

续断提取物对非酒精性脂肪肝小鼠调脂保肝作用及其有效部位研究

蓝苑元¹, 雷 宁¹, 张晓菲², 杨润涛¹, 李 超³, 刘丽宏^{1*}

1. 中国人民解放军第二炮兵总医院 药学部, 北京 100088

2. 北京师范大学生命科学学院, 北京 100875

3. 中国医药集团四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610052

摘要:目的 研究续断提取物对喂饲高脂饲料所致非酒精性脂肪肝小鼠的调脂保肝作用, 并初步确定其有效部位。方法 给小鼠喂饲高脂饲料建立非酒精性脂肪肝小鼠模型。观察续断水提物、70%乙醇提取物(粗提物 B)及其不同提取部位(B-1、B-2、B-3)对非酒精性脂肪肝小鼠血清肝功能指标、血脂及肝组织病理学等的影响。结果 与模型组比较, 给予续断粗提物 B 和 B-2 后, 小鼠血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、丙二醛(MDA)、游离脂肪酸(FFA)水平以及血脂和肝脏指数均显著降低($P < 0.05$ 、 0.01), SOD 水平显著升高($P < 0.01$); 血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)显著下降($P < 0.01$), 高密度脂蛋白(HDL)显著升高($P < 0.01$); 肝细胞脂肪变性显著修复。结论 续断提取物对高脂饲料所致非酒精性脂肪肝小鼠具有保肝调脂作用, 其有效部位 B-2 能显著降低非酒精性脂肪肝小鼠肝脏内脂肪聚积和脂质过氧化损伤, 明显修复脂肪肝病变。

关键词: 续断; 非酒精性脂肪肝; 保肝; 调血脂; 肝细胞脂肪变性

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)12-2497-05

Hypolipidemic function with liver protection of extracts from *Dipsacus asper* on nonalcoholic fatty liver disease in mice and its active fractions

LAN Yuan-yuan¹, LEI Ning¹, ZHANG Xiao-fei², YANG Run-tao¹, LI Chao³, LIU Li-hong¹

1. Department of Pharmacy, General Hospital of Second Artillery, PLA, Beijing 100088, China

2. College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100088, China

3. Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, China Pharmaceutical Group Corporation, Chengdu 610052, China

Abstract: Objective To investigate the hypolipidemic function with liver protection of the extract from the roots of *Dipsacus asper* and its active fractions on treating high fat diet (HFD)-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in mice. **Methods** A model of NAFLD, HFD fed Kunming mice, was established to investigate the effects of seventy percent of ethanol crude extract B and its different fractions B-1, B-2, and B-3 on the indexes of liver function, lipids, and liver histopathology in serum of mice with NAFLD. **Results** The model of HFD-induced NAFLD in mice have successfully produced. The AST, ALT, MDA, and FFA in serum of mice administered the extracts B and B-2 from the roots of *D. asper* were significantly decreased ($P < 0.05$ and 0.01), besides lipids and liver indexes. The SOD activity was higher than that of mice in model group ($P < 0.01$), TC and LDL in serum were reduced ($P < 0.01$), and HDL was increased ($P < 0.01$) obviously. And then, the pathobiology of liver dramatically showed the repairing of hepatic steatosis. **Conclusion** The extracts from the roots of *D. asper* has the hypolipidemic function with liver protection on HFD-induced NAFLD in mice, especially fraction B-2 could reduce hepatic lipogenesis and lipid peroxidation reaction, and to recover the fatty liver diseases. **Key words:** roots of *Dipsacus asper* Wall. ex Henry; nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); liver protection; hypolipidemic function; hepatic steatosis

续断为川续断科川续断属植物川续断 *Dipsacus asper* Wall. ex Henry 的干燥根, 具有补肝肾、强筋骨、续折伤、止崩漏等功效。现代药理研究表明, 续断能调节免疫系统、促进骨损伤愈合, 并且具有

抑制妊娠大鼠子宫收缩、对抗催产素诱发的流产以及抗炎、抗菌等作用^[1-5], 其三萜皂苷类化合物具有明显的抗氧化、抗急性心肌梗死以及抗老年痴呆等作用^[6-7]。

