

黄芪多糖对乙型肝炎小鼠肝脏脂肪变性的作用及机制

孙 婷¹ 郭晓东² 刘秀芳¹ 杨峥维¹ 张 沂^{1△}

(1 解放军海军总医院药剂科 北京 100049 2 解放军第 302 医院医疗科 北京 100039)

摘要 目的 探讨黄芪多糖对乙型肝炎相关的肝脏脂肪变性的治疗作用及机制。方法 选取 5-6 周龄的 SPF 雄性小鼠共 20 只作为研究对象,随机分为研究组和对照组,各 10 例。研究组小鼠进行黄芪多糖溶液灌胃,对照组小鼠采用同样剂量的生理盐水灌胃。分别于用药前后测量体重(BW)、甘油三酯(TG)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)。结果 研究组小鼠用药后 BW 和 TG 明显低于对照组,数据经统计学比较具有显著差异($P<0.05$)。用药前两组小鼠 ALT 和 AST 比较无显著差异,用药后研究组 ALT 和 AST 明显下降,与对照组用药后比较具有显著差异($P<0.05$)。结论 黄芪多糖可有效降低乙型肝炎小鼠 BW 和血脂 TG,减少 ALT 和 AST,促进肝脏的排毒与修复,从而改善肝脏脂肪变性,缓解和治疗 HBV 的毒性和侵害性,提高治疗效果。

关键词 黄芪;乙型肝炎;小鼠;肝脏脂肪变性

中图分类号 R512.62 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)23-4444-03

Effects and Mechanism of APS Using in Hepatitis B Mice with Hepatic Steatosis

SUN Ting¹, GUO Xiao-dong², LIU Xiu-fang¹, YANG Zheng-wei¹, ZHANG Yi^{1△}

(1 Navy General Hospital of PLA, Beijing, 100049; 2 Department of Care Medicine, PLA of 302 Hospital, Beijing, 100039)

ABSTRACT Objective: To discuss the effects and mechanism of APS using in Hepatitis B mice with hepatic steatosis. **Methods:** 20 SPF male mice with 5-6 weeks age old were separately distributed into Study Group with 10 cases and Control Group with 10 cases. Study Group was fed with APS solution and Control Group was fed with saline. All cases were measured of body weight (BW), triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) before and after taken drugs. **Results:** BW and TG in Study Group were significantly lower than Control Group ($P<0.05$), and ALT and AST were significantly reduced in Study Group rather than Control Group after being taken drugs ($P<0.05$). **Conclusion:** APS can effectively reduce the BW, lipids TG, ALT and AST of mice, promote liver detoxification and reparation, thereby improve hepatic steatosis, mitigation and treatment of HBV-toxic and invasive, improve the therapeutic effect.

Key words: Astragalus; Hepatitis B; Mice; Liver steatosis

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)23-4444-03

乙型肝炎病毒(HBV)感染直接损害患者肝脏功能,临床表现为消化道不良症状、神经不良症状、肝脏肿大等,自身抗体呈阳性,肝功能发生持续性病变^[1]。乙型肝炎不仅由于其对机体的不良影响和传染性所带来的生理和生活上的影响,更严重的是可能进一步恶化成肝硬化,治疗困难,预后不佳,甚至进展成为肝癌而直接威胁生命^[2]。黄芪作为近年来免疫调节和肝脏细胞保护的常见药物,被大量临床研究所应用。本文采用小鼠作为研究对象,探讨黄芪多糖对乙型肝炎相关的肝脏脂肪变性的治疗作用及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 5-6 周龄的 SPF 雄性小鼠共 20 只作为研究对象,体重 18-20g。选用台湾大学医学院提供的 HBV DNA 质粒

pAAV-HBV1.2,该质粒可于体外转染肝癌细胞株,故可实现将 HBV 基因在小鼠体内完整转录、复制和表达。准备体积为小鼠体重 9%的林格氏液作为基础液,加入 25 μ L 质粒 pAAV-HBV1.2 混匀,于 5s 内匀速注入小鼠尾静脉,培养一周。将 HBV 模型小鼠随机分为研究组和对照组,各 10 例,两组小鼠在周龄、体重、培养条件等方面无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

