

· 药物研究 ·

# 清肝饮煎剂对对乙酰氨基酚所致肝损伤小鼠的保护

向 敏,王光莲,丁龙其

(江苏省苏州市第五人民医院药剂科,215007)

[摘要] 目的:研究清肝饮煎剂(*qingganying*, QGY)对由对乙酰氨基酚(AAP)所致肝损伤小鼠的保护作用。方法:采用 AAP 诱发小鼠肝损伤模型,观察小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(SB)的变化,并做肝脏病理切片。结果:各剂量 QGY 可降低小鼠 AST 活性,中剂量(生药 28 g · kg<sup>-1</sup>)、大剂量(生药 56 g · kg<sup>-1</sup>)可降低 ALT 活性和 SB 含量。病理切片观察显示,AAP 模型组肝细胞带状坏死,肝细胞呈弥漫性变化,QGY 大剂量组肝小叶结构完整、清晰,少量细胞点状坏死,少量淋巴细胞浸润,病变程度与 AAP 模型组比较减轻。结论:QGY 对 AAP 所致肝损伤小鼠有一定的保护作用。

[关键词] 清肝饮煎剂;对乙酰氨基酚;肝损伤,化学性

[中图分类号] R285.5;R969.4 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2004)04-0213-02

## Protective Effect of *Qingganying* Decoction on the Murine Liver Injured by P-

### Acetaminophen

XIANG Min, WANG Guang-lian, DING Long-qi (Department of Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215007, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the protective effect of *qingganying* (QGY) decoction on the murine liver injured by p-acetaminophen (AAP). **Methods:** A murine model of liver injury induced by AAP served as the subject of the study. Changes in activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) as well as levels of total bilirubin in sera of the mice were kept under observation. Hepatic histopathology was also studied. **Results:** All three doses of QGY were shown to inhibit the activity of AST, medium dose (crude drug 28 g · kg<sup>-1</sup>) and large dose (crude drug 56 g · kg<sup>-1</sup>) of QGY were found to decrease the activity of ALT and lower the level of total bilirubin. Pathological sections revealed zonal necrosis and diffuse anomalies of hepatic cells in the liver of the AAP murine model untreated with QGY. In the liver of mice treated with large doses of QGY, the structure of the lobule of liver was intact and clear. Punctate necrosis of only a few hepatocytes and infiltration of a small number of lymphocytes were demonstrated. The degree of injury was relatively mild, as compared with that of the untreated model group. **Conclusion:** QGY decoction was shown to exert a certain protective effect on the liver injured by AAP in mice.

**KEY WORDS** *Qingganying* decoction; P-Acetaminophen; Liver injury

(Note: QGY decoction is composed of several traditional Chinese medicines including giant knotweed rhizome, hedyotis diffusa willd, stringy stonecrop etc. .)

清肝饮煎剂(*qingganying*, QGY)是根据中医理论及多年临床经验总结而制备的中药复方制剂,主要功能为清热解毒、活血散结、健脾化湿,用于治疗慢性肝炎。笔者主要观察清肝饮煎剂对由对乙酰氨基酚(AAP)引起化学性肝损伤小鼠的保护作用。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 药品与试剂** QGY(苏州市第五人民医院药剂科研制,批号:02925);AAP[中国医药(集团)上海化学试剂公司,批号:990905],以 0.9%氯化钠注射液配制,40℃溶解,配成 11 g · L<sup>-1</sup>浓度的溶液;双环醇片(北京协和药厂,批号:020801);羟甲基纤维素钠(CMC-Na,上

管药师,主要从事临床药理研究工作。

海化学试剂站分装厂,批号:951025)。

**1.1.2 动物** 昆明种小鼠,雌雄各半,18~22 g,苏州大学医学院实验动物中心提供,合格证号 20021117。

**1.1.3 仪器** Olympus AU600 全自动生化分析仪, Olympus 高倍显微镜。

#### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组** 昆明种小鼠 60 只,按体重随机分成 6 组,每组 10 只,分别为正常对照组、AAP 模型组、双环醇阳性组(100 mg · kg<sup>-1</sup>)<sup>[1]</sup>、QGY 大剂量组(生药 56 g · kg<sup>-1</sup>),QGY 中剂量组(生药 28 g · kg<sup>-1</sup>),QGY 小剂量组(生药 14 g · kg<sup>-1</sup>)。

**1.2.2 AAP 肝损伤模型及处理** 动物喂养常规饲料适应 3 d 后, QGY 大、中、小剂量组均按 0.2

[收稿日期] 2003-06-30 [修回日期] 2003-07-31

[作者简介] 向 敏(1971-),女,四川宜宾人,硕士,主

$\text{mL} \cdot (10 \text{ g})^{-1}$ , 给药方法均为灌胃, bid, 正常对照组给予等体积 0.9% 氯化钠注射液, 双环醇阳性组也按上述体积给药。第 11 天给药 8 h 后, 除正常组外, 每鼠给予 AAP 溶液  $110 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip。24 h 后, 即实验第 12 天全部动物最后 1 次给药 1 h 后, 摘取小鼠眼球, 取眼眶静脉丛血液, 分离血液, 于全自动生化分析仪上测定丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST), 总胆红素 (SB); 分离肝脏, 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 苏木精-伊红 (HE) 染色, 做病理切片检查<sup>[2]</sup>。

