

小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠 肝癌肠-肝-脑损伤的影响

胡小剑, 刘晓秋*

(广州中医药大学脾胃研究所, 广州 510405)

[摘要] 目的:研究小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌肠-肝-脑损伤的影响。方法:肝癌模型组:腹部皮下注射 25% 四氯化碳-橄榄油溶液(5 mL·kg⁻¹, 2 次/周)和自由饮用 8% 乙醇溶液 4 周,自由饮用四氯化碳(0.5%)-乙醇(8%)溶液 20 周;肝癌肝郁脾虚模型组:在肝癌模型基础上,夹尾(30 min·d⁻¹)、孤养及隔日禁食 4 周,自由饮用四氯化碳(0.5%)-乙醇(8%)溶液、孤养和隔日禁食 20 周;小柴胡汤 8 g·kg⁻¹·d⁻¹组:肝癌肝郁脾虚模型制作 4 周后灌小柴胡汤 8 周。监测死亡率、体重和症状,通过积分系统估计肠、肝、脑病理损伤程度。结果:肝癌肝郁脾虚组死亡率显著高于肝癌组(分别为 70% 和 35%),小柴胡汤治疗后显著降低;肝癌组死亡小鼠存在明显的小肠、盲肠、肝脏损伤、盲肠积粪及脑质量增加,肝癌肝郁脾虚组死亡小鼠以上表现更明显,小柴胡汤治疗后显著改善;肝癌肝郁脾虚组肝癌发生率显著高于肝癌组(分别为 67% 和 46%),小柴胡汤治疗后显著降低;肝癌组存活小鼠存在明显的小肠、盲肠、肝脏损伤(增生为主),脑质量略降低,肝癌肝郁脾虚组存活小鼠以上表现更明显,小柴胡汤治疗后显著改善。相关分析发现,死亡小鼠和存活小鼠小肠损害、盲肠损害、盲肠积粪、肝损害、脑质量之间均呈显著正/负相关。结论:小柴胡汤通过降低肠-肝-脑损伤及改善肠-肝-脑互作用,抵御肝郁脾虚和四氯化碳/乙醇诱导的肠-肝-脑损伤和炎症,降低四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌时的死亡率和肝癌发生率,其分子机制有待进一步阐明。

[关键词] 小柴胡汤; 乙醇; 四氯化碳; 肝郁脾虚; 组织损伤; 肠-肝-脑相互作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0207-06

Effects of Xiaochaihu Decoction on Damage of Gut-liver-brain in CCl₄/Ethanol Induced Mouse Hepatocellular Carcinoma

HU Xiao-jian, LIU Xiao-qi*

(Pi-Wei Institute, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Xiaochaihu Decoction on damage of gut-liver-brain in CCl₄/ethanol-induced mouse hepatocellular carcinoma. **Method:** Hepatocellular carcinoma group (HCC) were induced by subcutaneous injection with 25% CCl₄ olive oil solution (5 mL·kg⁻¹ twice per week) and allowed free access to a 8% ethanol solution as drinking fluid for 4 weeks, and allowed free access to 0.5% CCl₄-8% ethanol solution as drinking fluid for 20 weeks; in HCC combined with liver depression and spleen deficiency (LDS) group (HCC-LDS group), on the basis of HCC modelling, the mice were stimulated with the factor of LDS, squeezing tails (30 min·d⁻¹), solitary breeding and intermittent fasting for 4 weeks, solitary breeding and intermittent fasting for 20 weeks; Xiaochaihu decoction (XCHD) treated group was administered by gavage for 8 weeks after 4 weeks of the HCC-LDS modelling. The mortality rates and HCC incidence rates were calculated, weight and clinical signs were monitored daily. The degree of tissue injuries in the gut and liver were studied using

[收稿日期] 20120417(008)

[基金项目] 广州中医药大学中医药科研创新基金项目(10CX081)

