

## 2个产地赶黄草对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用

覃俊媛<sup>1</sup>, 谢晓芳<sup>1,2\*</sup>, 杨雪<sup>1</sup>, 高继海<sup>1,2</sup>, 代良萍<sup>1,2</sup>, 彭成<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 610075; 3. 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 610075)

**摘要:** **目的** 比较2个产地赶黄草对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用。**方法** 将大鼠随机分为正常对照组, 模型对照组, 联苯双酯组(200 mg/kg), 古蔺赶黄草高、中、低剂量组(16.7、8.4、4.2 g/kg), 巴中赶黄草高、中、低剂量组(16.7、8.4、4.2 g/kg), 每日灌胃1次, 连续5 d。然后, 腹腔注射四氯化碳以建立大鼠急性肝损伤模型, 测定肝、脾、胸腺脏器系数, 检测血清肝功能、肝组织中丙二醛(MDA)含有量、还原型谷胱甘肽(GSH)及超氧化物歧化酶(SOD)活性。**结果** 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠肝系数显著升高, 胸腺系数、脾系数显著降低, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 肝组织MDA含有量升高, SOD、GSH活性降低; 与模型对照组比较, 联苯双酯组、古蔺赶黄草各剂量组均可明显降低血清AST、ALT、TBIL水平和肝组织MDA含有量, 并升高肝组织SOD、GSH活性( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 但巴中赶黄草各剂量组对肝功能指标均无显著影响( $P > 0.05$ )。**结论** 古蔺赶黄草对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用优于巴中赶黄草。

**关键词:** 赶黄草; 古蔺; 巴中; 四氯化碳; 急性肝损伤

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2018)07-1592-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.031

赶黄草又名扯根菜, 俗名山黄鳢、水杨柳、水泽兰, 为虎耳草科扯根菜属植物扯根菜 *Penthorum chinense* Pursh 的干燥地上部分<sup>[1]</sup>, 一般于秋后割取全草, 是苗族民间治疗肝病的经验方, 称之为“神仙草”, 作为中药时以“扯根菜”之名始载于《救荒本草》, 目前尚未被《中国药典》收载, 而作为地方药材收载于四川、贵州、湖南的地方标准。它具有清热解暑、退黄化湿、活血散瘀、利水消肿、活血、平肝、健脾、祛黄疸之功效, 临床上常用于治疗黄疸、水肿、经闭、血崩、带下、跌打损伤, 以及各型肝炎、胆囊炎、脂肪肝等<sup>[2]</sup>, 具有抗酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝、抗肝纤维化、抗药物性肝损伤等保肝作用<sup>[3-6]</sup>。

赶黄草主要分布在我国华北、华东、中南及陕西、四川、贵州各地, 人工栽培以四川省泸州市古蔺县为道地产区, 在巴中地区也有栽培。林淑芬等<sup>[7]</sup>应用 ISSR 分子标记方法标记7个不同来源赶黄草, 进行DNA分子水平评价, 发现四川居群内遗传变异较小。本实验拟采用腹腔注射四氯化碳诱导的大鼠急性肝损伤模型, 比较古蔺、巴中赶黄草对肝脏的保护作用。

### 1 材料

1.1 药材 古蔺、巴中赶黄草分别采自四川省泸州市古蔺县桂花乡、巴中市平昌县元石乡, 经成都中医药大学生药

学教研室李敏教授鉴定为正品。实验前, 取2个产地赶黄草各500 g切碎, 加水煎煮3次, 第1次加10倍量水浸泡0.5 h, 第2、3次加8倍量水煎煮2 h, 合并煎液, 浓缩成3 g/mL, 纯水配制成0.42、0.84、1.67 g/mL, 备用。

1.2 动物 SPF级SD大鼠, 雌雄各半, 体质量(180 ± 20) g, 由四川省中医药科学院实验动物中心提供, 动物生产许可证号SCXK(川)2013-19。

1.3 试剂 联苯双酯滴丸(万邦德制药集团股份有限公司, 批号A02150311), 使用前蒸馏水配成200 mg/mL混悬液。四氯化碳(成都市科龙化工试剂厂, 批号2014061301), 用大豆油配成40%溶液, 现配现用; 水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂, 批号2015090602), 0.9%生理盐水配制成10%溶液; 0.9%生理盐水(四川科伦药业股份有限公司, 批号B16051903); 大豆油(浙江田雨山药用油有限公司提供, 批号20140702); 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)测定试剂盒均购自中生北控生物科技股份有限公司, 批号130471、120521; 总胆红素(TBIL)测定试剂盒购自四川迈克生物科技股份有限公司, 批号0217011; 丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)、总超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, 批号20170309、

