



痰热清注射液对小鼠免疫性肝损伤的防护作用

邓秀兰, 钟相根*, 张晓晶, 张宇忠, 任丽薇, 贾旭, 刘燕南, 李澎涛

(北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

[摘要] 目的:探讨痰热清注射液对卡介苗致敏脂多糖攻击诱导小鼠急性肝损伤的影响。方法:采用卡介苗致敏脂多糖攻击诱导小鼠免疫性肝损伤,检测小鼠血清 ALT,AST 活性和 TBIL 含量,测定肝脏指数,HE 染色观察肝组织病理变化。结果:痰热清注射液各剂量组均可明显降低 ALT,AST 活性;高、中剂量组均可明显降低肝脏指数;各剂量组能明显改善肝细胞组织坏死损伤。结论:痰热清注射液对卡介苗致敏脂多糖攻击小鼠免疫性肝损伤具有保护作用。

[关键词] 痰热清注射液;免疫性肝损伤

痰热清注射液具有良好的抗菌、消炎、镇咳、化痰、平喘、解痉、抗病毒等作用,临床已广泛用于急、慢性支气管和肺部感染及其他组织感染的治疗^[1]。在肝病治疗方面,已有治疗急性和慢性病毒性肝炎、重症肝炎等的临床报道^[2-6],但动物研究尚未见文献报道。本实验采用卡介苗致敏脂多糖攻击诱导小鼠急性肝损伤模型^[7],观察痰热清注射液对血清肝功能指标及肝脏组织病理学变化的影响,以期为其临床治疗肝病提供现代药理学依据。

1 材料与方法

1.1 动物 清洁级 ICR 小鼠,雄性,体重 19~21 g,90 只,由北京维通利华实验动物中心提供,合格证号 SCXK(京)2002-0003。饲养于北京中医药大学实验动物中心,室内温度(22±2)℃、湿度(65±5)%,每日光照和黑暗时间各 12 h。实验期间自由进食饮水。实验动物照顾与使用皆遵循 NIH 实验动物学会实验动物饲养与管理指南规定。

1.2 药物与试剂 痰热清注射液(上海凯宝药业有限公司,批号 060907);甘利欣注射液(江苏正大天晴药业有限公司,批号 DG1832);卡介苗(北京生物制品检定所,批号 2006-1),用生理盐水配制成 5 g·L⁻¹;脂多糖 L-2880(Sigma 公司,批号 085k4070),用生理盐水配制成 50 mg·L⁻¹。ALT,AST,TBIL 试剂盒均购于江苏南京建成生物工程研

究所。

1.3 造模及给药 将 ICR 小鼠随机分 6 组,每组 15 只,即正常对照组,模型组,痰热清注射液高、中、低剂量组(8.0,4.0,2.0 mL·kg⁻¹),阳性药对照组(甘利欣注射液 37.5 mg·kg⁻¹)。所有药物均以生理盐水稀释。正常组和模型组腹腔注射等容量的生理盐水,其余各组腹腔注射给药连续 10 d,每日 1 次,给药容量为 10.0 mL·kg⁻¹。每只小鼠尾静脉注射 BCG 液 0.2 mL 致敏后,再尾静脉注射 LPS 0.2 mL(含 10.0 μg)攻击,以诱导肝损伤。

1.4 肝功能检测 实验 10 d 完成后,称量体重,小鼠摘眼球采血,分离血清,以全自动生化分析仪测定 ALT,AST,TBIL。

1.5 肝脏指数测定 小心分离整个肝脏,称重,计算各组的肝脏指数,即肝重(g)占体重(g)的百分比。

1.6 肝组织病理学检测 取肝右叶相同部位约 3 mm×4 mm×5 mm 大小,经 10% 福尔马林固定、取材、脱水、浸蜡、包埋、切片、HE 染色后,光镜下观察。

1.7 统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 10.0 软件分析,多组均数间比较采用 One-Way ANOVA 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有极显著性差异。

2 结果

2.1 痰热清注射液对卡介苗致敏脂多糖攻击诱导免疫性肝损伤小鼠血清 ALT,AST 活性和 TBIL 含量的影响 免疫性肝损伤模型中,血清肝功能指标 ALT 和 AST 活性明显升高。与模型组相比,痰热清高、中剂量组和阳性药组表现出明显的降酶作用

[稿件编号] 20100612001

[基金项目] 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-08-0745)

[通信作者] * 钟相根, Tel: (010) 64286194, E-mail: zhongxg@bucm.edu.cn

($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与阳性药组相比, 痰热清高剂量组的降酶作用更为明显($P < 0.01$)。痰热清各剂