[第一作者] 胡小剑,在读硕士研究生,从事调理脾胃中药防治肝癌和糖尿病的机制研究

[通讯作者] * 刘晓秋, 硕士, 副研究员, 硕士研究生导师, 从事调理脾胃中药防治糖尿病和肝癌的机制研究, Tel:020-36585077, E-mail: lxq6298@yahoo.com.cn

a scoring system, and brain weights were measured. **Result:** The mortality rate in HCC-LDSD group was higher than that in the HCC group, after treatment with XCHD, the mortality rate decreased significantly. In death mouse of HCC group, significantly more injuries in small intestine, cecum, liver and fecal loading in the cecum, with the increased in brain weights, the most in HCC-LDSD group, after treatment with XCHD, all of which were improved. HCC incidence rate in the HCC-LDSD group was higher than that in the HCC group, after treatment with XCHD, the HCC incidence rate decreased significantly. In survival mouse of HCC group, significantly more injuries in small intestine, cecum, liver (mainly hyperplasia), with slight decreased in brain weights, the most in HCC-LDSD group, after treatment with XCHD, all of which were improved. Correlative analysis showed that there was a positive or negative correlation between small intestine injuries, cecum injuries, fecal loading in the cecum, liver injuries and brain weights in death mouse and survival mouse. **Conclusion:** XCHD offered protection against CCl_4 /ethanol-induced inflammation by decreased the injury of gut-liver-brain, and improved gut-liver-brain interactions, and ultimately decreased mortality rates and HCC incidence rates in CCl_4 /ethanol-induced mouse HCC, it need further research to understand the molecular mechanism of effects of XCHD.

[**Key words**] Xiaochaihu decoction (XCHD); ethanol; CCl_4 ; liver depression and spleen deficiency (LDSD); tissue injury; gut-liver-brain interactions

已发现^[1-6]小柴胡汤通过抗氧化、抑制一氧化氮(NO)生成及增强荷瘤小鼠免疫,能显著抑制人肝癌细胞株、人肝癌及小鼠肝肿瘤,刘应柯等^[7]发现,加味小柴胡汤通过调控细胞凋亡相关基因,能增强顺铂的抑癌作用。安云凤等^[8]发现,小柴胡汤联合西药治疗丙型肝炎有显著疗效,对小柴胡汤的主要中药成分柴胡皂苷的抗肝损伤和肝纤维化作用也进行了多方面的研究^[9],主要机制包括抗炎和免疫调节,尚发现^[10]小柴胡汤等柴胡类方能有效治疗抑郁症。李海燕等发现^[11-12]小柴胡汤的主要中药成分黄芩苷通过降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和丙二醛(MDA)含量,能抑制大鼠乙醇性肝损伤,通过抗氧化,能预防扑热息痛所致小鼠肝损伤,FDA 并批准日本汉方药小柴胡汤直接进行治疗肝癌的 II 期临床^[13],但对小柴胡汤防治化学诱导的整体动物肝癌及人肝癌机制的研究较少,尤其对该复方通过调节多脏器发挥药效作用的研究较少。

因此,本论文研究小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌肠-肝-脑损伤的影响,从肠-肝-脑损伤及肠-肝-脑互作的角度,探讨小柴胡汤抑制四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌的药效。

1 材料

1.1 小柴胡汤制备 小柴胡汤处方组成:柴胡 20 g,黄芩 10 g,党参 10 g,清半夏 10 g,甘草 5 g,生姜 9 片,大枣 6 枚,购于广州中医药大学门诊部中药房,加 300 mL 水,水煮,浓缩成 100%。

1.2 动物 雄性昆明种小鼠,SPF 级,体重 18 ~ 22 g,购于广州中医药大学实验动物中心,许可证号

SCXK(粤)2008-0020。

1.3 试剂 四氯化碳(CCl_4 ,批号 110105,天津富宇精细化工有限公司)、乙醇(批号 20110101-2,广州化学试剂厂)、橄榄油(批号 F2900915,国药集团化学试剂有限公司)。

1.4 仪器 C170 D425 数码相机(Olympus imaging corp)。

2 方法

2.1 模型制备及动物分组、处理 肝癌模型制作参考文献[14]的方法,略微修改,小鼠随机分为正常组;肝癌模型组:腹部皮下注射 25% 四氯化碳-橄榄油溶液($5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,2 次/周)和自由饮用 8% 乙醇溶液 4 周,自由饮用四氯化碳(0.5%)-乙醇(8%)溶液 20 周;肝癌肝郁脾虚模型组:在肝癌模型基础上,夹尾(30 min/日)、孤养及隔日禁食 4 周,自由饮用四氯化碳(0.5%)-乙醇(8%)溶液、孤养和隔日禁食 20 周;小柴胡汤组:肝癌肝郁脾虚模型制作 4 周后,灌小柴胡汤 8 周,给药剂量为 $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2.2 动物处理 自然死亡小鼠及第 24 周人工处死的小鼠,进行解剖、肉眼观察和拍照。

