

苦参素对大鼠慢性肝损伤的防护作用

甘乐文¹, 王国俊², 李玉莉^{2*}

(1. 第二炮兵总医院, 北京 100088 2. 第二军医大学长征医院, 上海 200000)

摘要:目的 探讨苦参素对大鼠慢性肝损伤的影响。方法 用苦参素防治 CCl₄造成大鼠慢性肝损伤, 并动态观察血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、IV型胶原 (IV-C)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)的水平及肝组织病理变化。结果 大剂量苦参素治疗组血清 ALT、IV-C、TNF α 水平及肝组织内炎症活动度、纤维组织增生程度均明显低于模型组 ($P < 0.05, 0.01$)。结论 苦参素对 CCl₄引起的大鼠慢性肝损伤具有一定的防护作用。

关键词: 苦参素; 慢性肝损伤; 防护作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)04-0339-03

Protective effects of oxymatrine on chronic liver damage in rats

GAN Le-wen¹, WANG Guo-jun², LI Yu-li²

(1. The Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China; 2. Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200000, China)

Key words: oxymatrine; chronic liver damage; protective effect

慢性肝炎是我国的常见病和多发病, 又是导致肝硬化的基础疾病, 目前尚无有效而理想的治疗药物, 探索其治疗新方法具有重要意义。文献报道^[1]氧化苦参碱 (苦参素) 对急性肝损伤有保护作用, 但苦参素对慢性肝损伤是否具有保护作用未见报道。本实验旨在观察其对 CCl₄造成的大鼠慢性肝损伤的影响, 并初步探讨其作用机制。

1 材料

1.1 药品及试剂: 苦参素 (含氧化苦参碱 98.00%) 注射液, 宁夏制药厂产品, 批号 961228。IV型胶原 (IV-C) 酶联免疫测定试剂盒, 上海中医药大学附属曙光医院中心实验室产品。肿瘤坏死因子 α (TNF α) 放射免疫测定盒, 上海长征医学科学有限公司产品。

1.2 动物: 雄性 Wistar 大鼠 72只, 鼠龄 8周, 体重 (207 \pm 21) g, 第二军医大学动物实验中心提供。

2 方法

2.1 动物处理: 72只大鼠随机分为 4组: 慢性肝损伤模型 (M) 组、小剂量苦参素治疗 (S) 组、大剂量苦参素治疗 (L) 组、正常对照 (N) 组, 各组均 18只。M、S 和 L 组均用 50% CCl₄-橄榄油 1 mL/kg 后大腿 sc, 每周 2次, 共 12周, 造成大鼠慢性肝损伤; S 组和 L 组同时分别 ip 苦参素 30和 60 mg/kg, 每日 1次。N 组 ip 等量生理盐水, 每日 1次。在实验的第

4, 9, 12周各组随机处死 6只。

2.2 标本的留取: ip 2.5% 戊巴比妥溶液以 50 mg/kg 麻醉, 沿腹白线打开腹腔, 从下腔静脉取血, 分离血清, -20 $^{\circ}$ C 保存; 取肝脏 10% 甲醛固定。

2.3 血清学指标检测: ALT 用美国 BECKMAN 全自动生化测定仪检测。IV-C、TNF α 检测均按试剂盒说明书进行。

2.4 肝脏标本处理: 常规石蜡包埋切片, HE 染色供常规光镜观察病理变化。

2.5 统计学处理: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 F 检验和 t 检验处理相应数据。

3 结果

3.1 血清学指标变化: 同 M 组比较, S 和 L 组各项血清学指标的血清水平均明显降低, 但以 L 组降低显著 ($P < 0.05, 0.01$)。在第 4, 9, 12周的 ALT 活性, 第 9, 12周的 IV-C 含量和第 12周的 TNF α 水平在 L 组与 S 组间有显著差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

3.2 肝脏病理变化: 见图 1~4。N 组: 肝小叶结构完整, 肝细胞排列整齐, 无变性, 无炎细胞浸润。M 组: 第 4周肝小叶结构不完整, 肝细胞广泛浊肿, 片状空泡变, 少量炎细胞浸润, 汇管区扩大; 第 9周肝小叶结构破坏, 有弓形纤维和纤维隔形成; 第 12周

