

莪术醋制前后抗复合因素致大鼠肝纤维化作用的比较研究

李金慈¹, 陆兔林^{1*}, 毛春芹¹, 季德¹, 李林¹, 肖永庆²

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 比较莪术醋制前后对复合因素致大鼠肝纤维化的影响及其作用机制。**方法** 大鼠 sc 40%CCl₄ 橄榄油溶液合并 ig 乙醇、饲喂高脂饲料制备肝纤维化模型, 持续给予诱导剂 7 周。实验设对照组、模型组、秋水仙碱 (0.2 mg/kg) 阳性对照组、生莪术 (0.95、1.90 g/kg) 给药组、醋莪术 (0.95、1.90 g/kg) 给药组, 各给药组于造模同时给予相应药物, 每天 1 次, 连续给药 8 周。检测大鼠血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN) 水平, 肝脏指数, 肝组织中超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、羟脯氨酸 (Hyp) 的量。HE 染色观察肝组织病理学改变, Masson 染色观察肝纤维化程度。**结果** 与对照组比较, 模型组出现典型的肝纤维化病理改变, 血清 ALT、AST、TBiL、HA、LN 水平显著升高, 肝组织 Hyp、MDA 的显著增加, SOD 活性显著降低。与模型组相比, 生莪术、醋莪术给药组均可不同程度地改善大鼠肝纤维化程度, 醋莪术作用效果明显优于生莪术, 且其高剂量组有明显的治疗优势。**结论** 莪术醋制后抗复合因素所致大鼠肝纤维化作用显著增强。

关键词: 莪术; 醋制莪术; 肝纤维化; 抗氧化; 药物代谢酶

中图分类号: R283.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)19-2710-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.19.015

Comparison on effect of *Curcuma Rhizoma* before and after processed with vinegar on hepatic fibrosis in rats induced by CCl₄ composited factors

LI Jin-ci¹, LU Tu-lin¹, MAO Chun-qin¹, JI De¹, LI Lin¹, XIAO Yong-qing²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To investigate the effects of *Curcuma Rhizoma* before and after being processed with vinegar on hepatic fibrosis in rats induced by CCl₄ composited factors and to discuss their mechanism. **Methods** Rat models of hepatic fibrosis were established by sc injection of 40% CCl₄ olive solution and ig administration with alcohol and high fat food for seven weeks. The rats were randomly divided into control, model, colchicin (0.2 mg/kg, positive), raw *Curcuma Rhizoma* (RCR, 0.95 and 1.90 g/kg), and *Curcuma Rhizoma* after being processed with vinegar (CRV, 0.95 and 1.90 g/kg) groups. The rats in each group were administered with the corresponding drugs once daily for eight weeks. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBiL), hyaluronic acid (HA), and laminin (LN) in serum, liver index, the activity of superoxide dismutase (SOD), and the contents of malondialdehyde (MDA) and hydroxyproline (Hyp) in liver tissue were determined. Liver pathology and fibrosis were observed by HE staining and Masson staining. **Results** Compared with the control group, there were classic liver cirrhosis pathological changes in model groups, and the levels of serum ALT, AST, TBiL, HA, and LN and the contents of Hyp and MDA were significantly increased. The activity of SOD was significantly decreased. In comparison with the model group, both RCR and CRV could improve the liver function parameters in different degrees. But the effect of CRV was superior to that of RCR, and the high-dose group of CRV had obvious advantages. **Conclusion** CRV shows the better prevention and treatment on hepatic fibrosis induced by CCl₄ composited factor in rats.

