DOI:10.19789/j.1004-9398.2015.04.013

油橄榄叶提取物和美沙酮对海洛因依赖大鼠肝功能及TGF-β1和Smad4表达的影响*

王 昱 王胜青
(陇南师范高等专科学校生化系,甘肃成县 742500)

摘 要

目的:探讨油橄榄叶提取物(olive leaf extract, OLE)和美沙酮对海洛因依赖大鼠肝功能的保护作用. 方法:将40只健康大鼠随机分成正常组、OLE组、美沙酮组和OLE+美沙酮组. 除正常组外,其余三组动物均按递增法采用皮下注射海洛因建立海洛因依赖大鼠模型,造模后药物处理30 d,然后分别用药物进行治疗. 用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和γ-谷酰转肽酶(GGT)活性,用比色法检测大鼠肝脏超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,利用生物显微技术观察肝脏组织结构的变化,采用免疫组织化学法检测肝脏中转化生长因子(transforming growth factor-β1, TGF-β1)和Smad4(drosophila mothers against decapentaplegic 4)的表达情况. 结果:OLE+美沙酮组大鼠血清中ALT、AST、GGT的活性明显低于OLE组和美沙酮组;与OLE组和美沙酮组相比,OLE+美沙酮组肝脏SOD、CAT活性明显升高,MDA的含量降低,肝脏中TGF-β1和Smad4的表达明显减弱;光镜下OLE+美沙酮组肝组织病理损害程度较OLE组和美沙酮组明显减轻. 结论:OLE和美沙酮联合治疗海洛因造成的肝功能损害疗效优于两种药物的单一用药,两药合用具有保护肝的协同作用.

关键词:油橄榄叶提取物,海洛因,肝功能,抗氧化能力,免疫组织化学,大鼠.
中图分类号:R963

阿片类物质滥用已成为当今世界严重的社会问题和医学问题,其中海洛因滥用最为突出. 海洛因的代谢产物能破坏肝细胞的正常代谢[1],对肝功能的损害有一定的延迟性和持续性[2]. 美沙酮维持治疗是海洛因等阿片类物质依赖者治疗的重要措施之一,但是,这些药物本身有成瘾性,具有长期或终生服药的特点,若使用不当又会成为新的毒品. 因此,研制出一种既能够对肝脏具有保护作用,又能促进肝细胞增殖和减轻戒断反应的中药已成为当前研究的热点问题. 研究表明,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)是反应机体抗氧化能力的重要指标[3]. 转化生长因子(transforming growth factor-β, TGF-β)是一种高度多效性、多功能性的生长与分化因子,其中的TGFβ1参与调节细胞增值、分化、迁移、细胞凋亡等活动[4]. Smad4(drosophila mothers against decapentaplegic 4)是Smads家族成员之一,是转导TGFβ1信号的重要胞浆内信号级联分子[5].

油橄榄叶提取物(olive leaf extract, OLE)是从油橄榄叶中提取的组分,主要成分为黄酮类和萜类内酯化合物[6-9],近年来药理研究发现具有很好的抗氧化、降血脂、排铅等作用[10-13]. 但OLE对海洛因依赖小鼠的肝损伤是否具有保护作用,到目前为止尚未见文献报道. 本研究拟以海洛因依赖大鼠为模型,利用全自动生化分析仪、比色法和免疫组织化学法等技术观察比较OLE和美沙酮对海洛因造成的肝损伤的治疗作用,以期为油橄榄叶提取物基础研究和临床应用提供更多的实验依据.

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

盐酸海洛因(纯度≥98%,成县公安局提供),SOD、CAT、MDA试剂盒均购自南京建成生物工程

收稿日期:2014-07-29
* 甘肃省自然科学基金项目(1107RJZK243);甘肃省高等学校科研资助项目(1128B-01)

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

研究所，油橄榄叶提取物由陇南田园油橄榄科技开发有限公司提供，全部抗体、免疫组织化学试剂盒和 DAB 均购于北京中杉金桥生物技术有限公司.

主要仪器设备: AU400 全自动生化分析仪(日本 Tokyo)，U-1800 型 UV-VIS 全自动分光光度计 spectrophotometer (日本 Tokyo)，高速台式冷冻离心机(TGL-16M，Beckman 美国)等.

