

脱氢卡维汀对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用

孙宁玲^{1,2}, 汪涛¹, 袁本利², 李慧梁³, 陆国才¹, 张卫东³, 张川³, 袁伯俊¹ (1. 上海第二军医大学新药评价中心, 上海 200433; 2. 北京军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 3. 上海第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 研究脱氢卡维汀 (YHL-DC) 对四氯化碳 (CCl₄) 致小鼠急性肝损伤的影响。方法: YHL-DC 预防和治疗给药后观察其对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 和总胆红素 (TBIL) 的影响, 并对肝脏进行了病理组织学及电镜观察。结果: YHL-DC 预防和治疗给药均能显著降低急性肝损伤小鼠 ALT、AST 和 TBIL 的升高, 有效减轻 CCl₄ 引起的小鼠肝细胞变性、坏死、炎性细胞浸润和肝细胞超微结构的破坏。结论: YHL-DC 对四氯化碳致小鼠急性肝损伤具有保护作用。

关键词 脱氢卡维汀; 岩黄连; 四氯化碳; 肝损伤

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)01-0023-06

Protective effects of dehydrocavidine on carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice

SUN Ning-ling², WANG Tao¹, YUAN Ben-li², LI Hu-liang³, LU Guo-cai¹, ZHANG Wei-dong³, ZHANG Chuan³, YUAN Bo-jun¹ (1. Center for New Drug Evaluation, Institute of Basic Medical Science, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China; 2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850 China; 3. Department of Natural Medicinal Chemistry, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of Dehydrocavidine (YHL-DC) on carbon tetrachloride (CCl₄) induced acute liver injury in mice. **Methods** The mice were pre-treatment with YHL-DC prior to the administration of CCl₄ and post-treatment with YHL-DC after the administration of CCl₄, and the changes of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) in these mice were examined respectively. Histopathology changes of liver were also observed under both light and electron microscope. **Results** Pre-treatment and post-treatment with YHL-DC significantly prevented increase in serum enzymatic activities of ALT, AST and TBIL in a dose-dependent manner. Hepatocyte degeneration and necrosis, infiltration of inflammatory cells and destruction of hepatocyte ultrastructure appeared in carbon tetrachloride induced acute injured liver in mice, while extenuations were observed in both pre and post treatment groups administered with YHL-DC. **Conclusion** The results suggest that YHL-DC has a potent hepatoprotective action on CCl₄ induced acute liver injury in mice.

KEY WORDS Dehydrocavidine; *corydalis saxicola* bunting; carbon tetrachloride; liver injury

岩黄连 (*Corydalis saxicola* Bunting) 为紫堇科紫堇属多年生草本植物, 性凉, 味微苦, 具有清热解毒利湿之功效。在桂西北山区, 岩黄连是当地民众用于消炎止痛、拔毒、治疗疥疮肿毒、急性腹痛等的一种常用中草药, 并被广泛用于治疗肝炎、肝硬化等疾病^[1,2]。岩黄连具有抗菌消炎、抗肿瘤、增强腹腔巨噬细胞吞噬功能、提高机体免疫力、修复损伤肝细胞、促进肝细胞再生及促进胆汁排泄等功能^[3]。岩黄连能有效稳定肝细胞膜、线粒体膜等, 起到护肝保

肝作用, 岩黄连及其制剂正逐步得到推广应用。脱氢卡维汀 (YHL-DC) 是岩黄连的主要活性成分之一, 本研究旨在探讨 YHL-DC 对四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄) 致小鼠急性肝损伤的保护作用, 为其临床应用提供试验依据。

1 材料与方法

1.1 动物 昆明株雄性小鼠 120 只, 体重 20 ± 2 g 清洁级, 由上海复旦大学医学院实验动物部提供, 实验动物质量合格证号: (沪) SCXK 2002-0026 自由饮食, 在室温 19~25 °C, 湿度 40%~70% 的条件下饲养。

