

## 去羟栀子甙对大鼠急性黄疸的防治作用

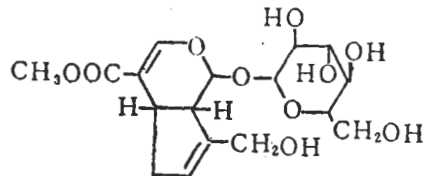
郑若玄、陈逸诗、戴庄国汾、张雄谋 (香港中文大学中药研究中心, 香港)

**提要** 去羟栀子甙是栀子的主要成分之一。本研究用异硫氰酸 $\alpha$ -萘酯 100 mg/kg 动物中毒模型, 证明口服去羟栀子甙对急性黄疸肝损伤有良好的防治功效, 能够降低血清胆红素、谷丙转氨酶和谷草转氨酶, 对肝细胞有一定的保护作用。

**关键词** 去羟栀子甙; 1-异硫氰酸- $\alpha$ -萘酯; 栀子; 黄疸; 胆红素; 丙氨酸氨基转移酶; 天冬氨酸氨基转移酶

去羟栀子甙(geniposide)是从茜草科植物栀子(*Gardenia jasminoides* Ellis)提取出来的一种环烯醚萜葡萄糖甙(iridoid glucoside), 其

化学结构<sup>(1,2)</sup>如:



去羟栀子甙有促进胆汁分泌<sup>(3-5)</sup>和致腹泻作用<sup>(6-8)</sup>。治疗黄疸性肝炎的效应, 尚未见报道。我们曾研究栀子的几种不同溶剂提取物对黄疸性肝损伤的保护作用<sup>(9)</sup>, 本文在此基础上进一步探讨去羟栀子甙的疗效。

### 材 料 和 方 法

去羟栀子甙是本实验室从栀子提取的纯结

Tab 1. Effect of geniposide on hyperbilirubinemia, SGPT and SGOT in rats after ANIT poisoning

Dose (mg/kg)	Rats	Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	SGOT (KU)	SGPT (KU)	Liver wt/Body wt (mg/g)	
					SGOT/SGPT	
Normal	4	1.9 $\pm$ 0.5	53 $\pm$ 30	64 $\pm$ 21	0.84 $\pm$ 0.49	39.5 $\pm$ 5.9
0	12	171 $\pm$ 64	1463 $\pm$ 266	1385 $\pm$ 172	1.08 $\pm$ 0.27	38.5 $\pm$ 3.0
28	6	91 $\pm$ 61**	949 $\pm$ 600**	710 $\pm$ 621**	2.15 $\pm$ 1.24**	35.9 $\pm$ 3.3*
70	6	44 $\pm$ 17***	555 $\pm$ 204***	178 $\pm$ 129***	3.25 $\pm$ 1.35***	39.7 $\pm$ 3.9*
140	6	124 $\pm$ 81*	828 $\pm$ 625**	603 $\pm$ 539***	1.61 $\pm$ 0.96*	44.7 $\pm$ 4.3**
280	3	86 $\pm$ 10**	1075 $\pm$ 311**	1210 $\pm$ 324*	0.89 $\pm$ 0.07*	48.3 $\pm$ 3.1***

\* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$ 

晶体<sup>(9)</sup>。梔子购自中国当年产品，植物品种经生药学家鉴定。

**急性黄疸动物模型及实验方法** 大鼠 (Sprague-Dawley),  $\sigma$  体重, 348 $\pm$ SD 46 g。异硫氰酸  $\alpha$ -萘酯 ( $\alpha$ -naphthylisothiocyanate, Aldrich Chem Co, USA, ANIT) 溶于橄榄油 (2.5% w/v) 中, 一次 ig 中毒剂量为 100 mg/kg。

去羟梔子甙用 28, 70, 140 和 280 mg/kg, 在 ANIT 中毒前一天服 2 次, 中毒后 6 h 服 1 次, d 2 服 2 次, 在 ANIT 中毒后 48 h 用乙醚麻醉, 心脏抽血。对照组大鼠同时 ig 2.5 ml 蒸馏水, 实验结果进行  $t$  测验, 病理数据的显著性分析用秩和检验法。

