

## 雀梅藤护肝作用研究

药理室：王茂三、龚维桂、范华芬、许衡钧、陈珏

浙江医学研究院药物研究所

病理组：刘雪莉、袁玉英

雀梅藤(*Sageretia theezans* Brongu)又名对节刺、碎米子等,系鼠李科植物,常绿或半常绿攀援性灌木,性甘、淡、平,具祛毒生肌、降气化痰等功能,民间用来治疗疮疡肿毒、咳嗽气喘、水肿、鹤膝风、肝炎等症<sup>[1-4]</sup>。本省诸几县一老药农用来治疗“失力黄胖”达数千例,疗效较好。其制剂“苏肝口服液”临床试用治疗各类肝炎,显示一定疗效<sup>[5]</sup>。本文对其降酶作用和毒性作了药理实验探讨,以研究其护肝功效。

### 材 料

实验动物除了特别注明者以外,均用昆明种雄性小白鼠(以下简称小鼠),体重为18—25g, Wistar系大白鼠(以下简称大鼠)体重为100—200g,均由本院实验动物研究所供应。

以四氯化碳( $\text{CCl}_4$ ,分析纯)作为引起实验性肝脏损伤的化学物质。小鼠实验用15%  $\text{CCl}_4$ 液体石蜡以10ml/kg体重之剂量作皮下注射,或用0.1%  $\text{CCl}_4$ 花生油液按10ml/kg体重的剂量作腹腔注射。大鼠实验用15%  $\text{CCl}_4$ 液体石蜡以2ml/kg体重的剂量作皮下注射或灌胃。

雀梅藤为其根的水煎醇沉液或浸膏(以下均称雀梅藤),由浙江中医学院附属中医院制剂室和杭州天目山药厂提供。

### 实验方法和结果

#### 一、雀梅藤降 sGPT 作用的初步观察

小鼠按体重随机分成五组。除正常对照组外,其余四组动物均于实验第一天上午以  $\text{CCl}_4$  中毒一次,6—8hr.后开始给药,雀梅藤治疗组按80—100g生药/kg体重之剂量灌胃,  $\text{VB}_{12}$  治疗组按200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重剂量作腹腔注射,联合治疗组给药途径、剂量均与这两组相同,高酶对照组以相当量之生理盐水灌胃,四组均为每日一次,连续四日。实验第四天下午再以  $\text{CCl}_4$  中毒一次,16hr.后将全部实验动物断头取血或从眼眶采血(取血前禁食16hr,下同),按改良穆氏法测血清谷丙转氨酶(sGPT)<sup>[6]</sup>,并解剖称肝脏湿重,结果见表1。

表1 雀梅藤对  $\text{CCl}_4$  中毒小鼠 sGPT 的影响

| 组 别                            | 动物数<br>(只) | 肝 重<br>(g/10g体重)<br>( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) | sGPT<br>( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) |
|--------------------------------|------------|---|-------------------------------------|
| 正常对照组                          | 8          | 0.59 $\pm$ 0.09                                 | 30.2 $\pm$ 13.0                     |
| 高酶对照组                          | 8          | 0.65 $\pm$ 0.17                                 | 199.7 $\pm$ 10.6                    |
| 雀梅藤治疗组                         | 7          | 0.66 $\pm$ 0.11                                 | 185.2 $\pm$ 27.5                    |
| $\text{VB}_{12}$ 治疗组           | 8          | 0.72 $\pm$ 0.12                                 | 192.9 $\pm$ 13.6                    |
| 雀梅藤、 $\text{VB}_{12}$<br>联合治疗组 | 7          | 0.75 $\pm$ 0.07                                 | 186.1 $\pm$ 13.0*                   |

\* 与高酶对照组比较,  $P < 0.05$

由表1可见,以  $\text{CCl}_4$  中毒两次(间隔三天),可使小鼠 sGPT 升高至200单位左右。用雀梅藤治疗,剂量为80—100g生药/kg体重,每日灌胃一次,连续四日,可降低  $\text{CCl}_4$  中毒小鼠的 sGPT,但经统计学处理,与高酶对照组的差异不显著。以200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重

的VB<sub>12</sub>每天腹腔注射一次，连续四日，也可降低CCl<sub>4</sub>中毒小鼠的sGPT，但经统计学处理，与高酶对照组的差异也不显著。在联合应用雀梅藤与VB<sub>12</sub>治疗CCl<sub>4</sub>中毒小鼠时，其sGPT下降幅度虽与单用雀梅藤治疗时差不多，然而经统计学处理，与高酶对照组的差异有显著意义。

## 二、雀梅藤升高sGPT作用的进一步观察

用大鼠作实验治疗。将实验大鼠按体重随机分为四组，每组7—8鼠。除正常对照组外，其余三组均在实验的第一天上午用CCl<sub>4</sub>中毒一次，经6—8hr后开始实验治疗。雀梅藤按40—50g生药/kg体重之剂量灌胃，VB<sub>12</sub>以100μg/kg体重的剂量作腹腔注射，高酶对照组则以适量的生理盐水灌胃，均为每日一次，连续九次，其间每隔三天用CCl<sub>4</sub>中毒一次。第三次给CCl<sub>4</sub>后随即禁食，16hr后将实验大鼠断头取血，按上法测sGPT，同时立即解剖称肝重。结果见表2。

