

杜仲多糖抗肝纤维化作用的实验研究

周程艳*, 艾凌艳, 王 美, 王 旭

河北联合大学药学院, 河北 唐山 063000

摘 要: **目的** 研究杜仲多糖对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠的保护作用, 并探讨其作用机制。**方法** 采用大鼠首次背部 sc 纯 CCl₄ 5 mL/kg, 以后 sc 40% CCl₄ 花生油 3 mL/kg, 共 8 周, 制备大鼠肝纤维化模型。杜仲多糖 ig 给药 8 周, 测定大鼠肝脏及脾脏指数, 检测大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)的活性及总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)水平, 计算 ALB 与球蛋白(GLOB)的比值(A/G); 检测血清中透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(IV-C)水平; 检测肝脏组织中超氧化物歧化酶(SOD)的活性、羟脯氨酸(Hyp)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平; 并检测肝脏中转化生长因子 β 1(TGF- β 1)的表达。**结果** 杜仲多糖能明显对抗 CCl₄ 所致的肝纤维化大鼠肝脏、脾脏指数的升高($P<0.01$); 显著抑制血清中 ALT、AST 活性的升高($P<0.01$), 降低血清中 HA、LN、PCIII、IV-C、GLOB 的量($P<0.01$), 升高血清中的 TP、ALB 的量和 A/G 的值($P<0.01$); 降低肝组织中 MDA 的水平和 Hyp 的量($P<0.01$), 亦能升高肝组织中 SOD 的活性和 GSH-Px 的水平($P<0.01$), 明显降低肝组织中 TGF- β 1 的表达。杜仲多糖高剂量组抗肝纤维化的效果最好, 并呈现明显的剂量依赖性。**结论** 杜仲多糖具有显著的抗肝纤维化作用。

关键词: 杜仲多糖; CCl₄; 肝纤维化; 转化生长因子 β 1(TGF- β 1); 层粘连蛋白(LN)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)02-0324-06

Protection of *Eucommia ulmoides* polysaccharide on liver fibrosis

ZHOU Cheng-yan, AI Ling-yan, WANG Mei, WANG Xu

Department of Pharmacy, Hebei United University, Tangshan 063000, China

Abstract: **Objective** To study the protective effect of *Eucommia ulmoides* polysaccharide (EUP) on liver-fibrosis rats and investigate its mechanism. **Methods** Models of liver-fibrosis rats induced by carbon tetrachloride (CCl₄) were established by sc injection of pure CCl₄ (5 mL/kg) and then peanut oil with 40% CCl₄ (3 mL/kg) to the back of rats for eight weeks. After the models were ig administrated by EUP for eight weeks, the indexes of the liver and spleen in liver-fibrosis rats were calculated; ALT and AST activities and contents of TP and ALB in serum were examined; Meanwhile, the ratio between ALB and GLOB (A/G) was computed; The four levels of HA, LN, PCIII, and IV-C in serum of liver-fibrosis rats were determined. SOD activities and Hyp, MDA, and GSH-Px levels in liver tissue were examined; The expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in liver was observed. **Results** EUP could obviously be against the index increasing of the liver and spleen ($P<0.01$) in liver-fibrosis rats induced by CCl₄; remarkably inhibit the increasing of ALT and AST activities in serum ($P<0.01$); decrease the content of HA, LN, PCIII, IV-C, and GLOB in serum ($P<0.01$); increase the content of TP and ALB, and ratio of A/G in serum ($P<0.01$); decrease the MDA and Hyp levels in liver tissue ($P<0.01$); and improve SOD activities and GSH-Px levels in liver tissue ($P<0.01$); and decrease the expression of TGF- β 1 as well. The best effect of EUP was observed in the high-dose group and inhibition of EUP on fibrosis was in a dose-dependent manner. **Conclusion** EUP has the remarkable protective effects on liver-fibrosis rats.

