

肝加欣片治疗酒精性肝病的实验研究

王杰^{1*}, 姚风云², 杨伟鹏³, 王彦孔³, 王怡薇³

(1. 宁波市中医院药剂科, 浙江 宁波 315010; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040
3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 探讨肝加欣片对酒精性肝病(ALD)大鼠的影响。方法: 长期大剂量灌酒复制大鼠酒精性肝病的动物模型, 检测血清 ALT、AST、ALP、TC、TG、TP、ALB、MDA、SOD 及肝组织匀浆检测 TP、ALB、MDA 和 SOD 的含量。结果: 肝加欣片可明显降低 ALD 大鼠血清 ALT、AST、ALP、TC、TG 含量, 增加血清 TP、ALB、SOD 的含量, 降低血清和肝组织中 MDA 的含量。结论: 肝加欣片具有对抗大鼠 ALD 的作用。

[关键词] 肝加欣片; 酒精性肝病; 保肝作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)08-0039-02

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指长期酗酒引起的酒精性肝脏损伤, 包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化等^[1]。是欧美等西方国家中青年死亡的主要原因之一^[2]。在我国, ALD 的发生率有迅速增长的趋势, 加强 ALD 的防治研究为当前面临的重要课题^[3]。肝加欣片由胆汁、茵陈、板兰根、柴胡、五味子等药物组成, 具有舒肝理气的功能, 能降低转氨酶, 用于慢性肝炎、迁延性肝炎和肝硬化等症的治疗。本人在实验过程中发现肝加欣片具有对抗大鼠 ALD 的作用, 故报道如下。

1 实验材料

1.1 药物 肝加欣片由中国吉林通化方大药业股份有限公司生产, 批号: 020910; 基片重为 0.35g; 成人口服一次 4 片, 一日 3 次。东宝肝泰片: 由通化东宝药业股份有限公司生产, 批号: 020907; 基片重为 0.4g; 成人口服一次 3 片, 一日 3 次。由蛋氨酸、重酒石酸胆碱及维生素 B₁₂ 等九种药物组成, 用于治疗脂肪肝、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化等症。

1.2 试剂 TC(总胆固醇)、TG(甘油三酯)、AST(谷草转氨酶)、ALT(谷丙转氨酶)测定试剂盒: 均由中生北控生物科技股份有限公司生产, 批号分别为 180101、220271、020031 和 010111。TP(总蛋白)、ALB(白蛋白)测定试剂盒: 均由上海长征-康仁医学科学

有限公司生产, 批号分别为 L91153、J91271。ALP(碱性磷酸酶)测定试剂盒: 由上海复星-长征医学科学有限公司生产, 批号: D01196。考马斯亮兰 MDA(丙二醛)、SOD(超氧化物歧化酶): 均由南京建成生物工程研究所研制。批号分别为 20020805、20030508、20030515。

1.3 动物 Wistar 大鼠 60 只, ♂ 体重 180~220g, 由黑龙江中医药大学实验动物中心提供, 合格证号为黑动字第 P00102004。

1.4 主要仪器 Lisa300 全自动生化分析仪, 法国制造; 722 分光光度计, 山东高密分析仪器厂制造; KDC-40 低速离心机, 科大创新股份有限公司制造; TGL-16G 台式高速离心机, 上海医用分析仪器厂制造。

2 实验方法

将大鼠按体重随机分为 4 组: 空白对照组、模型组、肝加欣片组和阳性药东宝肝泰组, 除空白对照组外, 其余各组大鼠均于第 1 周灌胃给 50% 的纯粮食酒, 8mL·kg⁻¹·d⁻¹, 每周称体重一次, 持续给酒 7 周, 其中第 14d、28d、42d 分别加大给酒剂量 1 次(16mL/kg), 给酒 7 周后, 将动物重新分组, 开始给相应的药物, 肝加欣片 0.39g/kg, 东宝肝泰 0.33g/kg, 连续 6 周。各组动物末次给药后 4h, 禁食不禁水 10h, 自眼球取血约 4mL, 静置 10min, 3500r/min 离心 15min, 取血清 300μL, 测血清 ALT、AST、ALP、TP、ALB、TC、TG; 取血后动物处死, 取肝左叶相同部位组织 0.4g, 加生理盐水制成 10% 肝匀浆, 离心, 取上清液测肝内 TP、

[收稿日期] 2006-03-13

[通讯作者] 王杰, Tel: (0574) 87089095; E-mail: wangjie0574@sina.com

ALB 含量等;另用手工加样测肝内组织蛋白、SOD、MDA 及血清 SOD、MDA 光密度值,具体按试剂盒说明书进行。

3 统计学处理

各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行组间 *t* 检验。

4 实验结果

4.1 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清 ALT、AST、ALP 含量的影响 结果见表 1。

表 1 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清 ALT、AST、ALP 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	剂量 (g/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)
空白对照	15	—	41.60 ± 4.89 ²⁾	157.80 ± 29.84 ²⁾	60.60 ± 19.50
模型对照	13	—	72.40 ± 10.30	233.80 ± 32.64	69.69 ± 28.29
肝加欣片	15	0.39	47.90 ± 12.16 ²⁾	174.10 ± 35.66 ²⁾	40.10 ± 11.55 ²⁾
东宝肝泰	14	0.33	47.30 ± 5.69 ²⁾	175.70 ± 31.94 ²⁾	60.70 ± 16.50

