

TH17 cells in the intestine. [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(2): 251-258.

[13] 崔畅婉, 孙峥嵘. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(1): 77-81.

[14] 王旭丹, 葛东宇, 李根茂, 等. 四神丸和葛根芩连片对 DSS 诱导的小鼠实验性结肠炎的作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 142-146.

[15] 王金乐, 陈 娟, 张 蓉, 等. FCP、MPO、ESR、CRP 评价溃疡性结肠炎活动度的应用价值分析[J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(3): 311-314.

[16] 郑娟红, 陈 怡. 重症溃疡性结肠炎患者血清 NOD 样受体蛋白 3、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 和核因子 κ B mRNA 表达水平及临床意义[J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2019, 12(1): 31-36.

[17] 邬皓晨, 陈勇军, 徐易尘, 等. Caspase-1 在炎症及程序性细胞死亡过程中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(2): 182-189.

[18] 常楚瑞, 陆平祝, 龙庆德, 等. 苦参不同炮制品生物总碱含量测定及 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(4): 14-17.

[19] 岳 岭, 华永庆, 崔小兵, 等. 不同炮制方法对麦麸健脾功效的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24(3): 41-44.

[20] 梁晓华, 徐成东, 张志星. 延胡索 2 种炮制品煎液中的生物碱含量测定 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37 (15): 6984-6985.

[21] 张钰祺, 龚千锋. 米泔水在中药炮制中的古今应用研究 [J]. 江西中医药, 2011, 42(4): 64-66.

茵陈四苓颗粒对急性肝衰竭大鼠肠屏障功能的影响

王 绒^{1,2}, 钟庭燕^{1,2}, 马浩轩², 刘 鹏^{2*}
(1. 西南医科大学, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 研究茵陈四苓颗粒对急性肝衰竭大鼠模型肠屏障功能的影响。**方法** 将 40 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组（双歧杆菌乳杆菌三联活菌片干预）、中药组（茵陈四苓颗粒干预），予以腹腔注射硫代乙酰胺建立急性肝衰竭大鼠模型，并予以相应药物干预。造模成功 48 h 后收集腹主动脉血检测大鼠血清 AST、ALT、TBIL，HE 染色观察大鼠肝肠组织病理，ELISA 法测血清 DAO、D-LA 及炎症因子（IL-6、IL-1 β 、TNF- α ）水平，Western blot 检测 Occludin 及 ZO-1 蛋白的表达。**结果** 茵陈四苓颗粒可以减缓大鼠体质量下降，抑制 AST、ALT、TBIL 的升高（ $P<0.05$ ），降低血清 DAO、D-LA 及炎症因子 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的表达（ $P<0.05$ ），促进肠组织中 Occludin 蛋白、ZO-1 蛋白的表达（ $P<0.05$ ）。**结论** 茵陈四苓颗粒可以通过保护急性肝衰竭大鼠肠屏障功能障碍，减轻肠源性内毒素血症，促进肝脏修复。

关键词: 茵陈四苓颗粒；急性肝衰竭；肠屏障功能；肠源性内毒素血症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)05-1328-05

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2021. 05. 043

急性肝衰竭（acute liver failure）是多种因素引起的严重肝损伤，属危急重症，病死率高^[1]，临床以黄疸、凝血异常、肝性脑病等为表现，并伴有厌食、腹胀、呕吐等消化道症状。其发病机制至今未完全明确，近年来“二次打击”被较为公认。初次打击认为致病因素直接导致大片肝细胞坏死，而肠源性内毒素血症（intestinal endotoxemia, IETM）被认为是第二次打击的核心。急性肝衰竭时肠屏障破坏，导致 IETM，使得微生物从肠腔移向肝脏，通过促进炎症、组织损伤和败血症等加重原发肝损害。因此，调节肠道菌群、保护肠屏障功能可能是治疗肝衰竭等重症肝病

的潜在疗法。

中医尚无急性肝衰竭具体病名，将其归于“急黄”等范畴。李梴的《医学入门脏腑》中首提肝与大肠相关，曰：“心与胆相通，肝与大肠相通，……此合一之妙也。”中医认为肝主疏泄，具有疏通、调畅气机之意，而大肠为传导之官，主通利二便。肝的气机升降需要大肠降浊，大肠的传导亦需要肝的辅助^[2]，两者相辅相成。茵陈四苓颗粒（原肝毒清颗粒）根据四川省名中医孙同郊教授的经验方拟定，由茵陈、大黄、白术、茯苓、猪苓、丹参等组成。前期研究表明，茵陈四苓颗粒可改善肝功、保护线粒体、

