

## 蛇床子素对四氯化碳诱导小鼠脂质过氧化反应的影响

刘建新, 周青, 周俐, 赵海燕, 连其深

刘建新, 周青, 周俐, 赵海燕, 连其深, 赣南医学院药理学教研室 江西省赣州市 341000  
国家自然科学基金资助项目, No. 30560172  
江西省自然科学基金资助项目, No. 0640005  
2005年江西省中医药科研计划, No. 2005A55  
通讯作者: 刘建新, 341000, 江西省赣州市医学院路1号, 赣南医学院药理学教研室. jianxingliu@yahoo.com.cn  
电话: 0797-8269773 传真: 0797-8269600  
收稿日期: 2007-01-18 接受日期: 2007-02-13

### Influence of Osthole on lipid peroxidation induced by carbon tetrachloride in mice

Jian-Xin Liu, Qing Zhou, Li Zhou, Hai-Yan Zhao, Qi-Shen Lian

Jian-Xin Liu, Qing Zhou, Li Zhou, Hai-Yan Zhao, Qi-Shen Lian, Department of Pharmacology, Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China  
Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30560172, and Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 0640005, and Jiangxi Province Administration of Tradition Chinese Medicine, No. 2005A55  
Correspondence to: Jian-Xin Liu, Department of Pharmacology, Gannan Medical College, 1 Yixueyuan Road, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. jianxingliu@yahoo.com.cn  
Received: 2007-01-18 Accepted: 2007-02-13

### Abstract

**AIM:** To study the anti-lipid peroxidation effect of Osthole during acute hepatic injury induced by carbon tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ ) in mice.

**METHODS:** Forty Kunming mice were randomly and equally divided into normal control group, model group, Osthole-I group (treated with 50 g/kg Osthole) and Osthole-II group (treated with 100 g/kg Osthole). Except those in the normal control group, the mice in the other groups were intraperitoneally injected with 1 g/L  $\text{CCl}_4$  (peanut oil solution). Sixteen hours later, the serum were collected for the detection of superoxide dismutase (SOD) activity and total antioxidation capacity (T-AOC), and the liver tissues were sampled for the measurement of malondialdehyde (MDA) content, nitric oxide (NO) level and T-AOC.

**RESULTS:** In comparison with model group, Osthole at the dose of 50 g/kg markedly en-

hanced the level of NO ( $F = 6.171$ ,  $P = 0.01$ ); however, Osthole at the dose of 100 g/kg significantly decreased MDA content ( $F = 3.547$ ,  $P = 0.04$ ), increased the level of NO ( $F = 3.698$ ,  $P = 0.009$ ) and T-AOC ( $P = 0.000$ ) in liver tissues, and elevated SOD activity ( $F = 4.797$ ,  $P = 0.04$ ) and T-AOC ( $F = 3.103$ ,  $P = 0.02$ ) in serum.

**CONCLUSION:** Osthole has the effect of anti-lipid peroxidation.

**Key Words:** Osthole; Carbon tetrachloride; Lipid peroxidation

Liu JX, Zhou Q, Zhou L, Zhao HY, Lian QS. Influence of Osthole on lipid peroxidation induced by carbon tetrachloride in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(14):1643-1645

### 摘要

**目的:** 研究蛇床子素(Ost)对四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱导小鼠脂质过氧化反应的影响。

**方法:** 40只昆明种小鼠随机平均分为4组: 正常对照组、模型组、Ost治疗1组(50 g/kg)、Ost治疗2组(100 g/kg)。除对照组外, 其余各组腹腔注射1 g/L  $\text{CCl}_4$ 花生油溶液。16 h后分别测定血清SOD和T-AOC及肝组织MDA, NO和T-AOC。

**结果:** 与模型组相比, 50 g/kg Ost显著升高肝组织NO含量( $F = 6.171$ ,  $P = 0.01$ ); 100 g/kg Ost显著降低 $\text{CCl}_4$ 中毒小鼠肝组织中MDA含量( $F = 3.547$ ,  $P = 0.04$ ), 升高NO( $F = 3.698$ ,  $P = 0.009$ )和T-AOC( $P = 0.000$ )以及血清中提高SOD活性( $F = 4.797$ ,  $P = 0.04$ )和T-AOC( $F = 3.103$ ,  $P = 0.02$ )。