1.2 药品与试剂 脱氢卡维汀 (YHL-DC) 注射液 (批号: 20050120) 由上海第二军医大学药学院提

作者简介: 孙宁玲 (1976-), 女, 硕士生。Tel: (021) 25074385, E-mail: sunningling@vip.163.com

通讯作者: 陆国才, E-mail: newdrug7433@56.com

张卫东, E-mail: W.D.zhangy@hotmail.com

供。四氯化碳 (CCl₄) (批号: W00040403), 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司生产。橄榄油 (批号: 20050918), 化学纯, 中国医药 (集团) 上海化学试剂公司生产。甘草酸二铵 (批号: DG1580) 由江苏正大天晴药业股份有限公司生产。生理盐水 (批号: 051220), 上海长征富民药业有限公司生产。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 试剂盒 (批号: D060453) 及天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒 (批号: D060893) 均为上海复星长征医学科学有限公司产品。总胆红素 (T-BIL) 测定试剂盒 (批号: DP9541) 由日本和光纯药工业株式会社生产。

1.3 实验仪器 HITACHI F7080 日立全自动生化分析仪, 日本日立公司生产。Olympus BX41TF 型双目光学显微镜, 日本 Olympus 公司生产。日立 H800 型透射电镜, 日本日立公司制造。Mindray BC-3000 全自动血液细胞分析仪, 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。Anke TLG-16G 台式离心机, 上海离心机研究所生产。

1.4 实验方法

1.4.1 YHL-DC 对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的预防作用 取小鼠 60 只, 按体质量随机分成 6 组, 每组 10 只。组别分别为正常对照组, 模型对照组, YHL-DC 低、中、高剂量组, 阳性对照组。正常对照组动物 ip 生理盐水, YHL-DC 低、中、高剂量组分别 ip YHL-DC 0 125 0 250 0 500 mg/kg 阳性对照组 ip 甘草酸二铵 50 00 mg/kg 每日 1 次, 连续 3 d 给药容积均为 10 mL/kg, 给药组均在第 1 次给药后 2 h ig 2% (v/v) CCl₄ 橄榄油溶液 10 mL/kg 正常对照组 ig 10 mL/kg 橄榄油。四氯化碳染毒后 24 h 全部动物以 2% 戊巴比妥钠麻醉后腹主动脉取血, 分离血清, 测定谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 及总胆红素 (total bilirubin T-BIL), 取肝脏进行病理组织学和电镜观察。

1.4.2 YHL-DC 对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的治疗作用 取小鼠 60 只, 按体质量随机分成 6 组, 分组及给药剂量同前, 除正常对照组动物外, 其余各组第 1 天均 ig 2% (v/v) CCl₄ 橄榄油溶液, 给药容积均为 10 mL/kg, 造模后 24 48 71 h 分别 ip 不同剂量的 YHL-DC 或甘草酸二铵, 给药容积均为 10 mL/kg, 造模后 72 h 全部动物以 2% 戊巴比妥钠麻醉后腹主动脉取血, 分离血清, 测定 ALT、AST 及 T-BIL, 取肝脏进行病理组织学和电镜观察。

1.5 病理观察 取小鼠左肝叶相同部位肝组织, 用 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋切片, HE 染色, Olympus 双目光学显微镜观察, D12 型显微数码摄影图片

记录。参照 Lefkowitz (1996) 提出的组织病理学综合计分方法, 将肝急性毒性损伤程度划分为 6 个等级: 0 级表示无异常; 1~2 级表示肝轻度损伤, 病变主要表现为区域性或弥漫性的轻度肝细胞变性, 坏死性病变一般缺如, 或仅伴见少数散在的单个肝细胞坏死或凋亡, 肝支架结构依然完好; 3~4 级表示肝中度损伤, 病变主要表现为肝结构紊乱, 呈现弥漫性的中、重度肝细胞变性, 坏死性病变累及肝小叶的数量未超过 1/3 中心区坏死或桥性坏死病灶数量有限, 坏死范围多局限在肝小叶中间区及边缘区; 5~6 级表示肝重度损伤, 病变主要表现为中、重度坏死性病变, 小叶中心区和桥状坏死病灶明显且广泛, 甚至坏死灶连及相邻或多个肝小叶, 正常结构全部或大部遭受破坏^[4]。

1.6 电镜观察 取小鼠左肝叶相同部位肝组织, 在低于 4 °C 条件下用 2% 多聚甲醛液固定保存并送检。

1.7 统计学方法 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 11.5 统计分析软件处理分析数据, 组间样本比较采用 *t* 检验, 肝组织病理变化经过 Radit 分析统计处理, $P < 0.05$ 为显著性界限。

