

艾纳香素对实验性肝损伤的保护作用

R 965.2

许实波, 陈卫夫, 梁惠卿, 林永成¹, 邢一军¹, 龙康侯¹ (中山大学生物系, ¹化学系, 广州510275, 中国)

Protective action of blumeatin against experimental liver injuries

XU Shi-Bo, CHEN Wei-Fu, LIANG Hui-Qing, LIN Yong-Cheng¹, DENG Yi-Jun¹, LONG Kang-Hou¹
(Department of Biology, ¹Department of Chemistry, Sunyatsen University, Guangzhou 510275, China)

ABSTRACT Blumeatin (Blu, 5, 3', 5'-trihydroxy-7-methoxy-dihydro-flavone) was first isolated from *Blumea balsamifera* DC by Department of Chemistry, Sunyatsen University of China. Blu ip inhibited the increase of serum alanine aminotransferase (AAT) and liver triglyceride and increased serum triglyceride, β -lipoprotein, and liver glycogen content in CCl_4 -intoxicated rats. Histological lesions of liver were less severe than those of hepatic injury control. Blu ip 0.65 and 3.25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ inhibited the increase of serum AAT and hepatic TG in thioacetamide (TAA)-intoxicated mice. Blu ip shortened the pentobarbital sleeping time in CCl_4 -intoxicated mice. It suggested that Blu could protect liver against injury induced by CCl_4 and TAA.

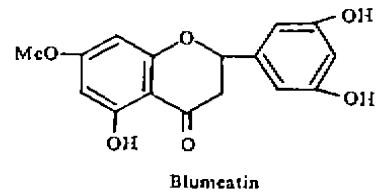
KEY WORDS blumeatin; flavones; carbon tetrachloride poisoning; acetamides; liver function tests

摘要 艾纳香素 (blumeatin, Blu) ip 185 和 370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可降低 CCl_4 肝中毒大鼠血清谷丙转氨酶 (AAT), 肝甘油三酯 (TG), 增加血清甘油三酯, β -脂蛋白和肝糖原, 具量-效关系; 可明显减少肝组织病理损伤。Blu ip 0.65 和 3.25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可降低硫代乙酰胺中毒小鼠血 AAT 和肝 TG。对 CCl_4 中毒小鼠具明显缩短戊巴比妥钠睡眠时间。提示 Blu 对肝损伤具有保护作用。

关键词 艾纳香素; 黄酮类; 四氯化碳中毒; 乙酰胺类; 肝功能试验

艾纳香素 (blumeatin, Blu) 学名 5, 3', 5'-三羟基-7-甲氧基二氢黄酮 (5, 3', 5'-trihydroxy-7-

methoxy-dihydro-flavone) 是中山大学化学系天然有机化学室从中国海南岛菊科植物艾纳香 (*Blumea balsamifera* DC) 中分离到的新结构化合物⁽¹⁾。具有抗组胺、 Ca^{2+} 细胞内流和抗辐射、脂质过氧化等作用^(2,3)。为探讨其治疗肝炎的作用, 本文以联苯双酯 (biphenyldicarboxylate BPD)^(4,5) 为对照药, 进行 Blu 对大、小鼠实验性肝损伤保护作用的如下试验。



MATERIALS

Sprague-Dawley 大鼠及 NIH 小鼠均由中山大学生物系药理室实验动物养殖场提供。

Blu 由中山大学化学系天然有机化学研究室提供, 含量 > 99.5%。联苯双酯滴丸系浙江温岭制药厂生产。

CCl_4 , AR (广州市海珠区化学试剂厂); 硫代乙酰胺 CP (浙江菱湖化工试剂厂); 谷丙转氨酶测定试剂盒 (重庆东方试剂厂); 甘油三酯, β -脂蛋白测定试剂 (北京化工厂)。

METHODS AND RESULTS

对大鼠 CCl_4 肝损伤的保护作用 大鼠 50 只, 体重 191 ± 16 g, 雌雄各半, 分成 5 组。正常组每天 ig 生理盐水 (NS), 其他组 d 1, 3, 5, 7, ig 含 5% CCl_4 的花生油 $5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ 并 d 2 开始 ip 给药 qd $\times 6$, 末次给药后禁食不禁水。禁食 12 h 后取大鼠血清, 测谷丙转氨酶 (Reitman-Frankel's 法), 甘油三酯 (分溶抽提-乙酰丙酮

