

水飞蓟宾微粒分散体对 CCl_4 所致小鼠急性肝损伤的预防作用研究

尹雪雁 伊 辛 许凉凉 吴晨悦 蔡程科

(北京中医药大学中药学院, 北京, 100102)

摘要 目的:研究水飞蓟宾微粒分散体对 CCl_4 所致小鼠急性肝损伤的预防作用,为水飞蓟宾微粒分散体的临床药效研究提供实验依据。方法:采用 CCl_4 诱发雄性 ICR 小鼠急性肝损伤为实验动物模型,比较了正常组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、超高剂量组、原药粉组各组血及肝中 AST、ALT、SOD、HYP、GSH-PX 含量的差异。结果:中剂量组和原药粉组 2 组小鼠的 AST、ALT、SOD、HYP、GSH-PX 含量相比较,差异无统计学意义;超高剂量组的 ALT、AST、HYP 含量与空白组含量差异无统计学意义。结论:1/10 原药粉口服给药剂量的水飞蓟宾微粒分散体静脉给药后预防肝纤维化的作用与水飞蓟宾原药粉口服给药剂量的作用相当,说明将水飞蓟宾制成水飞蓟宾微粒分散体后静脉给药可以减少单次或总的用药剂量,降低机体的耐药程度;尾静脉给药 40 mg/kg,预防 7 d 后造模,小鼠肝组织抵抗能力增加,基本不受 CCl_4 的影响。

关键词 水飞蓟宾;微粒分散体;四氯化碳;急性肝损伤;预防作用

The Effect of Silybin Micro-particle Dispersion on CCl_4 Induced Acute Liver Injury Mice

Yin Xueyan, Yi Xin, Xu Liangliang, Wu Chenyue, Cai Chengke

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To observe the effect of silybin particle dispersion on CCl_4 induced acute liver injury and to provide support for its clinical usage. **Methods:** To make acute liver injury models by CCl_4 and then compared the differences of ALT AST, SOD, HYP, GSH-PX in blood and liver in the normal group, model group, low dose group, middle dose group, high dose group, super high dose group, and the crude powder group. **Results:** ALT AST, SOD, HYP, GSH-PX in the middle and crude powder group were of no significant difference. ALT, AST, HYP in the super-high and blank control group were of no significant difference. **Conclusion:** The preventive effect of liver fibrosis were equivalent between the 1/10 original powder dosage of silybin particle dispersion by intravenous administration and in the crude powder dosage, which illustrated that silybin particle dispersion by intravenous administration can reduce the single and the total administration dosage and the degree of resistance to the body. Besides, it indicated that the intravenous administration, 40 mg · kg⁻¹, prevention of 7 days model mice were largely unaffected by CCl_4 and their liver resistance capability were improved.

Key Words Silybin; Micro-particle dispersion; CCl_4 ; Acute liver injury; Preventive effect

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.032

水飞蓟宾(Silybin)是从菊科药用植物水飞蓟种子的种皮中提取所得的一种黄酮木脂素类化合物,呈黄色粉末,味苦^[1]。水飞蓟宾是经典的肝损伤修复药物,其脂溶性和水溶性都很差,几乎不溶于油脂和水,导致其在体内的生物利用度很低,机体对其的吸收量也不稳定,从而降低了水飞蓟宾的临床疗效^[2]。为提高水飞蓟宾的生物效能和利用度,水飞蓟宾微粒分散体应运而生,是在水飞蓟宾的基础上合成的复合新型的被动靶向制剂^[3]。水飞蓟宾微粒分散体是在过膜压力、油水相体积比等多个工艺参数优化条件下制备所得^[4-7]。文献多见由四氯化碳、

D-氨基半乳糖等所致急性肝损伤模型^[8],且水飞蓟宾在四氯化碳、D-氨基半乳糖等急性肝损伤模型中都显示出了很好地疗效。本研究通过建立四氯化碳所致小鼠急性肝损伤模型^[9]并评价水飞蓟宾微粒分散体对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的预防作用,为水飞蓟宾微粒分散体在肝损伤性疾病的防治方面提供实验依据,推动其在临床上更为广泛的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 水飞蓟宾(西安华萃生物技术有限责任公司,批号:20111101,纯度>99%);水飞蓟宾微粒分散体(北京中医药大学 101 室研制);橄榄油