收稿日期: 2017-07-14

基金项目: 四川省中医药管理局重点项目(2017ZY001)

作者简介: 覃俊媛(1995—), 女, 研究方向为中药学。Tel: 18482124633, E-mail: 844234776@qq.com

\*通信作者: 谢晓芳(1983—), 女, 博士, 副研究员, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: xxfl4544@163.com

彭成(1964—), 男, 教授, 研究员, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: pengchengchengdu@126.com

20170309、20170309。

1.4 仪器 AU5400 全自动生化分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司); Varioskan 高级多功能酶标仪 (美国 Thermo 公司); TD24-WS 台式低速离心机 (湘仪离心机仪器有限公司); LD600-1 电子天平 (沈阳龙腾电子有限公司)。

## 2 方法

2.1 分组、给药及造模 取大鼠 72 只,待适应环境后将按体质量随机分为正常对照组,模型对照组,联苯双酯滴丸组 (200 mg/kg),古蔺赶黄草低、中、高剂量组 (4.2、8.4、16.7 g/kg),巴中赶黄草低、中、高剂量组 (4.2、8.4、16.7 g/kg),每组 8 只,从第 1 天起各组大鼠灌胃相应药液,每日 1 次,给药量 10 mL/kg,连续 5 d,于第 5 天给药 2 h 后进行肝损伤造模<sup>[8-9]</sup>。除正常对照组外,其余各组大鼠均腹腔注射 40% 四氯化碳大豆油溶液 (3 mL/kg),正常对照组给予相应体积大豆油。

2.2 指标检测 造模后大鼠禁食不禁水 12 h,称定质量,然后按 3 mL/kg 剂量腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,腹主动

脉取血,3 000 r/min 离心 10 min,制备血清,全自动生化分析仪测定 ALT、AST、TBIL 水平,随后立即解剖大鼠,剖取肝脏、胸腺和脾称湿重,计算脏器系数 [(脏器湿重/体质量) × 100%]。同时,每只大鼠取肝组织 300 mg 左右,冰水浴匀浆后,匀浆液用于测定 SOD、GSH 活性和 MDA 含有量。

2.3 统计学分析 数据采用 SPSS 19.0 软件处理,计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

3.1 赶黄草对大鼠脏器系数的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠肝系数明显升高 ( $P < 0.01$ ),胸腺、脾系数明显降低 ( $P < 0.05$ );与模型对照组比较,联苯双酯组肝系数明显降低,胸腺、脾系数明显升高 ( $P < 0.05$ ),古蔺、巴中赶黄草低剂量组也可明显降低肝系数 ( $P < 0.05$ ),同时各剂量组对胸腺、脾系数有升高趋势。见表 1。

表 1 赶黄草对大鼠脏器系数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	肝系数/%	胸腺系数/%	脾系数/%
正常对照组	-	3.24 ± 0.17	0.20 ± 0.02	0.31 ± 0.05
模型对照组	-	4.66 ± 0.50 <sup>###</sup>	0.14 ± 0.02 <sup>###</sup>	0.21 ± 0.06 <sup>#</sup>
联苯双酯组	200 mg/kg	4.38 ± 0.43 <sup>*</sup>	0.15 ± 0.03 <sup>*</sup>	0.23 ± 0.05 <sup>*</sup>
古蔺赶黄草低剂量组	4.2	4.29 ± 0.17 <sup>*</sup>	0.16 ± 0.03	0.26 ± 0.26
古蔺赶黄草中剂量组	8.4	4.35 ± 0.24	0.15 ± 0.03	0.26 ± 0.02
古蔺赶黄草高剂量组	16.7	4.40 ± 0.28	0.16 ± 0.02	0.20 ± 0.06
巴中赶黄草低剂量组	4.2	4.31 ± 0.25 <sup>*</sup>	0.17 ± 0.03	0.21 ± 0.02
巴中赶黄草中剂量组	8.4	4.37 ± 0.21	0.15 ± 0.03	0.22 ± 0.04
巴中赶黄草高剂量组	16.7	4.39 ± 0.37	0.15 ± 0.02	0.24 ± 0.04