2.3 检测指标

2.3.1 每日观察 记录大鼠竖毛、驼背、运动减少、饮食、饮水、毛发光泽度、理毛次数、竖立次数、粪便粒数,每周称体重。

2.3.2 病理观察 肉眼观察自然死亡小鼠及第 24 周人工处死的小鼠的脑、肠、肝病理变化,并进行肝脏常规病理切片和 HE 染色。

2.3.2.1 脑 取出,称重。

2.3.2.2 肠损害积分 参考文献[15]的方法,0分:没有明显损伤;1分:轻微肠壁增厚,发红;2分:肠壁明显增厚,黏附,无明显溃疡;3分:黏附,1个或多个针尖大小溃疡;4分:黏附,1个或多个针尖大小溃疡,并有1个或多个<1 cm线形溃疡;5分:1个或多个>1 cm线形溃疡。

2.3.2.3 盲肠积粪积分 0分:没有积粪;1分:轻度积粪;2分:中度积粪;3分:重度积粪。

2.3.2.4 肝损害积分 0分:肝红棕色,质地软,表面光滑;1分:肝肿大、松散、质地软;2分:充血;3分:零星的白色脂肪点;4分:白色脂肪点散落整个肝表面;5分:脂肪变性致肝肿大、油腻、质地软、肝颜色变黄;6分:斑驳的红色,伴胆汁染色区;7分:小的零星的结节和纤维化;8分:肝肿大、油腻、黄色、中等大的结节;9分:肝萎缩,硬化、不油腻、棕色、大的结节;10分:单个小颗粒状隆起;11分:单个大颗粒状隆起;12分:多个小颗粒状隆起;13分:多个大颗粒状隆起。

2.4 统计学分析 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学

显著性通过非配对学生 t 检验用 Excel 2003 统计软件进行计算, $P < 0.05$ 为具有显著性差异,相关系数用 Excel 2003 统计软件进行计算,按文献[16]标准, $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

3 结果

3.1 小鼠一般情况 正常组小鼠共 10 只,实验期间状态良好,均未见异常,肝癌组小鼠出现竖毛、驼背、活动减少,显著多的出现饮食减少、饮水减少、皮毛松散无光泽、理毛次数减少、竖立次数减少、粪便粒数减少及体重下降,肝癌肝郁脾虚组小鼠以上表现更明显;小柴胡汤治疗后,症状显著改善。见表 1。

3.2 诱癌过程中小鼠死亡情况及大体病理观察 肝癌组、肝癌肝郁脾虚组实验过程中小鼠死亡情况见表 2,肝癌肝郁脾虚组死亡率显著高于肝癌组(分别为 70% 和 35%),小柴胡汤治疗后显著降低;解剖死亡的小鼠,发现肝癌组死亡小鼠存在明显的小肠、盲肠、肝脏损害、盲肠积粪及脑重量增加,肝癌肝郁脾虚组死亡小鼠以上表现更明显,小柴胡汤治疗后显著改善。见表 2。

表 1 小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌一般情况的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	皮毛松散 无光泽	体重 /g	饮水量 /mL·d ⁻¹	粪便 /粒/d	理毛次数 /次/d	竖立次数 /次/d	饮食 /g·d ⁻¹
正常	-	10	-	19.70 ± 1.34	10.6 ± 1.35	8.20 ± 0.79	5.20 ± 1.03	8.4 ± 1.27	3.20 ± 1.03
肝癌	-	20	++	15.35 ± 1.18 ²⁾	6.55 ± 0.89 ²⁾	4.70 ± 1.08 ²⁾	2.85 ± 0.75 ²⁾	6.00 ± 1.08 ²⁾	1.6 ± 0.50 ²⁾
肝癌肝郁脾虚	-	30	+++	13.53 ± 0.94 ⁴⁾	5.30 ± 0.92 ⁴⁾	2.50 ± 0.94 ⁴⁾	2.13 ± 0.68 ⁴⁾	4.37 ± 0.62 ⁴⁾	0.95 ± 0.42 ⁴⁾
小柴胡汤	8	20	+	17.35 ± 0.93 ⁶⁾	7.80 ± 0.77 ⁶⁾	7.65 ± 0.93 ⁶⁾	5.95 ± 0.76 ⁶⁾	6.20 ± 0.70 ⁶⁾	2.05 ± 0.69 ⁶⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与肝癌组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与肝癌肝郁脾虚组比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

