

当归多糖及大蒜素对小鼠四氯化碳肝损伤作用的比较

郑 敏,徐爱芹,鲍翠玉,吴基良,李立中

郑敏,吴基良,李立中,咸宁医学院药理学教研室 湖北省咸宁市 437100
徐爱芹,咸宁医学院设备处 湖北省咸宁市 437100
鲍翠玉,咸宁医学院内科学教研室 湖北省咸宁市 437100
湖北省卫生厅课题, No.WZ01512
项目负责人:郑敏,437100,湖北省咸宁市温泉桂花路3号,咸宁医学院临床药
学系药理教研室. zhengmin330@sohu.com
电话:0715-8273513
收稿日期:2002-10-07 接受日期:2002-10-22

摘要

目的:观察并比较当归多糖(*angelica sinensis polysaccharide*, ASP)及大蒜素(*allitridi*, Alt)对小鼠四氯化碳(CCL_4)肝损伤的作用。

方法:采用500 mL/L四氯化碳灌胃(0.1 mL/10 g)建立实验性肝损伤模型,分别测定生理盐水对照组(control)、 CCL_4 模型组、当归多糖治疗组(CCL_4 +ASP)、大蒜素治疗组(CCL_4 +Alt)小鼠血清谷丙转氨酶(AST)、谷胱甘肽s-转移酶(GST)活性及肝组织中丙二醛(MDA)含量;并观察各组小鼠体重改变。

结果:与对照组相似,当归多糖治疗组小鼠体重明显增加且显著高于 CCL_4 模型组及Alt治疗组($P < 0.01$);当归多糖及大蒜素均能逆转四氯化碳肝损伤小鼠血清AST及肝组织内MDA的升高(均 $P < 0.01$),而恢复到正常水平,并明显降低肝损伤小鼠血清GST活性($P < 0.01$);与大蒜素相比,当归多糖降低小鼠血清AST及GST活性更为显著($P < 0.01$)。

结论:当归多糖及大蒜素对小鼠四氯化碳肝损伤均有良好的保护作用,当归多糖疗效优于大蒜素。

郑敏,徐爱芹,鲍翠玉,吴基良,李立中. 当归多糖及大蒜素对小鼠四氯化碳肝损伤作用的比较. 世界华人消化杂志 2003;11(3):348-349
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/348.htm>

0 引言

目前,从传统的中药或食物中寻找有效部位或有效成分治疗病毒性肝炎已成为研究热点.当归为我国传统中药,具有多种功效,对其有效成分的研究主要集中于阿魏酸和当归多糖(*angelica sinensis polysaccharide*, ASP);已有实验证明当归煎剂及阿魏酸对多种肝损伤、肝硬化和肝癌有保护作用^[1-9],其机制与抗脂质过氧化及膜稳定功能有关;至于当归多糖(ASP)用于保护肝脏的研究,尚未见报道.已经证明大蒜具有消炎、杀菌、解毒、抗氧化、降血脂等多种药理作用,二烯丙基三硫(*allitridi*, Alt, 俗称大蒜素)则为大蒜中主要的生物

活性成分之一,对乙醇所致肝损伤有保护作用^[10,11].我们利用四氯化碳复制小鼠肝炎模型,观察并比较了ASP和Alt对肝损伤小鼠血清AST、GST活性及肝组织中MDA含量的影响,为其作为护肝药物的应用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康昆明小鼠,体质量18-22 g,由湖北省医科院提供.大蒜素胶囊,湖北五三制药厂生产(批号950610),当归多糖,武汉大学基础医学院药理系制备,1-氯-2,4-二硝基苯(CDNB)及还原型谷胱甘肽(GSH)均为Sigma产品,AST测定试剂盒,购于上海荣盛生物技术有限公司(批号:9906017),其余试剂均为市售分析纯产品.日本岛津UV-3000双波长双光束分光光度计UV-752C紫外可见光分光光度计(上海第三分析仪器厂)。