Key words: *Eucommia ulmoides* Oliv. polysaccharide (EUP); carbon tetrachloride (CCl₄); liver fibrosis; transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1); laminin (LN)

肝纤维化是慢性肝病重要的病理特征, 也是进一步向肝硬化发展的主要中间环节^[1-3]。目前研究认为肝纤维化是一个动态过程, 尚属于可逆性病变, 其转归与肝损伤因素是否持续存在有关, 如果致病

因素得到及时彻底控制, 肝损伤停止发展, 则肝纤维化多可逆转; 病情如不断发展则可能导致肝硬化甚至肝癌^[4]。因此, 肝纤维化是可以治疗的, 其防治在临床上具有十分重要的意义。

收稿日期: 2010-07-24

基金项目: 河北省唐山市科技局科研项目 (09130223b)

作者简介: 周程艳 (1977—), 女, 河北唐山人, 硕士, 副教授, 研究方向为中药药效和有效成分筛选的研究。E-mail: xuefanone@sohu.com

杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv., 为我国特有的药用资源,《中国药典》记载其具有补肝肾,强筋骨等作用。杜仲中含有木质素类、环烯醚萜类、多糖类、杜仲胶等多种化学成分^[5],现代研究发现其在心脑血管疾病的治疗、降压、增强免疫、抗衰老、促进骨细胞增殖、抗肿瘤方面发挥主要的作用^[6-7]。前期实验研究发现杜仲具有良好的抗肝损伤和抗肝纤维化的作用^[8-9]。本实验拟采用 CCl_4 致大鼠肝纤维化的方法,对杜仲多糖抗肝纤维化的作用进行系统深入的研究,以期将其开发成抗肝纤维化的新药。

1 材料

1.1 动物

清洁级 Wistar 大鼠,雌雄各半,体质量 160~200 g,由河南省实验动物中心提供,合格证号 SCXK(豫)2005—0001。

1.2 药品与试剂

丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、考马斯亮蓝蛋白测定、总蛋白(TP)、羟脯氨酸(Hyp)试剂盒均为南京建成生物工程研究所产品。白蛋白(ALB)液体试剂盒(溴甲酚氯法),为上海申能-德塞诊断技术有限公司产品。透明质酸(HA)放射免疫分析测定盒、层粘连蛋白(LN)放射免疫分析测定盒、III型前胶原(PCIII)放射免疫分析测定盒、IV型胶原(IV-C)放射免疫分析测定盒、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的表达检测试剂盒均为北京北方生物技术研究所产品。 CCl_4 ,分析纯,为天津市药通化学试剂有限公司产品,实验时用花生油配成 40% CCl_4 溶液。秋水仙碱(colchicine,批号 20090708),为昆明制药药品销售有限公司产品,实验时用蒸馏水配制成混悬液。杜仲药材于 2010 年 4 月从唐山市医药公司购进,经华北煤炭医学院中医学教研室包巨太教授鉴定为正品。

1.3 仪器

Biofuge strutos 型高速低温离心机(Kendro Laboratory products)。JY92—2D 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝科器研究所)。YKH—I 型液体快速混合器(江西医疗器械厂)。TU—180 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。RE—52AA 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂)。普通电子天平(型号 FA2104N,上海民桥精密仪器厂)。PTHW 型电热套(巩义市英峪予华仪器厂)。电热

恒温水浴锅(上海医疗器械五厂)。予华 SHZ—D(III)循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂)。

2 方法

2.1 杜仲多糖的提取

将杜仲皮粉碎成粗粉,精密称取干燥至恒定质量的药材粗粉,用去离子水浸泡 12 h,然后加热回流提取 3 次(2、1.5、1.5 h),合并滤液,浓缩成 0.5 g/mL 的溶液,加 95%乙醇使溶液含醇量达到 80%以上,静置 12 h 使多糖沉淀,抽滤,得多糖粗品,经硫酸-苯酚法检测其多糖的质量分数为 55%。将上述所得的多糖粗品连同滤纸一起放入烧杯中加水溶解,稀释至所需的浓度,于 4℃冰箱保存备用。

2.2 分组、造模及给药

取清洁级大鼠 96 只,随机分为 6 组,每组各 16 只,即对照组,模型组,秋水仙碱(0.2 mg/kg)组,杜仲多糖高、中、低剂量(140、70、35 mg/kg)组。各组每天 ig 给药,体积为 20 mL/kg,连续 8 周,对照组和模型组给予蒸馏水。再给药的同时采用 CCl_4 制备大鼠肝纤维化模型,除对照组外,其余各组每只大鼠首次于背部 sc 纯 CCl_4 5 mL/kg,以后 sc 40% CCl_4 花生油 3 mL/kg,每周 2 次,共 8 周。股动脉取血,常规分离血清,大鼠处死前禁食 24 h。

