

制首乌醇提物及其主要成分大黄素对斑马鱼非酒精性脂肪肝的治疗作用

余琳媛,全云云,龚莉虹,王成,李芸霞*

成都中医药大学药学院 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室 省部共建国家重点实验室培育基地,成都 611137

摘要:研究制首乌醇提物及其主要成分大黄素对斑马鱼非酒精性脂肪肝疾病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的治疗作用。选取野生型斑马鱼若干,随机均分为对照组、模型组、制首乌醇提物 (RPMP) 组和大黄素 (emodin) 组,于胚胎受精后 5 天,对照组给于普通饲料 AP100,模型组给予 2 mg/mL 蛋黄粉 (EY powder),制首乌醇提物组分别给予 2 mg/mL 蛋黄粉与低剂量组 (1 mg/mL)、中剂量组 (1.5 mg/mL)、高剂量组 (2 mg/mL),大黄素组分别给予 2 mg/mL 蛋黄粉与低剂量组 (0.25 μg/mL)、中剂量组 (0.5 μg/mL)、高剂量组 (1 μg/mL)。72 h 后观察斑马鱼存活率和体重、体长、BMI 的变化 ($\bar{x} \pm s$),用整体油红染色评判脂肪肝发生率,石蜡切片观察肝组织病理形态,甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 试剂盒判断斑马鱼体脂含量。制首乌醇提物组与大黄素组能显著降低非酒精性脂肪肝斑马鱼的死亡率、BMI、TG 含量,并显著改善斑马鱼幼鱼肝脏脂质沉积情况 ($P < 0.05$)。由此可见制首乌醇提物与大黄素可有效治疗斑马鱼 NAFLD,且大黄素可能为制首乌治疗 NAFLD 的主要有效成分。

关键词:制首乌;大黄素;醇提物;非酒精性脂肪肝病;斑马鱼

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)5-0766-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.5.005

Therapeutic effect of ethanol extract of processed Polygonum multiflorum and its main component emodin on zebrafish nonalcoholic fatty liver disease

YU Lin-yuan, QUAN Yun-yun, GONG Li-hong, WANG Cheng, LI Yun-xia*

Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China

Abstract: To study the therapeutic effect of ethanol extract of processed Polygonum multiflorum and its main component emodin on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in zebrafish. A few wild-type zebrafish were randomly divided into control group, model group, processed Polygonum multiflorum extract group and emodin group. After 5 days of embryo fertilization, the control group was given with AP100. The model group was given with 2 mg/mL egg yolk powder (EY powder). The extract group was given 2 mg/mL egg yolk powder and a low dose group (1 mg/mL), a medium dose (1.5 mg/mL) and a high dose group (2 mg/mL). The emodin group was given 2 mg/mL egg yolk powder and a low dose group (0.25 μg/mL), a medium dose (0.5 μg/mL) and a high dose group (1 μg/mL). After 72 h, the survival rate and BMI of zebrafish were observed. The incidence of fatty liver was evaluated by whole oil red staining, and the pathological morphology of liver tissue was observed by paraffin section. The content of zebrafish body fat was determined by triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) kits. The alcohol extract of processed Polygonum multiflorum and emodin could significantly reduce the mortality, BMI, TG content of non-alcoholic fatty liver zebrafish and improve the liver lipid deposition in zebrafish juveniles. ($P < 0.05$). It can be seen that the ethanol extract of processed Polygonum multiflorum and emodin can effectively treat zebrafish nonalcoholic fatty liver dis-

ease. And emodin may be the main active components in the treatment of NAFLD in processed *Polygonum multiflorum*.

Key words: processed *Polygonum multiflorum*; emodin; alcohol extract; nonalcoholic fatty liver disease; zebrafish

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。近年来,随着生活水平的提高,我国肥胖人群和代谢综合征(Metabolism syndrome, MS)人数逐渐增多,NAFLD发病率也明显升高。在接下来的数十年中,NAFLD可能超过乙型肝炎成为威胁我国公众健康的新疾病^[1]。目前,西医缺乏治疗NAFLD病的有效手段和药物^[2]。不少药物研发者将目光转向了祖国传统的降脂中药。

