

酒肝舒口服液对大鼠酒精性肝损伤的影响

李广胜

(河南中医学院, 河南 郑州 450008)

摘要: 目的: 研究酒肝舒对大鼠酒精性肝损伤的保护作用及探讨相关机制。方法: 采用给大鼠灌胃白酒、橄榄油、吡唑的方法建立动物模型, 通过检测血清中 ALT、AST、MDA、GSH、IL-8 含量的变化, 观察酒肝舒对酒精性肝损伤的防治作用。结果: 本实验结果表明, 模型组大鼠血清中 ALT、AST、MDA、IL-8 含量较正常组显著增高, GSH 含量较正常组显著降低; 给药各组血清中上述指标较模型组有较明显的改善。结论: 酒肝舒能够保肝降酶、抑制过氧化反应、调节 IL-8 含量, 从而达到防治酒精性肝损伤的作用。

关键词: 酒肝舒口服液; 酒精性肝损伤; 大鼠

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2004)05-0048-03

酒肝舒是我院多年临床治疗酒精性肝病的经验方药, 对酒精性肝损伤有良好防治作用。本实验通过给大鼠灌胃白酒、橄榄油、吡唑的方法建立动物模

型, 通过观察血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)、白细胞介素-8(IL-8)含量的改变, 从而进一步验证其药效和防治酒精性肝病的药理作用基础。

收稿日期: 2004-05-21

1 材料与方法

1.1 药物与试剂酒肝舒口服液 由葛根、柴胡、丹参、山楂、泽泻、白芥子等药物组成。棕红色液体,每 mL 相当于原生药 2g,本院制剂室生产,批号:0110203。葛花解醒汤:系解酒之古方,其组成与剂量按《兰秘藏》记载,水煎浓缩成含生药 1.6g/mL。吡唑: sigma 公司制造,批号: 20010730102。ALT、AST、MDA 试剂盒:均由南方建成生物工程研究所提供,批号 20011012351; 20010806252; 20010704151; 20011028123; IL-8 试剂盒:北京东亚免疫技术研究所提供,批号: 20010205137。

1.2 动物与分组 选取健康 Wistar 雄性大鼠 60 只,体重 180~ 200g,由河南医科大学实验动物中心提供。随机分成 6 组,每组 10 只,即正常对照组、模型对照组、酒肝舒高剂量组、酒肝舒中剂量组、酒肝舒低剂量组、葛花解醒汤组。

1.3 造模与给药方法 正常对照组灌胃给以等容量的生理盐水,其余各组大鼠均参考文献^[1]造模:每日上午 8 点灌胃白酒、橄榄油、吡唑的混合液 1 次。酒的摄入量为 8~ 12g/kg/d,其用量随时间延长而递增,即第 1 周为 8g,第 2 周为 10g,第 3 周起为 12g,以后继续维持此量,直至实验结束;吡唑的摄入量为 27.2mg/kg/d;橄榄油的摄入量为 2mL/kg/d。连续灌胃 4 周。造模同时,酒肝舒高、中、低剂量组,葛花解醒汤组分别按 0.8、0.4、0.2、0.32g/kg 的剂量灌胃给药。正常对照组、模型对照组给以等容量生理盐水灌胃。

1.4 取材及检测方法 剖杀前 12h 禁食,不断水。于末次给药后 24h 麻醉,腹主动脉取血,3500 转/min 离心 15min 后制备血清,按要求保存待检。ALT、AST、MDA、GSH,按试剂盒说明书用比色法测定。IL-8 按试剂盒说明书用放射免疫法测定。

2 结果

2.1 动物一般状况观察 模型组大鼠实验开始 2 周内,每次灌混合液后即兴奋,在笼内奔跑,甚则相互撕咬,逐渐行走不稳,四肢瘫软,酣睡。随着造模时间延长,灌胃后兴奋已不明显,很快酣睡,酣睡时间从实验开始时的 1~ 2h 逐渐延长至 5h 左右;大便稀软不成形,毛色渐无光泽,体重明显比正常组低,精神萎靡不振,食量明显减少。而酒肝舒高、中、低剂量组及葛花解醒汤组一般状况优于模型组,尤其是酒肝舒高剂量组的大鼠状态随用药时间延长而明显改善。实验过程中模型组大鼠死亡 2 只。

2.2 对酒精性肝损伤大鼠血清 ALT、AST 含量的影响 模型组大鼠血清中 ALT、AST 的含量均较正常对照组明显升高($P < 0.01$),AST 升高尤为明显;各给药组血清中 ALT、AST 的含量均低于模型组,差异显著;酒肝舒高剂量组对 ALT、AST 的改善作用优于葛花解醒汤组;且酒肝舒的作用呈明显的量效关系。见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 ALT、AST 含量比较(mol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	ALT	AST
正常对照组	10	25.88 $\pm$ 6.22	58.95 $\pm$ 17.21
模型对照组	8	69.79 $\pm$ 9.31 ³⁾	253.72 $\pm$ 21.37 ³⁾
酒肝舒高剂量组	10	29.89 $\pm$ 10.72 ²⁾	110.87 $\pm$ 15.49 ²⁾
酒肝舒中剂量组	10	40.26 $\pm$ 8.39 ¹⁾	147.63 $\pm$ 25.36 ¹⁾
酒肝舒低剂量组	10	45.23 $\pm$ 6.37 ¹⁾	161.82 $\pm$ 21.95 ¹⁾
葛花解醒汤组	10	47.65 $\pm$ 9.29 ¹⁾	153.10 $\pm$ 22.39 ¹⁾

