

# 解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠细胞因子及肝组织的影响

龙富立<sup>1</sup>, 陈小明<sup>2</sup>, 谢丽<sup>3</sup>, 张荣臻<sup>1</sup>, 王明刚<sup>1</sup>, 邱华<sup>1</sup>, 毛德文<sup>1\*</sup>  
(1. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023; 2. 佛山市顺德区中医院, 广东佛山 528399; 3. 广西医科大学国际教育学院, 南宁 530021)

**[摘要]** 目的:从炎症因子角度探讨解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠免疫网络的细胞因子调节作用和对肝组织的影响。方法:取 Wistar 大鼠 120 只,取正常组 20 只,其余大鼠采用 *D*-氨基半乳糖(*D*-GalN) + 脂多糖(LPS)联合制备大鼠急性肝衰竭模型,造模成功的大鼠分别分为模型组,解毒化瘀颗粒低、中、高剂量组(9.1, 28.76, 57.55 g·kg<sup>-1</sup>), E5531 组(内毒素拮抗剂, 10 mg·kg<sup>-1</sup>), 每组 20 只,造模前 5 d 开始 *ig* 给药,正常组与模型组均给予等量蒸馏水,2 次/天,造模后给药 48 h 后处死大鼠,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测各组大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6), IL-10 水平;采用苏木素-伊红(HE)染色观察肝脏病理组织学改变。结果:与正常组比较,模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平明显升高, IL-10 水平明显降低( $P < 0.05$ ),模型组大鼠肝组织明显的炎性细胞浸润,病理损伤较为明显;与模型组比较,解毒化瘀颗粒低、中、高剂量组 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平及显著降低, IL-10 水平表达升高( $P < 0.05$ ),肝组织病理结果提示解毒化瘀颗粒低、中、高剂量组的肝组织损伤程度均较模型组减轻,有显著性差异( $P < 0.05$ )。结论:解毒化瘀颗粒通过减少促炎因子的水平、抑制促炎因子表达,提高抗炎因子的水平及表达来改善患者全身炎症反应、保护肝细胞功能,解毒化瘀颗粒拮抗急性肝衰竭大鼠的作用机制之一。

**[关键词]** 急性肝衰竭; 解毒化瘀颗粒; 细胞因子; 肝组织; 机制研究

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0101-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016200101

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160830.0804.024.html>

**[网络出版时间]** 2016-08-30 8:04

## Effect of Jiedu Huayu Granules on Cytokines and Liver Tissues in Rats with Acute Hepatic Failure

LONG Fu-li<sup>1</sup>, CHEN Xiao-ming<sup>2</sup>, XIE Li<sup>3</sup>, ZHANG Rong-zhen<sup>1</sup>,  
WANG Ming-gang<sup>1</sup>, QIU Hua<sup>1</sup>, MAO De-wen<sup>1\*</sup>

(1. The First Affiliated Hospital, Guangxi University of Traditional Chinese Medical, Nanning 530023, China;  
2. Shunde District Hospital of Traditional Chinese Medical, Foshan 528399, China;  
3. School of International Education, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the regulating effects of Jiedu Huayu granules on cytokines of immune network and observe its effect on liver tissues in rats with acute hepatic failure from the perspective of inflammatory factors. **Method:** Totally 120 Wistar rats were selected; 20 of them were used as normal group, and the other rats were used to prepare acute hepatic failure models by using *D*-GalN + lipopolysaccharide (LPS). The successfully modeled rats were divide into model group, Jiedu Huayu granules low dose, middle dose and high dose

**[收稿日期]** 20151030(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81260534, 81503520); 广西自然科学基金项目(2014GXNSFBA118207); 广西高校科研项目(YB2014193)

**[第一作者]** 龙富立, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合防治肝病研究, Tel: 13471037286, E-mail: longfuli005@163.com

