

肝舒乐保肝作用的实验研究^{*}

郭青龙 陈真¹ 王秋娟 张正光¹

(中国药科大学生理学教研室, 药理学教研室, 南京 210009)

摘要 肝舒乐(GSL)(20, 10 g/kg, po)对四氯化碳(CCl₄)及D-氨基半乳糖(D-Gal)所引起的小鼠血清谷丙转氨酶(ALT), 谷草转氨酶(AST)活性升高有明显的降低作用($P < 0.01$), 并能明显提高小鼠网状内皮系统的吞噬功能及小鼠血清半数溶血值($P < 0.01$)。GSL(14, 7 g/kg, po)对 CCl₄ 引起的慢性肝损伤大鼠血清 ALT、AST 活性的升高有明显的降低作用($P < 0.01$)。

关键词 肝舒乐; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶; 保肝作用

GSL 是根据中医理论和临床经验组方而研制的用于保肝作用的口服中药制剂, 主要由夏枯草、茵陈、柴胡、苍术四味中药组成。现代临床及药理研究表明, GSL 组方中夏枯草^[1]对急性黄疸型肝炎具有显著的疗效; 茵陈有利胆、保肝及解热、镇痛、消炎的作用; 紫胡具有抗炎、保肝及增加免疫功能的作用; 苍术具有保肝及调节胃肠运动的作用。本文对经科学配方而研制成的 GSL 的保肝和对免疫系统的作用进行了初步研究。

1 材料

动物: 昆明种小白鼠, SD 大鼠, 由中国药科大学动物室提供。

药物与试剂: GSL(南京石山头制药厂, 20 g/包, 每包相当于原药材 20 g, 批号 980238, 用前用 0.5% CMC 配成所需浓度); 垂盆草冲剂(南京石山头制药厂, 10 g/包, 批号 970934); CCl₄(上海长江化工厂, AR, 批号 970612); ALT、AST 为临床诊断试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号 98311); 721 分光光度计(上海第三分析仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 GSL 对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的影响

取 2025 g 雄性小鼠 60 只, 随机分成六组, 每组 10 只, 实验设空白对照组(0.5% CMC 0.3 ml/10 g), CCl₄ 模型组, 垂盆草组(10 g/kg), GSL 高、中、低三个剂量组(20、10、5 g/kg)。每日 po 给药一次, 连续 7 d, 第 7 天给药后 1 h, 给小鼠 ip(空白对照组除

外), 0.1% CCl₄ 油溶液 0.1 ml/10 g, 20 h 后摘眼球取血, 分离血清, 测定血清中 ALT、AST。

实验结果表明, 与 CCl₄ 组相比, 垂盆草组(10 g/kg), GSL 高、中剂量组(20、10 g/kg)对 CCl₄ 造成的急性肝损伤小鼠 ALT 活性升高有非常显著的降低作用($P < 0.01$), 肝舒乐(5 g/kg)对 CCl₄ 造成的小鼠急性肝损伤 ALT 活性升高有显著的降低作用($P < 0.05$)。GSL(20, 10, 5 g/kg), 垂盆草(10 g/kg)对 CCl₄ 造成的急性肝损伤小鼠 AST 活性升高有非常显著地降低作用($P < 0.01$)。结果见表 1。

Tab 1. Effect of GSL on the ALT and AST activity of hepatic injury induced by CCl₄ in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	Dose (g/kg)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
Control		167.11 ± 40.64	142.31 ± 44.59
CCl ₄		697.38 ± 37.02 ^{△△}	254.57 ± 16.25 ^{△△}
GSL	20	585.80 ± 14.92 ^{**}	190.66 ± 22.96 ^{**}
	10	605.32 ± 20.47 ^{**}	207.18 ± 16.84 ^{**}
	5	659.96 ± 14.19 [*]	235.21 ± 9.96 ^{**}
Chuipecacao	10	618.32 ± 69.83 ^{**}	213.0 ± 24.66 ^{**}

$P < 0.05$ $P < 0.01$, compared with CCl₄ group, $\triangle\triangle P < 0.01$, compared with control group