1.2　实验动物与给药

健康雌性 SD 大鼠 40 只[兰州大学实验动物中心，许可证号: SCXK (甘) 2005-0007]，体重 200 ~ 250 g，同条件饲养，喂食普通固体饲料，自由饮水. 随机分正常组、OLE 组、美沙酮组、OLE + 美沙酮组，每组 10 只. 除正常组大鼠皮下注射生理盐水外，其余大鼠按体重第 1 天剂量 1 mg·kg $^{-1}$ 海洛因皮下注射，一天总剂量平分两次注射(下同). 第 2 天之后，每天递增 1 mg·kg $^{-1}$，直至每天剂量达到 20 mg·kg $^{-1}$，持续维持该剂量 10 d，共计处理 30 d[14]. 建模后根据替代递减原则，美沙酮组和 OLE + 美沙酮组大鼠 1 ~ 10 d、11 ~ 20 d、21 ~ 30 d 美沙酮灌胃剂量依次为: 10，5，2.5 mg·kg $^{-1}$，OLE + 美沙酮组同时灌胃 1 000 mg·kg $^{-1}$ OLE. OLE 组灌胃 1 000 mg·kg $^{-1}$ OLE[13]，正常组每天给予等量生理盐水.

1.3　酶活性测定

各组实验动物均乙醚麻醉，先摘眼球采血用全自动生化分析仪测定血清 ALT、AST、GGT 活性，再迅速取出大鼠肝脏，用预冷的生理盐水洗净血液，滤纸吸干，精确称重、匀浆、3 500 r/min 离心 10 min，按试剂盒的操作要求测定肝脏 SOD、CAT 的活性及 MDA 的含量.

1.4　组织学观察

取小鼠肝脏组织数块，用预冷的生理盐水冲洗干净，迅速投入 15% 的中性福尔马林液固定 24 h，常规石蜡包埋切片(6 μm)，H. E 染色，在光学显微镜(Olympus，FX-35WA，Japan)下观察并拍照.

1.5　免疫组织化学

免疫组化 SP 法(链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法). 将肝脏石蜡切片脱蜡至水，微波处理进行抗原修复，用 3% H_2O_2 室温孵育 10 min，正常兔血清室温封闭 30 min，然后用兔抗鼠 Smad4 或 TGFβ1 多克隆抗体(均为 1∶100)，4℃孵育过夜; 次日取出切片以 PBS 冲洗后，再依次滴加生物素化羊抗兔 IgG 孵育 30 min，SABC 工作液孵育 30 min，最后 DAB 显色，苏木素复染，空白对照以 PBS 代替一抗. 常规乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片，在显微镜下观察并拍照.

1.6　图像分析

用美国 Image-proplus 5.0 专业图像分析软件进行图像分析. 从 Smad4 和 TGFβ1 阳性反应的切片中各选 3 张，检测活性物质在肝脏中表达的强度. 测量时保证光源的稳定，并且取图之前预热 20 min 以上，采图时各项设置包括光源、光圈大小、白平衡、曝光强度、敏感度、对比度等均改为手动调节且固定，以保证每次取图系统的设置值一样. 取平均光密度和积分光密度两个指标，测量值的平均值为最终灰度值.

1.7　数据处理

用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析处理，数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间均数比较采用 t 检验，$P < 0.05$ 表示具有显著差异，$P < 0.01$ 为差异极显著.

2　结　果

2.1　各组大鼠血清 ALT、AST、GGT 活性的比较

与正常组相比，OLE 组、美沙酮组和 OLE + 美沙酮组大鼠血清 ALT、AST、GGT 活性显著升高($P < 0.05$，$P < 0.01$). 与 OLE 组和美沙酮组相比，OLE + 美沙酮组大鼠血清 ALT、AST、GGT 的活性显著降低($P < 0.05$，$P < 0.01$，表 1).

