

黄芩苷预防扑热息痛所致小鼠肝损伤的研究

李海燕¹, 金向群^{*}, 邸琳², 刘新宇²

(1. 吉林大学药学院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021)

[摘要] 目的: 研究黄芩苷对扑热息痛所致小鼠肝损伤的防护作用和机理。方法: 灌胃给予黄芩苷 100, 50, 25 mg·kg⁻¹, 连续 10 d, 1 次性腹腔注射扑热息痛 400 mg·kg⁻¹, 24 h 后采血, 检测血清生化指标; 光镜下检查肝脏组织学的改变。结果: 黄芩苷可使 AAP 中毒小鼠肝脏系数和血清中丙氨酸氨基转换酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转换酶(AST)、丙二醛(MDA)明显降低, 超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽还原型(SGH)活性明显升高。结论: 黄芩苷对扑热息痛所致的小鼠肝损伤有明显的保护作用。其机制可能与抗氧化作用有关。

[关键词] 黄芩苷; 扑热息痛; 肝损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)05-0050-02

扑热息痛, 是目前临床上解热镇痛药中用量较大的 OTC 药物之一。大剂量或长期应用可引起原发性肝细胞毒性, 甚至肝细胞出血、变性和坏死等^[1]。黄芩苷是中药黄芩中的主要有效成分, 有报道黄芩苷对四氯化碳和 D-氨基半乳糖引起的小鼠化学性肝损伤有明显的保护作用, 但未见黄芩苷对扑热息痛引起小鼠化学性肝损伤影响的报道。本实验对黄芩苷对抗扑热息痛引起肝损伤的作用机制, 从抗氧化能力方面进行了初步研究。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重(25~27)g, 购自吉林大学基础医学部动物室, 动物等级为二级。动物合格证为(吉)动管字 20003-00001。

1.2 药物 黄芩苷白色, 纯度>98%。由吉林大学药学院提供。扑热息痛为辽源市百康药业股份有限公司产品, 批号: 20040112; 联苯双酯滴丸为北京协和药厂产品, 批号: 20040319。

1.3 试剂盒 丙氨酸氨基转换酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转换酶(AST)、丙二醛(MDA)、考马斯亮兰蛋白、还原型谷胱甘肽(SGH)和超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 批号 20040813、20040813、20040815、20040816、20040816、

20040821。

1.4 仪器 日立 7080 型蛋白生化分析仪。

2 试验方法

2.1 动物分组及模型的制作 取小鼠 70 只, 随机分 6 组: 正常对照组灌胃 10 mL·kg⁻¹ 蒸馏水(10 只); 模型组(12 只)灌胃 10 mL·kg⁻¹ 蒸馏水; 阳性药组(12 只)灌胃联苯双酯滴丸 100 mg·kg⁻¹; 黄芩苷高, 中, 低剂量组(各 12 只)分别灌胃 100, 50, 25 mg·kg⁻¹ 黄芩苷。1 次/d, 连续 10 d。末次给药前 24 h 禁食, 除空白对照组外, 其余 5 组均腹腔注射 400 mg·kg⁻¹ 扑热息痛。24 h 后眼静脉取血, 测定 ALT、AST 活性。取小鼠肝脏称重, 计算脏器指数, 取肝脏右叶测定 MDA 含量和 SOD 和 SGH 活性; 并取小鼠肝脏左叶, 石蜡切片 HE 染色, 光镜下作病理检查^[2]。

2.2 统计学方法 病变程度按文献^[3,4] 分级。肝脏损害程度采用 SPSS12.0 软件, 用非参数检验中, 等级资料秩和检验统计, 生化指标用 *t* 检验统计。生化指标测定方法均按试剂盒上操作步骤完成。

3 结果

3.1 对血清及肝脏生化指标的影响 结果见表 1。黄芩苷可使扑热息痛中毒小鼠肝脏系数和血清中 ALT、AST 降低, 升高中毒小鼠肝脏中 SOD 和 SGH 活性, 降低中毒小鼠肝脏中 MDA 含量。

3.2 对肝损伤程度的影响 肝脏病变分级统计结果见表 2。病理组织学检查结果表明: 大体检查: 正常小鼠肝脏被膜光滑, 色泽红润, 弹性好。扑热息痛

[收稿日期] 2007-08-09

[基金项目] 吉林省科委项目(20050910)