2.3 检测指标

检测血清中 ALT、AST 活性及 TP、ALB 的量,计算 ALB 与球蛋白(GLOB)的比值(A/G);检测血清中的肝纤维化 4 项指标:PCIII、IV-C、HA、LN。大鼠于平卧状态下剖腹,取肝脏、脾脏,称质量,计算肝脏、脾脏指数;用肉眼观察大鼠肝脏的外形、体积、颜色、质地的改变,一部分肝脏用生理盐水制成 10%肝匀浆,用于检测肝组织中的 SOD、GSH-Px 的活性与 Hyp、MDA 水平;并对肝脏中 TGF- $\beta 1$ 表达进行检测。

2.4 免疫组化方法检测肝脏组织中 TGF- $\beta 1$ 表达

石蜡包埋块以 4 mm 连续切片或冰冻切片,采用 ABC 法进行免疫组化染色。主要步骤:石蜡切片梯度水化或冰冻切片丙酮固定,加 10%正常血清封闭 20 min,加特异性抗体(一抗)40℃过夜,加生物素化二抗 37℃、3 min,加 ABC 试剂(1:100)37℃、40 min,1.0 mmol/L DAB- H_2O_2 显色 10 min,苏木素复染,酒精脱水,二甲苯透明,树胶封片。

2.5 数据处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件 SPSS13.0 进行方差分析。

3 结果

3.1 对肝纤维化大鼠肝脏、脾脏指数的影响

结果见表 1。与对照组比较,模型组大鼠肝脏、脾脏质量明显增加,肝脏、脾脏指数明显升高 ($P <$

0.05),提示造模成功。与模型组比较,杜仲多糖各剂量组大鼠肝脏、脾脏质量明显降低 ($P < 0.01$),肝脏、脾脏指数显著降低 ($P < 0.01$),杜仲多糖高剂量组效果最好,且呈明显剂量依赖性。

表 1 杜仲多糖对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠肝脾及肝脾指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of EUP on indexes of liver and spleen in liver-fibrosis rats induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	动物/ 只	体质量/g	肝脏		脾脏	
				质量/g	指数/%	质量/g	指数/%
对照	—	15	300.35±21.01	7.90±1.45	2.63±1.52	0.85±0.19	0.28±0.41
模型	—	9	205.21±15.02	13.89±0.58	6.77±0.41**	1.56±1.23	0.76±0.08**
秋水仙碱	0.2	13	270.52±26.01	8.68±3.65	3.20±0.69▲▲	0.96±0.58	0.35±0.25▲▲
杜仲多糖	140	13	275.18±10.36	7.95±0.36	2.90±1.14▲▲	0.96±1.40	0.35±0.02▲▲
	70	11	243.06±9.54	9.69±0.58	3.98±0.12▲▲ [#]	1.11±1.09	0.47±0.89▲▲ [#]
	35	10	210.36±20.59	12.04±5.84	5.72±1.25▲▲ ^{##}	1.31±1.46	0.62±1.02▲▲ ^{##}

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ▲▲ $P < 0.01$; 与杜仲多糖高剂量组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 下表同

** $P < 0.01$ vs control group; ▲▲ $P < 0.01$ vs model group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs high dose EUP group; following tables are same

3.2 对肝纤维化大鼠血清 ALT 和 AST 活性的影响

结果见表 2。与对照组比较,模型组大鼠血清中 ALT、AST 活性显著升高 ($P < 0.01$),提示造模成功。与模型组比较,杜仲多糖各剂量组大鼠血清中 ALT、AST 活性显著降低 ($P < 0.01$),杜仲多糖高剂量组效果最好,且有明显的剂量依赖性。

3.3 对肝纤维化大鼠肝组织中 SOD 活性及 MDA、GSH-Px 和 Hyp 水平的影响

结果见表 3。与对照组比较,模型组大鼠肝组织中 SOD 活性和 GSH-Px 水平显著降低 ($P < 0.01$),MDA 和 Hyp 水平显著升高 ($P < 0.01$),提示造模成功。与模型组比较,杜仲多糖各剂量组大鼠肝组织中 MDA 和 Hyp 水平显著降低 ($P < 0.01$),而肝组织中的 SOD 活性和 GSH-Px 水平显著增强 ($P < 0.01$),尤其是杜仲多糖高剂量组效果最好,且有明显的剂量依赖性。