表 1　海洛因依赖大鼠血清 ALT、AST 和 GGT 活性变化 ($\bar{x} \pm s$，$n = 10$)

组别	ALT	AST	GGT
正常组	75.01 ± 5.37	162.44 ± 10.22	5.55 ± 1.02
OLE 组	114.12 ± 7.76**	256.08 ± 12.37**	9.44 ± 1.77**
美沙酮组	105.84 ± 8.15**	238.89 ± 11.22**	8.87 ± 1.14**
OLE + 美沙酮组	82.37 ± 5.51*▲▲	197.63 ± 10.57*▲▲	7.11 ± 1.03*▲▲

注: 与正常组比较 * $P < 0.05$，** $P < 0.01$; 与 OLE 组、美沙酮组比较 ▲▲ $P < 0.01$.

2.2　各组大鼠肝脏 SOD、CAT 的活性及 MDA 含量的比较

由表 2 可知，与正常组相比，OLE 组、美沙酮组和 OLE + 美沙酮组大鼠肝脏 SOD、CAT 的活性显著降低，MDA 含量显著升高($P < 0.01$). 与 OLE 组和美沙酮组相比，OLE + 美沙酮组大鼠肝脏 SOD、CAT 的活性均有不同程度的升高，MDA 含量均有不同程度的降低，差异显著或极显著($P < 0.05$，$P < 0.01$).

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 2 海洛因依赖大鼠肝脏 SOD、CAT 活性及 MDA 含量的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	SOD 活性 (U/mg)	CAT 活性 (U/mg)	MDA 含量 (nmol/mg)
正常组	65.61 ± 2.32	11.74 ± 1.07	4.45 ± 0.19
OLE 组	47.02 ± 2.26**	6.48 ± 1.22**	6.78 ± 1.44**
美沙酮组	42.28 ± 4.15**	7.04 ± 1.12**	7.77 ± 1.52**
OLE + 美沙酮组	58.16 ± 3.04*▲	9.61 ± 1.51*▲▲	5.62 ± 1.45*▲

注: 与正常组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 OLE 组、美沙酮组比较; ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.

2.3 各组大鼠肝脏的病理形态学改变

正常组肝细胞围绕中央静脉呈索状整齐排列,肝细胞大小一致,细胞界膜清楚(图 1); OLE 组肝细胞排列紊乱,细胞界限不清,细胞核缩小(图 2); 美沙酮组肝细胞排列较 OLE 组整齐,细胞核固缩程度较轻(图 3); OLE + 美沙酮组肝细胞变性程度较轻,肝细胞损伤后的再生现象明显(图 4).

2.4 各组大鼠肝脏 TGFβ1 的表达比较

免疫组织化学法显示,阳性表达部位被染成棕黄色. 正常组大鼠肝脏中有少量的 TGFβ1 阳性表达(图 5). OLE 组、美沙酮组和 OLE + 美沙酮组大鼠肝脏 TGFβ1 的表达强于正常组($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图 6 ~ 8). OLE + 美沙酮组组与 OLE 组、美沙酮组相比,TGFβ1 阳性表达明显减弱,阳性表达的细胞数量差异显著或极显著($P < 0.05$, $P < 0.01$). 阴性对照组无 TGFβ1 阳性表达(图 9).

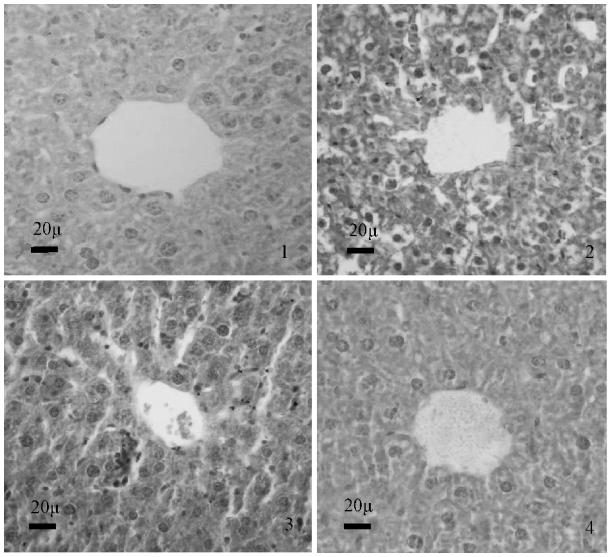


图 1 正常组肝脏组织结构,标出示 20 μm(下同)
图 2 OLE 组肝脏组织结构,示肝细胞界限不清,细胞核固缩
图 3 美沙酮组肝脏组织结构
图 4 OLE + 美沙酮组组肝脏组织结构