收稿日期: 2020-08-20

基金项目: 自然青年基金 (2019ZQN077)

作者简介: 王 绒 (1993—), 女, 硕士生, 从事中西医结合肝胆疾病防治研究。Tel: 13340745035, E-mail: 826337545@qq.com

* 通信作者: 刘 鹏 (1966—), 男, 硕士生导师, 教授, 从事中西医结合肝胆疾病防治研究。Tel: 18909080658, E-mail: 531858298@qq.com

抑制细胞凋亡^[3-6]，但对其能否通过影响肠屏障功能减轻急性肝衰竭仍需进一步研究，以期为临床更好的治疗急性肝衰竭提供理论基础。

1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 大鼠 40 只，体质量（200±20）g，由西南医科大学动物研究及实验中心提供，动物生产许可证号为 SCXK（川）2018-17，动物使用许可证号为 SCXK（川）2018-065。动物饲养环境温度（22±2）℃，动物适应性喂养 1 周，可自由进食饮水。

1.2 药物与试剂 茵陈四苓颗粒（西南医科大学附属中医医院的院内制剂提供并鉴定，制剂许可证号为川 20160039HZ；批准文号为川药制剂 Z20070525。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片（内蒙古双奇药业股份有限公司，国药准字 S19980004）；硫代乙酰胺（美国 Sigma 公司，批号 BCCB7885）；AST（S0201）、ALT（L0201）、TBIL（B0201）试剂盒购自南京建成生物；大鼠 IL-6（L0203）、IL-1β（L0203）、TNF-α（N0203）ELISA 检测试剂盒购自上海桥社生物科技有限公司；兔抗大鼠 Occludin 多克隆抗体（C0201）购自美国 Abcam 公司、兔抗大鼠 ZO-1 多克隆抗体（O0201）购自美国 Immunoway 公司。

1.2 仪器 -80℃超低温冰箱（美国 Thermo 公司）；医用低速离心机（北京白洋医疗器械有限公司）；酶标仪（美国 Bio-rad 公司）。

2 方法

2.1 建立急性肝衰竭大鼠模型 将 40 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组、中药组，大鼠自由进食饮水，适应性喂养 1 周后，除正常组外余各组予以硫代乙酰胺 300 mg/kg 腹腔注射 2 次，间隔 24 h 造模，第 2 次腹腔注射完成记为 0 h。造模期间观察大鼠精神活动状态、大便情况及体质量变化等。

2.2 给药 完成第 1 次腹腔注射后，大鼠给药剂量参照《中药药理研究方法学（第三版）》中“人和动物体表面积折算等效剂量比值表换算”，阳性对照组予以双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 0.3 g/kg 灌胃，中药组予以茵陈四苓颗粒 1.5 g/kg 灌胃，正常组及模型组予以等量生理盐水灌胃。

2.3 标本取材 大鼠造模成功后 48 h，称定质量后予以 10%水合氯醛麻醉腹主动脉取血，脱颈处死大鼠，取肝脏称定质量，肝指数 = [肝质量（mg）/体质量（g）× 100%]，取右肝部分组织及回肠段组织予以多聚甲醛溶液固定，部分肠组织冻存在-80℃冰箱中备用，用以检测肠组织中闭锁蛋白（occludin）、闭锁小带蛋白-1（zonula occludens-1，ZO-1）的表达。

2.4 指标检测

2.4.1 大鼠一般活动情况 在 SD 大鼠造模前称定质量，观察大鼠精神状态、皮毛、活动、进食饮水、大便、体质量等一般情况，并做好记录。

2.4.2 检测血清 AST、ALT、TBIL 大鼠麻醉后腹主动脉取血，室温静置 0.5 h，4 000 r/min 离心 15 min，取上清，

根据试剂盒说明书检测血清 ALT、AST、TBIL 水平。

2.4.3 肝肠组织 HE 染色 将肝肠组织放于多聚甲醛中固定、石蜡包埋、切片、HE 染色，于显微镜下观察肝肠组织病理结构变化。

2.4.4 Elisa 检测血清 D-乳酸（D-LA）、二胺氧化酶（DAO）及炎症因子白介素-6（IL-6）、IL-1β、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）的表达 血清离心后于-80℃冰箱中保存待测，ELISA 检测血清中 D-LA、DAO 及炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平，严格按试剂盒说明书操作。

