

# 复方黄芪颗粒对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的保护作用

黄凤娇<sup>1,2</sup>, 李 筠<sup>1</sup>, 赵艳玲<sup>1</sup>, 陈家春<sup>2</sup>, 肖小河<sup>2</sup>

(1. 解放军 302 医院, 北京 100039; 2. 湖北中医学院, 湖北 武汉 430061)

[摘要] 目的: 观察复方黄芪颗粒对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)慢性肝损伤的保护作用。方法: 制备大鼠的 CCl<sub>4</sub>慢性肝损伤模型, 观察复方黄芪颗粒对慢性肝损伤大鼠血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)以及对肝组织羟脯氨酸含量等的影响。结果: 复方黄芪颗粒在给药 3 个月后, 低、中、高剂量组(1.9, 3.8, 7.6g/kg)均能降低血清 ALT、AST 的活力和肝组织羟脯氨酸的含量( $P < 0.05$  或  $P < 0.001$ )。结论: 复方黄芪颗粒能保肝降酶, 对慢性肝损伤有明显的保护作用。

[关键词] 复方黄芪颗粒; 慢性肝损伤; 四氯化碳

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)03-0034-04

## Protective Effects of Compound Astragali Granule against CCl<sub>4</sub>-Induced Chronic Hepatic Injury in Rats

HUANG Fengjiao<sup>1,2</sup>, LI Jun<sup>1</sup>, ZHAO Yan-ling<sup>1</sup>, CHEN Jia-chun<sup>2</sup>, XIAO Xiao-he<sup>1</sup>

(1. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China;

2. Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

[Abstract] **Objective:** To examine the protective effect of compound astragali granule against CCl<sub>4</sub>-induced chronic hepatic injury in rats. **Methods:** CCl<sub>4</sub>-induced chronic hepatic injury model was made in rats. Effects of compound astragali granule on biochemical indexes such as ALT, AST, TP, ALB in rat serum and hydroxyproline levels in liver tissue were observed. **Results:** after treated with compound astragali granule for three months, ALT and AST activities in serum and hydroxyproline levels in liver tissue decreased significantly in the three dosage groups of 1.9, 3.8, 7.6g/kg respectively( $P < 0.05$ , or  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Compound astragali granule could protect liver and decrease enzyme and had apparent protective effects against chronic hepatic injury.

[Key words] Compound astragali granule; CCl<sub>4</sub>; Chronic hepatic injury

黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,含有胆碱、甜菜碱、多糖、果胶、淀粉、氨基酸、苦菜素及微量叶酸等成分。现代医学研究证明,黄芪具有抗炎、抗病毒、诱导机体白细胞产生干扰素,增强机体免疫力,降低和清除氧自由基的作用<sup>[1]</sup>。复方黄芪颗粒是由黄芪、制何首乌等10味中药组成,具有健脾益肾、疏肝活血、清热利湿功能,主治慢性乙型肝炎,抑制病毒复制,改善肝功能<sup>[2]</sup>。本研究采用四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)致大鼠慢性肝损伤模型,观察复方黄芪颗粒对大鼠慢性肝损伤的保护作用。

### 1 材料

**1.1 药品与试剂** 复方黄芪颗粒,由解放军302医院提供;联苯双酯,由北京协和医科大学、中国医学科学院药物研究所提供;CCl<sub>4</sub>,北京化工厂产品;橄榄油,北京统益油脂有限公司产品;血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)试剂盒,北京中生生物工程高技术公司生产;羟脯氨酸(Hyd)标准品,英国进口产品。

**1.2 动物** Wistar大鼠购于军事医学科学院动物中心,合格证号:SCXK(京)2000-0010。

### 2 方法

**实验动物分组** 造模前称重,并随机将实验大鼠分为空白对照组、CCl<sub>4</sub>模型组、CCl<sub>4</sub>+联苯双酯组(20mg/kg,作阳性对照)、CCl<sub>4</sub>+复方黄芪颗粒(1.9, 3.8, 7.6g/kg)3个剂量给药组,每组20只大鼠。

大鼠四氯化碳慢性肝损伤模型的建立 Wistar大鼠,体重180~200g,除空白对照组外,其它各组动物皮下注射10%(体积分数)CCl<sub>4</sub>(5mL/kg),每周两次,连续3个月<sup>[3]</sup>。

**灌胃剂量** 复方黄芪颗粒3个实验组大鼠按体重分别给予复方黄芪颗粒水溶液 1.9g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 3.8g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>和 7.6g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,联苯双酯按体重 20mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,空白对照组和模型组给予等体积的蒸馏水。实验期间大鼠均自由摄食和饮水。