* 收稿日期: 2001-03-19

作者简介: 甘乐文 (1963-), 男, 安徽怀宁县人, 副主任医师, 临床医学硕士, 从事肝病研究工作, 撰写论文 1篇, 参与编写专著 1部。通讯地址: 北京市第二炮兵总医院消化呼吸科, Tel: 010-66343161

部分有假小叶形成。S组:第 4周肝小叶结构完整,肝细胞浊肿,散在空泡变,少量炎细胞浸润;第 9周汇管区扩大,有弓形纤维形成,第 12周肝小叶结构

破坏,有纤维隔形成。L组:第 4和 9周肝小叶结构完整,肝细胞排列整齐,偶见空泡变;第 12周见汇管区扩大

表 1 大鼠血清 ALT IV-C TNF α 含量变化 (n= 6, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	实验时间(周)		
		4	9	12
ALT (U/L)	N	88.70 \pm 20.16 ^{▲▲}	81.45 \pm 19.37 ^{▲▲}	84.50 \pm 16.57 ^{▲▲}
	M	272.83 \pm 18.66 [*]	261.00 \pm 52.44 [*]	296.17 \pm 43.13 [*]
	S	220.33 \pm 53.54 [*]	203.33 \pm 49.06 [*]	222.50 \pm 51.34 [*]
	L	139.83 \pm 49.12 ^{▲▲*Δ}	134.67 \pm 44.27 ^{▲▲*Δ}	149.33 \pm 53.32 ^{▲▲*Δ}
IV-C (ng/mL)	N	14.62 \pm 8.43 ^{▲▲}	16.58 \pm 6.87 ^{▲▲}	15.33 \pm 6.22 ^{▲▲}
	M	39.17 \pm 14.37 [*]	64.67 \pm 23.28 [*]	91.50 \pm 25.72 [*]
	S	18.83 \pm 8.30 ^{▲▲*}	40.17 \pm 14.54 [*]	71.83 \pm 24.86 [*]
	L	17.00 \pm 7.24 ^{▲▲}	21.33 \pm 11.74 ^{▲▲Δ}	24.33 \pm 11.48 ^{▲▲Δ}
TNF α (ng/mL)	N	0.74 \pm 0.27 ^{▲▲}	0.87 \pm 0.34 ^{▲▲}	0.75 \pm 0.18 ^{▲▲}
	M	1.44 \pm 0.48	1.49 \pm 0.57 [*]	1.77 \pm 0.59 [*]
	S	1.18 \pm 0.38	1.33 \pm 0.42	1.54 \pm 0.46 [*]
	L	0.85 \pm 0.25 [▲]	0.88 \pm 0.28 [▲]	0.88 \pm 0.30 ^{▲▲Δ}

与 N 组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01; 与 M 组比较: ▲ P < 0.05 ▲▲ P < 0.01; 与 S 组比较: Δ P < 0.05 $\Delta\Delta$ P < 0.01

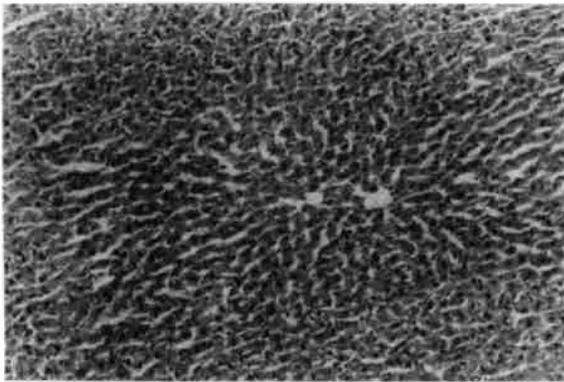


图 1 第 12 周正常对照肝组织病理变化 (HE 染色)