Key words: *Curcuma Rhizoma*; *Curcuma Rhizoma* processed with vinegar; hepatic fibrosis; anti-oxidation; drug metabolism enzyme

肝纤维化是机体对多种有害因素如病毒、酒精、炎症、坏死等组织损伤的一种修复反应, 是多种慢性肝病发展至肝硬化所共有的病理改变和必经阶

收稿日期: 2013-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173548, 81001641); 国家药品标准提高暨 2015 版药典研究课题; 中国中医科学院中药研究所开放研究课题 (2011ZDXK-02)

作者简介: 李金慈 (1989—), 女, 江苏宿迁人, 硕士研究生, 主要研究方向为中药质量控制及新药研发。E-mail: lijinci2008@163.com

*通信作者 陆兔林 Tel: (025)85811835 E-mail: lutuling2005@126.com

段,也是在一定情况下可被逆转的阶段^[1-2]。因此对肝纤维化逆转在临床上具有十分重要的意义。

莪术为姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val.、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或温郁金 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎,味辛苦、性温,归肝、脾经,具有行气破血、消积止痛之功效。研究表明莪术具有良好的抗肝纤维化、保肝、抗肿瘤、抗血栓等药理作用^[3-4],临床上主要用于治疗肝硬化、肝炎、肝癌等疾病^[4-5]。生莪术行气消积力强,醋制后主入肝经血分,增强散瘀止痛作用,临床上常用这2种饮片。对于莪术醋制前后抗肝纤维化作用的差别,目前尚未见相关研究报道。因此本实验采用CCl₄等复合因素诱导大鼠肝纤维化模型,对莪术醋制前后抗肝纤维化的作用进行比较,以验证莪术醋制后是否增强入肝经效应,为莪术的临床合理应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药材与试剂

莪术药材购自浙江,批号20120506,经南京中医药大学药学院巢建国教授鉴定为温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎;秋水仙碱片(批号20120509),昆明制药有限公司,实验时用蒸馏水制成混悬液。分析纯CCl₄,广东光华化学厂有限公司;橄榄油,西班牙犀牛特级初榨橄榄油;北京二锅头白酒(体积分数56%);甲醛,青岛新永安化学品有限公司;G250考马斯亮蓝,国药集团化学试剂有限公司;天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)试剂盒,南京建成生物工程研究所。

1.2 动物

SPF级SD大鼠,雄性,体质量(200±20)g,由南京中医药大学实验动物中心提供,许可证号SCXK(浙)20080033。

1.3 仪器

SPECTRA MAX190酶联免疫检测仪,美国Molecular公司;Milli-Q Gradient A10超纯水仪,美国Merck Millipore公司;分析天平,天津市天马仪器厂;TGL-16C型高速离心机,上海安亭科学仪器厂。

2 方法

2.1 醋制莪术的炮制及提取物制备

取净莪术,略泡,洗净,蒸软,切厚片,干燥

制得生莪术饮片。

取净莪术加醋煮至透心,取出,稍凉,切厚片,干燥制得醋莪术饮片。分别将生莪术、醋莪术饮片粉碎,用15倍量90%乙醇加热回流1h,提取2次,药渣再用10倍量水煎,合并以上提取液,滤过后减压浓缩至生药0.2g/mL。

经HPLC测定,生莪术提取物中指标成分莪术二酮、莪术醇、吉马酮、呋喃二烯、姜黄素的质量分数分别为0.21%、0.093%、0.092%、0.017%、0.0079%;醋莪术提取物上述5个指标成分质量分数分别为0.18%、0.029%、0.027%、0.0044%、0.0013%。

2.2 分组、造模与给药

将大鼠随机分为7组:对照组(8只),模型组(12只),秋水仙碱(0.2mg/kg)阳性对照组(9只),生莪术中、高剂量(0.95、1.90g/kg,中剂量根据《中国药典》2010年版莪术项下人用剂量换算而得,高剂量为中剂量的2倍)组(各9只),醋莪术中、高剂量(0.95、1.90g/kg)组(各9只)。除对照组外,其余各组大鼠均sc40%CCl₄橄榄油溶液,首次剂量为5.0mL/kg,以后每周注射2次,每次3.0mL/kg,每周测量大鼠体质量,调整CCl₄橄榄油溶液的用量,持续7周。给予CCl₄橄榄油溶液期间,除对照组喂饲普通饲料外,其余各组大鼠每日给予高脂、低蛋白复合饲料(猪油20%+胆固醇0.5%+玉米粉29.5%+50%基础饲料),并以10%白酒作为唯一饮料。给药组于造模同时开始ig相应药物,每天1次,连续8周,对照组和模型组ig等量生理盐水。于造模第7周随机取对照组和模型组大鼠各2只,取肝脏行病理切片检查是否造模成功,造模成功则于末次给药后采集样本。