Tab 1. Protective action of ip blumeatin (Blu) against liver injury induced by ig CCl₄ 250 mg·kg⁻¹ in rats vs ig biphenyldicarboxylate (BPD). n=10, $\bar{x}\pm s$. *P>0.05, **P<0.05, *P<0.01 vs liver injury control.**

	Liver injury control	Blu/ $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$		BPD 4.0 mg·kg ⁻¹	Saline 10 ml·kg ⁻¹
		185	370		
Serum AAT/IU	128±14	109±16*	77±24***	91±13***	44±4***
Liver glycogen/mg·g ⁻¹	5±3	22±6***	44±11***	25±9***	23±8***
Serum triglyceride/mg·L ⁻¹	410±200	660±320***	1 180±520***	1 110±390***	1 000±340***
Liver triglyceride/mg·g ⁻¹	270±45	156±20***	128±21***	136±11***	78±15***
Serum β -lipoprotein/mg·L ⁻¹	770±210	1 550±440***	2 220±550***	1 730±520***	1 530±390***
Liver volume/cm ³	12.5±0.1	10.1±0.7***	8.5±1.0***	8.5±1.5***	8.1±1.1***
Liver weight ; body wt/%	6.8±0.9	5.2±0.6***	3.9±0.4***	3.9±0.7***	3.8±0.8***

显色法), β -脂蛋白(肝素-锰法)。剖取肝脏, 称重, 测肝总体积, 取小块左叶肝固定, 包埋, HE染色作病理切片。取肝脏分别制备10% NS和三氯醋酸肝匀浆, 取上清液用于测定甘油三酯和肝糖原(碘试剂法)含量⁽⁶⁾。

结果见 Tab 1。

1 血清丙氨酸转氨酶(AAT)含量: Blu ip 370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, BPD ig 4.0 mg·kg⁻¹可显著降低血清丙氨酸转氨酶;

2 肝糖原含量: Blu ip 185, 370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及 BPD ig 4.0 mg·kg⁻¹三组均显著降低;

3 血清及肝脏甘油三酯(TG): 与 CCl₄肝损伤对照组比较, ip 185 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 血清 TG 明显升高, (P<0.05)。ip 370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 BPD ip 4.0 mg·kg⁻¹明显升高(P<0.01)。而肝脏 TG, ip 185和370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及 BPD 4.0 mg·kg⁻¹均明显下降(P<0.01)。

4 血清 β -脂蛋白: 与 CCl₄肝损伤对照组比较, Blu ip 185和370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及 BPD ig 4.0 mg·kg⁻¹均明显升高(P<0.01)。

5 肝脏体积和肝脏占体重%: 与 CCl₄肝损伤对照组比较, ip 185和370 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及 BPD ig 4.0 mg·kg⁻¹肝脏体积明显减小(P<0.01), 肝脏占体重%也均明显减少(P<0.01)。

6 组织学病理切片微观察可见急性肝损伤大鼠肝小叶中心静脉周围细胞肿大, 细胞轮廓不清, 肝窦变窄。ip Blu 后可见以上症状明

显改善(Fig 1, Plate 4)。

对小鼠硫代乙酰胺损伤的保护作用 小鼠40只, 体重19.3±1.5 g, ♀♂各半, 分成4组。正常组 ip 等剂量 NS, 其他3组 ip 硫代乙酰胺50 mg·kg⁻¹, 12 h 后给药。CCl₄肝损伤对照组 ip 等剂量 NS, Blu 两组分别 ip 0.65和3.25 mg·kg⁻¹给药4 h 后取血清测 AAT, 同时制10%肝匀浆测 TG, 方法同上。

结果见 Tab 2。与 TAA 损伤对照组比较, ip 0.65和3.25 mg·kg⁻¹均使血清 AAT 和肝 TG 明显下降(P<0.01)。

Tab 2. Protective action of Blu against liver injury induced by thioacetamide (TAA) ip 50 mg·kg⁻¹ and CCl₄ ip 16 mg·kg⁻¹ in mice. n=10, $\bar{x}\pm s$.