何首乌为蓼科植物何首乌(*Polygonum multiflorum* Thunb)的干燥块根,临床应用有生首乌和制首乌之别。何首乌经传统方法炮制后,可降低毒性,具有化浊降脂的功效,是一种传统的降脂中药。其提取物中主要含二苯乙烯苷、蒽醌类物质,其中二苯乙烯苷类化合物可调节肝脏紊乱的脂代谢,蒽醌类化合物能结合胆固醇,抑制胆固醇肝内沉积,从而有效治疗脂肪肝^[3]。在实验开展的前期,通过设置2 mg/mL的蛋黄粉加制首乌水提液组,并根据最低致死浓度8 mg/mL,以0.5 mg/mL为梯度浓度,进行给药,发现制首乌水提液对斑马鱼的肝脏脂质沉积无减轻作用。同理,根据50%制首乌醇提液对斑马鱼的最低致死浓度4 mg/mL,以0.5 mg/mL的梯度浓度进行给药,发现1、1.5、2 mg/mL的浓度对肝脏沉积有治疗作用。因此,采用HPLC法对制首乌水提液和醇提液进行成分含量分析,二者在成分上有6个共同峰,分别为儿茶素、没食子酸酯、二苯乙烯苷、大黄素苷、大黄素、大黄素甲醚,50%醇提液在6个成分的含量上均高于水提液,将这6种成分单独对NAFLD斑马鱼给药,发现除大黄素以外,其余5种成分均无治疗作用。并且,大黄素在醇提液和水提液中是含量差别最大的成分,接近13倍,根据大黄素对斑马鱼的最低致死浓度2 μg/mL,以0.5 μg/mL的梯度浓度进行给药,发现1、0.5、0.25 μg/mL的浓度对肝脏沉积有治疗作用。因此实验选取了2、1.5、1 mg/mL的制首乌醇提液和1、0.5、0.25 μg/mL的大黄素作为治疗斑马鱼NAFLD的高、中、低浓度。本实验通过制首乌醇提物与其主要成分大黄素对非酒精性脂肪肝动物模型的影响,研究制首乌对非酒精性脂肪肝斑马鱼肝脂质沉积的干预作用及存在治疗作用的有效物质基础。

1 实验材料

1.1 试药

礼顺堂售制首乌,由成都中医药大学生药鉴定室裴瑾教授鉴定为蓼科植物何首乌(*Polygonum multiflorum* Thunb)的干燥块根;大黄素购于成都克洛玛生物科技有限公司,批号为A0044。

1.2 动物

野生型AB品系(wide-type AB strain)斑马鱼,由成都中医药大学药学院斑马鱼实验室培养繁殖。实验用斑马鱼幼鱼为雌雄母鱼交配后所产的受精卵养至96 hpf(hours post fertilization),挑选孵化出的健康个体进行后续实验。

1.3 试剂

蛋黄粉(源叶生物公司,批号为S30910)、斑马鱼幼鱼饲料AP100(Zeigler)、饱和油红O溶液(Solarbio)、二甲基亚砜(DMSO,分析纯,Sigma公司)。乙醇、丙二醇、苏木精、伊红染液(华俊医疗器械公司)、TG测试盒(南京建成生物工程研究所,批号为A110-1)、TC测试盒(南京建成生物工程研究所,批号为A111-1)。

1.4 仪器

Sartorius 11D型电子分析托盘天平(德国Sartorius公司)、M165-FC体式显微成像系统(德国Leica公司)、Leica EG1150H包埋机(德国Lei-ca公司)、Multiskan Mk3型酶标仪(美国赛默飞世尔(上海)仪器有限公司)。

2 实验方法

2.1 何首乌醇提物的提取

精密称取制首乌粗粉0.25 g,置圆底烧瓶中,加20倍量50%乙醇,浸泡30 min后,加热回流60 min,过滤后离心,取滤液45 °C旋蒸至无乙醇味,再取续滤液给药。

2.2 分组及给药方案

取若干条5 dpf(days post fertilization)的斑马鱼幼鱼,随机分组为正常对照组、模型组、制首乌50%乙醇提取物高、中、低剂量组2、1.5、1 mg/mL和大黄素高、中、低剂量组1、0.5、0.25 μg/mL,于六孔板中饲养,每组设置3个复孔,每孔47条幼鱼,正常对照组于每日上午按说明书用量给于普通饲料AP100(AP100饲料浮于水面即可),其余各组每日上午给