2.3 样本制备

末次给药后禁食不禁水24h,ip10%水合氯醛30mg/kg麻醉,颈总动脉取血,静置,离心,分离血清,-20℃保存,用于检测ALT、AST、TBil、HA、LN的水平。取完整肝脏称质量,肝右叶用生理盐水清洗、滤纸吸干、称质量,制备10%肝匀浆用于SOD、MDA、羟脯氨酸(Hyp)的测定。取肝左叶相同部位肝组织约1cm³,固定于10%甲醛溶液,用于肝组织病理切片检查。

2.4 指标观察

检查动物精神状态、活动情况、皮毛光泽度、大小便等一般状况。观察肝脏形态学改变,包括肝

脏外形、色泽、质地、质量等,计算肝脏指数(肝脏质量/体重)。检测肝功能指标血清 ALT、AST、TBiL 的水平;肝组织脂质过氧化指标 SOD 活性和 MDA 的量;肝纤维化指标血清 HA、LN 水平以及肝组织 Hyp 的量。各指标的测定严格按照试剂盒说明书进行。HE 染色法观察肝脏病理改变($\times 100$);Masson 染色观察($\times 100$)纤维化程度。

2.5 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对大鼠一般状况的影响

对照组大鼠一般状况良好,体质量增加较快,

毛有光泽,活动自如,无死亡。其余各组大鼠体质量均有不同程度的下降(表1),并出现精神萎靡、食欲减退、动作迟钝等现象,饮食、饮水均较对照组大鼠减少。

3.2 对肝纤维化大鼠肝脏指数的影响

与对照组相比,模型组大鼠的肝脏质量明显增加,肝脏指数明显升高($P < 0.01$),表明造模成功。与模型组相比,生莪术与醋莪术高、中剂量组大鼠的肝脏指数显著降低($P < 0.01$)。与秋水仙碱组相比,生莪术组大鼠肝脏指数显著升高($P < 0.01$),醋莪术中剂量组大鼠肝脏指数也显著升高($P < 0.05$),而高剂量组则无显著差异。结果见表1。

表1 生莪术和醋莪术对 CCl_4 复合因素致肝纤维化大鼠体质量、肝脏质量和肝脏指数的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of *Curcuma Rhizoma* before and after being processed with vinegar on body weight, liver weight, and liver index in liver-fibrosis rats induced by CCl_4 composited factors ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	动物 / 只	体质量 / g	肝脏质量 / g	肝指数 / %
对照	—	6	309.00 $\pm$ 20.04	8.05 $\pm$ 0.69	2.60 $\pm$ 0.23
模型	—	7	217.92 $\pm$ 34.95	12.62 $\pm$ 1.37	5.79 $\pm$ 0.39**
生莪术	0.95	6	249.13 $\pm$ 35.00	9.88 $\pm$ 1.28	3.96 $\pm$ 0.35 ^{##} ▲▲
	1.90	6	245.17 $\pm$ 18.40	10.03 $\pm$ 1.35	4.09 $\pm$ 0.33 ^{##} ▲▲
醋莪术	0.95	7	258.86 $\pm$ 18.43	8.88 $\pm$ 0.49	3.43 $\pm$ 0.19 ^{##} ▲
	1.90	7	270.14 $\pm$ 22.87	8.63 $\pm$ 1.21	3.19 $\pm$ 0.27 ^{##}
秋水仙碱	0.000 2	7	289.86 $\pm$ 43.69	8.57 $\pm$ 1.48	2.96 $\pm$ 0.23

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与秋水仙碱组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$, 表3同

