

# 新疆一枝蒿提取物保肝作用的实验研究<sup>\*</sup>

斯拉甫<sup>1</sup> 阿不都热依木<sup>1</sup> 古力娜<sup>2</sup> 努尔买买提<sup>1</sup>

**内容提要** 目的:探讨新疆一枝蒿提取物(ARE)对化学性肝损伤及免疫性肝炎的保护和治疗作用。方法:采用卡介苗(BCG)加脂多糖(LPS)引起的小鼠免疫性肝炎模型及四氯化碳和D-氨基半乳糖致小鼠、大鼠急性肝损伤模型,观察ARE对免疫性肝炎的预防和治疗作用及对化学性肝损伤的保护作用。结果:ARE大剂量能明显降低免疫性肝炎小鼠血清谷丙转氨酶(ALT)水平( $P < 0.05$ ),ARE各种剂量皆能降低四氯化碳致肝损伤小鼠和大鼠血清ALT( $P < 0.01$ ),降低D-氨基半乳糖致肝损伤小鼠血清ALT( $P < 0.05$ )。结论:ARE具有明显的保护化学性肝损伤及治疗免疫性肝炎的功能,但对免疫性肝炎无预防作用。

**关键词** 新疆一枝蒿提取物 化学性肝损伤 免疫性肝炎

**Experimental Study on Liver Protective Effect of Artemisia Rupestris Extract** Israpil, Abdiryim, Gulnar, et al  
Institute of Traditional Uighur Medicine of Xinjiang, Urumqi (830001)

**Objective:** To explore the protective effect of Artemisia rupestris extract (ARE) on chemical liver injury and immunological hepatitis. **Methods:** Mice model of immunological hepatitis was established by lipopolysaccharide plus Bacillus Calmette-Guérin vaccine (BCG), and the models of liver injury was induced by D-galactosamine or carbon tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ ) in mice and rats. The effects of ARE in preventing and treating immunological hepatitis and protecting liver injury were observed. **Results:** ARE significantly lowered the serum alanine transaminase (ALT) in immunological hepatitis ( $P < 0.05$ ),  $\text{CCl}_4$  induced liver injury model mice and rats ( $P < 0.01$ ), and in D-galactosamine induced liver injury mice ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** ARE has significantly protective effect against chemical liver injury and could treat immunological hepatitis, but with no effect in preventing immunological hepatitis. These might be the partial pharmacologic basis for using ARE in treating hepatitis.

**Key words** Artemisia rupestris extract, chemical liver injury, immunological hepatitis

新疆一枝蒿(*Artemisia rupestris* L.)是维吾尔医常用药材,临床上常用于治疗感冒、荨麻疹、咽炎、扁桃体炎及肝炎等疾病,其中对感冒和肝炎的疗效更为显著<sup>(1)</sup>。已有实验证明该药有抗过敏功效<sup>(2)</sup>。本研究探讨新疆一枝蒿提取物(ARE)对化学性肝损伤的保护作用及其对免疫性肝炎的治疗作用。

## 材料与方法

### 1 材料

**1.1 药物** 新疆一枝蒿全草由新疆维吾尔自治区人民医院药剂科提供;ARE(醇提,主要含黄酮类和酚酸类,含量 $> 50\%$ )由中国科学院新疆分院化学研究所提供,并由中国科学院上海药物研究所鉴定。甘草

甜素片为长沙市中药一厂产品,75mg/片,批号970423。

**1.2 试剂** 磷酸组胺,中国科学院上海生物化学研究所产品;冻干皮内注射用卡介苗(BCG),兰州生物制品研究所产品;脂多糖(LPS),Sigma公司产品;四氯化碳(试验时用灭菌食用花生油配成含四氯化碳0.1%的溶液),北京新光化学试剂厂产品;D-氨基半乳糖(D-Gal,试验时用灭菌生理盐水配成10%的溶液),北京科技协作中心精细化学分部产品。谷丙转氨酶(ALT)临床诊断试剂盒,北京化工厂产品。

