

肝复康片对小鼠急性肝损伤的保护作用

应燕红¹ 胡建平² 赵诗云²

(1 江西省胸科医院 南昌 330008; 2 江西省中医药研究院 南昌 330046)

摘要:目的:观察肝复康片对小鼠急性肝损伤的保护作用。方法:取小鼠 84 只,雌雄各半,分为空白对照组、模型组、联苯双酯组和肝复康片高、中、低剂量组,给予相应药物,连续 7 d,空白组和模型组给予等体积的生理盐水。末次给药 1 h 后,除空白对照组外,其余各组均腹腔注射 0.2% CCl₄ 植物油溶液 10 mL/kg, 20 h 后,称量体重,处理动物,检测小鼠血清 ALT、AST 及肝组织中 SOD、MDA。结果:肝复康片各给药组小鼠血清 ALT、AST 水平与模型组比较均明显降低,有显著性差异,具有统计学意义。并能显著提高小鼠肝组织中的 SOD 含量,降低其 MDA 含量。结论:肝复康片对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤具有保肝降酶作用。

关键词:肝复康片;小鼠;肝损伤

中图分类号:R 285.5

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.01.065

肝复康片是由五味子、太子参、白花蛇舌草三味中草药组成的复方制剂,具有收敛、益气、解毒、降谷丙转氨酶之功效,用于治疗急、慢性肝炎和早期肝硬化、肝功能不良等症。CCl₄ 肝损伤模型是经典的实验性肝损伤模型,CCl₄ 是公认的肝毒剂,具有很强的亲肝毒性。本实验采用 0.2% 的 CCl₄ 植物油溶液腹腔注射小鼠造成急性肝损伤模型,以此模型考察肝复康片的保肝降酶作用。

1 材料

1.1 实验动物 健康昆明种小白鼠,体重 18~22 g,雌雄各半,江西中医学院动物中心提供,合格证号:JZDWNO:2008-0090。

1.2 实验药品与试剂 肝复康片,0.54 g/片,每片含生药量 2 g,由江西省中医药研究院中药研究所生产。联苯双酯滴丸,规格 1.5 mg/丸,浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产。四氯化碳(CCl₄)分析纯,上海长江化工厂生产。丙二醛(MDA)试剂盒、SOD 试剂盒(测总)、考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒皆由南京建成生物工程研究所生产。

1.3 仪器 生物显微镜,型号 CX-31, Olympus。GXZ-9030MBE 电热恒温鼓风干燥箱,上海博讯实业有限公司医疗设备厂。LEICA RM2016 切片机,上海徠卡仪器有限公司。电热恒温水浴锅,北京国华医疗器械厂。日本岛津紫外分光光度计,规格:UV-2450。

2 方法

2.1 剂量设置 根据《药理实验方法学》的动物等效剂量换算,小鼠给药量约为成人的 9 倍,设定本次实验小鼠的高剂量给生药量为 4.5 g/(kg·d),中剂量给生药量为 2.25 g/(kg·d)(与临床等效剂量相当),低剂量给生药量为 1.125 g/(kg·d)。

2.2 药物配制 肝复康片,研粉,称取适量,以蒸馏水溶解,配制成生药浓度为 4.5 g/100 mL 的混悬液,

作为高剂量组药液。取高剂量药液适量分别稀释 2 倍和 4 倍,作为中剂量和低剂量药液。联苯双酯滴丸,先以少量蒸馏水研磨,再以蒸馏水稀释至 8 mg/mL 的混悬液。CCl₄ 用时以植物油配成 0.2% 的溶液。

2.3 造模与给药 小鼠 84 只,雌雄各半,适应性饲养 3 d 后,按体重随机分为空白组、模型组、高剂量组、中剂量组、低剂量组和联苯双酯组六组,每组 14 只,雌雄各半。每日灌胃给药一次,连续 7 d,给药容积为 10 mL/kg,空白组和模型组给予等体积的生理盐水。末次给药 1 h 后,除空白对照组外,其余各组均腹腔注射 0.2% CCl₄ 植物油溶液 10 mL/kg,空白对照组腹腔注射等体积植物油。动物禁食不禁水,20 h 后,称量体重,处理动物,检测各项指标。

