

葛根素对实验肝损伤及其继发损伤的药理研究进展^①

姜艳, 钟兆银, 王露瑶, 曾怡^②

(右江民族医学院, 广西 百色 533000 E-mail: jiangyan9hr@yeah.net)

摘要: 葛根素是从豆科植物野葛干燥根中提取的异黄酮类化合物。葛根素应用于各种肝损伤及肝损伤继发损伤的实验研究结果较为明确。在缺血再灌注肝损伤中, 葛根素可从细胞凋亡、细胞因子、细胞膜完整性等多个机制进行干预, 减轻肝损伤。此外, 葛根素可从不同机制对于由酒精性肝损伤以及肝损伤所致心、脑等组织器官损伤发挥保护作用, 为葛根素的临床应用提供了可靠的理论依据。

关键词: 葛根素; 肝损伤; 继发损伤; 中药药理学

中图分类号: R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)03-0493-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.03.097

葛根素是从豆科植物野葛干燥根中提取的异黄酮类化合物^[1], 结构为 8-β-D 葡萄糖吡喃糖-4', 7-二羟基异黄酮^[2], 具有扩张冠脉、增加冠脉血流量、降低血压等作用。中医学认为葛根归脾、胃经, 具有升阳、活血、通络之功效^[3]。药理实验揭示, 葛根素可从不同机制, 即细胞凋亡、细胞因子、细胞膜完整性, 干预肝损伤及其继发损伤。现就葛根素对实验肝损伤及其继发损伤的药理研究进展综述如下。

1 葛根素对肝损伤的保护作用

大量实验性肝损伤模型研究证实, 葛根素对于肝损伤具有保护作用。

1.1 葛根素在肝缺血一再灌注损伤中的作用 实验证明, 葛根素对肝缺血一再灌注损伤具有保护作用。肝缺血一再灌注损伤模型中, 肝脏微循环发生异常, 肝小叶结构紊乱; 肝细胞核边聚、浓缩及溶解, 胞浆疏松化、脂肪变性, 并发生嗜酸性和溶解坏死; 肝窦明显狭窄, 纤维素沉淀和红细胞、中性粒细胞贴壁; 汇管区有较多的炎性细胞浸润; 炎性细胞聚集成团或大量散在分布, 肝细胞明显呈气球样变, 有局灶性坏死区, 肝血窦受压明显, 肝界板破坏, 肝脏结构紊乱。预防性给予葛根素可减轻肝损伤, 未见炎性细胞聚集成团, 并可见肝细胞再生, 改善肝脏缺血再灌注后微循环的功能^[4-5]。目前认为葛根素在肝缺血一再灌注损伤中的保护机制有以下 5 个方面。

1.1.1 抑制细胞凋亡 肝脏缺血再灌注损伤^[6], 导致肝细胞发生显著的凋亡, 其中抑制凋亡基因 Bcl-2 下调, 凋亡基因 Caspase-3 被激活。采用葛根素干预后, 前者上调表达, 而后者被抑制, 表现为明显减轻肝细胞凋亡。

1.1.2 下调炎症细胞因子 葛根素通过抗氧化作用, 抑制核因子 κB(NF-κB) 表达。葛根素改善微循环, 减少氧自由基, 进而减少肿瘤坏死因子 α(TNF-α) 等炎症因子产生, 减少对组织的破坏; 减少炎症细胞活化及炎症因子白细胞介素(IL)-1β、TNF-α 产生^[7], 来减少炎症介质对抑制蛋白(IκB) 的破坏, 导致 NF-κB 表达降低, 从而发挥拮抗缺血再灌注的肝损伤的保护作用。

1.1.3 保持细胞膜完整性 肝脏缺血再灌注, 造成细胞膜损伤, 乳酸脱氢酶(LDH) 泄露至血液。通过检查血液中 LDH 含量的变化, 可研究葛根素对肝细胞损伤时细胞膜的影响。金建军等^[8] 实验证明, 在家兔肝脏缺血再灌注损伤模型中, 葛根素可显著降低血清中 LDH 含量, 证实葛根素具有良好的膜稳定作用和细胞保护作用。

1.1.4 抑制血小板聚集 葛根素通过扩张血管、调节血栓素 A2/前列腺素比值, 抑制血小板聚集、降低血浆儿茶酚胺含量以及恢复受损内皮细胞功能, 进而抑制缺血再灌注时血小板聚集^[9]。

1.1.5 改善血管舒缩障碍 一氧化氮(NO) 和内皮素-1(ET-1) 是血管内皮分泌的两种具有相反血管活性的物质。NO 是一种最有效的内皮源性血管扩张剂。ET-1 是目前已知的体内作用最强和作用时间最持久的缩血管物质。两者具有相互拮抗作用和负反馈调节作用。肝脏缺血再灌注损伤过程中, NO 浓度下降, 而 ET-1 浓度升高, NO/ET-1 失衡, 诱发肝微循环障碍。葛根素可通过促进内皮细胞合成释放 NO, 降低 ET-1 含量, 改善微循环, 降低损伤^[10]。