收稿日期: 2011-05-19

作者简介: 蓝苑元, 硕士, 研究方向为中药新药。E-mail: lanyuanyuan@hotmail.com

*通讯作者 刘丽宏 E-mail: hongllh@yahoo.com.cn

脂肪性肝病, 简称脂肪肝, 是指多种因素导致的肝脏脂肪代谢障碍, 包括酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝。中国脂肪肝患者约 1.2 亿, 其中非酒精性脂肪肝占 3/4 以上, 而非酒精性脂肪肝中近 1/3 者可发展为糖尿病、1/4 发生肝硬化, 脂肪肝患者患心血管疾病的风险更高。目前尚无用于防治脂肪肝的有效药物。

本实验探讨续断水提取物、70%乙醇粗提物及其不同体积分数乙醇洗脱部位对喂饲高脂饲料所致小鼠非酒精性脂肪肝的调脂保肝作用, 以及对肝组织病理学的影响, 为将续断开发成为治疗非酒精性脂肪肝药物提供理论依据。

1 材料

1.1 试药与试剂

续断药材购于北京人卫饮片厂, 经北京市药品检验所鉴定为续断科植物川续断 *Dipsacus asper* Wall. ex Henry 的干燥根。非诺贝特, 法国利博福尼制药有限公司生产, 批号 17200。游离脂肪酸 (FFA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、考马斯亮蓝测试盒, 购自南京建成工程研究所; 天冬氨酸转氨酶 (AST)、谷氨酸转氨酶 (ALT) 试剂盒, 购于北京中生生化试剂有限公司。总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 试剂盒, 均购于南京建成生物工程研究所。

1.2 仪器

SPD—20A 型 HPLC 仪 (日本岛津), 2000 ES 型 ELSD (美国 Alltech 公司), CT15RT 型高速冷冻离心机, 2800A 型紫外分光光度计, IX71 型倒置显微镜 (日本 Olympus 公司)。

1.3 动物

昆明种小鼠, SPF 级, 雄性, 体质量 (20±2) g, 由北京大学医学部实验动物科学部提供。

2 方法

2.1 续断提取物的制备

称取续断药材 2 份各 1 kg, 分别用水和 70%乙醇加热回流提取 2 次, 每次 10 L, 每次 2 h, 合并 2 次提取液, 减压浓缩、干燥, 分别得水提物 450 g 和 70%乙醇提取物 (粗提物 B) 400 g。取粗提物 B 300 g, 用 3 750 mL 蒸馏水稀释, 充分搅拌至溶解均匀, 用 AB-8 大孔吸附树脂进行分离, 分别收集 30%、70%、95%乙醇洗脱液, 减压回收乙醇, 浓缩、干燥, 分别得到不同提取部位 B-1 (15 g)、B-2 (60 g)、B-3 (4 g)。续断水提物 A、醇提物 B 及其提

取部位 B-1、B-2、B-3 含主要成分木通皂苷 D 分别为 79.3、224.0、87.5、665.0、443.5 g/kg。

2.2 分组与给药

将小鼠随机分为两组, 对照组小鼠 (12 只) 喂饲普通饲料, 其余小鼠喂饲高脂饲料 (60%普通饲料粉、15%猪油、10%蛋黄粉、10%奶粉、3%蔗糖、2%胆固醇、鱼肝油 1 mL/kg), 自由摄食、饮水。连续喂养 5 周后, 与对照组比较, 造模小鼠体脂指数、肝脏指数明显升高, 肝组织病理切片观察可见肝细胞脂肪变性。将造模小鼠 48 只随机分为 4 组, 每组 12 只, 分别为模型组、非诺贝特阳性对照组 (取非诺贝特 400 mg, 加 40 mL 蒸馏水, 溶解摇匀, 质量浓度为 10 mg/mL)、续断水提物组、粗提物 B 组。对照组和模型组 ig 生理盐水, 阳性对照组 ig 非诺贝特 0.1 g/(kg·d), 续断水提物组、粗提物 B 组分别 ig 相应提取物 0.8 g/(kg·d), 给药体积 0.01 mL/g, 连续给药 4 周。每天记录小鼠体质量和进食量。

另取小鼠按照上述方法复制小鼠非酒精性脂肪肝模型。将模型小鼠 60 只随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为模型组、阳性对照组、提取部位 B-1 组、提取部位 B-2 组、提取部位 B-3 组、粗提物 B 组; 另设对照组 (10 只)。各提取物给药组均给予相应提取物 0.8 g/(kg·d), 其他组处理同上, 给药体积 0.01 mL/g。每天记录小鼠体质量和摄食量。