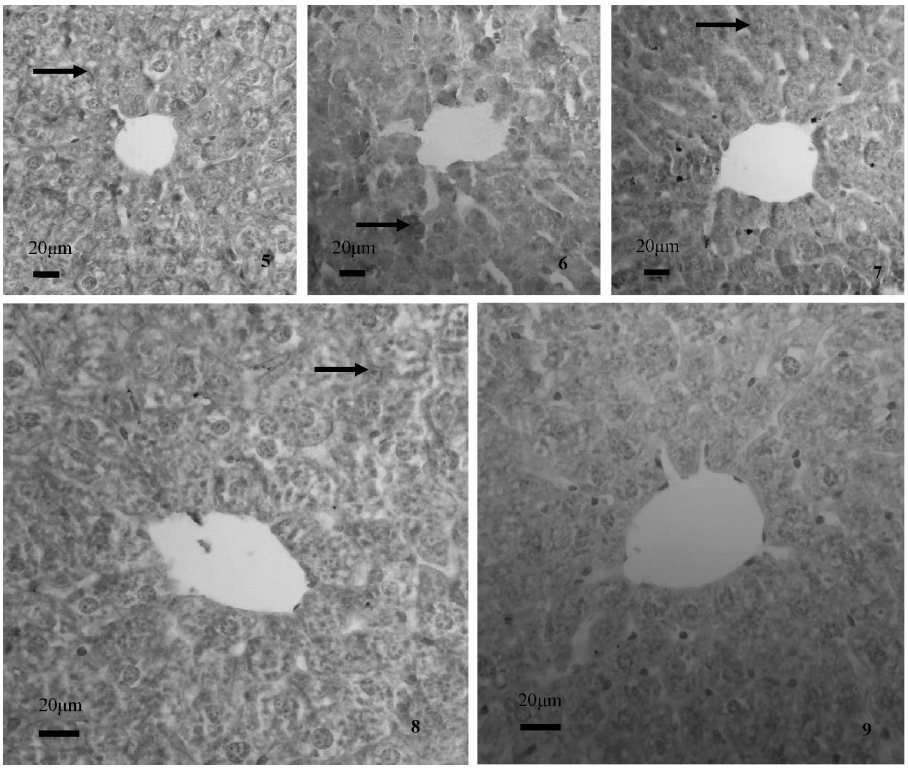


图 5 正常组肝脏中 TGFβ1 的表达. 标出示 20 μm(下同) 图 6 OLE 组肝脏中 TGFβ1 的表达
图 7 美沙酮组肝脏中 TGFβ1 的表达 图 8 OLE + 美沙酮组肝脏中 TGFβ1 的表达 图 9 阴性对照

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3　TGFβ1 在肝脏表达的平均光密度和积分光密度($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

项目	正常组	OLE 组	美沙酮组	OLE + 美沙酮组
平均光密度	0.032 2 ± 0.001 3	0.066 5 ± 0.002 7**	0.065 2 ± 0.002 4**	0.040 9 ± 0.001 9*▲▲
积分光密度	377.608 ± 90.255	561.362 ± 64.474**	537.371 ± 58.458**	422.111 ± 47.054*▲

注: 与正常组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 OLE 组、美沙酮组比较 ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.

2.5　各组大鼠肝脏 Smad4 的表达比较

Smad4 在正常组、OLE 组、美沙酮组和 OLE + 美沙酮组大鼠肝脏都有不同程度的阳性表达,阳性表达部位被染成棕黄色(图 10 ~ 13). 与正常组相比,OLE 组、美沙酮组和 OLE + 美沙酮组大鼠肝脏 Smad4 表达的阳性细胞数量明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$). OLE + 美沙酮组大鼠肝脏 Smad4 表达的阳性细胞数量明显低于 OLE 组和美沙酮组($P < 0.01$). 阴性对照组无 Smad4 阳性表达(图 14). Smad4 阳性表达的平均光密度及积分光密度见表 4.