**检测指标** 于末次给药后24h股动脉取血,取血清测ALT、AST、ALB、TP。每只动物取相同部位肝组织测定羟脯氨酸含量并取肝左叶以10%福尔马林固定,切片后进行HE染色,在光镜下观察肝细胞变性坏死程度和肝间质纤维增生程度。

**数据处理** 各组测定的实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用t检验进行显著性分析。

### 3 结果

实验表明,复方黄芪颗粒在给药3个月后,低、中、高剂量组(1.9, 3.8, 7.6g/kg)均能降低血清ALT、AST的活力和肝组织羟脯氨酸的含量,并使ALT、AST、TP、ALB和肝组织羟脯氨酸含量各实验组测定值均在正常范围以内,其结果见表1和图1;其肝组织病理切片检查也显示了复方黄芪颗粒能明显减轻肝纤维化程度,其结果见图2。

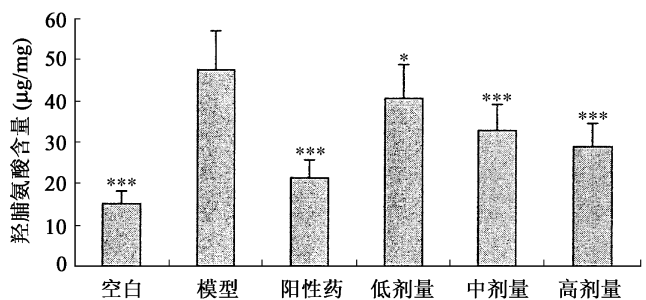
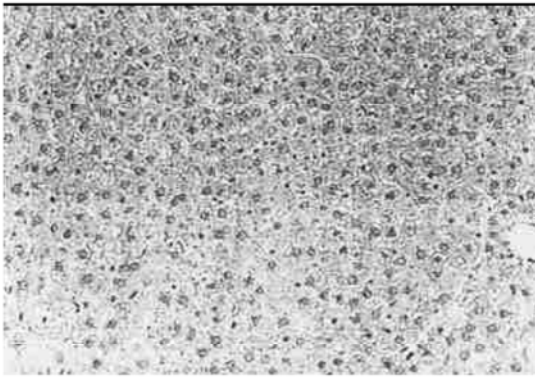


图1 复方黄芪颗粒给药3个月大鼠肝组织羟脯氨酸结果  
注:与CCl<sub>4</sub>模型组相比\* P < 0.05, \*\* P < 0.05, \*\*\* P < 0.01。

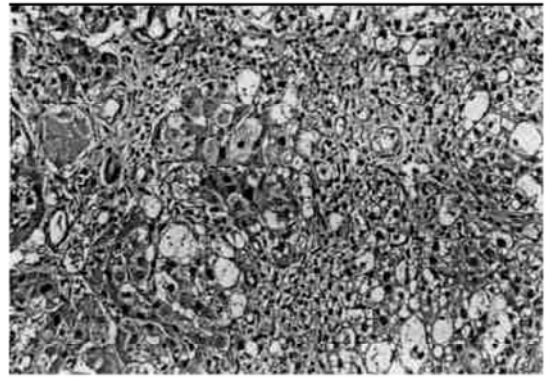
表1 复方黄芪颗粒给药3个月大鼠血清生化指标结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	动物数(n)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)
空白对照	—	20	35.67 ± 4.74	33.03 ± 3.87	75.7 ± 0.40	51.9 ± 0.31
CCl <sub>4</sub> 模型	—	18	192.71 ± 27.84	222.68 ± 48.32	58.1 ± 0.60	37.8 ± 0.33
CCl <sub>4</sub> + 联苯双酯	0.02	19	57.69 ± 13.91 <sup>3)</sup>	65.68 ± 11.51 <sup>3)</sup>	72.3 ± 0.73 <sup>3)</sup>	45.5 ± 0.37 <sup>3)</sup>
CCl <sub>4</sub> + 复方黄芪颗粒	1.9	19	151.74 ± 35.87 <sup>1)</sup>	171.50 ± 44.06 <sup>1)</sup>	64.7 ± 1.22	40.3 ± 0.46
	3.8	19	106.66 ± 17.82 <sup>3)</sup>	129.17 ± 25.52 <sup>3)</sup>	67.5 ± 0.91 <sup>1)</sup>	43.3 ± 0.52 <sup>1)</sup>
	7.6	20	64.93 ± 16.20 <sup>3)</sup>	73.24 ± 12.29 <sup>3)</sup>	71.6 ± 0.68 <sup>3)</sup>	46.4 ± 0.57 <sup>3)</sup>