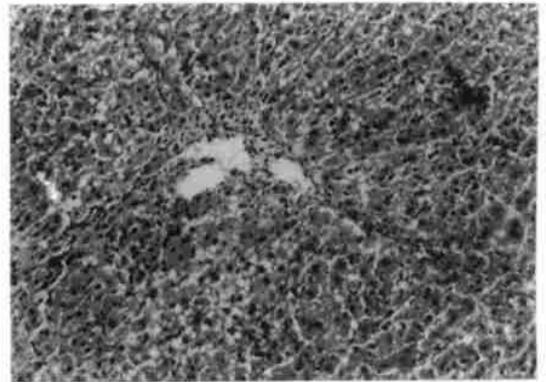


图 3 第 12 周小剂量治疗肝组织病理变化 (HE 染色)

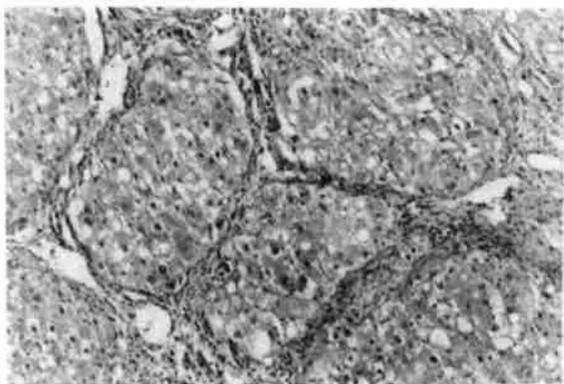


图 2 第 12 周模型组肝组织病理变化 (HE 染色)

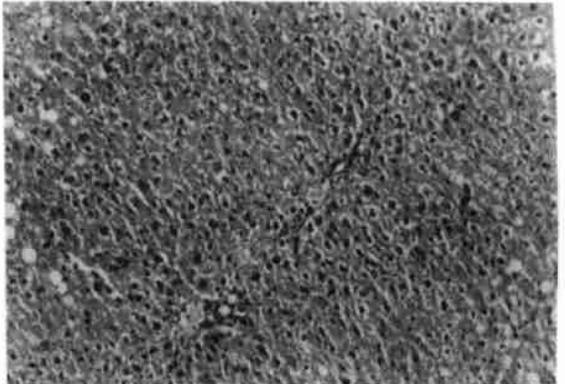


图 4 第 12 周大剂量治疗肝组织病理变化 (HE 染色)

4 讨论

苦参素又名氧化苦参碱 (oxymatrine), 是从豆科植物苦豆子 *Sophora flavescens* Ait 中提取的一种生物碱, 广泛存在于苦参、广豆根等植物中, 具有抗炎和免疫调节等作用。

用 CCl₄ 造成大鼠慢性肝损伤的病理过程与人

类慢性肝炎向肝硬化发展的病理过程相类似^[2]。血清 ALT 活性被广泛用作临床诊断肝脏炎症损伤和判断其临床疗效的敏感指标。动态观测血清 IV-C 含量是反映肝内纤维组织增生程度和判断肝纤维化临床治疗效果的可靠指标^[3]。本实验结果表明: 苦参素能抑制肝组织内炎症活动和纤维组织增生, 从而

对 CCl₄造成的大鼠慢性肝损伤具有防治作用。

TNF α 主要来源于单核细胞^[4],在肝脏有炎性损伤时,也可来源于炎症区的肝细胞^[5]。它能激活多种炎症细胞^[4],并可直接损伤肝细胞^[5],增强炎症活动度,加重对肝组织的损伤。韩家文等^[6]报道苦参素能抑制单核巨噬细胞的功能。王会贤等^[7]指出其具有双向调节免疫作用。体外实验证实^[8]其对肝细胞凋亡有阻断作用。本研究也证实:苦参素能下调血清 TNF α 水平。从而提示:苦参素对慢性肝损伤的防治作用可能与其下调血清 TNF α 水平有关,其确切的作用机制有待于进一步探讨。

参考文献:

[1] 陈缙云,向文玉,周国燎,等. 氧化苦参碱对实验性肝损伤保护作用观察[J]. 药学通报,1983,18(7): 23-25.
 [2] 黄志刚,翟为溶. 实验性肝纤维化模型种类及特点[J]. 肝脏,