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81173562)

作者简介:尹雪雁(1989.03—),女,硕士研究生,研究方向:从事中药新剂型与新制剂研究,E-mail:20130931578@bucm.edu.cn

通信作者:蔡程科(1971.04—),男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:从事中药新剂型与新制剂研究,E-mail:ckk98@126.com

(国药集团化药有限公司,批号:20130703,注射级);10%的中性福尔马林溶液;四氯化碳溶液(北京化工厂,分析纯,CCl₄);谷丙转氨酶(ALT)试剂盒(货号:C009-2 赖氏法);谷草转氨酶(AST)试剂盒(货号:C0010-2);超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(货号:A001-3);还原型谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)试剂盒(货号:A005);羟脯氨酸(Hpy)试剂盒(货号:A030-2;样本碱水法)及总蛋白试剂盒(双缩脲法)均购自南京建成生物工程研究所;天门冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号:141151,速率法)等。

1.2 实验仪器 酶标仪,Dragon Lab MX-S 旋涡混合器(大龙兴创实验仪器);Anke TGL-16G 高速离心机(上海安亭科学仪器厂);OlympusCX21 光学显微镜(日本);KH-7200DB 型数控超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司)

1.3 实验动物 ICR 雄性小鼠(18~20 g)购买自斯贝福实验动物公司(北京,中国)。小鼠饲养于不锈钢代谢笼内,在标准环境下(湿度(40±10)%;温度(25±2)℃;12 h 昼夜循环)进食进水。

2 方法

2.1 水飞蓟宾微粒分散体的制备 水飞蓟宾微粒分散体是指通过快速膜乳化耦合溶剂挥发法将水飞蓟宾分散成微米级的微粒,作为新型微粒给药系统可有效缓解微粒突释现象。具体的制备方法是将水飞蓟宾原药溶解于乙酸乙酯中,制备成 0.8% 溶液,选择 3% PVA 溶液作为抗溶剂,通过超声将有机溶剂扩散到抗溶剂中,形成初乳液,乳液受压通过膜乳化装置^[10],含药的有机溶剂经多孔不锈钢膜管被挤压成微小液滴,分散在抗溶剂中,随着有机溶剂的挥发,药物微粒析出并悬浮于抗溶剂中,离心,收集沉淀物,冷冻干燥,即得水飞蓟宾微粒分散体(平均粒径^[11] $r=2.044$,径距 $\text{span}=0.749$)。

2.2 给药和样品的采集 饲养 5 d 后,将 ICR 雄性小鼠随机分成 7 组,每组 6 只,包括模型组、空白组、水飞蓟宾微粒分散体低剂量组(简称低剂量组)、水飞蓟宾微粒分散体中剂量组(简称中剂量组)、水飞蓟宾微粒分散体高剂量组(简称高剂量组)、水飞蓟宾微粒分散体超高剂量组(简称超高剂量组)及水飞蓟宾原药粉组(简称原药粉组)。其中低、中、高及超高剂量组小鼠尾静脉给药,超高剂量组小鼠给药 40 mg/kg,原药粉组小鼠按 40 mg/kg 口服灌胃给药。连续给药 7 d,1 次/d。第 8 天,空白组小鼠直接处死,对其他各组小鼠造模,造模后取样,待测。

2.3 样品的制备及检测 采取小鼠摘除眼球采血方法,取血量 0.5~1.0 mL 置于 1.5 mL 含肝素离心管中,静置 30 min,离心(3 500 r/min)15 min,分离血清。检测血清中谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。另取一块肝组织于冰生理盐水中漂洗除去血液,滤纸吸干,称取约 0.1 g,按一定比例加冰生理盐水溶液,用匀浆机研磨制成组织匀浆液,离心(4 000 r/min)15 min,弃沉淀留取上清液,待测。