表 2 杜仲多糖对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠血清中 ALT 和 AST 活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of EUP on ALT and AST activities in serum of liver-fibrosis rats induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物/只	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	—	15	79.54±4.36	98.23±10.56
模型	—	9	179.12±11.01**	180.26±10.23**
秋水仙碱	0.2	13	89.98±20.58▲▲	102.06±19.31▲▲
杜仲多糖	140	13	93.45±24.20▲▲	109.66±15.21▲▲
	70	11	129.01±23.48▲▲ [#]	133.65±20.54▲▲ [#]
	35	10	153.91±15.61▲▲ ^{##}	161.05±12.52▲▲ ^{##}

表 3 杜仲多糖对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠肝组织中 SOD 活性及 MDA 和 GSH-Px 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of EUP on SOD activities and levels of MDA and GSH-Px in liver tissue of liver-fibrosis rats induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	动物/只	SOD/(U·g ⁻¹)	MDA/(nmol·g ⁻¹)	GSH-Px/(μg·g ⁻¹)	Hyp/(μg·g ⁻¹)
对照	—	15	156.98±6.68	17.21±2.98	161.64±10.21	234.12±2.87
模型	—	9	56.91±9.21**	55.79±2.83**	79.27±11.78**	600.34±1.23**
秋水仙碱	0.2	13	147.12±20.14▲▲	18.56±5.87▲▲	154.16±16.91▲▲	260.32±2.76▲▲
杜仲多糖	140	13	140.14±10.45▲▲	20.23±2.87▲▲	145.05±12.32▲▲	277.12±4.23▲▲
	70	11	100.23±10.34▲▲ [#]	32.13±6.23▲▲ [#]	116.21±3.83▲▲ [#]	367.35±2.83▲▲ [#]
	35	10	79.25±2.90▲▲ ^{##}	43.21±4.65▲▲ ^{##}	93.25±10.43▲▲ ^{##}	511.03±5.22▲▲ ^{##}

3.4 对肝纤维化大鼠血清中 TP、ALB、GLOB、A/G 的影响

结果见表 4。与对照组比较,模型组血清 TP、ALB 水平和 A/G 值远远低于对照组 ($P<0.01$),模型组大鼠血清中 ALB 降低的同时 GLOB 相应增加,而且 GLOB 的量远远高于对照组 ($P<0.01$),提示造模成功。与模型组比较,杜仲多糖各剂量组大鼠血清中 TP、ALB 的量和 A/G 值明显升高 ($P<0.01$),而 GLOB 的量明显降低 ($P<0.01$),杜仲多糖高剂

量组效果最好,且有明显的剂量依赖性。

3.5 对肝纤维化大鼠血清中肝纤维化 4 项指标的影响

结果见表 5。与对照组相比,模型组大鼠血清中 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均显著升高 ($P<0.01$),提示造模成功。与模型组比较,杜仲多糖各剂量组大鼠血清中 HA、LN、PCIII、IV-C 水平明显降低 ($P<0.01$),杜仲多糖高剂量组效果最好,并且有明显的剂量相关性。

表 4 杜仲多糖对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠血清 TP、ALB、GLOB 及 A/G 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of EUP on content of TP, ALB, and GLOB and ratio of A/G in serum of liver-fibrosis rats induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物/只	TP/(g·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	GLOB/(g·L ⁻¹)	A/G
对照	—	15	92.45 ± 3.54	59.71 ± 2.13	25.36 ± 3.14	2.35 ± 1.69
模型	—	9	48.21 ± 10.21**	26.35 ± 6.38**	49.75 ± 1.36**	0.53 ± 0.92**
秋水仙碱	0.2	13	86.32 ± 9.68▲▲	56.06 ± 9.67▲▲	29.79 ± 6.01▲▲	1.88 ± 3.21▲▲
杜仲多糖	140	13	87.60 ± 5.69▲▲	55.32 ± 1.54▲▲	28.61 ± 3.16▲▲	1.93 ± 2.19▲▲
	70	11	69.58 ± 9.61▲▲#	40.93 ± 8.37▲▲#	35.03 ± 5.64▲▲#	1.16 ± 4.61▲▲#
	35	10	55.30 ± 9.10▲▲##	31.40 ± 6.26▲▲##	44.50 ± 5.60▲▲##	0.70 ± 1.38▲▲##