2.4.5 Western blot 检测肠组织中 Occludin 蛋白、ZO-1 蛋白表达 根据试剂盒说明书提取肠组织总蛋白，制胶、变性、上样及电泳、转膜和封闭，加入一抗兔抗大鼠 Occludin 抗体及 ZO-1 抗体孵育，PBST 冲洗后二抗孵育，以 GAPDH 作为内参扫描，扫描图像，凝胶图像分析软件分析条带积分值。

2.5 统计学分析 计量资料用（ $\bar{x} \pm s$ ）表达，采用 GraphPad Prism8.0 统计软件对实验数据进行分析，多组间比较采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般活动情况 正常组大鼠精神活跃，皮毛光亮，正常进食饮水，体质量稳态上升。模型组大鼠造模后活动减少，皮毛欠光泽，进食饮水量明显减少，造模 12 h 后，大鼠活动明显减少，少量进食饮水，大便变稀，体质量下降（ $P < 0.01$ ），相继出现死亡。阳性对照组及中药组大鼠造模后活动度减少，进食及饮水量减少，大便质稀，较模型组有所缓解，体质量下降较模型组趋缓，两组比较无变化（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

表 1 各组大鼠体质量、肝脏指数、存活率对比（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 5$ ）

组别	存活动物数/只	存活率/%	造模后体质量/g	肝脏指数/%
正常组	10	100	265.6±17.83	42.98±1.49
模型组	5	50	167.2±6.54**	48.97±3.53**
阳性对照组	6	60	195.4±13.24**##	50.11±3.65**
中药组	6	60	186.6±12.22**##	48.12±2.51*

注：与正常组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

3.2 大鼠血清 AST、ALT、TBIL 与正常组比较，模型组大鼠血清 AST、ALT、TBIL 升高（ $P < 0.01$ ），表明 ALF 造模成功。与模型组比较，阳性对照组及中药组 AST、ALT、TBIL 下降（ $P < 0.01$ ），见表 2。

表 2 各组大鼠血清 AST、ALT、TBIL 水平（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 5$ ）

组别	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)
正常组	15.95±1.67	83.89±22.31	7.21±0.48
模型组	73.14±7.26**	262.20±22.80**	64.55±2.09**
阳性对照组	43.58±4.51**##	192.99±14.52**##	33.95±1.91**##
中药组	26.39±5.29**##	166.19±11.11**##	14.38±2.14**##

注：与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

3.3 大鼠肝肠组织病理观察

3.3.1 HE 染色 正常组大鼠肝组织肝小叶结构完整，肝细胞大小、形态正常，胞浆丰富，排列整齐，未见细胞变性坏死及炎症细胞浸润。与正常组比较，模型组大鼠肝组织结构紊乱，肝细胞大片坏死灶，可见红细胞漏出，大量炎症细胞浸润，部分细胞水肿。阳性对照组及中药组与模型组比较，肝小叶结构尚存在，肝细胞轻度水样变性，肝小叶周围散在坏死灶，部分可见新生的肝细胞，且炎症细胞浸润较模型组少。见图 1。

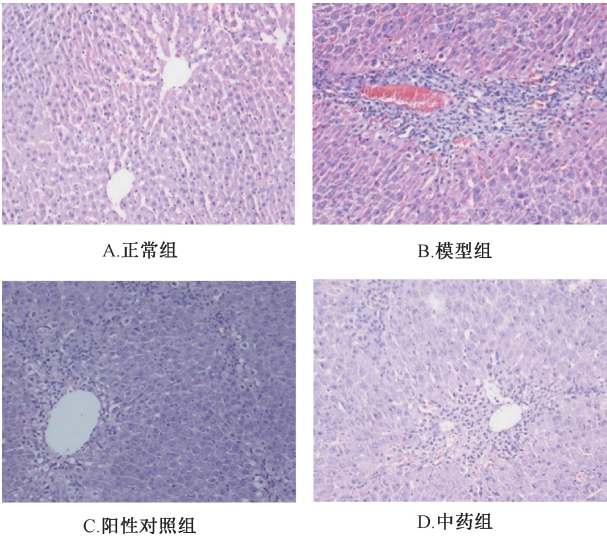


图 1 各组大鼠肝组织 HE 病理学变化 (HE, ×200)