**1.3 动物** 昆明种小鼠雌雄兼用,体重( $20 \pm 2$ )g;Wistar大鼠雌雄兼用,体重( $200 \pm 20$ )g,二级,由新疆维吾尔自治区卫生厅医学实验动物中心提供。

**1.4 主要仪器** Vital-200型自动生化测定仪,荷兰威图公司产品。

## 2 方法

### 2.1 ARE对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护

<sup>\*</sup> 国家科技部生命科学技术发展中心基金(No. 99-929-02-15)和国家自然科学基金(No. 30060089)联合资助课题

1. 新疆维吾尔医研究所(乌鲁木齐 830001); 2. 新疆维吾尔医医

作用 取昆明种小鼠 60 只,随机分为空白对照组、肝损伤模型组、甘草甜素片组、ARE 小剂量组、ARE 中剂量组及 ARE 大剂量组,分别灌胃给药(空白对照组和肝损伤模型组小鼠灌胃等容量生理盐水),每天 1 次,共 7 天。末次给药后 1h,除空白对照组外其他各组小鼠腹腔注射 0.1% 四氯化碳花生油溶液 10ml/kg。24h 后眼球取血,常规分离血清,用 Vital-200 型自动生化测定仪测定 ALT 含量。

2.2 ARE 对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用 取 Wistar 大鼠 42 只,分组同 2.1,灌胃给药,每天 1 次,共 7 天。给药后第 3、7 天除空白对照组外其他各组大鼠皮下注射 25% 的四氯化碳 0.5ml/100g。末次给药 12h 后处死大鼠,心脏取血,常规分离血清,测定 ALT 含量。

2.3 ARE 对 D-氨基半乳糖致小鼠急性肝损伤的保护作用 取昆明种小鼠 60 只,分组同 2.1,灌胃给药,每天 1 次,共 7 天。末次给药后 1h,除空白对照组外,其他各组小鼠腹腔注射 D-氨基半乳糖 800mg/kg,24h 后眼球取血,常规分离血清,测定 ALT 含量。

2.4 ARE 对小鼠免疫性肝炎的预防作用 取昆明种小鼠 51 只,雌雄各半,随机分为空白对照组、肝炎模型组、甘草甜素片组、ARE 小剂量组、ARE 中剂量组,在尾静脉注射 LPS 前 5 天给药,每天 1 次,共 5 天。除空白对照组外其他各组小鼠尾静脉注射 BCG  $5 \times 10^6$  个菌/只,12 天后尾静脉注射 LPS  $7.5 \mu\text{g}/\text{只}$  造成免疫性肝炎模型。10h 后眼球取血,常规分离血清,测定 ALT 含量。

2.5 ARE 对小鼠免疫性肝炎的治疗作用 取昆明种小鼠 52 只,雌雄各半,随机分为空白对照组、肝炎模型组、ARE 小剂量组、ARE 中剂量组及 ARE 大剂量组。除空白对照组外其他各组小鼠尾静脉注射 BCG  $5 \times 10^6$  个菌/只,10 天后尾静脉注射 LPS  $7.5 \mu\text{g}/\text{只}$  造成免疫性肝炎模型。各组小鼠在尾静脉注射 BCG 的当天开始灌胃给药(空白对照组和肝炎模型组小鼠灌胃等容量的生理盐水),每天 1 次,连续 11 天。在尾静脉注射 LPS 10h 后眼球取血,常规分离血清,测定 ALT 含量。

2.6 统计学方法 采用 *t* 检验。

结 果

1 ARE 对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用 见表 1。小鼠急性肝损伤前连续给药 7 天,肝损伤后 3 种不同剂量的 ARE 组 ALT 含量均显著降低,

与肝损伤模型组比较差异均有显著性 ( $P < 0.01$ ),说明 ARE 对四氯化碳致小鼠急性肝损伤具有明显的保护作用。

表 1 ARE 对四氯化碳致小鼠急性肝损伤血清 ALT 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	剂量(g/kg)	ALT(U/L)
空白对照	9	—	34.06 ± 11.60
肝损伤模型	9	—	128.80 ± 57.36 *
甘草甜素片	9	0.3	18.86 ± 8.81 <sup>△</sup>
ARE 小剂量	9	1.0	42.74 ± 25.69 <sup>△</sup>
ARE 中剂量	9	2.0	21.81 ± 7.43 <sup>△</sup>
ARE 大剂量	9	4.0	16.98 ± 7.98 <sup>△</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与肝损伤模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$