表 2 小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌死亡情况的影响

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	死亡数/只					总计	死亡率/%
			第 1-4 周	第 6-8 周	第 9-12 周	第 13-16 周	第 17-24 周		
正常	-	10	0	0	0	0	0	0	0
肝癌	-	20	0	4 ²⁾	2 ²⁾	1 ²⁾	0	7 ²⁾	35 ²⁾
肝癌肝郁脾虚	-	30	0	10 ⁴⁾	5 ⁴⁾	6 ⁴⁾	0	21 ⁴⁾	70 ⁴⁾
小柴胡汤	8	20	0	3 ⁶⁾	2 ⁶⁾	1 ⁶⁾	0	6 ⁶⁾	30 ⁶⁾

表 3 小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌过程中死亡小鼠肠-肝病理及脑质量变化的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	小肠损害 /分	盲肠损害 /分	盲肠积粪 /分	结直肠损害 /分	肝损害 /分	脑质量 /g
正常	-	10	0.33 ± 0.52	0.50 ± 0.55	0.50 ± 0.55	0.17 ± 0.41	0.17 ± 0.41	0.26 ± 0.03
肝癌	-	7	3.00 ± 0.58 ²⁾	3.14 ± 0.69 ²⁾	2.14 ± 0.38 ²⁾	0.43 ± 0.53	2.43 ± 0.54 ²⁾	0.36 ± 0.03 ²⁾
肝癌肝郁脾虚	-	21	3.67 ± 0.48 ³⁾	3.71 ± 0.46 ³⁾	2.86 ± 0.36 ⁴⁾	0.29 ± 0.46	2.86 ± 0.36 ³⁾	0.43 ± 0.01 ⁴⁾
小柴胡汤	8	6	2.00 ± 0.63 ⁶⁾	2.17 ± 0.75 ⁶⁾	1.50 ± 0.55 ⁶⁾	0.17 ± 0.41	2.17 ± 0.41 ⁶⁾	0.38 ± 0.03 ⁶⁾

3.3 诱癌过程中小鼠肝癌发生情况及病理观察
正常组小鼠处死后未见肠、肝、脑的病变。实验过程中肝癌发生大致分为 4 个阶段,第一阶段为脂肪肝病期,为诱癌第 1~8 周;第二阶段为肝硬化期,为诱癌第 8~12 周;第三阶段为肝癌前期,为诱癌第 13~16 周;第四阶段为肝癌期,为诱癌第 17~24 周。

肝癌组、肝癌肝郁脾虚组实验过程中肝癌发生情况见表 4,肝癌肝郁脾虚组肝癌发生率显著高于肝癌组(分别为 67% 和 46%),小柴胡汤治疗后显著降低;解剖小鼠,发现肝癌组肝脏颜色较淡、表面结节、颗粒,肝癌肝郁脾虚组肝脏颜色较红、表面结节、颗粒,HE 染色肝癌组和肝癌肝郁脾虚组均存在

肝小叶结构紊乱,肝细胞核深染及核异型;肝癌组存活小鼠存在明显的小肠、盲肠、肝脏损伤(以增生为主),脑重量略降低,肝癌肝郁脾虚组存活小鼠以上表现更明显,见表 4、表 5。

3.4 诱癌过程中死亡小鼠肠、肝、脑病理变化之间的相关性分析 相关性分析发现,诱癌过程中死亡小鼠小肠损害、盲肠损害、盲肠积粪、肝损害、脑损害之间均显著正相关,见表 6。

3.5 诱癌过程中存活小鼠肠肝脑病理变化之间的相关性分析 相关性分析发现,诱癌过程中存活小鼠小肠损害、盲肠损害、盲肠积粪、结直肠损害、肝损害、脑重量之间呈显著正/负相关。见表 7。

