

# 保肝养阴合剂主要药效学研究

王永新<sup>1</sup>, 李小芹<sup>2</sup>, 霍海如<sup>2</sup>, 周爱香<sup>2</sup>

(1 空军航空医学研究所, 北京 100036; 2 中国中医研究院中药所, 北京 100700)

中图分类号: R285.5 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(2001)02-0051-03

保肝养阴合剂是根据中医药理论及多年临床经验总结而成的复方制剂, 由沙参、太子参、丹参等11味药组成, 具有活血祛瘀、养阴利水等功能。为更好地提供临床用药依据, 现将主要药效学试验结果报告如下。

## 1 材料

**1.1 受试药物** 保肝养阴合剂由北京华荣制药有限公司提供, 为棕黄色液体, 1ml 液体约为 1.187g 生药, 批号 991031。

**1.2 动物** Wistar 大鼠, 体重 190~210g, 昆明种小鼠, 体重 18~20g, ♀♂各半, 均由中国医学科学院动物研究所提供, 动物合格证号分别为医动字 01-3008 和医动字第 01-3001 号。

**1.3 剂量设计** 保肝养阴合剂临床人日用量为 178g 生药, 人按 60kg 计算为 2.97g 生药/kg, 试验用剂量按动物与人公斤体重折算, 中剂量约相当于人临床等效剂量, 再按 1/2 和 2 倍临床剂量各设一个剂量组, 即大鼠灌胃剂量为 32.16.8g 生药/kg, 小鼠灌胃剂量为 64.32.16g 生药/kg。朝阳丸: 北京双桥制药有限公司出品, 批号: 991101, 动物给药剂量按动物与人公斤体重折算, 大鼠临床等效剂量为 0.18g/kg (ig), 小鼠为 0.36g/kg (ig)。

**1.4 试剂** 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST), 总蛋白、白蛋白测定试剂盒, 均为北京北化精细化学品有限公司临床诊断试剂分厂产品。其它试剂均为市售分析纯。环磷酰胺, 中美合资山西泰盛制药有限公司生产, 批号 990108。

**1.5 仪器** UV-754 连续式分光光度计, 上海第三分析仪器厂产品。

## 2 实验方法与结果

**2.1 对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的影响<sup>[1]</sup>** 取 Wistar 大鼠, 按体重随机分为 5 组, 即正常对照组、肝

损伤模型组、朝阳丸组、保肝养阴合剂大、中剂量组。除正常对照组外, 各组动物腹腔注射 30% CCl<sub>4</sub> 植物油 0.2ml/100g 体重, 每周两次, 共七周, 正常对照组 ip 生理盐水。造模同时每日 ig 组药一次(1ml/100g 体重, 正常对照组 ig 同体积的蒸馏水), 连续给药 7 周。实验结束前, 动物禁食 12h, 将动物摘眼球采血, 以 3000 转/分离心 10min, 分离血清, 测定 ALT、AST、总蛋白、白蛋白, 采血后将动物处死, 取肝组织作羟脯氨酸测定肝胶原蛋白含量<sup>[2]</sup> (结果见表 1、2)。同时取一部分肝组织, 做组织化学及组织病理学检查 (记分统计结果见表 3、4)。

表 1、2 结果表明, 保肝养阴合剂可抑制多次注射 CCl<sub>4</sub> 引起的大鼠血清转氨酶的升高、总蛋白和白蛋白降低, 减少肝胶原蛋白含量。

病理检查结果表明, 给药不同剂量组: 肝细胞肿胀、纤维化、脂肪变等肝脏病变与模型对照组相比有所减轻; 周边完好的肝小叶糖原颗粒有增加趋势。

**2.2 保肝养阴合剂的利尿作用<sup>[3]</sup>** 取昆明种小鼠, 体重 18~20g, 雄性, 随机分为 5 组, 即正常对照组、朝阳丸组、保肝养阴合剂三个剂量组, 每组 20 只。各组动物每日上午 ig 给药一次(正常对照组 ig 同体积的蒸馏水), 连续给药 5d。于实验前, 将小鼠禁食 12h, 轻压小鼠下腹以排尽余尿, 每鼠 ip 生理盐水 1ml 作水负荷, 30min 后, ig 给药, 将小鼠放入铺有数层滤纸的简易代谢笼中(滤纸先精密称重), 每笼 2 只, 而后每 h 换纸一次, 共观察 5h, 称出滤纸增加的重量作为尿量。结果见表 5。