** $P < 0.01$ vs control group; ^{##} $P < 0.01$ vs model group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs colchicine group, same as table 3

3.3 对肝纤维化大鼠血清 ALT、AST、TBiL 水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清中 AST、ALT、TBiL 水平显著升高($P < 0.01$),表明造模成功。与模型组相比,生莪术组大鼠血清中 AST、ALT、TBiL 水平不同程度地降低($P < 0.05$ 、 0.01),但效果均弱于醋莪术组,而醋莪术高剂量组降低 AST、ALT、TBiL 水平的作用秋水仙碱组的相当。结果见表2。

3.4 对肝纤维化大鼠肝组织中 SOD 活性、MDA 量的影响

与对照组相比,模型组大鼠肝组织中 MDA 的量显著增加($P < 0.01$),SOD 活性显著降低($P < 0.01$)。与模型组相比,生莪术、醋莪术组大鼠肝组织中 MDA 均显著降低($P < 0.01$),醋莪术高剂量组可显著提高 SOD 活性,且与秋水仙碱组无显著差异。结果见表3。

3.5 对肝纤维化大鼠血清 HA、LN 水平和肝组织中 Hyp 量的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清中 HA、LN 水平显著升高及肝组织中 Hyp 的量显著增加($P < 0.01$),表明造模成功。与模型组相比,生莪术、醋莪术组大鼠血清中 HA 水平显著降低($P < 0.01$),醋莪术组大鼠血清中 LN 水平显著降低($P < 0.05$),肝组织中 Hyp 的量显著下降($P < 0.01$)。醋莪术对 HA、LN、Hyp 的作用与秋水仙碱相比无显著差异。结果见表4。

3.6 各组大鼠肝组织病理学观察

肝组织 HE 染色观察可见,对照组大鼠肝小叶结构完整,肝细胞排列整齐,肝细胞索由中央静脉向四周呈放射状排列,细胞分界清晰,胞浆染色均匀,未见脂肪变性。模型组大鼠正常肝小叶结构受到破坏,肝索排列紊乱,汇管区结缔组织增生扩大,

表 2 生莪术和醋莪术对 CCl₄ 复合因素致肝纤维化大鼠血清 ALT、AST、TbIL 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of *Curcuma Rhizoma* before and after being processed with vinegar on levels of ALT, AST, and TbIL in serum of liver-fibrosis rats induced by CCl₄ composited factors ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	动物 / 只	AST / (U·L ⁻¹)	ALT / (U·L ⁻¹)	TbIL / (μmol·L ⁻¹)
对照	—	6	92.92 ± 32.43	35.56 ± 24.39	6.35 ± 1.82
模型	—	7	197.57 ± 64.85**	113.93 ± 31.06**	28.54 ± 10.09**
生莪术	0.95	6	163.71 ± 52.14**▲	89.53 ± 28.40**▲	23.06 ± 7.74**▲
	1.90	6	157.45 ± 24.63**▲	85.31 ± 35.89**#	21.01 ± 7.12**▲
醋莪术	0.95	7	117.90 ± 28.16##	76.79 ± 15.08##	21.07 ± 11.37**▲
	1.90	7	100.14 ± 26.73##	70.02 ± 18.77##	14.95 ± 4.31##
秋水仙碱	0.000 2	7	98.56 ± 14.27##	58.11 ± 28.31	11.47 ± 3.58##

与对照组比较: *P<0.05; **P<0.01; 与模型组比较: #P<0.05 ##P<0.01; 与秋水仙碱组比较: ▲P<0.05 ▲▲P<0.01, 表 4 同

*P<0.05; **P<0.01 vs control group; #P<0.05 ##P<0.01 vs model group; ▲P<0.05 ▲▲P<0.01 vs positive group, same as Table 4

