

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520121153234

UDC_____

厦门大学

硕士学位论文

栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离
脂肪酸代谢的机制研究

Research on the Mechanism of using Geniposide to improve
the Free Fatty Acid Metabolism of Rats with Non-alcoholic
Fatty Liver Disease

林曼婷

指导教师姓名: 陈少东 副教授

专业名称: 中医内科学

论文提交日期: 2015年4月

论文答辩日期: 2015年5月

学位授予日期: 2015年 月

答辩委员会主席: _____

评阅人: _____

2015年5月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的:

1. 观察栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病的效果;
2. 从游离脂肪酸探讨栀子苷调节非酒精性脂肪性肝病的作用机制。

方法:

实验分两部分进行。

1. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的药效学实验: 将 40 只雄性大鼠随机分为正常组和造模组, 分别给予普通饲料和改良后的高脂饲料喂养, 4 周后将造模组再随机分为模型组、栀子苷组及血脂康组, 并给这 4 组老鼠分别灌胃给药或蒸馏水。观察一般情况, 留取标本后记录并计算相应数据 (体重、肝湿重、脂肪重), 用相应方法检测肝组织 TG、FFA, 血清 CHO、LDL-C、HDL-C 的含量, 及血清 AST、ALT 的活性。并观察肝组织肉眼及病理变化 (HE 染色), 进行肝组织 NAS 积分。统计分析所得数据。

2. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究: 动物造模、分组及标本留取方法同上。用相应方法检测肝组织 FAS、AMPK、ACCase 及 Malonyl-CoA 含量, 进行数据统计分析。

结果:

1. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的药效学实验: ①较之正常组, 模型组大鼠的体重、肝湿重、脂肪重、血清 CHO、LDL-C、ALT、AST、肝组织 TG、FFA 水平皆显著升高, 血清 HDL-C 水平显著降低, 肝组织肉眼观及病理切片脂肪变性明显, 并出现炎症损伤; ②与模型组相比, 栀子苷组大鼠的指标皆有不同程度的改善, 改善程度基本与血脂康组相当。

2. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究: ①与正常组相比, 模型组大鼠肝组织的 FAS、ACCase 及 Malonyl-CoA 含量显著升

高，AMPK 含量显著降低；②与模型组相比，栀子苷组大鼠肝组织的 FAS、ACCCase 及 Malonyl-CoA 含量明显减少，AMPK 含量明显升高。

结论：

1. 单纯高脂饮食可以成功造出典型的大鼠非酒精性脂肪性肝病模型。
2. 栀子苷可以降低大鼠血清 ALT、AST 活性，对大鼠非酒精性脂肪性肝病具有显著的抗炎症损伤作用。
3. 栀子苷可以明显降低肝组织 TG 及 FFA 含量，显著升高血清 HDL-C 水平，具有明显的改善非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质代谢的作用。
4. 栀子苷能明显升高肝组织 AMPK 含量，降低肝组织 FAS、ACCCase、Malonyl-CoA 含量，其改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的游离脂肪酸代谢是通过调节“AMPK-ACCCase-Malonyl-CoA-FFA”轴来实现的。

关键词： 栀子苷 非酒精性脂肪性肝病 游离脂肪酸 机制

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Abstract

Objective

1. To observe the effectiveness of using geniposide to treat rats with NAFLD;
2. To examine the mechanism of using geniposide to intervene in NAFLD from FFA's perspective.

Method

The experiment was divided into two parts.

1. Pharmacodynamics experiment to explore the effectiveness of using geniposide to treat rats with NAFLD: 40 male rats were randomly allocated to control group and experiment group and they were fed with standard diet and high fat diet. 4 weeks later, the experiment group was further divided into 3 subgroups, model group, geniposide group and Xuezhikang Group. The four groups were fed with medicine or distilled water respectively. After that, we observed and got samples for measurement (Weight, hepatic wet weight/HWW and fat weight). Relevant methods were used to examine liver's TG, FFA, serum CHO, LDL-C, HDL-C's volume and serum AST, ALT's activity. Liver tissues' pathological changes were observed with naked eye and HE dyeing. Liver tissues' NAS were integrated. Finally, we analyze the data.