2 ARE 对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用 见表 2。大鼠急性肝损伤前连续给药 7 天,肝损伤后 3 种不同剂量的 ARE 组 ALT 含量均显著低于肝损伤模型组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),说明 ARE 对四氯化碳致大鼠急性肝损伤具有明显的保护作用。

表 2 ARE 对四氯化碳致大鼠急性肝损伤血清 ALT 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	剂量(g/kg)	ALT(U/L)
空白对照	7	—	20.50 ± 12.82
肝损伤模型	7	—	180.07 ± 10.40 *
甘草甜素片	7	0.2	155.67 ± 50.98
ARE 小剂量	7	0.75	147.97 ± 25.78 <sup>△</sup>
ARE 中剂量	7	1.5	115.57 ± 35.03 <sup>△△</sup>
ARE 大剂量	7	3.0	129.63 ± 21.43 <sup>△△</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与肝损伤模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$

3 ARE 对 D-氨基半乳糖致小鼠急性肝损伤的保护作用 见表 3。D-氨基半乳糖致急性肝损伤前连续给药 7 天,肝损伤模型组 ALT 含量明显上升,但 3 种不同剂量的 ARE 组 ALT 含量均显著降低,并与肝损伤模型组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。说明 ARE 对 D-氨基半乳糖致小鼠急性肝损伤具有明显的保护作用。

表 3 ARE 对 D-氨基半乳糖致急性肝损伤小鼠血清 ALT 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	剂量(g/kg)	ALT(U/L)
空白对照	9	—	53.89 ± 19.23
肝损伤模型	9	—	81.13 ± 14.18 *
甘草甜素片	8	0.15	54.28 ± 10.12 <sup>△</sup>
ARE 小剂量	8	1.0	57.38 ± 15.53 <sup>△</sup>
ARE 中剂量	9	2.0	56.83 ± 20.60 <sup>△</sup>
ARE 大剂量	8	4.0	50.50 ± 17.78 <sup>△</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与肝损伤模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

4 ARE 对小鼠免疫性肝炎的预防作用 见表 4。尾静脉注射 LPS 攻击小鼠造成免疫性肝炎前预防给药连续 5 天后,ARE 两种不同剂量组 ALT 含量与肝

炎模型组比较差异均无显著性 ( $P>0.05$ )。表明 ARE 对免疫性肝炎无预防作用。

表 4 ARE 对小鼠免疫性肝炎的预防作用 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量(g/kg)	ALT(U/L)
空白对照	11	—	55.20 ± 8.90
肝炎模型	11	—	79.10 ± 22.80*
甘草甜素片	10	0.3	76.90 ± 32.10
ARE 小剂量	10	1.0	72.60 ± 21.90
ARE 中剂量	9	2.0	77.10 ± 21.70

注:与空白对照组比较,\* $P<0.01$

5 ARE 对小鼠免疫性肝炎的治疗作用 见表 5。小鼠尾静脉注射 BCG 的当天开始灌胃给药,连续 11 天,第 10 天尾静脉注射 LPS 攻击小鼠造成免疫性肝炎。ARE 大剂量组 ALT 含量显著降低,与肝炎模型组比较差异有显著性 ( $P<0.01$ )。表明 ARE 大剂量给药对免疫性肝炎具有明显的治疗作用。

表 5 ARE 对小鼠免疫性肝炎的治疗作用 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量(g/kg)	ALT(U/L)
空白对照	11	—	26.45 ± 11.81
肝炎模型	11	—	41.45 ± 2.83*
ARE 小剂量	10	1.0	35.70 ± 8.29
ARE 中剂量	10	2.0	39.00 ± 8.10
ARE 大剂量	10	5.0	13.36 ± 2.93 <sup>△</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ;与肝炎模型组比较,<sup>△</sup> $P<0.01$