根据试剂盒说明,按照操作步骤通过全自动生化仪读取血清肝功能谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、羟脯氨酸(Hpy)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)吸光度值(OD 值)。通过查找标准曲线,根据吸光度值计算相应含量。

3 结果

3.1 造模剂量的确定 选择 3 种浓度的 CCl₄ 橄榄油溶液(0.1%、0.5%、1%)进行造模,1 次/d,48 h 后检测小鼠血清中 AST 和 ALT 含量变化情况。由下表可知,小鼠 CCl₄ 肝损伤模型制备:含 0.5% CCl₄ 的橄榄油溶液,腹腔注射,8 mL/kg,1 次/d,造模 48 h 检测含量。

表 1 预防实验造膜剂量结果

CCl ₄ 溶液浓度(%)	n(只)	ALT	AST
0.1	3	98.56±5.58	99.91±14.19
0.5	3	180.68±9.36	176.54±17.67
1	3	201.17±20.15	201.57±23.57

3.2 给药剂量的确定 1 次/d,时间为 7 d。将小鼠分为四组,分别是 4 mg/kg 组、8 mg/kg 组、16 mg/kg 组和 40 mg/kg 组,其中 40 mg/kg 组为口服给药,(此处特别注明 40 mg/kg 按口服给药,用口服剂量水平评价确定静脉给药中剂量水平;且文章中,超高剂量组与口服灌胃给药组均采用 40 mg/kg 给药)。4 mg/kg 组、8 mg/kg 组、16 mg/kg 组为尾静脉注射给药,给药 7 d 后,造模,检测血清中 ALT、AST 含量。由表 2 可知,40 mg/kg 组血清中 AST 和 ALT 含量与 4 mg/kg 组中的含量最接近,因此,可选择 4 mg/kg 为中剂量组,低剂量组给药剂量为 2 mg/kg,高剂量组给药剂量为 8 mg/kg。

3.3 生化指标检测结果

3.3.1 测定血清中谷丙转氨酶(ALT)的含量 在 37℃及 pH7.4 条件下,谷丙转氨酶(ALT)作用于丙氨酸及-酮戊二酸组成的底物,会生成丙酮酸及谷氨酸。反应 30 min(固定时间)后加入 2,4-

二硝基苯肼 (DNPH) 盐酸溶液, 中止反应, 同时 DNPH 与酮酸中羰基加成, 生成丙酮酸苯腙。苯腙在碱性条件下呈红棕色, 于 505 nm 处比读吸光度并计算酶活力。

表 2 预防实验给药剂量结果

指标参数	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	40 mg/kg (口服)
ALT	110.72 ± 6.54	87.50 ± 6.74	74.37 ± 1.40	114.58 ± 3.28
AST	83.67 ± 7.85	76.98 ± 8.10	68.87 ± 5.40	86.52 ± 8.48

表 3 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠血清 ALT 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	剂量(mg/kg)	ALT(u/L)
正常组	6	—	32.66 ± 6.82 ^{**}
模型组	6	—	138.10 ± 9.30 [#]
低剂量组	6	2	113.36 ± 11.77 ^{#**}
中剂量组	6	4	94.84 ± 9.18 ^{#**}
高剂量组	6	8	69.86 ± 8.72 ^{#**}
超高剂量组	6	40	32.52 ± 3.26 ^{**}
原药粉组	6	40	99.29 ± 12.90 ^{#**}

注: #与正常组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); *与模型组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