2. Explore the Mechanism of using geniposide to improve the Free Fatty Acid Metabolism of Rat with NAFLD: The experiment group design, allocation of groups and sampling method were the same as the above mentioned ones. We applied the relevant methods to test liver tissue's FAS, AMPK, ACCase and Malonyl-CoA' volume and data analysis were also conducted.

Results

1. For pharmacodynamics experiment to explore the effectiveness of using geniposide to treat rats with NAFLD: ① Compared with control group, the model group rat's weight, HWW, fat weight, serum CHO, LDL-C, ALT, AST and liver tissue's TG, FFA level increased substantially, while the serum HDL-C level dropped by a large margin. The liver tissues' pathological changes observed with naked eye and HE dyeing both witnessed fatty degeneration and inflammatory injury. ②

Compared with model group, the geniposide group rat's indexes have improved with different degrees; and the effectiveness is close to the Xuezhikang group.

2. For exploring the Mechanism of using geniposide to improve the Free Fatty Acid Metabolism of Rat with NAFLD: ① Compared with control group, the model group rat's liver tissue's FAS, ACCase and Malonyl-CoA' volume increased greatly while AMPK level fell substantially; ② Compared with model group, geniposide group's rat's liver tissue's FAS, ACCase and Malonyl-CoA' volume decreased and AMPK volume increased substantially.

Conclusion

1. By adopting high fat diet, we can successfully produce the rat's non-alcoholic fatty liver disease;
2. Geniposide can effectively reduce rat's serum ALT, AST activity, thus it can have great impact on rat with NAFLD's anti-inflammatory injury;
3. Geniposide can effectively reduce liver tissue's TG, FFA volume, increase serum HDL-C level, therefore, it can boost the FFA metabolism of rats with NAFLD;
4. Geniposide can effectively increase liver tissue's AMPK level, reduce its FAS, ACCase and Malonyl-CoA volume, thus we can conclude that the FFA metabolism of rats with NAFLD is regulated through AMPK-ACCcase-Malonyl-CoA-FFA axis.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Geniposide; Free Fatty Acid; Mechanism

英文缩略词表

中文名称	英文全名	英文缩写
非酒精性脂肪性肝病	Non-alcoholic Fatty Liver Disease	NAFLD
脂肪性肝炎	Non-alcoholic Steatohepatitis	NASH
胰岛素抵抗	Insulin Resistance	IR
甘油三酯	Triglyceride	TG
肿瘤坏死因子- α	Tumor Necrosis Factor- α	TNF- α
游离脂肪酸	Free Fatty Acid	FFA
总胆固醇	Total Cholesterol	CHO
低密度脂蛋白胆固醇	Low Density Lipoprotein-cholesterol	LDL-C
高密度脂蛋白胆固醇	High Density Lipoprotein-cholesterol	HDL-C
丙氨酸氨基转移酶	Alanine Aminotransferase	ALT
天冬氨酸氨基转移酶	Aspartate Aminotransferase	AST
极低密度脂蛋白	Very Low Density Lipoprotein	VLDL
单磷酸腺苷活化的蛋白激酶	Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase	AMPK
超氧化物歧化酶	Superoxide Dismutase	SOD
丙二醛	Malonaldehyde	MDA
脂肪酸合成酶	Fatty Acid Synthase	FAS
乙酰辅酶 A 羧化酶	Acetyl-CoA Carboxylase	ACCase
丙二酰辅酶 A	Malonyl-coenzyme A	Malonyl-CoA
肉毒碱脂酰转移酶 1	Carnitine Palmitoyltransferase-1	CPT-1
NAFLD 活动度积分	NAFLD Activity Scores	NAS

厦门大学博硕士论文摘要库

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	IV
英文缩略词表.....	VI
目 录.....	VIII
Table of Contents.....	IX
引 言.....	1
第一部分 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的药效学实验.....	3
材料与方法.....	3
1 实验材料.....	3
1.1 实验动物.....	3
1.2 实验药物.....	3
1.3 动物饲料.....	3
1.4 主要试剂.....	3
1.5 主要仪器.....	4
1.6 其他设备及耗材.....	5
2 实验方法.....	5
2.1 模型制备与分组.....	5
2.2 实验用药.....	5
2.3 标本留取方法.....	6
2.4 脂质代谢指标检测.....	6
2.5 血清炎症损伤相关指标检测.....	9
2.6 肝组织病理染色.....	11
2.7 肝组织 NAS 积分.....	12
2.8 统计处理.....	12
结 果.....	13
1 各组大鼠一般情况的评估.....	13
2 各组大鼠的体重、肝重与脂肪重量的变化.....	13
3 各组大鼠肝脏外观表现.....	15