2 结果

2.1 YHL-DC 对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的预防作用

2.1.1 YHL-DC 预防给药对小鼠血清生化指标的影响 YHL-DC 预防给药对小鼠血清生化指标的影响结果见表 1, 由表 1 可见模型组血清中 ALT、AST 和 T-BIL 明显高于正常组 ($P < 0.01$)。YHL-DC 预防给药能显著降低四氯化碳致急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 和 T-BIL 的水平, 且存在剂量-效应关系, YHL-DC 高剂量组的预防效果与阳性对照药甘草酸二铵效果相近。

2.1.2 YHL-DC 预防给药对小鼠肝脏病理组织学的影响 病理组织学检查可见正常对照组肝脏结构完好, 未发现肝细胞气球样变性及坏死病灶; 模型对照组肝脏正常结构破坏, 肝细胞排列异常紊乱, 出现广泛的中、重度水样变性或空泡变性, 以及弥漫分布的大小不一的小叶中心性坏死, 桥性坏死或亚大块肝坏死, 呈现为成片分布的胞质红染、核缺如、无特定结构的蛋白质块, 有的坏死肝细胞大多溶解消失, 代之灶片状中性粒细胞浸润; YHL-DC 低剂量组肝脏结构紊乱, 肝细胞弥漫性轻、中度水样变性或空泡变性, 并伴有区域性小叶中心坏死、桥性坏死或亚大块凝固坏死灶, 但数量已趋减少, 且多数坏死灶内表现有较多的炎症细胞浸润反应。少数动物尚可见结构基本正常的肝小叶结构; YHL-DC 中剂量组肝脏

正常结构轻度紊乱, 呈现肝细胞弥漫性轻、中度水样变性或空泡变性, 可见少数散在分布的小叶中心区坏死、小叶外周碎屑样坏死、桥性坏死或亚大块灶性坏死, 病变范围大多较小, 且多有炎细胞浸润反应, 部分动物尚可查见结构基本正常的肝小叶; YHL-DC 高剂量组肝脏主要病变为区域性或弥漫性轻度水样

变性, 坏死灶数量稀少, 以溶解性坏死灶为主, 大部分动物可见结构基本正常的肝小叶; 甘草酸二铵组肝脏呈现肝细胞弥漫性轻中度水样变性或空泡变性, 可见少数散在分布的小叶中心区坏死、桥性坏死或亚大块坏死, 病变多有炎细胞浸润反应, 部分动物也可查见结构基本正常的肝小叶。

表 1 YHL-DC 预防给药对 CC₄ 致急性肝损伤小鼠 ALT、AST 和 T-BIL 的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 10)

组别	剂量 (mg/kg)	ALT (nmol/s/L)	AST (nmol/s/L)	T-BIL ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	-	610 ± 184	1 543 ± 211	1.71 ± 0.41
模型对照组	-	3 289 ± 867 ¹⁾	3 273 ± 760 ¹⁾	5.44 ± 0.61 ¹⁾
甘草酸二铵组	0.025	1 541 ± 291 ³⁾	1 303 ± 190 ³⁾	2.16 ± 0.58 ³⁾
YHL-DC 低剂量组	0.125	2 339 ± 850 ²⁾	2 143 ± 463 ³⁾	2.75 ± 0.24 ²⁾
YHL-DC 中剂量组	0.250	2 387 ± 821 ²⁾	1 846 ± 599 ³⁾	2.70 ± 0.69 ³⁾
YHL-DC 高剂量组	0.500	1 368 ± 356 ³⁾	1 479 ± 305 ³⁾	2.21 ± 0.50 ³⁾

¹⁾ P < 0.01, 与正常对照组比较; ²⁾ P < 0.05; ³⁾ P < 0.01, 与模型对照组比较。

病理组织学检查评分结果见表 2, 由表 2 可见模型组小鼠肝脏病理组织学评分平均达 4.8, 明显高于正常对照组, 表示肝脏中、重度受损。YHL-DC 各剂量组均显示能够降低小鼠肝脏病理组织学评分, 各组小鼠均呈现肝轻、中度损伤。其中 YHL-DC 高剂量组预防肝脏损伤效果最好, 甘草酸二铵的作用介于 YHL-DC 高剂量与中剂量之间。