## 结 果

实验结果如表 1, 去羟梔子甙 28 mg/kg 对降低血清胆红素、SGPT 和 SGOT 作用均甚显著 ( $p < 0.05$ )。70 mg/kg 组的血清三项指标, 均有非常显著 ( $p < 0.01$ ) 的下降, 和对照组比较, 血清胆红素降低 74%, SGPT 降低 87%, SGOT 降低 62%。140 mg/kg 组的胆红素没有明显减少, 而 SGPT 和 SGOT 则显著降低, 280 mg/kg 组的胆红素和 SGOT 有显著降低, 而 SGPT 则无明显变化。140 和 280 mg/kg 两组的肝重都显著增加, SGOT/SGPT 比值, 28 和 70 mg/kg 两组分别有显著和非常显著增加;

Tab 2. Hepatopathological changes in rats treated with various doses of geniposide after ANIT poisoning

Dose (mg/kg)	Rats	Focal necrosis <sup>2)</sup>					p	Periductal inflammation <sup>2)</sup>					p	Piecemeal necrosis <sup>2)</sup>					p
		-	+	++	+++	++++		-	+	++	+++	++++		-	+	++	+++	++++	
0	12	0	7	2	0	3		0	0	8	4		0	0	4	8			
28	6	4	2	0	0	0	<0.01	0	2	3	1	>0.05	1	2	2	1	<0.01		
70	6	5	1	0	0	0	<0.01	0	6	0	0	<0.01	0	4	2	0	<0.01		
140	6	3	1	1	0	1	>0.05	0	1	4	1	>0.05	0	1	2	3	>0.05		
280	3	0	0	0	1	2	>0.05	0	0	0	3	>0.05	0	0	0	3	>0.05		

<sup>1)</sup>The rank of focal necrosis in 64-mm<sup>2</sup> sections was assigned as - normal, + 1~4, ++ 5~8, +++ 9~12, ++++ >12.

<sup>2)</sup>Rank sum tests were used: - normal, + mild, ++ moderate, +++ severe,

140 和 280 mg/kg 两组的 SGOT/SGPT 比值无显著性差异。

肝组织的病理学观察(表 2)表明, 28 mg/kg 组的肝细胞坏死病灶数和片状坏死均显著减少; 70 mg/kg 组的坏死病灶数、胆管周围炎和片状坏死, 都明显减轻。以上两组的肝细胞嗜酸性变以及炎症细胞, 都有不同程度的减少(图 1, A, B 见图版 3)。140 mg/kg 剂量组的肝细胞损伤, 有的较轻微, 有的非常严重。损伤严重的肝组织呈现门管区之间的桥连坏死(bridging necrosis), 大量炎症细胞侵入, 部分肝细胞肿胀、嗜酸性变、细胞核固缩或消失(图 1, C)。这种严重的肝细胞损伤, 在 280 mg/kg 组的大鼠肝组织中普遍发生。

## 讨 论

ANIT 一次大剂量中毒, 使血清胆红素急剧升高至正常水平近 100 倍, SGPT 和 SGOT 升高至 20 倍以上, 在如此严重肝功能损伤的情况下, 去羟栀子甙可使上述血清指标有非常显著的降低, 而且肝细胞损伤也有一定程度的减轻。前文曾发现<sup>(9)</sup>, 凡含有去羟栀子甙的栀子提取物, 都能使 ANIT 中毒后大鼠的血清胆红素和转氨酶显著降低。从上述各项结果可知, 去羟栀子甙可能是栀子改善肝功能的主要成分。至于这些功效, 是由于去羟栀子甙直接保护了肝细胞, 还是它在机体内与 ANIT 的有毒代谢产物起作用从而减轻了 ANIT 的毒性, 尚有待证明。