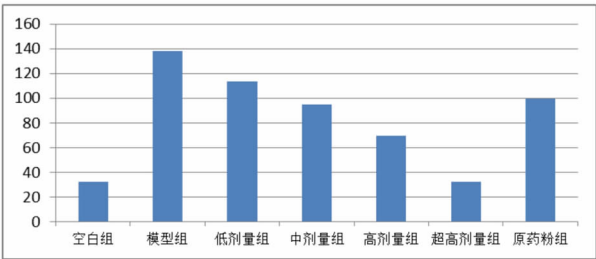


图 1 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠血清中 ALT 含量的影响

用 SPSS 17.0 做方差检验, 各组 P 值均 > 0.01 , 符合正态分布, 方差齐性检验 sig 值 $0.118 > 0.01$, 方差齐, $F = 110.586$, $sig < 0.01$ 。模型组与空白组, $sig < 0.05$, 含量平均值差异有显著统计学意义, 造模成功; 空白组与超高剂量组差异无统计学意义 ($sig > 0.01$), 与其他各组的 sig 均小于 0.01 , 含量差异有统计学意义; 模型组与各组的 sig 值 < 0.01 , 含量差异均有统计学意义; 中剂量组与原药粉组的 sig 值 > 0.01 , 含量差异无统计学意义, 说明中剂量组与原药粉组 ALT 的预防治疗效果相同; 低、中、高及超高剂量组之间的 $sig < 0.01$, 说明不同剂量组对降低血清中 ALT 含量作用不同, 同是尾静脉给药, 说明预防治疗作用与给药剂量相关。

3.3.2 谷草转氨酶 (AST) 含量测定 AST/GOT 能使-酮戊二酸和天门冬氨酸移换氨基和酮基, 生成谷氨酸和草酰乙酸。草酰乙酸在反应过程中可自行脱

羧成丙酮酸。丙酮酸与 2,4 二硝基苯肼反应生成 2,4 二硝基苯腙, 在碱性溶液中显红棕色。比色后, 可求得酶的活力单位。

表 4 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠血清 AST 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	剂量(mg/kg)	AST(u/L)
正常组	6	—	33.72 ± 8.31 ^{**}
模型组	6	—	120.22 ± 10.46 [#]
低剂量组	6	2	97.50 ± 6.33 ^{#**}
中剂量组	6	4	84.04 ± 8.01 ^{#**}
高剂量组	6	8	65.41 ± 11.60 ^{#**}
超高剂量组	6	40	34.11 ± 4.32 ^{**}
原药粉组	6	40	80.67 ± 6.53 ^{#**}

#与正常组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); **与模型组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

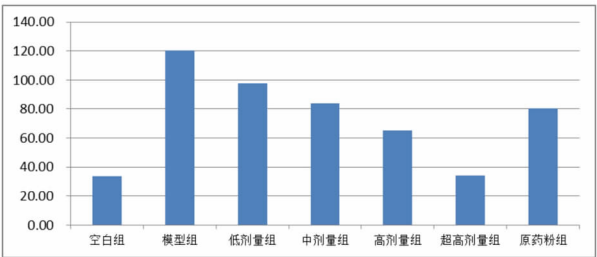


图 2 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠血清中 AST 含量的影响

用 SPSS 17.0 做方差检验, 各组 P 值均 > 0.01 , 符合正态分布, 方差齐性检验 sig 值 > 0.01 , 方差齐, $F = 89.536$, $sig < 0.01$ 。比较模型组与空白组含量 ($P < 0.01$) 差异有显著统计学意义, 造模成功; 空白组与超高剂量组比较的 sig 值 > 0.01 , 含量差异无统计学意义, 与其他各组比较的 sig 值 < 0.01 , 含量差异有统计学意义; 模型组与各组比较的 sig 值 < 0.01 , 含量差异均有统计学意义; 中剂量组与原药粉组的 sig 值 > 0.01 , 2 组含量差异无统计学意义; 低、中、高剂量组相比较, sig 值 < 0.01 , 各组含量差异均有统计学意义。

3.3.3 测定肝组织中 SOD 的含量 确保肝组织中 SOD 含量测定的准确性, 将肝组织稀释成不同的倍数进行测定, 根据试剂盒说明书要求, 选取抑制率在 40% ~ 60% 的样品的浓度, 进行正式批量试验。准确称取组织重量, 分别将空白组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、超高剂量组及口服给药组小鼠肝脏, 按照重量 (g): 体积 (mL) = 1:9 的比例加入 9 倍体积生理盐水, 剪碎组织, 冰水浴制备匀浆, 离心 (3 000 r/min) 10 min, 取上清即 10% 匀浆上清液, 不同组 SOD 含量测定时依次取 10 μ L、20 μ L、30 μ L 体积进行测定。

