

四季菜护肝研究

浙江医学研究院药物研究所 王茂山 范华芬 许衡钧

龚维桂 刘雪莉 庄元忠*

四季菜(*Artemisia lectiflora* Wallex DC)系菊科蒿属多年生草本植物,别名大力王、鸭脚艾、阴毒草等。分布我省各地及我国华东、中南、西南等地。性辛、味甘平,具祛风止咳、活血散瘀、理气消肿之功效。民间用来治疗头痛、咳嗽、泄泻、便血、尿血、月经不调、产后腹痛、阴疽肿痛、慢性肝炎、跌打损伤、汤火伤等^[1,2]。全草含黄酮甙、酚类、挥发油、氨基酸、有机酸及醣类等。文献报道从其茎和叶分离得脱肠草素(Herniarin)、香豆精(Coumarin),具抗菌^[3]、抗霉^[4]、解痉、利尿^[5]等作用。其中脱肠草素对CCl₄所致小鼠实验性肝损伤有明显保护作用^[6]。本文观察了四季菜的护肝功效及毒性,为该药的临床应用提供实验药理学依据。

材 料

四季菜系嵊县新光制药厂提供的四季菜浸膏(每克相当于原生药7.5g)。

实验动物用Wistar系大白鼠及昆明种小白鼠,本院实验动物研究所供应。

用四氯化碳(CCl₄, AR)制造大鼠肝损伤模型,用液体石蜡配成15%的溶液。

方法和结果

一、对CCl₄中毒大鼠肝功能的影响

100—200g健康雄性大鼠49只,随机分成六组,正常对照和肝损伤对照各一组,药物治疗四组。正常对照组常规饲养,不作任何处理。其余五组大鼠于实验第一天以15% CCl₄石蜡液灌胃(2ml/kg),以后每隔三天用CCl₄中毒一次,共三次。首次给CCl₄后6—8h开始给药物治疗组喂药,每天灌胃一次,连续九天,剂量为30、60、90、120g生药/kg。肝损伤对照组灌以相当体积的生理盐水。末次CCl₄中毒后全部实验大鼠禁食,16h后断头取血,按改良穆氏法测血清谷丙转氨酶(SGPT)^[7],立即解剖,观察肝脏形态并称其湿重,结果见下表

表 四季菜对CCl₄中毒大鼠肝功能的影响

分 组	动 物 数 (只)	四 季 菜 剂 量 (g/kg)	肝重(g/100g体重) ($\bar{x} \pm SD$)	SGPT	
				($\bar{x} \pm SD$)	t 测 验
肝损伤对照	10	—	4.22 ± 0.37	134.4 ± 44.4	—
肝损伤四季菜治疗	9	30	4.28 ± 0.66	92.5 ± 58.7	P = 0.1
"	9	60	4.07 ± 0.40	56.5 ± 42.6	P < 0.005
"	8	90	3.80 ± 0.32*	30.6 ± 17.0	P < 0.001
"	8	120	3.93 ± 0.51	28.5 ± 11.2	P < 0.001
正常对照	5	—	3.44 ± 0.12	20.2 ± 3.8	—

* 与肝损伤对照组比较, P < 0.025

* 本院技术服务所电镜室

本表可见,四季菜剂量30g/kg时,CCl₄中毒大鼠的SGPT比未喂四季菜的肝损伤对照组有所降低,但经统计学处理,其差异无显著意义。但剂量达60g/kg时,即能显著降低CCl₄中毒大鼠的SGPT,经统计学处理,与肝损伤对照组的差异有非常显著意义($P<0.005$),肝脏重量也比肝损伤对照组轻。剂量达90、120g/kg时,药物治疗组SGPT几乎接近正常对照组,肝重减轻也更明显,其中90g/kg剂量组的肝重与肝损伤对照组比较,经统计学处理,差异也有显著意义($P<0.025$)。