将两组各 10 只小鼠绑定标签,并进行体重(BW)、甘油三酯(TG)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)测量,研究组小鼠以 700mg/kg·d 药量进行黄芪多糖溶液灌胃处理,对照组小鼠采用同样剂量的生理盐水灌胃。每天一次,持续进行 8 周后,再次对两组小鼠进行 BW、TG、ALT、AST 测量和记录。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计学处理软件包进行数据分析,计量资料采用均值 $\pm$ 标准差表示, t 检验。 $P<0.05$ 时认为具有显著差异。

2 结果

如表 1,研究组小鼠用药后 BW 和 TG 明显低于对照组,数

作者简介 孙婷,药师,主要从药物制剂、药房管理等工作,

E-mail: gxd302@163.com 电话 010-66958330

Δ 通讯作者 张沂,主任药师,研究方向是药房管理与药物制剂,

E-mail: nidanhe@126.com

(收稿日期 2012-02-06 接受日期 2012-02-28)

表 1 两组小鼠用药后 BW、TG 比较

Table 1 The comparison of BW and TG in two mouse groups after treatment

组别 Groups	BW(g)	TG(mmol/L)
研究组 Research group	18.6± 0.5	0.89± 0.12
对照组 Control group	45.8± 0.9△	2.28± 0.32△

注 :与对照组比较 ,△P <0.05。
Note :Compared with the control group, △P <0.05.

表 2 两组小鼠用药前后 ALT、AST 比较

Table 2 The comparison of ALT and AST in two mouse groups before and after treatment

组别 Groups	ALT(U/L)	AST(U/L)
研究组 Research group		
Before treatment	266.4± 9.8	258.4± 8.8
After administration of	103.8± 7.2*△	152.2± 2.8*△
对照组 Control group		
Before treatment	263.9± 9.2	256.9± 7.9
After administration of	234.5± 4.42	212.7± 4.58

注 :与对照组比较 ,△P <0.05; 与治疗前比较 ,*P <0.05。
Note :Compared with the control group, △P <0.05; Compared with pretherapy, *P <0.05.

据经统计学比较具有显著差异(P<0.05)。
如表 2 ,用药前两组小鼠 ALT 和 AST 比较无显著差异 ,用药后研究组 ALT 和 AST 明显下降 ,与对照组用药后比较具有显著差异(P<0.05)。

3 讨论

黄芪属于多年生的草本植物 ,其味甘性温、归肺、脾二经 ,中医上认为其具有托毒生肌、益卫固表、补气升阳、利水退肿等功效^[3] 对于肝脾相关的治疗具有较好的效果 ,尤其近些年来在乙型肝炎相关性治疗中被广泛关注。黄芪的药理作用主要包括 (1) 免疫调节 ,黄芪对创伤患者的细胞恢复具有辅助性作用 ,可明显提升 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD16⁺、CD69⁺ 等 ,黄芪多糖通过对磷脂酰肌醇代谢的促进作用 ,减缓 T 细胞的基因转录和表达 ,抑制活性 ,增强血液淋巴细胞的免疫功能 ,实验表明^[4] ,黄芪多糖对微血管内皮细胞的 TNF 分泌有明显的促进作用 ,随着用药量的增加 ,内皮细胞的分泌量也不断升高 (2) 促进肝细胞生长 ,黄芪中含有芒柄花素以及异黄酮 ,该类物质有利于氧化酶和黄嘌呤的抑制生成 ,另一方面 ,黄芪内所含的硒可激活谷胱甘肽过氧化物酶 ,起到抗氧化作用 ,保护肝细胞 ; (3) 抗肝纤维化 ,黄芪有抑制大鼠肝星状细胞增殖的作用 ,且抑制力随着用药剂量以及时间的增长而加重^[5] (4) 抗病毒性 ,黄芪多糖作为黄芪的提取物之一 ,对于 HBV DNA 的转染有抑制作用 ,但目前多数研究认为黄芪用药仅对 HBV 有较好的抑制作用 ,不具有灭活性^[6]。

本研究结果显示 ,通过对乙型肝炎小鼠模型的黄芪用药 ,研究组小鼠的 BW 和 TG 明显低于对照组 ,TG 是血脂检测中的重要指标 ,体重和血脂的变化提示小鼠的脂肪肝经用药后获得明显改善。ALT 和 AST 主要存在于肝脏、骨骼肌和心脏中 ,