3.3.2 病理结果 正常组大鼠回肠组织黏膜形态完整排列整齐，未见炎症细胞浸润。模型组大鼠肠黏膜结构紊乱，上皮细胞不同程度脱落、坏死，绒毛水肿，可见大量炎症细胞浸润。阳性对照组及中药组较模型组轻，肠组织形态、结构较模型组整齐，少量细胞坏死、脱落，炎症细胞浸润较模型组少。见图 2。

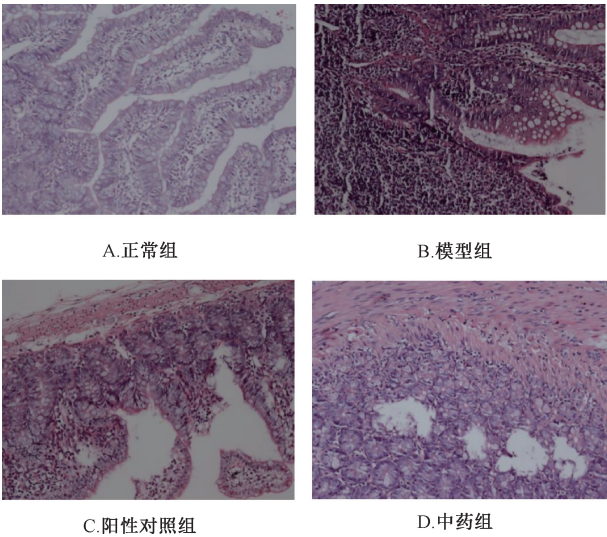


图 2 各组大鼠肠组织 HE 病理学变化 (HE, ×200)

3.4 血清 DAO、D-LA 水平 与正常组比较，模型组血清 DAO、D-LA 水平升高 ($P<0.01$)。阳性对照组及中药组

DAO、D-LA 水平与模型组比较下调 ($P<0.01$)。见表 3。
表 3 茵陈四苓颗粒对 ALF 大鼠肠组织中 DAO、D-LA 的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	DAO/(U·L ⁻¹)	D-LA/(μmol·L ⁻¹)
正常组	36.41±3.9	4983.31±912.3
模型组	108.70±4.8**	14559.20±362.0**
阳性对照组	86.94±5.5**#	11145.3±182.9**#
中药组	55.59±2.1**#	7817.02±477.7**#

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.01$ 。

3.5 各组大鼠血清炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 的表达 表 4 显示，与正常组比较，模型组 IL-6、IL-1β、TNF-α 的表达升高 ($P<0.01$)，经中药组干预后，大鼠 IL-6、IL-1β、TNF-α 的表达下降 ($P<0.05$)，表明茵陈四苓颗粒有较好的抗炎作用。

表 4 各组大鼠炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
正常组	22.15±1.51	102.62±3.30	515.38±17.08
模型组	49.12±4.07**	192.63±3.71**	939.66±38.80**
阳性对照组	34.44±2.11**#	126.78±4.30**#	681.08±44.94**#
中药组	30.80±1.75**#	119.54±5.24**#	652.26±20.30**#

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,# $P<0.01$ 。

3.6 肠组织 Occludin、ZO-1 蛋白的表达 与正常组比较，模型组 Occludin、ZO-1 蛋白表达在回肠组织中均下降 ($P<0.01$)；与模型组比较，中药组回肠组织中 Occludin 蛋白、ZO-1 蛋白表达均有所升高 ($P<0.05$)，其中 ZO-1 蛋白表达升高 ($P<0.01$)。见图 3、表 5。