注:与模型组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$,与正常组比较: ³⁾ $P < 0.01$ (下同)。

2.3 对酒精性肝损伤大鼠血清中 GSH、MDA 含量的影响 模型组大鼠血清中 MDA 的含量明显升高,GSH 的含量明显降低,与正常组比较,差异极显著($P < 0.01$);各给药组大鼠血清中 MDA 的含量较模型组显著降低,而 GSH 的含量则明显升高,表明酒肝舒可降低乙醇所致血清 MDA 含量的升高,扭转乙醇所致血清 GSH 活性的降低,且有剂量依赖趋势。见表 2。

表 2 各组大鼠血清中 GSH、MDA 含量比较(mol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	GSG	MPA
正常对照组	10	39.63 $\pm$ 9.53	3.22 $\pm$ 1.21
模型对照组	8	8.91 $\pm$ 4.52 ³⁾	9.27 $\pm$ 1.24 ³⁾
酒肝舒高剂量组	10	52.91 $\pm$ 15.12 ²⁾	4.55 $\pm$ 2.21 ²⁾
酒肝舒中剂量组	10	38.88 $\pm$ 18.33 ²⁾	5.40 $\pm$ 0.75 ²⁾
酒肝舒低剂量组	10	39.16 $\pm$ 11.71 ²⁾	5.48 $\pm$ 0.84 ²⁾
葛花解醒汤组	10	39.16 $\pm$ 11.71 ²⁾	5.48 $\pm$ 0.84 ²⁾

2.4 酒肝舒对酒精性肝损伤大鼠血清中 IL-8 含量的影响 实验结果表明,模型组大鼠血清中 IL-8 含量较正常组明显升高,差异显著($P < 0.01$):而各给药组大鼠血清中 IL-8 含量低于模型组。

表 3 各组大鼠血清中 IL-8 含量的比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	ALT(μL)
正常对照组	10	0.44 $\pm$ 0.19
模型对照组	8	1.49 $\pm$ 0.17 ³⁾
酒肝舒高剂量组	10	0.54 $\pm$ 0.18 ²⁾
酒肝舒中剂量组	10	0.77 $\pm$ 0.23 ¹⁾
酒肝舒低剂量组	10	0.89 $\pm$ 0.38 ¹⁾
葛花解醒汤组	10	0.76 $\pm$ 0.22 ¹⁾

3 讨论

祖国医学认为,酒精性肝损伤多由酒毒蕴积、湿热熏蒸肝胆所致,且无论从病因、病理分析,都存在着气滞、血瘀、痰凝的病理机制,其治疗当以化解酒毒、清利湿热、理气活血为主。酒肝舒方首先针对酒毒,运用化解酒毒之葛根为主。宗其病机,标本兼治,用柴胡疏肝理气,丹参、山楂活血化瘀;泽泻、白芥子渗湿化痰。现代药理研究证实,葛根能促进乙醇在肝细胞内的代谢,减少肝细胞损伤;柴胡、山楂、泽泻具有降血脂、抗脂肪肝作用;丹参能改善肝脏血流灌注,抗肝纤维化。临床观察表明,本方能明显改善酒精性肝损伤患者的症状、体征及相关理化检验指标。

血清中转氨酶的升高,在一定程度上反映了肝细胞损伤、坏死、痰凝的病理机制程度。本研究表明,酒肝舒可明显降低酒精性肝损伤大鼠血清中 ALT、AST 的含量,显示该方有良好的保护肝细胞作用。

乙醇及其代谢产物乙醛通过增加毒性氧或破坏氧自由基解毒的正常保护机制,耗竭肝内 GSH 的含量,从而导致肝细胞膜流动性降低,线粒体、微粒体功能下降,诱发肝细胞坏死、肝纤维化形成等多种病

理效应的发生。酒肝舒口服液可升高 GSH 水平,降低 MDA 的生成并呈明显的剂量依赖性,表明酒肝舒可抑制脂质过氧化反应,阻止 GSH 的耗竭,提高 GSH 活性,从而阻断乙醇对肝细胞的过氧化损伤。

IL-8 是一种刺激中性粒细胞趋化和释放溶酶的细胞因子。酒精性肝病时,肝细胞应答 TNF- α 而释放 IL-8,进而介导肝细胞的炎性损伤。血清中 IL-8 水平还能反映酒精性肝病的严重程度^[2]。本实验表明,酒肝舒口服液可降低血清中 IL-8 水平,这可能也是酒肝舒防治酒精性肝损伤的作用机制之一。

综上所述,酒肝舒口服液具有保肝降酶、抑制脂质过氧化反应,通过调节 IL-8 的含量而部分阻断酒精性肝病的炎症反应。

参考文献:

- [1] 汤福金, 贵长恩, 王德福. 小柴胡汤对大鼠酒精性肝损伤的防护作用. 中国中西医结合肝病杂志[J]. 1994; 4(3): 19-21.
- [2] Huang YS, Chan CY, Wu Jc, et al. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival [J]. J Hepatol, 1996, 24(4): 377-384.