结果表明: 保肝养阴合剂对小鼠有一定的利尿作用, 以药后 1~3h 作用明显。

**2.3 保肝养阴合剂对小鼠迟发型超敏反应的影响 (DTH)<sup>[4]</sup>** 取昆明种小鼠, 体重 18~20g, 雄性, 随机分为 5 组, 即正常对照组、朝阳丸组、保肝养阴合剂高、中、低三个剂量组, 每组 10 只, 每日上午 ig 给药一次(正常对照组 ig 同体积的蒸馏水), 连续给药 5d

表1 保肝养阴合剂对四氯化碳致大鼠肝损伤的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	肝功能( $\bar{X} \pm S$ )			
			ALT (nmol/s)L	AST (nmol/s)/L	TP(g/L)	ALB (g/L)
对照组		10	221.92 ± 85.44	702.00 ± 60.24	68.80 ± 5.30	40.60 ± 1.90
模型组		8	782.24 ± 312.80# #	1163.92 ± 147.04# #	59.30 ± 4.90#	35.00 ± 3.40# #
朝阳丸	0.18	8	435.12 ± 240.48*	934.00 ± 240.24*	68.30 ± 7.80*	39.80 ± 2.60*
保肝养	32	8	438.00 ± 207.20*	917.12 ± 209.52*	69.20 ± 7.30*	41.10 ± 3.00*
阴合剂	16	9	426.86 ± 322.82*	1016.00 ± 274.16	65.00 ± 7.60*	38.00 ± 2.90*

注:与正常组比较#  $P < 0.05$ , # #  $P < 0.01$ ;与模型组比较\*  $P < 0.05$ (下同)。

表2 保肝养阴合剂对大鼠肝胶原蛋白的影响( $\bar{X} \pm S$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	胶原蛋白 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 干肝)
对照组		10	29.26 ± 6.02
模型组		8	40.54 ± 4.62# #
朝阳丸	0.18	8	33.10 ± 6.03*
保肝养阴合剂	32	8	33.97 ± 6.81*
	16	9	35.42 ± 3.63*

表3 保肝养阴合剂对大鼠肝损伤程度的影响( $\bar{X} \pm S$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	肝损伤程度 ( $\bar{X} \pm SD$ )	抑制率 (%)
对照组		10	- 0	
模型组		8	2.75 ± 0.71	
朝阳丸	0.18	8	1.88 ± 0.64*	31.82
保肝养	32	8	1.75 ± 0.71*	36.36
阴合剂	16	9	1.89 ± 0.78*	13.31

注:HE染色 10×20倍光镜连续观察三个视野

记分标准:0分:肝组织正常结构,无病变;

1分:肝细胞局限性肿胀,纤维化,大部分肝小叶再生;

2分:肝细胞肿胀,纤维化较轻,肝细胞再生较多;

3分:部分肝细胞肿胀,纤维化,有炎症细胞浸润,肝细胞再生少;

4分:肝细胞呈弥漫性肿胀,纤维化,脂变,间质有炎症细胞浸润。

表4 保肝养阴合剂对大鼠肝糖原的影响( $\bar{X} \pm SD$ )

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	肝糖原含量 (分值)
对照组	—	10	4.00 ± 0
模型组	—	8	0.75 ± 0.89
朝阳丸	0.18	8	1.38 ± 0.52
保肝养	32	8	1.50 ± 0.53
阴合剂	16	9	1.11 ± 0.61

注:肝糖原记分法:0分:未见糖原颗粒;

1分:可见糖原颗粒;

2分:肝细胞内糖原颗粒散在;

3分:部分肝细胞内有糖原颗粒;

4分:大部分肝细胞内有明显糖原颗粒;各组记分经统计学处理。

后,小鼠 iv2% (V/V) 绵羊红细胞 (SRBC) 致敏, 0.2ml/只, 4d 后,用游标卡尺测量左后足跖厚度,然后在测量部位皮下注射 20% SRBC (20 $\mu\text{l}$ /鼠),注射后 24h 再次测量左后足跖厚度。以攻击前后足跖厚度差值(足跖肿胀度)来表示 DTH 的程度。