4 各组大鼠脂质代谢相关指标的变化.....	16
5 各组大鼠血清炎症损伤相关指标的变化.....	19
6 各组大鼠肝组织病理变化.....	20
6.1 各组大鼠肝组织病理 HE 染色的变化.....	20
6.2 各组大鼠肝组织 NAS 积分变化.....	21
讨 论.....	23
1 现代医学对于非酒精性脂肪性肝病的认识.....	23
1.1 非酒精性脂肪性肝病的流行病学研究.....	23
1.2 非酒精性脂肪性肝病的发病原因.....	24
1.3 非酒精性脂肪性肝病的发病机制.....	24
1.4 非酒精性脂肪性肝病的治疗.....	24
2 中医学对于本病的认识.....	27
2.1 非酒精性脂肪性肝病的中医病因病机.....	27
2.2 中药治疗非酒精性脂肪性肝病概况.....	29
3 栀子及其主要有效成分栀子苷治疗非酒精性脂肪性肝病的研究概况.....	30
4 对本实验中大鼠非酒精性脂肪性肝病模型的评价.....	32
5 对本实验中栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病效果的探讨.....	32
5.1 栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病大鼠的一般状态.....	32
5.2 栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病大鼠的脂质代谢情况.....	33
5.3 栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病大鼠的炎症损伤.....	33
第二部分 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究.....	35
材料和方法.....	35
1 实验材料.....	35
1.1 实验动物.....	35
1.2 实验药物.....	35
1.3 动物饲料.....	35
1.4 主要试剂.....	35
1.5 主要仪器.....	35
1.6 其他主要耗材及设备.....	36
2 实验方法.....	36
2.1 模型制备与分组.....	36

2.2 实验用药.....	36
2.3 标本留取方法.....	36
2.4 肝组织 AMPK 含量测定.....	36
2.5 肝组织 FAS 含量测定.....	37
2.6 肝组织 ACCase 含量测定.....	37
2.7 肝组织 Malony1-CoA 测定.....	38
2.8 统计处理.....	38
结果	39
1 各组大鼠一般情况、体重的变化	39
2 各组大鼠肝组织 AMPK 含量的变化	39
3 各组大鼠肝组织 FAS 含量的变化	40
4 各组大鼠肝组织 ACCase 含量的变化	40
5 各组大鼠肝组织 Malony1-CoA 含量的变化	41
讨 论	44
从游离脂肪酸出发探讨栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制错误！ 未定义书签。	
结 论	47
参 考 文 献	49
附 录	58
致 谢	59

厦门大学博硕士论文摘要库

Table of Contents

Abstract in chinese	错误！未定义书签。
Abstract in English	错误！未定义书签。
Abbreviations	错误！未定义书签。
Contents (in chinese)	错误！未定义书签。
Table of Contents	IX
Introduction	错误！未定义书签。
Chapter 1 Pharmacodynamic experiment to explore the effectiveness of using geniposide to treat rats with NAFLD	错误！未定义书签。
Materials and Methods	错误！未定义书签。
1 Experimental material	错误！未定义书签。
1.1 Experimental animal	错误！未定义书签。
1.2 Experimental medicine	错误！未定义书签。
1.3 Animal feed	错误！未定义书签。
1.4 Main reagent	错误！未定义书签。
1.5 Main instruments	错误！未定义书签。
1.6 Other facilities	5
2 Experiment methods	错误！未定义书签。
2.1 Modeling and allocation of groups	错误！未定义书签。
2.2 Medicine used for experiment	错误！未定义书签。
2.3 Sampling methods	6
2.4 Test of liver lipid metabolism indexes	错误！未定义书签。
2.5 Serum inflammatory injury related indexes measurement	9
2.6 Liver tissue's pathological staining	错误！未定义书签。
2.7 NAFLD activity scores	错误！未定义书签。
2.8 Statistical analysis	错误！未定义书签。

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.