

# 沙棘籽油的保肝作用及其作用机理初探

程体娟 卜积康 武莉薇 马征蓉 曹中吉(兰州医学院 730000)

李天健(甘肃省计算中心 兰州 730030)

**提要** 沙棘籽油能明显对抗小鼠和大鼠化学性肝损伤( $\text{CCl}_4$ 、扑热息痛和乙醇)所致肝MDA的升高,并能降低SGPT和SGOT活力,阻止扑热息痛中毒小鼠肝GSH的耗竭。光镜和电镜检查均证实籽油能使大鼠肝损伤明显减轻。

**关键词** 沙棘籽油 丙二醛(MDA) SGPT 谷胱甘肽(GSH) 粗面内质网(RER)

沙棘籽油能治疗多种疾病,前苏联及国内赵天德等曾对沙棘籽油的保肝作用进行过某些研究<sup>[1,2]</sup>。为深入研究其保肝作用及作用机理,本文采用 $\text{CCl}_4$ 、扑热息痛(AAP)和乙醇诱发大鼠和小鼠肝损伤的三种病理模型,以SGPT、丙二醛(MDA)等多种生化指标以及肝脏形态学改变(光镜和电镜)为研究内容,探讨沙棘籽油对肝损伤的影响及其作用机理。

## 材 料

**药品** 沙棘籽油系从甘肃渭源产中国沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. (西北师范大学廉永善教授鉴定)的种籽中提取,由兰州制药厂提供,临用前用吐温-80配成25%的乳剂备用。联苯双酯(浙江新昌制药厂产品,批号861229),配成1%乳剂使用。

**动物** 昆明种♂小鼠,18~22g;Wistar大鼠,150~240g,均由本院实验动物中心提供。

## 方法与结果

### 一、沙棘籽油对 $\text{CCl}_4$ 诱发小鼠和大鼠肝损伤的影响

1. 将小鼠随机分4组:生理盐水(NS)组, $\text{CCl}_4$ 组,籽油大、小剂量组。籽油和生理盐水ig,0.1% $\text{CCl}_4$ 玉米油ip,剂量见表1。小鼠给药1d,共2次,间隔8h,末次给药24h后除NS组外均ip0.1% $\text{CCl}_4$ 玉米油溶液10ml/kg,禁食16h后摘眼球取血。赖氏法测SGPT<sup>[3]</sup>,取肝组织制备肝匀浆,测定MDA的OD值<sup>[4]</sup>,以四乙氧基丙烷为标准,计算每克肝组织MDA的生成量。SGPT活力单位用南海0520计算机拟合抛物线回归方程,然后将所测样品OD值输入计算机求得。

结果如表1所示。4.75,2.38g/kg籽油对 $\text{CCl}_4$ 所致肝损伤MDA的升高均有明显抑制作用,4.75g/kg籽油还能使SGPT活力降低。

表1 籽油对 CCl<sub>4</sub> 所致小鼠肝损伤 SGPT 活力和肝 MDA 含量的影响

组别	剂量 g/kg	SGPT × 16.67nmol · s <sup>-1</sup> /L	MDA nmol/g 肝
NS	0.5ml/只	56.10 ± 20.40	318.7 ± 23.4
CCl <sub>4</sub>	0.01	220.00 ± 122.00	416.5 ± 27.4
籽油	4.75	43.50 ± 10.00 <sup>2)</sup>	311.0 ± 19.9 <sup>2)</sup>
	2.38	184.00 ± 35.4	279.3 ± 37.6 <sup>2)</sup>

注:① $\bar{x} \pm SD$  ②n=10 ③与模型组比较 <sup>1)</sup>P<0.05  
<sup>2)</sup>P<0.01(下同)

2. 大鼠分 3 组: NS, CCl<sub>4</sub> 和籽油组。均 ig 给药, 剂量见表 2。连续给药 3d, 每天 2 次, 末次给药 24h 后除 NS 组外均 ig 25% CCl<sub>4</sub> 玉米油溶液

表2 籽油对 CCl<sub>4</sub> 所致大鼠肝损伤 SGPT, SGOT 活力和肝 MDA, TG 含量的影响

组别	剂量 g/kg	SGPT × 16.67nmol · s <sup>-1</sup> /L	SGOT × 16.67nmol · s <sup>-1</sup> /L	MDA nmol/g 肝	TG mg/g 肝
NS	1.00ml/只	19.20 ± 7.51	176.70 ± 70.96	213.3 ± 19.9	8.61 ± 1.84
CCl <sub>4</sub>	0.50	171.05 ± 66.32	291.24 ± 84.44	289.5 ± 21.3	21.43 ± 7.64
籽油	9.50	88.00 ± 76.06 <sup>1)</sup>	84.38 ± 24.22 <sup>2)</sup>	218.9 ± 21.5 <sup>2)</sup>	19.24 ± 8.68

注: n=8

0.2ml/100g。股静脉取血, 赖氏法测 SGPT 和 SGOT, 取肝测 MDA, 乙酰丙酮显色法测甘油三酯(TG), 同时取肝右叶固定、切片、进行组织形态学观察(光镜和电镜)。