于 2 mg/mL 蛋黄粉, 给药组采用预防给药, 在造模同时, 分别给予高、中、低浓度的制首乌醇提物 2、1.5、1 mg/mL 和大黄素 1、0.5、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 正常对照组和模型组加入 6 mL 鱼水, 制首乌醇提物组加入鱼水和制首乌醇提液, 大黄素组加入鱼水和大黄素稀释液, 二者加起来达到 6 mL 液体, 连续 72 h。

2.3 存活率观测

分别于造模给药后 72 h, 观察并记录各组斑马鱼的存活条数, 计算百分率。

2.4 体重、体长和体质量指数(BMI)测量

用三卡因麻醉液将幼鱼麻醉, 用吸水纸将幼鱼表面水吸干, 在天平中称量体质量并记录。用游标卡尺测量幼鱼头部最前端到鱼尾最末端距离, 这段长度代表幼鱼体长, BMI 为体质量 (mg) 除以体长 (mm) 的平方所得的数值。

2.5 整体油红 O 染色检测肝脏脂质沉积

随机选取各组斑马鱼幼鱼多条放在培养皿中, 4% 多聚甲醛固定 12 h, PBS 洗两次, 依次按 25%、50%、75%、100% 的丙二醇浓度进行梯度脱水, 用新鲜配置的 0.5% 油红避光孵育过夜。再依次按 100%、75%、50%、25% 的丙二醇浓度复水, PBS 洗净背景, 于 25% 丙二醇 4 °C 保存。M165-FC 体式显微镜拍照统计, 并根据肝脏染色程度评价各组的肝脏脂肪沉积率。

2.6 肝组织病理检测

用 4% 多聚甲醛固定 96 h, 脱水, 65 °C 石蜡包埋制备石蜡标本, 石蜡切片机切取石蜡切片, 苏木素-伊红染色(HE 染色), 显微镜下观察并拍照。

2.7 斑马鱼体脂测定

将斑马鱼幼鱼按体质量(g):体积(mL)为 1:9 加入无水乙醇匀浆, 离心, 吸出上清液, 按照甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)试剂盒说明书, 测量幼鱼体内甘油三酯和总胆固醇浓度。

2.8 统计学分析

运用 SPSS 21.0 统计软件处理数据, 结果用平均值 \pm 标准差表示($\bar{x} \pm s$)。多组之间比较采用单因素方差分析(One way-ANOVA), 组间两两比较用最小显著性差异法(LSD), $P < 0.05$ 表示差异具有显著性水平, $P < 0.01$ 表示差异具有极显著性水平。

3 结果与分析

3.1 存活率观测

对不同组别斑马鱼生长和死亡情况分析, 可以看出正常对照组生长正常, 体表色素正常, 无死亡。

模型组体表泛白, 存活率偏低。给药组死亡率降低, 活动度增强。各组生存率如图 1 所示; 与空白组相比, 蛋黄粉组存活率显著降低($P < 0.05$), 与蛋黄粉组相比, 低、中、高 RPMP 组与 EMO 组存活率均显著增高($P < 0.05$)。

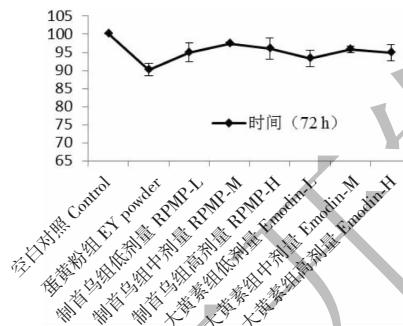


图 1 不同浓度的何首乌醇提物和大黄素对 NAFLD 斑马鱼存活率的影响

Fig. 1 Effect of different concentrations of ethanol extract of *Polygonum multiflorum* and emodin on the survival rate of NAFLD zebrafish

3.2 体重、体长、BMI 测定

与空白对照组相比, 模型组幼鱼体重、体长和 BMI 显著增加($P < 0.05$); 给药后, RPMP 组、emodin 组与模型组相比, 中剂量组的体重、体长和 BMI 均极显著降低($P < 0.01$) (见表 1)。