**1.2.3 统计学方法** 实验数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm$

表 1 QGY 对 APAP 肝损伤小鼠血清 ALT、AST 活性的影响

$n = 10, \bar{x} \pm s$

组别	剂量	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照组	-	$113.80 \pm 17.69^{*1}$	$40.40 \pm 8.76^{*1}$
AAP 模型组	$110 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$175.65 \pm 72.96$	$79.70 \pm 16.28$
双环醇阳性组	$100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$125.96 \pm 23.64^{*1}$	$34.00 \pm 10.51^{*1}$
QGY 小剂量组	$14 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$126.40 \pm 47.68^{*1}$	$75.00 \pm 13.75$
QGY 中剂量组	$28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$134.11 \pm 47.68^{*1}$	$48.09 \pm 9.29^{*1}$
QGY 大剂量组	$56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$133.27 \pm 45.66^{*1}$	$37.89 \pm 16.71^{*1}$

注:与 AAP 模型组相比,  $^{*1}P < 0.05$

**2.2 QGY 对小鼠 SB 水平的影响** 见表 2。双环醇及大、中剂量 QGY 可显著降低 AAP 所致小鼠血清 SB 升高 ( $P < 0.05$ )。小剂量 QGY 对 SB 无显著影响 ( $P > 0.05$ )。大、中剂量 QGY 对 AAP 所致小鼠肝损伤具有保护作用。

表 2 QGY 对 AAP 肝损伤小鼠血清 SB 含量的影响

$n = 10, \bar{x} \pm s$

组别	剂量	SB/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照组	-	$0.49 \pm 0.12$
AAP 模型组	$110 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$5.07 \pm 1.06$
双环醇阳性组	$100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$3.23 \pm 0.79$
QGY 小剂量组	生药 $14 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$4.85 \pm 2.20$
QGY 中剂量组	生药 $28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$4.16 \pm 0.74^{*1}$
QGY 大剂量组	生药 $56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$4.06 \pm 0.94^{*1}$

注:与 AAP 模型组相比,  $^{*1}P < 0.05$

**2.3 病理组织学检查结果** AAP 模型组小鼠肝细胞带状坏死, 肝细胞呈弥漫性变化, QGY 大剂量组可见肝小叶结构完整清晰, 有少量细胞点状坏死, 少量淋巴细胞浸润, 病变程度与 AAP 模型组比较有所减轻。

### 3 讨论

AAP 肝损伤模型是目前国际上常用的肝炎模型, 主要与半醌中间产物的产生和膜脂质过氧化共同作用引起的 GSH 耗竭有关。QGY 在临床上已使用近 10 a, 患者普遍反应较好。该药主要由虎杖、蛇舌草、垂盆草、蒲公英等味中药煎制提取而成。研究表明, 虎杖含多种黄酮、蒽醌及蒽醌苷, 具抗肝炎病毒及促肝细胞修

复作用<sup>[3,4]</sup>。从垂盆草中提取的生物碱能抑制肝癌细胞增殖<sup>[5]</sup>。蛇舌草、蒲公英具清热解毒作用, 蛇舌草提取物还可升高小鼠体内 NO 合成酶和 TNF- $\alpha$  水平<sup>[6]</sup>。QGY 抗 AAP 肝损伤作用, 与上述组分作用密切相关。通过生化指标测定和镜检结果证实, 经大剂量 QGY 治疗后, 小鼠 ALT、AST、SB 均有低降, 肝脏的病变程度减轻, 显示其良好的开发应用价值。

#### [参考文献]

- [1] 刘耕陶. 双环醇的抗病毒与细胞保护作用及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(5): 325-327.
- [2] 郑敏, 丁虹, 汪晖. 大蒜素对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J]. 中草药, 2001, 32(5): 440-443.
- [3] 朱宝志, 陆鸿珊, 张习坦, 等. 用嗜肝 DNA 病毒模型筛选抗病毒中草药[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(1): 43-45.
- [4] Vastano B C, Chen Y, Zhu N, et al. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of polygonum cuspidatum[J]. J Agric Food Chem, 2000, 48(2): 253-256.
- [5] Kang T H, Pae H O, Yoo J C, et al. Antiproliferative effects of alkaloids from sedum sarmentosum on murine and human hepatoma cell lines[J]. J Ethnopharmacol, 2000, 70(2): 177-182.
- [6] Chung H S, Jeong H J, Hong S H, et al. Induction of nitric oxide synthase by oldenlandia diffusa in mouse peritoneal macrophages[J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(9): 1142-1146.