1.2 方法 健康昆明小鼠禁食24 h称重后随机分成生理盐水对照组(control)、 CCL_4 模型组、大蒜素治疗组(CCL_4 +Alt)和当归多糖治疗组(CCL_4 +ASP).对照组以生理盐水0.1 mL/10 g灌胃,其他三组以500 mL/L CCL_4 花生油按0.1 mL/10 g灌胃复制肝损伤模型.制模后 CCL_4 +Alt组小鼠按20 mg/kg给予1 g/L Alt混悬液0.2 mL/10 g ig, qd \times 7; CCL_4 +ASP组小鼠按500 mg/kg给予25 g/L ASP溶液0.2 mL/10 g ig, qd \times 7;对照组及四氯化碳组同时给予等容积生理盐水灌胃.末次给药前各组小鼠称重,给药后6 h处死小鼠,放血收集血清,并立即剖腹取同一叶肝组织以冰生理盐水洗净,于-30℃冰箱冻存备测.以CDNB为底物,用岛津UV-3000双波长双光束分光光度计测定血清GST活性^[12].按AST测定试剂盒说明书测定血清AST.取小鼠肝组织以冰生理盐水制成10%组织匀浆,用硫代巴比妥酸法测定MDA含量。

统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用F检验,组间两两比较用q检验。

2 结果

2.1 Alt及ASP治疗对肝损伤小鼠体质量的影响 造模1 wk后生理盐水对照组小鼠体质量明显增加; CCL_4 模型组、Alt治疗组体重无明显变化,但均显著低于对照组($P < 0.01$);ASP治疗组体重与对照组相似且明显高于 CCL_4 模型组及Alt治疗组(表1)。

表1 Alt及ASP治疗前后小鼠体重的变化($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	体质量(g)		体质量变化(%)
	治疗前	治疗后	
control	20.2 \pm 0.8	23.2 \pm 1.0	+14.85
CCL ₄	20.3 \pm 0.7	19.8 \pm 1.3 ^a	-2.46
CCL ₄ +Alt	20.1 \pm 0.8	20.6 \pm 1.2 ^a	+2.49
CCL ₄ +ASP	20.2 \pm 0.6	23.0 \pm 1.1 ^{ab}	+13.86

^aP < 0.01, vs control 组; ^bP < 0.01, vs CCL₄ 组; ^cP < 0.01, vs CCL₄+Alt 组

2.2 Alt及ASP对小鼠血清AST、GST的影响 四氯化碳模型组小鼠血清AST、GST活性较对照组显著增加($P < 0.01$), Alt 20 mg/kg有阻抑四氯化碳所致血清AST和GST活性升高的作用(均 $P < 0.01$), 使GST活性降至损伤组的58.8%, AST活性恢复到正常对照组水平; ASP 500 mg/kg亦可明显阻抑四氯化碳所致血清AST和GST活性升高(均 $P < 0.01$), 使GST活性降至损伤组的28%, AST活性降至正常对照以下($P < 0.01$);与Alt组相比, ASP降低血清AST及GST活性更为显著($P < 0.01$)(表2)

表2 Alt及ASP对CCL₄肝损伤小鼠血清GST、AST影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	AST(卡门氏单位)	GST(nmol/min.mL)
control	138 \pm 11	20 \pm 4
CCL ₄	166 \pm 12 ^b	245 \pm 21 ^b
CCL ₄ +Alt	135 \pm 9 ^d	144 \pm 18 ^d
CCL ₄ +ASP	100 \pm 8 ^{bdf}	69 \pm 12 ^{df}

^bP < 0.01, vs control 组; ^dP < 0.01, vs CCL₄ 组; ^fP < 0.01, vs CCL₄+Alt 组

2.3 Alt及ASP对CCL₄肝损伤小鼠肝组织MDA含量的影响 CCL₄肝损伤组小鼠肝组织MDA含量较对照组升高53%($P < 0.01$); Alt及ASP均能明显降低CCL₄引起的肝组织MDA的升高(均 $P < 0.01$), 分别使其降低约30.3%、37.6%, 而达到正常对照水平(表3)