3.3 整体油红 O 染色

按照斑马鱼肝脏染色深浅分成“正常”(如图 2A)、“轻微”(如图 2B)、“严重”(如图 2C) 三种情况, 图 2 中的黄色箭头指向肝脏。“正常”、“轻微”、“严重”的区别在于, “正常”肝脏由于无脂质沉积, 肝脏不可被油红染色; “轻微”肝脏有脂质沉积, 脂质沉积较少或只有部分肝脏有脂质沉积, 因此肝脏被油红染色浅或只有部分肝脏被染色; “严重”肝脏表示肝脏脂质沉积严重, 整个肝脏被油红染成红色, 并且染色很深^[4]。肝脏染色后对各组进行分类统计。从图 2 中可以看出, 肝脏脂质沉积严重的斑马鱼, 尾部和血管脂质染色的堆积也严重。运用 SPSS 21.0 统计软件处理数据后, 分析得出制首乌醇提液和大黄素能明显减少斑马鱼血管中脂质的沉积率, 缓解斑马鱼幼鱼对蛋黄粉吸收形成的肝脏脂肪沉积, 见图 3。(肝脏脂肪沉积率统计包含“轻微”、“严重”)

3.4 肝脏病理组织观察

对照组斑马鱼肝组织形态学表现正常, 模型组肝细胞结构异常, 导致肝脏出现空泡, 肝细胞变形,

表 1 各组喂养 72 h 后幼鱼体质量、体长、体质量指数(BMI)变化($\bar{x} \pm s$)Table 1 Changes in body mass, body length, body mass index (BMI) of juvenile fish after 72 hours of feeding in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose	存活率 Survivalrate (%) (n = 140)	体重 Weight (mg ⁻¹) (n = 10)	体长 Length (mm) (n = 10)	身体质量指 BMI (mg ⁻¹ /mm ²) (n = 10)
空白对照 Control	-	100 ± 0.00	6.73 ± 0.82	4.15 ± 0.23	0.39 ± 0.02
蛋黄粉组 EY powder	-	90.23 ± 1.65 ^{##}	8.20 ± 0.70 [#]	4.36 ± 0.06 ^{##}	0.43 ± 0.03 ^{##}
制首乌组低剂量 RPMP-L	1 mg/mL	95.00 ± 2.58 [*]	6.67 ± 0.80 ^{* *}	4.26 ± 0.15	0.37 ± 0.02 ^{* *}
制首乌组中剂量 RPMP-M	1.5 mg/mL	97.38 ± 0.41 ^{* *}	5.64 ± 0.80 ^{* *}	4.14 ± 0.09 ^{* *}	0.33 ± 0.03 ^{* *}
制首乌组高剂量 RPMP-H	2 mg/mL	96.00 ± 3.00 ^{* *}	4.54 ± 0.88 ^{* *}	3.96 ± 0.15 ^{* *}	0.29 ± 0.04 ^{* *}
大黄素组低剂量 Emodin-L	0.25 μg/mL	95.00 ± 2.58 [*]	6.57 ± 0.67 ^{* *}	4.12 ± 0.16 ^{* *}	0.39 ± 0.01 ^{* *}
大黄素组中剂量 Emodin-M	0.5 μg/mL	97.38 ± 0.41 ^{* *}	6.25 ± 0.44 ^{* *}	4.10 ± 0.15 ^{* *}	0.37 ± 0.01 ^{* *}
大黄素组高剂量 Emodin-H	1 μg/mL	96.00 ± 3.00 ^{* *}	6.56 ± 0.83 ^{* *}	3.99 ± 0.11 ^{* *}	0.41 ± 0.03

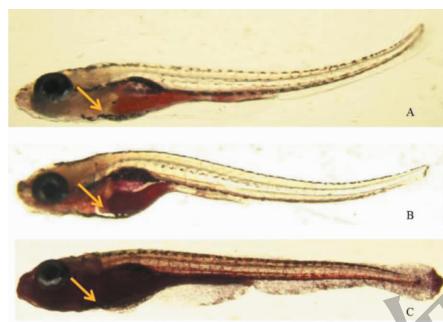
注:与空白组比较,^{*}P < 0.05,^{##}P < 0.01;与模型组比较,^{*}P < 0.05,^{* *}P < 0.01。Note: Compared with the blank group, ^{*}P < 0.05, ^{##}P < 0.01; compared with the model group, ^{*}P < 0.05, ^{* *}P < 0.01.

图 2 斑马鱼幼鱼肝脏脂质的沉积的情况

Fig. 2 The deposition of liver lipids in zebrafish juveniles

注:A:肝脏无脂质沉积属于“正常”,B:肝脏有部分脂质沉积,属于“轻微”,C:肝脏脂质沉积严重,属于“严重”;黄色箭头指

向肝脏;具体各组肝脏脂质沉积情况见图3。

Note: A: lipid-free deposition in the liver is “normal”, B: shows partial lipid deposition in the liver, C: severe liver lipid deposition. the yellow arrow points to the liver; the lipid deposition in the liver of each group is shown in Fig. 3.