当肝细胞或肝脏某些组织遭受损伤或坏死时 ,会造成血液中的 ALT 及 AST 增高 ,二者是肝功能检测中的重要指标。在本组研究中 ,两组小鼠均建立了乙型肝炎模型 ,研究组应用黄芪治疗 ,对照组仅注射相同剂量的生理盐水 ,用药前检测两组小鼠 ALT 和 AST 无显著差异 ,而用药后 ,研究组 ALT 和 AST 明显下降 ,且明显低于对照组 ,提示黄芪对小鼠肝功能有较好的改善作用 ,减少肝脏脂肪变性 ,减缓肝损伤恶化 ,修复肝功能 ,进而改善 HBV 的不良症状。黄芪对肝脏脂肪变性的改善可进一步改变肝脏高糖高脂的问题 ,排出肝脏内大量的毒性垃圾 ,不仅对乙型肝炎小鼠模型有明显的临床治疗效果 ,据毛先晴等^[7]的相关研究 ,其对糖尿病模型小鼠的治疗也具有明显的改善肝脏脂肪变性作用。

总之 ,黄芪多糖可有效降低乙型肝炎小鼠 BW 和血脂 TG ,减少 ALT 和 AST ,促进肝脏的排毒与修复 ,从而改善肝脏脂肪变性 ,缓解和治疗 HBV 的毒性和侵害性 ,提高治疗效果。

参 考 文 献(References)

[1] 高倩 ,谭行华 ,袁冬生. 黄芪在治疗慢性乙型肝炎中的药理作用[J]. 实用肝脏病杂志,2010,13(6) :464-467
Gao Qian, Tan Xing-hua, Yuan Dong-sheng. Astragalus in the treatment of chronic hepatitis B in the pharmacological effects [J]. Practical Hepatology,2010,13(6):464-467
[2] Dang SS, Jia XL, Song P, et al. Inhibitory effect of emodin and astragalus polysaccharide on the replication of HBV [J]. World J Gastroenterol,2009,15(45):5569-5673
[3] 史胜平 ,周武斌. 黄芪治疗小鼠巨细胞病毒性肝炎的实验研究[J]. 中国现代实用医学杂志 2007 6(4) :7-9
Shi Sheng-ping, Zhou Wu-bin. Astragalus treatment of cytomegalovirus hepatitis in mice experimental study [J]. Modern Practical Chinese-