表 4 小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌发生情况的影响

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	单个小颗 粒状隆起/只	单个大颗 粒状隆起/只	多个小颗 粒状隆起/只	多个大颗 粒状隆起/只	总计 /只	发生率 /%
正常	-	6	0	0	0	0	0	0
肝癌	-	13	3 ²⁾	1 ²⁾	1 ²⁾	1 ²⁾	6 ²⁾	46 ²⁾
肝癌肝郁脾虚	-	9	1	2 ⁴⁾	1	2 ⁴⁾	6 ⁴⁾	67 ⁴⁾
小柴胡汤	8	14	3	1 ⁶⁾	1 ⁶⁾	0 ⁶⁾	5 ⁶⁾	36 ⁶⁾

表 5 小柴胡汤对四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌过程中存活小鼠肠-肝病理及脑重量变化的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	小肠损害 积分/分	盲肠损害 积分/分	盲肠积粪 积分/分	结直肠损害 积分/分	肝损害 积分/分	脑质量 /g
正常	-	6	0.5 ± 0.55	0.67 ± 0.52	0.67 ± 0.52	0.33 ± 0.52	0.5 ± 0.55	0.44 ± 0.04
肝癌	-	13	1.77 ± 0.73 ²⁾	1.62 ± 0.51 ²⁾	1.15 ± 0.69	0.46 ± 0.52	9.15 ± 2.08 ²⁾	0.43 ± 0.04
肝癌肝郁脾虚	-	9	2.33 ± 0.50 ³⁾	2.33 ± 0.71 ³⁾	1.44 ± 0.73	0.56 ± 0.53	10.67 ± 1.80 ³⁾	0.39 ± 0.06
小柴胡汤	8	14	1.57 ± 0.52 ⁶⁾	1.50 ± 0.52 ⁶⁾	1.33 ± 0.52	0.43 ± 0.51	8.21 ± 2.08 ⁶⁾	0.43 ± 0.05

表 6 诱癌过程中死亡小鼠肠、肝、脑病理变化之间的相关性分析(n=24)

	小肠损害	盲肠损害	盲肠积粪	结直肠损害	肝损害	脑质量
小肠损害		0.91 ²⁾	0.81 ²⁾	0.12	0.87 ²⁾	0.77 ²⁾
盲肠损害			0.80 ²⁾	0.08	0.87 ²⁾	0.76 ²⁾
盲肠积粪				0.11	0.81 ²⁾	0.74 ²⁾
结直肠损害					0.13	0.01
肝损害						0.78 ²⁾

注:相关性系数显著性检验¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01(表 7 同)。

表 7 诱癌过程中存活小鼠肠、肝、脑病理变化之间的相关性分析(n=24)

	小肠损害	盲肠损害	盲肠积粪	结直肠损害	肝损害	脑质量
小肠损害		0.52 ²⁾	0.21	0.05	0.78 ²⁾	-0.49 ²⁾
盲肠损害			0.19	0.26	0.57 ²⁾	-0.43 ¹⁾
盲肠积粪				-0.15	0.15	0.36 ¹⁾
结直肠损害					0.09	-0.42 ¹⁾
肝损害						-0.48 ²⁾

4 讨论

乙醇是肝癌的冒险因素^[17],最近 Yip-Schneider M T 等^[18]发现单纯饮用乙醇 18 月能诱发乙醇依赖大鼠(P rats)肝癌的发生。本研究参考徐新保等^[14]方法,略微修改,通过腹部皮下注射 25% 四氯化碳-橄榄油溶液(5 mL·kg⁻¹,2 次/周)和自由饮用 8% 乙醇溶液 4 周,自由饮用四氯化碳-乙醇溶液 20 周,诱发小鼠产生原发性肝细胞癌,发现肝癌模型制作中死亡率(35%)有所降低,肝癌发生率(46%)有所升高,该肝癌模型的发生发展规律亦符合人类肝硬化基础上肝癌的发生发展。但作为慢性毒性实验模型,染毒的方法仍有待进一步改进,以尽量减少实验因素对模型制作的干扰,并使模型制作更接近于自然发生的肝癌模型。

