

瞿麦对CCl₄诱导的大鼠的肝纤维化改善作用研究

蒋晓磊, 庄亚风, 张祺玥, 贺丹, 常虹*

包头医学院药学院, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年6月3日; 录用日期: 2025年6月27日; 发布日期: 2025年7月3日

摘要

目的: 研究瞿麦对CCl₄所致肝纤维化模型大鼠的干预效果。方法: 将40只SPF级SD雄性大鼠随机分为4组(空白组、模型组、瞿麦组、水飞蓟素), 通过40% CCl₄ + 玉米油腹腔注射构建肝纤维化模型, 连续造模8周。灌胃给予瞿麦醇提物及水飞蓟素, 检测血清中肝功能指标AST (Aspartate Aminotransferase)、ALT (Alanine Aminotransferase)及肝纤维化标志物HA (Hyaluronic acid)、LN (Laminin)、PCIII (Procollagen III)、COLIV (Collagen Type IV)水平, 并通过HE染色和Masson染色观察肝组织病理变化。结果: 与模型组相比, 瞿麦组显著降低血清AST、ALT、HA、LN、PCIII及COLIV水平($p < 0.05$), 瞿麦组对肝组织病理改善最为显著, 表现为肝细胞排列规整、纤维间隔减少、胶原沉积显著降低, 接近阳性对照组水平。结论: 瞿麦可通过改善肝脏功能、降低纤维化指标改善肝纤维化, 为抗肝纤维化药物研发提供了新方向。

关键词

瞿麦, 肝纤维化, 生化指标, 病理学研究

Study on the Ameliorative Effect of *Dianthus superbis* L. on CCl₄-Induced Hepatic Fibrosis in Rats

Xiaolei Jiang, Yafeng Zhuang, Qiyue Zhang, Dan He, Hong Chang*

School of Pharmacy, Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

Received: Jun. 3rd, 2025; accepted: Jun. 27th, 2025; published: Jul. 3rd, 2025

Abstract

Objective: To investigate the intervention effects of *Dianthus superbis* L. on CCl₄-induced hepatic

*通讯作者。

文章引用: 蒋晓磊, 庄亚风, 张祺玥, 贺丹, 常虹. 瞿麦对 CCl₄ 诱导的大鼠的肝纤维化改善作用研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 176-181. DOI: 10.12677/acm.2025.1571973

fibrosis in rats. Methods: Forty SPF-grade male Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: control group, model group, DS group, and silymarin group. Hepatic fibrosis was induced by intraperitoneal injection of 40% CCl₄ in corn oil for 8 consecutive weeks. The rats were then administered DS ethanol extract or silymarin via oral gavage. Serum levels of liver function markers, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), as well as hepatic fibrosis markers—Hyaluronic acid (HA), Laminin (LN), Procollagen III (PCIII), and Collagen type IV (COLIV) were measured. Histopathological changes in liver tissues were assessed using hematoxylin-eosin (HE) staining and Masson staining. **Results:** Compared with the model group, the DS group exhibited significantly reduced serum levels of AST, ALT, HA, LN, PCIII, and COLIV ($p < 0.05$). The most pronounced histopathological improvement was observed in the DS group, characterized by well-arranged hepatocytes, reduced fibrous septa, and markedly decreased collagen deposition, approaching levels comparable to those in the positive control group. **Conclusion:** DS ameliorates hepatic fibrosis by improving liver function and reducing fibrotic markers, providing a potential new direction for the development of anti-fibrotic drugs.

Keywords

Dianthus superbus L., Liver Fibrosis, Biochemical Indices, Pathological Study

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝纤维化是指肝脏在慢性损伤修复过程中出现的病理性结缔组织增生现象，主要表现为细胞外基质的异常沉积与结构重塑[1]。LF的病因复杂多样，其核心机制源于肝脏长期暴露于多种损伤因素所引发的慢性炎症反应及异常修复过程[2]。LF是慢性肝病进展的核心病理环节，是病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝病和酒精性肝病等多种肝损伤的共同终末通路。在全球范围内，这些疾病仍是LF的主要诱因[3]。如果不加以控制，LF可能会进展为肝硬化。然而，LF在原则上是可逆的，这为早期治疗提供了可能性[4]。

瞿麦为石竹科植物瞿麦(*Dianthus superbus* L.)或石竹(*Dianthus chinensis* L.)的干燥地上部分，其性苦寒，归心、小肠经，主要功效包括利尿通淋和活血通经[5][6]。瞿麦含有丰富的生物活性成分，如皂苷类、环肽类、黄酮类、酚酸类、蒽醌类、酰胺类、香豆素类及挥发油等，具有良好的抗氧化、抗炎、抗肝损伤作用[7]。研究表明，活性成分咖啡酸、黑麦草内酯、松脂醇、积雪草酸及反式对香豆酸较强的肝保护作用，能够抑制氧化应激和炎症反应，促进肝细胞的再生和修复，从而减轻肝损伤[8]。然而对其治疗肝纤维化的作用还未有研究。