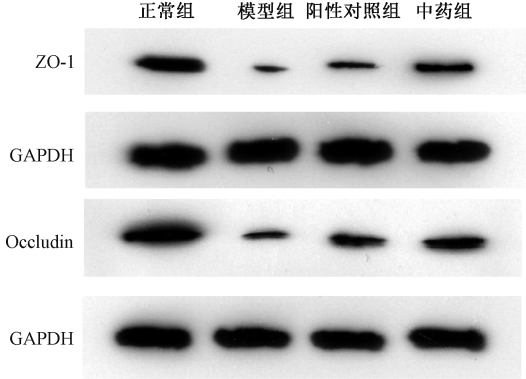


图 3 Western blot 检测回肠组织紧密连接蛋白表达

表 5 大鼠回肠 ZO-1 蛋白、Occludin 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	ZO-1 蛋白	Occludin 蛋白
正常组	0.59±0.07	0.57±0.13
模型组	0.11±0.03**	0.12±0.04**
阳性对照组	0.26±0.07**#	0.22±0.07*
中药组	0.38±0.05**#	0.35±0.13#

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,# $P<0.01$ 。

4 讨论

急性肝衰竭属危急重症，病死率极高，以黄疸、凝血

功能障碍为主要表现，并伴有腹胀、呕吐、纳差等胃肠道症状。Marshall^[7] 首提“肠-肝轴”，认为肠道微环境与肝脏密切相关，并在肝脏疾病中发挥重要作用，是目前肝病研究的重要出发点之一。急性肝衰竭时破坏肠屏障功能导致 IETM，使得肠道微生物从肠腔移向肝脏，通过促进炎症、组织损伤和败血症等加重原发肝损害，形成恶性循环，故 IETM 被认为是急性肝衰竭的第 2 次打击。因此保护肠屏障功能是治疗急性肝衰竭的有效手段。

肠屏障功能障碍是造成细菌移位及 IETM 的关键因素^[8]。肠屏障功能是将肠道和机体内环境分隔开的功能隔离带，防止内源性微生物及毒素侵害机体，由机械、免疫、化学及生物 4 个屏障组成。其中机械屏障作为最重要的屏障，由肠黏膜上皮细胞及细胞旁紧密连接结构组成。紧密连接蛋白是紧密连接的重要组成部分，主要由 Claudin 蛋白、Occludin 蛋白、ZO-1 等共同组成。Occludin 和 ZO-1 作为肠上皮重要的紧密连接蛋白，互相结合能形成稳定的连接，对维护肠屏障功能有重要的意义^[9]。

DAO 是一种反映肠屏障完整性和受损伤程度的细胞内酶，肝衰竭时，DAO 被认为是肠屏障功能障碍的可靠指标^[10-11]。D-LA 是多种细菌的代谢产物。ALF 时，肠黏膜细胞损伤，细胞间紧密连接破坏，肠道中 DAO、D-LA 释放入血，因此检测血中 DAO、D-LA 水平为评价肠屏障功能损伤的可靠依据^[12-13]。

内毒素是革兰阴性菌细胞壁的脂多糖成分，通过激活 Kupffer 细胞，分泌大量化学物质（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等），引起一系列免疫炎症反应。目前大多研究者认为炎症因子过量释放诱导肠黏膜通透性及屏障功能异常在急性肝衰竭发展过程中发挥着重要作用^[14]。

《灵枢·根结》中指出：“太阳为开，阳明为阖，……厥阴为阖，少阴为枢。” 阳明为精气化源之地，厥阴为阴血涵蓄之所，两者互传，共同完成人体气血阴阳的吸收、贮藏和利用^[15]。从气化角度讲，大肠传导需要肝的疏泻，肝对二便具有协调作用，即肝与大肠相通。急性肝衰竭病位在肝胆，故患者表现为黄疸、凝血异常等，但与脾胃肠密切相关，进而伴随厌食、呕吐、腹胀等。本实验以四川省名中医孙同郊教授经验方拟定的茵陈四苓颗粒为代表方，方中选用茵陈、栀子、大黄清热除湿、利胆退黄；丹参、赤芍活血化瘀；白术、茯苓、猪苓、泽泻等健脾渗湿。全方共奏清热解毒、健脾渗湿之功。现代药理学表明，茵陈具有保肝利胆、利湿退黄、抗炎等功效^[16]，不仅对肝胆系统疾病疗效确切^[17]，同时能够刺激肠蠕动，促进排便，从而抑制肠肝循环^[18]。大黄有调节胃肠功能、保肝利胆、调节机体免疫等作用^[19-22]。丹参可抗炎、抗细胞凋亡、提高免疫等^[23-24]；可见茵陈四苓颗粒具有诸多保肝、调节胃肠功能、抗炎等功效，有充分的药理学基础。