**结论:** 蛇床子素有抗脂质过氧化作用。

**关键词:** 蛇床子素; 四氯化碳; 脂质过氧化

刘建新, 周青, 周俐, 赵海燕, 连其深. 蛇床子素对四氯化碳诱导小鼠脂质过氧化反应的影响. *世界华人消化杂志* 2007;15(14):1643-1645  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1643.asp>

### ■背景资料

氧自由基可能是许多病理过程的共同中间环节之一, 体内自由基的生成和清除处于相对平衡, 体内过剩自由基的产生及引发的脂质过氧化反应, 将促进细胞损伤和机体衰老, 并引发多种疾病. 本实验室曾报道蛇床子素的抗氧化作用和肝损伤的保护作用, 本文的目的是进一步肯定蛇床子素对脂质过氧化损伤的保护作用。

# ■创新盘点

本研究发现蛇床子素对肝损伤机体的脂质过氧化物含量、机体抗氧化防御体系的整体状态有不同程度的影响。

## 0 引言

蛇床子素(osthole, Ost)作为一种香豆素广泛存在于当归、白芷、补骨脂、羌活、独活等伞形科植物中,也是这些植物中线型呋喃香豆素的代表,他的化学名为7-甲氧基-8-异戊烯基香豆素(7-methoxy-8-[3-methylpent-2-enyl]coumarin)。我们曾报道Ost具有Ca<sup>2+</sup>拮抗作用和抗炎、抗氧化、抗凝血、肝损伤的保护等作用<sup>[1-6]</sup>。有关其作用机制未见报道,本研究以CCl<sub>4</sub>制备小鼠脂质过氧化损伤模型,通过体内自由基发生体系进一步研究了蛇床子素提取液的抗氧化作用,并对可能的作用机制进行了探讨,进一步肯定蛇床子素对脂质过氧化损伤的保护作用。

## 1 材料和方法

1.1 材料 昆明种小鼠,体质量20±2 g,雌雄兼用,江西省实验动物中心提供。Ost由成都龙泉高科天然药业有限公司提供。实验前用N-2甲基甲酰胺溶解,吐温-80助溶,生理盐水稀释至所需浓度使用。溶剂对照液含N-2甲基甲酰胺:吐温-80:生理盐水等于(1:1:8);丙二醛、一氧化碳、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)试剂盒,由南京建成生物工程研究所提供。丙二醛(MDA)含量用硫代巴比妥酸比色法测定,T-AOC和SOD活性用黄嘌呤氧化酶法测定,NO含量用硝酸还原酶法测定。722N可见分光光度计,上海精密科学仪器有限公司,KDC-2046低速冷冻离心机,合肥科大创新股份有限公司中佳分公司。

1.2 方法 小鼠40只,随机分为对照组、模型组、治疗1组、治疗2组。对照组和模型组均腹腔注射生理盐水10 mL/kg,治疗1组腹腔注射Ost 50 g/kg,治疗2组腹腔注射Ost 100 g/kg,各组均每天给药一次,连续15 d。各组小鼠处死前禁食,自由饮水。除对照组外,其余各组分别于第14天给药后2 h,腹腔注射1 g/L CCl<sub>4</sub>食用油溶液10 mL/kg一次。16 h后断头取血,以8192 g离心5 min,分离血清,分别测定SOD和T-AOC。取出肝脏组织用生理盐水制成10%肝匀浆,测定MDA,NO和T-AOC。具体步骤均按各试剂盒说明操作。

**统计学处理** 使用SPSS11.0统计软件包,所有数据用mean±SD表示,采用方差分析的Post Hoc检验,*P*<0.05为差异有显著性。

## 2 结果

与对照组比较,模型组小鼠肝组织中MDA含量

表 1 各小组肝组织的MDA, NO, T-AOC水平的变化(mean ± SD, *n* = 10)

