

# 银杏叶提取物对 CCl<sub>4</sub>诱发大鼠肝灌流损伤的影响

丁炜 朱 荃 李晓冬 孙小玉

(南京中医药大学药理毒理实验室, 南京 210029)

**摘 要** 观察了银杏叶提取物 (G-9312) 对四氯化碳诱发大鼠肝灌流损伤的影响, 结果表明, G-9312 对四氯化碳引起的肝细胞损伤导致丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的升高有明显降低作用。提示 G-9312 对离体肝损伤具有保护作用。

**关键词** 银杏叶提取物; 四氯化碳; 肝损伤

银杏内酯是从银杏叶、根皮等中提取的有效成分之一。80年代开始, 国内外学者对其进行了深入的研究, 发现银杏内酯是特异的血小板活化因子 (Platelet activating factor, PAF) 拮抗剂<sup>[1]</sup>, 而 PAF 是多种炎症的介质之一<sup>[2]</sup>。我们观察到富含银杏内酯的银杏叶提取物 G-9312 对在体四氯化碳肝损伤小鼠血清 ALT 病理性升高有明显降低作用, 并具有改善肝组织病理损害程度, 抑制肝组织 LPO 的升高和提高 SOD 活性等药理作用<sup>[3]</sup>。为此本文进一步观察了 G-9312 对离体四氯化碳肝灌流损伤的影响。

## 1 实验材料

### 1.1 药品和试剂

齐墩果酸 (中国药品生物制品检定所, 709-8501); 银杏叶提取物 (G-9312), 由南京中医药大学中药研究所制备。方法: 取银杏叶粗提物 (含 24% 银杏总黄酮, 6% 银杏总内酯, 江苏邳州市银杏实业总公司提供) 100 g, 用 2000 ml 丙酮溶解, 溶液中加入 100 g 中性氧化铝, 过滤, 回收丙酮, 烘干得银杏叶提取物, 得率 8%; 以上药品混悬于 0. 2% 吐温-80 生理盐水中, 配成所需浓度的溶液。四氯化碳 (上海长江化工厂, 920122); 戊巴比妥钠 (Union 进口分装, 上海化学试剂采购供应站分装, 860122); 肝素钠 (上海化学试剂分装厂, 950328); RPMI Medium 1640 (Life Technologies, Inc. USA); 丙氨酸转氨酶 (ALT) 测定试剂盒、天门冬氨酸转氨

酶 (AST) 测定试剂盒 (上海生物制品研究所, 950201); 乳酸脱氢酶 (LDH) 测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 950207)。

### 1.2 动物

SD 大鼠 (南京中医药大学实验动物中心)。

### 1.3 仪器

电子天平 JA2003 (上海天平仪器厂), RDS-IV 型蠕动泵 (沙洲仪表仪器厂), CS50 型超级恒温器 (重庆试验设备厂), 82-I 型电动离心机, SHZ-88 台式水浴恒温振荡器 (江苏太仓王秀实验设备厂), 75 型分光光度计 (上海分析仪器厂)。

## 2 方法和结果

循环灌流装置主要包括超级恒温器、氧气瓶和蠕动泵。氧气瓶供给 95% 氧和 5% 二氧化碳混合气体, 蠕动泵驱动灌流液体。

取 SD 大鼠, ♂, 体重 (210±25) g, 以 2% 戊巴比妥钠 ip 麻醉 (50 mg/kg), 按 Scholz R 等<sup>[4]</sup>方法进行。从下腔静脉处注入 1600~2000 单位肝素, 2 min 后, 作门静脉插管, 分离肝脏, 移至灌流装置, 调整灌流速度至 40 ml/min。以上灌流液为 Krebs-Kinger 碳酸氢钠缓冲液, 确认灌流无异常后换上 1640 培养液 (200 ml) 灌流。先平衡 10 min, 然后每隔 10 min 收集灌流液一次, 每次 0.5 ml; 灌流 30 min 后, 每隔 15 min 取样一次, 每次 0.5 ml, 直至满 120 min 为止。

正常对照组灌流 30 min 时, 由门静脉插管

相连的三通管注入 1640灌流液 300  $\mu$ l,其它各组注入等体积的 CCl<sub>4</sub>储备液 (含 CCl<sub>4</sub> 30  $\mu$ l和乙醇 270  $\mu$ l), 45 min时加入各受试药物 0.4 ml,并在不同的时间点采集灌流液,采样后立即以 1640灌流液补充灌流液至 200 ml,以赖氏法测定 ALT和 AST,以 2,4-二硝基苯肼比色法测定 LDH ALT AST及 LDH的变化见表 1 表 2和表 3,并与模型对照组进行组间 *t* 检验。

结果: G-9312各剂量组,对 CCl<sub>4</sub>引起大鼠肝灌流损伤模型灌流液中丙氨酸转氨酶 天门冬氨酸转氨酶 乳酸脱氢酶的升高有明显抑制作用,与模型对照组比较,有显著意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )

3 讨 论

离体肝灌流广泛用于药理毒理学研究。其中以离体大鼠肝灌流最普遍使用,它与整体及其他方法(离体肝细胞)相比有许多长处  
本实验在灌流液中加入 CCl<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>为亲肝性毒物,经肝细胞色素 P-450代谢激活后,生成三氯甲基自由基,迅速引起生物膜的脂质过氧化,从而破坏了生物膜的结构和正常功能,导致细胞内 ALT等外溢,乃至肝细胞死亡<sup>[5]</sup>。实验观察到 G-

9312具有降低 CCl<sub>4</sub>大鼠肝灌流液中 ALT AST及 LDH的水平,提示 G-9312具有拮抗 CCl<sub>4</sub>对肝脏的损伤作用,其作用机理可能与减轻自由基的损伤有关。  
PAF参与多种原因的炎症过程, G-9312保肝作用与拮抗 PAF,以及 CCl<sub>4</sub>与 PAF之间的关系,有待进一步研究。

参 考 文 献

1 Wenche NAR. PAF antagonists from natural products. *Drugs Future*, 1990, 15(6): 597

2 Terashita Z, Stahl GL, Lefer AM. Protective effects of a platelet activating factor antagonist and its combined treatment with prostaglandin E1 in traumatic shock. *J cardiovas Pharmacol*, 1988, 12: 505

3 丁 炜,朱 荃,李晓冬等. G-9312对 CCl<sub>4</sub>诱发小鼠肝损伤的影响. *南京中医药大学学报*, 1998, 14(6): 356

4 Scholz R, Hansen W, Thurman RG. Interaction of mixed-function oxidation with biosynthetic processes. 1. Inhibition of gluconeogenesis by aminopyrine in perfused rat liver. *Eur J Biochem*, 1973, 38: 64

5 Recknagel RO, Glende EA Jr, Dolak JA, *et al.* Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Ther*, 1989, 43: 139

Effect of Extract of *Folium Ginkgo* on Perfused Rat Liver Injury Induced by CCl<sub>4</sub>

Ding Wei, Zhu Quan, Li Xiaodong, Sun Xiaoyu  
*Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029*

**Abstract** The paper reported the effect of extract of *Folium Ginkgo* (G-9312) on perfused rat liver injury induced by carbon tetrachloride. The results showed that G-9312 obviously reduced the release of alanine aminotransferase, aspartic aminotransferase and lactic dehydrogenase from carbon tetrachloride-induced hepatocytes. It indicated that G-9312 possesses a hepatoprotective action on isolated liver injury.  
**Key words** Extract of *Folium Ginkgo*; Carbon tetrachloride; Liver injury