1.2 葛根素对酒精性肝损伤的保护作用 酒精性肝损伤中, 导致肝纤维化最强的促进剂肿瘤生长因子-β(TGF-β) 发生改变, 通过调节反应, 导致 TGF-β 大量生产和激活, 进而激活 TGF-β1, 后者在调节细胞增殖、分化和纤维化过程中具有重要作用。酒精性肝损伤组织中 TGF-β1 表达明显增加。同时, 肝星状细胞活化标志物 α-SMA(α-平滑肌肌动蛋白) 表达增强, 血清丙氨酸转氨酶水平增加, 肝纤维化指标透明质酸、Ⅲ型前胶原氨基端肽以及层粘连蛋白均升高。进行葛根素干预时, TGF-β1 和 α-SMA 表达均下降, 血清转氨酶和肝纤维化指标均有一定程度的降低, 证明葛根素对酒精性肝细胞损伤具有保护作用^[11-13]。

1.3 葛根素对其他肝损伤的保护作用 除缺血再灌注模型、酒精性肝损伤模型外, 在其他实验性肝损伤模型中, 葛根素也表现出对肝损伤的保护作用。四氯化碳(CCl₄) 所致大鼠急性肝损伤模型中^[2], 葛根素能明显降低 CCl₄ 所致脂质过氧化反应, 其可能机制是与葛根素具有清除氧自由基和抗脂质过氧化的作用有关。在铅中毒以及急性乙醇中毒大鼠肝组织损伤中^[14-15], 葛根素也可能从抑制脂质化反应, 进而发挥治疗作用。此外, 肠缺血再灌注肝损伤^[16]、糖尿病所致肝损伤^[17]、非酒精性脂肪肝损伤^[18] 等实验模型, 均证实葛根素对肝损伤具有保护作用。

2 葛根素在肝损伤继发损伤中的保护作用

2.1 葛根素对肝损伤继发心脏损伤的保护作用 肝脏缺血再灌注损伤可进一步引起心肌组织和功能的障碍。肝缺血再灌注产生大量的有害物质, 通过血液循环进入心脏; 一方面直接作用于血管内皮细胞及心肌细胞产生损伤; 另一方面通过激活心肌组织炎症反应等机制造成进一步损伤。葛根素通过抑制 c-fos、增加 Bcl-2 蛋白表达, 控制心肌细胞凋亡, 减轻心肌水肿, 从而抑制肝缺血再灌注所致心肌细胞凋亡作用^[5]。心肌组织损伤的同时, 心肌功能发生障碍。心肌收缩、舒张功能均降低, 伴随内毒素含量增加。邵亚芳等^[19] 研究发现, 葛根素可能通过降低血清内毒素含量, 抑制中性粒细胞聚集, 直接和间接的作用使血管扩张、血流增加, 改善心肌微循环, 进而改善心脏功能。

① 基金项目: 右江民族医学院课题(yk20130034)

② 通讯作者: E-mail: zengyirr@163.com

2.2 葛根素对肝损伤继发脑损伤的保护作用 肝缺血再灌注损伤可引起脑组织的损伤,并伴随脑细胞凋亡。其发病机制,可能与肝缺血再灌注损伤心脏组织损伤的机制相近,均是肝组织缺血产生的大量有害物质灌注时被血液带到脑组织,造成脑组织损伤^[20]。葛根素通过降低 c-fos 蛋白表达,增加 Bcl-2 蛋白表达,降低凋亡指数,减轻脑水肿,保护肝缺血再灌注所致脑细胞凋亡。

2.3 葛根素对肝损伤继发其它组织损伤的保护作用 肝缺血再灌注损伤造成能量代谢障碍可能进一步导致肾损伤。葛根素通过改善能量代谢,减少缺血再灌注引发的肾组织损伤^[21]。

3 展望

目前,葛根素对肝损伤以及肝损伤继发损伤的实验研究广受关注。葛根素的实验研究为其临床应用进行了初步探讨,并提供了可靠的理论依据。但是,葛根素在临床方面的实验研究相对较少。此外,葛根素对机体脏器损伤的保护作用的各种机制的交互作用还需要进一步的探索。

参考文献:

- [1] 崔升森,赵春顺,高坤,等.大鼠肝微粒体中葛根素的液相色谱测定法及药物代谢动力学[J].沈阳药科大学学报,2007,24(1):32-36.
- [2] 赵春景,魏来.葛根素对 CCl₄ 所致大鼠急性肝损伤的保护作用[J].第三军医大学学报,2005,27(7):625-627.
- [3] 唐东,梅广林,胡卫东,等.葛根素对大鼠肝缺血再灌注后核因子- κ B 和肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J].交通医学,2011,25(4):329-332.
- [4] 李涛,邹志森.葛根素对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用[J].中药药理学与临床,2004,20(4):15-16.
- [5] 邵亚芳,徐群,沈艳艳,等.葛根素对大鼠肝缺血再灌注损伤心肌组织 c-fos、Bcl-2 表达的影响及意义[J].中国现代普通外科进展,2011,14(2):90-93.
- [6] 肖旭,梅广林,胡卫东,等.葛根素对大鼠肝缺血再灌注后 Caspase-3 和 Bcl-2 表达的影响[J].交通医学,2008,22(5):472-473.
- [7] 张福志,石璐,郝卯林,等.葛根素对肝缺血一再灌注损伤兔血清 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J].中医药学报,2011,39(2):25-27.
- [8] 金建军,张中乐,王素玲,等.葛根素对肝缺血再灌注损伤的保护作用[J].基础医学与临床,2002,22(4):383.