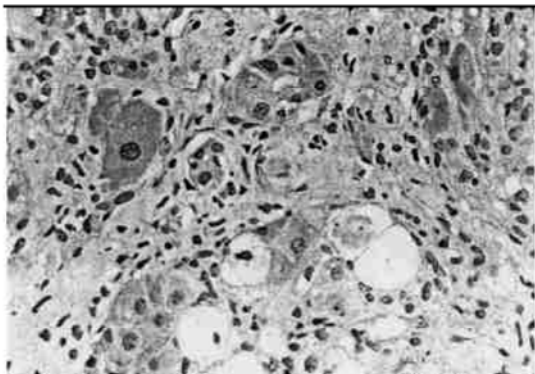
注:与CCl<sub>4</sub>模型组相比<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01, <sup>3)</sup> P < 0.01。



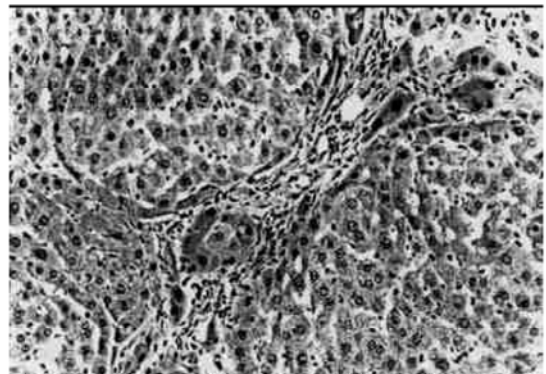
生理盐水组: 示正常肝组织结构 HE, 300×



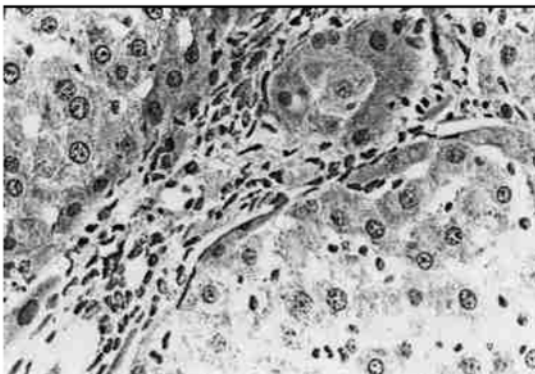
模型损伤组: 示纤维组织增生包裹退变的肝细胞 HE, 300×



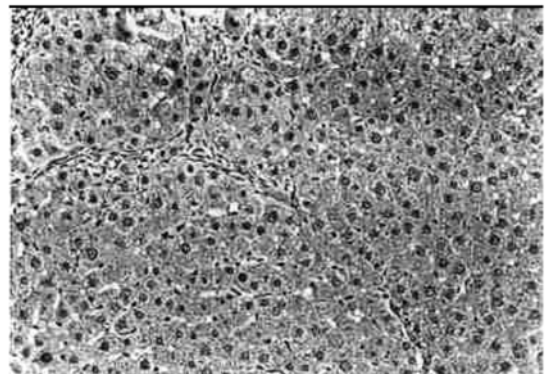
模型损伤组: 示纤维组织增生包裹的厚度和退变的肝细胞 HE, 600×



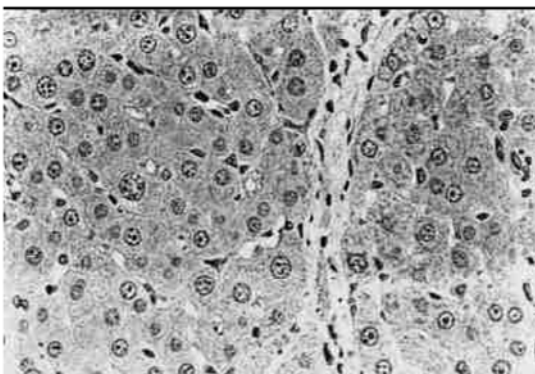
联苯双酯组: 示纤维组织增生包裹部分退变的肝细胞 HE, 300×



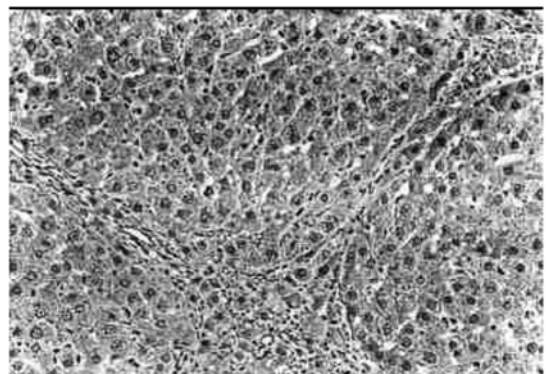
联苯双酯组: 示纤维组织增生包裹的厚度和退变的肝细胞 HE, 600×



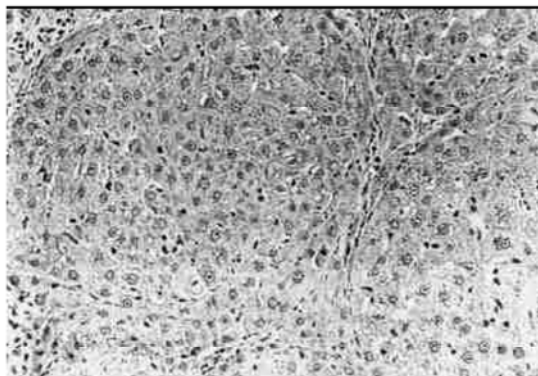
高剂量组: 示纤维组织增生包裹肝细胞 HE, 300×



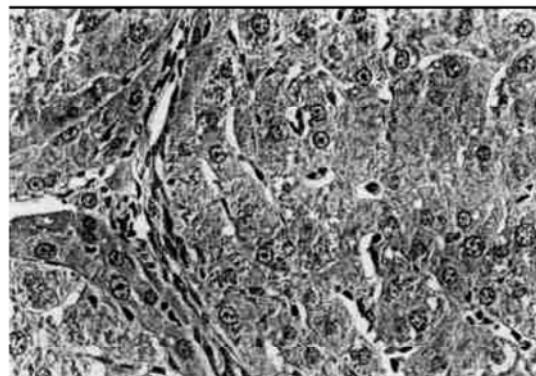
高剂量组: 示纤维组织增生厚度 HE, 600×



中剂量: 示轻度纤维组织增生包裹肝细胞 HE, 300×



低剂量: 示轻度纤维组织增生包裹肝细胞 HE, 300×



低剂量: 示纤维组织增生厚度 HE, 600×

图 2 复方黄芪颗粒给药 3 个月大鼠肝组织病理切片图片

#### 4 讨论

四氯化碳慢性肝损伤模型是研究抗肝炎药物保肝作用的一个常用的动物模型, 其主要是  $\text{CCl}_4$  进入人体后, 经肝脏细胞色素 P450 代谢为三氯甲基自由基攻击肝脏生物大分子, 引起肝细胞损伤, 导致血清 ALT、AST 升高<sup>[4]</sup>, 长期给予  $\text{CCl}_4$ , 损伤的肝细胞进一步发生纤维化, 羟脯氨酸是胶原蛋白中独特的氨基酸成分, 其在肝脏中的含量可反映胶原代谢变化的情况, 可作为衡量纤维化消长的重要指标。