本研究发现肝癌肝郁脾虚组死亡率显著高于肝癌组(分别为 70% 和 35%),小柴胡汤治疗后显著降低;肝癌组死亡小鼠存在明显的小肠、盲肠、肝脏损害、盲肠积粪及脑重量增加,肝癌肝郁脾虚组死亡小鼠以上表现更明显,小柴胡汤治疗后显著改善;肝癌肝郁脾虚组肝癌发生率显著高于肝癌组(分别为 67% 和 46%),小柴胡汤治疗后显著降低;肝癌组存活小鼠存在明显的小肠、盲肠、肝脏损伤(增生为主),脑重量略降低,肝癌肝郁脾虚组存活小鼠以上表现更明显,小柴胡汤治疗后显著改善。相关分析发现,死亡小鼠和存活小鼠小肠损害、盲肠损害、盲肠积粪、肝损害、脑重量之间均呈显著正/负相关。

Petroianu A 等^[19]通过放射影像图,发现腹痛患者伴有盲肠粪便滞留,与急性盲肠炎密切相关,这一症状很少出现在其他伴有腹痛的急性炎症性疾病。Liu K J^[20]和 Wegener M 等^[21]发现饮用酒精能显著抑制胃肠动力。

机体是各器官生理代谢和功能上互相联系和生存的整体。不同器官组织损害可能存在相互关联和影响。肠、肝、脑均是人体重要的脏器,目前发现^[22],酒精不仅损害肠、肝功能,也损害肠-肝-脑等多器官互作,导致持续的炎症和肠-肝-脑等多器官损伤,因而能显著影响组织损伤和疾病进展。肠-肝轴尤其在 Crohn's 病患者肝癌发生中起重要作用^[23]。而通过交感-副交感自主神经系统,脑-肠相互作用,能实现生理病理条件下脑-肠的相互整合和调节,影响脑-肠组织损害和疾病进展^[24]。

以上表明四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌时的死亡机理可能为急性系统炎症和多器官功能衰竭,这

可能与增加的组织损伤损害肠、肝、脑功能,肠动力降低致粪便滞留盲肠,同时肝解毒降低,脑的抗炎调节功能降低,以及肠-肝-脑互作损害,致炎症反应显著增强有关;肝郁脾虚显著增加四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌时的死亡率和肝癌发生率,这可能主要由于肝郁脾虚显著损害脑、肠、肝组织及肠-肝-脑互作,这显著增加急性炎症、多器官功能衰竭和小鼠死亡,以及小鼠慢性肝脏炎症增生性损伤和恶性化;小柴胡汤通过降低肠-肝-脑损伤及改善肠-肝-脑互作,能抵御肝郁脾虚和四氯化碳/乙醇诱导的肠-肝-脑损伤和炎症,降低四氯化碳/乙醇诱发小鼠肝癌时的死亡率和肝癌发生率,其分子机制有待进一步阐明。

[参考文献]

- [1] 廖晖, David J de Vries, Linda K Banbury, et al. 小柴胡汤对体外培养人肝癌细胞株 HepG2 增殖的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(11): 24.
- [2] 陶志广. 论小柴胡汤在肝癌防治中的应用[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(6): 479.
- [3] 吴慧婷. 小柴胡汤治疗晚期肝癌发热 25 例疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(10): 22.
- [4] 尹丽荣, 陈泽雄. 小柴胡汤治疗肝癌研究进展[J]. 中成药, 2008, 30(4): 582.
- [5] 清水一郎, 王淑娟, 艾群. 小柴胡汤抑制肝纤维化及肝癌的作用机制[J]. 日本医学介绍, 2004, 25(1): 42.
- [6] 李江, 谢鸣, 甘媛. 小柴胡汤及其药群配伍抗小鼠 H22 肝肿瘤及免疫调节作用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(9): 1039.
- [7] 刘应柯, 宫瑾瑾, 谢磊. 加味小柴胡汤对顺铂诱导大鼠肝癌 CBRH7919 细胞凋亡蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 58.
- [8] 安云凤, 袁枚, 倪新. 小柴胡汤联合西药治疗丙型肝炎 46 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 291.
- [9] 黄幼异, 黄伟, 孙蓉. 柴胡皂苷对肝脏的药理毒理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 298.
- [10] 胡燕, 洪敏. 柴胡类方治疗抑郁症研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 247.
- [11] 李海燕, 李夏, 金向群, 等. 黄芩苷对大鼠慢性酒精性肝损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008(6): 58.
- [12] 李海燕, 金向群, 邸琳, 等. 黄芩苷预防扑热息痛所致小鼠肝损伤的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008(5): 50.