肝内可见脂滴(图4)。造模同时给予何首乌提取液和大黄素干预后,与模型组相比,细胞排列逐渐正常,肝脏组织的空泡减少,幼鱼肝细胞脂肪沉积情况有一定程度的减轻。

3.5 体脂测定结果

与空白组相比,模型组幼鱼 TG 极显著增加($P < 0.01$),TC 显著增加($P < 0.05$);给药后,何首乌醇提液组和大黄素组与模型组相比,TG 显著降低($P < 0.05$)(见表 2)。

4 结论

NAFLD 最常见的原发病为高血脂、肥胖和 2 型

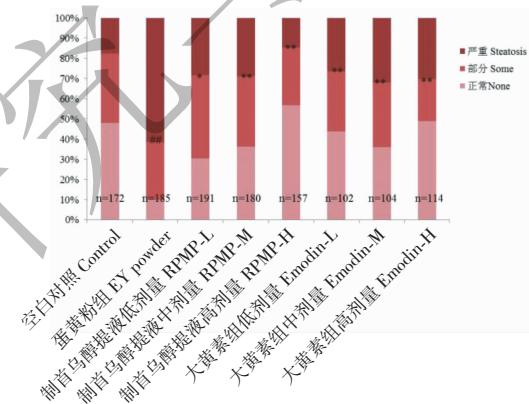


图 3 油红染色显示各组肝脏脂质沉积百分率

Fig. 3 Oil red staining shows the percentage of liver lipid deposition in each group

注:肝脏脂质沉积程度分为“正常”“轻微”“严重”;“正常”不计

入统计学与空白组比较。^{*}P < 0.05, ^{##}P < 0.01;与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{* *}P < 0.01。Note: The degree of liver lipid deposition is divided into “none”, “some” and “steatosis”; among them, “none” is not counted in statistics. Compared with the blank group, ^{*}P < 0.05, ^{##}P < 0.01; compared with the model group, ^{*}P < 0.05, ^{* *}P < 0.01.

DM^[5]。且有资料表明,NAFLD 患者的死亡率明显高于同龄正常人群^[6],因此,本实验将死亡率作为评价 NAFLD 的指标之一。NAFLD 的发展是一个动态的过程,早期的病变主要是脂质在肝细胞内的过度聚集。当 TG 和 TC 中任何一个指标含量过高时,都可能引发 NAFLD。其中,TG 与 NAFLD 的发生直接相关,脂肪肝主要是 TG 大量堆积于肝脏所致的一种病理改变,因此测定肝组织中 TG 的含量尤为

重要^[7]。通过整体油红染色可以观察到图4中空白组有一定比例的“部分”脂肪肝发生,应该是在鱼类的养殖中,膳食的营养平衡很难达到,脂肪肝与营养的平衡息息相关,在人工饲养的环境中,斑马鱼获得的膳食营养、生存环境都很难与野生斑马鱼相形媲美,加上幼鱼和雌鱼的肝脏脂肪沉积对膳食能量的

含量更为敏感。而且有报道称,鱼类肝脏增加甘油三酯合成的初始阶段是为了避免高游离脂肪酸在循环中诱导的脂毒性,这属于一种自我保护机制^[8],因此,斑马鱼幼鱼中出现的“轻微”脂肪肝,不应完全视作病理状态。