**[通讯作者]** \* 毛德文, 博士, 教授, 从事中医药防治肝病的基础研究, Tel: 13132905888, E-mail: mdwboshi2005@163.com

groups (9.1, 28.76, 57.55 g·kg<sup>-1</sup>), E5531 group (endotoxin antagonist, 10 mg·kg<sup>-1</sup>),  $n = 20$  in each group. Corresponding drugs were given by *ig* 5 days before modeling, and the same volume of distilled water was given in normal group and model group, 2 times/day. The rats were sacrificed 48 h after modeling. The levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and IL-10 in each group were detected by ELISA and the changes of pathological histology in liver tissues were observed by haematoxylin-eosin staining. **Result:** As compared with the normal group, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum of model group were significantly increased, and IL-10 level was significantly decreased ( $P < 0.05$ ); with various inflammatory cell infiltration and pathological injury in hepatic tissues of model group. As compared with the model group, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 were significantly decreased in Jiedu Huayu granules low dose, middle dose and high dose groups, while the level of IL-10 was increased ( $P < 0.05$ ). The pathological results of liver tissues showed that the injured level in Jiedu Huayu granules low, middle and high dose groups was relieved as compared with that in model group, with significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** By decreasing the level and inhibiting the expression of proinflammatory factors, and increasing the level and the expression of anti-inflammatory factors, Jiedu Huayu granules could improve patients' systemic inflammatory response and protect function of liver cells. It may be one of the mechanisms of Jiedu Huayu granules to antagonize acute hepatic failure in rats.

[**Key words**] acute hepatic failure; Jiedu Huayu granules; cytokines; liver tissue; mechanism research

急性肝衰竭是一种严重危害人类健康的疾病,其死亡率极高。目前,针对本病的治疗主要以对症支持治疗及积极预防并发症为主,临床疗效不甚满意。近年来,研究发现急性肝衰竭所致急性炎症不仅是疾病发生发展的基本病理和过程,还是机体抵抗病原入侵和修复组织细胞损伤的重要防御机制。如何抑制炎症的发生及如何使炎症及时消退,恢复机体内环境的稳态,已成为近年来研究的热点。根据文献研究发现,对于肝衰竭的中医病因主要集中于毒、瘀 2 个方面,然而目前在其治法却较为凌乱,多独取解毒或化瘀为法治之,尚未能取得令人满意的疗效。本课题组经过多年的临床实践,提出本病“毒邪病因”新学说,认为毒为致病之因,贯穿于疾病的始终,瘀、痰为病变之本,并且毒与瘀、痰又可互为因果<sup>[1]</sup>。据此总结出解毒化瘀法治疗肝衰竭,与本病的病因病机丝丝相扣,并依此治法提炼出验方解毒化瘀颗粒。

解毒化瘀颗粒是广西名中医毛德文教授根据肝衰竭“毒邪病因”新学说研制出的院内制剂,由茵陈 30 g,赤芍 50 g,白花蛇舌草 30 g,大黄 15 g,石菖蒲 15 g,郁金 15 g 组成。该方具有清热解毒、活血化瘀、豁痰醒神之效,主要用于治疗热毒炽盛、肝胆蕴热、瘀血阻络所致的各种肝衰竭患者。因此,课题组以急性肝衰竭大鼠模型为研究对象,采用 *D*-氨基半乳糖 (*D*-GalN) 600 mg·kg<sup>-1</sup> + 脂多糖 (LPS) 20  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup> 一次性 *ip* 构建急性肝衰竭大鼠模型<sup>[2-3]</sup>,观察解毒化瘀颗粒对动物肝损伤的保护作用,从细胞

因子水平探讨炎性机制在本病发病中的作用,从细胞因子水平研究解毒化瘀颗粒的作用机制。现报道如下。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康 SPF 级 Wistar 大鼠,共 120 只,雄性,体重(250  $\pm$  30) g,购自广西医科大学动物实验中心,动物合格证号 SCXK(桂)2009-0002。实验前将动物置于室内温度(20 ~ 25)  $^{\circ}$ C,相对湿度 55% ~ 70% 且通风的环境中,自由进食和饮水。

**1.2 药物及试剂** 解毒化瘀颗粒由茵陈 30 g,白花蛇舌草 30 g,赤芍 50 g,大黄 15 g,郁金 15 g,石菖蒲 15 g 组成(由江阴天江药业有限公司提供,批号 0911048),由单味中药浓缩颗粒剂配制而成。*D*-GalN(上海润成生物科技有限公司,批号 G1639),LPS(北京寰宇科技有限公司,批号 L2630),肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6 (IL-6),IL-10 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(深圳炬英生物公司,批号分别为 CSB-E11987r,CSB-E04640r,CSB-E04595r);E5531 是根据荚膜红细菌(一种无毒的细菌)的类脂 A 结构而合成的一种内毒素拮抗剂(美国 Sigma 公司,批号 G0500)。