表2 雀梅藤对CCl<sub>4</sub>中毒大鼠sGPT的影响

| 组别                   | 动物数<br>(只) | 肝重(g%)<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | sGPT<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
|----------------------|------------|--------------------------------|------------------------------|
| 正常对照组                | 7          | 3.86 ± 0.22                    | 22.9 ± 7.9                   |
| 高酶对照组                | 7          | 5.10 ± 0.64                    | 102.7 ± 39.5                 |
| 雀梅藤治疗组               | 8          | 4.61 ± 0.34                    | 52.6 ± 18.5*                 |
| VB <sub>12</sub> 治疗组 | 8          | 4.52 ± 0.37                    | 78.9 ± 34.1                  |

\* 与高酶对照组比较，P < 0.01

从本实验结果可见，在40—50g生药/kg的剂量下，雀梅藤对大鼠由CCl<sub>4</sub>中毒引起的肝损伤有明显的降sGPT作用，经统计学处理，与高酶对照组比较，两者差异有非常显著意义。对肝重也可见到有一定程度的影响。VB<sub>12</sub>虽然也能降低CCl<sub>4</sub>中毒大鼠的sGPT，但经统计学处理，与高酶对照组的差异无显著意义。

## 三、雀梅藤对小鼠CCl<sub>4</sub>中毒的预防作用

小鼠按体重随机分成三组。药物预防组各鼠按80—100g生药/kg体重的剂量灌胃，高酶对照组以相当量的生理盐水灌胃，连续5天。正常对照组按常规饲养，不作任何处理。实验第5天下午药物预防组和高酶对照组各鼠均以CCl<sub>4</sub>中毒一次，随即实验鼠均禁食。16hr后采血测sGPT。结果见表3。

表3 雀梅藤对小鼠CCl<sub>4</sub>中毒的预防作用

| 组别    | 动物数<br>(只) | 肝重<br>(gr/10g体重)<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | sGPT<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
|-------|------------|--|------------------------------|
| 正常对照组 | 10         | 0.51 ± 0.10                              | 30.2 ± 10.0                  |
| 高酶对照组 | 10         | 0.50 ± 0.05                              | 133.6 ± 61.5                 |
| 药物预防组 | 9          | 0.46 ± 0.04                              | 69.5 ± 62.6*                 |

\* 与高酶对照组比较 P < 0.05

本实验药物预防组与高酶对照组的sGPT比较，经统计学处理，两者差异有显著意义。可见雀梅藤对小鼠CCl<sub>4</sub>中毒有一定的预防作用。

## 四、雀梅藤对正常大、小鼠sGPT的影响

在小鼠按100g生药/kg体重之剂量灌胃，每天一次，连续四天。在大鼠按50g生药/kg体重的剂量灌胃，每天一次，连续九天。对照组各以适量的生理盐水灌胃。末次给药后禁食16hr，处死动物立即分离血清测sGPT，并解剖称肝湿重。结果见表4和表5。

表4 雀梅藤对正常小鼠sGPT的影响

| 组别   | 动物数<br>(只) | 肝重<br>(gr/10gr体重)<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | sGPT<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
|------|------------|---|------------------------------|
| 对照组  | 10         | 0.51 ± 0.05                               | 27.3 ± 7.6                   |
| 雀梅藤组 | 10         | 0.51 ± 0.06                               | 28.5 ± 8.4                   |

由表4和表5可见，无论是在小鼠连服四天雀梅藤(100gr生药/kg/d)，或大鼠连服九天雀梅藤(50gr生药/kg/d)，它们的sGPT

表5 雀梅藤对正常大鼠sGPT的影响

| 组别   | 动物数<br>(只) | 肝重(%)<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | sGPT<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
|------|------------|-------------------------------|------------------------------|
| 对照组  | 8          | 3.35 ± 0.27                   | 22.1 ± 6.0                   |
| 雀梅藤组 | 8          | 3.27 ± 0.32                   | 29.9 ± 9.0                   |

及肝重均未见明显的变化。

### 五、雀梅藤对CCl<sub>4</sub>中毒大鼠血清AKP的影响

实验方法同二，大鼠处死采血后用氨基比林安替比林法测其血清碱性磷酸酶(AKP)<sup>[7]</sup>，结果列于表6。

表6 雀梅藤对CCl<sub>4</sub>中毒大鼠血清AKP的影响

| 组别     | AKP ( $\bar{x} \pm SD$ ) | t 测验      |
|--------|--------------------------|-----------|
| 正常对照组  | 29.1 ± 3.2               |           |
| 高酶对照组  | 48.6 ± 8.5               |           |
| 雀梅藤治疗组 | 34.3 ± 5.1               | P < 0.01  |
| 雀梅藤治疗组 | 32.4 ± 3.6               | P < 0.001 |

