

# 肝宁颗粒剂对四氯化碳所致大鼠急性肝损伤的保护作用

张国民<sup>1\*</sup>, 万绍晖<sup>2,3</sup>, 蒲晓辉<sup>2</sup>, 郭立<sup>2</sup>, 康廷国<sup>2</sup>

(1. 河南省开封市药品检验所, 河南 开封 475002;

2. 河南大学药学院, 河南 开封 475001; 3. 辽宁中医学院, 辽宁 沈阳 110032)

**[摘要]** 目的: 观察肝宁颗粒剂对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)所致大鼠急性肝损伤的保护作用。方法: 将 Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组、肝宁颗粒剂高、中、低剂量组、醇提制剂组和联苯双酯组, ig 给药 10 d。各组于实验第 5, 9 d, sc CCl<sub>4</sub> 造模, 第 10 d, 摘眼球取血, 分离血清, 以血清肝功能 SOD 的活力及 MDA 含量以及肝脏组织病理学的改变为观察指标。结果: 与模型组比较, 肝宁颗粒剂高、中剂量组、醇提制剂组、联苯双酯组的血清 ALT、AST、ALP、MDA 均显著下降( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 血清 SOD 显著升高( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 肝脏组织学检查表明, 肝宁颗粒剂能明显减轻肝细胞变性、坏死以及炎细胞浸润。肝宁颗粒剂各项测定指标的作用强度均不如联苯双酯。结论: 肝宁颗粒剂对 CCl<sub>4</sub> 所致大鼠急性肝损伤有明显的降酶保肝作用。

**[关键词]** 肝宁颗粒剂; 大黄水提制剂; 大黄醇提制剂; CCl<sub>4</sub> 肝损伤; 肝功能; 肝脏病理组织学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)07-0070-02

肝宁颗粒剂, 用于急性黄疸型肝炎的肝胆湿热症。采用 CCl<sub>4</sub> 致急性肝损伤模型, 观察了肝宁颗粒剂水提制剂及醇提制剂对血清肝功能 SOD、MDA 以及对肝脏组织学改变的影响。

## 1 材料

**1.1 仪器** 美国贝克曼 Cx7 全自动生化分析仪; 日本岛津公司 UV-265 紫外可见分光光度计。

**1.2 受试药物** 肝宁颗粒剂, 由大黄 1 510 g、川芎 755 g 组成。制法: 取川芎粗粉, 加一定浓度的乙醇适量, 浸泡, 回流提取, 滤过, 合并滤液, 液液减压浓缩至一定相对密度的浸膏。残渣与大黄粗粉混匀, 加水煎煮, 合并煎液, 滤过, 滤液减压浓缩至一定相对密度的浸膏。合并两浸膏, 喷雾干燥, 制成干浸膏粉, 加入适量微晶纤维素、甜密素、枸橼酸, 混匀, 制成颗粒, 干燥, 分装成 200 袋, 即得肝宁颗粒水提制剂, 自制, 每克相当于生药 2.0 g。成人剂量为生药 30 g·d<sup>-1</sup>, 折算成颗粒剂为 15 g·d<sup>-1</sup>, 大鼠每日等效剂量为 1.4 g·kg<sup>-1</sup>, 确定中剂量为 2 g·kg<sup>-1</sup>。临用前将肝宁颗粒剂用 0.2% CMC-Na 稀释成所需浓度。醇提制剂(按处方配比, 制备工艺除大黄是采用乙醇回

流提取, 其余均与水提相同, 自制), 每克相当于生药 1.90 g。成人剂量为生药 30 g·d<sup>-1</sup>, 折算成醇提制剂为 15.79 g·d<sup>-1</sup>。联苯双酯滴丸, 浙江温岭制药厂生产, 批号: 040302, 按 0.2 g·kg<sup>-1</sup> 灌胃给药。

**1.3 试剂** 四氯化碳(CCl<sub>4</sub>), 分析纯, 批号: 20050621 北京化工厂生产, 按 5 mL·kg<sup>-1</sup> SC; 肝功能有关指标测试采用潍坊三潍生物工程集团有限公司的试剂; 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒购自南京建成工程研究所。

**1.4 动物** Wistar 大鼠 70 只, 体重(200 ± 20) g, 雄性, 购自河南省实验动物中心, 合格证号: 000121。

## 2 方法

**2.1 实验方法** 取 Wistar 大鼠随机分为 7 组, 每组 10 只: 正常组、模型组、联苯双酯滴丸阳性对照组、肝宁颗粒高、中、低剂量组、醇提制剂组。正常组和模型组用等量的生理盐水 ig, 其余各组每日 1 次按要求共 10 d ig 给药。于实验第 5-9 d 给药 1 h 后, 除正常组在背部 sc 等量生理盐水外, 其余各组均背部 sc CCl<sub>4</sub>。第 9 d 给药后大鼠禁食 12 h, 第 10 d 给药 1 h 后摘眼球取血, 分离血清, 检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、SOD、MDA。并处死大鼠, 在同一部位切取肝脏, 常规固定、石蜡切片、HE 染色, 光镜下作病

[收稿日期] 2007-03-12

[通讯作者] \* 张国民, Tel: (0378) 2916521

理组织学观察。

2.2 统计学方法 数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,结果以 SPSS 10.0 统计软件进行 SNK 方差分析。

### 3 结果

3.1 各实验组肝功能指标 SOD 活性以及 MDA 含量的比较 实验过程中 60 只大鼠,肝宁颗粒剂高剂

量组死亡 1 只,其余各组每组 10 只。模型组大鼠血清 ALT、AST、ALP、SOD、MDA 指标与正常组比较,均有非常显著性差异( $P < 0.01$ )。相关肝功能指标测定结果见表 1,血清中 SOD 的活性及 MDA 含量的变化见表 2。