**1.3 仪器** TB-718 型生物组织自动包埋机(湖北省孝感市泰维电子设备有限公司),DU640 型紫外分光光度计(美国 Beckan Coulter 公司),EC250-90 型多功能电泳仪(美国 EC 公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 大鼠适应性饲养 7 d 后按随机数

字表随机分为正常组,模型组,解毒化瘀颗粒低、中、高剂量组,E5531 组,每组 20 只。

**2.2 动物造模**<sup>[2-3]</sup> 除正常组外,其余各组均采用  $D\text{-GaLN } 600 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + \text{LPS } 20 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  一次性 *ip* 构建急性肝衰竭大鼠模型;正常组予等量的生理盐水 *ip*,建模前 12 h 禁食不禁水,建模后正常饮水进食。

**2.3 给药方法** 临床上成人患者解毒化瘀颗粒每日给药量为 155 g 生药/60 kg,根据不同动物间等效剂量换算,换算出应给大鼠剂量为  $9.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ <sup>[4]</sup>。经过前期急性毒性实验发现此药小鼠最大口服质量浓度为  $0.43 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,经过预实验后设立以  $9.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  为低剂量组,  $28.76 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  为中剂量组,以  $57.55 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  为高剂量组;使用时,用蒸馏水配置解毒化瘀颗粒配方颗粒剂,分别配成 0.033, 0.11, 0.22  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液。E5531 组给药剂量参考文献[5]后拟定  $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,使用时,E5531 用蒸馏水将配成  $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的溶液。由于动物模型具有时效性,故于造模前 5 d 开始 *ig* 给药,给药 7 d 直至处死,每 12 h/次,2 次/天,正常组与模型组均给予等量蒸馏水代替,并同时满足每天 *ig* 液体量为  $40 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  体重的要求。实验过程中,动物均饮用生理盐水葡萄糖液。

**2.4 标本采集** 大鼠于造模成功后 48 h 经 1% 戊巴比妥钠 1~2 mL *ip* 麻醉,固定于鼠板上,碘伏擦拭消毒腹部,无菌状态下做一“十”字切口开腹,丝线结扎大鼠肝外左叶前端,同时在下腔静脉(由腰静脉下端水平刺入)和肝门静脉置管固定,经门静脉置管处注入肝素抗凝,下腔静脉置管处无热源采血,离心管收集血液,静置 30 min,  $3\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min,常规分离血清。立即置于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱冻存备用(用于细胞因子的检测)。采血后,剖取肝脏,迅速剪取肝脏左叶的同一部位组织置放入 10% 中性甲醛液固定,送病理检测。

**2.5 检测指标及方法** ELISA 法检测血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 水平,具体操作步骤按试剂盒说明书进行所有实验操作。肝组织病理学检查:①取材的组织块,经固定后,使组织、细胞的蛋白质变性凝固,以防止细胞死后的自溶或细菌的分解,从而保持细胞本来的形态结构。②常规石蜡包埋,包埋好的组织块变硬,才能在切片机上切成很薄的  $4 \text{ }\mu\text{m}$  切片。切下的薄片往往皱折,用镊子轻柔的夹持放入  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  左右的水中展平,舒展后快速用载玻片捞起,将附有组织的载玻片放置于摊烤机上  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  烤干后,整齐放在玻片架上移入烤箱  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  过夜。③切片常规用二甲苯脱蜡,经各级乙醇至水洗:二甲苯(I)脱蜡 5

min→二甲苯(II)脱蜡 5 min→无水乙醇 2 min→95% 的乙醇 1 min→80% 乙醇 1 min→75% 乙醇 1 min→蒸馏水清洗 2 min(吸水纸擦干)。④苏木素染色 5 min,自来水冲洗 5 min,将残余的苏木素洗掉。⑤1% 盐酸乙醇分化 10 s,将细胞核分色为适宜。⑥1% 氨水反蓝 30 s。⑦自来水浸泡 15 min 或约  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  的温水 5 min(吸水纸擦干)。⑧置伊红液 2 min。⑨常规脱水,透明,封片:80% 乙醇 1 min→95% 乙醇(I)1 min→95% 乙醇(II)1 min→无水乙醇(I)1 min→无水乙醇(II)1 min,脱水完毕→二甲苯(I)5 min→二甲苯(II)5 min→中性树脂封固,待树脂胶略干后,贴上标笺,观察肝组织普通病理学变化,采用 400 倍镜头观察,随机选取 5 个视野。