***P<0.01 vs injury control.

	Serum AAT/IU	Liver triglyceride/mg·g ⁻¹	Sleeping time/min
Liver injury control			
CCl ₄	113±14	142±52	—
TAA	—	—	207±13
Blu/mg·kg ⁻¹			
0.65	48±16***	118±25***	158±11***
3.25	23±3***	101±22***	123±27***
Saline 32 ml·kg ⁻¹	24±8***	94±18***	98±32***

对 CCl₄肝损伤小鼠戊巴比妥钠引起睡眠时间的影响 小鼠40只, 体重18.7±1.2 g, ♀♂

各半, 分成4组. 正常组 ip 等剂量 NS. 其他组 ip 5% CCl₄的花生油 32 ml·kg⁻¹, ig CCl₄ 12 h 后, 肝损伤对照 ip NS 32 ml·kg⁻¹, 给药组分别 ip Blu 0.65和3.25 mg·kg⁻¹. 给药4 h 后, 全部 ip 戊巴比妥钠 50 mg·kg⁻¹, 记录小鼠身体翻正反射消失至恢复时间⁽⁵⁾.

结果见 Tab 2. 与 CCl₄肝损伤对照组比较, Blu ip 0.65和3.25 mg·kg⁻¹均使睡眠时间明显缩短(P<0.01).

DISCUSSION

试验证明 Blu ip 后使 CCl₄和 TAA 肝损伤动物血清 AAT 明显下降, 组织学观察到 Blu 可使 CCl₄肝损伤大鼠肝小叶中心静脉周围细胞肿大、细胞轮廓不清、肝窦变窄等病理变化改善, 提示 Blu 有降酶作用, 其作用可能与 Blu 保护肝细胞, 防止肝损伤有关.

Blu 对肝脏脂质代谢也有影响, Blu 使肝糖原含量增加, 从而抑制了脂肪大量进入肝脏. Blu 治疗组血清 TG, β-脂蛋白高于损伤组, 而肝 TG 含量则低于肝损伤对照组. 提示 Blu 可促进 TG 从肝脏运输入血液, 减少脂质在肝脏中积蓄, 形成肝脂质化. 从肝整体来看, 急性肝损伤对照组肝体积增大, 肝重占体重%也增大, 而 Blu 治疗组均为减轻, 提示 Blu 具有减轻肝脂变和肿大作用.

肝损作用后其解毒代谢能力会减弱; 戊巴

比妥钠是主要在肝脏代谢失活的物质, 肝损伤后其分解失活时间会延长, 引起小鼠睡眠时间相应延长, 实验证明 Blu 缩短肝损伤小鼠戊巴比妥的睡眠时间, 提示 Blu 能提高肝脏的解毒能力.

试验表明 Blu 具护肝作用, 其作用可能是通过保护肝细胞免受损伤, 抑制脂质在肝脏积蓄提高肝脏解毒能力有关. Blu 的抗肝损伤机制尚待研究.

REFERENCES

- 1 Lin YC, Long KH, Deng YJ. Studies on chemical constituents of the Chinese medicinal plant *Blumea balsamifera*. *Sci Natur Univ Sunyatseni* 1988; 27 : 77-80.
- 2 Xu SB, Chen WF, Lin YC, Long KH. Studies on the pharmacology activities of TDF. *Acta Sci Natur Univ Sunyatseni* 1990; 29 : 112-20.
- 3 Xu SB, Chen WF, Pan WB, Lin YC, Long KH. Studies on the radiation protection and anti-oxidation of TDF. *Acta Sci Natur Univ Sunyatseni* 1990; 29 : 121-7.
- 4 Liu GT, Wang GF, Wei HL, Bao TT, Song ZY. A comparison of the protective actions of biphenyl dimethyl-dicarboxylate, *trans*-stilbene, alcoholic extracts *Fructus Schizandrae*, and anoderma against experimental liver injury in mice. *Acta Pharm Sin* 1979; 14 : 598-604.
- 5 Liu GT. From the study of *Fructus Schizandrae* to the discovery of biphenyl dimethyl-dicarboxylate. *Acta Pharm Sin* 1983; 18 : 714-20.
- 6 Vies J van der. Two methods for the determination of glycogen in liver. *Biochem J* 1954; 57 : 410-6.