

# 疏肝理脾片抗大鼠免疫性肝纤维化研究

孙克伟 刘伟士 谌宁生 王伟华 刘明德(湖南中医学院第一附属医院 长沙 410007)

**摘要** 用牛血清白蛋白(BSA)造成大鼠免疫损伤性肝纤维化模型,观察疏肝理脾片对肝纤维组织增生程度、肝羟脯氨酸(Hyp)含量和血清透明质酸(HA)及肝功能的影响。结果表明疏肝理脾片能明显降低肝Hyp含量,减轻肝纤维组织增生程度,并较好地提高血清白蛋白水平。

**关键词** 肝纤维化 疏肝理脾片

## Study of Shugan Lipi Tablet on Anti-hepatic Fibrosis Induced by Bovine Serum Albumin in Rat

*Sun Kewei, Liu Weishi, Chen Ninsheng, Wang Weihua, Liu Mingde*

*(The First Affiliated Hospital of Hunan College of TCM, Changsha, 410007)*

**Abstract: Objective:** To observe the effect of anti-hepatic fibrosis of Shugan Lipi tablet. **Method:** Immuno-injured fibrosis was induced in rats by bovine serum albumin. The contents of hydroxyproline (Hyp) in liver and serum hyaluronic acid (HA) and other liver function were monitored. **Results:** The Hyp content and degree of hepatic fibrosis in Shugan Lipi tablet-treated groups were remarkably decreased, compared with the control group, and the serum albumin level significantly increased.

**Key words:** hepatic fibrosis, Shugan Lipi tablet

疏肝理脾片是已故的湖南省名老中医谭日强教授治疗慢性肝炎、肝硬化的有效验方。1994年5月已获新药证书。在其Ⅱ期临床试验中,发现其有较好的防治肝炎慢性化的作用<sup>[1]</sup>。本文旨在研究疏肝理脾片抗肝纤维化的作用,从而为临床运用及深入研究提供基础。

### 1 材料与方

**1.1 试剂与药品** 牛血清白蛋白(BSA)、电泳纯,德国产品,上海市浦江应用生物化学研究所分装。疏肝理脾片由本院药剂科提供。大黄廬虫丸,北京中药五厂产品。秋水仙碱为Serva分装,研究级,上海化学试剂采购供应站提供。

**1.2 动物及造模方法** Wistar大鼠,清洁级,雌雄各半,体重182±36g,由本院动物房提供。造模方法采用朱启贵方法<sup>[2]</sup>。尾静脉攻

击BSA量由每只动物每次2mg/0.5ml逐渐递增至4.0mg/0.5ml,每周2次,共15次。

**1.3 分组及给药** 大鼠按体重分层随机分为7组:正常组,阳性对照组,疏肝理脾片大、中、小剂量组,大黄廬虫丸组,秋水仙碱组。大鼠用药量参照人用量按体表面积折算。在尾静脉攻击的同时分别以生理盐水2ml/只(正常组和阳性对照组),疏肝理脾片3.24g/kg、1.62g/kg、0.81g/kg(分别相当于人一日用量的4、2、等倍量),大黄廬虫丸1.08g/kg(相当于人用量的2倍),秋水仙碱0.1mg/kg体重(相当于人1日用量)灌胃,末次攻击后1周,断头处死大鼠,取血及肝组织备检。用药时间为2个月(相当于临床1疗程)。

**1.4 检测指标及方法** 血清ALT:赖氏法;血清白蛋白(ALB):溴甲酚绿法;球蛋白(G):双缩脲法,Backman-7000全自动生化仪检测;透明质酸(HA):RIA法,上海海研

\* 国家科委“八五”攻关项目(859190402)部分内容

医学研究所产品;肝组织羟脯氨酸(Hyp):采用郑少雄方法<sup>[3]</sup>。

肝组织取右叶,10%甲醛固定,石蜡包埋,HE及Masson染色。肝纤维化分级参照文献分为4级<sup>[4]</sup>：“—”汇管区无明显纤维组织;“+”汇管区有较多的纤维组织,局限性;“++”汇管区有大量纤维组织增生,呈窄带状,并向肝小叶周围伸展;“+++”汇管区有大量纤维组织增生,呈宽带状,并伸展包绕肝小叶,且可见中央静脉偏位。

1.5 统计学处理 Riddit 分析和 F 分析。

## 2 结果

2.1 对大鼠肝组织病理学的影响 模型组肝细胞广泛变性,表现为浊肿、水样及脂肪样变;坏死以小灶性坏死为主;肝纤维化形成率为100%。各用药组肝细胞变性和坏死均较模型组轻,肝纤维化程度有所下降。其中以疏肝理脾片大、中剂量组疗效最好,肝纤维化形成率大、中剂量分别为54.5%和83.3%,与模型组比较,差异有显著性意义。结果见表1。