实验表明, 去羟栀子甙的作用与剂量有关, 口服剂量 28 mg/kg 便有显著的防治作用, 而最佳效应剂量是 70 mg/kg, 当剂量高达 280 mg/kg 时便明显出现对肝脏的毒性作用。

药理学研究证明, 去羟栀子甙的利胆作用<sup>(4)</sup>和致泻作用<sup>(8)</sup>是由于它经口服之后, 在小肠内水解成格尼泊素(genipin)所引起的结果,

至于本报告证明去羟栀子甙对改善肝功能有显著性效果, 究竟是由于去羟栀子甙本身还是其水解产物格尼泊素的效应, 有待研究。

在本研究中, 观察到实验组的 SGOT/SGPT 比值比对照组的大, 这种现象我们在另一报告<sup>(9)</sup>中亦观察到, 至于它的变化机理尚不了解。据报道, 肝细胞的 SGOT 约有 80% 存在于线粒体内, 而 GOTm 是和线粒体紧密结合着的<sup>(10)</sup>。GPT 则只存在于肝细胞质内, 当肝细胞严重损伤时, 线粒体遭到破坏, GOTm 释放至血液中<sup>(11)</sup>。大鼠在 ANIT 中毒后 48 h, 肝细胞线粒体损伤最明显, 多种血清酶和胆红素水平也达到最高值<sup>(12)</sup>。由此可见, 肝细胞线粒体与血清转氨酶的变化有着密切的关系。本实验所观察到的防治作用较好的实验组, 其 SGOT/SGPT 比值较大, 是由于 SGPT 比 SGOT 降低更明显, 其原因可能是线粒体的损伤恢复较慢。

## 参 考 文 献

- 1 Inouye H, Saito S. *Tetrahedron Lett* 1969; 28: 2347
- 2 Endo T, Taguohi H. *Chem Pharm Bull* 1973; 21: 2684
- 3 原田正敏、天明直美、油田正樹、遠藤 徹. *藥学雜誌* 1974; 94: 157
- 4 Aburada M, Takeda S, Shibata Y, Harada M. *J Pharmacobio dyn* 1978; 1: 81
- 5 Arys VP. *Drugs Future* 1978; 3: 65 1
- 6 Yamauchi K, Sakuragi R, Kuwano S, Inouye H. *Planta Med* 1974; 25: 219
- 7 Inouye H, Takeda Y, Uobe K, Yamauchi K, Yabuuchi N, Kuwano S. *Ibid* 1974; 25: 285
- 8 Yamauchi K, Fujimoto N, Kuwano S, Inouye H, Inoue K. *Ibid* 1976; 30: 39
- 9 郑若玄、陈逸诗、庄国汾、张雄谋. *中西医结合杂志* 1985; 5: 356
- 10 Miyaki S. *Acta Med Okayama* 1979; 33: 287
- 11 Gitlin N. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 2
- 12 Schaffner F, Scharnbeck HH, Hutterer F, Denk H, Greim HA, Popper H. *Lab Invest* 1973; 28: 321

## EFFECT OF GENIPOSIDE ON ACUTE JAUNDICE IN RATS CAUSED BY ANIT POISONING

Y Y CHENG, Y S CHAN, K F CHOANG TAI, H M CHANG

(*Chinese Medicinal Material Research Centre, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong*)

**ABSTRACT** Geniposide is the main iridoid glucoside extracted from the dried fruits of *Gardenia jasminoides*. The effects of geniposide on acute jaundice in rats caused by ig heavy dose (100 mg/kg) of  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT) were examined. The results demonstrated that geniposide lowered significantly the serum bilirubin, GPT and GOT previously elevated by the hepatotoxin. In addition, histopathological findings showed that geniposide also had a protective effect

on hepatic parenchymal cells. The best dosage of geniposide for healing was 70 mg/kg, while heavier doses of geniposide caused an irreversible liver damage on the acute-poisoned rats.