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>###</sup> $P < 0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$

3.2 赶黄草对肝损伤大鼠肝功能的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠 ALT、AST、TBIL 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ );与模型对照组比较,古蔺赶黄草各剂量组可

明显降低 AST 水平,高、低剂量组还可明显降低 ALT、TBIL 水平 ( $P < 0.05$ ),而巴中赶黄草各剂量组对上述肝功指标均无明显作用 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 赶黄草对大鼠肝功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	TBIL/(μmol·L <sup>-1</sup> )
正常对照组	-	24.38 ± 6.696	97.00 ± 27.37	0.94 ± 0.11
模型对照组	-	1 090.25 ± 554.53 <sup>###</sup>	1 104.25 ± 372.18 <sup>###</sup>	3.87 ± 3.48 <sup>###</sup>
联苯双酯组	200 mg/kg	434.50 ± 264.66 <sup>**</sup>	1 052.25 ± 460.56	2.85 ± 2.29
古蔺赶黄草低剂量组	4.2	318.88 ± 318.88 <sup>*</sup>	673.63 ± 190.68 <sup>*</sup>	1.45 ± 0.41 <sup>*</sup>
古蔺赶黄草中剂量组	8.4	627.63 ± 261.44 <sup>**</sup>	976.38 ± 349.50	1.73 ± 0.70
古蔺赶黄草高剂量组	16.7	505.50 ± 486.77 <sup>*</sup>	668.25 ± 442.76 <sup>*</sup>	1.43 ± 0.71 <sup>*</sup>
巴中赶黄草低剂量组	4.2	936.50 ± 553.88	1 215.50 ± 395.14	4.12 ± 5.17
巴中赶黄草中剂量组	8.4	1 173.00 ± 781.32	897.25 ± 476.68	3.00 ± 1.80
巴中赶黄草高剂量组	16.7	670.79 ± 557.72	875.75 ± 482.31	2.21 ± 1.01

注:与正常对照组比较,<sup>###</sup> $P < 0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

3.3 赶黄草对大鼠 SOD、GSH 活性和 MDA 含有量的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠 SOD、GSH 活性降低,MDA 含有量增加,但差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );与模型对照组比较,古蔺赶黄草高、低剂量组

MDA 含有量明显减少,高、中剂量组 GSH 活性明显增加,而巴中赶黄草各剂量组 MDA 含有量明显减少,高、中剂量组 GSH 活性明显升高 ( $P < 0.05$ );各给药组有升高肝组织 SOD 活性趋势。见表 3。

表3 赶黄草对大鼠 SOD、GSH 活性和 MDA 含有量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mg prot <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mg <sup>-1</sup> )	GSH/(μmol·g <sup>-1</sup> )
正常对照组	—	144.34 ± 80.17	1.48 ± 0.47	392.56 ± 93.02
模型对照组	—	113.55 ± 27.78	2.47 ± 3.52	311.81 ± 66.93
联苯双酯组	200 mg/kg	126.20 ± 16.99	0.87 ± 0.16*	431.70 ± 53.31*
古蔺赶黄草低剂量组	4.2	127.06 ± 26.99	1.06 ± 0.12*	391.54 ± 38.69
古蔺赶黄草中剂量组	8.4	122.66 ± 39.63	1.33 ± 0.30	461.7 ± 204.82**
古蔺赶黄草高剂量组	16.7	126.24 ± 18.73	1.16 ± 0.32*	410.69 ± 71.81*
巴中赶黄草低剂量组	4.2	114.56 ± 17.08	1.07 ± 0.29*	390.49 ± 88.77
巴中赶黄草中剂量组	8.4	127.73 ± 26.88	0.88 ± 0.12*	418.43 ± 42.27*
巴中赶黄草高剂量组	16.7	114.48 ± 22.55	1.14 ± 0.36*	429.81 ± 78.21*