2.2 GSL 对 D-Gal 引起的小鼠急性肝损伤的影响

取合格小鼠 60 只, 随机分成六组, 每组 10 只, 实验设空白对照组、D-Gal 模型组, 垂盆草组(10 g/kg), GSL(20, 10, 5 g/kg)三个剂量组。各组动物每日灌胃给药一次(给药体积 0.3 ml/10 g), 连续 7 d, 第 7 天给药后 1 h, ip D-Gal 650 mg/kg, 0.1 ml/10 g, 20 h 后摘眼球取血, 分离血清, 测 ALT、AST, 实验所

* 收稿日期 1999-04-12

得数据进行统计学(组间 *t* 检验)处理。结果见表 2。

Tab 2. Effect of GSL on the ALT and AST activity of hepatic injury induced by D-Gal in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	Dose (g/kg)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
Control		173.32±43.35	142.45±30.61
CCl ₄		410.17±69.44 ^{△△}	228.03±36.54 ^{△△}
GSL	20	299.37±58.04 ^{**}	167.10±50.30 ^{**}
	10	326.26±57.16 ^{**}	176.67±34.50 ^{**}
	5	343.82±34.68 [*]	195.94±37.65
Chuipecao	10	289.62±66.13 ^{**}	163.71±48.34 ^{**}

$P<0.05$, $P^{*}<0.01$, compared with D-Gal Group; $P^{\triangle}<0.01$, compared with control group

实验结果表明,与 D-Gal 组相比,垂盆草组(10 g/kg),GSL(20、10 g/kg)均可非常显著地降低由 D-Gal 引起的小鼠 ALT 活性的升高($P<0.01$),GSL(5 g/kg)可显著地降低由 D-Gal 引起的小鼠 ALT 活性的升高($P<0.05$)。垂盆草(10 g/kg),GSL(20、10 g/kg)也可非常显著地降低由 D-Gal 引起的小鼠 AST 活性的升高($P<0.01$)。

Tab 3. Effect of GSL on the ALT, AST content of hematoxylin and hepatic collagen of hepatic injury induced by CCl₄ in rat ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Group	Dose (g/kg)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Total protein (mg/g)	Albumin (mg/g)	A/G	Hepatic collagen (mg/g)
Control		110.23±24.87	99.40±12.10	80.48±4.08	44.56±2.75	1.24±0.08	11.78±1.40
CCl ₄		265.38±31.90 ^{△△}	148.99±11.47 ^{△△}	74.53±3.82	34.65±2.72 ^{△△}	0.87±0.09 ^{△△}	25.35±2.95 ^{△△}
GSL	14	157.19±40.55 ^{**}	112.70±16.76 ^{**}	76.28±3.25	38.04±1.20 ^{**}	1.00±0.13 [*]	21.96±2.25 [*]
	7	215.44±40.02 [*]	116.29±14.20 ^{**}	75.72±2.41	36.48±0.88	0.91±0.06	24.07±2.86
	3.5	251.70±52.71	140.01±13.26	76.02±2.70	36.04±2.29	0.91±0.10	25.09±2.18
Chuipecao	7	164.92±43.19 ^{**}	126.35±8.68 ^{**}	75.42±3.52	37.23±2.39	0.99±0.05	24.47±2.66

$*P<0.05$, $P^{*}<0.01$, compared with D-Gal group; $P^{\triangle}<0.01$, compared with control group

2.4 GSL 对小鼠免疫功能的影响

2.4.1 GSL 对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响

昆明种小鼠 50 只,随机分成 5 组,每组 10 只,雌雄各半,实验设空白对照组,GSL(20、10、5 g/kg)三个剂量组,垂盆草组(10 g/kg),ig 给药(0.3 ml/10 g),每日一次,连续 7 d,第 7 天给药后 1 h,iv 印度墨水(1:5)0.05 ml/10 g,2、10 min 分别从眼底取血 20 μl 加入 0.1% Na₂CO₃ 液 2 ml 中处理后,在 680 nm 处比色,测定 OD 值,处死动物后取肝脾称重,按下式计算廓清指数 K 值,吞噬指数 α。实验所得数据进行统计学(组间 *t* 检验)处理。