1997,2(1): 51-55.
 [3] 吴军,包林平,贺伯明,等. 血清 IV型胶原测定在临床肝纤维化中的应用[J]. 上海医学检验杂志,1998,13(3): 142-143.
 [4] Yoshioka K, Kakumu S, Arai M, et al. Immunohistochemical studies of intra-hepatic tumour necrosis factor α in chronic liver disease[J]. J Clin Pathol, 1990, 43: 298-302.
 [5] González-Amado R, Gardá-Monón C, Gañá-Bucy L, et al. Induction of tumour necrosis factor α production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis[J]. J Exp Med, 1994, 179: 841-848.
 [6] 韩家文,冯晓君,白惠卿,等. 氧化苦参碱对小鼠激活的巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 北京医科大学学报,1987,19(4): 269-270.
 [7] 王会贤,章灵华,杜守英,等. 氧化苦参碱对淋巴细胞增殖的影响[J]. 中草药,1994,25(7): 362-389.
 [8] 王俊学,王国俊,蔡雄,等. 氧化苦参碱及甘草甜素对小鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 第二军医大学学报,1999,20(4): 222-224.

墨旱莲乙酸乙酯总提物对正常小鼠免疫功能的影响

刘雪英,王庆伟,蒋永培*,赵越平*,汤海峰*

(第四军医大学唐都医院 药剂科,陕西 西安 710038)

摘要:目的 研究墨旱莲乙酸乙酯总提物(EAEEP)对小鼠免疫功能的影响。方法 以大、中、小3个剂量给药,考察EAEEP对小鼠免疫脏器系数、碳粒廓清指数、迟发性变态反应、血清溶血素及脾抗体形成细胞等指标的影响。结果 EAEEP可显著降低小鼠的脾指数及碳粒廓清指数,抑制迟发性过敏反应,降低溶血素水平。EAEEP可显著提高小鼠的胸腺指数,对脾细胞抗体形成功能无显著影响。结论 EAEEP具有调节小鼠免疫功能的作用。

关键词: 墨旱莲;墨旱莲乙酸乙酯总提物;碳粒廓清率;迟发型变态反应;血清溶血素;抗体形成细胞

中图分类号: R286.95 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)04-0341-03

Effect of ethyl acetate extract of *Eclipta prostrata* on immune system in normal mice

LIU Xue-ying, WANG Qing-wei, JIANG Yong-pei, ZHAO Yue-ping, TANG Hai-feng

(Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an Shanxi 710038, China)

Key words *Eclipta prostrata* L.; ethyl acetate extract of *E. prostrata*; charcoal clearance; delayed type hypersensitivity (DTH); hemolysin; plague forming cell

中药墨旱莲为菊科鳢肠属植物鳢肠 *Eclipta prostrata* L. 的干燥地上部分,始载于《唐本草》,具有滋肝补血、凉血止血之功,用于牙齿松动、须发早白、眩晕耳鸣、腰膝酸软、阴虚血热、吐衄、尿血等症^[1]。墨旱莲水煎剂可显著增强小鼠的非特异免疫及细胞免疫功能^[2]。有报道其免疫增强作用的分子基础是其黄酮成分^[3]。而对墨旱莲的免疫抑制活性成分则未见报道,我们在实验中首次发现墨旱莲的

乙酸乙酯总提物具免疫抑制活性,并对其免疫抑制功能的机制进行了研究

1 材料及方法

1.1 药品与试剂:墨旱莲乙酸乙酯总提物(ethylacetate extract of *Eclipta prostrata*, EAEEP)由西京医院植化室汤海峰、赵越平药师提供,每克相当于原生药120g。主要成分为皂苷类物质,研为细末,过200目筛,用时以蒸馏水配制成适宜浓度。

* 收稿日期: 2001-06-13

作者简介:刘雪英(1972-),女,山东潍坊人,主管药师,硕士,主要从事中药药理学的研究。E-mail: xyliu@chinaice.com

Tel: 029-3377716

* 第四军医大学西京医院药剂科