二、电镜观察

实验大鼠分正常对照、肝损伤对照及四季菜治疗(60、90g生药/kg二个剂量)等四组,给药途径、剂量、时间同前。全部实验大鼠在实验结束同一天断头处死,迅速切取肝组织1mm³,25%戊二醛固定,0.1M磷酸缓冲液冲洗,1%锇酸固定1.5h,丙酮梯度脱水,Epon812环氧树脂包埋,LKB880Ⅲ型切片机切片,H-600透射电镜下观察。正常对照组大鼠肝细胞核大而清晰,可见线粒体、内质网等细胞器,肝糖元颗粒较多(图1)。肝损伤对照组大鼠肝细胞形态结构发生严重变化,细胞内被大小不等的脂肪滴占据,糖元颗粒消失,空泡变性严重,线粒体内基质密度增加,嵴消失,甚至线粒体消失;内质网扩张,多聚核糖体从内质网膜表面脱落,有的肝细胞坏死(图2)。四季菜治疗组各鼠肝细胞形态结构变化程度减轻,脂肪滴明显减少,空泡变性少见,线粒体形态趋向正常,少数可见嵴,内质网和糖元颗粒也开始出现。证实了四季菜对受损伤肝细胞确有明显的保护作用(图3、4)。

三、急性毒性试验

体重18—22g健康小鼠70只,雌雄各半,随机分成7组,按体重灌胃一次,连续观察72h,记录各组死亡数,按改良寇氏法求得

四季菜LD₅₀为156.6g/kg(95%可信限为137.6及178.1g/kg)。

四、亚急性毒性试验

体重150—180g健康大鼠57只,雌雄各半,随机均分成三组,设对照一组,四季菜20、120g/kg两个剂量组。药物拌于米饭中由大鼠自由进食,每日一次,对照组给不加药物的米饭。连续三个月。给药前及给药后每隔15天称体重一次,每隔一月自尾静脉采血测血清谷丙转氨酶、尿素氮、血红蛋白、白细胞计数,并做心电图。给药三个月后断头处死全部实验大鼠,肉眼观察各脏器形态,并取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺称湿重,10%福尔马林固定后石蜡切片,H.E染色镜检。结果除大剂量组大鼠在给药初期食欲一度稍有下降外,对各组大鼠的体重增长、活动情况均未见明显影响,肝、肾功能、血象、心电图及各脏器重量未发现明显改变,组织形态观察也表明未引起大鼠心、肝、脾、肺、肾、肾上腺的明显病理变化。

讨 论

本文用CCl₄造成大鼠急性实验性肝细胞损伤,以四季菜治疗。剂量达60g/kg时,已能显著降低CCl₄中毒大鼠的SGPT,随着药物剂量的递增,降酶效果亦随之增加。CCl₄中毒后,大鼠肝脏严重肿胀,重量均较正常大鼠显著增加,色泽苍白;而90和120g/kg剂量组大鼠肝脏肿胀程度明显地较肝损伤对照组轻,重量显著减轻,色泽略呈鲜红,几乎接近正常对照组。可见四季菜对CCl₄所致大鼠肝细胞损伤有一定的治疗作用。

据CCl₄致肝细胞损伤的机理^[8],CCl₄在肝细胞内形成自由基(CCl₃·),其过氧化作用破坏了膜系统的通透性,进而造成整个肝细胞的病理性改变,胞浆内某些酶大量外溢,致使血液中这些酶活力异常升高。四季菜对CCl₄所致肝细胞损伤的大鼠能明显地降低其

血清谷丙转氨酶,减轻肝脏重量,改善肝脏外观,说明它能修复被 CCl_4 损伤了的肝细胞。这个结论也为电镜观察结果所证实。

毒性试验表明该药毒性低,适宜于临床应用。



图(1) 正常对照(15000 $\times$)

图(2) 肝损伤对照12000 $\times$)

图(3) 四季菜60g/kg治疗(12000 $\times$)

图(4) 四季菜90g/kg治疗(15000 $\times$)

参 考 文 献

- [1] 《浙江药用植物志》编写组: 浙江药用植物志, 下册, 1307页, 浙江科学技术出版社, 杭州, 1980
- [2] 江苏新医学院: 中药大辞典, 下册, 1844 页, 上海人民出版社, 上海, 1977
- [3] CA, 56, 1835 b

- [4] CA, 52, 1352 f
- [5] CA, 61, 3570 d
- [6] 冯珍等, 中草药通讯, (7)15, 1981
- [7] 上海市立医学化验所: 实用临床检验, 第一版, 396页, 上海科学技术出版社, 上海, 1965
- [8] Recknagel RO: Pharmacol Rew 19(2)145, 1967