表 3 生莪术和醋莪术对 CCl₄ 复合因素致肝纤维化大鼠肝组织 SOD 活性和 MDA 量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of *Curcuma Rhizoma* before and after being processed with vinegar on activity of SOD and content of MDA in liver tissue of liver-fibrosis rats induced by CCl₄ composited factors ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	动物 / 只	SOD / (U·mg ⁻¹)	MDA / (nmol·mg ⁻¹)
对照	—	6	167.65 ± 37.95	3.10 ± 1.39
模型	—	7	75.60 ± 38.57**	6.96 ± 2.46**
生莪术	0.95	6	85.47 ± 25.74**▲	3.95 ± 1.86##
	1.90	6	90.67 ± 31.44**▲	4.09 ± 1.50##
醋莪术	0.95	7	136.44 ± 24.50##	3.40 ± 1.50##
	1.90	7	106.99 ± 24.49**▲	2.72 ± 0.60##
秋水仙碱	0.000 2	7	141.34 ± 19.17##	3.22 ± 1.03

表 4 生莪术和醋莪术对 CCl₄ 复合因素致肝纤维化大鼠血清 HA、LN 水平和肝组织中 Hyp 量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of *Curcuma Rhizoma* before and after being processed with vinegar on levels of HA and LN, and content of Hyp in liver-fibrosis rats induced by CCl₄ composited factors ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	动物 / 只	HA / (pg·mL ⁻¹)	LN / (ng·mL ⁻¹)	Hyp / (μg·g ⁻¹)
对照	—	6	178.66 ± 27.68	32.57 ± 2.47	242.59 ± 48.12
模型	—	7	476.51 ± 70.13**▲	57.14 ± 7.28**▲	499.62 ± 40.73**▲
生莪术	0.95	6	353.36 ± 13.37***▲	49.25 ± 9.74**	451.66 ± 71.13**▲
	1.90	6	361.07 ± 14.42***▲	48.96 ± 4.97*	449.02 ± 79.61**▲
醋莪术	0.95	7	284.61 ± 47.60***	44.16 ± 8.53#	357.47 ± 18.09***
	1.90	7	288.89 ± 85.82***	41.86 ± 9.64#	310.46 ± 24.03##
秋水仙碱	0.000 2	7	249.23 ± 59.53##	39.76 ± 5.07##	298.98 ± 37.87

大量肝细胞脂肪变性, 呈空泡状, 另有水样变性。各给药组大鼠肝组织病理改变均有所改善, 以秋水仙碱组和醋莪术高剂量组肝组织病变程度最轻。结果见图 1。

肝组织 Masson 染色观察可见, 对照组大鼠肝板成条索状, 以肝小叶中央静脉为中心呈放射状排

列, 小叶间和汇管区基本无胶原纤维分布。模型组大鼠肝组织可见汇管区和小叶间有大量粗大增生的胶原纤维, 肝小叶失去正常结构。其余各给药组大鼠肝组织胶原纤维沉积均得到一定的改善。秋水仙碱组和醋莪术高剂量组大鼠肝组织仅见少量纤维沉积; 醋莪术中剂量组大鼠肝细胞水肿、空泡样变,

见少量纤维沉积；生莪术中、高剂量组大鼠肝细胞空泡样变严重，纤维沉积并向四周延伸。结果见图2。

4 讨论

肝纤维化是继发于各种肝脏损害后的组织修复过程，是细胞外基质（ECM）在肝脏内弥漫性过度

沉积而成，属可逆性病变^[6-7]。肝纤维化造模方法有许多种，本实验选择韩德五等^[8]以 CCl_4 复合因素引起的肝纤维化模型的方法。该方法简单、成功率高、死亡率低，病变有明显分期，其中 CCl_4 是决定因素，其可直接进入肝细胞，溶解肝细胞膜上的脂质成分；