量组的降酶作用有一定的量效关系趋势。黄疸指标 TBIL 未发现明显变化(表 1)。

表 1 痰热清对免疫性肝损伤小鼠血清 ALT, AST, TBIL 的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/mL · kg ⁻¹	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	TBIL/μmol · L ⁻¹
对照	-	40.54 ± 4.22	111.73 ± 2.56	1.29 ± 0.59
模型	-	480.32 ± 41.92 ¹⁾	565.39 ± 40.26 ¹⁾	1.31 ± 1.15
痰热清	2.0	353.75 ± 33.86 ¹⁾	383.07 ± 24.80 ¹⁾	1.27 ± 0.58
	4.0	172.30 ± 9.19 ^{1,2)}	277.90 ± 8.51 ^{1,2)}	1.65 ± 0.60 ⁵⁾
	8.0	149.53 ± 5.68 ^{1,3,5)}	226.39 ± 7.23 ^{1,3,5)}	1.41 ± 0.49 ⁴⁾
甘利欣	3.0	259.75 ± 12.26 ^{1,2)}	332.65 ± 14.06 ^{1,2)}	1.06 ± 0.26

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与甘利欣组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

2.2 痰热清注射液对卡介苗致敏脂多糖攻击诱导免疫性肝损伤小鼠肝脏系数的影响 痰热清注射液低剂量组、阳性药组和模型组的肝系数较之对照组均明显增加($P < 0.01$)。与模型组相比较, 痰热清注射液高、中剂量组有降低肝脏系数的作用($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 痰热清对免疫性肝损伤小鼠肝脏系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/mL · kg ⁻¹	肝脏指数	%
对照	-	5.77 ± 0.85	
模型	-	6.42 ± 0.53 ¹⁾	
痰热清	2.0	6.38 ± 0.49 ¹⁾	
	4.0	6.06 ± 0.69 ²⁾	
	8.0	6.09 ± 0.48 ²⁾	
甘利欣	3.0	6.36 ± 0.59 ¹⁾	

2.3 痰热清注射液对卡介苗致敏脂多糖攻击诱导免疫性肝损伤小鼠肝组织病理形态学的影响 对照组:肉眼可见各动物肝脏表面光滑细腻,切面纹理清晰,无明显出血坏死,无黄染。显微镜下可见肝小叶结构清晰,肝索和肝窦比例正常,肝细胞无变性坏死。汇管区无纤维组织增生,未见炎细胞浸润。模型组:病变以点状肝细胞坏死、炎细胞浸润为主,肉眼可见各动物肝脏表面稍粗大,切面纹理不清,体积稍增大。显微镜下可见肝小叶结构尚清,可见多处点状肝细胞坏死,甚至出现 2 处点状肝细胞坏死灶连在一起。汇管区可见少量纤维组织增生和炎细胞浸润。痰热清注射液高剂量组、中剂量组可明显减轻大鼠肝脏的病理形态学损害。各动物肝脏表面粗糙,切面纹理不清,体积增大,但肉眼可见损伤明

显较轻。显微镜下高剂量组可见肝小叶结构基本正常,中剂量组可见中央静脉一侧炎症细胞浸润,低剂量组可见中央静脉两侧炎症细胞浸润,阳性药组肝小叶内点状肝细胞坏死,汇管区可见少许纤维组织增生和中性白细胞浸润(图 1)。痰热清注射液各剂量组在改善肝细胞组织结构的损伤方面比阳性药组明显有优势。

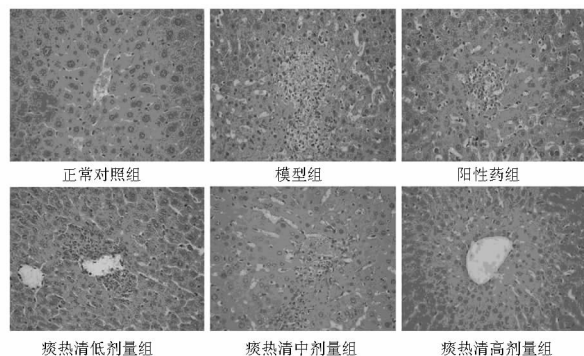


图 1 痰热清注射液对免疫性肝损伤小鼠肝组织的影响(HE × 400)

3 讨论

免疫性肝损伤的原理^[8]是单核细胞或巨噬细胞在致炎因子的作用下,向肝脏积聚并致敏,致敏的巨噬细胞在接触到 LPS 后,会释放一些毒性介质如自由基, TNF-α, IL-1 等,从而造成肝细胞损伤,可见血清 ALT, AST 明显升高,肝脏病理检查以肉芽肿性炎症浸润为主。