[通讯作者] * 金向群, Tel: (0431) 85619662; E-mail: jinxq@jlu.edu.cn

表 1 黄芩苷对抗对扑热息痛所致小鼠急性肝损伤的作用

组别	剂量 (mg·kg ⁻¹)	n	肝脏系数 (g·10g ⁻¹)	ALT (U·L ⁻¹)	AST (U·L ⁻¹)	MDA (port·nmol·mL ⁻¹)	SOD (port·U·mg ⁻¹)	GSH (port·μmol·L ⁻¹)
对照组	—	10	0.48 ± 0.035 ³⁾	38.4 ± 11.07 ³⁾	57.4 ± 18.30 ³⁾	8.1 ± 1.38 ³⁾	124.6 ± 27.15 ³⁾	23.2 ± 5.05 ³⁾
模型组	—	10	0.72 ± 0.10	321.2 ± 50.18	190.6 ± 48.26	37.1 ± 12.18	58.45 ± 20.47	11.4 ± 5.58
联苯双酯滴丸	100	11	0.61 ± 0.12 ¹⁾	233.1 ± 101.11 ¹⁾	120.5 ± 70.24 ¹⁾	22.6 ± 7.01 ¹⁾	88.3 ± 19.47 ²⁾	19.9 ± 6.19 ¹⁾
黄芩苷组	100	12	0.58 ± 0.09 ²⁾	202.8 ± 95.48 ³⁾	90.2 ± 66.40 ²⁾	19.1 ± 4.41 ²⁾	97.1 ± 20.23 ³⁾	21.5 ± 4.14 ³⁾
	50	11	0.60 ± 0.08 ¹⁾	229.1 ± 111.25 ²⁾	118.3 ± 71.35 ¹⁾	21.2 ± 6.01 ²⁾	85.6 ± 15.12 ¹⁾	20.3 ± 5.07 ³⁾
	25	10	0.63 ± 0.08	236.7 ± 103.3 ¹⁾	136.6 ± 100.82	23.1 ± 5.25 ¹⁾	81.0 ± 21.8 ²⁾	21.3 ± 6.03 ³⁾

注:与模型组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, ³⁾ P < 0.001(下同)

表 2 黄芩苷对抗扑热息痛所致的小鼠肝损伤程度分级表

组别	剂量(mg·kg ⁻¹)	n	病变动物数				
			-	+	+	+	+
对照组	—	10	10	0	0	0	0 ³⁾
模型组	—	10	0	0	0	8	2
联苯双酯滴丸	100	11	1	5	3	2	0 ²⁾
黄芩苷组	100	12	2	5	5	0	0 ³⁾
	50	11	0	4	4	3	0 ²⁾
	25	10	0	2	5	2	1 ²⁾

注: - 正常肝细胞, + 肝细胞变性或点状坏死, + 肝细胞变性或局灶性坏死, + 肝小叶不到 1/3 肝细胞坏死, + 肝小叶坏死超过 1/3

损伤小鼠肝脏上有大小不等、颜色深浅不一的淤血和点状斑点。体积稍大,脆性大。光镜下:正常组小鼠肝脏肝小叶结构正常,肝细胞索排列整齐,肝细胞大小一致,胞质丰富,未见变性坏死,门管区结构正常。模型组:肝细胞变性出血坏死较重,有 2 只出血坏死超过肝小叶 $\frac{1}{3}$ 以上。阳性药组小鼠肝脏以点状坏死为主,黄芩苷各剂量组小鼠肝脏坏死数明显减少,个别仍可见出血。

4 讨论

少量的扑热息痛进入体内 90% 经肝脏代谢,其中 60% 与葡萄糖醛酸结合,30% 与硫酸结合,均形成无毒物质经肾脏排出。4%~5% 的扑热息痛经肝细胞色素 P₄₅₀ 酶系统代谢,产生毒性中间产物 N-乙酰-对苯醌亚胺(NAPQI)与肝内还原型谷胱甘肽(GSH),失

去毒性以巯基复合物形式从尿中排出。当摄入扑热息痛剂量过大时,葡萄糖醛酸化和硫酸化通路饱和,大量的扑热息痛转由 P₄₅₀ 酶系统代谢,生成的 NAPQI 过多,导致肝内 GSH 耗竭, NAPQI 便与肝细胞大分子如蛋白质共价结合,引起肝细胞坏死,细胞通透性增强,使转氨酶释放入血,造成转氨酶升高,使肝细胞损害、坏死、出血^[4]。GSH 和 SOD 是最有效的氧自由基清除剂。可使肝细胞膜稳定性增加,保护细胞膜。本实验表明黄芩苷可以明显降低扑热息痛所致的小鼠血中 ALT 和 AST 活性,结合肝组织病理检查结果表明:黄芩苷对扑热息痛所致的小鼠肝损伤有明显的保护作用。其作用机理可能与保护和稳定肝细胞膜,降低肝细胞膜通透性,减少肝内 GSH 消耗,减少自由基的损害有关。

[参考文献]

- [1] 张宝旭,贾凤兰,阮明. 对乙酰氨基酚诱发小鼠肝毒性机制的实验研究[J]. 卫生毒理学杂志, 2003, 17(1): 31.
- [2] 汪德清,丁保国,马艳青,等. 黄芩总黄酮对扑热息痛所致小鼠肝损伤防护作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(7): 483.
- [3] 柴秋彦,韩文兰,杨文彬,等. 肝愈胶囊对实验性肝损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(2): 98.
- [4] 张彩霞. 对乙酰氨基酚过量引起的肝脏损害及防治[J]. 中华当代医学, 2005, 3(8): 45.