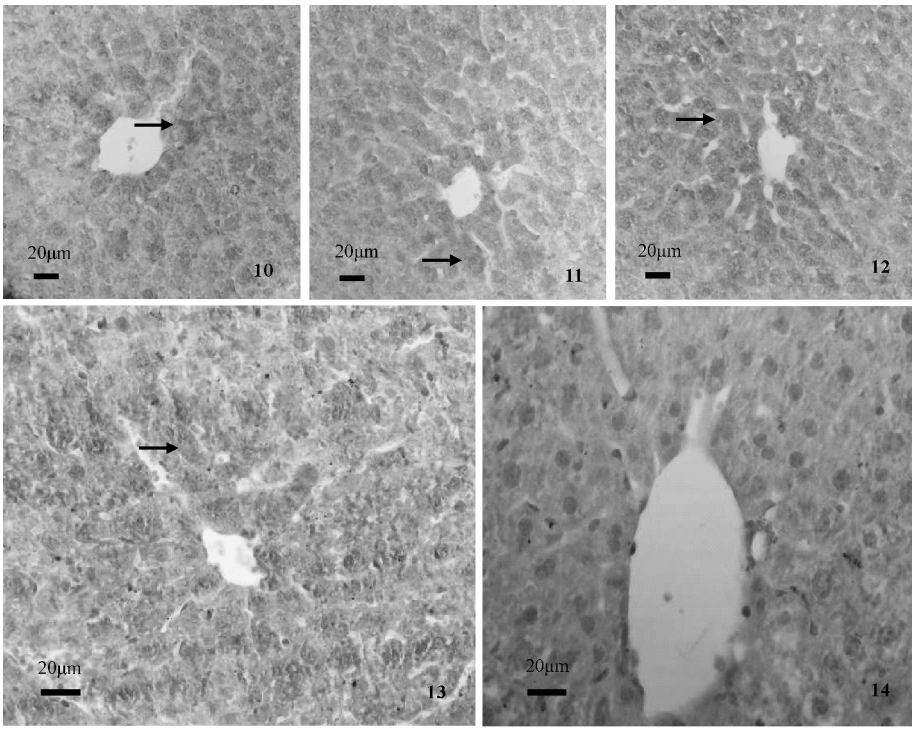


图 10　正常组肝脏中 Smad4 的表达. 标出示 20 μm　图 11　OLE 组肝脏中 Smad4 的表达
图 12　美沙酮组肝脏中 Smad4 的表达　图 13　OLE + 美沙酮组肝脏中 Smad4 的表达　图 14　阴性对照

表 4　Smad4 在肝脏表达的平均光密度和积分光密度($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

项目	正常组	OLE 组	美沙酮组	OLE + 美沙酮组
平均光密度	0.020 6 ± 0.001 0	0.069 3 ± 0.007 7**	0.050 2 ± 0.003 4**	0.032 0 ± 0.003 7*▲▲
积分光密度	266.515 ± 88.441	674.583 ± 77.747**	575.171 ± 60.584**	315.565 ± 50.272*▲▲

注: 与正常组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 OLE 组、美沙酮组比较 ▲▲ $P < 0.01$.

3　讨　论

海洛因为阿片半合成品,进入体内水解为吗啡,会使依赖者各组织器官造成不同程度的损害. ALT 和 AST 是国内外应用最为广泛的衡量肝功能的重要指标,ALT 主要存在于肝细胞浆内,AST 主要存在于肝细胞的线粒体内[1,2]. 正常时血清 ALT 和 AST 含量较低,当肝细胞受损失时,肝细胞膜通透性增加及线粒体损伤,大量的 ALT 和 AST 释放入血致使血中 ALT 和 AST 水平升高[13]. 各种急性病毒性肝炎、药物或酒精引起急性肝细胞损伤时,血清 ALT 和 AST 最敏感[14]. 颜兴伟和崔佳乐等[1,2]研究发现海洛因导致血清 ALT 和 AST 活性显著升高. 因此,ALT 和 AST 能敏感地反映肝脏损伤程度. GGT 是一种细胞分泌酶,血中 GGT 主要是肝脏线粒体产生的,它在人体内具有很重要的生理功能,对于氨基酸和蛋白质的吸收、分泌和合成都是必须的. GGT 的升高与胰腺炎、心肌损伤、肝肾功能衰竭、糖尿病或