分组	MDA(nmol/g)	NO(μmol/g)	T-AOC(kU/g)
Control	7.47 ± 1.66 <sup>a</sup>	1.61 ± 0.442 <sup>b</sup>	2.51 ± 0.20 <sup>d</sup>
Model	22.73 ± 14.23	1.01 ± 0.42	1.80 ± 0.64
治疗1组	21.13 ± 20.08	1.33 ± 0.49	2.41 ± 0.62 <sup>a</sup>
治疗2组	10.84 ± 5.61 <sup>a</sup>	1.59 ± 0.35 <sup>b</sup>	2.71 ± 0.38 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01, <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 模型组。

表 2 各小组血清的SOD, T-AOC水平的变化(mean ± SD, *n* = 10)

分组	SOD(μU/L)	T-AOC(kU/L)
Control	444.44 ± 55.89 <sup>b</sup>	24.78 ± 4.50 <sup>b</sup>
Model	219.07 ± 44.18	18.69 ± 5.52
治疗1组	231.82 ± 62.49	23.14 ± 2.57
治疗2组	363.59 ± 74.99 <sup>a</sup>	24.05 ± 6.24 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 模型组。

显著升高,NO、T-AOC水平显著降低(*P*<0.05),血清中的SOD和T-AOC水平也相应降低;治疗蛇床子素高、低浓度组小鼠组织中MDA含量均明显低于模型组(*P*<0.05),NO、T-AOC水平明显高于模型组(*P*<0.05)同时,血清中SOD和T-AOC水平也明显高于模型组。蛇床子素预处理的小鼠在CCl<sub>4</sub>攻击下表现出:肝组织MDA含量有明显抑制,对SOD、NO、T-AOC水平具有显著提高作用,这些达到对照小鼠的水平(表1-2)。

## 3 讨论

氧自由基可能是许多病理过程的共同中间环节之一,自由基学说认为:体内自由基的生成和清除处于相对平衡,若此平衡被破坏,体内过剩自由基的产生及引发的脂质过氧化反应,将促进细胞损伤和机体衰老,并引发多种疾病<sup>[7]</sup>,CCl<sub>4</sub>在体内经肝活化生成多种自由基(如·CCl<sub>3</sub>和·OOCCL<sub>3</sub>等),后者直接作用于质膜上的多不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化反应,生成大量的MDA,可严重损伤细胞并加速细胞和机体衰老<sup>[8]</sup>。另外·CCl<sub>3</sub>还可抑制细胞膜和微粒体膜上钙泵的活性,使Ca<sup>2+</sup>内流增加,造成肝细胞脂质过氧化性损伤,从而引起中毒死亡<sup>[9]</sup>。体内自由基来源分内源性和外源性,肝脏是外源性过氧化物在体内转化和排泄的主要场所。因此,MDA在血清、肝组织中的含量间接反应了脂质过氧化损伤的程度<sup>[10-11]</sup>。SOD是动物机体内重要的抗

氧化酶类, 其作用是清除自由基和过氧化物, 从而降低脂质过氧化物的生成并加速其清除, 减少其对细胞和组织的损伤. T-AOC, 即机体抗氧化防御体系的整体状态, 包括酶促和非酶促两个部分, 前者主要包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽转移酶等, 后者如维生素E、维生素C、胡萝卜素等. 体内T-AOC、SOD活性越高, 自由基清除速度越快<sup>[12]</sup>. NO在不同原因所致的肝损伤中所起作用是不同的. 在CCl<sub>4</sub>诱导小鼠急性肝损伤中, CCl<sub>4</sub>抑制NO的产生可明显地增加肝内的脂质过氧化, 而NO对急性肝损伤则可改善微循环, 维持肝脏血液灌流, 防止血栓形成, 灭活氧自由基<sup>[12]</sup>, 可防止肝细胞凋亡<sup>[13]</sup>, 从而减轻肝脏损伤, 起保护作用.