表 1 各实验组肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	n	ALT (U·L <sup>-1</sup> )	AST (U·L <sup>-1</sup> )	TBIL (μmol·L <sup>-1</sup> )	ALP (U·L <sup>-1</sup> )
模型组	-	8	513.82 ± 116.57	1 161.68 ± 276.93	6.08 ± 1.22	756.815 ± 130.64
正常组	-	10	69.60 ± 18.45 <sup>2)</sup>	196.33 ± 40.72 <sup>2)</sup>	4.13 ± 0.69 <sup>2)</sup>	215.05 ± 51.00 <sup>2)</sup>
联苯双酯组	0.2	10	106.84 ± 29.64 <sup>2)</sup>	340.94 ± 93.64 <sup>2)</sup>	5.70 ± 1.57	391.78 ± 94.56 <sup>2)</sup>
肝宁颗粒组	4.0	9	201.23 ± 53.23 <sup>2,3)</sup>	564.30 ± 127.03 <sup>2,4)</sup>	5.32 ± 1.44	530.01 ± 130.34 <sup>2,3)</sup>
	2.0	10	272.00 ± 77.78 <sup>2,4)</sup>	732.78 ± 238.84 <sup>2,4)</sup>	5.04 ± 1.74	613.40 ± 124.10 <sup>1,4)</sup>
	1.0	10	423.99 ± 109.14 <sup>1,4)</sup>	959.20 ± 217.82 <sup>1,4)</sup>	5.12 ± 1.45	673.14 ± 128.59 <sup>4)</sup>
醇提组	1.4	9	334.64 ± 108.63 <sup>2,4)</sup>	698.34 ± 162.53 <sup>2,4)</sup>	5.38 ± 1.78	597.45 ± 127.16 <sup>1,4)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与联苯双酯组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (下同)

表 2 各实验组 SOD 活力、MDA 含量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	n	SOD (U·mL <sup>-1</sup> )	MDA (nmol·mL <sup>-1</sup> )
模型组	-	8	123.71 ± 13.43	27.13 ± 2.55
正常组	-	10	237.75 ± 30.11 <sup>2)</sup>	6.63 ± 1.68 <sup>2)</sup>
联苯双酯组	0.2	10	218.98 ± 18.86 <sup>2)</sup>	9.20 ± 1.21 <sup>2)</sup>
肝宁颗粒组	4.0	9	188.93 ± 13.75 <sup>2,4)</sup>	12.34 ± 1.81 <sup>2,3)</sup>
	2.0	10	173.53 ± 20.46 <sup>2,4)</sup>	15.50 ± 4.31 <sup>2,4)</sup>
	1.0	10	142.85 ± 17.62 <sup>4)</sup>	24.17 ± 3.94 <sup>1,4)</sup>
醇提组	1.4	9	168.68 ± 25.34 <sup>2,4)</sup>	16.95 ± 3.24 <sup>2,4)</sup>

与模型组比较,肝宁颗粒剂各剂量组、醇提制剂组、联苯双酯组的 ALT、AST 均有显著下降( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。但肝宁颗粒剂高、中、低剂量组及醇提制剂组的降酶作用均不如联苯双酯( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与模型组比较,肝宁颗粒剂高剂量组、联苯双酯组 ALP 非常显著降低( $P < 0.01$ ),中剂量组及醇提制剂组显著降低( $P < 0.05$ ),各给药组的 TBIL 均无显著变化。与模型组比较,肝宁颗粒剂高和中剂量组、联苯双酯组及醇提制剂组的 SOD 均非常显著升高( $P < 0.01$ );肝宁颗粒剂的各剂量组、联苯双酯组、醇提制剂组的 MDA 均显著降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

3.2 组织形态学观察 模型组肝细胞索紊乱,小叶轮廓不清,肝细胞普遍变性,细胞浊肿,空泡,点片状坏死,小胆管明显增生,嗜酸性变和脂肪性变严重,大量炎症细胞浸润,肝宁颗粒剂高、中剂量组及醇提

制剂组的肝细胞损伤明显减轻,肝细胞呈不同程度脂肪变性、少量点状坏死和炎细胞浸润,小叶间胆管大致正常,管成型,少量炎细胞浸润。

### 4 讨论

肝宁颗粒剂重用生大黄,取其“荡涤肠胃,推陈致新”,具有攻积通便、活血祛瘀、利胆退黄作用,大黄还可增加肝血流量,大黄煎服后促进胆囊收缩、胆汁分泌和使胆汁速排入肠道而具有利胆之功效。肝炎前期大量使用大黄(3 g·d<sup>-1</sup>),可保护肝脏,使肝细胞中 RNA 含量增加,肝细胞脂肪浸润及炎性细胞浸润减少,肝功能得到改善<sup>[1]</sup>。川芎性善散,走肝经,开瘀活血行气,是血中之气药,行气调肝。现代实验证实,川芎具有扩张小动脉、改善肝脏微循环、促进肝脏代谢等作用<sup>[2,3]</sup>。本实验结果表明,肝宁颗粒剂可降低模型大鼠血清 ALT、AST、ALP、MDA 升高 SOD,并呈一定量效关系,醇提物作用强度与颗粒剂中剂量相似。上述作用均弱于阳性药联苯双酯。

### [参考文献]

[1] 易善华,李永福.大黄的功效[J].检验医学与临床,2007,4(4):339-340.

[2] 王万铁,徐正祯,林丽娜,等.川芎嗪抗肝缺血-再灌注损伤作用机制的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(4):216-218.

[3] 戈继业,张振岭.川芎药理作用研究及临床应用新进展[J].中国中西医结合杂志,1994,30.