- [9] 王青,徐冬武,王万铁.葛根素对家兔肝缺血再灌注损伤时血小板聚集功能的影响[J].温州医学院学报,2006,36(4):328-330.
- [10] 王卫,许冬武,王万铁.葛根素对家兔肝缺血再灌注一氧化氮、内皮素-1 的影响[J].肝胆胰外科杂志,2006,18(3):158-160.
- [11] 吴国琳,陈玖,余国友,等.葛根素对酒精性肝损伤大鼠肝组织 TGF- β 1 和 α -SMA 表达的影响[J].中国中药杂志,2008,33(19):2245-2249.
- [12] 卢雯雯,陈玖,吴国琳,等.葛根素对酒精性肝损伤大鼠血清转氨酶及肝纤维化指标的影响[J].浙江中医杂志,2008,43(1):7-9.
- [13] 曲智威,温春阳,王爱平,等.葛根素对酒精性肝纤维化影响的实验研究[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(3):180-181.
- [14] 庞广福,李海,陈建海.葛根素对铅中毒大鼠肝组织损害治疗的实验研究[J].中国妇幼保健,2013,28(3):522-525.
- [15] 杜艳秋,赵敏.葛根素对大鼠急性乙醇中毒性肝损伤的保护作用[J].中国工业医学杂志,2011,24(1):9-11.
- [16] 宋麒,张转,陈华.葛根素对小鼠肠缺血再灌注肝损伤的保护作用[J].武汉大学学报,2009,30(1):78-80.
- [17] 崔蕾,李妹玉,柴新楼,等.黄芪和葛根素对 2 型糖尿病 KKAY 小鼠肝损伤干预的实验研究[J].北京中医药大学学报,2012,35(3):189-194.
- [18] 郑培永,马赞颂,柳涛,等.葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂质的影响[J].上海中医药杂志,2008,42(1):61-63.
- [19] 邵亚芳,徐群,沈艳艳,等.葛根素对肝缺血再灌注损伤所致心功能障碍的保护作用及机制[J].中国现代普通外科进展,2011,14(1):20-23.
- [20] 黄双双,陈丽霞,吴斐,等.葛根素对大鼠肝缺血再灌注损伤脑组织 c-fos 和 Bcl-2 表达的影响[J].中国现代普通外科进展,2010,13(5):345-349.
- [21] 王旭林,王红梅,牟永华,等.葛根素对大鼠肝缺血再灌注损伤肾组织中 SDH 和 LDH 的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2012,18(3):265-268.

收稿日期:2014-01-24;修回日期:2014-04-09

(上接第 488 页)

中出现的错误动作。对大学生国际标准舞教学要循序渐进,合理安排运动量,以避免运动量过大造成运动损伤^[7]。并对运动中常见的损伤类型及预防方法进行讲解^[8],从而降低参加国际标准舞训练的学生发生运动损伤的概率。

国际标准舞在高校中发挥着巨大的作用,做好大学生国际标准舞运动损伤的预防措施,有利于大学生在国际标准舞训练中提高身体素质,且使大学生的内在气质得到进一步的提升。望通过笔者对大学生国际标准舞运动损伤调查分析与预防对策的研究,能给教师的国际标准舞教学工作带来帮助,且能使大学生在国际标准舞训练中的运动损伤减小,亦能使国际标准舞能够更合理、更安全地开展。

参考文献:

- [1] 王伟,朱玉红.对舞蹈运动损伤及运动体能康复训练的思考[J].吉林省教育学院学报:学科版,2012,28(10):124-125.

- [2] 宋军,曾秉璇.广东高校学生运动损伤的性别差异及其原因分析[J].体育学刊,2011,18(6):104-107.
- [3] 刘勇,陈龙伟,马晓光,等.大学生运动损伤的调查分析[J].陕西医学杂志,2013,42(6):746-747.
- [4] 傅维杰,刘宇,黄灵燕,等.冲击力、软组织振动及其与运动损伤关系研究进展[J].中国运动医学杂志,2012,31(7):642-647.
- [5] 李立伟.黑龙江省高校大学生运动损伤现状调查与分析[J].武汉体育学院学报,2012,46(12):89-93.
- [6] 宋军,吴建强.高校学生运动损伤中的教学保护和自我保护调查研究[J].广州体育学院学报,2011,31(1):112-116.
- [7] 姜文鹏.高校学生运动损伤情况分析及其运动损伤的预防[J].中国美容医学,2011,20(4):554.
- [8] 韦经富,韦毅.112 名大学生体育运动损伤干预调查分析[J].右江民族医学院报,2008,30(2):282-283.

收稿日期:2014-04-11;修回日期:2014-05-07