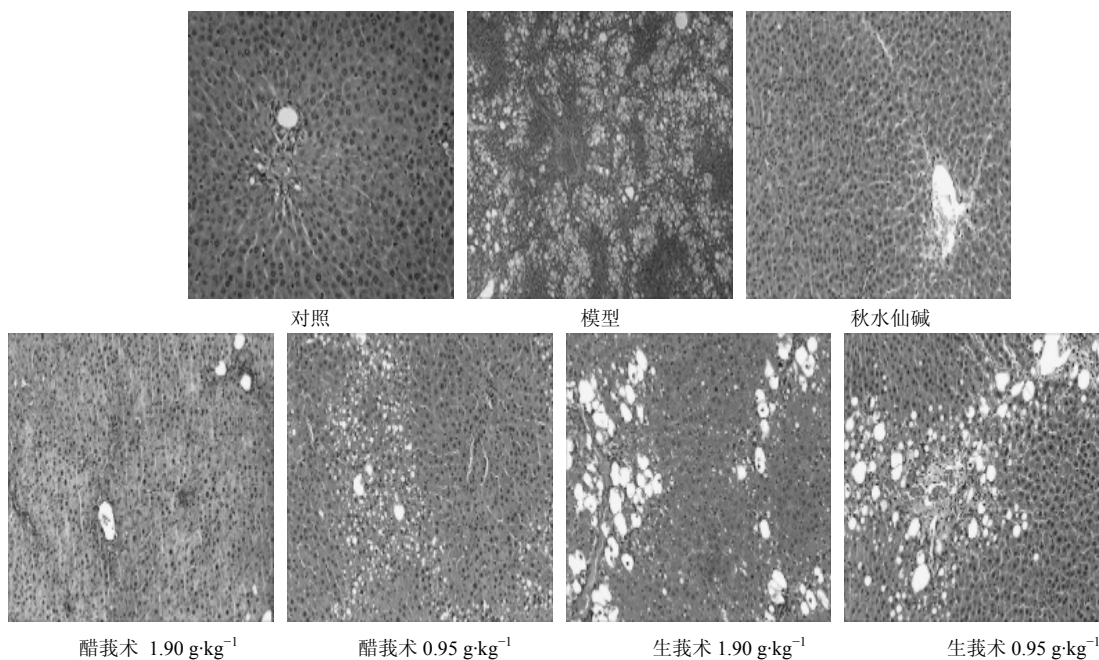


图1 各组大鼠肝组织 HE 染色观察

Fig. 1 HE staining of liver tissue of rats in each group

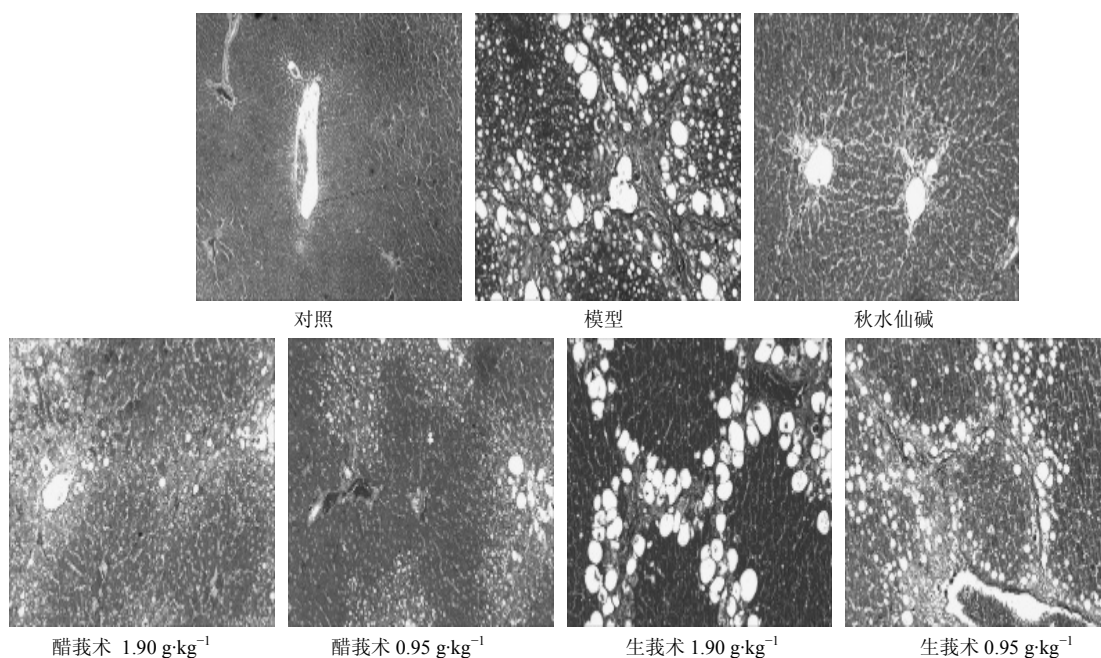


图2 各组大鼠肝组织 Masson 染色观察

Fig. 2 Masson staining of liver tissue of rats in each group

也可经肝细胞的细胞色素 P450 Fe^{2+} 作用产生超氧阴离子, 并通过自由基反应扩展程序产生三氯甲基自由基、二氯甲基自由基和过氧化甲基自由基等自由基, 启动脂质过氧化作用, 最终导致 MDA 形成增多, 肝细胞膜通透性增加, ALT 与 AST 大量释放入血。链式反应过程中产生的过氧化物质可引起炎症反应、刺激 Kuffer 细胞活化, 进而促进肝星状细胞 (HSC) 的活化与增殖, 导致肝纤维化^[9-11]。此外, 复合因素中的纯玉米面中的蛋白质仅为其所需量的 50%, 同时减少趋脂物质; 饮酒可增加对胆碱的需要量, 促进肝脂肪病变及纤维化发生, 降低乙醇的体积分数还可降低死亡率。

肝纤维化发病机制复杂, 目前认为 HSC 激活是肝纤维化过程的中心环节, 激活的 HSC 在化学引诱物的作用下定向迁移并聚集在肝损伤部位, 大量合成 ECM^[12-13]。