本研究通过建立急性肝衰竭大鼠模型，证实急性肝衰竭时大量肝细胞坏死，肠屏障功能破坏，释放炎症因子，这可能是其发病机制之一。早期运用茵陈四苓颗粒进行干

预，可有效降低 ALT、AST、TBIL，保护急性肝衰竭大鼠肝功能。同时可降低 DAO、D-LA 水平，抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的释放，促进肠组织中 Occludin 蛋白、ZO-1 蛋白的表达，通过减轻 IETM 及肠道炎症反应，保护肠屏障功能，促进肝脏修复，这可能是茵陈四苓颗粒抗肝衰竭的作用机制之一。

总之茵陈四苓颗粒能够减轻肝细胞损伤，保护肝脏结构，调节肠屏障功能，从而改善急性肝衰竭的病情，但本实验设置茵陈四苓颗粒剂量较为单一，进一步实验可设置高、中、低剂量，以选取治疗最佳剂量。

参考文献：

[1] 佚名. 肝衰竭诊治指南（2018 年版）[J]. 临床肝胆病杂志，2019，35(1)：38-44.

[2] 刘 茵. 肠道菌群失调与肝衰竭的关系及中医治疗研究进展[J]. 广西中医药，2019，42(4)：76-78.

[3] 刘福妍. 茵陈四苓颗粒对慢性乙型肝炎患者肠道菌群及内毒素的影响[D]. 泸州：西南医科大学，2018.

[4] 刘 芳，徐山凌，赵 丹，等. 清热解毒、凉血化瘀中药联合干细胞移植对急性肝衰竭大鼠肝脏细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(19)：160-166.

[5] 马浩轩. 茵陈四苓颗粒联合骨髓间充质干细胞对急性肝衰竭大鼠线粒体凋亡途径的影响[D]. 泸州：西南医科大学，2019.

[6] 马浩轩，田光敏，刘 鹏，等. 茵陈四苓颗粒联合骨髓间充质干细胞移植对急性肝衰竭大鼠 NF- κ B、iNOS 及 TNF- α 的影响研究[J]. 中国中医急症，2019，28(5)：801-805.

[7] Marshall J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5)：479-484.

[8] 张荣臻，王挺帅，吕 超，等. 中药治疗肝衰竭机制的研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报，2020，40（2）：251-255.

[9] 赵锋利，吴思慧，赵 馥，等. 调胃承气汤灌胃与灌肠对肠源性脓毒症大鼠肠上皮细胞 occludin 和 ZO-1 蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(5)：708-713.

[10] 胡 翔，贺 德，王庐荆，等. 微生态营养对肝硬化肝部分切除大鼠肠黏膜机械屏障的保护作用[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2017，38(21)：2485-2489.

[11] 武 瑞，刘春涛，傅晓晴，等. 大黄联合谷氨酰胺对急性肝衰竭模型大鼠肝功能及肠道屏障功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志，2018，28(5)：358-362；440.

[12] Li H X, Chen Y, Huo F F, *et al.* Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1)：45.

[13] 黄庆芳，龚梦鹃，陈艳芬，等. 藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠屏障功能的作用研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(9)：2144-2150.

[14] 谭峥嵘，徐勇军，张 清，等. 祛毒护肠汤灌肠辅助西药治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症疗效观

察[J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2217-2219.

[15] 尹燕耀. 从疏通大肠论治 HBV 相关慢加急性肝功能衰竭前期 [C] //全国第 6 届中西医结合传染病学术会议论文汇编. 深圳: 全国中西医结合传染病学术会议, 2015: 121-122.

[16] 刘玉萍, 邱小玉, 刘 烨, 等. 茵陈的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.

[17] 陶玉杰. 绵茵陈与花茵陈的现代药理对比及临床应用 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(19): 193-194.

[18] 何立春, 席多宏, 李兴禹, 等. 茵陈五苓散治疗梗阻性黄疸术后 30 例 [J]. 现代中医药, 2018, 38(2): 43-44.

[19] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 121-126.

[20] 仁增加, 切羊让忠, 华吉卓玛, 等. 基于网络药理学的大黄抗炎作用机制分析 [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(1): 60-66.