注:与模型对照组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01

#### 4 讨论与结论

本实验采用四氯化碳建立大鼠肝损伤模型,该化合物经色素细胞 P<sub>450</sub> 代谢后可引发膜系统发生脂质过氧化反应,改变细胞膜结构和功能,肝细胞遭到破坏时可使细胞内 AST、ALT 等酶外泄,肝细胞分泌胆红素异常,从而导致血清中 AST、ALT 水平增高,常作为肝功能的临床检查指标<sup>[9-11]</sup>。MDA 是脂质过氧化反应的最终产物,可破坏细胞膜结构,导致细胞坏死,其在体内含有量的高低反映了机体细胞膜质的过氧化程度<sup>[12]</sup>; SOD 可清除机体内氧自由基; GSH 是一种内源性抗氧化剂,通过检测肝组织中 SOD、GSH 活性可反映机体清除氧自由基的能力,以及毒物对肝脏的损伤情况<sup>[13-14]</sup>。本实验显示,模型对照组大鼠血清 AST、ALT、TBIL 水平均显著升高,而肝组织 MDA 含有量显著增加, GSH、SOD 活性显著下降,表明模型大鼠肝功能受损,肝组织受到氧化损伤,即造模成功。

周世清等<sup>[15]</sup>发现,赶黄草乙醇提取物(浸膏)能降低大鼠血清谷丙转氨酶水平,对四氯化碳致肝损伤具有保护作用;舒刚等<sup>[3]</sup>用赶黄草总黄酮治疗 LPS 诱导肝损伤小鼠,发现该成分能降低小鼠酶活性,提高氧化能力,改善肝组织病变,从而起到保肝作用。本实验发现,古蔺赶黄草各剂量组均能使 AST、ALT、TBIL 水平降低,在降低肝系数的同时升高胸腺、脾系数,并能降低肝组织 MDA 含有量,提高 GSH 活性,即对肝损伤有保护作用,但量效关系不明显;巴中赶黄草各剂量组也能降低 AST、ALT、TBIL 水平,但作用均不明显,同时还可提高 SOD、GSH 活性,降低 MDA 含有量,以高剂量组更显著。

综上所述,古蔺、巴中赶黄草均对四氯化碳诱导的大鼠肝损伤有保护作用,可改善肝功能,减轻肝脏氧化损伤,以前者作用更显著。

#### 参考文献:

[1] 《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志(第2分册)[M]. 北京: 科学出版社, 1992.  
[2] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编(下册)[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 480.

[3] 李国春. 赶黄草对大鼠酒精性脂肪肝的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14): 3845-3847.  
[4] 肖丽萍, 宋洋洋, 周彦希, 等. 赶黄草抗非酒精性脂肪肝的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 125-129.  
[5] 谢君, 谢晓芳, 代良萍, 等. 肝苏颗粒对四氯化碳致肝纤维化大鼠肝功能和病理损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 117-123.  
[6] 舒刚, 张露, 赵谨, 等. 赶黄草总黄酮对小鼠肝损伤的保护作用[J]. 河南农业科学, 2015, 44(6): 142-146.  
[7] 林淑芳, 袁媛, 邵爱娟, 等. 不同来源赶黄草的 ISSR 分析[J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(3): 18-21.  
[8] 刘赴平, 师玲玲. 四氯化碳造成急性肝损伤大鼠模型的实验研究[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(5): 446-448.  
[9] 张东梅, 黄欣, 闫春雷, 等. 实验性肝损伤模型的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1871-1874.  
[10] Huang G J, Deng J S, Huang S S, et al. Hepatoprotective effects of eburicoic acid and dehydroeburicoic acid from *Antrodia camphorata* in a mouse model of acute hepatic injury[J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 3020-3027.  
[11] Yue S Q, Hu B, Wang Z P, et al. *Salvia miltiorrhiza* compounds protect the liver from acute injury by regulation of p38 and NFκB signaling in Kupffer cells[J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(10): 1278-1285.  
[12] 林兴, 黄权芳, 张士军, 等. 山芝麻对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠肝损伤的脂质过氧化反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 147-149.  
[13] 尹连红, 于浩, 彭金咏. 四氯化碳诱导肝损伤的分子机制及中药干预的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2015, 9, 32(9): 1147-1155.  
[14] 乔靖怡, 李汉伟, 付双楠, 等. 山楂总黄酮对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 52-55.  
[15] 周世清, 尹才渊, 彭龙玲, 等. 赶黄草对实验性肝损伤的影响[J]. 中药药理与临床, 1987, 3(3): 16-19, 35.