由本表可见，在此实验中，正常大鼠的血清AKP在30单位以下。当以CCl<sub>4</sub>中毒三次(每次间隔三天)后，AKP升高到48.6单位。以40—50gr生药/kg体重的雀梅藤给CCl<sub>4</sub>中毒大鼠每天灌胃一次，连续九天其血清AKP可明显下降，几乎接近正常值。经统计学处理，与高酶对照组的差异有非常显著意义。

### 六、急性毒性试验

体重21—26g之昆明种小鼠10只，雌雄各半，用12.5g生药/ml的雀梅藤根浸膏按1ml/20g体重的剂量灌胃一次(该剂量相当于临床用药量的625倍)，连续观察72hr.，未发生死亡。可见该药对小鼠口服的最小致死剂量大于625g生药/kg。

### 七、亚急性毒性试验

选用体重为80—160g的大白鼠，雌雄各半。检查各鼠之心电图，并由尾静脉采血测

其肝肾功能、血糖、血常规。剔除某项指标不正常的大鼠，留下的动物随机分成三组，大剂量组、小剂量组和对照组。大剂量组按100g生药/kg/d的剂量给药，小剂量组剂量为10g生药/kg/d。药物拌于米饭内喂饲，对照组喂以不拌药的米饭。喂药一月、二月、三月后各作一次检查，项目同前。喂药三个月后停药。每组取一半动物处死，取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、大脑、小脑作巨检，立即称重后以10%福尔马林固定，石蜡切片，HE染色后镜检。余下一半动物在停药饲养一个月后作以上各项检查。结果表明，以10g/kg/d或100g/kg/d的雀梅藤(分别为临床剂量的10倍和100倍)喂养大鼠连续3个月，活动正常，体重增长与对照组无异，肝肾功能、血糖、血常规、心电图均未见异常变化，亦未引起各组织的病理改变。停药一个月后亦如此。

### 讨 论

本文结果表明，雀梅藤能降低大鼠由CCl<sub>4</sub>中毒引起的血清高GPT及AKP，并能预防CCl<sub>4</sub>对小鼠肝脏的损害，表明了雀梅藤对肝细胞具有一定的保护作用。

Recknagel R. O. 认为<sup>[8]</sup>，CCl<sub>4</sub>所致肝损伤，是由于CCl<sub>4</sub>在肝细胞内经生物转化产生自由基(CCl<sub>3</sub>·)。由于自由基的过氧化作用，损伤了膜系统，使其通透性增强，导致细胞内外离子与水份的移动失常，使钠离子和水分过多地进入细胞，因而在光镜下可见肝细胞浆疏松，气球样变，而在电镜下则观察到粗面内质网和线粒体高度扩张与囊泡化。随着肝细胞膜通透性的改变或受损伤，细胞浆内的酶如GPT、AKP等大量溢入血中，使血液中这类酶活性明显升高。本文用雀梅藤治疗CCl<sub>4</sub>中毒动物后，血清中GPT与AKP均显著降低，而雀梅藤对正常大、小鼠的血清GPT未显示任何影响，说明雀梅藤并

不直接抑制血清GPT的活性，可能是通过改变细胞膜的通透性或修复被损伤了的肝细胞膜系统，从而减少或阻止了肝细胞浆内的酶过量溢出，使血液中这些酶的含量显著降低。

由急性毒性试验可见，小鼠口服一次雀梅藤的最小致死剂量大于 625g/kg，以致使用目前的制剂无法求得其LD<sub>50</sub>；亚急性毒性试验，以临床剂量 100 倍的雀梅藤给大鼠连服三个月，也未出现明显毒副反应。表明该药的毒性很低。

## 总 结

雀梅藤能降低大鼠由于CCl<sub>4</sub>中毒而升高的sGPT和AKP，并能预防CCl<sub>4</sub>对小鼠肝脏的损伤；对正常大、小鼠的sGPT无影响；对CCl<sub>4</sub>中毒大鼠的肝脏重量虽见一定程度的减轻，但不显著。说明该药很可能是首先改变受损伤肝细胞膜的通透性或修复受损伤的

肝细胞膜系统而显示其对肝细胞的保护作用。口服给药时毒性很低，著示其临床应用时的安全性。

## 参 考 文 献

- [1] 江苏新医学院：中药大辞典，P2100，上海人民出版社，上海，1977年10月。
- [2] 浙江省卫生厅：浙江天目山药用植物志，P1047，浙江人民出版社，杭州，1965年11月。
- [3] 《浙江药用植物志》编写组：浙江药用植物志，P787，浙江科学技术出版社，杭州，1980年7月。
- [4] 杭州市植物园：杭州植物园药用植物名录，P.214，杭州，1975年3月。
- [5] 浙江省中医学院附属中医院雀梅藤根研究小组：雀梅藤根治疗乙型病毒性肝炎的研究《临床部分》，1983年6月（内部资料）。
- [6] 杭州市理化检验技术交流队，内部资料，1975年。
- [7] 武汉医学院附属第一医院检验科：医学检验，P.252，湖北省卫生局，武汉，1978。
- [8] Recknagel R. O.: Pharmacol. Rev. 19(2) 145, 1967.