因此，本研究采用酶联免疫法检测肝纤维化大鼠肝脏功能，及纤维化指标，并对肝组织进行HE染色和Masson染色，以观察瞿麦对肝纤维化的改善作用。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

60只体重为 180 ± 20 g的SPF级SD雄性大鼠(斯贝福(北京)生物技术有限公司)，实验动物，许可证号：(SCXK(京 2019-0010))。

2.2. 试剂

DS 购自河北润华药业有限公司, 产品批号: 2107001; 酶联免疫试剂盒 ALT、AST、LPS、HA、LN、PCIII、COLIV 购自泉州市九邦生物科技有限公司, 生产批号: BN20240615。

2.3. 药物提取

取瞿麦原料 2 kg 经机械破碎后, 以 70%乙醇(料液比 1:10)进行 30 min 预浸渍, 转移至圆底烧瓶补充等体积溶剂继续浸渍 1 h, 采用梯度控温装置加热至微沸并维持 1 滴/s 馏出速率进行 2 h 回流提取。采用布氏漏斗过滤提取液后, 残渣在相同条件下进行两次重复提取。合并三次滤液后经减压浓缩和冷冻干燥处理, 制得标准瞿麦提取物粉末, 保存备用。

2.4. 模型制备与药物干预

40 只体重为 180 ± 20 g 的 SPF 级 SD 雄性大鼠, 驯化喂养 7 d, 随机分为 6 组, 即空白组(CON)10 只、模型组(MOD)10 只、瞿麦组(DS)10 只、阳性药物水飞蓟宾(Sily)组 10 只。饲养条件: 温度 $22^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$, 湿度约 33%, 明暗循环 12 小时。动物实验经内蒙古科技大学包头医学院医学伦理委员会批准(包医动伦审[2023] 38 号)。实验周期 60 d, MOD、DS 以及 Sily 组每周造模 2 次(40% CCl_4 + 玉米油), 首次注射 5 mg/kg, 后续注射 3 mg/kg。CON 和 MOD 每天灌胃给予 0.1%羧甲基纤维素钠溶液; Sily 用 0.1%羧甲基纤维素钠溶液溶解, 给药剂量为 50 mg/kg, DS 剂量按照临床给药剂量 15 g 转换, 分别用 0.1%羧甲基纤维素钠溶解后灌胃。

2.5. 样本收集

实验第 8 周, 禁食禁水后, 大鼠用戊巴比妥钠麻醉, 剂量为 30 mg/kg, 浓度为 3%, 腹腔注射。各组大鼠腹主动脉采血, 将血液样本在 4°C 下以 4500 r/min 离心 15 min, 吸取上层血清, 分装于 250 μL 离心管中。将大鼠脱颈致死, 取肝脏组织, 用生理盐水涮去血液, 分成多份, 其中将肝门附近 2 cm 的肝组织部分放入多聚甲醛中, 用于 HE 染色、Masson 染色。

2.6. ELISA 分析瞿麦对肝纤维化的改善作用

根据试剂盒操作说明检测血清中 ALT、AST、LPS、HA、LN、PCIII、COLIV 水平。

2.7. HE 及 Masson 染色观察各组肝组织及结肠组织病理学变化

将 4%多聚甲醛固定的肝组织包埋在石蜡中。苏木精和伊红用于病理学评估, Masson 染色检测肝组织胶原蛋白, 显微镜下观察。

2.8. 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 事后两两比较采用 LSD 法。以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 瞿麦对肝纤维化大鼠肝功能的影响

通过 ELISA 检测血清中 AST、ALT 的水平, 以评估瞿麦对肝纤维化大鼠的改善作用(表 1)。结果显示, 瞿麦显著降低了肝纤维化大鼠血清中 AST、ALT 的水平($p < 0.05$)。

Table 1. Effects of DS on serum liver function indicators in rats with LF
表 1. 瞿麦对肝纤维化大鼠血清肝功能指标的影响

	CON	MOD	Sily	DS
AST	1.66 ± 0.48	27.18 ± 3.23 ^{##}	18.46 ± 4.19 [*]	7.91 ± 4.30 ^{**}
ALT	8.15 ± 0.19	20.19 ± 3.36 ^{##}	13.30 ± 0.75 ^{**}	13.98 ± 0.81 ^{**}

注：与模型组比较，^{##} $p < 0.01$ ，[#] $p < 0.05$ ；与正常组比较，^{**} $p < 0.01$ ，^{*} $p < 0.05$ 。