表 5 杜仲多糖给药对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠血清中 HA、LN、PCIII、IV-C 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of EUP on content of HA, LN, PCIII, and IV-C in serum of liver-fibrosis rats induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物/只	HA/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)	PCIII/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)
对照	—	15	250.90 ± 12.75	33.78 ± 10.23	8.98 ± 2.45	27.83 ± 2.56
模型	—	9	800.36 ± 20.21**	75.20 ± 9.90**	24.18 ± 3.67**	65.89 ± 1.34**
秋水仙碱	0.2	13	304.91 ± 15.31▲▲	42.09 ± 3.45▲▲	9.42 ± 3.72▲▲	30.23 ± 2.98▲▲
杜仲多糖	140	13	315.89 ± 20.45▲▲	47.95 ± 2.17▲▲	9.34 ± 2.87▲▲	33.07 ± 1.98▲▲
	70	11	450.05 ± 19.57▲▲#	55.24 ± 9.35▲▲#	14.89 ± 1.82▲▲#	46.25 ± 3.87▲▲#
	35	10	603.50 ± 23.56▲▲##	64.52 ± 4.67▲▲##	19.21 ± 3.75▲▲##	55.09 ± 2.85▲▲##

3.6 对肝纤维化大鼠肝组织中 TGF-β1 表达的影响

结果见图 1。对照组大鼠肝组织仅在中央静脉和汇管区有少量浅淡着色,TGF-β1 仅微量表达。与对照组比较,模型组 TGF-β1 阳性表达明显增强,阳性染色分布于变性的肝细胞、纤维化区、肝窦区、汇管区、血管壁及部分胆管细胞,而在纤维间隔仅有轻度黄染,提示造模成功。与模型组比较,杜仲多糖各剂量组大鼠肝组织中 TGF-β1 阳性染色分布区域与模型组类似,但黄染显著减轻,杜仲多糖高剂量组效果最好,稍微强于阳性组,杜仲多糖中剂量组、低剂量组改善程度较弱。结果提示,杜仲多糖能明显对抗 CCl₄ 导致的肝纤维化大鼠肝组织中 TGF-β1 表达的增强,杜仲多糖高剂量组效果最好。

4 讨论

肝细胞坏死几乎是各类肝硬化形成的基本因素,肝细胞坏死为点状或灶状时则通过肝细胞再生而迅速修复,如反复的点状、灶状坏死,纤维增生则变得活跃,坏死为带状或大块时,由于网状支架塌陷,网状纤维互相聚集,黏合形成胶原纤维^[10]。本实验结果表明,杜仲多糖可显著抑制 CCl₄ 致肝纤维化大鼠血清 ALT、AST 的升高,使 ALB 合成增加、A/G 值升高,表示肝细胞再生和合成功能进一步加强,说明杜仲多糖具有抑制肝细胞、肝损伤的作用。推测其抗肝损伤的作用,主要是通过抗肝细胞色素 P450 代谢激活后生成的自由基,防止蛋白质等物质合成代谢发生障碍,从而阻止生物膜脂质