痰热清注射液高、中剂量组能明显保护卡介苗加脂多糖诱导的免疫性肝细胞损伤,使 ALT, AST 降低,与甘利欣注射液比较,有一定优势。



痰热清注射液保肝药理作用主要体现为:①降酶:痰热清注射液有明显的降酶作用,且存在量效关系,高剂量痰热清注射液的降酶作用强于甘利欣,有显著性差异。②保肝:痰热清注射液可在一定程度上防治急性肝细胞形态损伤。造模后肝细胞的急性脂肪变性较明显,痰热清注射液各剂量均可减轻这种急性脂肪变性,与甘利欣未见明显差异。痰热清注射液高、中剂量组能使肝肿大改善,肝系数降低,与阳性药比较,有显著性差异。③改善一般情况:痰热清注射液可能通过降酶保肝改善肝功能,进而提升体能,增加动物摄食水平,使动物体重增加,一般情况得以改善。

总之,痰热清注射液有明显的降酶、保肝等改善肝功能损伤的药理作用,有防治免疫性肝损伤的作用,为临床防治肝功能损害的替代用药、特别是治疗伴有急性肺感染性疾病的急性肝损害病人提供了药效学依据,但其作用机制有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 冯柏. 痰热清注射液的临床应用综述[J]. 中国药房,2007,18(12):944.
- [2] 姜捷,孙明晓,张兆清,等. 前列腺素 E1 联合痰热清注射液治疗急性黄疸型肝炎疗效研究[J]. 临床肝胆病杂志,2009,25(1):52.
- [3] 李鸿林,于爱香,曹毅,等. 痰热清注射液对乙型肝炎退黄作用的临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2008,11(9):1368.
- [4] 郑文艳,杨鲜萍,张专才. 复方甘草甜素联合痰热清注射液治疗急性黄疸型肝炎 30 例临床观察[J]. 内蒙古医学杂志,2007,39(6):735.
- [5] 金梅花. 痰热清治疗病毒性肝炎高胆红素血症 30 例临床分析[J]. 基层医学论坛,2006,10(8):703.
- [6] 邓道伟. 痰热清注射液治疗淤胆型肝炎疗效观察[J]. 中国中医急症,2006,15(9):964.
- [7] 邱英锋,缪晓辉,王俊学,等. 卡介苗加脂多糖建立大鼠急性免疫性肝损伤模型的研究[J]. 实验动物科学与管理,2004,21(3):15.
- [8] 李敏,刘耕陶. 病毒性肝炎发病的免疫学机制与抗肝炎新药研究的思考[J]. 中国药理学通报,2004,20(4):361.

[责任编辑 张宁宁]

封面图片简介

朝鲜白头翁

- 【来源】 毛茛科朝鲜白头翁的 *Pulsatilla cernua* (Thunb.) Bercht. et Opiz. 的根。
- 【俗名】 毛姑朵花
- 【原植物】 植株高 10~40 cm,全株被开展的白毛。根状茎发达,长达 3~8 cm,粗约 0.5 cm,基生叶多数,叶柄长 5~15 cm,基部较宽;叶片卵形,长 3~8 cm,宽 5~7 cm,羽状全裂,各裂片又 2~3 深裂,小裂片披针形,先端浅裂或具缺刻状牙齿,叶片基部心形,表面近无毛,叶背密被毛。花萼近顶部稍弯曲,密被毛,总苞近钟形,长 3~5 cm,掌状深裂,裂片狭倒卵形或近条形,先端三浅裂,背面密被柔毛;花梗长 2~6 cm,有绵毛。萼片 6,长 2~3 cm,宽约 1cm,紫红色,半开展。聚合果球形;瘦果倒卵状长圆形,长约 3 mm,具短柔毛,宿存花柱长约 4 cm,有开展的长柔毛,最先端常无毛。花期 4~5 月;果期 5~6 月。
- 【生境】 于海拔 200~900 m 之间的草地、干山坡、林缘、河岸及灌丛中。
- 【分布】 东北;朝鲜、日本、俄罗斯(远东地区)、蒙古。本地区的各市县。
- 【采制】 春、秋季采挖根,除去泥土,洗净,晒干。
- 【化学成分】 地上部分和根含皂苷、香豆素、有机酸等。新鲜全草含原白头翁素。根含白头翁素、甾甾醇、 β -甾甾醇、常春藤皂苷元、齐墩果酸、乙酰齐墩果酸、无患子皂苷等。
- 【性味功能】 味苦,性寒。有清热,解毒,凉血,止痢的功能。
- 【主治用法】 用于细菌性痢疾、阿米巴痢疾、经闭、血痔、鼻衄及老年性痴呆等。水煎服。虚寒下痢者不宜使用。
- 【用量】 10~30 g。