3.2. 瞿麦对肝纤维化大鼠肝纤维化指标的影响

此外，对肝纤维化大鼠血清中肝纤四项 HA、LN、PCIII 和 COLIV 的水平进行检测(表 2)，评估瞿麦对肝纤维化大鼠的改善作用。结果发现，瞿麦显著降低了肝纤维化大鼠 HA、LN、PCIII 及 COLIV 的水平($p < 0.05$)。

Table 2. Effects of DS on serum fibrosis indicators in rats with LF
表 2. 瞿麦对肝纤维化大鼠血清纤维化指标的影响

	CON	MOD	Sily	DS
HA	500.47 ± 20.40	632.05 ± 15.64 ^{##}	444.71 ± 8.75 ^{**}	341.18 ± 35.29 ^{**}
LN	459.96 ± 42.24	569.09 ± 14.31 ^{##}	407.45 ± 51.81 ^{**}	322.45 ± 15.85 ^{**}
PCIII	28.31 ± 2.77	33.07 ± 2.52 [#]	25.13 ± 2.04 ^{**}	21.52 ± 2.41 ^{**}
COLIV	96.17 ± 14.10	119.77 ± 1.39 [#]	93.07 ± 8.62 [*]	81.92 ± 10.59 ^{**}

注：与模型组比较，^{##} $p < 0.01$ ，[#] $p < 0.05$ ；与正常组比较，^{**} $p < 0.01$ ，^{*} $p < 0.05$ 。

3.3. 瞿麦对肝纤维化大鼠病理学影响

肝组织 HE (图 1)和 Masson (图 2)染色结果显示，MOD 肝组织出现广泛纤维间隔和肝细胞坏死。瞿麦组肝细胞排列基本规整，纤维间隔明显减少。Masson 染色显示，瞿麦组胶原沉积进一步减少，纤维间隔基本消失。

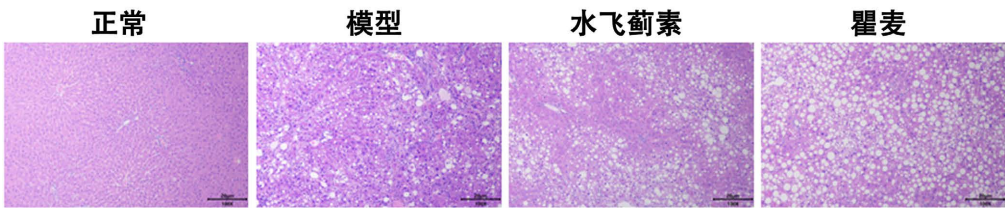


Figure 1. HE staining results of liver tissue from rats with LF treated with DS (100×)
图 1. 瞿麦对肝纤维化大鼠肝组织 HE 染色结果(100×)

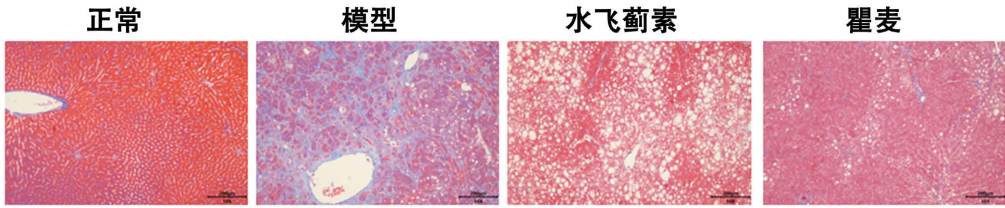


Figure 2. Masson staining results of liver tissue from rats with LF treated with DS (100×)
图 2. 瞿麦对肝纤维化大鼠肝组织 Masson 染色结果(100×)

4. 讨论

纤维化作为慢性肝病发展的重要病理环节，其特征是细胞外基质过度堆积导致的肝脏组织结构异常改变[9]。虽然该病理过程存在逆转可能，但现有临床治疗方案仍以病因治疗为主，针对纤维化本身的特异性药物研发尚未取得突破性进展[10]。在此背景下，从传统中医药宝库中寻找具有抗纤维化活性的天然成分，成为当前研究的重要方向。

血清 AST 和 ALT 是反映肝细胞损伤的重要指标。本研究中，模型组大鼠 AST、ALT 水平较空白组显著升高，提示 CCl₄ 成功诱导肝细胞损伤；而瞿麦组 AST、ALT 水平显著低于模型组，表明瞿麦可通过保护肝细胞膜完整性或促进肝细胞修复降低酶释放[11]。HA、LN、PCIII 及 COLIV 是反映细胞外基质沉积的关键指标[12]。HA 主要由肝星状细胞和肝内皮细胞合成，在肝纤维化过程中，由于肝细胞损伤和肝功能下降，HA 降解减少，导致血清水平升高；LN 是基底膜的主要成分，参与肝纤维化过程中血管基底膜的异常沉积，促进门静脉高压的形成；PCIII 是 III 型胶原的前体，反映肝内胶原合成活跃程度，在肝纤维化早期即明显升高；COLIV 是基底膜的主要胶原成分，在肝纤维化早期即出现沉积，反映肝窦毛细血管化的进程[13][14]。本研究显示，瞿麦可显著降低 HA、LN、PCIII 及 COLIV 水平。提示瞿麦可以通过增强肝功能指标，降低纤维化指标，来改善肝纤维化。