**KEY WORDS** geniposide; 1-naphthylisothio-cyanate; *Gardenia jasminoides*; jaundice; bili-rubin; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase

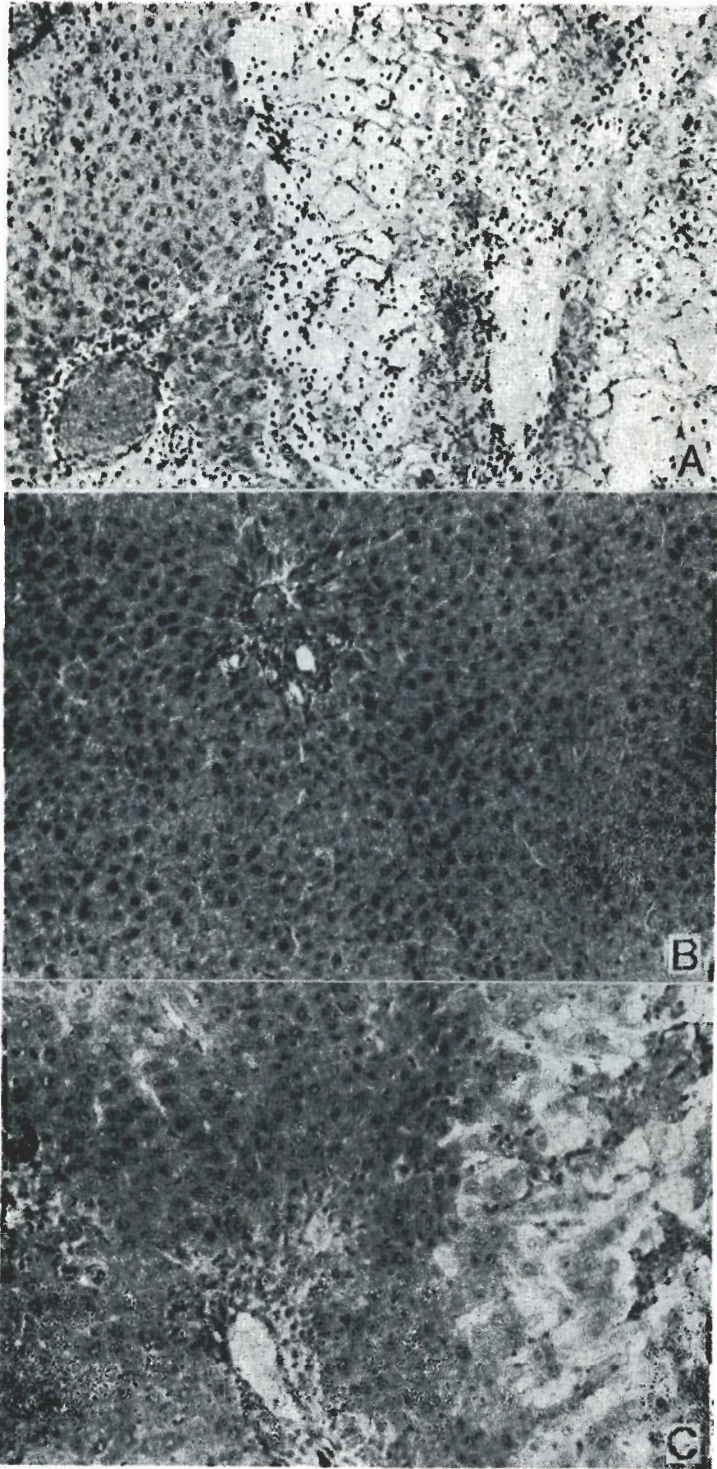


Fig 1. Liver of rat after ANIT poisoning. HE  $\times 200$ . A) Control. Many hepatocytes showed ballooning degeneration and lytic necrosis. Numerous inflammatory cells were present in necrotic zone. B) Treated with geniposide 70 mg/kg. The hepatocytes had no recognizable damages. C) Treated with geniposide 140 mg/kg. The portal tract was infiltrated with inflammatory cells. In the right part of the figure, many liver cells were swollen, and liver-cell plates were irregular.

(See p 71)