注:同模型对照组比¹⁾ *P* < 0.01, ²⁾ *P* < 0.01(下同)。

表 2 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清脂类的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (n)	剂量 (g/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
空白对照	15	—	2.31 ± 0.41 ²⁾	1.10 ± 0.58 ²⁾
模型对照	13	—	3.05 ± 0.37	1.89 ± 0.55
肝加欣片	15	0.39	2.38 ± 0.27 ²⁾	1.49 ± 0.46 ¹⁾
东宝肝泰	14	0.33	2.48 ± 0.43 ²⁾	1.25 ± 0.62 ²⁾

表 3 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清与肝组织中蛋白含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血清		肝组织匀浆	
	ALB(g/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	TP(g/L)
空白对照	35.55 ± 1.65 ¹⁾	79.62 ± 4.68 ¹⁾	9.26 ± 1.26	14.62 ± 3.18
模型对照	30.14 ± 2.45	75.15 ± 4.46	9.09 ± 1.55	12.59 ± 2.75
肝加欣片	34.44 ± 1.23 ²⁾	79.99 ± 5.73 ¹⁾	9.19 ± 0.85	14.20 ± 3.22
东宝肝泰	33.45 ± 2.41 ¹⁾	78.57 ± 4.24	9.18 ± 0.86	12.90 ± 2.49

表 4 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清及肝组织匀浆 MDA、SOD 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血清		肝组织匀浆	
	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	MDA (nmol/mgprot)	SOD (U/mgprot)
空白对照	7.54 ± 3.56 ¹⁾	177.98 ± 34.98 ¹⁾	7.85 ± 1.46 ¹⁾	3.44 ± 1.37
模型对照	12.54 ± 4.05	142.31 ± 27.10	8.49 ± 1.88	3.01 ± 1.27
肝加欣片	8.31 ± 3.95 ¹⁾	191.27 ± 39.43 ²⁾	6.91 ± 1.20 ¹⁾	3.58 ± 1.15
东宝肝泰	10.10 ± 5.41	179.48 ± 16.77 ¹⁾	7.12 ± 1.82 ¹⁾	3.77 ± 1.10

4.2 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清脂类、蛋白

含量及肝组织中蛋白含量的影响 结果见表 2、3。

4.3 肝加欣片给药 6 周对 ALD 大鼠血清及肝组织中 MDA、SOD 含量的影响 结果见表 4。

5 讨论

中医历代文献中无酒精性肝病的病名,但根据本类疾病的病因病机及临床表现,可将其归于“胁痛”、“酒癖”、“酒疸”、“酒臌”等病证中,统称为“酒病”。对于本病的发病机理,一般认为,酒属湿热之品,味甘,性湿,入心、肝、肺、胃经。由于患者平素嗜饮,酒毒湿热之邪渐蕴中焦,损伤脾胃,内熏肝胆,脾胃运化失司,肝气疏泄失常,土雍木郁,肝脾同病,久之化湿生热,而成气遏湿阻之“胁痛”、“酒癖”之证。若失治误治,迁延日久,则可致肝、脾、肾三脏功能障碍,水湿停聚于腹而成鼓胀。本病之根源为酒毒之邪内蕴,故治宜清热利湿,解毒散结,兼以扶正固本之法。故本方用味苦辛,微寒之茵陈为君药,清热利湿、利胆退黄,以解酒毒所生之湿热之邪,使热清湿祛,胆腑疏机得利,肝之疏泄复常,则黄疸自退。柴胡味苦平,性微寒,入肝胆经,为治肝之要药,以之为臣药,疏肝解郁、散结而使肝之郁结得散,则胁肋疼痛自除,并助君药清热之力,另本病为酒毒内蕴,故必合以解毒之法,故以胆汁粉、板蓝根为佐,二者均有清热解毒之功。胆汁粉还有清热利胆之用,二者合君臣药而共达清热利湿,解毒散结之目的。本病日久,木郁伐土,则脾气虚弱,遂可见乏力、食欲不振等症;同时,湿热之邪有伤阴之势,故使以大量五味子益阴养肝。诸药相合,共奏清热利湿,解毒疏肝之功。本实验结果显示,肝加欣片可降低 ALD 大鼠 ALT、AST 和 ALP 含量,对抗酒精性血脂的增高,升高蛋白合成含量,清除自由基和脂质过氧化物等,为该药治疗 ALD 提供了实验依据。

[参考文献]

[1] 王洪京,郭峰,姚保泰.酒精性肝病中医研究进展近况[J].山东中医杂志,2000,19(6):377-380.

[2] Mccullough, -A-J, Oconnor, -J-F. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American college of Gastroenterology. Amr [J]-Gastroenterology. 1998, 93 (11): 2002-36.

[3] 秋德凯.重视对酒精性肝病的治疗[J].中华消化杂志,1993,13(3):126-127.