

● 方药研究 ●

陆英冲剂保肝作用研究

肖小华 徐丽瑛 方铝 朱令元

(江西省药物研究所 南昌 330029)

摘要 目的 探讨陆英冲剂的保肝作用。方法 测定陆英冲剂对四氯化碳 (CCL₄) 和 D- 半乳糖胺盐酸盐模型动物血清 ALT、AST 和对异硫氰酸 -1- 萘酯模型动物血清 ALT、TBIL 以及对以上模型动物肝脏病理组织学变化的影响。结果 陆英冲剂 5.6g/kg 显著降低 CCL₄ 模型动物 ALT 活性,陆英冲剂 2.8g/kg 显著降低 D- 半乳糖胺盐酸盐模型动物 AST 的活性和显著降低异硫氰酸 -1- 萘酯模型动物的 TBIL。此外,在以上试验中,陆英冲剂 2.8、5.6g/kg 组的肝细胞变性、坏死均明显轻于模型对照组。结论 陆英冲剂具有一定的保肝、退黄以及减轻肝脏病理损伤作用。

关键词 陆英冲剂 保肝作用 药理研究

中图分类号 R 285.5 文献标识码 B 文献编号: 1671-4040(2004)01-0066-02

陆英冲剂具有疏肝健脾、活血化瘀、利尿消肿之功效,临床用于治疗急性病毒性肝炎,疗效确切。本文就陆英冲剂的保肝、退黄以及对模型动物肝脏病理变化进行初步研究。

1 实验材料

1.1 试药 陆英冲剂,由江西国药有限责任公司提供,批号为 970526,每克冲剂含浸膏 0.2g,每克浸膏含生药 5.5g;联苯双酯,浙江新昌制药股份有限公司生产,批号为 970116。

1.2 动物 昆明种小白鼠 I 级封闭群,体重 (18 依 22) g,由江西医学实验动物中心购入,动物合格证号为 021-9601。

1.3 试剂 CCL₄,上海试剂四厂,批号为 950401;D- 半乳糖胺盐酸盐 (D-Gala)、异硫氰酸 -1- 萘酯 (ANIT),中国医学科学院药物研究所药理二室提供,批号为 911209;谷丙转氨酶(ALT)试剂盒、谷草转氨酶(AST)试剂盒、总胆红素(TBI L)试剂盒,北京中生生物工程高技术公司出品,批号为 970505。

1.4 仪器 BT-224 半自动生化分析仪,意大利产。

2 方法与结果

2.1 对小鼠 CCL₄ 急性肝损伤模型的保护作用

2.1.1 取小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,分设正常组、CCL₄ 模型组 (上述 2 组灌胃生理盐水)、陆英冲剂 I (2.8g/Kg)、II (5.6g/kg)2 组、联苯双酯 (0.2g/kg) 组。每日灌胃给药 1 次,共给药 4 次。最后 1 次给药后 1 h,给小鼠 (正常组除外) 腹腔注射 1% CCL₄ 油溶液 0.2mL/20g,20 h 后由眼眶静脉丛取血,取血前禁食 12 h,分离血清,测血清 ALT、AST,进行组间对比行 *t* 测验。并立即解剖,对肝脏进行病理学检查。结果:陆英冲剂 II 组、联苯双酯组对 CCL₄ 所致小鼠 ALT 含量升高有明显的抑制作用,与 CCL₄ 组比较,差异有显著性和非显著性意义

(*P* <0.05 和 *P* <0.01),陆英冲剂 I 组有抑制趋势。联苯双酯组对 CCL₄ 所致小鼠 AST 含量升高有明显的抑制作用,与 CCL₄ 组比较差异非常显著意义 (*P* <0.01)。而陆英冲剂 I、II 组有抑制趋势。CCL₄ 模型组与正常组比较,血清 ALT、AST 有显著性的升高作用,且差异有非常显著性意义 (*P* <0.01)。详见表 1。

表 1 陆英冲剂对 CCL ₄ 所致肝损伤小鼠血清 ALT、AST 的影响(依)				
组别	动物数 / 只	剂量 / g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹
正常组	10	—	31.77依2.29	62.08依5.28
CCL ₄ 组	10	—	293.07依22.78 [△]	343.94 依38.82 [△]
陆英冲剂 I 组	10	2.8	208.90依0.10	241.96 依34.49
陆英冲剂 II 组	10	5.6	183.79依7.57*	229.92 依10.49
联苯双酯组	10	0.2	148.98依2.46**	189.24依0.12**