参照黄芬等<sup>[6]</sup>的肝损伤病理分级方法:0 级,肝小叶、肝细胞、肝细胞索、中央静脉、肝窦均正常;1 级,个别肝细胞变性、失活,汇管区小量炎症细胞聚集;2 级,中央静脉、肝窦内瘀血及散在肝细胞变性坏死,肝组织内炎症细胞聚集较多,肝小叶结构完整;3 级,肝中央静脉、肝窦内瘀血及广肝细胞变性,大量炎症细胞聚集,部分肝组织结构破坏不完整。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 版软件进行实验数据均处理、分析,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对急性肝衰竭大鼠细胞因子的影响** 造模成功 48 h 后,因模型组大鼠死亡了 12 只,故将剩余各组均纳入 8 只大鼠进行实验。与正常组比较,模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较,各给药组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平明显降低( $P < 0.05$ ),E5531 组与解毒化瘀颗粒各剂量组比较,仅高剂量组 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平显著下降( $P < 0.05$ ),与中剂量组比较,差异无统计学意义。解毒化瘀颗粒干预后急性肝衰竭大鼠血清促炎因子得到抑制,表明解毒化瘀颗粒具有减轻机体促炎因子释放的作用。见表 1。模型组大鼠血清 IL-10 水平明显高于正常组( $P < 0.05$ )。而且与模型组比较,解毒化瘀颗粒中、高剂量组 IL-10 水平显著升高( $P < 0.05$ )。解毒化瘀颗粒干预后急性肝衰竭大鼠血清抗炎介质释放增加,表明解毒化瘀颗粒能提高血清抗炎因子水平。见表 1。

**3.2 对大鼠肝组织病理学的影响**

**3.2.1 肝脏的解剖学形态观察** 肉眼下观察各组

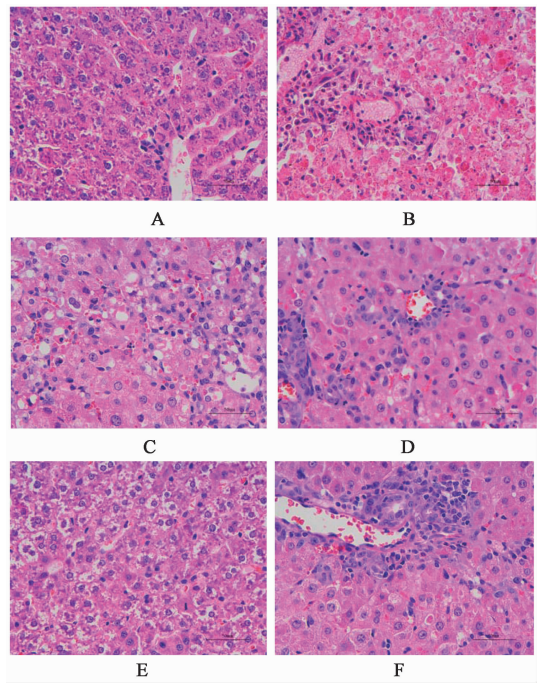
表 1 解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10
正常	-	45.34 $\pm$ 0.733 <sup>1)</sup>	42.75 $\pm$ 4.29 <sup>1)</sup>	12.51 $\pm$ 2.45 <sup>1)</sup>
模型	-	129.70 $\pm$ 0.70	96.19 $\pm$ 8.37	20.12 $\pm$ 4.02
解毒化瘀颗粒	9.1	114.46 $\pm$ 1.05 <sup>1)</sup>	84.89 $\pm$ 7.58 <sup>1)</sup>	26.11 $\pm$ 6.01 <sup>1)</sup>
	28.76	95.27 $\pm$ 0.72 <sup>1)</sup>	72.41 $\pm$ 6.07 <sup>1)</sup>	31.89 $\pm$ 5.83 <sup>1)</sup>
	57.55	72.18 $\pm$ 0.95 <sup>1,2)</sup>	59.63 $\pm$ 7.05 <sup>2)</sup>	41.29 $\pm$ 7.24 <sup>1)</sup>
E5531	0.01	87.99 $\pm$ 0.81 <sup>1)</sup>	70.22 $\pm$ 6.7 <sup>1)</sup>	25.86 $\pm$ 4.52 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 E5531 组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