实验结果表明:与空白对照组相比,GSL(20 g/kg)可非常显著提高廓清指数($P<0.01$),GSL(10 g/kg),垂盆草(10 g/kg)可显著提高廓清指数($P<0.05$);GSL(20、10 g/kg),垂盆草(10 g/kg)可显著提

2.3 GSL 对 CCl₄ 所致大鼠慢性肝损伤的影响

取合格 SD 大鼠 120 只,雌性,随机分成 6 组,每组 20 只,设空白对照组,CCl₄ 模型组,垂盆草组(7 g/kg),GSL(14、7、3.5 g/kg)三个剂量组。给大鼠(空白对照组除外)每周二次 sc 10% CCl₄ 油液 0.5 ml/100 g,于中毒第三个月初起开始治疗,每日 po 一次,给药体积为 1 ml/100 g,连续一个月,于末次给药 24 h,每组取动物 8 只,取血,分离血清,测 ALT、AST,总蛋白,白蛋白,白蛋白/球蛋白(A/G),实验所得数据进行统计学(组间 *t* 检验)处理。实验结果表明,与 CCl₄ 模型组相比,垂盆草组(7 g/kg),GSL(14、7 g/kg)可非常显著地降低大鼠由 CCl₄ 造成的 ALT、AST 活性升高($P<0.01$)。GSL(14 g/kg)可非常明显地抑制由 CCl₄ 引起的血清白蛋白含量的降低($P<0.01$),可显著升高由 CCl₄ 引起的 A/G 降低($P<0.05$),显著降低由 CCl₄ 引起的肝胶原蛋白的升高。结果见表 3。

高吞噬指数($P<0.05$)。结果见表 4。

Tab 4. Effect of GSL on the phagocytic function of reticuloendothelial system in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	Dose (g/kg)	Clearance index K ($\times 10^{-3}$)	Phagocytic index α
Control		39.72±12.50	5.40±1.04
GSL	20	59.88±16.15 ^{**}	6.47±0.77 [*]
	10	51.43±11.96 [*]	6.17±0.44 [*]
	5	49.85±11.20	5.66±0.66
Chuipecao	5	50.67±9.98 [*]	6.25±0.58 [*]

$*P<0.05$, $P^{*}<0.01$, compared with control group

2.4.2 肝舒乐 对小鼠体液免疫功能的影响 取 1822 g 昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只,实验设空白对照组,GSL(20、10、5 g/kg)三个剂量组,垂盆草组(10 g/kg),各组动物均腹腔注入绵羊红细胞 0.5 ml/只(2.5%绵羊红细胞)进行初次免疫,同时开始 ig 给药(0.3 ml/10 g),每

天一次, 共给药 5 d。末次给药后 1 h 测定并计算半数溶血值 HC_{50} , 实验所得数据进行统计学(组间 t 检验)处理。

实验结果表明: 与空白对照组相比, $GSL(20\text{ g/kg})$, 垂盆草 (10 g/kg) , 可非常显著提高小鼠血清半数溶血值 $(P<0.01)$, $GSL(10, 5\text{ g/kg})$ 可显著提高小鼠血清半数溶血值 $(P<0.05)$ 。结果见表 5。

Tab 5. Effects of GSL on humoral immunity in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Group	Dose (g/kg)	HC_{50}
Control	—	229.42 ± 65.62
GSL	20	$371.60\pm57.17^{**}$
	10	$285.58\pm43.87^*$
	5	$291.88\pm48.66^*$
ChuiPENCAO	5	$311.16\pm45.32^{**}$