本实验研究显示, 小鼠经CCl<sub>4</sub>致毒后, 肝组织MDA含量较对照组显著增加, 表明CCl<sub>4</sub>诱发脂质过氧化反应模型复制成功. 而预先采用蛇床子素提取液治疗的小鼠, 肝组织MDA含量较模型组显著降低, NO水平及T-AOC值明显升高, 同时血清中SOD含量及T-AOC水平明显升高. 表明蛇床子素有抗脂质过氧化作用, 其机制可能发生在多个环节: (1)减少自由基、活性氧的生成; (2)改善微循环; (3)增加SOD活性; 提高T-AOC. 从而加速自由基、活性氧的清除. 本实验室曾报道蛇床子素能抑制细胞钙内流, 具有保护受损的细胞作用<sup>[3]</sup>, 但是否在化学物质CCl<sub>4</sub>诱发的肝损伤中通过抑制钙内流这一途径减轻肝肿胀尚须进一步研究.

#### 4 参考文献

- 1 刘建新, 连其深. 蛇床子素的药理学研究进展. 时珍国医国药 2005; 16: 1235-1237
- 2 连其深, 周俐, 叶和杨, 朱遵平, 刘建新, 曾靖. 蛇床子素抗炎作用的实验研究. 赣南医学院学报 1999; 19: 165-168
- 3 周俐, 上官珠, 连其深, 周青, 曾靖. 蛇床子素抗心律失常作用实验研究. 现代应用药学 1996; 13: 11-13
- 4 刘建新, 周俐, 周青, 杨庆春, 张文平. 蛇床子素对小鼠实验性肝损伤的保护作用. 中药药理与临床 2006; 22: 21-22
- 5 周俐, 刘建新, 周青, 眭荣燕. 蛇床子素抗凝血作用. 中药药理与临床 2006; 22: 42-43
- 6 Liu J, Zhang W, Zhou L, Wang X, Lian Q. Anti-inflammatory effect and mechanism of osthole in rats. *Zhong Yao Cai* 2005; 28: 1002-1006
- 7 Liu W, Liu XJ, Yu Q, Zhao J, Lei ZL, Li L. A study on oxidative DNA damage and lipid peroxidation in patients with tuberculous pleurisy. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2003; 26: 781-784
- 8 冯大明, 王双, 唐雅玲, 杨永宗, 朱刚直, 颜迪忠. 水蓼衣提取物对CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1098-1101
- 9 牛晓峰, 贺浪冲, 范特, 李延. 黄珠子草有效成分短叶苏木酚及8, 9-单环氧短叶苏木酚对大鼠肝损伤的保护作用. 中国中药杂志 2006; 31: 1529-1532
- 10 张剑平, 魏红山, 刘顺爱, 郭晶晶, 张黔英, 石小红, 张四平, 刘志英, 冯鑫, 吕洪波. 依那普利对CCl<sub>4</sub>急性肝损伤大鼠抗氧化功能的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2638-2641
- 11 贾凤兰, 赵琦, 张祝琴, 阮明, 邱飞婵, 邱永祥, 李雪婷, 张宝旭. 1, 3-二苯-1, 3-丙二酮对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用. 中国新药杂志 2006; 15: 26-29
- 12 Muscara MN, Wallace JL. Nitric Oxide. V. therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am J Physiol* 1999; 276: G1313-1316
- 13 Li J, Billiar TR. Nitric Oxide. IV. Determinants of nitric oxide protection and toxicity in liver. *Am J Physiol* 1999; 276: G1069-1073

#### ■同行评价

本文作者采用蛇床子素对小鼠预处理, 继用CCl<sub>4</sub>诱导小鼠脂质过氧化损伤, 发现蛇床子素显著降低CCl<sub>4</sub>作用下小鼠肝组织中MDA含量, 升高NO和T-AOC, 以及提高血清中SOD活性和T-AOC. 由此推论, 蛇床子素有抗脂质过氧化作用. 蛇床子素来自一些中草药, 然而其化学结构清楚, 比较容易探索其防治肝损伤的机制, 因而研究方向值得肯定. 研究内容具有实用价值.

电编 郭海丽 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.