大鼠肝脏解剖学形态:正常组大鼠肝脏呈红褐色、色泽鲜艳、表面光滑,肝包膜完整有光泽,质地柔软而有弹性,外缘薄锐,未见肝脏有明显缩小或是肿大;模型组大鼠肝脏呈紫红色,色泽晦暗,肝脏表面可见散在瘀点或大片瘀斑,肝包膜行干预的效果并不理想,需着眼于多靶点的治疗手段,而中药成分及药物间配伍的多样性和作用于多环节的特点,在防治肝间质纤维化领域中日益突显强大优势。

**3.2.2 光镜下观察** 正常组镜下可见结构完整的肝小叶,肝细胞及肝索排列规则有序,肝细胞以中央静脉为中心放射状排列,肝细胞未见变性坏死,未见毛细胆管有淤胆现象,肝窦结构完整,肝血窦内皮细胞呈梭形整齐排列,贴附于肝窦表面,未见肝窦细胞增生,汇管区肝动脉,胆管及门静脉形态规则,汇管区未见到明显的炎性细胞浸润。模型组镜下可以观察到肝细胞成大块、亚大块坏死,肝小叶结构被破坏且模糊不清,肝索紊乱,残留少许正常肝细胞,大部分肝细胞可见明显肿胀、严重变性,甚至部分细胞溶解,细胞与细胞见界限不清,可见细胞核碎裂以及明显增大的肝窦裂隙,还可见血管内皮细胞大量脱落,同时还有大片的淡染区域表明有十分明显的炎性细胞浸润。解毒化瘀颗粒各剂量组和 E5531 组大鼠的肝组织切片光镜下观察可以见到不同程度的肝小叶结构破损,肝板排列欠整齐,肝细胞可见不同程度的肿胀及变性,汇管区可见不同程度的炎性细胞浸润和点、片状坏死。与模型组比较,解毒化瘀颗粒各剂量组和 E5531 组病理损伤均较轻。见图 1。各组大鼠肝脏组织病理学评分显示模型组与正常组比较,评分明显升高( $P < 0.05$ );解毒化瘀颗粒低、中、高剂量组和 E5531 组与模型组比较,病理评分明显降低( $P < 0.05$ );解毒化瘀颗粒低剂量组、中剂量组和 E5531 组两组间比较,差异无统计学意义。见表 2。



A. 正常组;B. 模型组;C. 解毒化瘀颗粒 9.1 g·kg<sup>-1</sup>组;D. 解毒化瘀颗粒 28.76 g·kg<sup>-1</sup>组;E. 解毒化瘀颗粒 57.55 g·kg<sup>-1</sup>组;F. E5531 组  
图 1 解毒化瘀颗粒方对急性肝衰竭大鼠肝组织病理学的影响 (HE,  $\times 400$ )

Fig.1 Effect of Jiedu Huayu granules on liver histopathology in rats with acute hepatic failure(HE,  $\times 400$ )

#### 4 讨论

肝衰竭是最严重肝病症候群之一,其发病机制尚未完全明晰。故寻求肝衰竭的发病机制、降低其发病率、死亡率是临床面临的一个严峻挑战。有研究发现促炎细胞因子的失衡是导致肝细胞炎症、坏死、凋亡以及介导 SIRS 而影响肝衰竭的重要机制之一;研究证实 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 等细胞因子失衡与肝衰竭发生发展过程中免疫功能紊乱有着极其重要的关系<sup>[7]</sup>。杜思霖等<sup>[8]</sup>研究发现 TNF- $\alpha$  是参与肝细胞免疫损伤的主要细胞因子,其水平与该疾病的严重程度以及死亡率密切相关。近年来有实验研究

表 2 解毒化瘀颗粒方对大鼠肝组织病理分级的影响 (n = 8)

Table 2 Effect of Jiedu Huayu granules on on rat liver tissue pathology classification in rats with acute hepatic failure(n = 8)

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	病理变化分级情况					病理损伤积分( $\bar{x} \pm s$ )
		0	I	II	III	IV	
正常	-	8	0	0	0	0	0 <sup>1)</sup>
模型	-	0	0	0	2	6	3.75 ± 0.46
解毒化瘀颗粒	9.1	0	0	2	4	2	3.00 ± 0.75 <sup>1)</sup>
	28.76	0	2	2	3	1	2.37 ± 1.06 <sup>1)</sup>
	57.55	1	4	2	1	0	1.37 ± 0.91 <sup>1,2)</sup>
E5531	0.01	0	2	3	2	1	2.25 ± 1.03 <sup>1)</sup>