结果见表 2。由表 2 可见, 籽油能明显对抗 CCl<sub>4</sub> 所致肝损伤大鼠 SGPT, SGOT 和肝 MDA 的升高。

大鼠肝脏组织形态学观察, 光镜见, CCl<sub>4</sub> 组大鼠肝小叶 I, II 带的肝细胞呈重度脂肪变性, 肝细胞胞浆内被大小不等的脂滴占据(图 1)。小灶性坏死数目多, 范围广。籽油组肝细胞脂滴比 CCl<sub>4</sub> 组分布范围小, 脂变程度轻(图 2)。

电镜可见 CCl<sub>4</sub> 组大鼠肝细胞粗面内质网

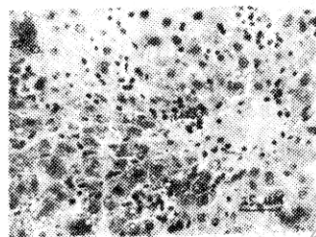


图1 CCl<sub>4</sub> 组  
示肝重度脂肪变性 HE

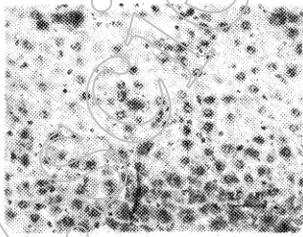


图2 籽油组  
示肝轻度脂肪变性 HE

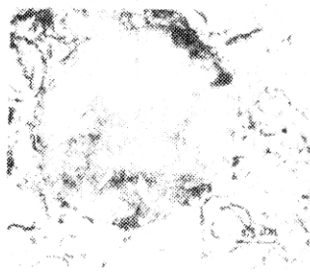


图3 CCl<sub>4</sub> 组  
示肝细胞线粒体嵴断裂,  
嵴内间隙扩张, RER 重  
度扩张 TEM

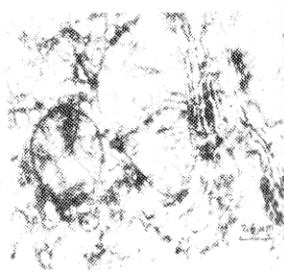


图4 籽油组  
示肝细胞线粒体恢复正常,  
RER 扩张, 脱粒较 CCl<sub>4</sub> 组  
轻, 脂滴减少 TEM

(RER)呈不同程度扩张、脱粒, 线粒体呈不同程度的嵴内间隙肿胀, 基质电子密度增高, 个别大鼠肝细胞线粒体的嵴内间隙扩张严重、甚至嵴断裂(图 3)。细胞核质溶解、核周间隙扩张。籽油组大鼠肝细胞 RER 扩张、脱粒程度较 CCl<sub>4</sub> 组轻, 线粒体的改变也较 CCl<sub>4</sub> 组轻, 细胞核基本恢复正常, 脂滴较 CCl<sub>4</sub> 组明显减少(图 4)。

## 二、沙棘籽油对乙醇诱发小鼠肝损伤的影响

将小鼠随机分为 6 组: NS 组, 乙醇组, 溶剂对照(吐温-80)组, 阳性对照(联苯双脂)组和籽油大、小剂量组。剂量见表 3。小鼠连续给药 2d, 每天 2 次, 间隔 8h, 末次给药禁食 4h 后除 NS

组外均 ig50% 乙醇 0.15ml/10g, 继续禁食 12h, 摘眼球取血, 取肝, 测定指标及方法同上。

结果如表 3 所示。联苯双酯(0.2g/kg)和籽油(4.75, 2.38 g/kg)对乙醇诱发肝 MDA 的升高均有明显抑制作用, 且籽油比联苯双酯降 MDA 的作用强, 但对 SGPT 均无明显影响。

表 3 籽油对乙醇所致小鼠肝损伤 SGPT 活力和肝 MDA 含量的影响

组别	小鼠 剂量		SGPT	MDA
	数	g/kg	$\times 16.67 \text{nmol} \cdot \text{s}^{-1} / \text{L}$	nmol/g 肝
NS	10	0.5ml/只	42.50 ± 5.87	319.2 ± 23.4
乙醇	7	7.5	47.20 ± 13.60	401.4 ± 111.1
吐温-80	7	1.0	51.78 ± 16.30	337.7 ± 61.3
联苯双酯	9	0.2	36.20 ± 18.80	308.3 ± 68.6 <sup>1)</sup>
籽油	9	4.75	49.30 ± 24.40	262.3 ± 35.7 <sup>2)</sup>
	9	2.38	47.40 ± 18.60	281.3 ± 29.6 <sup>2)</sup>

### 三、籽油对 AAP 所诱发肝损伤的影响

1. 对 SGPT 和肝 MDA 的影响 小鼠分为 3 组: AAP 和籽油大、小剂量组。籽油 ig, AAPip, 剂量见表 4。小鼠连续给药 3d, 每天 2 次, 末次给药后 24h 各组均 ipAAP 0.15g/kg, 禁食 16h, 取血和肝, 测定 SGPT 活力和肝 MDA 含量。