ECM 主要成分包括蛋白多糖、粘连蛋白、胶原蛋白等, HA 和 LN 是代表性成分, 其水平可灵敏反映肝纤维化程度。此外, Hyp 存在于胶原蛋白中, 其量可反映胶原蛋白的量, 测定肝内 Hyp 也可作为肝纤维化程度的指标。本实验结果表明, 与生莪术相比, 醋莪术 (高剂量) 能明显降低血清中 HA、LN 水平和肝组织 Hyp 的量, 抑制 ECM 合成和促进其降解的作用。

脂质过氧化反应是连接组织损伤和肝纤维化两个过程的纽带, 在肝纤维化形成过程中起重要作用。SOD 是所有有氧代谢细胞生存所必须的酶, 对机体的氧化与抗氧化平衡起重要作用。MDA 是体内不饱和脂质发生过氧化反应的产物, 可反映过氧化反应的程度。本实验结果发现, 莪术醋制后可明显降低 MDA 的量, 提高 SOD 活性, 且其高剂量的效果优于秋水仙碱, 提示莪术醋制后抗氧化能力增强, 抑制脂质过氧化反应是其抗肝纤维化的机制之一。

肝纤维化属于中医气滞血瘀之病变^[14]。莪术具有行气破血、消积止痛之功效, 是治疗肝硬化的常用传统中药, 其现代方剂及中成药中常用醋莪术入药。本实验证实莪术醋制后抗 CCl_4 复合因素所致大鼠肝纤维化作用显著增强, 且高剂量组具有明显的治疗优势。莪术主要含挥发油和姜黄素类成分, 挥发油类成分包括莪术醇、莪术二酮、吉马酮、呋喃二烯、 β -榄香烯等; 姜黄素类成分包括去甲氧基姜黄素、姜黄素等。大量研究表明, 莪术挥发油和姜黄素类成分具有良好的抗肝纤维化作用, 其作用机制涉及抑制 HSC 增殖和活化, 抑制肿瘤生长因子- β