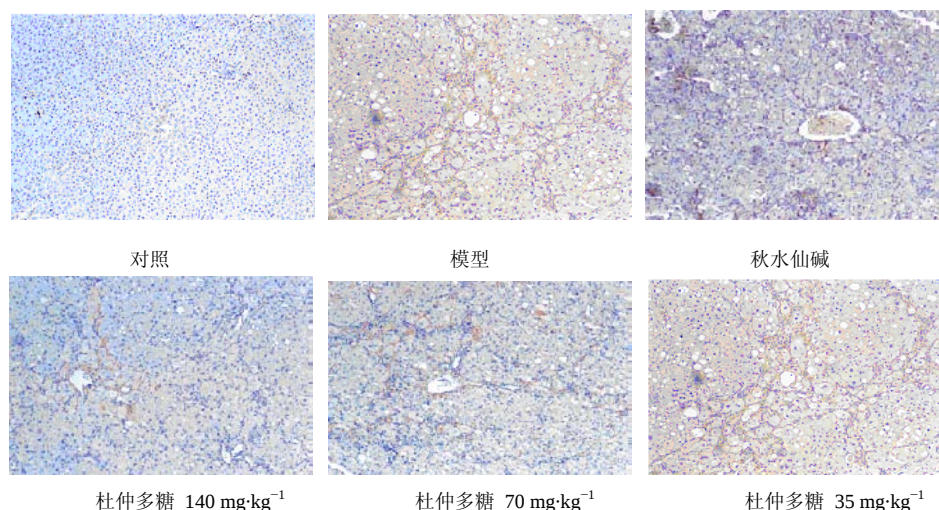


图 1 杜仲多糖对 CCl_4 致肝纤维化大鼠肝组织中 $\text{TGF-}\beta 1$ 表达的影响

Fig. 1 Effect of EUP on expression of $\text{TGF-}\beta 1$ in liver tissue of liver-fibrosis rats induced by CCl_4

过氧化实现的^[1,9]。

据报道血清 HA、LN、PCIII、IV-C 和肝组织中 Hyp 的水平与慢性肝病的严重程度呈相关性，随病情加重，血清肝纤维化指标和肝脏指标将升高^[11]，因此测定肝组织 HA、LN、PCIII、IV-C、Hyp 水平，可反映肝纤维化程度^[12]。本实验表明，杜仲多糖能抑制 HA、LN、PCIII、IV-C 和 Hyp 水平的升高，说明杜仲多糖可以明显抑制胶原纤维的增生，能抑制肝脏胶原纤维合成沉淀，具有抗肝纤维化的作用。MDA、SOD、GSH-Px 的变化直接或间接反映了肝损伤的程度^[13]。本实验表明，杜仲多糖能明显降低肝纤维化大鼠肝组织中的 MDA 水平和 SOD、GSH-Px 活性，说明杜仲多糖能提高肝组织的抗氧化酶活性，抑制自由基的产生，促进其清除，并抑制氧自由基引起的脂质过氧化反应，使 MDA 生成减少，从而对肝组织起保护作用，使大鼠肝纤维化减轻。 $\text{TGF-}\beta 1$ 诱导基质产生的机制是活化产生基质的基因转录，也通过下调有关降解基质的基因表达。正常肝细胞无法表达 $\text{TGF-}\beta 1$ ，一旦肝脏受损，血小板、巨噬细胞、Kupffer 细胞等激活后释放 $\text{TGF-}\beta 1$ 等细胞因子， $\text{TGF-}\beta 1$ 与星形细胞膜上的 $\text{TGF-}\beta 1$ 受体结合，使受体活化并将信号由胞浆转运至胞核，促使靶基因表达，分泌大量以胶原蛋白为主的细胞外基质，广泛沉积在汇管区和肝小叶内，引起肝纤维化形成^[14-16]。本实验表明，杜仲多糖能明显降低肝纤维化大鼠肝组织中 $\text{TGF-}\beta 1$ 的表达，因此推测杜仲多糖抗纤维化、阻止肝纤维化形成的机制，可能与其调节 $\text{TGF-}\beta 1$ 水平有关，从而促进细胞外基

质合成并抑制其降解以恢复肝脏功能、消除肝纤维化诱发因素，最终抑制胶原纤维增生和促进胶原纤维降解、减少增殖，从而达到抗肝纤维化的作用。

在实验过程中，由于实验时间比较长， CCl_4 的毒性又比较大，因此在实验过程中出现了大鼠死亡的现象，死亡率为 15%。对照组大鼠没有死亡的情况，模型组和杜仲多糖各剂量组均有大鼠死亡的现象，阳性对照组和杜仲多糖高剂量组大鼠死亡较少。随着实验的进行，各治疗组动物的状态均有不同程度好转，其中以阳性对照组、杜仲多糖高剂量组大鼠恢复程度较好，杜仲多糖中、低剂量组恢复较差。

综上所述，杜仲多糖具有良好的抗肝纤维化的作用，作用机制与抗氧化、抑制胶原增生、调节 $\text{TGF-}\beta 1$ 水平等有关，本研究为其进一步开发提供科学依据，提示杜仲多糖有望开发成为抗肝纤维化新药。