所有小鼠在末次给药后, 禁食不禁水 12 h, 水合氯醛麻醉, 眼球取血, 3 500 r/min 离心 10 min, 血清于 -20 °C 低温保存, 用于检测各项生化指标。小鼠脱颈处死, 剖腹, 迅速分离体脂 (腹部大网膜及腹后肾脏周围脂肪), 取肝脏, 分别称质量, 剪下一片较大肝叶置 4%福尔马林固定, HE 染色, 切片, 显微镜观察 (×200) 病理变化。计算肝脏指数和体脂指数。

$$\text{肝脏指数} = \text{肝脏湿质量} / \text{体质量}$$

$$\text{体脂指数} = \text{脂肪湿质量} / \text{体质量}$$

2.3 数据处理

采用 SPSS 11.5 软件对数据进行统计学描述和分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 进行多组间均数比较。

3 结果

小鼠连续喂饲高脂饲料 5 周后, 体质量明显增加, 肝脏指数显著升高, 且转氨酶和血脂发生病理性异常, 显微镜下观察肝脏病理切片, 可见肝细胞肿大, 胞质内分布大量的脂肪空泡, 与人类单纯性

非酒精性脂肪肝在生化和病理等方面较为相似,说明模型制备成功,该模型符合非酒精性脂肪肝的发病特点,组内差异小,复制方法简便易行^[8]。

3.1 续断粗提物对非酒精性脂肪肝小鼠肝功能相关指标的影响

与对照组比较,模型组小鼠血清 AST、ALT 水平和肝脏指数明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), SOD 水平明显降低 ($P < 0.05$), 体脂指数无明显变化。与模型组比较,非诺贝特组小鼠仅 ALT 明显降低 ($P < 0.05$), 其他指标无显著差异;续断水提物组小鼠肝功能各项指标与模型组比较无显著差异;粗提物 B

组小鼠 AST、ALT 水平和肝脏指数显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), SOD 水平明显升高 ($P < 0.01$)。结果见表 1。

3.2 续断粗提物对非酒精性脂肪肝小鼠血脂水平的影响

与对照组比较,模型组小鼠 TC 和 LDL 水平明显升高 ($P < 0.01$), HDL 水平明显降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较,非诺贝特组和续断水提物组小鼠血脂各项指标无显著改变;续断粗提物 B 组小鼠 TC 和 LDL 显著降低 ($P < 0.01$), HDL 明显升高 ($P < 0.01$)。结果见表 2。

表 1 续断粗提物对非酒精性脂肪肝小鼠肝功能相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effect of extract from roots of *D. asper* on relative indexes of liver function in mice with NAFLD ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	肝脏指数	体脂指数
对照	—	113.87 ± 10.95	41.31 ± 7.47	192.64 ± 44.89	0.033 ± 0.004	0.015 ± 0.005
模型	—	163.43 ± 11.85 ^{▲▲}	63.83 ± 14.45 [▲]	111.54 ± 32.09 ^{▲▲}	0.043 ± 0.002 [▲]	0.015 ± 0.005
续断水提物	0.8	158.01 ± 16.85	54.12 ± 19.70	132.06 ± 61.32	0.041 ± 0.003	0.014 ± 0.007
续断粗提物 B	0.8	127.81 ± 19.30 ^{**}	44.21 ± 10.27 [*]	217.37 ± 72.03 ^{**}	0.036 ± 0.003 [*]	0.013 ± 0.005
非诺贝特	0.1	153.81 ± 13.28	41.33 ± 17.15 [*]	116.85 ± 36.24	0.044 ± 0.003	0.013 ± 0.004

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$, 下同

[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group, same as below

表 2 续断粗提物对非酒精性脂肪肝小鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effect of extract from roots of *D. asper* on lipids in mice with NAFLD ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL/(mmol·L ⁻¹)	LDL/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	1.72 ± 0.29	1.25 ± 0.37	1.26 ± 0.18	0.36 ± 0.07
模型	—	7.13 ± 3.34 ^{▲▲}	0.67 ± 0.19	0.60 ± 0.31 ^{▲▲}	3.32 ± 1.22 ^{▲▲}
续断水提物	0.8	6.14 ± 1.87	0.62 ± 0.08	0.79 ± 0.24	3.18 ± 0.92
续断粗提物 B	0.8	2.96 ± 0.73 ^{**}	0.85 ± 0.11	1.15 ± 0.24 ^{**}	0.68 ± 0.38 ^{**}
非诺贝特	0.1	9.05 ± 4.54	0.73 ± 0.18	0.63 ± 0.34	4.18 ± 2.40