注:与正常组比较,△*P* <0.01;与 CCL₄ 模型组比较,**P* <0.05,***P* <0.01。

2.1.2 小鼠肝脏标本,常规石蜡切片,HE 染色于光学显微镜观察,观察指标:不出现病灶(-),病灶程度轻(+),病灶程度中等(++),病灶程度严重(+++).选 CCL₄ 模型组为参比组,计算各组与 CCL₄ 模型组的 U 值,进行参比差值法测验。结果:正常组肝组织呈正常结构;CCL₄ 模型组内见散在多灶状肝细胞肿胀,肝小叶中央静脉周围肝细胞胞浆疏松;陆英冲剂 II 组和联苯双酯组肝组织损伤明显减少,与 CCL₄ 模型比较差异有显著和非常显著性意义 (*P* <0.05 和 *P* <0.01)。详见表 2。

表 2 肝组织病理切片镜检结果							
组别	动物数 / 只	剂量 / g·kg ⁻¹	肝组织损伤程度				U 值
			(-)	(+)	(++)	(+++)	
生理盐水	10	—	10	0	0	0	3.8730**
CCL ₄ 组	10	—	0	0	4	6	—
陆英冲剂 I 组	10	2.8	0	1	5	4	0.9295
陆英冲剂 II 组	10	5.6	0	3	6	1	2.4012
联苯双酯	10	0.2	0	4	6	0	2.9434**

注:与 CCL₄ 模型组比较,**P* <0.05,***P* <0.01。

2.2. 对小鼠 D- 半乳糖胺盐酸盐急性肝损伤模型的

保护作用

2.2.1 取小白鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,分设正常组、D- 半乳糖胺盐酸盐模型组(上述 2 组灌胃生理盐水)、陆英冲剂 I、II 组、联苯双酯组,每日灌胃给药 1 次,共给药 4 次,最后 1 次给药后 1h,给小鼠(正常组除外)腹腔注射 0.2mL/20g D- 半乳糖胺盐酸盐(650mg/kg),20 h 后由眼眶静脉丛取血,取血前禁食 12 h,分离血清,测血清 ALT、AST,并立即解剖,对肝脏进行病理学检查。结果:陆英冲剂 I、II 组对 D- 半乳糖胺盐酸盐所致小鼠 ALT 含量升高有降低趋势,而联苯双酯组则有明显抑制作用;陆英冲剂 I 组对 D- 半乳糖胺盐酸盐所致小鼠 AST 含量升高有显著降低作用,而陆英冲剂 II 组和联苯双酯组则有降低趋势。详见表 3。

表 3 陆英冲剂对 D- 半乳糖胺盐酸盐致肝损伤小鼠血清 ALT、AST 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 / 只	剂量 / g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹
正常组	10	—	21.12 依 6.69	66.85 依 1.29
D-Gala 组	10	—	47.14 依 6.10 [△]	87.90 依 1.28
陆英冲剂 I 组	10	2.8	33.36 依 3.65	53.80 依 9.89**
陆英冲剂 II 组	10	5.6	33.56 依 2.83	64.73 依 6.69
联苯双酯	10	0.2	20.94 依 2.94**	69.97 依 7.97

注:与正常组比较,△ $P < 0.01$;与 D- 半乳糖胺盐酸盐模型组比较,** $P < 0.01$ 。

2.2.2 取小鼠肝脏标本,常规石蜡切片,HE 染色于光学显微镜观察,观察指标:不出现病灶(-),几个视野可查到病灶(+),每个视野可查到病灶(++),一个视野可查到数个病灶(+++)。选 D- 半乳糖胺盐酸盐模型组为参比组,计算各组与参比组的 U 值,进行参比差值法测验。结果:正常组肝组织呈正常结构,D- 半乳糖胺盐酸盐模型组见散在肝细胞肿胀,陆英冲剂 I、II 组肝组织病灶减少;联苯双酯组病灶明显减少。详见表 4。

表 4 肝组织病理切片镜检结果

组别	动物数 / 只	剂量(g/kg)	肝组织损伤程度 / 只				U 值
			(-)	(+)	(++)	(+++)	
正常组	10	—	10	0	0	0	3.8730**
D-Gala 组	10	—	0	7	3	0	—
陆英冲剂 I 组	10	2.8	1	6	3	0	0.2711
陆英冲剂 II 组	10	5.6	3	5	2	0	1.2006
联苯双酯	10	0.2	5	5	0	0	2.7111**

