

# 病毒消颗粒对 CCL<sub>4</sub> 诱导慢性肝损伤大鼠血清酶活性及肝脏组织学的影响

封银曼, 姚建平, 高志卿, 袁珂  
(河南中医学院, 河南 郑州 450008)

**摘要:** CCL<sub>4</sub> 诱导实验性大鼠肝损伤模型, 检测其丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性。病毒消颗粒能明显降低大鼠血清 ALT、AST 活性, 并且可抑制实验性大鼠的肝损伤。

**关键词:** 慢性肝损伤; 病毒消颗粒; 血清转氨酶; 肝组织学

**中图分类号:** R285.5    **文献标识码:** B    **文章编号:** 1005-9903(2002)06-0034-02

肝发生炎症及肝细胞坏死持续6个月以上称为慢性肝炎。目前,全世界有近3亿人是慢性乙肝病毒携带者,我国是乙型肝炎的高流行区,12亿人口中乙肝病毒携带者占总人数的10%,约1亿2千万人,乙肝发病率占总人数的3.3%,其中约有10%发展为慢性肝炎。慢性肝炎如得不到有效治疗或遏制,往往发展为肝硬化,甚者发展成肝癌,而全世界每年约有75万人死于HBV引起的肝癌。严重威胁患者的身体健康和生活质量,给社会及家庭带来严重危害,受到医学界、社会各界和政府的广泛关注。慢性肝炎的防治研究受到高度重视。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康 Wistar 大鼠,普通级,雌雄各半,体重 200 ± 20g,由河南省实验动物中心提供。合格证书:医动字第 99010 号

**1.2 药品** 病毒消颗粒(简称 BDX)系长期临床实践中加减而成的经验方,由虎杖、金银花、板兰根、苦参、茜草、赤芍、黄芪、白术、女贞子、五味子、枳实、甘草等十二味药组成。所用中药材一次性购于河南省药材公司,并经河南中医学院中药教研室鉴定,其成品由河南中医学院中药制剂室提供,每克相当于生药 1.87g,配成 1:1 溶液待用。肝宁片,通化茂祥制药有限公司生产,批号:964924,每粒含生药 0.3g,加生理盐水配成 0.09:1 的溶液待用。

**1.3 试剂** 灭菌生理盐水(0.9% NaCl)由郑州化学制药厂提供;四氯化碳(CCL<sub>4</sub>,化学纯)由北京化工厂提供;液体石蜡由天津市北辰骅跃化学试剂厂提供;

甲醛溶液(分析纯)由上海试剂厂提供;丙氨酸氨基转移酶(ALT)测定试剂盒由上海荣盛生物技术有限公司提供;天门冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒由上海荣盛生物技术有限公司提供。

**1.4 主要仪器** 电子秤,上海仪器厂;分析天平,上海天平厂;LXT-2型离心沉淀器,上海医用分析仪器厂;光学显微镜 BH 型,日本 OLYMPUS;721 分光光度计,上海分析仪器厂。

## 1.5 方法

**1.5.1 动物模型制备** 实验动物(正常组除外)均饲以高脂玉米粉饲料(79%玉米粉+10%猪油+1%胆固醇),正常饮水,两周后,给大鼠(正常组除外)皮下注射 25% CCL<sub>4</sub>-液体石蜡溶液 1ml/kg,以后每隔 4d 注射一次,共 72d<sup>[1]</sup>。

**1.5.2 给药方法** 正常组大鼠饲以正常饮食,实验 56d 后,BDX 高剂量组灌胃病毒消颗粒 10g/kg(约合生药 18.7g,相当于临床用量的 20 倍) qd, BDX 低剂量组灌胃病毒消颗粒 5g/kg(约合生药 9.3g,相当于临床用量的 10 倍) qd,阳性对照组灌胃肝宁片 0.09g/kg(相当于临床用量的 20 倍) qd。共给药 30d。

**1.5.3 检测指标及检测方法** 实验第 87d 上午将大鼠麻醉,腹主动脉取血,采血 5~10ml 左右,离心制备血清,分别检测 ALT、AST(检测方法均按试剂盒说明进行);并立即剖腹取出肝脏,以生理盐水洗去表面残血,取右叶肝组织以中性缓冲福尔马林溶液固定,石蜡包埋,切片,HE 染色后在光镜下观察其病理变化。

**1.6 统计方法** 计量资料均以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,EXCEL 软件分析数据,进行两两均数的比

较;计数资料采用秩和法进行显著性检验。

## 2 结果

**2.1 病毒消颗粒对 CCL<sub>4</sub> 肝损伤大鼠血清酶活性的影响** 实验结果表明,和正常对照组比较,CCL<sub>4</sub> 所致大鼠肝损伤时,血清中 ALT 由(67.60 ± 10.72) 升至(255.30 ± 34.67),血清中 AST 由(166.00 ± 20.80) 升至(301.50 ± 21.98)。和模型组比较 BDX 给药组显示了不同的降酶效果。BDX 高剂量组 ALT 由模型组的(255.30 ± 34.67) 降至(167.10 ± 18.44),AST 由模型组的(301.50 ± 21.98) 降至(167.10 ± 18.44); BDX 低剂量组 ALT 降至(187.40 ± 14.25),AST 降至(247.50 ± 21.76),随着剂量的增加,BDX 降酶作用有增强的趋势,但高低剂量之间并无明显统计学差异。