SOD 抑制率 (%) =
$$\frac{[(A \text{ 对照} - A \text{ 对照空白}) - (A \text{ 测定} - A \text{ 测定空白})]}{A \text{ 对照} - A \text{ 对照空白}} \times 100\%$$

SOD 活力 (U/mgprot) =
$$\frac{\text{SOD 抑制率}}{50\%} \times \frac{\text{反应体系稀释倍数}}{\text{待测样品蛋白浓度}}$$

表 5 预防治疗实验 SOD 取样抑制率

组别	鼠数(只)	抑制率(%)		取样量(μL)	
		10	20	30	
空白组	3	59.24	56.12	49.64	
模型组	3	46.23	41.51	37.98	
低剂量组	3	47.87	46.68	44.40	
中剂量组	3	53.00	49.65	44.47	
高剂量组	3	50.31	48.19	40.34	
超高剂量组	3	55.93	51.26	47.19	
原药粉组	3	57.56	47.77	43.26	

表 6 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠肝组织中 SOD 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	剂量(mg/kg)	SOD(/mg prot)
正常组	6	—	215.28 ± 12.72 **
模型组	6	—	89.14 ± 6.06 #
低剂量组	6	2	106.98 ± 10.6 ***
中剂量组	6	4	125.38 ± 7.04 ***
高剂量组	6	8	146.02 ± 13.98 ***
超高剂量组	6	40	197.22 ± 11.64 ***
原药粉组	6	40	122.37 ± 11.47 ***

注: #与正常组相比,差异有统计学意义($P < 0.01$); **与模型组相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

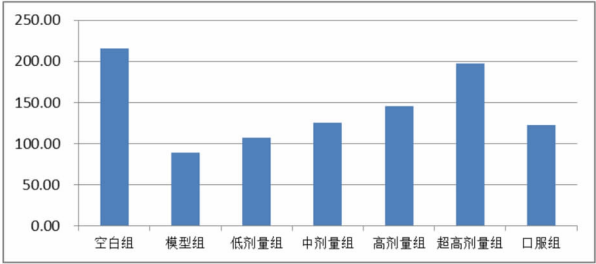


图 3 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠肝组织中 SOD 含量的影响

用 SPSS 17.0 做方差检验,各组 P 值均 > 0.01 ,符合正态分布,方差齐性检验 $sig > 0.01$,方差齐, $F = 111.285, sig < 0.01$ 。模型组与空白组 $sig < 0.01$,2 组肝组织中 SOD 含量差异有统计学意义,造模成功;空白组与其他各组的 sig 值均 < 0.01 ,说明各组的 SOD 含量均与空白组的含量差异有统计学意义;模型组与其他各组的 sig 值均 < 0.01 ,模型组与其他各组含量差异均有统计学意义;中剂量组与原药粉的 sig 值 > 0.01 ,2 组含量差异无统计学意义;低、中、高剂量组的 sig 值均 < 0.01 ,各组肝组织 SOD 含量差异均有统计学意义。

3.3.4 肝脏中羟脯氨酸(Hyp)含量检测 样本碱

水解法是根据羟脯氨酸在氧化剂的作用下所产生的氧化产物与二甲氨基苯甲醛作用后呈紫红色,通过测定紫红色深浅推算羟脯氨酸含量。

Hyp 含量 (μg/mL) =
$$\frac{\text{测定 OD 值} - \text{空白 OD 值}}{\text{标准 OD 值} - \text{空白 OD 值}} \times \text{标准品含量} (\mu\text{g/mL}) \times \frac{\text{水解液总体积}(\text{mL})}{\text{取样量}(\text{mL})}$$