表3 Alt及ASP对CCL₄肝损伤小鼠肝匀浆MDA的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	MDA(nmol/gg)
control	15.4 \pm 0.9
CCL ₄	23.4 \pm 1.5 ^a
CCL ₄ +Alt	16.3 \pm 1.1 ^c
CCL ₄ +ASP	14.6 \pm 1.2 ^{ac}

ggw:每g肝组织湿重

^aP < 0.01, vs control 组; ^cP < 0.01, vs CCL₄ 组

3 讨论

四氯化碳肝损伤为目前国际常用的肝炎模型之一, 其中毒机制主要是四氯化碳进入机体后产生自由基引起膜脂质过氧化, 使膜结构和功能完整性破坏, 从而

引起细胞中毒死亡。

AST主要存在于细胞核和线粒体内, 当肝细胞明显损害时释放入血, 其水平升高表明肝细胞明显变性坏死; GST(谷胱甘肽S-转移酶)在生物转化酶系中属相酶, 参与结合反应, 肝损害时细胞膜完整性破坏, GST可大量释放入血, 致血清GST增高; 汪晖 et al 研究表明, 血清GST活性变化对于多种肝损伤具有诊断性意义, 与肝组织病理改变、血清ALT活性变化之间具有良好的平行关系, 比ALT更灵敏、更特异并具有较高的准确性, 目前已有部分医院将血清GST作为肝功能诊断指标之一; 因此, 我们将血清GST变化作为反映肝损伤程度及药物护肝作用的指标之一。

本实验结果表明, 当归多糖及大蒜素均能对抗CCL₄所致肝损害, 降低血清AST, 大蒜素使之恢复正常, 当归多糖甚而使之下降到正常水平以下; 上升的血清GST也逐渐下降, 且当归多糖逆转血清AST、降低血清GST水平较大蒜素更为显著; 表明二者均有良好的肝细胞膜保护作用, 且当归多糖的作用强于大蒜素。造模后, 当归多糖治疗组小鼠饮食、四肢活动及其他一般状况恢复均较CCL₄模型组及Alt治疗组为快, 治疗1 wk时体质量与生理盐水对照组相似, 且明显高于CCL₄模型组及Alt治疗组, 亦表明当归多糖可明显改善肝损伤小鼠一般状况且优于大蒜素。另外, 我们还发现大蒜素及当归多糖均能明显阻止CCL₄引起的过氧化产物MDA含量的升高, 并使之恢复正常。故此提示: 大蒜素及当归多糖可能通过抑制脂质过氧化过程, 维持细胞膜的完整性, 使肝细胞内AST、GST溢出减少, 血清AST、GST恢复正常, 从而发挥护肝作用; 对当归多糖进一步开发和利用, 其将不失之作为一种良好的护肝新药。

4 参考文献

- 姚欣, 姚希贤, 修贺明, 高君萍, 张玉琢. 活血化淤中药益肝浓缩煎剂对大鼠肝纤维化的作用. 世界华人消化杂志 2002; 10:544-548
- 唐有为, 姚希贤, 修贺明. 益肝煎剂对肝星状细胞增殖的影响. 世界华人消化杂志 2001; 9:347-348
- 汪晖, 彭仁琇. 阿魏酸钠减轻对乙酰氨基酚致小鼠肝损. 中国药理学报 1994; 15:81-83
- 吴东方, 彭仁琇, 汪晖. 阿魏酸钠部分减轻氯化泼尼松引起的小鼠肝脏毒性. 药理学报 1995; 30:801-805
- 李颖, 彭仁琇. 阿魏酸钠和当归醇沉物对免疫性肝损伤的干预作用. 中草药 2000; 31:274-276
- 贺德, 曹绣虎. 联合应用超氧化物歧化酶、阿魏酸钠抗肝缺血再灌注损伤. 中国普通外科杂志 1999; 8:135-137
- 贺德, 曾志良, 曹建华, 彭爱军, 向红霞. 阿魏酸钠抗大鼠肝纤维化. 世界华人消化杂志 2002; 10:240-241
- 朱秀琴, 王国申, 张学军, 赵倩. 中药阿魏酸钠对人EBL-7404肝癌细胞生存性及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 1999; 7:715-716
- 汪晖, 彭仁琇, 王若琨, 孔锐. 阿魏酸钠对乙醇所致小鼠肝脏抗氧化功能改变的拮抗作用. 药理学报 1997; 32:511-514
- 黄杰安, 丁虹. 大蒜素对乙醇性肝损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 1999; 7:427-428
- 汪晖, 彭仁琇, 孔锐, 曾汗高. 大蒜素对乙醇引起肝损伤的拮抗作用. 卫生研究 1998; 27:415-417
- Habig WH, Pabst MJ, Jaka Koby WB. Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249:7130