HE 染色能直观显示肝组织基本病理变化，如肝细胞变性坏死、炎性细胞浸润及纤维组织增生情况，为纤维化分期提供初步依据；而 Masson 染色通过特异性将胶原纤维染成蓝色，可清晰量化纤维间隔和沉积部位[15]。HE 染色和 Masson 染色结果显示，模型组肝组织可见广泛纤维间隔形成、肝细胞坏死及炎细胞浸润，符合典型肝纤维化病理特征。瞿麦治疗显著改善肝细胞排列，显著减少纤维间隔，胶原沉积接近空白组水平。

本研究表明，瞿麦通过改善肝功能、抑制纤维化指标等多途径缓解 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化。其作用可能与其丰富的活性成分的协同效应相关。尽管机制研究仍需深入，但本研究为开发基于瞿麦的抗肝纤维化药物提供了实验依据，也为传统中药在肝病治疗中的现代化应用提供了新思路。未来需结合多学科技术，系统解析其作用机制，推动瞿麦从传统药材向精准抗纤维化药物的转化。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目(2023MS08029)；

内蒙古自治区高等学校“青年科技英才支持项目”(NJYT24079)；

2024 年包头医学院科研创新项目(BYKYCX202464)。

参考文献

- [1] Reungoat, E., Grigorov, B., Zoulim, F. and Pécheur, E. (2021) Molecular Crosstalk between the Hepatitis C Virus and the Extracellular Matrix in Liver Fibrogenesis and Early Carcinogenesis. *Cancers*, **13**, Article No. 2270. <https://doi.org/10.3390/cancers13092270>
- [2] Hu, X., Ge, Q., Zhang, Y., Li, B., Cheng, E., Wang, Y., et al. (2023) A Review of the Effect of Exosomes from Different Cells on Liver Fibrosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **161**, Article ID: 114415. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114415>
- [3] Quirino, A., Marascio, N., Branda, F., Ciccocozzi, A., Romano, C., Locci, C., et al. (2024) Viral Hepatitis: Host Immune Interaction, Pathogenesis and New Therapeutic Strategies. *Pathogens*, **13**, Article No. 766. <https://doi.org/10.3390/pathogens13090766>
- [4] Wang, S. and Friedman, S.L. (2023) Hepatic Fibrosis: A Convergent Response to Liver Injury That Is Reversible. *IJMS*, **24**, 1801-1801.
- [5] 段莹莹, 王青, 韦宇, 等. 瞿麦的临床应用及其量效探究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1506-1599.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 400.

-
- [7] 王苗苗, 周旭红, 张婷, 等. 石竹属植物化学成分及生物活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2023, 51(17): 23-29.
- [8] Yuan, Y., Che, L., Qi, C. and Meng, Z. (2019) Protective Effects of Polysaccharides on Hepatic Injury: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **141**, 822-830. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.002>
- [9] 王川林, 刘全明, 崔秋林, 等. 肝纤维化或肝硬化所致肝组织结构改变对免疫组化石蜡切片皱缩系数的影响[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(5): 832-836.
- [10] Peng, W., Cheng, S., Bao, Z., Wang, Y., Zhou, W., Wang, J., et al. (2021) Advances in the Research of Nanodrug Delivery System for Targeted Treatment of Liver Fibrosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111342. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111342>
- [11] Moosavy, S.H., Eftekhari, E., Davoodian, P., Nejatizadeh, A., Shadman, M., Zare, S., et al. (2023) AST/ALT Ratio, APRI, and FIB-4 Compared to Fibroscan for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02780-w>
- [12] 李玉峰, 王垂杰. 软肝宁煎剂对肝纤维化大鼠防治作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(10): 698-700.
- [13] 许正锯, 王崇国, 张启华, 庄岳鹏. 血清透明质酸、层粘连蛋白、IV 型胶原和 III 型前胶原水平与肝纤维化的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 1999(S1): 20-21.
- [14] 邓芝云, 张方信, 于兰, 高福兴, 吕同德. 血清透明质酸、层粘连蛋白及 IV 型胶原在肝纤维化及肝癌中的变化分析[J]. 西北国防医学杂志, 2001(1): 60-62.
- [15] 侯舒倩, 肖瑶. Masson 染色在辅助诊断肝纤维化中应用[J]. 中国实用医药, 2019, 14(13): 197-198.