3.3 续断粗提物对非酒精性脂肪肝小鼠肝组织病理学的影响

显微镜观察可见模型组小鼠的肝脏出现典型的非酒精性脂肪肝病理特征,主要表现为胞质内出现大小不等、圆形、有张力的脂肪空泡,主要位于肝小叶周边区域,将胞核挤向一侧,多数肝细胞肿大。与模型组相比,非诺贝特组和续断水提物组小鼠肝细胞内脂肪颗粒无明显减少;而续断粗提物 B 组小鼠肝组织形态与正常小鼠相似,肝细胞内脂肪空泡减少非常显著,有的已不见脂肪空泡,且肝细胞体积几乎恢复正常。

3.4 续断粗提物 B 不同提取部位对非酒精性脂肪肝小鼠肝功能相关指标的影响

与对照组比较,模型组小鼠血清 AST、ALT、MDA 水平明显升高 ($P < 0.05$), SOD 水平明显降低 ($P < 0.05$); 肝脏 FFA、肝脏指数和体脂指数显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,非诺贝特组小鼠血清 AST、ALT 水平明显降低 ($P < 0.05$), 肝脏 FFA 亦显著降低 ($P < 0.01$); 提取部位 B-2 组、提取部位 B-3 组和粗提物 B 组小鼠 AST、ALT 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且提取部位 B-2 组和粗提物 B 组小鼠 MDA 亦明显降低 ($P < 0.05$)、SOD 明显升高 ($P < 0.01$), 肝脏 FFA、肝脏指数以及体脂指数显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01); 而提取部位 B-1 组小鼠肝功能各项指标与模型组比较无显著差异。结果见表 3 和 4。

3.5 续断粗提物 B 不同提取部位对非酒精性脂肪肝小鼠血脂水平及体质量的影响

与对照组比较, 模型组小鼠 TC 和 LDL 明显升高 ($P < 0.01$), HDL 明显降低 ($P < 0.05$), TG 无显著差异。与模型组比较, 非诺贝特组小鼠 TG 和 LDL 明显降低 ($P < 0.05$), HDL 显著升高 ($P < 0.01$);

提取部位 B-1 组小鼠血脂各项指标与模型组比较无显著差异; 提取部位 B-2 组、提取部位 B-3 组和粗提物 B 组小鼠 TC 和 LDL 明显降低 ($P < 0.05, 0.01$), HDL 明显升高 ($P < 0.01$)。各提取部位组 TG 皆无显著变化。提取部位 B-2 和粗提物 B 使小鼠体质量明显降低 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 3 续断粗提物 B 和不同提取部位对非酒精性脂肪肝小鼠肝功能相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of different fractions of extract B from roots of *D. asper* on relative indexes of liver function in mice with NAFLD ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	MDA/ (nmol·mL ⁻¹)	SOD/ (U·mL ⁻¹)	肝脏 FFA/ (μmol·g ⁻¹)	肝脏指数	体脂指数
对照	—	115.40±11.20	45.27±5.02	4.33±1.39	424.25±18.95	229.28±47.50	0.034±0.004	0.018±0.005
模型	—	142.85±16.60 [▲]	69.65±10.48 [▲]	6.79±1.34 [▲]	376.94±24.83 [▲]	434.97±21.69 ^{▲▲}	0.071±0.011 ^{▲▲}	0.039±0.014
提取部位 B-1	0.8	134.23±11.72	59.01±19.60	5.67±1.06	390.75±19.14	423.36±33.36	0.066±0.005	0.028±0.011
提取部位 B-2	0.8	94.13±13.31 ^{**}	26.00±1.51 ^{**}	4.41±1.07 [*]	438.64±23.04 ^{**}	309.66±26.44 ^{**}	0.037±0.006 ^{**}	0.023±0.015 [*]
提取部位 B-3	0.8	117.60±12.38 [*]	45.61±9.59 [*]	5.28±0.74	412.95±19.13	400.32±37.33	0.045±0.018 [*]	0.027±0.019
粗提物 B 组	0.8	98.02±20.54 ^{**}	42.16±7.11 [*]	4.29±1.94 [*]	435.24±35.08 ^{**}	317.97±38.34 ^{**}	0.040±0.014 ^{**}	0.025±0.005 [*]
非诺贝特	0.1	112.80±21.80 [*]	42.92±7.01 [*]	5.38±1.43	406.09±28.27	350.01±29.49 ^{**}	0.060±0.016	0.027±0.015