表 2 YHL-DC 预防给药对 CC₄ 致急性肝损伤小鼠肝组织病理学的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 10)

组别	剂量 (mg/kg)	病理组织学评分
正常对照组	-	1.2 ± 0.29
模型对照组	-	4.8 ± 0.31 ¹⁾
甘草酸二铵组	0.025	3.2 ± 0.58 ²⁾
YHL-DC 低剂量组	0.125	4.3 ± 0.69
YHL-DC 中剂量组	0.250	3.6 ± 0.37 ²⁾
YHL-DC 高剂量组	0.500	2.8 ± 0.47 ³⁾

¹⁾ P < 0.01, 与正常对照组比较; ²⁾ P < 0.05; ³⁾ P < 0.01, 与模型对照组比较。

2.1.3 YHL-DC 预防给药小鼠肝脏电镜观察结果

电镜观察可见正常对照组肝细胞结构正常, 细胞核、内质网、线粒体等结构完好; 模型对照组肝细胞基本结构明显破坏, 多见细胞凋亡形态, 细胞核固缩严重, 染色质大量边集, 糖原在细胞内呈灶性分布, 团块样聚集, 线粒体和内质网大部分结构肿胀、扩张、甚至消失。YHL-DC 低剂量组病变主要表现为肝细胞出现部分细胞核固缩, 染色质边集, 线粒体和内质网部分结构肿胀、扩张、甚至消失。近半数动物的肝细胞内见有大量糖原在细胞内呈灶性分布, 团块样聚集, 并出现泡样结构。个别动物出现线粒体

和內质网部分结构消失; YHL-DC 中剂量组病变主要表现为部分动物肝细胞结构形态有改变, 细胞核稍有固缩, 线粒体稍有肿胀, 但形态改变的细胞数量较低剂量少; YHL-DC 高剂量组肝细胞结构基本正常, 少部分动物肝细胞形态有改变, 细胞核偶有固缩, 线粒体轻微肿胀; 甘草酸二铵组肝细胞结构基本正常, 少部分动物细胞形态改变, 细胞质偶有边集, 线粒体轻微肿胀, 线粒体嵴部分消失。电镜观察结果见图 1。

2.2 YHL-DC 对 CC₄ 所致小鼠急性肝损伤的治疗作用

2.2.1 YHL-DC 治疗给药对小鼠血清生化指标的影响

YHL-DC 治疗给药对小鼠血清生化指标的影响结果见表 3, 由表 3 可见模型组血清中 ALT、AST 和 T-BIL 明显高于正常组 (P < 0.01)。YHL-DC 治疗给药能明显降低 CC₄ 致急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 和 T-BIL 的水平, 存在剂量-效应关系, 阳性对照药甘草酸二铵也显现明显的治疗作用。

2.2.2 YHL-DC 治疗给药对小鼠肝脏病理结果的影响

病理组织学检查可见正常对照组肝脏正常结构完好, 未发现肝细胞出现变性和坏死; 模型对照组肝脏正常结构基本破坏, 肝细胞排列异常紊乱, 表现为广泛的中、重度水样变性或空泡变性, 位于肝小叶的中央静脉周围或分布在汇管区旁且多与汇管区间质相延续, 病灶中可见巨细胞, 核形有圆形、马蹄形或不规则形, 并常见核分裂或核碎裂图像, 染色质粗大、深染, 胞质多呈弱嗜碱性, 可能是一种溶解坏死的特殊病理形态; YHL-DC 低剂量组病变主要表现为区域性肝细胞轻、中度水样变性或空泡变性, 近半数动物的肝实质见有形状大小不同的坏死病灶, 如

