

- evaluation of protective agents[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(4): 377-387.
- [5] 汶医宁. 中西医结合治疗慢性充血性心力衰竭 50 例[J]. 陕西中医学院学报, 2002, 25(3): 19-20.
- [6] 李梅秀, 田国忠, 欧叶涛, 等. 大鼠阿霉素慢性心衰模型的制备与心衰指标的判定[J]. 解剖学研究, 2005, 27(3): 176-178.
- [7] 单书健, 陈子华. 古今名医临证金鉴-心悸怔忡卷[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 11.
- [8] Maeda A, Honda M, Kuramochi T, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: Diastolic cardiac myocyte dysfunction as a result of impaired calcium handling in isolate cardiac myocyte[J]. Jpn Circ, 1998, 62(7): 505-511.
- [9] 杜先华, 杨芳炬. 中药对心肌细胞凋亡的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(6): 406-408.
- [10] 吴发宝, 陈希元. 黄芪药理作用研究综述[J]. 中药材, 2004, 27(3): 232-234.
- (收稿日期: 2011-11-27)
(本文编辑: 秦楠)

复方芪术汤对四氯化碳致大鼠肝纤维化的影响研究

陆云飞 陈晓蓉 刘成

【摘要】 目的 探讨复方芪术汤对四氯化碳(CCl_4)致大鼠肝纤维化药效的干预作用。**方法** Wistar 雄性大鼠 30 只, 随机分为正常组 10 只和四氯化碳处理组(20 只), 四氯化碳 1 ml/kg, 每周 2 次腹腔注射, 正常组注射等量的生理盐水。造模的第 8 周, 四氯化碳处理组大鼠随机分为复方芪术汤组和模型组, 每组 10 只。在继续造模的同时, 复方芪术汤组给予 70 千克成人的 10 倍量灌胃, 模型组给予等量的生理盐水灌胃, 给药 4 周。12 周末处死全部大鼠, 留取肝组织样本和血清, 测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)。**结果** 四氯化碳造模 12 周, 模型组血清 ALT、AST 活性显著升高; ALB 含量显著下降。血清 TBil 含量显著升高。与模型组相比, 复方芪术汤组大鼠血清 ALB 含量显著升高, 血清 ALT 和 AST 活性显著降低($P < 0.01$)。但复方芪术汤对血清 TBil 降低不明显。病理组织学显示, 模型组假小叶形成, 肝脏纤维化程度分级均为 2、3 级; 复方芪术汤干预组肝小叶结构不同程度被破坏, 肝脏纤维化程度分级大部分在 1、2 级。**结论** 复方芪术汤可以显著改善大鼠肝功能, 对 CCl_4 引起的慢性肝纤维化大鼠有很好的降低肝纤维化程度的作用。

【关键词】 复方芪术汤; 四氯化碳; 肝纤维化; 大鼠

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.05.007

Therapeutic effects of Compound Qizhu Decoction on carbon tetrachloride (CCl_4)-induced liver fibrosis in rats LU Yun-fei, CHEN Xiao-rong, LIU Cheng. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

Corresponding author: LU Yun-fei, E-mail: luyunfei200@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effects of Compound Qizhu decoction on carbon tetrachloride (CCl_4)-induced liver fibrosis in rats. **Methods** 30 Wistar male rats were randomly divided into normal group (10) and CCl_4 -treated group (20), CCl_4 (1 ml/kg) was administrated

基金项目: 财政部、国家中医药管理局 2009 年中医药行业科研专项(200907001-1)

作者单位: 201508 上海市公共卫生临床中心中医科

作者简介: 陆云飞(1978-), 硕士, 主治医师。研究方向: 中医药治疗感染性疾病。E-mail: luyunfei200@126.com

建议参考文献标引格式:

陆云飞, 陈晓蓉, 刘成. 复方芪术汤对四氯化碳致大鼠肝纤维化的影响研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(5): 346-349.

