. Pharmacological College of Jinan University, Guangzhou 510632 Guangdong, China; 3. Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate total glucosides of paeony(TGP) on apelin and visfatin in rats with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** SD rats were divided into normal group, model group(NAFLD), metformin group(MET, 200 mg·kg⁻¹), high-dose TGP group(TGP-H, 200 mg·kg⁻¹) and low-dose TGP group (TGP-L, 100 mg·kg⁻¹). NAFLD rat model was induced by fructose and high-fat feeding. After treatment for 4 weeks, all the rats were executed for the examination of serum fasting blood glucose(FBG), fasting insulin (Fins), insulin sensitivity index (ISI), total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), free fatty acids (FFA), apelin-36, visfatin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutathione transferase (GST) levels and liver index.

收稿日期: 2012-07-16

作者简介: 郑琳颖, 女, 副主任中药师, 从事中药学及实验药理学研究。Email: peppermintzly@yeah.net。通讯作者: 吕俊华, 教授, 从事神经药理和心血管药理研究。Email: yaolily@163.com。

项目基金: 广州市科技计划项目(2010Y1-C491); 广州市中医药中西医结合科技项目(2009-A-10)。