se Medicine,2007,6(4):7-9

- [4] 张炜, 张晖. 复方鳖甲软肝片联合黄芪注射液治疗慢性乙型肝炎 216 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(29): 70-71
Zhang Wei Zhang Hui. Fufangbiejiarangan chip joint Astragalus treatment of chronic hepatitis B clinical observation of 216 cases [J]. Chinese medicine Herald, 2010, 7(29): 70-71
- [5] 郭春霞, 贺永文, 彭程, 等. 急性乙型肝炎病毒感染小鼠模型的建立 [J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(12): 1170-1172
Guo Chun-xia, He Yong-wen, Peng Cheng, et al. Acute hepatitis B virus infection in mice model [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2009, 25(12): 1170-1172
- [6] 李霁虹, 赵昭性, 赵利平, 等. 不同剂量黄芪注射液对慢性乙型肝炎疗效的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2003, 6(3): 173-174
Li Ji-hong, Zhao Zhao-xing, Zhao Li-ping, et al. Different doses of Astragalus injection on the impact of chronic hepatitis B [J]. Practical Hepatology, 2003, 6(3): 173-174
- [7] 毛先晴, 欧阳静萍, 吴柯, 等. 黄芪多糖对糖尿病 KKAy 小鼠肝脏脂肪变性的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(4): 233-234
Mao Xian-qing, Ouyang Jing-ping, Wu Ke, et al. Astragalus polysaccharides on diabetic KKAy mice, the impact of liver steatosis [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2008, 16(4): 233-234
- [8] 杨志霞, 林谦, 马利, 等. 黄芪多糖丹参酮对慢性心衰大鼠 MIF 表达的调控作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1214-1217
Yang Zhi-xia, Lin Qian, Ma Li, et al. APS Tan MIF expression in rats with chronic heart failure of regulation [J]. Chinese Pharmacology Bulletin, 2011, 27(9): 1214-1217
- [9] 斗本加. 浅谈黄芪多糖注射液及其兽医临床应用 [J]. 山东畜牧兽医, 2011, 32(8): 42-43
Dou Ben-jia. On the APS injection and application of veterinary clinical [J]. Shandong Veterinary, 2011, 32(8): 42-43
- [10] 徐寒松, 吴青, 谢晓云, 等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病患者外周血内皮祖细胞 PI3K/Akt/eNOS 信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(23): 4272-4276
Xu Han-song, Wu Qing, Xie Xiao-yun, et al. APS patients with type 2 diabetes, endothelial progenitor cells PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. Chinese Clinical Rehabilitation Tissue Engineering Research, 2011, 15(23): 4272-4276
- [11] 赵玉丛, 李利红. 黄芪多糖和掺伪黄芪多糖的红外光谱鉴别[J]. 中国兽医杂志, 2011, 47(6): 71-72
Zhao Yu-cong, Li Li-hong. APS and APS adulteration Infrared Spectroscopy [J]. China Animal Husbandry and Veterinary, 2011, 47(6): 71-72
- [12] 朱辉, 沈志强, 王振勇, 等. 黄芪多糖注射液对猪瘟耐热保护剂活疫苗在兔体内免疫效果的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(7): 66-70
Zhu Hui, Shen Zhi-qiang, Wang Zhen-yong, et al. APS injection on the heat-resistant protective agent of classical swine fever vaccine in the effect of rabbit immune [J]. China Animal Husbandry and Veterinary, 2011, 38(7): 66-70
- [13] 谢浩, 朱艳芬, 林永联, 等. 黄芪多糖对哮喘患者血清 Th1/Th2 细胞因子及肺功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 986-988
Xie Hao, Zhu Yan-fen, Lin Yong-lian, et al. APS serum of asthma patients Th1/Th2 cytokines and pulmonary function [J]. China Laboratory Diagnosis, 2011, 15(6): 986-988
- [14] 刘蓓, 朱海燕, 高永红, 等. 黄芪多糖对 TNF- α 诱导心脏微血管内皮细胞黏附分子基因转录及 p38MAPK 信号通路的影响 [J]. 世界中医药, 2011, 6(3): 263-265
Liu Pei, Zhu Hai-yan, Gao Yong-hong et al. APS on TNF- α -induced cardiac microvascular endothelial cell adhesion molecule gene transcription and p38MAPK signaling pathway [J]. World of Medicine, 2011, 6(3): 263-265
- [15] 郑兰兵, 魏青, 刘小玲, 等. 黄芪多糖体外抗 CVB3 病毒活性[J]. 中国医药指南, 2011, 9(13): 45-47
Zheng Lan-bing, Wei Qing, Liu Xiao-ling et al. APA treated in vitro anti-HIV activity of CVB3 [J]. Chinese Medicine Guide, 2011, 9(13): 45-47

(上接第 4460 页)

- [15] Bagheri S, Ohlin K, Olsson G, et al. Tissue tonometry before and after liposuction of arm lymphedema following breast cancer [J]. Lymphat Res Biol, 2005, 3(2): 66-80
- [16] 刘庆丰, 周翔, 韦强. 利用肿胀吸脂技术治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿[J]. 广西医科大学学报, 2004, 21(2): 244-245
Liu Qing-feng, Zhou Xiang, Wei Qiang. The use of liposuction in the treatment of swelling of upper limb lymphedema after breast cancer [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2004, 21(2): 244-245
- [17] Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema[J]. Microsurgery, 2006, 26(1): 65-69
- [18] Baumeister RGH, Siuda S. Treatment of lymphedema by microsurgical lymphatic grafts: what is proved? [J]. Plast Reconstr Surg, 1990, 85: 34-74
- [19] Chen HC, O'Brien BM, Rogers IW, et al. Lymph node transfer for the treatment of obstructive lymphoedema in the canine model [J]. Br J Plast Surg, 1990, 43(5): 578-586
- [20] C L Loprinzi, J W Kugler, J A Sloan, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 1999, 340(5): 346-350
- [21] 何威, 叶庆侗. 干扰素对皮肤成纤维细胞的作用[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1995, 15(3): 207-208
He Wei, Ye Qing-yi. Interferon on the role of skin fibroblasts [J]. Foreign Medical Sciences (Pathophysiology and Clinical Medicine), 1995, 15(3): 207-208