intraperitoneal to CCl_4 -treated rats for twice a week for 12 weeks. The normal group injected the same amount of saline. At the first day of the 8 th, the CCl_4 rats were randomly divided into Compound Qizhu decoction group (10) and model group ($n=10$). Both groups continued to receive weekly CCl_4 treatment for another 4 weeks in addition to daily administration of either saline or Compound Qizhu decoction, the model group given the same amount of saline. All rats were sacrificed at the 12 weeks. **Results** Compared with normal rats, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity and total bilirubin (TbIL) in the serum was significantly increased in the 12 weeks model rats ($P<0.01$), the albumin (ALB) content decreased remarkably ($P<0.01$). Compared with model group, ALB content significantly increased in the Compound Qizhu decoction rats, and ALT and AST activity was significantly decreased ($P<0.01$), Compound Qizhu decoction could decrease TBil content in the serum but there were not significant ($P>0.05$). Compared to 12 weeks CCl_4 rats, hepatic pathological changes and liver functions were improved significantly in Compound Qizhu decoction. **Conclusions** Compound Qizhu decoction exerts significant inhibition on CCl_4 -induced cirrhosis formation in rats.

【Key words】 Compound Qizhu decoction; CCl_4 ; Liver fibrosis; Rat

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生,导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程。因该病以“胁部胀痛”、“胁下积块”等为主要临床表现,具有中医瘀血或积聚痞块的特征,可归属于“积聚”等病的范畴。其主要病因病机为正虚血瘀,基于此理论,选择具有“健脾益气、活血化瘀”治法的复方芪术汤为代表,观察其对四氯化碳肝纤维化大鼠的干预作用。

1 材料与方法

1.1 动物

Wistar 雄性大鼠 30 只,清洁级,体重(180 ± 20)g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,生产许可证号: SCXK (沪) 2007-0006。上海市公共卫生临床中心实验动物中心恒温饲养,自由饮食、造模和观察。

1.2 药物与试剂

复方芪术汤由黄芪 30 g、党参 15 g、茯苓 15 g、甘草 6 g、赤芍 15 g、白芍 15 g、丹皮 15 g、丹参 15 g、紫草 15 g 组成,所含的生药均购自上海华宇药业有限公司,有明确的原产地,经生药学专家鉴定为正品,按照原方比例和制法由上海中医药大学中药制剂中心一次制备干燥后冷藏。

1.3 肝硬化模型制备

50% 的四氯化碳 (CCl_4) 橄榄油溶液 1 ml/kg 剂量腹腔注射,每周 2 次,共 12 周。

1.4 分组与给药

随机取 10 只大鼠作为正常对照组,20 只大鼠造模,造模 8 周末,20 只模型大鼠随机分为模型组和复方芪术汤组,每组 10 只。复方芪术汤干预组于

继续造模的同时按成人(70 kg)体重用量的 10 倍,以 10 ml/kg 大鼠体重的容量灌胃给药(每 g 含生药 6.39 g),每日 1 次,连续 4 周。

1.5 样品采集和处理

实验 12 周末处死全部大鼠,用 7% 水合氯醛腹腔注射麻醉后,仰卧位固定,打开腹腔,观察肝脾的色、质、形态等情况。经下腔静脉采血,摘取肝脾,称重,自肝右叶切取 10 cm×0.8 cm×0.3 cm 肝组织 1 块,10% 中性福尔马林固定,脱水、包埋,进行 HE 染色及天狼星红染色,观察肝组织病理变化及肝组织胶原增生程度。血液 4℃ 静置 3 小时后,3000 转/分离心 30 分钟,分离血清,检测肝功能指标。

1.6 观察指标

1.6.1 一般情况 包括大鼠的死亡情况,体重、肝脏大体形态等。

1.6.2 观察肝组织病理情况 10 倍镜下随机取 4 个视野,参照参考文献方法^[1]镜下检查肝组织损伤情况,将肝纤维化分为 5 个等级:“0”表示无纤维化;“1”表示汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化;“2”表示汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;“3”表示纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;“4”表示早期肝硬化。

1.6.3 血清肝功能检测 肝功能指标谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 活性及白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TbIL) 含量均由上海市公共卫生临床中心检验科检测。

1.7 统计方法

计量资料以 SPSS 18.0 中的 ANOVA 程序进行单因素方差分析,等级资料采用 Riddit 分析。

陆云飞, 陈晓蓉, 刘成. 复方芪术汤对四氯化碳致大鼠肝纤维化的影响研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(5): 346-349.