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

服用某些药物有关[17]. 彭文锋等[18]研究表明,血清 GGT 的升高提示存在有肝内胆汁淤积,肝细胞和肝内毛细胆管上皮被破坏. 另有研究表明,血清 GGT 也是一种氧化应激的指标,可反映氧自由基对多种细胞的损伤,是一疾病预示性指标[19]. SOD 是超氧阴离子自由基的清除剂,可抑制自由基启动的脂质过氧化反应,对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用. CAT 催化 H_2O_2 转化为 H_2O 和 O_2,H_2O_2 不能在膜外与 Fe^{2+} 或 Cu^{2+} 反应生成 OH^- 自由基,使其失去活性氧的作用,保护机体. MDA 脂质过氧化的最终产物自由基可诱发和增强机体内脂质过氧化作用,导致细胞膜系统损伤及其功能丧失[20].

研究表明,TGF-β1 属于 TGF-β 超家族,对细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用,也是目前公认的致纤维化的重要细胞因子. 而 TGFβ1 生物效应的发挥必须通过特定的信号分子 Smad4 转导过程[21]. Smad4 属于 Smads 家族,是 TGFβ1 信号的细胞质内介导者,它与活化的受体激活型 Smad 分子形成复合物,转移至细胞核内,与其他转录因子协同作用诱导 TGFβ1 基因转录[22]. 因此,抑制 TGFβ1 的产生及阻断其特定的信号转导过程是海洛因戒断治疗的重要途径之一.

海洛因致肝损伤的机制是多种因素作用的结果,最理想的治疗应该是联合应用阻断肝功能损伤级联反应不同环节的药物. 本实验应用 OLE 进行干预,是针对海洛因使机体抗氧化能力下降,纤维化的细胞因子表达升高,通过发挥抗脂质过氧化作用,捕获多种自由基,保护细胞膜的结构和功能; 通过抑制 TGFβ1 的表达直接抑制海洛因对肝脏的损害,或抑制 Smad4 的表达从而阻断 TGFβ1 信号转导通路,抑制 TGFβ1 生物效应的发挥而减轻戒断反应. 美沙酮具有作用时间较长、不易产生耐受性、药物依赖性低,能与阿片受体相结合,调节内分泌的功能,从而缓解戒断症状或防止戒断症状出现,促进肝细胞的修复.

本实验结果表明 OLE、美沙酮单独或联合用药对改善肝功能受损、减轻组织病理损害均有明显的作用,而联合用药组病理表现和肝功能恢复明显优于单一用药组; 应用 OLE 联合美沙酮治疗海洛因成瘾具有协同治疗作用. 此研究为中西医结合及药物联合应用进行海洛因脱毒提供了实验依据.

参 考 文 献

[1] 颜兴伟,杨玉金,龚俊平,等. 海洛因依赖者肝肾功能生化指标检测分析[J]. 现代预防医学,2011,38(14):2829 – 2830.

[2] 崔佳乐,孙井,张连芝,等. 海洛因对大鼠肝功能血浆酶学的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2007,33(7):986 – 988.

[3] 贺付成,尹惠卿,安玉会. 吗啡成瘾小鼠血清及肝脏 SOD 和 MDA 含量的变化[J]. 郑州大学学报(医学版),2005,40(4): 694 – 695.

[4] 何军,左丽. 海洛因依赖者血清中 TGF-β1 水平的研究[J]. 现代免疫学,2011,31(1): 78 – 80.

[5] 刘芳,陈卫刚,尚国臣,等. 心钠素对大鼠肝星状细胞活化过程中 TGF-β1/Smads 信号通路的影响[J]. 山东医药,2012,52(29): 33 – 35.

[6] Turkez H, Togar B, Polat E. Olive leaf extract modulates permethrin induced genetic and oxidative damage in rats[J]. Cytotechnology, 2012, 64(4): 459 – 464.

[7] Lee O H, Lee B Y. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in Olea europaea leaf extract[J]. Bioresour Technol, 2010, 101(10): 3751 – 3754.

[8] Kontogianni V G, Gerothanassis I P. Phenolic compounds and antioxidant activity of olive leaf extracts[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(2): 186 – 189.

[9] Goulas V, Papoti V T, Exarchou V, et al. Contribution of falconoid to the overall radical scavenging activity of olive (olea europaea L.) leaf polar extracts[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(6): 3303 – 3308.