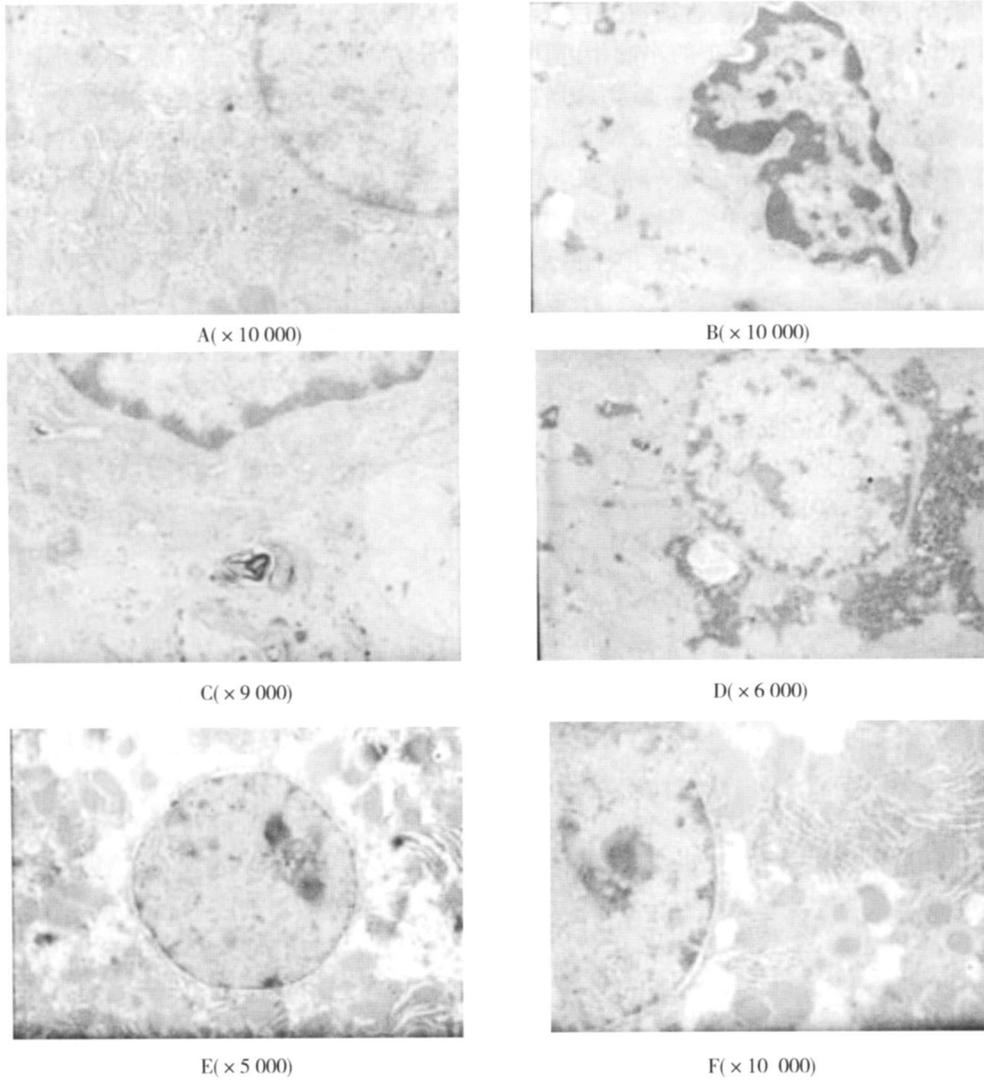


图 1 YHL-DC 对 CCl_4 所致小鼠急性肝损伤预防作用肝脏电镜照片

A 正常对照组; B 模型对照组; C 甘草酸二铵组; D 低剂量组; E 中剂量组; F 高剂量组

小叶中心性、亚大块性等,个别动物还发现有局灶性碎屑样坏死病灶,以及炎症细胞浸润;YHL-DC 中剂量组病变主要表现为肝细胞区域性或弥漫性轻、中度水样变性或空泡变性,以及不规则弥散分布的溶解坏死性病变灶等;YHL-DC 高剂量组病变主要为区域性

或弥漫性轻、中度肝细胞水样变性,溶解坏死病灶较少见;甘草酸二铵组肝细胞可见弥漫性轻、中度水样变性或空泡变性,小叶中心区及部分汇管区可见形状不一的溶解坏死灶,灶内出现有数量不等的增生及退变的单核或多核的巨细胞和浸润的炎症细胞。