表 7 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠肝组织 Hyp 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	剂量(mg/kg)	Hyp(μg/g)
正常组	6	—	100.16 ± 6.76 **
模型组	6	—	233.46 ± 11.63 #
低剂量组	6	2	213.48 ± 11.83 ***
中剂量组	6	4	181.47 ± 9.71 ***
高剂量组	6	8	159.21 ± 10.54 ***
超高剂量组	6	40	113.97 ± 8.06 ***
原药粉组	6	40	182.04 ± 20.07 ***

注: #与正常组相比,有统计学意义($P < 0.01$); **与模型组相比,有统计学意义($P < 0.01$)。

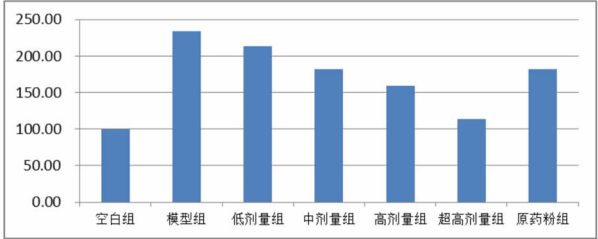


图 4 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠肝组织中 Hyp 含量的影响

用 SPSS 17.0 做方差检验,各组 P 值均 > 0.01 ,符合正态分布,方差齐性检验 $sig > 0.01$,方差齐, $F = 90.663, P < 0.01$ 。空白组与模型组 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),造模成功;空白组与其他各组 sig 值 < 0.01 ,差异有统计学意义;模型组与其他各组含量比较的 sig 值 < 0.01 ,差异有统计学意义;中剂量组与原药粉组 sig 值 > 0.01 ,含量差异无统计学意义,说明尾静脉注射 4 mg/kg 与口服 40 mg/kg 治疗效果差异无统计学意义;低、中、高剂量组 $sig < 0.01$,差异有统计学意义。

3.3.5 还原型谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的测定 方法同上,实验结果如表 8。

用 SPSS 17.0 做方差检验,各组 P 值均 > 0.01 ,符合正态分布,方差齐性检验 $sig > 0.01$,方差齐, $F = 202.602, P < 0.01$ 。空白组与模型组 2 组 $sig < 0.01$,2 组含量差异有统计学意义,造模成功;空白组与其他各组 sig 值 < 0.01 ,差异有统计学意义;模型组与其他各组含量 sig 值 < 0.01 ,差异有统计学意义,药物对小鼠肝组织有一定的保护作用;中剂量组与原药粉组的 sig 值 > 0.01 ,2 组的含量差异无统计

学意义;低、中、高剂量组 *sig* 值 < 0. 01, 每 2 组含量差异均有统计学意义, 说明用药剂量与药物保护肝组织疗效相关联。

表 8 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠
肝组织 GSH-PX 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	剂量(mg/kg)	GSH-PX(U)
正常组	6	—	405. 05 ± 25. 22 ^{***}
模型组	6	—	102. 58 ± 16. 35 [#]
低剂量组	6	2	142. 82 ± 20. 03 ^{***}
中剂量组	6	4	181. 32 ± 14. 38 ^{***}
高剂量组	6	8	225. 79 ± 14. 98 ^{***}
超高剂量组	6	40	367. 68 ± 13. 15 ^{***}
原药粉组	6	40	212. 75 ± 40. 03 ^{***}

注: [#]与正常组相比, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 01); ^{***}与模型组相比, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 01)。