* $P<0.05$ $P^{**}<0.01$, compared with control group

3 讨 论

GSL 是南京石山头制药厂研制的一种保肝中药冲剂, 其主要功效是疏肝、开郁和解少阳, 清热解毒, 利黄疸, 健脾胃。用于黄疸型及非黄疸型急性肝炎; 对慢性肝炎迁延性肝炎亦有一定疗效。在临床上取得了显著的疗效。现代临床及药理研究也表明 GSL 中各味中药皆有很强的保肝和增加免疫功能的作用^[7], 本文通过对经科学组方而得的 GSL 的药理作用进行了研究, 并与已知药垂盆草冲剂进行了比较, 实验结果表明: GSL 灌胃给药可显著降低由 CCl_4 , $D-Gal$ 引起的小鼠血清转氨酶升高; 灌胃给药可显著降低由 CCl_4 引起的大鼠血清转氨酶的升高, 可显著提高由 CCl_4 引起的血清白蛋白、 ALT 比例的降低, 可显著降低由 CCl_4 引起的肝胶原蛋白含量的升高; 灌胃给药可明显提高廓清指数 K

和吞噬指数 α , 可明显提高血清半数溶血值。

文献报道^[819] CCl_4 进入体内后主要产生脂质过氧化反应, 引起细胞膜结构和功能的损害, 使细胞内 ALT 、 AST 溢出至血液导致 ALT 活性升高, 而 $D-Gal$ 则导致肝细胞坏死, 一般认为肝细胞坏死区愈大, ALT 、 AST 活性愈高^[11], GSL 对上述二种类型小鼠 ALT 、 AST 的升高作用均有明显的降低作用, 说明其作用机理比较复杂, 而 GSL 也可明显提高小鼠非特异性免疫及体液免疫功能, 表明 GSL 可能有多方面的保肝功能。

参 考 文 献

1 湖南医学院第二附属医院内科传染病室. 三草汤治疗急性黄疸型肝炎 72 例观察. 中草药通讯, 1978, (7): 28

2 陈廉, 何林兴, 后德辉, 等. 中药茵陈蒿的初步研究. 南京药学院学报, 1961, (6): 42

3 Isamy Okvno, Kiyohisa Vchida, Miharv Nakamvra, et al. studie on choloretic constituents in *Artemisia capillaris* Thunb. *Chemical and Pharmaceutical Bulltin*, 1988, 36(2): 769

4 韩德五, 马学惠, 周良楣, 等. 茵陈蒿汤治疗传染性肝炎及退黄作用的初步探讨. 中草药通讯, 1976, (8): 359

5 陈青莲, 郑祥银, 黄新平. 紫胡炮制品对小白鼠实验性肝损伤的影响. 中成药, 1994, 16(3): 22

6 张兴权, 陈鸿珊. 紫胡多糖的免疫药理作用. 中国药理与毒理学杂志, 1989 3(1): 30

7 朱自平, 阎惠勤, 魏德泉. 白术、苍术及其复方对正常小鼠蛋白合成的研究. 中成药研究, 1985, (11): 28

8 刘耕陶, 王桂芬, 魏怀玲, 等. 联苯双酯、二苯乙烯、五仁醇及灵芝对小鼠实验性肝损伤的保护作用. 药科学报, 1979, 14(10): 598

9 相正心, 何光全, 周桂芬, 等. 岗松挥发油对实验性肝损害的防治作用. 药科学报, 1983, 18(9): 654

10 Becker FF. The liver normal and abnormal functions. Part A. New York: Dekker Inc, 205

11 Hayes AW. *Principles and Methods of Toxicology*. New York: Raven Press 1996. 411

The Experimental Research of GSL on the Hepatic Protection

Guo Qinglong, Chen Zhen¹, Wang Qiujuan, Zhang Zhengguang¹

Department of Physiology, ¹Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract $GSL(20, 10\text{ g/kg, po})$ has the significant decreasing effect on the elevated ALT , AST activity induced by CCl_4 and $D-Gal$ in mice serum, and enable to improve the phagocytic function of reticuloendothelial system and serum half hemocytolysis value in mice ($P<0.01$) $GSL(14, 7\text{ g/kg, po})$ can also reduce markedly the elevated ALT , ATT activity of chronic hepatic injury induced by CCl_4 in rat.

Key words Ganshule; ALT ; AST ; Hepatic protection