表 4 续断粗提物 B 和不同提取部位对非酒精性脂肪肝小鼠血脂及体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of different fractions of extract B from roots of *D. asper* on lipids and body weight in mice with NAFLD ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	CHOL/(mmolL)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL/(mmol·L ⁻¹)	LDL/(mmol·L ⁻¹)	体质量/g
对照	—	1.60±0.22	1.76±0.34	1.91±0.28	0.39±0.06	27.88±1.87
模型	—	3.38±0.43 ^{▲▲}	1.05±0.25	1.40±0.24 [▲]	0.97±0.13 ^{▲▲}	28.33±1.61
提取部位 B-1	0.8	3.04±0.34	0.89±0.18	1.36±1.07	0.73±0.11	28.40±1.99
提取部位 B-2	0.8	2.10±0.36 ^{**}	1.18±0.27	2.50±0.23 ^{**}	0.42±0.04 ^{**}	25.94±2.62 [*]
提取部位 B-3	0.8	2.39±0.92 ^{**}	0.90±0.26	2.34±0.44 ^{**}	0.61±0.33 [*]	27.88±2.41
粗提物 B	0.8	2.22±0.77 ^{**}	0.91±0.30	2.53±0.56 ^{**}	0.47±0.13 ^{**}	25.94±2.92 [*]
非诺贝特	0.1	4.65±1.04	0.48±0.22 [*]	4.00±0.67 ^{**}	0.52±0.10 [*]	28.89±1.97

3.6 续断粗提物 B 不同提取部位对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏组织病理学的影响

显微镜观察可见, 模型组小鼠肝脏出现典型的非酒精性脂肪肝病特征, 主要表现为肝小叶周边肝细胞内充满大量脂肪空泡, 肝细胞肿大且肝窦因肝细胞肿大压迫而闭塞。非诺贝特组和提取部位 B-1 组小鼠的肝细胞内仍可见大量脂肪空泡, 与模型组相比无明显差别; 提取部位 B-2 组和粗提物 B 组小鼠肝组织形态与正常小鼠相似, 肝细胞内脂肪空泡非常显著减少, 有的已无脂肪空泡, 肝窦重新出现, 肝细胞体积恢复至近似正常; 提取部位 B-3 组小鼠肝细胞内脂肪空泡呈减少趋势。结果见图 1。

4 讨论

肝脏是脂肪代谢的主要场所, 长期摄入过量的高脂食物, 脂质便在肝脏内过多蓄积, 酯化作用加强, 肝细胞内 TG 和 FFA 增多, 最终导致肝脏发生病理变化, 主要表现为 ALT、AST 的异常升高, FFA 异常增加, 同时机体抗氧化能力减弱 (即 SOD 活性下降, MDA 的量升高), 进一步导致肝脏内脂质过氧化损伤^[9]。在肝疾病发展过程中, 脂肪肝的发生提示存在明显的脂质代谢紊乱, 主要表现为 TC、TG、LDL 异常升高, HDL 异常下降, 进一步加剧脂质在肝脏的堆积, 加重了肝脏功能受损, 从而形成了一个恶性循环, 使肝损伤不断加剧, 最终导致肝硬化、甚至肝功能衰竭^[10]。