## 讨 论

新疆一枝蒿是维吾尔医常用药材,但其有效部位的药理学研究仍是一个空白。本研究表明,ARE 对由化学毒物四氯化碳或 D-氨基半乳糖所引起的小鼠急性肝损伤及由四氯化碳引起的大鼠急性肝损伤具有明显的保护作用,表现在该药能明显降低四氯化碳引起的小鼠或大鼠血清 ALT 含量的增高,明显降低 D-氨基半乳糖引起的小鼠血清 ALT 含量的增高,表明该提取物对实验性肝损伤具有良好的保护和治疗作用。

目前认为,病毒性肝炎引起的肝损伤主要由机体免疫应答反应所介导,当病毒激活机体免疫系统后,产

生致敏淋巴细胞和特异性抗体,特别是病毒特异性细胞毒性 T 细胞。它们不但能与体内病毒起反应而加以杀灭,而且也因受病毒感染的肝细胞表面带有病毒抗原而引起肝损伤,导致肝细胞变性肿胀和坏死,释放大细胞内的酶入血中,故血清 ALT 等升高<sup>(3)</sup>。BCG 加 LPS 常用来诱导类似人类病毒性肝炎的免疫性肝损伤,用 BCG 加 LPS 能激活致敏 T 淋巴细胞尤其是肝内 Kupffer 细胞,同时还会激活巨噬细胞释放多种免疫效应分子如活性氮、活性氧和细胞因子等,最终都导致小鼠免疫性肝损伤,引起血清转氨酶显著升高<sup>(4,5)</sup>。因此在本研究中我们采用病理生理机制上更接近人体肝炎的 BCG 加 LPS 动物模型,观察 ARE 对小鼠免疫性肝炎的预防和治疗作用。结果表明,该提取物静脉注射 LPS 前 5 天开始预防给药,对小鼠免疫性肝炎没有降低 ALT 的作用。在静脉注射 BCG 的当天开始灌胃给药连续 11 天,大剂量给药能明显降低免疫性肝炎小鼠血清 ALT 含量。以上结果不仅提示 ARE 具有显著的保肝及治疗免疫性肝炎的功能,并促使今后更应进一步分离 ARE 的单一成分并研究其药理作用。

## 参 考 文 献

1. 刘勇民. 中草药丛书一枝蒿. 乌鲁木齐:新疆人民出版社, 1986:67—76.
2. 斯拉甫,古力娜,刘发,等. 维药一枝蒿抗过敏作用的实验研究. 中国民族医药杂志 1996;2(2):35—36.
3. 武忠弼. 病理学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 1998:288.
4. 杨天健,魏怀玲,刘耕陶. 16 种药物对卡介苗加脂多糖引起小鼠免疫性肝损伤的作用. 中国药理学报 1997;18(2):185—188.
5. 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(4):274—276.

(收稿 2001-03-07 修回 2001-10-20)

## · 征文通知 ·

中国中西医结合学会耳鼻喉科专业委员会拟于 2002 年 8 月在银川市召开全国中西医结合耳鼻喉科学术会议,届时将进行中青年论文评奖活动,现将征文有关事宜通知如下。

征文内容 (1)有关耳鼻喉解剖、胚胎、组织学、病理生理学等方面中西医结合基础研究成果及信息。(2)耳鼻喉科疾病中西医结合、中医、西医临床研究、经验、验案、疗效分析、新技术、新器械、新药、新疗法等。(3)耳鼻喉科疑难病的治疗及研究。(4)20 世纪中西医结合耳鼻喉科学的回顾。(5)中药单方、复方在耳鼻喉科疾病中的基础研究和临床应用。(6)有关嗓音产生机理、声学评估、疾病防治经验、艺术嗓音、言语医学方面成果及相关学科等方面新理论。(7)鼾症及头颈外科新动向及发展。(8)耳鼻喉科肿瘤中西医结合、中医西医诊治的临床经验、实验研究、预防研究、诊治新技术,肿瘤病人的康复经验等。(9)21 世纪中西医结合耳鼻喉科展望。

征文要求 (1)论文应书写清楚,未在杂志公开发表。每稿附有 400~600 字摘要 1 份。(2)中青年作者请注明年龄。(3)会议交流论文,颁发论文证书及国家级继续教育学分。(4)会议期间将请专家进行讲座。(5)截稿日期 2002 年 5 月 30 日。(6)寄稿地址:100013 北京市和平里医院 侯志良收。(7)会议具体日期、地点另行通知。