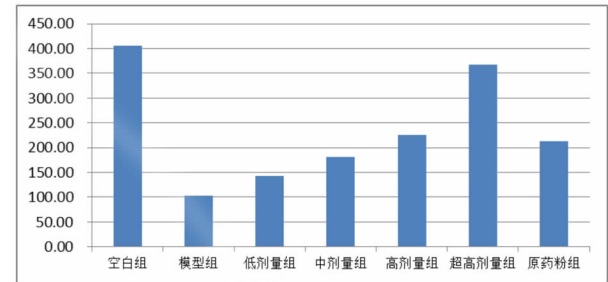


图 5 水飞蓟宾微粒分散体对肝纤维化小鼠
肝组织中 GSH-PX 含量的影响

4 讨论

近年来,国内外在中药及其制剂治疗肝损伤方面的研究取得了一些新的进展。在肝脏保护方面,水飞蓟宾一直备受国内外学者的研究重视。

本实验条件下,中剂量组(4 mg/kg)小鼠各成分含量分别为:ALT,94. 84 ± 9. 18;AST,84. 04 ± 8. 01;SOD,125. 38 ± 7. 04;HYP,181. 47 ± 9. 71;GSH-Px,181. 32 ± 14. 38。原药粉组(40 mg/kg)小鼠各成分含量为:ALT,99. 29 ± 12. 90;AST,80. 67 ± 6. 53;SOD,122. 37 ± 11. 47;HYP,182. 04 ± 20. 07;GSH-Px,212. 75 ± 40. 03。其中,中剂量组和原药粉组 2 组小鼠的 AST、ALT、SOD、HYP、GSH-Px 含量相比较,差异无统计学意义,1/10 原药粉口服给药剂量的水飞蓟宾微粒分散体静脉给药后预防肝纤维化的作用与水飞蓟宾原药粉口服给药剂量的作用相当,说明将水飞蓟宾制成水飞蓟宾微粒分散体后静脉给

药可以减少单次或总的用药剂量,减少机体的耐药作用。

超高剂量组(40 mg/kg)小鼠各成分含量分别为 ALT,32. 52 ± 3. 26;AST,34. 11 ± 4. 32;SOD,197. 22 ± 11. 64;HYP,113. 97 ± 8. 06;GSH-Px,367. 68 ± 40. 03,其中 ALT、AST、Hyp 含量与空白组含量差异无统计学意义,说明尾静脉给药,40 mg/kg,预防 7 d 后造模,小鼠肝组织抵抗能力增加,基本不受 CCl₄ 的影响。

该实验以小鼠为研究对象,采用腹腔注射染毒,尾静脉给药,较口服染毒及给药,具有剂量精确,吸收快等优点。该实验显示了 CCl₄ 引起的急性肝损伤模型的建立过程,其结果证实 0. 5% 的四氯化碳小鼠急性肝损伤模型是成功的,可操作性强。

参考文献

[1] Vladimir Křen, Daniela Walterova. SILYBIN AND SILYMARIN-NEW EFFECTS AND APPLICATIONS[J]. Biomed Papers,2005,149(1): 29-41.

[2] 王煜,张爱芸,张旭,等. 水飞蓟宾磷脂酰胆碱复合物与水飞蓟宾对四氯化碳所致的小鼠肝损伤的保护作用比较[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(1):71-73.

[3] 陈琼. 中药靶向制剂的研究现状及发展前景[J]. 中国实用医药,2014,9(2):246-247.

[4] 何杨. 抗非酒精性脂肪肝 PLGA 微球研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.

[5] 何杨,刘彬丽,李木子,等. 快速膜乳化-溶剂萃取-挥发法制备水飞蓟宾 PLGA 微球的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):1-6.

[6] 戎堃,刘彬丽,李木子,等. 不锈钢膜乳化法制备 PLGA 微球的初步研究与评价[J]. 中国中药杂志,2014,39(7):1229-1233.

[7] 梅康康,胡容峰,张福熙. 水飞蓟宾肝靶向缓释纳米球的制备[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(14):1156-1160.

[8] 林艳芹,郑薇,黄鹤光. 熊果酸对 CCl₄ 灌胃所致小鼠肝损伤的治疗作用研究[J]. 福建医药杂志,2015,37(1):50-53.

[9] 文志萍,秦冬梅,曹文江,等. 四氯化碳皮下注射制备大鼠肝纤维化模型的建立[J]. 时珍国医国药,2011,22(12):2849-2851.

[10] 曾婧婧,王连艳,马光辉,等. 快速膜乳化法制备载紫杉醇聚乳酸类微球[J]. 过程工程学报,2010,10(3):568-575.

[11] 朱安妮. 垂盆草对四氯化碳致小鼠急性肝损伤保护作用的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(2015-05-31 收稿 责任编辑:张文婷)