表6 结果可见,保肝养阴合剂高剂量组对小鼠迟发型过敏反应有一定的增强作用。

表5 保肝养阴合剂对小鼠的利尿作用 ( $\bar{X} \pm S$ ;  $n = 10$ )

组别	剂量 g/kg	给药后排尿量 (g/h/2只)			
		1h	2h	3h	4h
对照组		0.58 ± 0.17	0.41 ± 0.11	0.30 ± 0.12	0.38 ± 0.14
朝阳丸	0.36	0.62 ± 0.19	0.45 ± 0.17	0.34 ± 0.17	0.37 ± 0.12
保肝养阴合剂	64	0.77 ± 0.16*	0.63 ± 0.20**	0.44 ± 0.19*	0.41 ± 0.16
	32	0.75 ± 0.21*	0.51 ± 0.14	0.33 ± 0.17	0.38 ± 0.15
	16	0.75 ± 0.23	0.51 ± 0.17	0.34 ± 0.14	0.40 ± 0.14

表6 保肝养阴合剂对正常小鼠迟发型超敏反应的影响 ( $\bar{X} \pm S$ )

组别	剂量 (g/kg)	足跖肿胀度 (mm)
正常对照组		0.24 ± 0.03
朝阳丸	0.36	0.30 ± 0.06*
保肝养阴合剂	64	0.30 ± 0.06*
	32	0.26 ± 0.07
	16	0.25 ± 0.05

n = 10

2.4 保肝养阴合剂对小鼠脾脏抗体生成细胞检测<sup>[5]</sup> 取昆明种小鼠, 体重 20g, 雄性, 随机分为 6 组, 即正常对照组、环磷酰胺组、朝阳丸组、保肝养阴合剂高、中、低组, 每组 10 只。每日上午 ig 给药一次 (正常对照组 ig 同体积的蒸馏水), 连续 9d, 药后第 5d, 每只鼠 iv2% (V/V) SRBC 0.2ml/只致敏, 然后除正常对照组外, 各组小鼠腹腔注射 15mg/kg 体重环磷酰胺 0.12ml/20g, 次日再注射一次, 共两次。致敏第 5d 放血处死小鼠, 取出脾脏, 用磷酸缓冲液制成脾细胞悬液 ( $5 \times 10^6$  脾细胞/ml)。依次加入脾细胞悬液、0.2% SRBC 和豚鼠血清 (补体), 混匀, 置 37℃ 水浴中温育 1h, 离心, 吸取上清液, 用分光光度计 (413nm 波长) 测定吸收度, 见表 7。

表7 保肝养阴合剂对小鼠脾脏抗体生成的影响 ( $\bar{X} \pm S$ )

组别	剂量 (g/kg)	光密度 (OD 值)
对照组		2.56 ± 0.08
模型组		1.00 ± 0.23# #
朝阳丸	0.36	2.34 ± 0.31*
保肝养阴合剂	64	2.20 ± 0.23
	32	2.26 ± 0.24*
	16	2.21 ± 0.26

n = 10

结果表明, 保肝养阴合剂能有提高小鼠脾脏抗体生成量的作用, 中剂量组与模型组相比有显著性差异。

### 3 小结

保肝养阴合剂所试剂量可抑制 CCl<sub>4</sub> 所致大鼠血清 ALT、AST 升高, 提高血清蛋白量, 肝组织检查显示, 能改善病理变化并抑制肝糖原含量降低, 以高剂量组作用明显, 与模型组相比,  $P < 0.05$ ; 对免疫系统的影响, 能明显提高小鼠脾脏抗体生成量, 并对羊红细胞所致小鼠迟发型超敏反应有一定的增强作用; 通过小鼠利尿试验, 显示药物亦可增加排尿量, 以药后 1~3h 作用明显。以上试验表明, 保肝养阴合剂具有较好的活血化瘀养阴利水保肝扶正功效, 为临床用药提供了药效学基础。

### 参考文献:

- [1] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海, 上海科学技术出版社, 1991. 463.
- [2] 赵敏崎, 韩德五, 等. 甘草甜素甘草次酸与紫胡皂甙对防治大白鼠实验性肝硬化的作用 [J]. 药理学报, 1983, 18 (5): 325.
- [3] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海, 上海科学技术出版社, 1991. 485.
- [4] 陈奇. 中药药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 708.
- [4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1991. 1230.