[21] 苗培福. 大黄的药理作用及临床应用分析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(20): 61-62.

[22] 郝鹏飞, 钟书婷, 等. 大黄附子汤治疗慢性肾衰竭的网络药理学研究及初证 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 515-521.

[23] 王雅莉, 胡 光, 张 倩, 等. 活血化瘀中药丹参药对的研究进展 [J]. 重庆理工大学学报 (自然科学版), 2020, 34(3): 197-204.

[24] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.

鬼针草水提物对大鼠肾结石改善作用

何 靖¹, 任群利², 林 冰^{3,4*}, 杨 薇¹, 陆倩倩¹

(1. 贵州大学酿酒与食品工程学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 3. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563000; 4. 贵州中医药大学中药材开发技术研究中心, 贵州 贵阳 550025)

摘要: **目的** 探讨鬼针草水提物对乙二醇和氯化铵诱导的大鼠草酸钙肾结石模型的作用。**方法** 采用 1% 乙二醇和 2% 氯化铵诱导的草酸钙大鼠肾结石模型, 用鬼针草高、中、低剂量和排石颗粒连续灌胃后, 取大鼠肾脏称定质量, 并计算肾脏系数, 检测尿 Ca^{2+} 、血清 Ca^{2+} 、肾组织 Ca^{2+} 、血清肌酐 (serum creatinine, SCR)、血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA); 做矿化结节染色 (von kossa, VK) 切片, 观察肾组织病理变化, 计算矿化结节表达面积百分比。**结果** 与模型组比较, 其他各组指标均降低 ($P<0.05$); 各组大鼠间空腹 24 h 的排尿量无统计学差异 ($P>0.05$)。另外, 排石颗粒组与鬼针草提取物高剂量组比较无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论** 鬼针草水提物对乙二醇和氯化铵诱导的草酸钙结石具有改善作用, 且高剂量抗结石活性与排石颗粒活性相近, 可为鬼针草的研究与开发提供理论依据。

关键词: 鬼针草; 乙二醇; 氯化铵; 肾结石模型; 抗结石

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)05-1332-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 05. 044

肾结石在我国是常见的疾病之一, 男性患病率为 6.5%, 女性患病率为 5.1%^[1]。尤其在西南地区较为普遍。肾结石按化学成分分为草酸钙、磷酸钙、尿酸盐、磷酸铵镁、胱氨酸结石等, 其中草酸钙结石最为常见^[2]。有研究表明用药不当也会引发肾结石^[3], 肾结石西医治疗方法多为手术, 会不同程度的对肾组织造成损伤。中医药疗法通过对因疗法和对症疗法相结合, 通过改善机体体质的同时促进结石排出体外, 不会对肾组织造成不良反应, 与西医治疗相比具有一定优势和开发潜力^[4]。

鬼针草为菊科鬼针草属植物, 别名一把针、刺针草等, 广泛分布于云南、四川、广西、贵州等地。性平, 味微苦,

归大肠、肝、肺经, 其普遍为野生, 山坡、田间较为常见, 可全草入药。有研究表明鬼针草富含黄酮类、苯丙素、酚类、萜类等成分^[5], 具有抗肿瘤、抗炎、利尿、清热解毒等功效^[6], 鬼针草被发现具有多种功效, 但目前其抗结石作用课题组尚未见相关报道。本研究采用乙二醇和氯化铵法^[7-8]诱导大鼠肾结石模型, 建模成功后用鬼针草水提物和排石颗粒对大鼠进行灌胃, 实验数据显示, 鬼针草具有一定的抗结石活性, 为鬼针草的研究与开发奠定基础。

1 材料

1.1 药材 鬼针草, 购买于安徽亳州中药城。经贵州中医药大学魏升华教授鉴定为菊科鬼针草属植物鬼针草 *Bidens*

收稿日期: 2020-07-20
基金项目: 国家重点研发计划项目 (2019YFC1712503); 贵州中医药大学博士启动基金 (贵中医博士启动 [2019] 09)
作者简介: 何 靖 (1996—), 男, 硕士生, 从事中药材物质基础研究。E-mail: 2938846764@qq.com
* 通信作者: 林 冰 (1974—), 男, 回族, 博士, 教授, 从事中药材物质基础研究。Tel: 15185034288, E-mail: 362570847@qq.com