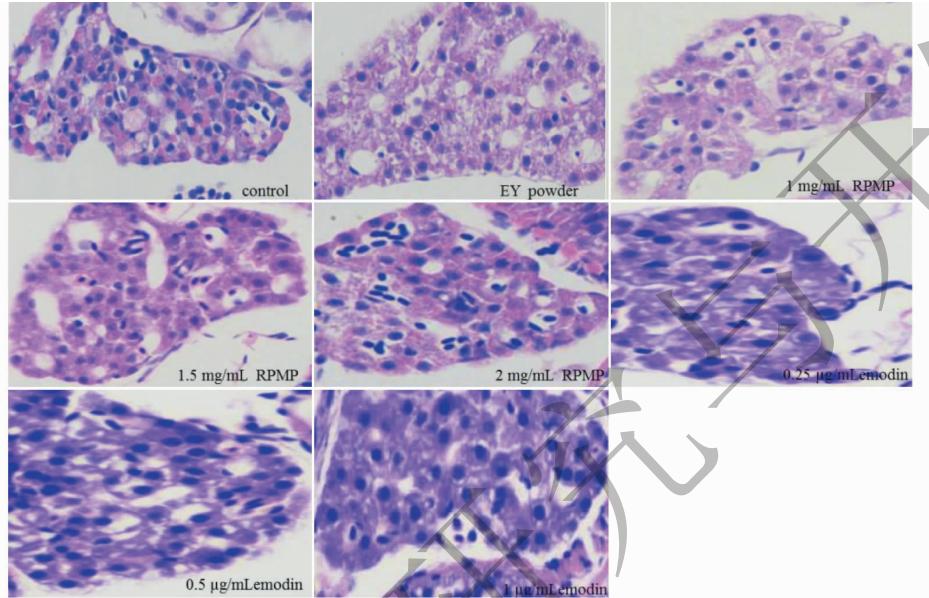


图4 各组喂养 72 h 后各组幼鱼肝脏组织学的改变(×400)

Fig. 4 Changes in liver histology of juvenile fish in each group after 72 hours of feeding (×400)

表2 各组喂养 72 h 后幼鱼体脂的变化($n=25$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes in TG and TC of juvenile fish after 72 hours of feeding in each group ($n=25$, $\bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose	甘油三酯 TG (mmol/gprot)	总胆固醇 TC (mmol/gprot)
空白对照 Control	-	0.21 ± 0.06	0.22 ± 0.02
蛋黄粉组 EY powder	-	$0.63 \pm 0.09^{*\#}$	$0.33 \pm 0.04^{\#}$
制首乌组低剂量 RPMP - L	1 mg/mL	$0.32 \pm 0.11^{**}$	0.42 ± 0.10
制首乌组中剂量 RPMP - M	1.5 mg/mL	$0.37 \pm 0.09^{**}$	0.36 ± 0.07
制首乌组高剂量 RPMP - H	2 mg/mL	$0.42 \pm 0.08^{*}$	0.31 ± 0.11
大黄素组低剂量 Emodin - L	0.25 μg/mL	$0.27 \pm 0.12^{**}$	0.27 ± 0.10
大黄素组中剂量 Emodin - M	0.5 μg/mL	$0.24 \pm 0.07^{**}$	$0.21 \pm 0.02^{*}$
大黄素组高剂量 Emodin - H	1 μg/mL	$0.24 \pm 0.09^{**}$	0.24 ± 0.07

注:与空白组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the blank group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; compared with the model group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

制首乌具有化浊降脂的功效,能够有效改善高血脂,缓解患者的胆固醇、甘油三酯等,并能够很好地促进患者的脂肪代谢,提高代谢的频率^[9]。CHAN 等^[10]对 SAMP8 小鼠分别给予何首乌水提液、50% 何首乌醇提液、95% 何首乌醇提液,结果显示 50% 何首乌醇提液组的小鼠 TG 与 TC 较其他两

组显著降低,证实 50% 何首乌醇提液降脂效果更显著。因此,实验选取了 50% 的首乌醇提液。有相关研究表示,制首乌提取液可以有效减轻兔的肝脏细胞脂肪病变,这一作用可能与甘油三酯和胆固醇在体内的代谢有关^[11]。目前,有关何首乌提取物治疗 NAFLD 的报道较少,但是关于何首乌治疗 NAFLD