表1 病毒消颗粒对慢性肝损伤大鼠血清酶活性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	67.60 ± 10.72	166.00 ± 20.80
模型对照组	255.30 ± 34.67*	301.50 ± 21.98**
BDX 高剂量组	167.10 ± 18.44#	241.60 ± 24.27##
BDX 低剂量组	187.40 ± 14.25 <sup>△</sup>	247.50 ± 21.76 <sup>△△</sup>
阳性对照组	187.50 ± 11.71 <sup>+</sup>	246.0 ± 18.44 <sup>++</sup>

注: \* 与正常对照组比较: \* P < 0.01; # 与模型组比较: # P < 0.01。

**2.2 病毒消颗粒对 CCL<sub>4</sub> 肝损伤大鼠肝脏组织学的影响** 模型组大鼠肝组织正常结构破坏,并有较明显的纤维隔形成,肝索排列紊乱,肝细胞明显肿胀变性,其中多为脂肪变。中央静脉周围有少量坏死的肝细胞。汇管区由于结缔组织增生而变宽,各治疗组与模型组比较,肝组织结构破坏的范围明显缩小,肝细胞脂肪变性程度显著减轻,肝细胞坏死减轻,汇管区结缔组织增生不明显。说明病毒消颗粒对实验性大鼠肝损伤的范围和大小具有明显的缩小作用,表明病毒消颗粒有良好保护肝损伤的作用(见表2)。

肝细胞变形坏死程度分级:

(+) 表示在一个肝小叶中只有几个细胞发生相应的病理改变,分布散在;

(++) 表示在一个肝小叶中一半左右细胞发生相应的病理改变,分布较广;

(+++ ) 表示在一个肝小叶中绝大多数细胞发生相应的病理改变,分布弥散;

(0) 表示未发生相应的病理改变。

表2 病毒消颗粒对慢性肝损伤大鼠肝脏病理组织学的影响

组别	n	肝细胞坏死程度			
		-	+	++	+++
正常对照组	10	10	0	0	0
模型对照组	10	0	0	3	7*
BDX 高剂量组	10	1	4	4	1#
BDX 低剂量组	10	0	3	5	2
阳性对照组	10	0	3	3	4
合计	50	11	10	15	14

注: \* 与正常对照组比较: \* P < 0.01; # 与模型对照组比较: # P < 0.01。

## 3 讨论

CCL<sub>4</sub> 致慢性肝损伤的主要机制是 CCL<sub>4</sub> 在肝细胞内产生三氯甲基自由基,引起脂质过氧化以及直接的膜溶解作用,使肝细胞坏死,肝功能衰竭<sup>[2]</sup>。高脂饮食则对慢性肝损伤的形成起到了辅助作用<sup>[3]</sup>。本实验中病理组织学检查显示,治疗组大鼠肝细胞变性、坏死、纤维组织增生明显轻于模型组。

肝脏是含酶丰富的脏器,在肝内的 ALT 主要分布于细胞浆内,AST 则主要分布于细胞浆和线粒体内。在肝脏出现脏器组织损伤或破坏、坏死时,酶从细胞内逸出进入血液,血中 ALT、AST 活性增高。肝内转氨酶量约为血中含量的 100 倍,只要有 1% 的肝细胞坏死,便足以使血清中酶活力增加 1 倍。因此血清转氨酶(ALT、AST)是测定肝细胞损害的敏感指标,血清转氨酶升高在一定程度上反映了肝细胞的损害程度<sup>[4]</sup>。本实验结果显示,BDX 治疗组酶活性均较模型组显著降低,这一结果与病理组织学结果相吻合。因此可认为病毒消颗粒对 CCL<sub>4</sub> 所致大鼠慢性肝损伤有保护作用。

### 参考文献:

- [1] 江艳艳,王胜春,蒋永培,等.五灵胶囊对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤保护作用[J].时珍国医国药,2000,11(11):962.
- [2] 陈图兴,施瑞华,吕秀珍,等.自由基消除剂和钙拮抗剂对肝细胞损伤和肝纤维化保护作用的比较[J].临床肝胆病杂志,1994,10(2):83.
- [3] 李克敏,周歧新,高丽佳,等.肝勃宁对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的保护作用[J].中药药理与临床,1998,14(1):40.
- [4] 叶维法.临床肝胆病学[M].天津:天津科学技术出版社,1998,334,342,346.