本实验结果表明, 复方黄芪颗粒给药 3 个月后, 低、中、高剂量组 (1.9, 3.8, 7.6g/kg) 均能降低血清 ALT、AST 的活力。实验中  $\text{CCl}_4$  模型组鼠肝羟脯氨酸含量增高, 复方黄芪颗粒给药组鼠肝羟脯氨酸含量明显低于  $\text{CCl}_4$  模型组, 这表明, 复方黄芪颗粒对大鼠慢性肝损伤模型在改善肝功能的同时, 具有抑制肝内胶原纤维增生作用。

综上所述, 复方黄芪颗粒能保肝降酶, 对慢性肝

损伤有明显的保护作用。其机理可能是: ①降低和清除氧自由基, 抑制肝脏脂质过氧化过程, 改善氨基转移酶活力, 保护了肝细胞膜; ②抑制胶原增生, 促使肝内纤维组织软化, 促进胶原分解; ③通过调节免疫功能以减少肝纤维化诱发因素, 三者协同而达到预防与治疗效果。其确切机制尚有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 张立木, 刘玉洁. 黄芪的临床应用[J]. 中国药业, 2002, 11(6): 77-78.
- [2] 易毛, 李筠, 吴素体, 等. 抗病毒新药复方黄芪颗粒的剂型改造与初步疗效[J]. 中国新医药, 2003, 2(4): 78.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 1083.
- [4] Soni MG, Mehendale HM. Protection from chlordecone amplified carbon tetrachloride toxicity by cyanidanol: biochemical and histological studies [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1991, 108: 46-57.