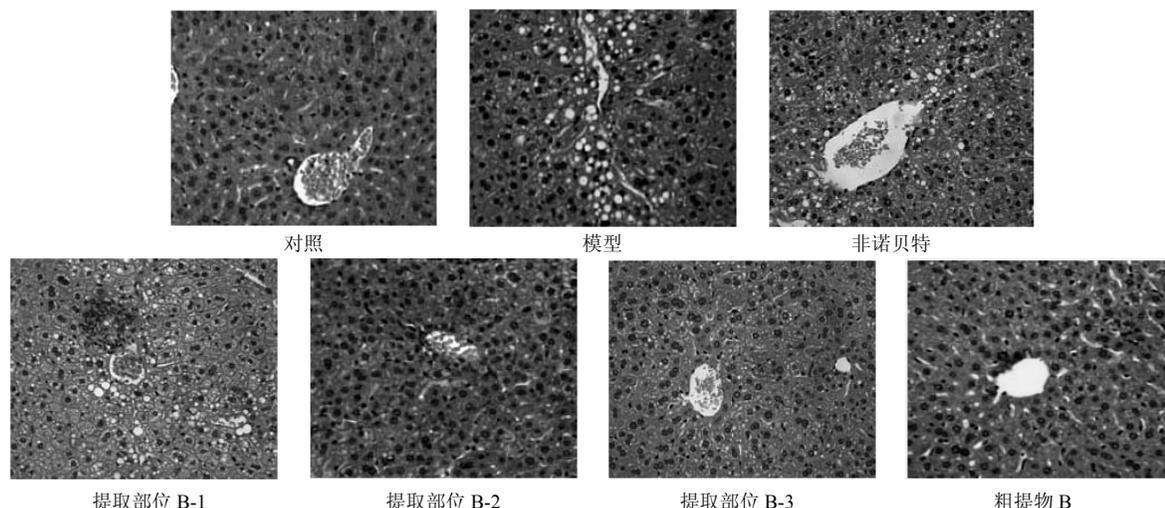


图 1 续断不同提取物对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏组织病理的影响

Fig. 1 Effect of different extracts from roots of *D. asper* on liver histopathology in mice with NAFLD

本实验结果显示, 续断粗提物 B 对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏功能和血脂水平异常有显著调节作用, 明显改善肝细胞脂肪变性, 对肝损伤有明显的修复作用; 而续断水提物未显示明显作用。对经 AB-8 大孔吸附树脂分离得到的粗提物 B 3 个提取部位 B-1、B-2、B-3 进行药理活性测试, 结果显示, 提取部位 B-2 非常显著地降低非酒精性脂肪肝小鼠的血清 ALT、AST 水平和肝脏 FFA 的量, 提高 SOD 活性, 降低 MDA 的量, 明显修复肝细胞脂肪变性, 使小鼠肝脏组织形态接近正常状态, 表明该提取部位具有减少肝脏脂肪蓄积, 抵抗肝脏脂质过氧化损伤的作用; 还可明显降低血 TC 和 LDL 水平, 升高 HDL 水平, 对非酒精性脂肪肝伴有的血脂异常有显著调节作用。提取部位 B-3 对非酒精性脂肪肝小鼠血清 AST、ALT 水平也有明显降低作用, 对伴有的血脂异常有调节作用, 对肝细胞脂肪变性有一定的改善趋势, 但对 FFA、MDA 和 SOD 异常无明显影响。提取部位 B-1 对小鼠非酒精性脂肪肝及伴有的血脂异常无显著影响。因此将提取部位 B-2 确定为续断治疗非酒精性脂肪肝的有效部位。续断提取物治疗非酒精性脂肪肝的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

[1] Oh S R, Jung K Y, Son K H, *et al.* *In vitro* anti-complementary activity of hederagenin saponins isolated from roots of *Dipsacus asper* [J]. *Arch Pharm Res*, 1999,

22(3): 317-319.
 [2] 张琪, 汪仙阳, 马博, 等. 复方续断总皂苷镇痛抗炎及预防骨质疏松症的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(7): 1683-1684.
 [3] 龚晓健, 季琿, 王青, 等. 川续断总生物碱对妊娠大鼠子宫的抗致痉及抗流产作用 [J]. *中国药科大学学报*, 1997, 29(6): 459-461.
 [4] Kim S Y, Son K H, Chang H W, *et al.* Inhibition of mouse ear edema by steroidal and triterpenoid saponins [J]. *Arch Pharm Res*, 1999, 22(3): 313-316.
 [5] 纪顺心, 吴雪琴. 中药续断对大鼠实验性骨损伤愈合作用的观察 [J]. *中草药*, 1997, 28(2): 98-99.
 [6] Li C M, Liu Z F, Tian J W, *et al.* Protective roles of Asperosaponin VI, a triterpene saponin isolated from *Dipsacus asper* Wall on acute myocardial infarction in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1/3): 235-241.
 [7] Zhou Y Q, Yang Z L, Lei X, *et al.* Akebia saponin D, a saponin component from *Dipsacus asper* Wall, protects PC12 cells against amyloid- β induced cytotoxicity [J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(10): 1102-1110.
 [8] Anstee Q M, Goldein R D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research [J]. *Int J Exp Pathol*, 2006, 87(1): 1-16.
 [9] Rasouli N, Kern P A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11 Suppl 1): S64-S73.
 [10] Wree A, Kahraman A, Gerken G, *et al.* Obesity affects the liver—the link between adipocytes and hepatocytes [J]. *Digestion*, 2011, 83(1/2): 124-133.