[10] 季崇敏,吴国球,沈子龙. 橄榄叶提取物对正常及糖尿病小鼠血糖和血脂水平的影响[J]. 东南大学学报(医学版),2003,22(4): 236 – 238.

[11] Esmaeili-Mahani S, Rezaeezadeh-Roukerd M, Esmaeilpour K, et al. Olive (Olea europaea L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 132(1): 200 – 205.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[12] Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, et al. Olive (Olea europaea L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(1): 188 - 196.
[13] 王昱. 油橄榄叶提取物对铅中毒小鼠心肌乳酸脱氢酶活性和抗氧化能力的影响 [J]. 首都师范大学学报, 2013, 34(3): 41 - 44.
[14] 韦献良, 李百玮. 海洛因成瘾大鼠脑一氧化氮、丙二醛、血清超氧化物歧化酶的变化 [J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(4): 496 - 498.
[15] 蔡凤英, 马中书. 2 型糖尿病患者血清丙氨酸转氨酶水平与代谢综合征的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(1): 57 - 58.
[16] 周冬青. 慢性乙肝患者血清 A LT 水平与肝组织病理学改变的相关性研究 [J]. 中外医疗, 2009, 28(24): 60.
[17] 吕元. 临床实验诊断学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 44 - 47.
[18] 彭文锋, 钟政永. ADA 与 ALT、AST、GGT 联合检测在肝脏疾病诊断中的意义 [J]. 当代医学, 2011, 17(9): 4 - 5.
[19] Lee D H, Blomhoff R, Jacobs D R. Is serum gammaglutamyltransferase a marker of oxidative stress [J]. Free Radic Res, 2004, 38(6): 535 - 539.
[20] 冯红丽, 李重阳, 俞诗源, 等. 海洛因对仔鼠和母鼠肺中 SOD、CAT 活力和 MDA 含量及组织结构的影响 [J]. 解剖学报, 2009, 40(2): 288 - 294.
[21] Correia J J, Chacko B M, Lam S S, et al. Sedimentation studies reveal a direct role of phosphorylation in Smad3: Smad4 homo-and hetero-trimerization [J]. Biochemistry, 2001, 40(5): 1473 - 1482.
[22] 文彬, 彭齐荣, 贺松其, 等. 清香散对肝纤维化大鼠转化生长因子 β1 及 Smad4 免疫组化的影响 [J]. 江苏中医, 2006, 27 (3): 55 - 57.

Effects of Olive Leaf Extract and Methadone on Liver Function and Expression of TGF-β1 and Smad4 in Heroin-dependent Rats

Wang Yu　Wang Shengqing

(Department of Biology and Chemistry, Longnan Teachers College, Chengxian Gansu　742500)

Abstract

Objective: To explore protection role of olive leaf extract (OLE) and methadone on liver function in heroin-dependent rats. Methods: Forty rats were randomly divided into control group, OLE group, methadone group and OLE + methadone group. Each group of rats was subcutaneously given heroin with increasing dosage to establish heroin administration except control group. After modeling, the rats were administrated with OLE and methadone for 30 d. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and γ-glutamyltransferase (GGT) in serum were tested by automatic biochemistry analyzer. Spectrophotometry was used to detect the activities of superoxide dismutase(SOD) and catalase(CAT), and malondialdehyde(MDA) content. The changes of liver histological structure were observed by bio-microscopy. Immunohistochemical analysis was used to determine transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and Smad4 (drosophila mothers against decapentaplegic 4) expression in rat liver. Results: The activities of ALT, AST and GGT in the OLE-treated groups were significant lower in OLE + methadone group than in OLE group and methadone group. Compared with OLE group and methadone group, OLE + methadone group showed that SOD and CAT activities significantly increased, and MDA content and expression of TGF-β1 and Smad4 reduced. The physiological damages in OLE + methadone group were slighter than in OLE group and methadone group. Conclusion: There is better curative effect in OLE combined methadone than in single of OLE or methadone to treat heroin-induced liver function injure, and can enhance liver protection.

Key words: olive leaf extract, heroin, liver function, antioxidant capacity, immunohistochemistry, rat.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net