结果如表 4 所示。籽油 4.75 和 2.38g/kg 均能降低肝 MDA 含量、籽油 4.75g/kg 还能降低 SGPT 活力。

表 4 籽油对 AAP 所致小鼠肝损伤 SGPT 活力和肝 MDA 含量的影响

组别	剂量	SGPT	MDA
	g /kg	$\times 16.67 \text{nmol} \cdot \text{s}^{-1} / \text{L}$	nmol/g 肝
AAP	0.15	59.10 ± 39.10	402.5 ± 30.0
籽油	4.75	21.85 ± 32.30 <sup>2)</sup>	274.5 ± 44.7 <sup>2)</sup>
	2.38	67.60 ± 72.10	275.2 ± 38.0 <sup>2)</sup>

2. 对肝脏 GSH 含量的影响 小鼠分 3 组: NS, AAP 和籽油组。NS 和 AAP 组小鼠均 ig NS 0.5ml/只, 籽油组 ig 籽油 4.75g/kg, 给药 1d, 共 2 次, 于末次给药 22h 后, 除 NS 组外, 余两组均 ip AAP 0.17g/kg, 小鼠断头处死, 取肝测定 GSH 含量<sup>[5]</sup>。

结果表明 NS, AAP 和籽油组小鼠肝 GSH 含量分别为  $3.17 \pm 0.38$ ,  $0.62 \pm 0.11$  和  $0.93 \pm$

$0.24 \text{nmol/g}$  肝, 籽油组肝 GSH 含量明显高于 AAP 组 ( $P < 0.01$ )。AAP 组 GSH 含量明显低于 NS 组 ( $P < 0.01$ )。

## 讨 论

目前对  $\text{CCl}_4$  和乙醇引起肝损伤机理的研究, 多认为与脂质过氧化有关。文献报道生物膜和亚细胞器是脂质氧化的主要部位<sup>[6]</sup>。本实验电镜观察结果表明  $\text{CCl}_4$  中毒可使大鼠肝细胞 RER 扩张、脱粒, 线粒体肿胀, 而籽油组上述病变明显减轻。结果提示在  $\text{CCl}_4$  作用下, 大鼠肝细胞亚细胞结构的膜可能发生过氧化, 而且实验又测得  $\text{CCl}_4$  组大鼠 MDA 含量增高, 籽油组肝 MDA 含量明显下降, 生化改变与形态改变相吻合。本实验结果还表明沙棘籽油能使  $\text{CCl}_4$  中毒的大鼠和小鼠 SGPT 和 SGOT 活力降低, 并能对抗肝 MDA 的升高, 说明籽油可能是对抗  $\cdot \text{CCl}_3$  自由基的攻击, 保护肝细胞膜而使 SGPT 和 SGOT 活力下降。

丙二醛是脂质过氧化产物, 籽油能明显对抗  $\text{CCl}_4$ , AAP 和乙醇所致肝损伤 MDA 的升高, 提示其保肝作用可能是通过抗脂质过氧化来实现的。这与籽油含大量维生素 E (100~120mg/100g 籽油) 可能有关。此外芮立新等的实验也证实沙棘油对豚鼠红细胞膜有抗脂质过氧化作用。本文结果与之吻合, 这也是沙棘籽油具有抗脂质过氧化作用的又一佐证。

大剂量 AAP 形成的毒性产物太多, 肝脏内 GSH 被耗竭, 便与肝细胞蛋白质共价结合, 从而引起肝细胞坏死<sup>[7]</sup>。本实验结果表明籽油可提高 AAP 中毒小鼠肝 GSH 含量, 提示籽油能阻止 AAP 引起的 GSH 耗竭, 因而可防止肝细胞坏死。

综上所述, 沙棘籽油对  $\text{CCl}_4$ , 乙醇和 AAP 所致肝损伤均有保护作用。其保肝作用机理可能与抗脂质过氧化, 阻止 AAP 引起的 GSH 的耗竭有关。此外籽油还能明显减轻大鼠肝细胞 RER 扩张、脱粒和线粒体损伤, 其保肝作用机理是否与促进蛋白质合成、维持线粒体正常结构与功能有关, 有待深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Borshcheva L I. Eksperim Patol Pecheni (Dushanbe) 1978;  
(3) : 146
- [2] 赵天德等. 中草药 1987;18(11) : 22
- [3] 湖南医学院第二附属医院检验科. 临床生化检验. 长沙:  
湖南科技出版社, 1983 : 253

[4] Riely C A et al. Science 1974;183 : 208

[5] Gilbert Mudge W et al. J Pharmacol Exp Ther 1978;206 :  
218

[6] Freeman B A et al. Lab Invest 1982;47 : 412

[7] 李寿祺等. 卫生毒理学基本原理和方法. 成都:四川科学技术出版社, 1987 : 246

1993年4月19日收稿