2.4 观测指标与方法

2.4.1 血清 ALT、AST 摘眼球取血,取血量约 1 mL,3 000 r/min 离心 10 min,吸取上清,全自动生化分析仪测定血清样本。

2.4.2 肝组织 SOD、MDA 准确称取 200 mg 肝组织,用玻璃匀浆器以 0.9% 生理盐水制成 10% 肝组织匀浆,按试剂盒要求步骤处理样品后,分别于 550、532 nm 处测吸光度,计算肝组织匀浆中 SOD、MDA 的活性。

2.5 统计学方法 各组数据均以 ($\bar{X} \pm S$) 表示,采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 肝复康片对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠血清 AST、ALT 的影响 见表 1。模型组及各给药组血清 ALT、AST 水平均明显高于空白组,差异显著,有统计学意义 ($P < 0.05$),提示造模成功。各给药组血清 ALT、AST 水平均明显低于模型组,差异显著,有统计学意义 ($P < 0.05$),肝复康片各给药组间呈现一定的剂量依赖性。

我院抗肿瘤辅助用药情况分析

郑海南

(南昌大学第一附属医院 江西南昌 330006)

摘要:目的:对我院抗肿瘤辅助药物进行用药分析。方法:利用药库计算机信息管理系统,收集 2009 年 1~12 月肿瘤科抗肿瘤辅助药物的有关数据,并进行统计分析。结果:抗肿瘤辅助用药销售金额排序依次为中成药、保肝药、生物免疫调节剂、止吐药、抑酸药和升白细胞药。单药销售金额位居首位的是盐酸托烷司琼,DDD_s 位居首位的是谷胱甘肽钠。结论:我院抗肿瘤辅助用药应用基本合理。中药在治疗肿瘤疾病方面有重要意义,发展前景广阔。但中成药价位普遍偏高,给患者带来了一定的经济负担。5-羟色胺受体阻断剂和保肝药能降低化疗的副反应,在临床上应用广泛。

关键词:抗肿瘤辅助用药;用药分析;DDD_s

中图分类号:R 969.3

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.01.066

化疗是治疗肿瘤的重要手段,近四五十年以来化学治疗已取得很大进展,大大延长了患者的生存期

限。但由于肿瘤药物具有严重的细胞毒性,在杀死肿瘤细胞的同时也会在一定程度上对正常细胞造

表 1 肝复康片对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 的影响 ($\bar{X} \pm S$)

| 组别 | 数量 | 剂量[g/(kg·d)] | ALT(U/L) | AST(U/L) |
|----|----|--------------|-----------------|------------------|
| 空白 | 14 | - | 58.1± 13.0 | 133.5± 33.7 |
| 模型 | 14 | - | 269.7± 62.4** | 699.0± 164.3** |
| 联苯 | 14 | 5.4 mg/kg | 129.6± 36.0***△ | 185.5± 89.8△ |
| 高剂 | 14 | 4.5 | 142.5± 31.8***△ | 228.6± 57.7*△ |
| 中剂 | 14 | 2.25 | 150.8± 48.8***△ | 258.1± 109.5***△ |
| 低剂 | 14 | 1.125 | 160.2± 39.9***△ | 251.0± 111.1***△ |

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。

3.2 肝复康片对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠肝组织中 SOD、MDA 的影响 见表 2。模型组小鼠肝组织 SOD 水平明显低于空白组,而 MDA 水平明显高于空白组,均差异显著,有统计学意义(P<0.01),提示造模成功。肝复康片各给药组小鼠肝组织中 SOD 水平明显高于模型组,而 MDA 明显低于模型组,均差异显著,有统计学意义(P<0.05),且各给药组间呈现一定的剂量依赖性。