表 3 YHL-DC 治疗给药对 CCl_4 致急性肝损伤小鼠 ALT、AST 和 T-BIL 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	ALT (mmol/s/L)	AST (mmol/s/L)	T-BIL (μ mol/L)
正常对照组	-	395 ± 97	960 ± 97	1.86 ± 0.44
模型对照组	-	1 220 ± 382 ¹⁾	2 189 ± 347 ¹⁾	3.92 ± 0.40 ¹⁾
甘草酸二铵组	0.025	567 ± 108 ³⁾	1 247 ± 178 ³⁾	1.06 ± 0.79 ³⁾
YHL-DC 低剂量组	0.125	920 ± 68 ²⁾	1 350 ± 345 ³⁾	2.32 ± 0.29 ³⁾
YHL-DC 中剂量组	0.250	824 ± 93 ³⁾	1 326 ± 249 ³⁾	2.42 ± 0.39 ³⁾
YHL-DC 高剂量组	0.500	653 ± 258 ³⁾	1 441 ± 275 ³⁾	2.04 ± 0.56 ³⁾

¹⁾ $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ²⁾ $P < 0.05$ ³⁾ $P < 0.01$ 与模型对照组比较。

病理组织学检查结果见表 4 由表 4 可见模型组小鼠肝脏病理组织学评分平均达 4.9 明显高于

正常对照组,表示肝组织中、重度受损。YHL-DC 各剂量组均显示能够降低小鼠肝脏病理组织学评分,

其中 YHL-DC 中、高剂量组抗肝脏损伤效果较好, 高剂量的治疗作用与阳性对照药甘草酸二铵相当。

表 4 YHL-DC 治疗给药对 CCl_4 致急性肝损伤小鼠肝组织病理学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	病理组织学评分
正常对照组	-	1.1 ± 0.29
模型对照组	-	4.9 ± 0.61 ¹⁾
甘草酸二铵组	0.025	3.2 ± 0.68 ³⁾
YHL-DC 低剂量组	0.125	4.1 ± 0.29
YHL-DC 中剂量组	0.250	3.7 ± 0.37 ²⁾
YHL-DC 高剂量组	0.500	3.1 ± 0.27 ³⁾

1) $P < 0.01$ 与正常对照组比较; 2) $P < 0.05$; 3) $P < 0.01$ 与模型对照组比较。

2.2.3 YHL-DC 治疗给药小鼠肝脏电镜观察结果
电镜观察可见正常对照组细胞核、内质网、线粒体等肝细胞结构基本正常; 模型对照组肝细胞基本结构呈凋亡形态, 细胞核固缩严重, 异染色质呈团块状分

布或大量边集, 糖原在细胞内呈灶性分布, 团块样聚集, 线粒体和内质网大部分结构扩张或消失; YHL-DC 低剂量组病变主要表现为部分肝细胞出现细胞核固缩, 染色质边集, 部分胞质内线粒体和内质网部分结构肿胀、扩张甚至消失, 肝细胞内见有糖原在细胞内呈灶性分布, 团块样聚集; YHL-DC 中剂量组病变主要表现为部分动物肝细胞结构形态有改变, 细胞核稍有固缩, 内质网有部分扩张, 线粒体稍有肿胀, 线粒体嵴部分消失; YHL-DC 高剂量组肝细胞超微结构比较完好, 细胞核、细胞器基本正常, 仅部分动物肝细胞形态有稍改变如细胞核偶有固缩, 异染色质少量边集, 线粒体轻微肿胀; 甘草酸二铵组肝细胞结构基本正常, 偶见异染色质少量边集, 线粒体轻微肿胀, 线粒体嵴部分消失, 出现少量板层结构即髓样体。电镜观察结果见图 2。