参考文献

- [1] 朱国静. 肝纤维化发病机理、诊断及治疗的进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 1993, 9(4): 178-181.
- [2] 梁治学, 胡燕, 周语平. 复肝宁对实验性肝纤维化大鼠血清标志物和肝组织病理形态学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(2): 71-73.
- [3] Feng Y Z, Zhang Y S, Cao Z F, et al. Prevention of combination of *Hirsntella sinensis* and *Panax notoginseng* extracts on Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 118-124.
- [4] Balaband C, Bioulac-Sage P, Desmouliere A. The role of hepatic stellate cells in liver regeneration [J]. *Hepatol*

- Res, 2004, 40 (6): 1023-1024.
- [5] 曹慧, 陈晓青. 固相萃取分离纯化杜仲中环烯醚萜类化合物 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1806-1807.
- [6] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
- [7] 罗丽芳, 吴卫华, 欧阳冬生, 等. 杜仲的降压成分及降压机制 [J]. 中草药, 2006, 37(1): 150-152.
- [8] 周程艳, 余海萍, 王树华, 等. 杜仲醇提物对小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(9): 1173-1175.
- [9] 周程艳, 王树华, 余海萍, 等. 杜仲水提物对四氯化碳所致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2321-2323.
- [10] 徐淑云, 卞如廉, 陈修, 等. 药理实验方法学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [11] 刘晓梅, 李冬雪, 潘丽萍, 等. 血清 PCIII, HA, LN, IV-C, SF 对慢性肝病诊断价值的评价 [J]. 放射免疫学杂志, 2002, 15(5): 293-295.
- [12] 赵珍东. 姜黄素抗肝纤维化作用及机理研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 122-124.
- [13] 王根生, 韩哲武. 甘草类黄酮对乙醇所致肝脏损伤的影响 [J]. 中国药理学报, 1993, 9(4): 271-274.
- [14] Czaja M J, Weiner F R, Flanders K C, et al. In vitro and in vivo association of transforming growth factor- β with hepatic fibrosis [J]. J Cell Biol, 1989, 108(9): 2477-2480.
- [15] Pinzani M. Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell [J]. Pharmacol Ther, 1995, 66(2): 387-390.
- [16] Branton M H, Kopp J B. TGF-beta and fibrosis [J]. Microbes Infect, 1999, 1(15): 1349-1350.

欢迎订阅

Chinese Herbal Medicines (CHM)

我国第一份中药专业的英文期刊——Chinese Herbal Medicines (CHM) (中草药英文版) 经国家新闻出版总署 (新出综合[2008]1343号文件) 批准, 国内统一连续出版号为: CN12—1410/R, 已于2009年10月正式创刊。

CHM 由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办, 天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编; 中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员, 天津药物研究院院长汤立达研究员, 中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编; 天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点, 继承和发扬祖国医药学遗产, 报道和反映中草药研究最新进展, 宣扬我国中草药的传统特色, 加强与世界各国在传统药物研究的经验交流, 在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁, 促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、快报、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM 邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟, 组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍 (第一届编辑委员会由49位专家组成, 其中院士10名, 国外编委19名)。吸引国内外高质量的稿件, 提高期刊的学术质量; 坚持按照国际标准编排, 加强刊物规范化和标准化, 充分利用计算机、网络技术和英语, 加强与国际知名科技期刊的交流合作; 充分发挥中医药特色, 争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引 (SCI), 把 CHM 办成国际知名期刊之一。

欢迎广大作者踊跃投稿! 欢迎广大读者积极订阅! 自办发行, 直接与编辑部订阅!

本刊已正式开通网上在线投稿系统。欢迎投稿、欢迎订阅! 网址: www.tiprpress.com

Chinese Herbal Medicines 编辑部

天津编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮编: 300193

E-mail: chm@tiprpress.com

Tel: (022)27474913

Fax: (022)23006821

北京编辑部

地址: 北京市海淀区马连洼北路151号

邮编: 100193

E-mail: chm@tiprpress.com

Tel: (010)62894436

Fax: (010)62894436

开户银行: 兴业银行天津南开支行 账号: 44114010010081504

户名: 天津中草药杂志社