表 2 复方芪术汤对 CCl₄ 大鼠肝功能的影响

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBiL(mg/dl)
正常组	10	32.99±7.06 ^b	95.15±31.51 ^b	42.57±3.95 ^b	0.28±0.09 ^b
模型组	7	1195.86±178.08 ^a	2303.74±189.69 ^a	14.97±1.66 ^a	12.71±3.45 ^a
复方芪术汤组	9	112.50±183.33 ^b	137.03±148.44 ^b	26.17±2.00 ^b	10.76±0.71

注:与正常大鼠相比,^a*P*<0.01,与模型组相比,^b*P*<0.01。

此,抗肝纤维化是慢性肝病的重要治疗措施。传统中医学并无肝纤维化概念,多属于“癥瘕”“积聚”“胁痛”“臌胀”等范畴。肝纤维化的基本证候病机为正虚血瘀^[1,2]。李东垣在《医学发明》中指出:“血者,皆肝之所主,恶血必归于肝,不问何经之伤,必留胁下。”《临证指南医案》也认为“初病在气,久病入血”。因此,中医药防治肝纤维化不仅要活血化瘀,还应重视益气扶正,攻补兼施。多项研究表明,益气化瘀类中药对肝纤维化具有良好的防治作用^[3-5]。

上海市公共卫生临床中心在肝硬化诊治中,认为“虚损致瘀”,临床以复方芪术汤扶助正气为主,兼以活血化瘀,取得良好疗效。该复方以黄芪补气健脾为君,臣以党参、茯苓健脾益气,佐以赤芍、白芍、丹皮、丹参、紫草活血化瘀通络,使以甘草,调和诸药,共奏扶正祛邪的作用。

四氯化碳肝硬化模型是一种经典的肝硬化模型,模型具有稳定、死亡率低等特点,广泛应用于肝硬化实验研究,是一种良好的研究载体。中医药对 CCl₄造成的肝损伤及肝纤维化具有较好的防治作用^[6,7]。李成浩等^[8]研究认为黄芪提取物具有明显的保肝及抗纤维化作用,时磊等^[9]观察芪术颗粒可通过下调实验大鼠肝脏血管内皮生长因子(VEGF) mRNA 的表达来抑制肝纤维化的发生,并通过调控 Ang-1、Ang-2/Tie-2 mRNA 的表达,阻断肝窦毛细血管化的形成而减少肝纤维化的产生^[10]。本研究药效表明:复方芪术汤可以显著改善大鼠肝功能,对 CCl₄引起的慢性肝纤维化大鼠有很好的降低肝纤维化程度的作用。从以方测证,以效测因的角度也证实了肝硬化“虚损生积”的理论,故肝硬化的治疗应该标本同治,在活血化瘀的同时不能忽略顾护正

气。从现代研究水平来看,虽然复方芪术汤的良好作用疗效,但药物组成众多,哪一味中药在起关键作用,至今不明确,也是本课题组下一步研究的主要方向。

参 考 文 献

[1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 866-870.

[2] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 373-389.

[3] 黄和贤, 曹文富. 益气、化瘀类中药及其伍用防治肝纤维化的实验及临床研究现状[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1289-1291.

[4] 程明亮, 周明玉. 中医药防治肝纤维化[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2761-2765.

[5] 陆雄, 刘平, 刘成海, 等. 扶正化瘀方促进二甲基亚硝胺肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化逆转作用的实验研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(2): 136-139.

[6] Lin KJ, Chen JC, Tsauer W, et al. Prophylactic effect of four prescriptions of traditional Chinese medicine on alpha-naphthylisothiocyanate and carbon tetrachloride induced toxicity in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(12): 1159-1167.

[7] Yang FR, Fang BW, Lou JS. Effects of Haobie Yangyin Ruanjian Decotion on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(12): 1458-1464.

[8] 李成浩, 张红英. 黄芪提取物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 217-220.

[9] 时磊, 刘绍能, 李敏, 等. 芪术颗粒对大鼠肝纤维化形成过程中 VEGF 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(36): 3675-3678.

[10] 刘绍能, 时磊, 李敏, 等. 芪术颗粒对肝纤维化模型大鼠 Ang-1、Ang-2/Tie-2 的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(24): 2495-2498.

(收稿日期: 2012-02-13)

(本文编辑: 刘群)