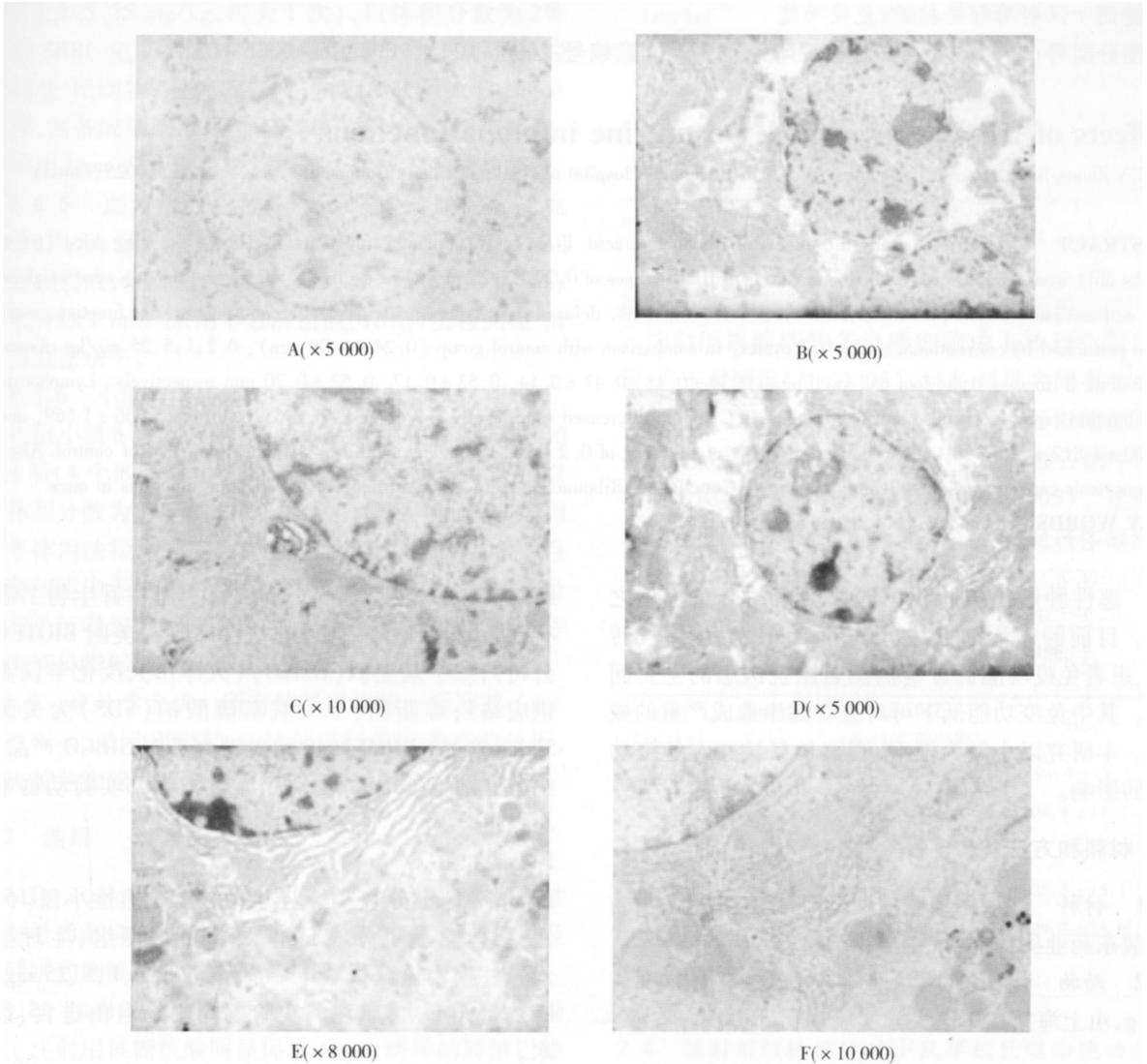


图 2 YHL-DC 对 CCl_4 所致小鼠急性肝损伤治疗作用肝脏电镜照片

A-正常对照组; B-模型对照组; C-甘草酸二铵组; D-低剂量组; E-中剂量组; F-高剂量组 (下转第 50 页)

分别取同一 0.02% 醋酸氯己定对照液 5 mL, 置 10 个 100 mL 棕色容量瓶中, 其中 5 个直接加蒸馏水稀释至刻度, 摇匀; 其余 5 个加入 5 mL 0.1% 亚硝酸钠溶液后, 再加蒸馏水稀释至刻度, 摇匀; 然后均依照紫外分光光度法^[2]测定醋酸氯己定含量, 并计算回收率, 结果分别为 101.25% (RSD: 1.11%) 和 106.84% (RSD: 0.75%), 经统计学检验, $P < 0.05$ 两者有显著性差异, 说明亚硝酸钠存在下, 直接采用紫外分光光度法测定醋酸氯己定含量会使结果产生正偏差。

4 讨论

对不同比例的乙腈-水组成的流动相进行了考察, 结果以乙腈-水 (42:58) 作为流动相时, 出峰时间适宜 (6.85 min), 基线平直。流动相中加入三乙胺, 可以抑制或掩蔽固定相表面的游离硅醇基的活性, 减少色谱峰的拖尾现象, 改善峰形。