证实,由细胞因子介导的急性全身炎症反应使慢性肝脏疾病由稳定的代偿状态迅速跃变为急性爆发性的失代偿状态,是引起肝衰竭的重要因素<sup>[9]</sup>。细胞因子通过作用于多种细胞通路而促使细胞产生特定的生理效应,作用于肝脏上,即可表现为肝细胞保护作用,又可在特异条件下导致病理反应,造成肝细胞二次损伤。特别是肝衰竭的发病机制中,细胞因子是机体免疫应答的关键因素,它可调控机体的免疫网络,从而介导肝细胞增殖、分化、坏死及凋亡。因此,课题组选择上述 3 个炎症标志物 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 作为研究对象,建立急性肝衰竭模型,运用传统中医药,从炎症细胞因子角度研究解毒化瘀颗粒拮抗肝衰竭作用机制。

急性肝衰竭属中医“急黄”范畴,中医药治疗肝衰竭具有悠久的历史,疗效显著。尤其近代对肝衰竭病因、病机基础研究所获得的巨大进展,同时形成了大批临床验方,并且从临床及实验均得到证实<sup>[10-12]</sup>。课题组认识到本病的核心病机是“热毒内蕴、瘀血内阻”,认为“毒”为本病致病之因,贯穿于疾病的始终,“瘀”为病变之本,并且“毒”与“瘀”又可互为因果,形成恶性循环链,最终导致毒瘀胶结,蕴结肝络,凝结不畅的瘀滞格局<sup>[1]</sup>。解毒化瘀颗粒是根据肝衰竭“毒邪病因”学说提炼出的临床验方,本方以解毒、化瘀、生新见长<sup>[1]</sup>。通过前期的临床研究发现,解毒化瘀颗粒对治疗急性肝衰竭具有较好的疗效,能降低肝衰竭患者的死亡率、改善预后。

通过本次研究发现,解毒化瘀颗粒能够显著降低急性肝衰竭大鼠 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平及 mRNA 表达、升高 IL-10 水平,且随着解毒化瘀颗粒用量的增加,其对急性肝衰竭大鼠的保护作用亦逐步加大,肝组织损害越轻,提示其作用存在量效关系。然而,由于本实验研究样本量较少,易导致结果出现偏差,故需继续开展更大样本的实验和临床研究。因此,更为

深入地探讨解毒化瘀颗粒对炎症因子细胞内信号通路的影响将是课题组下一步的研究内容。

[参考文献]

[1] 毛德文. 肝衰竭毒邪病因学说辨析[J]. 中医药导报, 2007, 13(1): 8-11.

[2] 毕蕾, 陈卫平, 李卫娜, 等. 凉血化瘀方对肝衰竭大鼠细胞凋亡相关基因表达的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(3): 32-34.

[3] 扈晓宇, 张扬. 清热化瘀中药复方对急性肝衰竭大鼠肝组织 HMGB1 表达的干预研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 172-177.

[4] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 227-230.

[5] Bunnell E, Lynn M, Habet K, et al. A lipid A analog, E5531, blocks the endotoxin response in human volunteers with experiment alendotoxemia[J]. Crit Care Med, 2000, 28(8): 2713-2719.

[6] 黄芬, 王静艳. 鼠血清中 TNF 活性及 HGF, PGE 保护肝脏作用的研究[J]. 中国医科大学学报, 1993, 22(4): 275-278.

[7] Sarin S K, Kumar A, Almeida J A, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3(1): 269-282.

[8] 杜思霖, 章幼奕. 肝衰竭患者血清 TNF- $\alpha$  检测的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(4): 522-523.

[9] Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure[J]. Hepatology, 2000, 32(1): 734-739.

[10] 陈月桥, 毛德文, 唐农. 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 163-166.

[11] 王春妍, 胡东胜, 刘亚敏. 大承气汤对急性肝衰竭大鼠 FADD 介导的肝细胞凋亡作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 234-237.

[12] 王秀峰, 毛德文, 张荣臻. 解毒化瘀颗粒对术后肝衰竭大鼠肝细胞再生的促进作用[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 306-307.

[责任编辑 周冰冰]