表1 各组大鼠肝脏纤维化情况比较

组别	动物数	肝纤维化程度			
		—	+	++	+++
正常组	10	10	0	0	0
模型组	14	0	1	5	8
疏片小组	13	1	3	4	5
疏片中组	12	2*	5	4	1
疏片大组	11	5*	2	1	3
大黄廬虫丸组	11	3	1	3	4
秋水仙碱组	13	1	3	6	3

与模型组比较 \* $P < 0.05$

表2 各组血清HA、肝组织Hyp含量比较

	n	HA(ng/L)	肝Hyp(mg/g 肝干粉)
正常组	10	276.8±92.4	16.9±3.7
模型组	13	807.8±366.7	39.4±6.9
疏片小组	12	245.1±81.3*	30.6±9.6*
疏片中组	10	282.2±76.8*	30.0±9.0*
疏片大组	10	264.8±37.8*	28.3±7.3*
大黄廬虫丸组	11	239.7±46.7*	32.3±10.3
秋水仙碱组	12	249.1±62.7*	35.3±8.6

与模型组比较 \* $P < 0.05$

2.2 对大鼠血清HA及肝组织Hyp的影响

模型组血清HA、肝组织Hyp均较正常组高。各用药组血清HA与模型组比较,均有明显下降。但各组间无明显差异。肝组织Hyp

含量变化以疏肝理脾片组为最好,与模型组比较均有明显下降。结果见表2。

2.3 对大鼠肝功能的影响 模型组血清ALT明显升高,ALb明显降低。各用药组ALT明显下降,与模型组比较,差异显著。但升高血清白蛋白、降低球蛋白以疏肝理脾片中剂量为最好,其他各组与模型组比较,差异无显著性。结果见表3。

表3 各组血清ALT、ALb、G的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)	ALb(g/L)	G(g/L)
正常组	10	33.8±16.4	42.8±4.3	31.6±10.4
模型组	11	88.0±17.7 <sup>#</sup>	30.9±4.7 <sup>#</sup>	36.8±4.1
疏片小组	11	61.6±10.6*	34.9±5.2	37.3±9.0
疏片中组	10	50.7±14.2*	36.1±3.5*	30.7±7.5*
疏片大组	10	51.6±8.2*	34.9±5.4	33.6±5.3
大黄廬虫丸组	11	51.8±12.3*	32.2±2.7	35.1±8.7
秋水仙碱组	12	48.9±8.5*	32.2±2.9	35.3±4.4

与模型组比较 \* $P < 0.05$ ;与正常组比较<sup>#</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

慢性肝炎的主要证型和基本病机是肝郁脾虚,瘀血阻络<sup>[5]</sup>。因此,疏肝健脾,活血化瘀是慢性肝病肝纤维化的重要治则。疏肝理脾片由柴胡、茯苓、白芍、茜草、白茅根、地龙、湘曲、砂仁、鳖甲组成,具有疏肝健脾、活血通络的功能。疏肝而不燥,活血而不峻,适合慢性肝病肝纤维化的基本病机。前期研究表明,疏肝理脾片有较好的护肝降酶和提高血清白蛋白的作用<sup>[6]</sup>。本研究选用牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化模型,模型组纤维化形成率达100%,出现低白蛋白和球蛋白升高及有免疫机理参与的特点,自然恢复慢,符合肝纤维化、肝硬化的变化。适用于人的肝纤维化研究<sup>[7]</sup>。运用疏肝理脾片治疗后,肝组织纤维化程度明显减轻,肝胶原蛋白含量明显减少,疗效优于大黄廬虫丸和秋水仙碱。同时疏肝理脾片能明显降低血清HA和ALT含量,中剂量组明显提高血清白蛋白,表现了较好的护肝作用。提示运用疏肝健脾活血法治疗肝硬化的综合效果优于单纯活血法。应对该方抗肝纤维化的作用作深入的研究。

### 参考文献

1 刘伟士,谌宁生,孙克伟.疏肝理脾片治疗慢性

- 乙型肝炎的Ⅱ期临床试验总结. 湖南中医学院学报, 1993, 2: 51
- 2 朱启贵, 方步武, 竺稽能, 等. 牛血清白蛋白致免疫性肝纤维化动物模型研究. 中西医结合肝病杂志, 1992, 2(1): 20
- 3 郑少雄. 血尿羟脯氨酸测定方法的改进. 中华医学检验杂志, 1988, 6: 133
- 4 蔡为民, 刘荣华, 林瑞炮, 等. 慢性肝病患者血清腺苷脱氢酶、甘胆酸和  $\beta_2$ -微球蛋白的变化及其意义. 中华消化杂志, 1990, 10(2): 81
- 5 唐智敏, 茹清静, 张振鄂, 等. 肝血瘀阻与肝纤维化关系的临床研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 81
- 6 田文艺, 兰芳, 田育望, 等. 疏肝理脾片的药理及毒性研究. 湖南中医学院学报, 1991, 2: 30
- 7 Sun Miao, Wang Bao-en, Giorgio A et al. Two Rat Models of Hepatic Fibrosis. Hepatology, 1990, 63: 467

(收稿: 1997-04-10)