(TGF- β) 及其受体的信号通路, 抑制肝脏中基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 mRNA 表达, 减少胶原在肝脏内沉积等多个环节^[15-22]。本实验对生莪术和醋莪术中的指标成分进行定量, 发现莪术经醋制后 5 种指标成分的量均有不同程度的变化, 与实验室前期的研究一致^[23]。莪术炮制前后的药动学和组织分布研究表明, 莪术醋制后姜黄素在肝组织中分布的比例升高, 且醋莪术对肝药酶 CYP1A2 和 CYP2E1 有抑制作用, 对 CYP3A4 具有诱导作用, 而生莪术对 CYP450 酶的作用不明显^[24]。因此推测莪术醋制增效的机制与指标成分药动学行为的变化、药物代谢酶的活性改变有一定的相关性, 其具体作用机制仍在进一步研究中。

参考文献

- [1] Bataller R, Brenner D A. Liver fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 209-218.
- [2] Wallace K, Burt A D, Wright M C. Liver fibrosis [J]. *Biochem J*, 2008, 411(1): 1-18.
- [3] 孔一凡, 史克莉. 莪术研究概述 [J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(1): 47-49.
- [4] 黄臣虎, 陆茵, 孙志广, 等. 莪术抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1745-1747.
- [5] 江远, 熊丽. 莪术治疗肝病的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(2): 127-128.
- [6] Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis [J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(1): 107-112.
- [7] Jiao J J, Scott L, Friedman and Costica Aloman. Hepatic fibrosis [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25(3): 223-229.
- [8] 韩德五, 马学惠, 赵元昌. 肝硬化动物模型的研究 [J]. 山西医药杂志, 1979, 8(4): 1-6.
- [9] 张海燕, 温韬, 卢静, 等. 四氯化碳诱导大鼠慢性肝损伤模型方法的探讨 [J]. 实用肝脏杂志, 2009, 12(3): 161-163.
- [10] 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中 Kupffer 细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(1): 9-13.
- [11] 李生财, 李彤. 肝纤维化动物模型的造模原理及应用 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(12): 2267-2269.
- [12] Kawada N. Evolution of hepatic fibrosis research [J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(3): 199-208.
- [13] Friedman S L. Hepatic fibrosis—Overview [J]. *Toxicology*, 2008, 254(3): 120-129.
- [14] 王永林. 肝纤维化的病因病机与中医药治疗初探 [J].

- 现代中西医结合杂志, 2011, 20(36): 4693-4694.
- [15] 江 远, 李泽松, 江福生, 等. 莪术醇对肝星状细胞-T6 细胞基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(3): 144-147.
- [16] 胡胜军, 杨 玲, 朱清静, 等. β -榄香烯对实验性肝纤维化大鼠 TGF- β 1、 α -SMA、Col-I 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(12): 1324-1330.
- [17] 朱清静, 熊振芳, 杨 玲. β -榄香烯对肝星状细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 家族的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(3): 151-152.
- [18] 胡胜军. β -榄香烯对实验性肝纤维化大鼠的拮抗作用 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [19] 张小斌, 曾令兰, 陈莎燕, 等. 姜黄素对肝纤维化模型大鼠肝纤维化组织细胞因子的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(4): 443-446.
- [20] 赵珍东, 段 启, 姚丽梅, 等. 姜黄素对肝星状细胞转化生长因子 β 1 及受体和 I、III 型胶原 mRNA 表达的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 957-961.
- [21] 黄建贤, 朱宝和, 贺 德, 等. 姜黄素抑制大鼠肝纤维化的研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(7): 723-726.
- [22] Connell M A O, Rushworth S A. Curcumin: potential for hepatic fibrosis therapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 153(3): 1-3.
- [23] 顾娟娟, 姜国非, 陆兔林, 等. 莪术不同炮制品挥发油中 4 种倍半萜类成分的比较 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 702-705.
- [24] 王 菊, 陆兔林, 毛春芹, 等. Cocktail 探针药物法评价生、醋莪术对 CYP450 酶亚型的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(11): 1562-1565.