星虫多糖抗疲劳作用实验研究

李江峰¹,葛卫红^{1*},沈先荣²,刘玉明²

(1. 浙江中医药大学,杭州 310053; 2. 海军医学研究所,上海 200433)

[摘要] 目的:观察纯化后的星虫多糖(*Sipunculus nudus* polysaccharide, SNP)的抗疲劳作用。方法:以不同剂量的 SNP (50, 100, 200 mg·kg⁻¹)对小鼠 ig 给予受试物 7 d 后测定各组的小鼠力竭游泳的持续时间,运动后血清尿素氮(BUN)、肌糖原、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性。结果:小鼠给药 7 d 后,对照组负重游泳时间为(115 ± 40) s, SNP 中、高剂量组负重游泳时间分别为(206 ± 93), (203 ± 74) s, 与对照组比较显著延长($P < 0.01$);力竭运动 90 min 后,对照组 BUN 含量为(8.72 ± 0.46) mmol·L⁻¹, SNP 中、高剂量组分别为(7.55 ± 0.70), (7.89 ± 0.42) mmol·L⁻¹, 与对照组比较显著降低($P < 0.01$);对照组肌糖原含量为(0.41 ± 0.04) mg·g⁻¹, SNP 中、高剂量组含量分别为(1.01 ± 0.18), (1.06 ± 0.22) mg·g⁻¹, 与对照组比较显著提高($P < 0.01$)。此外, SNP 高剂量组肝组织中 SOD, GSH-Px 活性明显高于对照组($P < 0.01$)。结论:星虫多糖具有显著的抗疲劳作用, 并有其最适剂量。

[关键词] 星虫多糖; 负重游泳; 肌糖原; 血清尿素氮; 抗氧化酶; 抗疲劳

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0212-04

[收稿日期] 20120603(003)

[第一作者] 李江峰, 硕士研究生, 从事中药药理研究, Tel:13917403556, E-mail:mohender@126.com

[通讯作者] *葛卫红, 教授, 博士生导师, 从事中药抗炎免疫与中药新产品开发研究, Tel:13906522241, E-mail:geweihong@hotmail.com

- [13] FDA 批准日本汉方药小柴胡汤直接进行治疗肝癌的 II 期临床 [J]. 国外医药:植物药分册, 2003, 18(4):179.
- [14] 徐新保, 冷希圣, 杨晓. 四氯化碳/乙醇诱导 129/Sv 小鼠产生原发性肝细胞癌模型的建立 [J]. 消化外科, 2005, 4(1):34.
- [15] Nicole Kristine Bernard. Glucagon-like peptide 2 and inflammatory bowel disease [M]. University of Calgary, Department of Medical Sciences, 2000:19.
- [16] 中国医学科学院卫生研究所, 吉林医科大学基础医学部, 武汉医学院卫生系. 卫生统计学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1978:426.
- [17] Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(10):1230.
- [18] Yip-Schneider M T, Doyle C J, McKillop I H, et al. Alcohol induces liver neoplasia in a novel alcohol-preferring rat model [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2011, 35(12):2216.
- [19] Petroianu A, Alberti L R. Importance of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum in the presence of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of the right abdomen [J]. Eur J Intern Med, 2008, 19(1):22.
- [20] Liu K J, Wang S L, Xie D P, et al. Sexual differences of the inhibitory effect of ethanol on gastrointestinal motility: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Chin J Physiol, 2006, 49(4):199.
- [21] Wegener M, Schaffstein J, Dilger U, et al. Gastrointestinal transit of solid-liquid meal in chronic alcoholics [J]. Dig Dis Sci, 1991, 36(7):917.
- [22] Wang H J, Zakhari S, Jung M K. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(11):1304.
- [23] Zheng S M, Cui D J, Ouyang Q. Gut-liver axis plays a role in hepatocarcinogenesis of patients with Crohn's disease [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(26):3171.
- [24] Bonaz B. Brain-gut interactions [J]. Rev Med Interne, 2010, 31(8):581.

[责任编辑 聂淑琴]