注:与 D- 半乳糖胺盐酸盐模型组比较,** $P < 0.01$ 。

2.3 对异硫氰酸 -1- 萘酯所致小鼠肝损伤的影响

2.3.1 取昆明种小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,分设正常组,异硫氰酸 -1- 萘酯模型组(上述 2 组灌胃生理盐水),陆英冲剂 I、II 组,联苯双酯组。灌胃给药,连续 5d,给药后第 4 天,除正常组外,其余 4 组均灌胃异硫氰酸 -1- 萘酯(70mg/kg),第 48 小时(取血前禁食 16h)眼眶静脉取血,检测血清 ALT、

TBIL 的值,并切取肝脏作病理学检查。结果联苯双酯组能明显抑制异硫氰酸 -1- 萘酯所致小鼠 ALT 含量的升高,陆英冲剂 I、II 组亦有一定的抑制趋势;陆英冲剂 II 组和联苯双酯组能明显抑制异硫氰酸 -1- 萘酯所致小鼠 TBIL 含量的升高,陆英冲剂 I 组也有抑制趋势作用。详见表 5。

表 5 陆英冲剂对异硫氰酸 -1- 萘酯所致小鼠肝损伤血清 ALT、TBIL 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 / 只	剂量 / g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	TBIL/mg·d ⁻¹
正常组	10	—	41.90 依 6.69	0.12 依 0.06
ANIT 组	10	—	464.38 依 56.25 [△]	7.41 依 4.44 [△]
陆英冲剂 I 组	10	2.8	332.45 依 41.55	4.91 依 0.89
陆英冲剂 II 组	10	5.6	368.33 依 19.59	4.32 依 0.43*
联苯双酯组	10	0.2	213.73 依 7.06**	3.15 依 0.60*

注:与正常组比较,△ $P < 0.01$;与异硫氰酸 -1- 萘酯模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.3.2 取小鼠肝脏标本,常规石蜡切片,HE 染色于光学显微镜下观察,观察指标:同 2.2.2。选异硫氰酸 -1- 萘酯模型组为参比组,计算各组与参比组的 U 值,进行参比差值法测验。正常组肝组织呈正常结构,异硫氰酸 -1- 萘酯模型组见散在肝细胞肿胀,陆英冲剂 I、II 组肝细胞病变区域比模型组减少;联苯双酯组病变区域明显减少。详见表 6。

表 6 肝组织病理切片镜检结果

组别	动物数 / 只	剂量 / g·kg ⁻¹	肝组织损伤程度 / 只				U 值
			(-)	(+)	(++)	(+++)	
正常组	10	—	10	0	0	0	3.8730**
ANIT 组	10	—	0	8	2	0	—
陆英冲剂 I 组	10	2.8	2	7	1	0	1.0070
陆英冲剂 II 组	10	5.6	4	5	1	0	1.8590
联苯双酯组	10	0.2	6	4	0	0	2.7336**

注:与异硫氰酸 -1- 萘酯模型组比较,** $P < 0.01$ 。

3 讨论

陆英冲剂具有疏肝健脾、活血化瘀、利尿消肿的功效,我们对其进行保肝作用的研究。一般认为,CCL₄ 和 D-Gala 以损伤肝细胞,血中 ALT 含量升高为主,而 ANIT 既损伤肝细胞,又损害肝胆管,特别是损伤肝内胆管,造成血中 ALT、TBIL 升高。陆英冲剂 II 组对 CCL₄ 所致肝损伤小鼠模型血清 ALT 含量升高有明显的抑制作用,陆英冲剂 I 组对 D- 半乳糖胺盐酸盐模型小鼠血清 AST 升高有明显抑制作用,对异硫氰酸 -1- 萘酯模型小鼠血清 TBIL 升高也有明显的抑制作用。此外,陆英冲剂对由 CCL₄、D-Gala 和 ANIT 导致的肝损伤模型小鼠有明显减轻其病理变化的作用。由此推测,陆英冲剂其保肝机理可能与其降低 CCL₄ 对肝细胞膜的脂质过氧化和干扰 D-Gala 对肝细胞膜粘蛋白合成,以及减轻 ANIT 对肝胆管内皮细胞的损伤有关。

(收稿日期:2003 - 12 - 18)