的主要成分研究很多。何首乌提取物及其主要成分二苯乙烯苷可显著降低大鼠体内 TC 含量,并有效治疗非酒精性脂肪肝^[12],蒽醌类有效成分能够通过降低小鼠血脂,发挥抗氧化、抗自由基及保肝护肝的效用^[13],其中游离型蒽醌大黄素可降低小鼠肝内 TG 水平,减少肝脏脂肪沉积^[14]。实验前期通过给予造模成功的 NAFLD 斑马鱼何首乌水提液,发现水提液无治疗作用,因此分别对 50% 何首乌醇提液和水提液色谱图跑出的 6 个共同峰进行含量测定,发现醇提液中大黄素的含量是水提液的 12.99 倍,而其他 5 种成分的含量差别不足 2 倍,推测大黄素可能为治疗 NAFLD 的主要活性成分,有研究表明,何首乌中大黄素降甘油三酯作用最强,二苯乙烯苷降总胆固醇效果最强^[15],结合醇提液中大黄素的含量远超水提液,且醇提液和大黄素在 TG 含量的降低中呈现出显著的效果,对大黄素单体进一步的药效验证后得到的实验结果发现,似乎大黄素比制首乌醇提液的治疗效果更好,从肝脏切片的结果来看,大黄素组肝脏细胞间脂肪空隙比醇提物更少,且中剂量的大黄素还表现出了降低 TC 的作用,根据 HPLC 法,分析出制首乌醇提液中大黄素的含量为 0.16 μg/mg,即低、中、高剂量制首乌醇提取物中含大黄素的浓度分别为 0.16、0.24、0.32 μg/mL,前期实验中发现 0.25 μg/mL 以下浓度的大黄素是没有治疗作用的,说明制首乌治疗 NAFLD 是多种成分协调起作用,但大黄素在其治疗 NAFLD 中扮演了重要角色。有很多报道和临床经验表明何首乌具有一定的肝毒性,且认为何首乌主要的肝毒性成分是蒽醌类^[16],尤其是蒽醌中的大黄素与大黄酸,但是醇提物达到致死浓度 4 mg/mL 时,大黄素的浓度才 0.64 μg/mL,是很安全的剂量,因此大黄素在何首乌中肝毒性最大的说法有待考究。综上,制首乌和大黄素对 NAFLD 均有很好的治疗作用,且制首乌的疗效是以大黄素为主要成分,其他成分协同作用导致,具可做进一步具体研究。

参考文献

- Yang RX, Fan JG. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Intern Med (临床内科杂志), 2006, 29 (25):1-2.
- Zhao JL. Current status of nonalcoholic fatty liver drug treatment [J]. Chin Community Doctors (中国社区医师), 2013, 15(9):10-11.
- Sun RF, Zhao RH, Ruan ZG, et al. Advances in application research of polygonum multiflorum [J]. J Henan Univ Technol (河南科技大学学报), 2016, 34:316-320.
- Sapp V, Gaffney L, Eauclaire SF, et al. Fructose leads to hepatic steatosis in zebrafish that is reversed by mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibition [J]. Hepatology, 2015, 60:1581-1592.
- Dai YL, Wu HN. Effect of dietary nutrients on the development of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Chin health Care (中国保健营养), 2016, 2:131-131.
- Giovanni T. Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only? [J]. World J Gastroenterol, 2007, 35:4669-4672.
- Xiao YY, He YX, Li L. Anti-fatty liver effect of a kind of lypase [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2010, 22:781-785.
- Du ZY. Causes of fatty liver in farmed fish: A review and new perspectives [J]. J Fisheries Chin, 2014, 38:1628-1638.
- Li SH. Pharmacological analysis and clinical application of polygonum multiflorum [J]. Chin Community Doctors (中国社区医师), 2017, 33(7):21.
- Chan YC, Cheng FC, Wang MF. Beneficial effects of different *Polygonum multiflorum Thunb.* extracts on memory and hippocampus morphology [J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2002, 48: 491-497.
- Zhang D, Huang T, Chen JH, et al. Effect of *Polygonum multiflorum Thunb* on the formation of fatty liver and blood lipid in rabbit [J]. Guizhou J Anim Husbandry & Veteri Med (贵州畜牧兽医), 2009, 33(6):1-2.
- Wang YF, Lin P, Lu JM, et al. Effect of radix polygoni multiflori and TSG on short-chain fatty acids in intestinal tract of NAFLD rats [J]. Modern Chin Med (中国现代中药), 2017, 9:54-61.
- Wang SJ, Yang CF, Wang HS. Effects of active constituents of polygonum multiflorum on superoxide dismutase, nitric oxide and adenosine triphosphatase in serum of mice with nonalcoholic fatty liver [J]. J Guiyang Coll Tradi Chin Med (贵阳中医学院学报), 2014, 36(1):19-21.
- Sun XQ. Research on the effects of lipid-regulating and mechanism of emodin treating non-alcohol fatty liver disease [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine (南京中医药大学), 2011.
- Yang HL, Ge ZZ, Sun ZX. New progress in pharmacology research of polygonum multiflorum [J]. J Chin Med Materls (中药材), 2013, 36:1713-1717.
- Song J, Ma ZJ, Wang JB, et al. Effect of polygonum multiflorum and its main components on normal human L02 hepatocyte injury [J]. J Beijing Univ Chin Med (北京中医药), 2016, 7:694-697.