醋酸氯己定不稳定, 可随温度和浓度的升高而使降解产物 (对氯苯胺) 增多, 在紫外光照下尤为明

显^[6], 因此所有操作均应避光进行。

本文建立的反相高效液相色谱法不受亚硝酸钠的干扰, 直接用于测定器械保存液中醋酸氯己定的含量, 快速准确, 重现性好, 结果满意。

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 766
- [2] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范·西药制剂 [M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 38
- [3] 崔晋涛, 王荔. 醋酸洗必泰溶液含量测定方法改进 [J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36(1): 56
- [4] 李晔, 徐宏祥. 高效液相色谱法测定醋酸氯己定溶液的含量 [J]. 中国药业, 2000, 9(7): 29
- [5] 朱英, 杨艳伟, 戚其平. 高效液相色谱法测定消毒剂中醋酸氯己定 [J]. 卫生研究, 2003, 32(1): 51
- [6] 张丹, 梁红宇, 曾红泽, 等. 用 HPLC 法同时测定醋酸氯己定及有关杂质对氯苯胺的研究 [J]. 华西医科大学学报, 1995, 26(4): 447

收稿日期: 2006-08-28

(上接第 27 页)

3 讨论

本实验采用 CCl_4 造成小鼠急性肝损伤模型, 并观察了 YHL-DC 对 CCl_4 致小鼠急性肝损伤的保护作用。 CCl_4 是一种强烈的可诱发肝细胞坏死的化合物, 一直被研究者用来诱发各种肝损伤模型以阐明化合物的肝脏毒性或保护机制^[6]。 CCl_4 进入体内后, 经肝脏细胞色素 P_{450} 激活, 生成三氯甲基自由基, 与细胞膜及细胞内的大分子发生共价结合, 使酶的功能丧失, 引起膜的脂质过氧化, 胞浆 Ca^{2+} 浓度升高, 继而引起膜结构和功能完整性的破坏, 且 CCl_4 能够影响线粒体的结构和功能, 最终致使肝细胞变性坏死, 胞浆内转氨酶渗入血液, 使血清中该酶的水平升高。

本研究发现 YHL-DC 预防和治疗给药均能明显降低 CCl_4 致急性肝损伤小鼠血清中 ALT、AST 及 T-BIL 水平, 这与国内外岩黄连研究的报道一致^[1,5], 由此也可以证明 YHL-DC 是岩黄连的主要有效成分。病理观察结果表明, YHL-DC 可有效减轻 CCl_4 引起的肝细胞变性、坏死及炎性细胞浸润等病变, 降低肝组织的病理组织学评分。电镜观察结果提示 YHL-DC 预防及治疗给药可减轻 CCl_4 致急性肝损伤的小鼠肝细胞超微结构的破坏。因此 YHL-DC 对

CCl_4 所致的急性肝损伤有保护作用, 这种作用可能与 YHL-DC 具有一定的稳定肝细胞膜, 对抗 CCl_4 引起的脂质过氧化, 从而保护肝细胞的结构完整及功能稳定有关, 其作用机制有待进一步深入探讨。本实验也提示 YHL-DC 作为保肝护肝的中药有效成分, 具有进一步开发和应用价值。

参考文献:

- [1] 孙宁玲, 陆国才, 袁伯俊, 等. 岩黄连研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(1): 78
- [2] 蒋水元, 胡兴华, 赵瑞峰. 岩黄连引种栽培研究 [J]. 广西植物, 2002, 22(5): 469
- [3] 尹华. 岩黄连与丹参注射液合用对慢性乙型肝炎肝纤维化的影响 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17(8): 782
- [4] Wilks PJ, Asha VV. Protective effect of *Lygodium flexuosum* (L.) Sw. extract against carbon tetrachloride induced acute liver injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol* 2006, 108: 320
- [5] Li HL, Zhang WD, Zhang C, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of four active alkaloids of traditional Chinese medicine *Yanhuanglian* in rats following intravenous and oral administration [J]. *Pharm Biomed Anal* 2006, 41(4): 1342
- [6] Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation, eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients [J]. *Toxicology*, 2003, 189, 113

收稿日期: 2007-03-27