表 2 肝复康片对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠肝组织 SOD、MDA 的影响 ($\bar{X} \pm S$)

| 组别 | 数量 | 剂量[g/(kg·d)] | SOD(U/mgprot) | MDA(nmol/mgprot) |
|----|----|--------------|-----------------|------------------|
| 空白 | 14 | - | 284.7± 38.0 | 2.09± 0.81 |
| 模型 | 14 | - | 101.9± 10.8** | 6.91± 1.29** |
| 联苯 | 14 | 5.4 mg/kg | 193.2± 31.4***△ | 3.65± 0.48***△ |
| 高剂 | 14 | 4.5 | 245.7± 46.8***△ | 2.76± 0.79*△ |
| 中剂 | 14 | 2.25 | 243.5± 28.3***△ | 2.98± 0.36*△ |
| 低剂 | 14 | 1.125 | 237.9± 38.2***△ | 3.03± 0.66***△ |

注:与空白组比较,* P<0.05,** P<0.01;与模型组比较,△△P<0.01。

4 讨论

据统计,在 HBV 感染者中,有 10%~15% 的患者可发展为慢性乙型肝炎,如果治疗不当,由慢性肝炎发展成肝纤维化的时间仅为 2~6 年,有 25%~40% 的患者发展为肝硬化甚至癌变^[1]。因此控制慢性肝病的发展,减轻肝损伤状态,抑制肝脏纤维化成为肝病治疗的关键。转氨酶是肝细胞损伤的敏感标志,在很大程度上反映了肝细胞损伤和坏死,任何引起肝细胞损伤和坏死的疾病,几乎均可引起该酶的升高,如病毒性肝炎、中毒性肝炎、酒精肝、肝脓肿等。因此,在排除肝外因素的前提下,ALT、AST 的升高提示了肝损伤的存在。超氧化物歧化酶(SOD)是体内酶类自由基清除剂,它能够清除氧自

由基(OFR),保护细胞器。SOD 在维持机体氧化和抗氧化的平衡中发挥着重要作用^[2]。过氧化脂质是体内自由基的衍生物,丙二醛(MDA)是脂质过氧化物的最终产物,MDA 能间接的反应 OFR 对机体的损害程度^[3]。二者水平变化可反映体内自由基产生和清除这一动态平衡过程。SOD 活力的高低间接反应了机体清除氧自由基的能力,而 MDA 的高低又间接反应了机体细胞受自由基攻击的程度,通过 SOD 与 MDA 的结果分析有助于综合分析肝细胞的损伤程度,从而反应药物的作用效果。

而中医学认为慢性肝病的致病因素为湿、热、瘀、毒,患者长期的转氨酶居高不下,肝区疼痛,以及表现出一些纳呆便溏等消化系统的病症。保肝护肝以恢复肝功能以及驱除致病因素是其主要的治疗手段。肝复康片由太子参、五味子、白花蛇舌草组成,方中五味子的保肝降酶作用已得到现代医学的证明,太子参具有健脾益气之功效,有利于改善消化系统功能,白花蛇舌草具有清热利湿解毒之功效,三味合用具有较好的标本兼治之功。本次实验结果反映,肝复康片各给药组小鼠血清 ALT、AST 水平与模型组比较均明显降低,而肝组织中 SOD 水平明显增高,MDA 水平则明显降低。表明肝复康片能很好地降低实验动物的血清转氨酶,提高肝组织 SOD 水平,降低 MDA 水平,表现了良好的保肝降酶效果,为其临床进一步推广应用提供实验依据。

参考文献

- [1]王吉耀.现代肝病治疗-理论与进展[M].上海:上海医科大学出版社,1999.2
- [2]Kerr ME,Bender CM,Monti EJ.An introduction to oxygen free radicals[J].Heart Lung,1996,25(3):200-210
- [3]Zhang Q,Li RL,Li ZK,et al.Effect of hyperbaric oxygen pretreatment on the contents of SOD and MDA in the brain tissue of rats with intrauterine distress (in Chinese)[J].Chin J Child Health Care,2001,9(3):188-190

(收稿日期:2010-10-23)